

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ  
ІНСТИТУТ ФІЗІОЛОГІЇ імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ  
ЗАТ"УКРПРОФОЗДОРОВНИЦЯ"  
АСОЦІАЦІЯ УЧЕНИХ м. ТРУСКАВЦЯ**

**БАЛЬНЕОКАРДІОАНГІОЛОГІЯ.  
ВПЛИВ БАЛЬНЕОТЕРАПІЇ НА КУРОРТІ ТРУСКАВЕЦЬ НА  
СЕРЦЕВО-СУДИННУ СИСТЕМУ ТА ФІЗИЧНУ ПРАЦЕЗДАТНІСТЬ**

/ За редакцією І.Л. Поповича, С.В. Ружи́ло, С.В. Івасівки, Б.І. Аксентійчука /

**КИЇВ - 2005  
КОМП'ЮТЕРПРЕС**

УДК 615.838(477.8):616.151

Рецензенти: д.м.н., академік НАН України **МОЙБЕНКО О.О.**,

д.м.н., член-кор. НАН України **САГАЧ В.Ф.**,

д.м.н., член-кор. АМН України **КОВАЛЕНКО В.М.**

Автори: **І.Л. ПОПОВИЧ, С.В. РУЖИЛО, С.В. ІВАСІВКА, Б.І. АКСЕНТІЙЧУК, М.М. КОВБАСНЮК, І.С. ФЛЮНТ, Б.Я. ГУЧКО, В.Р. БЛАС, Л.Г. БАРИЛЯК, Л.М. ВЕЛИЧКО, Г.Й. МАТІШИН, В.М. КИЄНКО, Л.Ф. НЕСТЕРОВА, О.В. ШАХБАЗОВА, Г.Є. МОСІЙ**

*Присвячується 60-річчю корифея світової нейрофізіології*

**Олега Олександровича КРИШТАЛЯ**

**БАЛЬНЕОКАРДІОАНГІОЛОГІЯ. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на серцево-судинну систему та фізичну працездатність / За ред. І.Л. Поповича, С.В. Ружилю, С.В. Івасівки, Б.І. Аксентійчука .- К.: Комп'ютерпрес, 2005.- 230 с.**

В монографії відображені результати пріоритетних досліджень трускавецькою науковою школою бальнеології термінових і курсових ефектів бальнеочинників курорту, передовсім біоактивної води Нафтуса, на інтракардіальну, центральну і периферійну гемодинаміку та їх холінергічно-адренергічний, гуморальний і катіонтранспортний механізми. Створено математичну модель прогнозування виявленого спектру гемодинамічних ефектів за низкою початкових гемодинамічних, регуляторних та метаболічних параметрів. Вперше вивчено вегетативно-ендокринні і метаболічні механізми із створенням математичних моделей різноскерованих ефектів бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець на фізичну працездатність різних контингентів хворих. В експерименті на щурах вперше показано, що актотропні ефекти бальнеотерапевтичного комплексу відтворюються головною його компонентою – біоактивною водою Нафтуса. Вперше продемонстровано можливість надійного прогнозування як характеру, так і вираженості актотропного ефекту за низкою початкових параметрів навантажувального тесту, вегетативно-ендокринної регуляції, гемодинаміки та метаболізму, включених в дискримінантні функції та рівняння множинної регресії. Доказана можливість поліпшення актотропних ефектів бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець шляхом доповнення його аеробним тренуванням за модифікованими програмами.

**Ключові слова:** біоактивна вода Нафтуса, курорт Трускавець, серцево-судинна система, електролітний і ліпідний обмін, фізична працездатність, аеробіка.

Книга адресована курортологам, кардіологам, спеціалістам з реабілітації.

Видання рекомендовано до друку Вченою Радою Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України (протокол № 10 від 1 липня 2005 року).

ISBN 966-8846-03-6

© І.Л. Попович, С.В. Ружилю, С.В. Івасівка, Б.І. Аксентійчук та ін, 2005

© Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, 2005

© ЗАТ "Трускавецькурорт", 2005

Підписано до друку 9.10. 2005 р.

Комп'ютерна верстка: Гучко Б.Я.

Друк: МП "Плеяда", свідоцтво № 16-р від 04.02.1994 р.

82200, м. Трускавець Львівської обл., бульвар Ю.Дрогобича, 1

Формат А 4. Папір друк. № 2. Гарнітура Таймс. Друк офсетний.

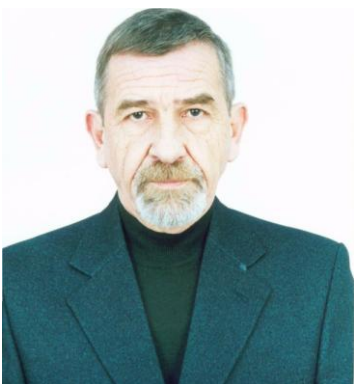
Умов. друк. арк.- 29.7 Наклад 100 прим. Зам. № 423.



**ПОПОВИЧ Ігор Львович**, народився в 1957 р. в с. Шибалин Бережанського району Тернопільської області. В 1979 р. закінчив Тернопільський медичний інститут. В Інституті фізіології ім. О.О. Богомольця працює з 1983 р., пройшовши шлях від старшого лаборанта до провідного наукового співробітника Трускавецького відділу експериментальної бальнеології. Кандидат медичних наук з 1987 р., докторант. Автор 212 публікацій, в тому числі 15 монографій. Голова Ради Асоціації учених м. Трускавця, координатор наукових робіт працівників ЗАТ "Трускавецькурорт". Науковий редактор журналу "Медична гідрологія та реабілітація". Лауреат Премії ім. О.О. Богомольця в галузі фізіології (1997 р.), Премії ім. Т. Торосевича в галузі бальнеології (2000, 2001 рр.).



**РУЖИЛО Софія Василівна**, народилася в 1960 р. в Івано-Франківську. В 1983 р. закінчила Івано-Франківський медичний інститут. З 1984 р. працює лікарем санаторію "Кришталевий палац" курорту Трускавець. В 1992 р. захистила кандидатську дисертацію "Холестеринетическое действие лечебных вод типа "Нафтуса". З 1998 р. - у складі групи клінічної бальнеології та фітотерапії Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця. Старший науковий співробітник, докторант. Автор 55 публікацій, в тому числі 3 монографій.



**ІВАСІВКА Степан Васильович**, народився в 1942 р. в Трускавці. В 1960 р. закінчив Дрогобицький технікум нафти і газу, а в 1971 р. - Львівський медичний інститут. Працював у Централізованій науково-дослідній лабораторії інституту з 1970 по 1977 рр., пройшовши шлях від лаборанта до завідувача. В закладах АН України працює з 1977 р., в Інституті фізіології ім. О.О. Богомольця - з 1982 р., на посаді старшого наукового співробітника, а з 1990 р. - завідувача відділу експериментальної бальнеології. З 1994 р. керує Трускавецькою гідрогеологічною режимно-експлуатаційною станцією ЗАТ "Трускавецькурорт". Кандидат медичних наук з 1974 р., доктор медичних наук - з 1994 р. Автор 177 публікацій, в тому числі 7 монографій. Член Ради Асоціації учених м. Трускавця. Головний редактор журналу "Медична гідрологія та реабілітація". Лауреат Премії ім. О.О. Богомольця в галузі фізіології (1997 р.), Премії ім. Т. Торосевича в галузі бальнеології (2000, 2001 рр.).



**АКСЕНТІЙЧУК Богдан Іванович**, народився в 1949 р. в с. Щитівці Заліщицького району Тернопільської області. В 1977 р. закінчив Тернопільський медичний інститут. На курорті Трускавець працює з 1988 р. З 1994 р. очолює ЗАТ "Трускавецькурорт" та клінічний санаторій "Каштан". Входить до складу групи клінічної бальнеології та фітотерапії в якості старшого наукового співробітника. В 1996 р. захистив кандидатську дисертацію "Моніторинг складу органічних речовин та бальнеоактивності води Нафтуса Трускавецького родовища", а в 2004 - докторську дисертацію "Роль сечової кислоти в реалізації лікувальних ефектів бальнеофакторів курорту Трускавець (клініко-експериментальне дослідження)". Автор 88 публікацій, в тому числі 4 монографій. Заступник Головного редактора журналу "Медична гідрологія та реабілітація".

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ.....	6
ВСТУП (Івасівка С.В.).....	
РОЗДІЛ 1. ЧИННИКИ КУОРТУ ТРУСКАВЕЦЬ ЯК ПОТЕНЦІЙНІ ФАКТОРИ ВПЛИВУ НА ГЕМОДИНАМІКУ (Попович І.Л., Ружи́ло С.В., Івасівка С.В., Аксентійчук Б.І., Гучко Б.Я., Флюнт І.С., Києнко В.М.).....	
1.1. Вплив на гемодинаміку	
1.2. Вплив на нейро-гормональну регуляцію	
1.3. Вплив на електролітний обмін та об'єм циркулюючої крові	
1.4. Вплив на ліпідний обмін	
РОЗДІЛ 2. ФІЗИЧНА ПРАЦЕЗДАТНІСТЬ ЯК ОБ'ЄКТ ВПЛИВУ БАЛЬНЕОТЕРАПІЇ ТА РЕЖИМУ РУХОВОЇ АКТИВНОСТІ (Попович І.Л., Ружи́ло С.В., Києнко В.М., Гучко Б.Я.)	
РОЗДІЛ 3. ПЕРВИННА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ КОНТИНГЕНТІВ ХВОРИХ ШЛЯХОМ ГРУПУВАННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ РІЗНИХ МЕТОДИЧНИХ ПІДХОДІВ (Попович І.Л., Ружи́ло С.В., Києнко В.М., Гучко Б.Я.)	
3.1. Метод гістограмного аналізу	
3.2. Метод кластерного аналізу	
3.3. Метод факторного аналізу	
РОЗДІЛ 4. ВАРІАНТИ ТЕРМІНОВИХ ГЕМОДИНАМІЧНИХ ЕФЕКТІВ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ ТА ЇХ МЕХАНІЗМИ	
4.1. Синхронна реєстрація термінових реакцій інтракардіальної, центральної і периферійної гемодинаміки та з'ясування їх механізмів (Ружи́ло С.В., Попович І.Л., Гучко Б.Я., Білас В.Р.)	
4.2. Механізми термінових ефектів біоактивної води Нафтуса на гемодинаміку печінки і шлунка (Ружи́ло С.В., Попович І.Л.)	
4.3. Термінові ефекти біоактивної води Нафтуса на гемодинаміку передпліччя та їх механізми (Ружи́ло С.В., Попович І.Л., Івасівка С.В.)	
4.4. Модуляція біоактивною водою Нафтуса ендотеліязалежних та ендотелієнезалежних вазомоторних реакцій (Івасівка С.В., Ковбаснюк М.М., Ружи́ло С.В., Попович І.Л.)	
4.5. Роль термінових вазомоторних ефектів біоактивної води Нафтуса у гастро-ренальних функціональних відносинах (Попович І.Л., Івасівка С.В., Флюнт І.С., Ружи́ло С.В.)	
4.6. Термінові ефекти біоактивної води Нафтуса на інтракардіальну гемодинаміку та їх механізми (Ружи́ло С.В., Попович І.Л., Білас В.Р., Гучко Б.Я.)	
4.7. Термінові гемодинамічні ефекти мінорних складників стандартного бальнеотерапевтичного комплексу (Ружи́ло С.В.)	
РОЗДІЛ 5. ВАРІАНТИ КУРСОВИХ ЕФЕКТІВ СТАНДАРТНОГО БАЛЬНЕОТЕРАПЕВТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ КУОРТУ ТРУСКАВЕЦЬ НА СЕРЦЕВО-СУДИННУ СИСТЕМУ ТА МЕХАНІЗМИ ЇЇ РЕГУЛЯЦІЇ	
5.1. Особливості бальнеоефектів у осіб різних вегетативно- гемодинамічних кластерів-типів (Ружи́ло С.В., Флюнт І.С., Нестерова Л.Ф., Шахбазова О.В.)	
5.2. Емпірично виділені типи реакцій центральної гемодинаміки на курс бальнеотерапії (Ружи́ло С.В.)	
5.3. Кластеризація типів курсових бальнеореакцій центральної гемодинаміки (Попович І.Л., Ружи́ло С.В.)	
5.4. Роль вегетативної нервової системи і Na,K-АТФази в механізмах кардіоіотропних ефектів бальнеотерапії (Попович І.Л., Ружи́ло С.В., Білас В.Р.)	
5.5. Роль сечової кислоти в механізмах кардіоіотропних ефектів бальнеотерапії (Попович І.Л., Ружи́ло С.В., Аксентійчук Б.І.)	
5.6. Кластеризація типів ефектів курсу бальнеотерапії на атерогенність плазми (Ружи́ло С.В., Матішин Г.Й., Баріляк Л.Г., Мосій Г.Є)	
5.7. Вплив бальнеотерапії на печінкову гемодинаміку (Ружи́ло С.В.)	
5.8. Вплив бальнеотерапії на ниркову гемодинаміку (Ружи́ло С.В.)	
РОЗДІЛ 6. ВАРІАНТИ ВПЛИВУ КУРСУ БАЛЬНЕОТЕРАПІЇ НА	

## КУРОРТІ ТРУСКАВЕЦЬ НА ФІЗИЧНУ ПРАЦЕЗДАТНІСТЬ ТА

СИСТЕМИ ЇЇ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ (Ружило С.В., Величко Л.М., Попович І.Л., Гучко Б.Я.)

- 6.1. Варіанти актотропних ефектів стандартного бальнеотерапевтичного комплексу
- 6.2. Гемодинамічні детермінатори актотропних ефектів
- 6.3. Вегетативно-ендокринні детермінатори актотропних ефектів
- 6.4. Метаболічні детермінатори актотропних ефектів
- 6.5. Можливості прогнозування характеру актотропного ефекту за початковими параметрами
- 6.6. Експериментальне дослідження впливу режиму рухової активності на холінергічно-адренергічну регуляцію серця
- 6.7. Порівняльні клінічні спостереження за актотропними ефектами двох схем бальнеотерапії у школярів
- 6.8. Порівняльні клінічні спостереження за актотропними ефектами двох схем бальнеотерапії у дорослих пацієнтів

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

ПОДЯКА

**ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ**

LVIDD - кінцеводіастолічний розмір лівого шлуночка

LVPWD - товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолі

IVSTD - товщина міжшлуночкової перемички в діастолі

LVIDS - товщина міжшлуночкової перемички в систолі

ET - час вигнання крові

F - частота серцевого ритму

Ps - систолічний артеріальний тиск

Pd - діастолічний артеріальний тиск

EDV (КДО) - кінцеводіастолічний об'єм

ESV (КСО) - кінцевосистолічний об'єм

SV (УО) - ударний об'єм

EF (ФВ) - фракція вигнання

Pm - середньодинамічний тиск

CO - серцевий викид

GPRV (ЗПОС) - загальний периферійний опір судин

VVE (ОШВ) - об'ємна швидкість вигнання

N (ПЛШ) - потужність лівого шлуночка

УРС - ударна робота серця

ХРС - хвилинна робота серця

ХОК - хвилинний об'єм крові

S - площа тіла

ICS - індекс контрактильної активності Sagawa

Ю - індекс Оріе

ІК - індекс Кердо

ICRP - індекс контрактильної активності Ружило-

Поповича

БАВН - біоактивна вода Нафтуса

А - вік

Н - зріст

М - маса

ССВН - середня статево-вікова норма

С - тривалість серцевого циклу.

Мо - мода

АМо - амплітуда моди

ΔX - варіаційний розмах

IVB - індекс вегетативного балансу

ІН - індекс напруження Баєвського

17-ОКС - 17-оксикортикостероїди

17-КС - 17-кетостероїди

ХС ЛП ДНЩ - холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності

ХС ЛП НЩ - холестерин ліпопротеїдів низької щільності

ХС ЛП ВЩ - холестерин ліпопротеїдів високої щільності

КАГК - коефіцієнт атерогенності Клімова

ІТСНTR-1(2) - індекси тахікардійно-гіпертензивної реакції після першого (1) та другого (2) велоергометричного навантаження

ІТСR-1 - індекс тахікардійної реакції після першого (1) навантаження

PWC - фізична працездатність

VO<sub>2max</sub> - максимальне поглинання кисню

НЦД - нейроциркуляторна дистонія

ОГТТ - оральний глюкозотолерантний тест

ΔS - ступінь вкорочення передньо-заднього розміру лівого шлуночка

MVCF - швидкість циркулярного вкорочення волокон міокарда

δm - меридіональне кінцевосистолічне внутрішньоміокардіальне напруження (I варіант)

LVPWS - товщина задньої стінки лівого шлуночка в систолі

Н - циркулярне кінцевосистолічне внутрішньоміокардіальне напруження

Δp - меридіональне кінцевосистолічне внутрішньоміокардіальне напруження (II варіант)

MM - маса міокарда

IMM - індекс маси міокарда

## ВСТУП

Впродовж півторастолітнього вивчення впливу бальнеочинників курорту Трускавець на організм увага як клініцистів, так і експериментаторів була сконцентрована навколо системи травлення та сечовиділення, що зумовлено профілем основних захворювань пацієнтів курорту (Есипенко Б.Е., 1981; Яременко М.С. и др., 1989; Алексеев А.И. и др., 1994; Чебаненко О.І. та ін., 1997). Чорнобильська катастрофа і реабілітація на курорті її жертв стимулювали вивчення впливу його чинників на гемато-імунний статус організму (Алексеев О.І. та ін., 1996; Івасівка С.В. та ін., 1999, 2004; Флюнт І.С. та ін., 2002; Попович І.Л. та ін., 2003). Разом з тим, кардіо-ангіологія та фізична працездатність, детермінована, передовсім, станом серцево-судинної системи, в цьому плані донедавна залишалися практично невивченими.

Перед початком наших досліджень було лише кілька коротких повідомлень про гемодинамічні ефекти бальнеочинників курорту, передовсім біоактивної води Нафтуса (Куркудым Ф.Е., 1963; Марков И.И. и др., 1979; Загороднюк В.П., 1989; Есипенко Б.Е., 1981).

Разом з тим характер та особливо механізми змін серцево-судинної системи під впливом біоактивної води "Нафтуса" (БАВН) та інших бальнеологічних чинників лікувального комплексу курорту Трускавець детально не вивчалися. По меншій мірі три аспекти викликають науковий інтерес:

По-перше, вивчення дії окремих бальнеологічних чинників (БАВН, мінеральних ванн, озокериту та ін.) на діяльність серця та зміни судинного тону, особливо маючи на увазі вихідний стан серцево-судинної системи.

По-друге, дослідження ролі змін вихідних параметрів гемодинаміки як факторів, які забезпечують лікувальні ефекти при захворюваннях інших систем організму (видільної системи, шлунково-кишківного тракту).

По-третє, маючи на увазі досить інтенсивний вплив бальнеологічного лікувального комплексу курорту Трускавець на організм людини та можливість не тільки позитивних, але і негативних ефектів лікування, бажано було б прогнозувати характер впливу основних факторів бальнеологічної дії на серцево-судинну систему організму при різних захворюваннях.

Стосовно акотропних ефектів бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець інформації більше, але вона неоднозначна і суперечлива (Адаптогени і радіація, 1996; Величко Л.М. та ін., 1998; Грінченко Б.В. та ін., 1998, 1999; Гучко Б.Я., 1998).

Проте ні в клінічних, ні в експериментальних дослідженнях зміни працездатності не співставлялися із змінами центральної і периферичної гемодинаміки. Не вивчалися до сих пір ні вегетативні, ні метаболічні механізми змін серцево-судинної системи і фізичної працездатності під впливом бальнеотерапії. Викладене спонукало провести широкомасштабне клініко-експериментальне дослідження.

Дослідження виконане впродовж 1997-2005 рр в рамках теми Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України "Вивчення ролі ендотеліальних факторів у регуляції судинного тону і серцевої діяльності при різних функціональних станах організму" (№ДР 0102002064), фрагментом якої є тема трускавецького відділу експериментальної бальнеології "Вплив чинників курорту Трускавець на судинний тонус і серцеву діяльність", та загальнокурортної теми: "Інтегральна кількісна оцінка загального стану здоров'я (віталітету) різних категорій осіб, котрі прибувають на курорт Трускавець, впливу на нього стандартного бальнеотерапевтичного комплексу та пошук методів підвищення ефективності бальнеотерапії, бальнеореабілітації і бальнеосанації" (№ДР 0104U007397). Дослідження проведені на базі відділу експериментальної бальнеології та групи клінічної бальнеології та фітотерапії Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, санаторіїв "Кришталевий палац" ЛОО при ДУС, "Джерело" МОЗ України та філії ЗАТ "Трускавецькурорт" санаторію "Каштан".

## РОЗДІЛ 1

### ЧИННИКИ КУОРТУ ТРУСКАВЕЦЬ ЯК ПОТЕНЦІЙНІ ФАКТОРИ ВПЛИВУ НА ГЕМОДИНАМІКУ ТА ФІЗИЧНУ ПРАЦЕЗДАТНІСТЬ

Відомо, що стан гемодинаміки визначається такими факторами, як скоротлива функція міокарду, тонус артеріальних і венозних судин, активність симпатичного та парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи, об'єм циркулюючої крові, вміст в ній регуляторних гормонів, електролітів, активність катіонних pomp (Основи фізіології человека, 1993). Перелічені фактори підлеглі впливу бальнеочинників курорту Трускавець. Проаналізуємо це детально.

#### 1.1. Вплив на гемодинаміку

Даний аспект проблеми висвітлено лише у форматі тез чи фрагментарних даних.

Куркудым Ф.Е. ще у 1963 р. вперше продемонстрував, що заміна звичайного розчину Рінгера, яким перфузується ізольоване за Штраубом серце жаби, на розчин, приготовлений на воді Нафтуса №1, викликає позитивні інотропні та хронотропні ефекти. Через чверть століття ці дані були підтвержені Загороднюком В.П. (1989) при використанні води Нафтуса свердловин 21-Н і 1-НО трускавецького родовища, а також з родовища урочища Густановичі. При цьому показано, що позитивний інотропний ефект, з одного боку, не відвертається  $\beta$ -адреноблокатором індералом, а з іншого - відтворюється карбоновими кислотами ( $C_7$ - $C_9$ ) в концентраціях 0,5-2 мМ/л. Із збільшенням дози (до 2-3 мМ/л) і тривалості впливу початкова стимуляція трансформується у кардіодепресивний ефект із наступною зупинкою серця. Це узгоджується із класичними уявленнями про зумовленість кардіодепресивної дії каприлової, міристинової, олеїнової, лінолевої та інших жирних карбонових кислот їх детергентними властивостями. Припускається утворення із карбонових кислот простагландинів (ПГ) і/або лейкотрієнів (ЛТ) з наступним кардіодепресивним ефектом ПГ  $F_{2a}$  та ЛТ  $C_4$  і  $D_4$  чи кардіотонічним - ПГ  $E_1$ .

Нафтуса (водозабір Густановичі), деіонізована шляхом пропускання її через колонки із відповідними іонами, навпаки, спричиняла відчутний негативний інотропний ефект на ізольоване серце жаби. Отже, в складі Нафтусі присутні речовини, здатні чинити протилежні інотропні ефекти: полярні коротколанцюгові карбонові кислоти стимулюють скоротливу активність, тоді як менш полярні довголанцюгові карбонові кислоти - пригнічують її.

Певний інтерес викликають також дані експериментів на ізольованій портальній вені щура, проте вони вкрай суперечливі і неоднозначні: при використанні води різних джерел і в різні сезони зареєстровано як гальмівні, так і стимулюючі ефекти різної вираженості на амплітуду і частоту спонтанних скорочень (Івасівка С.В., 1994; 1997). Зокрема, за даними порівняльних досліджень, вода св. 1-НО знижує амплітуду на 19%, частоту на 21%, св. 121 (урочище Помірки) - на 34% і 28%, св. 122 - на 15% і 21% відповідно, натомість вода св. 21-Н збільшує їх на 12,8% і 13,1%; ще один варіант вазомоторного ефекту зареєстровано для води Гута-2 та дж. №5 (Східниця): поєднання підвищення амплітуди на 40% і 41% та зниження частоти скорочень на 39% і 27% відповідно; нарешті, вода св. 18-КД Східницького родовища знижує амплітуду на 39%, збільшуючи частоту скорочень на 131%. За даними тримісячного моніторингу бальнеоактивності води 8 свердловин Трускавецького родовища, здатність Нафтусі змінювати амплітуду скорочень коливається в різні періоди і в різних свердловинах в діапазоні -6,5%÷+57% (Івасівка С.В. та ін., 1999). Продемонстровано, що вазомоторний ефект нативної води Нафтуса св. 18-КД (Східниця), в принципі, відтворюється її гідрофільними органічними речовинами, виділеними шляхом ліофілізації з попереднім підкисленням (до рН 3) з метою відвернення зв'язування аміновмісних сполук, тоді як нейтральний ліофілізат практично не проявляє вазомоторної активності. Методом тонкошарової хроматографії в ліофілізаті ідентифіковано аміді дикарбонових кислот (III фракція -  $C_{17}$ , IV фракція -  $C_7$ ), які здатні цілковито пригнічувати спонтанну скоротливу активність гладеньких м'язів воротної вени щура (Івасівка С.В., 1994; 1997).

В руслі викладених відомостей про вплив води Нафтуса на гладенькі м'язи воротної вени щура цікаво проаналізувати результати спостережень Комиссарова В.А. и др. (1988) за хворими на ІХС із супутнім хронічним холециститом або гепатитом, котрі отримували бальнеотерапевтичний комплекс, що включає пиття води типу Нафтуса (Шкло), а також грязеві аплікації на ділянку печінки і сірководневі ванни. Наприкінці лікування автори констатували поліпшення перфузійної здатності артеріальних судин печінки; підвищення середньої швидкості наповнення на 16-18%. Це поєднувалося із поліпшенням пружно-в'язких властивостей артеріальних судин, збільшенням прохідності прекапілярів і артеріол, зниженням загального периферійного опору, тенденцією до збільшення серцевого викиду у випадках його початкового зниження за відсутності змін об'єму



циркулюючої крові. На жаль, висновки авторів не підтверджуються приведенням цифрового матеріалу.

За свідченням Маркова И.И. и др. (1973), в умовах цілісного організму у здорових людей одноразове вживання 400 мл Нафтусі спричиняло зниження хронотропної та інотропної функції серця, на відміну від водопровідної води, яка була неефективна. У людей з хронічними захворюваннями гепато-біліарної та сечовивідної систем із супутніми кардіосклерозом і гіпертонією одноразове вживання води Нафтуса в кількості 350-400 мл викликало виражені зміни у фазах серцевого циклу в бік гіподинамії міокарду, тоді як доза 250 мл зумовлювала мінімальні зміни функції міокарду. За даними прекардіальної реографії, вживання Нафтусі на початку лікування не викликало порушень скоротливої функції міокарду. Кровонаповнення периферійних судин, за даними плетизмографії, у хворих після вживання 250 мл Нафтусі не змінилося, а після 350-400 мл - зменшилося, в той час як водопровідна вода в аналогічній дозі залишалась неефективною. Швидкість поширення пульсової хвилі за даних умов вірогідно не змінювалася. На жаль, автори на підтвердження своїх висновків не приводять ніяких цифрових даних.

У зв'язку із малочисельністю публікацій стосовно Нафтусі певний інтерес представляють дані про гемодинамічні ефекти вод типу "Березовська", близьких до типу "Нафтуса" за мінералізацією, іонним складом та наявністю органічних речовин.

Куркудым Ф.Е. (1963) при порівняльному дослідженні маломінералізованих вод Нафтуса і Березовська виявив на ізольованому серці жаби кардіотонічну дію і стосовно останньої. В спостереженнях за хворими в фазі реконвалесценції після перенесеного інфаркту міокарду Тондий Л.Д. и др. (1995) реєстрували тетраполярну реограму, гепатореограму і периферійну пульсограму до і через 30-60-90 хв після вживання 150 мл води Рай-Сленівська чи Харківська. Автори дійшли висновку, що дія вод типу "Березовська" залежить від початкового стану центральної гемодинаміки і характеризується фазовими зсувами. У осіб з початковим гіпо- і еукінетичним типами кровообігу одноразове вживання води підвищує скоротливу здатність серця (підвищення серцевого викиду, зниження частоти серцевих скорочень, наявність діуретичного ефекту). При курсовому лікуванні мало місце поліпшення показників ліпідного обміну.

За даними Волошиной Е.Б. (1984), додаткове включення у бальнеотерапевтичний комплекс (кисневі ванни, електрофорез бромиду на комірцеву ділянку, ЛФК, дієта №10) пиття води "Березовська" сприяло поліпшенню у хворих на ІХС мужчин показників фазової структури систоли лівого шлуночка: вкороченню періодів напруження, асинхронного і ізометричного скорочення, подовженню періоду вигнання, збільшенню механічного коефіцієнта, внутрішньосистолічного показника, зниженню індексу напруження міокарда, що супроводжувалося підвищенням фізичної працездатності (частка випадків підвищення толерантності до фізичного навантаження склала 82% проти 49% у контрольній групі, а хвилинного об'єму крові під час нього - 71% проти 37% відповідно), відчутнішою корекцією порушених показників обміну електролітів (зниження вмісту в еритроцитах калію, підвищення в еритроцитах і плазмі натрію). Знову доводиться з жалем констатувати, що автори приводять лише дві пари цифр: вкорочення періоду асинхронного скорочення в основній групі від  $80 \pm 2$  мс до  $73 \pm 2$  мс за відсутності змін в контрольній групі:  $79 \pm 2$  мс і  $78 \pm 3$  мс напочатку і наприкінці лікування відповідно.

### **1.2. Вплив на нейро-гормональну регуляцію**

Куркудым Ф.Е. (1963), базуючись на отриманих даних про позитивні іно- та хронотропний ефекти Нафтусі на ізольоване серце жаби, наділяв її симпатоміметичними властивостями, зумовленими органічними речовинами. Проте Загороднюк В.П. (1989), не зумівши відвернути вказані ефекти ні  $\alpha$ -, ні  $\beta$ -адреноблокаторами, відкинув цю гіпотезу, заразом пояснюючи їх дією карбонових кислот. Тим не менше, цілий ряд факторів свідчать про спроможність Нафтусі активувати нейро-гормональні регуляторні механізми. Так, ще в 1971 р. Марковим І.І. та співавторами було повідомлено, що у гастроентерологічних хворих після триразового вживання Нафтусі збільшується добова екскреція з сечею 17-кетостероїдів, 17-кетогенних стероїдів, катехоламінів та 5-оксиіндоліацетату. Про активацію кори наднирників після курсового вживання Нафтусі непрямо свідчили дані про зниження  $Na/K$ -коефіцієнта сечі у щурів (Левкут Л.Г., 1994), собак (Флюнт И.С., 1991) та людей (Івасівка С.В. та ін., 1999), а також збільшення маси наднирників (Левкут Л.Г., 1994). Отримано дані про триразове збільшення екскреції з сечею 17-КС у щурів, котрі вживали Нафтусю впродовж 5 днів (Попович І.Л. та ін., 2000).

Особливий інтерес в руслі нашого викладу викликають дані про вплив бальнеочинників на вегетативне забезпечення серцевої діяльності. Вперше в 1999 році Перченком В.П. та

співавторами методом кардіоінтервалографії було показано, що навіть одноразове вживання 200 мл Нафтусі чинить відчутний вплив на холінергічно-адренергічну регуляцію серця у людей. При цьому у 49% осіб виникали різні варіанти симпатотонічних реакцій, у 24% - ваготонічних реакцій, а у решти 27% величина індекса напруження 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, 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 разів, а ІН - в 8,9 разів, так що ваготонія трансформувалася у симпатотонію. При III варіанті на початку мала місце нормотонія, в кінці курсу тонус вагуса знизився на 18,5%, що при тенденції до підвищення симпатичного тону дало ріст ПВБ на 29%, ІН - на 19%, але в межах нормотонії. Нарешті, в кількох випадках початкової симпатотонії стандартна бальнеотерапія ще більше її обтяжувала за рахунок дальшого підвищення симпатичного тону на 40%, прада, при ослабленні на 23% гуморальних стимулюючих впливів. В результаті ІН зростав лише на 14%.

В цілому, як бачимо, стандартна бальнеотерапія спричинила симпатотропну дію. В поєднанні з даними про збільшення екскреції з сечею 17-КС і 17-ОКС можна констатувати активацію ерготропних механізмів регуляції.

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 (51,7%), тоді як нормотонія мала місце лише у 15,6%. Після проведення курсу курортної реабілітації частка нормотонії зросла до 45% за рахунок падіння випадків симпатотонії до 24,6% при попередньому рівні ваготонії.

Відомо, що гормони гастроентеро-панкреатичної ендокринної системи (ГЕПЕС) (термін Fujita T., 1974), окрім регуляції дигестивних функцій і обміну речовин, чинять кардіо- та вазотропні ефекти. Передовсім, це стосується глюкагону з його позитивним інотропним ефектом (Sauvadet A. et al., 1996; 1997), соматостатину як негативної інотропного агента (Diez J. et al., 1985), вазоактивного інтестинального поліпептиду (ВІП) - за визначенням, а також інсуліну, гастрину, холецистокініну тощо.

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, використовуючи, правда, дуже велику її дозу - 10 мл/кг, тобто порядку 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 разів - 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 разів, тоді як на саму їжу рівень гастрину зростав лише в 4,6 разів. 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 хвилині. 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 хвилині. 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 хвилині 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. і др., 1983; Шварц В.Я. і 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. і 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 хвилини 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. і др., 1986), так і сумісно з глюкозою (Кузнецов Б.Г., 1980; Кузнецов Б.Г. і др., 1984) виникала гіперглюкагонемія. З другого боку, вода Пятигорського джерела №17 вірогідно не впливала на рівень ні інсуліну, ні глюкагону у хворих виразковою хворобою (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 короткочасну (5-10 хв) гіпергастринемію, на зміну котрій настає значно триваліша гіпогастринемія (Дерябина В.М. і др., 1979; Кузнецов Б.Г. і др., 1984; 1986; Шварц В.В., 1985, 1987). Дія ж Славяновської мінеральної води на хворих однофазна гастринстимулююча (Тарвердян Т.А. і 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. і 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. і 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 виразковою хворобою дванадцятипалої кишки (ВХДК) в фазі ремісії (повної чи неповної). За іншими даними цієї ж групи авторів, базальна концентрація інсуліну у хворих ВХДК (дорослих і дітей) в фазі ремісії та у щурів з ацетатною виразкою за Окабе в результаті курсу питного лікування підвищується (Осипов И.С. и др., 1981; Тарвердян Т.А. и др., 1983), а у хворих ВХДК в фазі затухаючого загострення - знижується (Саакян А.Г. и др., 1983). У хворих цукровим діабетом, 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 курсове 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 ВХДК в фазі неповної ремісії реактивність при цьому не змінювалася, а у щурів з ацетатною виразкою Окабе - 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 - більш 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 і 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 хронічним гастродуоденітом 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 Железноводську підвищувався ще в більшій мірі, тоді як у дітей гіперглюкагонемія 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 залуженню 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 R. Befritts 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 ВХДК гастринікреторна реакція на розчин бікарбонату натрію, карбонату кальцію, гідроокису 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 ВХДК залуження 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. (78).

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 поступаючого в шлунок чи дуоденум розчину чи мінеральної води від ізотонії. Так, в досліджах *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 досліджах *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 ентероглюкагону, вивільнення котрого зростає під впливом дистильованої води (Matsuyama T. et al., 1981). До слова, інші гастрони - ВІІ, ЖІІ, як і ентероглюкагон - 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 15-й 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 слабвиражена чи інверсна (+16÷-7%). Це узгоджується із згадуваними вже результатами експериментів на собаках, коли Нафтуся вводилась на 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, в решти суттєво послаблює ефект гіпотонічного подразника. Аналогічний інгібіторний реверсуючий ефект спричиняє блокада α-адренорецепторів фентоламіном. Блокада β-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 секретії кислоти супроводжується підвищенням на 15-й хвилині гастринемії на 21%, інсулінемії - на 116% за відсутності суттєвих змін глюкагонемії (+6%) і вазопресинемії (-4%). Виражена активація кислотопродукції асоціюється із підвищенням рівня гастрину на 42%, інсуліну - на 152% та зниженням глюкагону 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 глюкагонемії (+11%). Натомість виражений кислотоінгібіторний ефект Нафтусі асоціюється із зниженням рівня гастрину (на 20%) і підвищенням - глюкагону (на 36%) та інсуліну (на 64%) за відсутності суттєвих змін вазопресину (-4%).

Виявлено (Чебаненко О.І. та ін., 1997), що через 15 хв після вживання 200 мл Нафтусі концентрація в крові людей глюкагону 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%).

Детальніше вплив Нафтусі на ГЕПЕС досліджено Поповичем І.Л. та ін. (2000). Авторами 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 глюкагонінкреторної реакції теж визначається початковим рівнем гормону: у випадках

гіпоглюкагонемії (210÷350 пг/мл) вміст глюкагону 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 глюкагонемією та глюкагонінкреторною 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 глюкагону ( $r=0,99$ ). Зв'язок між реакціями гастрину і глюкагону 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 глюкагонемії під впливом бальнеотерапії теж нормалізувався, тоді як реактивність глюкагонової 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 Eс-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. Так, показано, що курсове вживання Нафтусі спричиняє у щурів підвищення щільності аргірофільних ендокриноцитів на 19% (до 205±5 кл/мм<sup>2</sup> проти 172±3,5 кл/мм<sup>2</sup> в контролі). Це супроводжується підвищенням на 25% базальної гастринемії (до 76±6 пг/мл проти 61±1 пг/мл) 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%. Підвищеним 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±9% і 124±5% проти 215±54% напочатку. На 15-й день курсу реактивність відновлювалася (199±46%) за рахунок зниження базального та підвищення реактивного рівнів гастрину. Наприкінці курсу напоювання констатовано реверсію гастринінкреторної реакції: максимальний базальний рівень (70,7±3,5 пг/мл) після введення Нафтусі знижувався до 16,3±3,2 пг/мл.

На основі отриманих фактів автори припускають, 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 М-холінорецепторах гастринвмісних G-клітин і інсулінвмісних  $\beta$ -клітин та гальмівних М-холінорецепторах D-, H-, A- і, можливо,  $\alpha$ -клітин, що містять відповідно соматостатин, ВІП, ентоероглюкагон і глюкагон. Аксони інших нейронів, навпаки, збуджують  $\alpha$ - і  $\beta$ -адренорецептори перелічених клітин ГЕПЕС. Відомо, що вивільнення гастрину реалізується через М-,  $\alpha$ - 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, ВІП гальмують вивільнення гастрину, тобто діють як гастрони; соматостатин гальмує, а гастрин, глюкагон, ВІП, ЖІП 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 Нафтуса (Попович І.Л., Івасівка С.В., 1990; Івасівка С.В. та ін., 1999; Попович І.Л., 2001). Згідно з одним із її положень, у відповідь на поступлення в організм органічних речовин-ксенобіотиків активуються його головні адаптивні системи, до яких належать симпато-адреналова і ГЕПЕС.

### 1.3. Вплив на електролітний обмін та об'єм циркулюючої крові

В фундаментальних експериментальних дослідженнях на щурах Есипенко Б.Е. (1981) показав, що щоденне напоювання їх водою Нафтуса в дозі 10 мл/кг, яка відповідає застосовуваній в практиці бальнеотерапії, призводить впродовж перших 6 діб до зменшення об'єму крові на 13,8% (за рахунок циркулюючої плазми - на 7,5% і еритроцитарної маси - на 6,3%). Впродовж наступних 6 діб дефіцит об'єму складає вже лише 4,4%, на 13-18-у добу об'єм крові перевищує початковий на 6,1%, а на 19-21-у - аж на 27%, майже виключно за рахунок плазми. Це супроводжується зниженням в'язкості крові в другій половині курсу на 9% при відсутності її зміни - в першій.

В експериментах на собаках (Флюнт І.С., 1991; Чебаненко О.І. та ін., 1997) за аналогічних умов впродовж перших 12 днів об'єм циркулюючої плазми збільшувався на 14,9%, впродовж другої половини курсу - на 19,2%, в той час як в контрольних дослідах (водопровідна вода) збільшення не було вірогідним. Такі зміни були зумовлені не стільки збільшенням загального об'єму води в організмі, яке склало лише 4,1% і 11,4% в I та II половині курсу відповідно, скільки суттєвим перерозподілом води між секторами. Так, об'єм позаклітинної води зростав відповідно на 28,3% і 28,8%, тоді як внутрішньоклітинної - зменшувався на 10,9% і 0,6%. Пояснення механізму такого перерозподілу слід шукати в даних про активацію Нафтусею трансмембранного переносу води і іонів  $\text{Na}^+$  в інкубованих зрізах гепатоцитів та підвищення АТФ-азної активності в печінці і скелетних м'язах щурів, напоюваних нею (Есипенко Б.Е., 1981).

В клінічних спостереженнях результати не настільки однозначні. Лише у 14 хворих із 22 об'єм циркулюючої плазми в кінці курсу зріс на 15%, тоді як у решти закономірних змін не виявлено (Балановський В.П., 1993; Чебаненко О.І. та ін., 1997).

Позаяк обмін води тісно пов'язаний з обміном електролітів, передовсім іонів  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  та  $\text{Cl}^-$ , логічно розглянути їх зміни за умов вживання Нафтусі. Існує обширна література про одноразовий та курсовий ефекти Нафтусі.

За даними Яременко М.С. и Лахина П.В. (1984), холодна ( $10^\circ\text{C}$ ) вода лише в незначній мірі активує у щурів натрійурез у 2-годинній порції сечі, а підігріта до  $25-40^\circ\text{C}$  - чинить відчутну натрійуретичну дію; даліше підвищення температури підігріву Нафтусі до  $60-80^\circ\text{C}$  протягом 1 години приводить до ослаблення натрійуретичного ефекту, що автори пов'язують із зміною властивостей її органічних речовин.

В іншій роботі (Івасівка С.В., 1997) показано, що натрійуретична дія нативної Нафтусі (св. 18-КД) відтворюється її ліофілізованим залишком, отриманим з підкисленої, але не нейтральної води, що свідчить про роль саме аміносполук. В клінічних спостереженнях В.П. Балановського (1993) встановлено, що у хворих з діуретичною реакцією на прийом 200 мл Нафтусі, доля котрих складала 2/3, збільшення швидкості сечовиділення протягом 2 годин на 103% поєднувалося із зростанням кальційурезу на 114%, екскреції хлориду - на 115%, фосфатів - на 107%, магнію - на 85%, при цьому вміст в плазмі досліджуваних електролітів закономірно не змінювався, за винятком вірогідного зниження на 5% концентрації хлориду. У решти 1/3 хворих, у котрих діурез зменшувався на 26%, констатовано зниження екскреції кальцію на 40%, магнію - на 32%, фосфатів і хлориду - на 20% без закономірної зміни їх концентрації в плазмі.



При аналізі індивідуальних змін виявлена та ж закономірність, що й для діурезу, а саме - реагування за "законом початкового рівня". Так, екскреція хлориду зростала, як правило, при початковому рівні, нижчому від 6 мМ/год, фосфатів - 1,3 мМ/год, кальцію - 0,15 мМ/год, магнію - 0,05 мМ/год. І навпаки, показники екскреції, вищі від вказаних, після прийому Нафтусі, як правило, зменшувалися. Сказане цілком стосується і змін плазменної концентрації електролітів: зниження її спостерігалось у випадках початкового перевищення кальцію - 2,3 мМ/л, магнію - 0,8 мМ/л, фосфатів - 1,2 мМ/л, хлориду - 100 мМ/л. Разом з тим, рН сечі зростав при початкових значеннях його в діапазоні 4,8-6,7.

Описані ефекти одноразового прийому Нафтусі на видільну функцію нирок являють більше академічний інтерес, оскільки практиків цікавлять результати саме курсового прийому. Тому не дивно, що література по даному напрямку досліджень значно багатша. Литвиненко А.Г. і Гаске О.Д. (1975) при 2%-них курсових навантаженнях собак водою Нафтуса №1 виявили зростання водного діурезу на 10-32% за рахунок клубочкової фільтрації; добовий діурез зростав на 34%, збільшувалась екскреція хлориду і небілкового азоту. Води св. 21-Н і 8-НО чинили аналогічний ефект, а св. 1-НО - ще вираженіший. 1%-не 32-денне навантаження собак водою Нафтуса дж. №10 східницького родошища збільшувало добовий діурез на 36%, в той час як в контрольних дослідах з водопровідною водою він дещо зменшувався. Екскреція натрію і калію у дослідних собак не змінювалася (Алексеевко Н.А., 1975). За даними Прибыльської Т.Т. (1975), 2%-не 14-денне навантаження собак Нафтусею шкловського родошища збільшувало 3,5-годинний діурез на 243-311% порівняно з водопровідною водою. В іншій роботі показано, що 3-тижневе напоювання собак водою св. 16-НО, 17-НО, 22-Н трускавецького родошища в дозі 1% по 2 рази в день не впливало на спонтанний діурез, проте збільшувало водний діурез на 274-337%. При цьому фільтрація зростала на 46-90%, а реабсорбція знижувалась, екскреція хлориду зростала в меншій мірі, ніж діурез, тобто його концентрація в сечі знижувалася на 42-64% (Капская Е.И., 1980). Вода Кала-Алти (Азербайджан), близька до Нафтусі, збільшувала швидкість сечовиділення у собак на 5-й день курсу на 150-161%, на 15-й - на 160-306%, на 26-й - на 122- 234%, в той час як прийом прісної води давав приріст лише 41%, 160% та 100% відповідно. Концентрація хлоридів сечі в перший період навантажень підвищувалась, а в другий - падала нижче фонові, концентрація кальцію - суттєво не змінювалася, хлоремія - теж (Баладжаева С.С. и др., 1975).

В дослідах на щурах показано, що при 1%-ному курсовому навантаженні водами типу Нафтуса рай-еленівського, збручанського, жабинецького, маківського, сатанівського та гусятинського родошищ прогресуюче зростає добовий діурез, екскреція хлориду та азотистих шлаків (Алексеевко Н.А., 1975; Науменко Н.В., 1988; Лопань Е.В., 1988). Близька до Нафтусі вода Мізунь не впливала на добовий діурез щурів внаслідок одночасного збільшення клубочкової фільтрації та каналцевої реабсорбції води (Лопань Е.В., 1988).

Вживання щурами води Гута, ідентифікованої як аналог Нафтусі, викликало приріст добового діурезу наприкінці 1-го тижня курсу на 15%, 2-го - на 48%, 3-го - на 45%, в основному за рахунок клубочкової фільтрації. При цьому концентрація в сечі калію залишалась незмінною, натрію - різко зменшувалася вже наприкінці 1-го тижня до 62%, залишаючись на цьому рівні і надалі (63% та 60%), а кальцію, магнію та  $H^+$  - прогресивно підвищувалася. Із врахуванням зростання добового діурезу констатовано, що мало місце зростання екскреції перелічених іонів, за винятком натрію, екскреція котрого наприкінці 1-го тижня зменшувалася на 32%, а надалі не відрізнялась від контролю. Na/K-коефіцієнт при цьому знижувався з 1,08 до 0,57-0,75, а Ca/Mg - з 1,2 до 0,45-0,02. Вміст уратів в сироватці протягом перших двох тижнів підвищувався на 18 і 36%, в сечі - на 34 і 38%, ще через тиждень урикемія нормалізувалася, а урикурія зростала надалі - на 40%. Добова екскреція уратів при цьому зростала на 60-100% від початкового рівня (Івасівка С.В. та ін., 1990). В іншому дослідженні нашої лабораторії при 1,5%-них 3-тижневих навантаженнях водою св. 21-Н було підтверджено зростання добового діурезу до 10,2 мл проти 4,5 мл в контролі, зниження Na/K-коефіцієнту до 0,23 проти 1,29 за рахунок збільшення екскреції калію до 1,51 проти 0,62 мМ/добу і зниження - натрію до 0,34 проти 0,68 мМ/добу (Левкут Л.Г., 1994; Попович та ін., 1995).

Детальніше вплив курсових навантажень водою Нафтуса на видільну функцію нирок вивчався в експериментах Есипенко Б.Е. (1978, 1981), Флюнта І.С. и др. (1974, 1978, 1991), Лахіна П.В. и др. (1990), клінічних спостереженнях Есипенко Б.Е. (1981), Балановського В.П. (1993), Шимонко І.Т. (1987), Флюнта І.С. (1999).

В дослідах на щурах показано, що після першого 1%-ного навантаження Нафтусею св. 21-Н добовий діурез зростає на 180%, проте вже на 3-й день курсу його рівень опускається до

початкового, а на 5-й - навіть нижче від нього, після чого починається другий підйом, в результаті чого на 21-й день курсу добовий діурез досягає рівня 240% від початкового, а потім знову швидко зменшується (Есипенко Б.Е., 1981). В середньому за курс добовий діурез зростає на 57%. Екскреція нирками натрію протягом перших 8 днів курсу зменшувалася, досягаючи біля 50% від початкової, після чого починала зростати, досягнувши на 13-й день вихідного рівня, а під кінець 3-го тижня перевищуючи його в 1,5 рази. В середньому впродовж перших 12 діб екскреція натрію знижувалася на 30%, а наступні 12 - зростала на 25% відносно початкової. Екскреція калію, навпаки, наростала протягом всього курсу поїння: за першу половину - на 73%, за другу - на 110%, в результаті чого Na/K-коефіцієнт знижувався в першій половині курсу на 60%, в другій - на 41% (Есипенко Б.Е., 1978).

В досліді на собаках 1%-не навантаження водою св. 21-Н збільшувало добовий діурез протягом перших 6 діб в середньому на 26%, других - на 44%, третіх - на 82%, четвертих - на 54%, в цілому за курс - на 52%, в той час як напоювання аналогічним об'ємом водопровідної води на 13% зменшувало його (Ляхин П.В. и др., 1990; Флюнт И.С., 1991). За іншими даними, водопровідна вода протягом першої половини курсу збільшувала добовий діурез на 5%, другої - на 13% проти 52% і 61% в досліді з водою Нафтуса (Есипенко Б.Е., 1981). В більш ранньому дослідженні Б.Е. Есипенко (1978) приріст добового діурезу в середньому за курс склав 31%. Поряд із збільшенням базального діурезу прискорювався і водний діурез протягом 2 годин після навантаження Нафтусею. Так, в перший день курсу водний діурез складав 174 мл, на другий - 214 мл, на третій - 252 мл, на п'ятий - 275 мл. Надалі інтенсивність водного діурезу зменшувалася до початкового рівня на 11-й день курсу, після чого - знову наростала.

В середньому за першу половину курсу 2-годинне сечовиділення після введення Нафтусі переважало таке після введення водопровідної води на 136%, за другу - на 112% (Есипенко Б.Е., 1981). В іншому досліді приріст водного діурезу протягом першої половини курсу у собак, напоюваних Нафтусею, складав 46%, другої - 42%, тоді як у собак, напоюваних водопровідною водою - лише 7% і 10% відповідно (Ляхин П.В. и др., 1990; Флюнт И.С., 1991). Добова екскреція натрію зростала в середньому за курс на 63%, калію - на 64% і 130%, кальцію - на 26% і 17% відповідно за першу і другу половину курсу (Есипенко Б.Е., 1978). За іншими даними, за першу половину курсу екскреція натрію зростала на 41%, калію - на 45%, кальцію - на 26%, магнію - на 330%, в другій половині курсу екскреція Na, K і Mg зростала ще в більшій мірі - відповідно на 82%, 130% і 617%, а кальцію і фосфатів - в меншій мірі - на 17% і 9% (Есипенко Б.Е., 1978). В експерименті И.С. Флюнта (1991) добова екскреція натрію зростала в середньому за курс 1%-них навантажень Нафтусею на 50%, тоді як при аналогічних навантаженнях водопровідною водою - знижувалася на 17%; екскреція калію зростала в обох групах, але в більшій мірі в дослідній - на 77% проти 54% в контрольній.

При дослідженні механізмів стимулюючого впливу курсового навантаження водою Нафтуса на виділення сечі та електролітів Б.Е. Есипенко (1981) до основних його ланок відніс значне підвищення плазмоліну, клубочкової фільтрації і зниження каналцевої реабсорбції. Збільшення ниркового плазмоліну, в свою чергу, зумовлене зростанням об'єму циркулюючої плазми як частини позаклітинного водного простору організму, котрий суттєво розширюється за рахунок як збільшення загального вмісту води в організмі (в меншій мірі), так і, головним чином, внаслідок перерозподілу води між внутрішньоклітинним і позаклітинним просторами на користь останнього. Разом з тим інтенсифікується перехід електролітів, в першу чергу натрію, із тканин в кров, що зумовлює збільшення їх фільтраційного заряду, а це, поряд із зменшенням каналцевої реабсорбції, веде до збільшення їх екскреції з сечею.

Аналіз кореляційних зв'язків між діуретичною і парціальними функціями нирок собак в процесі водних навантажень привів И.С. Флюнта (1991) до висновку, що зростання базального діурезу зумовлене, головним чином, зниженням каналцевої реабсорбції води (коефіцієнт кореляції -0,81), в той час як зростання ниркового плазмоліну і клубочкової фільтрації відіграє меншу роль ( $r=0,30$  і  $0,29$  відповідно). Сказане стосується і водного діурезу.

Суттєві зміни екскреції електролітів відбиваються на концентрації їх в плазмі. Так, в результаті 1%-них курсових навантажень собак рівень натрійемії зростав на 20,6%, 2%-них - на 22,2%, 3%-них - на 22,8%. Рівень калійемії при цьому майже не змінювався (відповідно 1,3%, -1,4% і 0%) (Чебаненко О.І. та ін., 1997).

Разом з тим, у людей, хворих на уролітіаз, при наявності значних приростів виділення натрію (на 21-35%), хлориду (на 21-45%) і калію (на 13-19%) констатовано лише тенденцію до підвищення їх вмісту в плазмі на 4,9-6,2% (натрій) і 2,6-10,7% (калій) в межах норми (Флюнт И.С.

та ін., 1999).

За даними Алексеєва А.И. и др. (1994), під кінець курсового лікування має місце вірогідне підвищення концентрації калію в сироватці на  $0,42 \pm 0,09$  мМ/л та екскреції його з сечею на  $11 \pm 2$  мМ/добу за відсутності закономірних змін обміну решти електrolітів.

Комиссаров В.А. и др. (1988) вказують, що хворих на ІХС із супутніми хронічними холециститом чи гепатитом, котрі вживали воду "Нафтуса-Шкло" (3,3 мл/кг за 30 хв до їжі) в комплексі із сірководневими ваннами, грязевими аплікаціями на область печінки, дозованою ходьбою і дієтою, рівень натрію в сироватці знизився від  $142,4 \pm 1,1$  мМ/л до  $138,3 \pm 0,5$  мМ/л за відсутності вірогідних змін рівня калію ( $4,09 \pm 0,14$  мМ/л і  $3,86 \pm 0,11$  мМ/л). Автори відзначають також зменшення рівня загального холестерину і  $\beta$ -ліпопротеїдів, тенденцію до підвищення серцевого викиду і зниження - питомого судинного опору за відсутності змін хвилинного об'єму крові, поліпшення перфузійної здатності артерій печінки, не приводячи, проте, жодної цифри.

Дослідження залежності діуретичного ефекту води Нафтуса від її дози виявили "феномен ножиць" (Есипенко Б.Е., 1981; Лахин П.В. и др., 1990). Суть його полягає в тім, що із збільшенням дози навантаження від 1% до 2% і 3% ефект Нафтусі зменшується, а водопровідної води - зростає, що графічно нагадує ножиці. Так, добовий діурез у собак в результаті 1%-них навантажень Нафтусею в середньому за курс зростав на 52%, 2%-них - на 40%, 3%-них - лише на 27%, в той час як 1%-ні навантаження водопровідною водою зменшували його на 13%, 2%-ні - збільшували на 55%, 3%-ні - на 172%. Звідси можна вирахувати, що відношення ефектів лікувальної і водопровідної води для дози 1% складає 1,75, 2% - 0,91 і 3% - 0,47. Розрахунки, проведені Есипенко Б.Е. (1981) для показників водного діурезу, дали наступні цифри: 2,27; 1,04 і 0,63, що в принципі підтвердилося в дослідах Лахина П.В. и др. (1990): 1,33; 1,23 і 0,69. Аналогічна закономірність відмічена і для інших показників роботи нирок, що дало підставу Есипенко Б.Е. (1981) зробити загальний висновок про високу діуретичну ефективність Нафтусі в дозі 1%, відсутність її специфічної дії в дозі 2% і гальмівний вплив на водовидільну функцію нирок в дозі 3%.

Це положення було використане Есипенко Б.Е. (1981) для пояснення вкрай неоднозначних даних клінічних спостережень за змінами сечовиділення у урологічних хворих на курорті Трускавець. Такі факти відомі давно. Ще в монографії Глухенького Т.Т. и др. (1958) відмічалось, що у 20% урологічних хворих сечогінна дія Нафтусі виражена слабо або зовсім відсутня. За повідомленням Байкалова Л.К. (1966), після прийому Нафтусі різке підвищення діурезу спостерігається лише у 20%, помірне - у 50%, а у 30% хворих діуретичний ефект не має місця. Серед хворих на хронічний пієлонефрит помірне підвищення інтенсивності діурезу констатоване у 29%, понад 50% - у 34%, майже вдвічі - у 20%, а у 16% діурез знижувався (Есипенко Б.Е., 1981). Частість випадків зростання добового діурезу в різних групах хворих на уrolітіаз і хронічний пієлонефрит складала 46%, 74%, 76% (Флюнт И.С. и др., 1974) 67%, 71%, 54% (Есипенко Б.Е., 1981), 47%, 61%, 45% (Габор Н.И. и др., 1984), 60%, 80%, 58% (Марковецкий Б.И., Габор Н.И., 1984). У решти хворих діурез суттєво не змінювався або навіть зменшувався.

Розвиваючи свою концепцію про залежність діуретичного ефекту Нафтусі від її дози, котра базується на даних експериментів, Есипенко Б.Е. (1981) показав, що у хворих на хронічний пієлонефрит, котрі одержували добову дозу 0,6 - 0,8%, добовий діурез в кінці лікування зростав з 1417 мл на 13%, доза 0,9 - 1,0% дала приріст з 1568 мл на 20%, доза 1,1 - 1,4% - з 1539 мл на 4%; в іншому місці монографії сказано, що доза 0,6-0,7% збільшує діурез на 7%, 0,8-1,0% - на 19%. У хворих на уrolітіаз доза 0,7-0,8% спричинила зростання діурезу з 1532 мл на 11%; 0,9-1,2% - з 1603 мл на 16%; 1,3-1,6% - з 1680 мл на 1%. Ми спеціально зацентували увагу на початкові показники добового діурезу, щоби показати їх близькість.

Отже, на думку Есипенка Б.Е. (1981), для обох нозологічних форм існують три діапазони доз: неефективний, оптимальний і несприятливий (передозування). Для хронічного пієлонефриту оптимальною слід вважати дозу 0,8-1,0%, для уrolітіазу - 0,9-1,2%, що майже співпадає з даними експерименту про найбільшу діуретичну ефективність 1%-них навантажень Нафтусею.

Проте наступні дослідники намагалися довести, що оптимальними є інші дози, досить відмінні (в 1,5-3 рази). Так, для лікування пієлонефриту в якості оптимальних рекомендують дози Нафтусі 0,8-1,2% (Марковецкий Б.И., Габор Н.И., 1984), 1,0-1,2% (Шимонко И.Т., Скоробогатов М.А., 1990), 1,2-1,5% (Хохлов С.Б. и др., 1988) і 1,5-1,7% (Хохлов С.Б., Боржиевский Ц.К., 1990). Для лікування уrolітіазу оптимальними дозами вважають: 1,4-1,5% (Габор Н.И. и др., 1984), 1,5% (Шимонко И.Т., Скоробогатов М.А., 1990), 2,0% (Скоробогатов М.А. и др., 1988).

Викладене породжує сумніви щодо існування залежності діуретичного і/або лікувального

ефекту від дози Нафтусі в діапазоні 0,7-2,0%. Одним із додаткових аргументів на користь цих сумнівів може бути порівняння розмаху частоти діуретичного ефекту у урологічних хворих (45-71%, автори вже приводились) і ефективності лікування на курорті Трускавець: 79-97% (Дудченко М.А., 1960; Смиян І.С., 1967, Есипенко Б.Е., 1981; Шимонко І.Т., 1987; Алексеев А.И. и др., 1994, 1995).

Ще вагомим аргументом в цьому плані є результати клінічних спостережень В.П. Балановського (1993). Автором показано, що спрямованість і величина змін добового діурезу у хворих на уролітіаз визначаються його початковим рівнем. Так, закономірний приріст добового діурезу спостерігався, як правило, у хворих з його початковим рівнем нижчим ніж 1,44 л; у осіб з діурезом в межах 1,5-2,3 л/добу зміни були незакономірні, а у випадках початкового сечовиділення в межах 2,4-2,8 л/добу в кінці курсу пиття констатували його закономірне зменшення. В середньому у 60% хворих добовий діурез зростав з 1376 мл на 526 мл (або 38%), а у 40% зменшувався з 2038 мл на 518 мл (або 25%). Така ж закономірність виявлена стосовно концентрації в сечі і екскреції з нею електролітів: натрію, калію, кальцію, магнію, хлориду, фосфатів, що в свій час дало підстави Балановському В.П., Поповичу І.Л. та Ружилю С.В. (1993) сформулювати концепцію про амбівалентно-еквілібаторний характер дії лікувальної води Нафтуса. Суть концепції полягає в тому, що дія води Нафтуса на параметри водно-сольового обміну різноспрямована (амбівалентна), при цьому напрям дії визначається вихідним рівнем параметру: при низькому рівні дія стимулююча, а при високому - гальмуюча, тобто характер дії є нормалізуючим, вирівнюючим (еквілібаторним). Концепція знайшла підтвердження в наступних дослідженнях (Ніщета І.В. та ін., 1995, 1999).

Для кращого розуміння механізму впливу води Нафтуса на обмін електролітів слід розглянути її дію на транспортну функцію тонкого кишківника.

В експериментах на собаках з петлею проксимальної частини порожнистої кишки, ізольованою від решти кишківника м'язево-слизовою перемичкою із збереженням нервово-судинного зв'язку, Лахин П.В. и др. (1990) виявили наступне. Якщо при першому 10-хвилинному зрошенні петлі кишки Нафтусею інтенсивність транспорту води через її стінку суттєво не змінювалась, як і в досліді із зрошенням водопровідною водою, то при повторному, через 20 хв, інсорбція зменшувалася на 16%, ексорбція - на 18% без зміни нет-транспорту; при третьому зрошенні через 20 хв гальмування обох процесів поглиблювалося - відповідно до 29% і 30%. При введенні Нафтусі в шлунок в дозі 1% вже протягом перших 10 хв інсорбція зменшувалася на 15%, через 30-40 хв - на 18%, через 60-70 хв - на 10%. Оскільки ексорбція при цьому вірогідно не змінювалася, проявляючи тенденцію до ослаблення, нет-транспорт (абсорбція) різко гальмувався. Найглибшим гальмування було впродовж перших 10 хв - на 93%, потім воно послаблювалось, сходячи нанівець під кінець годинного проміжку часу. Водопровідна вода за даних умов була неефективною. Подвоєння дози водопровідної води не робило її ефективною, тоді як ефекти Нафтусі кількісно і якісно змінювалися: гальмівна дія на нет-транспорт послаблювалася, мало місце стимулювання ексорбції.

В експериментах на щурах із зрошенням ізольованої ділянки тонкої кишки гальмівна дія Нафтусі на абсорбцію води була підтверджена (Прокопенко О.Н. и др., 1989): ступінь гальмування відносно всмоктування сольового аналога Нафтусі (САН) складав протягом перших 30 хв 36%, других - 46%, третіх - 51%. Слід відмітити, що сам САН активував абсорбцію відносно 0,01 М NaCl, а додані до нього жирні кислоти нівелювали цей активуючий ефект. В цьому ж дослідженні було продемонстровано, що гальмування абсорбції води супроводжується пригніченням активності Na,K-АТФази епітелію кишки і накопиченням в ньому води та іонів натрію, при цьому інгібуючих властивостей набуває сироватка навантажених Нафтусею щурів. Гідне подиву узгодження динаміки ефекту в дослідях на собаках і щурах: протягом перших 10 хв після введення в шлунок щура Нафтусі в дозі 1,5% вміст в епітелії кишки натрію зростає на 10-75%, води - на 5-20%, активність Na,K-АТФази знижується на 30-52%, а через 60 хв після навантаження вміст води і натрію відновлюється, гальмування ферменту сходить нанівець, а інгібіторна властивість сироватки реверсується в активуючу. Ще раніше Яременко М.С. і Харламова О.Н. (1984) показали, що через 30 хв після інтрагастрального навантаження щурів Нафтусею активність Na,K-АТФази падає на 60%, а через 60 хв - навпаки, зростає на 14%. Гальмівна дія Нафтусі на Na,K-АТФазу відтворюється виділеними з неї жирними кислотами (Білас В.Р., 1998), а безпосередньо на абсорбцію води - підкисленим ліофілізатом Нафтусі (Івасівка С.В., 1997). Разом з тим, бітуми Нафтусі активують вказаний фермент (Вавилова Г.Л. и др., 1988). Саме присутністю в складі інгібіторів і активаторів абсорбції можна пояснити короткочасність (біля 1 год) гальмівного

ефекту Нафтусі на всмоктування води і реверсію його в активуючий.

З цих позицій можна пояснити відмінності в ефектах 1% і 2%-них навантажень собак, а також неоднозначність клінічних результатів. За даними Балановського В.П. (1993), після одноразового прийому Нафтусі у 14 хворих абсорбція води зменшувалася, а у 9 - не змінювалася. В іншому його спостереженні у 6 хворих екскреція з сечею ксилози, прийнятою розчиною у Нафтусі, була повільнішою, ніж при розчиненні її у водопровідній воді, на 27%, тоді як у інших 7 хворих результати були протилежні.

Цікаво, що початкове короточасне гальмування всмоктування глюкози ізольованим кишківником щура, попередньо інтрагастрально навантаженого Нафтусею, мало місце в досліджах Прибыльської Т.Т. і Гаске О.Д. (1975), але це гальмування не було замічене авторами, тому їх увага була акцентована на наступній фазі активації абсорбції.

Така зміна фаз в процесі курсових 1%-них навантажень приводить до послідовного підвищення базального рівня абсорбції у собак: в першому періоді - на 20%, у другому - на 47%, в той час як водопровідна вода діяла в першому періоді аналогічно, а в другому - протилежним чином. 2%-ні курсові навантаження Нафтусею викликали закономірне гальмування абсорбції на 5% і 36,5%, подібно до дії водопровідної води (Ляхин П.В. і др., 1990).

У 11 людей в кінці курсового лікування констатоване прискорення абсорбції води на 47%, в той час як у 7 - сповільнення її на 36%. При цьому відмічено, що кінцева активація абсорбції наступала у тих осіб, у котрих одноразовий прийом Нафтусі її гальмував, а сповільнення - у тих, котрі не реагували на нього (Балановський В.П., 1992).

Описані зміни транспорту води в кишківнику відіграють певну роль у діуретичному ефекті Нафтусі (Чебаненко О.І. та ін., 1997).

Аналогічний гальмівний ефект на всмоктування води був виявлений і для слизової ізольованого жовчового мішура жаби (Яременко М.С. і др., 1975).

Як вже відмічалось, в досліджах *in vitro* показано, що добавлення Нафтусі до середовища інкубації зрізів печінки активує протиградієнтний трансмембранний транспорт  $\text{Na}^+$ , що дало підстави Есипенко Б.Е. (1981) припустити активацію  $\text{Na,K-ATF}$  фази гепатоцитів. Пізніше це було доказано (Есипенко Б.Е. і др., 1983). В поєднанні з фактом активації  $\text{ATF}$  фази в скелетних м'язах (Савицкий В.И., 1975), є підстава для припущення про аналогічні зміни і в інших тканинах, зокрема в міокарді, що витікає із концепції функціональних блоків Івашкина В.Т. і др. (1990).

#### 1.4. Вплив на ліпідний обмін

Вважається, що головна причина виникнення атеросклерозу - однієї з актуальних проблем медицини - полягає в підвищенні у вмісті плазми крові холестерину (Бондарь О.П., 1984; Климов А.Н., Никульчева Н.Г., 1995; Соболева Г.Н. і др., 1997; Сусеков А.В., Кухарчук В.В., 1997). Останній є основним ліпідним компонентом клітинних мембран і спричиняє значний вплив на їх структуру і функцію. Так, при підвищенні в мембранах співвідношення холестерину до фосfolіпідів можуть пригнічуватися життєво важливі транспортні процеси (Parahadjopoulos D., 1974). Іонотранспортні мембранозв'язані ферменти, зокрема  $\text{Na,K-}$ ,  $\text{Ca-}$  та  $\text{Na-ATF}$  фази, з одного боку, беруть участь у підтримці клітинного гомеостазу, а з іншого - їх функціональна активність залежить від ліпідів і може служити показником функціонального стану клітинних мембран. Раніше було показано, що за умов гіперхолестеринемії клітинні мембрани зазнають певної структурної перебудови, що відображається на мікрров'язкості (текучості) та активності різних мембранних ферментів (Днепровская О.А., 1985).

Відомо також, що порушення обміну холестерину пов'язано зі зміною ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот та їх фізико-хімічних властивостей (Carey M.C., 1996). Інтернальна абсорбція цих кислот відбувається за допомогою активного транспортного процесу, в якому бере участь  $\text{Na-ATF}$  фаза (Del Castillo J.R., Robinson J.W.L., 1985; Del Castillo J.R., Whittembury G., 1987; Proverbio F. et al., 1988) сумісно з  $\text{Na,K-ATF}$  фазою базолатеральних мембран ентероцитів (Carey M.C., 1996), ферментом, який забезпечує стехіометрію транспорту іонів  $\text{Na}^+$  і  $\text{K}^+$  (Fetter M.A. et al., 1996; Steel A., Hediger M.A., 1998).

Отже, дослідження впливу різних лікувальних чинників, зокрема бальнеологічних, на курорті Трускавець на атерогенність вельми актуальне, особливо з огляду на високу частку порушень ліпідного і електролітного обмінів серед його контингенту (Флюнт І.С. та ін., 2004, 2004а).

Клінічні дані про вплив бальнеотерапії на ліпідний обмін неоднозначні. У хворих з патологією органів травлення, яка супроводжувалася гіперхолестеринемією і підвищенням вмісту в сироватці пребета- і бета-ліпопротеїдів, базова бальнеотерапія спричиняла зниження обидвох показників на

21%, до верхньої межі норми (Бульба А.Я., 2000; Кит Е.И. и др., 1994). У ліквідаторів аварії на ЧАЕС початково знижені показники загального холестерину та ліпопротеїдів дуже низької і низької щільності під впливом стандартного лікування не змінювалися. У хворих на цукровий діабет констатовано вірогідне зниження останнього показника на  $11\pm 4,8\%$ , тоді як вміст в сироватці холестерину і тригліцеридів проявляв лише тенденцію до зниження, відповідно на 9% та 6% (Алексеев А.И. и др., 1994).

Методологічним недоліком згаданих досліджень є їх фрагментарність. Тому особливий інтерес викликають роботи, в яких досліджено вплив бальнеотерапії на весь спектр ліпідів. За даними Поповича І.Л. та ін. (1998), у жінок з хронічною патологією органів травлення початково підвищений вміст в сироватці тригліцеридів і пребета-ліпопротеїдів не змінювався або продовжував зростати. Водночас вміст загального холестерину, знаходячись в нижній зоні норми, проявляв тенденцію до зниження на 5%, при цьому рівень його в складі бета-ліпопротеїдів знижувався на 11-18%, а в складі альфа-ліпопротеїдів - підвищувався на 5-6%. В результаті коефіцієнт атерогенності, початково підвищений, в одній групі жінок знизився з  $3,46\pm 0,31$  до  $3,21\pm 0,34$ , а в іншій - з  $3,06\pm 0,32$  до  $2,83\pm 0,37$ , не досягаючи, проте, оптимального рівня ( $2,45\pm 0,24$ ).

Недавно показано (Флюнт І.С. та ін., 2002), що у ліквідаторів з урологічною патологією рівень загальних ліпідів сироватки, як і загального холестерину, знаходяться в межах норми, разом з тим, коефіцієнт атерогенності виявився вірогідно нижчим від контрольного на 27% за рахунок підвищення на 24% вмісту альфа-ліпопротеїдів та зниження на 22% бета-ліпопротеїдів. Це узгоджується з даними про підвищення у даного контингенту вмісту естрогенів та зниження - тестостерону, так що коефіцієнт естрогени/тестостерон підвищується до  $0,30-0,61$  при нормі  $0,19$  (Бажан К.В., 1998). В кінці бальнеотерапії вміст загальних ліпідів та холестерину не відрізнявся від початкового, тоді як рівень альфа-ліпопротеїдів знижувався до норми, що при відсутності суттєвого росту бета-ліпопротеїдів свідчить за поліпшення співвідношення тестостерон/естрогени.

В експерименті на щурах нативна Нафтуса не впливала ні на рівень загальних ліпідів, ні загального холестерину, ні його фракцій. Нафтуса, пропущена через мембранне сито, яке затримує її мікрофлору, спричиняє підвищення загальних ліпідів на 39%, холестерину - на 28%, але майже в рівній мірі в обидвох фракціях, так що коефіцієнт атерогенності вірогідно не зростає. В той же час Нафтуса, піддана ультрафіолетовому опроміненню, збільшує вміст ліпідів і холестерину аналогічно (на 30% і 29%), проте - фракцію альфа-ліпопротеїдів в значно більшій мірі (+42%), ніж бета-ліпопротеїдів (+10%), так що коефіцієнт атерогенності знижується на 22% (Івасівка С.В. та ін., 1999; Ковальчук Г.Я. та ін., 1997).

В дослідженні Бейди П.А. (1997) показано, що вживання води Нафтуса в процесі навантаження щурів  $^{137}\text{Cs}$  знижує вміст в сироватці, порівняно з водопровідним контролем, холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності на 49%, низької щільності - на 30%, тоді як вміст таких високої щільності навіть проявляє тенденцію до росту на 5%. Загальний рівень холестерину вірогідно не змінюється (-11%).

## РОЗДІЛ 2

### ФІЗИЧНА ПРАЦЕЗДАТНІСТЬ ЯК ОБ'ЄКТ ВПЛИВУ БАЛЬНЕОТЕРАПІЇ ТА РЕЖИМУ РУХОВОЇ АКТИВНОСТІ

Нашим дослідженням в цьому руслі передували вкрай скупі відомості. В спостереженнях за школярами, мешканцями радіаційно забруднених теренів, було виявлено, що в кінці стандартної бальнеотерапії індекс працездатності, вирахований за частотою ритму в стані спокою, безпосередньо після степ-тесту і через 1 хв після його завершення, знижується на 9% (Алексєєв О.І. та ін., 1996; Величко Л.М., 1998). У ліквідаторів аварії на ЧАЕС за даних умов працездатність, оцінювана за тахікардичною реакцією на субмаксимальне велоергометричне навантаження, зменшувалася на 15% (Грінченко Б.В. та ін., 1999) чи 5% (Грінченко Б.В., 1998). Неприятливий вплив бальнеотерапії відтворено в експерименті на щурах, котрих напоювали водою Нафтуса чи близькою до неї водою "Трускавецька". В першому випадку тривалість плавання до знемоги скорочувалась на 31% (Величко Л.М., 1997), в другому - на 27% у низьковитривалих, на 46% - у середньовитривалих і на 28% - у високовитривалих особин (Гучко Б.Я., 1998).

Зрозуміло, що такий стан справ не задовільняв бальнеотерапевтів і спонукав їх до пошуку методів підвищення фізичної працездатності в умовах курорту Трускавець. Цього було досягнуто шляхом додаткового застосування фітоадаптогенів (Грінченко Б.В., 1998, 1999) і дозованого бігу (Величко Л.М., 1998). Остання обставина дає привід зупинитися детальніше на ролі режиму рухової активності у підтриманні та відновленні фізичної працездатності.

Серед фізіологічних основ здоров'я чільне місце відведене руховій активності, поряд із збалансованим і раціональним харчуванням, психо-фізіологічною саморегуляцією та фармакосанацією чи фітопрофілактикою. Це витікає з енергетичного правила скелетної мускулатури, згідно з котрим розвиток і стан систем організму визначається роботою скелетних м'язів. При цьому позитивну дію чинить лише оптимальна рухова активність, котра забезпечує гармонічний розвиток і реалізацію соматичних, вегетативних і психічних функцій (Амосов Н.М., Бендет Я.А., 1989; Апанасенко Г.Л., 1992; Брехман И.И., 1968; Виру А.А. и др., 1988; Душанін С.А. та ін., 1982; Косицкий Г.И., 1977; Cooper K., 1970; Купер К., 1989; Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г., 1988).

Оздоровчий ефект фізичних вправ реалізується головним чином шляхом удосконалення в організмі механізмів адаптації до постійно мінливих умов довкілля. Організм, тренований до фізичних навантажень, не тільки здатен здійснювати інтенсивну м'язеву роботу, але й виявляється стійким до ситуацій, котрі викликають хвороби, і до життєвих труднощостей. В основі цього феномену лежить перехресна адаптація (Виру А.А., 1981, 1988, Меерсон Ф.З., 1981, 1984, 1986, Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г., 1988, 1989).

В основі оздоровчого впливу фізичного тренування лежить розвиток таких змін в організмі, котрі сприяють розгортанню механізму загальної адаптації і ефективності вирішення її завдань (Виру А.А., 81).

Важливе значення для механізму загальної адаптації мають наступні результати фізичного тренування (Виру А.А. и др., 1988): удосконалення функції центральної нервової системи і цим самим - нервової регуляції функцій організму; підвищення функціональних здатностей і стійкості ендокринних систем; збільшення енергетичного потенціалу організму; розширення можливостей транспорту кисню; оптимізація окисних процесів та економізація обміну речовин; ріст стабільності роботи іонних pomp, які підтримують іонну асиметрію в тканинах.

Перелічені зміни є специфічним наслідком адаптації організму до тривалої м'язевої діяльності, тобто вправ на витривалість. Саме цей вид фізичної активності вважається головним засобом зміцнення здоров'я. Оздоровчий ефект досягається лише при дотриманні наступних умов: участь в роботі великих м'язевих груп; можливість тривалого виконання вправи; ритмічний характер м'язевої діяльності; енергозабезпечення роботи м'язів головним чином за рахунок аеробних процесів. Тобто, оздоровчими вважаються лише аеробні вправи. Звідси - і походження терміну "аеробіка" для позначення систематичного застосування тривалих, помірних за інтенсивністю фізичних вправ для зміцнення здоров'я (Cooper K., 1970; Купер К., 1989).

Типові аеробні вправи - швидка ходьба, біг, їзда на велосипеді, ходьба на лижах, катання на ковзанах, гребля, плавання, спортивні ігри, стрибки зі скакалкою тощо, при цьому головна умова - достатня інтенсивність, тривалість систематичності роботи. С.А. Душанін та ін. (1982) показали, що оздоровчий ефект аеробіки суттєво посилюється при поєднанні аеробних вправ з анаеробними.

Розглянемо зміни, зумовлені аеробікою, в контексті наших уявлень про віталітет. Базовою ланкою його можна вважати нейро-ендокринну регуляторну систему, з її підсистемами -

гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальною, - тиреоїдною, - гонадною, симпато-адреналовою, ваго-інсулярною і ваго-глюкагоновою (Виру А.А., 1981; Гаркави Л.Х. и др., 1990, Сох Т., 1978; Ludvig D. Et al., 1998). З часів Selye Н. (1937, 1960, 1979) поряд з так званими адаптивними залозами дослідниками адаптації (Гаркави Л.Х., 1990; Меерсон Ф.З., 1981-1993) розглядається також тиміко-лімфоїдна система, що особливо виправдано з сучасної точки зору на імунну систему як систему перш-за все регуляторну, тісно взаємозв'язану з нервовою та ендокринною (Корнева Е.А. и др., 1988).

Багатьма дослідженнями, сумованими в оглядах (Виру А.А., 81, Виру А.А. и др. 1988; Маркова О.О. та ін., 1997, Меерсон Ф.З., 1981-1993), встановлено, що в результаті довготривалої адаптації здійснюється перебудова апарату гормонально-гуморальної регуляторної функціональної системи. Перебудова характеризується такими рисами: підвищується потужність апарату (збільшується маса ендокринних залоз, їх секреторна здатність, густина закінчень нервових волокон), при цьому рівень його функціонування в стані м'язевого спокою нормальний або знижений внаслідок підвищеної чутливості тканин-мішеней до гормонально-гуморальних регуляторів і/або зменшення потреби в них; зменшується реакція регуляторного апарату на стандартне субмаксимальне навантаження (принцип економізації функцій); попереджується його виснаження при тривалих навантаженнях і підвищується поріг максимальної реакції при граничному навантаженні, що забезпечує максимальну мобілізацію функції системи. Зокрема, у тренуваних на витривалість тварин і людей в стані спокою знижена концентрація в крові катехоламінів, тироксину, інсуліну, альдостерону при нормальному вмісті глюкагону, тирокальцитоніну, глюкостероїдів, соматотропіну, а у відповідь на субмаксимальне навантаження реакція їх менша порівняно з нетренованими.

В процесі адаптації організму до м'язових навантажень відбуваються зміни в нейрогуморальній регуляції серця, котре лімітує ступінь адаптації. Вагоме місце в цій регуляції відводиться пара- і симпатичним впливам, котрі здійснюються через медіатори – ацетилхолін, норадреналін, адреналін, хоча необхідно враховувати також і вплив кортикостероїдів, тиреоїдних гормонів та інших. У тренуваному серці збільшується потужність нервової регуляції: збільшується щільність розташування симпатичних волокон, що розповсюджується по ходу капілярів. У серці нормальних щурів 83-95% всіх катехоламінів складає норадреналін, при цьому 80% його синтезується в симпатичних постгангліонарних волокнах, і лише 20% захоплюється із крові. При адаптації щурів до фізичних навантажень вміст норадреналіну в міокарді не змінюється, а адреналіну – зменшується в 4,6 раза. Одночасно знижується інтенсивність поновлення резерву катехоламінів: вихід норадреналіну із серця і включення в серце адреналіну у тренуваних тварин сповільнені. Сповільнення виходу норадреналіну із серця (тобто із нервових закінчень) можна пояснити зниженням тонусу (тобто інтенсивності імпульсації) ядер серцевих симпатичних нервів, що настає при адаптації. Сповільнення включення адреналіну в серце зумовлено, мабуть, зниженням нейронального захоплення внаслідок зниження частоти імпульсації.

Вважається, що у тренуваних осіб і тварин підвищений центральний тонус блукаючого нерва, і цим пояснюють наявність у спортсменів і у тренуваних тварин більш-менш вираженої брадикардії в спокої. За іншими даними, у тренуваних щурів з вираженою брадикардією (292-305 уд./хв проти 340-377 уд./хв у контрольних) тонус блукаючого нерва вірогідно не підвищений, як і вміст ацетилхоліну в серці. Звідси висновок, що брадикардія тренуваності не пов'язана з підвищенням тонусу блукаючого нерва, а зумовлена зниженням тонусу симпатичних серцевих нервів. До цих даних необхідно ставитись за всією серйозністю, так як вони базуються на кількісних дослідженнях: про тонус вагуса судили за ступенем прискорення частоти серцевих скорочень після атропінізації, про тонус симпатикуса – за ступенем сповільнення частоти серцевих скорочень після блокади  $\beta$ -адренорецепторів обзиданом. За іншими даними, брадикардія є наслідком зниженням симпатичних впливів у більшій мірі, ніж вагусних.

Разом з тим відомо, що брадикардія тренуваності не усувається виключенням парасимпатичної іннервації серця, вона не може бути повністю пояснена зниженням тонусу симпатичної іннервації, що спостерігається при тренуваності. Очевидно, в механізмі цього феномену відіграють роль також інтракардіальні фактори, зокрема зниження власного ритму синоатриального вузла. У щурів, підданих оптимальним фізичним навантаженням (плавання 5 раз на тиждень по 1 год впродовж 7 тижнів), брадикардія не розвивалась ( $397 \pm 13$  проти  $413 \pm 15$  уд./хв), проте констатовано підвищення порогу вагусної брадикардії на 25%, зниження ефекту стимуляції блукаючого нерва силою в 1 поріг – на 50%, 3 пороги – на 16%, підвищенням електричного порогу



фібриляції шлуночка – на 61%, що в сукупності свідчить за підвищення електричної стабільності серця.

Згідно літературних даних, сумованих Меерсоном Ф.З. (1981-1993), в умовах фізичного спокою треноване серце характеризується помірною брадикардією, зниженням хвилинного об'єму, в результаті чого робота його знижується на 17%, збільшенням маси (на 20-40%) і як результат – значним (на 40%) зниженням інтенсивності функціонування структур (ІФС), котра є інтегративним показником економності роботи серця і його резерву. Зниження ІФС зумовлює зниження потреб серця в кисні, так як споживання  $O_2$  пропорційне швидкості скорочення міофібрил; АДФ, що утворюється при цьому, активує окисне фосфорилування. Зниження споживання  $O_2$  серцем, зумовлене зниженням його потреб в ньому, проявляється у зниженні артеріо-венозної різниці  $O_2$  в крові коронарного синуса серця спортсменів, зменшенні коронарного кровотоку в спокої. При цьому зниження коронарного кровотоку узгоджується із зниженою потребою серця в  $O_2$  і субстратах в результаті його гіподинамії, так що про гіпоксію чи ішемію міокарда не йдеться.

Змінюється також вегетативний гомеостаз в бік переважання холінергічних регуляторних впливів за рахунок різноспрямованих змін тонусів блукаючих та симпатичних нервів або зниження обидвох в різній мірі (Маркова О.О. та ін., 1997; Меерсон Ф.З., Кузнецов В.И., 1991; Меерсон Ф.З. и др., 1991). Одним із наслідків таких змін є підвищення резистентності до гіпоксії на фоні зниженого основного обміну, вбирання кисню, брадикардії, гіпотонії, брадикардії.

Відзначимо, що зниження потреб серця в  $O_2$ , характерне для серця, тренованого до фізичних навантажень, лежить в основі підвищення стійкості серця до гіпоксії, тобто проявляється “перехресна” адаптація, про котру йшлося вище.

Відомо про спорідненість між адаптацією серця до фізичних навантажень і гіпоксії. При цьому адаптація до гіпоксії, котра проявляється у підвищенні стійкості серця до неї, зумовлена аналогічними змінами в холіно- і адренергічній регуляції серця. Про вирішальний вплив вегетативної регуляції на стійкість серця до гіпоксії свідчать класичні роботи Raab W. (1959), а також численні дослідження Маркової О.О. і співробітників (1997, 1998).

Відомо, що стійкість серця до гіпоксії (а отже, і ефективність його роботи) суттєво зростає при ослабленні симпатичних впливів на нього шляхом введення різноманітних симпатолітиків (резерпіну, індералу, орніду). Це зумовлено зниженням потреби серця в  $O_2$  і призводить до зниження коронарного кровотоку. Про покращення енергетичного балансу міокарда при зниженні симпатичних впливів свідчить підвищення вмісту в ньому глікогену після десимпатизації серця.

Всі перелічені зміни, котрі виникають при зниженні симпатичних впливів на серце: брадикардія, зменшення споживання  $O_2$ , зниження коронарного кровотоку, підвищення стійкості до гіпоксії – характерні і для серця спортсмена у стані спокою.

Існує думка, що зменшення споживання  $O_2$  серцем не залежить від гальмуючого динамічного впливу ацетилхоліну, а пов'язане з економією енергії. Ацетилхолін збільшує енергетичну ефективність роботи серця, знижуючи потреби в  $O_2$  на одну систолу, в чому й полягає суть його кисеньзберігаючого ефекту. Подразнення вагуса на фоні подразнення симпатикуса знижує силу скорочень, не зменшуючи коронарного кровотоку, що пояснюється гальмуванням вивільнення норадреналіну із закінчень симпатичних нервів в результаті взаємодії ацетилхоліну з М-чутливими рецепторами, розташованими на цих закінченнях.

Очевидно, що метаболічна функція ацетилхоліну переважає над його функцією як медіатора, адже медіаторна фракція його складає лише 10%, а метаболічна – 50%. Як трофотропний фактор, ацетилхолін регулює якість ресурсів внутрішнього вмісту клітини і час їх мобілізації, координує рівень процесів, які постачають субстрати для гліколізу, з рівнем гліколізу, з одного боку, і рівень процесів, котрі забезпечують субстрати для циклу Кребса, з рівнем напруженості цилу – з другого, що сприяє раціональному використанню енергії серцем.

Разом з підвищенням резистентності до гіпоксії зростає стійкість до інших несприятливих чинників: ксенобіотиків, радіації, крововтрати, перегрівання, зневоднення, стресів тощо, а також канцерогенезу та інфекції. Останні феномени - прояви підвищення імунітету (Шубик В.М., Левин М.Я., 1982, 1985).

Само собою зрозуміло, що підвищується м'язева працездатність, як один із проявів загальної резистентності (Брехман И.И., 1968). Конкретний механізм підвищення м'язевої працездатності полягає у зростанні потужності систем поглинання, транспорту та утилізації кисню: кардіо-респіраторної і еритрону, а також катіонних pomp (Виру А.А. и др., 1988; Пшенникова М.Г., 1986).

Ще одним із факторів, котрі чинять суттєвий вплив на холінергічно-адренергічну регуляцію функцій та трофіку міокарда є гіпокінезія (гіподинамія). За характером такого впливу гіпокінезія

може розглядатися як антипод тренування. Так, ще Kraus M. і Raab W. - автори терміну "гіпокінетичний синдром", суть останнього вбачали у порушенні вегетативної регуляції у вигляді пригнічення холінергічних і активації адренергічних впливів на серцево-судинну систему. В численних експериментальних та клініко-фізіологічних дослідженнях це положення було уточнено і конкретизовано, разом з тим отримані результати не цілком однозначні.

В досліджах на щурах одними авторами виявлено зниження вмісту в міокарді норадреналіну при відсутності змін адреналіну, тоді інші, навпаки, не спостерігав змін вмісту норадреналіну на 15-30-й день гіподинамії при зниженні на 30-45% - адреналіну; на 45-й день вміст норадреналіну перевищив початковий, а адреналіну – досягав контрольного рівня. Екскреція адреналіну з сечею протягом перших 3-4 тижнів зростала, що поєднувалося з підвищенням вмісту кортикостерону в крові в 2 рази, а в наднирниках - в 3 рази. Аналогічні результати отримані й іншими авторами і свідчать про розвиток стрес-реакцій у даного виду тварин як відповідь на насильну жорстку іммобілізацію. В іншому дослідженні за даних умов на 30-й день знайдено зниження вмісту вільного ацетилхоліну на 33%, зв'язаного - на 70% при незначному зниженні холінергічної активності.

У кроликів за умов щадної гіпокінезії вміст адреналіну в наднирниках на 3-й день складав 105% від контрольного, а на 30-й – лише 37%; у міокарді на 12-й день кількість адреналіну не відрізнялась від норми, і помірно знижувалась на 30% - на 30-й. Разом з тим, вміст норадреналіну вже через добу падав до 56%, на 11-14-й день – до 50% початкової величини, залишаючись на цьому рівні до 2-місячного терміну. При цьому концентрація в плазмі 11-оксикортикостероїдів знижувалася на 12-й день в 1,5-2 рази, на 30-й – більш ніж в 3 рази. В цій же лабораторії було виявлено підвищення вмісту в крові ацетилхоліну і зниження активності холінергічної, що, проте, не супроводжувалося посиленням парасимпатичних впливів на роботу серця. Більш того, парасимпатичні рефлекси на вдихання аміаку, що реалізуються через трійничні нерви, центри довгастого мозку і блукаючі нерви, ставали менш вираженими. Збудливість вегетативних центрів гіпоталамуса, як симпатичних, так і парасимпатичних, знижувалася, починаючи з 7-го дня, в 1,5-2,5 рази.

В клініко-фізіологічних дослідженнях за умов гіпокінезії, викликаній різними способами (ліжковий режим, водна імерсія, антиортостатичне положення) констатовані явища вегетативно-судинної дисфункції, котрі наростали впродовж строку. Так, відмічено зростання виділення адреналіну в поєднанні із зниженням екскреції норадреналіну і 11-оксикортикостероїдів, зниження впливу блукаючих нервів на серце, зникнення синусової дихальної аритмії на фоні різкого підвищення вмісту в крові ацетилхоліну.

Дані про зміни хронотропної діяльності серця за умов гіподинамії неоднозначні. Хоч більшість авторів говорять про прискорення пульсу, інші не знаходили змін чи навіть констатували його сповільнення.

При оцінці тонузу блукаючих нервів шляхом аналізу за ЕКГ ритмічності серцевої діяльності виявлене зниження вагусних впливів на серце.

В експерименті з одним пацієнтом, котрий перебував на ліжковому режимі впродовж 46 днів, виявлено суттєве посилення симпатичних впливів на серце, в більшій мірі за рахунок підвищення симпатичного тонузу і в меншій мірі – за рахунок зниження парасимпатичного тонузу.

В монографії Федорова Б.М. (1991) приведена динаміка показників двостороннього синокаротидного рефлексу у 7 осіб, котрі перебували в умовах антиортостатичної гіпокінезії. Можна бачити, що якщо у вихідному стані пульс сповільнювався у 6 на 15-36%, то на 18-37-й день гіпокінезії – навпаки, прискорювався на 3-34%, тобто наступала інверсія рефлексу.

Подібні результати за даних умов отримані Панферовой Н.Е. (1977): інтервал R-R ЕКГ при кліностатичній пробі і пробі Ашнера на 11-й день водно-імерсійної гіподинамії замість продовження в 40-50% випадків вкорочувався. З другого боку, рефлекси, котрі в нормі проявляються у вигляді прискорення пульсу, в умовах гіпокінезії теж змінювалися. Так, на 8-20-й день реакція на ортостатичний подразник ставала менше вираженою, або зводилась нанівець, ритм серцевих скорочень у відповідь на команду до м'язового навантаження, як і на саме навантаження, прискорювався в меншій мірі чи навіть уповільнювався. Цікаво, що в умовах короткочасної (до 7 днів) гіподинамії ортостатичний рефлекс ставав вираженим.

За даними Федорова Б.М. (1991), 45-денна гіпокінезія приводила у 7 осіб з 9 до зростання тахікардійної реакції на негативний емоційний подразник на 9-35% порівняно з такою на початку гіпокінезії; у випадках брадикардійної реакції чи її відсутності вони трансформувалися в тахікардійну.

При дослідженні ролі гуморальних зрушень у крові в регуляції діяльності серця при 11-денній гіподинамії Панферова Н.Е. (1977) виявила зниження ацетилхолін- і адреналінподібної активностей крові, тестованому на ізольованому серці жаби і езеринованому спинному м'язі п'явки.

Детальні експериментальні дослідження холінергічно-адренергічної регуляції серця в умовах гіпокінезії проведені впродовж 1966-1996 рр. на кафедрі патофізіології Тернопільського медінституту, результати яких сумовані у двох монографіях (Маркова О.О. та ін., 1997; Маркова О.О., 1998).

В експериментах на 382 щурах обох статей масою 120-200 г дослідженні особливості холінергічних процесів серці впродовж 30-денної гіпокінезії, модельованої шляхом розміщення тварин в спеціальні камери, котрі обмежують рухову активність.

Виявлено, що в процесі гіпокінезії вміст ацетилхоліну в передсердях поступово підвищувався, починаючи з 8-го дня, і на 30-й день перевищував контрольний рівень на 45%, тоді як у шлуночках він вірогідно не змінювався. Активність холінацетилтрансферази в передсердях прогресивно знижувалася до рівня 60% від контрольного в кінці досліду, що поєднувалося з підвищенням активності псевдохолінестерази на 15% без суттєвої зміни на даний період активності ацетилхолінестерази. У шлуночках активність холінацетил-трансферази зростала на 116%, ацетилхолінестерази – на 39%.

Отже, наявна певна суперечність: попри зниження активності ацетилхолінсинтезуючого ферменту і підвищення активності ферментів, котрі його розщеплюють, вміст ацетилхоліну в передсердях підвищується. Розв'язати її можливо, лише допустивши участь у підтриманні концентрації ацетилхоліну в серці, окрім ферментів, інших факторів – енергозабезпечення, рівень початкових продуктів, електролітний склад середовища тощо.

Разом з тим, попри підвищення вмісту в передсердях ацетилхоліну, чутливість хронотропної функції до нього знижується. Це зумовлено, мабуть, зменшенням густоти М-холінорецепторів і/або зниженням їх спорідненості до ацетилхоліну. Отже, в кінцевому рахунку, в умовах гіпокінезії вираженість холінергічних впливів на серце щурів зменшується.

В іншому дослідженні для оцінки стану холінергічно-адренергічної регуляції серця використано метод варіаційної кардіоінтервалометрії за Баєвським Р.М. Як бачимо, інтенсивність холінергічних впливів на серце під кінець 16-денної гіпокінезії знизилась на 21%, що дуже добре узгоджується з даними попереднього дослідження про зменшення в цей період міри сповільнення ритму зразу ж після подразнення блукаючого нерва на 22%. З іншого боку, дещо посилювалася інтенсивність нервових адренергічних впливів, що призвело до зростання ступеня вегетативного балансу на 22%. Додатковий зсув гуморальних впливів в сторону симпатонії дав в кінцевому рахунку підвищення індексу напруження на 25%.

Отже, як експериментальні, так і клініко-фізіологічні дані свідчать, що гіпокінезія (гіподинамія) призводить до зміщення скерованості холінергічно-адренергічної регуляції серця в сторону симпатотонії за рахунок ослаблення холінергічних впливів і посилення – адренергічних.

### РОЗДІЛ 3

#### ПЕРВИННА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ КОНТИНГЕНТІВ ШЛЯХОМ ГРУПУВАННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ РІЗНИХ МЕТОДИЧНИХ ПІДХОДІВ

Основна частина дослідження виконана у формі клініко-фізіологічних спостережень за сімома групами хворих, типових для контингенту курорту Трускавець.

Першу групу склали 66 жінок з середнім віком  $45,3 \pm 1,6$  року (в основному - 40-54 роки) і 18 мужчин з середнім віком  $58,1 \pm 2,7$  року (в основному - 54-61 рік), котрі лікувалися в санаторіях "Кришталевий палац" і "Каштан" з приводу профільних для нього хронічних захворювань органів травлення (безкам'яний і калькульозний холецистити, стан після холецистектомії, дискінезія жовчевивідних шляхів, гастрит, гастродуоденіт, виразкова хвороба 12-палої кишки, панкреатит, коліт). Серцево-судинна патологія не діагностувалася, разом з тим, мали місце електрокардіографічні прояви міокардіодистрофії. Предметом дослідження були: центральна гемодинаміка, фізична працездатність, вегетативний гомеостаз, ліпідний і електролітний обміни та вплив на них курсу бальнеотерапії.

Другу групу створено із 73 дітей, підлітків та юнаків обох статей віком 10-17 років, котрі прибували в санаторій "Джерело" курорту Трускавець на планову реабілітацію з теренів Маневицького, Камінь-Каширського та Любешівського районів Волині, найбільш забруднених радіонуклідами. Позаяк реабілітація проводилася в плановому порядку, переважна більшість школярів не мали соматичної патології, лише у 1/3 діагностовано хронічні захворювання (гастродуоденіт, холецистохолангіт). Предметом дослідження були: фізична працездатність, вегетативний гомеостаз, функціональний стан кори наднирників, ліпідний і вуглеводний обміни та вплив на них курсу бальнеотерапії.

Третя група складається із 30 хворих на хронічний холецистит, гепатоз і персистуючий гепатит та 30 осіб без гепато-біліарної патології. У них досліджено стан печінкової гемодинаміки та вплив на неї питного лікування.

Четверту групу сформовано із 40 хворих на хронічний пієлонефрит та 35 осіб без захворювань сечовидільної системи з метою дослідження впливу бальнеотерапії на ниркову гемодинаміку.

У п'яту групу увійшли 40 пацієнтів обох статей, віком 28-47 років із захворюваннями сечовидільної системи без гастроентерологічної і серцево-судинної патології. У них проведено порівняльне дослідження термінових ефектів біоактивної води Нафтуса і водопровідної води на кровоплин через загальну печінкову та ліву шлункову артерії і їх вегетативно-гуморальних механізмів.

Шоста група сформована із 111 хворих обох статей з хронічною урологічною та гастроентерологічною патологією з метою з'ясування зв'язку термінових ефектів біоактивної води Нафтуса на кровоплин через вісцеральні артерії з шлунковою секрецією та сечовиділенням.

Сьома група складена із 58 хворих на оксалатний уролітіаз (21 жінки і 37 мужчин віком 28-52 роки, пересічно  $43,4 \pm 1,2$  року) без серцево-судинної патології, з метою вивчення термінових ефектів біоактивної води Нафтуса на інтракардіальну, центральну і периферійну (в гомілці, передпліччі і печінці) гемодинаміку та їх вегетативно-гуморальні механізми.

#### 3.1. Метод гістограмного аналізу

Найпоширенішим методом характеристики обстеженого контингенту як статистичної сукупності є побудова гістограм. При цьому підході принциповим є вибір інтервалів розподілу параметрів. Найбільш прийнятним, на наш погляд, є методи емпіричних формул, сигмальних таблиць і центилів (Майданник В.Г., 1994). Середніми вважаються параметри, які відхиляються від величини середньої норми в межах  $\pm 7\%$ ,  $\pm \sigma$  чи не виходять за середню центильну межу ( $25 \div 75$ ). Відхилення в межах  $\pm 8 \div 20\%$ ,  $\pm 1 \div 2\sigma$ , розташування в межах  $75 \div 90$  чи  $25 \div 10$  центилів характеризує параметри як вищі чи нижчі від середніх. Відхилення понад  $20\%$ ,  $2\sigma$  чи знаходження в інтервалі  $90 \div 97$  чи  $10 \div 3$  центилів відображує високі чи низькі значення параметрів. Відомо, що за нормального розподілу в діапазоні  $X \pm \sigma$ , тобто в зоні звуженої норми, знаходяться біля 68% випадків, а в діапазоні  $X \pm 2\sigma$  (розширеної норми) – 95% випадків. Частка показників, вищих і нижчих від середніх, складає 13-14%.

##### 3.1.1. Пацієнти з гастроентерологічною патологією

Застосувавши вказані інтервали розподілу, ми констатуємо, що серед даних пацієнтів кардинальний параметр центральної гемодинаміки – хвилинний об'єм крові (ХОК) – в межах  $93 \div 107\%$  від належного має місце лише у 16,7% обстежених. З аналогічною частістю

зустрічаються особи із показниками, вищими від належних ( $108 \div 120\%$ ), а доля обстежених із ХОК, нижчим від належного ( $80 \div 92\%$ ), складає  $14,3\%$ . Отже, в зоні розширеної норми знаходяться показники  $47,6\%$  осіб. У  $19,0\%$  хворих виявлено зниження ХОК ( $<80\%$  від належного), натомість у  $33,3\%$  - підвищення ( $>120\%$ ).

Середньодинамічний артеріальний тиск в межах звуженої статеві-вікової норми (СВН) виявлено у  $52,4\%$  осіб, вищі від середніх показники мають місце у  $28,6\%$ , нижчі – у  $16,7\%$ , тобто в межі розширеної СВН вкладаються показники  $97,6\%$  обстежених осіб, і лише у  $2,4\%$  констатована гіпотензія. При цьому розподіл діастолічного тиску в значній мірі відповідає розподілу середньодинамічного: звужена СВН – у  $61,9\%$ , розширена – у  $97,6\%$ , в тому числі показники, вищі від середніх – у  $16,7\%$ , нижчі – у  $19,0\%$ . При цьому гістограма систолічного тиску має двогорбий вигляд: максимальна частка констатована для діапазону величин, як вищих від середніх ( $42,9\%$ ), так і нижчих від середніх ( $26,2\%$ ), тоді як звужена норма виявлена лише у  $21,4\%$  осіб. Високі і низькі величини систолічного тиску мали місце у  $4,8\%$  обстежених. Стосовно загального периферійного опору судин, розрахованого на основі даних про середньодинамічний тиск і ХОК, найвищі частоти виявлені для низьких ( $28,6\%$ ) і високих ( $23,8\%$ ) величин, тоді як звужена норма констатована лише у  $23,8\%$  обстежених, розширена норма – у  $47,6\%$ . Із врахуванням величин, нижчих ( $19,0\%$ ) та вищих ( $4,8\%$ ) від середніх, можна зробити висновок, що обстежений контингент характеризується в цілому екстремальними значеннями загального периферійного опору судин, найчастіше ( $47,6\%$ ) – зниженими, рідше ( $28,6\%$ ) – підвищеними.

Час вигнання крові під час систоли в межах  $93 \div 107\%$  від належних величин виявлено у  $38,1\%$  осіб. З аналогічною часткою констатовано його подовження до  $108 \div 120\%$  від оптимального, ще у  $16,7\%$  обстежених час вигнання знайдено значно подовженим. Натомість помірно і значно коротший час вигнання зустрічався лише у  $4,8\%$  і  $2,4\%$  осіб відповідно.

Фракція вигнання відповідала звуженій нормі у  $54,8\%$  обстежених. Ще у  $19,0\%$  осіб вона констатована вищою від середньої, а у  $11,9\%$  - нижчою від середньої, так що у  $85,7\%$  обстежених величини цього параметру інтракардіальної гемодинаміки вкладаються у межі розширеної норми. Знижені величини виявлені у  $11,9\%$  хворих, натомість підвищені – лише у  $2,4\%$ .

Індекс контрактильної активності міокарда Ружило-Поповича, розрахований на основі даних про середньодинамічний тиск, фракцію вигнання та час вигнання, відповідає належним величинам лише у  $23,8\%$  осіб. У  $33,3\%$  він знайдений зниженим до  $80 \div 92\%$  від належного, ще у  $23,8\%$  міра ослаблення перевищила  $20\%$ ; тільки у  $19,0\%$  осіб індекс контрактильності перевищував оптимальні величини на  $8 \div 20\%$ . Отже, для контингенту в цілому характерна знижена контрактильна активність міокарда.

Стосовно характеристики спектру типів циркуляції в даній вибірці однозначний висновок зробити важко. За даними Храмова Ю.А. і Вебера В.Р. (1985) серед здорових людей частка еукінетичного типу коливається в межах  $79,6 \div 46,9\%$ , гіпокінетичного –  $6,3 \div 28,1\%$ , гіперкінетичного –  $14,3 \div 29,4\%$ . Все ж реальнішим, з точки зору закону нормального розподілу, нам видаються цифри  $79,6\%$ ;  $6,3\%$ ;  $14,3\%$ . Приймавши їх, можна заключити, що обстежений нами контингент хворих характеризується суттєвим перевищенням популяційної частоти гіпокінетичного типу циркуляції (до  $31,0\%$ ) за рахунок зниження еукінетичного (до  $57,1\%$ ) при приблизно нормальній частці ( $11,9\%$ ) гіперкінетичного типу.

Переходимо до характеристики механізмів регуляції гемодинаміки. Амплітуда моди як корелят адренергічних нервових впливів (симпатотонусу) виявлена в діапазоні ейтонії ( $15 \div 25$ ) у  $35,7\%$ . Знижений симпатичний тонус констатовано у  $38,1\%$ , а підвищений – у  $26,2\%$  хворих. Корелят холінергічних впливів – варіаційний розмах – в діапазоні ейтонії ( $0,14 \div 0,08$  с) виявлено теж у  $35,7\%$  осіб, підвищений тонус вагуса – у  $42,9\%$ , знижений – у  $21,4\%$  хворих. Величина моди, яка характеризує стан гуморального каналу регуляції, в межах  $0,8-1,0$  с виявлена у  $59,5\%$  осіб, вищі показники констатовані у  $19,0\%$ , нижчі – у  $21,5\%$ . Індекс напруження Баєвського, як інтегральний вираз стану вегетативного гомеостазу, в діапазоні ейтонії ( $60-190$  од.) констатований у  $35,7\%$  обстежених, ваготонія діагностована у  $38,1\%$ , симпатотонія – у  $26,2\%$ . Отже, для обстеженого контингенту характерне підвищення частки як ваготонії (в більшій мірі), так і симпатотонії (в меншій мірі), за рахунок зниження частки ейтонії.

Важливий блок регуляторних факторів гемодинаміки складає катіонний транспорт, який може бути охарактеризований інтра- і екстрацелюлярною концентрацією катіонів та активністю залежних від них катіонних pomp – АТФаз.

Обстежений контингент в цілому характеризується підвищеним вмістом інтрацелюлярного натрію, маркером чого є вміст  $\text{Na}^+$  в еритроцитах. Так, у  $78,6\%$  хворих концентрація  $\text{Na}_e^+$

перевищувала середню норму (17,9 мМ/л) на 20%, ще у 16,7% - на 8-20%. І лише у 4,8% осіб рівень інтрацелюлярного  $\text{Na}^+$  знаходився в межах 80-107% СН. Активність  $\text{Na, K-ATФази}$  мембран еритроцитів констатована вищою на 20% і більше від СН (0,76 мМ/мл\*год) у 64,3% осіб, на 8-20% - ще у 11,9%, натомість знижена активність (<80% СН) виявлена у 11,9%, нижча від середньої - у 9,5%. Отримані результати узгоджуються з фактом активації  $\text{Na, K-ATФази}$  із інтрацелюлярного боку клітинної мембрани іонами  $\text{Na}^+$ . Схильність до гіпернатрійгестії поєднується із схильністю до гіпокалійгестії, про що свідчить рівень  $\text{K}_e^+$ , нижчий від 80% СН (87 мМ/л), у 54,8% осіб, в межах 80-92% СН – у 14,3%. Разом з тим, у 11,9% обстежених констатована гіперкалійгестія, ще у 9,5% - схильність до неї. Вміст іонів  $\text{Na}^+$  в плазмі проявляє схильність до гіпонатрійемії, про що свідчить частість випадків низької концентрації 11,9%, нижчої від середньої – 35,7%, за відсутності випадків високої концентрації і 14,3% випадках – вищої від середньої. Найчастіше, все ж, констатована звужена норма – у 57,1% обстежених. Звужена норма калійемії (4,01-4,65 мМ/л) виявлена у 42,9% осіб, розширена (3,50-5,22 мМ/л) у 71,4%. Незначна тенденція до гіперкальційемії, про що свідчить високий рівень  $\text{Ca}^{2+}$  у 16,7% та вищий від середнього – у 19,0% осіб, супроводжуються високою часткою (60,5%) низької активності  $\text{Ca-ATФази}$ , ще у 15,8% осіб вона виявлена нижчою від середньої (1,59 мМ/мл\*год). Активність  $\text{Mg-ATФази}$  найчастіше (у 54,8% осіб) виявилася високою і вищою від середньої. Це поєднувалося із аналогічною частістю (52,4%) величин магнійемії, нижчих від середніх і низьких. Активність креатинфосфокінази у 54,8% осіб констатована низькою, ще у 19,0% - нижчою від середньої (40 МО/л).

Вміст неорганічного фосфору в плазмі виявлено переважно низьким (у 40,5%) і нижчим від середнього (у 19,0%), разом з тим у 23,8% осіб констатовано гіперфосфатемію. Рівень хлоридемії в межах звуженої норми виявлений у 59,5%, в межах розширеної норми – у 92,9% осіб.

Отже, обстежений контингент характеризується в цілому підвищеною активністю мембранної  $\text{Na, K-ATФази}$  і  $\text{Mg-ATФази}$  в поєднанні із зниженою активністю креатинфосфокінази і  $\text{Ca-ATФази}$ , що супроводжується гіпернатрійгестією в поєднанні із гіпокалійгестією. Рівень в плазмі іонів  $\text{Cl}^-$  і  $\text{K}^+$ , як правило, знаходиться в межах розширеної норми, рівень іонів  $\text{Na}^+$  і  $\text{Mg}^{2+}$  та фосфатів проявляє тенденцію до зниження, рівень  $\text{Ca}^{2+}$  - до підвищення.

Наступний блок параметрів стосується ліпідного обміну. Виявлено, що рівень загального холестерину в межах звуженої статево-вікової норми має місце лише у 21,4% обстежених, в межах розширеної норми – у 66,7%. При цьому частіші випадки величин, нижчих від середніх (31,0%), ніж вищих (14,3%). Ще у 31,0% осіб констатовано низькі показники холестеринемії, натомість високі – лише у 2,4%. На цьому тлі чітко проявляється гіпоальфаліпопротеїдемія як характерна риса обстеженого контингенту. Так, низький вміст холестерину в складі  $\alpha$ -ЛПП констатовано у 54,8% хворих, нижчий від середнього – ще у 16,7%, натомість вищий від середнього – лише у 9,6%, високий – у 2,4%. Висока частка низьких показників антиатерогенних ліпопротеїдів супроводжується високою часткою високих показників найбільш атерогенних пре- $\beta$ -ЛПП (50,0%), ще у 7,1% хворих зареєстровано показники вищі від середніх, низькі показники – лише у 7,1%, нижчі від середніх – у 19,0% осіб. Аналогічний розподіл констатовано і для тригліцеридів. Разом з тим, вміст холестерину в складі  $\beta$ -ЛПП у 59,5% осіб знаходився в межах розширеної норми, а у решти 40,5% - був низьким. Розрахований на основі цих показників коефіцієнт атерогенності Клімова констатовано високим у 61,9% хворих, натомість в межах розширеної норми - у 31,0%, низьким – лише у 7,1%. Отже, обстежений контингент характеризується в цілому проатерогенними порушеннями ліпідного обміну.

Маса тіла як інтегральне відображення метаболізму перевищувала належну на 20% і більше у 26,2% хворих, з такою ж частістю зустрічались випадки надлишку маси на  $8\div 20\%$ . Нормальна маса тіла констатована у 35,7% осіб, нижча від належної на  $8\div 20\%$  - у 7,1%, на 20% і більше – лише у 4,8%. Отже, обстежений контингент в цілому схильний до ожиріння.

Як же позначився стан гемодинаміки і метаболізму на фізичній працездатності обстеженого контингенту? Максимальне вбирання кисню на одиницю маси тіла (мл/хв\*кг), розраховане за даними велоергометрії, попадає в діапазон 93-107% від величин, належних для даного віку і статі, лише у 16,7% обстежених. Ще у 23,8% показник  $\text{VO}_{2\text{max}}$  знаходився в нижній зоні розширеної норми (80-92%), тоді як у основної маси (57,1%) констатовано суттєве зниження фізичної працездатності. У верхній зоні розширеної норми ( $108\div 120\%$ ) виявилися показники лише 2,4% осіб.

Фізичний стан за 5-бальною шкалою Åstrand констатовано задовільним (3 бали) у 40,5%, незадовільним (2 бали) – у 31,0%, вкрай незадовільним (1 бал) – у 2,4% осіб. Разом з тим, 19,0% обстежених отримали добру (4 бали), а 7,1% - відмінну (5 балів) оцінку фізичного стану.

При застосуванні для оцінки фізичної працездатності індексу тахікардійно-гіпертензивної реакції на велоергометричне навантаження показники в межах звуженої норми виявлено у 16,7%, нижчі від середніх – у 33,3%, низькі – теж у 33,3%, вищі від середніх – лише у 11,9%, високі – у 4,8% осіб.

Отже попри незначні розбіжності при застосування різних методів оцінки, обстежений контингент в цілому характеризується низькою і нижчою від середньої фізичною працездатністю.

### 3.1.2. Діти, підлітки та юнаки

Для іншого контингенту обстежених – школярів, котрі мешкають на теренах, забруднених радіонуклідами, фізична працездатність, за даними степ-тесту, навпаки, констатована підвищеною. Так, величини  $PWC_{170}$  в межах  $93\div 107\%$  від належних для статі і віку, виявлені у 30,1% школярів, у 21,9% вони перевищували належні на  $8\div 20\%$ , а у 45,2% - більше ніж на 20%, нижчі від середньої норми показники мали місце лише у 2,7% обстежених. Розраховані величини  $VO_{2max}$  відповідали звуженій статево-віковій нормі у 38,4%, розширеній нормі – у 79,5%, при цьому частка вищих від середніх показників складала 31,5%. Високі показники констатовано у 19,2% обстежених, натомість низькі – лише у 1,4%.

Індекс працездатності Поповича, який враховує не лише безпосередньо тахікардійну реакцію на навантаження, а і її реституцію, в межах звуженої норми ( $0,51\div 0,59$  од.) констатований у 35,6% протестованих, в межах розширеної норми ( $0,44\div 0,66$  од.) – у 68,5%, в тому числі у 20,5% величини індексу перевищували середні. Високі показники (понад 0,66 од.) мали місце у 26,0% школярів, натомість низькі (менші від 0,44 од.) – лише у 5,5%.

Підвищені показники степ-тесту поєднуються із подовженою тривалістю затримки дихання в тесті Штанге. Так, у 42,5% школярів констатовано перевищення нормативних показників більше, ніж на 20%, ще у 12,3% перевищення склало  $8\div 20\%$ . Разом з тим, у 17,8% осіб тест виявився суттєво зниженим, ще у 9,6% - нижчим від середнього. Розширена норма констатована у 39,7%.

Рівень гемоглобіну в межах  $93\div 107\%$  статево-вікової норми знайдено у 65,3% школярів, у решти 34,7% він виявився в межах  $82\div 92\%$  від належних величин. Поєднання нормальної чи помірно зниженої кисневої ємності крові із підвищеною чи нормальною здатністю до затримки дихання та результатами степ-тесту є підставою для припущення про підвищений коефіцієнт утилізації кисню і/або зниження потреби в ньому як в стані спокою, так і при навантаженні.

На користь цього припущення свідчать результати дослідження стану вегетативно-гормональних регуляторних механізмів. Так, симпатичний тонус виявлено зниженим у 46,5% школярів, в межах норми – у 41,9%, і лише у 11,6% - підвищеним. Це супроводжувалося підвищенням тонусу вагуса у 51,2% осіб, знаходженням його в межах норми – у 41,9% при частоті знижених показників лише 6,9%. Добова екскреція з сечею метаболітів глюкокортикоїдів у 47,9% обстежених виявилася меншою ніж 80% від належних для даного віку і статі величин, в межах статево-вікової норми ( $80\div 120\%$ ) – у 49,3%, підвищеною – лише у 2,8%.

Додатковим відображенням схильності до гіпоглюкокортицизму є висока частка низьких показників вмісту в плазмі креатиніну (64,3%) і активності аланінової трансамінази (57,1%), а також вищих від середніх показників загального білірубіну (74,1%), котрі є маркерами катаболічної дії глюкокортикоїдів в скелетній мускулатурі, анаболічної і індукуючої кон'югацію білірубіну – в гепатоцитах. Для екскреції метаболітів андрогенів характерна протилежна тенденція розподілу: частка знижених величин складає лише 1,4%, тоді як підвищених – 26,8% при 49,3% нормальних.

Отже, для обстеженого контингенту характерна активізація трофотропних регуляторних систем (маркери: тонус вагуса, екскреція 17-КС) в поєднанні із пригніченням ерготропних (маркери: симпатотонус, екскреція 17-ОКС).

Вміст холестерину в складі ЛП ВЩ перевищував середню статево-вікову норму більше, ніж на 20% у 57,1% обстежених, знижені показники ( $<80\%$ ) виявлені лише у 10,7%. Коефіцієнт атерогенності Клімова виявився у 50% зниженим, у 39,3% - в межах статево-вікової норми, і лише у 10,7% - підвищеним. З огляду на схильність контингенту в цілому до гіперсекреції андрогенів можна припустити, що за даних обставин має місце ще вираженіша гіперсекреція естрогенів.

Відомо, що параметри орального глюкозотолерантного тесту (ОГТТ) є інтегральним відображенням балансу гіперглікемізуювальних (глюкокортикоїди, катехоламіни, тиреоїдні гормони, глюкагон тощо) і гіпоглікемізуювальних (ваго-інсулярна система) чинників. Тому результати ОГТТ теж можуть бути маркерами балансу ерго- і трофотропних систем. Показники глікемії, більше ніж на 20% нижчі від середніх, виявлені у 40,0% обстежених натще, у 32,0% -

через 1 год після вживання глюкози і у 76,0% - через 2 год від початку тесту. При цьому частки високих показників склали відповідно 0%, 4% і 0%, вищих від середніх – 4%, 8% і 0%. Це підтверджує висунуте положення про ослаблення ерготропних і посилення трофотропних систем регуляції у осіб обстеженого контингенту.

### 3.2. Метод кластерного аналізу

В той час як попередній методичний підхід дозволяє лише **почергово** аналізувати **ту чи іншу** ознаку статистичної вибірки, застосування кластерного аналізу робить можливим **одночасне** врахування **усіх** ознак. Врахування усієї сукупності ознак осіб, взятих в їх взаємозв'язку і зумовленості одних з них (похідних) іншими (основними, визначальними) дає змогу здійснити природну класифікацію, яка відображує природу речей, їх суть. Вважається, що пізнання суті об'єкта зводиться до виявлення тих його якісних властивостей, котрі власне і визначають даний об'єкт, відрізняють його від інших (Aldenderfer M.S., Blashfield R.K., 1985; Мандель И.Д., 1988).

Кластеризація контингенту дорослих пацієнтів реалізована ітеративним методом k-means clustering за програмою “Statistica” В даному методі об'єкт відносять до того класу, евклідова віддаль до якого мінімальна. Головний принцип структурного підходу до виділення однорідних груп полягає в тім, що об'єкти одного класу близькі, а різних – віддалені. Іншими словами, кластер (образ) – таке нагромадження точок в n-мірному геометричному просторі, в якому середня міжточкова віддаль менша ніж середня віддаль від даних точок до решти.

Нами враховано 89 ознак (параметрів) 84 осіб. Виділено 3 кластери. До першого увійшло 12% осіб, до другого – 10%, до третього – 78%. Евклідова віддаль між I і II кластерами склали 271 од., між I і III – 177 од., між II і III – 121 од. Середня віддаль від респективного центра кластера до окремих точок в I кластері склали 61 од., в II – 60 од., в III – 40 од. Отже, кластеризація проведена цілком коректно.

На другому етапі проведено ранжування базальних параметрів гемодинаміки за коефіцієнтами  $\eta^2$  і F:

$$\eta^2 = S_b^2 / (S_b^2 + S_w^2),$$

$$F = [S_b^2(n-k)] / [S_w^2(k-1)],$$
 де

n – кількість осіб;

k – кількість кластерів (груп);

$S_b^2$  – міжгрупова (between) дисперсія;

$S_w^2$  – внутрішньогрупова (within) дисперсія.

Максимальний коефіцієнт  $\eta^2$ , тобто найбільший вклад у розподіл на кластери, констатовано для загального периферійного опору судин (табл. 3.1). Цікаво, що питомий периферійний опір судин в якості характеристичної ознаки виявився слабшим. Сказане ще в більшій мірі стосується долей належних величин цієї ознаки (табл. 3.1, продовження). В будь-якому випадку, III кластер складають особи, периферійний опір судин котрих знаходиться в межах звуженої норми, у осіб II кластера він значно знижений, натомість у хворих I кластера – ще в більшій мірі підвищений.

Наступну за ранжиром групу показників складають об'ємно-динамічні параметри серця. У осіб III кластера вони знову відповідають нижній чи верхній зоні розширеної норми, II кластера – суттєво підвищені, I – суттєво знижені. Найбільший інтерес викликають параметри, які можуть бути виражені в долях належних величин.

Так ось, хвилинний об'єм крові серед осіб головного кластера ледь перевищує належний, натомість в двох інших відчутно відхиляється від належних величин.



Таблиця 3.1

Ранжування базальних параметрів гемодинаміки за коефіцієнтами  $\eta^2$  і F (третій рівень значущості,  $p < 0,001$ )

Група Показник	Кластер (% осіб)			$\eta^2/F$
	I ( 12 )	II (10)	III (78)	
Загальний периферійний опір судин, кПа*с/м <sup>3</sup>	30,2 ±2,8	10,9 ±1,35	14,6 ±0,4	0,753 61,1 <sup>c</sup>
Фракція вигнання, %	47 ±3	76 ±2	66 ±1	0,725 52,7 <sup>c</sup>
Потужність лівого шлуночка, Вт	1,73 ±0,19	6,91 ±0,76	3,53 ±0,12	0,717 50,7 <sup>c</sup>
Об'ємна швидкість вигнання, мл/с	144 ±15	468 ±48	280 ±8	0,708 48,5 <sup>c</sup>
Ударна робота серця, Дж	523 ±63	1897 ±244	1037 ±36	0,653 37,6 <sup>c</sup>
Індекс хвилинної роботи серця, кДж/м <sup>2</sup> *хв	17,8 ±0,8	69,9 ±9,5	38,3 ±1,4	0,641 35,6 <sup>c</sup>
Ударний об'єм лівого шлуночка, мл	41,3 ±4,8	122,0 ±14,5	78,2 ±2,2	0,638 35,3 <sup>c</sup>
Хвилинна робота серця, кДж/хв	30,5 ±1,2	136,0 ±24,8	70,2 ±2,5	0,636 35,0 <sup>c</sup>
Питомий периферійний опір судин, кПа*с/м <sup>5</sup>	52,6 ±6,0	20,5 ±2,1	27,1 ±1,0	0,634 34,7 <sup>c</sup>
Хвилинний об'єм крові, л/хв	2,43 ±0,10	8,71 ±1,51	5,29 ±0,15	0,628 33,7 <sup>c</sup>
Індекс ударної роботи серця, Дж/м <sup>2</sup>	298 ±21	988 ±98	566 ±22	0,617 32,2 <sup>c</sup>

Продовження таблиці 3.1

Група Показник	Кластер (% осіб)			$\eta^2/F$
	I ( 12 )	II (10)	III (78)	
Тип циркуляції, бал	-4,8 ±0,2	+2,3 ±0,9	-0,6 ±0,3	0,592 29,0 <sup>c</sup>
Серцевий індекс, л/хв*м <sup>2</sup>	1,42 ±0,10	4,50 ±0,57	2,89 ±0,10	0,590 28,8 <sup>c</sup>
Загальний периферійний опір судин, % належного	180,0 ±23,5	77,8 ±5,7	94,9 ±3,8	0,560 25,5 <sup>c</sup>
Ударний індекс, мл/м <sup>2</sup>	23,6 ±1,9	63,7 ±5,8	42,8 ±1,5	0,548 24,2 <sup>c</sup>
Кінцеводіастолічний об'єм лівого шлуночка, мл	86,5 ±5,8	159,0 ±14,7	119,0 ±2,6	0,518 21,5 <sup>c</sup>
Індекс контрактильної активності Ружилю-Поповича, кПа/с	19,8 ±1,0	43,9 ±4,0	29,9 ±1,0	0,486 18,9 <sup>c</sup>
Хвилинний об'єм кровообігу, % належного	56,8 ±5,0	147,0 ±13,8	110,0 ±4,3	0,458 16,9 <sup>c</sup>
Індекс контрактильної активності Ружилю-Поповича, % належного	67,9 ±6,2	127,0 ±9,5	91,7 ±2,8	0,438 15,6 <sup>c</sup>
Індекс контрактильної активності Sagawa, ммHg/мл	2,65 ±0,09	4,15 ±0,29	3,07 ±0,08	0,397 13,2 <sup>c</sup>
Індекс кінцеводіастолічного об'єму, мл/м <sup>2</sup>	49,9 ±2,0	83,2 ±6,7	64,9 ±1,8	0,371 11,8

Контракційна активність міокарду, навпаки, перебуває в нижній зоні належних величин в III кластері, суттєво підвищена – в II і значно знижена в - I. Це зумовлено у осіб головного кластера, головним чином, незначним подовженням часу вигнання, натомість в основі зниження індекса контрактильної активності у осіб I кластера лежить зменшення кінцеводіастолічного об'єму в поєднанні із збільшенням кінцевосистолічного об'єму шлуночка, що дає зменшення фракції вигнання до 71% середньої норми. З іншого боку, підвищений індекс контрактильної активності у

осіб II кластера зумовлений збільшеним середньодинамічним тиском і кінцевосистолічним об'ємом шлуночка (табл. 3.2; 3.3).

Для осіб головного кластера характерні евкінетичний і евікінетичний з тенденцією до гіпокінезії типи циркуляції, для I кластера – виражений і різко виражений гіпокінезичні типи, натомість для II – помірний і виражений гіперкінетичний типи циркуляції (табл. 3.1, продовження).

Таблиця 3.2

Ранжування базальних параметрів гемодинаміки (другий і перший рівні значущості)

Група	Кластер (% осіб)			$\eta^2/F$
	Показник	I ( 12 )	II (10)	
Середньодинамічний тиск, ммHg	90,4 ±4,8	111,0 ±1,1	94,5 ±1,6	0,259 7,0 <sup>b</sup>
Систолічний тиск, ммHg	120,0 ±6,5	150,0 ±5,8	123,0 ±2,5	0,258 6,95 <sup>b</sup>
Діастолічний тиск, ммHg	76,0 ±4,0	91,3 ±1,2	80,2 ±1,3	0,215 5,5 <sup>b</sup>
Індекс кінцевосистолічного об'єму лівого шлуночка, мл/м <sup>2</sup>	26,3 ±1,1	19,5 ±2,4	22,2 ±0,6	0,209 5,3 <sup>b</sup>
Систолічний тиск, % належного	95,7 ±4,5	113,0 ±5,3	96,2 ±1,8	0,194 4,8 <sup>b</sup>
Середньодинамічний тиск, % належного	97,6 ±4,7	112,0 ±2,4	99,4 ±1,5	0,171 4,1 <sup>a</sup>

Таблиця 3.3

Базальні параметри гемодинаміки без міжкластерних розбіжностей

Група	Кластер (% осіб)			$\eta^2/F$
	Показник	I ( 12 )	II (10)	
Кінцевосистолічний об'єм лівого шлуночка, мл	45,3 ±1,6	36,7 ±2,9	40,9 ±1,0	0,116 2,6 <sup>ns</sup>
Діастолічний тиск, % належного	95,9 ±4,9	107,0 ±1,0	98,4 ±1,4	0,116 2,6 <sup>ns</sup>
Частота ритму, хв-	61,1 ±5,9	70,4 ±4,1	68,4 ±1,8	0,056 1,2 <sup>ns</sup>
Час вигнання, мс	285 ±4	263 ±20	281 ±6	0,028 0,6 <sup>ns</sup>
Час вигнання, % належного	106 ±3	104 ±7	109 ±2	0,023 0,5 <sup>ns</sup>

Викладені особливості гемодинаміки детермінуються різким зсувом вегетативного гомеостазу в бік ваготонії у осіб I кластера та симпатотонії – у осіб II кластера (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Ранжування базальних параметрів вегетативного забезпечення гемодинаміки

Група	Кластер (% осіб)			$\eta^2/F$
	Показник	I ( 12 )	II (10)	
Індекс напруження Баєвського, од.	25,6 ±4,0	503 ±137	120 ±19	0,498 19,9 <sup>c</sup>
Симпатичний тотонос (АМо), %	11,4 ±1,0	38,0 ±4,4	20,3 ±1,3	0,444 15,95 <sup>c</sup>
Вагальний тотонос (ΔX), с	0,25 ±0,04	0,05 ±0,01	0,14 ±0,01	0,368 11,7 <sup>c</sup>
Індекс Оріє (“подвійний добуток”), од.	73 ±7	112 ±8	85 ±3	0,232 6,5 <sup>b</sup>
Гуморальні впливи (Мо), с	1,02 ±0,09	0,86 ±0,05	0,90 ±0,02	0,056 1,2 <sup>ns</sup>
Індекс Кердо, од.	-18 ±10	-19 ±4	-14 ±2	0,018 0,4 <sup>ns</sup>

При цьому в першому випадку знижений на 43% симпатотонус поєднується із підвищенням на 122% ваготонусом, що дає 4-разове зниження індекса напруження Баєвського; в другому випадку мають місце протилежні реципрокні зміни вегетативної регуляції серця: підвищення на 90% інтенсивності нервових адренергічних і ослаблення 56% - холінергічних впливів, так що індекс напруження зростає в 5 разів.

У осіб головного кластера параметри вегетативної регуляції цілком вписуються в межі ейтонії. Із цієї ж таблиці видно інформативність, хоч і меншу, індексу Оріє та відсутність такої у індекса Кердо.

Серед параметрів велоергометричного тесту (табл. 3.5) значущі розбіжності між кластерами виявлено лише стосовно гіпертензивної реакції на друге навантаження. Важливо, що йдеться лише про систолічний тиск, адже саме він включений нами в формулу для обчислення ІТСНТР. Видно, що у осіб I кластера гіпертензивна реакція слабша, а у осіб II кластера – вираженіша, ніж у таких головного кластера.

Таблиця 3.5

## Ранжування параметрів велоергометричного тесту

Група Показник	Кластер (% осіб)			$\eta^2/F$
	I ( 12 )	II (10)	III (78)	
Систолічний тиск-2, ммHg	139 ±11	185 ±18	147 ±4	0,202 5,1 <sup>b</sup>
Середньодинамічний тиск-2, ммHg	97,5 ±6	123 ±9	106 ±2	0,152 3,6 <sup>a</sup>
Індекс Кердо-2, од.	81 ±12	42 ±15	55 ±4	0,135 3,1 <sup>ns</sup>
Індекс Оріє-2, од.	193 ±19	240 ±39	192 ±6	0,108 2,4 <sup>ns</sup>
PWC <sub>150</sub> , Вт	123 ±15	211 ±34	186 ±14	0,089 2,0 <sup>ns</sup>
Діастолічний тиск-2, ммHg	77 ±4	91 ±6	85 ±2	0,086 1,9 <sup>ns</sup>
ІТСНТР-1, мкВт/кг*уд,*ммHg	44,9 ±3,8	34,3 ±3,5	40,9 ±1,5	0,084 1,8 <sup>ns</sup>
VO <sub>2max</sub> , л/хв	2,47 ±0,15	2,57 ±0,23	2,70 ±0,06	0,056 1,2 <sup>ns</sup>
Частота ритму-2, хв <sup>-1</sup>	138 ±7	128 ±10	130 ±2	0,044 0,9 <sup>ns</sup>
ІТСНТР-2, мкВт/кг*уд,*ммHg	76,9 ±11,9	68,5 ±9,0	80,0 ±2,8	0,042 0,9 <sup>ns</sup>
VO <sub>2max</sub> , мл/хв*кг	37,7 ±5,4	31,7 ±3,6	35,2 ±1,1	0,039 0,8 <sup>ns</sup>
PWC <sub>150</sub> , Вт/кг	1,92 ±0,43	2,61 ±0,46	2,36 ±0,15	0,038 0,8 <sup>ns</sup>
Частота ритму-1, хв <sup>-1</sup>	94 ±4	98 ±2	100 ±2	0,028 0,6 <sup>ns</sup>
ІТКР-1, мВт/кг*уд	5,6 ±0,3	5,1 ±0,2	5,3 ±0,1	0,030 0,6 <sup>ns</sup>
ІТКР-2, мВт/кг*уд	11,0 ±0,7	11,7 ±0,9	11,4 ±0,2	0,016 0,3 <sup>ns</sup>
Оцінка фізичного стану, балів	3,0 ±0,6	2,75 ±0,5	3,0 ±0,2	0,006 0,1 <sup>ns</sup>

Примітка: параметри під час першого навантаження (0,5 Вт/кг) позначені 1, під час другого (1,5 Вт/кг) - 2.

Серед параметрів ліпідного обміну (табл. 3.6) значущих міжкластерних розбіжностей не виявлено, проте можна відзначити дуже виражену гіпертригліцеридемію і гіперпребеталіпопротеїдемію у осіб I кластера, розміщення цих параметрів на верхній межі норми у осіб II кластера та помірне перевищення її – в головному кластері. Рівень урикемії відповідав

статево-віковій нормі у більшості осіб, у осіб I кластера він знаходився у верхній зоні норми, у осіб II – в нижній.

Таблиця 3.6

## Ранжування базальних параметрів ліпідного обміну

Група Показник	Кластер (% осіб)			$\eta^2/F$
	I ( 12 )	II (10)	III (78)	
Тригліцериди, % ССВН	230 ±81	116 ±27	146 ±12	0,109 2,5 <sup>ns</sup>
Холестерин пребета-ЛП, % ССВН	229 ±81	115 ±27	145 ±12	0,108 2,4 <sup>ns</sup>
Коефіцієнт атерогенності Клімова	3,82 ±0,78	4,26 ±0,80	3,24 ±0,21	0,068 1,5 <sup>ns</sup>
Триацилгліцериди, мМ/л	2,72 ±,80	1,86 ±0,39	1,95 ±0,18	0,051 1,1 <sup>ns</sup>
Холестерин пребета-ЛП, мМ/л	0,90 ±0,28	0,61 ±0,12	0,64 ±0,06	0,054 1,1 <sup>ns</sup>
Урати, мМ/л	0,32 ±0,05	0,34 ±0,05	0,29 ±0,01	0,042 0,9 <sup>ns</sup>
Коефіцієнт атерогенності Клімова, % ССВН	170 ±34	144 ±26	138 ±8	0,041 0,8 <sup>ns</sup>
Холестерин альфа-ЛП, мМ/л	1,15 ±0,23	0,99 ±0,16	1,20 ±0,06	0,034 0,7 <sup>ns</sup>
Урати, % ССВН	109 ±12	88,5 ±13	95 ±5	0,032 0,65 <sup>ns</sup>
Холестерин бета-ЛП, мМ/л	2,78 ±0,51	3,24 ±0,22	2,96 ±0,15	0,017 0,3 <sup>ns</sup>
Холестерин загальний, % ССВН	94,3 ±7,1	86,5 ±2,5	89,9 ±3,0	0,014 0,3 <sup>ns</sup>
Холестерин альфа-ЛП, % ССВН	77,2 ±16,3	76,8 ±10,9	80,3 ±3,5	0,004 0,1 <sup>ns</sup>
Холестерин бета-ЛП, % ССВН	85,1 ±14,7	85,9 ±5,1	86,7 ±4,4	<0,001 0,01 <sup>ns</sup>
Холестерин загальний, мМ/л	4,83 ±0,40	4,84 ±0,16	4,80 ±0,16	<0,001 0,01 <sup>ns</sup>

Серед параметрів електролітного обміну значущі розбіжності між кластерами виявлено стосовно трьох (табл. 3.7). В головному кластері констатована знижена (до 69% середньої норми) активність Са-АТФази мембран еритроцитів, в II кластері пригнічення поглиблюється до 60% СН, натомість в I – активність досягає нижньої зони норми (82%).

Протилежні відхилення констатовані для рівня  $\text{Na}^+$  еритроцитів: значна гіпернатрійгістія (142% СН) у головному кластері ще більше наростає в II (до 208% СН) і дещо обмежується - у I (до 130% СН).

Разом з тим, гіпомагнійемія, виявлена в I і II кластері, залишається в нормі у осіб головного кластера.

Сказане стосується і рівня неорганічних фосфатів. Звертає на себе увагу вірогідне підвищення активності Na,K-АТФази мембран еритроцитів у осіб головного кластера, яке трансформується у тенденцію до підвищення у решти обстежених, як і активність Mg-АТФази.

Весь контингент природно розподіляється на кластери ейтоніків (78%), симпатотоніків (10%) і ваготоніків (12%). Ейтоніки характеризуються евкінетичним чи евкінетичним з тенденцією до гіпокінезії типом циркуляції, нормальним загальним периферійним опором судин, артеріальним тиском, ударним серцевим викидом крові, фракцією вигнання, вмістом в плазмі  $\text{Mg}^{2+}$ , Рн,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ , СГ, активністю Mg-АТФази мембран еритроцитів. Разом з тим хвилиний об'єм крові збільшений, час вигнання подовжений до верхньої межі, а індекс контрактильної активності знижений до нижньої межі звуженої норми, активність Са-АТФази мембран еритроцитів знижена, а Na,K-АТФази – підвищена, що супроводжується підвищенням інтраеритроцитарним вмістом  $\text{Na}^+$  і зниженням –  $\text{K}^+$ . Фізична працездатність – на рівні нижньої зони норми, фізичний стан задовільний. Маса тіла – на рівні верхньої зони належної. Суттєво підвищені рівень триацилгліцеридів і вміст

холестерину в ЛП ДНЩ, при граничному зниженні його в складі ЛП ВЩ, що дає суттєво підвищений коефіцієнт атерогенності.

Таблиця 3.7

## Ранжування базальних параметрів електролітного обміну

Група Показник	Кластер (% осіб)			$\eta^2/F$
	I ( 12 )	II (10)	III (78)	
Са-АТФаза, М/л*год	1,31 ±0,16	0,96 ±0,31	1,09 ±0,09	0,254 6,8 <sup>b</sup>
Натрій еритроцитів, мМ/л	23,2 ±0,9*	37,3 ±2,2	25,4 ±0,8	0,247 6,6 <sup>b</sup>
Магній, мМ/л	0,75 ±0,02*	0,68 ±0,05	0,80 ±0,02	0,152 3,6 <sup>a</sup>
Креатинфосфокіназа, мМ/л*год	1,07 ±0,18	1,74 ±0,48	1,11 0,05±	0,120 3,0 <sup>ns</sup>
Фосфати, мМ/л	0,83 ±0,13	0,59 ±0,11	0,94 ±0,05	0,096 2,1 <sup>ns</sup>
Калій, мМ/л	4,54 ±0,33	4,70 ±0,25	4,34 ±0,13	0,090 2,0 <sup>ns</sup>
Натрій, мМ/л	121,6 ±3,7*	147,6 ±10,7	138,9 ±3,7	0,083 1,8 <sup>ns</sup>
Кальцій, мМ/л	2,04 ±0,10	2,40 ±0,27	2,37 ±0,07	0,072 1,6 <sup>ns</sup>
Хлорид, мМ/л	93,3 ±3,6*	95,1 ±4,8	99,7 ±1,6	0,065 <sup>ns</sup> 1,4 <sup>ns</sup>
Калій еритроцитів, мМ/л	70,5 ±6,7	70,6 ±7,0	72,7 ±2,9	0,032 0,7 <sup>ns</sup>
Na,K-АТФаза, М/л*год	0,86 ±0,14	0,97 ±0,10	1,04 ±0,05	0,021 0,4 <sup>ns</sup>
Mg-АТФаза, М/л*год	1,05 ±0,12	0,91 ±0,13	0,96 ±0,05	0,013 0,3 <sup>ns</sup>

Для симпатотоніків характерний, передовсім, помірний і виражений гіперкінетичний тип циркуляції, який асоціюється із зниженим загальним периферійним опором судин, вдвічі підвищеними ударним і хвилинним об'ємами крові за нормальної частоти ритму, значно збільшеними ударною і хвилинною роботою серця за незначного підвищення середньодинамічного артеріального тиску, переважно за рахунок його систолічної компоненти, підвищеним індексом контрактильної активності міокарда за рахунок, передовсім, збільшеного кінцеводіастолічного об'єму, а також – зменшеного кінцевосистолічного об'єму, дещо підвищеного середньодинамічного тиску за відсутності суттєвого відхилення часу вигнання. З-поміж метаболічних параметрів характерними рисами симпатотоніків є ще нижча, порівняно із ейтоніками, активність Са-АТФази, ще вищий інтраеритроцитарний вміст Na<sup>+</sup>, гіпофосфатемія, менше відхилені від належних рівні триацилгліцеридів і пребета-ліпопротеїдів, тенденція до гіпоурикемії.

Ваготоніки, натомість, характеризуються вираженим і різко вираженим гіпокінетичним типом циркуляції, асоційованим із значно підвищеним загальним периферійним опором судин, вдвічі зниженими ударним і хвилинним об'ємами крові із дещо рідшим ритмом серця, таким же значним зменшенням ударної і хвилинної роботи серця за відсутності суттєвого зниження параметрів артеріального тиску, суттєво зниженим індексом контрактильної активності міокарда за рахунок, в першу чергу, зменшеного кінцеводіастолічного, в другу чергу – збільшеного кінцевосистолічного об'ємів за відсутності відхилень середньодинамічного тиску і часу вигнання.

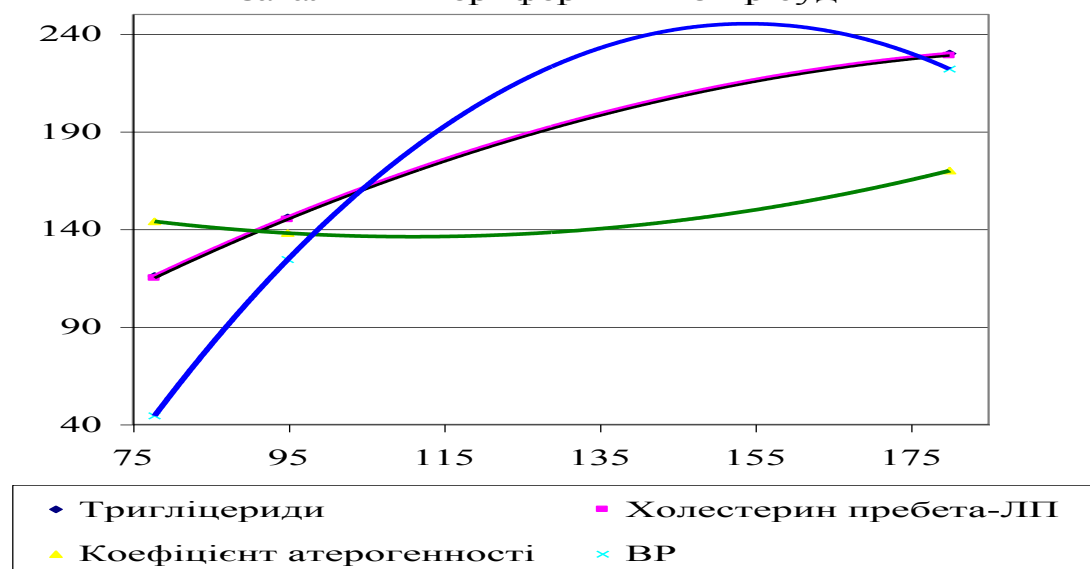
Для метаболічного портрету характерні різко виражені гіпертриацилгліцеридемія, гіперпребета-ліпопротеїдемія, ще вищий, порівняно з іншими кластерами, коефіцієнт атерогенності, тенденція до гіпоурикемії. Міра зниження активності Са-АТФази, як і підвищення – Na,K-АТФази виявилася мінімальною для контингенту, натомість активність Mg-АТФази констатована максимально підвищеною. Мінімальними виявилися рівні в плазмі Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> і Ca<sup>2+</sup>.

Взявши в якості типоутворюючої ознаки загальний периферійний опір судин (у % від належного), ми виявили 7 типів (паттернів) співвідношень між гемодинамічними і метаболічними параметрами у осіб різних кластерів-образів.

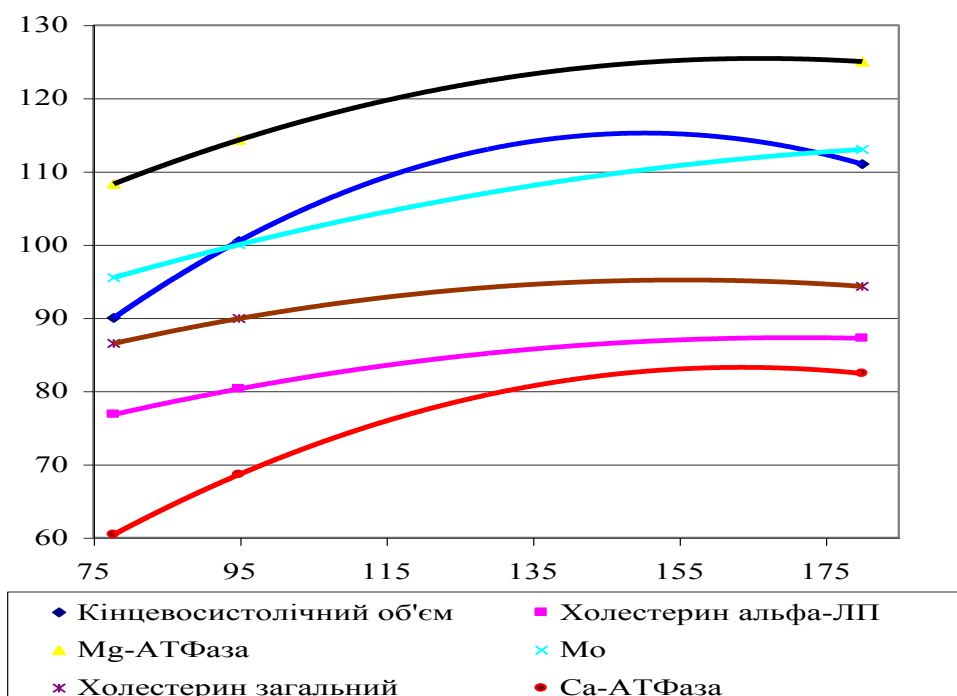
Перший тип (рис. 3.1) відображує співрозмірний із ростом ЗПОС ріст ваготонусу (репрезентованого варіаційним розмахом кардіоінтервалограми), вмісту в плазмі триацилгліцеридів, холестерину в складі пребета-ЛПД, коефіцієнта атерогенності Клімова.

Другий тип (рис. 3.2) об'єднує параметри, які теж змінюються односкеровано із ЗПОС, проте у відносно меншій мірі. Ними виявилися: холестерин загальний і в складі альфа-ЛПД, активність Са- і Mg-АТФази мембран еритроцитів, а також кінцевосистолічний об'єм лівого шлуночка.

**Рис. 3. 1. Перший тип співвідношень між гемодинамічними і метаболічними параметрами, вираженими у % від середньої норми, у осіб різних кластерів. По осі абсцис - загальний периферійний опір судин**

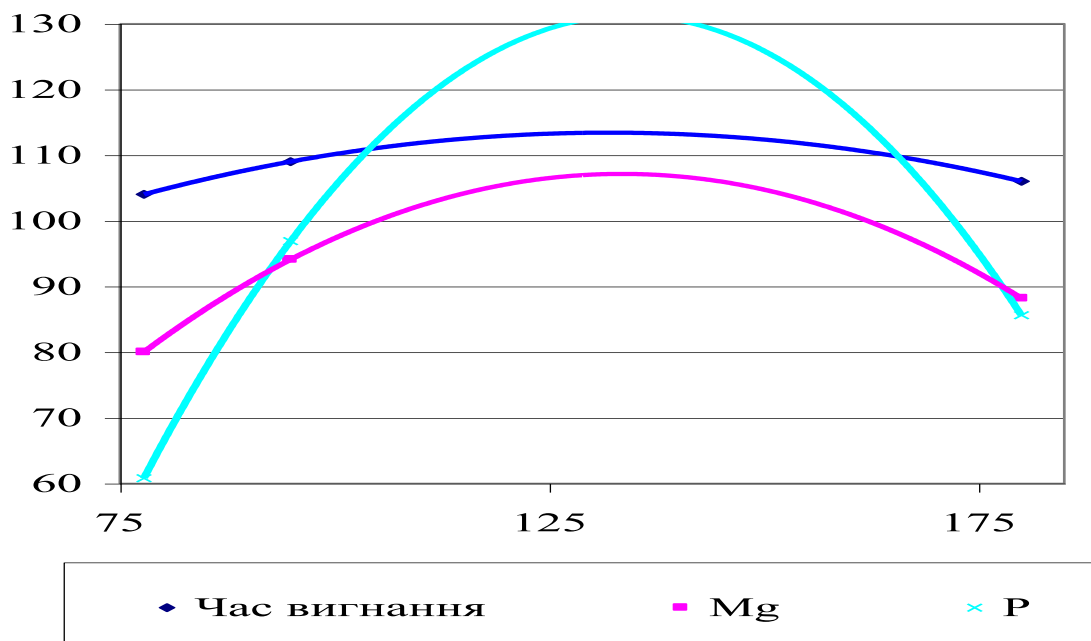


**Рис. 3.2. Другий тип співвідношень між гемодинамічними і метаболічними параметрами, вираженими у % від середньої норми, у осіб різних кластерів. По осі абсцис - загальний периферійний опір судин**



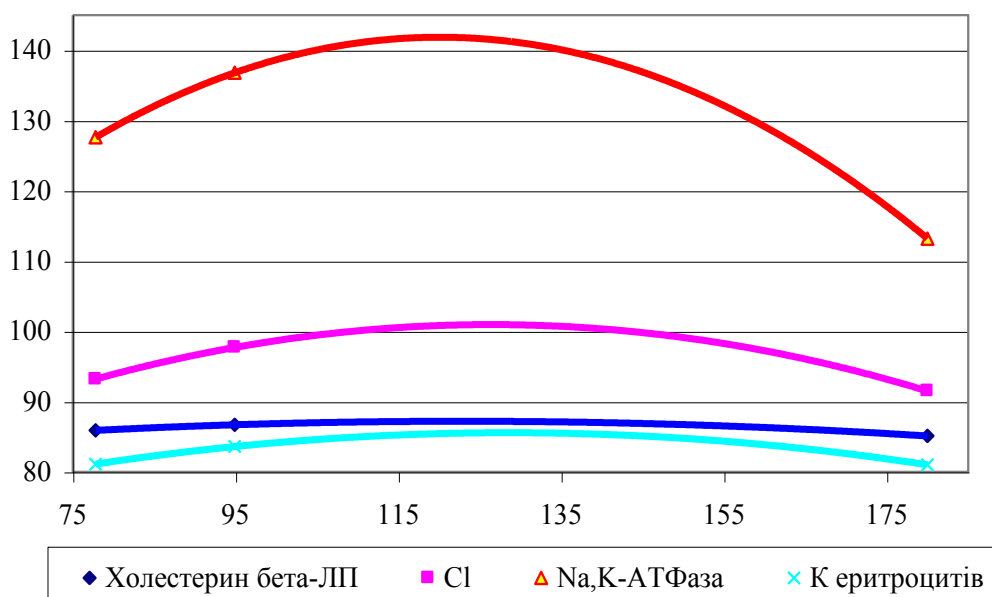
Для третього паттерну (рис. 3.3), до якого віднесено час вигнання, магній- і фосфатемію, характерні максимальні величини для ЗПОС, який на 1/3 перевищує належну, з наступним зниженням при дальшому рості ЗПОС.

**Рис. 3.3. Третій тип співвідношень між гемодинамічними і метаболічними параметрами, вираженими у % від середньої норми, у осіб різних кластерів. По осі абсцис - загальний периферійний опір судин**



Подібна, але дещо згладжена, конфігурація паттернів виявлена стосовно четвертого типу. Це стосується активності Na,K-АТФази мембран еритроцитів, вмісту в них  $K^+$ , хлоридемії і бета-ліпопротеїдемії (рис. 3.4).

**Рис. 3.4. Четвертий тип співвідношень між гемодинамічними і метаболічними параметрами, вираженими у % від середньої норми, у осіб різних кластерів. По осі абсцис - загальний периферійний опір судин**



П'ятий паттерн (рис. 3.5), на противагу першим двом, характеризується регресивним зниженням параметрів (фракція викиду, натрій- і кальційемія) із ростом ЗПОС.

Рис. 3.5. П'ятий тип співвідношень між гемодинамічними і метаболічними параметрами, вираженими у % від середньої норми, у осіб різних кластерів. По осі абсцис - загальний периферійний опір судин

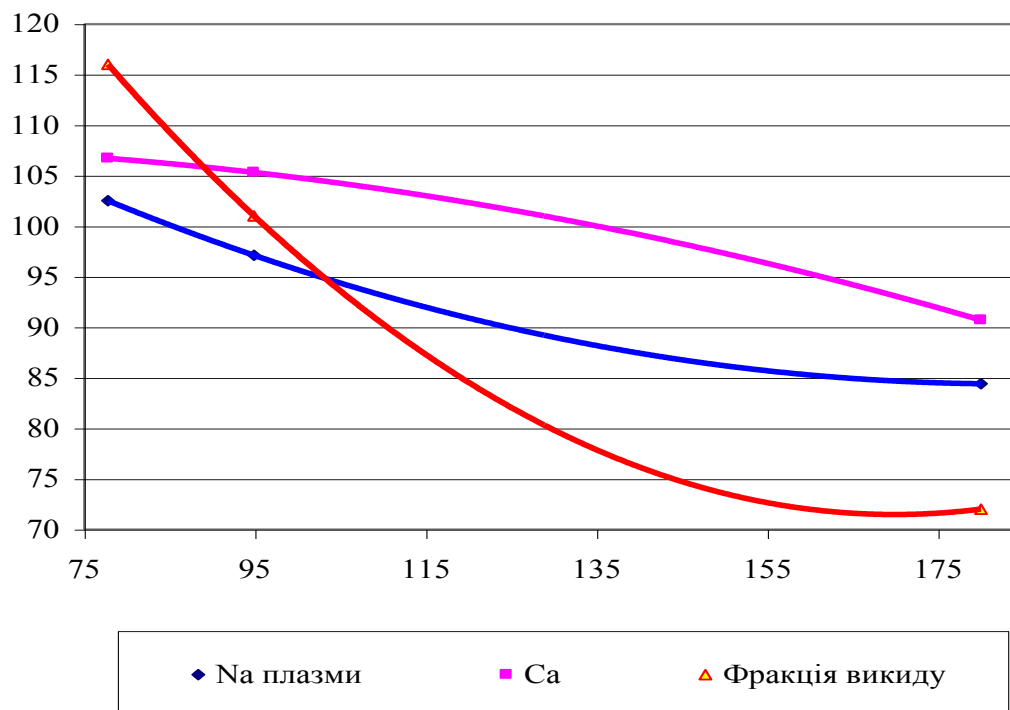
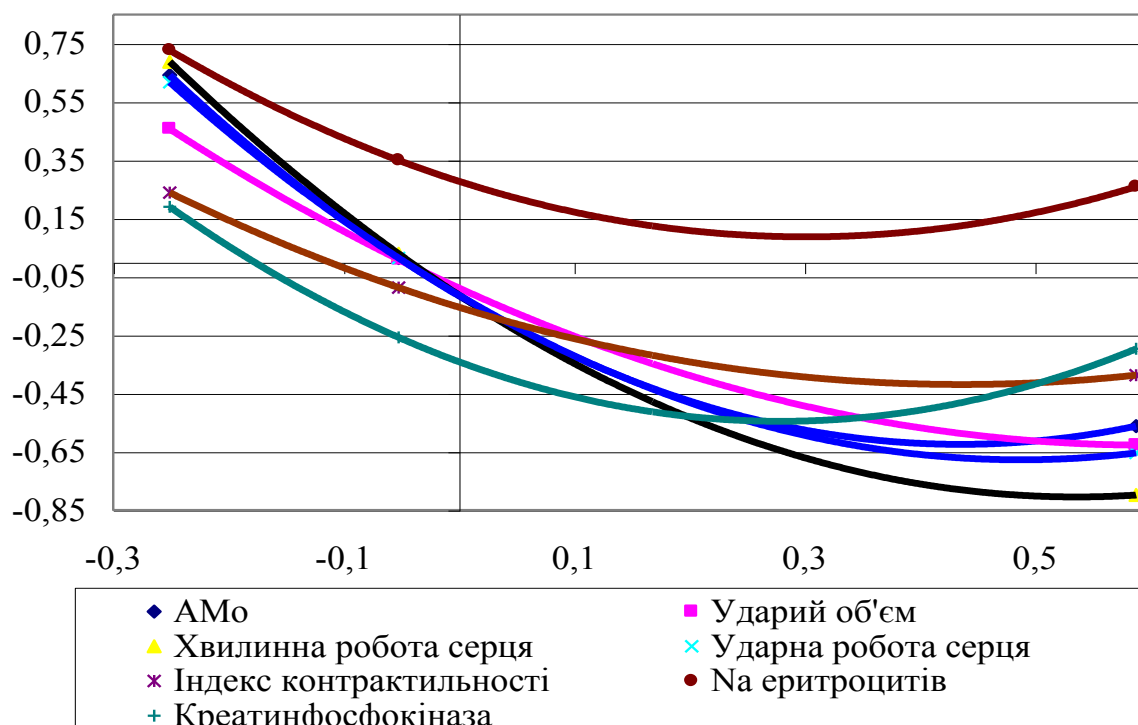


Рис. 3.6. Шостий тип співвідношень між гемодинамічними і вегетативно-метаболічними параметрами, вираженими у ln індексу зміни норми, у осіб різних кластерів. По осі абсцис - ln індексу загального периферійного опору судин

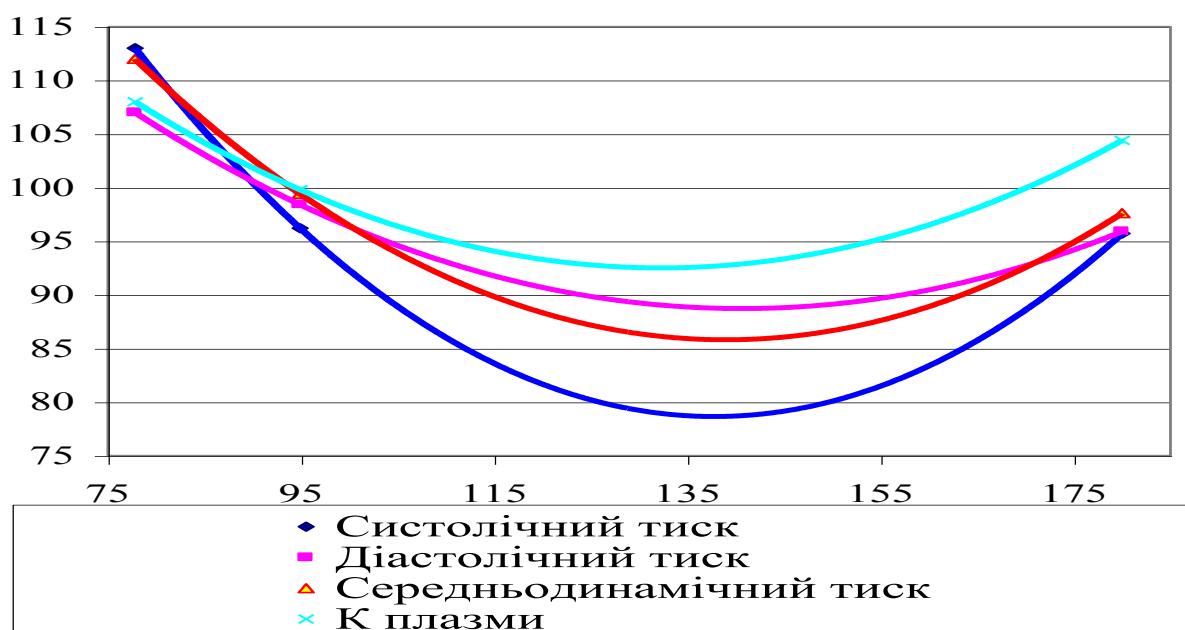




Подібними є співвідношення між рівнем ЗПОС, з одного боку, та низкою вегетативно-метаболических параметрів – з іншого. Видно, що ріст ЗПОС супроводжується зниженням симпатотонусу (АМо), вмісту в еритроцитах  $\text{Na}^+$ , активності креатинфосфокінази плазми, контрактильної активності міокарда, ударного об'єму лівого шлуночка, ударної і хвилинної роботи серця (рис. 3.6).

Сьомий паттерн (рис. 3.7) є, по суті, дзеркальним відносно третього. Він описує співвідношення між ЗПОС, з одного боку, та каліємією і параметрами артеріального тиску – з іншого.

**Рис. 3.7. Сьомий тип співвідношень між гемодинамічними і метаболічними параметрами, вираженими у % від середньої норми, у осіб різних кластерів. По осі абсцис - загальний периферійний опір судин**



### 3.1.2. Школярі

Результати кластерного аналізу стану школярів відображені в табл. 3.8-3.10. Характерними рисами найчисленнішого ІІ кластера (41% осіб) є поєднання помірно підвищеної здатності до затримки дихання, суттєво зниженої екскреції з сечею 17-ОКС і гіпокреатиніемії за нормальним рівнем в плазмі загального холестерину та  $\text{VO}_{2\text{max}}$ .

Таблиця 3.8

Базальні параметри степ-тесту школярів різних кластерів

Показник	Кластер			
	Група	I ( 17 )	II ( 30 )	III(26)
Індекс працездатності Поповича, од.		0,655±0,034	0,591±0,026	0,614±0,022
$\text{PWC}_{170}$ , Вт/кг		2,51±0,05	2,44±0,04	2,48±0,04
$\text{PWC}_{170}$ , % ССВН		119,1±4,6	114,3±2,6	121,6±3,0
$\text{VO}_{2\text{max}}$ , мл/хв*кг		49,7±1,5	51,4±1,3	56,5±1,9
$\text{VO}_{2\text{max}}$ , % ССВН		112,0±4,1	101,0±2,0	112,6±2,6
Тест Штанге, с		69±3	45±1	30±1
Тест Штанге, % ССВН		183±7	118±3	80±3
Тест Генча, с		39±3	29±2	24±2
Індекс Тесленка, од.		4,29±0,55	3,50±0,3	4,15±0,39

Таблиця 3.9

Базальні параметри вегетативно-ендокринного забезпечення у школярів різних кластерів

Група	Кластер		
	Показник	I ( 17 )	II (30)
Екскреція 17-КС, % ССВН	111,6±3,0	115,2±1,5	113,5±2,3
Екскреція 17-ОКС, % ССВН	81,5±6,1	69,2±4,2	91,0±3,5
Симпатотонус (АМо), %	30,7±1,3	34,8±1,7	33,9±3,1
Ваготонус (ΔХ), с	0,32±0,03	0,34±0,02	0,31±0,02
Індекс напруження Баєвського, од.	84±19	70±8	100±23
Глікемія натще, мМ/л	4,65±0,19	4,50±0,10	4,19±0,11
Глікемія постпрандіальна (ч/з 1 год), М/л	6,44±0,23	6,22±0,21	6,46±0,25
Глікемія постпрандіальна (ч/з 2 год), М/л	4,55±0,15	4,63±0,15	4,70±0,19

Школярі III кластера (36% осіб) характеризуються помірно зниженою здатністю до затримки дихання, близькою до норми екскрецією 17-ОКС і креатинемією в поєднанні із помірно підвищеним рівнем загального холестерину та  $VO_{2max}$ . Для найменшого I кластера (23% осіб) характерні різко підвищена величина тесту Штанге, помірно знижені екскреція метаболітів глюкокортикоїдів і рівень креатиніну плазми, суттєво підвищені рівні холестерину в складі альфа-ліпопротеїдів і сечовини.

Резюмуючи результати кластерного аналізу, ми доходимо до висновку, що обстежений контингент підлягає природній класифікації. В основу класифікації, на наш погляд, слід покласти стан адрен-холінергічної регуляції гемодинаміки і активність катіонзалежних АТФаз. Як вегетативні, так і катіонтранспортні механізми мембран міоцитів судин і міокардіоцитів детермінують судинний тонус (загальний периферійний опір судин) і контрактильну активність міокарда, а отже і тип циркуляції.

Таблиця 3.10

Базальні параметри метаболізму у школярів різних кластерів

Група	Кластер		
	Показник	I ( 17 )	II (30)
Холестерин загальний, мМ/л	4,89±0,18	4,26±0,13	4,64±0,18
Холестерин загальний, % ССВН	120,4±4,4	104,3±3,3	113,1±4,5
Холестерин α-ліпопротеїдів, мМ/л	2,08±0,16	1,71±0,14	1,83±0,17
Холестерин α-ліпопротеїдів, % ССВН	161±12	132±11	138±13
Холестерин пре-β- і β-ліпопротеїдів, мМ/л	2,81±0,18	2,58±0,05	2,82±0,08
Холестерин пре-β- і β-ліпопротеїдів, %ССВН	101,4±6,7	93,7±1,9	101,2±3,1
Коефіцієнт атерогенності Клімова	1,50±0,15	1,98±0,24	1,86±0,16
Коефіцієнт атерогенності Клімова/%	69,4±7,0	93,7±11,5	90,3±7,9
Креатинін, мкМ/л	54±4	39±2	54±4
Креатинін, % ССВН	84±6	65±2	89±5
Сечовина, мМ/л	5,66±0,44	4,43±0,24	4,47±0,25
Білірубін, мкМ/л	14,1±1,5	14,2±0,7	13,6±0,8
Аланінамінотрансфераза, мМ/л*год	0,27±0,02	0,27±0,02	0,30±0,02

Разом з тим, вірогідні міжкластерні розбіжності параметрів велоергометричного тесту, за винятком хіба що систолічного тиску, відсутні. Це вельми суттєво з огляду на наступний аналіз варіантів ефектів бальнеотерапії на фізичну працездатність.

### 3.3. Метод факторного аналізу

Згідно з теорією факторного аналізу (Kim J.-O., Mueller C.W., 1986), вважається, що спостережувані параметри (змінні) є лінійною комбінацією деяких латентних (гіпотетичних, неспостережуваних) факторів. Іншими словами, фактори - це гіпотетичні, такі, що безпосередньо не вимірюються, приховані змінні, в термінах яких описуються вимірювані змінні. Деякі із факторів допускаються спільними для двох і більше змінних, інші - характерні для кожного параметру окремо. Характерні (унікальні) фактори ортогональні один до одного, тобто не вносять вкладу у коваріацію між змінними. Іншими словами, лише загальні фактори, кількість яких значно менша від кількості змінних, вносять вклад у коваріацію між ними. Можна точно ідентифікувати

латентну факторну структуру шляхом дослідження результуючої коваріаційної матриці. На практиці неможливо отримати точну структуру факторної моделі, можна лише знайти оцінки параметрів факторної структури. Тому, за принципом *postulate of parsimony*, приймають модель з мінімальним числом загальних факторів.

Одним із методів факторного аналізу є аналіз головних компонент. Головні компоненти (ГК) - це лінійні комбінації спостережуваних змінних, які володіють властивостями ортогональності, тобто це природні ортогональні функції. Отже, ГК протилежні до загальних факторів, позаяк останні - гіпотетичні і не виражаються через комбінацію змінних, тоді як ГК - це лінійні функції від спостережуваних змінних.

Суть методу ГК полягає у лінійному перетворенні і конденсації початкової інформації. На основі матриць кореляції визначається система ортогональних, лінійно незалежних функцій, номінованих власними векторами, які відповідають системі незалежних випадкових величин, номінованих власними числами матриці кореляції ( $\lambda$ ). Кілька перших власних чисел кореляційної матриці вичерпують основну частину сумарної дисперсії поля, тому при аналізі результатів розкладання особлива увага приділяється першим власним числам і відповідних їм компонентам. А поскільки широкомасштабні процеси, якими є функціональні системи організму, характеризуються великою дисперсією, то справедливо припустити, що саме вони відображені у перших компонентах.

Подібність аналізу ГК і факторного аналізу в тім, що в обох методах відбувається скорочення даних і вони застосовуються при дослідженні взаємозалежності змінних. Проте ГК, на відміну від загальних факторів, не пояснюють кореляції, а лише дисперсію; у випадку некорельованих змінних головних компонент не існує, тобто всі вони рівноправні, кожній з них відповідає однакова доля дисперсії. Далі, факторний аналіз представляє коваріаційну структуру в термінах гіпотетичної моделі, при цьому аналіз ГК скорочує дані шляхом використання кількох лінійних комбінацій спостережуваних змінних, чим відкидає необхідність введення гіпотетичної моделі, що уможливило пояснення кореляцій в термінах невеликого числа факторів. При цьому латентна факторна структура залишається "річчю в собі", тобто недоступною свідомості.

Аналіз ГК - це метод перетворення даної послідовності спостережуваних змінних у іншу послідовність змінних. Метод отримання напрямків головних осей базується на знаходженні власних чисел і векторів кореляцій (коваріацій). Власне число ( $\lambda$ ) - найважливіша характеристика матриці (R); використовується при декомпозиції коваріаційної матриці і водночас - як критерій визначення числа виділюваних факторів і як міра дисперсії, що відповідає даному фактору. Власний вектор (V) - вектор, зв'язаний із відповідним власним числом і отримується в процесі виділення первинних факторів. Ці вектори, представлені у нормованій формі, є факторними навантаженнями. Зв'язок між згаданими характеристиками виражається рівнянням:  $RV = \lambda V$ .

Перше власне число представляє величину дисперсії, що відповідає першій головній осі, друге - другій і т.д. Сума власних чисел дорівнює числу змінних, а доля дисперсії, відповідна даному напрямку чи ГК, отримується від поділу власного числа на число змінних. Завдання ГК полягає у поясненні максимальної долі дисперсії спостережень, а завдання загальних факторів - пояснення кореляцій між змінними.

В n-мірному факторному просторі перша ГК являє собою представництво точок (даних) вздовж вибраної головної осі, вона відтворює максимальну долю дисперсії експериментальних даних. Якщо описувати кожну точку в новій системі координат, то втрати інформації не відбувається. У випадку лінійного зв'язку між змінними перша ГК вміщує всю інформацію для опису кожної точки, якщо ж змінні незалежні, то головна вісь відсутня, і аналіз ГК не сприяє навіть мініимальному стисненню результатів спостереження. За наявності більш-менш тісного зв'язку між змінними решта інформації міститься у наступних ГК, при цьому вісь другої ГК перпендикулярна до осі першої ГК і вздовж неї розташована менша частина даних, тобто друга ГК відтворює наступну за величиною долі дисперсії; ще менше інформації міститься вздовж осі третьої ГК, перпендикулярної до перших двох, і т.д. 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.

Факторна структура вважається найпростішою, якщо всі змінні мають одиничну факторну складність, тобто коли кожна змінна має ненульове навантаження лише на один загальний фактор. Якщо факторів не менше двох, то кожен рядок містить лише один ненульовий елемент, кожен стовбець має кілька нулів, для кожної пари стовбців нульові елементи не співпадають. Проте така проста структура для реальних даних недосяжна. Простота структури визначена, якщо для

кожного фактора існує не менше трьох змінних, які мають на цей фактор значне навантаження. Первинні факторні навантаження - це проєкції змінних на осі n-мірного простору (n=число факторів), тобто навантаження визначаються при опусканні перпендикуляра із даної точки на первинні ортогональні осі. Проста факторна структура отримується, коли всі значення змінних лежать на цих осях. В ортогональному випадку проста структура задається множиною точок, які мають ненульові навантаження лише на один фактор (вісь). Проєкція ненульова, якщо кут між скупченням точок відмінний від прямого. Отже, можна допустити, що скупчення точок знаходиться на первинних осях, або що проєкції точок на вторинних осях - нульові.

З метою знаходження матриці факторного відображення, найближчої до найпростішої ідеальної структури, проводиться процедура ортогональної ротації методами *quartimax*, *varimax* і *equamax*. *Varimax* - метод отримання ортогонального розв'язку, що зводиться до спрощення факторної структури з використанням критерія мінімізації стовбця матриці факторного відображення; *quartimax* - критерій отримання ортогонального розв'язку, що зводиться до спрощення опису рядків матриці, а *equamax* - поєднує властивості обидвох перших. Застосовуючи критерій *quartimax*, можна досягти простоти інтерпретації змінних за рахунок простоти інтерпретації факторів. Опис змінних спрощується при зменшенні числа загальних факторів, водночас опис факторів спрощується, якщо незначна кількість змінних мають суттєві навантаження на цей фактор, а інші - нульові. Метод *varimax* дає краще розділення факторів, ніж *quartimax*, позаяк в ньому розглядається дисперсія квадратів навантажень фактора замість дисперсії квадратів навантажень змінної. Факторна матриця, отримувана з допомогою методу ротації *varimax*, в більшій мірі інваріантна стосовно вибору різних множин змінних. Викладені аргументи зумовили наш вибір саме методу *varimax*.

Водночас факторний аналіз використано нами в якості евристичного методу виділення кластерів серед зареєстрованих даних, оскільки знайдені структури розглядаються як гіпотези, що відображують в отриманих даних деякі тенденції до скупчення змінних в кластери.

Підсумок факторного аналізу методом ГК поля змінних основної групи хворих відображено на табл. 3.11.

Таблиця 3.11

Факторні навантаження (*Varimax normalized*). Кластери навантажень, котрі детермінують косокутні фактори для ієрархічного аналізу (гастроентерологічні хворі)

Змінна	Абревіатура	F <sub>1</sub>	F <sub>2</sub>	F <sub>3</sub>	F <sub>4</sub>	F <sub>5</sub>	F <sub>6</sub>	F <sub>7</sub>	F <sub>8</sub>
Об'ємна швидкість викиду крові лівим шлуночком	VVE	0,93							
Серцевий індекс	HI	0,92							
Потужність лівого шлуночка	N	0,91							
Індекс скоротливої активності Ружило-Поповича	ICRP	0,91							
Індекс хвилинної роботи серця	IXPC	0,90							
Ударний індекс лівого шлуночка	SI	0,90							
Індекс ударної роботи серця	IUPC	0,89							
Серцева продуктивність	CO	0,86							
Ударний об'єм лівого шлуночка	SV	0,85							
Серцева продуктивність, % належного	CO%	0,83							
Хвилинна робота серця	XPC	0,83							
Ударна робота серця	UPC	0,82							
Симпатичний тонус	AMo	0,80							
Індекс скоротливої активності Ружило-Поповича, % належного	ICRP%	0,76							
Питомий периферійний опір судин	PRVr	0,69							
Загальний периферійний опір судин	GPRVa	0,68							
Загальний периферійний опір судин, % належного	GPRV%	0,66							
Фракція вигнання	EF	0,66							
Вагальний тонус	$\Delta X$	0,65							
Індекс контрактильності Sagawa	ICS	0,49							
Натрій еритроцитів	Na <sub>e</sub>	0,41							
Середньодинамічний тиск в спокої, % належного	Pm%		0,77						
Кінцеводіастолічний розмір лівого шлуночка	LVIDD		0,75						
Індекс кінцеводіастолічного об'єму	IEDV		0,75						
Кінцевосистолічний об'єм лівого шлуночка	ESV		0,75						
Середньодинамічний тиск в спокої	Pm		0,73						
Систолічний тиск в спокої, % належного	Ps%		0,73						
Індекс кінцевосистолічного об'єму	IESV		0,73						
Діастолічний тиск в спокої, % належного	Pd%		0,72						
Систолічний тиск в спокої	Ps		0,70						
Діастолічний тиск в спокої	Pd		0,69						
Кінцевосистолічний розмір лівого шлуночка	LVIDS		0,67						
Кінцеводіастолічний об'єм лівого шлуночка	EDV		0,60						
Pіст	Hіght		0,48						

Індекс Оріє в спокої	IO			0,45						
Час вигнання	ET			0,40						
Час вигнання, % належного	ET%			0,39						
Циркулярне напруження міокарду	Hm			0,32						
Mg-АТФаза еритроцитів	Mg-ATPase			0,29						
Індекс тахікардійно-гіпертензивної реакції на 0,5 Вт/кг	ITCHTR-1			0,82						
Індекс фізичного стану Astrand	ІФС			0,79						
Питоме максимальне поглинання кисню	VO <sub>2max</sub> †			0,79						
Індекс Оріє при навантаженні 1,5 Вт/кг	IOw			0,79						
Інд. тахікардійно-гіпертензивної реакції на 1,5 Вт/кг	ITCHTR-2			0,78						
Середньодинамічний тиск (навантаження 1,5 Вт/кг)	Pmw			0,77						
Систолічний тиск при навантаженні 1,5 Вт/кг	Psw			0,72						
Індекс тахікардійної реакції на навантаження 0,5 Вт/кг	ІТКР-1			0,72						
Діастолічний тиск при навантаженні 1,5 Вт/кг	Pd <sub>w</sub>			0,70						
Маса тіла	MB			0,61						
Площа тіла	SB			0,56						
Маса тіла, % належної	MB%			0,54						
Креатинфосфокиназа плазми	КК			0,53						
Холестерин пре-β-ліпопротеїдів	LPVLD					0,88				
Тригліцеридемія	TG					0,87				
Холестерин пре-β-ліпопротеїдів, % СВН	LPVLD%					0,86				
Тригліцеридемія, % СВН	TG%					0,86				
Коефіцієнт атерогенності Клімова, % СВН	CAG%					0,67				
Коефіцієнт атерогенності Клімова,	CAG					0,63				
Холестерин α-ліпопротеїдів	LPHD					0,51				
Урикемія, % СВН	Ur%					0,50				
Холестерин α-ліпопротеїдів, % СВН	LPHD%					0,48				
Урикемія	Ur					0,48				
Магнійемія	Mg					0,43				
Хлоридемія	Cl					0,31				
Індекс Кердо в спокої	IK						0,73			
Тривалість серцевого циклу	RR						0,65			
Вік	Age						0,45			
Натрійемія	Na <sub>p</sub>						0,41			
Товщина міжшлуночкової перемички в систолі	IVSTS						0,24			
Абсолютна фізична працездатність	PWC <sub>150</sub>							0,86		
Питома фізична працездатність	PWC <sub>150</sub> †							0,82		
Абсолютне максимальне поглинання кисню	VO <sub>2max</sub>							0,79		
Індекс Кердо при навантаженні 1,5 Вт/кг	IK <sub>w</sub>							0,64		
Індекс тахікардійної реакції на 1,5 Вт/кг	ІТКР-2							0,53		
Кальційемія	Ca							0,51		
Калій еритроцитів	Ke							0,45		
Холестерин β-ліпопротеїдів, % СВН	LPLD%								0,80	
Холестерин β-ліпопротеїдів	LPLD								0,80	
Холестеринемія	Chol								0,76	
Холестеринемія, % СВН	Chol%								0,73	
Фосфатемія	P								0,44	
Товщина задньої стінки лівого шлуночка в систолі	LVPWS									0,95
Циркулярне напруження міокарда	Δp									0,84
Товщина міжшлуночкової перемички в діастолі	IVSTD									0,84
Товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолі	LVPWD									0,81
Маса міокарда	MM									0,78
Na,K-АТФаза еритроцитів	Na,K-ATPase									0,56
Калійемія	Kp									0,41
Меридіональне напруження міокарда	Δ <sub>m</sub>									0,40
Ca-АТФаза еритроцитів	Ca-ATPase									0,29
<b>Власне число</b>	<b>λ</b>	<b>16,0</b>	<b>10,2</b>	<b>8,76</b>	<b>6,55</b>	<b>5,89</b>	<b>5,07</b>	<b>4,97</b>	<b>4,74</b>	
<b>Доля відтворюваної дисперсії</b>	<b>%</b>	<b>17,2</b>	<b>11,0</b>	<b>9,4</b>	<b>7,0</b>	<b>6,3</b>	<b>5,5</b>	<b>5,3</b>	<b>5,1</b>	
<b>Кумулятивна доля відтворюваної дисперсії</b>	<b>%</b>	<b>17,2</b>	<b>28,2</b>	<b>37,6</b>	<b>44,6</b>	<b>50,9</b>	<b>56,4</b>	<b>61,7</b>	<b>66,8</b>	
<b>Канонікальна кореляція</b>	<b>r*</b>	<b>0,97</b>	<b>0,95</b>	<b>0,95</b>	<b>0,93</b>	<b>0,92</b>	<b>0,91</b>	<b>0,91</b>	<b>0,83</b>	

Остання є, по суті, матрицею факторного відображення, елементами якої є факторні навантаження - коефіцієнти кореляції між факторами (ГК) і змінними.

Як бачимо, перша ГК, за означенням, відтворює максимальну долю варіабільності, що міститься в інформаційному полі обстеженої групи осіб. Вона пов'язана із 21 параметром, в тому числі суттєво ( $r \geq 0,70$ ) - із 14. При цьому останні стосуються насосної функції серця, а також симпатичного тону. В меншій мірі перша ГК пов'язана із параметрами периферійного опору судин, вагальним тонусом та вмістом в еритроцитах натрію, тому може бути інтерпретована як стан інтракардіальної та центральної гемодинаміки в спокої, а також адрено-холінергічних та катіонних регуляторних механізмів. Звертає на себе увагу, по-перше, вища інформативність запропонованого нами індексу скоротливої активності порівняно із фракцією вигнання та індексом

Sagawa ( $0,91 > 0,66 > 0,49$ ); при цьому актуальний індекс Ружи́ло-Поповича інформативніший від нормованого ( $0,91 > 0,76$ ). По-друге, серцевий індекс ( $\text{л/хв} \cdot \text{м}^2$ ) інформативніший від показників серцевої продуктивності ( $\text{л/хв}$ ) та її нормованої величини (% належної для статі та віку): ( $0,92 > 0,86 > 0,83$ ). Аналогічна послідовність простежується для параметрів периферійного опору судин: питомий > актуальний > нормований ( $0,69 > 0,68 > 0,66$ ). Це ж стосується хвилинної і ударної роботи серця ( $0,90 > 0,83$  і  $0,89 > 0,82$  відповідно), а також ударного об'єму лівого шлуночка ( $0,90 > 0,85$ ). По-третє, симпатичні регуляторні впливи вагоміші, ніж вагальні і такі, що пов'язані із трансмембранним транспортом натрію ( $0,80 > 0,65 > 0,41$ ).

Друга ГК поглинає 11,0% дисперсії і пов'язана із 18 параметрами, в тому числі суттєво - із 9. Вона характеризує інтракардіальну гемодинаміку, а також стан трансмембранного транспорту магнію. Виявлено дещо вищу інформативність середньодинамічного тиску порівняно із систолічним і діастолічним, з одного боку, та нормованих за віком величин порівняно із актуальними - з іншого. Звертає на себе увагу низька інформативність індексу Оріє, циркулярного напруження міокарду та часу вигнання.

Третя ГК пояснює 9,4% дисперсії і корелює із 13 параметрами, з них із 9 - суттєво. Вона характеризує фізичну працездатність і пов'язану з нею активність креатинфосфокінази. Показано, що запропоновані нами індекси тахікардіно-гіпертензивної реакції на навантаження за інформативністю принаймі не поступаються перед загальноприйнятими, а найвищий коефіцієнт кореляції виявився для ІТСНТР на перше навантаження. Це дає підстави в майбутніх дослідженнях ширше впровадити велоергометрію із малим навантаженням ( $0,5 \text{ Вт/кг}$ ) з огляду на побоювання курортологів стосовно кардіологічних хворих. Цілком логічним є поява в складі даної ГК маси і площі тіла, адже параметри працездатності розраховують на 1 кг. До слова, ріст виявився у складі другої ГК.

Четверта ГК поглинає 7,0% варіабельності, суттєво корелює із 3 параметрами, а всього - із 12. При цьому 8 параметрів стосуються ліпідів, решта - уратів, магнію і хлориду плазми, тому дана ГК характеризує атерогенність плазми, з огляду на роль в його патогенезі, окрім ліпідів, уратів і електролітів. Звертає на себе увагу відсутність відмінностей в плані інформативності між актуальними і нормованими за статтю та віком показниками, а також максимальна інформативність саме ХС ЛП ДНЩ і триацилгліцеридів.

П'ята ГК пояснює 6,3% дисперсії і характеризує ЧСС та діастолічний тиск, з котрими пов'язані вік і натрійемія.

Шоста ГК вбирає в себе 5,5% варіабельності і характеризує параметри тахікардіної реакції на друге ( $1,5 \text{ Вт/кг}$ ) навантаження, з якими пов'язані кальційемія і калійгістія еритроцитів.

Сьома ГК (5,3% в долі варіабельності) пов'язана із загальним холестерином плазми і вмістом його в складі неатерогенних ліпопротеїдів низької щільності. Виявлення тут фосфатемії, мабуть, має стосунок до фосфоліпідів.

Нарешті восьма ГК (5,1%) стосується маси міокарду і товщини його стінок, а також напруження, яке він розвиває, при цьому циркулярне напруження виявилось значно інформативнішим від меридіонального ( $0,84 > 0,40$ ). Логічно, що з даною ГК пов'язані параметри трансмембранного транспорту  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  і  $\text{Ca}^{2+}$  в еритроцитах, з огляду на положення теорії функціональних блоків, зокрема АТФаз, спільних для еритроцитів, міокардіоцитів, ентероцитів, епітелію ниркових каналців тощо.

В табл. 3.12 відображені підсумки факторного аналізу параметрів іншої групи пацієнтів - з урологічною патологією.

Виявилось, що майже аналогічна доля дисперсії параметрів даної групи (64,3% проти 66,8%) може бути пояснена п'ятьма ГК. При цьому перша ГК поглинає 19,7% варіабельності, створеної параметрами, що стосуються артеріального тиску, створюваного роботою серця, з якими пов'язані кальційемія і інсулінемія.

Друга ГК (17,2% дисперсії) характеризує інтракардіальну гемодинаміку та фактори її регуляції: глюкагон, холінергічні і адренергічні впливи, Са-АТФаза, магнійемія. Знову хочеться відзначити цілковиту інформативну рівноцінність індексів Sagawa і Ружи́ло-Поповича та їх перевагу над іншими (EF, MVCF,  $\Delta S$ ,  $\Delta p$ , Hm).

Третя ГК (15,1% варіабельності) характеризує центральну гемодинаміку, пов'язану із масою міокарда, а також вазопресинемією.

Четверта ГК пояснює 6,2% дисперсії і характеризує трансмембранний транспорт електролітів.

Нарешті, п'ята ГК поглинає 6,1% дисперсії і характеризує салуретичну і діуретичну функцію, яка, своєю чергою, пов'язана із вмістом електролітів в плазмі та активністю ферментів-помп, передовсім Na,K-АТФази.

Таблиця 3.12

Факторні навантаження (Varimax normalized). Кластери навантажень, котрі детермінують косокутні фактори для ієрархічного аналізу (урологічні хворі)

Змінна	Абревіатура	F <sub>1</sub>	F <sub>2</sub>	F <sub>3</sub>	F <sub>4</sub>	F <sub>5</sub>
Середньодинамічний тиск в спокої	Pm	0,96				
Середньодинамічний тиск в спокої, % належного	Pm%	0,95				
Діастолічний тиск в спокої	Pd	0,94				
Систолічний тиск в спокої	Ps	0,91				
Індекс Кердо в спокої	IK	0,80				
Ударна робота серця	УРС	0,77				
Хвилинна робота серця	ХРС	0,73				
Потужність лівого шлуночка	N	0,73				
Індекс Оріє в спокої	ІО	0,69				
Площа тіла	SB	0,65				
Меридіональне напруження міокарда	δ <sub>m</sub>	0,60				
Кальційемія	Ca <sub>p</sub>	0,48				
Інсулінемія	Ins	0,31				
Глюкогонемія	Glu		0,88			
Індекс контрактильності Sagawa	ICS		0,87			
Індекс скоротливої активності Ружило-Поповича	ICRP		0,87			
Вагальний тонус	ΔX		0,86			
Кінцевосистолічний об'єм лівого шлуночка	ESV		0,86			
Фракція вигнання	EF		0,82			
Швидкість циркуляторного вкорочення міокарда	MVCF		0,81			
Ступінь укорочення передньо-заднього розміру	ΔS		0,76			
Симпатичний тонус	AMo		0,75			
Циркулярне напруження міокарда	Δp		0,70			
Кінцеводіастолічний об'єм лівого шлуночка	EDV		0,67			
Ca-АТФаза еритроцитів	Ca-ATPase		0,65			
Циркулярне напруження міокарду	Hm		0,63			
Час вигнання, % належного	ET%		0,51			
Час вигнання	ET		0,48			
Магнійемія	Mg <sub>p</sub>		0,28			
Серцевий індекс	HI			0,91		
Загальний периферійний опір судин	GPRVa			0,88		
Серцева продуктивність	CO			0,87		
Ударний індекс лівого шлуночка	SI			0,84		
Ударний об'єм лівого шлуночка	SV			0,82		
Питомий периферійний опір судин	PRVr			0,79		
Об'ємна швидкість викиду крові лівим шлуночком	VVE			0,76		
Серцева продуктивність, % належної	CO%			0,68		
Індекс маси міокарда	IMM			0,64		
Загальний периферійний опір судин, % належного	GPRV%			0,64		
Маса міокарда	MM			0,51		
Тривалість серцевого циклу	RR			0,28		
Вазопресинемія	ADH			0,23		
Калійемія	Kp				0,88	
Калій еритроцитів	Ke				0,87	
Mg-АТФаза еритроцитів	Mg-ATPase				0,81	
Na,K-АТФаза еритроцитів	Na,K-ATPase				0,54	
Натрійемія	Nap				0,49	
Натрій еритроцитів	Nae				0,39	
Хлоридемія	Cl <sub>p</sub>				0,32	
Хлоридурія	Cl <sub>u</sub>					0,81
Фосфатурия	P <sub>u</sub>					0,78
Магнійурія	Mg <sub>u</sub>					0,76
Кальційурія	Ca <sub>u</sub>					0,52
Діурез	D					0,49
Фосфатемія	P <sub>p</sub>					0,48
Гастринемія	Gas					0,38
<b>Власне число</b>	<b>λ</b>	<b>11,2</b>	<b>9,78</b>	<b>8,63</b>	<b>3,52</b>	<b>3,45</b>
<b>Доля відтвореної дисперсії</b>	<b>%</b>	<b>19,7</b>	<b>17,2</b>	<b>15,1</b>	<b>6,2</b>	<b>6,1</b>
<b>Кумулятивна доля відтвореної дисперсії</b>	<b>%</b>	<b>19,7</b>	<b>36,9</b>	<b>52,0</b>	<b>58,2</b>	<b>64,3</b>
<b>Канонікальна кореляція</b>	<b>r*</b>	<b>0,96</b>	<b>0,95</b>	<b>0,95</b>	<b>0,88</b>	<b>0,88</b>

Отже застосування факторного аналізу дає змогу сконденсувати 2/3 інформації, яка міститься в констеляції визначуваних параметрів гемодинаміки і працездатності, а також їх вегетативно-гуморальної регуляції, у 8 чи 5 кластерів-факторів.

#### РОЗДІЛ 4

### ВАРІАНТИ ТЕРМІНОВИХ ГЕМОДИНАМІЧНИХ ЕФЕКТІВ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ ТА ЇХ МЕХАНІЗМИ

Поскільки до складу бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець входить, окрім біоактивної води Нафтуся (БАВН), озокерит та мінеральні ванни, для судження про зумовленість виявлених нами ефектів курсу бальнеотерапії на серцево-судинну систему слід проаналізувати дію кожного бальнеочинника зокрема.

Відомо, що головний параметр центральної гемодинаміки - хвилинний об'єм крові (серцевий викид) - визначають методами, які ґрунтуються на різних принципах: на принципі розрахунку об'ємного кровоплину в цілісному організмі за кількістю речовини, яка поступила в кров за 1 хв, і ступінню підвищення її концентрації в крові (методи Фіка, Гроллямана, Гроссмана); розбавлення різних індикаторів в крові (метод Стюарта-Гамільтона із введенням фарби, метод мічених атомів); дослідження фізичних властивостей артеріальної системи (методи Франка, Бремзера-Ранке, Вецлера-Богера, Базетта, Старра); на законах механіки Ньютона (баллістокардіографічний метод Кленша-Сгера); на принципі зміни електропровідності грудної клітки, що залежить від ступеня її кровонаповнення.

В основі методу реографії лежать уявлення Кедрова А.А. (1949) про зв'язок змін об'єму ділянки тіла і його кровонаповнення з повним електричним опором - імпедансом. Удосконалення вимірювальних електричних схем і методики реєстрації, а також розрахунку реоплетизмограм привели до розвитку однієї із найвдаліших модифікацій методу - тетраполярної імпедансної реоплетизмографії (Kubiček W.G. et al., 1970; Гуревич М.И. и др., 1982). На теренах СРСР ця модифікація впроваджена завдяки роботам Пушкаря Ю.Т. и др. (1977). Такий її недолік, як необхідність затримки дихання, було усунуто в методиці інтегральної реографії, запропонованій Тищенко М.И. (1973), хоча і остання не була бездоганною. Нарешті, Голиков А.П., Эстрин В.А. и Пушкарь Ю.Т. (1980) запропонували методику, яка поднує переваги тетраполярної та інтегральної реографії, назвавши її "тетраполярний варіант інтегральної реографії". Методика отримала схвальні відгуки спеціалістів.

Принцип даного варіанту реографії втілено в автоматизований комплекс реєстрації і обробки реографічних сигналів "Georg V 1.0" (в-ва "Медтех", Харків), використаний в нашому дослідженні. Завдяки наявності блоку вводу реографічних сигналів та пакету програм на дискетах, комплекс забезпечує: одночасне введення ЕКГ-сигналу та двох реографічних сигналів (проста і диференційована реограма); побудову графіків цих сигналів; автоматичне вимірювання і обчислення основних показників реографічної кривої (центральної гемодинаміки, реовазограми, реогепатограми тощо); порівняльний аналіз введених реографічних сигналів; формулювання лікарського висновку через посередництво вмонтованої експертної системи, заснованої на базі даних; вивід друкованих документів (графіків, розрахункових показників, висновків) в формі, прийнятій в реографічних дослідженнях. Разом з тим, з метою виключення можливої технічної помилки, ми здійснювали контрольний аналіз роздрукованих реограм.

У більшості хворих паралельно досліджували гемодинаміку методом ехокардіографії (ехокамера фірми "Toshiba-140", Японія. Метод базується на принципі відлунення ультразвуку від поверхні розділу середовищ з різними акустичними властивостями (Burns P.N., 1987; Мухарлямов Н.М., 1987; Natsukami T.S. et al., 1992; Шиллер Н., Осипов М.А., 1993; Бобров О.В. та ін., 1997). При цьому реєстрували наступні параметри систолічної функції лівого шлуночка: кінцеводіастолічний розмір (LVIDD), товщину задньої стінки (LVPWD) та міжшлуночкової перемички (IVSTD) в діастолі, товщину задньої стінки (LVPWS) та міжшлуночкової перемички (IVSTS) в систолі, кінцевосистолічний розмір (LVIDS), час вигнання (ET) крові, частоту ритму (F), систолічний (Ps) та діастолічний (Pd) артеріальний тиск, на основі яких вираховували ряд похідних параметрів: кінцеводіастолічний об'єм (EDV), кінцевосистолічний об'єм (ESV), ударний об'єм (SV), ступінь вкорочення передньо-заднього розміру ( $\Delta S$ ), швидкість циркулярного вкорочення волокон міокарда (MVCF), меридіональне ( $\delta m$ ) і циркулярне (H) кінцевосистолічне внутрішньоміокардіальне напруження, ще один варіант останнього ( $\Delta p$ ), фракцію вигнання (EF), середньодинамічний тиск (Pm), серцевий викид (CO), загальний периферійний опір судин (GPRV), об'ємну швидкість вигнання (VVE), потужність лівого шлуночка (N), ударну (SWH) та хвилинну (MWH) роботу серця, як абсолютні, так і на 1 м<sup>2</sup> площі тіла (S), масу міокарда (MM) та її індекс (IMM), індекси Оріє (IO) і Кердо (IK), використовуючи загальноприйняті формули (Виноградова Т.С., 1986; Мухарлямов Н.М., 1987; Шиллер Н., Осипов М.А., 1993; Бобров О.В. та ін., 1997):



$$\begin{aligned}
 S &= 0,1672 * (\text{ріст} * \text{маса})^{0,5} & EF &= SV/EDV \\
 EDV &= 7 * LVIDD^3 / (2,4 + LVIDD) & P_m &= P_d + (P_s - P_d) / 3 \\
 ESV &= 7 * LVIDS^3 / (2,4 + LVIDS) & VVE &= SV/ET \\
 \Delta S &= (LVIDD - LVIDS) / LVIDD & N &= 0,1332 * P_m * SV / ET \\
 MVCF &= \Delta S / ET & SWH &= 0,1332 * 1,055 P_m * SV \\
 \delta m &= (0,1333 P_s * LVIDS / LVPWS) (1 + LVPWS / LVPDS) & MWH &= SWH * F \\
 H &= P_s * (LVIDD + LVIDS) / (LVPWS + LVPWD + IVSTS + IVSTD) & GPRV &= 1,332 * 60 : 100 P_m / CO, \\
 \Delta p &= (IVSTD + LVPWD) / LVIDD & IO &= P_s * F / 100 \\
 MM &= 1,04 * [(LVIDD + LVPWD + IVSTD)^3 - LVIDD^3] - 14 & IK &= F / P_d * 100 - 100 \\
 IMM &= MM / S \\
 SV &= EDV - ESV \\
 CO &= SV * F
 \end{aligned}$$

З метою клініко-фізіологічної оцінки рівнів параметрів кожен із них було перераховано у відсотки від належних величин, детермінованих статтю, віком (A), зростом (H) та масою тіла (M), використовуючи наступні формули (Виноградова Т.С., 1986):

$$\begin{aligned}
 CO \text{ (для жінок)} &= (9,56 * M + 1,85 * H + 4,67 * A + 65,09) / 281 & P_d &= 0,3 * A + 67 \\
 CO \text{ (для мужчин)} &= (13,75 * M + 5 * H - 6,75 * A + 66,47) / 281 & ET &= 0,109 * C + 0,159, \text{ де} \\
 P_s &= 0,4 * A + 109 & C &= \text{тривалість серцевого циклу.}
 \end{aligned}$$

В якості преамбули засвідчуємо свою солідарність з відомим положенням Мойбенка О.О. та ін. (1984) про необхідність розрізняти терміни "скоротливість" і "скоротлива активність" міокарда. Згідно з авторами, скоротливість міокарда є його внутрішньою властивістю, якістю, що визначає здатність міокарда до скорочення, тобто розвитку напруження і вкорочення, яка не змінюється під впливом на нього регуляторних чинників, а лишень реалізується при цьому у вигляді конкретної скоротливої активності. Таким чином, реально спостережувана скоротлива активність міокарда є біжучим проявом його скоротливості за даних умов, тобто за даної активності регуляторних впливів на міокард.

Попри багаторічні зусилля численних дослідників, в клінічній кардіології, на відміну від експериментальної (Мойбенко А.А., Сагач В.Ф., 1992), досі відсутній загально визнаний неінвазивний показник скоротливої активності міокарда. Найбільш вживаними є: фракція вигнання (EF); швидкість циркулярного вкорочення міокарда (MVCF) (Виноградова Т.С., 1986; Мухарлямов Н.М., 1987; Шиллер Н., Осипов М.А., 1993; Бобров О.В. та ін., 1997); індекс Sagawa (ICS):  $ICS = P_s / ESV$  (Sagawa К., 1981). Базуючись на положенні, що потужність шлуночка, розрахована на одиницю діастолічного об'єму, характеризує скоротливу активність міокарда (Капелько В.И., 1976), нами запропонована власна формула для обчислення індексу контрактильної активності міокарда:

$$ICRP = 0,1332 P_m * SV / (EDV * ET) = 0,1332 P_m * EF / ET = W / EDV.$$

ICRP інтерпретується нами трояко: як перша похідна створюваного скороченням лівого шлуночка тиску (кПа/с), як виконана шлуночком робота при перекачуванні за 1с 1л крові (Дж/л\*с) і як потужність, розрахована на 1 л діастолічного об'єму (Вт/л).

Діастолічну функцію лівого шлуночка оцінювали за станом трансмітрального діастолічного кровоплину, який реєстрували методом доплерехокардіографії в імпульсно-хвильовому режимі (Шиллер Н., Осипов М.А., 1993; Бобров О.В. та ін., 1997). При цьому визначали: максимальну швидкість раннього наповнення шлуночка (E<sub>tmf</sub>), максимальну швидкість наповнення шлуночка у період систоли передсердя (A<sub>tmf</sub>), інтеграли швидкості раннього наповнення шлуночка (V<sub>TIE<sub>tmf</sub></sub>) та наповнення шлуночка у період систоли передсердя (V<sub>TIA<sub>tmf</sub></sub>). На основі цих даних розраховували фракції раннього наповнення (EFF<sub>tmf</sub>), наповнення у систолі передсердя (AFF<sub>tmf</sub>) та індекс E<sub>tmf</sub>/A<sub>tmf</sub>.

Для оцінки кровоплину в гомілках, передпліччях та печінці застосовано методи реовазографії і реогепатографії, здійснювані з допомогою автоматизованого комплексу "Georg V 1,0" (в-во АТ "Медтех", Харків).

У окремих пацієнтів для визначення кровоплину застосовано метод доплеросонографії (Hatsukami T.S. et al., 1992; Берестень Н.Ф., Цыпунов А.О., 1999) ліктьової артерії на ехосканері SSH 140a "Toshiba" (Japan).

При вивченні впливу бальнеотерапії на печінкову гемодинаміку дослідження були виконані на сонографі "Toshiba-140AS" (Японія) триплексними датчиками з частотою 3,75-7МГц. Дослідження проводили на 2-й, 10-й і 23-24-й день перебування в Трускавці. В базальних умовах і через 30 хвилин після вживання БАВН в режимі триплексного ангіосканування визначали основні параметри кровоплину в печінковій артерії і воротній вені:  $V_{vv}$  і  $M_{vv}$  – максимальна і середня лінійні швидкості кровоплину в основному стовбурі воротної вени;  $F_{vv}$  – об'ємна швидкість воротного кровоплину;  $V_{pa}$  – максимальна лінійна швидкість в печінковій артерії;  $F_{pa}$  – об'ємна швидкість кровоплину в печінковій артерії;  $RI$  – резистивний індекс печінкової артерії. Контрольний датчик розміщувався в основний стовбур воротної вени в ділянці воріт печінки при скануванні через міжребер'я, у вертикально направлену частину печінкової артерії в ділянці, максимально віддаленій від біфуркації черевного стовбура. Швидкісні показники враховувались у випадку оптимальної корекції кута інсонації (не більше 60°). Якісні показники кровоплину (його наявність і направленість) оцінювались в режимі кольорового доплеровського картування. Крім того, на ехограмах визначали наступні параметри печінки: топографічні (скелетотопія, голотопія, синтопія), об'ємні (форма, контури, розміри, кут нижнього краю, об'єм), структурні (ехогенність, звукопровідність, стан капсули, паренхіми, печінкових і воротних вен, внутріпечінкових жовчевих протоків).

При вивченні термінових ефектів БАВН на кровоплин в печінці та шлунку застосовано комплексне ультразвукове дослідження з кольоровим доплеровським картуванням (КДК) і ехоконтрастуванням. Трансабдомінальну ехографію судин печінки проводили натще і після прийому БАВН 37-40° С (3 мл/кг) на 1-й хвилині, через 30 хв і через 1 год у основній групі обстежених і прийому такої ж кількості водопровідної води по тій самій методиці - у контрольній групі.

Трансабдомінальну ехографію шлунку проводили по дещо іншій методиці: огляд починали натще, далі його проводили після прийому 500 мл БАВН 37-40° С у основній групі обстежених і 500 мл водопровідної води – у контрольній групі. Використовували ультразвуковий сканер Toshiba-140A (Японія) із датчиками 3,75-7 МГц.

З метою покращення візуалізації судин застосовували додаткові методи: КДК кровоплину і ехоконтрастування препаратом Levovist (Schering, Deutschland), який вводили болюсно в кількості 2,5-5,0 г (концентрація 300 мг/мл). Для кількісної оцінки гемодинаміки при КДК кровоплину визначали наступні параметри: максимальну швидкість (пікова систолічна швидкість –  $V_{max}$ ), мінімальну швидкість (кінцева діастолічна швидкість –  $V_{min}$ ), об'ємну швидкість ( $V_{об'ємн.}$ ), швидкісний інтеграл під кривою, що огинає спектр кровоплину в судині ( $V_{mean}$ ), розраховували резистивний індекс Pourcelot:  $RI = (V_{max} - V_{min}) / V_{max}$ ; та пульсаційний індекс Gosling:  $PI = (V_{max} - V_{min}) / V_{mean}$ .

Стан холінергічної та адренергічної вегетативних регуляторних систем оцінений нами методом варіаційної кардіоінтервалографії (Баевский Р.М. и др., 1984). Метод базується на концепції авторів про систему кровообігу як індикатор адаптаційної діяльності організму. При цьому функціонування системи кровообігу вплітається в конструкцію адаптаційних механізмів цілісного організму. Обґрунтування використання системи кровообігу в якості індикатора адаптаційної реакції здійснено через категорію адекватності результуючого стану апарату управління кровообігом стану гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної, симпато-адреналової і парасимпатичної регуляторних систем. Інформація про характер процесів, котрі протікають в системі управління автоматією синусового вузла, закодована в ряді кардіоінтервалів R-R, а вона, в свою чергу, служить індикатором більш загальних змін в організмі, зумовлених адаптаційною реакцією.

Головними числовими характеристиками варіаційної кардіоінтервала-лограми (пульсограми) є: мода ( $M_o$ ) - значення найчастішого R-R - інтервалу; амплітуда моди ( $A_{M_o}$ ) - відсоток кардіоінтервалів, котрі відповідають значенню  $M_o$ ; варіаційний розмах ( $\Delta X$ ) - різниця між крайніми значеннями кардіоінтервалів. Величина  $M_o$  характеризує гуморальний канал центральної регуляції синусового вузла, представлений циркулюючими катехоламінами та іншими чинниками.  $A_{M_o}$  відображує вплив симпатичного відділу вегетативної нервової системи (симпатичний тонус), тобто стабілізуючий (мобілізує) ефект централізації управління ритмом серця, тоді як  $BP$  є показником стану парасимпатичного відділу (тонуса вагуса) і відображує сумарний ефект вегетативної регуляції ритму.

З головних вираховують ряд вторинних показників, з них найчастіше використовують індекс вегетативної рівноваги (синоніми: показник вегетативного балансу, ступінь вегетативного

балансу):  $IVB = AMo / \Delta X$ , та індекс напруження регуляторних систем Баєвського:  $ІНБ = AMo / 2 \Delta X Mo$ .

IVB вказує на співвідношення між активністю симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи, тобто характеризує вегетативний гомеостаз, а ІНБ відображує ступінь централізації управління серцевим ритмом.

Для реалізації методу нами використано комплекс "Cardio" (Київ).

В якості гуморальних регуляторів визначали вміст в плазмі антидіуретичного гормону (АДГ) і глюкагону, в сироватці - інсуліну і гастрину методом радіоімунного аналізу, використовуючи відповідно набори фірм "Boehman LAG" (Schweiz), "Serono Diagnostics" (BRD), Інституту біохімії (Беларусь), "Sorin" (France).

Окрім того, на основі співвідношень вмісту в плазмі (р) і сечі (u) натрію і калію та кальцію і фосфатів обчислювали індекси мінералокортикоїдної, кальцитонінової та паратиринової активності за запропонованими нами формулами (Попович І.Л. та ін., 2000):

$$ІМСА = (Na^+ * Ku / Nau * Kp)^{0,25}$$

$$ІСТА = (Ca^{++} * Pu / Cap * Pp)^{0,25}$$

$$ІРТА = (Ca^{++} * Pu * Cap / Pp)^{0,25}$$

З огляду на важливу роль у забезпеченні м'язової роботи кори наднирників оцінювали секрецію ними стероїдних гормонів за екскрецією з сечею 17-ОКС і 17-КС. Аналіз проводили за кольоровими реакціями з фенілгідразином та метадинітробензолом (Балаховский И.С., 1987).

З огляду на важливу роль у функціонуванні міокарда, гладеньких м'язів судин і скелетної мускулатури іонів та транспортних систем, які підтримують їх компартменталізацію і асиметрію, проводили визначення їх вмісту в плазмі та сечі в стані спокою натще, а також після вживання води Нафтуса. Визначення неорганічних фосфатів проводили фосфат-молібдатним методом, хлориду - ртутно-роданідним, кальцію - з використанням арсеназо III, магнію - колгаміте, калію - турбідиметричним методом із застосуванням тетрафенілборату натрію, натрію - методом полум'яної фотометрії. Вміст  $Na^+$  і  $K^+$  визначали також в еритроцитах, користуючись останнім методом.

З метою оцінки стану катіонного транспорту визначали активність  $Na$ ,  $K$ -,  $Mg$ -, і  $Ca$ -АТФаз тіней еритроцитів - за приростом неорганічного фосфату в супернатанті середовища інкубації (Макаренко Е.В., 1987), а також активність креатин(фосфо)кінази сироватки методом рефлометрії.

Використано вітчизняні прилади "СФ-46", ПФМУ 4.2, а також "Pointe-180" ("Scientific", USA), "Reflotron" (Boehringer Mannheim, BRD) і придані до них набори реактивів.

#### **4.1. Синхронна реєстрація термінових реакцій інтракардіальної, центральної і периферійної гемодинаміки та з'ясування їх механізмів**

Дослідження проведено у формі клініко-фізіологічного експерименту, який проводився на 18 пацієнтах, що лікувалися на нашому курорті з приводу уролітіазу, без серцево-судинної патології. В базальних умовах та через 1 год. після вживання 200 мл БАВН реєстрували ехокардіограму, інтегральну реограму методом Тищенко-Естріна, реовазограму гомілок та печінки, кардіоінтервало-граму, визначали вміст в плазмі та екскрецію з сечею основних електролітів ( $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{++}$ ,  $Mg^{++}$ ,  $Cl$ ,  $Pi$ ), активність  $Na, K$ -,  $Ca$ - і  $Mg$ -АТФаз тіней еритроцитів, на 15-й хв - вміст в плазмі антидіуретичного гормону (АДГ) і глюкагону, в сироватці - інсуліну і гастрину.

Після обробки результатів ретроспективно виділено два типи термінових реакцій гемодинаміки на БАВН - кардіотонічний вазоконстрикторний і кардіодепресивний вазодилататорний, з огляду на зміни ключових параметрів: індексу скоротливості лівого шлуночка та питомого периферійного опору судин (ППОС).

Як видно на табл. 4.1, 4.2 перший тип реакції характеризується суттєвим зростанням контрактильної активності, за рахунок вкорочення часу вигнання та зменшення кінцеводіастолічного об'єму (КДО) і ППОС внаслідок, в основному, підвищення тону артерій, а також, в меншій мірі, вен та артерій середнього і дрібного калібрів гомілок, а отже, слід гадати, судинної системи скелетних м'язів в цілому організмі (табл. 4.3). В печінці вазоконстрикторна реакція виражена в більшій мірі (табл. 4.4). Це поєднується із зниженням серцевого індексу (СІ) внаслідок зменшення венозного повернення до серця (КДО) при відсутності змін середньодинамічного тиску (табл. 4.2).

Таблиця 4.1.

Зміни показників інтракардіальної гемодинаміки при двох типах термінової реакції на вживання БАВН

Тип реакції (n)	Кардіотонічний вазоконстрикторний (12)			Кардіодепресивний вазодилаторний (6)		
	X <sub>1</sub> ±m <sub>1</sub>	X <sub>2</sub> ±m <sub>2</sub>	Δ%	X <sub>3</sub> ±m <sub>3</sub>	X <sub>4</sub> ±m <sub>4</sub>	Δ%
Кінцеводіастолічний об'єм, мл	152,2 ±5,1	113,6 ±4,9	-25,4 ±4,3*	116,6 ±7,0#	144,7 ±5,2	+24,1 ±4,2*#
Кінцевосистолічний об'єм, мл	32,6 ±3,1	31,3 ±3,0	-4,0 ±2,0	35,9 ±3,2	37,8 ±3,3	+5,3 ±2,8
Ударний об'єм, мл	119,6 ±5,0	82,3 ±4,8	-31,2 ±5,2*	80,7 ±4,7#	106,9 ±4,9	+32,5 ±5,3*#
Середньодинамічний тиск, мм Hg	97,5 ±3,2	101,8 ±4,8	+3,8 ±6,2	103,7 ±5,3	97,9 ±4,8	-4,0 ±2,6
Час вигнання, мсек	273 ±5	229 ±4	-16,1 ±5,2*	271 ±6	305 ±7	+12,4 ±4,4*#
Фракція вигнання, %	78,6 ±4,1	72,5 ±3,9	-7,8 ±3,1*	69,2 ±3,0	73,9 ±3,7	+6,8 ±2,9*
Індекс скоротливої активності, кПа/с	37,4 ±2,1	42,9 ±2,7	+14,7 ±5,3*	35,3 ±2,0	31,6 ±1,9	-10,5 ±4,2*#
Питомий периферійний опір судин, од.	17,9 ±2,1	29,6 ±3,4	+74,0 ±16,7*	29,2 ±7,2	21,9 ±5,1	-23,0 ±5,4*
Серцевий індекс, л/хв·м <sup>2</sup>	4,38 ±0,44	2,75 ±0,30	-35,8 ±6,0*	2,84 ±0,60#	3,57 ±0,69	+27,7 ±9,1*

Примітки. Тут і надалі X<sub>1</sub> і X<sub>3</sub> - початкові показники, X<sub>2</sub> і X<sub>4</sub> - через 60 хв після вживання води Нафтуса; Δ% - ефекти води, вірогідні серед яких позначено \*. Вірогідні розбіжності між початковими та кінцевими показниками кожної групи позначені #.

Таблиця 4.2.

Зміни показників центральної гемодинаміки при двох типах термінової реакції на вживання БАВН

Тип реакції (n)	Кардіотонічний вазоконстрикторний (12)			Кардіодепресивний вазодилаторний (6)		
	X <sub>1</sub> ±m <sub>1</sub>	X <sub>2</sub> ±m <sub>2</sub>	Δ%	X <sub>3</sub> ±m <sub>3</sub>	X <sub>4</sub> ±m <sub>4</sub>	Δ%
Питомий периферійний опір судин, од.	17,9 ±2,1	29,6 ±3,4	+74,0 ±16,7*	29,2 ±7,2	21,9 ±5,1	-23,0 ±5,4*
Серцевий індекс, л/хв·м <sup>2</sup>	4,38 ±0,44	2,75 ±0,30	-35,8 ±6,0*	2,84 ±0,60#	3,57 ±0,69	+27,7 ±9,1*
Середньодинамічний тиск, мм Hg	97,5 ±3,2	101,8 ±4,8	+3,8 ±6,2	103,7 ±5,3	97,9 ±4,8	-4,0 ±2,6
Об'ємна швидкість вигнання, мл/с	438 ±44	359 ±56	-22,2 ±7,7*	298 ±61	351 ±62	+20,8 ±7,8*
Потужність лівого шлуночка, Вт	5,7 ±0,5	4,9 ±0,3	-14,6 ±6,9*	4,1 ±0,3	4,6 ±0,4	+11,6 ±4,1*
Індекс ударної роботи серця, Дж/м <sup>2</sup>	946 ±45	675 ±31	-28,7 ±7,1*	702 ±36#	878 ±40#	+25,1 ±6,9*
Індекс хвилинної роботи серця, кДж/хв·м <sup>2</sup>	59,8 ±5,8	39,2 ±4,0	-34,5 ±8,1*	41,2 ±4,1#	48,9 ±4,3	+18,7 ±7,9*

Механізм вазоконстрикції має, слід гадати, як нейрогенну, так і гормонально-гуморальну природу. Це припущення випливає з даних (табл. 4.5) про посилення адренергічних і реципрокне ослаблення холінергічних регуляторних нервових впливів, маркером яких є відповідно амплітуда моди (АМо) і варіаційний розмах (ΔX) кардіоінтервалограми. Вираженішу реакцію кровоплину в

печінці зумовлює, мабуть, суттєве зниження вмісту в плазмі глюкагону - відомого, поряд з VIP, вазодилатора вісцеральних судин.

З іншого боку, позитивна інотропія і вазоконстрикція можуть бути наслідком гальмування Na,K- та Ca-АТФаз кардіоміоцитів та міоцитів судин (табл. 4.6), котре супроводжується підвищенням інтрацелюлярного вмісту  $Ca^{++}$  через посередництво Ca-помпи і Na/Ca-обмінного механізму.

Про реальність даної ситуації свідчить як гальмування Na,K- і Ca-АТФаз тіней еритроцитів, так і зростання швидкості екскреції  $Na^+$  і  $Ca^{++}$  (табл. 4.7), опосередковане, як відомо, гальмуванням Na,K-АТФази епітелію ниркових каналців.

Виявлені зміни співвідношення  $Na^+$  і  $K^+$  в плазмі та сечі можуть бути інтерпретовані як прояв зниження мінералокортикоїдної активності. З другого боку, зміни співвідношення  $Ca^{++}$  і  $Pi$  зумовлені, мабуть, підвищенням паратиринової активності (табл. 4.6).

Таблиця 4.3.

Зміни показників гемодинаміки в гомілках при двох типах термінової реакції на вживання БАВН

Тип реакції (n)	Кардіотонічний вазоконстрикторний (12)			Кардіодепресивний вазодилаторний (6)		
	$X_1$ $\pm m_1$	$X_2$ $\pm m_2$	$\Delta\%$	$X_3$ $\pm m_3$	$X_4$ $\pm m_4$	$\Delta\%$
Кровопрвідність:						
A/C - артерій в цілому, од.	14,2 $\pm 0,7$	12,2 $\pm 0,6$	-13,9 $\pm 3,1^*$	11,2 $\pm 0,6^\#$	12,0 $\pm 0,5$	+6,8 $\pm 3,3^*$
A <sub>1</sub> /C - артерій крупного калібру, од.	3,64 $\pm 0,28$	3,41 $\pm 0,30$	-5,9 $\pm 6,4$	3,14 $\pm 0,12$	2,94 $\pm 0,21$	-6,6 $\pm 5,0$
A <sub>2</sub> /C- а. середнього та дрібного калібрів, од.	10,6 $\pm 0,7$	8,8 $\pm 0,4$	-15,5 $\pm 4,9^*$	8,1 $\pm 0,5^\#$	8,7 $\pm 0,3$	+7,0 $\pm 3,1^*$
Тонус артеріол ( $h_2/h_1$ ), од.	31,8 $\pm 2,9$	40,1 $\pm 4,5$	+27,4 $\pm 11,8^*$	38,4 $\pm 4,2$	33,5 $\pm 2,6$	-11,4 $\pm 3,7^*$
Тонус вен ( $h_3/h_1$ ), од.	30,1 $\pm 3,3$	35,5 $\pm 4,5$	+19,5 $\pm 11,3$	33,5 $\pm 3,7$	29,9 $\pm 2,1$	-8,5 $\pm 6,6$
Кровоплин в гомілках, мл/хв	282 $\pm 52$	181 $\pm 25$	-33,9 $\pm 5,2^*$	239 $\pm 40$	272 $\pm 25^\#$	+14,0 $\pm 6,8^*$

Таблиця 4.4.

Зміни показників гемодинаміки в печінці при двох типах термінової реакції на вживання БАВН

Тип реакції (n)	Кардіотонічний вазоконстрикторний (12)			Кардіодепресивний вазодилаторний (6)		
	$X_1$ $\pm m_1$	$X_2$ $\pm m_2$	$\Delta\%$	$X_3$ $\pm m_3$	$X_4$ $\pm m_4$	$\Delta\%$
Кровопрвідність:						
A/C - артерій в цілому, од.	26,6 $\pm 3,6$	20,5 $\pm 3,6$	-12,4 $\pm 17,1$	12,0 $\pm 3,8$	19,1 $\pm 3,7$	+82,0 $\pm 24,0^*$
A <sub>1</sub> /C - артерій крупного калібру, од.	5,0 $\pm 0,8$	5,9 $\pm 0,8$	+16,4 $\pm 19,2$	3,1 $\pm 0,5$	4,5 $\pm 0,6$	+44,8 $\pm 14,5^*$
A <sub>2</sub> /C- а. середнього та дрібного калібрів, од.	21,6 $\pm 3,5$	14,6 $\pm 2,6$	-19,0 $\pm 13,7$	8,8 $\pm 3,4^\#$	14,5 $\pm 3,1$	+68,5 $\pm 28,5^*$
Тонус артеріол ( $h_2/h_1$ ), од.	36,1 $\pm 4,7$	56,4 $\pm 6,7$	+61,7 $\pm 14,9^*$	54,5 $\pm 8,2^\#$	41,8 $\pm 11,0$	-27,1 $\pm 12,5^*$
Тонус вен ( $h_3/h_1$ ), од.	35,7 $\pm 5,8$	57,0 $\pm 6,5$	+59,8 $\pm 18,8^*$	45,6 $\pm 7,9$	44,5 $\pm 9,4$	-3,6 $\pm 15,1$
Кровоплин в печінці, мл/хв	795 $\pm 176$	327 $\pm 68$	-49,3 $\pm 8,6^*$	224 $\pm 53^\#$	262 $\pm 61$	+19,5 $\pm 10,1$

Другий тип реакції – кардіодепресивний вазодилаторний - характеризується негативним інотропним ефектом та зменшенням ППОС за рахунок зниження тону, передовсім, артеріол скелетних м'язів. Зниження скоротливості зумовлене послабленням адренергічних і посиленням холінергічних нервових регуляторних впливів на серце, а також, мабуть, активацією Na,K-та Ca-ATФаз кардіоміоцитів, позаяк це має місце в еритроцитах та ниркових каналцях. Вазодилатація в гомілках детермінована, головним чином, послабленням  $\alpha$ -адренергічних впливів. В печінці збільшення кровоплину зумовлене зниженням тону артеріол і артерій дрібного та середнього калібрів в результаті як ослаблення  $\alpha$ -адренергічних вазоконстрикторних впливів, так і посиленням вазодилаторного впливу глюкагону і, можливо, VIP, оскільки VIP-ергічні волокна наявні в складі вагуса, активність якого за даних умов підвищена.

Таблиця 4.5.

Зміни показників нейро-гуморальної регуляції при двох типах термінової реакції на вживання БАВН

Тип реакції (n)	Кардіотонічний вазоконстрикторний (12)			Кардіодепресивний вазодилаторний (6)		
	X <sub>1</sub> ±m <sub>1</sub>	X <sub>2</sub> ±m <sub>2</sub>	Δ%	X <sub>3</sub> ±m <sub>3</sub>	X <sub>4</sub> ±m <sub>4</sub>	Δ%
Показник						
Антидіуретичний гормон, нг/л	2,19 ±0,13	1,72 ±0,18	-20,6 ±7,9*	1,99 ±0,17	2,20 ±0,04 <sup>#</sup>	+13,3 ± 9,6
глюкагон, нг/л	116 ±7,0	87 ±5,2	-23,3 ±6,1*	60 ±5,5 <sup>#</sup>	84,5 ±4,8	+46,4 ±15,9*
інсулін, МОД/л	9,0 ±3,0	6,2 ±2,9	-42,6 ±12,1*	5,2 ±2,5	10,8 ±2,1	+252 ±117*
гастрин, нг/л	105 ±15	120 ±12	+21,1 ±11,7	108 ±19	129 ±16	+29,1 ±18,1
Симпатотонус (АМо), %	15,3 ±1,8	25,6 ±3,4	+73,1 ± 18,0*	26,0 ±4,7 <sup>#</sup>	21,1 ±4,5	-19,2 ± 5,7*
Ваготонус (ΔХ), мс	249 ±54	93 ±17	-53,9 ±6,9*	114 ±44	154 ±53	+42,9 ±23,7*
Гуморальні впливи (Мо), мс	949 ±35	1033 ±33	+9,4 ±2,7*	1023 ±73	1078 ±52	+6,2 ±3,6
ln індексу напруження, од.	3,66 ±0,30	4,97 ±0,31	+40,5 ±8,2*	4,96 ±0,51 <sup>#</sup>	4,37 ±0,55	-12,3 ±4,5*

Іншим підходом до вивчення механізмів впливу БАВН на гемодинаміку стало співставлення змін ППОС з такими ряду регуляторних чинників. Виявлена пряма залежність зміни ППОС від змін швидкості екскреції кальцію, діурезу, симпатотонусу і обернена - стосовно ваготонусу, активності Na,K- та Ca-ATФаз і концентрації в плазмі АДГ. Зміни плазменної концентрації Ca<sup>++</sup> мало відбиваються на змінах ППОС. Разом з тим, вони суттєво впливають на тону артеріол і вен. Така ж виражена, але протилежна залежність виявлена між змінами останнього і концентрації в плазмі АДГ, що свідчить про відсутність взаємодії останнього із вазопресорними рецепторами.

З метою виявлення факторів, які детермінують тип термінової реакції гемодинаміки на БАВН, нами співставлено, виходячи із "закона початкового рівня", початкові величини досліджуваних показників. Виявлено, що особи, котрі відреагували за кардіотонічним вазоконстрикторним типом, характеризуються, на протигагу тим, котрі дали кардіодепресивну вазодилаторну реакцію, нижчим початковим рівнем ППОС на 39%, тону артерій середнього та дрібного калібрів гомілок - на 31%, печінки - на 59% і, відповідно, вищим КДО на 30,5%, рівнем серцевого індексу - на 54%, кровоплину в печінці - на 255 %. Це поєднується із нижчою на 73% величиною індексу напруження вегетативної регуляції за рахунок ослаблення на 41% адренергічних і посилення на 118% холінергічних нервових впливів та вищою на 92,5% і 34,9% активністю відповідно Na,K- і Ca-ATФаз еритроцитів, вищою на 94,5% концентрацією в плазмі глюкагону, нижчою швидкістю екскреції кальцію (на 53%), натрію (на 39%) та діурезу (на 31%). Звертає на себе увагу незначно (на 11,5%), але вірогідно вища концентрація в плазмі неорганічних фосфатів.

Таблиця 4.6.

Зміни активності іонтранспортних чинників при двох типах термінової реакції на вживання БАВН

Тип реакції (n)	Кардіотонічний вазоконстрикторний (12)			Кардіодепресивний вазодилаторний (6)		
	X <sub>1</sub> ±m <sub>1</sub>	X <sub>2</sub> ±m <sub>2</sub>	Δ%	X <sub>3</sub> ±m <sub>3</sub>	X <sub>4</sub> ±m <sub>4</sub>	Δ%
Показник						
Ферменти тіней еритроцитів						
Na,K- АТФаза, мМРi/мл*год	1,29 ±0,02	0,73 ±0,01	-43,4 ±6,6*	0,67 ±0,01 <sup>#</sup>	1,03 ±0,02 <sup>#</sup>	+53,7 ±8,0*
Ca- АТФаза, мМРi/мл*год	1,16 ±0,10	0,92 ±0,06	-20,6 ±5,2*	0,86 ±0,07 <sup>#</sup>	1,14 ±0,12	+32,6 ±13,9*
Mg-АТФаза, мМРi/мл*год	0,95 ±0,04	1,09 ±0,07	+14,2 ±7,6	1,07 ±0,08	1,13 ±0,11	+5,6 ±10,3
Активність:						
Мінералокортикоїдна, од.	2,24 ±0,18	1,76 ±0,13	-21,5 ±9,4*	1,98 ±0,15	1,92 ±0,14	-3,1 ±7,3
Кальцитонінова, од.	2,48 ±0,28	3,38 ±0,33	+36,7 ±12,5*	3,30 ±0,30 <sup>#</sup>	2,74 ±0,22	-17,1 ±9,9
Паратиринова, од.	3,69 ±0,41	5,25 ±0,51	+42,3 ±12,5*	5,09 ±0,48 <sup>#</sup>	4,61 ±0,37	-9,4 ±9,9

Таблиця 4.7.

Зміни показників електролітного обміну при двох типах термінової реакції на вживання БАВН

Тип реакції (n)	Вазоконстрикторний (15)			Вазодилаторний (8)		
	X <sub>1</sub> ±m <sub>1</sub>	X <sub>2</sub> ±m <sub>2</sub>	Δ%	X <sub>3</sub> ±m <sub>3</sub>	X <sub>4</sub> ±m <sub>4</sub>	Δ%
Показник						
Вміст в плазмі, мМ/л						
Натрію	157,5 ±5,6	144,2 ±3,4	-8,4 ±3,3*	149,6 ±4,6	147,6 ±4,1	-1,5 ±3,5
Хлориду	110,7 ±3,9	102,3 ±2,6	-6,9 ±2,1*	105,7 ±3,3	104,2 ±2,9	-1,2 ±2,6
Кальцію	2,22 ±0,06	2,41 ±0,15	+8,0 ±4,0	2,37 ±0,15	2,25 ±0,07	-3,7 ±3,4
Фосфатів	1,26 ±0,04	1,21 ±0,03	-3,3 ±2,3	1,13 ±0,04 <sup>#</sup>	1,22 ±0,05	+9,0 ±5,0
Магнію	0,77 ±0,02	0,79 ±0,02	+2,9 ±3,2	0,76 ±0,02	0,77 ±0,02	+1,9 ±2,6
Калію	4,83 ±0,21	4,86 ±0,23	+0,6 ±5,1	4,81 ±0,22	4,75 ±0,22	-1,2 ±4,2
Діурез, мл/год	40,5 ±5,9	69,5 ±9,5	+89,0 ±18,1*	58,6 ±11,0	43,1 ±4,1 <sup>#</sup>	-16,1 ±12,4
Екскреція:						
натрію, мМ/год	3,01 ±0,34	7,61 ±0,90	+152,7 ±25,4*	4,95 ±0,63 <sup>#</sup>	4,48 ±0,48 <sup>#</sup>	-9,5 ±12,2
хлориду, мМ/год	4,49 ±0,51	8,43 ±1,00	+96,6 ±16,1*	6,23 ±0,80	5,22 ±0,57 <sup>#</sup>	-9,9 ±14,2
кальцію, мкМ/год	100 ±25	210 ±31	+123,5 ±21,8*	213 ±22 <sup>#</sup>	130 ±21 <sup>#</sup>	-26,1 ±21,3
фосфатів, мМ/год	1,05 ±0,16	1,82 ±0,30	+92,0 ±21,9*	1,50 ±0,27	1,19 ±0,11	-11,5 ±10,2
магнію, мкМ/год	39 ±5	61 ±7	+70,6 ±14,0*	55 ±7	37 ±3 <sup>#</sup>	-27,3 ±8,1*
калію, мМ/год	2,32±0, 20	2,45 ±0,19	+5,6 ±3,9	2,47 ±0,18	1,95 ±0,16	-21,1 ±9,2*

Сумарний індекс розбіжностей між початковими параметрами, обчислений як середнє модулей логарифмів їх співвідношень, склав для 16 параметрів гемодинаміки 0,179 (або 50,9%), 10 показників регуляції - 0,164 (або 46,1%), 6 показників концентрації в плазмі електролітів - 0,026 (або 6,2%), 7 показників екскреції їх з сечею - 0,168 (або 47,3%). Після вживання БАВН розбіжності між групами стосовно гемодинаміки зменшилися до 0,073 (18,4%), регуляторних чинників - до 0,097 (25,1%), концентрацій - до 0,017 (4,0%), тоді як стосовно показників екскреції - зросли до 0,194 (56,2%).

Це узгоджується із амбівалентно-еквілібраторною концепцією впливу БАВН на організм (Балановський В.П., Попович І.Л., Ружило С.В., 1993). Суть концепції полягає в тім, що під впливом БАВН знижені показники і ті, що перебувають у нижній половині зони норми, підвищуються і навпаки, підвищені і з верхньої половини зони норми - знижуються, що веде до ущільнення показників в середній зоні норми, тобто зоні оптимуму функціонування. Дійсно, вазоконстрикторний тип реакції супроводжується підвищенням ППОС з 69% середньої норми (СН) до 114%, тоді як вазодилаторний - зниженням його із 112% до 83% СН. Тонус артеріол гомілок змінюється відповідно з 72% до 91% і з 87% до 73%, індекс напруження вегетативної регуляції - з 76% до 103% і з 103% до 90%, активність Na,K-АТФази - з 170% до 96% і з 88% до 136%, рівень глюкозаемії - із 135% до 101% і з 70% до 98%.

Інтерпретація отриманих даних може бути здійснена як з позицій вегетативно-гормонально-гуморальної регуляції, так і з позицій катіонної помпи - універсального функціонального блоку багатьох систем, зокрема скоротливого міоцитів і транспортного епітеліоцитів ниркових каналців та травного тракту. У осіб з початково зниженим симпатичним тонусом, а отже, підвищеною реактивністю симпатичного відділу ВНС, що супроводжується гіперглюкозаемією, має місце знижений ППОС і підвищений СІ та КДО при нормальному СДТ. Вживання БАВН як подразника рефлекторно підвищує симпатичний і знижує вагусний тонус, що викликає позитивний інотропний ефект та констрикцію судин, насамперед артеріол та вен соматичного і вісцерального басейнів, і ця дія опосередкована нейрогенною активацією  $\beta$ -адренорецепторів міокарда та  $\alpha$ -адренорецепторів гладеньких м'язів судин. Оскільки нейрогенний норадреналін, як відомо, зменшує ємність судин скелетних м'язів і внутрішніх органів, одночасно збільшуючи ємність судин легень, цілком ймовірним видається депонування значного об'єму крові в легенях. Наслідком цього є зменшення венозного повернення до серця (КДО), а отже - і серцевого викиду. Додатковими чинниками вазоконстрикції є рефлекторне, через  $\alpha$ -адренорецептори симпатичних нервів, зниження вмісту в плазмі глюкозону, а також підвищення вмісту іонів кальцію, зумовлене підвищенням вивільнення паратирину, яке опосередковане теж адренергічним механізмом. Є підстави, з огляду на значний натрійурез, розглядати роль атріального натрійуретичного фактора. Не слід нехтувати і таким механізмом зменшення об'єму крові як перехід плазми в інтерстицій внаслідок відповідних змін фільтраційно-абсорбційних відношень в капілярному руслі, зокрема підвищення проникності судинної стінки, як це показано стосовно нафтонових кислот (Омаров І.А., Мусаєв А.В., 1990), присутніх також в складі БАВН.

Тим часом, у осіб з початково підвищеним симпатичним і зниженим вагусним тонусом, що супроводжується гіпоглюкозаемією, має місце поєднання підвищеного ППОС, СДТ на верхній межі норми і нормального КДО та СІ. Оскільки реактивність парасимпатичного відділу ВНС підвищена, у відповідь на вживання БАВН рефлекторно активуються холінергічні і/або симпатогігніторні регуляторні механізми, наслідком чого є негативним інотропний ефект та активна і/або пасивна вазодилатація, зниження ППОС і СДТ, збільшення венозного переднавантаження (КДО) і відповідно серцевого викиду. Додатковим чинником вазодилатації є вивільнення глюкозону, як панкреатичного, через активацію ваго-інсулярної системи, так і ентерального, джерелом якого, а також вазоактивного інтестинального поліпептиду (VIP), є ендокриноцити ГЕПЕС, підлеглі дії БАВН. VIP вивільняється також із терміналей в складі вагуса.

Альтернативна інтерпретація базується на змінах активності Na,K-АТФази різних тканин. Особи, реагенти за I типом, характеризуються початково підвищеною активністю цього фермента, що, мабуть, зумовлено зниженим рівнем ендогенних інгібіторів. Такий стан речей спричинює релаксацію гладеньких м'язів судин внаслідок зниження інтрацелюлярного вмісту іонів кальцію за механізмом Na/Ca-обмінника, що, в свою чергу, дає низький ППОС. В нирках посилена каналцева реабсорбція води і NaCl, що зумовлює сповільнення діурезу, екскреції з сечею NaCl і підвищення його вмісту в плазмі. Опосередкована Na,K-АТФазою активація трансмембранного переносу води і NaCl із інтрацелюлярного простору скелетних м'язів, печінки та інших тканин в інтерстиційний, а звідти - в судинне русло (Есипенко Б.Е., 1981, 1983) дає збільшення об'єму циркулюючої плазми, а



отже і КДО та серцевого викиду. При вживанні БАВН сироватка крові набуває здатності впродовж 30-40 хв гальмувати Na,K-АТФазу, що зумовлено як вивільненням ендогенних інгібіторів, так і присутніми в її складі карбоновими кислотами, що діють навіть *in vitro* (Івасівка С.В., 1997). Обидва чинники гальмують Na,K-АТФазу перелічених тканин, а також епітеліоцитів кишківника. І якщо збільшення діурезу та екскреції NaCl і інших електролітів навряд чи є суттєвим для гемодинаміки, то гальмування реабсорбції води в кишківнику на 93%, як це показано раніше (Чебаненко О.І. та ін., 1997), спричинює перехід з плазми в кишківник біля 0,6 л води за годину. Разом з ймовірним входом води і NaCl в інтрацелюлярний простір різних тканин, а також збільшенням секреції травних залоз, зумовленим гормонами ГЕПЕС, це суттєво зменшує об'єм циркулюючої плазми, а отже і серцевий викид. З іншого боку, гальмування Na,K- та Ca-АТФаз міоцитів судин спричиняє вазоконстрикцію за вже згаданими механізмами Na/Ca-обмінника і Са-помпи. У підсумку зниження до норми активності Na,K-АТФази спричинює нормалізацію як ППОС, так і СІ.

У осіб з початковою активністю фермента на нижній межі норми він підлеглий дії активаторів - бітумів, які теж присутні в складі БАВН, а також низки гормонів, вивільнення яких активує БАВН, зокрема інсуліну, з усіма витікаючими наслідками для тонусу гладеньких м'язів судин і водно-електролітних потоків між інтра- та екстрацелюлярним, інтерстиційним та інтравазальним просторами.

#### 4.2. Механізми термінових ефектів біоактивної води Нафтуса на гемодинаміку печінки і шлунка

Даний підрозділ присвячено детальнішому дослідженню механізмів термінових ефектів БАВН на вісцеральній кровоплин. Проведено комплексне ультразвукове дослідження з кольоровим доплеровським картуванням (КДК) і ехоконтрастуванням 40 пацієнтів обох статей із захворюваннями сечовидільної системи без патології шлунку і серцево-судинної системи віком від 28 до 47 років. Трансабдомінальну ехографію судин печінки проводили натще і після прийому БАВН 37-40° С (3 мл/кг) на 1-й хвилині, через 30 хв і через 1 год у основній групі обстежених і прийому такої ж кількості водопровідної води по тій самій методиці - у контрольній групі. Трансабдомінальну ехографію шлунку проводили по дещо іншій методиці: огляд починали натще, далі його проводили після прийому 500 мл БАВН 37-40° С у основній групі обстежених і 500 мл водопровідної води – у контрольній групі. З метою покращення візуалізації судин застосовували додаткові методи: КДК кровоплину і ехоконтрастування препаратом Levovist. Для кількісної оцінки гемодинаміки при КДК кровоплину визначали наступні параметри: максимальну швидкість (пікова систолічна швидкість – Vmax), мінімальну швидкість (кінцева діастолічна швидкість – Vmin), об'ємну швидкість Vоб'ємн. Вимірювання гемодинамічних параметрів проводили на a.hepatica com. і a.gastrica sin. Перед і на 15-й хвилині після вживання води брали проби крові для визначення в ній концентрації глюкагону, гастрину і інсуліну. Крім того, на початку і на 20-й хв реакції оцінювали рівень вагусних і симпатичних регуляторних тонічних впливів методом варіаційної кардіоінтервалометрії.

В контрольній серії з вживанням водопровідної води суттєвих змін кровоплину через a.hepatica communis не виявлено. При вживанні БАВН чітко визначилась гіперемічна реакція, яка ретроспективно кваліфікована на два типи: слабовиражену та виражену (табл 4.8).

Таблиця 4.8

Варіанти впливу БАВН на кровоплин через a. hepatica communis

№	Група	n	Vm	Початок	Через 1хв	Через 30хв	Через 60хв
1.	Контроль	20	л/хв Δ %	0,30±0,02 0	0,33±0,02 +2,4±1,0*	0,40±0,01 +0,1±1,2	0,30± 0,01 -1,0±0,9
2.	БАВН (слабови жена реакція)	10	л/хв Δ %	0,22±0,03 0	0,29±0,04* +14,8±2,2*	0,24±0,03 +1,7±1,0	0,21±0,02 -0,8±1,4
3.	БАВН (виражена реакція)	10	л/хв Δ %	0,32±0,03 0	0,49±0,08* +26,0±4,1*	0,48±0,06* +24,7±2,4*	0,36±0,05* +14,3±1,9*
			P <sub>1-2</sub>	ns -	b c	ns ns	ns ns
			P <sub>1-3</sub>	ns -	b c	c c	b c
			P <sub>2-3</sub>	ns -	ns a	b c	a c

Примітки: 1. Показники, вірогідно відмінні від початкових, позначені\*

2. P - вірогідність розбіжностей між груповими показниками (зліва) та їх змінами (справа): ns – незначуща; a - <0,05; b - <0,01; c - <0,001.

При цьому гіперемія реєструється вже через 1хв після вживання БАВН, проте в першому випадку рівень кровотоку знижується до початкового (базального) вже на 30-й хв, тоді як при другому типі реакції залишається суттєво підвищеним і на 60-й хв. Якщо за площею, обрамленою базальною лінією та кривою, яка фіксує зміну кровоплину в % від базального, судити про приріст кровопостачання, то в контрольній серії він складе всього 0,38%·год, при слабовираженій гіперемічній реакції на БАВН - 4,3%·год, при вираженій - 22,3%·год.

Таблиця 4.9

## Варіанти впливу БАВН на просвіт a.hepatica communis

№	Група	n	A (площа)	Початок	Через 1 хв	Через 30хв	Через 60хв
1	Контроль	20	мм <sup>2</sup> Δ%	58,1±1,2 0	56,9±1,2 -1,9±1,0	55,3±0,9 -4,5±1,5*	55,7±0,9 -3,9±1,1*
2	БАВН (слабовиражена реакція)	10	мм <sup>2</sup> Δ%	59,8±1,7 0	64,1±2,7 +7,0±2,4*	70,6±2,5 +17,9±1,6*	60,3±1,5 +1,0±1,9
3	БАВН (виражена реакція)	10	мм <sup>2</sup> Δ%	58,1±1,5 0	67,1±2,9 15,4±3,3*	82,6±3,1 +42,3±3,9*	68,1±2,7 +17,3±3,1*
			P <sub>1-2</sub>	ns -	a b	c c	a a
			P <sub>1-3</sub>	ns -	b c	c c	c c
			P <sub>2-3</sub>	ns -	ns a	b c	a c

Збільшення кровоплину на 1-й хв реакції детерміноване як розширенням артерії (табл. 4.9), так і зростанням лінійної швидкості руху крові через її просвіт (табл. 4.10). Надалі як систолічна, так і, особливо, діастолічна лінійна швидкість руху крові стає нижчою від базальної. Проте в одних випадках розширення артерії лише компенсує уповільнення лінійної швидкості, утримуючи кровоплин на базальному рівні, тоді як в інших - більш виражена вазодилатація супроводжується утриманням гіперемії при незначному, але уповільненні лінійної швидкості.

Таблиця 4.10

## Варіанти впливу БАВН на лінійну швидкість кровоплину через a.hepatica communis

№	Група	n	Початок	Через 1 хв	Через 30 хв	Через 60 хв
1.	Контроль	20	Vs см/с 50,3±0,7 Δ% 0 Vd см/с 13,3±0,4 Δ% 0	52,2±0,6 +3,8±0,7*	52,4±0,5 +4,3±1,3*	52,2±0,5 +4,0±1,2*
2.	БАВН (слабовиражена реакція)	10	Vs см/с 49,6±0,7 Δ% 0 Vd см/с 12,9±0,5 Δ% 0	53,5±1,1 +7,7±1,0*	43,5±1,0 -12,3±1,4*	49,4±0,8 -0,3±1,5
3.	БАВН (виражена реакція)	10	Vs см/с 50,5±1,0 Δ% 0 Vd см/с 12,7±0,6 Δ% 0	55,3±1,4 9,5±1,6*	44,9±1,0 -11,0±1,6*	49,1±0,6 -2,6±1,0*

На відміну від печінки, в шлунку реакція кровоплину значно менше виражена, як за ступенем, так і тривалістю (табл. 4.11). Так, навіть у осіб із вираженою реактивною гіперемією печінки приріст кровоплину через а. gastrica sinistra складає лише 7,03%-год, а у осіб із слабовираженою реакцією печінкової артерії реакція шлункової артерії на БАВН не відрізняється від такої на водопровідну воду (1,32%-год проти 1,29%-год). Це зумовлено зменшенням просвіту артерії в більшій мірі (табл. 4.12), ніж збільшенням лінійної швидкості руху крові через нього (табл. 4.13).

Співставлення змін деяких чинників регуляції кровоплину у вісцеральних органах у відповідь на вживання БАВН з характером гіперемічної реакції на неї показує (табл. 4.14), що виражена гіперемія супроводжується суттєвим підвищенням рівня інсулінемії, глюкогонемії та гастринемії, посиленням холінергічних (вагусних) та послабленням адренергічних (симпатичних) впливів на серцевий ритм. Вазодилітаторна дія глюкагону і гастрину на судини органів травлення добре відома; інсулін, окрім вазодилітаторного чинника *per se*, в даному випадку ми розглядаємо також в якості маркера вивільнення інших інкретинів з вазодилітаторним ефектом, передовсім холецистокініну та вазоактивного інтестинального поліпептиду (ВІП), що узгоджується з виявленим раніше холецистокінетичним ефектом БАВН.

Таблиця 4.11

## Варіанти впливу БАВН на кровоплин через а. gastrica sinistra

N	Група	n	Vm	Початок	Через 1 хв	Через 30 хв	Через 60 хв
1.	Контроль	20	л/хв Δ%	1,11±0,04 0	1,15±0,04 +3,4±1,0*	1,12±0,04 +0,7±0,9	1,11±0,03 +0,4±0,5
2.	БАВН (слабовиражена реакція)	10	л/хв Δ%	1,19±0,05 0	1,24±0,06 +4,8±0,4*	1,19±0,05 +0,4±0,3	1,18±0,06 -0,3±0,6
3.	БАВН (виражена реакція)	10	л/хв Δ%	1,01±0,04 0	1,16±0,02 +14,2±3,5*	1,08±0,02 +6,2±2,7*	1,04±0,03 +1,7±1,2
			P <sub>1-2</sub>	ns -	ns ns	ns ns	ns ns
			P <sub>1-3</sub>	ns -	ns b	ns ns	ns ns
			P <sub>2-3</sub>	a -	ns a	ns a	ns ns

Таблиця 4.12

## Варіанти впливу БАВН на просвіт а.gastrica sinistra

№	Група	n	A (площа)	Початок	Через 1 хв	Через 30 хв	Через 60 хв
1	Контроль	20	мм <sup>2</sup> Δ %	60,8±2,2 0	61,6±2,1 +1,5±1,0	60,7±2,1 -0,1±1,0	61,7±2,0 1,8±0,8
2	БАВН (слабовиражена реакція)	10	мм <sup>2</sup> Δ %	65,3±2,8 0	59,1±2,6 -9,5±0,7*	62,4±2,5 -4,3±1,5*	65,0±2,8 -0,4±0,8
3	БАВН (виражена реакція)	10	мм <sup>2</sup> Δ %	56,0±2,1 0	54,8±1,1 -1,4±2,7	55,0±1,2 -1,1±2,5	57,2±1,9 +2,3±1,2
			P <sub>1-2</sub>	ns -	ns c	ns a	ns ns
			P <sub>1-3</sub>	ns -	b ns	a ns	ns ns
			P <sub>2-3</sub>	a -	ns a	a ns	a ns

Характерно, що в експериментах на собаках та щурах було показано, що виділення в кров гастрину, глюкагону та інсуліну здійснюється вже на 2-3-й хвилині після введення в шлунок БАВН, а можливо, і на 1-й хв, що пояснює практично миттєву гіперемічну реакцію, виявлену нами в даному дослідженні.

Наявність спільного підкіркового центра вегетативної іннервації серця і інших внутрішніх органів дає підстави екстраполювати зміни тонічних регуляторних впливів, заєрестрованих стосовно серцевого ритму, на регуляторні впливи стосовно гладеньких м'язів артерій печінки та шлунку. Іншим чинником вазодилітації є ослаблення вазоконстрикторних адренергічних впливів, що реалізуються через α-адренорецептори гладеньких м'язів артерій. Ще суттєвіша дилатація

судин вагусної природи, можна думати, пов'язана як із холінергічною стимуляцією ендокриноцитів, які вивільняють вже згадувані гормони гастро-ентеро-панкреатичної нейро-ендокринної системи, так і вивільненням із вагусних терміналей, окрім ацетилхоліну, кінінів та ВІІ.

Таблиця 4.13

Варіанти впливу БАВН на лінійну швидкість кровоплину через a.gastrica sinistra

N	Група	n	Початок	Через 1 хв	Через 30 хв	Через 60 хв
1.	Контроль	20	Vs см/с 50,3±0,7 Δ% 0 Vd см/с 13,3±0,4 Δ% 0	49,4±0,7 +1,5±0,4*	49,1±0,7 +0,8±0,5	48,0±0,8 -1,5±0,8
2.	БАВН (слабови- ражена реакція)	10	Vs см/с 49,6±0,7 Δ% 0 Vd см/с 12,9±0,5 Δ% 0	54,1±1,0 12,8±0,9*	49,2±1,2 +2,7±2,0	47,7±0,9 -0,5±1,0
3.	БАВН (виражена реакція)	10	Vs см/с 50,5±1,0 Δ% 0 Vd см/с 12,7±0,6 Δ% 0	55,3±1,1 +14,6±1,3	51,7±1,0 7,3±1,9*	48,0±1,0 -0,4±1,3
				15,2±0,3 21,0±1,3*	13,6±0,3 +8,4±1,6*	12,4±0,3 -0,8±1,7

Викладені міркування стосуються вираженої гіперемічної реакції на БАВН. Слабовиражена гіперемічна реакція супроводжується лише тенденцією до підвищення рівня глюкагону і гастрину в поєднанні із вдвічі слабшим викидом в кров інсуліну. При цьому симпатичний тонус підвищується, а вагусний в тій же мірі реципрокно знижується. На нашу думку, за даних умов детермінуючим чинником є посилення симпатичних регуляторних впливів. При цьому через α-адренорецептори вони гальмують вивільнення інсуліну і глюкагону та водночас через β-адренорецептори активують інсулярні β- і α-клітини і гальмують гладенькі м'язи артерій. В поєднанні із ослабленням вже згадуваних активуючих холінергічних впливів на ендокриноцити кінцевим результатом взаємодії антагоністичних регуляторних впливів є лише незначне підвищення рівня вазодилітаторних поліпептидів, як і зумовленої ними гіперемії. Знаменно, що за даних умов приріст кровоплину все ж більше виражений в печінковій артерії порівняно з шлунковою (4,3%·год проти 1,32%·год).

Таблиця 4.14

Зміни регуляторних чинників при двох варіантах впливу БАВН на кровоплин через вісцеральні артерії

Варіант (n)	Контроль- водопровідна вода (20)			Слабовиражена гіперемічна реакція на БАВН (10)			Виражена гіперемічна реакція на БАВН (10)		
	Xi	Xf	ΔX, %	Xi	Xf	ΔX, %	Xi	Xf	ΔX, %
Регуляторні впливи									
Холінергічні нервові, мсек	172 ±36	174 ±32	+2,0 ±5,9	188 ±39	115 ±15	-30,0 ±6,8*	132 ±16	202 ±31	+49,6 ±8,1*
Адренергічні нервові, %	19,2 ±1,6	20,4 ±1,8	+5,6 ±3,6	20,2 ±2,9	25,9 ±3,5	+32,0 ±9,9*	17,9 ±1,7	14,2 ±0,7	-17,7 ±3,9*
Гуморальні, мсек	850 ±23	866 ±23	+2,5 ±2,6	878 ±64	864 ±42	+0,9 ±5,9	877 ±60	917 ±35	+7,0 ±4,7
Індекс напруження, од.	107 ±18	126 ±25	+7,0 ±6,9	115 ±46	216 ±83	+96,5 ±11,1*	97 ±19	49 ±8	-47,0 ±3,2*
Гастринемія, нг/л	91 ±16	93 ±8	+0,5 ±4,1	95 ±11	104 ±10	+10,2 ±5,7	89 ±9	142 ±14	+61,5 ±11,5*

Глюкагонемія, нг/л	79 ±7	87 ±2	+22,6 ±8,0*	78 ±7	87 ± 3	+16,9 ±8,2	58 ± 4	86 ± 2	+52,5 ±9,2*
Інсулінемія, мОД/л	2,5 ± 0,2	6,7 ±0,8	+170 ±34*	3,7 ±1,0	7,3 ±0,7	+169 ±62*	3,2 ±1,3	9,3 ±1,3	+381 ± 75*

Це чудово узгоджується з фактом переважаючого в гладеньких м'язах печінкової артерії щільності  $\beta$ -адренорецепторів над кількістю  $\alpha$ -адренорецепторів, тоді як в артеріях шлунково-кишкового тракту обидва типи антагоністичних стосовно судинного тону адренорецепторів представлені приблизно в рівній мірі. Цим же фактом можна пояснити таку ж триразову різницю між обидвома артеріями і у випадках вираженої гіперемічної реакції на БАВН (22,3%·год проти 7,0%·год).

Викладене дозволяє стверджувати, що у відповідь на вживання БАВН у половини осіб розвивається ваготонічно-симпатонігіторна вегетативна реакція, яка супроводжується значним вивільненням в кров глюкагону, гастрину, інсуліну і, можливо, інших поліпептидів з вазодилататорною дією. Ця дія опосередкована підвищенням активності М-холінорецепторів і/або зниженням активності  $\alpha$ -адренорецепторів відповідних ендокриноцитів гастро-ентеро-панкреатичної нейро-ендокринної системи (ГЕПЕС), а також ослабленням  $\alpha$ -адренергічних вазоконстрикторних впливів на артерії печінки та шлунка. У другій половині осіб розвивається протилежна за характером симпатотонічно-вагоінгіторна вегетативна реакція, результатом якої є слабовиражена гіперемія, опосередкована  $\beta$ -адренергічною вазодилатацією, відчутнішою в печінці порівняно із шлунком.

Отже, два типи протилежних вегетативних реакцій на БАВН, існування яких витікає із амбівалентно-еквілібраторної концепції дії Нафтусі на організм, детермінують протилежні (амбівалентні) реакції не лише шлунку і жовчового міхура, а і гемодинаміки.

#### **4.3. Термінові ефекти біоактивної води Нафтуса на гемодинаміку передпліччя та їх механізми**

Дослідження проведено у формі трьох серій клініко-фізіологічних експериментів. В першій серії (41 дослід) вивчали постокклюзійні вазомоторні реакції (ПОВМР) правого ("активного", іпсилатерального) та лівого ("пасивного", контрлатерального) передпліч. При цьому спочатку реєстрували кардіоінтервалограму лежачи і стоячи, з метою оцінки вегетативного гомеостазу та вегетативної реактивності, потім вимірювали артеріальний тиск, реєстрували електрокардіограму, реовазограму обох передпліч та її першу похідну, далі викликали окклюдію кровоплину через праве ("активне") передпліччя шляхом здавлення плеча впродовж 30 сек тиском повітря в манжетці, який на 30 мм рт. ст. перевищував систолічний тиск, як це рекомендують Сагач В.Ф. та ін. (1994), і через 1 хв реєстрували вазомоторну реакцію на окклюдію обох передпліч. В окремій серії вивчали термінові ефекти БАВН на ПОВМР. В даному випадку спочатку реєстрували ПОВМР натще, яку вважали контролем. Надалі піддослідний випивав БАВН (200 мл, 20°C) і через 20 хв реєстрація повторювалася (дослід).

При вивченні ендотелійнезалежних вазомоторних реакцій передпліччя експериментальний дизайн був аналогічний, за винятком способу виклику вазомоторних реакцій - замість окклюдії давали сублінгвально нітрогліцерин (виробництва АО "ІСН Октябрь") в дозі 0,5 мг, реєструючи реакцію через 2 хв. Величину реакції виражали у вигляді Іg відношення реактивного кровоплину ( $V_r$ ) до базального ( $V_b$ ), ефект БАВН на базальний кровоплин обчислювали за різницею логарифмів  $V_b$  в умовах досліду (e) та контролю (c):  $IgV_{be} - IgV_{bc}$ , ефект БАВН на реактивність кровоплину стосовно окклюдії чи нітрогліцерину - за різницею величин реакцій:  $Ig(V_r/V_b)_e - Ig(V_r/V_b)_c$ .

В окремій серії (38 дослідів) вивчали курсовий ефект стандартного бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець, основу якого складає БАВН, шляхом реєстрації ПОВМР в базальних умовах напочатку та наприкінці бальнеотерапії.

Метою I серії дослідження було з'ясування чинників, які зумовлюють характер ПОВМР.

Величину ПОВМР виражали у вигляді Іg відношення величини реактивного кровоплину ( $V_r$ ) до такої базального ( $V_b$ ).

Отримана сукупність сумісних ПОВМР в обидвох передпліччях ретроспективно розділена емпірично на чотири типи (табл. 4.15). Перша з них характеризується парадоксальним зменшенням кровоплину як на здавленому передпліччі (на 18%), так і на протилежному (на 24%), що дає підставу номінувати таку реакцію на окклюдію як білатеральну ішемічну. Реакція другого типу теж двостороння, але має протилежний характер - в "активному" передпліччі кровоплин зростає на

56%, в "пасивному" - на 32%. Інші два типи ПОВМР характеризуються різноскерованими змінами кровоплину в іпсилатеральному та контрлатеральному передпліччях. При реакції третього типу кровоплин на стороні окклюдії зменшується на 40%, а на протилежній стороні - збільшується на 16%. Четвертий тип характеризується іпсилатеральною гіперемією (+41%) в поєднанні із контрлатеральною ішемією (-20%).

Таблиця 4.15

Варіанти сумісних постокклюдійних реакцій кровоплину в передпліччях

Постокклюдійна реакція			Здавлюване передпліччя				Контрлатеральне передпліччя			
			Кровоплин, мл/хв		Реакція		Кровоплин, мл/хв		Реакція	
	n		Vb	Vr	Vr/Vb	lgVr/Vb	Vb	Vr	Vr/Vb	lgVr/Vb
Білатеральна ішемічна	12	X	61	50	0,82	-0,090	58	44	0,76	-0,154
		m	7	5	0,03*	0,018*	6	6	0,08*	0,058*
Білатеральна гіперемічна	12	X	52	74	1,56	0,176	55	71	1,32	0,112
		m	10	9	0,14*	0,034*	7	8	0,10*	0,028*
Іпсилатеральна ішемічна, контрлатеральна гіперемічна	5	X	63	36	0,60	-0,240	44	51	1,16	0,061
		m	20	11	0,08*	0,058*	8	9	0,06*#	0,022*#
Іпсилатеральна гіперемічна контрлатеральна ішемічна	12	X	51	70	1,41	0,131	73	58	0,80	-0,102
		m	8	14	0,13*	0,036*	9	7	0,04*#	0,024*#

З метою прогнозу варіанту сумісних постокклюдійних реакцій кровоплину за низкою початкових параметрів застосовано дискримінантний аналіз (метод forward stepwise). Із 88 зареєстрованих параметрів програмою відібрані в якості предикторів 13 (табл. 4.16), 2 з яких стосуються власне периферійної гемодинаміки в базальних умовах, 5 - інтракардіальної і центральної гемодинаміки в спокої, 1 - реакції на фізичне навантаження, 4 - обміну електролітів і ліпідів, а також фактори, пов'язані з віком.

Таблиця 4.16

Предиктори емпірично виділених варіантів сумісних постокклюдійних реакцій кровоплину в передпліччях

№	Змінна (предиктор)	Варіант	A-P-	A+P+	A-P+	A+P-		
			29,3%	29,3%	12,2%	29,3%		
1.	Калій плазми, мМ/л	X±m	4,61±0,10	4,44±0,23	3,43±0,49	4,54±0,16	Λ	0,749
		CCF	-16,5	-20,7	-30,6	-16,7	F	4,13
2.	Са-АТФаза, М/л*г	X±m	0,94±0,12	1,25±0,14	1,20±0,21	0,90±0,10	Λ	0,565
		CCF	52,6	58,8	69,0	51,7	F	3,96
3.	Діастолічний тиск після навантаження 1,5 Вт/кг, мм Нг	X±m	83,3±2,6	92,5±3,5	86,0±4,8	82,5±3,2	Λ	0,474
		CCF	2,54	2,91	3,20	2,62	F	3,41
4.	Тригліцериди, мМ/л	X±m	2,87±0,48	1,59±0,17	1,93±0,43	2,07±0,43	Λ	0,389
		CCF	96,9	102,4	124,9	94,5	F	3,23
5.	Систолічний тиск в спокої, % СВН	X±m	96,0±2,7	101,5±4,4	87,0±4,3	96,3±2,2	Λ	0,325
		CCF	-21,5	-22,9	-26,2	-21,5	F	3,06
6.	Базальний кровоплин в пасивному передпліччі, мл/хв	X±m	58±6	55±7	44±8	73±9	Λ	0,258
		CCF	-0,67	-0,68	-0,92	-0,57	F	3,11
7.	Базальний кровоплин в активному передпліччі, мл/хв	X±m	61±7	52±10	63±20	51±8	Λ	0,210
		CCF	-0,21	-0,29	-0,32	-0,29	F	3,08
8.	Загальний периферійний опір судин, % СВН	X±m	105±13	115±14	102±18	100±9	Λ	0,181
		CCF	-0,24	-0,19	-0,19	-0,22	F	2,93
9.	Індекс Sagawa, ммНг/мл	X±m	3,05±0,16	3,35±0,23	3,26±0,44	2,89±0,11	Λ	0,154
		CCF	718	760	851	716	F	2,84
10.	Кінцевосистолічний об'єм, мл	X±m	40,9±1,6	40,5±2,4	35,9±3,7	42,7±1,6	Λ	0,129
		CCF	47,9	50,6	56,9	48,0	F	2,78
11.	Індекс Ружило-Поповича, кПа/с	X±m	30,3±2,4	32,8±3,2	29,3±6,0	28,1±1,2	Λ	0,107
		CCF	-11,3	-11,9	-12,9	-11,1	F	2,76
12.	Вік, років	X±m	46,1±3,2	50,5±3,0	46,4±6,1	44,7±2,9	Λ	0,090
		CCF	-9,58	-10,2	-11,6	-9,58	F	2,72
13.	Холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності, % СВН	X±m	229±42	110±9	144±26	163±41	Λ	0,056
		CCF	-1,14	-1,23	-1,48	-1,12	F	3,17
		Constant	-713	-783	-912	-716		

Примітки. 1. X±m - початкові середні значення змінних та їх стандартні похибки.

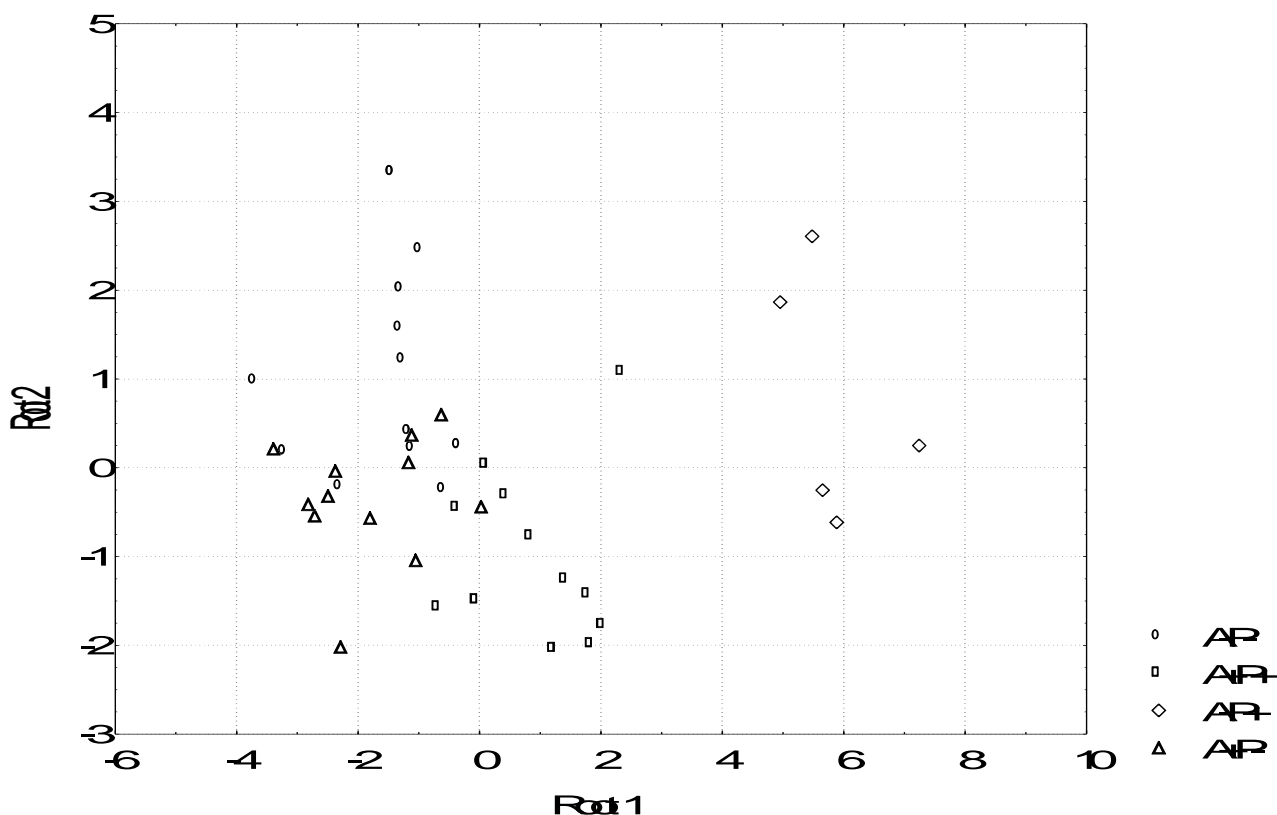
2. CCF - коефіцієнти класифікаційних функцій.
3. Constant - константи класифікаційних функцій.
4. F,  $\Lambda$  - параметри статистики Wilks (для всіх змінних  $p=10^{-2}-10^{-5}$ ).

Перелічені предиктори, будучи включені у дискримінаційні функції, дозволяють спрогнозувати білатеральну ішемічну реакцію з точністю 91,7% (1 помилка на 12 випадків), білатеральну гіперемічну реакцію - 83,3% (2 помилки на 12 випадків), як і варіант A+P-, при цьому варіант A-P+ піддається безпомилковому прогнозу. Прогностична інформація, яка міститься у провісниках, сконденсована у трьох радикалах. I радикал поглинає 86,2% загальних дискримінантних можливостей, доля дисперсії, яка пояснюється розподілом на кластери, складає 87,0% ( $r^*=0,933$ ; Wilks'  $\Lambda=0,056$ ;  $\chi^2=90,9$ ;  $p<10^{-5}$ ); для II радикалу відповідні величини складають: 9,9% і 43,7% ( $r^*=0,661$ ; Wilks'  $\Lambda=0,431$ ;  $\chi^2=26,5$ ;  $p=0,33$ ); для III - 3,9% і 23,3% ( $r^*=0,483$ ; Wilks'  $\Lambda=0,767$ ;  $\chi^2=8,4$ ;  $p=0,68$ ).

I канонічна функція не корелює суттєво з жодним із предикторів; II функція - із нормованим рівнем холестерину в складі ЛП ДНЩ ( $r=0,41$ ) та актуальним рівнем тригліцеридів ( $r=0,40$ ); III - із діастолічним тиском після навантаження ( $r=-0,44$ ), нормованим систолічним тиском в спокої ( $r=0,41$ ), базальним кровоплином в пасивному передпліччі ( $r=0,37$ ), індексами Sagawa ( $r=-0,34$ ) та Ружило-Поповича ( $r=-0,33$ ), активністю Са-АТФази ( $r=-0,31$ ), віком ( $r=-0,30$ ) і каліємією ( $r=-0,29$ ).

Потужність дискримінації (за критерієм Wilks'  $\Lambda$ ) складає 0,056; значення F-статистики, зв'язаної з Wilks'  $\Lambda$ :  $\text{аррх. } F(39,7)=3,17$ ;  $p<10^{-4}$ . Квадрати віддалей Mahalanobis між кластерами склали: A-P- і A+P+ - 11,3 ( $F=3,2$ ;  $p=0,006$ ); A-P- і A-P+ - 61,3 ( $F=9,4$ ;  $p<10^{-5}$ ); A-P- і A+P- - 3,4 ( $F=1,0$ ;  $p=0,50$ ); A+P+ і A-P+ - 31,2 ( $F=4,8$ ;  $p=0,0004$ ); A+P+ і A+P- - 10,3 ( $F=3,0$ ;  $p=0,01$ ); A-P+ і A+P- - 66,5 ( $F=10,1$ ;  $p<10^{-6}$ ). Отже, кластери недостатньо чітко розмежовуються між собою у 2D-просторі - перекриваються радикали реакцій типів A-P- і A+P- (рис. 4.1).

Рис. 4.1. Діаграма розсіювання канонікальних значень перших двох радикалів чотирьох варіантів сумісних постокклюзійних реакцій кровоплину



На наступному етапі аналізу ця ж сукупність постокклюзійних реакцій була розділена методом кластерного аналізу. Отримано 5 кластерів реакцій (табл. 4.17).

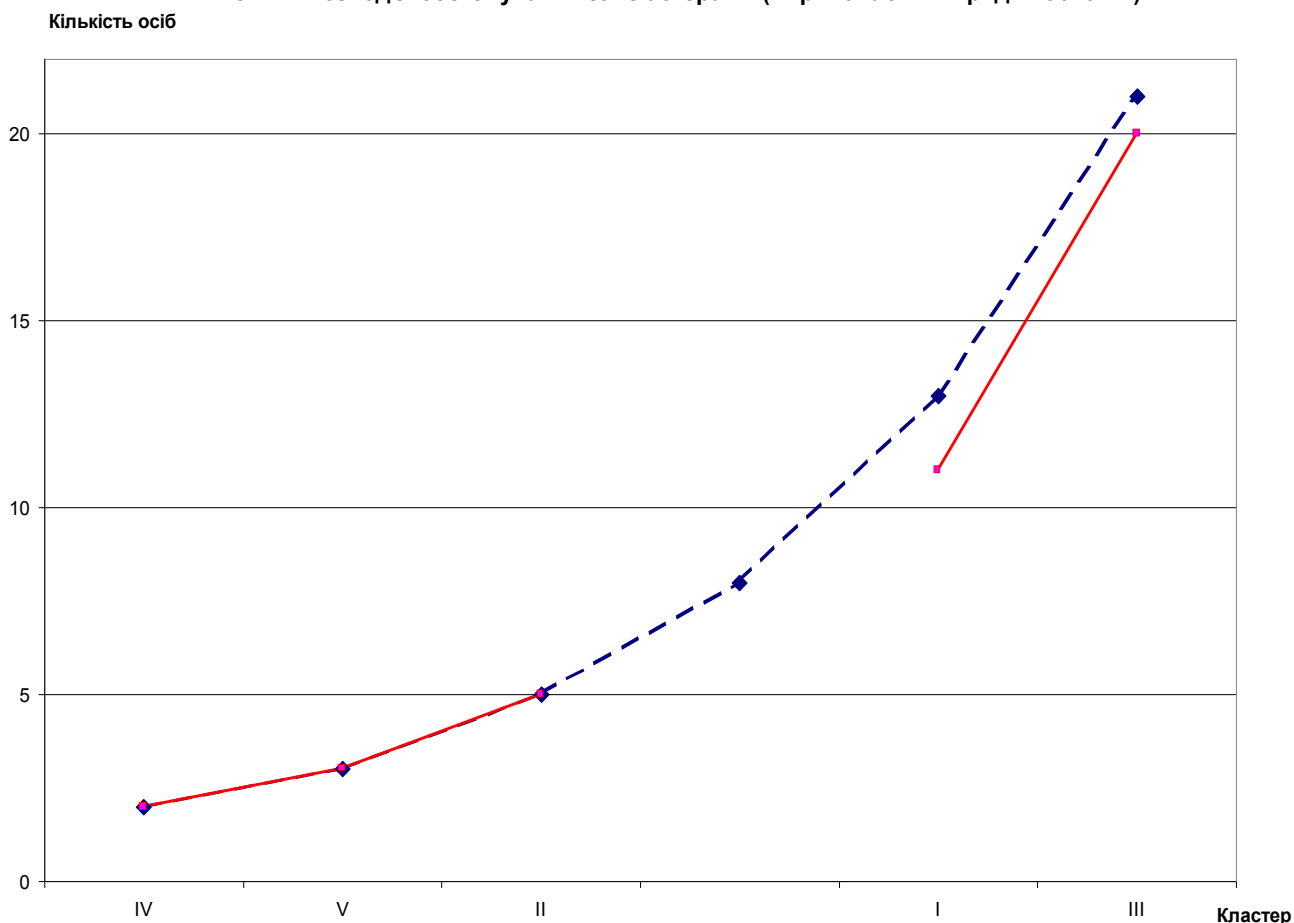
Найчисленнішим виявився III кластер (48,8% вибірки), який об'єднує осіб із типовою ПОВМР - реактивною гіперемією (+19%) на стороні окклюзії за відсутності реакції на протилежній стороні. Другою за частотою (26,8%) є особи I кластеру, передпліччя яких реагує ішемією (-30%) на здавлення знову ж при відсутності реакції кровоплину на контрлатеральному передпліччі. Значно рідше (12,2%) у відповідь на окклюзію більш ніж дворазове збільшення кровоплину поєднується із незначним, але закономірним зменшенням його на протилежній стороні, як це констатовано в II кластері. Зовсім рідко (7,3% і 4,9%) зустрічаються випадки двосторонніх виражених гіперемічних ішемічних реакцій.

Таблиця 4.17

Кластери сумісних постокклюзійних реакцій кровоплину в передпліччях

Постокклюзійна реакція			Здавлюване передпліччя				Контрлатеральне передпліччя			
			Кровоплин, мл/хв		Реакція		Кровоплин, мл/хв		Реакція	
			n		Vb	Vr	Vr/Vb	lg Vr/Vb	Vb	Vr
Іпсилатеральна ішемічна	11	X m	69	48	0,70	-0,169	57	55	1,01	0,001
			10	7	0,04*	0,003*	7	5	0,05#	0,022#
Іпсилатеральна гіперемічна, гетеролатеральна ішемічна	5	X m	42	85	2,10	+0,314	75	57	0,78	-0,123
			17	33	0,21*	0,043*	18	14	0,10*#	0,060*#
Іпсилатеральна гіперемічна еуреактивна	20	X m	56	66	1,19	+0,072	60	61	1,01	-0,001
			6	6	0,04*	0,014*	6	6	0,04#	0,018#
Білатеральна гіперемічна гіперреактивна	2	X m	36	73	2,04	+0,309	39	80	2,03	+0,307
			3	7	0,07*	0,014*	1,5	0,5	0,08*	0,017*
Білатеральна ішемічна	3	X m	43	31	0,77	-0,120	56	19	0,35	-0,471
			13	5	0,09*	0,057*	5	2	0,06*#	0,070*#

Рис. 4.2. Розподіл обстежуваних за кластерами (штрихова лінія - ряд Фібоначчі)





Якщо розмістити чисельність осіб в кожному із 5 кластерів в порядку зростання, то виявиться, що вона вписується в ряд Фібоначчі (ряд гармонії) (рис. 4.2), що може бути свідченням природності розподілу реакції на кластери. Іншим доказом природного розподілу ПОВМР є результати дискримінантного аналізу відображені на табл. 4.18 і рис. 4.3.

Таблиця 4.18.

Предиктори варіантів сумісних постокклюзійних реакцій кровоплину  
в передпліччях, виявлених кластерним аналізом

№	Змінна (предиктор)	Кластер							
			I	II	V	IV	III		
			26,8%	12,2%	7,3%	4,9%	48,8%		
1.	АТ систолічний, % належного	X±m CCF	88,8±2,8 17,9	102,0±1,4 -19,6	98,6±1,5 -20,1	118,0±6,0 -13,7	97,1±2,6 -18,9	Λ F	0,671 4,40
2.	ХС ЛП ДНЩ, % ССВН	X±m CCF	198±34 0,04	227±96 0,10	296±135 -0,01	123±9 -0,05	115±8 -0,07	Λ F	0,504 3,57
3.	АТ діастолічний при навантаженні 1,5 Вт/кг, мм Hg	X±m CCF	86±3 0,46	90±4 0,48	73±3 -0,59	100±10 1,04	86±3 -0,16	Λ F	0,388 3,24
4.	Калій плазми, мМ/л	X±m CCF	3,95±0,27 16,6	4,76±0,25 14,9	4,95±0,04 37,7	3,92±0,88 -13,0	4,52±0,13 36,6	Λ F	0,306 3,00
5.	Маса тіла, % належної	X±m CCF	108±7 0,11	129±14 -0,23	136±21 0,40	119±18 -0,05	113±3 0,58	Λ F	0,248 2,80
6.	Na,K-АТФаза, М/л*г	X±m CCF	1,05±0,09 -35,0	1,00±0,23 -32,4	0,83±0,21 -43,4	0,99±0,13 -34,7	0,83±0,07 -55,9	Λ F	0,199 2,68
7.	PWC <sub>150</sub> , Вт	X±m CCF	133±10 -0,28	222±46 -0,16	157±18 -0,43	194±64 -0,08	161±17 -0,46	Λ F	0,168 2,50
8.	ХС ЛП ВЩ, % ССВН	X±m CCF	74±6 0,12	59±7 -0,10	49±8 0,10	62±1 -0,38	79±6 0,30	Λ F	0,125 2,57
9.	Фосфати плазми, мМ/л	X±m CCF	1,02±0,05 -67,1	0,97±0,11 -92,7	0,90±0,29 -73,6	0,79±0,07 -96,4	0,95±0,05 -50,0	Λ F	0,099 2,53
10.	Індекс Sagawa, мм Hg/мл	X±m CCF	3,09±0,20 508	2,76±0,19 552	2,64±0,12 557	3,46±0,15 422	3,25±0,16 529	Λ F	0,070 2,64
11.	Креатинкіназа, МО/л	X±m CCF	25,1±2,7 -1,32	32,5±3,6 -1,62	30,0±2,5 -0,88	33,1±4,5 -2,42	31,7±3,7 -0,88	Λ F	0,053 2,65
12.	Mg-АТФаза, М/л*г	X±m CCF	0,93±0,05 182	1,08±0,16 183	1,15±0,23 223	0,93±0,26 143	1,02±0,05 198	Λ F	0,039 2,70
13.	Кальцій плазми, мМ/л	X±m CCF	2,16±0,15 6,97	2,14±0,08 11,0	2,23±0,14 44,6	2,40±0,30 -25,8	2,15±0,06 27,6	Λ F	0,029 2,73
14.	АТ систолічний при навантаженні 1,5 Вт/кг, мм Hg	X±m CCF	142±6 -0,58	177±10 -0,29	140±1 -0,55	175±25 -0,23	158±6 -0,61	Λ F	0,022 2,71
15.	ХС ЛП ДН і НЩ, од.	X±m CCF	61±7 -1,36	64±10 -1,77	65±14 -1,43	73±5 -0,70	56±4 -1,15	Λ F	0,016 2,76
16.	Кінцевосистолічний об'єм лівого шлуночка, мл	X±m CCF	110±7 49,4	129±4 54,9	119±13 54,6	125±1 42,0	120±5 51,3	Λ F	0,013 2,71
17.	Магній плазми, мМ/л	X±m CCF	0,74±0,01 421	0,70±0,03 360	0,74±0,03 399	0,70±0,01 580	0,73±0,01 413	Λ F	0,009 2,77
18.	Калій еритроцитів, мМ/л	X±m CCF	76±7 2,39	76±8 2,40	82±11 2,80	74±6 1,94	81±4 2,52	Λ F	0,007 2,71
19.	Тривалість серцевого циклу, мс	X±m CCF	899±58 -0,11	971±33 -0,13	1100±108 -0,19	813±27 0,01	914±26 -0,18	Λ F	0,005 2,71
20.	Вік, років	X±m CCF	46±3 -4,51	43±5 -5,35	40±6 -5,43	45±5 -4,32	50±2 -5,17	Λ F	0,004 2,66
21.	Натрій плазми, мМ/л	X±m CCF	131±4 0,86	134±11 0,86	135±5 0,63	145±14 1,35	133±3 0,60	Λ F	0,003 2,62
		Constant	-1060	-1129	-1215	-1011	-1109		

В даному випадку, на відміну від попереднього, той чи інший кластер сумісних постокклюзійних реакцій може бути передбачений абсолютно точно. Кількість предикторів, які зумовлюють певний тип ПОВМР, значно збільшилася. Вони стосуються параметрів інтракардіальної і центральної гемодинаміки (4), велоергометрії (3), метаболізму (12), а також маси та віку.

Прогностична інформація, що міститься у 21 предикторі, розподілена по чотирьох радикалах. I радикал містить 53% загальних дискримінантних можливостей, доля дисперсії, яка пояснюється розподілом на варіанти, складає 89,4% ( $r^*=0,945$ ; Wilks'  $\Lambda=0,003$ ;  $\chi^2=157$ ;  $p<0,0001$ ); для інших радикалів відповідні величини складають: II - 26%, 80,6% ( $r^*=0,898$ ; Wilks'  $\Lambda=0,028$ ;  $\chi^2=96$ ;  $p=0,002$ ); III - 15%, 70,1% ( $r^*=0,838$ ; Wilks'  $\Lambda=0,146$ ;  $\chi^2=52$ ;  $p=0,066$ ); IV - 6%, 51,0% ( $r^*=0,714$ ; Wilks'  $\Lambda=0,491$ ;  $\chi^2=19$ ;  $p=0,379$ ).

I канонічна функція не корелює суттєво з жодним із провісників; II функція - до певної міри із кінцевосистолічним об'ємом лівого шлуночка ( $r=-0,24$ ); III - із нормованим систолічним артеріальним тиском ( $r=-0,41$ ); IV - із систолічним та діастолічним артеріальним тиском після

велоергометричного навантаження ( $r=-0,35$  і  $-0,26$  відповідно), а також нормованим рівнем холестерину в складі пре- $\beta$ -ліпопротеїдів ( $r=0,29$ ).

Потужність дискримінації (за критерієм Wilks'  $\Lambda$ ) складає 0,003; значення F-статистики, зв'язаної з Wilks'  $\Lambda$ :  $\text{approx. } F(84,65) = 2,62$ ;  $p < 10^{-4}$ . Квадрати віддалей Mahalanobis між кластерами склали: V і II – 53; V і III – 31; V і I – 53; V і IV – 173; II і III – 59; II і I – 40; II і IV – 99; III і I – 23; III і IV – 133; I і IV – 91.

Чітке розмежування кластерів на площині перших двох радикалів візуалізоване на рис. 4.3.

Якщо класифікаційні дискримінантні функції дозволяють з абсолютною ймовірністю передбачити тип ПОМВР обидвох передпліч, то рівняння регресії дають можливість з достатньою долею вірогідності розрахувати величину реакції (табл. 4.19). Виявлено, що на стороні компресії величина реакції ( $\ln V_r/V_b$ ) прямопропорційно пов'язана із систолічним тиском в спокої і при фізичному навантаженні, із величиною  $PWC_{150}$ , кінцеводіастолічним об'ємом лівого шлуночка, ударною роботою серця, і інверсно - із базальним кровоплином в цьому ж передпліччі та вагусним тонусом.

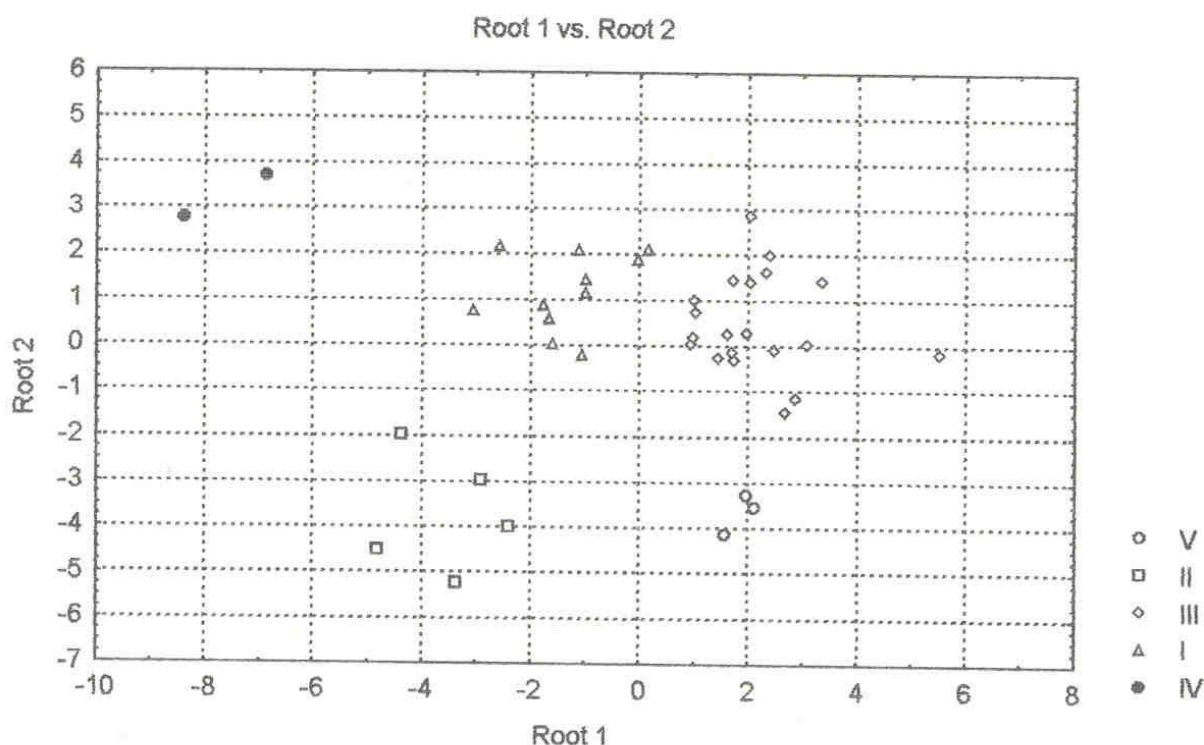


Рис. 4.3. Діаграма розсіювання канонікальних значень перших двох радикалів п'яти кластерів сумісних постокклюзійних реакцій кровоплину

Сукупність сумісних ПОВМР, зображена на рис. 4.4, може бути об'єднана у два альтернативні типи (рис. 4.5): ортотип, що характеризує односкеровані зміни кровоплину (гіперемія або ішемія) в обидвох передпліччях, та інверстип, за якого вазомоторні реакції в різних передпліччях протилежні. Частки обидвох типів майже рівні (46,3% і 53,7% відповідно). Найвідчутніші розбіжності за початковими параметрами виявлено стосовно вмісту в плазмі тригліцеридів:  $106 \pm 8\%$  і  $180 \pm 38\%$  середньої статево-вікової норми, холестерину в складі пре- $\beta$ -ліпопротеїдів ( $105 \pm 8\%$  і  $186 \pm 37\%$  ССВН) і  $\beta$ -ліпопротеїдів ( $90 \pm 6\%$  і  $74 \pm 5\%$  ССВН), активності Na,K-АТФази ( $1,00 \pm 0,09$  і  $0,74 \pm 0,08$  мМ/мл\*г) і, особливо, Са-АТФази ( $1,36 \pm 0,16$  і  $0,81 \pm 0,09$  мМ/мл\*г).

Таблиця 4.19.

Підсумки кореляційно-регресивного аналізу зв'язків між величиною постокклюзійної реакції кровоплину в здавлюваному (іпсилатеральному) і протилежному (гетеролатеральному) передпліччях та початковими параметрами центральної гемодинаміки і метаболізму

Іпсилатеральне передпліччя		
Параметр		
АТ систолічний (% належного)	r	0,51
	b	0,0033
АТ систолічний при навантаженні	r	0,45
	b	0,0020
PWC <sub>150</sub>	r	0,42
	b	0,0006
Базальний кровоплин в передпліччі	r	-0,31
	b	-0,0019
Кінцеводіастолічний об'єм ЛПШ	r	0,30
	b	0,0052
Ударна робота серця	r	0,30
	b	-0,0004
Вагусний тонус	r	-0,29
	b	-0,6144
	a	-0,7015
	r <sub>m</sub>	0,678
	R <sup>2</sup>	0,460
	F	4,01
	p	0,003

Гетеролатеральне передпліччя		
Параметр		
АТ діастолічний	r	0,45
	b	0,0033
ХС ЛП ДНЩ (% ССВН)	r	-0,42
	b	-0,0003
Тривалість серцевого циклу	r	-0,40
	b	-0,0002
Урикемія (% ССВН)	r	-0,36
	b	-0,0010
ХС ЛП ВЩ (% ССВН)	r	0,32
	b	0,0009
Час вигнання	r	-0,33
	b	-0,0014
ХС ЛП НЩ (% ССВН)	r	0,32
	b	0,0008
Симпатичний тонус	r	0,30
	b	-0,0024
	a	0,3768
	r <sub>m</sub>	0,614
	R <sup>2</sup>	0,377
	F	2,42
	p	0,036

Рис. 4.4. Варіанти сумісних постокклюзійних вазомоторних реакцій передпліччя на окклюзивній (вісь X) та протилежній (вісь Y) сторонах

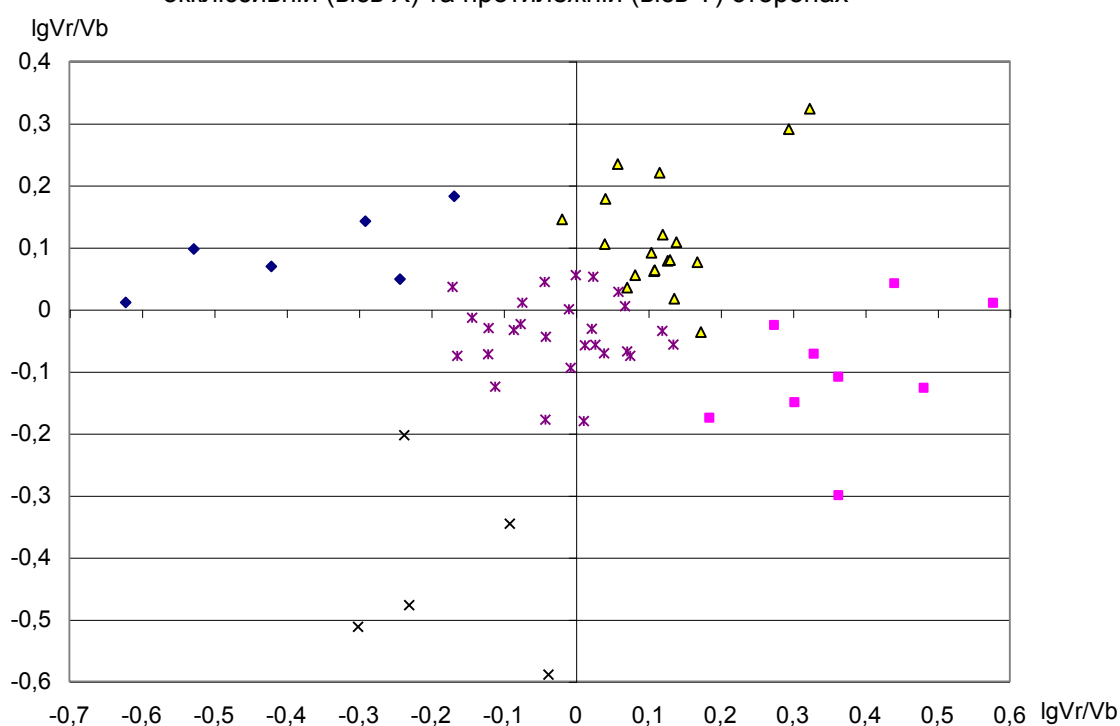
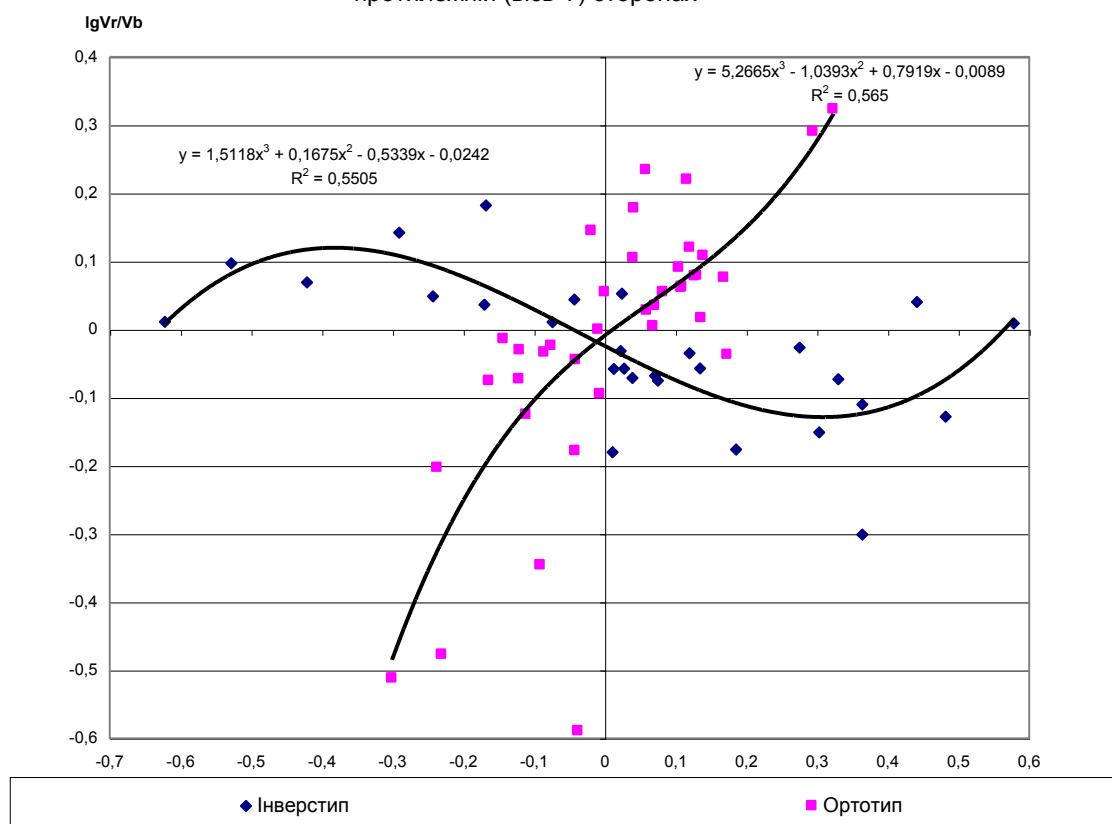


Рис. 4.5. Типи сумісних постокклюзійних вазомоторних реакцій передпліччя на окклюзивній (вісь X) та протилежній (вісь Y) сторонах



Переходимо до викладу результатів II серії спостережень. Нормальною, еуреактивною реакцією вважали таку, що характеризується величиною  $\lg Vr/Vb$  в межах 0,05 - 0,12, збільшення її свідчить про гіперреактивну, зменшення в межах позитивних значень - гіпореактивну гіперемічну. Зменшення реактивного кровоплину відносно базального відображує парадоксальну (ішемічну) ПОВМР.

Зареєстрована сукупність ефектів за ознаками базальної ПОВМР та скерованості і вираженості її зміни після вживання БАВН ретроспективно розділена на 12 кластерів. До I кластеру (10% дослідів) віднесено парадоксальні (ішемічні) ПОВМР, вираженість яких під впливом БАВН зменшилася від  $-0,310 \pm 0,110$  до  $-0,082 \pm 0,063$ . Такий ефект  $(+0,228 \pm 0,074)$  кваліфікований нами як "мінімізація ішемічної реакції в її межах". Ішемічні реакції II кластеру (14%), менш виражені  $(-0,195 \pm 0,068)$ , реверсувалися у гіперемічні гіпореактивні  $(+0,028 \pm 0,009)$ , ефект БАВН  $(+0,223 \pm 0,071)$  кваліфікований як явне покращення. Ішемічні ПОВМР III кластеру (4%), ще менш виражені  $(-0,058 \pm 0,015)$ , під впливом БАВН цілком нормалізувалися  $(+0,058 \pm 0,005)$ , при цьому величина бальнеоефекту склала  $+0,116 \pm 0,020$ . Аналогічна скерованість дії БАВН констатована для IV кластеру (12%): гіпореактивні ПОВМР  $(+0,032 \pm 0,009)$  трансформувалися у еуреактивні  $(+0,067 \pm 0,011)$ , бальнеоефект склав  $+0,036 \pm 0,013$ . З іншого боку, гіперреактивні реакції V кластеру (8%) під впливом БАВН послаблювалися, не досягаючи все ж зони еуреактивних: їх вираженість зменшувалася від  $+0,304 \pm 0,060$  до  $+0,209 \pm 0,033$ , бальнеоефект, кваліфікований нами як "мінімізація гіперреактивної реакції в її межах", склав  $-0,095 \pm 0,043$ .

З огляду на різноспрямованість (амбівалентність) змін величин ПОВМР під впливом БАВН, скерованих на досягнення еуреактивної зони, тобто їх вирівнювання (еквілібрації), бальнеоефекти, об'єднані у 5 перших кластерів, кваліфіковані нами як амбівалентно-еквілібраторні, що вписується у нашу концепцію.

Ефекти БАВН на ПОВМР, об'єднані у 4 наступні кластери (36%), мають агравуючий чи песимізуючий характер. Іншими словами, ішемічна ПОВМР  $(-0,098 \pm 0,030)$  ставала ще вираженішою  $(-0,267 \pm 0,072)$ , а гіперемічні реакції реверсувалися у ішемічні, зокрема гіпореактивна - із  $+0,037 \pm 0,013$  до  $-0,053 \pm 0,014$ , еуреактивна - із  $+0,072 \pm 0,005$  до  $-0,068 \pm 0,053$ , гіперреактивна - із  $+0,219 \pm 0,039$  до  $-0,216 \pm 0,079$ .

Останні 3 кластери (16%) об'єднують надмірні, гіперактивуючі ефекти БАВН на ПОВМР, наслідками яких є трансформація чи реверсія у гіперреактивні реакції початково еуреактивних (із  $+0,110 \pm 0,003$  до  $+0,181 \pm 0,020$ ), гіпореактивних (із  $+0,023 \pm 0,012$  до  $+0,280 \pm 0,003$ ) чи ішемічних (із  $-0,147 \pm 0,019$  до  $+0,268 \pm 0,063$ ).

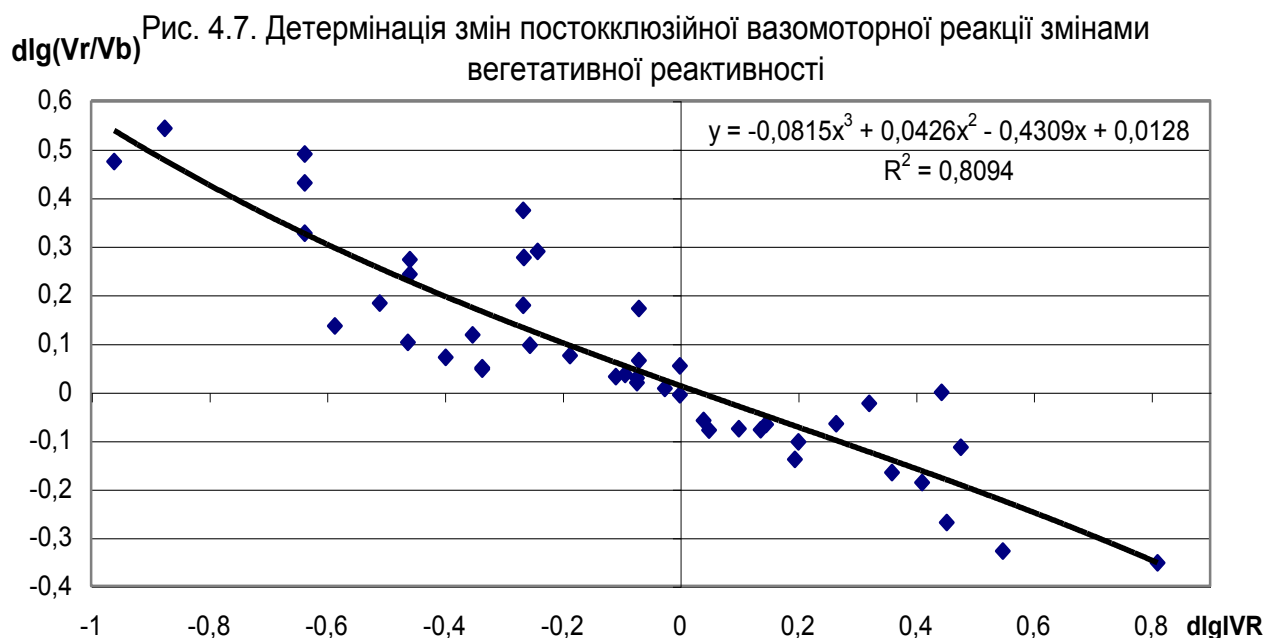
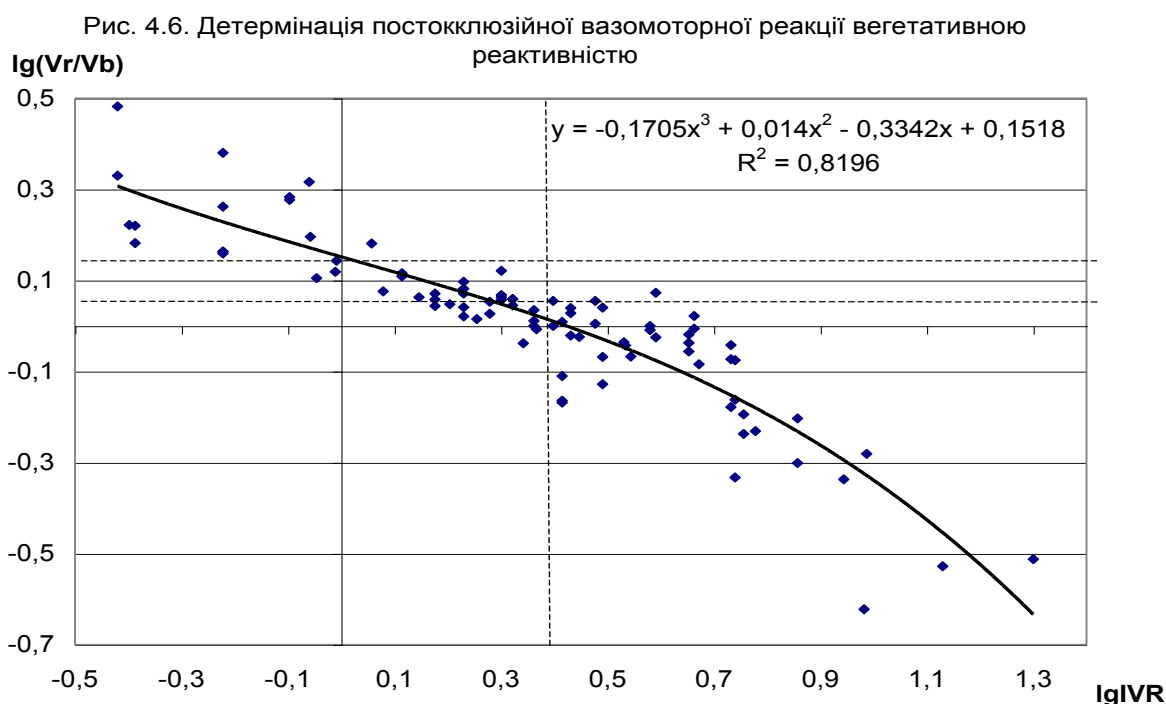
Отже, якщо у 48% осіб ефекти БАВН на ПОВМР можуть бути інтерпретовані як фізіологічно сприятливі, оскільки скеровані на часткову чи цілковиту нормалізацію, то у іншій половині слід констатувати фізіологічно несприятливий бальнеоефект з огляду на дальше обтяження змінених ПОВМР чи трансформацію у змінені - еуреактивних.

Кореляційний аналіз показав, що вираженість ПОВМР як в контрольних умовах, так і на фоні дії БАВН (сприятливої чи несприятливої), найтісніше пов'язана з індексом вегетативної реактивності (ІВР): коефіцієнт лінійної кореляції  $r$  коливається в межах  $-0,71 \div -0,92$ . Натомість індекс напруження Баєвського (ІНБ) в лежачому положенні скорельований з вираженістю ПОВМР в меншій мірі ( $0,36 \div 0,56$ ).

Тому на наступному етапі - нелінійної кореляції і аналізу детермінації вираженості ПОВМР та її змін, розглядали лише ІВР, точніше  $\lg$  ІВР.

Виявлено (рис. 4.6), що вираженість ПОВМР на 82% детермінується ІВР. При цьому, як правило, ішемічна реакція асоціюється із гіперсимпатикотонічною (ГСТ) ВР, гіперемічна гіперреактивна - із асимпатикотонічною (АСТ) ВР, еуреактивна і гіпореактивна - із нормальною чи пограничною ВР.

Зміни ПОВМР під впливом БАВН теж детермінуються змінами ІВР (рис. 4.7). Звідси випливає припущення, що ефект БАВН на ПОВМР реалізується шляхом зміни вегетативної реактивності.



Викладена думка унаочнена на рисунках. Видно (рис. 4.8), що у випадках сприятливих бальнеоефектів вираженість вегето-судинної дистонії зменшується внаслідок конкордантних змін в напрямку зони норми як вегетативної реактивності, так і постокклюзійних вазомоторних реакцій. Натомість в інших випадках (рис. 4.9) агравація ішемічних ПОВМР асоціюється із посиленням вираженості ГСТ ВР, реверсія їх до гіперреактивних - із реверсією ГСТ ВР до АСТ ВР. Надмірна активація гіпореактивних і еуреактивних ПОВМР супроводжується трансформацією нормальної ВР у АСТ.

Нарешті, реверсія гіперемічної еуреактивної реакції до ішемічної асоціюється із трансформацією нормальної ВР у ГСТ.

Рис. 4.8. Варіанти сприятливого впливу БАВН на постокклюзійні вазомоторні реакції та вегетативну реактивність

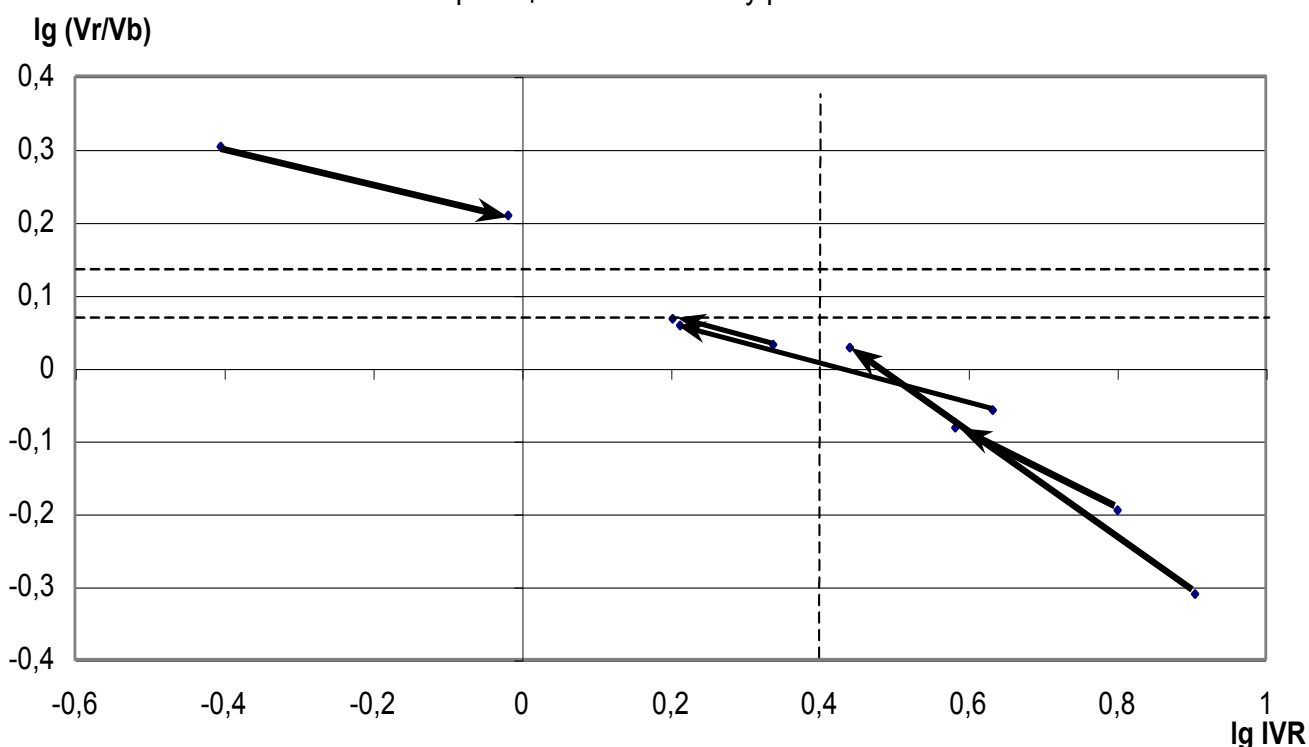
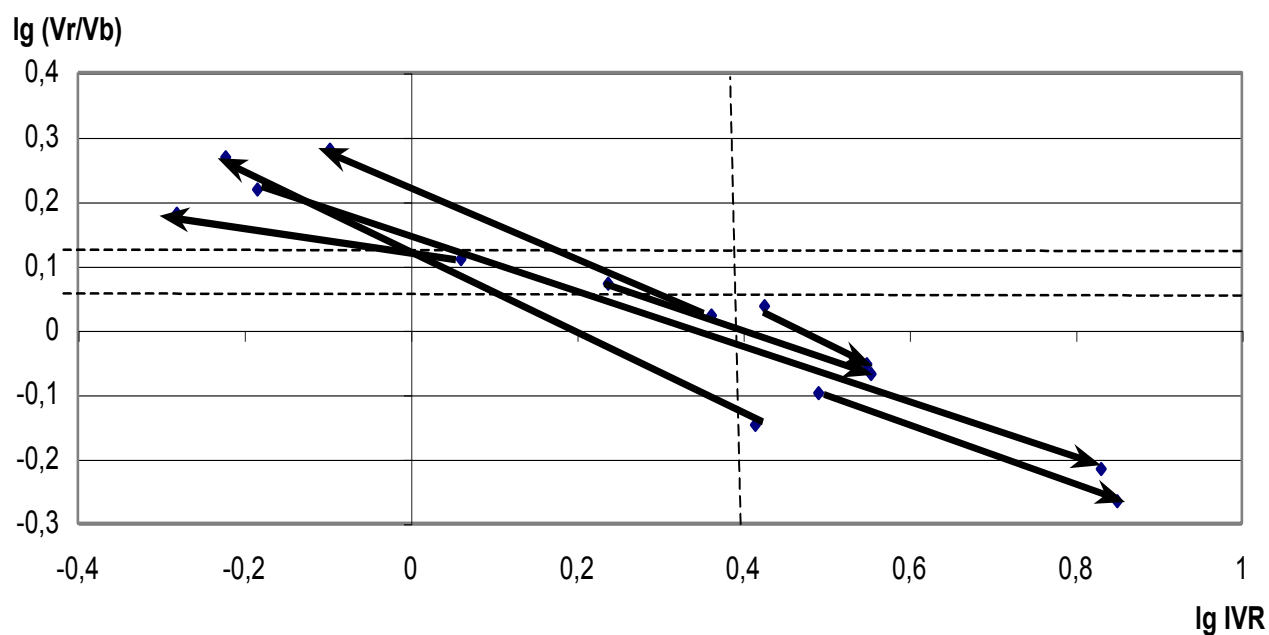


Рис. 4.9. Варіанти сприятливого впливу БАВН на постокклюзійні вазомоторні реакції та вегетативну реактивність



З метою в'ясування чинників, які визначають характер ПОВМР, проведено суцільний аналіз кореляційних зв'язків між параметрами вегетативної регуляції та кровоплином. Із отриманої кореляційної матриці відібрано пари коефіцієнтів, модуль розбіжностей між якими не менший ніж 0,60, що дає 95%-ний рівень надійності:

$$|\Delta Z| \geq t_{0,95}[(n_1-3)^{-1} + (n_2-3)^{-1}]^{0,5} \geq 2,0[(24-3)^{-1} + (26-3)^{-1}]^{0,5} \geq 0,60$$

Виявлено, що найсуттєвіше характер ПОВМР детермінується скорельованістю, в базальних умовах контролю, між активністю холінергічних нервових регуляторних впливів ( $\Delta X$ ) та показником адекватності процесів регуляції (АМо/Мо), який відображує відповідність між активністю адренергічних нервових (АМо) та гуморальних (Мо) впливів. При цьому відсутність скорельованості ( $r=0,23$ ) детермінує еквіліруючий ефект БАВН на ПОВМР. Трохи менші розбіжності між  $r$  констатовано для пар "АМо -  $\Delta X$ " (-0,09 і -0,72) та "1/  $\Delta X$ ·Мо - АМо/Мо" (0,31 і 0,91).

Наявність детермінації індексом ВР постокклюзійного рівня кровоплину ( $V_r$ ) (-0,62) в контрольних умовах детермінує, в свою чергу, еквіліруючий ефект БАВН, відсутність такої кореляції (0,07) визначає надалі агравуючу дію. З другого боку, після вживання БАВН скорельованість між ВР та  $V_r$  зникає (-0,02) у випадках наступної нормалізації ПОВМР, тоді як обтяження останньої асоціюється із появою скорельованості (-0,55).

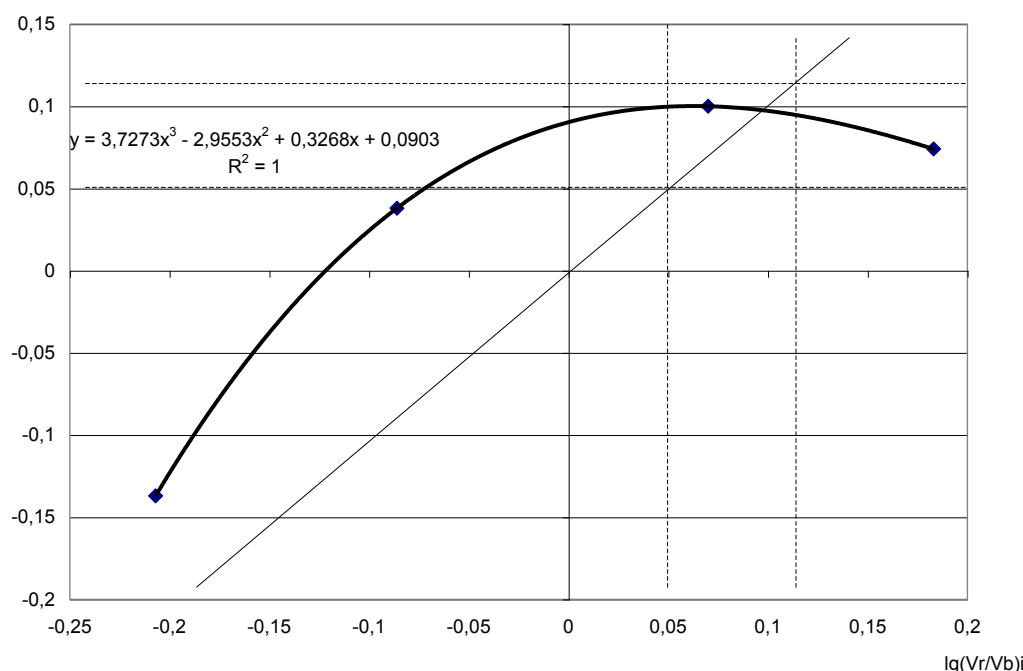
Із врахуванням існуючих уявлень про роль у розвитку ПОВМР як нервових холіно-адренергічних, так і гуморальних, передовсім ендотеліязалежних регуляторних чинників та їх взаємодії, та результатів попередніх досліджень, інтерпретація механізмів виявлених ефектів БАВН уявляється нам наступним чином.

БАВН як адаптоген змінює функціональний стан симпато-адреналової та ваго-інсулярної системи як компонентів системи адаптації. При цьому скорованість і вираженість вегетативних ефектів БАВН детермінується початковими рівнями параметрів та характером і тісністю їх взаємодії. У підсумку має місце широкий спектр ефектів, як сприятливих, так і несприятливих з точки зору вегето-судинної дистонії.

Проте слід мати на увазі, що викладене стосується термінових ефектів БАВН, тому були підстави сподіватись, що зареєстровані несприятливі зміни в процесі курсового вживання трансформуються у сприятливі чи, принаймі, зійдуть нанівець, як це показано стосовно низки інших бальнеоефектів.

$\lg(V_r/V_b)f$

Рис. 4.10. Вплив курсу пиття БАВН на постокклюзійні вазомоторні реакції





Результати окремої серії дослідів цілком справили сподівання. Констатовано (рис. 4.10), що внаслідок бальнеотерапії у 9 осіб різко виражені ішемічні ПОВМР мінімізуються, тоді як помірно виражені у 8 - трансформуються у гіперемічні гіпо- чи еуреактивні. З другого боку, у 9 осіб гіперреактивні ПОВМР послаблюються до рівня еуреактивних. Останні, зареєстровані напочатку у 9 осіб, в процесі лікування дещо посилюються, залишившись в межах норми. Лише в 3 випадках гіперреактивні ПОВМР реверсувалися у ішемічні. Отже, у 92% хворих курсове вживання БАВН спричинило сприятливий амбівалентно-еквілібраторний ефект на ПОВМР.

Нарешті, розглянемо варіанти термінових ефектів біоактивної води Нафтуса на тонус судин передпліччя та їх постокклюзійну реактивність.

В базальних умовах у обстежених осіб величини швидкості кровоплину  $V_m$  знаходилися в інтервалі 27÷264 мл/хв, тобто виходили як за нижню (50 мл/хв), так і за верхню (100 мл/хв) межі норми. При цьому середньогрупове значення  $X$  склало 79,2 мл/хв, що близько до середньої норми (75 мл/хв), проте стандартне відхилення ( $\sigma$ ) та коефіцієнт варіації ( $C_v$ ) як міри дисперсії значно переважали нормальні: відповідно 50,4 мл/хв і 14,2 мл/хв та 61% і 28%.

Після контрольної окклюдії  $X$  складає (в мл/хв) 76,3;  $\sigma$  - 29,8, після вживання БАВН - 80,2 і 35,8, після повторної окклюдії - 80,8 і 31,9 відповідно, тобто при майже незмінній середній величині  $V_m$   $C_v$  знижується від 64 до 39, 45 і 39% відповідно. Складається враження, що як окклюдія, так і вживання БАВН чинять на контингент в цілому нормалізуючий (еквілібраторний) вплив, спричиняючи різноспрямоване (амбівалентне) переміщення відхилених величин до середини зони норми. Аналіз індивідуальних реакцій кровоплину підтверджує перше враження лише частково.

Виявилось (табл. 4.20.), що в 6 дослідях з початковим середнім рівнем  $V_m$   $76 \pm 11$  мл/хв, що цілком відповідає середній нормі СН ( $75 \pm 9$  мл/хв), реакція кровоплину на окклюдію була відсутня ( $-2 \pm 4\%$ ).

В 6 інших вона складала  $22 \pm 5\%$ , так що кровоплин з нижньої зони норми (80%) перемістився до центру (97%), ще в 4 осіб знижений кровоплин зростав настільки різко, що із рівня 53% середньої норми піднявся понад верхню межу норми (до 144% СН); гіперемічна реакція склала  $182 \pm 38\%$ . Нарешті, у 7 випадках початкова гіперемія (159% СН) у відповідь на окклюдію редукувалася до нижньої межі норми, в 3 випадках опускаючись навіть нижче від неї; в середньому зміна кровоплину склала  $-47 \pm 7\%$ . Виходячи з даних Доломана Л.Б. (1999) і Сагача В.Ф. та ін.(1994), котрі за умов клініко-фізіологічного експерименту, близьких до наших, виявили піковий приріст кровоплину через 23-31 сек після завершення окклюдії на 48-52%, ми класифікували розмаїття вазомоторних реакцій у 4 типи: гіпо-, еу-, гіперреактивний та парадоксальний або ішемічний.

Таблиця 4.20

Варіанти модульовального впливу вживання води Нафтуса на різні типи постокклюзійних вазомоторних реакцій передпліччя людини

Тип реакції	Парадоксальний (7)		Гіпореактивний (6)		Еуреактивний (6)		Гіперреактивний (4)	
	Контр.	Дослід	Контр.	Дослід	Контр.	Дослід	Контр.	Дослід
$V_m$ , мл/хв	119±28 58±12	79±11 82±15	76±11 75±11	81±15 81±14	60±3 73±3,5	90,5±11 79±12	40±8 108±15	63±11 70,5±9
A/C	18,4±5,4 10,1±1,0	12,8±2,9 10,5±0,7	12,4±2,9 12,1±2,4	9,3±1,2 11,2±1,8	9,8±0,7 9,1±0,7	13,4±11,0 11,0±1,0	13,3±0,5 24,9±5,0	12,5±1,6 19,7±5,0
A <sub>1</sub> /C	3,5±0,3 3,4±0,3	3,3±0,3 3,2±0,2	3,5±0,4 3,2±0,4	3,0±0,2 3,0±0,3	3,4±0,2 3,3±0,2	3,3±0,3 3,6±0,2	3,55±0,2 3,6±0,25	3,8±0,45 3,25±0,3
A <sub>2</sub> /C	14,9±5,2 6,7±0,9	9,5±2,8 7,3±0,6	9,0±2,6 8,9±2,2	6,4±1,0 8,1±1,8	6,4±0,7 5,9±0,5	10,1±4,2 7,4±0,8	7,8±0,4 21,3±4,8	8,7±1,2 16,4±4,8
$h_2/h_1$	52±8 52±9	56±6 51±6	43±8 45±11	44±11 41±11	63±6 56±10	39±7 52±9	66±10 59±20	63±8 56±15
$h_3/h_1$	57±7 60±8	61±6 53±7	43±9 49±10	50±12 45±8	70±5 64±9	43±8 60±9	71±6 58±20	65±7 54±15
A <sub>1</sub> /A <sub>2</sub>	38±6 55±6	44±6 45±3	46±5 43±5	50±4 45±7	57±7 57±4	47±7 51±6	46±3 21±5	44±4 25±7
$h_1/h_d$ , %	58,0±2,0 54,9±1,6	56,9±1,7 56,1±1,3	62,1±3,1 67,3±4,1	59,6±2,8 58,8±2,9	59,4±2,3 54,3±1,4	59,4±4,4 61,2±2,2	62,3±2,3 63,6±2,9	60,7±4,1 61,7±2,2

Примітки: В кожній графі верхній ряд - показник до оклюзії, нижній - після неї. Контроль - тестування в базальних умовах; дослід - через 20 хв після вживання води Нафтуса; А/С - характеристика тонуусу артерій всіх калібрів (обернена величина); А<sub>1</sub>/С - характеристика тонуусу артерій крупного калібру (обернена величина); А<sub>2</sub>/С - характеристика тонуусу артерій середнього та дрібного калібрів (обернена величина); h<sub>2</sub>/h<sub>1</sub> - характеристика тонуусу артеріол; h<sub>3</sub>/h<sub>1</sub> - характеристика тонуусу вен; А<sub>1</sub>/А<sub>2</sub> - індекс співвідношення тонуусів артерій; h<sub>1</sub>/h<sub>d</sub> - індекс відносного тонуусу артерій.

За даними доплерографії, зміни об'ємного плинину крові (QT) через ліктьову артерію в діапазоні 30÷100 мл/хв супроводжуються односпрямованими змінами площі поперечного розрізу її в діапазоні 6,5÷9,4 мм<sup>2</sup>, показника об'ємного потоку (VMT) в діапазоні 0,08÷0,17 м/с при менш закономірних змінах швидкісного інтегралу під кривою, яка огинає спектр кровоплинину в судині (V mean): 0,12÷0,18 м/с та відсутності змін індексу пульсації (PI) Gosling. Разом з тим, зміни QT в межах 90÷170 мл/хв відбувалися за рахунок зростання VMT в межах 0,11÷0,17 м/с, V mean - 0,12÷0,19 м/с та зниження PI від 2,08 до 1,70, в той час як площа просвіту ліктьової артерії залишалася постійною (14 і 16,7 мм<sup>2</sup>).

З метою вияснення механізмів зміни тонуусу судин ми оцінювали стан вегетативного забезпечення вазомоторики методом варіаційної кардіоінтервало-метрії. Констатовано чітку обернену залежність між Vm та індексом напруження Басвського (IS), який вважається інтегральним маркером вегетативної регуляції:

$$Vm = 333,4 - 163,9 \ln \ln IS;$$

$$R^2 = 0,989 \pm 0,022$$

Зокрема (табл. 4.21.) виявлено, що у осіб з еуреактивним типом реакції на оклюзію початкова швидкість кровоплинину на рівні нижньої межі норми зумовлена зсувом вегетативного гомеостазу до верхньої межі норми за рахунок посилення нервових адренергічних впливів і послабленням до нижньої межі норми - холінергічних при середньому рівні гуморальних впливів. У відповідь на оклюзію перший чинник знижується до середини норми, другий - підвищується в напрямку до неї при відсутності змін третього, що в сукупності супроводжується нормалізацією вегетативного гомеостазу і керованого ним судинного тонуусу та кровоплинину. У осіб з гіперреактивним типом початкова симпатотонія трансформується у ваготонію, що зумовлює різкий (в 2,5 раза) перепад рівнів кровоплинину. У випадках парадоксальної реакції, навпаки, початкова ваготонія трансформується у стан, пограничний з симпатотонією, за рахунок, головним чином, різкого послаблення холінергічних впливів. Нарешті, особи з оптимальними рівнями базального кровоплинину та вегетативного гомеостазу практично не реагують на оклюзію.

Таблиця 4.21.

Варіанти модулюючого впливу вживання води Нафтуса на зміни холінергічно-адренергічної регуляції при оклюзії передпліччя людини

Тип реакції	Парадоксальний (7)		Гіпореактивний (6)		Еуреактивний (6)		Гіперреактивний (4)	
	Конт.	Досл.	Конт.	Досл.	Конт.	Досл.	Конт.	Досл.
АМо, % (15÷25)	13.6±4.3 28.0±7.3	20.8±4.9 20.1±4.7	21.2±5.7 22.0±5.7	20.0±4.5 20.0±4.3	27.0±1.4 22.6±1.0	17.8±2.5 20.8±2.9	36.6±4. 14.8±1.6	26.3±2.7 23.7±2.3
ΔX, мс (75÷150)	196±36 76±11	105±21 110±17	89±13 89±13	94±17 98±16	74±4 93±6	124±12 107±13	54±7 171±19	89±10 102±10
Мо, мс (800÷1000)	857±101 867±80	897±71 904±78	1005±113 980±110	1023±113 981±92	907±64 903±68	898±53 886±54	843±43 844±54	896±57 898±54
IS, од. (90÷160)	40±21 213±78	110±51 101±38	119±32 126±32	104±37 104±36	200±19 134±20	80±16 110±29	403±107 51±13	167±43 127±4

Примітка. АМо - характеристика нервових адренергічних впливів; ΔX - характеристика нервових холінергічних впливів; Мо - характеристика гуморальних впливів; IS - інтегральна характеристика регуляції. В дужках - межі норми.

Вживання БАВН, по-перше, чинить вплив на базальний рівень кровоплинину у передпліччі. Скерованість та вираженість цього впливу залежать від вихідного стану. Зокрема, у осіб IV групи із значно зниженим кровоплинном його рівень зростає на 58%, досягаючи 84% СН, за рахунок усунення симпатотонії. У осіб III групи під впливом БАВН кровоплинину зростає на 51%, до 120%

СН, за рахунок відчутних холінотропних зрушень вегетативної регуляції. У випадках базальної гіперемії під впливом БАВН кровоплин нормалізується внаслідок нормалізації вегетативного гомеостазу. Нарешті, у осіб із оптимальним станом кровоплину та його збалансованим вегетативним забезпеченням суттєвих зрушень під впливом БАВН не наступає.

По-друге, в даному дослідженні нами показано, що БАВН не лише впливає *per se* на периферійну гемодинаміку, а й модулює вазомоторні реакції на короткочасну окклюзію. Зокрема, гіперреактивна відповідь на останню (+182%) редукується до рівня еуреактивної (+27%), що поєднується із менш вираженим посиленням (+15%) холінергічних і ослабленням (-10%) - адренергічних впливів порівняно з контролем (+217% і -60%). Парадоксальна реакція на окклюзію за даних умов нівелюється до гіпореактивної, як і її вегетативне забезпечення (зсув холінергічних впливів складає лише +5% проти -61% в контролі, адренергічних - відповідно -3% проти +106%). Еуреактивний тип реакції реверсується в слабовиражений парадоксальний (-13%) за рахунок реверсії холінотропного зсуву вегетативної регуляції у адренотропний: холінергічні впливи послаблюються на 14%, а адренергічні - посилюються на 17%, тоді як в контролі зміни складають відповідно +26% і -16%. На постокклюзійну вазомоторну реакцію у осіб з гіпореактивним типом БАВН практично не впливає, як і на вегетативну регуляцію.

Суттєву додаткову інформацію дає кореляційний аналіз взаємозв'язків між показниками кровоплину, судинного тонуусу та його вегетативної регуляції (табл. 4.22.).

Виявляється, що в базальних умовах величина кровоплину найтісніше зв'язана, з одного боку, з тонуусом артерій середнього та дрібного калібрів (показник  $A_2/C$  відображає обернену величину тонуусу), який детермінує кровоплин на 42% (за  $R^2$ ), а з другого боку, з інтенсивністю вазодилататорних холінергічних впливів (95%) та вазоконстрикторних адренергічних (47%). Роль гуморальних чинників незначна (10%). В постокклюзійному періоді детермінованість кровоплину тонуусом артерій цього типу послаблюється до 19%. Звертає на себе увагу реверсія характеру зв'язку між кровоплином та індексом відносного тонуусу артерій ( $h_1/h_d$ ). Виразеність постокклюзійної реакції кровоплину в контролі на 78% детермінується протилежною зміною тонуусу артерій середнього та дрібного калібрів, яка, в свою чергу, зумовлена різноспрямованими адренергічними (на 84%) та холінергічними (на 77%) нервовими впливами.

Таблиця 4.22

Коефіцієнти лінійної кореляції ( $r$ ) між кровоплином в передпліччі та параметрами тонуусу судин і вегетативної регуляції

Кровоплин	До пиття БАВН		Після пиття БАВН		Постокклюзійна реакція	
	До окклюзії	Після	До окклюзії	Після	Контроль	Дослід
A/C	0.638***	0.448*	0.630**	0.157	0.884***	0.464*
A <sub>1</sub> /C	0.227	0.297	0.293	0.161	0.174	-0.022
A <sub>2</sub> /C	0.646***	0.436*	0.641***	0.144	0.882***	0.458*
h <sub>2</sub> /h <sub>1</sub>	-0.169	-0.004	-0.301	-0.189	-0.262	-0.256
h <sub>3</sub> /h <sub>1</sub>	-0.224	-0.159	-0.507*	-0.280	-0.360	-0.325
A <sub>1</sub> /A <sub>2</sub>	-0.432*	0.436*	-0.628**	-0.296	-0.552**	-0.367
h <sub>1</sub> /h <sub>α</sub>	-0.295	0.382	0.369	0.433*	0.036	0.144
ln IS	-0.944***	-0.979***	-0.979***	-0.987***	-0.907***	-0.964***
ln ΔX	0.974***	0.983***	0.990***	0.990***	0.876***	0.947***
AMo	-0.689***	-0.775***	-0.825***	-0.866***	-0.917***	-0.951***
Mo	-0.319	-0.275	-0.415	-0.243	-0.064	0.238

Примітки. \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ . Гранична значима величина  $|r| > 0,416$ .

Через 20 хв після вживання БАВН (табл. 4.23.) початкова міра детермінованості кровоплину тонуусом середніх та дрібних артерій зберігається, разом з тим, зростає роль тонуусу вен (до 26%), а також артеріол (до 9%). З огляду на меншу підлеглість останніх нервовим впливам та більшу - гуморальним, цілком зрозуміле виявлення зв'язку (на межі значимості) між кровоплином та гуморальними регуляторними впливами, маркером яких виступає показник Mo варіаційної кардіоінтервалограми.

Таблиця 4.23

Коефіцієнти лінійної кореляції  $r$  між параметрами тонуусу судин та їх вегетативної регуляції

$r$	A/C	A <sub>1</sub> /C	A <sub>2</sub> /C	h <sub>2</sub> /h <sub>1</sub>	h <sub>3</sub> /h <sub>1</sub>	AMo	ln ΔX	Mo	ln IS
A/C		0,53** 0,49*	0,997 0,997	0,16 0,03	0,30 -0,25	-0,48* -0,44*	0,56** 0,44*	-0,52** -0,50*	-0,53** -0,44*
A <sub>1</sub> /C	0,65*** 0,27		0,47* 0,42*	0,12 0,03	-0,01 -0,02	-0,51* -0,61**	0,23 0,32	-0,77*** -0,87***	-0,24 -0,32
A <sub>2</sub> /C	0,996 0,994	0,59** 0,16		0,16 0,03	0,06 -0,10	-0,45* -0,40	0,57** 0,43*	-0,48* -0,44*	-0,53** -0,42*
h <sub>2</sub> /h <sub>1</sub>	0,06 -0,02	0,28 0,03	0,04 -0,03		0,95*** 0,97***	0,14 -0,19	-0,23 0,03	-0,14 -0,34	0,26 -0,03
h <sub>3</sub> /h <sub>1</sub>	0,20 -0,30	0,11 -0,08	-0,12 -0,18	0,90*** 0,93***		0,29 -0,07	-0,30 -0,13	0 -0,29	0,34 0,12
AMo	-0,51* -0,36	-0,45* -0,45*	-0,49* -0,32	0,20 0,03	0,49* 0,20		-0,47* -0,02	-0,56** -0,57**	0,69*** 0,66***
ln ΔX	0,58** 0,21	0,27 0,16	0,59** 0,20	-0,33 -0,18	-0,54** -0,27	0,54** 0,69***		-0,33 -0,31	-0,99*** -1
Mo	-0,61** -0,32	0,79*** 0,69***	-0,56** -0,23	-0,17 -0,16	0,09 0,04	-0,67*** -0,68***	-0,40 -0,23		0,34 0,31
ln IS	-0,55** -0,21	-0,26 0	-0,56** -0,20	0,36 0,18	0,57** 0,27	0,66*** 0,56**	-0,996 -1	0,39 0,22	

Примітки. У верхній половині кореляційної решітки дано величини  $r$  до вживання БАВН, у нижній - після вживання. В кожній графі верхній рядок містить  $r$  до окклюдії, нижній - після неї.

Роль зміни тонуусу артеріол і вен у зміні кровоплину проявляється чітко лише у осіб III групи. Так, збільшення у них кровоплину після пиття БАВН на 51% супроводжується зниженням тонуусу артеріол і вен на 38%, артерій середнього і дрібного калібрів - на 37%, тоді як тонуус артерій крупного калібру залишається без змін. У осіб IV групи ріст кровоплину за даних умов на 57,5% зумовлений зниженням тонуусу вен на 8,5%, артеріол - на 4,5%, дрібних та середніх артерій - на 10,5%, крупних артерій - на 6,5%. З другого боку зменшення кровоплину на 34% у осіб I групи поєднується із підвищенням тонуусу артерій середнього і дрібного калібрів на 57%, а крупних артерій, артеріол і вен - лише на 6-8%.

Викладене дає підстави припустити, що зменшення кровоплину і вазоконстрикція, викликані вживанням БАВН, у осіб I групи опосередковані нервовими механізмами (посиленням адренергічних і послабленням холінергічних впливів), як і протилежні зміни периферійної гемодинаміки у осіб IV групи (послабленням адренергічних і посиленням холінергічних впливів), в той же час збільшення кровоплину і вазодилатація за даних умов у осіб III групи зумовлені гуморальними механізмами, можливо, ендотеліозалежними.

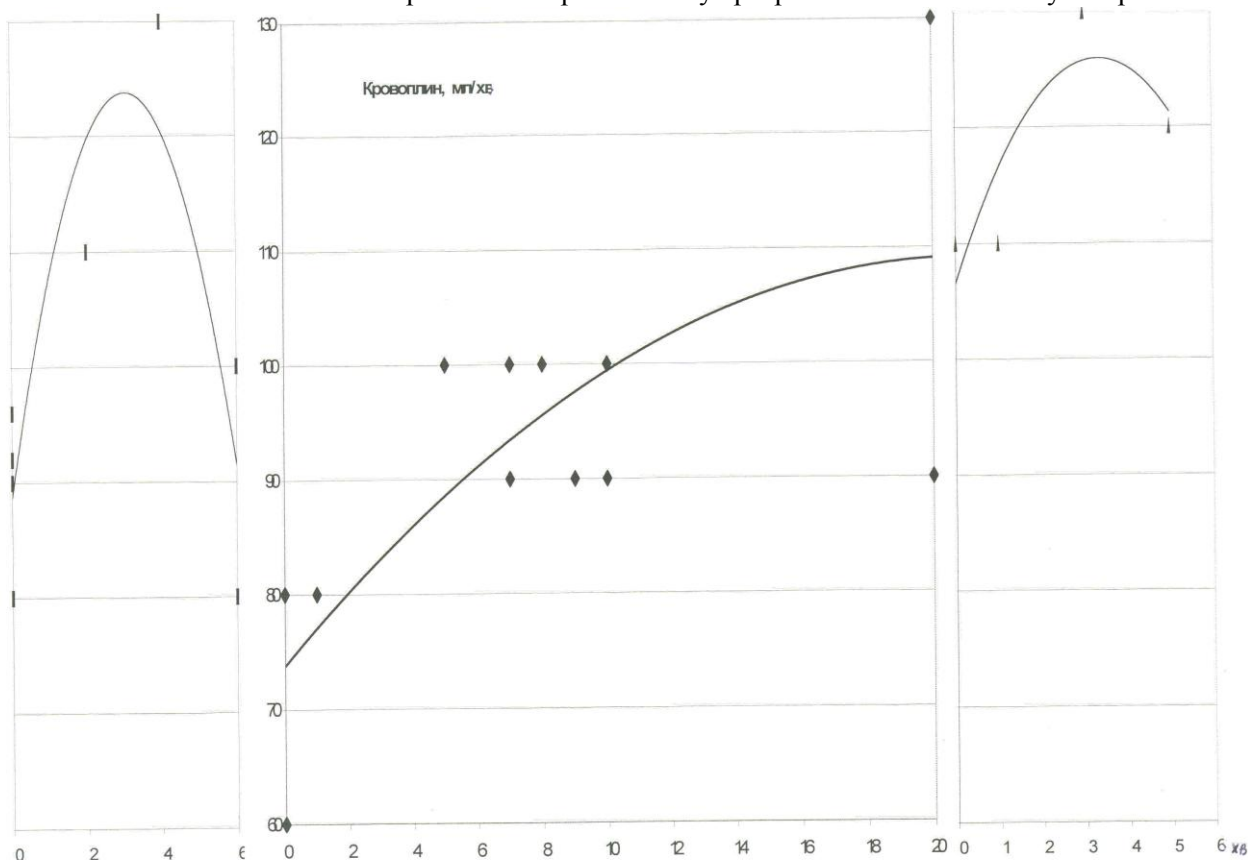
В базальних умовах загальний тонуус артерій (A/C) на 99% детермінується тонуусом артерій середнього та дрібного калібрів, лише на 28% - крупнокаліберних артерій і майже не зв'язаний з тонуусом артеріол та вен. Слід звернути увагу, що після окклюдії характер зв'язку між тонуусом вен і загальним тонуусом змінює знак на протилежний, так що різниця коефіцієнтів складає 0,55, хоч кожен з них не є значимим (0,30 і -0,25). Такі ж зв'язки мають місце і під час постокклюдійного періоду, в тому числі і на фоні дії БАВН. З другого боку, на загальний тонуус судин приблизно однаковий вплив, якщо судити за коефіцієнтами детермінації  $R^2$ , чинять нервові адренергічні (23%), холінергічні (32%) та гуморальні (27%) механізми. Щодо регуляторних механізмів сказане в цій же мірі стосується тонуусу середніх та дрібних артерій, крупні артерії більше підлеглі гуморальним впливам і менше - холінергічним нервовим, тоді як артеріоли і вени майже чи цілком незалежні від них всіх. Звертає на себе увагу суттєве послаблення (з втратою значимості) впливу на тонуус артерій середнього і дрібного калібрів нервових холінергічних і гуморальних (зумовлених, мабуть, циркулюючими катехоламінами) впливів в постокклюдійному періоді на фоні БАВН: міра детермінації зменшується відповідно від 18% до 4% та від 19% до 5%. Разом з тим, після вживання БАВН набувають значущості відсутні в контролі зв'язки між тонуусом вен, з одного боку, та інтенсивністю нервових адренергічних (24% проти 8%) та холінергічних (29% проти 9%) впливів.

На фоні БАВН постокклюзійні зміни кровоплину, як вже відмічалось, зводяться практично нанівець у осіб I та II груп, суттєво обмежуються - в осіб IV та III груп. Це поєднується із втратою кореляційних зв'язків між кровоплином та тонусом судин.

Як впливає з аналізу кореляційних зв'язків, цілком ймовірною є участь в регуляції кровоплину за даних умов гуморальних механізмів. В якості кандидатів на них можна розглядати, перш за все, регуляторні поліпептиди гастро-ентеро-панкреатичної ендокринної системи, позаяк показано вивільнення в кров під впливом БАВН гастрину і глюкагону. В другу чергу слід розглядати участь ендотеліязалежних факторів. З'ясуванню ролі ендотеліну в механізмі впливу БАВН на кровоплин в літтьовій артерії присвячено спеціальний клініко-фізіологічний автоексперимент. Визначення концентрації ендотеліну-1 проведено методом імуноферментного аналізу з використанням набору виробника Peninsula laboratories, ins. (USA) та мікрорідера Stat-fax-303.

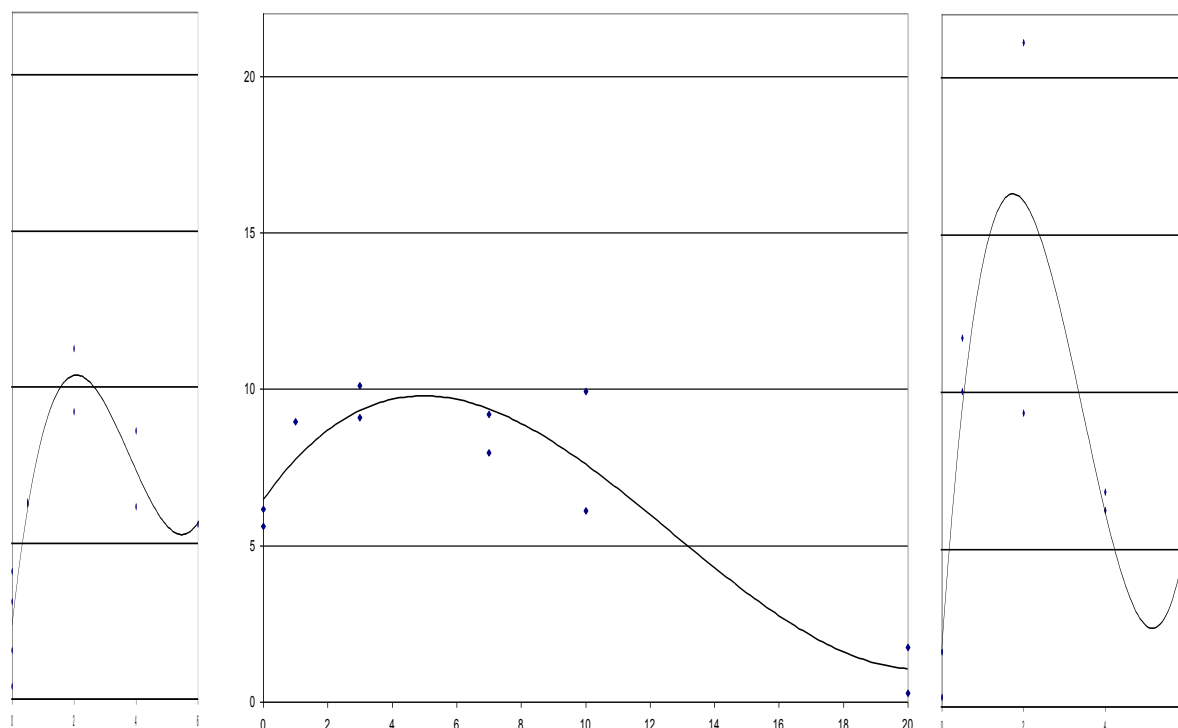
Виявлено (рис. 4.11), що БАВН *per se* впродовж 20 хв після вживання спричиняє закономірне поступальне збільшення кровоплину через просвіт а. subitalis, від 73 мл/хв до 109 мл/хв. Наступна компресія передпліччя на цьому фоні спричиняє таку ж, як і в базальному періоді, пікову гіперемічну реакцію, проте її виразність, якщо судити за відношенням  $V_f/V_b$ , зменшується від 38% до 16%.

Рис. 4.11. Вплив БАВН на кровоплин через літтьову артерію та постокклюзійну гіперемію



В базальних умовах (рис. 4.12) ПОВМР супроводжується вивільненням в кров ендотеліну з піком (біля 10 нг/мл) на 2-й хв після окклюзії з наступним зниженням до 5 нг/мл на 6-й хв. Вжита в цей момент БАВН спричиняє такий же за величиною, але значно триваліший підйом рівня ендотелінемії. Фаза гіперендотелінемії тривалістю біля 10 хв реверсується надалі у фазу гіпоендотелінемії такої ж тривалості. Повторна окклюзія артерії на такому фоні спричиняє значно відчутнішу ендотелінінкреторну реакцію, як за піком (до 16 нг/мл), так і за кратністю, але аналогічної тривалості.

Рис. 4.12. Вплив БАВН на вивільнення ендотеліну та постокклюзійну ендотелінемічну (нг/мл) реакцію



Відомо, що ендотелін викликає вазоконстрикцію через  $ET_A$ - і  $ET_B$ -рецептори, локалізовані на гладеньком'язевих клітинах судин, і вазодилатацію через  $ET_B$ -рецептори ендотеліоцитів (Bohm F. et al., 2002). Позаяк судинний тонус відображує баланс між вазодилаторними і вазоконстрикторними механізмами, як локальними, так і нейро-рефлекторними (Halliwill J., 2003; Charkoudian N., 2003; Moreau P., Schiffrin E., 2003), отримані результати дають підстави для припущення, що за даних умов ендотелін реалізує свій вазодилаторний ефект через  $ET_B$ -рецептори клітин ендотелію судин передпліччя, стимулюючи вивільнення ними вазодилаторних факторів.

#### 4.4. Модуляція біоактивною водою Нафтуса ендотелійзалежних та ендотелійнезалежних вазомоторних реакцій

В попередньому підрозділі нами викладено результати досліджень впливу біоактивної води Нафтуса на постокклюзійні вазомоторні реакції передпліччя, опосередковані, як відомо, ендотелійзалежними факторами. Проте залишалась нез'ясованою дія БАВН на вазомоторні реакції, опосередковані ендотелій-незалежними чинниками, що й стало предметом дослідження в даному підрозділі.

##### 4.4.1. Клініко-фізіологічні спостереження

Дослідження проведено у формі клініко-фізіологічних спостережень за мужчинами 40-60 років без ішемічної хвороби серця та гіпертензії. В першій серії спочатку реєстрували кардіоінтервалограму лежачи і стоячи, з метою оцінки вегетативного гомеостазу та вегетативної реактивності, потім вимірювали артеріальний тиск, реєстрували електрокардіограму, реовазограму передпліч та її першу похідну, далі викликали окклюзію кровоплину через праве передпліччя і через 1 хв реєстрували реакцію на неї, яку вважали контролем. Надалі піддослідний випивав БАВН (200 мл, 20°C) і через 20 хв реєстрація повторювалася (дослід). В другій серії експериментальний дизайн був аналогічний, за винятком способу виклику вазомоторних реакцій - замість окклюзії давали сублінгвально нітрогліцерин (0,5 мг), реєструючи реакцію через 2 хв. Величину реакції виражали у вигляді  $Ig$  відношення реактивного кровоплину ( $V_r$ ) до базального ( $V_b$ ), ефект БАВН на базальний кровоплин обчислювали за різницею логарифмів  $V_b$  в умовах досліду (e) та контролю (c):  $IgV_{be} - IgV_{bc}$ , ефект БАВН на реактивність кровоплину стосовно окклюзії чи нітрогліцерину - за різницею величин реакцій:  $Ig(V_r/V_b)_e - Ig(V_r/V_b)_c$ .

Отримані результати, з огляду на характер бальнеоефекту БАВН, ретроспективно розділено на 2 кластери: аттенуація і потенціація. В переважній більшості випадків (табл. 4.24) мали місце відчутні реакції кровоплину як на окклюзію, так і на нітрогліцерин.

Таблиця 4.24

Два типи ефектів БАВН на ендотелійзалежні та ендотелійнезалежні вазомоторні реакції передпліччя людини

Бальнеоефект Умови дослідю	Аттенуація		Потенціація		P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-4</sub>	P <sub>3-4</sub>
	Окклюзія (13)	Нітроглі- церин (16)	Окклюзія (8)	Нітрогліцерин (6)				
Показники				Контроль (натще)				
Кровоплин (мл/хв) Базальний, Vbc	54±5	58±4	65±7	61±8	ns	ns	ns	ns
Реактивний, Vgc	86±8	117±10	69±9	68±7	a	ns	c	ns
Реакція, Ig (Vг/Vb)c	+0,203±0,048*	+0,297± 0,032*	+0,023±0,021	+0,051± 0,019*	ns	b	c	ns
Дослід (через 20 хв після БАВН)								
Кровоплин (мл/хв) Базальний, Vbe	79±5#	77±6#	67±6	63±10	ns	ns	ns	ns
Реактивний, Vge	74±7	102±6	82±8	75±7	b	ns	b	ns
Реакція, Ig (Vг/Vb)e	-0,039± 0,052	+0,119± 0,024*	+0,083±0,016*	+0,094± 0,031*	b	a	ns	ns
Ефект на базальний кровоплин	+0,178± 0,038*	+0,128± 0,020*	+0,021± 0,025	+0,008± 0,014	ns	b	c	ns
Ефект на реактивність	-0,242± 0,056*	-0,178± 0,028*	+0,060± 0,011*	+0,043± 0,017*	ns	c	c	ns

Примітки: 1. Вірогідні реакції і ефекти позначені \*

2. Вірогідні розбіжності між дослідними та контрольними показниками позначені #.

3. Літерами позначені міжгрупові розбіжності ( ns - незначущі; a< 0,05; b<0,01; c<0,001).

Вживання БАВН спричиняло, з одного боку, підвищення базального рівня кровоплину, а з другого боку - суттєве ослаблення гіперемічної реакції на нітрогліцерин та реверсію гіперемічної постокклюзійної реакції у парадоксальну ішемічну. Отже, БАВН спричиняє аттенуацію як ендотелійзалежних, так і ендотелійнезалежних вазомоторних реакцій.

Значно рідше в контрольних дослідженнях кровоплин практично не реагував ні на окклюзію, ні на нітрогліцерин. При цьому БАВН per se теж суттєво не впливала на базальний кровоплин. Разом з тим, реактивність останнього незначно, але вірогідно підвищувалася, стосовно як ендотелійзалежних, так і ендотелійнезалежних регуляторних чинників.

Скерованість і величини бальнеоефектів БАВН на вазомоторні реакції виявилися приблизно однаковими стосовно чинників з різними механізмами гіперемічного впливу.

За даними варіаційної кардіоінтервалометрії, аттенуація має місце у осіб з асимпатикотонічною і/або нормальною вегетативною реактивністю, яка під впливом БАВН суттєво зростає, трансформуючись у нормальну і/або гіперсимпатикотонічну (табл. 4.25).

Таблиця 4.25

Вплив БАВН на параметри варіаційної кардіоінтервалометрії при двох типах її ефектів на вазомоторні реакції передпліччя людини

Ефект Показник	Аттенуація (13)			Потенціація (8)			P <sub>к</sub>	P <sub>д</sub>	P <sub>е</sub>
	К	Д	IgД/К	К	Д	IgД/К			
Мо, с 0,7÷0,9	0,961± 0,057	0,907± 0,037	-0,021± 0,011	0,876± 0,070	0,878± 0,052	-0,004± 0,020	ns	ns	ns
АМо, % 16÷26	16,8± 1,2	17,3± 1,8	0,002± 0,021	21,1± 3,7	22,8± 4,5	0,085± 0,042*	ns	ns	ns
ΔХ, с 0,10÷0,15	0,159± 0,015	0,184± 0,026	0,026± 0,040	0,155± 0,023	0,129± 0,026	-0,107± 0,042*	ns	ns	a
ІНБ, од. 60±190	70± 12	85± 22	0,005± 0,052	127± 54	219± 100	0,189± 0,075*	ns	ns	a
ІВР 0,7÷1,8	1,48± 0,27	3,77± 0,80	0,384± 0,060*	2,64± 0,49	1,54± 0,19	-0,222± 0,060*	a	a	c
Частість типів вегетативної реактивності, %									
АСТ	31	0		0	12,5				
Н	61	46		37,5	50				
ГСТ	8	54		62,5	37,5				

Натомість потенціація вазомоторних реакцій констатована у осіб з гіперсимпатикотонічною і/або нормальною вегетативною реактивністю, яка після вживання БАВН знижується, що

асоціюється із підвищенням тонусу адренергічних і зниженням - холінергічних нервових регуляторних впливів.

Отже, біоактивна вода Нафтуса у осіб із нормальними гіперемічними вазомоторними реакціями на нітрогліцерин і окклюзію суттєво їх послаблює чи реверсує у ішемічні. Натомість у випадках гіпореактивності на ендотелійнезалежні чи ендотелійзалежні чинники вживання біоактивної води Нафтуса за 20 хв до впливу незначно, але вірогідно її посилює.

#### 4.4.2. Експерименти на щурах

Неоднозначність результатів клініко-фізіологічних спостережень спонукала нас до експериментальних досліджень. Метою експериментів було з'ясування впливу Нафтусі на ендотелійзалежні судинні реакції аорти щура при безпосередній дії води на судину, а також при тривалому поїнні щурів цією водою.

Досліди виконані на ізольованих препаратах грудного відділу аорти щурів-самців лінії Вістар масою тіла (м.т.) 200-250 г. Маса тимусу складала 0,55-0,1% м.т., що засвідчує репродуктивний вік тварин.

Судинні смужки завширшки 2-2,5 мм вміщували у термостатовану перфузійну камеру об'ємом 0,8 мл, де їх піддавали пасивному розтягуванню 13-15 мН і попередньо витримували 25-30 хв. Судинні смужки перфузували стандартним розчином Кребса наступного сольового складу (мМ/л): NaCl - 133; KCl - 4,7; NaHCO<sub>3</sub> - 16,3; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> - 1,38; CaCl<sub>2</sub> - 2,5; MgCl<sub>2</sub> - 1,05; глюкоза - 7,8; рН - 7,4 (Базилюк О.В., 1988; Базилюк О.В., Бернштейн С.А., 1989) і тестуючим розчином, приготованим на воді Нафтуса (тест-РПНФ), із швидкістю 7,2 мл/хв, при 36,6-37<sup>0</sup>С. Дев'ятикратний обмін розчинів у камері, впродовж однієї хвилини, запобігав накопиченню метаболітів. Попередній підігрів тест-розчинів здійснювали під час протоку по теплообмінниках, безпосередньо з'єднаних з камерою, для збереження біологічно активних мікробних метаболітів Нафтусі (Івасівка С.В., 1997).

Гладеньком'язеві клітини активували адреналіном (АД, 10<sup>-5</sup> М/л), а розслаблення спричинювали додаванням ацетилхоліна (АХ, 10<sup>-5</sup> М/л) вітчизняного виробництва.

Скорочувальну активність судинних гладеньких м'язів реєстрували при допомозі механо-електричного перетворювача типу 6МХ1С у режимі, близькому до ізометричного (Ткаченко М.М., 1997). Графічну реєстрацію зміни тонічного напруження гладеньких м'язів здійснювали при допомозі самописця КСП-4. Скорочувальну активність судинних гладеньких м'язів оцінювали згідно зумовленої АД максимальної амплітуди тонічного транзиторного напруження (мН) і зміни під впливом АХ.

Проведено 4 серії досліджень.

В 1-ій серії (n=5) дослідження проведені по схемі: 1-а реакція (контроль) – 5-хвилинна дія АД для визначення вихідного тонічного транзиторного напруження гладеньких м'язів, 5-хвилинна дія АХ для визначення величини їх ендотелійзалежного розслаблення з подальшим відновленням базального судинного тонусу; 2-а реакція – попередня 10-хвилинна перфузія судинної смужки інгібітором NO-синтази L-NAME (10<sup>-5</sup> М/л, Sigma, США) (Ткаченко М.М., 1998), з подальшою дією АД і АХ і відновленням базального судинного тонусу; 3-я реакція – попередня 10-хвилинна перфузія судинної смужки тест-РПНФ з подальшою дією АД і АХ, розчинених у тест-РПНФ. Після завершення дії подразника препарат перфузували стандартним розчином Кребса для відновлення базального судинного тонусу.

В 2-ій серії (n=5) дослідження проведені по схемі: 1-а реакція (контроль) – така ж, як і 1-ій серії; 2-а реакція – хімічна деендотелізація перфузією розчином Кребса, що містив 0,3 мг/мл сапоніну (Merck, ФРН) (Базилюк О.В., Бернштейн С.А., 1989), відмивання розчином Кребса впродовж 30 хв з подальшою дією АД і АХ і відновленням базального судинного тонусу. Відсутність розслаблення попередньо активованих гладеньком'язевих клітин на АХ засвідчувала повноту усунення ендотеліального шару. 3-я реакція – 10-хвилинна перфузія деендотелізованої судинної смужки тест-РПНФ з подальшою дією АД і АХ, розчинених у тест-РПНФ. Після завершення дії подразника препарат перфузували стандартним розчином Кребса для відновлення базального судинного тонусу.

В 3-ій серії (n=5) дослідження проведені по схемі: 1-а реакція (контроль) – 5-хвилинна дія АД для визначення вихідного тонічного транзиторного напруження гладеньких м'язів, з подальшим відновленням базального судинного тонусу; 2-а реакція – 10-хвилинна перфузія судинної смужки тест-РПНФ з подальшою дією АД, розчиненого у тест-РПНФ. Після завершення дії подразника препарат перфузували стандартним розчином Кребса для відновлення базального



судинного тонусу; 3-я реакція аналогічна 1-ій, для визначення залишкової реактивності судинних гладеньких м'язів.

В 4-ій серії (n=5) досліджень тварин дослідної групи попередньо поїли водою Нафтуса при допомозі зонду в дозі 1,5 % м.т. щоденно, впродовж 21-го дня. АД та АХ-індуковані реакції гладеньких м'язів цих щурів порівнювали з такими у інтактних тварин (контроль).

#### **Приготування тестуючого розчину на воді Нафтуса**

Згідно моніторингу макроіонного складу, осмолярність води Нафтуса в 21,8 рази нижча, ніж осмолярність розчину Кребса, через мізерний вміст іонів натрію, калію і хлору (табл.4.26).

Таблиця 4.26

Макроіонний склад розчину Кребса, води Нафтуса і тестуючого розчину, приготованого на воді Нафтуса (тест-РПНф).

Показники	Вміст, мМоль / л		
	Розчин Кребса	Вода Нафтуса, 1995-2005 р.р.	Тест-РПНф
Na <sup>+</sup>	150,68	0,4	+ 150,28
K <sup>+</sup>	4,7	0,3	+ 4,4
Ca <sup>2+</sup>	2,5	3,4	3 води Нафтуса
Mg <sup>2+</sup>	1,05	2,1	3 води Нафтуса
Cl <sup>-</sup>	144,8	0,7	+ 144,1
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	16,3	8,2	+ 8,1 + (8,1 + краплями 1 М /л до рН = 7,4)
H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	1,38	відсутній	+ 1,38
Глюкоза	7,8	відсутня	+ 7,8
Осмолярність, мОсМоль /л	329,2	15,1	339,3

Водночас, вміст кальцію в 1,4 рази вищий у воді Нафтуса, ніж в розчині Кребса, а вміст магнію – вдвічі.

Таким чином, для приготування тестуючого розчину на воді Нафтуса (тест-РПНф) до 1 л мінеральної води слід додати в сухому вигляді (мМоль/л): NaCl - 140; NaHCO<sub>3</sub> - 8,1; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> - 1,38; KCl - 4,4; глюкози - 7,8.

Однак, збалансування макроіонного складу супроводжується порушеннями кислото-лужного балансу, оскільки рН тест-РПНф залишається в межах 7,07 – 7,10. Додаткове внесення 8,1 мМоль/л бікарбонат-іону підвищує рН тест-РПНф лише до 7,28-7,32. Через те, кінцеву корекцію рН до 7,38-7,42 здійснювали розчином NaHCO<sub>3</sub> (1 Моль/л) при безпосередньому моніторингу рН.

Нафтуса є вуглекислою мінеральною водою (конц. CO<sub>2</sub> - 50-60 мл/л), що формується на глибині до 60 м при температурі +6<sup>0</sup>С - +10<sup>0</sup>С. Її рН при температурі пласта є нейтральним: 6,93-7,08. Підігрів до кімнатної температури і часткова дегазація не змінюють кислото-лужного балансу мінеральної води (рН 6,98-7,10). Враховуючи, що бікарбонат-іон домінує серед аніонів мінеральної води, правомірно передбачити, що Нафтуса є природним бікарбонатним буфером, в котрому донором протону є, мабуть, четвертинний атом азоту органічних сполук.

З літератури відомо, що четвертинний атом азоту хінолізинового кільця забезпечує нейтральне рН водних розчинів берберину (Потопальський А.И. и др., 1989). Водний розчин бікарбонату амонію (0,10 - 0,01 Моль/л) також є нейтральним буфером і успішно застосований нами для гель-фільтрації ліофілізатів води Нафтуса з метою ідентифікації її індивідуальних гідрофільних сполук (Івасівка С.В., 1997).

Таким чином, приготування тестуючого розчину на воді Нафтуса вимагає збалансувати воду по макроіонному складу і змінити її природні буферні властивості. Тест-РПНф є прозорим розчином, з легкою опалесценцією, відсутньою у нативній воді Нафтуса.

#### **Фізіологічні дослідження**

Підставою для дослідження впливу води Нафтуса на функціональну активність гладеньких м'язів аорти щура *in vitro* є три ідентичні послідовні реакції, зареєстровані на одній судинній смужці (рис. 4.13). Максимальна амплітуда тонічного транзиторного напруження, зумовленого АД, складає 4,5±0,8 мН, 4,2±0,6 мН і 4,6±0,7 мН для 1-ої (I), 2-ої (II) і 3-ої (III) реакцій, відповідно, і зменшується під дією АХ на 66,7±3,1% у 1-ій (I), 67,2±3,5% у 2-ій (II) і 66,8±3,6% у 3-ій (III) реакціях для 5-ти судинних смужок (n=5).

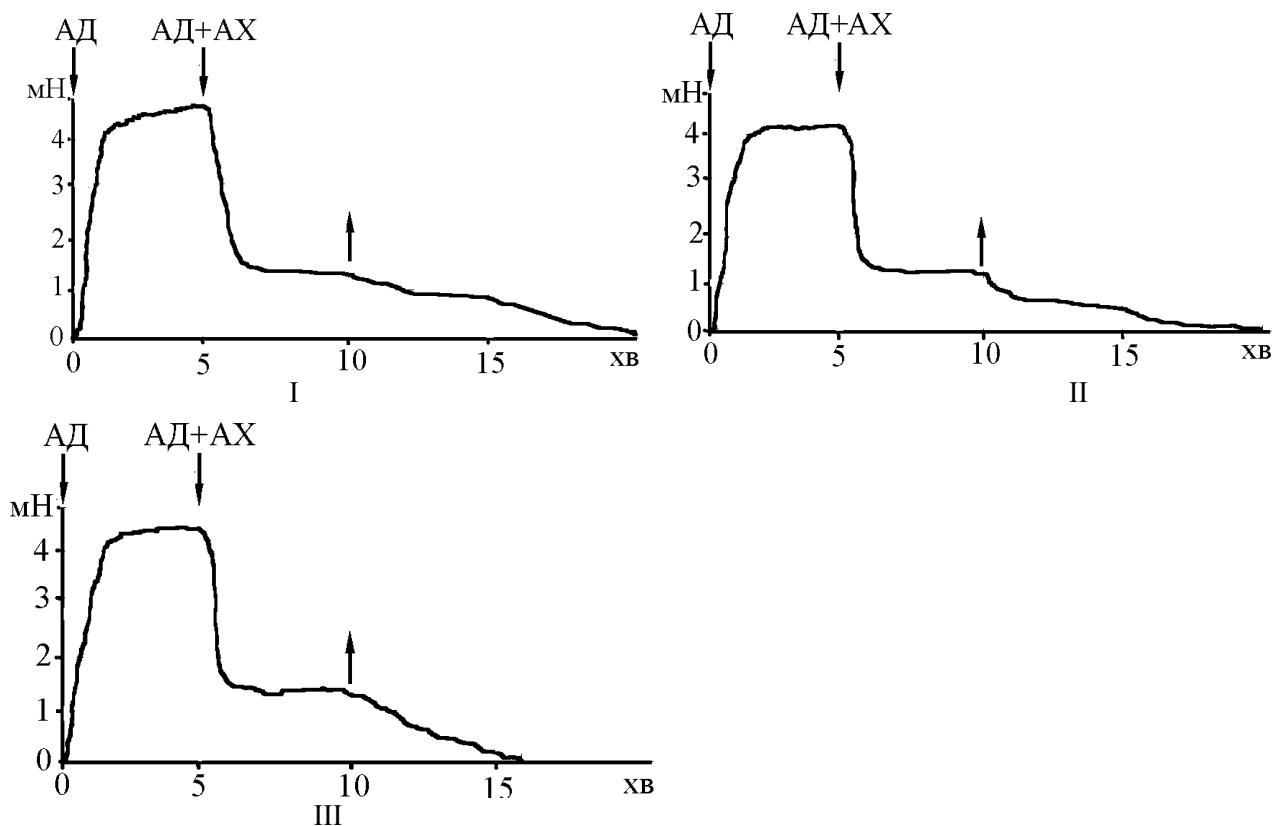


Рис. 4.13. Типові послідовні (I, II, III – 1-а, 2-а, 3-я реакції) скорочувальні реакції гладеньких м'язів аорти щура, зумовлені адреналіном (АД) і ацетилхоліном (АХ), відповідно.

*Примітка.* Тут і в подальшому стрілками позначено додавання (↓) та відміна (↑) препарату. Після відміни препарату судинні смужки перфузували стандартним розчином Кребса для відновлення базального рівня судинного тонусу.

В 1-ій серії досліджень встановлено, що пригнічення активності ендотеліальної NO-синтази L-NAME забезпечує приріст максимальної амплітуди тонічного транзиторного напруження судинних гладеньких м'язів, зумовленої АД, на  $7,3 \pm 3,0$  % (рис. 4.14,2), від вихідної величини (рис. 4.14,1),  $n=5$ . При цьому, максимальна амплітуда тонічного транзиторного напруження судинних гладеньких м'язів зменшується під впливом АХ лише на  $21,0 \pm 2,5$  % (рис. 4.14,2).

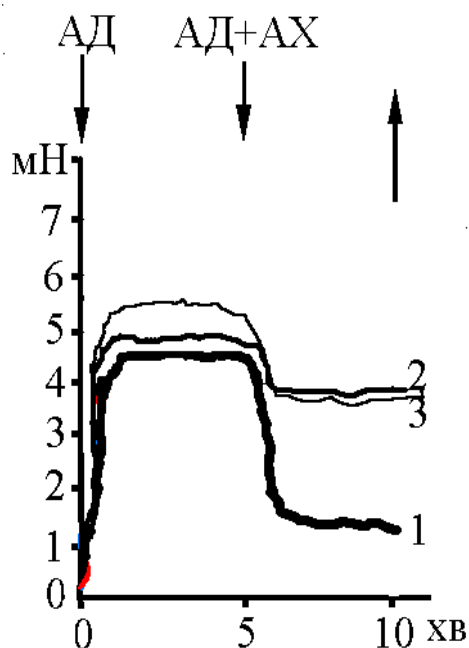


Рис. 4.14. Вихідні АД та АХ-індуковані реакції гладеньких м'язів аорти щура (1), після наступної почергової 10-хвилинної перфузії розчином L-NAME (2) і 10-хвилинної перфузії тестуючим розчином, приготованим на воді Нафтуса (3).

10-хвилинна перфузія судинної смужки аорти тест-РПНф не впливає на базальний рівень судинного тону, однак забезпечує приріст максимальної амплітуди тонічного транзиторного напруження судинних гладеньких м'язів, зумовленої АД, на  $23,0 \pm 4,0$  % (рис. 4.14,3) від вихідної величини (рис. 4.14,1). Тобто, максимальна амплітуда тонічного транзиторного напруження судинних гладеньких м'язів, зумовлена АД, розчиненим у тест-РПНф, складає  $5,5 \pm 0,2$  мН і зменшується під дією АХ, розчиненого у тест-РПНф, на  $25,0 \pm 3,0$  % (рис. 4.14,3),  $n=5$ .

В 2-ій серії досліджень встановлено, що деендотелізація смужки аорти сапоніном супроводжується збільшенням максимальної амплітуди тонічного транзиторного напруження судинних гладеньких м'язів на  $28,0 \pm 4,5$  % і повною відсутністю розслаблення на АХ (рис. 4.15,2),  $n=5$ . 10-хвилинна перфузія деендотелізованої судинної смужки аорти щура тест-РПНф також не впливає на базальний рівень судинного тону, однак забезпечує приріст максимальної амплітуди тонічного транзиторного напруження, зумовленої АД, на  $56,0 \pm 6,4$  % (рис. 4.15,3) від вихідної величини (рис. 4.15,1),  $n=5$ . Розслаблення на АХ також відсутнє.

Виявлено (рис. 4.11), що БАВН *per se* впродовж 20 хв після вживання спричиняє закономірне поступальне збільшення кровоплину через просвіт а. subitalis, від 73 мл/хв до 109 мл/хв. Наступна компресія передпліччя на цьому фоні спричиняє таку ж, як і в базальному періоді, пікову гіперемічну реакцію, проте її виразність, якщо судити за відношенням  $Vr/Vb$ , зменшується від 38% до 16%.

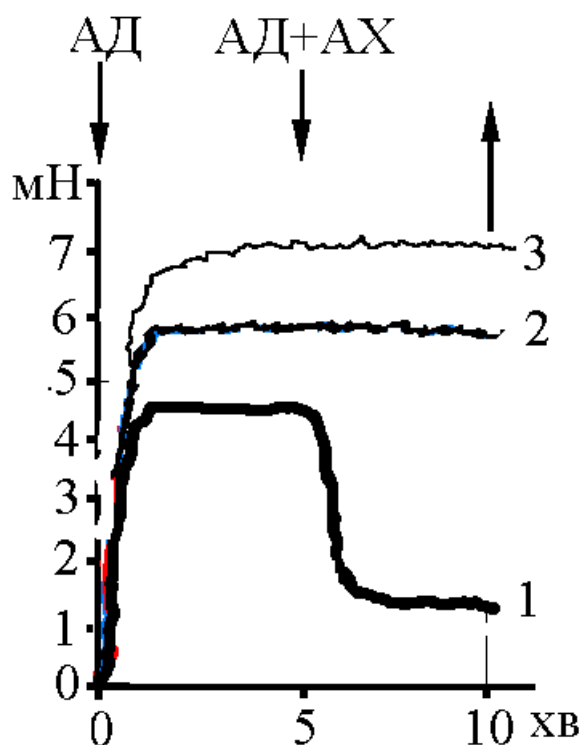


Рис. 4.15. Вихідні АД та АХ-індуковані реакції гладеньких м'язів аорти щура (1), після наступної почергової деендотелізації сапоніном (2) і 10-хвилинної перфузії тестуючим розчином, приготованим на воді Нафтуса (3).

Таким чином, вода Нафтуса потенціює вазоконстрикторну дію АД на цілісній і деендотелізованій смужці аорти щура, а також гальмує вазодилаторну дію АХ на цілісній смужці.

У тест-РПНф присутній лише кальцій води Нафтуса (табл. 4.26). Правомірно припустити, що кальцій, як лужноземельний метал (Крисс Е.Е. и др., 1986), здатний утворювати лабільні комплексні сполуки з органічними речовинами Нафтусі.

При перфузії тест-РПНф цілісної смужки аорти щура біологічно активний кальцій Нафтусі, мабуть, легко проникає через плазматичну мембрану ендотеліоцитів, накопичується в них, завдяки чому ініціює синтез і/або вивільнення  $Ca^{2+}$ -залежних ендотеліальних вазоконстрикторів (ФАТ, ендотелін) (Мойбенко О.О. та ін., 1997), що забезпечує потенціювання вазоконстрикторної дії АД і зменшує розслаблення судинних гладеньких м'язів під впливом АХ.

При перфузії тест-РПНф деендотелізованої смужки аорти щура біологічно активний кальцій Нафтусі здатний, мабуть, накопичуватися безпосередньо в гладеньком'язових клітинах. Загальноновизнано (Чекман І.С., 1991), що надходження позаклітинного кальцію (в наших дослідження – кальцію води Нафтуса) забезпечується стимуляцією його транспорту по повільним кальцієвим каналам. Водночас, надходження позаклітинного кальцію сприяє його вивільненню із саркоплазматичного ретикулуму, що контролюється інозитол-1,4,5-трифосфатом. Останній, в свою чергу, підсилює трансмембранний кальцієвий струм, підвищує чутливість скоротливих білків до кальцію, завдяки стимуляції фосфоліпази С (Мойбенко О.О. та ін., 1997), а отже, підвищує скорочувальну активність гладеньких м'язів.

В 3-ій серії дослідження виконані на щурах репродуктивного віку (маса тимусу - 0,05-0,1 % м.т.) і старечого віку (маса тимусу - 0,02-0,04 % м.т.). Підставою для проведення досліджень, як і в двох перших серіях, є три ідентичні послідовні реакції, зареєстровані на одній судинній смужці. Максимальна амплітуда тонічного транзиторного напруження, зумовленого АД, складає  $1,8 \pm 0,1$  мН,  $1,9 \pm 0,1$  мН і  $1,9 \pm 0,1$  мН для 1-ої, 2-ої і 3-ої реакцій, відповідно.

Встановлено, що у щурів репродуктивного віку ( $n=16$ ) 10-хвилинна перфузія судинної смужки аорти тест-РПНф не впливає на базальний рівень судинного тону, однак забезпечує приріст максимальної амплітуди тонічного транзиторного напруження судинних гладеньких м'язів, зумовленої АД, на  $37,8 \pm 8,0$  % (рис. 4.16,2) від вихідної величини (рис. 4.16,1). При цьому, кінцева активація судинних гладеньких м'язів АД також забезпечує приріст максимальної амплітуди тонічного транзиторного напруження на  $36,7 \pm 11,0$  % (рис. 4.16,3).

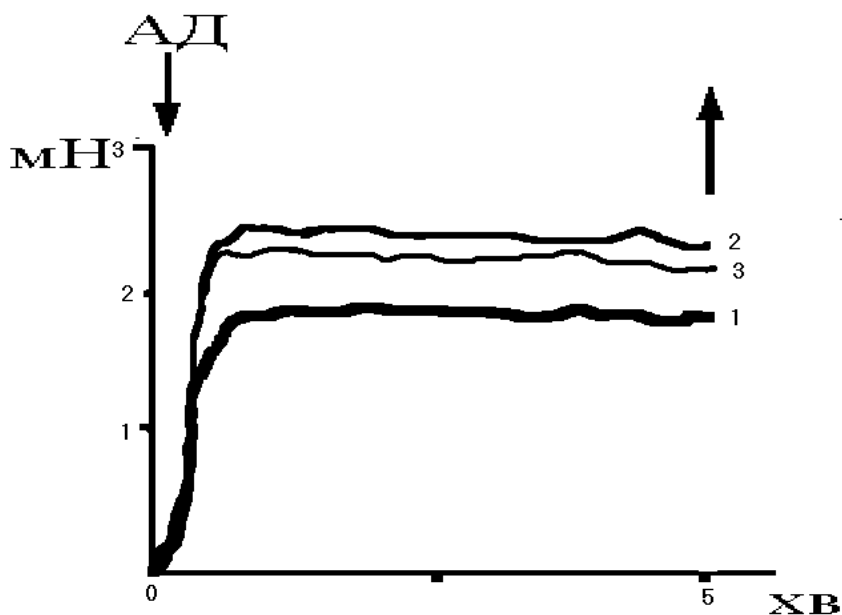


Рис. 4.16. Вихідна максимальна амплітуда тонічного транзиторного напруження судинних гладеньких м'язів, зумовлена АД (1), дія тест-РПНф (2) і завершальна дія АД (3) у щурів репродуктивного віку

Правомірно дійти висновку, що Нафтуса суттєво змінює метаболізм в ендотелії щурів репродуктивного віку.

У I підгрупі щурів старечого віку ( $n=6$ ) 10-хвилинна перфузія судинної смужки аорти тест-РПНф зумовлює такі ж зміни, як і в щурів репродуктивного віку, тобто не впливає на базальний рівень судинного тону, однак забезпечує приріст максимальної амплітуди тонічного транзиторного напруження судинних гладеньких м'язів, зумовленої АД, на  $43,8 \pm 9,3$  % (рис. 4.17,2) від вихідної величини (рис. 4.17,1). При цьому, кінцева активація судинних гладеньких м'язів АД забезпечує приріст максимальної амплітуди тонічного транзиторного напруження на  $25,0 \pm 9,5$  % (рис. 4.17,3).

У II підгрупі щурів старечого віку ( $n=4$ ) 10-хвилинна перфузія судинної смужки аорти тест-РПНф також не впливає на базальний рівень судинного тону, забезпечує приріст максимальної амплітуди тонічного транзиторного напруження судинних гладеньких м'язів, зумовленої АД, на  $36,3 \pm 16,2\%$ . Однак, кінцева активація судинних гладеньких м'язів АД супроводжується зменшенням максимальної амплітуди тонічного транзиторного напруження на  $16,3 \pm 3,6\%$  (рис. 4.17,4) від вихідної величини (рис. 4.17,1).

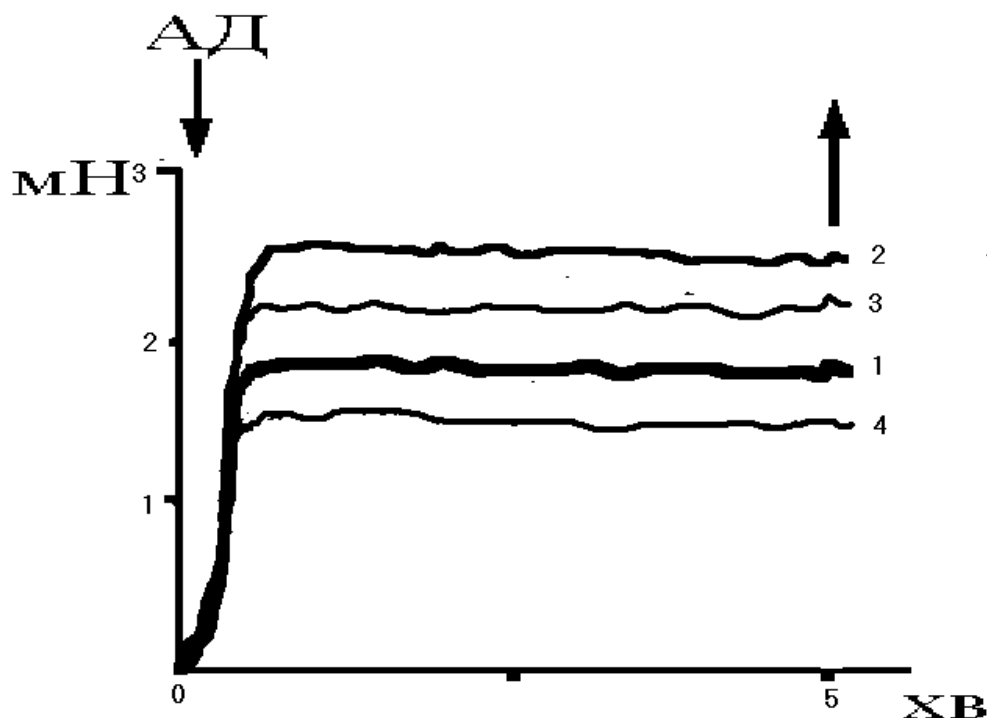


Рис. 4.17. Вихідна максимальна амплітуда тонічного транзиторного напруження судинних гладеньких м'язів, зумовлена АД (1), дія тест-РПНф (2) і завершальна дія АД у щирів старечого віку I підгрупи (3) і II підгрупи (4).

Правомірно дійти висновку, що Нафтуса здатна порушувати ендотеліозалежні компенсаторні механізми регуляції судинного тону у щурів старечого віку.

В 4-ій серії досліджень встановлено, що 21-денне поїння щурів водою Нафтуса в дозі 1,5% м.т. щоденно супроводжується зменшенням максимальної амплітуди тонічного транзиторного напруження судинних гладеньких м'язів на  $66,7 \pm 7,4\%$  ( $n=5$ ) в порівнянні з інтактними тваринами (рис. 4.18). При цьому ендотеліозалежне розслаблення судинних гладеньких м'язів, спричинене АХ, повністю відсутнє у дослідних тварин. Отримані дані правомірно розцінювати як суттєве порушення функціональної активності ендотелію за умов тривалого надходження води Нафтуса в організм.

Відомо, що ендотелій збагачений мікросомальними монооксигеназами (Mc Donald В.І., Benfey В.М., 1993), потенційно здатними окислювати гідрофобну органіку води Нафтуса. Індукований гідрофобними органічними речовинами води Нафтуса синтез цитохрому  $P_{450}$  і подальше мікросомальне окислення цих речовин супроводжується утворенням і накопиченням супероксид-аніону ( $O_2^-$ ) (Зайцев В.В., 1985), котрий окислює NO до пероксинітриду ( $ONOO^-$ ) (Покровский В.І., Виноградов Н.А., 2005), токсична дія котрого полягає в інтенсифікації окислення білків цитомембран, протеїноліпідних комплексів рецепторів та ДНК (Ванин А.Ф., 2000). Ці процеси здатні ініціювати зміни функціонального стану ендотелію, підвищення проникності судинної стінки, а, отже, і запальний процес, що може привести до виникнення судинної патології.

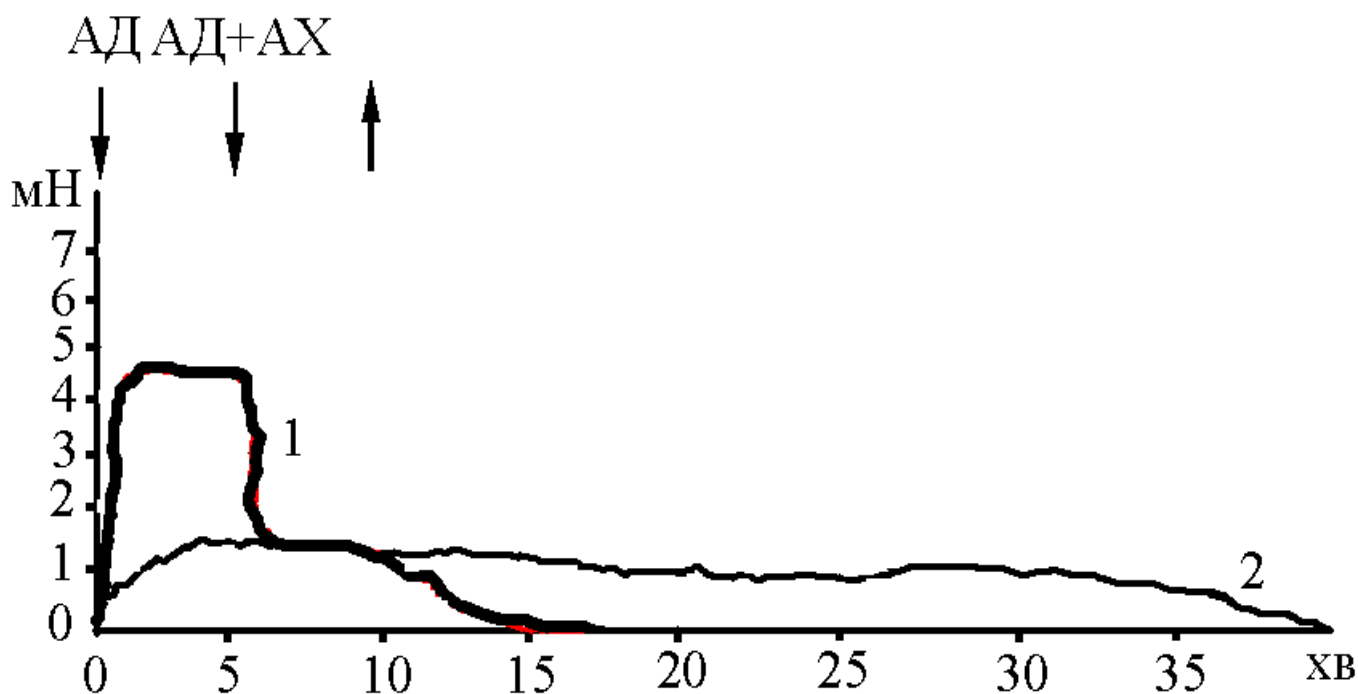


Рис. 4.18. АД і АХ-індуковані реакції гладеньких м'язів аорти інтактних щурів (1) і щурів, котрих поїли Настусею впродовж 21 дня (2).

На нашу думку, уникнути негативного впливу води Нафтуса на судинні реакції при її тривалому надходженні в організм можна шляхом приготування преформованих лікарських чинників на основі води Нафтуса. А саме, воду Нафтуса необхідно піддати ліофілізації, ліофілізат повторно розчинити у бідистильованій воді, відцентрифугувати, внаслідок чого отримують супертанант з виключно гідрофільними органічними речовинами води Нафтуса, інертними щодо цитохрому P<sub>450</sub> (Івасівка С.В., 1994; 1997).

Таким чином, тестуючий розчин Нафтусі не впливає на базальний рівень судинного тону суцільної і деендотелізованої смужки аорти щура, однак потенціює констрикторну дію адреналіну на гладенькі м'язи і зменшує ендотелійзалежне їх розслаблення, спричинене ацетилхоліном, тобто проявляє деендотелізуючий ефект. Тривале надходження води Нафтуса в організм супроводжується зменшенням максимальної амплітуди тонічного транзиторного напруження судинних гладеньких м'язів при дії адреналіну і відсутністю їх розслаблення при дії ацетилхоліну. Ці зміни, певно, зумовлені ксенобіотичними властивостями води Нафтуса.

Отримані результати передбачають потенційну можливість отримання преформованих лікарських чинників з води Нафтуса (виключно її гідрофільних органічних речовин), показаних для профільних хворих курорту Трускавець з супутньою серцево-судинною патологією.

#### 4.5. Роль термінових вазомоторних ефектів біоактивної води Нафтуса у гастро-ренальних функціональних відносинах

Попри як теоретичний, так і практичний інтерес дослідників до характеру взаємозв'язків між функціями шлунка і нирок за умов вживання мінеральних вод, дана проблема не має однозначного вирішення. Існує дві протилежні точки зору на гастро-ренальні відносини. Згідно з концепцією Прониной М.Н. (1971), при прийомі мінеральної води збуджуються механо- і хеморецептори травного каналу, що рефлекторно гальмує виділення в кров АДГ. Це, в свою чергу, сприяє активації секреції шлункового соку, жовчі та сечовиділення. Якщо незабаром після цього приймається їжа, то через харчовий центр стимулюється секреція травних залоз, яка розгортається вже в фазу зниження АДГ, в умовах більшої функціональної активності залоз. У результаті проявляється стимулююча дія мінеральних вод на секрецію залоз та діурез. Потім виділення рідини в травний канал і з сечею, а також всмоктування мінеральної води в кров призводять через

інтерохеморецептори до підвищення рівня АДГ, що дещо гальмує секрецію, проте вона протікає на високому рівні, позаяк за даних умов вже домінує харчовий центр та інтестинальні гормони. Якщо ж в фазу зниження АДГ у шлунок не потрапляє їжа, то через годину внаслідок виділення рідини через нирки та в порожнину травного каналу і всмоктування інгредієнтів мінеральної води активується інкреція АДГ, що веде до пригнічення соковиділення та сечовиділення. Коли в цей момент вжити їжу, то реакція залоз буде зниженою.

Разом з тим, існує й альтернативна концепція гастро-ренальних відносин. На противагу положенню про односпрямовані зміни секреції та діурезу Бакурадзе А.Н. (1982-1984, 1986) відстоює свою концепцію реципрокних відносин між нирками та травними залозами. Ним показано, що вода Саїрме № 1, вжита разом з їжею, підвищує у собак шлункову секрецію і дещо знижує діурез; при прийомі за 1,5 год до їжі діурез значно підвищується, а секреція соку знижується. В іншому експерименті виявлено, що води Саїрме, Боржомі, Небіглаві самі по собі незначно збуджують секрецію слинних, шлункових та підшлункової залоз і печінки, зате є сильними діуретиками. При вживанні вказаних мінеральних вод разом з їжею або незадовго до неї вони достатньо підсилюють харчову секрецію залоз, при цьому діурез низький. Якщо води ввести натще – за 1-1,5 год до їжі, то на фоні посиленого діурезу секреція травних залоз на наступний прийом їжі буде пригнічена. При цьому слабомінералізована вода глибше пригнічує секрецію і сильніше збуджує діурез. У дослідях з водою Лікані (типу Боржомі) встановлено, що при вживанні її разом з м'ясом павловський шлуночок за 4 год секретує 25 мл соку, а нирки виділяють 160 мл сечі; при прийомі води за 1 год до їжі секреція знижується до 10 мл, а діурез зростає до 184 мл. Автор вважає, що зменшення секреції шлункового соку зумовлено збільшенням діурезу, яке передує їжі, тобто збудженню секреції залоз. Посилена функція нирок порушує постачання шлунка кров'ю, водою та хлоридами.

Яременком М.С. (1971) показано, що впродовж першої години після інтрагастрального навантаження собаки водопровідною водою мала місце секреція шлункового соку при низькому рівні діурезу; впродовж другої години секреція пригнічувалась, а діурез зростає, при цьому падає рівень АДГ крові.

Реципрокність гастро-ренальних відносин підтверджено клінічними спостереженнями (Коробицин В.Т., Серебряна Л.А., 1973). Так, води хлоридні натрієві значно посилюють секрецію і кислотоутворення в шлунку і водночас різко загальмовують діурез, що супроводжується зниженням титраційної кислотності сечі і підвищенням її рН, тоді як води гідрокарбонатні гальмують шлункову секрецію і збільшують сечовиділення.

Позаяк усі процеси – соковиділення, холерез і сечовиділення – в значній мірі визначаються станом кровопостачання шлунку і нирок, дане дослідження присвячене виявленню ролі ефектів на останні процеси біоактивної води Нафтуса в механізмах гастро-ренальних функціональних відносин.

Дослідження виконане у формі клініко-фізіологічного експерименту над 111 хворими обох статей, котрі лікувалися на курорті Трускавець з приводу профільних захворювань (сечокам'яна хвороба, піелонефрит, хронічна патологія травної системи). В базальному періоді після спорожнення сечового міхура впродовж 1 год збирали сечу, визначали вміст в ній хлориду, фосфатів, кальцію, магнію, титрованої кислоти, величину рН. Паралельно через зонд аспірували шлунковий сік, визначали його рН та титровану (загальну) кислотність. Потім обстежуваний випивав БАВН (3 мл/кг, 37-40°C), через 20 хв відсмоктували залишок, після чого впродовж 1 год знову збирали сечу та послідовний сік. Окрім того, безпосередньо перед і через 15 та 80 хв після вживання БАВН брали проби крові для визначення вмісту в плазмі чи сироватці перелічених електролітів (на 80-й хв) та гормонів (на 15-й хв) гастрину, глюкагону, інсуліну, вазопресину (АДГ).

Окрім того, визначали швидкість кровоплину через а. gastrica sinistra, а. hepatica communis, а.а. renalis dextra et sinistra до і через 30 хв після вживання БАВН, застосовуючи метод кольорового доплеровського картування з ехоконтрастуванням препаратом Levovist.

Залежно від характеру змін сечовиділення та соковиділення виділено чотири варіанти (кластери) термінових діуретично-секреторних реакцій на БАВН (табл.4.27). У 38% випадків констатовано прискорення обидвох процесів, а у 17% - їх уповільнення, тобто односпрямовані зміни діурезу та шлункової секреції мали місце у 55% дослідів. В той же час у другій половині обстежених гастро-ренальні відносини за умови вживання БАВН мали реципрокний характер: у 35% прискорення діурезу поєднувалося із сповільненням соковиділення, а у 10% - констатовано

уповільнення сечовиділення в поєднанні із активацією шлункової секреції. Отже, нами підтверджена виявлена раніше амбівалентність реакцій на БАВН (Балановський В.П., 1995).

Якщо прийняти, що середньодобова швидкість діурезу складає 48 мл/год, а базальної секреції соку – 75 мл/год, то простежується чітка детермінованість гастро-ренальних реакцій вихідним рівнем функцій. Так, при діуретично-секреторній реакції діурез зростає із 50% середньої норми (СН) до 130% СН, секреція соку – із 82% до 112% СН. І навпаки, підвищений початковий рівень обидвох процесів детермінує антидіуретично-антисекреторну реакцію: сечовиділення сповільнюється від 146% до 91% СН, соковиділення – від 116% до 89% СН. Сказане справедливе і для інших двох типів реакцій: при поєднанні високого початкового рівня діурезу (155% СН) з низьким – секреції (81% СН) у відповідь на БАВН перший знижується до 88% СН, тоді як другий – зростає до 97% СН; і навпаки, діуретично-антисекреторна реакція розвивається у осіб з початково низьким (89% СН) рівнем діурезу та високим (117% СН) – соковиділення. Отримані результати узгоджуються із висунутою нами раніше амбівалентно-еквілібраторною концепцією дії на організм БАВН (Балановський В.П., 1993), яка, своєю чергою, базується на “законі початкового рівня” (Wilder J., 1967).

Таблиця 4.27

Варіанти термінових діуретично-секреторних реакцій на вживання БАВН

№	Показник	n	Діурез, мл/год			Секреція, мл/год		
			B	R	lgR/B	B	R	lgR/B
1.	Діуретично-секреторна	42	24,0 ±2,2	62,4 ±4,5	+0,441 ±0,037*	61,4 ±4,2	84,3 ±6,7	+0,130 ±0,016*
2.	Антидіуретично-антисекреторна	19	70,2 ±7,3	43,7 ±3,2	-0,192 ±0,039*	87,1 ±6,8	66,7 ±4,9	-0,112 ±0,023*
3.	Антидіуретично-секреторна	11	74,5 ±13,9	42,3 ±6,3	-0,221 ±0,059*	61,0 ±6,6	72,9 ±6,6	+0,083 ±0,025*
4.	Діуретично-антисекреторна	39	42,8 ±4,6	75,8 ±6,4	+0,289 ±0,040*	87,7 ±7,6	55,0 ±3,4	-0,183 ±0,023*
		P <sub>1-2</sub>	c	b	c	b	a	c
		P <sub>1-3</sub>	c	a	c	ns	ns	ns
		P <sub>1-4</sub>	c	ns	b	b	c	c
		P <sub>2-3</sub>	ns	ns	ns	b	ns	c
		P <sub>2-4</sub>	b	c	c	ns	ns	a
		P <sub>3-4</sub>	a	c	c	a	a	c

Продовження таблиці 4.27

№	Показник	n	Екскреція ТК, мМ/год			Секреція ТК, мМ/год		
			B	R	lgR/B	B	R	lgR/B
1.	Діуретично-секреторна	42	1,07 ±0,20	1,25 ±0,10	+0,132 ±0,074	0,90 ±0,11	1,86 ±0,26	+0,277 ±0,034*
2.	Антидіуретично-антисекреторна	19	2,12 ±0,54	1,07 ±0,13	-0,199 ±0,076*	1,55 ±0,23	1,25 ±0,15	-0,113 ±0,056
3.	Антидіуретично-секреторна	11	2,68 ±0,94	0,94 ±0,15	-0,309 ±0,119*	2,26 ±0,55	2,53 ±0,67	+0,039 ±0,063
4.	Діуретично-антисекреторна	39	1,31 ±0,13	1,46 ±0,15	+0,040 ±0,048	2,03 ±0,40	1,62 ±0,21	-0,037 ±0,042
		P <sub>1-2</sub>	ns	ns	b	a	a	c
		P <sub>1-3</sub>	ns	ns	b	a	ns	b
		P <sub>1-4</sub>	ns	ns	ns	b	ns	c
		P <sub>2-3</sub>	ns	ns	ns	ns	ns	ns
		P <sub>2-4</sub>	ns	ns	a	ns	ns	ns
		P <sub>3-4</sub>	ns	a	b	ns	ns	ns

Примітки: 1. B – базальний рівень параметра; R – реактивний (рівень реакції на БАВН).

2. Вірогідні реактивні зміни позначені \*.

3. Буквами позначені вірогідності розбіжностей

Реактивні зміни як секреції титрованої кислоти шлунковими залозами, так і екскреції її з сечею нирками, в принципі, адекватні змінам соковиділення та діурезу (табл. 4.27). Проте зміни



концентрації як вільної (рН), так і титрованої кислоти (ТК) в шлунковому соці та сечі підлеглі іншим закономірностям (табл. 4.28): обидва типи діуретичних реакцій, незалежно від супутньої зміни швидкості соковиділення, супроводжуються підвищенням на 39,6% і 40,6% кислотності соку ( $C_{HT}$ ) та зниженням на 45,0% і 41,9% кислотності сечі, тоді як при антидіуретичних реакціях вірогідні зміни титраційної кислотності соку та сечі відсутні.

Таблиця 4.28

Характеристика параметрів ацидогенезу в нирках та шлунку і їх змін при різних варіантах термінових діуретично-секреторних реакцій на вживання БАВН

№	Показник	n	рН сечі			Снт сечі, мМ/л			рН соку			Снт соку, мМ/л		
			В	R	lgR/B	В	R	lgR/B	В	R	lgR/B	В	R	lgR/B
1.	Діуретично-секреторна	42	5,53 ±0,10	5,65 ±0,11	+0,13 ±0,07	46,7 ±7,7	25,3 ±4,1	-0,262 ±0,075*	2,40 ±0,13	2,01 ±0,07	-0,39 ±0,09*	15,0 ±1,7	22,1 ±2,2	+0,148 ±0,035*
2.	Антидіуретично-антисекреторна	19	5,80 ±0,16	5,65 ±0,13	-0,15 ±0,16	30,3 ±6,4	27,5 ±4,0	-0,042 ±0,075	2,19 ±0,12	2,07 ±0,07	-0,12 ±0,10	18,1 ±2,5	20,5 ±2,1	+0,042 ±0,050
3.	Антидіуретично-секреторна	11	5,86 ±0,17	6,07 ±0,30	+0,21 ±0,16	33,9 ±7,4	27,7 ±5,8	-0,089 ±0,108	1,70 ±0,10	1,74 ±0,12	+0,04 ±0,05	34,9 ±6,9	32,6 ±7,6	-0,061 ±0,074
4.	Діуретично-антисекреторна	39	5,59 ±0,11	5,77 ±0,14	+0,19 ±0,11	41,5 ±6,8	25,1 ±3,9	-0,236 ±0,046*	2,06 ±0,07	1,80 ±0,06	-0,26 ±0,06*	20,8 ±2,2	30,0 ±3,1	+0,145 ±0,036*
		P <sub>1-2</sub>	ns	ns	ns	ns	ns	a	ns	ns	a	ns	ns	ns
		P <sub>1-3</sub>	ns	ns	ns	ns	ns	ns	c	ns	c	b	ns	a
		P <sub>1-4</sub>	ns	ns	ns	ns	ns	ns	a	a	ns	a	a	ns
		P <sub>2-3</sub>	ns	ns	ns	ns	ns	ns	b	a	ns	a	ns	ns
		P <sub>2-4</sub>	ns	ns	ns	ns	ns	a	ns	b	ns	ns	a	ns
		P <sub>3-4</sub>	ns	ns	ns	ns	ns	ns	b	ns	c	ns	ns	a

Зміни величини рН обидвох біорідин, в принципі, корелюють із змінами титраційної кислотності, але менш закономірно. Діуретичні реакції асоціюються із швидшою евакуацією із шлунку БАВН порівняно із антидіуретичними. Так, об'єм залишку (у % від вжитої дози) складає 17,6±3,0 і 14,8±3,0 при діуретичній і супутніх секреторній та антисекреторній реакціях проти 25,8±7,0 і 23,6±3,1 при антидіуретичній з аналогічними супутніми змінами секреції.

Виявлені зміни кислотності шлункового соку та евакуаторної функції шлунку, очевидно, зумовлені гастрином, глюкагоном та АДГ. Так, активація діурезу, асоційована із підвищенням кислотності шлункового соку та швидшою евакуацією із шлунка БАВН, супроводжується підвищенням рівня гастрину сироватки на 24,2% і 21,9%, зниженням АДГ на 20,6% і 18,7% та тенденцією до зниження рівня глюкагону на 2,6% і 8,4% відповідно при супутніх секреторній та антисекреторній реакціях. З другого боку, гальмування діурезу, асоційоване із повільнішою евакуацією, супроводжується підвищенням рівня АДГ на 26,2% і 11,4%, глюкагону -на 17,5% і 23,0% при незакономірному підвищенні гастрину (табл. 4.29).

Таблиця 4.29

Характеристика рівнів регуляторних поліпептидів і їх змін при різних варіантах термінових діуретично-секреторних реакцій на вживання БАВН

№	Показник	n	АДГ, пМ/л			Гастрин, нг/л			Глюкагон, пМ/л			Інсулін, пМ/л		
			В	R	lgR/B	В	R	lgR/B	В	R	lgR/B	В	R	lgR/B
1.	Діуретично-секреторна	42	2,11 ±0,09	1,70 ±0,12	-0,100 ±0,030*	91 ±10	117 ±14	+0,094 ±0,038*	27,0 ±2,0	26,3 ±0,8	+0,006± 0,041	22,9 ±8,6	43,8 ±9,8	+0,344 ±0,083*
2.	Антидіуретично-антисекреторна	19	1,87 ±0,04	2,05 ±0,04	+0,047 ±0,003*	83 ±12	103 ±13	+0,075 ±0,058	21,7 ±3,3	24,5 ±0,7	+0,090 ±0,054	12,6 ±3,4	34,7 ±8,3	+0,352 ±0,139*
3.	Антидіуретично-секреторна	11	1,57 ±0,14	1,96 ±0,04	+0,101 ±0,031*	106 ±14	110 ±18	+0,004 ±0,031	22,3 ±2,6	25,2 ±1,2	+0,070 ±0,045	35,3 ±13,9	58,0 ±14,9	+0,275 ±0,105*
4.	Діуретично-антисекреторна	39	2,02 ±0,08	1,67 ±0,10	-0,090 ±0,025*	113 ±11	133 ±9	+0,085 ±0,032*	28,4 ±2,0	24,7 ±0,6	-0,038 ±0,035	12,8 ±3,8	32,7 ±6,3	+0,313 ±0,079*
		P <sub>1-2</sub>	a	b	c	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
		P <sub>1-3</sub>	b	a	c	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
		P <sub>1-4</sub>	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
		P <sub>2-3</sub>	a	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
		P <sub>2-4</sub>	ns	b	c	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
		P <sub>3-4</sub>	b	a	c	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

Наші міркування узгоджуються із відомими положеннями про активуючий вплив гастрину і гальмуючий – глюкагону і АДГ на кислото-секреторну і моторно-евакуаторну функції шлунку

(Климов П.К., Барашкова Г.М., 1991). Звертає на себе увагу односпрямований характер інсулінінкреторної реакції: рівень сироваткового інсуліну підвищується на 88-125%, незалежно від характеру змін сечо- і соковиділення (табл. 4.29).

Таблиця 4.30

Характеристика рівнів електролітів плазми і їх змін при різних варіантах термінових діуретично-секреторних реакцій на вживання БАВН

№	Показник	n	Кальцій, мМ/л			Магній, мМ/л			Фосфати, мМ/л			Хлорид, мМ/л		
			В	Р	lgR/B	В	Р	lgR/B	В	Р	lgR/B	В	Р	lgR/B
1.	Діуретично-секреторна	42	2,21 ±0,04	2,39 ±0,13	+0,026 ±0,013*	0,762 ±0,011	0,815 ±0,026	+0,026 ±0,012*	1,29 ±0,04	1,27 ±0,03	-0,001 ±0,012	109,6 ±3,0	101,8 ±2,4	-0,030 ±0,009*
2.	Антидіуретично-антисекреторна	19	2,28 ±0,10	2,25 ±0,04	-0,002 ±0,011	0,743 ±0,016	0,769 ±0,013	+0,015 ±0,009	1,22 ±0,04	1,21 ±0,03	0 ±0,015	105,1 ±2,0	99,7 ±1,7	-0,022 ±0,008*
3.	Антидіуретично-секреторна	11	2,25 ±0,02	2,23 ±0,05	-0,004 ±0,009	0,747 ±0,018	0,789 ±0,025	+0,023 ±0,013	1,12 ±0,04	1,205 ±0,03	+0,035 ±0,014*	109,6 ±4,0	103,4 ±3,2	-0,024 ±0,011*
4.	Діуретично-антисекреторна	39	2,23 ±0,05	2,50 ±0,13	+0,039 ±0,012*	0,764 ±0,014	0,764 ±0,017	-0,001 ±0,008	1,27 ±0,02	1,19 ±0,01	-0,027 ±0,007*	108,4 ±2,9	100,5 ±1,8	-0,035 ±0,008*
		P <sub>1-2</sub>	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
		P <sub>1-3</sub>	ns	ns	ns	ns	ns	ns	b	ns	ns	ns	ns	ns
		P <sub>1-4</sub>	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	a	ns	ns	ns	ns
		P <sub>2-3</sub>	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
		P <sub>2-4</sub>	ns	ns	a	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
		P <sub>3-4</sub>	ns	ns	b	ns	ns	ns	b	ns	c	ns	ns	ns

Як видно на табл. 4.30 і 4.31, активація діурезу та підвищення кислотності шлункового соку супроводжується підвищенням рівня кальціємії на 6,2% і 9,4%, зниженням фосфатемії на 1,6% і 6,0%, посиленням кальціурії на 92,3% і 123,3%, фосфатурії на 86,6% і 79,1%, що в сукупності свідчить про підвищення паратиринової активності відповідно з 0,67 до 0,82 од. (+22,7%) та з 0,70 до 0,975 од. (+39,0%). Це теж узгоджується з відомою діуретичною та кислотостимулюючою дією паратирину.

Таблиця 4.31

Характеристика рівнів екскреції електролітів з сечею і їх змін при різних варіантах термінових діуретично-секреторних реакцій на вживання БАВН

№	Показник	n	Кальцій, мМ/год			Магній, мМ/год			Фосфати, мМ/год			Хлорид, мМ/год		
			В	Р	lgR/B	В	Р	lgR/B	В	Р	lgR/B	В	Р	lgR/B
1.	Діуретично-секреторна	42	0,121 ±0,024	0,174 ±0,025	+0,284 ±0,053*	0,037 ±0,005	0,050 ±0,003	+0,232 ±0,050*	0,95 ±0,13	1,36 ±0,10	+0,271 ±0,061*	4,09 ±0,39	6,48 ±0,44	+0,280 ±0,052*
2.	Антидіуретично-антисекреторна	19	0,190 ±0,020	0,172 ±0,015	-0,055 ±0,083	0,058 ±0,007	0,043 ±0,003	-0,066 ±0,065	1,70 ±0,24	1,37 ±0,07	-0,002 ±0,053	6,62 ±0,73	5,79 ±0,57	-0,018 ±0,048
3.	Антидіуретично-секреторна	11	0,158 ±0,026	0,182 ±0,047	+0,216 ±0,102±	0,045 ±0,006	0,058 ±0,013	+0,167 ±0,078	1,16 ±0,19	1,83 ±0,53	+0,216 ±0,072*	4,85 ±0,62	7,22 ±1,47	+0,234 ±0,076*
4.	Діуретично-антисекреторна	39	0,111 ±0,015	0,217 ±0,022	+0,349 ±0,030*	0,046 ±0,004	0,066 ±0,005	+0,219 ±0,027*	1,24 ±0,14	1,98 ±0,24	+0,253 ±0,032*	5,28 ±0,43	9,45 ±0,73	+0,284 ±0,024*
		P <sub>1-2</sub>	a	ns	b	a	ns	c	b	ns	b	b	ns	c
		P <sub>1-3</sub>	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
		P <sub>1-4</sub>	ns	ns	ns	ns	a	ns	ns	a	ns	a	b	ns
		P <sub>2-3</sub>	ns	ns	a	ns	ns	ns	ns	ns	a	ns	ns	b
		P <sub>2-4</sub>	b	ns	c	ns	c	c	ns	a	c	ns	c	c
		P <sub>3-4</sub>	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

З іншого боку, антидіуретичні реакції в поєднанні із незакономірними змінами кислотності шлункового соку асоціюються із незакономірними змінами параметрів кальцієво-фосфатного обміну, а отже, і паратиринової активності. Так, секреторна реакція поєднується лише з тенденцією до підвищення паратиринової активності з 0,78 до 0,885 од. (+13,7%), а антисекреторна – до її зниження з 0,88 до 0,815 од. (-7,7%).

Зміни рівнів магнійемії та магнійурії, як правило, корелюють із такими параметрами кальцію, разом з тим рівень хлориду плазми знижується в усіх групах на 4,9÷7,7%, а хлоридурії – зростає на 71,4÷92,3%, за винятком антидіуретично-антисекреторної реакції, при якій він проявляє тенденцію до зниження. До слова, стосовно змін екскреції електролітів теж проявляється “закон початкового рівня”. Дія його проявляється також стосовно концентрації в плазмі хлориду та магнію, але не кальцію та фосфатів.

Оцінка рівнів кровоплину через шлунок, печінку та нирки (табл. 4.32) показала, що одночасне прискорення діурезу і секреції супроводжується збільшенням кровопостачання нирок, шлунка і печінки, тоді як антидіуретично-секреторна реакція асоціюється із збільшенням кровоплину лише через шлунок. При цьому ще в більшій мірі зростає кровопостачання печінки, що, мабуть, поєднується із прискоренням холерезу (Чебаненко О.І. та ін., 1997).

Таблиця 4.32

Зміни кровоплину через вісцеральні артерії при різних варіантах термінових діуретично-секреторних реакцій на вживання БАВН

№	Показник	n	a. gastrica sinistra		a. hepatica communis		a.a. renalis dextra et sinistra	
			В,л/хв	Δ%	В,л/хв	Δ%	В,л/хв	Δ%
1.	Діуретично-секреторна	8	1,14 0,07	+1,65 0,75*	1,13 0,06	+6,17 2,80*	1,125 0,03	+3,21 1,20*
2.	Антидіуретично-антисекреторна	9	1,06 0,01	0 0,10	1,08 0,02	+11,9 5,1*	1,14 0,03	-0,01 1,25
3.	Антидіуретично-секреторна	16	1,03 0,04	+6,10 2,65*	1,10 0,03	+18,7 3,9*	1,17 0,05	+0,59 0,95
4.	Діуретично-антисекреторна	7	1,52 0,07	-0,69 0,03*	1,17 0,02	+2,17 1,9	1,15 0,02	+2,51 1,15*
		P <sub>1-2</sub>	ns	a	ns	ns	ns	ns
		P <sub>1-3</sub>	ns	ns	ns	a	ns	ns
		P <sub>1-4</sub>	c	a	ns	ns	ns	ns
		P <sub>2-3</sub>	ns	a	ns	ns	ns	ns
		P <sub>2-4</sub>	c	c	b	ns	ns	ns
		P <sub>3-4</sub>	c	a	ns	c	ns	ns

Діуретично-антисекреторна реакція супроводжується ростом кровоплину через нирки в поєднанні із зниженням його через шлунок, при цьому приріст кровопостачання печінки мінімальний. Нарешті, антидіуретично-антисекреторна реакція на БАВН протікає на фоні незмінного їх кровопостачання в поєднанні із збільшенням кровоплину через печінку, а значить, і холерезу.

Таким чином, нами підтверджено наявність виявлених раніше 4 типів термінових реакцій нирок і шлунка на вживання БАВН. Вперше з'ясовано роль в розвитку того чи іншого типу реакції змін рівнів в крові АДГ, гастрину, глюкагону, інсуліну, паратирину, а також кровоплину через артерії нирок та шлунка. Виявлені закономірності лежать в руслі амбівалентно-еквілібраторної концепції дії на організм БАВН та "закону початкового рівня".

#### 4.6. Термінові ефекти біоактивної води Нафтуся на інтракардіальну гемодинаміку та їх механізми

У прелімінарному дослідженні (Попович І.Л. та ін., 1999) нами показано, що вживання водопровідної прісної води в дозі 3 мл/кг не спричиняє впродовж 1 год суттєвих закономірних змін параметрів центральної гемодинаміки. Це дало нам підстави в наступних дослідженнях обмежитися автоконтролем, оцінюючи ефекти методом прямих різниць між кінцевими та початковими величинами. Тоді ж було виявлено, що після вживання стандартної дози (3 мл/кг) Нафтусі гемодинамічна реакція проявляється вже на 20-й хв, досягає максимуму на 30-40-й хв, а надалі редукується. Тому для систематичних досліджень в якості реперної часової точки було вибрано 30-ту хв після вживання Нафтусі.

Під спостереженням знаходились 59 осіб обох статей (21 жінка віком 35-45 років, пересічно 40,5±1,4 р. та 38 мужчин віком 38-52 роки, в середньому 44,8±3,3 р.) без гіпертензії та ішемічної хвороби серця, які лікувалися у санаторії "Кришталевий палац" курорту Трускавець від хронічних запальних захворювань органів травлення та сечовиділення. В базальному періоді і через 30 хв після вживання БАВН (3 мл/кг) методом ехокардіографії реєстрували основні параметри інтракардіальної та центральної гемодинаміки

Виходячи із змін кардинальних параметрів гемодинаміки - ударного об'єму (SV), частоти ритму (f), середньодинамічного тиску (Pm), спектр зареєстрованих термінових реакцій згруповано у 5 типів (табл. 4.33). Тип А бальнеореакції, констатований у 15 осіб, характеризується збільшенням ударного об'єму у поєднанні із уповільненням ритму, що супроводжується

підвищенням індексу контрактильності (ICRP) та різноскерованими змінами загального периферійного опору судин (GPRV).

Таблиця 4.33

Зміни типуутворюючих параметрів гемодинаміки за різних типів термінових бальнеореакцій

Показник	n		ICRP, кПа/с	GPRV, кПа*с/м <sup>3</sup>	Pm, мм Hg	f, хв <sup>-1</sup>	SV, мл	CO, л/хв
Бальнеореакція	59	P	32,7±1,4	13,2±0,6	93,4±1,5	66,7±1,8	84,8±2,4	5,65±0,16
A	15	П	25,9±0,9*	13,0±0,6	90,4±3,1	70,5±1,1	79,9±1,7	5,63±0,12
		К	27,2±0,9*	12,6±0,4	90,8±2,6	67,2±1,1	86,6±1,9	5,80±0,12
		Δ%	+5,0±2,0#	-2,1±1,8	+0,9±1,4	-4,7±1,0#	+8,4±1,4#	+3,3±1,2
B	28	П	22,1±0,9*	15,0±0,5*	93,5±1,8	69,3±1,2	74,0±2,4*	5,13±0,18*
		К	22,9±0,8*	12,3±0,4	94,9±1,7	75,4±1,3*	84,6±3,1	6,36±0,25*
		Δ%	+5,7±3,0	-16,8±2,6#	+1,6±0,7	+8,9±1,4#	+14,9±3,1#	+25,6±4,4#
C	4	П	24,7±3,6*	11,8±0,8	99,0±3,1	76,3±2,5*	89,7±6,7	6,86±0,62
		К	24,3±3,6*	12,9±0,7	101,2±4,1	79,9±3,7*	79,4±3,4	6,37±0,55
		Δ%	-0,7±5,7	+9,7±1,7#	+2,1±1,1	+4,7±3,2	-10,8±2,8#	-6,9±0,8#
D	7	П	28,2±1,6*	12,1±0,4	91,2±4,6	69,8±2,3	87,1±5,6	6,05±0,37
		К	25,8±1,2*	12,7±0,5	89,5±5,1	71,1±2,2	80,6±6,1	5,70±0,42
		Δ%	-7,8±2,1#	+5,0±4,9	-2,0±1,4	+2,0±1,6	-7,3±4,5	-5,8±3,5
E	5	П	26,4±1,1*	14,4±1,4	97,3±3,1	64,6±2,1	85,7±6,0	5,56±0,48
		К	24,8±1,2*	13,8±1,6	98,8±3,8	72,5±4,0	82,0±5,5	5,99±0,62
		Δ%	-5,9±2,8#	-4,9±3,3	+1,5±1,6	+12,1±5,3#	-4,2±1,5#	+7,4±5,1

Примітки: 1. Показники, вірогідно відмінні від референтних (P), позначені \*.

2. Вірогідні прямі різниці між початковими (П) та кінцевими (К) показниками позначені #.

Тип С бальнеореакції (4 особи) характеризується, передовсім, зменшенням SV у поєднанні із збільшенням GPRV за різноскерованих змін скоротливості і частоти.

Таблиця 4.34

Зміни головних параметрів гемодинаміки за різних типів термінових бальнеореакцій

Показник	n		Pd, мм Hg	Ps, мм Hg	EDV, мл	ESV, мл	ET, мс
Бальнеореакція	59	P	80,0±1,5	120,2±2,7	128,5±7,0	43,7±4,6	252±3
A	15	П	75,6±2,6	120,0±4,1	124,8±3,0	44,9±2,0	298±4*
		К	75,9±2,0	120,7±3,9	127,8±3,3	41,2±2,1	303±3*
		Δ%	+1,0±1,8	+0,8±1,1	+2,4±1,1#	-8,0±2,5#	+1,8±1,1
B	28	П	77,9±1,7	124,6±2,2	137,0±4,0	62,8±3,2*	314±9*
		К	78,6±1,6	127,4±2,2*	149,8±5,7*	65,2±4,4*	317±7*
		Δ%	+1,1±1,0	+2,3±0,8#	+9,4±2,7#	+4,4±4,2	+1,8±1,9
C	4	П	83,8±2,4	129,5±6,8	158,0±26,2	68,5±20,0	326±25*
		К	86,8±4,4	130,0±4,3	147,8±18,6	68,3±16,1	316±26*
		Δ%	+3,4±3,3	+0,8±2,9	-4,5±6,4	+6,0±13,1	-3,0±1,8
D	7	П	76,4±4,2	120,7±5,7	131,6±8,9	44,5±4,0	288±14*
		К	73,7±4,2	121,0±7,1	124,6±10,0	44,0±4,4	299±10*
		Δ%	-3,5±1,5#	0±1,8	-5,2±4,5	-0,6±5,5	+4,3±3,2
E	5	П	80,4±2,9	131,0±4,0*	137,9±5,9	52,1±6,0	305±12*
		К	80,0±3,2	136,4±6,3*	141,3±6,7	59,3±6,9	308±10*
		Δ%	-0,6±0,6	+4,0±3,2	+2,5±1,7	+14,0±2,4#	+1,1±1,4

Як видно на табл. 4.34, приріст SV при бальнеореакції типу А зумовлений, в основному, зменшенням ESV, тоді як аналогічна зміна SV при типі В досягається приростом EDV. Зменшення SV, зареєстроване при типі С, зумовлене поєднанням зменшення EDV із збільшенням ESV, при типі D - зменшенням EDV, тоді як при типі Е - суттєвим збільшенням ESV.

Зміни ICRP, в принципі, узгоджуються із такими EF, за винятком типу D бальнеореакції. Натомість інші параметри, що застосовуються для характеристики контрактильності міокарда (ΔS і MVCf), за даних умов закономірно не змінювалися. Не було виявлено при цьому змін параметрів

меридіонального і циркулярного кінцевосистолічного внутрішньоміокардіального напруження. Позитивний інотропний ефект супроводжується збільшенням ОШВ і ПЛШ, тоді як негативний - зменшенням даних параметрів. Приріст УРС при типі А практично нівелюється уповільненням ритму, так що ХРС залишається без змін, тоді як його прискорення при типі В дає відчутне збільшення ХРС. Якщо перші два типи бальнеореакції є для серця навантажувальними, то наступні два - розвантажувальними, останній тип (Е) бальнеореакції характеризується незначним збільшенням ХРС за рахунок прискорення ритму. Досить широко вживані індекси Оріє та Кердо відображують, в основному, зміни частоти ритму (табл. 4. 35).

Таблиця 4.35

Зміни розрахункових параметрів інтракардіальної і центральної гемодинаміки за різних типів термінових бальнеореакцій

Показник	n		$\Delta S$ , %	MVCF, с	$\delta m$ , кПа	H, кПа	EF, %
Бальнеореакція	59	Р	37,0±1,7	1,17±0,05	65±4	30,0±1,5	66,0±1,0
А	15	П	37,9±1,5	1,28±0,06	57±2	28,0±1,0	64,2±0,9
		К	39,7±0,9	1,32±0,04*	56±2	27,7±0,9	67,9±1,0
		$\Delta\%$	+6,1±3,0#	+4,1±2,5	-1,7±1,9	-0,9±1,4	+5,9±1,2#
В	28	П	30,7±1,0*	0,97±0,05*	68±3	37,3±1,7*	54,6±1,6*
		К	31,5±1,4	1,00±0,06*	68±3	38,2±2,0*	57,1±1,7*
		$\Delta\%$	+2,4±4,2	+3,4±4,7	-0,5±1,2	+1,9±1,1	+5,2±2,1#
С	4	П	36,7±6,7	1,17±0,28	65±8	31,3±3,2	59,3±5,6
		К	34,4±4,4	1,14±0,23	63±7	30,9±3,3	55,7±5,3
		$\Delta\%$	-3,6±5,3	-0,4±3,7	-2,4±2,2	-1,2±2,3	-5,7±5,1
D	7	П	39,6±2,2	1,40±0,12	56±5	28,8±2,4	66,4±1,4
		К	40,6±2,5	1,38±0,12	54±5	27,7±2,6	64,9±1,1
		$\Delta\%$	+2,5±2,6	-1,1±4,1	-3,7±2,6	-3,8±2,3	-2,1±1,3
Е	5	П	35,4±3,5	1,15±0,09	62±3	31,5±1,7	62,3±4,1
		К	35,1±2,6	1,13±0,05	64±5	32,6±2,7	58,3±4,0
		$\Delta\%$	+0,2±3,2	-1,1±3,3	+2,5±4,3	+3,1±3,9	-6,4±1,1#

Продовження таблиці 4.35

Показник	n		ОШВ, мл/с	ПЛШ, Вт	УРС, кДж	ХРС, кДж/хв	Ю, од	ІК
Бальнеореакція	59	Р	330±13	4,20±0,16	1,11±0,04	74,2±2,9	84±2	-16,7±1,0
А	15	П	269±6*	3,23±0,13*	1,01±0,04	71,1±2,7	85±3	-4,9±4,1*
		К	286±7*	3,47±0,14*	1,11±0,05	73,9±2,9	81±2	-10,4±3,4
		$\Delta\%$	+6,6±1,6#	+7,5±1,9#	+9,3±1,7#	+4,2±1,8#	-3,9±1,8#	-5,5±1,7#
В	28	П	240±8*	2,99±0,12*	0,97±0,04*	67,6±3,0	87±3	-10,2±2,1*
		К	268±9*	3,40±0,14*	1,13±0,05	85,4±4,4*	96±3*	-3,5±2,0*
		$\Delta\%$	+13,1±3,2#	+15,3±3,6#	+17,0±3,6#	+27,9±4,9#	+11,5±1,9#	+6,7±1,4#
С	4	П	276±10*	3,65±0,22	1,25±0,12	95,6±10,7	99±6*	-8,6±4,4
		К	254±13*	3,43±0,24*	1,13±0,09	91,1±10,9	104±8*	-7,5±4,1*
		$\Delta\%$	-8,0±3,1#	-6,2±2,4#	-9,1±1,8#	-5,0±1,2#	+5,5±4,0	+1,1±2,2
D	7	П	305±23	3,75±0,40	1,13±0,12	78,5±8,4	84±5	-6,8±6,9
		К	268±15*	3,24±0,33*	1,03±0,12	72,8±8,9	86±5	-1,3±7,5*
		$\Delta\%$	-10,3±5,8	-12,2±5,7#	-9,1±4,6	-7,7±3,6#	+1,9±2,3	+5,5±3,5
Е	5	П	281±13*	3,64±0,21	1,17±0,11	76,2±8,0	85±5	-19,2±3,5
		К	266±12*	3,51±0,26	1,14±0,11	83,5±10,5	99±9	-8,7±6,5
		$\Delta\%$	-5,1±2,4#	-3,6±3,5	-2,6±2,9	+9,3±6,8#	+17,0±8,4#	+10,5±4,6#

Примітка. Для індексу Кердо приведені абсолютні різниці

В цілому, характер змін зареєстрованих параметрів вписується у амбівалентно-еквілібраторну концепцію механізму дії бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець на організм.

Таблиця 4.36

Зміни показників вегетативної і гуморальної регуляції гемодинаміки

Показник	n		АМо, %	$\Delta X$ , мс	Са, мМ/л	Mg, мМ/л	Са/Mg
Бальнеореакція	59	Р	20,0±1,4	111±10	2,55±0,09	0,85±0,02	3,00±0,17
А	15	П	19,6±1,6	134±13	2,36±0,11	0,74±0,01*	3,17±0,16
		К	22,7±2,3	119±15	2,54±0,16	0,73±0,01*	3,52±0,26
		$\Delta\%$	+16,2±7,2#	-12,5±6,1#	+8,6±4,2#	-2,0±1,5	+12,3±6,0#
В	28	П	15,5±1,1*	170±10*	2,24±0,06*	0,79±0,01*	2,86±0,09
		К	17,2±1,3	156±10*	2,42±0,11	0,76±0,01*	3,25±0,20
		$\Delta\%$	+16,8±7,6#	-4,6±5,8	+7,8±2,9#	-3,8±1,5#	+12,9±3,8#
С	4	П	20,4±7,5	155±36	2,57±0,34	0,79±0,02*	3,25±0,50
		К	21,5±9,8	171±33	2,54±0,36	0,81±0,05	3,18±0,54
		$\Delta\%$	+2,0±8,2	+18,6±9,2#	-1,3±2,6	+2,5±3,3	-2,6±5,6
D	7	П	23,8±5,4	131±25	2,81±0,38	0,76±0,01*	3,38±0,30
		К	18,2±3,7	155±26	2,62±0,36	0,78±0,02*	3,03±0,23
		$\Delta\%$	-19,2±5,9#	+22,8±11,0#	-6,4±4,0	+3,2±2,3	-9,3±3,6#
Е	5	П	18,8±2,4	138±21	2,22±0,03*	0,70±0,02*	3,16±0,11
		К	16,7±2,1	155±20	2,24±0,03*	0,83±0,05	2,74±0,15
		$\Delta\%$	-9,8±5,9	+16,5±8,0#	+1,2±2,4	+17,4±4,8#	-13,6±2,2#

Як видно на табл. 4.36, брадикардіо-гіперкінетична бальнеореакція спричинена посиленням адренергічних регуляторних впливів на серце за відсутності суттєвих змін - холінергічних, натомість тахікардіо-гіперкінетична - супроводжується поєднанням підвищення симпатичного тону із зниженням - вагусного. Зміни вмісту в плазмі Са та Mg при обох позитивноінотропних типах, в принципі, аналогічні. Негативноінотропний характер змін супроводжується ослабленням симпатичних впливів з реципрокним посиленням - вагусних та зниженням Са/Mg-коефіцієнта плазми.

З метою природної класифікації, яка адекватніше відображує сутність явищ, ця ж сукупність індивідуальних термінових реакцій була піддана кластерному аналізу. Параметри кластеризації приведені у табл. 4.37.

Видно, що максимальна доля дисперсії між кластерами-реакціями пояснюється терміновими реакціями на вживання Нафтусі загального периферійного опору судин; іншими словами, саме зміни GPRV роблять найбільший вклад у розподіл виявленого розмаїття термінових бальнеореакцій на кластери. Дещо менший кластероутворюючий вклад належить змінам ударного об'єму, значно менший, але суттєвий - реакціям на Нафтусю кінцеводіастолічного об'єму, частоти ритму та ICRP, при цьому вклади змін часу вигнання і середньодинамічного тиску мізерні.

Таблиця 4.37

Дисперсійний аналіз кластероутворюючих параметрів-змінних (n=58; k=4)

№	Змінна	$S^2_B$	$S^2_W$	$\eta^2$	F	p
1	GPRB	9853	1726	0,851	102,8	<10 <sup>-6</sup>
2	SV	11157	2654	0,808	75,7	<10 <sup>-6</sup>
3	EDV	4386	4396	0,499	18,0	<10 <sup>-6</sup>
4	f	1995	2407	0,453	14,9	<10 <sup>-6</sup>
5	ICRP	2911	6807	0,300	7,7	0,0002
6	ET	205	2707	0,070	1,4	0,265
7	Pm	43	1004	0,041	0,8	0,516

Евклідові віддалі між респективним центром і окремими випадками в I кластері знаходяться в інтервалі 1,4÷13,0; в II - 6,5÷14,0; в III - 8,2÷19,9; в IV - 1,7÷8,8, тоді як між центрами кластерів - відповідно 16,9 (I-II); 21,4 (I-III); 7,3 (I-IV); 37,6 (II-III); 11,6 (II-IV) і 27,6 (III-IV), тобто кластеризація проведена коректно.

Констатовано (табл. 4.38), що найчастіше (41,4% випадків, IV кластер) головні кластероутворюючі параметри суттєво не змінюються. Зокрема, GPRV (рис. 4.19) залишається на рівні 91,3% і 90,5% належного до і через 30 хв після вживання Нафтусі; ударний об'єм (рис. 4.20) - 95% і 99%; кінцеводіастолічний об'єм (рис. 4.21) - 100% і 102%; частота ритму (рис. 4.22) - 105% і 103%; ICRP (рис. 4.23) - 77% і 79%; час вигнання (рис. 4.24) - 118% і 119% відповідно. Це ж

стосується й інших параметрів центральної гемодинаміки: серцевого викиду (рис. 4.25) - 113% і 115%; середньодинамічного тиску (рис. 4.26) - 97% і 98%; кінцевосistolічного об'єму - 109% і 109%.

Дещо рідше (39,6% випадків, I кластер) має місце незначне, але вірогідне підвищення зниженої контрактильної активності (від 72% до 75%). Це досягається за рахунок підвищення до норми ударного об'єму (від 90,5% до 101%), при цьому в більшій мірі, ніж збільшується кінцеводіастолічний об'єм.

Таблиця 4.38

Зміни кластероутворюючих параметрів за різних кластерів термінових бальнеореакцій

Показник	n		GPRV, кПа*с/м <sup>3</sup>	SV, мл	EDV, мл	f, хв <sup>-1</sup>	ICRP, кПа/с	ET, мс
Кластер-реакція	58	P	13,2±0,6	85±2	129±7	66,7±1,8	32,7±1,4	252±3
Перший	23	П	14,4±0,5	77±3*	138±4	70,0±1,2	23,6±0,8*	301±6*
		К	12,2±0,4	86±3	146±5	75,1±1,7*	24,6±0,8*	308±6*
		Δ%	-14,9±0,7#	+11,2±1,3#	+5,8±0,9#	+7,3±1,7#	+4,4±1,9#	+2,3±1,5
Другий	7	П	12,4±0,7	89±5	144±16	71,4±2,7	28,1±1,9	295±11*
		К	14,0±1,0	74±5	131±13	76,5±2,7*	25,5±1,8*	290±7*
		Δ%	+13,2±5,1#	-17,6±2,7#	-8,0±5,1	+7,4±2,4#	-8,9±4,2#	-0,8±5,0
Третій	4	П	17,8±1,5*	65±6*	133±12	67,0±3,8	19,8±4,1*	328±10*
		К	10,5±1,5	95±9	177±28	79,3±2,3*	23,1±3,1*	311±9*
		Δ%	-40,5±1,3#	+46,5±7,8#	+32,4±14,6#	+18,9±3,4#	+16,7±7,9#	-5,0±4,2
Четвертий	24	П	12,9±0,4	81±2	129±3	70,0±1,1	25,3±0,7*	299±5*
		К	12,8±0,4	84±2	132±3	68,9±1,0	25,7±0,7*	302±4*
		Δ%	-0,3±0,8	+3,7±1,1#	2,0±0,8#	-1,7±1,0	+1,8±1,5	+1,3±0,8

Продовження таблиці 4.38

Показник	n		CO, л/хв	Pm, мм Hg	Pd, мм Hg	Ps, мм Hg	ESV, мл
Кластер-реакція	58	P	5,65±0,16	93,4±1,5	80,0±1,5	120,2±2,7	44±5
Перший	23	П	5,39±0,17	94,8±1,9	78,8±1,7	127,0±2,6	61±3*
		К	6,42±0,23*	95,8±1,9	79,0±1,6	129,4±2,8*	60±3
		Δ%	+19,0±1,3#	+1,1±0,9	+0,6±1,1	+2,0±1,1	-0,7±2,8
Другий	7	П	6,39±0,45	96,8±3,5	80,7±3,2	129,0±4,8	55±12
		К	5,67±0,49	96,2±4,7	80,6±4,6	127,4±5,5	57±11
		Δ%	-11,4±4,1#	-0,9±2,0	-0,5±2,9	-1,3±0,9	+4,0±10,0
Третій	4	П	4,36±0,48*	94,2±5,8	80,0±5,4	122,5±6,6	69±14
		К	7,53±0,84	97,1±6,7	81,3±6,5	128,8±7,4	82±24
		Δ%	+73,6±6,7#	+3,0±1,7	+1,4±3,0	+5,1±1,9#	+19,5±8,8#
Четвертий	24	П	5,65±0,16	90,0±2,2	75,3±2,0	119,6±2,9	48±2
		К	5,74±0,16	91,0±2,0	75,7±1,7	121,5±2,8	48±3
		Δ%	+1,7±0,8	+1,3±0,8	+1,0±1,1	+1,7±0,8	-1,4±2,3

Продовження таблиці 4.38

Показник	n		GPRV	CO	ET	Pm
Кластер-реакція	58	H	93÷107	93÷107	93÷107	93÷107
Перший	23	П	113,1±5,2*	92,4±3,5*	119,0±2,2*	101,1±2,1
		К	96,3±4,6	109,9±4,2*	124,5±2,4*	102,1±2,1
		Δ%	-16,8±1,0#	+17,5±1,4#	+5,5±1,7#	+1,0±0,9
Другий	7	П	86,3±7,5	123,2±7,4*	117,7±5,5*	103,4±3,9
		К	97,4±8,6	108,5±6,8	118,3±3,1*	102,8±5,1
		Δ%	+11,1±3,9#	-14,8±5,7#	+0,6±16,7	-0,7±2,0
Третій	4	П	161,0±16,2*	64,2±7,2*	127,5±3,3*	100,4±6,2
		К	95,3±8,1	110,4±9,8	128,7±4,4*	103,5±7,1
		Δ%	-65,7±8,4#	+46,2±3,5#	+1,2±4,7	+3,1±1,8
Четвертий	24	П	91,3±6,0	113,2±5,1*	118,2±2,0*	96,8±2,3
		К	90,5±5,7	114,8±4,9	118,8±1,8*	97,9±2,0
		Δ%	-0,8±0,7	+1,6±0,9	+0,6±0,9	+1,0±0,7

Примітка. Приведені абсолютні прямі різниці.

Рис. 4.19. Варіанти термінових реакцій на вживання "Нафтусі" загального периферійного опору

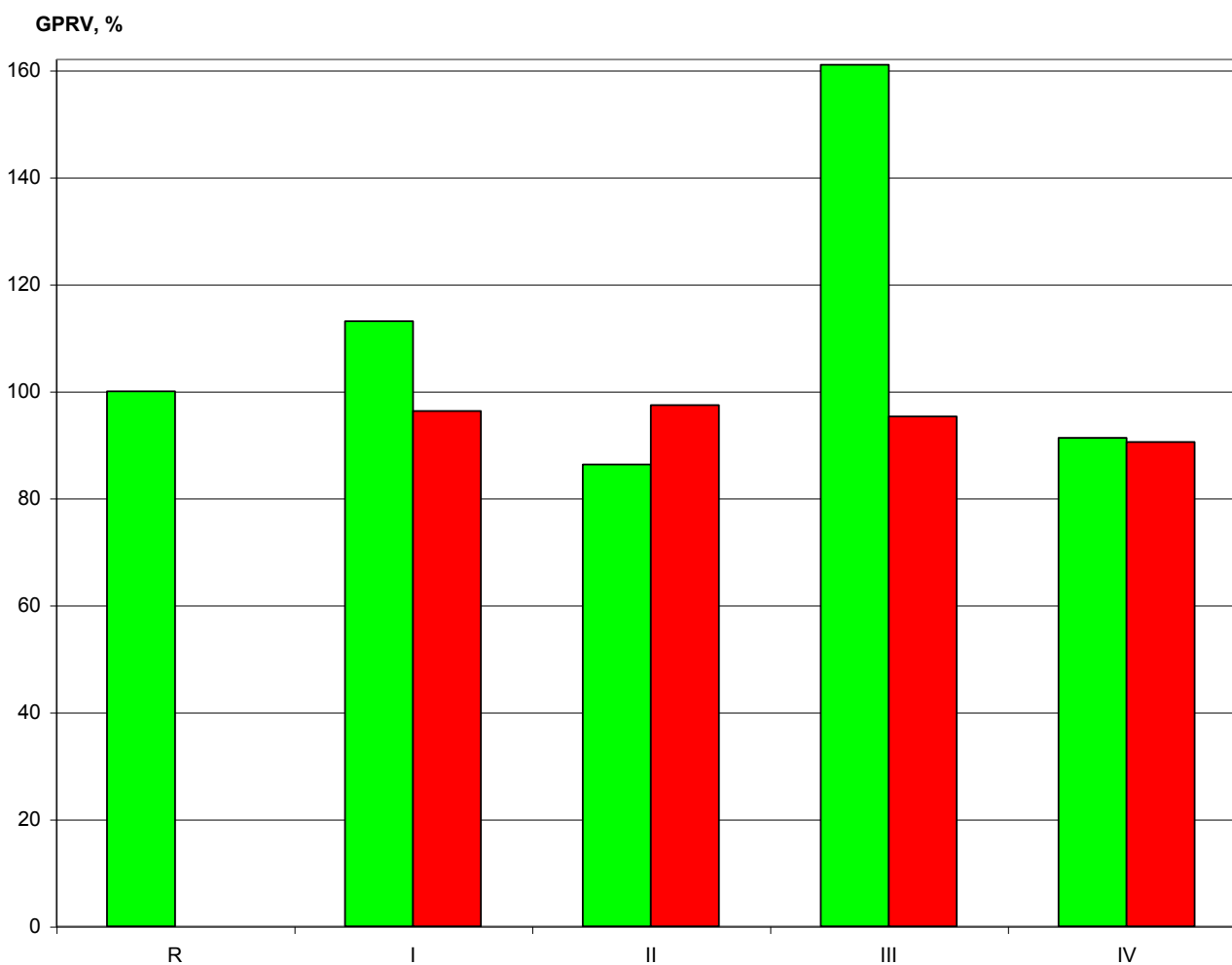
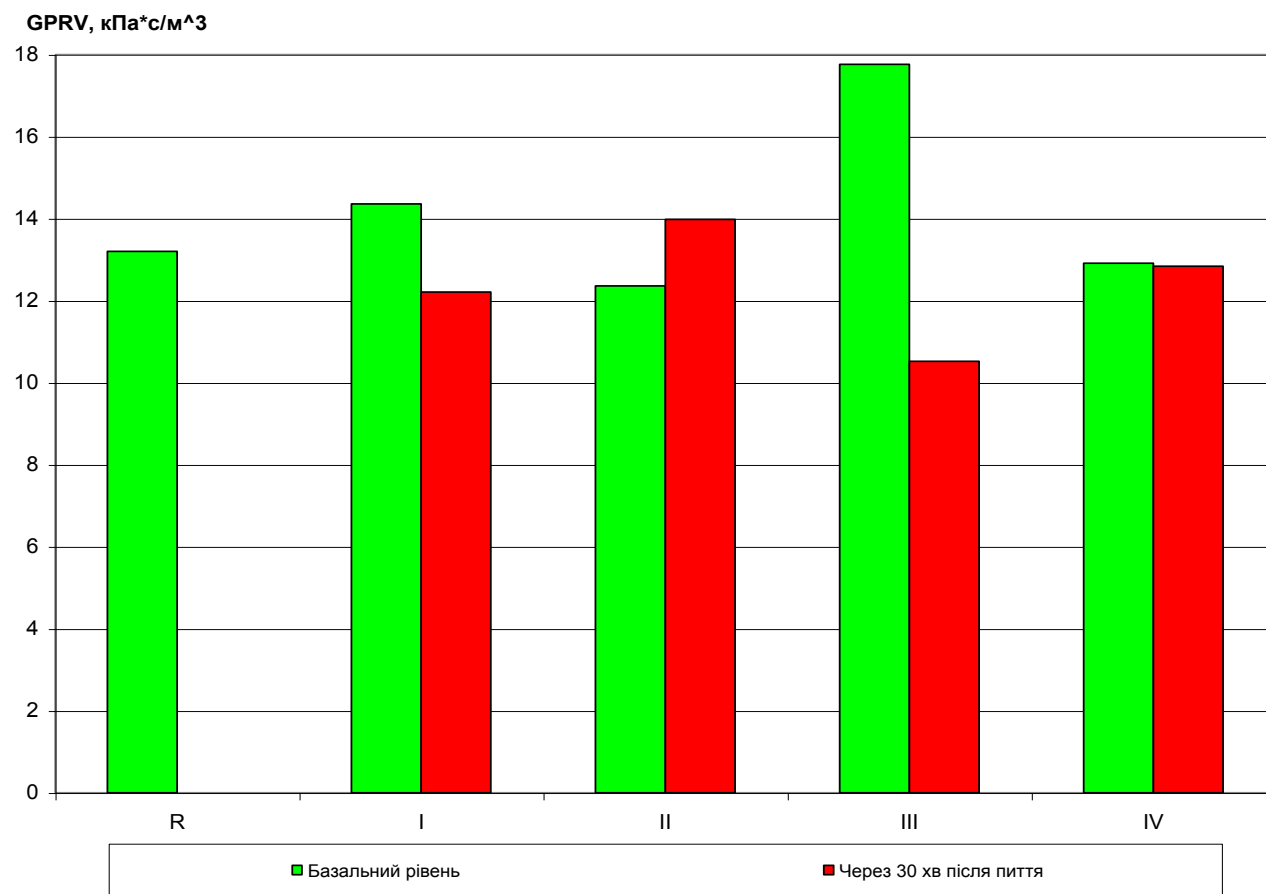




Рис. 4.20. Варіанти термінових реакцій на вживання "Нафтусі" поштовхового об'єму лівого шлуночка

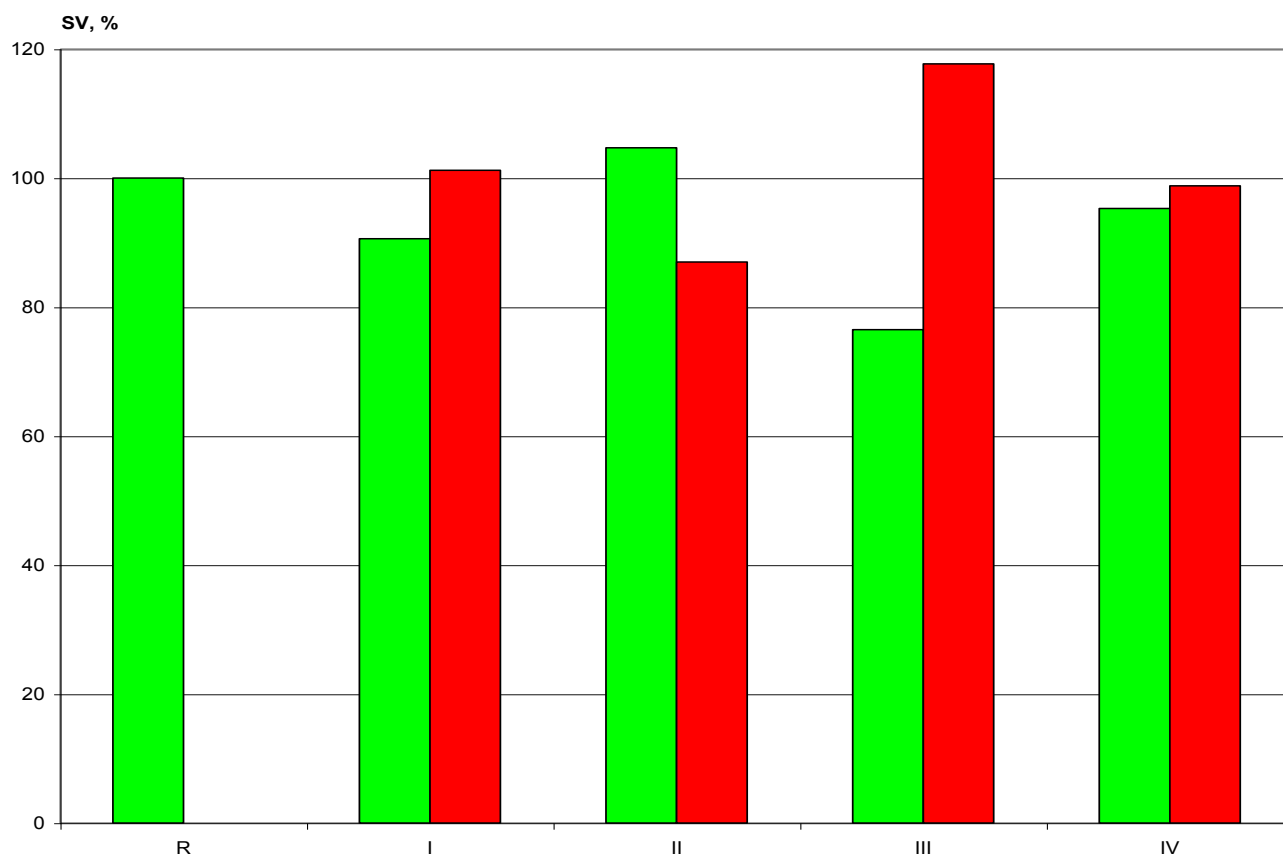
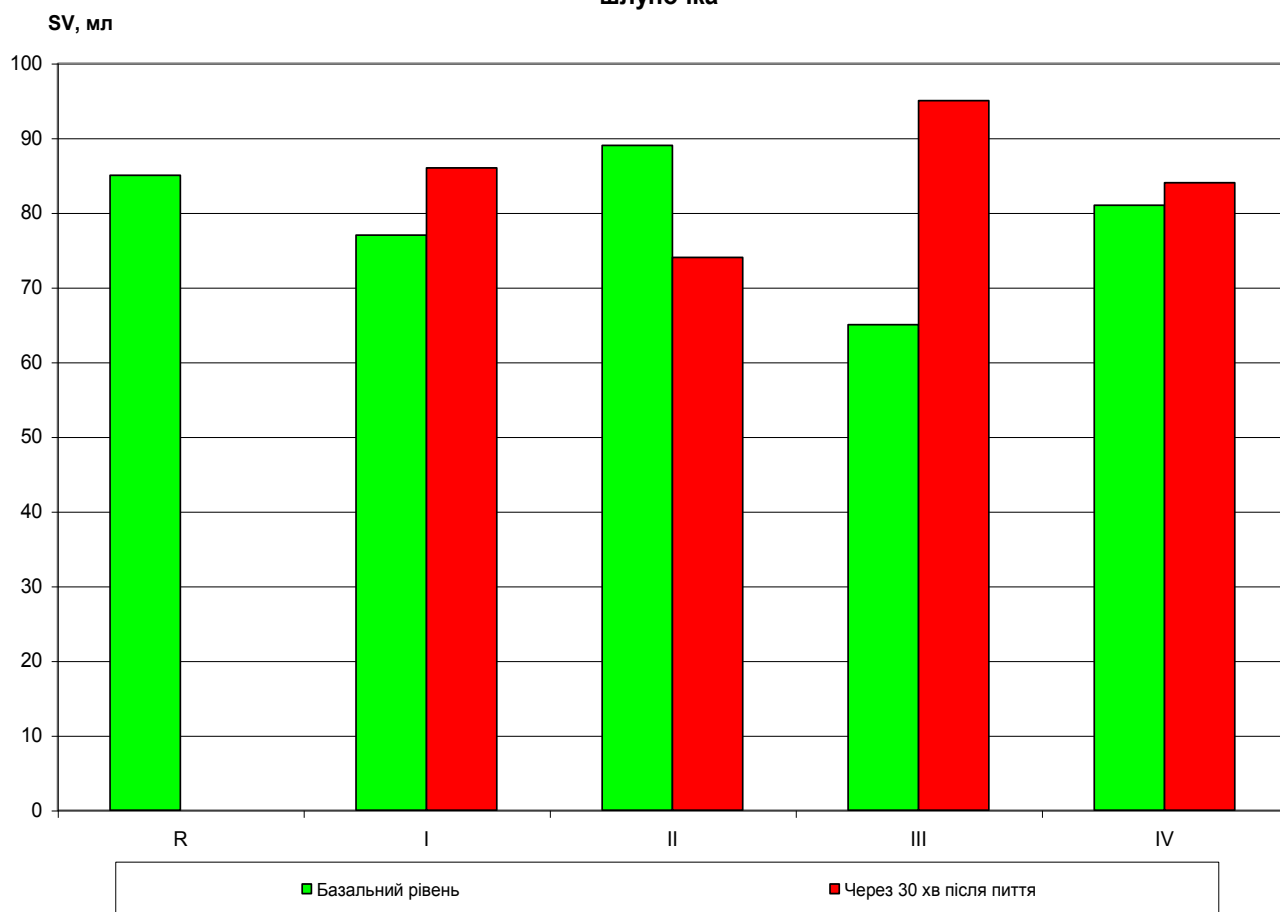


Рис. 4.21. Варіанти термінових реакцій на вживання "Нафтусі" кінцеводіастолічного об'єму лівого шлуночка

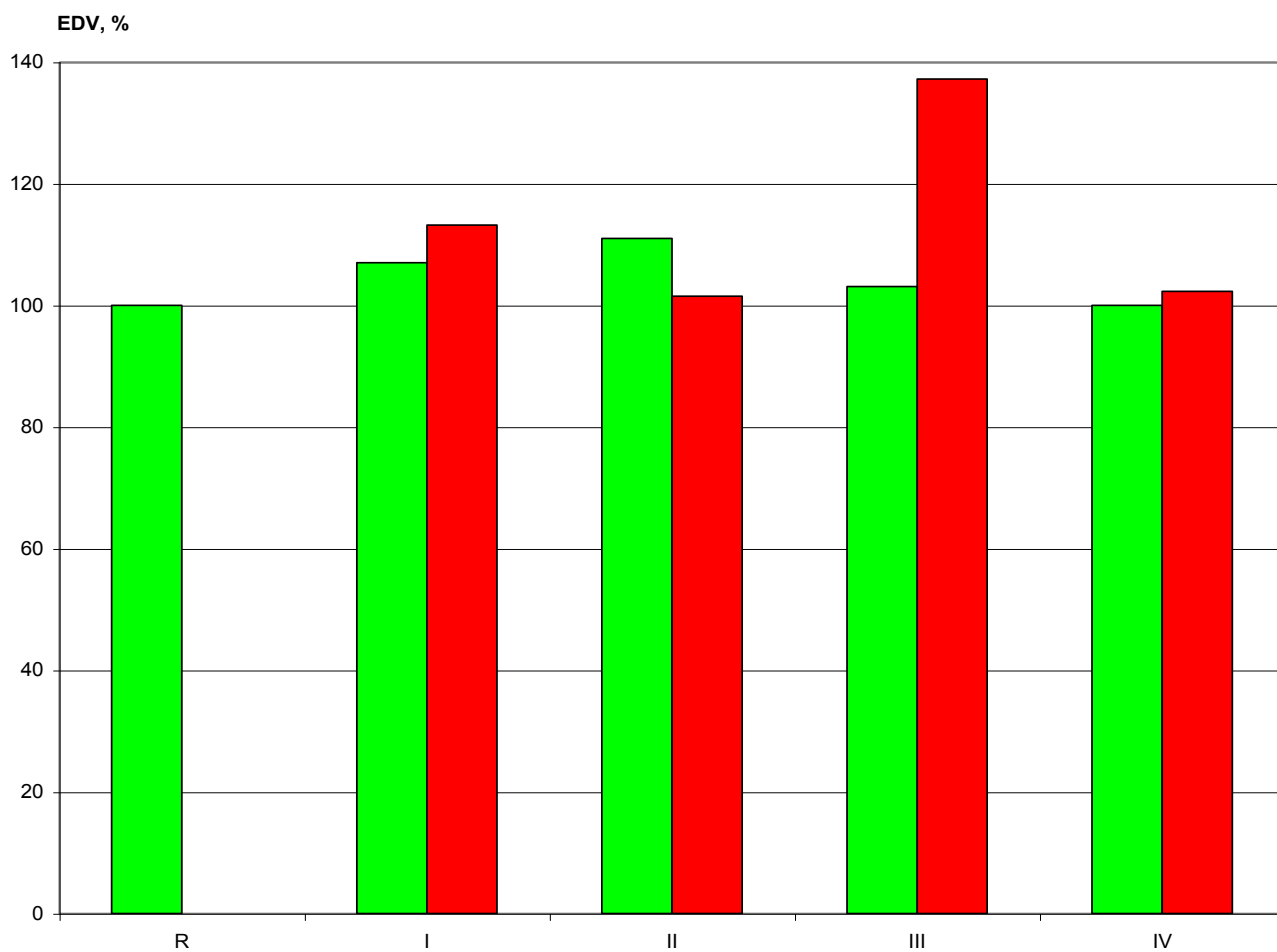
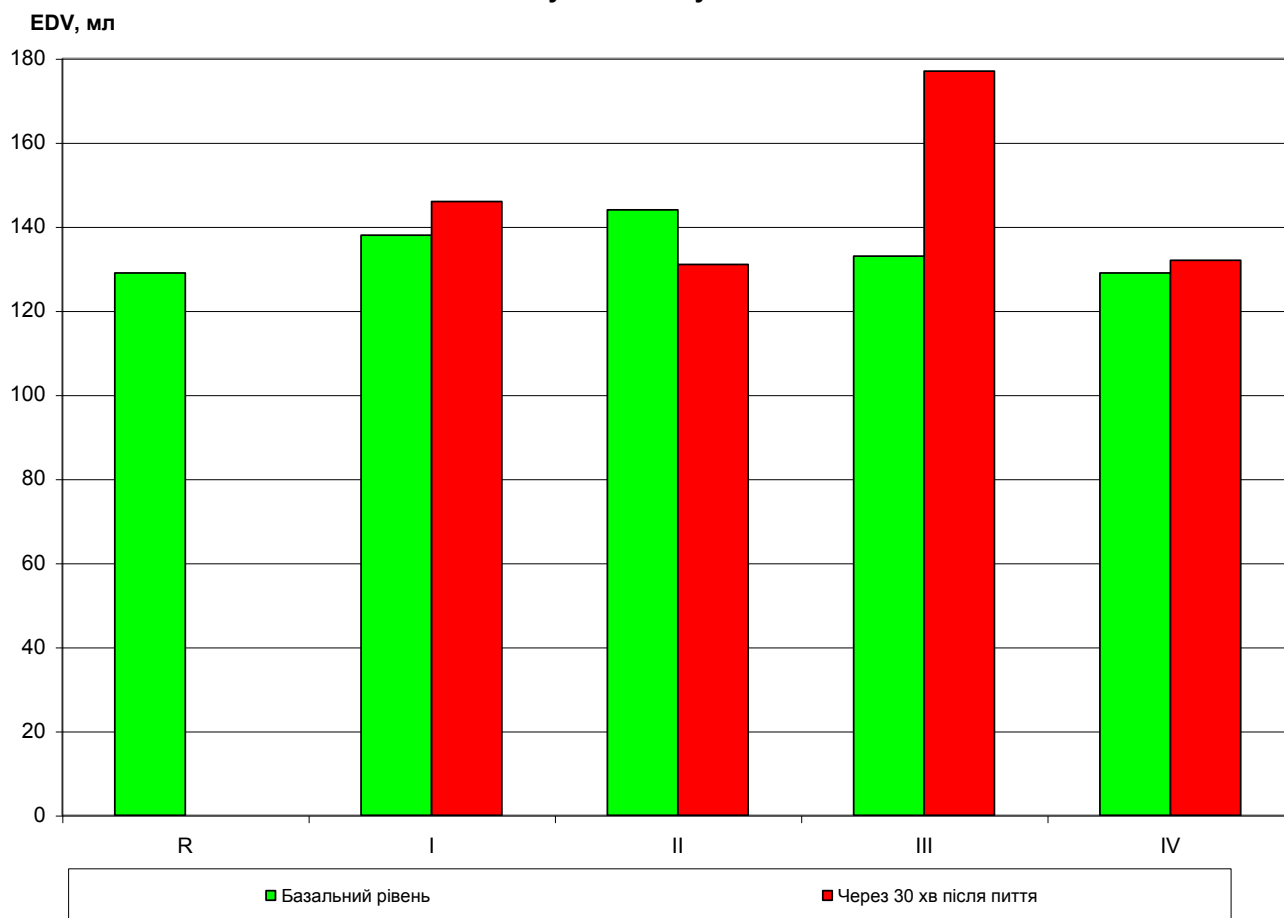


Рис. 4.22. Варіанти термінових реакцій на вживання "Нафтусі" частоти серцевого ритму

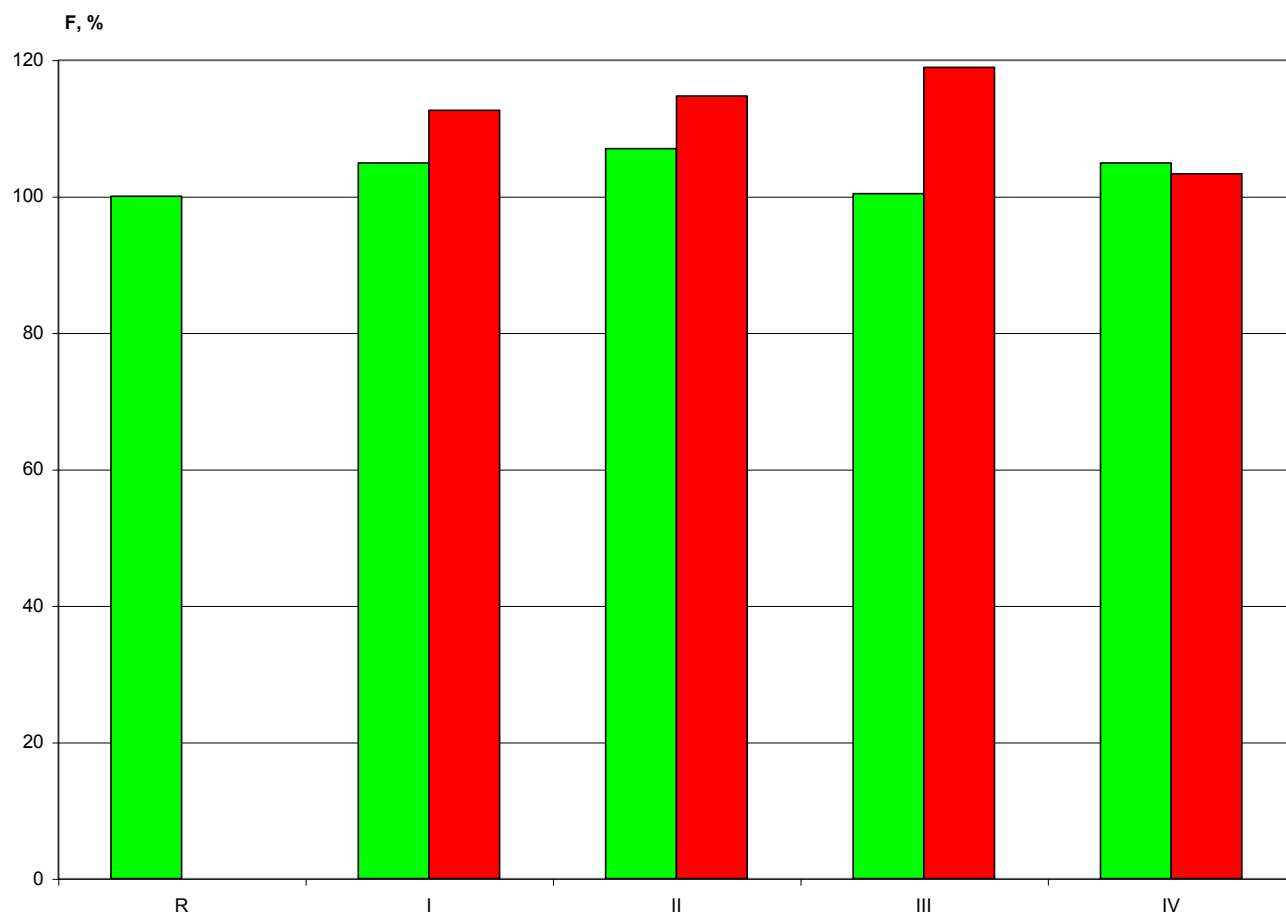
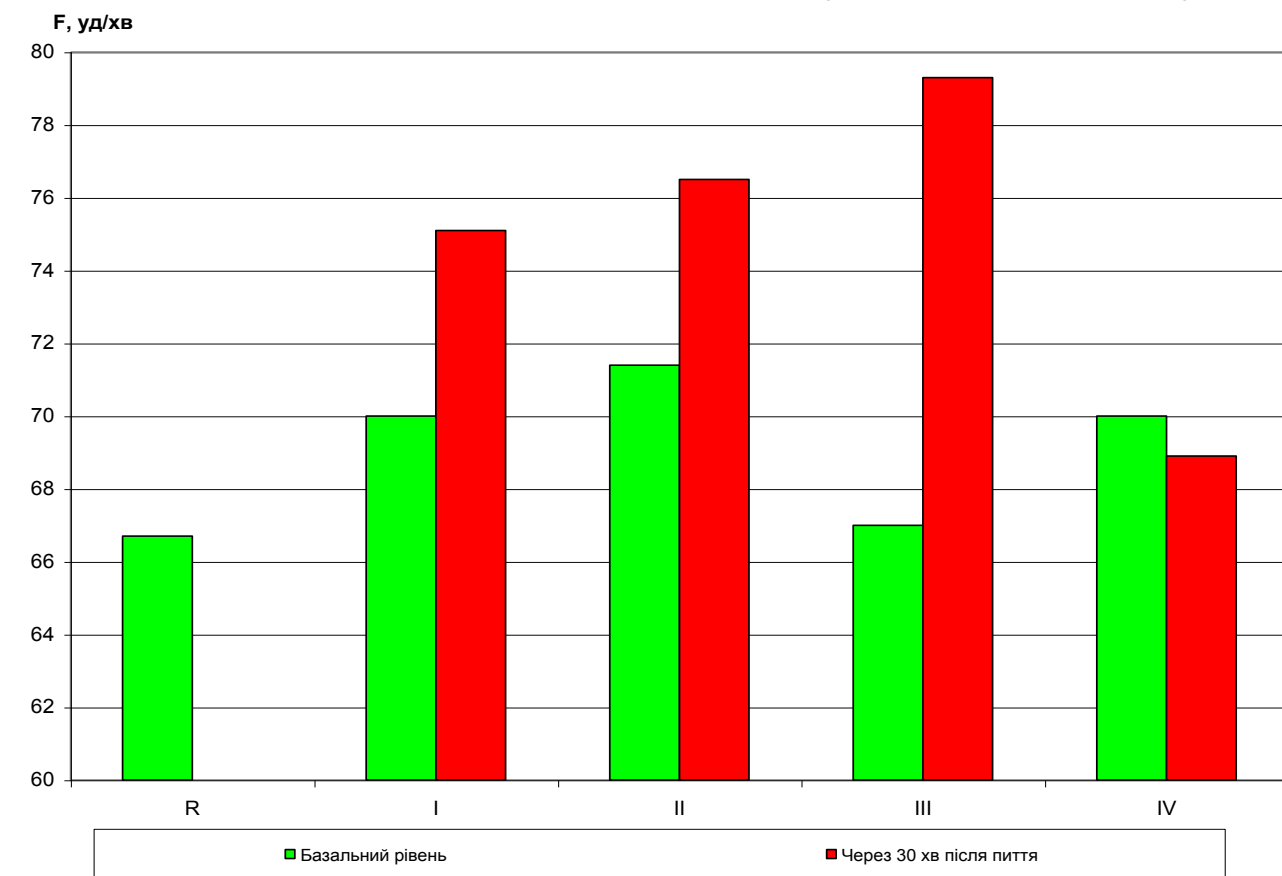


Рис. 4.23. Варіанти термінових реакцій на вживання "Нафтусі" індексу контрактильної активності міокарда

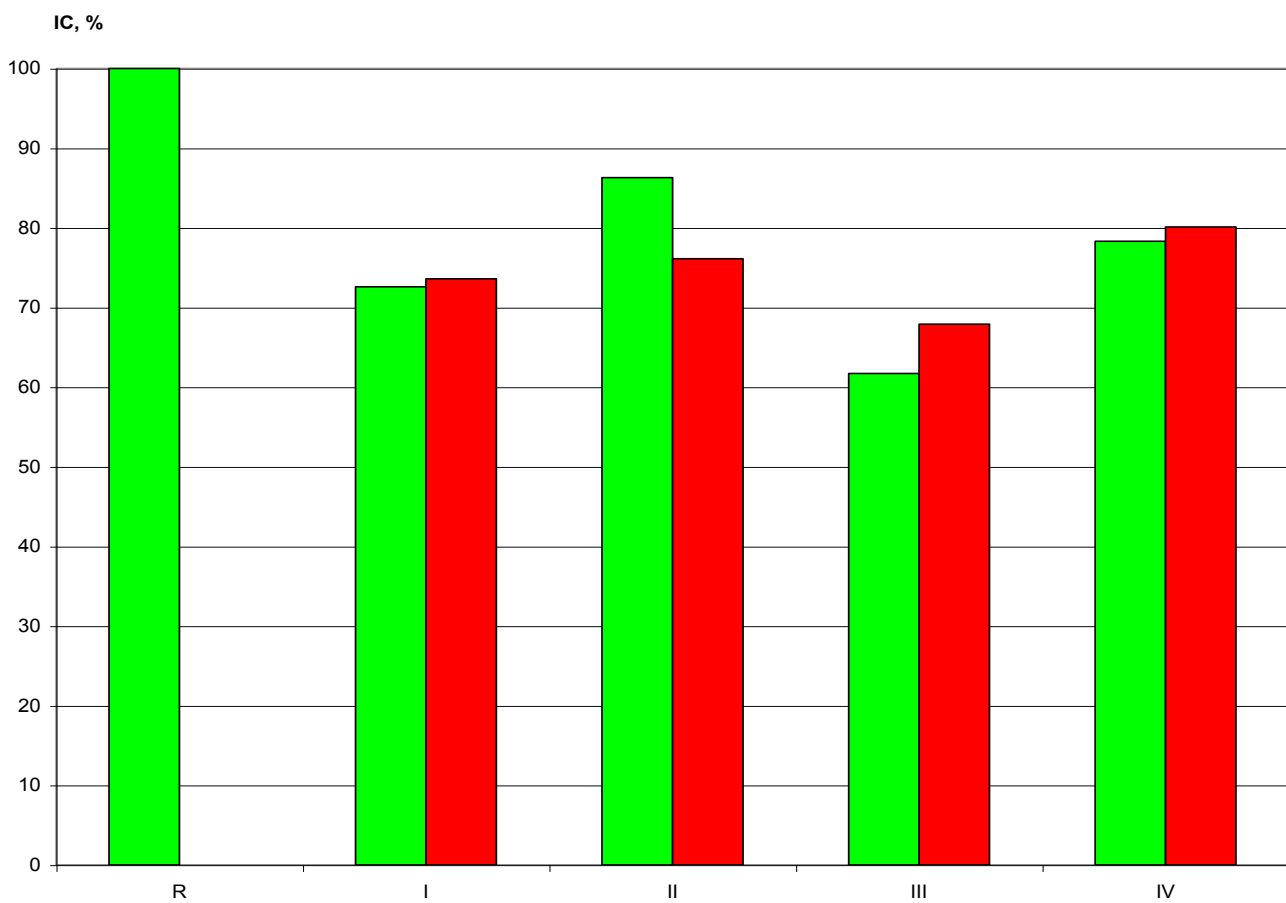
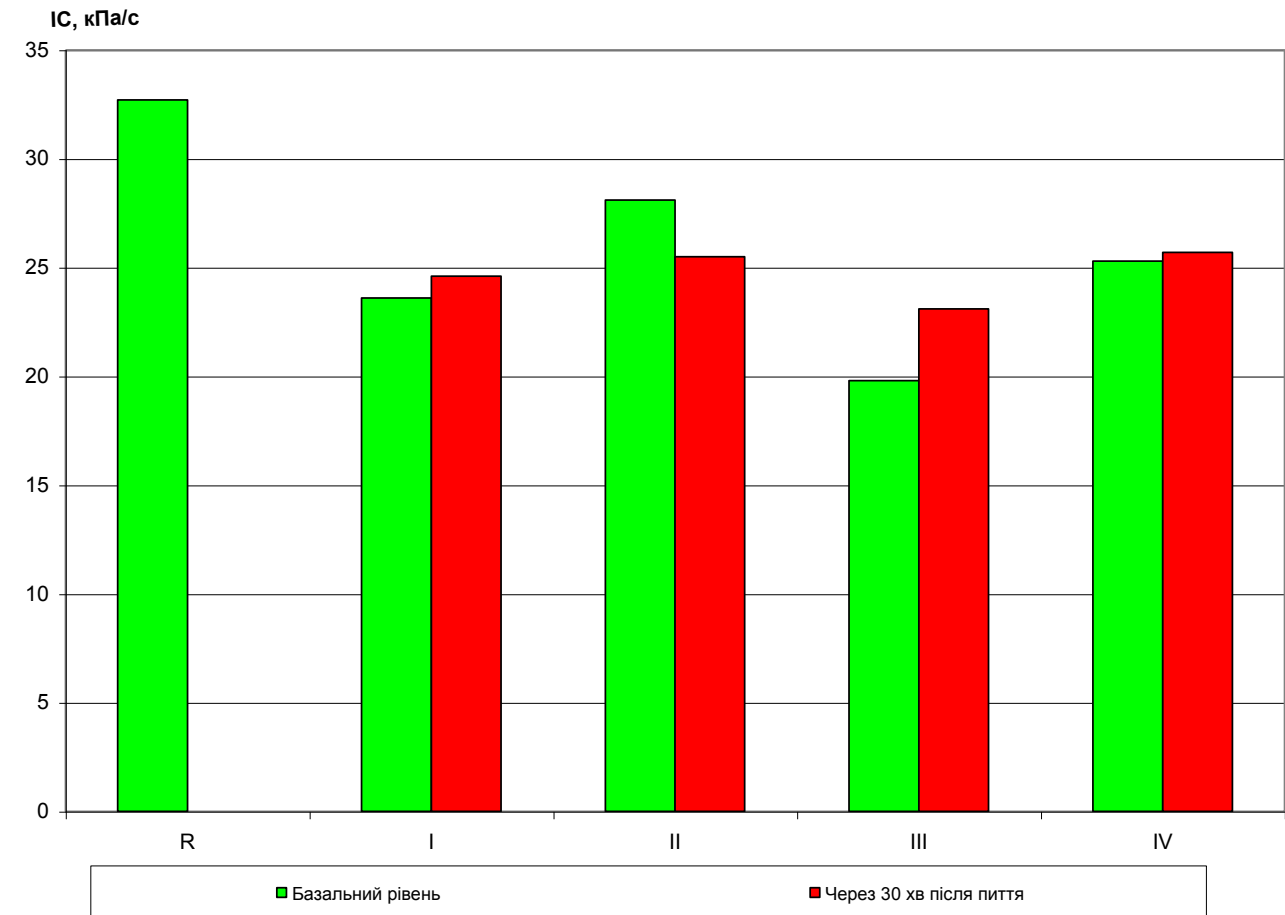


Рис. 4.24. Варіанти термінових реакцій на вживання "Нафтусі" часу вигнання

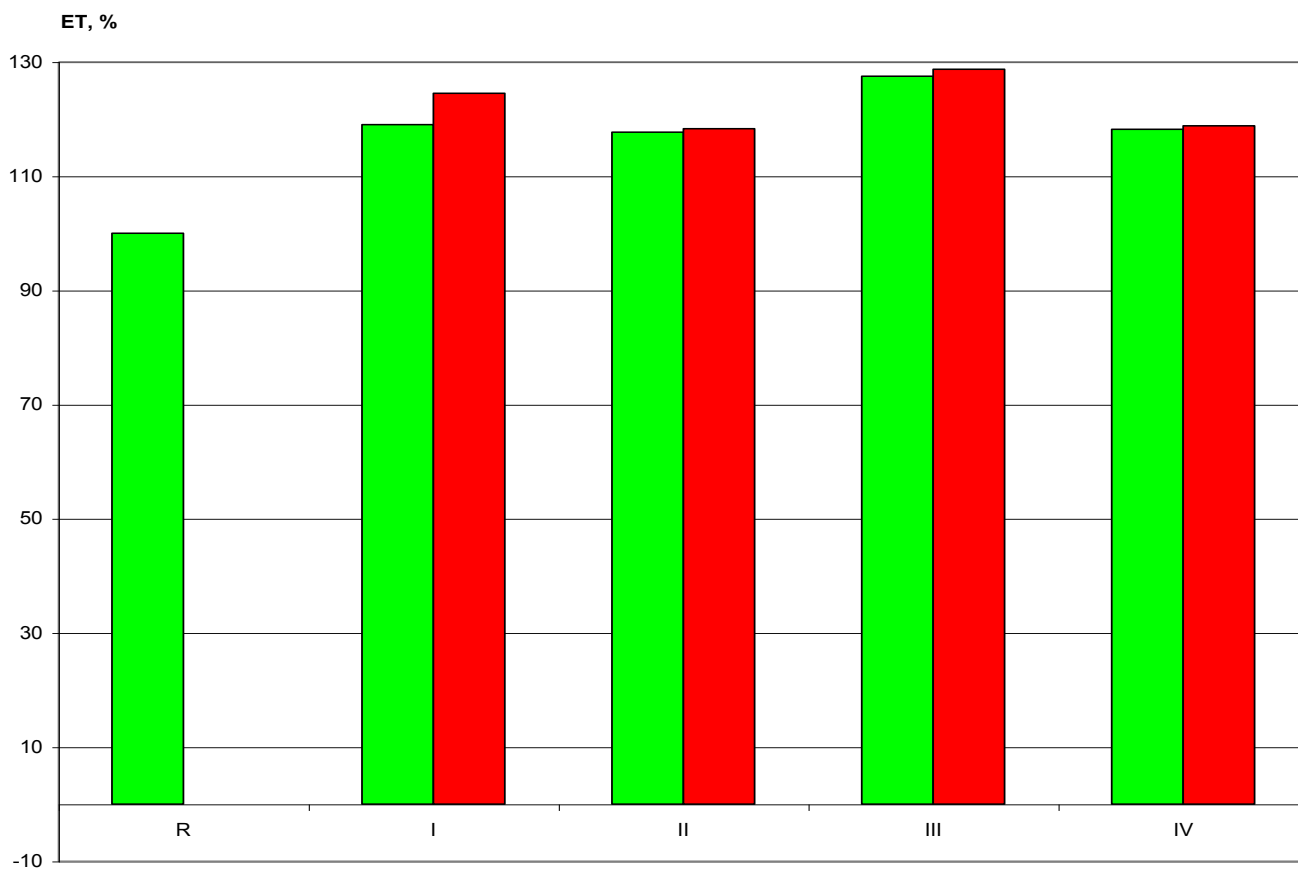
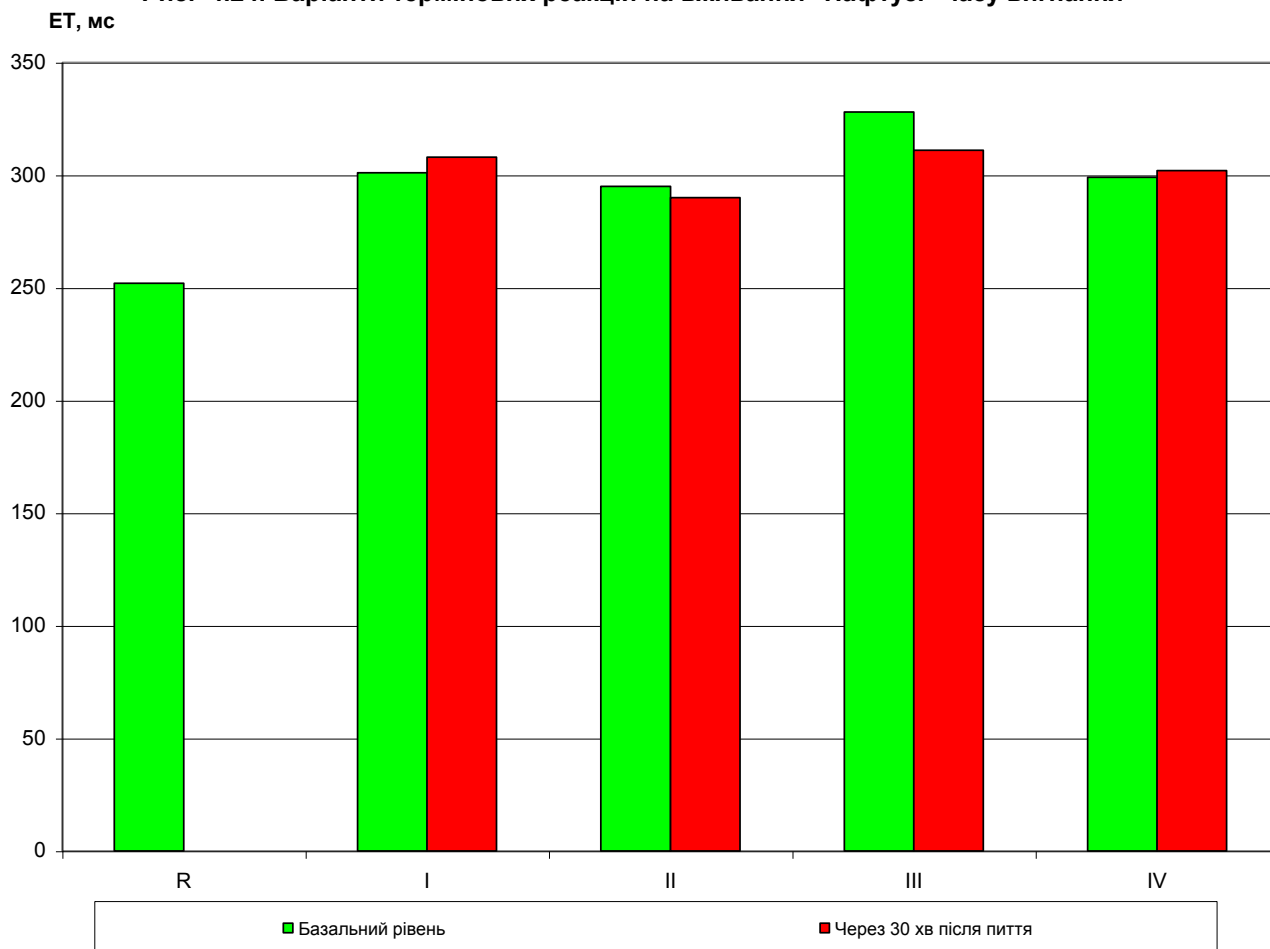
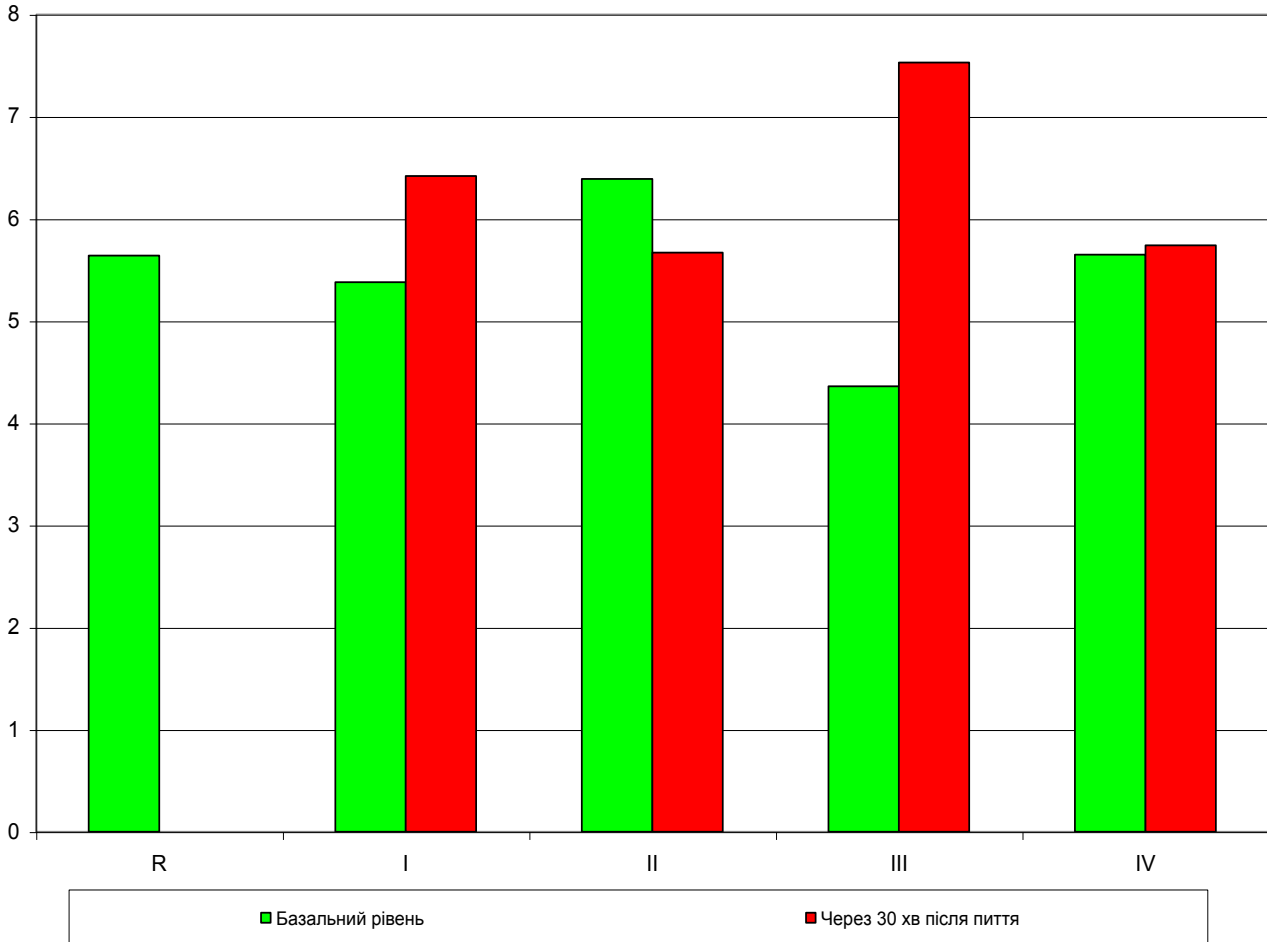


Рис. 4.25. Варіанти термінових реакцій на вживання "Нафтусі" хвилинного об'єму крові

CO, л/хв



CO, %

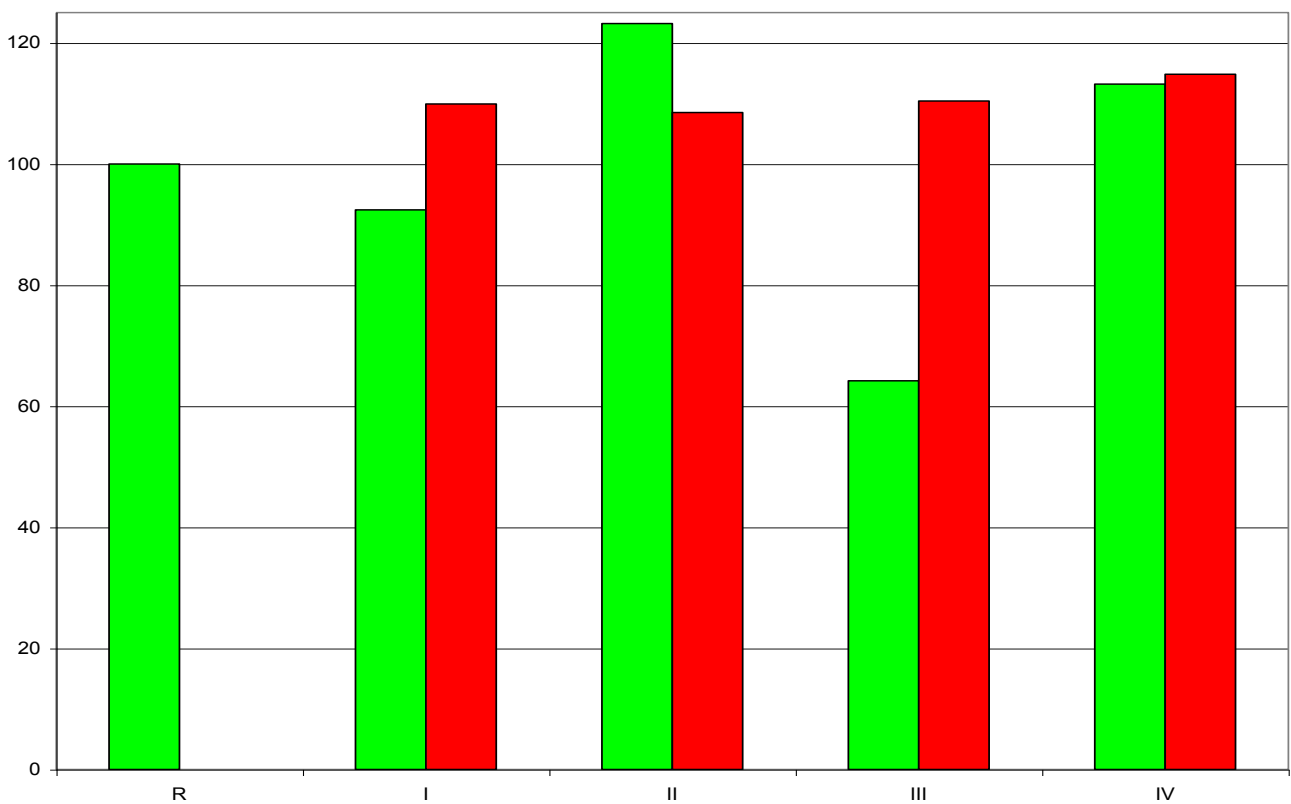
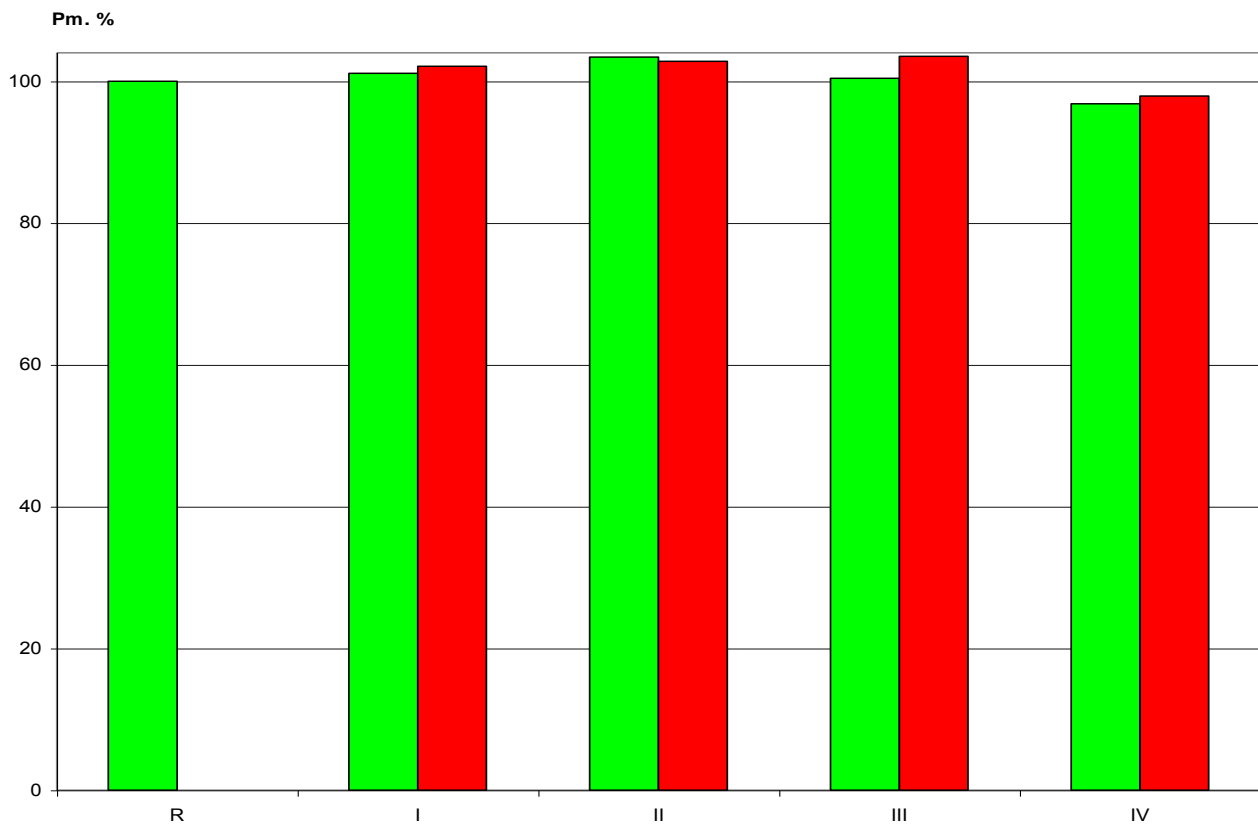
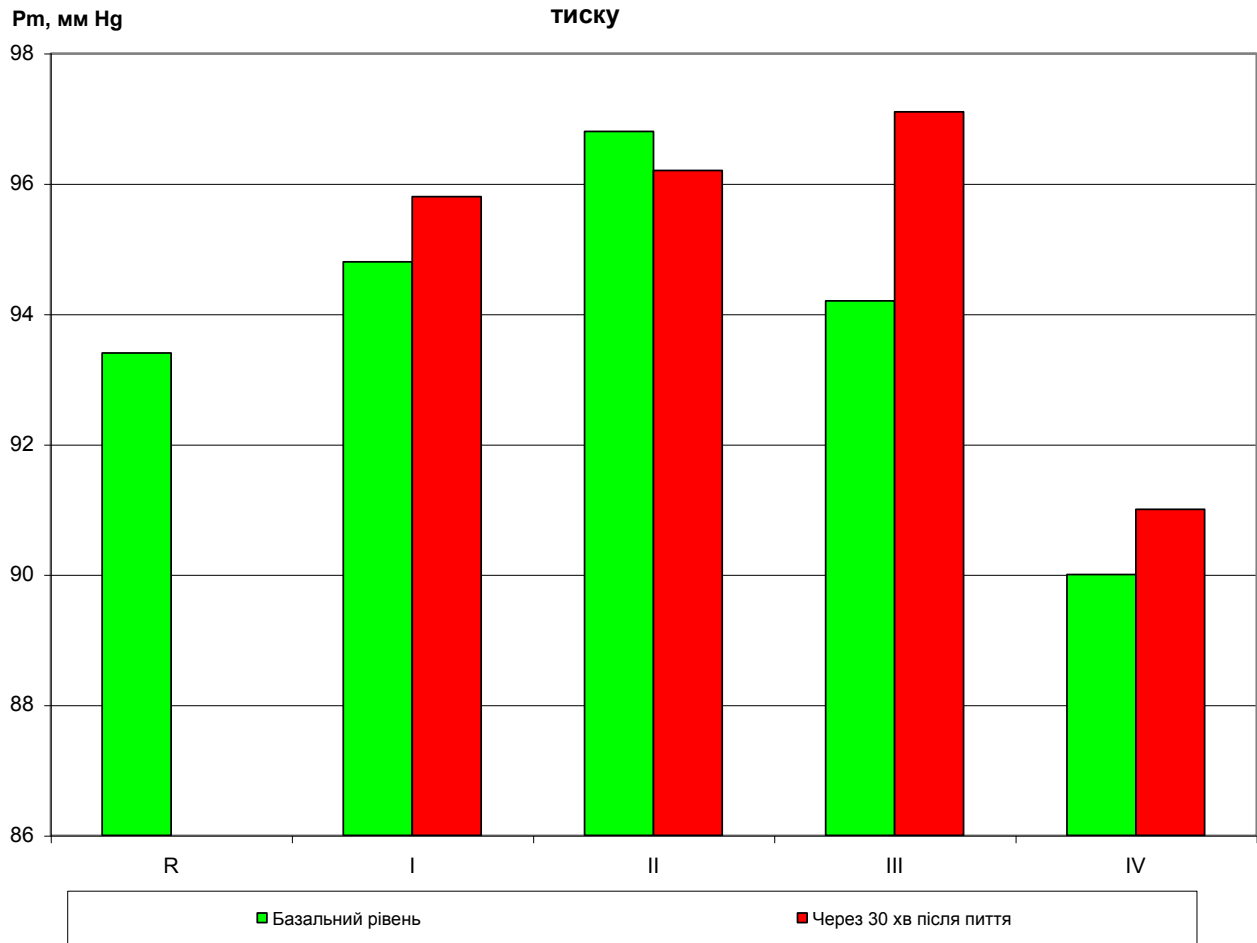


Рис. 4.26. Варіанти термінових реакцій на вживання "Нафтусі" середньодинамічного



Інші два параметри, які визначають величину ICRP - час вигнання і середньодинамічний тиск - залишаються без змін. Поєднання збільшення ударного об'єму і частоти ритму дає підвищення рівня серцевого викиду з нижньої межі звуженої норми до верхньої. Натомість загальний периферійний опір судин знижується від 113% до 96% належної. Описана констеляція змін дає підставу номінувати цю бальнеореакцію як помірно позитивноінотропна гіпорезистивна тахікардіо-гіперкінетична.

Ще у 6,9% осіб ( III кластер) виявлено аналогічні за скерованістю, але значно вираженіші зміни. Зокрема, ICRP зростає від 61% до 71% референтної величини за рахунок переважання приросту ударного об'єму (від 76% до 112%) над приростом кінцеводіастолічного об'єму (від 103% до 137%), а також тенденції до підвищення середньодинамічного тиску і вкорочення часу вигнання. Водночас прискорення ритму спричиняє значне збільшення зниженого серцевого викиду - від 64% до 110% належного в поєднанні із нормалізацією підвищеного загального периферійного опору судин.

На противагу двом останнім кластерам бальнеореакції, гемодинамічна реакція II кластера (12,1% осіб) характеризується зниженням ICRP від 86% до 78% референтної величини внаслідок зменшення ударного об'єму в більшій мірі (від 105% до 87%), ніж кінцеводіастолічного об'єму (від 112% до 102%) за відсутності змін нормального рівня середньодинамічного тиску та подовженого часу вигнання.

Разом з тим, частота ритму зростає, чим редукує міру зменшення серцевого викиду (від 123% до 108,5% належного). Відповідно загальний периферійний опір судин зростає від 86% до 97% належного. Перелічена сукупність змін параметрів гемодинаміки визначає назву бальнеореакції як негативноїінотропна гіперрезистивна тахікардіо-гіпокінетична.

На табл. 4.39 відображено термінові реакції розрахункових параметрів гемодинаміки. Видно, що в IV кластері параметри, що характеризують скоротливу функцію міокарда, залишаються без змін. В I кластері в тій же мірі, що й ICRP, збільшуються фракція вигнання (EF) і ступінь вкорочення передньо-заднього розміру ( $\Delta S$ ), але не швидкість циркулярного вкорочення (MVCF). В III кластері відчутніший позитивний інотропний ефект, судячи за зміною ICRP, асоціюється із збільшенням в такій же мірі індексу циркулярного внутрішньоміокардіального напруження (H), в меншій - фракції вигнання за відсутності змін решти параметрів. З іншого боку, негативний інотропний ефект у осіб II кластера характеризується співрозмірним зменшенням фракції вигнання та індексів як циркулярного, так і меридіонального напруження ( $\delta m$ ), тоді як  $\Delta S$  і MVCF закономірно не змінюються.

Таблиця 4.39

Зміни розрахункових параметрів гемодинаміки за різних кластерів термінових бальнеореакцій

Показник	n		$\Delta S$ , %	MVCF, с <sup>-1</sup>	$\delta m$ , кПа	H, кПа	$\Delta p$ , %	EF, %
Кластер-реакція	58	P	37,0±1,7	1,17±0,05	65±4	30,0±1,5	38,0±2,0	66,0±1,0
Перший	23	П	31,2±0,8*	1,03±0,04*	71±3	37,0±1,8*	39,4±1,0	56,1±1,4*
		К	32,9±1,1	1,06±0,08	70±3	37,8±2,1*	38,8±1,0	59,1±1,6*
		$\Delta\%$	+5,3±2,5#	+3,5±2,3	-0,3±1,6	+1,7±1,3	-1,5±0,6#	+5,5±1,5#
Другий	7	П	36,7±3,7	1,28±0,15	66±6	32,6±2,5	40,6±1,9	64,2±3,8
		К	38,2±2,7	1,34±0,11	60±6	30,3±2,5	41,7±2,1	58,0±4,0
		$\Delta\%$	+4,1±5,4	+5,0±4,5	-8,3±2,2#	-7,3±1,9#	+2,9±2,7	-8,3±3,0#
Третій	4	П	29,9±4,7	0,92±0,17	54±1*	36,2±5,2	36,3±1,8	50,6±8,4
		К	28,3±7,1	0,92±0,22	54±1*	39,3±5,9	34,8±0,8	56,1±7,9
		$\Delta\%$	-5,4±6,0	-1,7±4,5	+0,2±1,0	+8,5±0,9#	-6,2±2,3#	+5,5±2,5#
Четвертий	24	П	38,2±1,3	1,29±0,05	55±2*	27,8±0,9	43,8±0,8*	63,0±1,2
		К	38,9±1,1	1,29±0,05	55±2*	27,7±0,9	44,1±0,8*	64,1±1,5
		$\Delta\%$	+2,5±1,6	+1,1±1,2	-0,2±1,2	+0,1±1,0	+0,8±0,6	+1,7±1,2



Продовження таблиці 4.39

Показник	n		ОШВ, мл/с	ПЛШ, Вт	УРС, кДж	ХРС, кДж/хв	ІК, од.	ІО, од
Кластер-реакція	58	Р	330±13	4,20±0,16	1,11±0,04	74,2±2,9	-16,7±1,0	84±2
Перший	23	П	256±7*	3,24±0,11*	1,03±0,04	71,8±3,0	-10,4±3,2*	89±3
		К	279±8*	3,58±0,14*	1,16±0,05	86,5±3,8*	-4,4±2,4*	97±3*
		Δ%	+9,1±1,7#	+10,4±2,0#	+12,5±1,7#	+20,6±2,2#	+6,0±1,5#	+9,7±2,7#
Другий	7	П	307±25	3,96±0,35	1,22±0,09	87,4±8,2	-11,2±3,2	93±6
		К	254±14*	3,29±0,30*	1,00±0,10	77,5±9,4	-3,5±5,5*	98±6*
		Δ%	-15,8±4,7#	-16,6±4,9#	-18,2±3,6#	-12,1±4,7#	+7,7±3,9	+6,0±3,0
Третій	4	П	199±21*	2,52±0,35*	0,86±0,10*	58,4±9,5	-16,0±1,6	83±9
		К	303±22	3,97±0,54	1,30±0,20	104,5±19,0	-1,2±4,9*	102±9
		Δ%	+54,9±10,1#	+60,1±13,0#	+51,2±10,2#	+79,2±9,9#	+14,8±4,5#	+24,9±4,3#
Четвертий	24	П	271±6*	3,27±0,13*	1,03±0,05	71,8±3,4	-5,2±3,3*	83±2
		К	277±6*	3,38±0,13*	1,08±0,05	73,7±3,3	-8,0±2,9*	83±2
		Δ%	+2,4±1,3	+3,8±1,6#	+5,1±1,5#	+3,1±1,5#	-2,8±1,3#	+0,1±1,4

Об'ємна швидкість вигнання (ОШВ) та потужність лівого шлуночка (ПЛШ) змінюються в кожному кластері в тій же мірі, що й ударний об'єм. Сказане стосується також ударної роботи серця (УРС). Стосовно ж хвилинної роботи серця (ХРС) як критерію "навантажувальності" бальнеочинника доходимо висновку, що бальнеореакція ІV кластера і в цьому аспекті несуттєва, І кластера - є помірно навантажувальною (збільшує ХРС від 97% до 117% референтного рівня), ІІІ кластера - відчутно навантажувальною (приріст від 79% до 141%), натомість в ІІ кластері - розвантажувальною (зменшення від 118% до 104%).

Виразивши реактивні зміни семи головних параметрів гемодинаміки у вигляді сигмальних чи процентних відхилень від їх початкових величин, отримуємо гемодинамічні профілі-образи чотирьох кластерів термінових реакцій на вживання Нафтусі (рис. 4.27).

Як бачимо, у осіб ІV кластера суттєвих змін параметрів гемодинаміки не виявлено. Особи І кластера відреагували на Нафтусю збільшенням на 6% або  $0,37\sigma$  EDV, на 11% або  $0,66\sigma$  - SV, на 7% або  $0,91\sigma$  - F, що дає приріст CO на 19% або  $1,01\sigma$ . Pm і ET залишались без змін, тому GPRV виявився зниженим на 15% або  $0,92\sigma$ , а ICRP - підвищеним на 4,5% або  $0,15\sigma$ . У осіб ІІІ кластера скерованість змін перелічених параметрів була аналогічною, але більш вираженою. Так, CO збільшився аж на 74% або  $2,67\sigma$  за рахунок EDV (32% або  $2,01\sigma$ ), SV (47% або  $2,21\sigma$ ) і F (19% або  $2,19\sigma$ ). При цьому Pm проявляв тенденцію до зростання (3% або  $0,28\sigma$ ). У підсумку GPRV виявився зниженим на 40% або  $3,61\sigma$ , а IC - підвищеним на 17% або  $0,51\sigma$ . У осіб ІІ кластера зареєстровано протилежну термінову гемодинамічну реакцію. Вона проявляється у зменшенні SV на 18% або  $1,10\sigma$  в поєднанні із прискоренням F на 7,5% або на  $0,91\sigma$ , так що CO зменшився лише на 11% або на  $0,25\sigma$ . За відсутності змін Pm і ET GPRV виявився підвищеним на 13% або  $0,61\sigma$ , а ICRP - зниженим на 9% або  $0,40\sigma$ .

На площині двох інтегральних параметрів - GPRV та ICRP, виражених у % від належних, візуалізовано всі 4 варіанти термінових реакцій, що дозволяє дати їм фізіологічну оцінку (рис. 4.28). Видно, що у осіб ІІІ кластера із різко підвищеним GPRV та значно зниженим ICRP вже через 30 хв після вживання Нафтусі наступають відчутні сприятливі зміни обидвох параметрів. Менш виражені, але теж сприятливі зміни констатовано у осіб І кластера. Пограничний стан обидвох параметрів у осіб ІV кластера не реагує на Нафтусю.

Разом з тим, у осіб ІІ кластера констатовано дальше зниження ICRP в поєднанні із підвищенням GPRV, що слід оцінити як несприятливі зміни гемодинаміки.

Рис. 4.27. Варіанти-кластери термінових змін (у сигмах та %) параметрів гемодинаміки

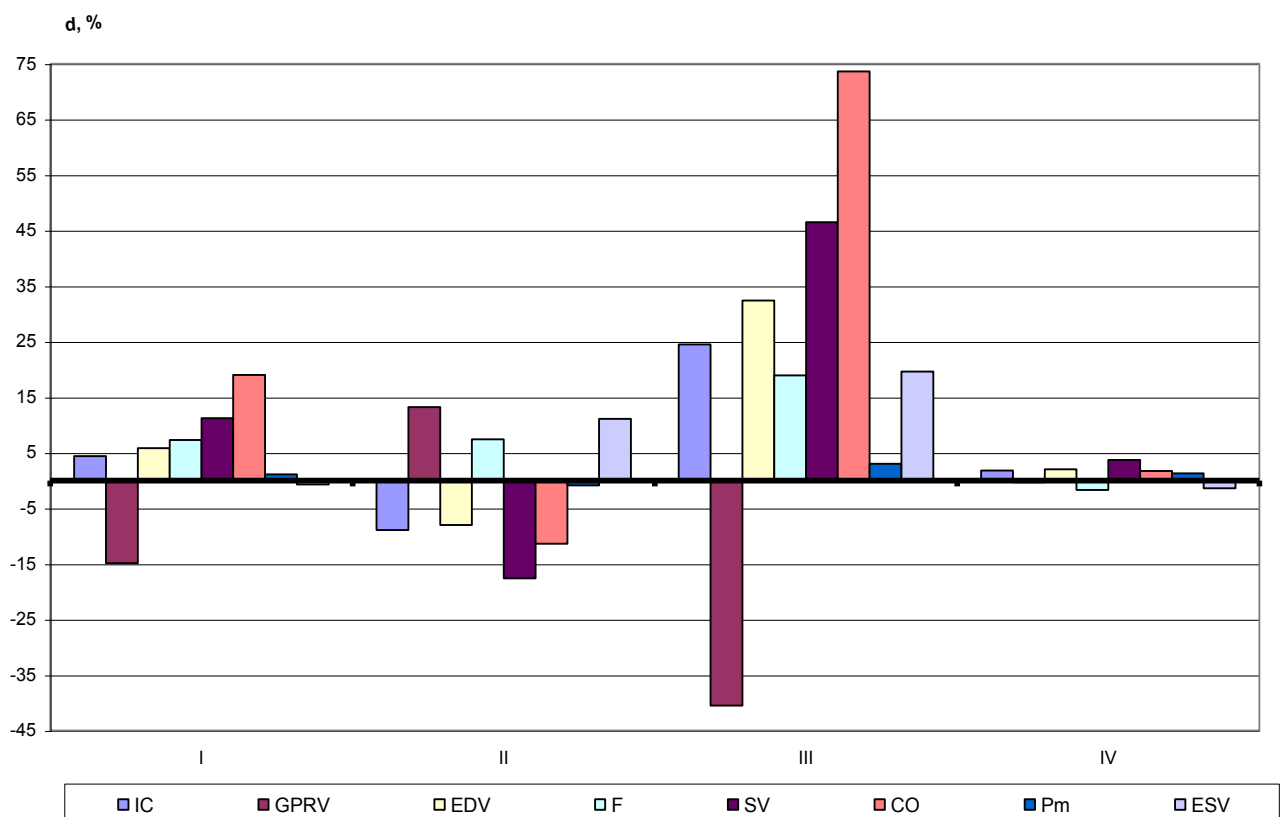
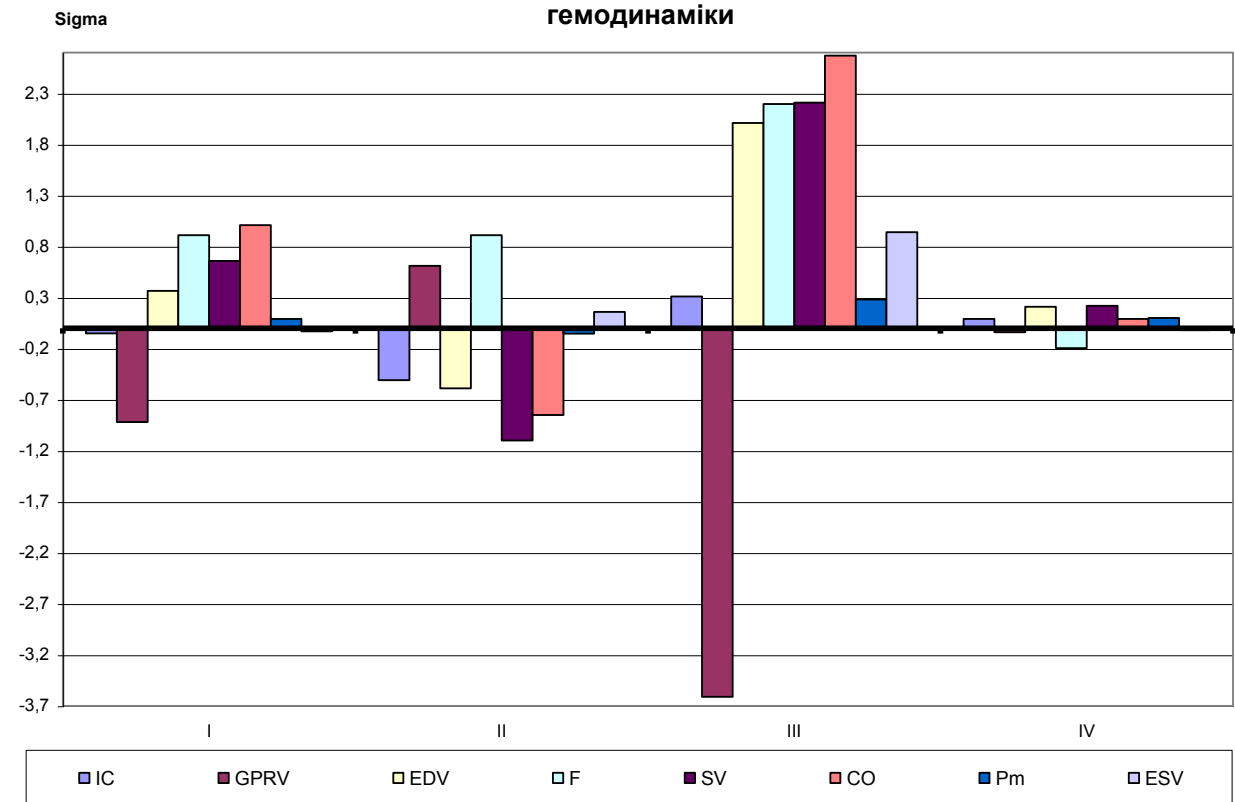
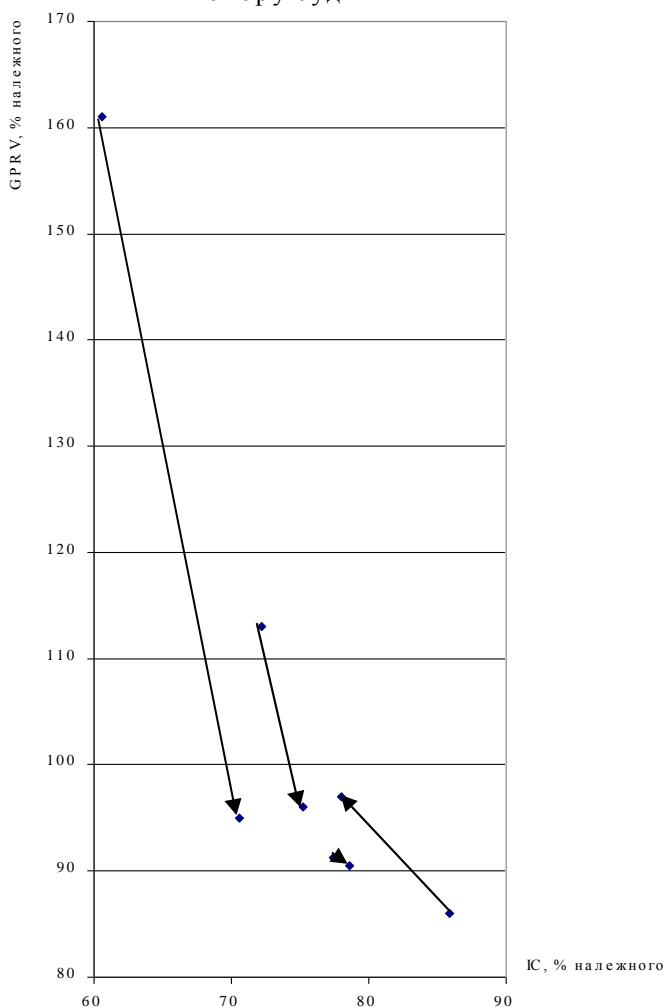


Рис. 4.28. Сумісні термінові зміни після вживання Нафтусі контрактильності міокарда та загального периферійного опору судин



Той чи інший варіант термінової гемодинамічної реакції на Нафтусю супроводжується відповідними змінами параметрів кардіотропних регуляторних чинників (табл. 4.40). Виявлено, що помірною реакцією I кластера асоціюється із суттєвим підвищенням симпатичного тону та реципронним менш вираженим зниженням - вагального, підвищенням рівня в плазмі кальцію в поєднанні із незначним зниженням - магнію, а також підвищенням рівня глюкагону за відсутності вірогідних змін гастрину, інсуліну та вазопресину. Більш відчутною реакцією III кластера супроводжується, передовсім, значно вираженішими вивільненнями в кров глюкагону і зниженням вагального тону та аналогічним посиленням симпатичних тонічних впливів на серце за відсутності вірогідних змін гастринемії, інсулінемії та вазопресинемії. Разом з тим, рівень кальційемії знижується вірогідно, а магнійемії - проявляє тенденцію до зниження. Протилежна за характером гемодинамічна реакція II кластера асоціюється, перш за все, із зниженням рівня в плазмі глюкагону і гастрину, а також симпатичного тону в поєднанні із підвищенням вагального тону та магнійемії за відсутності змін кальційемії, інсулінемії і вазопресинемії. Нарешті, відсутність суттєвих змін параметрів гемодинаміки у осіб IV кластера узгоджується із відсутністю змін кардіотропних регуляторних параметрів.

Таблиця 4.40

Зміни показників вегетативної і гуморальної регуляції гемодинаміки за різних кластерів термінових бальнеореакцій

Показник	n		АМо, %	ΔХ, мс	Са, мм/л	Мг, мм/л	Глюкагон, нг/л	Гастрин, нг/л
Кластер-реакція	58	Н	20,0±1,4	111±10	2,55±0,09	0,85±0,02	94±3	107±4
Перший	23	П	16,2±1,3	153±8*	2,29±0,06	0,78±0,01*	77±5*	103±12
		К	19,1±1,6	141±8	2,44±0,12	0,76±0,01*	84±6	111±10
		Δ%	+24,7±8,6#	-7,3±3,3#	+6,3±2,8#	-2,6±1,6	+11,6±4,8#	+8,0±5,2
Другий	7	П	25,5±5,6	111±19	2,74±0,33	0,76±0,02*	110±15	134±23
		К	21,0±5,4	134±20	2,43±0,21	0,80±0,02	90,13±	84±6*
		Δ%	-15,3±6,9#	+20,7±9,9#	-9,0±4,5	+5,9±3,2	-15,9±7,0#	-29,8±10,0#
Третій	4	П	15,3±2,0	177±34	3,10±0,46	0,86±0,06	62±24	107±10
		К	17,8±4,3	155±32	2,58±0,27	0,82±0,03	75±22	115±10
		Δ%	+19,8±9,0#	-13,3±4,7#	-12,8±6,0#	-5,1±2,8	+32,8±14,5#	+7,5±5,0
Четвертий	24	П	18,0±1,4	136±8	2,44±0,12	0,75±0,01*	89±5	110±8
		К	19,0±1,7	135±7	2,51±0,13	0,76±0,02*	91±5	118±10
		Δ%	+6,8±5,1	-1,5±6,2	+3,7±3,4	+1,2±1,8	+4,9±3,7	+8,5±9,5

Таблиця 4.41

Підсумки пошуку предикторів, що зумовлюють певний тип термінової гемодинамічної реакції на БАВН

№	Тип реакції Предиктор	n						
			I	II	III	IV		
			23	7	4	24		
1.	Серцевий викид, % належного	X±m CCF	92,4±3,5 5,07	123,2±7,4 5,54	64,2±7,2 5,14	113,2±5,1 5,40	Λ F	0,63 10,8
2.	Циркулярне внутрішньо- міокардіальне напруження	X±m CCF	0,39±0,01 2,697	0,41±0,02 2740	0,36±0,02 2627	0,44±0,01 2790	Λ F	0,50 7,4
3.	Меридіональне внутрішньо- міокардіальне напруження, кПа	X±m CCF	71±3 3,47	66±6 3,69	54±1 2,78	55±2 3,42	Λ F	0,38 6,8
4.	Загальний периферійний опір судин, % належного	X±m CCF	113,1±5,2 4,97	86,3±7,5 5,08	161,0±16,2 5,29	91,3±6,0 5,24	Λ F	0,27 7,2
5.	Об'ємна швидкість вигнання, мл/с	X±m CCF	256±7 11,7	307±25 12,1	199±21 12,1	271±6 11,7	Λ F	0,23 6,24
6.	Хлоридемія, мм/л	X±m CCF	106±3 2,70	126±6 3,16	107±5 2,56	109±3 2,73	Λ F	0,20 6,0
7.	Вазопресинемія, нг/л	X±m CCF	2,06±0,09 68,3	1,84±0,21 51,3	2,00±0,10 77,7	2,35±0,02 76,5	Λ F	0,16 5,8
8.	Діастолічний тиск, мм Нг	X±m CCF	78,8±1,7 18,6	80,7±3,2 18,7	80,0±5,4 19,6	75,3±2,0 18,1	Λ F	0,14 5,6
9.	Натрійемія, мм/л	X±m CCF	148±1 22,8	156±1 21,4	149±1 23,1	151±4 24,4	Λ F	0,11 5,5
10.	Площа тіла, м <sup>2</sup>	X±m CCF	1,96±0,04 158	1,89±0,07 127	2,13±0,15 143	1,86±0,05 175	Λ F	0,10 5,3
11.	Хлоридурия, мкМ/год	X±m CCF	5068±463 -0,02	4919±542 -0,02	5010±481 -0,03	4302±388 -0,03	Λ F	0,09 5,1
12.	Інсулінемія, мОД/л	X±m CCF	3,7±1,0 -3,24	1,2±0,5 -4,41	3,5±1,0 -3,04	2,8±0,7 -3,12	Λ F	0,07 5,1
13.	Магнійемія, мм/л	X±m CCF	0,78±0,01 1,58	0,75±0,02 1,29	0,86±0,06 1,70	0,75±0,01 1,70	Λ F	0,06 5,1
14.	Ударний індекс, мл/м <sup>2</sup>	X±m CCF	39,7±1,2 -1,00	47,4±2,3 -3,38	30,7±3,5 -1,30	43,9±1,3 -0,53	Λ F	0,05 4,9
15.	Час вигнання, мс	X±m CCF	301±6 11,8	295±11 12,1	328±10 12,2	299±5 11,8	Λ F	0,05 4,9
16.	Ударна робота серця, Дж	X±m CCF	1029±45 -2,71	1216±89 -2,72	860±104 -2,79	1029±47 -2,72	Λ F	0,04 4,8
17.	Фосфатурия, мкМ/год	X±m CCF	1070±120 -0,01	1104±126 -0,01	1050±120 -0,01	1044±150 -0,01	Λ F	0,04 4,6
		Constant	-4341	-4447	-4505	-4499		

Примітки. 1. X±m - початкові середні значення змінних та їх стандартні похибки.

2. CCF - коефіцієнти класифікаційних функцій.

3. Constant - константи класифікаційних функцій.

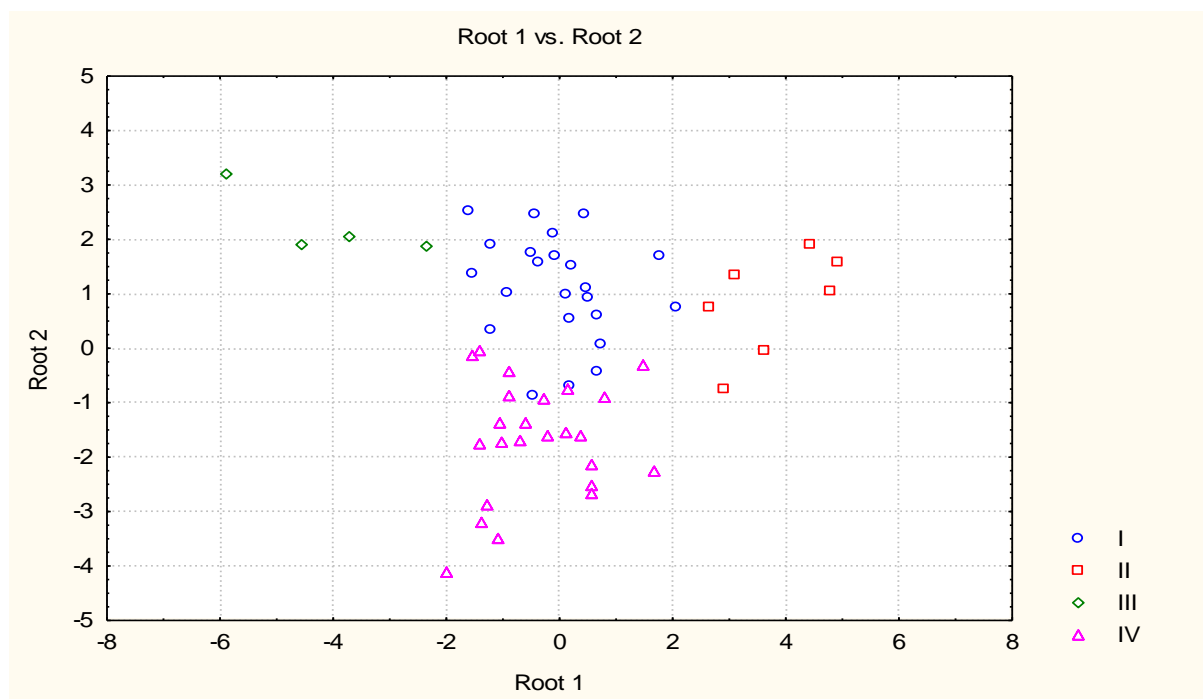
4.  $\Lambda$ , F - параметри статистики Wilks' (для всіх змінних  $p \leq 0,001$ ).

Дискримінантний аналіз показує, що кожен із варіантів термінової реакції може бути надійно спрогнозований за констеляцією початкових параметрів. Їх перелік і прогностична цінність відображені на табл. 4.41.

Точність прогнозу I варіанту складає 87,0% (1 помилка на 23 особи), II - 100%, III - 75% (1 помилка на 4 особи) та IV - 95,8% (1 помилка на 24 особи). У I дискримінантній функції міститься 49,2% дискримінантних можливостей, доля дисперсії, пояснювана розподілом на варіанти, складає 76,0% ( $r^* = 0,872$ ; Wilks'  $\Lambda = 0,036$ ;  $\chi^2 = 155$ ;  $p < 10^{-6}$ ), у II - відповідно 34,7% і 69,2% ( $r^* = 0,832$ ; Wilks'  $\Lambda = 0,151$ ;  $\chi^2 = 88$ ;  $p < 10^{-6}$ ), у III - 16,1% і 51,1% ( $r^* = 0,715$ ; Wilks'  $\Lambda = 0,489$ ;  $\chi^2 = 33$ ;  $p < 0,005$ ).

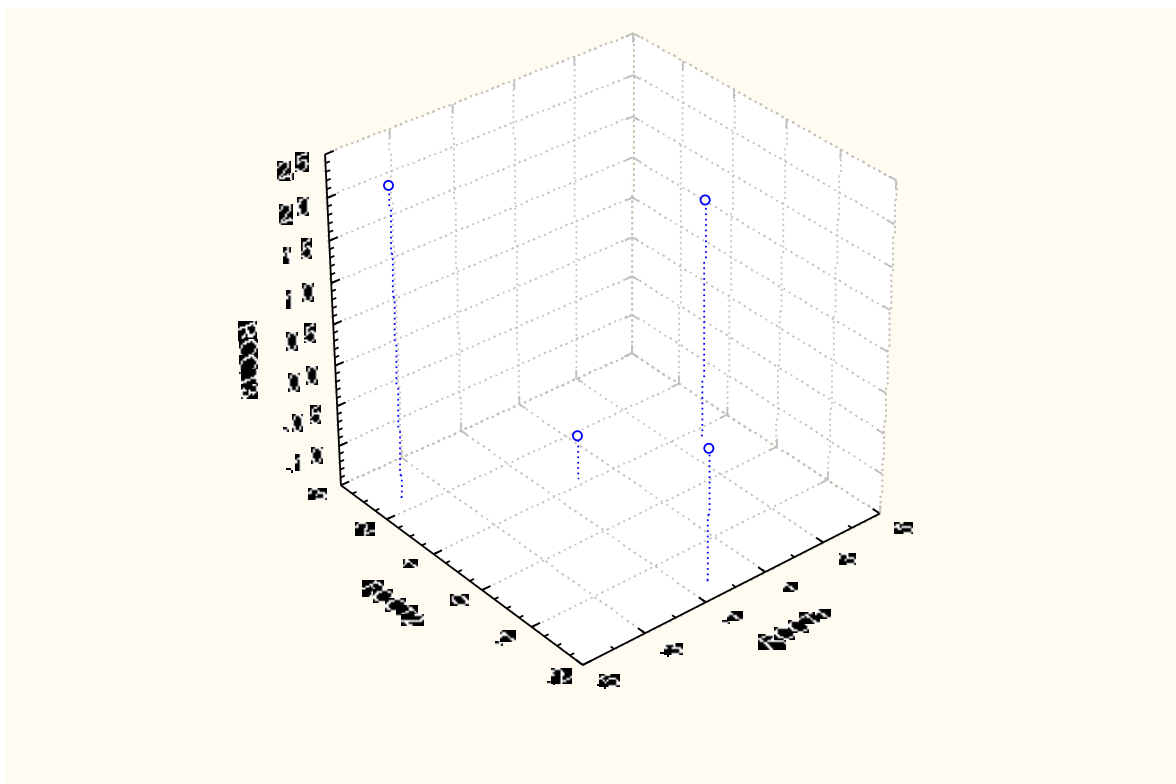
I канонічна функція корелює із об'ємною швидкістю вигнання ( $r = 0,34$ ), нормованим серцевим викидом ( $r = 0,30$ ) та ударним індексом ( $r = 0,30$ ); II функція - знову із нормованим серцевим викидом, але інверсно ( $r = -0,36$ ),  $\Delta p$  ( $r = -0,36$ ) та нормованим загальним периферійним опором ( $r = 0,35$ ); натомість III - не корелює суттєво з жодним із предикторів. Потужність дискримінації (за критерієм Wilks'  $\Lambda$ ) складає 0,036; значення F-статистики, зв'язаної з Wilks'  $\Lambda$ : approx. F(51,1)=4,59;  $p < 10^{-4}$ . Квадрати віддалей Mahalanobis між кластерами склали: I і II - 21,7 (F=4,2;  $p < 10^{-4}$ ); I і III - 30,7 (F=3,4;  $p < 10^{-3}$ ); I і IV - 9,7 (F=4,5;  $p < 10^{-4}$ ); II і III - 70,1 (F=5,8;  $p < 10^{-5}$ ); II і IV - 27,4 (F=5,4;  $p < 10^{-5}$ ); III і IV - 36,7 (F=4,0;  $p < 10^{-4}$ ). Отже, кластери-варіанти чітко розмежовуються за констеляцією початкових параметрів.

Рис. 4.29. Діаграма розсіювання канонічних значень перших двох радикалів осіб з різними варіантами термінових реакцій на Нафтусю



Локалізація радикалів чотирьох кластерів візуалізована на 2-х осьовій (рис. 4.29) та 3-осьовій (рис. 4.30) діаграмах.

Рис. 4.30. Середні значення радикалів осіб за різних варіантів термінових бальнеореакцій



Як видно, перший тип реакції спостерігається у тих осіб, у яких величини першого радикалу знаходяться в діапазоні  $-2 \div +2$ , а другого -  $-1 \div +3$ . Другий тип реакції характеризується розміщенням значень першого радикалу в діапазоні  $2 \div 5$ ; другого -  $-1 \div +2$ . Величини першого радикалу осіб третього кластеру знаходяться в інтервалі  $-6 \div -2$ , а другого - в інтервалі  $+2 \div +3$ . Особи, які реагують за четвертим варіантом, характеризуються величинами першого радикалу в інтервалі  $-2 \div +2$ , а другого -  $-4 \div 0$ . Отже, найвідчутніша термінова реакція (III кластер) виникає у осіб із максимально негативними величинами I кореня в поєднанні із максимально позитивними - II кореня. Менш виражена реакція (I кластер) зумовлена позитивними значеннями II кореня. Відсутність реакції (IV кластер) реєструється у осіб із негативними початковими значеннями II кореня, а несприятливі зміни (II кластер) можна передбачити у осіб із максимально позитивними значеннями I кореня.

Аналіз вкладу у зміну запропонованого нами індексу контрактильної активності окремих параметрів, що входять у формулу для його обчислення, свідчать, що терміновий інотропний ефект детермінується на 30,8% ( $r=0,555$ ) змінами ударного об'єму, на 27,4% ( $r=0,523$ ) - середньодинамічного тиску, на 15,8% ( $r=-0,397$ ) - часу вигнання і лише на 1,4% ( $r=0,117$ ) - змінами кінцеводіастичного об'єму. Множинний коефіцієнт детермінації складає 98,6%.

Рівняння множинної регресії для обчислення термінового інотропного ефекту (у %) води Нафтуса має наступний вигляд:

$$\Delta ICRP = 1,030 * \Delta SV + 1,059 * \Delta P_m - 1,097 * \Delta ET - 1,032 * \Delta EDV + 0,3$$

$$R^2 = 0,986$$

Уявлення про вклад окремих кардіотропних регуляторних факторів у термінові гемодинамічні ефекти води Нафтуса дає табл. 4.42. Видно, що зміни саме ICRP найтісніше корелюють із змінами факторів регуляції гемодинаміки. Виходячи з цього, надалі предметом аналізу буде вивчення зв'язків між ICRP та кардіотропними факторами.

Таблиця 4.42

Матриця кореляційних зв'язків між реактивними змінами параметрів гемодинаміки та її регуляції

	Glukagon	AMo	$\Delta X$	Mg плазми	Ca-ATPase
SV	0,440	0,400	-0,412	-0,370	-0,181
EDV	0,063	0,071	-0,253	-0,007	0,053
ESV	-0,371	-0,317	0,089	0,366	0,217
ET	-0,296	-0,171	0,377	0,094	-0,068
Ps	0,393	0,223	-0,038	-0,289	-0,209
Pd	0,495	0,505	-0,264	-0,354	-0,133
Pm	0,547	0,469	-0,208	-0,394	-0,196
ОШВ	0,530	0,429	-0,482	-0,389	-0,178
ПЛШ	0,605	0,499	-0,488	-0,442	-0,207
EF	0,694	0,626	-0,353	-0,642	-0,347
ICS	0,460	0,358	-0,056	-0,445	-0,242
ICRP	<b>0,823</b>	0,666	-0,506	-0,630	-0,330

Виявлено (рис 4.31), що ICRP прямо детермінується рівнем глюкагонемії на 96,5%. З іншого боку, реактивні зміни контрактильної активності дуже тісно пов'язані із змінами рівня глюкагонемії (рис. 4.32).

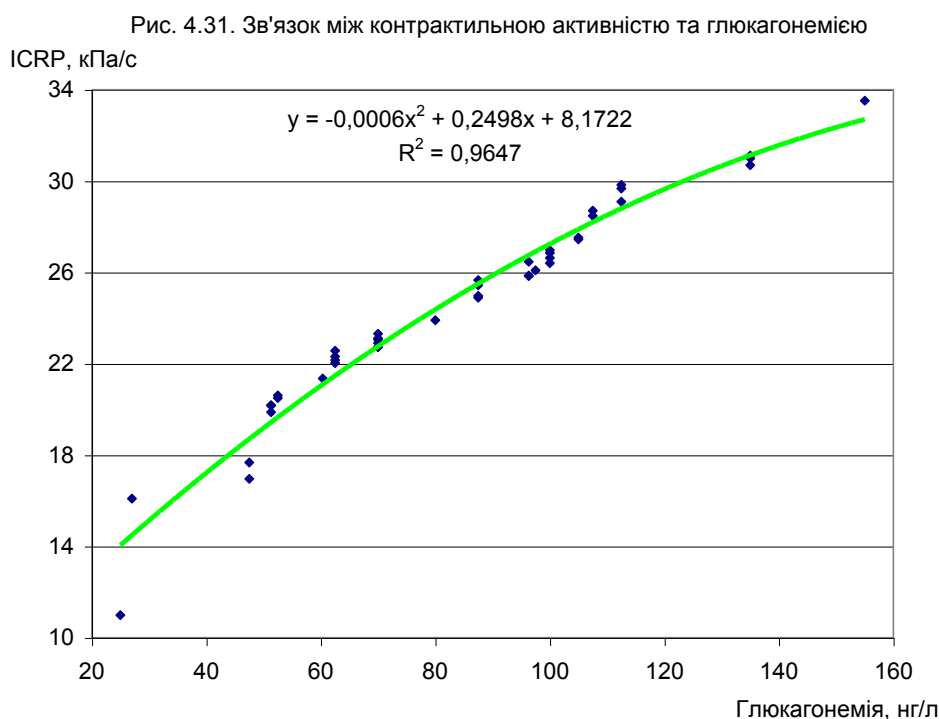


Рис. 4.32. Детермінація термінового інотропного ефекту зміною  
глюкагонемії

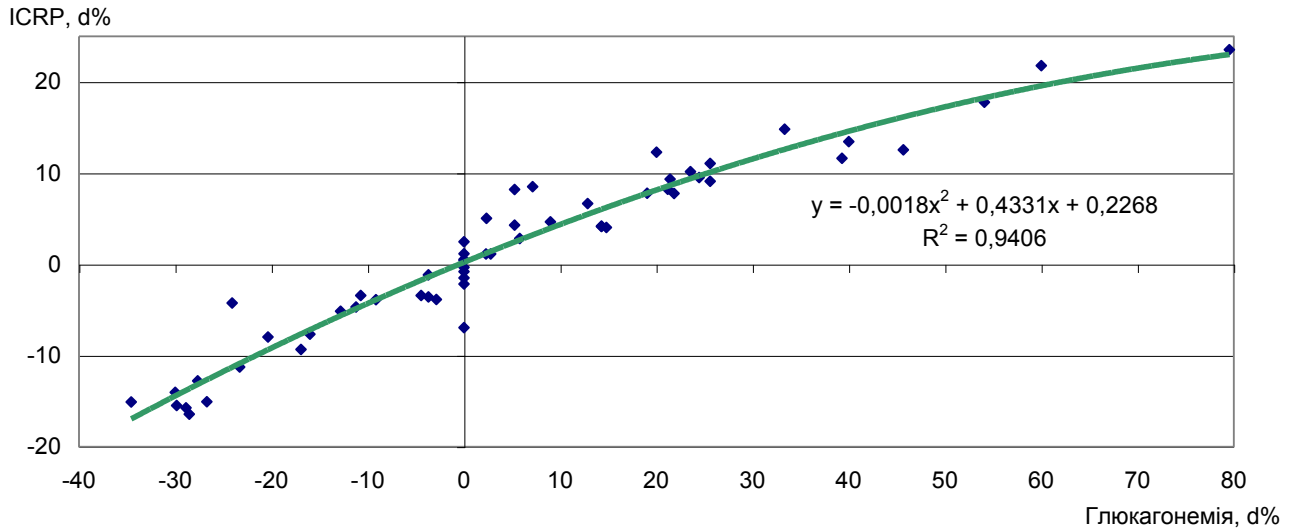
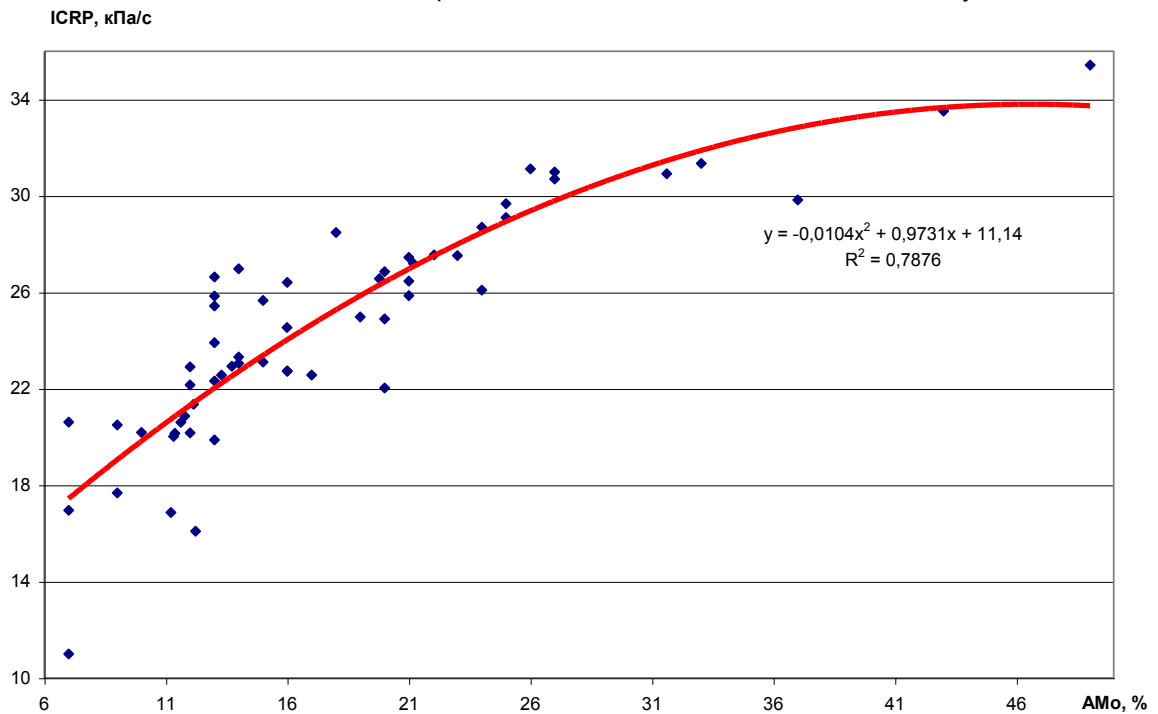


Рис. 4.33. Зв'язок між контрактильною активністю та симпатичним тонусом





Міра детермінації ICRP симпатичним тонусом помітно менша - 78,8% (рис. 4.33), як і роль у терміновому інотропному ефекті змін тонічних симпатичних регуляторних впливів (рис. 4.34).

Рис. 4.34. Детермінація термінового інотропного ефекту зміною симпатичного тонусу

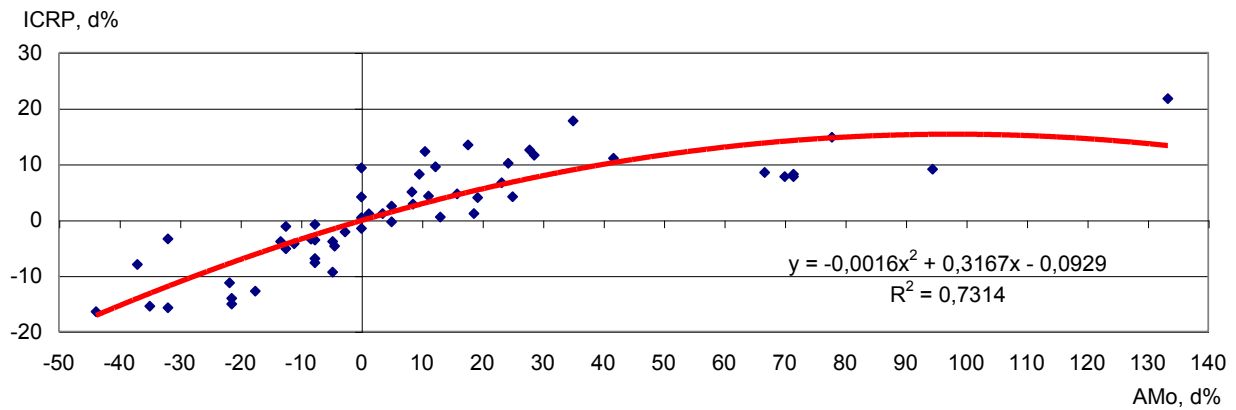
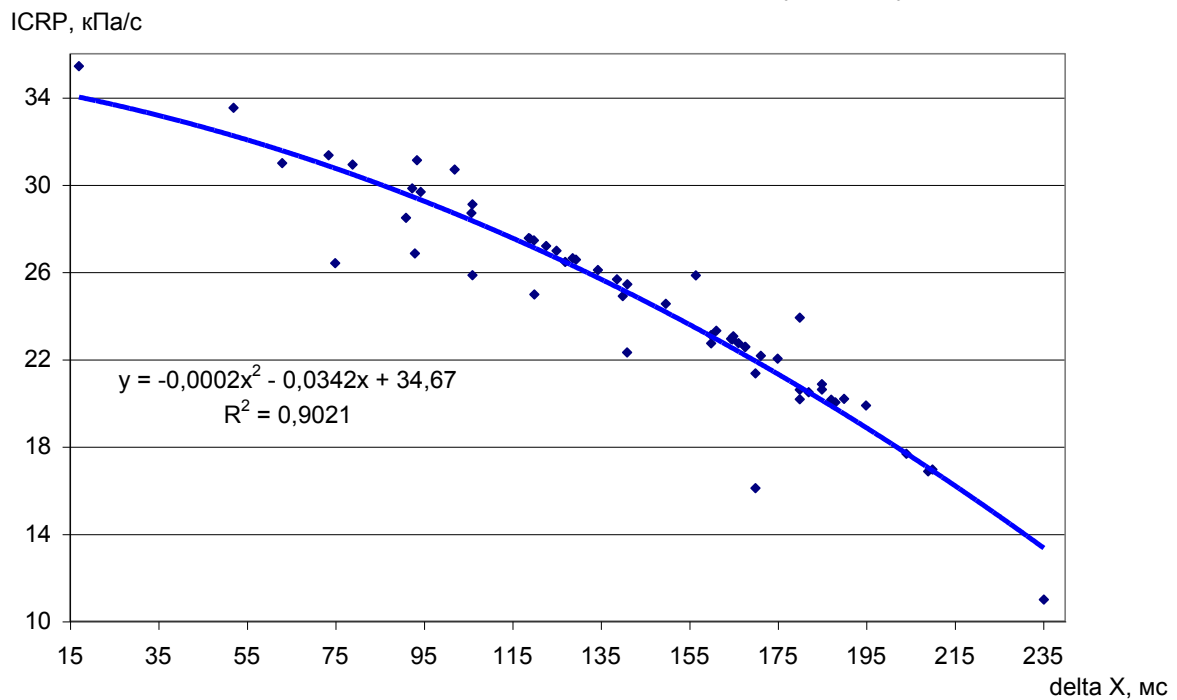


Рис. 4.35. Зв'язок між контрактильною активністю та вагусним тонусом



Стосовно вагального тонусу виявлено, що, з одного боку, інверсний зв'язок його із ICRP тісніший від такого симпатичного тонусу (рис. 4.35), проте міра детермінації його змінами термінового інотропного ефекту помітно менша (рис. 4.36), що узгоджується із феноменом "вислизання" міокарда з-під впливу вагуса за умов надмірного підвищення його тонусу.

Рис. 4.36. Детермінація термінового інотропного ефекту зміною вагусного тонусу

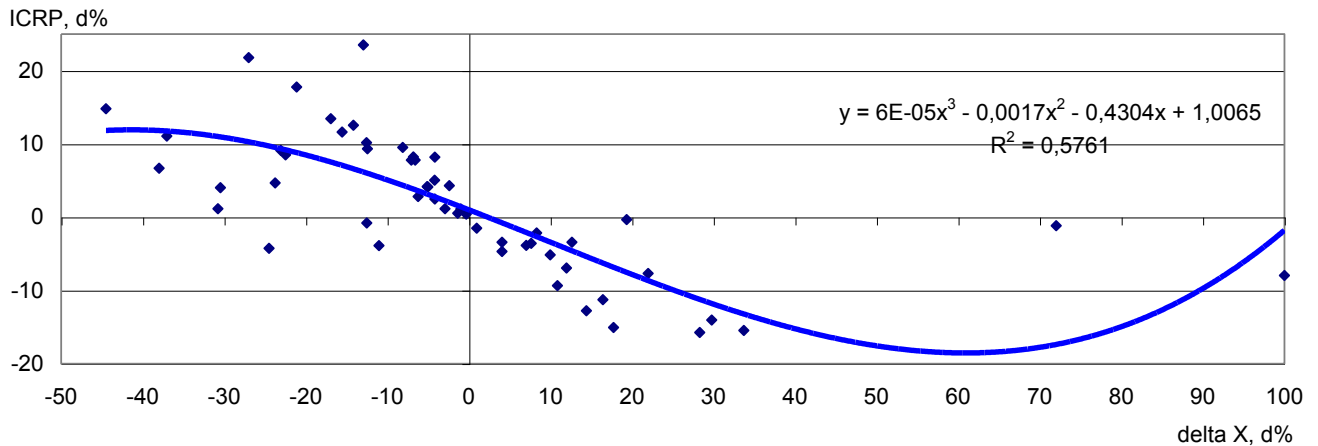
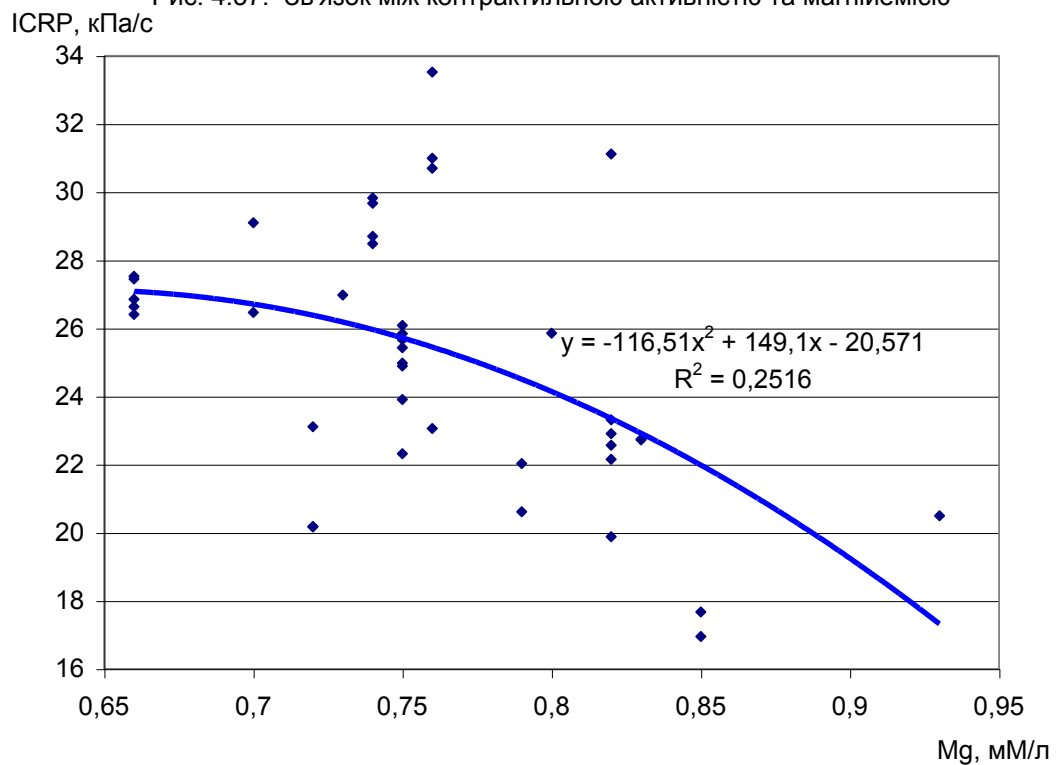


Рис. 4.37. Зв'язок між контрактильною активністю та магніємією



Такий же інверсний за характером, але значно менше виражений кореляційний зв'язок виявлено між ICRP та магнійемією (рис. 4.37). Натомість міра детермінації магнійемією термінового інотропного ефекту Нафтусі цілком співставима з такою загальною тону (рис. 4.38).

Рис. 4.38. Детермінація термінового інотропного ефекту зміною магнійемії ICRP, d%

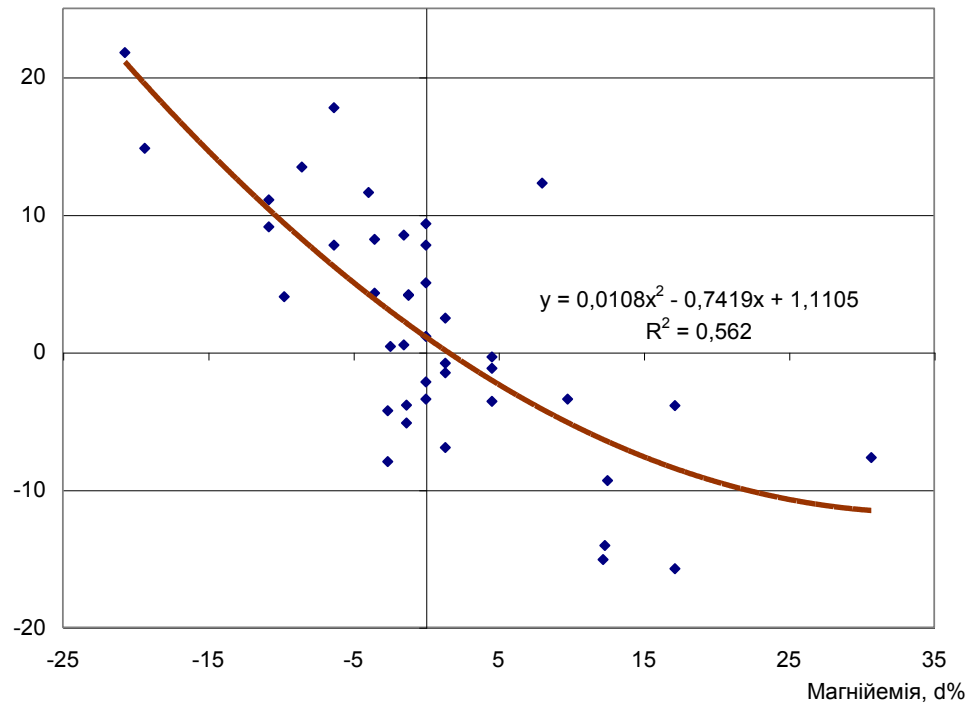
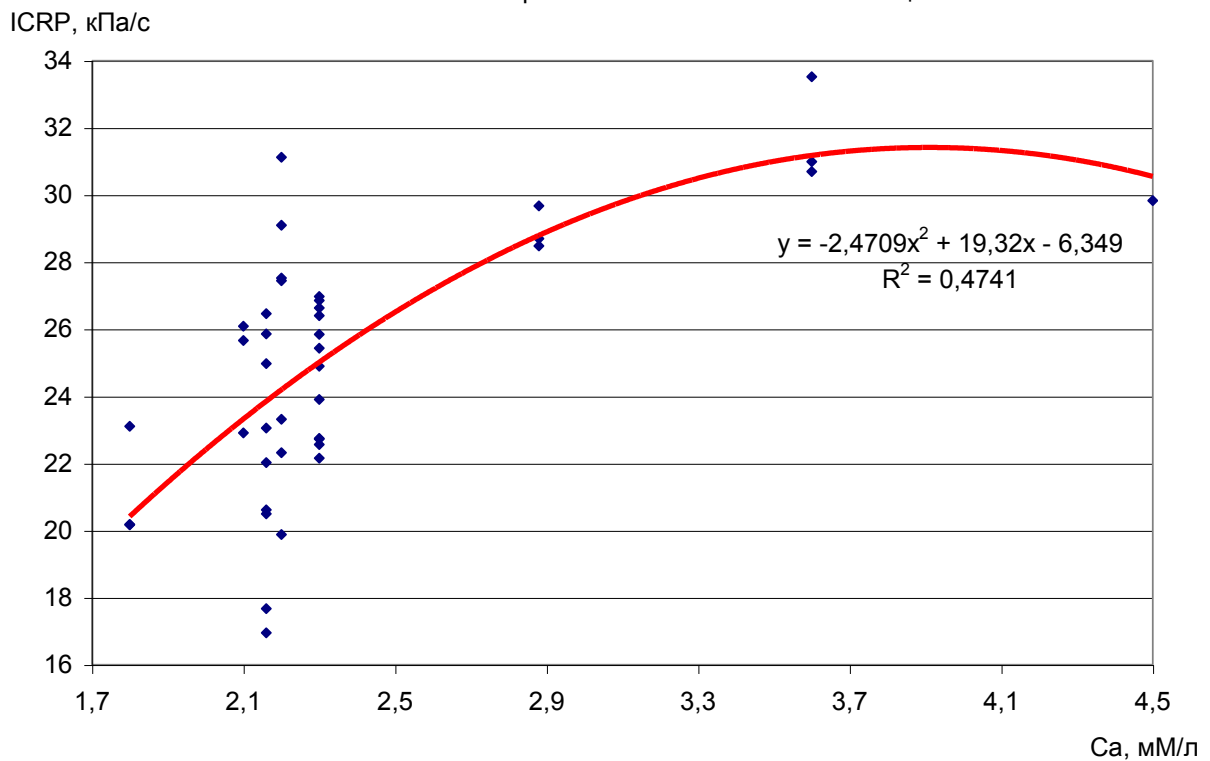


Рис. 4.39. Зв'язок між контрактальною активністю та кальційемією



Позитивний кореляційний зв'язок між ICRP та кальціємією чітко проявляється лише у рідких випадках гіперкальціємії (рис. 4.39). Вклад кальціємічної реакції у інотропний ефект Нафтусі, судячи за коефіцієнтом детермінації, вельми скромний (рис. 4.40).

Рис. 4.40. Детермінація термінового інотропного ефекту зміною кальціємії

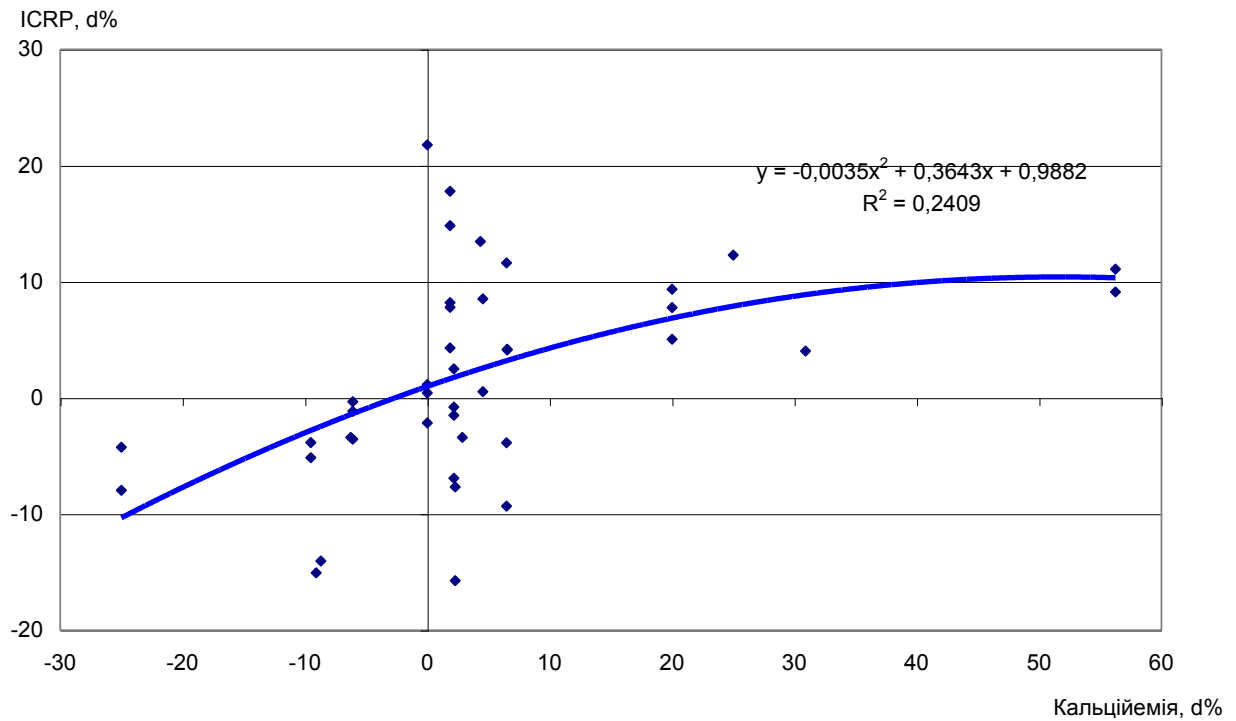
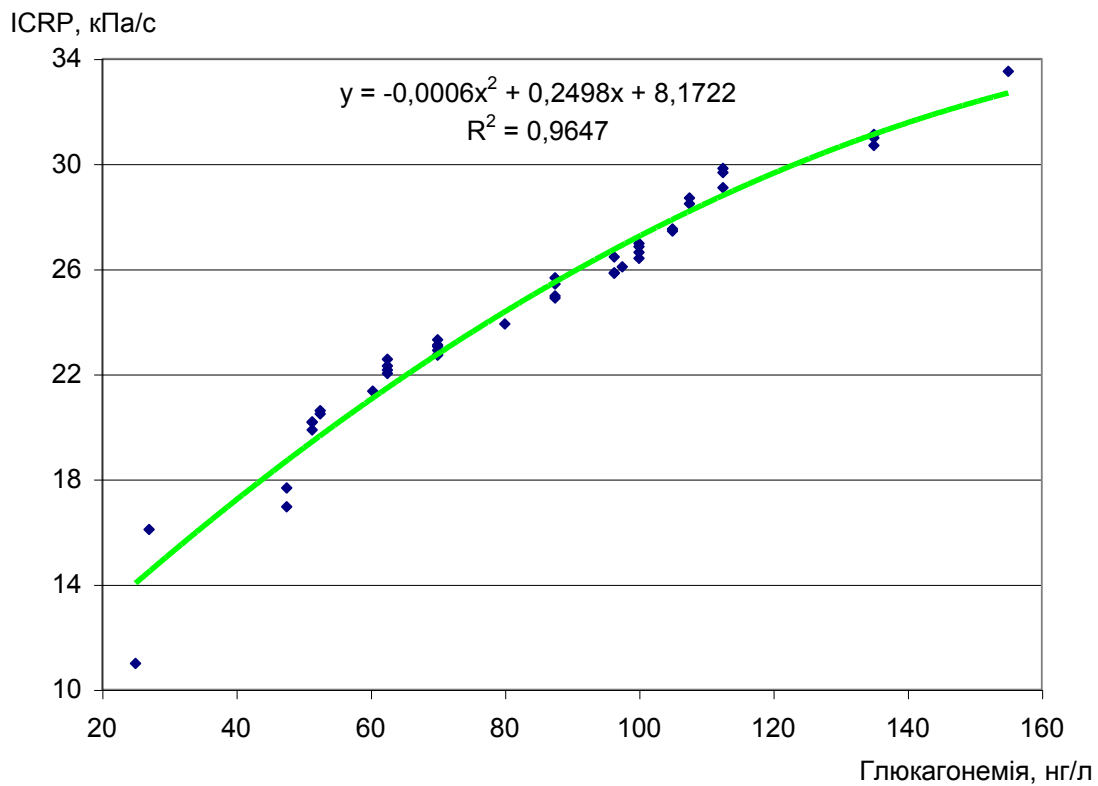


Рис. 4.41. Зв'язок між контрактильною активністю та глюкагонемією



Значно суттєвіша роль у регуляції інотропізму належить Ca/Mg-коефіцієнту плазми. Це стосується як актуальних величин параметрів (рис. 4.41), так і їх реактивних змін (рис. 4.42).

Рис. 4.42. Детермінація термінового інотропного ефекту зміною Ca/Mg-коефіцієнту плазми

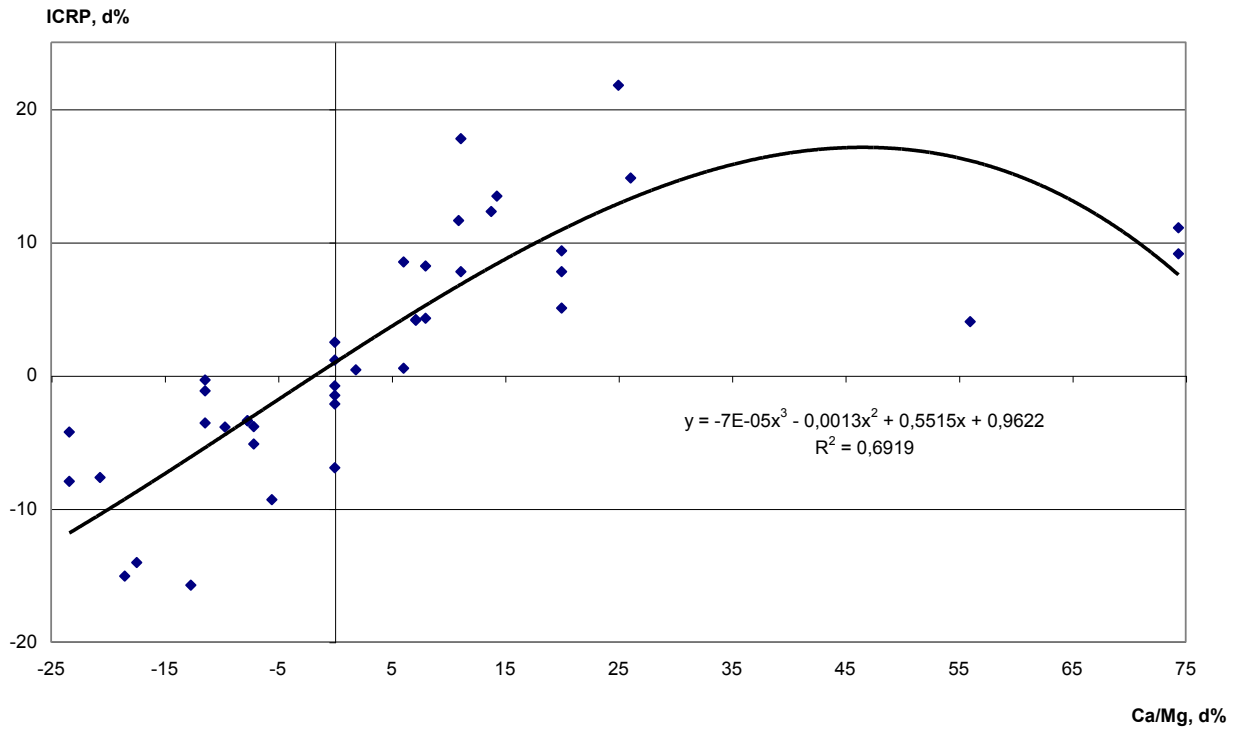
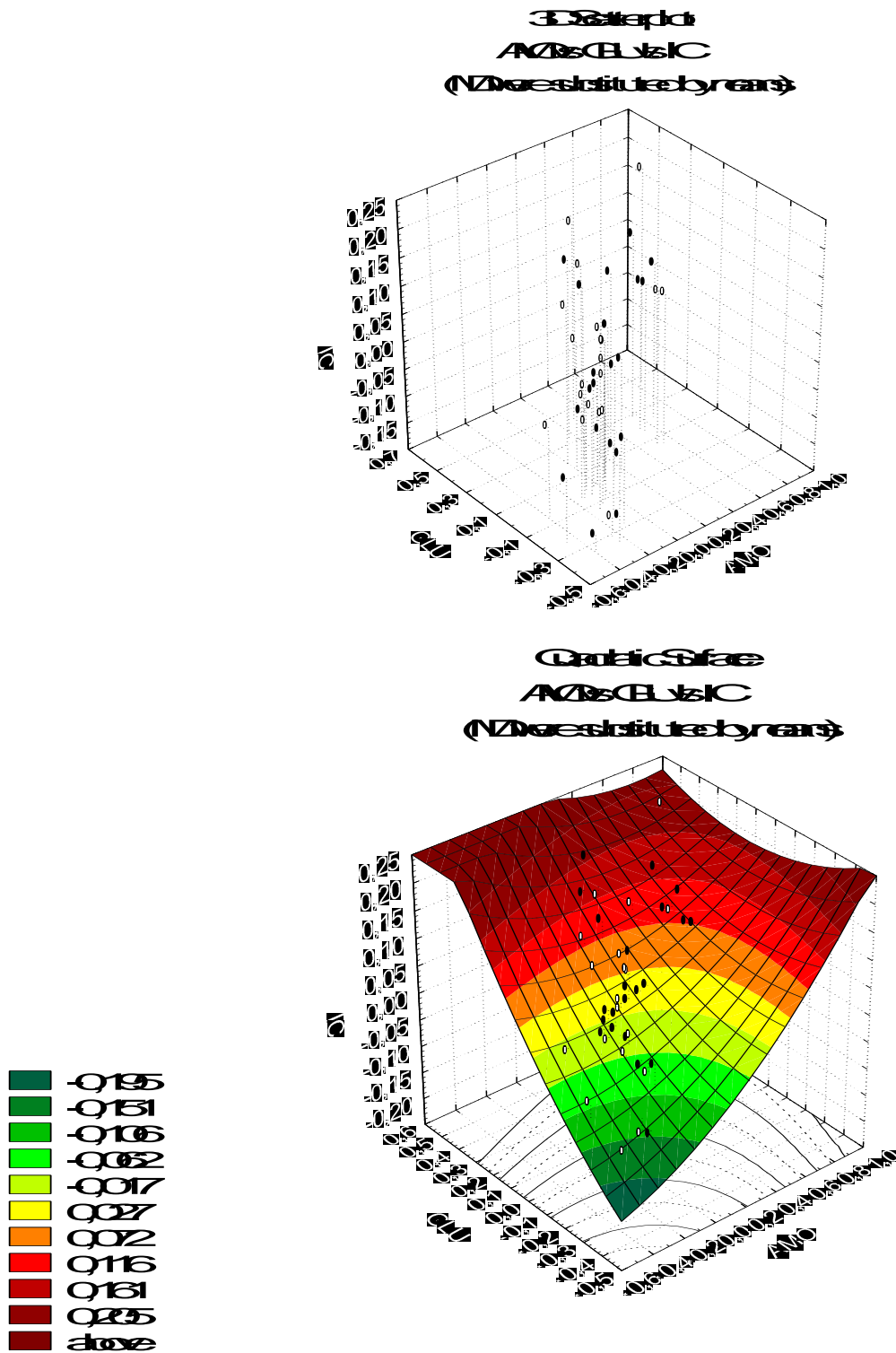


Рис. 4.43. Сумісні термінові ефекти БАВН на симпатичний тонус, глюкагонемію та ICRP



На наступному етапі проаналізовано вклади у термінові інотропні ефекти сумісних змін регуляторних факторів. Виявлено чітку пряму залежність змін ICRP від сумісних змін глюкагонемії і симпатичного тонусу (рис. 4.43), глюкагонемії і Ca/Mg-коефіцієнту плазми (рис. 4.44), останнього і симпатичного тонусу (рис. 4.45).

Рис. 4.44. Сумісні термінові ефекти БАВН на Ca/Mg-коефіцієнт плазми, глюкагонемію та ICRP

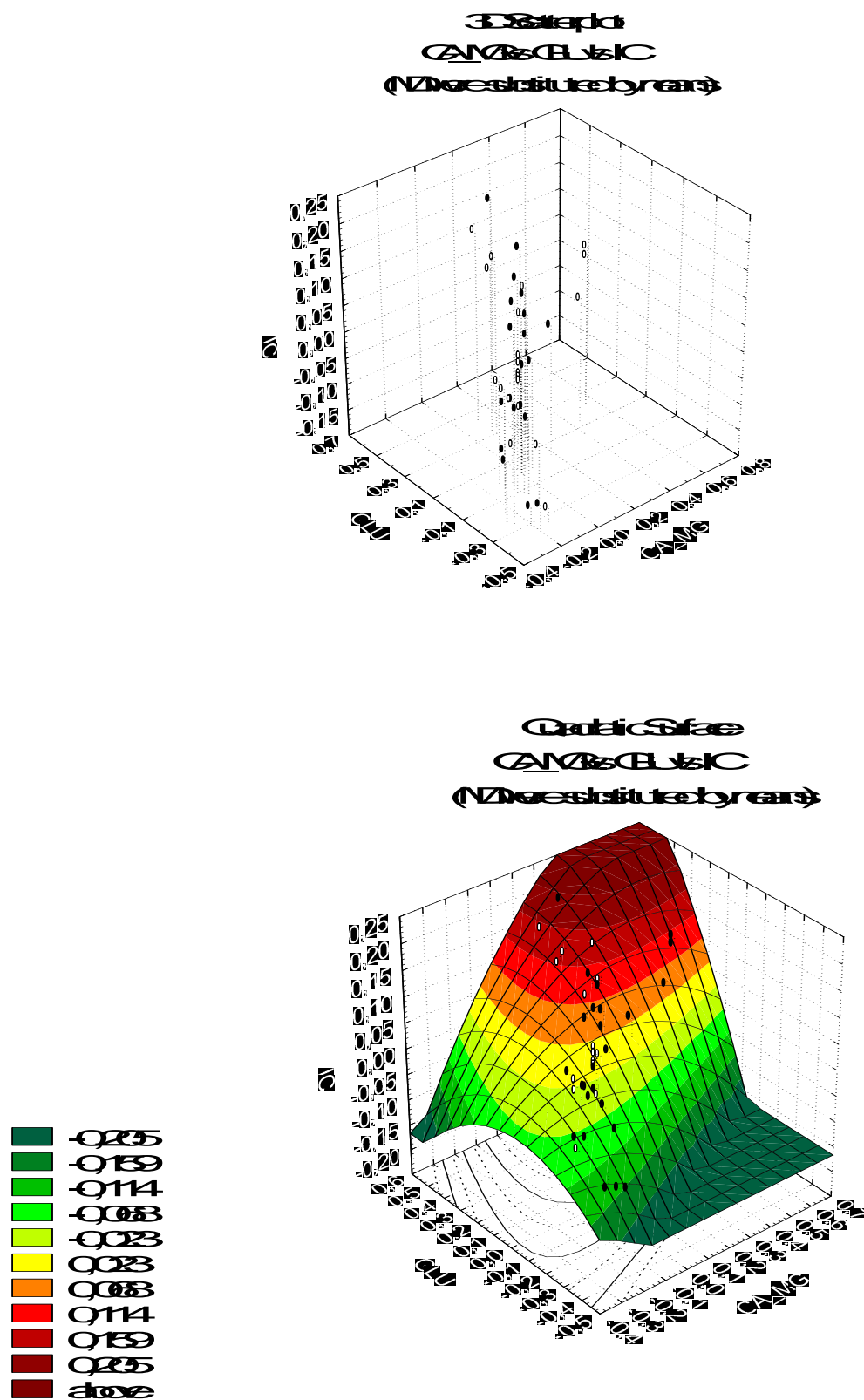
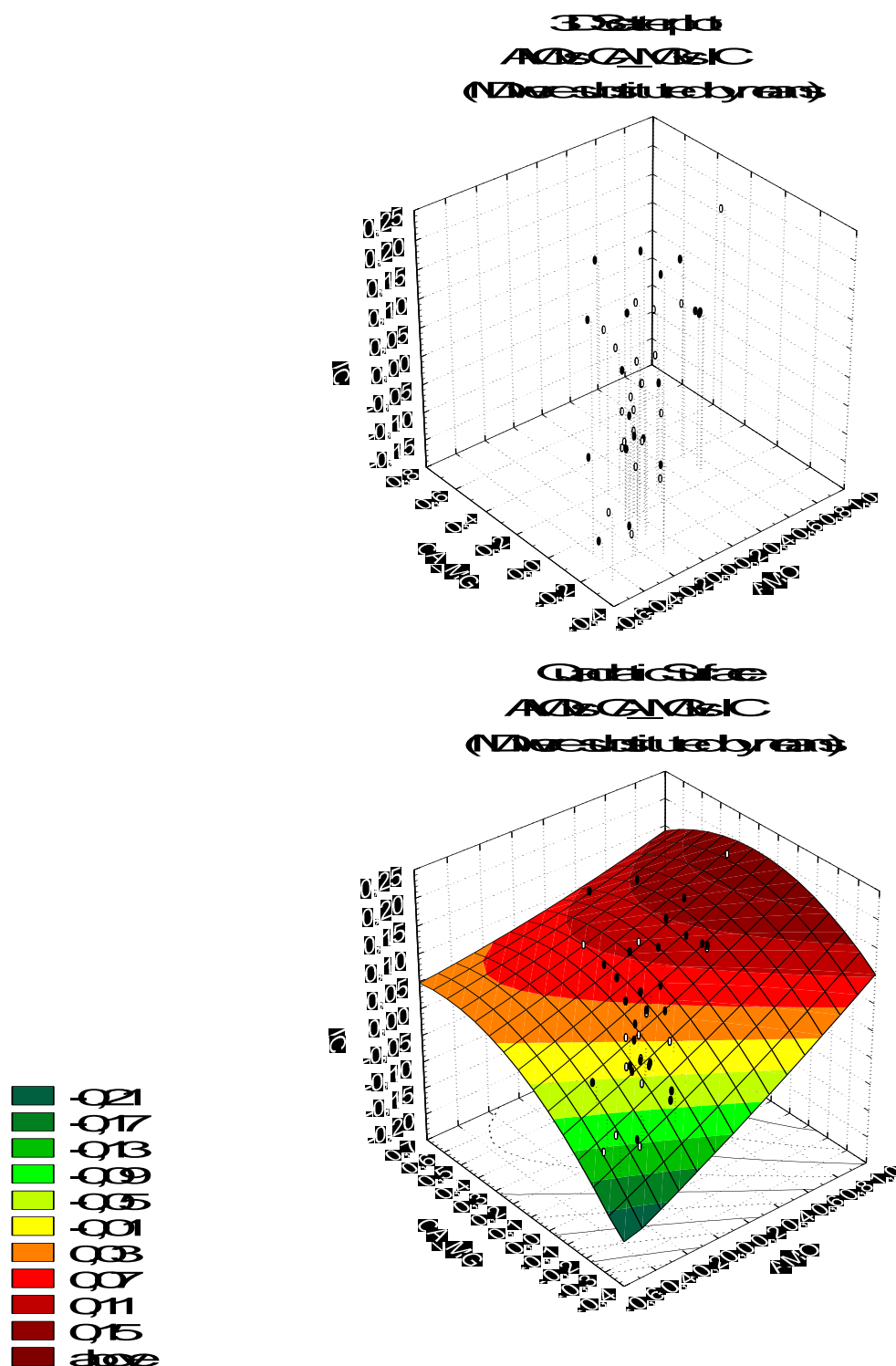


Рис. 4.45. Сумісні термінові ефекти БАВН на симпатичний тонус, Ca/Mg-коефіцієнт плазми та ІСРР



Рівняння множинної регресії, складене на основі коефіцієнтів кореляції, приведених в табл. 4.42, виглядає так:

$$\Delta \text{ICRP} = 0,334 * \Delta \text{Glu} + 0,06 * \Delta \text{AMo} - 0,074 * \Delta \text{Mgp} - 0,02 * \Delta \Delta X - 0,041 * \Delta \text{Ca-ATPase} - 0,03$$

$$R^2 = 0,704; F = 24,7; p < 10^{-12}$$

Іншими словами, термінові зміни (у %) індексу контрактильної активності після вживання води Нафтуса на 70,4% детермінуються сумісними односпрямованими змінами глюкагонемії і симпатичного тонусу та протилежними змінами магнійемії, вагального тонусу і активності Са-АТФази.



У частини хворих рееструвалися швидкісні та об'ємні доплерографічні показники наповнення лівого і правого шлуночків, які характеризують їх діастолічну функцію.

Таблиця 4.43

## Динаміка параметрів діастолічної функції лівого шлуночка

Показник		Etmf, см/с	VTIEtmf, см	Atmf, см/с	VTIAtmf, см	EFFtmf, %	AFFtmf, %	Etmf/Atmf
Кластер-тип бальнеореакції	P	91,4±0,2	14,9±0,04	65,3±0,12	6,30±0,02	68,6±0,15	31,4±0,16	1,400±0,002
Перший	П	89,2±0,9	14,6±0,5	68,1±1,5	6,4±0,3	69,1±1,2	38,3±1,2	1,31±0,1
	К	93,2±2,3	15,2±0,4	68,5±1,7	6,45±0,5	70,3±1,3	39,2±2,8	1,36±0,09
	Δ%	+4,3±1,3	+0,8±2,2	+0,4±2,1	+0,8±1,7	+1,8±1,3	+2,3±2,1	+3,7±0,03
Другий	П	87,3±2,5	13,9±0,3	64,7±0,6	6,3±0,7	66,7±1,6	34,1±1,4	1,35±0,01
	К	94,7±1,9	15,4±0,7	67,2±1,1	6,4±0,5	72,4±1,5	35,1±1,8	1,41±0,05
	Δ%	+7,9±2,1	+9,8±0,5	+3,8±0,9	+1,6±0,6	+7,9±1,6	+2,9±1,2	+4,3±0,03
Третій	П	92,7±2,7	14,4±0,4	67,6±1,8	6,9±0,5	71,4±1,3	34,8±1,2	1,37±0,07
	К	91,83±2,1	14,1±0,7	69,5±1,6	7,6±0,7	69,3±2,4	36,2±1,4	1,32±0,03
	Δ%	-1,0±1,3	-2,1±0,6	+2,8±1,4	9,3±0,6	-3,0±1,7	+3,9±1,2	-3,7±0,06
Четвертий	П	90,3±1,9	14,9±0,3	65,4±1,1	6,2±0,2	68,4±2,2	35,4±1,3	1,38±0,02
	К	90,4±1,8	14,94±0,5	65,3±1,2	6,1±0,4	68,8±2,4	35,9±1,4	1,39±0,07
	Δ%	+0,2±1,8	+0,3±0,4	-0,2±1,1	-1,7±0,5	+0,6±1,8	+0,4±1,2	+0,8±0,05

Таблиця 4.44

## Динаміка параметрів діастолічної функції правого шлуночка

Показник		Ettf, см/с	VTIEttf, см	Attf, см/с	VTIAttf, см	Ettf/Attf
Кластер-тип бальнеореакції	P	69,4±1,8	10,4±0,7	51,9±1,8	6,3±0,7	1,32±0,03
Перший	П	68,2±1,3	10,2±0,8	52,8±1,6	6,1±0,4	1,29±0,1
	К	69,2±1,5	10,3±0,6	52,7±2,7	6,07±0,5	1,31±0,02
	Δ%	+1,5±1,6	+1,0±0,6	-0,1±1,9	-0,5±0,8	+1,6±0,04
Другий	П	67,32±1,3	9,7±0,4	51,7±2,3	6,2±0,2	1,32±0,02
	К	70,1±1,2	9,9±0,2	53,0±1,7	6,3±0,4	1,33±0,06
	Δ%	+4,0±1,5	+2,1±0,5	+2,5±1,9	+1,6±0,5	+0,8±0,04
Третій	П	69,5±1,3	9,9±0,6	51,1±2,5	6,1±0,7	1,36±0,04
	К	67,3±2,1	9,7±0,2	50,6±1,6	6,4±0,5	1,33±0,02
	Δ%	-3,2±1,7	-2,1±0,5	-1,0±1,8	+4,7±0,5	+2,3±0,03
Четвертий	П	69,1±1,5	9,8±0,4	51,1±1,1	6,1±0,3	1,35±0,03
	К	69,2±1,7	9,9±0,3	50,8±0,9	6,2±0,4	1,36±0,02
	Δ%	+0,1±1,7	+1,1±0,5	-0,6±1,4	+1,7±0,6	+0,8±0,02

Виявлено, що перший тип реакції характеризується незначним зростанням швидкості раннього наповнення шлуночків, а відповідно і об'єму кровоплину в період раннього наповнення і збільшення VTITtmf і EFFtmf. VTIAtmf і AFFtmf не змінювалися. Це дає підстави номінувати дану бальнеореакцію як позитивноінотропний брадитип, який є навантажувальним для серця, але погіршення внутрішньосерцевої гемодинаміки не дає, оскільки передсердно-шлуночковий градієнт навіть дещо збільшується. Для бальнеореакції другого типу характерне помірне зростання швидкості раннього наповнення шлуночків (E) і максимальної швидкості наповнення шлуночків в період систоли передсердь (A) при незначному збільшенні часових показників викиду крові з ЛШ і ПШ. Цей тип реакції ми назвали позитивінотропним тахітипом, який як і перший тип, є навантажувальним для серця, супроводжується помірним збільшенням передсердно-шлуночкового градієнта і не має тенденції до погіршення внутрішньосерцевої гемодинаміки.

Допплерографічні показники центральної гемодинаміки за реакції третього типу були дещо відмінні від попередніх. Незначне зменшення наповнення шлуночків Etmf та збільшення Atmf говорить про підвищення тиску діастолічного наповнення ЛШ. При цьому, відповідно, дещо зменшувався об'єм кровоплину в період раннього наповнення і збільшувався об'єм кровоплину лівого передсердя впродовж систоли ЛП при збереженому нормальному співвідношенні E/A. Це, звичайно, супроводжувалось зменшенням VTIEtmf і EFFtmf та збільшенням VTIAtmf і AFFtmf передсердя. Такий тип бальнеореакції ми назвали позитиврезистивним гіпокінетичним типом. Подібні доплерографічні показники, якщо E/Atmf<1, характерні для аномального розслаблення і

зниження атріовентрикулярного градієнта, що характерно для ранніх стадій формування недостатності. В нашій групі хворих подібна гемодинамічна реакція може говорити про детренованість серцево-судинної системи.

Четвертий тип реакції, який ми назвали резонансним, характеризувався дуже незначними змінами початкових і кінцевих показників.

#### **4.7. Термінові гемодинамічні ефекти мінорних складників стандартного бальнеотерапевтичного комплексу**

Позаяк у склад бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець, окрім біоактивної води Нафтуса, входять мінеральні купелі та озокеритові аплікації, у двох окремих серіях досліджено їх термінові ефекти на параметри інтракардіальної та центральної гемодинаміки у осіб з гастро-ентерологічними та урологічними захворюваннями без вираженої серцево-судинної патології.

В першій серії досліджень показано, що через 30 хв після аплікації озокериту у половини обстежених кінцеводіастолічний об'єм зростає майже вдвічі: із  $60,5 \pm 12,2$  мл до  $116,3 \pm 13,7$  мл, як і кінцевосистолічний (із  $19,2 \pm 3,6$  мл до  $35,8 \pm 4,2$  мл) та ударний (із  $41,3 \pm 8,7$  мл до  $80,5 \pm 9,9$  мл) об'єми. Частота ритму проявляє тенденцію до зниження - із  $71,5 \pm 6,7$  уд/хв до  $67,7 \pm 9,9$  уд/хв, так що приріст серцевого викиду складає 106% (із  $2,86 \pm 0,44$  л до  $5,73 \pm 0,6$  л). Отже, має місце відчутна гіперкінетична реакція. Фракція викиду закономірно не змінюється:  $68,0 \pm 1,4\%$  та  $69,2 \pm 1,4\%$  відповідно. У іншій половини обстежених зареєстровано гіпокінетичну реакцію, яка характеризується зменшенням серцевого викиду на  $26,5 \pm 6,6\%$  (із  $3,89 \pm 0,81$  л до  $2,75 \pm 0,57$  л), ударного об'єму - на  $19,8 \pm 7,3\%$  (із  $50,1 \pm 8,9$  мл до  $40,8 \pm 8,8$  мл), за відсутності змін кінцевосистолічного об'єму та частоти ритму. Фракція викиду незначно, але закономірно зменшується на  $6,3 \pm 1,8\%$  (із  $70,3 \pm 1,0\%$  до  $65,8 \pm 1,0\%$ ).

На мінеральну купіль теж виявлено два типи термінової реакції. При першому типі, що мав місце у пацієнтів з пограничною гіпертензією ( $140 \div 160/90 \div 95$  мм Hg), кінцеводіастолічний та кінцевосистолічний об'єми, суттєво підвищені, через 30 хв зменшувалися відповідно на  $15,3\%$  та  $14,9\%$ , а ударний об'єм - на  $15,8\%$ . Проте хвилинний об'єм внаслідок прискорення частоти ритму на  $28,1\%$ , збільшувався на  $8,0\%$ . Зменшення середньодинамічного тиску на  $9,3\%$  і загального периферійного опору судин на  $15,8\%$  зумовлює зменшення ударної роботи серця на  $23,7\%$  за відсутності суттєвих змін ( $-2,3\%$ ) хвилинної роботи серця. Швидкість циркулярного вкорочення зменшилась на  $12,9\%$ , індекс контрактильної активності - на  $7,7\%$  за відсутності змін ( $-0,8\%$ ) фракції викиду.

Другий тип реакції констатовано у осіб з нормотензією та параметрами гемодинаміки, близькими до нормальних. При цьому ударний об'єм з верхньої межі норми знижувався на  $12,1\%$  за рахунок зростання кінцевосистолічного об'єму на  $34,4\%$  за відсутності змін ( $+5,6\%$ ) кінцеводіастолічного об'єму. Уповільнення ритму на  $18,5\%$  зумовило зменшення хвилинного об'єму на  $28,3\%$ . Проте підвищення середньодинамічного тиску на  $12,0\%$  нівелює зменшення ударної роботи серця ( $-1,5\%$ ) та обмежує зниження хвилинної роботи серця до  $19,6\%$ . Загальний периферійний опір судин зростає на  $56,3\%$ , швидкість циркулярного вкорочення зменшується на  $24,5\%$ , фракція викиду - на  $16,8\%$ , індекс контрактильної активності - на  $20,4\%$ .

Отже, інші складові бальнеотерапевтичного комплексу, як і біоактивна вода Нафтуса, спричиняють амбівалентні термінові гемодинамічні ефекти, що свідчить за неспецифічний характер їх дії.

## РОЗДІЛ 5

## ВАРІАНТИ КУРСОВИХ ЕФЕКТИВ СТАНДАРТНОГО БАЛЬНЕОТЕРАПЕВТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ КУОРТУ ТРУСКАВЕЦЬ НА СЕРЦЕВО-СУДИННУ СИСТЕМУ ТА МЕХАНІЗМИ ЇЇ РЕГУЛЯЦІЇ

Аналіз курсових гемодинамічних ефектів бальнеотерапії проведено нами в трьох аспектах. При першому з них проаналізовано зміни параметрів інтракардіальної і центральної гемодинаміки, велоергометрії та метаболізму зокрема в кожному із кластерів, описаних в розділі 3. Другий аспект аналізу полягає у емпіричному розподілі реакцій за низкою ключових параметрів гемодинаміки. Нарешті, було проведено процедури кластерного, дискримінантного і факторного аналізу бальнеореакцій.

## 5.1. Особливості бальнеоефектів у осіб різних вегетативно-гемодинамічних кластерів-типів

Для зручності аналізу особливостей ефектів курсу бальнеотерапії на параметри гемодинаміки останні було розділено на 6 рядів, згідно із величиною критерію  $\eta^2$ , який характеризує вклад параметра у розподіл обстеженого контингенту на 3 кластери.

Як видно на табл. 5.1, головний кластероутворюючий параметр - загальний периферійний опір судин (GPRV), початково значно підвищений у осіб гіпокінетичного ваготонічного кластера, під впливом лікування знижується від 196% середньої норми (СН) до 125% СН. Натомість у осіб гіперкінетичного симпатотонічного кластера початково знижений (71% СН) рівень опору практично нормалізується (92% СН). У осіб евкінетичного ейтонічного кластера із нормальним за визначенням опором констатовано незначне його підвищення, але в межах діапазону звуженої норми: від 95% до 110% СН.

Фракція викиду (EF), значно знижена у осіб першого кластера (72% СН), суттєво збільшується - до нижньої зони діапазону норм (89% СН), тоді як у осіб другого кластера рівень параметра із верхньої зони діапазону норми (117%) переміщується до її середини (109%). В третьому кластері фракція викиду залишається стабільно нормальною: 102% і 97% СН.

Таблиця 5.1

Курсові бальнеоефекти на кластероутворюючі параметри гемодинаміки першого ряду у осіб різних вегетативно-гемодинамічних типів

Показник	n		GPRV, кПа*с/м <sup>3</sup>	EF, %	NLV, Вт	VVE, мл/с	УРС, Дж	ІХРС, кДж/м <sup>2</sup> *хв
		$\eta^2$	0,753 <sup>c</sup>	0,725 <sup>c</sup>	0,717 <sup>c</sup>	0,708 <sup>c</sup>	0,653 <sup>c</sup>	0,641 <sup>c</sup>
Кластер-тип	84	P	15,4±0,4	65±1	3,63±0,12	286±8	988±38	35,9±1,5
Гіпокінетичний ваготонічний	10	П	30,2±2,8*	47±3*	1,73±0,19*	144±15*	523±62*	17,8±0,8*
		К	19,3±0,9*	58±3*	2,73±0,38*	216±23*	832±115	30,1±3,3
		$\Delta\%$	-34,3±5,9#	+24,9±6,9#	+57,3±15,1#	+52,2±15,7#	+58,2±12,8#	+69,8±17,0#
Гіперкінетичний симпатотонічний	8	П	10,9±1,3*	76±2*	6,91±0,76*	468±47*	1897±244*	69,9±9,5*
		К	14,2±0,6	71±3	5,55±0,66	396±48	1303±75*	46,4±2,8*
		$\Delta\%$	+31,0±14,1#	-6,5±4,0	-15,2±6,6#	-11,1±6,0	-28,8±8,0#	-31,2±6,8#
Евкінетичний ейтонічний	66	П	14,6±0,4	66±1	3,53±0,12	280±8	1037±36	38,3±1,4
		К	16,9±0,8	63±1	3,16±0,17*	252±12*	915±43	34,0±1,8
		$\Delta\%$	+18,1±6,5#	-3,3±2,2	-10,5±5,1#	-10,0±4,4#	-11,8±4,9#	-11,2±5,2#

Примітки. 1. Параметри, вірогідно відмінні від референтних (P), позначені \*.

2. Вірогідні прямі різниці ( $\Delta\%$ ) між початковими (П) та кінцевими (К) величинами позначені #.

3. Значущість критерію  $\eta^2$  позначена буквами (c<0,001; b<0,01; a<0,05; ns>0,05).

Потужність лівого шлуночка (NLV), а також об'ємна швидкість викиду (VVE), у хворих гіпокінетичного типу внаслідок бальнеотерапії суттєво зростають, не досягаючи все ж нижньої межі норми: від 48% і 50% СН до 75% і 76% СН відповідно. Протилежний стан обидвох параметрів у осіб гіперкінетичного типу теж проявляє лише тенденцію до нормалізації: зниження від 190% і 164% до 153% і 138% СН відповідно. Нормальні за визначенням обидва параметри у осіб третього кластера під впливом бальнеотерапії знижуються до нижньої зони діапазону норми, відповідно від 97% до 87% СН та від 98% до 88% СН.

Два параметри, що характеризують роботу серця - ударна робота серця (УРС) і індекс хвилинної роботи серця (ІХРС), в такій же мірі знижені у хворих гіпокінетичного типу (53% і 50%

СН), наприкінці лікування досягають нижніх меж діапазону норми (84% і 84% СН відповідно). Натомість майже вдвічі підвищені обидва параметри у осіб гіперкінетичного типу (192% і 195% СН відповідно) внаслідок бальнеотерапії лише наближаються до верхніх меж діапазону норми (132% і 129% СН відповідно). У осіб евкінетичного типу виявлено переміщення рівнів параметрів від верхніх до нижніх меж діапазону норми: від 105% і 107% до 93% і 95% СН відповідно).

Сумарний індекс відхилення від норми, вирахований як середнє геометричне відношення актуальних величин перелічених параметрів до відповідних референтних величин (замість опору береться обернена величина - провідність), у хворих гіпокінетичного ваготонічного кластера зростає від різко зниженого (0,534) до нижньої межі діапазону розширеної норми (0,811). У хворих гіперкінетичного симпатотонічного кластера цілковитої нормалізації даної сукупності параметрів не досягнуто: індекс відхилення від норми знижується від 1,637 до 1,274. У осіб евкінетичного ейтонічного кластера має місце зниження сумарного індекса від практично ідеальної норми (1,022) до нижньої межі звуженої норми (0,917).

На табл. 5.2 відображені ефекти на другий за критерієм  $\eta^2$  ряд параметрів гемодинаміки.

Таблиця 5.2

Курсові бальнеоефекти на кластерутворюючі параметри гемодинаміки другого ряду у осіб різних вегетативно-гемодинамічних типів

Показник	n		SV, мл	ХРС, кДж/хв	IPRV, кПа*с/м <sup>5</sup>	СО, л/хв	ІУРС, Дж/м <sup>2</sup>
		$\eta^2$	0,638 <sup>c</sup>	0,636 <sup>c</sup>	0,634 <sup>c</sup>	0,628 <sup>c</sup>	0,617 <sup>c</sup>
Кластер-тип	84	P	73,9±2,1	65,9±2,4	28,3±1,0	4,93±0,20	539±20
Гіпокінетичний ваготонічний	10	П	41,3±4,8*	30,5±1,2*	52,6±6,0*	2,43±0,10*	298±21*
		К	62,6±6,7	52,0±6,0	33,5±3,3	3,92±0,29*	477±57
		$\Delta\%$	+53,7±13,2#	+69,4±16,9#	-34,4±5,8#	+63,6±16,5#	+58,5±12,7#
Гіперкінетичний симпатотонічний	8	П	122,0±14,5*	136±24,8*	20,5±2,1*	8,71±1,51*	988±98*
		К	87,8±4,4*	88,9±5,4*	27,4±2,3	5,98±0,14*	685±63
		$\Delta\%$	-25,1±8,9#	-30,7±7,0#	+33,7±16,5#	-26,7±9,0#	-29,3±7,7#
Евкінетичний ейтонічний	66	П	78,2±2,2	70,2±2,5	27,1±1,0	5,29±0,15	566±22
		К	69,2±3,0	62,9±3,7	31,0±1,4	4,76±0,25	497±23
		$\Delta\%$	-10,5±4,1#	-10,4±5,1#	+17,7±6,4#	-9,1±4,5#	-9,8±4,8#

Виявлено, що як ударний об'єм (SV), так і хвилинний об'єм (СО), суттєво знижені (56% і 49% СН відповідно) у хворих першого кластера, завдяки бальнеотерапії досягають нижніх меж норми (85% і 80% СН відповідно). Така ж динаміка має місце і стосовно хвилинної роботи серця (ХРС) та індексу ударної роботи серця (ІУРС): збільшення від 46% і 50% СН до 79% і 88% СН відповідно. З іншого боку, значно підвищений (186% СН) індекс периферійного опору судин (IPRV) знижується до верхньої межі норми (118% СН). Майже дзеркальна динаміка параметрів спостерігається у осіб другого кластера. Так, підвищені показники SV і СО нормалізуються цілком (від 165% і 177% СН до 119% і 121% СН відповідно), а ХРС і ІУРС проявляють виражену тенденцію до нормалізації, знижуючись від 206% і 183% СН до 135% і 127% СН відповідно). Знижений IPRV нормалізується цілком (72% і 97% СН напочатку і наприкінці лікування відповідно). У осіб третього кластера початкові рівні SV, СО, ХРС та ІУРС знаходяться на верхніх межах звуженої норми (106%; 107%; 107% і 105% СН), а наприкінці лікування зміщуються до її нижніх меж (94%; 97%; 95% і 92% СН відповідно). IPRV, навпаки, переміщується в протилежному напрямку (96% і 110% СН напочатку і наприкінці лікування відповідно). Інтегральний індекс відхилення від норми параметрів другого ряду у хворих гіпокінетичного ваготонічного кластера підвищується від 0,518 до 0,834, тоді як у хворих гіперкінетичного симпатотонічного кластера - знижується від 1,725 до 1,206, тобто в обидвох кластерах досягаються межі розширеної норми. У осіб евкінетичного ейтонічного кластера під впливом бальнеотерапії відбувається переміщення від верхньої межі звуженої норми (1,058) до нижньої (0,939).

Третій ряд параметрів (табл. 5.3) включає серцевий (HI) і ударний (SI) індекси, кінцеводіастолічний об'єм лівого шлуночка, актуальний і нормований індекси контрактильної активності Ружило-Поповича (ICRP), а також нормований загальний периферійний опір судин (GPRV). І для даного ряду констатовано аналогічну закономірність ефектів бальнеотерапії.

Таблиця 5.3

Курсові бальнеоефекти на кластерутворюючі параметри гемодинаміки третього ряду у осіб різних вегетативно-гемодинамічних типів

Показник	n		HI, л/хв*м <sup>2</sup>	GPRV, %	SI, мл/м <sup>2</sup>	EDV, мл	ICRP, %	ICRP, кПа/с
		$\eta^2$	0,590 <sup>c</sup>	0,560 <sup>c</sup>	0,548 <sup>c</sup>	0,518 <sup>c</sup>	0,486 <sup>c</sup>	0,438 <sup>c</sup>
Кластер-тип	84	P	2,69±0,10	100±7	40,3±1,5	113,7±2,5	100±7	32,3±1,0
Гіпокінетичний ваготонічний	10	П	1,42±0,109	180±23*	23,6±1,9*	86,5±5,8*	67,9±6,2*	19,8±1,0*
		К	2,29±0,18	115±14	36,2±3,5	106,0±7,8	83,5±6,5*	25,3±2,3*
		$\Delta\%$	+63,9±16,5#	-65,2±17,2#	+53,9±13,1#	+22,4±3,9#	+15,6±5,3#	+27,7±8,9#
Гіперкінетичний симпатотонічний	8	П	4,50±0,57*	77,8±5,7*	63,7±5,8*	159,0±14,7*	127,0±9,5*	43,9±4,0*
		К	3,13±0,18	106,0±14,1	46,3±4,6	124,0±5,5	134,0±9,0*	45,4±5,9*
		$\Delta\%$	-27,2±8,8#	+28,3±13,0#	-25,7±8,7#	-20,9±5,4#	+6,7±3,5	+3,4±4,0
Евкінетичний ейтонічний	66	П	2,89±0,10	94,9±3,8	42,8±1,5	119,0±2,6	91,7±2,8*	29,9±1,0
		К	2,58±0,13	95,6±6,3	37,6±1,6	108,0±3,2	88,8±2,9*	29,0±1,1
		$\Delta\%$	-10,7±4,5#	+0,7±6,6	-10,4±4,1#	-8,5±2,7#	-2,9±3,6	-0,8±4,1

Значно знижені початкові величини (53%, 59%, 76%, 68% і 61% СН відповідно) осіб першого кластера досягають нижньої зони діапазону норми (85%, 90%, 93%, 84% і 78% СН відповідно), тоді як підвищені параметри осіб другого кластера (167%, 158%, 140%, 127% і 136% СН відповідно) досягають, за винятком ICRP, верхньої зони діапазону норми (116%, 115%, 109%, 134% і 141% СН відповідно). Інтегральний індекс відхилення від норми в першому кластері підвищується від 0,616 до 0,860, натомість у другому - знижується від 1,419 до 1,171, що засвідчує нормалізуючу дію бальнеотерапії. В третьому кластері виявлено незначне, але вірогідне зниження HI, SI і EDV від 107%, 106% і 105% СН до 96%, 93% і 95% СН відповідно за відсутності динаміки решти параметрів, так що інтегральний індекс, ідеально нормальний (1,012), переміщується до нижньої межі звуженої норми (0,943).

З-поміж параметрів четвертого ряду (табл. 5.4) найвідчутнішу динаміку під впливом бальнеотерапії виявлено стосовно нормованого серцевого викиду (CO) та індексу кінцеводіастичного об'єму (IEDV). При цьому у осіб першого кластера вони підвищуються відповідно від 57% і 81% СН до 91% і 99% СН, у осіб другого кластера - знижуються від 147% і 135% СН до 105% і 105% СН. Зниження в межах звуженого діапазону норми має місце і в третьому кластері: від 110% і 105% СН до 98% і 96% СН відповідно.

Таблиця 5.4

Курсові бальнеоефекти на кластерутворюючі параметри гемодинаміки четвертого ряду у осіб різних вегетативно-гемодинамічних типів

Показник	n		CO, %	ICS, ммHg/мл	IEDV, мл/м <sup>2</sup>	Pm, ммHg	Ps, ммHg	Pd, ммHg
		$\eta^2$	0,458 <sup>c</sup>	0,397 <sup>c</sup>	0,371 <sup>c</sup>	0,259 <sup>b</sup>	0,258 <sup>b</sup>	0,215 <sup>b</sup>
Кластер-тип	84	P	100±7	3,22±0,08	61,7±1,7	95,2±1,0	128±2,0	82±1,0
Гіпокінетичний ваготонічний	10	П	56,8±5,0*	2,65±0,09*	49,9±1,9*	90,4±4,8	120±6,5	76±4,0
		К	90,7±6,6	2,80±0,15*	61,3±3,5	93,6±4,9	121±5,6	80±4,5
		$\Delta\%$	+34,0±7,2#	+5,7±3,6	+22,6±3,8#	+3,6±2,4	+1,0±1,5	+5,4±3,2
Гіперкінетичний симпатотонічний	8	П	147±13,8*	4,15±0,29*	83,2±6,7*	111,0±1,4*	150±5,8*	91±1,2*
		К	105±8,9	4,11±0,38*	64,9±5,5	106,0±5,1	143±6,3	87±4,8
		$\Delta\%$	-42,3±18,7#	-1,0±4,1	-21,4±5,2#	-4,3±4,4	-4,9±3,0	-4,0±6,0
Евкінетичний ейтонічний	66	П	110,0±4,3*	3,07±0,08	64,9±1,8	94,5±1,6	123±2,5	80±1,3
		К	98,1±5,0	3,29±0,19	59,0±1,8	93,6±1,3	122±1,7	80±1,4
		$\Delta\%$	-12,2±5,4#	+7,1±3,9	-8,2±2,6#	-0,3±1,8	-0,5±1,8	-0,1±2,1

Індекс контрактильної активності Sagaawa (ICS) вірогідно не змінюється в жодному кластері, залишаючись зниженим в першому, підвищеним - у другому, нормальним - у третьому.

Параметри артеріального тиску, початково нормальні у осіб першого і третього кластерів, залишаються без суттєвих змін і наприкінці лікування. У осіб другого кластера погранична гіпертензія проявляє сприятливу тенденцію. Обчислення інтегрального індексу свідчить, що у осіб гіпокінетичного ваготонічного кластера має місце переміщення його з нижньої межі розширеної норми (0,824) до нижньої межі звуженої норми (0,944), тоді як у осіб гіперкінетичного симпатотонічного кластера зміни йдуть у протилежному напрямку - від гіперфункції (1,254) до

верхньої межі звуженої норми (1,109). У осіб евкінетичного ейтонічного кластера інтегральний індекс залишається стабільно нормальним (1,004 і 0,977 напочатку і наприкінці лікування відповідно).

До п'ятого ряду (табл. 5.5) включено параметри, вклад яких у розподіл на кластери значно менший, ніж такий перших чотирьох, але все ж значущий ( $p < 0,01 \div 0,05$ ).

Таблиця 5.5

Курсові бальнеоефекти на кластерутворюючі параметри гемодинаміки п'ятого ряду у осіб різних вегетативно-гемодинамічних типів

Показник	n		IESV, мл/м <sup>2</sup>	Ps, %	Pm, %	IO, од.
		$\eta^2$	0,209 <sup>b</sup>	0,194 <sup>b</sup>	0,171 <sup>a</sup>	0,232 <sup>b</sup>
Кластер-тип	84	P	21,7±0,7	100±7	100±7	85±3
Гіпокінетичний ваготонічний	10	П	26,3±1,1*	95,7±3,2	97,6±3,3	73±7
		К	25,2±0,8*	96,5±2,7	101,0±3,5	78±6
		$\Delta\%$	-3,8±3,6	+0,8±1,0	+3,4±1,8	+6,8±3,5
Гіперкінетичний симпатотонічний	8	П	19,5±2,4	113,0±3,7*	112,0±1,7	112±8*
		К	18,6±2,1	107,0±4,2	107,0±4,6	98±8
		$\Delta\%$	-1,9±6,2	-5,6±3,0	-4,6±3,5	-12,3±3,8#
Евкінетичний ейтонічний	66	П	22,2±0,6	96,2±1,8*	99,4±1,5	85±3
		К	21,4±0,8	95,0±1,3*	98,5±1,4	85±3
		$\Delta\%$	-2,7±3,1	-1,3±1,7	-0,9±1,8	+1,4±3,3

Це індекс кінцевосистолічного об'єму (IESV) лівого шлуночка, індекс Оріє (IO), а також нормований систолічний (Ps) і середньодинамічний (Pm) тиск. Перший з них як напочатку, так і наприкінці залишається помірно підвищеним (121% і 116% СН) у осіб першого кластера, схильним до зниження (90% і 86% СН) у осіб другого кластера і цілком нормальним (102% і 99% СН) - у осіб третього кластера. "Подвійний добуток" проявляє тенденцію до зростання (від 86% до 92% СН) в першому кластері, суттєво знижується (від 132% до 115% СН) в другому кластері і залишається нормально стабільним - в третьому. Стосовно параметрів артеріального тиску динаміки не виявлено. Відповідно інтегральний індекс відхилення від норми у осіб гіпокінетичного ваготонічного кластера залишається на нижній межі звуженої норми (0,903 і 0,938 напочатку і наприкінці лікування), а у осіб евкінетичного ейтонічного кластера - на рівні середньої норми (0,984 і 0,986). Незначну сприятливу динаміку можна відзначити лише у осіб гіперкінетичного симпатотонічного кластера: зниження в межах верхньої зони норми (від 1,167 до 1,112).

Нарешті, параметри шостого ряду (табл. 5.6), які зовсім не вносять вкладу у розподіл обстеженого контингенту на кластери, як правило, знаходяться в межах звуженої норми і не змінюються під впливом бальнеотерапії.

Таблиця 5.6

Курсові бальнеоефекти на кластерутворюючі параметри гемодинаміки шостого ряду у осіб різних вегетативно-гемодинамічних типів

Показник	n		ESV, мл	Pd, %	ET, мс	ET, %	F, хв <sup>-1</sup>	ІК, од.
		$\eta^2$	0,116 <sup>ns</sup>	0,16 <sup>ns</sup>	0,028 <sup>ns</sup>	0,023 <sup>ns</sup>	0,056 <sup>ns</sup>	0,018 <sup>ns</sup>
Кластер-тип	84	P	39,8±0,9	100±7	258±5	100±7	66,7±1,8	-18,7±2,5
Гіпокінетичний ваготонічний	10	П	45,3±1,6*	95,9±3,4	285±4*	106±2*	61,1±5,8	-18,2±3,7
		К	43,4±2,0	101,0±3,9	290±9*	110±2*	64,6±5,4	-17,5±3,8
		$\Delta\%$	-4,0±3,4	+5,0±2,5	+1,7±2,6	+4,4±3,0	+6,8±4,9	+0,7±2,8
Гіперкінетичний симпатотонічний	8	П	36,7±2,9	107,0±0,7	263±19	104±7	70,4±4,1	-18,9±3,6
		К	35,8±4,1	103,0±4,9	230±25	90±9	68,5±3,4	-21,1±4,7
		$\Delta\%$	-1,4±6,0	-4,2±4,6	-12,2±6,0#	-13,4±6,5#	-2,4±3,8	-2,2±5,7
Евкінетичний ейтонічний	66	П	40,9±1,0	98,4±1,4	281±6*	109±2*	68,4±1,8	-14,1±2,5
		К	39,1±1,3	97,7±1,8	277±6*	108±2*	69,0±2,0	-12,2±3,2
		$\Delta\%$	-3,0±3,1	-0,7±2,1	-0,9±1,9	-1,5±2,2	+1,4±2,3	+1,8±2,8

Примітка. Для індексу Кердо приведені абсолютні різниці.

В табл. 5.7 зібрано вже згадувані інтегральні індекси відхилення від норми шести рядів параметрів гемодинаміки та їх зміни під впливом бальнеотерапії у осіб трьох кластерів.

Таблиця 5.7

Курсові бальнеоефекти на інтегральні індекси відхилення від норми параметрів гемодинаміки з різним вкладом у розподіл на кластери

Ряд параметрів		Перший	Другий	Третій	Четвертий	П'ятий	Шостий
	$\eta^2$	0,75÷0,64	0,64÷0,62	0,59÷0,44	0,46÷0,22	0,21÷0,17	0,12÷0,02
Кластер-тип	n	6	5	6	6	4	5
Гіпокінетичний ваготонічний	П	0,534	0,518	0,616	0,824	0,903	0,921
	К	0,811	0,834	0,860	0,944	0,938	0,939
	$\Delta$	+0,277	+0,316	+0,244	+0,120	+0,035	+0,018
Гіперкінетичний симпатотонічний	П	1,637	1,725	1,419	1,254	1,167	1,031
	К	1,274	1,206	1,171	1,109	1,112	1,080
	$\Delta$	-0,363	-0,519	-0,248	-0,145	-0,055	+0,049
Евкінетичний ейтонічний	П	1,022	1,058	1,012	1,004	0,984	0,963
	К	0,917	0,939	0,943	0,977	0,986	0,977
	$\Delta$	-0,105	-0,119	-0,069	-0,027	+0,002	+0,014

Видно, що чим вищий критерій  $\eta^2$ , тим, по-перше, більші відхилення від норми на початку лікування, по-друге, вираженіший ефект бальнеотерапії. Сказане візуалізовано на рис. 5.1 і 5.2.

Рис. 5.1. Зв'язок між початковими (вісь абсцис) та кінцевими (вісь ординат) інтегральними індексами відхилення від норми рядів параметрів гемодинаміки

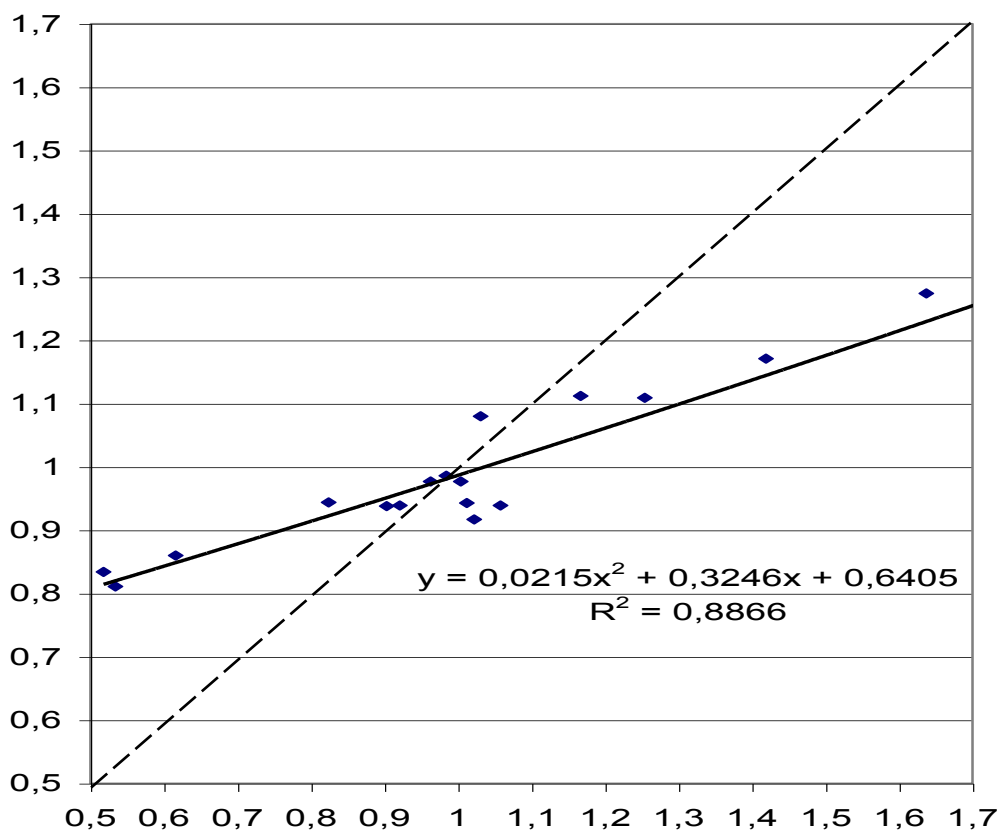
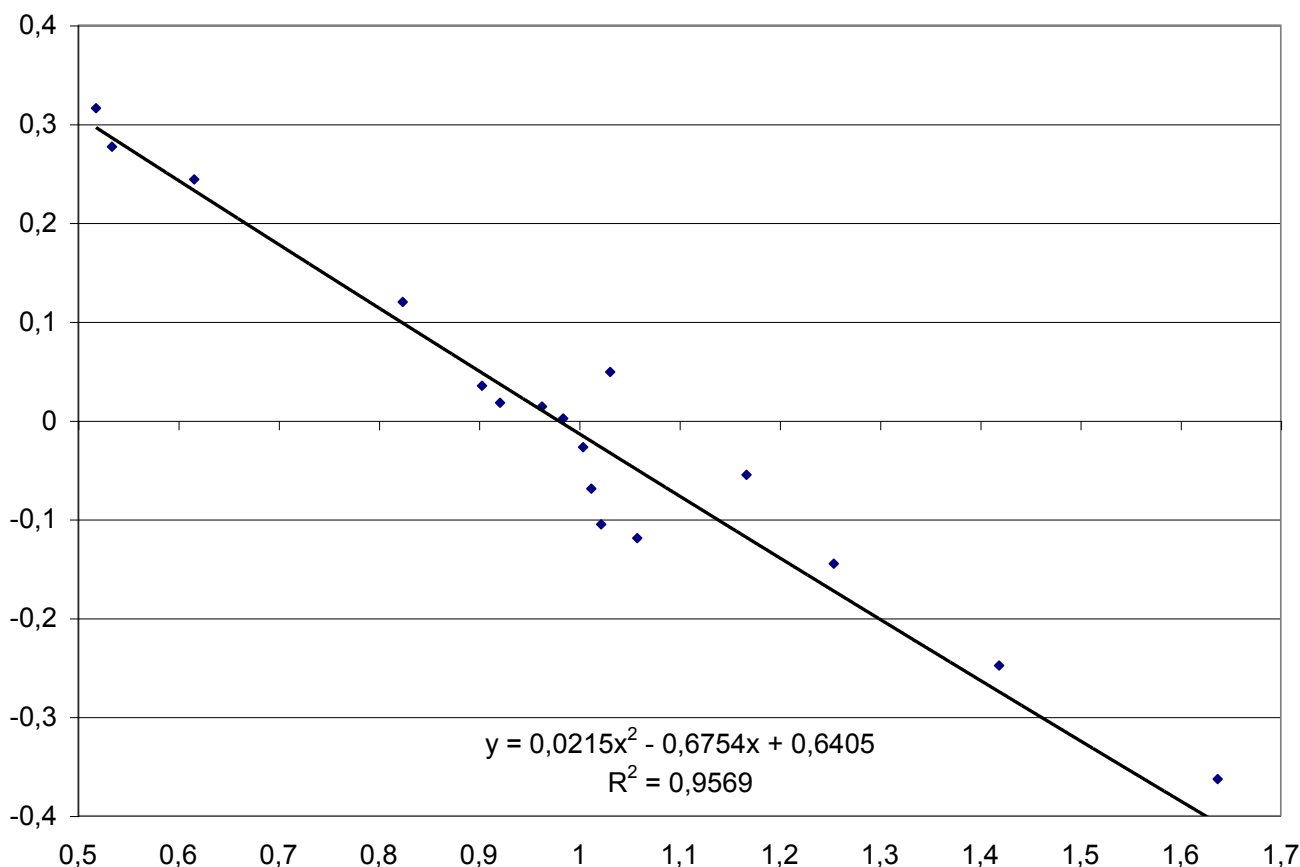


Рис. 5.2. Залежність між початковою величиною індексу відхилення від норми (X) та його зміною (Y) під впливом бальнеотерапії



При цьому рис. 5.1 ілюструє, як відхилені в ту чи іншу сторону від діапазону норми (0,8÷1,2) групи параметрів гемодинаміки, констатовані у обстеженого контингенту напочатку лікування, наприкінці лікування, рухаючись у протилежних напрямках, виявляються, за одним винятком, в межах цього діапазону.

Рис. 5.2 ілюструє справедливості висунутої нами раніше амбівалентно-еквілібраторної концепції характеру дії бальнеочинників курорту Трускавець на травну і сечовидільну системи і стосовно центральної гемодинаміки.

Додаткову оцінку характеру гемодинамічних ефектів бальнеотерапії може дати бальна оцінка типів циркуляції за такою шкалою: різко виражений гіпокінетичний -5, виражений гіпокінетичний -4, гіпокінетичний -3, помірний гіпокінетичний -2, евкінетичний з тенденцією до гіпокінезії -1, евкінетичний 0, евкінетичний з тенденцією до гіперкінезії +1, помірний гіперкінетичний +2, виражений гіперкінетичний +3, різко виражений гіперкінетичний +4. Виявляється, що в першому кластері різко виражений і виражений гіпокінетичний тип циркуляції ( $-4,8 \pm 0,2$  бала) трансформується, як правило, у помірний гіпокінетичний і евкінетичний з тенденцією до гіпокінезії ( $-1,8 \pm 0,8$  бала), тобто циркуляція активується на  $3,0 \pm 0,8$  бала; помірний і виражений гіперкінетичний тип циркуляції ( $+2,3 \pm 0,8$  бала) у осіб другого кластера у всіх випадках трансформується у евкінетичний (0 балів). У осіб третього кластера з початково евкінетичним і евкінетичним з тенденцією до гіпокінезії типами циркуляції ( $-0,6 \pm 0,3$  бала) наприкінці бальнеотерапії ресструються евкінетичний з тенденцією до гіпокінезії і помірний гіпокінетичний типи циркуляції ( $-1,4 \pm 0,3$  бала), тобто має місце незначне, але вірогідне пригнічення циркуляції на  $0,76 \pm 0,37$  бала ( $p < 0,05$ ).

Описані гемодинамічні ефекти супроводжуються у осіб гіпокінетичного ваготонічного кластера зниженням суттєво підвищеного вагального тону, точніше його кореляту - варіаційного розмаху, від  $0,25 \pm 0,04$  с до  $0,16 \pm 0,03$  с, тобто верхньої межі норми, та реципронним підвищенням суттєво зниженого симпатичного тону (амплітуди моди) до нижньої межі норми: від  $11,4 \pm 1,9\%$  до  $15,4 \pm 1,9\%$ , що за відсутності динаміки гуморальної ланки регуляції ( $0,90 \pm 0,03$  с і  $1,02 \pm 0,07$  с напочатку і наприкінці відповідно) приводить до підвищення індексу напруження Баєвського від



26±4 до 62±12, тобто переходу ваготонії до нижньої межі ейтонії. Разом з тим, у осіб гіперкінетичного симпатотонічного кластера значно підвищений симпатичний тонус залишається без змін 38,0±4,4% і 38,8±5,6% напочатку і наприкінці лікування відповідно), як і знижений вагальний тонус (0,05±0,01 і 0,06±0,01) та мода (0,86±0,04 с і 0,88±0,03 с). Відповідно зберігається стан симпатонії: індекс Баєвського знижується лише на 17%.

Відсутність закономірних змін, але в межах ейтонії, констатується і у хворих третього кластера: амплітуда моди складає 20,3±1,3% і 19,4±1,3%, варіаційний розмах - 0,14±0,01 с і 0,14±0,01 с, мода - 0,90±0,02 с і 0,89±0,02 с напочатку і наприкінці бальнеотерапії відповідно.

Аналіз впливу бальнеотерапії на параметри велоергометрії після навантаження 1,5 Вт/кг (табл.5.8) свідчить за відсутність вірогідних змін у хворих першого кластера; незначне, закономірне зменшення реакції на навантаження систолічного і середньодинамічного тиску і підвищення індексу Кердо у осіб третього кластера.

Таблиця 5.8

Курсові бальнеоефекти на базисні параметри велоергометрії у осіб різних вегетативно-гемодинамічних типів

Показник	n		Ps, ммHg	Pd, ммHg	Pm, ммHg	F, уд/хв	ІО, од.	ІК, од.
Кластер-тип								
Гіпокінетичний ваготонічний	10	П	139±8	77±3	97,5±4	138±5	193±14	81±8
		К	139±8	83±5	102±6	136±3	189±11	70±12
		Δ%	+0,6±4,0	+8,2±4,6	+4,4±5,0	-0,9±3,6	-0,4±4,4	-11,3±6,2
Гіперкінетичний симпатотонічний	8	П	185±12	91±4	123±6	128±7	240±28	42±10
		К	161±12	92,5±4	116±7	112±4	183±19	22±2
		Δ%	-12,9±2,4#	+1,5±1,0	-5,9±1,1#	-11,2±3,8#	-22,1±5,2#	-20,1±8,4#
Евкінетичний ейтонічний	66	П	147±3	85±2	106±2	130±2	192±6	55±4
		К	140±2	82±1,5	101±2	132±2	185±5	63±4
		Δ%	-3,8±1,3#	-3,1±1,6	-3,5±1,5#	+2,6±1,6	-1,9±2,4	+8,7±3,9#

Разом з тим, у хворих другого кластера суттєво зменшується як гіпертензивна, так і тахікардійна реакція на навантаження.

Розрахунок індексів фізичної працездатності за даними двоступеневої велоергометрії (табл. 5.9) показує, що у осіб як гіпокінетичного ваготонічного, так і евкінетичного ейтонічного кластерів працездатність не змінюється, тоді як у осіб гіперкінетичного симпатотонічного кластера вона зростає за всіма індексами.

Таблиця 5.9

Курсові бальнеоефекти на похідні параметри велоергометрії у осіб різних вегетативно-гемодинамічних типів

Показник	n		ІТКР, мВт/кг*уд	ІТСНТР, од.	PWC <sub>150</sub> , Вт/кг	VO <sub>2max</sub> , мл/хв*кг	ОФС, балів
Кластер-тип							
Гіпокінетичний ваготонічний	10	П	11,0±0,5	76,9±8,4	1,92±0,31	37,7±3,8	3,0±0,45
		К	11,0±0,4	77,3±7,4	1,80±0,17	37,4±3,0	3,2±0,46
		Δ%	+0,8±2,6	+1,6±4,5	-6,2±5,1	-0,8±3,5	+0,2±0,2
Гіперкінетичний симпатотонічний	8	П	11,7±0,7	68,5±6,4	2,61±0,32	31,7±2,5	2,75±0,34
		К	13,4±0,7	87,4±10,5	3,00±0,26	36,0±2,7	3,5±0,45
		Δ%	+15,3±5,2#	+26,3±6,0#	+14,9±6,4#	+14,4±6,5#	+0,75±0,25#
Евкінетичний ейтонічний	66	П	11,4±0,2	80,0±2,0	2,36±0,15	35,2±1,1	3,0±0,16
		К	11,2±0,2	82,1±1,9	2,23±0,15	34,7±1,3	2,9±0,15
		Δ%	-1,8±1,1	+3,7±1,9	-1,8±3,9	-1,3±1,4	-0,06±0,10

Примітка. Динаміка оцінки фізичного стану приведена як абсолютна різниця балів.

Так, індекс тахікардійної реакції (ІТКР) збільшується на 15,3%, PWC<sub>150</sub> - на 14,9%, питоме максимальне поглинання кисню (VO<sub>2max</sub>) - на 14,4%, оцінка фізичного стану (ОФС) за шкалою Åstrand - майже на цілий бал, а індекс тахікардійно-гіпертензивної реакції (ІТСНТР) - на 26,3%.

Рівень в плазмі холестерину (табл. 5.10) у осіб перших двох кластерів залишається стабільним, при цьому в першому - в нижній зоні звуженої статево-вікової норми, в другому в нижній зоні розширеної норми.

Таблиця 5.10

Курсові бальнеоефекти на параметри ліпідного спектру плазми та урикемії у осіб різних вегетативно-гемодинамічних типів

Показник	n		ХС, %	$\alpha$ -ЛП, %	$\beta$ -ЛП, %	пре- $\beta$ -ЛП, %	КАГК, %	Ur, %
Кластер-тип	84	P	100 $\pm$ 7	100 $\pm$ 7	100 $\pm$ 7	100 $\pm$ 7	100 $\pm$ 7	100 $\pm$ 7
Гіпокінетичний ваготонічний	10	П	94,3 $\pm$ 5,1	77,2 $\pm$ 11,0*	85,1 $\pm$ 10,6	229 $\pm$ 57*	170 $\pm$ 24*	131,8 $\pm$ 8,8*
		К	94,1 $\pm$ 4,3	92,2 $\pm$ 15,4	81,2 $\pm$ 10,9	202 $\pm$ 70*	147 $\pm$ 23*	130,3 $\pm$ 8,7*
		$\Delta\%$	-0,2 $\pm$ 4,1	+17,5 $\pm$ 5,1#	-3,9 $\pm$ 6,5	-27 $\pm$ 13#	-23 $\pm$ 8,0#	-1,6 $\pm$ 6,4
Гіперкінетичний симпатотонічний	8	П	86,5 $\pm$ 2,5*	76,8 $\pm$ 7,7*	85,9 $\pm$ 4,0*	115 $\pm$ 19	144 $\pm$ 18*	110,3 $\pm$ 6,8
		К	87,2 $\pm$ 3,2*	70,8 $\pm$ 5,9*	90,8 $\pm$ 2,7*	96 $\pm$ 9	155 $\pm$ 13*	108,8 $\pm$ 8,1
		$\Delta\%$	+0,7 $\pm$ 3,6	-6,5 $\pm$ 3,1#	+5,0 $\pm$ 5,5	-19 $\pm$ 10	+11 $\pm$ 8,5	-1,1 $\pm$ 6,1
Евкінетичний ейтонічний	66	П	89,8 $\pm$ 2,9*	80,3 $\pm$ 3,5*	86,7 $\pm$ 4,4*	145 $\pm$ 12*	138 $\pm$ 8*	115,3 $\pm$ 5,4*
		К	84,4 $\pm$ 2,6*	84,5 $\pm$ 4,3*	73,9 $\pm$ 4,1*	167 $\pm$ 14*	128 $\pm$ 9*	118,1 $\pm$ 4,0*
		$\Delta\%$	-5,4 $\pm$ 1,6#	+6,7 $\pm$ 3,5	-12,8 $\pm$ 2,9#	+23 $\pm$ 10#	-10 $\pm$ 7,9	+2,4 $\pm$ 4,5

Примітка. Приведені величини у % від належних та їх прями різниці.

Натомість в третьому кластері констатовано незначне, але вірогідне зниження холестеринемії в межах нижньої зони норми. Вміст холестерину в складі  $\alpha$ -ліпопротеїдів, приблизно в однаковій мірі початково знижений у хворих усіх трьох кластерів, під впливом бальнеотерапії в першому кластері нормалізується, в другому - ще глибше знижується, а в третьому - закономірно не змінюється. Вміст холестерину в складі  $\beta$ -ліпопротеїдів в перших двох кластерах залишається в нижній зоні норми, а в третьому - опускається нижче від нижньої межі розширеної норми. Найсуттєвіша динаміка виявлена стосовно вмісту холестерину в складі пре- $\beta$ -ліпопротеїдів. Значно підвищений його рівень у осіб першого кластера під впливом лікування закономірно знижується, але без нормалізації. Менш виражена гіперпребета-ліпопротеїдемія у осіб третього кластера в такій же мірі зростає. У підсумку холестериновий коефіцієнт атерогенності Клімова (КАГК), максимально підвищений у хворих гіпокінетичного ваготонічного кластера, вірогідно знижується, залишаючись все ж підвищеним. Дещо менша відчутна атерогенність плазми у хворих гіперкінетичного симпатотонічного кластера закономірно не змінюється, проявляючи тенденцію до підвищення. В той же час мінімально підвищений КАГК у хворих евкінетичного ейтонічного кластера проявляє тенденцію до зниження, не досягаючи все ж верхньої межі розширеної норми. Урикемія, яка розглядається в якості фактора ризику ІХС, під впливом бальнеотерапії закономірно не змінюється, залишаючись підвищеною в першому кластері і в межах статево-вікової норми - в решти кластерах.

Аналіз ефектів бальнеотерапії на рівень електролітів плазми (табл.5.11) показує, що гіпонатріємія у осіб першого кластера нормалізується, тоді як пограничний рівень натрію у осіб другого кластера трансформується у гіпернатріємію. В третьому кластері зберігається його вміст на рівні середньої норми.

Таблиця 5.11

Курсові бальнеоефекти на електролітний склад плазми у осіб різних вегетативно-гемодинамічних типів

Показник	n		Na, мМ/л	K, мМ/л	Ca, мМ/л	Mg, мМ/л	Cl, мМ/л	P, мМ/л
Кластер-тип	84	P	140 $\pm$ 5	4,35 $\pm$ 0,15	2,55 $\pm$ 0,05	0,85 $\pm$ 0,02	102,0 $\pm$ 1,6	0,97 $\pm$ 0,06
Гіпокінетичний ваготонічний	10	П	122 $\pm$ 4*	4,54 $\pm$ 0,23	2,04 $\pm$ 0,10*	0,76 $\pm$ 0,02*	93,3 $\pm$ 3,6*	0,83 $\pm$ 0,09
		К	146 $\pm$ 8	4,55 $\pm$ 0,26	2,36 $\pm$ 0,05*	0,71 $\pm$ 0,05*	101,2 $\pm$ 1,6	0,89 $\pm$ 0,05
		$\Delta\%$	+20,5 $\pm$ 7,8#	-0,1 $\pm$ 1,8	+16,4 $\pm$ 3,7#	-6,1 $\pm$ 3,5	+8,9 $\pm$ 3,0#	+7,2 $\pm$ 4,0
Гіперкінетичний симпатотонічний	8	П	148 $\pm$ 8	4,80 $\pm$ 0,18	2,40 $\pm$ 0,10	0,68 $\pm$ 0,04*	95,1 $\pm$ 3,4	0,59 $\pm$ 0,08*
		К	162 $\pm$ 10*	5,02 $\pm$ 0,10*	2,63 $\pm$ 0,10	0,73 $\pm$ 0,02*	97,1 $\pm$ 1,0	0,74 $\pm$ 0,10
		$\Delta\%$	+11,0 $\pm$ 5,4#	+4,6 $\pm$ 4,5	+12,3 $\pm$ 6,0#	+7,4 $\pm$ 2,4#	+3,1 $\pm$ 3,0	+27,6 $\pm$ 3,9#
Евкінетичний ейтонічний	66	П	139 $\pm$ 4	4,34 $\pm$ 0,13	2,37 $\pm$ 0,07*	0,79 $\pm$ 0,02*	99,7 $\pm$ 1,6	0,94 $\pm$ 0,05
		К	137 $\pm$ 3	4,37 $\pm$ 0,14	2,26 $\pm$ 0,05*	0,76 $\pm$ 0,02*	99,3 $\pm$ 1,1	0,87 $\pm$ 0,04
		$\Delta\%$	-1,4 $\pm$ 2,5	+0,2 $\pm$ 3,4	-3,1 $\pm$ 2,5	-3,1 $\pm$ 2,3	-0,4 $\pm$ 2,0	-7,4 $\pm$ 3,9

Вміст в плазмі кальцію в першому кластері підвищується від 80% до 92% СН, в другому - від 94% до 103% СН, натомість в третьому - залишається без суттєвих змін на нижній межі звуженої норми. Вірогідні зміни рівнів магнію і фосфатів мають місце лише у хворих другого кластера з

початково зниженими показниками, які під впливом лікування підвищуються. Рівень хлоридемії вірогідно зростає лише в першому кластері. Вміст в плазмі калію залишається нормальним в усіх кластерах.

Гіпернатрійгістія (підвищений інтраеритроцитарний вміст натрію) у хворих першого кластера (табл. 5.12) в процесі бальнеотерапії зростає (від 130% до 155% СН), тоді як в другому кластері дещо редукується (від 208% до 187% СН), залишаючись без змін в третьому кластері. Гіпернатрійгістія поєднується із гіпокалійгістією, приблизно в однаковій мірі вираженій в усіх кластерах. Бальнеотерапія спричиняє лише тенденцію до підвищення вмісту калію в еритроцитах у хворих першого і другого, але не третього кластерів.

Таблиця 5.12

Курсові бальнеоефекти на параметри трансмембранного транспорту катіонів у осіб різних вегетативно-гемодинамічних типів

Показник	n		Na <sub>e</sub> , мМ/л	К <sub>e</sub> , мМ/л	Na,К-АТФаза, МРН/л*г	Са-АТФаза, МРН/л*г	Mg-АТФаза, МРН/л*г
Кластер-тип	84	Р	17,9±1,6	87±3	0,76±0,04	1,59±0,14	0,84±0,04
Гіпокінетичний ваготонічний	10	П	23,2±0,9*	70±5*	0,86±0,13	1,31±0,16	1,05±0,09*
		К	27,7±1,9*	79±7	0,88±0,13	1,01±0,18*	0,86±0,03
		Δ%	+19,4±8,9#	+13,1±7,1	+5,3±10,5	-22,9±9,8#	-18,1±8,1#
Гіперкінетичний симпатотонічний	8	П	37,3±2,2*	71±7*	0,97±0,07*	0,97±0,20*	0,91±0,09
		К	33,4±4,1*	78±7	0,65±0,07	1,17±0,21	0,80±0,08
		Δ%	-10,4±5,3	+10,0±6,1	-33,0±10,0#	+20,6±9,9#	-12,1±6,1
Евкінетичний ейтонічний	66	П	25,4±0,8*	76±4*	1,04±0,05*	1,09±0,09*	0,96±0,05*
		К	24,6±1,1*	73±3*	0,98±0,06*	1,12±0,09*	0,94±0,03*
		Δ%	-3,1±7,7	-3,9±5,8	-5,1±7,6	+2,8±9,5	-2,0±6,0

Активність Na,К-АТФази еритроцитів, початково нормальна у осіб першого кластера, залишається без змін. Підвищена активність ензиму у осіб другого кластера різко знижується - від 128% до 86% СН), а в третьому кластері не змінюється (137% і 129% СН напочатку і наприкінці відповідно).

Цілковим по-іншому змінюється активність Са-АТФази еритроцитів. Початково помірне зниження активності в першому кластері поглиблюється від 82% до 63% СН, відчутно знижена активність в другому кластері підвищується від 61% до 74% СН, натомість в третьому кластері залишається без змін, складаючи 69% і 70% СН до і після лікування відповідно.

Активність Mg-АТФази, підвищена на 25% в першому кластері, цілком нормалізується, в другому кластері залишається нормальною, а в третьому - підвищеною.

## 5.2. Емпірично виділені типи реакцій центральної гемодинаміки на курс бальнеотерапії

Якщо в попередньому підрозділі проаналізовано особливості ефектів курсу бальнеотерапії у осіб суттєво відмінних між собою вегетативно-гемодинамічних кластерів-типів, то в даному підрозділі аналіз буде зроблено за типами бальнеореакцій, тобто комплексними змінами параметрів під впливом курсу лікування.

Первинний аналіз виявив різноспрямованість гемодинамічних реакцій. Взевши за основу кардинальні параметри: скоротливу активність міокарда, середньодинамічний тиск, частоту ритму та ударний об'єм, все розмаїття реакцій розподілено нами на 5 типів (табл. 5.13).

Бальнеореакція типу А характеризується, передовсім, приростом ударного об'єму (SV) на 15,1% в поєднанні із уповільненням частоти ритму (f) на 6,8%, що нівелює приріст серцевого викиду (CO); при цьому решта типоутворюючих параметрів змінюються різноспрямовано. Це дало підставу номінувати дану реакцію амбііотропною амбірезистивною брадикардіо-гіперкінетичною. Для бальнеореакції типу В характерний відчутніший приріст ударного об'єму (34,7%) в поєднанні із прискорення частоти ритму на 11,3%, що дає приріст серцевого викиду на 49,1%; це супроводжується зниженням загального периферійного опору судин (GRPV) на 27,3% та підвищенням індексу контрактильної активності (ICRP) на 20,1%. Звідси назва реакції - проіотропна антирезистивна тахікардіо-гіперкінетична. Наступний тип (С) бальнеореакції характеризується, на противагу попереднім, зменшенням приростом ударного об'єму та серцевого викиду відповідно на 19,9% і 18,5% і підвищенням загального периферійного опору судин на 36,6% при різноспрямованих змінах частоти ритму та контрактильної активності, тому ця реакція названа нами амбііотропною прорезистивною амбікардіо-гіпокінетичною. Зменшення в тій же мірі приростом ударного об'єму і серцевого викиду (на 15,4% і 18,2%) при бальнеореакції типу D

поєднується із відчутним падінням середньодинамічного тиску (Pm) (на 11,9%) та контрактильної активності (на 14,2%) і різноспрямованими змінами загального периферійного опору судин, що дає підстави номінувати реакцію антиінотропною амбірезистивною гіпотензивною гіпокінетичною. Нарешті, для реакції типу Е констатовано поєднання зменшення приростом ударного об'єму на 11,8% із прискоренням частоти ритму на 17,6%, що утримує серцевий викид на початковому рівні, а також зниження середньодинамічного тиску та контрактильної активності (відповідно на 8,3% і 11,6%) при різноспрямованих змінах загального периферійного опору судин, що зумовило назву реакції антиінотропна амбірезистивна тахікардіо-гіпокінетична.

Таблиця 5.13

Зміни типоутворюючих параметрів гемодинаміки за різних типів курсових бальнеореакцій

Показник	n		ICRP, кПа/с	GRPV, кПа*с/м <sup>3</sup>	Pm, мм Hg	f, хв <sup>-1</sup>	SV, мл	CO, л/хв
Бальнеореакція	55	P	32,0±1,4	14,7±0,6	94,5±0,5	66,7±1,8	77,3±3,3	5,15±0,22
А	9	П	24,8±1,2*	16,2±1,6	91,2±3,5	69,6±3,0	68,3±4,2	4,78±0,40
		К	26,6±1,9*	15,2±1,0	92,6±2,4	64,5±1,9	77,2±2,8	5,01±0,29
		Δ%	+8,1±7,5	-3,3±5,5	+2,3±3,4	-6,8±2,1#	+15,1±4,6#	+7,4±4,2
В	11	П	22,4±1,7*	21,1±2,7*	88,1±2,7*	65,1±3,5	58,3±4,7	3,78±0,37
		К	26,9±2,5	14,6±1,3	91,9±3,0	71,9±3,0	75,8±5,6	5,46±0,54
		Δ%	+20,1±6,0#	-27,3±4,2	+4,4±2,0#	+11,3±2,2#	+34,7±9,6#	+49,1±10,1#
С	16	П	29,2±1,8	13,3±0,8	94,1±2,9	65,6±1,8	91,0±6,0	6,01±0,52
		К	29,8±2,6	17,5±1,2	97,4±2,5	66,4±2,6	71,2±4,0	4,73±0,28
		Δ%	+2,0±5,7	+36,6±11,5#	+3,8±1,2	+1,4±3,1	-19,9±4,3#	-18,5±4,5#
D	10	П	33,6±2,9	14,0±0,8	105,3±3,0*	71,3±4,2	87,0±3,9	6,12±0,29
		К	28,3±2,7	15,5±0,9	92,6±3,2	68,1±3,4	74,3±6,0	4,97±0,38
		Δ%	-14,2±5,8#	+13,5±10,3	-11,9±2,6#	-4,1±1,2#	-15,4±5,0#	-18,2±5,4#
Е	9	П	28,1±2,1	15,7±1,1	92,9±3,4	63,6±2,5	78,4±7,5	4,93±0,43
		К	24,7±2,0*	14,3±1,3	85,2±3,5*	74,6±3,3	69,2±7,1	5,02±0,43
		Δ%	-11,6±4,9#	-8,7±6,1	-8,3±2,0#	+17,6±4,1#	-11,8±4,2#	+3,4±6,0

Примітки. 1. Параметри, вірогідно відмінні від референтних (P), позначені \*.

2. Вірогідні прямі різниці (Δ%) між початковими (П) та кінцевими (К) величинами позначені #.

Аналіз ролі змін окремих параметрів у формуванні типу бальнеореакції свідчить (табл. 5.14), що найлабільнішим є кінцеводіастолічний об'єм (EDV), який закономірно змінюється при чотирьох типах. Натомість кінцевосистолічний об'єм (ESV) і час вигнання (ET) закономірно не змінюються при жодному типі бальнеореакції. У зміни середньодинамічного тиску відчутніший внесок роблять зміни діастолічного (Pd) порівняно із такими систолічного (Ps) тиску.

Таблиця 5.14

Зміни головних параметрів гемодинаміки за різних типів бальнеореакцій

Показник	n		Pd, ммHg	Ps, ммHg	EDV, мл	ESV, мл	EF, %	ET, мс
Бальнеореакція	55	P	81±0,57	128±0,7	118±7,0	40,7±4,6	65,3±2,1	257±3
А	9	П	77±3,3	119±4,3	114,5±6,1	46,3±3,9	59,6±2,3	293±12*
		К	79±2,3	120±2,8*	121,6±3,9	44,4±2,3	63,5±1,4	300±11*
		Δ%	+3,5±4,3	+1,0±2,6	+7,3±3,2#	-0,8±6,4	+7,6±4,2	+3,4±4,4
В	11	П	74±2,4*	116±3,6*	103,7±5,5	45,5±2,3	55,3±2,6*	295±13*
		К	79±3,1	118±3,2*	122,6±7,4	46,8±4,5	61,7±2,6	289±9*
		Δ%	+6,0±3,0	+2,1±1,2	+18,7±4,9#	+2,6±8,9	+13,0±5,2#	-1,3±2,9
С	16	П	80±2,3	123±4,5	135,3±6,6	44,3±3,4	67,0±1,9	293±8*
		К	82,5±2,2	127±3,8	118,3±6,4	47,2±4,4	60,4±2,2	275±11
		Δ%	+4,0±1,9	+3,7±2,0	-12,0±3,6#	+5,8±4,5	-9,7±2,3#	-5,8±3,2
D	10	П	88±2,2*	139,5±5,3	133,5±7,9	46,5±5,0	65,7±1,8	284±14
		К	76±2,7	125±4,8	119,0±9,1	44,7±4,4	62,1±2,4	280±13
		Δ%	-13,1±3,1#	-9,9±3,0#	-11,5±2,8#	-2,6±3,2	-5,2±3,5	-1,2±2,3
Е	9	П	77±2,6	124±5,4	115,5±9,7	37,1±3,5	67,7±2,2	305±15*
		К	70±3,0*	116±4,8*	108,2±8,0	38,9±2,8	63,2±3,2	296±13*
		Δ%	-9,6±2,0#	-6,5±2,2#	-4,6±5,7	+5,0±9,0	-6,7±3,6	-2,6±2,2

Як видно на табл. 5.15, бальнеореакція типу В є для серця навантажувальною, оскільки збільшує його роботу на 55,5%, натомість реакції типу D і С відчутно розвантажують серце, зменшуючи його роботу відповідно на 27,5% і 15,7%. Інші два типи бальнеореакцій суттєво не змінюють навантаження на серце.

Таблиця 5.15

Зміни похідних параметрів гемодинаміки за різних типів бальнеореакцій

Показник	n		ОШВ, мл/с	N, Вт	УРС, Дж	ХРС, кДж/хв	Індекс Оріє, од.	Індекс Кердо, од.
Бальнеореакція	55	P	301±13	3,79±0,16	1022±44	68,2±2,9	85±1,4	-17,6±0,6
А	9	П	237±18*	2,86±0,21*	874±68	61,3±6,0	83±5,2	-8,9±4,6
		К	261±15	3,22±0,20	1004±48	65,1±4,1	77±2,5*	-18,1±3,3
		Δ%	+13,7±8,2	+15,5±7,6	+17,7±5,0#	+9,4±4,6	-5,8±3,6	+9,2±3,9#
В	11	П	199±17*	2,32±0,20*	714±56*	46,2±4,4*	75±4,3*	-11,6±5,6
		К	266±26	3,30±0,39	979±84	70,5±7,9	85±3,6	-7,1±5,7
		Δ%	+37,0±9,9#	+43,3±10,5#	+40,5±10,3#	+55,5±10,9#	+13,7±3,0#	+4,5±2,7
С	16	П	313±22	3,97±0,37	1210±105	80,5±9,2	81±4,7	-16,9±2,8
		К	266±21	3,49±0,33	988±69	65,2±4,6	84±4,4	-18,8±3,6
		Δ%	-13,7±5,4#	-10,8±5,2	-16,8±4,0#	-15,7±4,5#	+5,4±4,3	+1,9±2,9
D	10	П	313±22	4,42±0,37	1292±86*	90,4±5,3*	99±5,9*	-18,4±5,7
		К	269±24	3,38±0,37	987±105	65,8±6,9	85±4,6	-9,3±7,1
		Δ%	-13,8±5,5#	-23,3±6,2#	-24,8±5,4#	-27,5±5,5#	-13,8±2,7#	+9,0±3,1#
Е	9	П	264±29	3,35±0,48	1043±137	65,5±8,1	82±6,2	-15,0±3,7
		К	236±24*	2,71±0,34*	827±99	60,4±6,6	88±6,9	+8,2±6,0*
		Δ%	-9,2±4,4	-16,8±4,2#	-19,6±3,6#	-5,0±6,2	+9,8±7,5	+23,2±4,1#

При цьому в одному випадку (тип А) підтримання початкового рівня ХРС досягається поєднанням збільшення УРС із уповільненням ритму, тоді як в іншому (тип Е) аналогічний кінцевий результат досягається поєднанням зменшення УРС із прискоренням ритму. Класичний індекс Оріє ("подвійний добуток") менш інформативний в якості критерія роботи серця. Ще один широковживаний параметр - індекс Кердо дозволяє орієнтовно судити про вегетативне забезпечення курсових бальнеореакцій.

З метою якісної оцінки виявлених типів бальнеореакцій кожен із типотворюючих параметрів було перераховано у відсотки від їх належних величин, детермінованих статтю, віком, зростом та масою тіла.

Таблиця 5.16

Амбівалентно-еквілібраторний характер реакцій типотворюючих параметрів гемодинаміки на курс бальнеотерапії

Показник	n		ICRP, %	GPRV, %	f, %	SV, %	CO, %	Pm, %	ET, %
Бальнеореакція									
А	9	П	76,3±2,8*	104,6±14,1	104,4±4,5	95,3±6,5	100,2±8,9	96,6±4,0	115,2±4,5*
		К	83,8±4,8*	97,7±8,9	96,7±2,8	107,9±4,8	105,3±7,0	97,9±2,3	114,9±3,8*
		Δ%	+7,5±6,1	-6,9±8,1	-7,6±2,3#	+12,6±3,2#	+5,1±3,5	+1,4±3,3	-0,4±5,8
В	11	П	71,7±4,7*	143,4±15,9*	97,6±5,3	73,7±5,8*	72,9±7,4*	94,2±2,9	112,5±4,1*
		К	82,5±6,9*	99,9±8,9	107,8±4,5	98,7±7,1	105,4±9,9	98,2±3,3	114,9±3,1*
		Δ%	+10,8±4,2#	-43,5±10,3#	+10,2±1,9#	+25,0±5,8#	+32,5±6,3#	+4,0±1,8#	+2,4±3,1
С	16	П	91,8±4,4	94,9±9,1	98,4±2,7	119,4±8,0*	118,1±9,0	100,4±2,7	112,6±2,7*
		К	93,5±7,2	122,8±9,5*	99,6±3,9	93,4±6,9	93,1±7,1	104,0±2,4	105,8±3,6
		Δ%	+1,7±5,6	+27,9±7,2#	+1,2±2,7	-26,0±6,2#	-24,9±7,2#	+3,5±1,0#	-6,8±3,4
D	10	П	100,3±7,1	101,2±6,3	106,9±6,3	104,7±3,9	111,6±7,5	109,1±2,1*	111,8±4,5*
		К	85,9±7,1	111,4±5,7	102,1±5,2	88,3±6,3*	88,9±5,9*	96,0±3,0	108,6±4,4
		Δ%	-14,3±6,0#	+10,2±7,2	-4,8±1,4#	-16,4±5,7#	-22,6±9,1#	-13,1±2,9#	-3,2±2,7
Е	9	П	88,5±5,6	91,6±7,6	95,4±3,7	118,4±9,6	111,5±7,9	97,5±2,7	115,8±5,4*
		К	73,4±5,3*	84,3±10,9	111,9±4,9*	105,9±10,7	115,0±9,4	89,4±3,0*	119,1±4,8*
		Δ%	-15,2±4,0#	-7,3±7,6	+16,5±3,8#	-12,5±4,0#	+3,5±6,1	-8,1±1,9#	+3,3±2,8

Як видно на табл. 5.16, реакції типоутворюючих параметрів гемодинаміки на курс бальнеотерапії, як правило, підлягають "закону початкового рівня", тобто підвищені показники знижуються, знижені - підвищуються, досягаючи зони належних величин, а початково нормальні параметри суттєво не змінюються. Це узгоджується із вже згадуваною амбівалентно-еквілібраторною концепцією дії на організм бальнеотерапії на курорті Трускавець.

Стосовно супутніх змін параметрів велоергометрії (табл. 5.17) суттєві сприятливі зміни, які свідчать за підвищення фізичної працездатності, констатовано лише для бальнеореакції типу D. Вірогідне поліпшення фізичного стану має місце і у випадку бальнеореакції тип В.

Таблиця 5.17

Зміни параметрів велоергометрії за різних типів бальнеореакцій гемодинаміки

Показник	n		Тест PWC <sub>150</sub>		Максимальне вбирання O <sub>2</sub>		ТКГТР, мкВт/ кг*уд*ммHg	Фізичний стан, бали
			Вт	Вт/кг	л/хв	мл/хв*кг		
А	9	П	163±29	2,11±0,38	2,50±0,09	33±1,7	78,5±3,5	2,8±0,25
		К	142±12	1,84±0,11	2,50±0,07	33,1,4±	79,7±0,8	2,7±0,17
		Δ%	-2,9±7,8	-3,2±7,8	+0,3±2,6	+0,1±2,7	+2,8±3,8	-0,17±0,14
В	11	П	157±11	2,20±0,26	2,65±0,08	36,5±3,3	77,9±6,5	3,1±0,44
		К	148±12	2,05±0,23	2,63±0,08	36±2,8	78,2±5,1	3,6±0,34
		Δ%	-3,4±7,0	-3,1±7,0	-0,7±2,2	-0,4±2,3	+2,1±4,0	+0,43±0,16#
С	16	П	198±21	2,59±0,20	2,83±0,06	39±1,7	82,2±3,7	3,4±0,26
		К	181±16	2,41±0,15	2,77±0,09	38,5±2,3	86,0±5,0	3,4±0,30
		Δ%	-5,2±5,3	-3,9±5,7	-2,1±2,4	-0,9±2,7	+4,7±3,9	0±0,14
D	10	П	156±25	1,87±0,23	2,44±0,13	30±1,5	61,4±3,5	2,4±0,17
		К	199±33	2,36±0,31	2,65±0,18	32,5±1,5	70,8±3,5	2,7±0,15
		Δ%	+28,0±10,5#	+27,4±10,7#	+8,6±4,4	+8,0±4,5	+17,1±6,8#	+0,28±0,15
Е	9	П	199±16	2,63±0,21	2,64±0,07	35±1,6	80,5±4,1	3,0±0,33
		К	174±20	2,37±0,33	2,57±0,11	34,5±2,3	85,0±7,6	3,0±0,47
		Δ%	-10,4±8,8	-9,1±9,4	-2,5±4,1	-1,4±4,4	+5,6±7,6	0±0,33

Отже, нами виявлено 5 типів реакцій гемодинаміки некардіологічних хворих на курс стандартної бальнеотерапії на курорті Трускавець. В цілому вони вписуються у амбівалентно-еквілібраторну концепцію та узгоджуються із законом початкового рівня, тобто мають нормалізуючий чи індивергентний характер. Разом з тим, в окремих випадках констатовано фізіологічно несприятливі зміни гемодинаміки.

### 5.3. Кластеризація типів курсових бальнеореакцій центральної гемодинаміки

В цьому підрозділі на збільшеному контингенті обстежених та за ширшого методичного забезпечення (оцінка діастолічної функції) нами з метою виділення однорідних варіантів гемодинамічних ефектів було проведено процедуру кластерного аналізу. На першому етапі методом single linkage виявлено 4 кластери. На другому етапі в якості кластероутворюючих варіант в програму введено базисні параметри гемодинаміки, точніше їх зміни під впливом бальнеотерапії, а саме: EDV, SV, ET, F, Pm. Методом k-means clustering отримано 4 кластери-варіанти ефектів.

При цьому найсуттєвіший вплив на розподіл сукупності ефектів на кластери, судячи за критерієм  $\eta^2$ , чинять зміни кінцеводіастолічного об'єму (EDV) та ударного об'єму (SV): доля міжкластерної дисперсії змін цих параметрів у тотальній дисперсії змін складає понад 70%. Менший, але значущий вплив мають час вигнання (ET) та частота ритму (F), відповідно 36% і 32%. Вплив середньодинамічного тиску (Pm) незначущий - всього 9%.

Виявлено (табл. 5.18 - 5.21, рис. 5.3 - 5.10), що у 30,3% осіб першого кластера початково нормальні величини кінцеводіастолічного і ударного об'ємів суттєво не змінюються, разом з тим, прискорення частоти ритму на 8,5% дає приріст серцевого викиду (CO) на 11,6% - від верхньої межі звуженої норми до верхньої межі розширеної норми.

Позаяк середньодинамічний тиск залишається стабільним, на нижній межі звуженої норми, рівень загального периферійного опору (GPRV) знижується на 9,4% - від нижньої межі звуженої норми до нижньої межі розширеної норми. Величини, що характеризують контрактильну активність (EF, ICS та ICRP), закономірно не змінюються, залишаючись зниженими.

Таблиця 5.18

## Динаміка кластероутворюючих параметрів систолічної функції лівого шлуночка

Показник	n		SV, мл	EDV, мл	F, хв <sup>-1</sup>	ET, мс	Pm, ммHg	Ps, ммHg	Pd, ммHg
Кластер-тип бальнеореакції	66	P	78,6±2,6	129,9±3,1	66,7±1,2	257±2	94,1±2,0	127±3	81±2
Перший	20 (4)	П	75,5±2,7	122,2±4,7	66,3±1,5	297±10*	89,5±1,9	119±3	75±2*
		К	77,7±2,6	126,8±3,8	71,5±1,6*	306±6*	89,2±2,0	117±2*	76±2
		Δ%	+3,4±2,0	+3,8±2,3	8,5±2,7#	+4,2±2,0#	-0,1±2,3	-0,9±2,2	+0,9±2,5
Другий	23 (12)	П	79,5±3,0	133,1±4,6	70,2±2,1	325±9*	101,7±2,0*	133±3	86±2
		К	77,3±2,6	129,2±2,4	65,3±1,7	309±11*	96,9±2,2	128±3	82±2
		Δ%	-1,6±2,8	-2,9±2,1	-6,5±1,2#	-4,8±2,1#	-4,5±1,5#	-3,5±1,5#	-4,9±1,9#
Третій	10 (3)	П	53,6±4,8*	114,1±6,7*	65,8±3,9	314±18*	90,8±3,3	122±5	76±3
		К	75,7±6,3	135,9±10,4	69,1±3,5	307±15*	93,1±3,1	122±4	79±3
		Δ%	+44,3±8,6#	+19,1±3,5#	+6,0±3,0	-1,3±2,2	+2,8±2,2	0±1,8	+4,9±2,7
Четвертий	13 (5)	П	92,6±7,9	145,7±9,1	69,6±3,3	291±15*	95,2±3,9	126±6	80±3
		К	62,0±5,7*	124,3±8,2	74,3±3,2*	261±11	94,7±3,7	127±5	78±3
		Δ%	-32,8±3,8#	-14,7±2,3#	+7,9±3,9#	-9,7±2,5#	-0,4±2,9	+1,7±2,9	-0,9±3,9

Примітка. У стовці n у дужках - кількість мужчин.

Таблиця 5.19

## Динаміка інших параметрів систолічної функції лівого шлуночка

Показник	n		EF, %	ICS, ммHg/мл	ESV, мл	CO, л/хв	GPRV, кПа*с/м <sup>3</sup>	ICRP, кПа/с
Кластер-тип бальнеореакції	66	P	66,0±1,0	3,01±0,10	42,3±1,3	5,24±0,15	14,4±0,5	32,1±0,3
Перший	20 (4)	П	61,8±1,5*	2,55±0,19	46,7±2,0	5,00±0,20	14,7±0,5	24,8±1,1*
		К	61,3±1,1*	2,38±0,11*	49,1±1,7*	5,54±0,22	13,3±0,6	23,8±0,7*
		Δ%	-0,8±1,7	-6,5±4,6	+5,1±3,7	+11,6±2,7#	-9,4±3,0#	-1,7±3,9
Другий	23 (12)	П	59,7±1,6*	2,48±0,16*	53,6±2,2*	5,51±0,19	15,1±0,6	24,9±1,0*
		К	59,8±1,7*	2,47±0,209	51,9±2,0*	5,04±0,16	15,6±0,4	25,0±1,4*
		Δ%	+0,1±2,8	+0,6±4,1	-3,2±3,3	-7,8±2,5#	+5,1±3,1	+0,9±3,8
Третій	10 (3)	П	47,0±2,6*	2,02±0,13*	60,5±2,1*	3,52±0,38*	23,1±2,7*	18,1±0,9*
		К	55,7±3,2*	2,03±0,29	60,2±2,2*	5,28±0,63	15,5±1,4	22,5±2,1*
		Δ%	+18,5±5,1#	+0,5±7,2	-0,5±5,0	+52,9±10,3#	-30,6±3,6#	+23,1±7,2#
Четвертий	13 (5)	П	63,6±2,5	2,37±0,28*	53,1±1,6*	6,42±0,65	12,8±1,0	27,7±2,2
		К	49,9±2,9*	2,04±0,22*	62,3±1,5*	4,57±0,40	18,2±1,6*	24,1±2,0*
		Δ%	-21,5±4,5#	-14,0±5,8#	+17,3±2,9#	-26,0±6,0#	+48,2±14,3#	-10,5±4,9#

Продовження таблиці 5.19

Показник	n		ОШВ, мл/с	ПЛШ, Вт	УРС, Дж	ХРС, кДж/хв	Ю, од.	ІК, од.
Кластер-тип бальнеореакції	66	P	306±10	3,84±0,20	1040±40	69,4±3,0	84,8±3,1	-17,2±2,5
Перший	20 (4)	П	259±12*	3,11±0,18*	952±45	63,1±3,3	78,8±3,2	-13,3±2,4
		К	255±8*	3,03±0,11*	968±37	69,3±3,2	84,0±3,0	-4,0±3,6*
		Δ%	-0,1±2,8	-0,3±4,0	+3,5±3,7	+11,7±3,9#	+8,0±3,6#	+7,3±3,5#
Другий	23 (12)	П	251±14*	3,42±0,20	1140±56	78,4±3,4*	92,8±3,2	-17,5±3,4
		К	260±16*	3,38±0,24	1066±51	69,0±3,3	83,2±2,8	-18,6±3,1
		Δ%	+4,9±1,4	-1,1±4,7	-5,5±3,1	-12,0±2,6#	-9,9±1,7#	-1,3±2,4
Третій	10 (3)	П	173±16*	2,08±0,20*	682±66*	44,9±5,5*	80,5±6,0	-12,0±5,8
		К	252±30	3,18±0,44	996±98	69,7±9,6	84,1±5,5	-11,6±5,3
		Δ%	+46,4±8,7#	+50,8±9,3#	+48,5±9,6#	+57,9±11,7#	+6,2±4,4	+0,4±2,4
Четвертий	13 (5)	П	325±31	4,21±0,54	1250±144	87,6±11,8	89,8±7,1	-10,9±3,8
		К	242±24*	3,10±0,36	840±92	61,8±6,7	94,5±5,5	-3,2±6,1*
		Δ%	-24,1±5,7#	-23,3±6,3#	-32,2±4,2#	-25,4±6,6#	+8,8±6,0	+7,7±4,6

## Динаміка параметрів-індексів гемодинаміки

Показник	n		КДО, мл/м <sup>2</sup>	ККО, мл/м <sup>2</sup>	УІ, мл/м <sup>2</sup>	СІ, л/хв*м <sup>2</sup>	ППОС, кПа*с/м <sup>3</sup>	ІУРС, Дж/м <sup>2</sup>	ІХРС, кДж/хв*м <sup>2</sup>
Кластер-тип бальнеореакції	66	P	65,4±2,0	22,9±1,5	42,5±1,2	2,84±0,10	26,6±1,0	563±20	37,5±1,5
Перший	20 (4)	П	69,1±2,6	26,4±1,8	42,7±1,6	2,82±0,10	26,0±1,0	539±26	35,6±1,7
		К	71,8±2,2	27,8±1,3*	44,0±1,5	3,14±0,12*	23,6±1,3	547±20	39,1±1,7
		Δ%	+3,2±2,3	+1,1±7,0	+3,4±2,0	+11,6±2,8#	-9,4±3,0#	+3,5±3,7	+11,7±3,9#
Другий	23 (12)	П	71,3±2,1	28,7±1,5*	42,6±1,6	2,96±0,10	28,3±1,3	609±28	42,1±1,7*
		К	69,2±2,1	27,8±1,9*	41,4±1,2	2,70±0,08	29,2±1,0	567±24	36,8±1,5
		Δ%	-1,8±2,1	-3,2±4,3	-1,6±2,8	-7,7±2,5#	+5,0±3,1	-5,5±3,1	-11,9±2,6#
Третій	10 (3)	П	60,2±2,7	31,9±1,8*	28,3±1,9*	1,85±0,16*	42,3±4,5*	358±24*	23,5±2,2
		К	72,0±4,1	31,9±3,6*	40,1±2,4	2,78±0,22	28,5±2,4	524±38	36,5±3,9
		Δ%	+19,6±3,3#	0±5,9	+44,4±8,6#	+52,9±10,3#	-30,6±3,6#	+48,5±9,7#	+58,0±11,8#
Четвертий	13 (5)	П	77,1±4,0	28,1±1,9*	49,0±3,8	3,39±0,31	24,4±2,2	656±68	46,0±5,5
		К	66,2±3,6	33,2±2,0*	33,0±3,0*	2,42±0,21	33,9±2,6*	442±45*	32,5±3,2*
		Δ%	-14,1±2,3#	+18,1±4,1#	-32,2±3,9#	-25,4±6,1#	+47,1±14,0#	-31,7±4,3#	-24,8±6,7#

Рис. 5.3. Варіанти курсових реакцій на вживання "Нафтусі" загального периферійного опору судин

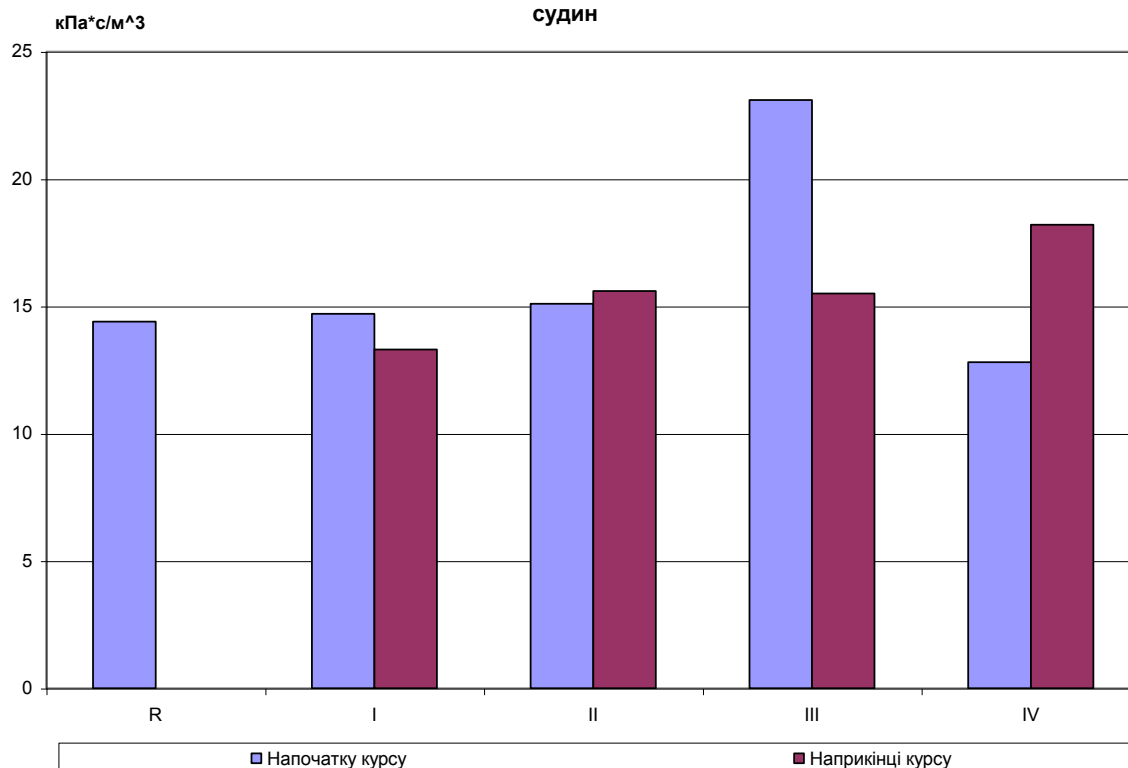




Рис. 5.4. Варіанти курсових реакцій на вживання "Нафтусі" поштовхового об'єму лівого шлуночка

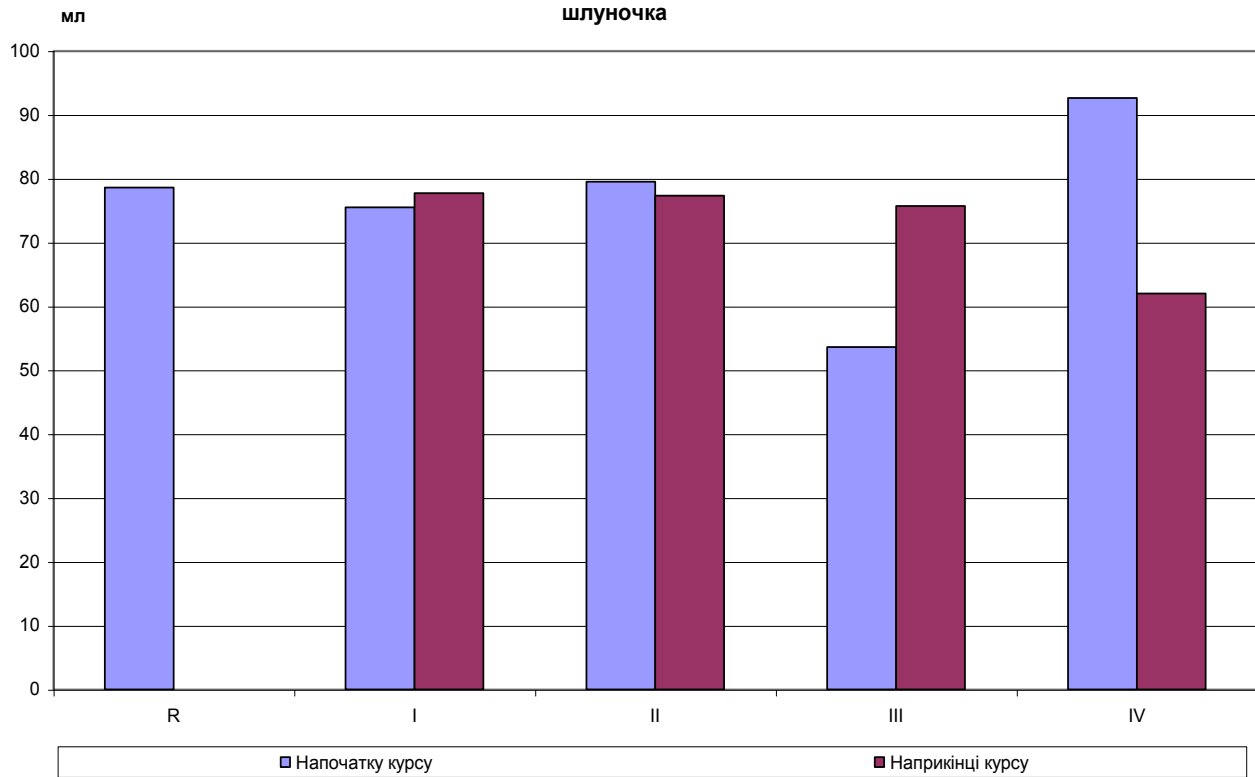


Рис. 5.5. Варіанти курсових реакцій на вживання "Нафтусі" кінцеводіастолічного об'єму лівого шлуночка

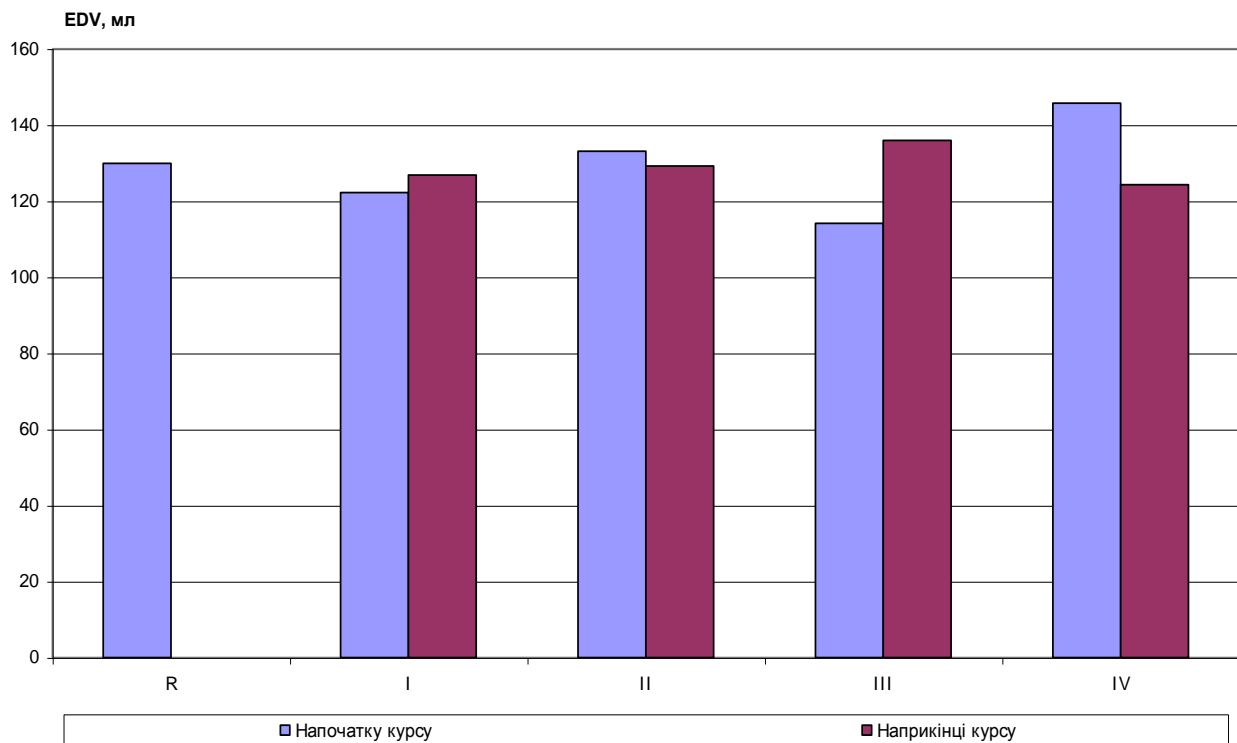


Рис. 5.6. Варіанти курсових реакцій на вживання "Нафтусі" частоти серцевого ритму

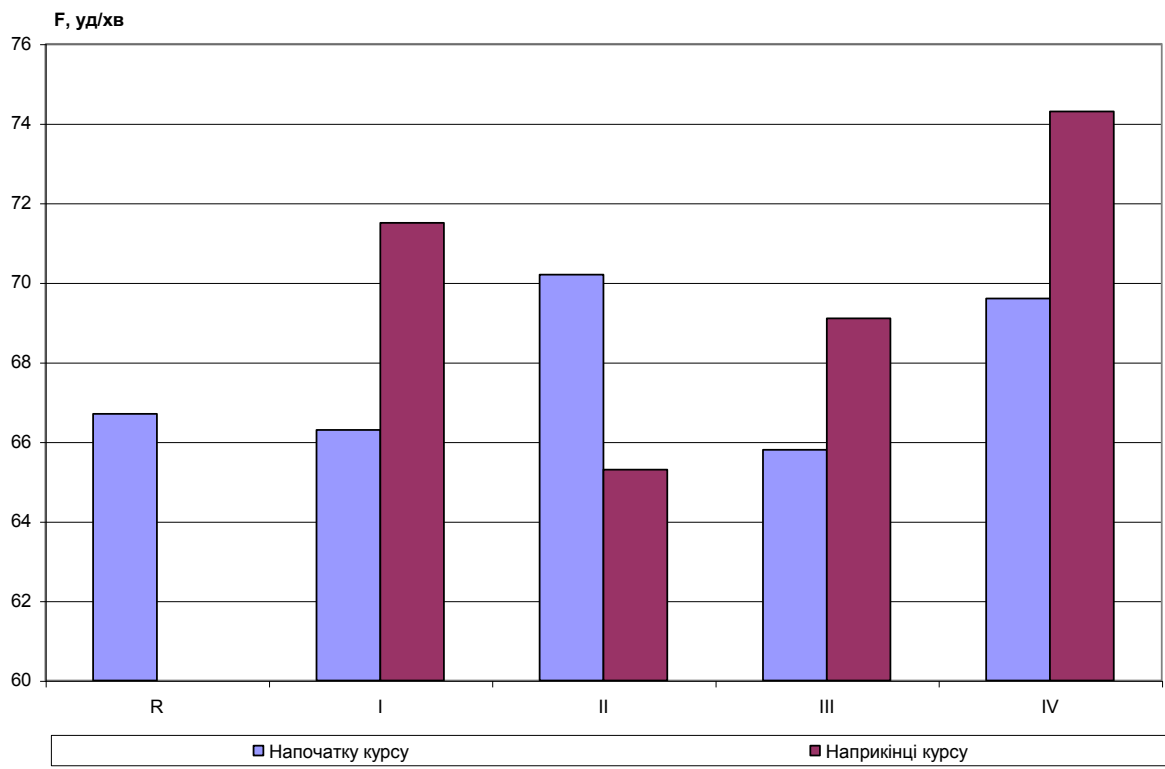


Рис. 5.7. Варіанти курсових реакцій на вживання "Нафтусі" контрактильної активності

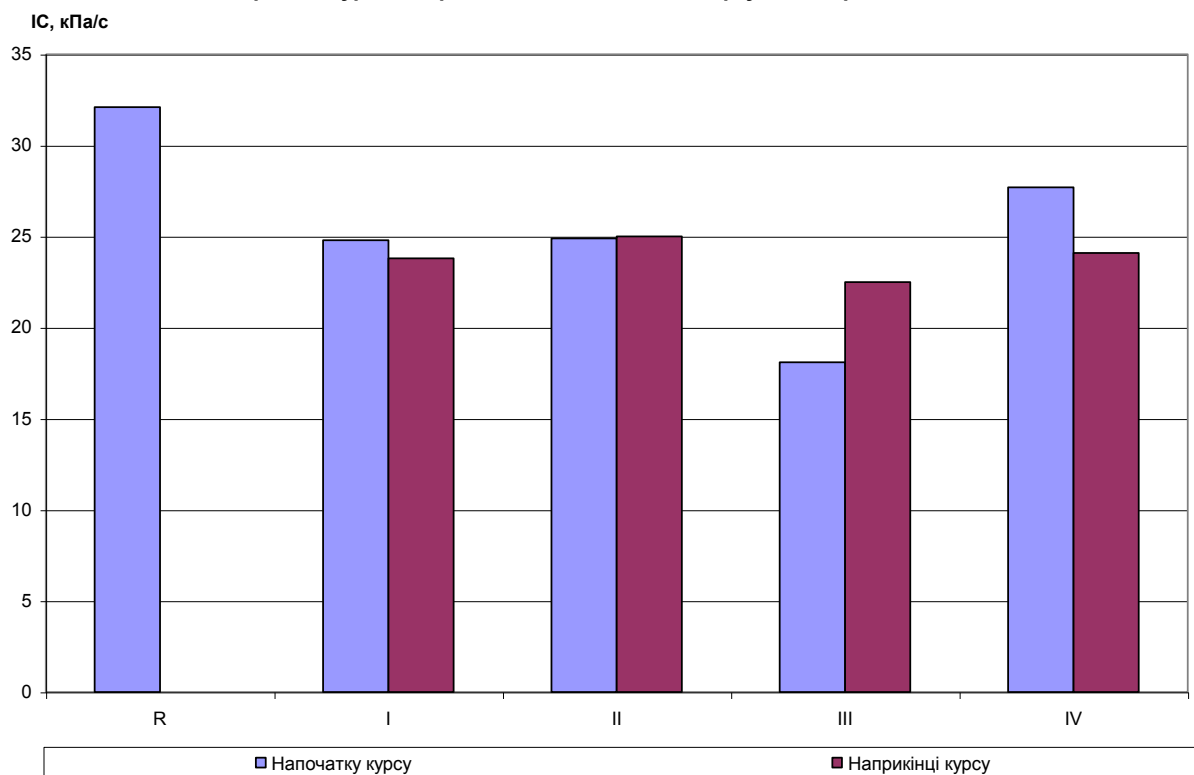


Рис. 5.8. Варіанти курсових реакцій на вживання "Нафтусі" часу вигнання

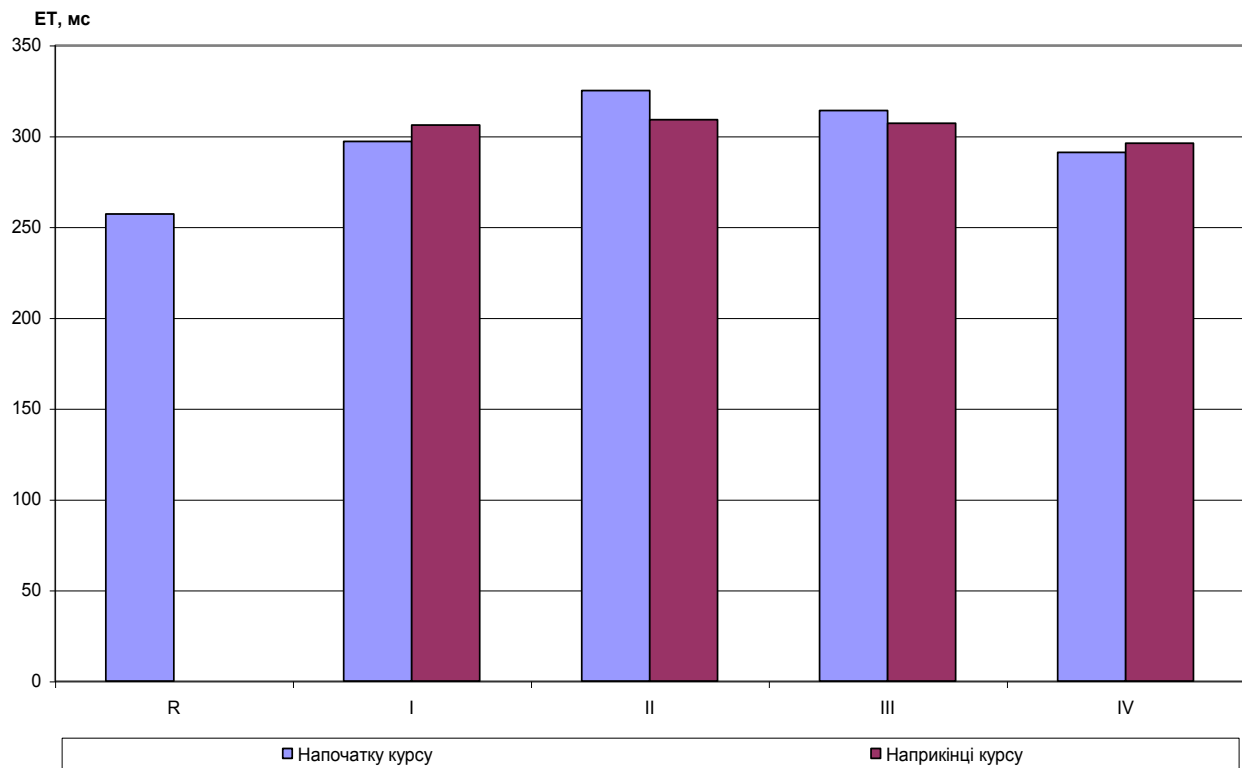


Рис. 5.9. Варіанти курсових реакцій на вживання "Нафтусі" середньодинамічного тиску

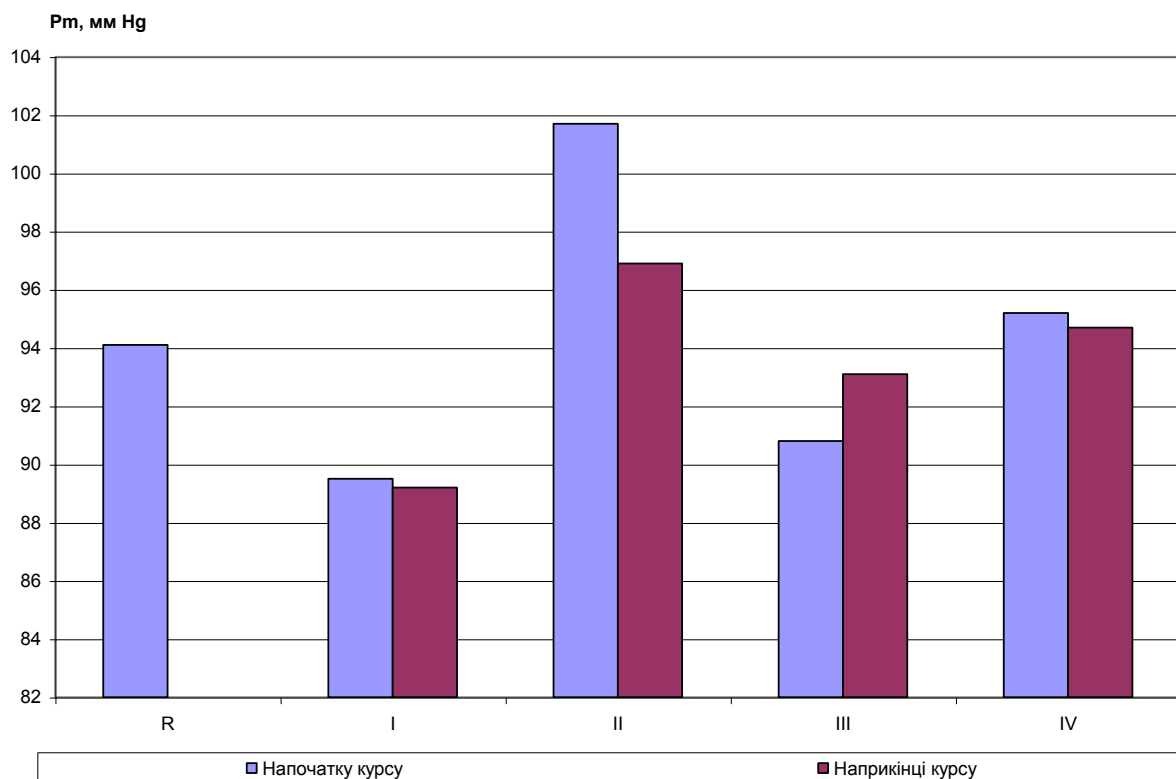
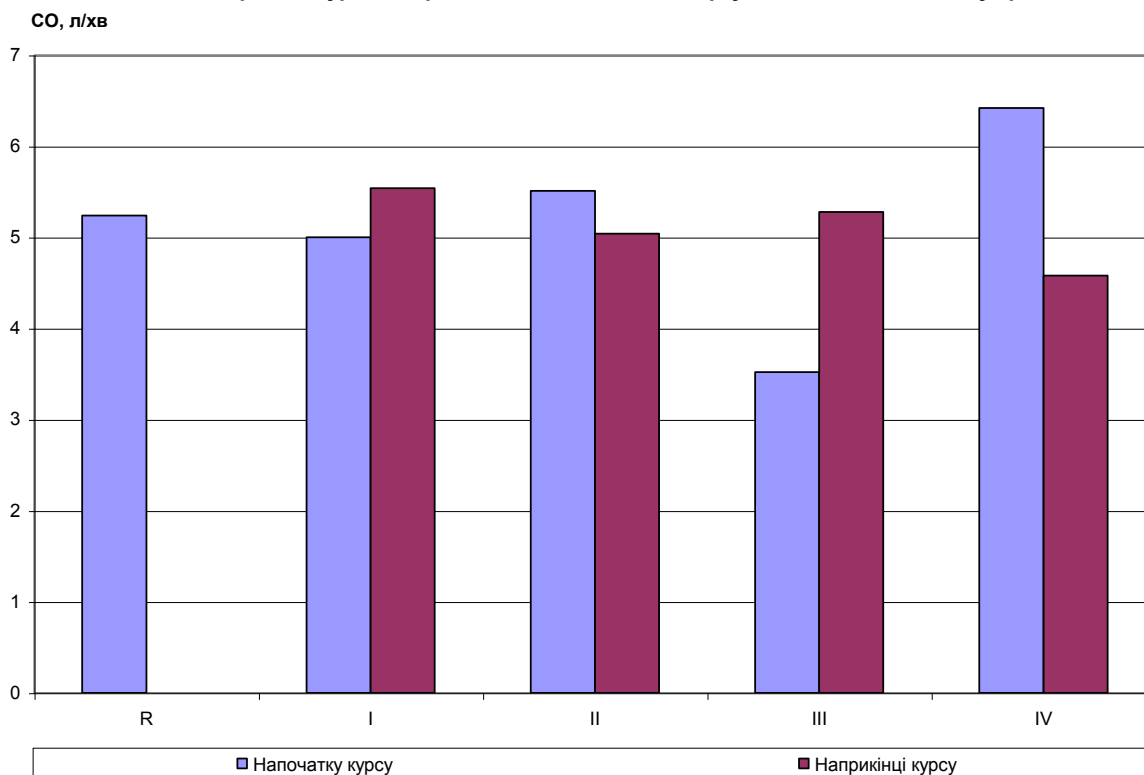


Рис. 5.10. Варіанти курсових реакцій на вживання "Нафтусі" хвилинного об'єму крові



Якщо дотримуватися термінології, за якою зміни ударного об'єму характеризують динаміку, зміни серцевого викиду - кінетику, загального периферійного опору - резистивність судин, а ICRP - інотропізм міокарда, то описаний профіль курсових змін параметрів гемодинаміки дає нам підставу номінувати таку бальнеореакцію як гіпорезистивна тахікардіо-гіперкінетична. У 34,8% осіб другого кластера початково нормальні кінцеводіастолічний і ударний об'єми теж не змінювалися, що в поєднанні із сповільненням ритму на 6,5% спричинило зменшення серцевого викиду на 7,8%, але в межах звуженої норми. Зниження середньодинамічного тиску на 4,5% супроводжується аналогічним скороченням початково подовженого часу вигнання, так що величини загального периферійного опору та контрактильної активності залишаються стабільними: перша - в межах верхньої зони норми, друга - зниженою. Бальнеореакція названа гіпотензивна брадикардіо-гіпокінетична.

У 15,2% осіб третього кластера, на відміну від двох попередніх, констатовано збільшення кінцеводіастолічного об'єму на 19,1% - від 88% до 105%, а ударного об'єму - аж на 44,3% - від 68% до 96% референтних величин відповідно, що в поєднанні із прискоренням частоти ритму на 6,0% дає приріст серцевого викиду на 52,9% (від 67% до 101% належного). Оскільки середньодинамічний тиск і час вигнання залишаються стабільними (на рівні середньої норми і верхньої межі норми відповідно), величина загального периферійного опору падає на 30,6% (від 154% до 104% належної), а ICRP, значно знижений, зростає на 23,1% (від 56% до 70% належного). Разом з тим, приріст фракції вигнання складає лише 18,5%. Отже, бальнеореакція є гіпорезистивна позитивноінотропна гіперкінетична.

У 19,7% осіб четвертого кластера, навпаки, кінцеводіастолічний об'єм зменшився в межах норми на 14,7%, ударний об'єм - на 32,8% (від 118% до 79% референтного рівня), проте завдяки прискоренню частоти ритму на 7,9% серцевий викид зменшився лише на 26,0% (від 122% до 86% належного). За стабільно нормального рівня середньодинамічного тиску приріст загального периферійного опору склав 48,2% (від 90% до 125% належного). Різке зменшення ударного об'єму супроводжується одночасним скороченням часу вигнання на 9,7%, так що ICRP знизився лише на 10,5%, тоді як ICS - на 14,0%, а фракція викиду - на 21,5%. Назва бальнеореакції: гіперрезистивна негативноінотропна тахікардіо-гіпокінетична.

Таблиця 5.21

Динаміка параметрів гемодинаміки, виражених у % від належних

Показник	n		ET, %	Pm, %	Ps, %	Pd, %	CO %	GPRV, %	ICRP, %
Кластер-тип бальнеореакції	66	P	100±7	100±7	100±7	100±7	100±7	100±7	100±7
Перший	20 (4)	П	115±3,7*	95,3±1,9	93,3±2,1	93,4±1,9	107±4,9	93±4,4	77,2±3,8*
		К	122±2,7*	95,0±2,2	92,0±1,8	94,0±2,5	118,5±5,3*	83±4,6*	74,1±2,9*
		Δ%	+7,3±1,8#	-0,3±2,2	-1,4±2,3	+0,6±2,3	+11,5±2,6#	-9,2±3,0	-3,1±3,0
Другий	23 (12)	П	128±4,1*	107,4±1,9	103,7±2,0	106,3±2,1	103±5,2	112±7,7	77,6±3,8*
		К	119±4,4*	102,5±2,3	99,9±2,2	100,8±2,5	93±3,9	115±6,2	77,9±5,5*
		Δ%	-9,3±2,5#	-4,9±1,7#	-3,8±1,6#	-5,5±2,1#	-9,6±2,6#	+3,2±4,1	+0,3±3,5
Третій	10 (3)	П	120±7,6*	97,8±3,6	97,0±4,1	95,0±3,5	67±5,3*	154±14,9*	56,4±5,3*
		К	120±6,1*	100,2±3,2	96,6±3,2	99,3±3,5	101±9,1	104±8,9	70,1±8,5*
		Δ%	0±3,1	+2,4±2,0	-0,4±1,7	+4,3±2,5	+33,9±6,7#	-49,5±9,9#	+13,7±5,1#
Четвертий	13 (5)	П	114±5,3*	100,6±3,6	98,4±4,5	98,7±3,2	122±10,3*	90±8,4	86,3±7,6
		К	105±4,4	100,3±3,4	99,1±3,6	97,0±3,7	86±7,4*	125±9,2*	75,1±7,1*
		Δ%	-9,1±2,6#	-0,3±2,9	+0,7±2,7	-1,7±3,8	-36,1±9,8#	+34,5±9,0#	-11,2±4,5#

З огляду на вплив на роботу серця перший тип ефекту є помірно навантажувальним, третій - виражено навантажувальним, другий і четвертий типи - відповідно помірно та виражено розвантажувальними. Індекс Оріє в цьому аспекті менш інформативний.

Коефіцієнт спряження (КС) серцевого викиду із систолічним тиском, обчислений за формулою (Храмов Ю.А., Вебер В.Б., 1985):

$$КС = (3,45 * CO + 96,4) / Ps,$$

в першому кластері дещо погіршується (0,995 і 0,987 напочатку і наприкінці відповідно), в другому - дещо поліпшується (0,868 і 0,889), в третьому кластері констатовано відчутніше поліпшення (0,890 і 0,939), натомість в четвертому - погіршення (0,941 і 0,883).

Характер змін діастолічної функції лівого шлуночка (табл. 5.22) відповідає такому ж характеру змін систолічної функції, передовсім індексу ICRP.

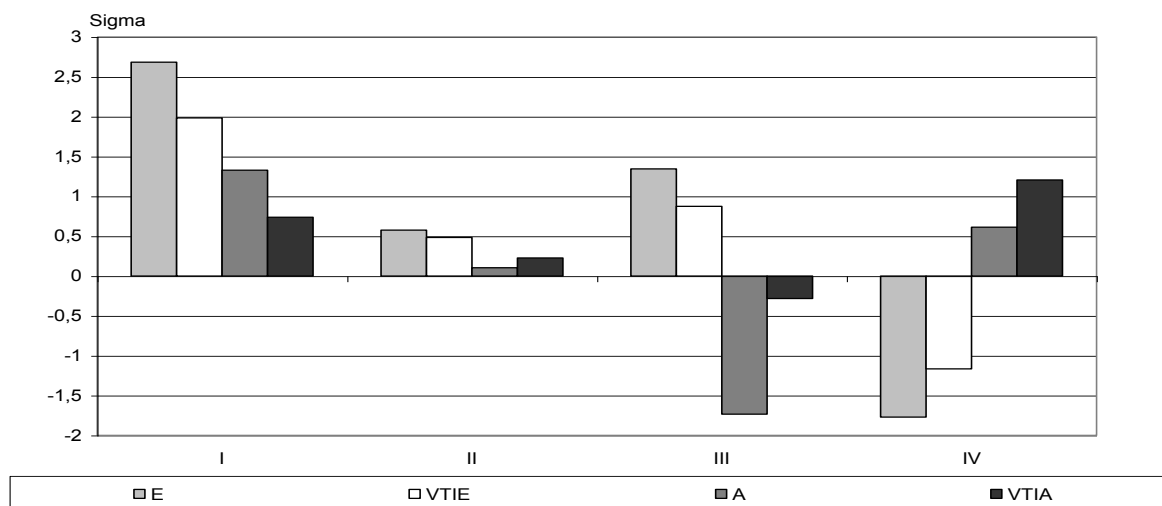
Звертає на себе увагу невідповідність змін параметрів обох функцій шлуночка, виражених у %. Якщо ж курсові зміни виразити у величинах стандартного відхилення ( $\sigma$ ), тобто у вигляді нормованих евклідових віддалей, що є коректнішим з математичної точки зору, то внаслідок меншої варіабільності параметрів діастолічної функції бальнеоефекти стають цілком співрозмірними (рис. 5.11-5.13).

Таблиця 5.22

Динаміка параметрів діастолічної функції лівого шлуночка

Показник	n		Etmf, см/с	VTIEtmf, см	Atmf, см/с	VTIAtmf, см	EFFtmf, %	AFFtmf, %	Etmf/Atmf
Кластер-тип бальнеореакції	66	P	91,4±0,2	14,9±0,04	65,3±0,12	6,30±0,02	68,6±0,15	31,4±0,16	1,400±0,002
Перший	20 (4)	П	88,9±0,3*	14,6±0,2	66,9±0,5*	6,32±0,06	67,5±0,5	32,5±0,5	1,328±0,008*
		К	93,6±0,4*	15,3±0,1*	68,2±0,1*	6,45±0,07	69,3±0,4	30,7±0,4	1,371±0,007*
		Δ%	+5,2±0,4#	+4,7±1,2#	+2,0±0,6#	+2,1±0,5#	+2,7±0,5#	-5,6±0,8#	+3,2±0,5#
Другий	23 (12)	П	90,3±0,3*	15,0±0,1	67,4±0,2*	6,34±0,04	68,5±0,2	31,4±0,3	1,341±0,003*
		К	91,3±0,3	15,1±0,05	67,5±0,2*	6,38±0,04	69,0±0,2	31,4±0,4	1,354±0,004*
		Δ%	+1,1±0,4#	+1,1±0,3#	+0,2±0,2	+0,6±0,3	+0,7±0,2#	0±1,0	+0,9±0,3#
Третій	10 (3)	П	89,9±1,0	15,1±0,2	66,9±0,8	6,30±0,06	69,0±0,3	31,0±0,3	1,344±0,014*
		К	92,2±1,1	15,4±0,2	65,2±2,7	6,25±0,13	71,3±1,0*	28,7±1,0*	1,418±0,044
		Δ%	+2,6±1,0#	+2,0±0,8#	-2,6±2,8	-0,8±1,2	+3,4±1,2#	-7,7±2,8#	+5,5±2,3#
Четвертий	13 (5)	П	93,5±0,4*	15,3±0,*1	67,9±0,4*	6,39±0,12	69,7±0,7	30,3±0,7	1,377±0,007*
		К	90,4±0,3*	14,9±0,1	68,5±0,4*	6,60±0,24	66,5±1,3	33,5±1,3	1,321±0,004*
		Δ%	-3,3±0,4#	-2,6±0,3#	+0,9±1,0	+3,3±3,0	-4,6±1,7#	+10,6±3,9#	-4,1±0,7#

Рис. 5.11. Варіанти-кластери курсових змін (у сигмах) параметрів діастолічної функції лівого шлуночка



З метою інтегральної оцінки систолічної і діастолічної функцій лівого шлуночка нами обчислено евклідові віддалі відхилення від норми EDV, SV, F, ET і Pm - з одного боку, та E, VTIE, A і VTIA - з іншого боку. При цьому параметри ET, A і VTIA враховані з від'ємним знаком, з огляду на їх фізіологічну суть. Розмістивши обчислені значення на площині координат, вісь X якої відповідає інтегральному індексу діастолічної функції, а вісь Y - систолічної, отримуємо маршрути функціонального стану лівого шлуночка в процесі бальнеотерапії (рис. 5.14).

Видно, що перший варіант бальнеореакції (суцільна лінія) супроводжується незначним погіршенням обидвох функцій, другий (пунктирна лінія) - полягає у досягненні нижньої зони норми систолічної функції при збереженні погіршеної діастолічної функції. Третій варіант бальнеореакції (штрихова лінія) полягає у нормалізації початково вираженого пригнічення систолічної функції в поєднанні із ще більш сприятливими змінами діастолічної функції. Останній, четвертий варіант (штрих-пунктирна лінія) відображує дальше погіршення діастолічної функції в поєднанні із переміщенням рівня систолічної функції із верхньої зони норми у нижню.

Рис. 5.12. Варіанти-кластери курсових змін (у сигмах) параметрів систолічної функції лівого шлуночка

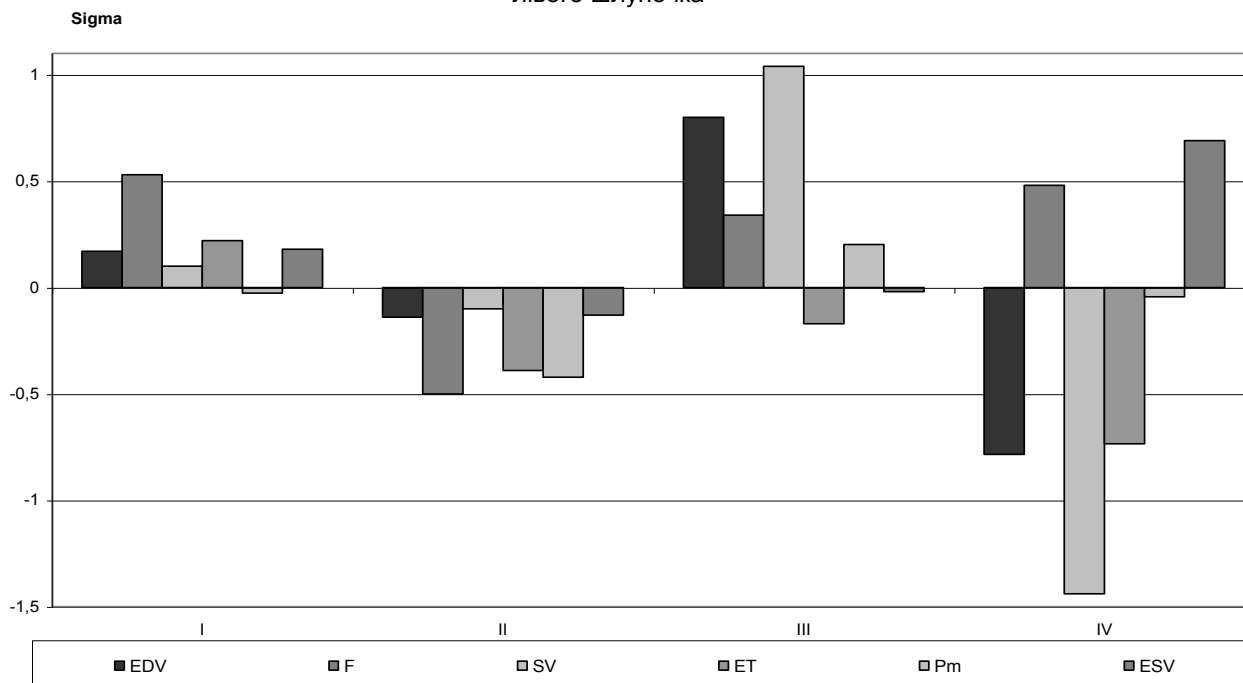


Рис. 5.13. Варіанти-кластери курсових змін (у сигмах) інтегральних параметрів гемодинаміки

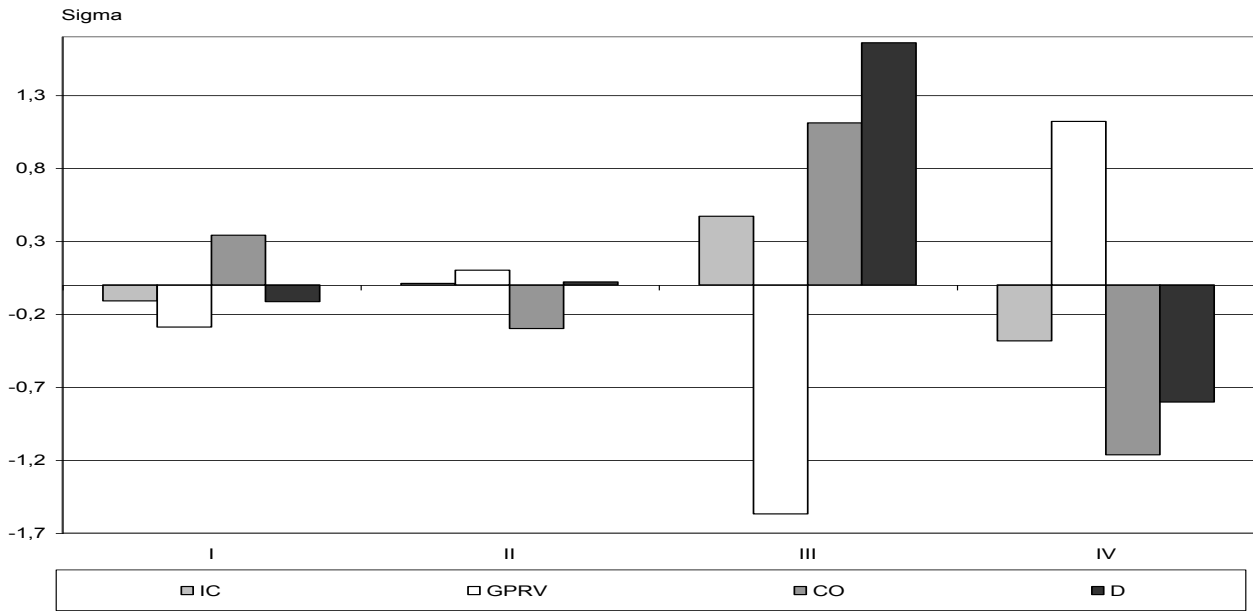
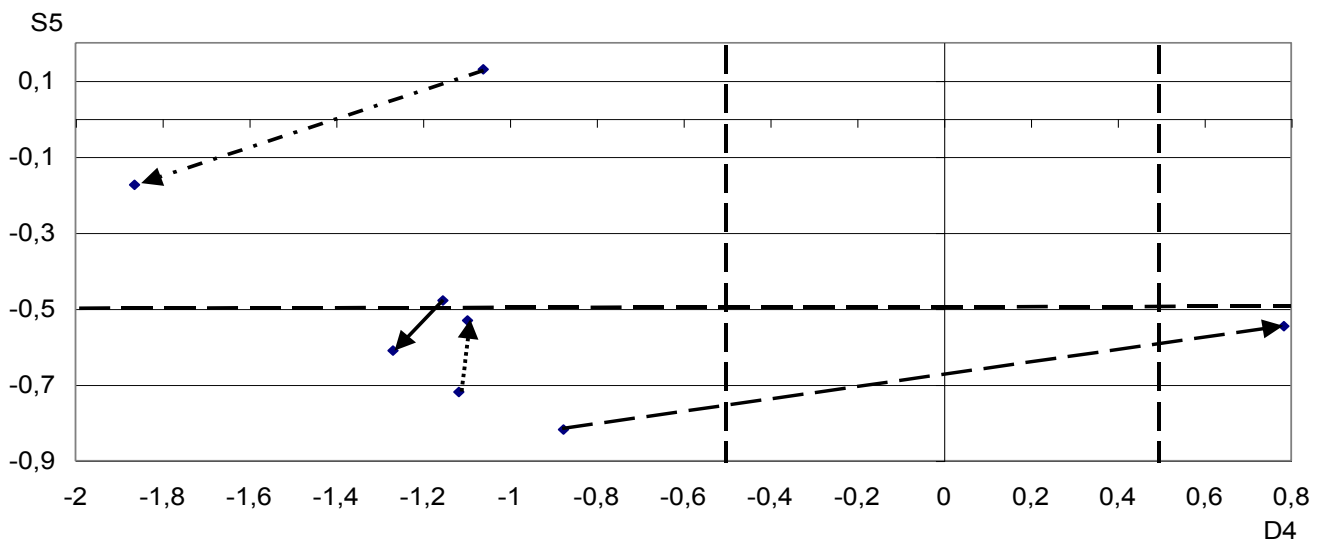


Рис. 5.14. Маршрути параметрів діастолічної та систолічної функцій лівого шлуночка



Таблиця 5.23

Курсова динаміка параметрів велоергометрії у осіб з різними типами бальнеореакції

Показник	n		Ps, мм Hg	Pd, мм Hg	Pm, мм Hg	F, удар/хв.	Ю, од.	ІК, од.
Кластер-тип бальнеореакції								
Перший	20 (4)	П	143±2	82±2	102±1	133±2	190±4	63±3
		К	137±2	81±1	99±1	134±2	14±2	37±4
		Δ%	-3,6±1,8	-1,6±1,9	-2,5±1,6	+1,0±1,8	-2,6±2,4	+4,7±4,3
Другий	23 (12)	П	160±5	90±1	113±2	125±3	206±9	44±3
		К	148±4	87±1	107±2	129±4	193±8	51±4
		Δ%	-6,6±1,7#	-3,0±1,2#	-4,5±1,3#	+3,5±2,4	-6,4±3,6	+6,7±3,9
Третій	10 (3)	П	144±8	81±4	102±5	130±6	200±13	74±9
		К	143±8	85±5	104±5	131±4	195±11	66±9
		Δ%	-0,5±3,6	+6,0±4,1	+3,0±2,5	+1,6±2,4	-2,5±3,5	-10,0±5,5
Четвертий	13 (5)	П	156±9	85±3	109±5	128±5	202±16	55±8
		К	142±7	81,3±	102±4	127±4	181±11	60±9
		Δ%	-8,0±2,7#	-3,5±2,3	-5,9±1,9#	-0,1±3,4	-10,4±4,5#	+9,1±5,2

Продовження таблиці 5.23

Показник	n		ІТКР, мВт/кг*уд	ІТCHTR, од	PWC <sub>150</sub> , Вт	VO <sub>2max</sub> , л/хв	PWC <sub>150</sub> , Вт/кг	VO <sub>2max</sub> , мл/кг*хв	ОФС, Бал
Кластер-тип бальнеореакції									
Перший	20 (4)	П	11,2±0,5	79,1±1,9	153±6	2,60±0,04	2,04±0,09	34,7±1,2	3,1±0,2
		К	11,1±0,2	79,3±1,2	158±9	2,59±0,06	2,08±0,10	34,4±1,2	3,0±0,1
		Δ%	-1,1±1,7	+0,9±1,9	+4,1±5,8	-0,5±1,6	+4,2±5,8	-0,4±1,6	-0,1±0,1
Другий	23 (12)	П	11,1±0,4	76,6±3,5	190±18	2,70±0,08	2,50±0,30	35,4±1,3	2,9±0,2
		К	10,8±0,4	79,1±3,2	174±18	2,63±0,10	2,27±0,17	34,4±1,4	2,7±0,2
		Δ%	-3,1±2,1	+4,6±2,9	-8,4±4,4	-2,3±2,0	-9,2±4,7	-2,5±2,0	-0,2±0,1
Третій	10 (3)	П	11,0±0,5	74,1±7,8	156±17	2,56±0,10	2,0±0,29	37,0±3,	3,1±0,5
		К	10,9±0,7	74,9±6,9	141±14	2,58±0,09	2,03±0,25	36,9±2,9	3,3±0,5
		Δ%	-1,6±3,8	+2,2±4,0	-4,6±8,0	+1,0±2,0	-1,2±6,3	-0,7±2,0	+0,2±0,1
Четвертий	13 (5)	П	11,5±0,4	77,5±5,0	204±26	2,75±0,11	2,55±0,28	35,8±2,2	3,1±0,3
		К	11,9±0,6	87,3±6,3	192±19	2,76±0,10	2,48±0,23	36,9±2,7	3,3±0,3
		Δ%	+3,7±4,2	+13,3±4,9#	-5,8±5,1	+1,6±3,7	-2,7±2,5	+3,3±3,9	+0,2±0,2

Всі чотири бальнеореакції чітко розмежовані між собою за сукупністю змін, про що свідчать величини віддалей Евкліда між центроїдами кластерів в інтервалі  $11 \div 41 \sigma$ , тоді як віддалі між особами в межах I кластеру складають пересічно 9  $\sigma$ , II - 9  $\sigma$ , III - 13  $\sigma$ , IV - 10  $\sigma$ .

Аналіз сукупних змін параметрів велоергометрії свідчать (табл. 5.23), що суттєве підвищення фізичної працездатності, якщо судити за індексом тахікардіно-гіпертензивної реакції (ІТCHTR) на навантаження 1,5 Вт/кг, настає лише у хворих четвертого кластера, за рахунок зменшення реакції систолічного тиску. В другому кластері зменшення гіпертензивної реакції нівелюється збільшенням тахікардіної реакції, так що ІТCHTR проявляє тенденцію до збільшення. В першому та третьому кластерах не виявлено закономірних змін жодного параметра велоергометрії.

Стосовно параметрів атерогенності плазми (табл. 5.24), найвідчутніші зміни виявлено в другому кластері. Зокрема, цілком нормальний рівень загального холестерину знизився до нижньої зони норми, за рахунок, в основному, його фракції у складі  $\beta$ -ліпопротеїдів, що за збереження нормального його рівня в фракції  $\alpha$ -ліпопротеїдів веде до нормалізації підвищеного коефіцієнта атерогенності, попри дальше наростання гіперпребеталіпопротеїдемії. Рівень урикемії вірогідно зростає в межах норми. В третьому і четвертому кластерах підвищений такою ж мірою коефіцієнт атерогенності проявляє лише тенденцію до зниження. В першому кластері початково нормальний коефіцієнт атерогенності залишається без змін, попри поглиблення зниження рівня холестерину в складі ЛП НЩ і подальше підвищення - в складі ЛП ДНЩ.



Таблиця 5.24

Курсова динаміка параметрів ліпідного спектру плазми у осіб з різними типами бальнеореакції

Показник	n		ХС, %	$\alpha$ -ЛПП, %	$\beta$ -ЛПП, %	пре- $\beta$ -ЛПП, %	КАГК, %	Урати, %
Кластер-тип бальнеореакції	66	P	100 $\pm$ 7	100 $\pm$ 7	100 $\pm$ 7	100 $\pm$ 7	100 $\pm$ 7	100 $\pm$ 7
Перший	20 (4)	П	85 $\pm$ 4*	97 $\pm$ 9	73 $\pm$ 5*	142 $\pm$ 14*	104 $\pm$ 9	126 $\pm$ 12*
		К	84 $\pm$ 3*	97 $\pm$ 9	65 $\pm$ 6*	177 $\pm$ 24*	107 $\pm$ 10	121 $\pm$ 11*
		$\Delta\%$	-0,5 $\pm$ 2,5	+0,2 $\pm$ 0,4	-8,0 $\pm$ 3,3#	+35 $\pm$ 16#	+3,1 $\pm$ 6,2	-5,1 $\pm$ 3,5
Другий	23 (12)	П	95 $\pm$ 4	98 $\pm$ 6	104 $\pm$ 5	153 $\pm$ 19*	126 $\pm$ 12*	97 $\pm$ 8
		К	86 $\pm$ 3	96 $\pm$ 6*	86 $\pm$ 5*	172 $\pm$ 19*	109 $\pm$ 10*	110 $\pm$ 6
		$\Delta\%$	-8,9 $\pm$ 2,8#	-1,9 $\pm$ 7,0	-18,4 $\pm$ 4,5#	+18,8 $\pm$ 8,5#	-16,9 $\pm$ 7,6#	+12,9 $\pm$ 5,6#
Третій	10 (3)	П	82 $\pm$ 6*	91 $\pm$ 14	84 $\pm$ 9*	208 $\pm$ 53*	125 $\pm$ 11*	111 $\pm$ 7
		К	85 $\pm$ 4*	96 $\pm$ 12	78 $\pm$ 9*	207 $\pm$ 54*	120 $\pm$ 10	109 $\pm$ 7
		$\Delta\%$	+3,0 $\pm$ 3,3	+4,2 $\pm$ 5,2	-4,9 $\pm$ 6,1	-0,9 $\pm$ 9,9	-5,3 $\pm$ 6,1	-1,3 $\pm$ 5,2
Четвертий	13 (5)	П	90 $\pm$ 4	88 $\pm$ 6*	83 $\pm$ 5*	120 $\pm$ 9*	128 $\pm$ 13*	101 $\pm$ 7
		К	85 $\pm$ 3*	87 $\pm$ 5*	75 $\pm$ 5*	118 $\pm$ 9	120 $\pm$ 10	113 $\pm$ 6*
		$\Delta\%$	-5,1 $\pm$ 2,6	-1,2 $\pm$ 4,1	-7,7 $\pm$ 4,0	-1,9 $\pm$ 6,7	-8,3 $\pm$ 4,5	+12,5 $\pm$ 5,5#

Таблиця 5.25

Курсова динаміка параметрів електролітного обміну у осіб з різними типами бальнеореакції

Показник	n		Na, мМ/л	K, мМ/л	Ca, мМ/л	Mg, мМ/л	Cl, мМ/л	P, мМ/л
Кластер-тип бальнеореакції	66	P	140 $\pm$ 5	4,35 $\pm$ 0,15	2,55 $\pm$ 0,05	0,85 $\pm$ 0,02	102,0 $\pm$ 1,6	0,97 $\pm$ 0,06
Перший	20 (4)	П	125 $\pm$ 3*	4,40 $\pm$ 0,15	2,23 $\pm$ 0,06*	0,80 $\pm$ 0,02	97,5 $\pm$ 1,6	0,79 $\pm$ 0,08
		К	130 $\pm$ 4	4,32 $\pm$ 0,22	2,10 $\pm$ 0,06*	0,75 $\pm$ 0,01*	101,0 $\pm$ 1,6	0,84 $\pm$ 0,04
		$\Delta\%$	+4,0 $\pm$ 3,5	-1,8 $\pm$ 4,0	-4,5 $\pm$ 3,4	-5,6 $\pm$ 2,0#	+3,6 $\pm$ 2,0	+6,3 $\pm$ 3,5
Другий	23 (12)	П	134 $\pm$ 6	4,18 $\pm$ 0,18	2,47 $\pm$ 0,09	0,72 $\pm$ 0,01*	99,2 $\pm$ 2,5	1,03 $\pm$ 0,06
		К	130 $\pm$ 2	4,64 $\pm$ 0,13	2,26 $\pm$ 0,06*	0,75 $\pm$ 0,01*	100,6 $\pm$ 1,2	0,98 $\pm$ 0,04
		$\Delta\%$	-3,0 $\pm$ 3,3	+14,6 $\pm$ 4,2#	-6,9 $\pm$ 2,5#	+5,2 $\pm$ 1,9#	+2,7 $\pm$ 2,7	-4,9 $\pm$ 3,5
Третій	10 (3)	П	122 $\pm$ 2*	4,34 $\pm$ 0,26	2,07 $\pm$ 0,06*	0,77 $\pm$ 0,02*	92,7 $\pm$ 2,3*	0,93 $\pm$ 0,12
		К	147 $\pm$ 5	4,25 $\pm$ 0,32	2,40 $\pm$ 0,04*	0,71 $\pm$ 0,03*	102,1 $\pm$ 1,2	0,94 $\pm$ 0,05
		$\Delta\%$	+20,9 $\pm$ 5,0#	-2,6 $\pm$ 2,2	+16,7 $\pm$ 2,4#	-6,8 $\pm$ 3,3#	+10,7 $\pm$ 2,3#	+0,9 $\pm$ 3,7
Четвертий	13 (5)	П	143 $\pm$ 6	4,26 $\pm$ 0,25	2,35 $\pm$ 0,12	0,77 $\pm$ 0,03	101,3 $\pm$ 2,7	0,84 $\pm$ 0,07
		К	150 $\pm$ 5	4,16 $\pm$ 0,23	2,51 $\pm$ 0,09	0,77 $\pm$ 0,02*	95,7 $\pm$ 1,4*	0,77 $\pm$ 0,06*
		$\Delta\%$	+4,8 $\pm$ 3,8	-2,3 $\pm$ 2,5	+8,3 $\pm$ 3,7#	+0,2 $\pm$ 5,8	-5,1 $\pm$ 3,5	-8,3 $\pm$ 4,2

Продовження таблиці 5.25

Показник	n		Na <sub>e</sub> , мМ/л	К <sub>e</sub> , мМ/л	Na,К-АТФаза, МРН/л*г	Ca-АТФаза, МРН/л*г	Mg-АТФаза, МРН/л*г
Кластер-тип бальнеореакції	66	P	17,9 $\pm$ 1,6	87 $\pm$ 3	0,76 $\pm$ 0,04	1,59 $\pm$ 0,14	0,84 $\pm$ 0,04
Перший	20 (4)	П	19,9 $\pm$ 1,2	78 $\pm$ 3*	0,73 $\pm$ 0,06	1,22 $\pm$ 0,14	1,02 $\pm$ 0,07*
		К	23,2 $\pm$ 1,5*	75 $\pm$ 2*	0,74 $\pm$ 0,06	1,16 $\pm$ 0,10*	1,06 $\pm$ 0,08*
		$\Delta\%$	+16,6 $\pm$ 7,5#	-0,9 $\pm$ 3,0	-0,7 $\pm$ 8,2	-5,1 $\pm$ 4,2	+3,9 $\pm$ 2,2
Другий	23 (12)	П	24,9 $\pm$ 1,3*	81 $\pm$ 3	0,89 $\pm$ 0,07	0,90 $\pm$ 0,06*	1,04 $\pm$ 0,07*
		К	22,2 $\pm$ 1,3*	80 $\pm$ 4	0,94 $\pm$ 0,08*	1,10 $\pm$ 0,09*	1,03 $\pm$ 0,05*
		$\Delta\%$	-15,1 $\pm$ 5,2#	-0,8 $\pm$ 4,1	+5,6 $\pm$ 3,5	+22,2 $\pm$ 9,5#	-1,0 $\pm$ 3,9
Третій	10 (3)	П	22,2 $\pm$ 2,0*	76 $\pm$ 6	0,78 $\pm$ 0,09	1,35 $\pm$ 0,12	1,07 $\pm$ 0,08*
		К	27,8 $\pm$ 2,3*	80 $\pm$ 6	0,96 $\pm$ 0,08	1,11 $\pm$ 0,12*	0,87 $\pm$ 0,02
		$\Delta\%$	+25,2 $\pm$ 10,5#	+5,3 $\pm$ 2,9	+23,1 $\pm$ 9,9#	-17,5 $\pm$ 7,9#	-18,7 $\pm$ 3,3#
Четвертий	13 (5)	П	30,1 $\pm$ 1,9*	71 $\pm$ 6*	0,93 $\pm$ 0,07*	0,95 $\pm$ 0,07*	0,86 $\pm$ 0,06
		К	27,8 $\pm$ 2,3*	68 $\pm$ 5*	0,79 $\pm$ 0,07	1,16 $\pm$ 0,12*	0,79 $\pm$ 0,04
		$\Delta\%$	-7,6 $\pm$ 4,0	-4,2 $\pm$ 2,8	-15,0 $\pm$ 6,5#	+22,2 $\pm$ 7,2#	-8,1 $\pm$ 4,0

Стосовно супутніх змін параметрів електролітного обміну (табл. 5.25) в першому кластері виявлено приріст гіпернатрійгистії - від 111% до 130% СН в поєднанні із поглибленням тенденції до гіпонатрійемії - від 94% до 88% СН за збереження нормальних рівнів каліємії, хлоридемії, фосфатемії, активності Na,K- і Ca-АТФаз, знижених рівнів натрійемії, кальційемії, калійгистії та підвищеної активності Mg-АТФази. В другому кластері має місце підвищення в межах норми каліємії, а також - знижених рівнів магнію плазми і активності Ca-АТФази еритроцитів без нормалізації цих параметрів, в поєднанні із зниженням кальційемії від 97% до 89% СН та натрійгистії - від 139% до 124% СН. При цьому зберігаються в межах норми рівні натрію, хлориду, фосфатів плазми, калію - еритроцитів, підвищеними - активності Na,K- і Mg-АТФаз еритроцитів. В третьому кластері констатовано нормалізацію знижених рівнів в плазмі натрію, кальцію і хлориду та підвищеної активності Mg-АТФази еритроцитів за умов збереження нормальних рівнів каліємії, фосфатемії і калійгистії. Разом з тим, посилюються гіпомагнійемія (від 90% до 83% СН), гіпернатрійгистія (від 124% до 155% СН), продовжується падіння активності Ca-АТФази (від 85% до 70% СН) в поєднанні із підвищенням нормальної активності Na,K-АТФази (від 103% до 126% СН). В четвертому кластері має місце підвищення в межах норми кальційемії і активності Ca-АТФази (від 60% до 73% СН) в поєднанні із нормалізацією підвищеної активності Na,K-АТФази за умов збереження без змін нормальних рівнів натрійемії, каліємії, магнійемії, активності Mg-АТФази, гіпернатрійгистії, гіпокалійгистії, з тенденцією до зниження нормальних рівнів хлориду і фосфатів.

Виникають запитання, які чинники зумовлюють той чи інший варіант реакції гемодинаміки на стандартний бальнеотерапевтичний комплекс і чи можливо спрогнозувати бальнеореакцію? Для вирішення проблеми застосовано процедуру дискримінантного аналізу методом forward stepwise. Із закладених в програму початкових 80 параметрів антропометрії, гемодинаміки, велоергометрії, вегетативної регуляції та обміну ліпідів і електролітів було відібрано 15. Ними в порядку зниження значення критеріїв  $\Lambda$  і  $F$ : GPRV ( $\Lambda=0,63$ ;  $F=12,2$ ), Pd ( $\Lambda=0,44$ ;  $F=10,2$ ), інтраеритроцитарний вміст  $\text{Na}^+$  ( $\Lambda=0,34$ ;  $F=9,0$ ), об'ємна швидкість вигнання (VVE) ( $\Lambda=0,30$ ;  $F=7,6$ ), рівень загального холестерину в % від статево-вікової норми (Ch) ( $\Lambda=0,27$ ;  $F=6,5$ ), індекс Оріє (IO) ( $\Lambda=0,24$ ;  $F=5,9$ ), індекс Sagaawa (ICS) ( $\Lambda=0,22$ ;  $F=5,4$ ), магнійемія ( $\Lambda=0,20$ ;  $F=5,0$ ), активність Ca-АТФази мембран еритроцитів ( $\Lambda=0,19$ ;  $F=4,6$ ), рівень холестерину в складі  $\beta$ -ліпопротеїдів (LP) ( $\Lambda=0,17$ ;  $F=4,2$ ) і пре- $\beta$ -ліпопротеїдів ( $\Lambda=0,16$ ;  $F=4,0$ ), коефіцієнт атерогенності Клімова (KAG) ( $\Lambda=0,15$ ;  $F=3,9$ ), кальційемія ( $\Lambda=0,13$ ;  $F=3,7$ ), хлоридемія ( $\Lambda=0,12$ ;  $F=3,6$ ) і симпатичний тонус, оцінений за АМО ( $\Lambda=0,11$ ;  $F=3,4$ ).

Потужність дискримінації (за критерієм Wilks'  $\Lambda$ ) складає 0,12; значення  $F$ -статистики, зв'язаної з Wilks'  $\Lambda$ :  $\text{аррх. } F(45,1) = 3,4$ ;  $p < 10^{-4}$ . Квадрати віддалей Mahalanobis між кластерами склали: I і II - 5,6 ( $F=2,93$ ;  $p < 0,003$ ); I і III - 8,5 ( $F=2,69$ ;  $p < 0,005$ ); I і IV - 7,8 ( $F=2,97$ ;  $p < 0,003$ ); II і III - 16,1 ( $F=5,30$ ;  $p < 10^{-5}$ ); II і IV - 8,3 ( $F=3,33$ ;  $p < 0,001$ ); III і IV - 16,2 ( $F=4,29$ ;  $p < 10^{-4}$ ).

Отримано 4 класифікаційні функції:

$$I = -485,2 + 0,039 \cdot \text{GPRV} + 0,48 \cdot \text{Pd} + 0,82 \cdot \text{Na}_e + 0,63 \cdot \text{VVE} + 0,34 \cdot \text{Ch} + 1,17 \cdot \text{IO} + 23,9 \cdot \text{ICS} + 218 \cdot \text{Mg} - 7,5 \cdot \text{Ca-ATP} - 1,7 \cdot \beta\text{-LP} + 34,6 \cdot \text{pre-}\beta\text{-LP} + 3,4 \cdot \text{KAG} + 44,7 \cdot \text{Ca} + 3,25 \cdot \text{Cl} - 6,26 \cdot \text{АМО}$$

$$II = -516,7 + 0,037 \cdot \text{GPRV} + 0,8 \cdot \text{Pd} + 0,92 \cdot \text{Na}_e + 0,63 \cdot \text{VVE} + 0,36 \cdot \text{Ch} + 1,15 \cdot \text{IO} + 25,7 \cdot \text{ICS} + 212 \cdot \text{Mg} - 9,2 \cdot \text{Ca-ATP} - 0,4 \cdot \beta\text{-LP} + 36,5 \cdot \text{pre-}\beta\text{-LP} + 3,5 \cdot \text{KAG} + 45,7 \cdot \text{Ca} + 3,33 \cdot \text{Cl} - 6,59 \cdot \text{АМО}$$

$$III = -85,4 + 0,047 \cdot \text{GPRV} + 0,18 \cdot \text{Pd} + 1,04 \cdot \text{Na}_e + 0,63 \cdot \text{VVE} + 0,24 \cdot \text{Ch} + 1,28 \cdot \text{IO} + 21,9 \cdot \text{ICS} + 223 \cdot \text{Mg} - 7,5 \cdot \text{Ca-ATP} - 1,2 \cdot \beta\text{-LP} + 34,1 \cdot \text{pre-}\beta\text{-LP} + 4,2 \cdot \text{KAG} + 45,2 \cdot \text{Ca} + 3,24 \cdot \text{Cl} - 6,2 \cdot \text{АМО}$$

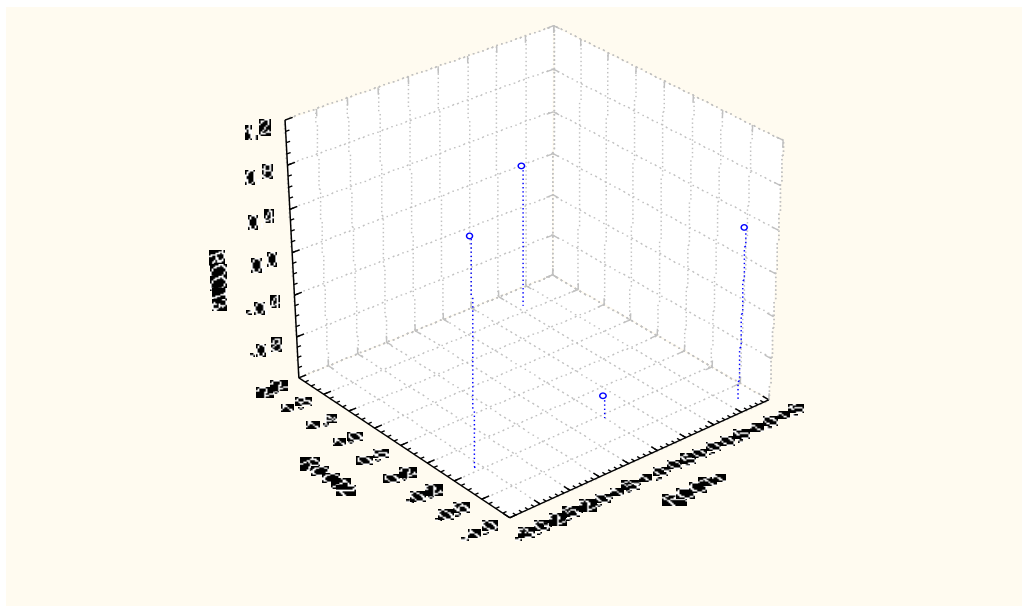
$$IV = -30,1 + 0,041 \cdot \text{GPRV} + 0,44 \cdot \text{Pd} + 1,32 \cdot \text{Na}_e + 0,65 \cdot \text{VVE} + 0,36 \cdot \text{Ch} + 1,22 \cdot \text{IO} + 23,5 \cdot \text{ICS} + 223 \cdot \text{Mg} - 10,4 \cdot \text{Ca-ATP} - 4 \cdot \beta\text{-LP} + 28,1 \cdot \text{pre-}\beta\text{-LP} + 5 \cdot \text{KAG} + 49,6 \cdot \text{Ca} + 3,45 \cdot \text{Cl} - 6,43 \cdot \text{АМО}$$

Перелічені функції дозволяють із точністю 83,3% прогнозувати варіант курсової бальнеореакції. При цьому коректність прогнозу найсприятливішого III варіанта складає 70,0%; помірно сприятливого II - 87,0%; помірно несприятливого I - 90,0%; відчутно несприятливого IV - 76,9%. Прогностична інформація, яка міститься у 15 показниках (змінних), може бути сконденсована у трьох радикалах або канонічних (тобто впорядкованих) дискримінантних функціях. При цьому I радикал поглинає 53,4% інформації (варіабільності поля, загальних дискримінантних можливостей), доля дисперсії, пояснювана розподілом на варіанти, складає 64,0% ( $r^*=0,801$ ; Wilks'  $\Lambda=0,12$ ;  $\chi^2=120$ ;  $p < 10^{-6}$ ); II - відповідно 30,9% і 50,8% ( $r^*=0,713$ ; Wilks'  $\Lambda=0,32$ ;  $\chi^2=63$ ;  $p < 10^{-3}$ ), III - 15,7% і 34,4% ( $r^*=0,587$ ; Wilks'  $\Lambda=0,66$ ;  $\chi^2=23$ ;  $p=0,037$ ). I канонічна функція корелює інверсно із GPRV ( $r=-0,46$ ), прямо - із Pd ( $r=0,35$ ) та об'ємною швидкістю вигнання ( $r=0,32$ ); натомість II функція - із останнім показником ( $r=0,42$ ), рівнем натрійгистії ( $r=0,43$ ), а також симпатотонусом ( $r=0,28$ ). Нарешті, III канонічна функція корелює із GPRV

( $r=0,53$ ), натрійгістією ( $r=0,42$ ), Pd ( $r=0,41$ ), ОШВ ( $r=-0,30$ ), проте її розрізняюча (прогностична) спроможність незначна внаслідок малої інформаційної місткості.

На 3-осьовій діаграмі (рис. 5.15) візуалізовані середні значення трьох канонічних коренів чотирьох кластерів бальнеореакцій.

Рис. 5.15. Середні значення радикалів осіб за різних варіантів курсових бальнеореакцій



Видно, що найбільш сприятливий третій варіант реакції виникає у осіб із максимально відхиленим в негативну сторону значенням I кореня (-2,6) в поєднанні із близьким до 0 значенням II кореня (-0,15) і максимальним позитивним значенням III кореня (0,9). Несприятливому четвертому варіанту бальнеореакції передуює маловиражений позитивний зсув I кореня (0,6) в поєднанні із максимально позитивним зсувом II кореня (1,9) і квазінульовим значенням (0,15) III кореня. Перший варіант зумовлений маловираженим від'ємним значенням I кореня (-0,5), аналогічним до третього варіанту квазінульовим II коренем (-0,25) в поєднанні із максимально негативним значенням III кореня (-1,0). Характер гемодинамічної реакції у осіб другого кластера визначається поєднанням максимально позитивного значення I кореня (1,2) із максимально негативним значенням II кореня (-0,8) за квазінульового (0,4) III кореня.

Іншими словами, якщо проігнорувати III, несуттєвий корінь, характер курсової бальнеореакції визначається інверсно сумою перших двох коренів, які містять 84,3% прогностичної інформації. А саме, значення -2,75 зумовлює сприятливий третій тип, тоді як (+2,5) - несприятливий четвертий тип. Несуттєві зміни гемодинаміки поєднуються із квазінульовими сумами перших двох коренів (+0,4 і -0,75).

Факторний аналіз (метод головних компонент) дає змогу пояснити 85,7% дисперсії сукупності досліджених 80 початкових параметрів шістьма головними компонентами (факторами). При цьому фактор 1 пояснює 35,3% дисперсії і тісно пов'язаний із НІ ( $r=0,96$ ), ІХРС ( $r=0,95$ ), SV ( $r=0,94$ ), ОШВ ( $r=0,94$ ), ІУРС ( $r=0,94$ ), ІСРР ( $r=0,91$ ), NLV ( $r=0,91$ ), ІЕДВ ( $r=0,91$ ), ЕФ ( $r=0,79$ ), GPRV ( $r=-0,78$ ), АМо ( $r=0,75$ ), а також із  $Na_e$  ( $r=0,55$ ), тобто відображує стан гемодинаміки та її адренергічної та катіонної регуляції. Фактор 2 поглинає 20,7% дисперсії і корелює із наступними параметрами: ESV ( $r=0,91$ ), площею тіла ( $r=0,79$ ), його масою ( $r=0,785$ ), індексом тахікардіно-гіпертензивної реакції (ІТСНТР) на I велоергометричне навантаження ( $r=-0,80$ ), індексом (балом) Åstrand фізичного стану ( $r=-0,77$ ),  $VO_{2max}$  (мл/кг) ( $r=-0,76$ ), середньодинамічним тиском в спокої ( $r=0,72$ ) та під час II велоергометричного навантаження ( $r=0,74$ ), тобто відображує фізичну працездатність. Фактор 3 пояснює 8,4% дисперсії, тісно корелюючи із концентрацією загального холестерину ( $r=0,94$ ) та його вмістом (у % від належного для статі та віку) у складі  $\beta$ -ліпопротеїдів ( $r=0,92$ ), натомість фактор 4 (8,3%) - із абсолютним вмістом холестерину у складі пре- $\beta$ -ліпопротеїдів ( $r=0,95$ ). Фактори 5 і 6, поглинаючи по 6,5% дисперсії, корелюють відповідно із індексом Кердо ( $r=-0,86$ ), ЧСС ( $r=-0,79$ ) та  $PWC_{150}$  (Вт/кг) ( $r=0,89$ ), кальційемією ( $r=0,76$ ) та натрійемією ( $r=0,67$ ).

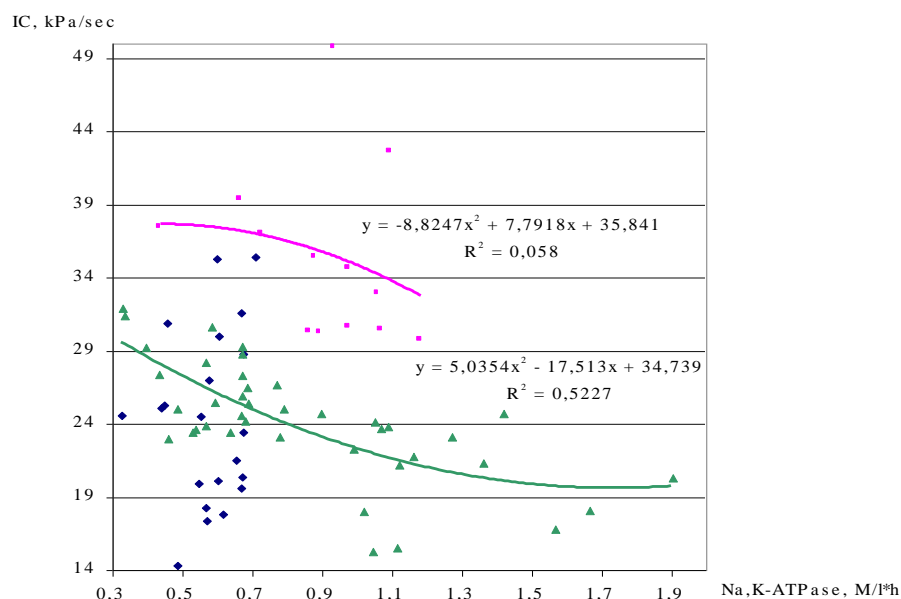
Отримані дані дають нам підстави доповнити висунуту нами амбівалентно-еквілібраторну концепцію дії бальнеочинників курорту Трускавець на організм положенням, що характер і вираженість зміни того чи іншого параметра зумовлений не лише його початковим рівнем, а й рівнями і взаємозв'язками низки інших параметрів, котрі складають факторну структуру матриці. Це узгоджується із матричним принципом регуляції функцій.

Отже, нами виявлено 4 варіанти-кластери бальнеореакцій гемодинаміки на курс бальнеотерапії: помірно несприятливу гіпорезистивну тахікардіо-гіперкінетичну; помірно сприятливу гіпотензивну брадикардіо-гіпокінетичну; відчутно сприятливу гіпорезистивну позитивноінотропну гіперкінетичну; відчутно несприятливу гіперрезистивну негативноінотропну тахікардіо-кінетичну. Той чи інший варіант бальнеореакції закономірно визначається низкою початкових параметрів гемодинаміки, електролітного і ліпідного обміну та вегетативної регуляції серця.

#### 5.4. Роль вегетативної нервової системи і Na,K-АТФази в механізмах кардіоінотропних ефектів бальнеотерапії

Згідно із класичними уявленнями, в регуляції сили скорочення серця важливу роль відіграють нейромедіатори і гормони, регулюючи поступлення іонів  $Ca^{2+}$  через повільні канали сарколемальної мембрани під час потенціалу дії в процесі електромеханічного спряження. Позитивноінотропні агенти ( $\beta$ -адреноагоністи,  $H_2$ -агоністи, метилксантини тощо) збільшують число повільних каналів мембран міокардіоцитів, а отже, і кількість іонів  $Ca^{2+}$ , що поступають через них в міоплазму і визначають силу скорочення. Вхідний кальцієвий струм не лише безпосередньо підвищує концентрацію в міоплазмі іонів  $Ca^{2+}$ , а й запускає вивільнення  $Ca^{2+}$  із саркоплазматичного ретикулуму, що призводить до дальшого підвищення  $[Ca^{2+}]_i$  (Sperelakis N., 1990). Останній кінцевий ефект досягається також під впливом серцевих глікозидів внаслідок гальмування натрієвої помпи, що спричиняє підвищення внутрішньоклітинної концентрації іонів  $Na^+$ , та, своєю чергою - іонів  $Ca^{2+}$  внаслідок або стимуляції реакції обміну позаклітинних іонів  $Ca^{2+}$  на внутрішньоклітинні іони  $Na^+$  (вхід  $Ca^{2+}$  - вихід  $Na^+$ ), або через гальмування реакції обміну внутрішньоклітинних іонів  $Ca^{2+}$  позаклітинними іонами  $Na^+$  (вихід  $Ca^{2+}$  - вхід  $Na^+$ ) (Brady T., Akera T., 1990). Негативний інотропний ефект активації мускаринових рецепторів зв'язаний із збільшенням вихідного калієвого струму, що призводить до більш ранньої реполяризації мембрани в ході потенціалу дії і тим самим вкорочує потенціал дії і зменшує силу скорочення міокарду. Окрім прямої дії, система ацетилхолін-гуанілциклаза - ц-ГМФ чинить антиадренергічну дію, протидіючи розвитку позитивного інотропного ефекту катехоламінів. Вважається, що в передсердях агоністи М-рецепторів викликають негативний інотропний ефект за рахунок прямої дії і шляхом протидії розвитку ефектів агоністів  $\beta$ -рецепторів, при цьому в шлуночках головним ефектом стимуляції М-рецепторів є гальмування інотропних ефектів  $\beta$ -адреноагоністів (Watanabe A., Lindeman J., 1990).

Рис. 5.16. Типи залежності контрактильної активності міокарда від активності Na,K-АТФази



При співставленні активності Na,K-АТФази та контрактильної активності міокарда обстеженого контингенту виявлено три варіанти зв'язків (рис. 5.16). У 40 випадках (трикутники) має місце тісна (на 52%) інверсна детермінація зниженої контрактильної активності активністю ензиму. У 13 осіб (квадрати) нормальна і підвищена контрактильна активність детермінується Na,K-АТФазою лише на 6%. Натомість у 21 хворого (ромби) нормальна та знижена контрактильна активність зовсім не залежить від активності Na,K-АТФази.

Перелічені варіанти візуалізовані на рис. 5.17-5.19. При цьому у систему трьох координат, поряд із активністю Na,K-АТФази (вісь X) та контрактильною активністю (вісь Z), включено симпатичний тонус (вісь Y). Залежність контрактильної активності від сумісного впливу активності Na,K-АТФази та симпатичного тону з врахуванням їх взаємодії виражається наступними рівняннями:

$$Z=19,076-14,51X+1,328Y+4,907X^2+0,002XY-0,03Y^2$$

$$Z=29,013+40,748X-1,228Y-22,73X^2-0,062XY+0,026Y^2$$

$$Z=9,669+5,059X+0,923Y-31,85X^2+1,604XY-0,028Y^2$$

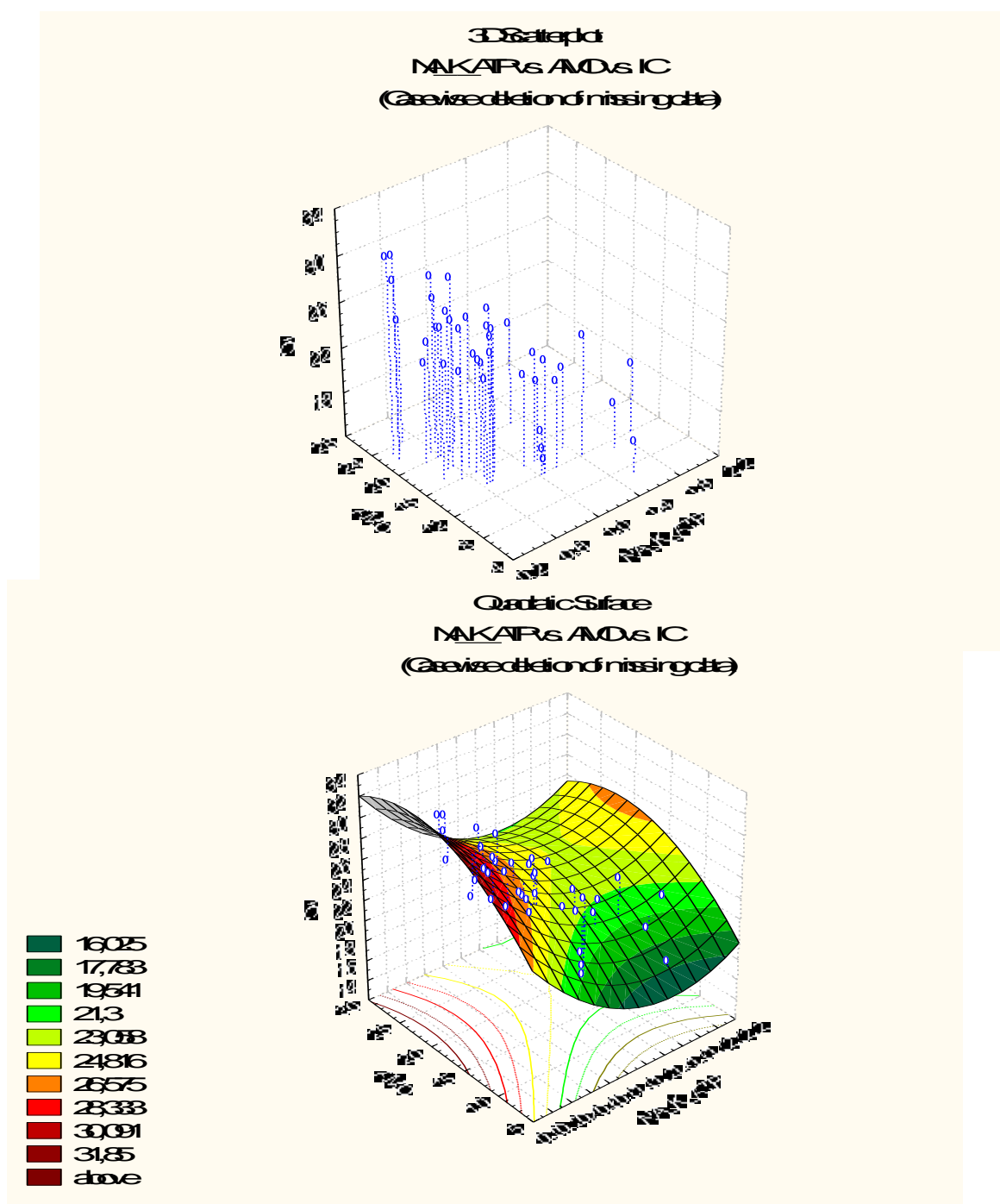


Рис. 5.17. Відчутна дигіталісзалежна детермінація інотропізму

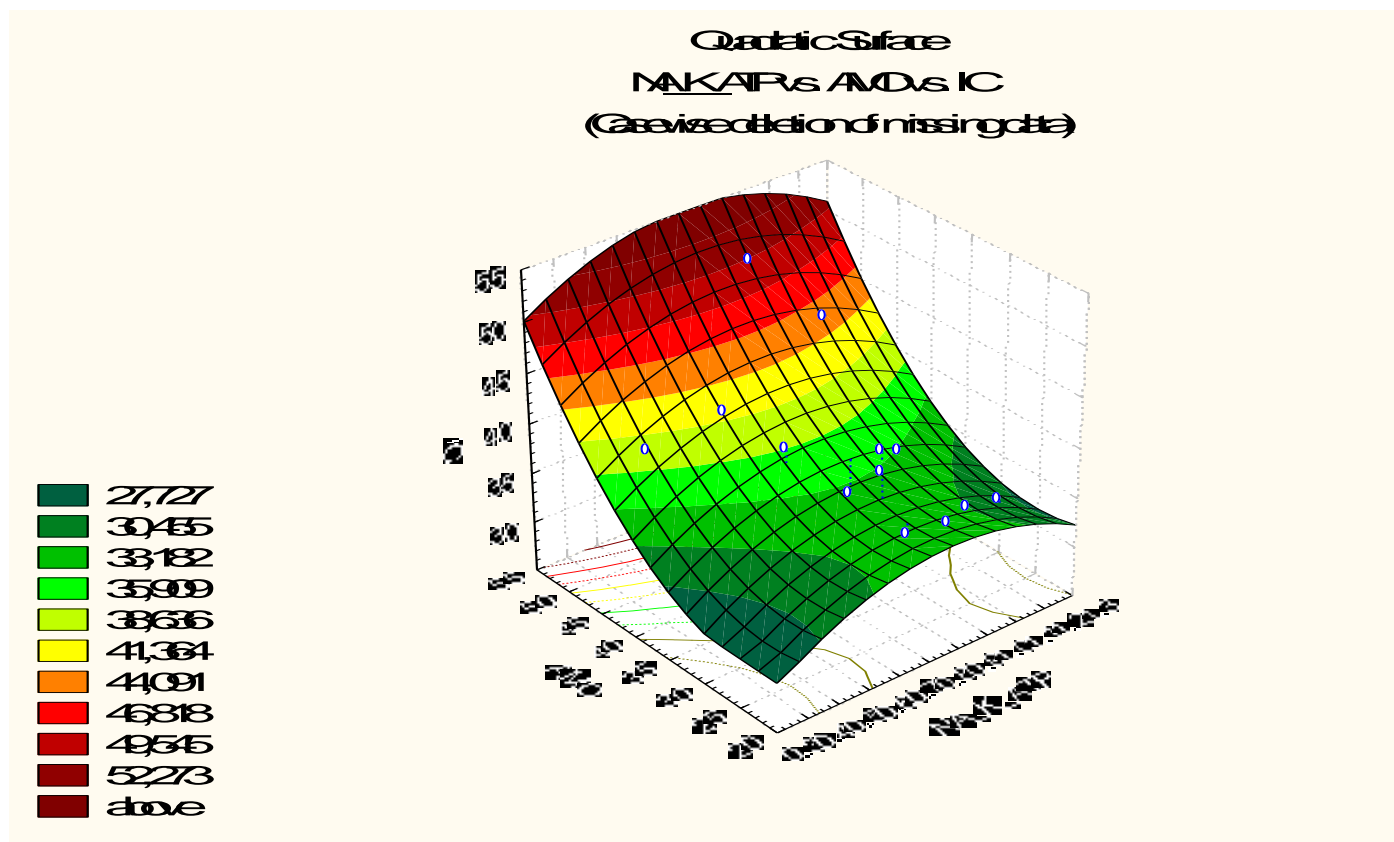
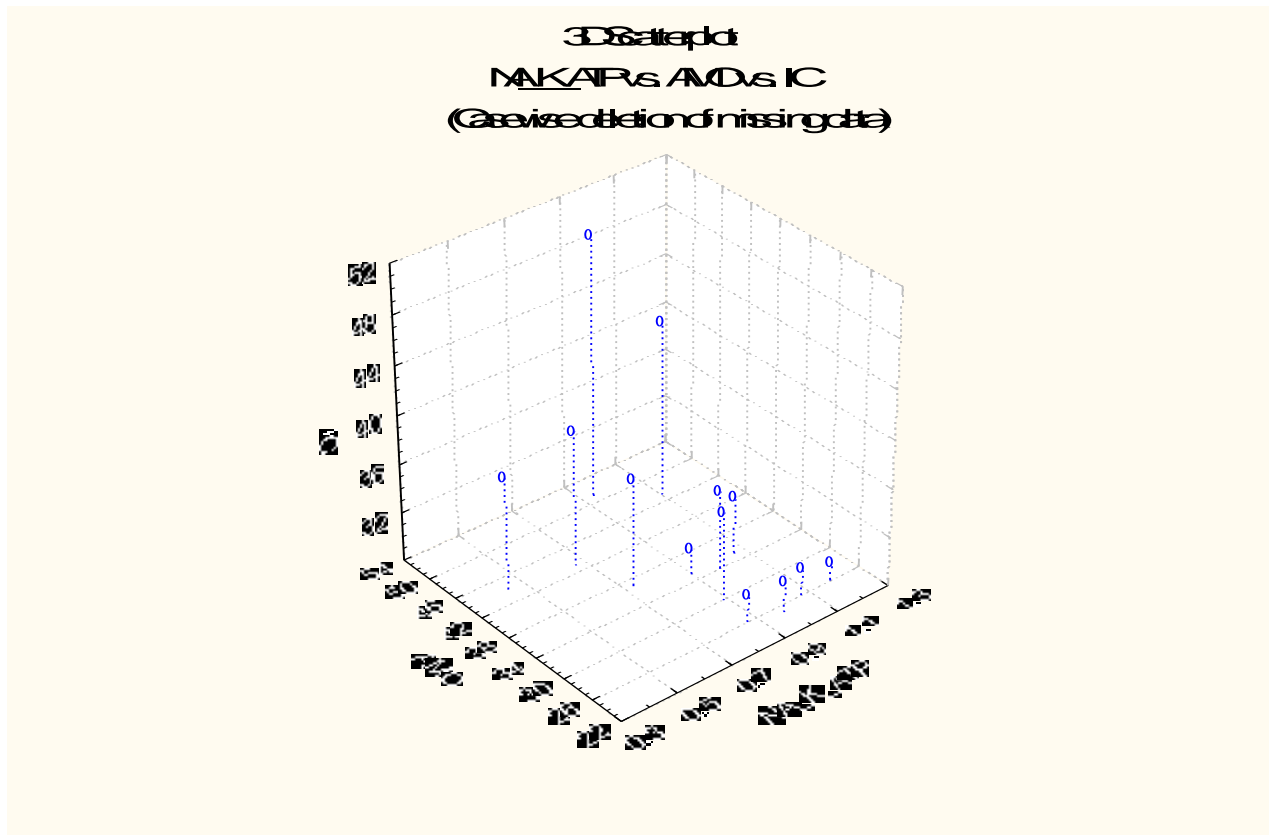
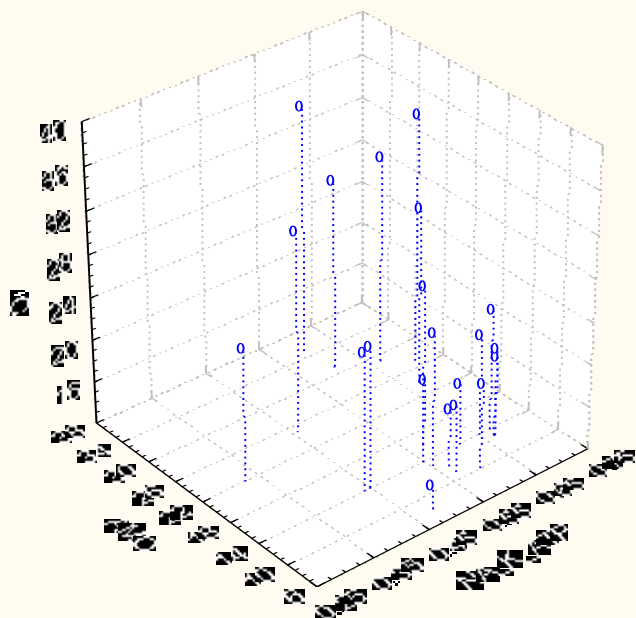


Рис. 5.18. Слабка дигіталісзалежна детермінація інотропізму

3D Scatter Plot  
 NKAPs ANDs IC  
 (Aerized Edition of missing data)



Quadratic Surface  
 NKAPs ANDs IC  
 (Aerized Edition of missing data)

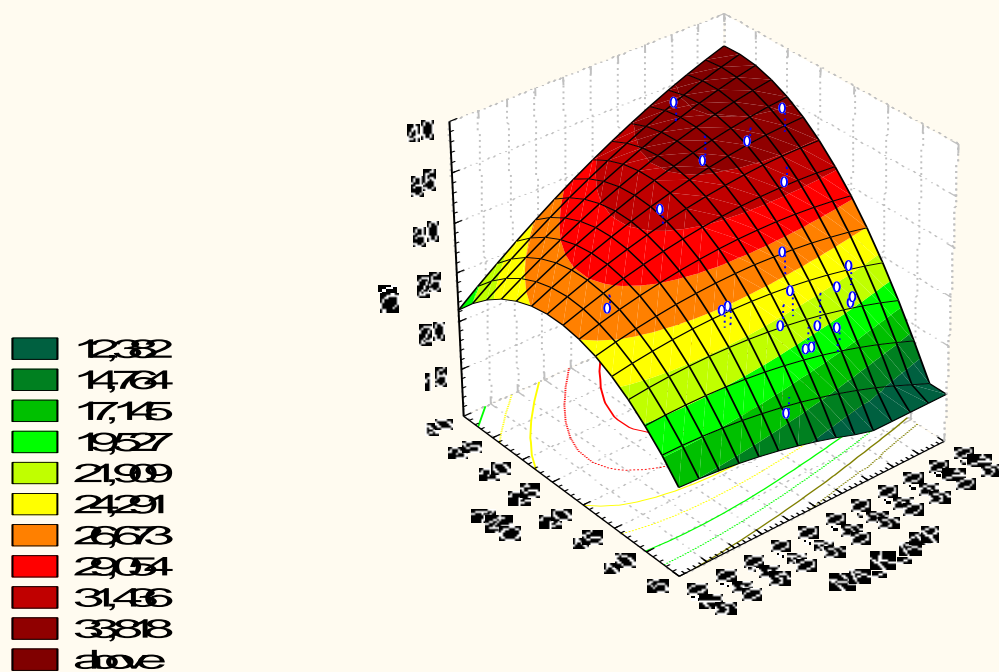


Рис. 5.19. Дигіталіс незалежна детермінація інотропізму

З огляду на ключові ролі в регуляції скоротливої активності міокарда адренергічно-холінергічних впливів та активності Na,K-АТФази сарколеми нами ретроспективно виділено чотири варіанти (типи) сумісних змін під впливом бальнеотерапії ICRP, симпатичного (оціненого за АМо) і вагусного (оціненого за ΔX) тонусу та активності Na,K-АТФази мембран еритроцитів.

Таблиця 5.26

Варіанти інотропних ефектів (ІЕ) та вегетативно-електролітних чинників їх регуляції

№	Variables (n)	Types	Дигіталіс-незалежний ПІЕ (12)	Дигіталіс-незалежний НІЕ (22)	Дигіталіс-залежний ПІЕ (4)	Дигіталіс-залежний НІЕ (8)
1.	ICRP, kPa/s 32,1±0,3	П К Δ%	22,7±1,5* 28,4±2,3 +25,1±4,6#	29,0±1,1* 24,6±1,2* -15,0±2,8#	23,5±2,3* 28,3±1,6* +23,7±9,5#	27,9±1,9* 24,3±1,5* -12,0±4,1#
2.	АМо, % 20,0±1,0	П К Δ%	16,4±1,6 23,0±3,0 +38,5±7,1#	23,6±1,8 17,9±1,7 -22,8±3,5#	13,8±0,6* 22,3±0,5 +62,8±7,5#	20,6±3,5 16,1±3,0 -22,5±3,8#
3.	ΔX, ms 113±8	П К Δ%	199±26* 112±16 -40,1±6,1#	106±9 145±10* +42,0±7,7#	185±15* 96±3 -46,9±4,6#	126±21 207±42* +59,0±14,5#
4.	Na,K-АТPase, M/l*h 0,76±0,04	П К Δ%	0,95±0,15 1,13±0,11* +18,8±11,5	0,83±0,06 0,71±0,06 -14,4±7,3	0,84±0,09 0,49±0,08* -42,2±3,2#	0,75±0,12 1,03±0,16 +42,6±15,4#
5.	Ca-АТPase, M/l*h 1,59±0,14	П К Δ%	1,23±0,10* 1,07±0,09* -13,0±7,3	1,12±0,10* 1,16±0,08* +3,6±7,1	0,88±0,27* 0,73±0,09* -17,0±7,4#	0,92±0,09* 1,36±0,14 +47,8±15,2#
6.	Mg-АТPase, M/l*h 0,84±0,04	П К Δ%	0,90±0,06 0,91±0,02 +3,0±7,0	0,99±0,07 0,97±0,08 -2,0±7,2	1,34±0,12* 1,08±0,10* -19,4±7,5#	0,96±0,06* 0,91±0,07* -5,2±7,1
7.	Na <sub>e</sub> , mM/l 17,9±1,6	П К Δ%	24,0±1,5* 27,6±1,5* +15,2±7,2#	25,2±1,2* 23,7±1,3* -5,9±5,2	26,0±3,4* 18,7±1,2 -28,1±9,0#	25,1±2,8* 27,5±3,5* +9,6±5,1
8.	Na <sub>p</sub> , mM/l 144±5	П К Δ%	139±7 144±4 +3,6±2,9	143±4 144±5 +2,2±3,1	119±3* 130±5 +9,4±4,0#	132±5 135±7 +3,1±5,0
9.	Ke, mM/l 87±3	П К Δ%	78±5 73±3* -6,4±5,1	76±3* 75±4* -1,3±5,2	76±7 93±9 +22,4±9,9#	79±6 71±3* -10,1±4,0#
10.	K <sub>p</sub> , mM/l 4,35±0,15	П К Δ%	4,46±0,21 4,31±0,26 -3,4±5,4	4,22±0,18 4,22±0,22 +0,5±5,2	4,43±0,22 4,50±0,34 +1,6±5,3	4,38±0,24 4,63±0,14 +5,7±3,2
11.	Ca, mM/l 2,25±0,05	П К Δ%	2,40±0,10 2,39±0,07 -0,5±4,4	2,46±0,07* 2,36±0,08 -5,2±2,9	1,98±0,08* 2,00±0,10* +1,1±5,0	2,10±0,07 2,15±0,10 +2,5±4,5
12.	Mg, mM/l 0,85±0,02	П К Δ%	0,78±0,02* 0,73±0,02* -6,4±3,1#	0,77±0,03* 0,78±0,02* +1,3±3,2	0,73±0,02* 0,70±0,04* -4,1±5,5	0,75±0,02* 0,76±0,02 +1,4±2,2
13.	Cl, mM/l 102±2	П К Δ%	94±2* 100±2 +7,0±3,1#	100±3 101±1 +2,5±3,1	101±4 100±3 -1,0±6,0	100±3 96±3 -3,1±3,3
14.	P, mM/l 0,97±0,06	П К Δ%	0,84±0,09 0,85±0,06 +1,5±7,1	0,92±0,08 0,83±0,06 -9,8±6,5	0,98±0,10 0,99±0,07 +1,1±6,9	0,91±0,09 0,92±0,05 +1,3±6,2

Примітки: 1. Приведені початкові (П) і кінцеві (К) величини та їх прямі різниці (Δ%), вірогідні з-поміж яких позначені #.

2. Вірогідна розбіжність П і К стосовно нормальних величин позначена \*.

Констатовано (табл. 5.26, рис. 5.16), що у 26% осіб позитивний інотропний ефект (ПІЕ) супроводжується підвищенням симпатичного тонусу і реципрокним зниженням - вагусного за відсутності закономірних змін активності Na,K-помпи. У 48% хворих зареєстровано негативний інотропний ефект (НІЕ), зумовлений реципрокними змінами адрено-холінергічних регуляторних



впливів, але не активності Na,K-АТФази. Оскільки остання вважається специфічним мембранним рецептором серцевих глікозидів, як екзогенних (Schwinger R. et al., 1999, 2003), так і ендогенних (Sandouk P. et al., 1986; Navaratman S. et al., 1990), описані типи реакцій номіновані нами умовно як дигіталісезалежний ПІЕ та НІЕ відповідно. У інших двох груп осіб зміни контрактильної активності асоціювалися із інверсними змінами активності Na,K-АТФази. Зокрема у 9% хворих позитивний інотропний ефект супроводжується підвищенням симпатичного тону та зниженням вагусного та активності Na,K-АТФази, натомість у 17% випадків зареєстровано протилежні за скерованістю зміни.

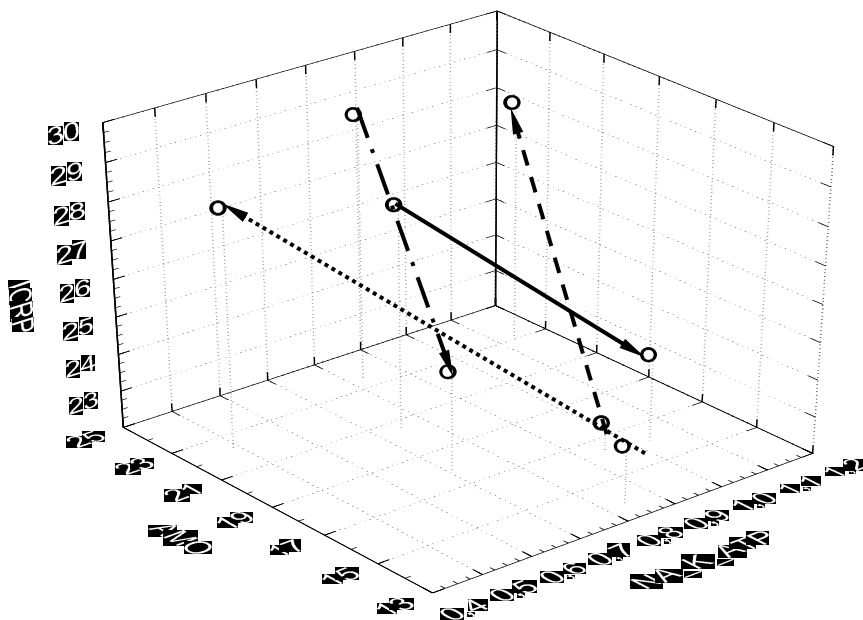


Рис. 5.16. Варіанти сумісних змін під впливом бальнеотерапії симпатотонусу (АМо, %), активності Na,K-АТФази (М/л\*h) та індексу скоротливої активності (кПа/с): дигіталісезалежний ПІЕ (штрихова лінія); дигіталісезалежний НІЕ (штрих-пунктир); дигіталісезалежний ПІЕ (пунктир); дигіталісезалежний НІЕ (суцільна лінія).

Чітка просторова розмежованість чотирьох типів інотропізму візуалізована на рис.5.17.

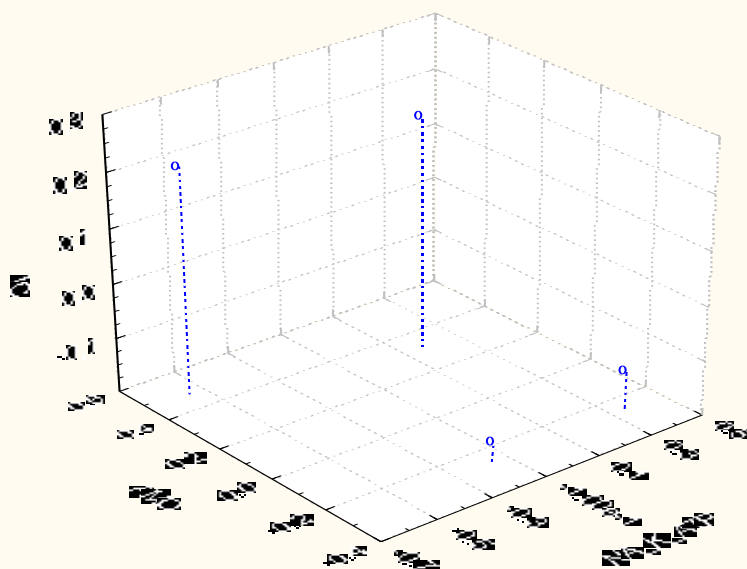


Рис. 5.17. Варіанти курсових ефектів ( $y \ln f/i$ ) на скоротливу активність та їх механізмів

Дигіталісезалежний ПШ супроводжується також підвищенням інтрацелюлярного вмісту  $\text{Na}^+$  і рівня в плазмі СГ в поєднанні із зниженням в ній  $\text{Mg}^{2+}$ . Можна відзначити тенденцію до зниження активності Са-АТФази. У випадках дигіталісезалежного ПШ ця тенденція трансформується у закономірність, при цьому має місце також гальмування Mg-АТФази, що супроводжується суттєвим зниженням інтрацелюлярного вмісту  $\text{Na}^+$ , підвищенням -  $\text{K}^+$ , а також незначним підвищенням  $\text{Na}^+$  в плазмі. Дигіталісезалежний НШ асоціюється із відчутною активацією Са-АТФази та незначним зниженням інтрацелюлярного рівня  $\text{K}^+$ , тоді як дигіталісезалежний НШ характеризується відсутністю закономірних змін реєстрованих параметрів електролітного обміну.

Обстежений контингент в цілому характеризується схильністю до ожиріння (маса тіла перевищує належну на 7÷14%), підвищенням рівня холестерину в складі пре- $\beta$ -ліпопротеїдів в поєднанні із зниженням його в складі  $\alpha$ -ліпопротеїдів, що дає підвищення коефіцієнту атерогенності Клімова (КАГК) до 133÷155% статево-вікової норми. При цьому рівень холестерину  $\beta$ -ліпопротеїдів знаходиться на нижній межі норми.

Аналіз динаміки параметрів ліпідного спектру плазми (табл. 5.27) свідчить, що на тлі стабільного рівня загального холестерину знижується вірогідно вміст його в складі  $\beta$ -ліпопротеїдів в поєднанні із тенденцією до підвищення - в складі пре- $\beta$ -ліпопротеїдів. Підвищення останнього параметра вірогідне лише у випадках дигіталісезалежного ПШ і поєднується із підвищенням рівня холестерину в складі  $\alpha$ -ліпопротеїдів, так що КАГК знижується на 24%, тоді як в інших групах - лише на 11÷14%. Близький до нормального рівень урикемії залишається без змін.

Таблиця 5.27  
(у % середньої

Варіанти інотропних ефектів (Ш) та параметрів ліпідного спектру плазми  
статево-вікової норми)

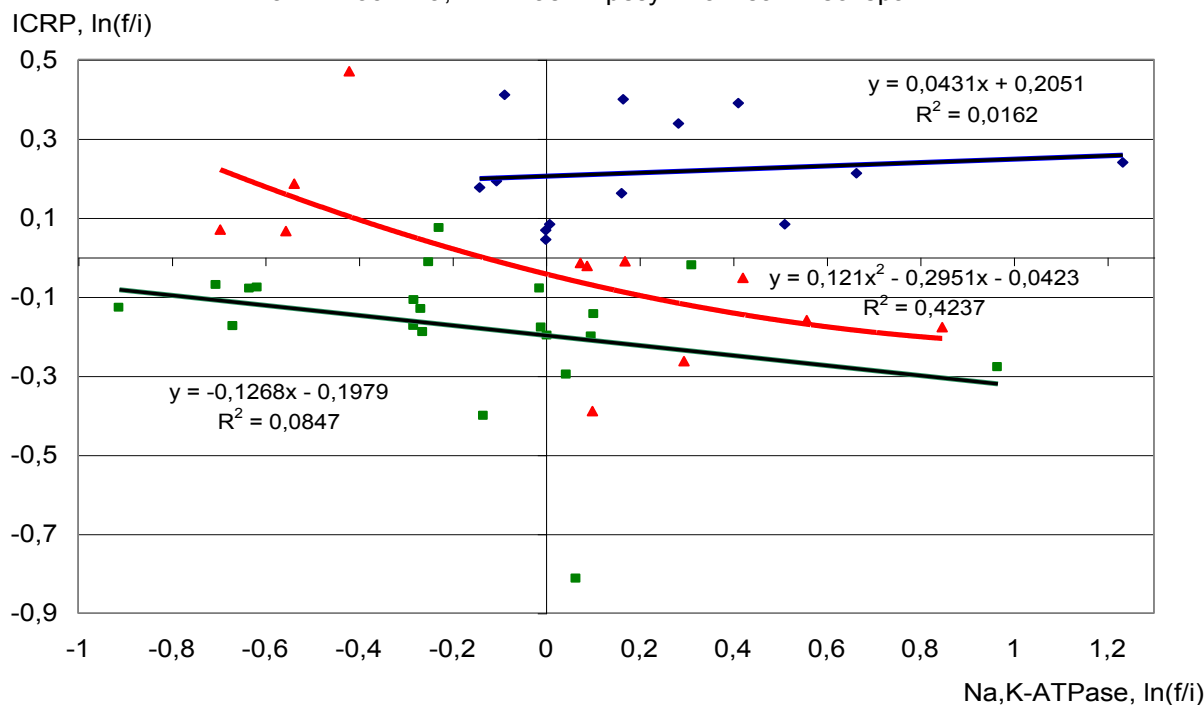
№	Types Variables (n)		Дигіталіс- незалежний ПШ	Дигіталіс- незалежний НШ	Дигіталіс- залежний ПШ	Дигіталіс- залежний НШ
			(12)	(22)	(4)	(8)
1.	Холестерин загальний	П	93,9±3,6	94,5±4,5	87,5±4,5	80,6±3,9
		К	88,7±3,1	89,4±3,6	88,6±4,6	74,9±4,4
		$\Delta\%$	-5,2±2,0	-5,1±1,5	+1,1±4,5	-5,6±5,4
2.	Холестерин пре- $\beta$ -ліпопротеїдів	П	172±26*	152±18*	151±20*	114±18
		К	178±3*1	160±19*	200±30*	129±13*
		$\Delta\%$	+6,2±5,0	+7,6±5,2	+49,4±19,8#	+14,9±7,8
3.	Холестерин $\beta$ -ліпопротеїдів	П	90,3±6,4	89,6±6,4	85,0±9,9	79,3±8,3*
		К	79,5±5,9*	79,4±6,1*	75,7±7,4*	67,9±7,8*
		$\Delta\%$	-10,8±4,2#	-10,1±3,2#	-9,3±5,0	-11,4±5,1#
4.	Холестерин $\alpha$ -ліпопротеїдів	П	79,7±7,3*	87,5±4,9*	74,2±5,4*	73,7±7,3*
		К	83,3±7,6*	90,4±5,9	90,8±6,0	73,9±7,4*
		$\Delta\%$	+3,6±4,4	+2,9±5,5	+16,6±8,0#	+0,2±4,8
5.	Урикемія	П	105,8±6,1	87,1±7,0	95,3±6,9	103,3±5,6
		К	99,3±6,4	93,9±6,0	93,3±6,1	106,2±3,5
		$\Delta\%$	-6,5±5,1	+6,8±5,9	-2,0±5,2	+2,9±4,7

Таблиця 5.28

Сумісні зміни параметрів інтракардіальної гемодинаміки за різних типів регуляції інотропного ефекту

№	Types Variables (n)		Дигіталіс- незалежний ПІЕ (12)	Дигіталіс- незалежний НІЕ (22)	Дигіталіс- залежний ПІЕ (4)	Дигіталіс- залежний НІЕ (8)
1.	Ps, mmHg	П	120,0±3,2	127,9±3,5	121,3±6,6	125,0±7,3
		К	122,9±2,4	119,8±2,5	128,8±6,6	121,9±7,0
		Δ%	+2,1±1,8	-6,3±2,1#	+6,2±4,0	-2,2±2,2
2.	Pd mmHg	П	77,1±1,8	81,7±1,8	80,0±4,0	78,8±3,5
		К	82,7±2,1	75,2±1,8	80,0±5,8	81,3±4,1
		Δ%	+7,3±2,6#	-7,8±2,5#	0±5,1	+3,3±2,9
3.	EDV, ml	П	121,4±6,4	134,2±4,0	124,6±7,1	139,7±8,6
		К	129,7±7,0	123,0±3,1	127,3±6,9	128,0±8,3
		Δ%	+5,9±3,4	-7,7±2,0#	+4,0±4,4	-8,4±4,0#
4.	ESV, ml	П	55,9±3,2	52,8±2,7	51,5±4,0	49,4±4,4
		К	55,9±3,0	52,7±2,7	53,8±4,5	53,3±5,6
		Δ%	-1,9±3,0	+1,2±3,5	+4,2±3,7	+7,8±3,9
5.	SV, ml	П	65,5±6,0	81,4±3,3	73,1±5,4	90,3±7,1
		К	73,8±5,8	70,3±3,7	73,5±2,7	74,7±6,2
		Δ%	+17,9±8,4#	-13,2±4,0#	+0,5±3,7	-17,3±6,9#
6.	ET, ms	П	286±7	271±6	296±13	289±11
		К	265±12	278±7	262±9	301±10
		Δ%	-7,8±3,7#	+2,4±1,6	-11,1±3,4#	+4,5±3,0
7.	EF, %	П	52,9±2,8	60,7±1,6	57,5±5,4	64,1±2,6
		К	56,3±2,2	56,7±2,4	58,1±3,4	58,1±3,5
		Δ%	+9,7±4,8#	-6,7±3,0#	1,0±4,5	-9,4±4,2#
8.	N, Wt	П	2,84±0,31	3,94±0,24	2,95±0,42	4,04±0,43
		К	3,78±0,48	3,07±0,20	3,57±0,04	3,19±0,36
		Δ%	+33,9±8,5#	-20,9±3,6#	21,0±5,2#	-19,8±7,1#
9.	VVE = SV/ET, ml/s	П	229±20	302±13	245±17	315±42
		К	290±32	254±14	281±14	248±20
		Δ%	+27,8±7,8#	-15,6±3,2#	+14,7±6,0#	-17,2±7,6#
10.	ICS = Ps/ESV, kPa/ml	П	0,29±0,02	0,34±0,01	0,35±0,03	0,35±0,02
		К	0,30±0,01	0,32±0,01	0,33±0,03	0,32±0,02
		Δ%	+2,7±2,5	-6,0±3,0	-5,4±5,3	-8,8±4,5
11.	ICRP, kPa/s	П	22,7±1,5*	29,0±1,1*	23,5±2,3*	27,9±1,9*
		К	28,4±2,3	24,6±1,2*	28,3±1,6*	24,3±1,5*
		Δ%	+25,1±4,6#	-15,0±2,8#	+23,7±9,5#	-12,0±4,1#

Рис. 5.18. Типи детермінації змін контрактильної активності міокарда змінами активності Na,K-АТФази в результаті бальнеотерапії

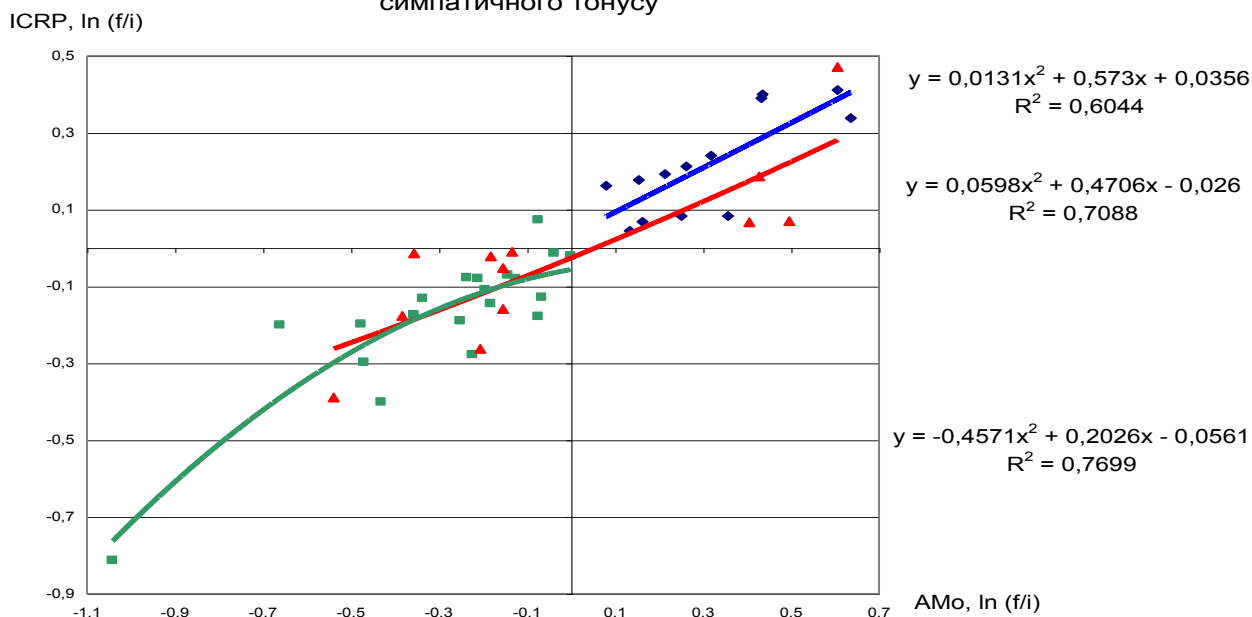


Порівняльний аналіз змін параметрів, які входять у формулу для розрахунку ICRP, свідчить (табл. 5.28), що позитивний інотропний ефект, незалежний від Na,K-АТФази, досягається за рахунок підвищення Pd, збільшення SV і вкорочення ET. Аналогічне підвищення ICRP, асоційоване із гальмуванням Na,K-АТФази, зумовлене лише відчутнішим вкороченням ET.

Дигіталісезалежний негативний інотропний ефект асоціюється із співрозмірним зниженням Ps і Pd і зменшенням SV за рахунок EDV, тоді як у випадках дигіталісезалежного НІЕ відчутніше зменшення ударного об'єму зумовлене як зменшенням EDV, так і тенденцією до збільшення ESV, що поєднується із тенденцією до подовження ET.

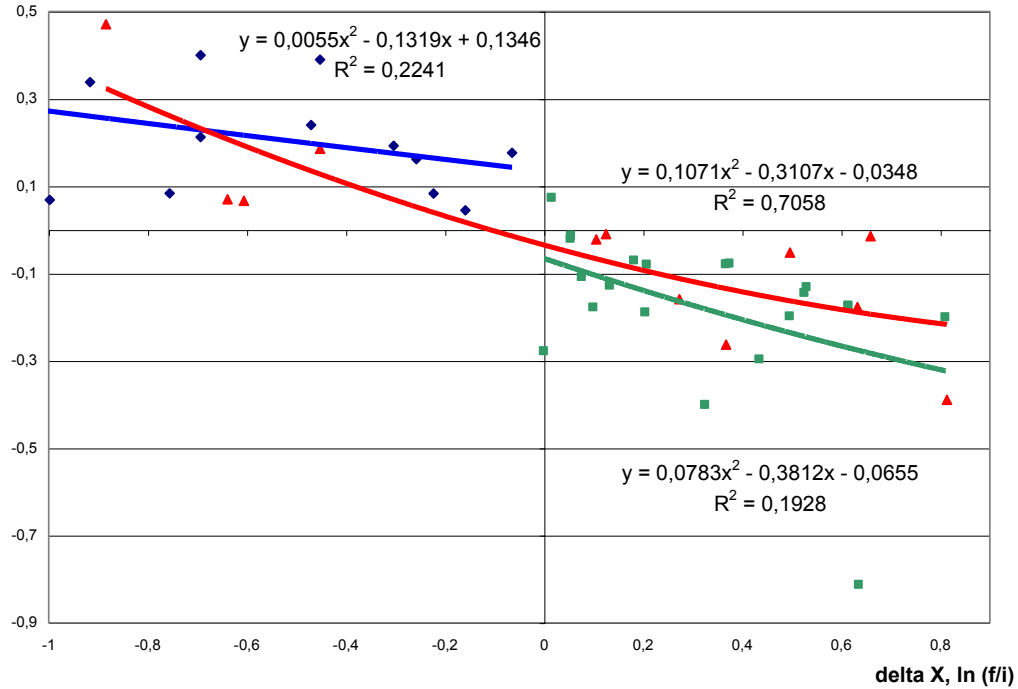
Прийнявши зміни (у вигляді ln відношення кінцевих величин до початкових) активності Na,K-АТФази в якості факторної ознаки (аргумента), а зміни ICRP - в якості результативної (функції), при графічному аналізі отримуємо три функції, які відображають три типи детермінації інотропізму Na,K-АТФазою (рис. 5.18). Видно, що верхня пряма проходить майже паралельно до осі абсцис на рівні позитивних змін результативної ознаки, а нижня - на рівні негативних її змін, тобто зміни контрактильної активності практично незалежні від змін активності Na,K-АТФази. Середня крива відображує інверсну детермінованість (на 42%) інотропного ефекту Na,K-АТФазою. Знаменно, що графік проходить через центр координат, тобто відсутності змін активності ензиму

Рис. 5.19. Детермінація змін контрактильної активності міокарда змінами симпатичного тону

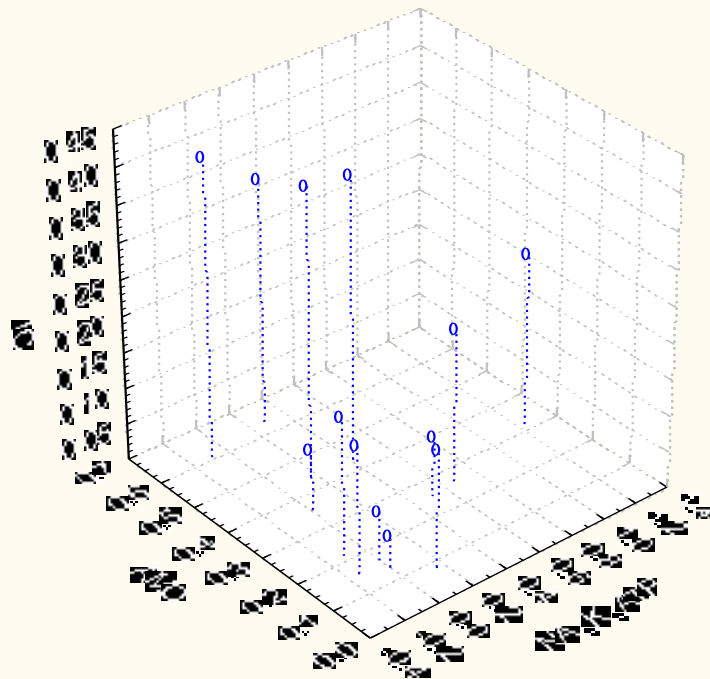


відповідає відсутність змін контрактильної активності. Це дає підстави надалі говорити про дигіталісзалежну модуляцію інотропізму та дигіталісnezалежну депресію і активацію інотропізму.

Рис. 5.20. Детермінація змін контрактильної активності змінами вагусного тону ICRP,  $\ln(f/i)$



3D Scatter Plot  
 ln(KAP) vs ln(AMo) vs ln(IC)  
 (Case with deletion of missing data)



Quadratic Surface  
 ln(KAP) vs ln(AMo) vs ln(IC)  
 (Case with deletion of missing data)

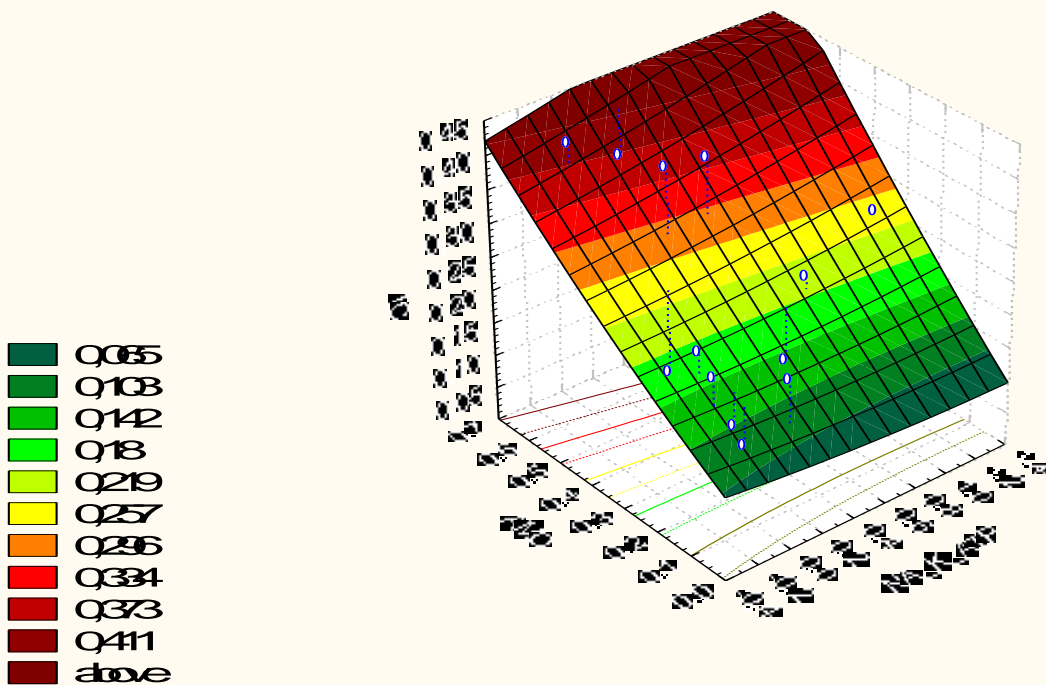
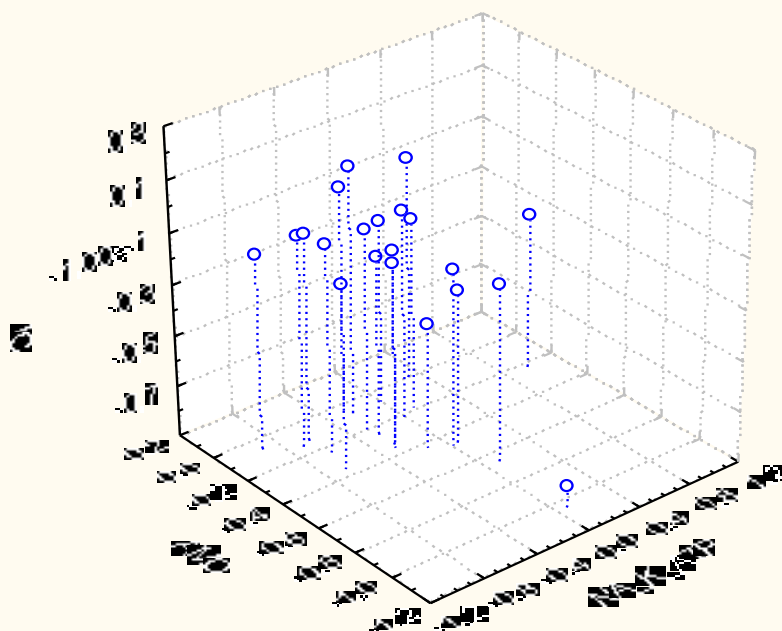
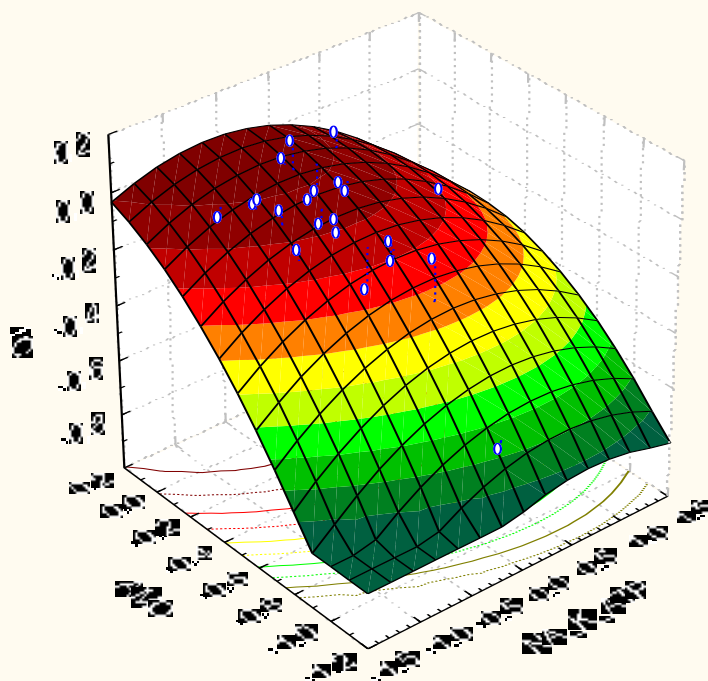


Рис. 5.21. Дигіталіс незалежний позитивний інотропний ефект  
 $\ln(IC) = 0,048 - 0,028 \ln(\text{Na, K-ATP}) + 0,462 \ln(\text{AMo}) + 0,009 \ln(\text{Na, K-ATP})^2 + 0,138 \ln(\text{Na, K-ATP}) * \ln(\text{AMo}) + 0,142 \ln(\text{AMo})^2$

NA\_K\_ATP vs. AMO vs. IC  
(Casewise deletion of missing data)



Quadratic Surface  
NA\_K\_ATP vs AMO vs IC  
(Casewise deletion of missing data)

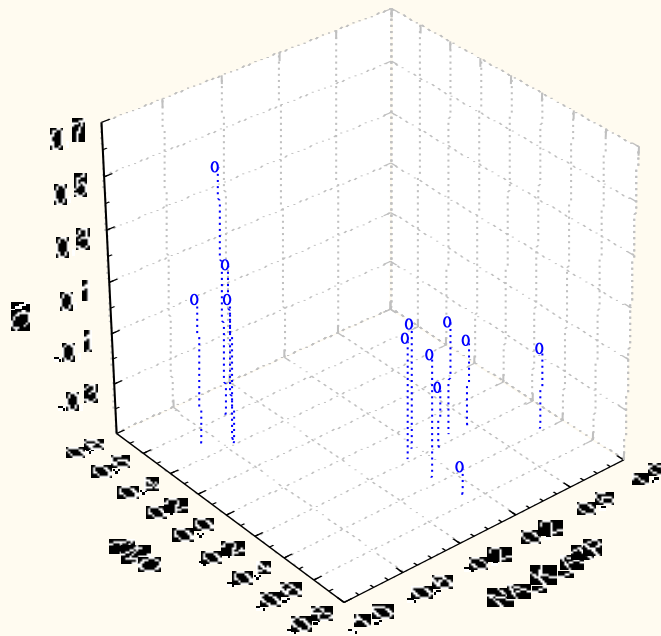


- -0.908
- -0.815
- -0.723
- -0.63
- -0.538
- -0.446
- -0.353
- -0.261
- -0.168
- -0.076
- above

$$\ln(IC) = -0,043 - 0,096 \ln(\text{Na,K-ATP}) + 0,191 \ln(\text{AMO}) - 0,116 \ln(\text{Na,K-ATP})^2 - 0,208 \ln(\text{Na,K-ATP}) * \ln(\text{AMO}) - 0,493 \ln(\text{AMO})^2$$

Рис. 5.22. Дигіталісезалежний негативний інотропний ефект

3D Scatter Plot  
 NKATP vs AMO vs IC  
 (Case of deletion of missing data)



Quadratic Surface  
 NKATP vs AMO vs IC  
 (Case of deletion of missing data)

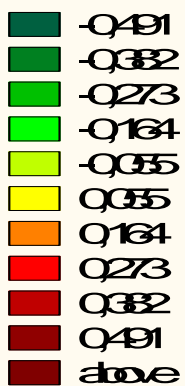
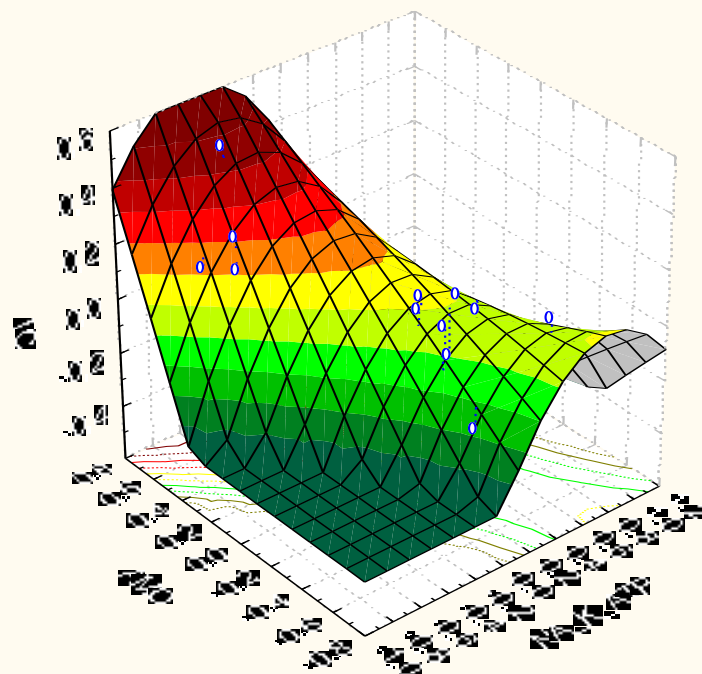


Рис. 5.23. Дигіталісзалежна модуляція інотропізму

$$\ln(IC) = -0,01 + 0,308 \ln(\text{Na,K-ATP}) + 0,662 \ln(\text{AMo}) - 0,956 \ln(\text{Na,K-ATP})^2 - 1,42 \ln(\text{Na,K-ATP}) * \ln(\text{AMo}) - 0,061 \ln(\text{AMo})^2$$



Індивідуальний графічний аналіз залежності змін контрактильної активності від змін симпатичного тонузу засвідчує, що останні детермінують інотропізм на 60%, 77% і 71% у випадках активації, депресії та модуляції відповідно (рис. 5.19). Роль реципрокних змін вагусного тонузу менш відчутна (рис. 5.20).

На рис. 5.21-5.23 візуалізовано детермінацію курсових змін контрактильної активності сумісними змінами активності Na,K-АТФази та симпатичного тонузу.

Детальніший кореляційно-регресивний аналіз ролі регуляторних факторів за різних типів механізму інотропного ефекту виявив (табл. 5.29), що ПШЕ корелює із зміною активності Са- і Mg-АТФаз ( $r=0,34$  і  $0,56$ ), а також рівня холестерину в складі  $\beta$ -ліпопротеїдів ( $r=0,41$ ) і  $\alpha$ -ліпопротеїдів ( $r=-0,32$ ). НШЕ асоціюється, окрім вже відзначених змін адрено-холінергічної регуляції, із змінами активності Са-АТФази ( $r=-0,66$ ), натрійгистії ( $r=0,44$ ) та хлоридемії ( $r=0,38$ ). Дигіталісзалежна модуляція інотропізму пов'язана інверсно також із змінами активностей АТФаз: кальцієвої ( $r=-0,56$ ) і магнієвої ( $r=-0,40$ ), натрійгистії ( $r=-0,35$ ) і магнійемії ( $r=-0,42$ ), та прямо - із динамікою хлоридемії ( $r=0,51$ ) і калійгистії ( $r=0,49$ ).

Таблиця 5.29

Підсумки кореляційно-регресивного аналізу ролі регуляторних факторів за різних типів механізму інотропного ефекту курсу бальнеотерапії

	Types	Дигіталісnezалежний позитивний інотропний ефект (+)	Дигіталісnezалежний негативний інотропний ефект (-)	Дигіталісzалежна модуляція інотропізму (S)
Variables (n)		(12)	(22)	(12)
AMo	r	0,76	0,81	0,84
	b	0,426	0,548	0,333
$\Delta X$	r	-0,39	-0,46	-0,77
	b	0,159	0,070	0,004
Na,K-ATPase	r	0	-0,27	-0,58
	b	0,021	0,027	-0,063
Ca-ATPase	r	0,34	-0,66	-0,56
	b	0,046	-0,175	-0,091
Mg-ATPase	r	0,56	0,01	-0,40
	b	0,207	0,047	-0,043
	a	15,1	-3,56	3,17
	R <sup>2</sup>	0,619	0,835	0,796

На рис. 5. 24 візуалізовані квадратичні поверхні залежності контрактильної активності від сумісного впливу параметрів гемодинаміки. Видно, що в найбільшій мірі вона детермінована ударним та кінцеводіастолічними об'ємами.

Стосовно окремих параметрів гемодинаміки констатовано (табл.5.30), що ПШЕ приблизно в однаковій мірі посередньо асоційований із змінами венозного повернення, серцевого викиду (прямо) та часу вигнання (інверсно), тоді як НШЕ - передовсім із змінами діастолічного тиску і серцевого викиду, в меншій мірі - венозного повернення. Дигіталісзалежна модуляція інотропізму дуже тісно прямо корелює із серцевим викидом, венозним поверненням і посередньо інверсно - із змінами тривалості серцевого циклу.

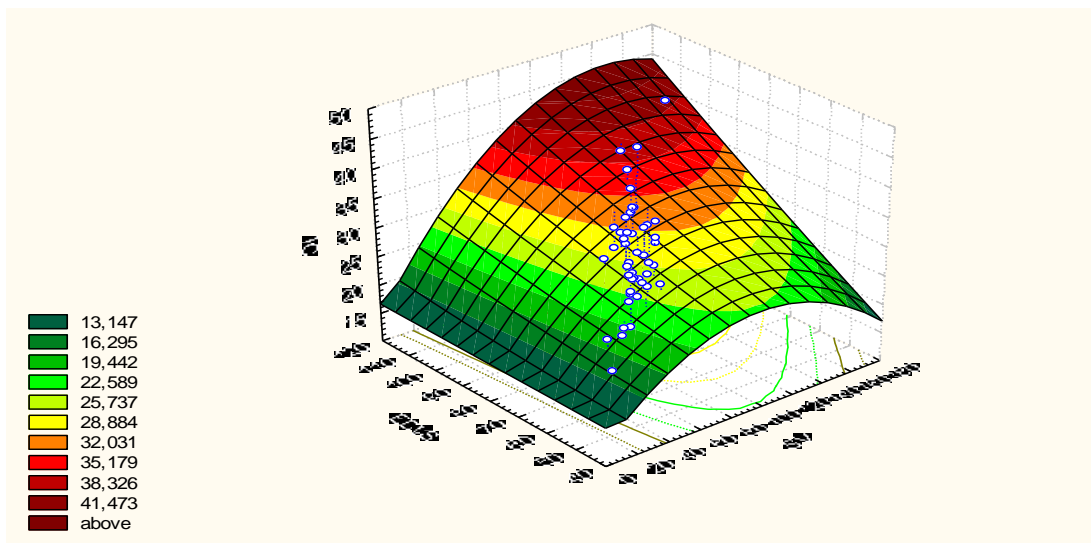
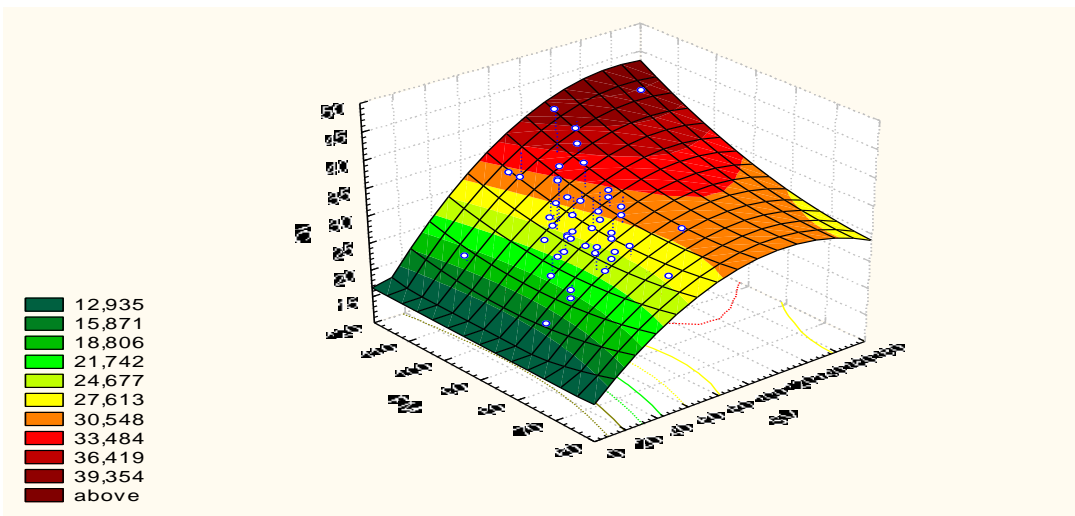
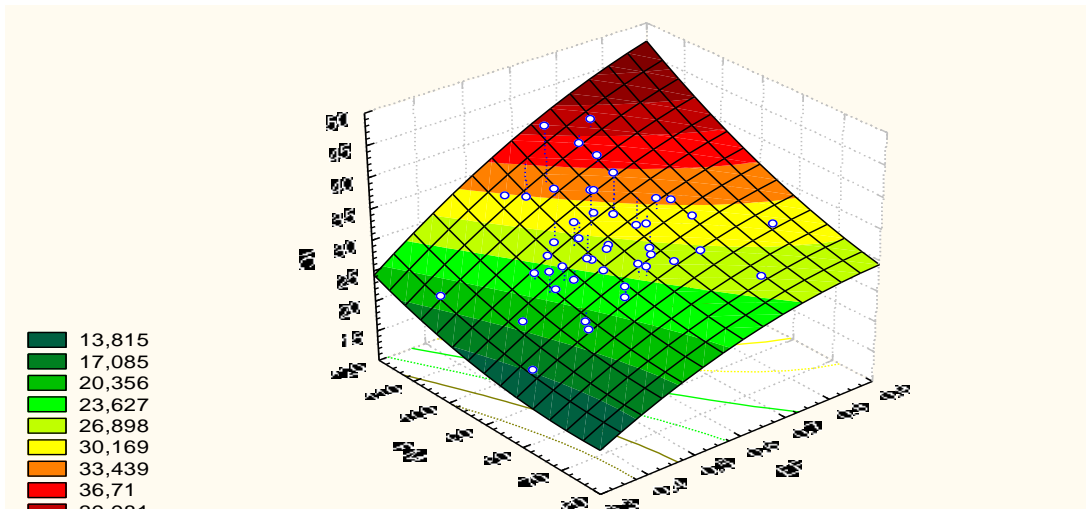


Рис. 5.24. Сумісна детермінація контрактильної активності параметрами гемодинаміки

Таблиця 5.30

Підсумки кореляційно-регресивного аналізу ролі параметрів гемодинаміки за різних типів механізму інотропного ефекту курсу бальнеотерапії

	Types	Дигіталісnezалежний позитивний інотропний ефект (+)	Дигіталісnezалежний негативний інотропний ефект (-)	Дигіталісzалежна модуляція інотропізму (S)
Variables (n)		(12)	(22)	(12)
CO	r	0,44	0,66	0,90
	b	0,423	0,878	0,330
EDV	r	0,48	0,53	0,83
	b	0,367	-0,591	0,633
Pd	r	-0,21	0,70	-0,14
	b	0,113	0,708	0,178
ET	r	-0,37	0,08	-0,26
	b	-1,113	-1,045	-0,997
C	r	0,15	-0,26	-0,58
	b	0,478	0,775	0,009
	a	5,30	-1,22	0,94
	R <sup>2</sup>	0,955	0,930	0,986

Вважаємо за необхідне окремо зупинитися на співвідношеннях між змінами запропонованого нами індексу контрактильної активності ICRP з іншими індексами, які застосовуються для оцінки скоротливої здатності міокарда. Найтісніша кореляція констатована із об'ємною швидкістю вигнання (VVE): 0,93; 0,78 і 0,96 у випадках активації, депресії та модуляції відповідно. Коефіцієнти кореляції між змінами ICRP та потужності шлуночка (N) складають 0,88; 0,92 і 0,98. Скорельованість із фракцією викиду (EF) слабша: 0,50; 0,69 і 0,86; як і із ICS: 0,42; 0,66 і 0,59. Ще слабша кореляція виявлена між змінами ICRP та індексу Оріє ("подвійного добутку"): - 0,19; 0,30 і 0,47.

Отже, нами виявлено адрено-холінергічний дигіталісnezалежний і дигіталісzалежний механізми інотропних ефектів бальнеотерапії.

Вважається, що одним із критеріїв істинності концепції є можливість передбачення з її допомогою явищ і фактів. Нами показано, що застосування процедури дискримінантного аналізу дозволяє спрогнозувати тип детермінації інотропізму з точністю 96%. При цьому точність передбачення позитивного інотропізму складає 83%, а негативного і дигіталісzалежного - по 100%.

В табл. 5.31 приведені 17 факторів (змінних), початкові величини яких зумовлюють той чи інший механізм впливу бальнеотерапії на інотропізм. Прогностичними параметрами, в порядку зниження величини  $\Lambda$ , виявилися: вагусний тонус, кальційемія, час вигнання, урикемія, тригліцеридемія, загальний холестерин, рівень в плазмі суми пре- $\beta$ - і  $\beta$ -ліпопротеїдів, індекс тахікардійно-гіпертензивної реакції на друге велоергометричне навантаження, ріст, натрійгістія, фосфатемія, коефіцієнт атерогенності Клімова, індекс кінцеводіастолічного об'єму, вміст холестерину в складі  $\beta$ -ліпопротеїдів, вік, вміст холестерину в складі  $\alpha$ -ліпопротеїдів, маса тіла в % від належної. Вони можуть бути цілком сконцентровані у двох радикалах (дискримінаційних функціях). При цьому перший радикал містить 73,7% інформації, його доля в дисперсії, пояснюваній розподілом на кластери, складає 82,4% ( $r^*=0,909$ ;  $\Lambda=0,066$ ;  $\chi^2=95$ ;  $p<10^{-6}$ ), а другий відповідно 26,3% і 62,6% ( $r^*=0,791$ ;  $\Lambda=0,374$ ;  $\chi^2=34$ ;  $p<0,005$ ). Віддаль Mahalanobis як міра розбіжностей між групами (типами), складає між I і II 10,0 ( $F=2,7$ ;  $p=0,01$ ), між I і III 26,5 ( $F=5,4$ ;  $p<10^{-4}$ ), між II і III 26,5 ( $F=7,1$ ;  $p<10^{-5}$ ).

Таблиця 5.31

Підсумки дискримінантного аналізу факторів, що зумовлюють певний тип механізму інотропного ефекту курсу бальнеотерапії

№	Variables (n)	Types	Дигіталісnezалежний позитивний інотропний ефект (+)	Дигіталісnezалежний негативний інотропний ефект (-)	Дигіталісnezалежна модуляція інотропізму (S)		
			(12)	(22)	(12)		
1.	Ваготонус ( $\Delta X$ ), мс	X $\pm$ m CCF	199 $\pm$ 26 0,318	106 $\pm$ 9 0,279	145 $\pm$ 15 0,281	F $\Lambda$	10,66 0,67
2.	Кальційемія (Ca), мМ/л	X $\pm$ m CCF	2,40 $\pm$ 0,14 32,0	2,46 $\pm$ 0,07 31,3	2,06 $\pm$ 0,06 18,2	F $\Lambda$	7,55 0,54
3.	Час вигнання (ET), мс	X $\pm$ m CCF	286 $\pm$ 7 -0,43	271 $\pm$ 6 -0,52	292 $\pm$ 8 -0,30	F $\Lambda$	6,42 0,46
4.	Урикемія (Ur), мкМ/л	X $\pm$ m CCF	307 $\pm$ 16 0,05	276 $\pm$ 22 0,00	308 $\pm$ 22 0,07	F $\Lambda$	5,88 0,40
5.	Тригліцериди (TG), мМ/л	X $\pm$ m CCF	2,16 $\pm$ 0,37 45,5	2,09 $\pm$ 0,25 39,0	1,66 $\pm$ 0,21 81,9	F $\Lambda$	5,44 0,35
6.	Загальний холестерин (XC), мМ/л	X $\pm$ m CCF	4,96 $\pm$ 0,21 -37,7	5,07 $\pm$ 0,22 -20,2	4,38 $\pm$ 0,22 -169	F $\Lambda$	4,96 0,31
7.	Сума $\beta$ -ліпопротеїдів ( $\Sigma\beta$ -ЛП), од.	X $\pm$ m CCF	55,1 $\pm$ 4,3 -3,08	54,9 $\pm$ 4,0 -2,84	55,0 $\pm$ 5,3 -2,45	F $\Lambda$	5,07 0,26
8.	Індекс тахікардійно-гіпертензивної реакції (ІТСНТР), мкВт/кг*уд*мм Hg	X $\pm$ m CCF	78,9 $\pm$ 5,0 0,38	73,6 $\pm$ 3,4 0,42	79,5 $\pm$ 4,6 0,66	F $\Lambda$	5,19 0,22
9.	Ріст (H), см	X $\pm$ m CCF	165,0 $\pm$ 1,5 13,7	163,8 $\pm$ 0,9 13,6	161,7 $\pm$ 1,9 13,0	F $\Lambda$	5,27 0,18
10.	Натрій еритроцитів (Na <sub>e</sub> ), мМ/л	X $\pm$ m CCF	24,0 $\pm$ 1,5 -5,06	25,2 $\pm$ 1,2 -5,45	25,4 $\pm$ 2,1 -4,39	F $\Lambda$	5,29 0,15
11.	Фосфатемія (P), мМ/л	X $\pm$ m CCF	0,84 $\pm$ 0,09 -70,6	0,92 $\pm$ 0,08 -68,8	0,93 $\pm$ 0,09 -55,3	F $\Lambda$	5,14 0,14
12.	Коефіцієнт атерогенності Клімова (КАГК), % СВН	X $\pm$ m CCF	155 $\pm$ 16 2,65	133 $\pm$ 12 2,70	139 $\pm$ 15 2,43	F $\Lambda$	4,98 0,12
13.	Індекс кінцеводіастолічного об'єму (ІEDV), мл/м <sup>2</sup>	X $\pm$ m CCF	65,6 $\pm$ 2,7 2,53	74,6 $\pm$ 2,0 2,90	74,5 $\pm$ 2,5 2,63	F $\Lambda$	4,91 0,11
14.	Холестерин $\beta$ -ліпопротеїдів ( $\beta$ -ЛП), мМ/л	X $\pm$ m CCF	3,05 $\pm$ 0,23 2,77	3,10 $\pm$ 0,21 -18,4	2,74 $\pm$ 0,26 130	F $\Lambda$	4,90 0,09
15.	Вік (A), років	X $\pm$ m CCF	45,9 $\pm$ 2,7 3,24	48,9 $\pm$ 2,0 3,31	45,2 $\pm$ 2,2 2,82	F $\Lambda$	4,84 0,08
16.	Холестерин $\alpha$ -ліпопротеїдів ( $\alpha$ -ЛП), мМ/л	X $\pm$ m CCF	1,20 $\pm$ 0,11 391	1,30 $\pm$ 0,08 385	1,08 $\pm$ 0,08 491	F $\Lambda$	4,81 0,07
17.	Маса тіла (M), % СВН	X $\pm$ m CCF	112 $\pm$ 7 -0,04	107 $\pm$ 4 -0,09	113 $\pm$ 6 0,01	F $\Lambda$	4,61 0,07
		Constant	-1536	-1511	-1405		

Примітки. 1. X $\pm$ m - початкові середні значення змінних та їх стандартні похибки.

2. CCF - коефіцієнти класифікаційних функцій.

3. Constant - константи класифікаційних функцій.

4. F,  $\Lambda$  - параметри статистики Wilks (для всіх змінних  $p < 2 \cdot 10^{-4} \div 10^{-6}$ ).

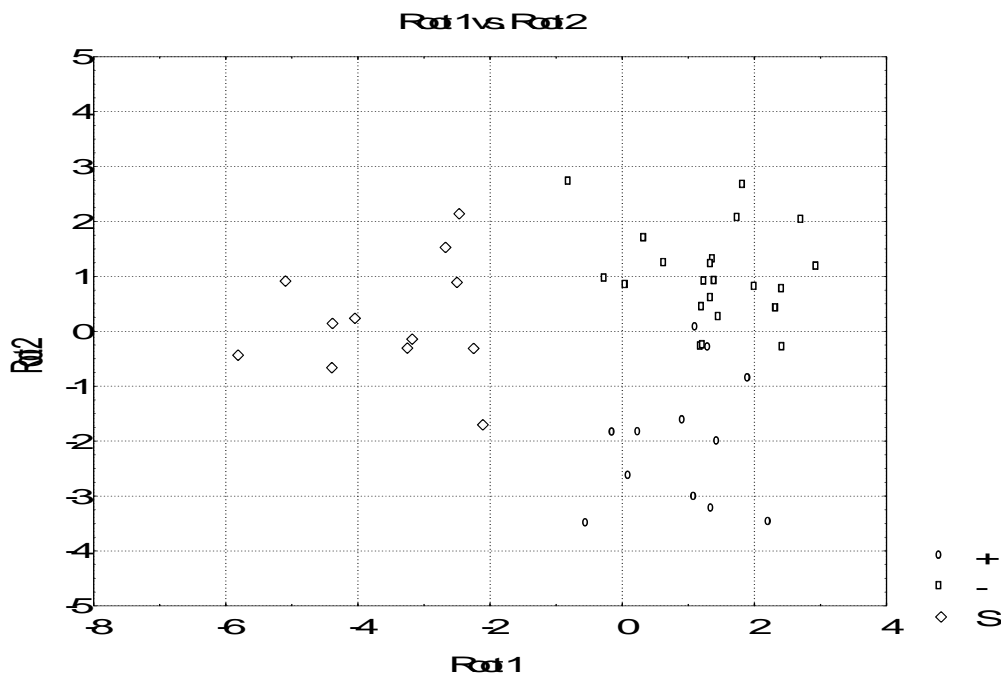


Рис. 5.25. Діаграма розсіювання канонічних значень перших двох радикалів осіб різних типів зв'язків між ICRP та Na,K-ATPase

На рис. 5.25 видно, що позитивний дигіталісnezалежний інотропний ефект розвивається у осіб, у котрих величини I радикала мають позитивні значення, а II - негативні. Поєднання позитивних значень обидвох коренів зумовлює негативний дигіталісnezалежний інотропний ефект. У випадках же початкових негативних значень I радикала незалежно від величин II радикала спостерігається дигіталісnezалежний інотропізм. Середні значення I радикалу складають: 0,94; 1,40 і -3,51, а II: -2,03; 1,00 і 0,19 відповідно.

Іншими словами, як характер інотропного ефекту бальнеотерапії, так і механізму його реалізації закономірно визначається факторною структурою початкового стану організму, тобто величинами низки параметрів та їх взаємозв'язками.

Отже, дія бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець на кардинальний параметр гемодинаміки - індекс контрактильної активності міокарда - реалізується через тонічні регуляторні адренергічні і холінергічні нервові впливи та активність Na,K-ATФази. Виявлено дигіталісnezалежний і дигіталісnezалежний типи адрено-холінергічної регуляції інотропізму у різних осіб. Приналежність до певного типу визначається констеляцією антропометричних, гемодинамічних, велоергометричних, регуляторних і метаболічних параметрів і піддається надійному прогнозуванню.

##### 5.5. Роль сечової кислоти в механізмах кардіоінотропних ефектів бальнеотерапії

Згідно з сучасними уявленнями, контроль серцевої контрактильності здійснюється ензимними і транспортними системами, що лімітують силу скорочень, залежну від інотропних стимулів, а саме: сарколемма, саркоплазматичний ретикулум (СПР) і саркомери. Детальніше це: сарколеммальна Na,K-ATФаза, Ca-ATФази сарколемми і СПР, сарколеммальний  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обмінник, потенціалзалежний повільний Ca,Na-канал, потенціалnezалежні K-селективний і неселективний Na,K-канали, аденілатциклазний комплекс. Ці системи регулюють вхід екстрацелюлярного  $\text{Ca}^{2+}$  в міоплазму, вивільнення  $\text{Ca}^{2+}$  із СПР і захоплення  $\text{Ca}^{2+}$  останнім, тобто, в кінцевому підсумку, визначають кількість іонів  $\text{Ca}^{2+}$ , що взаємодіють із міофібрилами. Ще одним фактором інотропізму є сенситивність міофіламентів до  $\text{Ca}^{2+}$  (Schouten V. et al., 1990; Sperelakis N., 1990; Kanaya N. et al., 1998; Dorigo P. et al., 2000; Floreani M. et al., 2003; Liu S. et al., 2003).

Виділяють такі класи інотропних інтервенцій (позитивноінотропних агентів): високий рівень екстрацелюлярного  $\text{Ca}^{2+}$  і  $\text{K}^+$ , низький - екстрацелюлярного  $\text{Na}^+$  (Schouten V. et al., 1990), аналоги дигіталіса,  $\beta$ -адреноагоністи,  $\text{H}_2$ -агоністи, метилксантини, сенситизери кальцію (Chiu Y. Et al., 1989; Sperelakis N., 1990; Lehtonen L. Et al., 2004), глюкагон (Sauvadet A. et al., 1996, 1997), ендотелін (Vigne P. et al., 1989, 1992). Всі їх ефекти можуть бути пояснені збільшенням кількості

$\text{Ca}^{2+}$ , що вивільняється в простір міофіламент, в результаті посилення вхідного  $\text{Ca}^{2+}$ -струму через канали L-типу і  $\text{Ca}^{2+}$ -спалаху (transient), або підвищенням чутливості міофібрил до  $\text{Ca}^{2+}$  (Chiu Y. Et al., 1989; Coine M. et al., 2000; Dorigo P. et al., 2000; Liu S. et al., 2003). З іншого боку, існують негативноінотропні агенти, як ендogenous: ацетилхолін, соматостатин, натрійуретичний фактор, простангландини, поліненасичені жирні кислоти, аденозин, внутрішньоклітинний ацидоз (Auclair M. et al., 1988; Sperelakis N., 1990; Dobson J., Fenton R., 1997; Kentish J., Xiang J., 1997; De Matteis R. et al., 2002; Negretti N. et al., 2005), так і екзогенні: блокатори кальцієвих каналів, загальні анестетики тощо (Coine M. et al., 2000; Davies L. et al., 2000; Kanaya N. et al., 2002), що реалізують свою дію шляхом зменшення вхідного  $\text{Ca}^{2+}$ -струму,  $\text{Ca}^{2+}$ -спалаху, зниження кальцієвої чутливості міофібрил, а також посилення вихідного  $\text{K}^{+}$ -струму.

Даний підрозділ присвячено з'ясуванню ролі в механізмах кардіотропних ефектів бальнеотерапевтичного комплексу сечової кислоти. Підставою для саме такого аспекту дослідження стали два положення. По-перше, вже згадувана роль метилксантинів в якості позитивноінотропних агентів; по-друге, концепція трускавецької наукової школи бальнеології про фізіологічну активність ендogenous сечової кислоти як структурно-біохімічного аналога метилксантинів та її роль в механізмах дії води "Нафтуся" на функціональні системи організму (Івасівка С.В. та ін., 2004).

Об'єктами дослідження були: урикемія, а також параметри центральної гемодинаміки, вегетативного гомеостазу в стані спокою та за умов фізичного навантаження, ліпідного та електролітного обмінів, визначувані на початку і наприкінці курсу стандартної бальнеотерапії.

Індивідуальний аналіз сумісних змін під впливом бальнеотерапії урикемії (У) і скоротливої активності (І) виявив 4 варіанти (табл. 5.32). Перший варіант (24,5% обстежених) - зростання рівня урикемії, асоційоване із підвищенням скоротливої активності за рахунок збільшення ударного об'єму та вкорочення часу вигнання. Другий варіант (28,3% осіб) характеризується поєднанням зниження урикемії і контрактильної активності, останньої - внаслідок зниження артеріального тиску, підвищення кінцевосистолічного об'єму і тенденції до зниження ударного об'єму лівого шлуночка. Третій варіант (18,9% пацієнтів) - поєднання зниження урикемії і підвищення контрактильної активності за рахунок збільшення ударного об'єму. Четвертий варіант (28,3%) - реципрокний до третього: підвищення урикемії супроводжується зниженням скоротливої активності внаслідок поєднання зменшення ударного об'єму із збільшенням - кінцевосистолічного.

Звертає на себе увагу задовільна співрозмірність змін обидвох індексів скоротливої активності, натомість фракція вигнання в цьому аспекті значно менш інформативна.

Позитивний інотропний ефект (ПІЕ), констатований у 43,4% осіб, асоціюється із посиленням симпатичних регуляторних впливів на серце і реципрокним ослабленням (через  $\beta_2$ - і, можливо,  $\alpha_2$ -адренорецептори пресинаптичних мембран парасимпатичних закінчень) - вагальних впливів. З іншого боку, негативний інотропний ефект (НІЕ), виявлений у 56,6% пацієнтів, зумовлений посиленням вагального тонуусу і реципрокним послабленням симпатичного через М-холінорецептори пресинаптичних мембран адренергічних закінчень. Це припущення базується на уявленнях, що ацетилхолін, який вивільняється із вагальних терміналей, гальмує виділення норадреналіну із симпатичних терміналей, взаємодіючи із гальмівними пресинаптичними М-холінорецепторами (Henning R. et al., 1991). Збудження  $\alpha_2$ -адренорецепторів виділення ацетилхоліну із вагальних терміналей посилює (Vognar I. et al., 1990) або зменшує (Mc Grattan P. et al., 1987). Припускають, що стимуляція  $\beta_2$ -адренорецепторів вагальних терміналей зменшує вивільнення із них ацетилхоліну (Ткаченко Б.І. і др., 1998).

Наша інтерпретація результатів узгоджується із класичними уявленнями про опосередкованість НІЕ М-холінорецепторами, а ПІЕ -  $\beta_1$ -адренорецепторами (Watanabe A., Lindeman J., 1990). Є дані про ПІЕ, опосередкований стимуляцією  $\alpha_1$ -адренорецепторів, здійснюваний через інозитол-трифосфат-індуковану мобілізацію інтра-целюлярного  $\text{Ca}^{2+}$  і діацилгліцерол-індуковану потенціацію повільних кальцієвих каналів (Otanі H. Et al., 1988). Навпаки, блокада  $\alpha_1$ -адренорецепторів per se спричиняє НІЕ (Kocic I., Korolkiewicz K., 1998) та відвертає ПІЕ  $\alpha_1$ -агоніста фенілефрину (Scholz J. et al., 1991). Отже, можна говорити про детермінованість НІЕ посиленням холінергічних і послабленням адренергічних регуляторних впливів, тоді як ПІЕ визначається посиленням адренергічних і послабленням холінергічних чинників.

Перед з'ясуванням можливих механізмів отриманих результатів слід зробити бібліографічний екскурс про роль в регуляції контрактильної активності аденозину.

Аденозин - другий, після 5'-АМФ, продукт деградації ц-АМФ під впливом 5-нуклеотидази. Утворення аденозину індукується ішемією міокарду. Основним його ефектом вважається антиаритмічний, що реалізується шляхом підвищення провідності  $K^+$ -каналів і пригнічення викликаного ц-АМФ входу  $Ca^{2+}$  в клітину, наслідком чого є виражена гіперполяризація і пригнічення  $Ca$ -залежного потенціалу дії (ПД) (Hondeghe L., Roden D., 1998).

Таблиця 5.32

Варіанти ефектів курсу бальнеотерапії на урикемію та параметри скоротливої активності міокарду

№	Варіант Показник	n	У+І+	У-І-	У-І+	У+І-
			13	15	10	15
1.	Урикемія, мкМ/л	П К Δ%	242±22 270±22 +16,2±6,7#	333±24 267±25 -19,1±4,0#	324±18 257±22 -21,7±3,9#	241±22 300±21 +33,2±9,3#
2.	Індекс Sagaва, мм Hg/мл	П К Δ%	2,40±0,17 2,81±0,30 +14,2±5,5#	3,31±0,22 2,69±0,19 -17,8±4,1#	2,58±0,16 2,84±0,24 +9,3±3,8#	3,07±0,17 2,75±0,18 -9,9±3,6#
3.	Індекс Ружило-Поповича, кПа/с	П К Δ%	20,4±1,7 25,9±2,5 +26,2±5,1#	26,5±1,7 22,5±1,4 -14,2±2,7#	21,4±0,9 24,7±1,6 +14,9±4,1#	28,1±1,5 23,8±1,5 -14,6±3,5#
4.	Фракція вигнання, %	П К Δ%	54,4±3,5 56,4±1,9 +7,5±4,1	58,6±2,3 53,7±2,5 -8,0±3,2#	51,9±2,1 54,7±2,5 +6,2±5,1	62,2±1,8 53,7±2,5 -13,3±3,8#
5.	Кінцеводіастолічний об'єм, мл	П К Δ%	128,4±8,2 132,5±5,7 +5,3±3,9	137,4±9,0 134,4±7,0 +0,5±5,0	133,3±6,3 140,2±7,2 +5,6±3,4	137,2±5,7 130,6±7,0 -4,5±4,3
6.	Кінцевосистолічний об'єм, мл	П К Δ%	56,9±4,1 57,7±3,6 +4,6±5,3	56,4±3,8 63,0±5,5 +15,2±7,5#	63,6±3,4 63,1±4,0 -0,9±3,6	52,4±3,8 59,4±3,4 +17,8±7,5#
7.	Ударний об'єм, мл	П К Δ%	71,5±7,2 74,7±3,8 +15,5±7,7#	81,0±7,4 71,4±3,9 -7,8±4,8	69,7±5,2 77,1±6,2 +13,4±6,6#	84,9±3,4 71,2±5,5 -16,4±5,8#
8.	Час вигнання, мсек	П К Δ%	328±14 289±17 -12,1±3,2#	309±15 309±13 +0,6±2,0	298±10 286±11 -3,4±3,0	290±12 287±10 -0,8±2,2
9.	Систолічний тиск, мм Hg	П К Δ%	119,6±4,8 122,7±3,8 +3,3±2,3	136,3±4,5 127,3±4,3 -6,2±2,3#	120,5±2,8 124,0±2,8 +3,1±2,3	127,0±4,6 124,3±4,3 -1,7±2,0
10.	Діастолічний тиск, мм Hg	П К Δ%	77,7±3,4 80,0±2,4 +4,0±2,5	84,7±2,5 80,0±2,8 -5,2±2,5#	77,5±1,7 82,0±2,9 +6,0±3,7	81,7±2,4 78,8±2,6 -3,2±2,9
11.	Середньодинамічний тиск, мм Hg	П К Δ%	91,6±3,7 94,2±2,9 +3,4±1,9	101,8±2,9 95,7±3,2 -5,8±2,3#	91,7±1,9 95,9±2,5 +4,8±2,7	96,7±3,0 94,0±2,9 -2,3±2,2
12.	Симпатичний тонус (АМо), %	П К Δ%	11,3±1,4 18,9±3,5 +57,7±14,1#	20,9±2,7 15,4±2,1 -24,7±3,6#	14,4±1,3 18,8±2,4 +27,3±6,8#	20,5±2,5 16,7±2,3 -17,2±5,1#
13.	Вагальний тонус (ΔХ), сек	П К Δ%	0,31±0,03 0,20±0,03 -40,6±6,1#	0,17±0,03 0,21±0,03 +45,8±9,7#	0,23±0,04 0,15±0,03 -35,5±5,2#	0,14±0,02 0,19±0,03 +38,4±10,3#

Примітка. П - напочатку курсу; К - наприкінці курсу; Δ% - прямі різниці, вірогідні з-поміж яких позначено #.

Іншим важливим ефектом аденозину є антиадренергічний. Показано, що ендогенний серцевий аденозин, індукований ішемією міокарду, послаблює ПІЕ катехоламінів. Цей кардіопротективний ефект послаблюється антагоністами аденозинових  $A_1$ - і  $A_2$ -рецепторів (Stangl V. et al., 1999). Окрім послаблення адренергічного (ізопреналінового) ПІЕ, аденозин per se чинить залежний від концентрації НІЕ на ліве передсердя щура (Gur S., 1997). Тобто, аденозин як антагонізує ПІЕ катехоламінів, так і викликає прямий НІЕ (Oriji G., 2000). В іншому експерименті показано, що аденозин per se чинить на ізольоване передсердя собаки НІЕ, в розвитку якого

проявляється феномен затихання (гостра десенситизація). Разом з тим, він суттєво посилює НІЕ, індукований як введенням ацетилхоліну, так і електростимуляцією парасимпатичного нерва, з одного боку, та дещо послаблює ПІЕ, індукований як введенням норадреналіну, так і подразненням симпатичного нерва (Tsuboi M., Chiba S., 2003).

НІЕ аденозину, антагоністичний стосовно  $\alpha$ -АМФ, здійснюється через аденозинові  $A_1$ -рецептори, спряжені із пертусин-токсин-чутливим G-протеїном, і включає активацію  $Na^+/Ca^{2+}$ -обміну (Brechler V. et al., 1990).

При з'ясуванні механізму НІЕ аденозину виявилось, що він в значно більшій мірі опосередкований блокуванням Са-каналів L-типу, ніж стимуляцією вихідного К-струму в міоцитах (Ford W., Broadley K., 1999). Аденозин-індукований НІЕ на передсердя щура, частково опосередкований АТФ-залежними К-каналами, зменшується антагоністом  $A_1$ -рецепторів (Cinel I., Gur S., 2000). Разом з тим, НІЕ, спричинений активацією  $A_1$ -рецепторів ізольованого передсердя щура N-циклопентиладенозином, асоціюється із стимуляцією NO-синтази, продукції NO і  $\alpha$ -ГМФ, а також, в якості вторинного ефекту, акумуляцією інозитол-трифосфату шляхом активації фосфоліпази C (Sterin-Borda L. et al., 2002).

Споріднена сполука - диаденозинмонофосфат - теж справляє дозо-залежний НІЕ на ізольований електростимульований препарат передсердя людини, а також антагонізує ПІЕ  $\beta$ -агоніста ізопреналіну. Як прямий, так і непрямий НІЕ блокуються антагоністом  $A_1$ -рецепторів, але не чутливі до аденозиндезамінази. Ці ефекти можуть захистити серце від ексцесивної  $\beta$ -адренергічної стимуляції (Zimermann N. et al., 2000).

Встановлено, що виразність НІЕ аденозину модулюється низкою факторів, зокрема пов'язаних з віком та цукровим діабетом. Так, аденозин послаблює ПІЕ ізопротеренолу на ізольоване перфузоване серце дорослих щурів в більшій мірі (від 37% до 19%), ніж старих (від 35% до 25%) (Xu J. et al., 1999). Вираженість аденозинового дозо-залежного НІЕ на ізольоване праве передсердя щура посилюється за наявності стрептозотоцинового діабету, що зумовлено пошкодженням механізму захоплення аденозину (Usta C. et al., 2001). До слова, саме такий механізм НІЕ - гальмування зворотнього захоплення (reuptake) аденозину - допускається для циталопраму (Pousti A. et al., 2004).

У новонароджених щурят з інсуліннезалежним діабетом прямий НІЕ аденозину на ліве передсердя не відрізняється від контрольного (у здорових), разом з тим має місце посилення аденозин-індукованого антиадренергічного ефекту. У середньовікових діабетичних щурів проявляється суперсенситивність до прямого НІЕ аденозину порівняно із здоровими, зате не змінений його антиадренергічний ефект. У здорових щурів середнього віку (10 міс) чутливість до прямого інотропного ефекту аденозину менша, ніж у юних (4 міс). ПІЕ ізопреналіну не відрізняється у новонароджених і 10-місячних діабетичних щурів. Отже, інсуліннезалежний діабет і залежні від віку фактори ведуть до значних змін в реактивності міокарда до НІЕ аденозину, при цьому ізопреналін-індукований ПІЕ в діабетичному серці не змінюється у видимій мірі (Gur S., 1997). Як аденозин, так і агоніст  $A_1$ -рецепторів (R-PIA) чинять НІЕ на ізольоване електрокероване ліве передсердя дикої миші. Натомість у трансгенному передсерді, яке експресує  $A_1$ -рецептори, обидві сполуки справляють ПІЕ, що блокується  $A_1$ -антагоністом. В присутності ізопреналіну аденозин створює НІЕ у лівому передсерді дикої миші, але ПІЕ - у передсерді миші, що експресує  $A_1$ -рецептори. В правому передсерді обох різновидів миші виявляються аналогічні НІЕ аденозину. Отже, експресія  $A_1$ -рецепторів в серці миші може реверсувати інотропний ефект аденозину, означаючи відмінні механізми рецепторно-ефекторного спряження (Neumann J. et al., 1999).

Проте враження про аденозин як безумовний негативноінотропний агент розвіюється іншою низкою фактів. Показано, що аденозин може спричинити на ізольоване перфузоване серце щура дозо-залежний ПІЕ, як і агоністи  $A_{2a}$ -рецепторів (деривати аденозину). Цей ефект відвертається  $A_{2a}$ -антагоністами (хлоростирил-кофеїном і ZM-241385), але не  $\beta_1$ -адреноблокатором (атенололом).  $A_1$ -антагоніст і пертусин-токсин потенціюють ПІЕ аденозину. В присутності коронаророзширювача (гідралазину) ПІЕ аденозину суттєво не зростає, потенціюється  $A_1$ -блокаторами і антагонізується  $A_{2a}$ -блокаторами. Отже, аденозин підвищує контрактильність інтактного серця через активацію  $A_{2a}$ -рецепторів незалежно від активації  $\beta_1$ -адренорецепторів або змін коронарного кровоплину (Monahan T. et al., 2000). Проте в іншій роботі показано, що агоніст  $A_{2a}$ -рецепторів (CGS-21680) посилює контрактильність міокарда свині, що асоціюється із підвищенням рівня в міокардіоцитах  $\alpha$ -АМФ, але лише за умов ішемії та постокклюзійної реперфузії (Lasley L. et al., 2001). За даними Marin R.N. et Franchini K.G. (2004), ПІЕ аденозину на



ізолюване серце щура перестає реєструватися після збагачення перфузійного розчину Нерес еритроцитами, тобто за умов усунення гіпоксії міокарду.

Особливо чітко функціональний антагонізм двох типів аденозинових рецепторів продемонстровано Dobson J.G. et al. (1997). Показано, що агоніст  $A_1$ -рецепторів (фенілізо-пропіладенозин) зменшує ізопротеренол-індукований ПІЕ на 60%, а активацію аденілциклази ізолюваних кардіоміоцитів щура - на 74%. Анти- $\beta$ -адренергічна дія превентується антагоністом  $A_1$ -рецепторів. Агоніст  $A_2$ -рецепторів (карбоксиетилфенетил-аміноетил-карбоксамідо-аденозин) дозозалежно збільшує інотропію міоцитів. Аналогічний ПІЕ чинить аденозин в присутності  $A_1$ -антагоніста. Селективний антагоніст  $A_{2a}$ -рецепторів хлоростирил-кофеїн, як і антагоніст  $A_2$ -рецепторів (CGS-15943), превентують ПІЕ  $A_2$ -агоністів. Концентрації  $A_2$ -агоністів, необхідні для збільшення контрактильності міоцитів, в 3-12 разів вищі від їх концентрацій, необхідних для підвищення активності аденілциклази міоцитів та рівня в них ц-АМФ. Викладене дало підстави авторам припустити існування в міоцитах шлуночка щура  $A_{2a}$ -рецепторів, відповідальних за підвищення інотропії шляхом ц-АМФ-залежних і ц-АМФ-незалежних механізмів.

На противагу твердженню про  $A_1$ -рецептори як посередники НІЕ, показано, що активація  $A_1$ -рецепторів міокарду шлуночка щура дериватом аденозину послаблює НІЕ активатора протеїнкінази С шляхом презервації (відвернення змін) інтрацелюлярного рівня  $Ca^{2+}$ ; з іншого боку, така аттенуація НІЕ блокується антагоністом  $A_1$ -рецепторів (Narayan P. et al., 1998). Блокада  $A_1$ -рецепторів майже цілком ліквідує НІЕ  $\alpha_{1a}$ -блокатора на папілярні м'язи мурчака, тоді як блокада АТФ-чутливих  $K^+$ -каналів (глібенкламідом) лише послаблює НІЕ. Незворотна блокада  $\alpha_1$ -рецепторів ліквідує цей ефект, тоді як незворотний блокатор  $\alpha_{1b}$ -рецепторів і pertussis toxin - лише зменшують його. Звідси авторський висновок:  $\alpha_{1a}$ -блокатор в присутності незаблокованих  $\alpha_{1b}$ -адренорецепторів запускає НІЕ, який включає стимуляцію  $A_1$ -рецепторів і активацію АТФ-чутливих  $K^+$ -каналів (К[АТР]) через інгібіторний G-протеїн (Kocic I., Korolkiewicz K., 1998).

Окрім аденозину, ПІЕ спричиняють і його полімери. Показано, що диаденозинпентафосфат, джерелом якого є тромбоцити, хромаффіноцити тощо, чинить *per se* ПІЕ на папілярні м'язи мурчака та препарати трабекул передсердя людини. ПІЕ ліквідується антагоністом динуклеотидних рецепторів діізозинпентафосфатом. Разом з тим, диаденозинпентафосфат в 3-4 рази редукує ПІЕ ізопротеренолу; анти- $\beta$ -адренергічний ефект ліквідується антагоністом  $A_1$ -рецепторів (Arvola L. et al., 2004).

Інша ендогенна сполука - диаденозинтетрафосфат - на препарати передсердя і шлуночка людини теж чинить виражений ПІЕ, який усувається антагоністом  $P_2$ -пуринорецепторів сураміном. З іншого боку, ця сполука, як і диадено-зинпентафосфат, послаблює ПІЕ  $\beta$ -адреноагоніста через активацію  $A_1$ -рецепторів (позаяк анти- $\beta$ -адренергічний ефект ліквідується  $A_1$ -антагоністом). Останній ефект отримано і на папілярних м'язах мурчака. Показано, що він реалізується через послаблення стимульованих ізопротеренолом Са-каналів L-типу і зниження  $[Ca^{2+}]_i$ . Разом з тим, *per se* сполука виявилася неефективною стосовно папілярних м'язів, а на міокард лівого передсердя мурчака чинила, на відміну від людини, НІЕ (Vahlensieck U. et al., 1999).

Викладене дає привід звернути увагу на пуринорецептори. Відомо, що АТФ, окрім внутрішньоклітинного джерела енергії, стає агоністом, перебуваючи у екстрацелюлярному просторі. Ідентифіковано метаболічні  $P_{2y}$ - і інотропічні  $P_{2x}$ -пуринорецептори кардіоміоцитів. В одиночному кардіоміоциті мікромольні дози АТФ індукують неспецифічні катіонні і  $Cl^-$ -струми, які деполяризують клітину. АТФ як підвищує прямо, через посередництво G(s)-протеїну, так і знижує  $Ca^{2+}$ -струм, активує вхідні випрямляючі струми (АХ- і АТФ-активовані  $K^+$ -струми) і вихідний  $K^+$ -струм.  $P_2$ -пуринергічна стимуляція підвищує рівень ц-АМФ (через активацію АЦ) та ІТФ (через активацію ФЛ С- $\gamma$ ). АТФ *per se* в цілому є позитивно інотропним агентом (Vassort G., 2001).

Показано, що АТФ спричиняє відчутний ПІЕ на ізолювані міокардіоцити ембріона курки, який реалізується через  $P_{2x(4)}$ -пуринорецептори. В основі прямого включення  $P_2$ -рецепторів у підвищення контрактильності міоцита лежить ФЛ С- і ц-АМФ-незалежний механізм стимуляції входу  $Ca^{2+}$  у міоцит (Podrsky E. et al., 1997; Hu B. et al., 2002).

Пуринорецептори  $P_{2x}$ -субтипу виявлено і на сарколеммі кардіоміоцитів щура. Їх активація веде до деполяризації і активації катіонних каналів сарколемми і потоку екстрацелюлярного  $Ca^{2+}$  у клітину, що має наслідком дальший потік  $Ca^{2+}$  у цитозоль із СПР і в кінцевому підсумку - ПІЕ (Bjornsson O. et al., 1989).

ПІЕ агоніста  $P_{2x}$ -рецепторів на ізолювані серця щура і миші поступається такому агоністу  $\beta_2$ -адренорецепторів; при цьому ПІЕ не супроводжується ПХЕ. ПІЕ АТФ і агоніста  $P_{2x}$ -рецепторів

проявляється і на ізольованих кардіоміоцитах шлуночка щура, супроводжуючись лише слабкою активацією ФЛ С і не послаблюючись інгібітором ФЛ С (Mei Q., Liang B., 2001). In vivo ПІЕ АТФ реалізується, очевидно, і через Р-рецептори пресинаптичних вагальних терміналей, гальмуючи вивільнення ними ацетилхоліну.

При порівняльному дослідженні показано, що опосередкований через Р<sub>2</sub>-рецептори ПІЕ справляють, окрім АТФ, ще й АДФ, АМФ і аденозин (в порядку зниження), а також УТФ (Podrasky E. et al., 1997). Останнє, на нашу думку, дає принципові підстави для припущення щодо можливості реалізації ПІЕ аденозину, як і його усунення, за участю також і Р<sub>2</sub>-рецепторів.

Отже, ендogenous аденозин здатний спричиняти амбівалентний інотропний ефект, знак якого зумовлений задіянням його А<sub>1</sub>- чи А<sub>2a</sub>-рецепторів, та, до певної міри, Р<sub>2</sub>-рецепторів.

Після такого обширного відступу на часі перейти до метилксантинів. Раніше нами показано, що метилксантини рослинного походження (кофеїн, теофілін і теобромін) є структурно-біохімічними аналогами сечової кислоти (Івасівка С.В. та ін., 2004). До слова, є й інші пари рослинно-тваринних, так би мовити, гомологів: серцеві глікозиди - ендogenous убаїн-подібний фактор, морфій - ендорфіни тощо.

В "Basic and Clinical Pharmacology" (Boueshey H., 1998) йдеться, що метилксантини діють на ЦНС, нирки, серце, скелетні і гладенькі м'язи. Зокрема, вони чинять прямий ПІЕ і ПХЕ на серце. При низьких концентраціях цей ефект пов'язаний із підвищенням вивільнення катехоламінів внаслідок блокади пресинаптичних аденозинових рецепторів. При концентраціях понад 10 мкМ/л можливе зростання Са-струму у відповідь на зростання вмісту ц-АМФ внаслідок інгібування фосфодіестерази (ФДЕ). При концентрації понад 100 мкМ/л порушується секвестрація Са<sup>2+</sup> в СПР. Залежно від індивідуальної чутливості (!) можливе виникнення аритмії чи лише синусної тахікардії і зростання серцевого викиду. Звичне вживання кофеїну підвищує, через вивільнення катехоламінів, артеріальний тиск і загальний периферійний опір судин.

Проте численні дані літератури далеко не однозначні стосовно як інотропних ефектів метилксантинів, так і їх взаємодії із аденозиновими рецепторами.

Дійсно, існує багато фактів про ПІЕ метилксантинів на всіх рівнях: організменному, ізольованого серця, міокардіальної тканини, окремих кардіоміоцитів різних видів тварин і людини.

Так, кофеїну цитрат, введений недоношеним дітям внутрішньовенно в навантажувальній дозі 20 мг/кг з наступним щоденним введенням по 5 мг/кг (що створює його концентрацію в плазмі біля 0,05 мМ/л) впродовж тижня, призводить до значущого збільшення ударного і хвилинного об'ємів лівого шлуночка з першого по сьомий день курсу та підвищення артеріального тиску крові впродовж перших трьох днів без зміни частоти ритму (Wather F. et al., 1990).

На моделі перфузованого за Langendorff серця щура кофеїн (1 мкМ) реверсує депресивну дію ідарубіцину (-49%) у ПІЕ (+18%), натомість теофілін (3 мкМ) лише послаблює ПІЕ цього антрацикліну до -21% (Kang W., Weis M., 2003). Силу скорочень ізольованого серця риби кофеїн збільшує у 8 разів (Coune M. et al., 2000). Кофеїн, введений інтракоронарно на фоні блокади β-адренорецепторів в концентрації, нижчій від 1 мМ/л, підвищує індекс контрактильності лівого шлуночка собаки (Takasago T. et al., 2000). ПІЕ на інтактний шлуночок мурчака чинить ізобутилметилксантин (Gupta R. et al., 1998).

Продемонстровано ПІЕ кофеїну на ізольоване передсердя миші (Kirchhefer U. et al., 2002) і щура (Mazumder P. et al., 1997), ізольовані трабекули правого шлуночка свині (Scholz J. et al., 1991). Показано, що кофеїн та ізобутилметилксантин чинять ПІЕ на міокард, ізольований від серця хворих людей, при цьому відчутно сильніший за відсутності серцевої недостатності, ніж за наявності термінальної серцевої недостатності (Feldman M. et al., 1987).

Кофеїн чинить ПІЕ на ізольовані міокардіоцити шлуночка мурчака (Terracciano C. et al., 1997) і реверсує ПІЕ простагландину I<sub>2</sub> на ізольовані кардіоміоцити новонародженого щура (Baudet S. et al., 1996). Теофілін, кофеїн і теобромін, як і убаїн і дигоксин, застосовані окремо, створюють позитивний інотропізм на ізольованих смужках правого шлуночка кроля. Разом з тим, метилксантини, застосовані за 10 хв до задіяння серцевих глікозидів, реверсують ПІЕ останніх (Zavacz J., 1984). Кофеїн супресує ПІЕ аденозину на ізольоване праве передсердя собаки (Chiba S., 1976), а 8-Р-сульфофеніл-теофілін (50 мкМ) зводить нанівець ПІЕ диаденозин пентафосфату на папілярні м'язи мурчака (Arvola L. et al., 2004).

Інший ряд авторів свідчать за непевний або фазний характер інотропних ефектів метилксантинів. Так, кофеїн (1-3 мМ) дещо збільшує або так само зменшує силу скорочень м'язевих волокон, отриманих із міокарда шлуночка людей із застійною серцевою недостатністю, та

суттєво потенціює адреналін-індуковане збільшення сили скорочення і прискорення релаксації (Chang C. et al., 1995).

Кофеїн в діапазоні концентрацій 0,1-20 мМ чинить двофазну дію на контрактильність ізольованого серця жаби: транзиторне підвищення амплітуди скорочень змінюється пригніченням. Величина контрактильних змін і тривалість кожної фази залежать від концентрації, плато кривої "доза-дія" досягається при концентрації понад 4 мМ (Дмитрієва Н.В. и др., 1980). Силу скорочень електростимульованих волокон Purkinje собаки кофеїн (1мМ) спочатку збільшує, а потім зменшує (Sato H., Vassalle M., 1996). На контрактильну активність ізольованого серця щура кофеїн в концентраціях 0,1÷10 мМ/л створює біфазний ефект: початковий короткочасний ПІЕ (30÷60%) переходить у стійкий НІЕ (50÷80%) (Gupta M. et al., 1990). При тестуванні на кардіоміоцитах ембріона курки кофеїн (1-20 мМ) спричиняє короткочасне (<10 сек) підвищення амплітуди скорочень на 5-12%, за яким слідує стійке її зниження на 9-76% (Rasmussen C. et al., 1987). Виявлено також трифазний ефект кофеїну (8 мМ) на силу скорочень ізольованих волокон Purkinje: початкове транзиторне підвищення на 94%, наступне зниження на 37% і повільне часткове відновлення (+9%). В умовах високої концентрації в перфузійному розчині  $K^+$  (10 мМ) кофеїн не має НІЕ, тоді як при високій концентрації  $Ca^{2+}$  (8,1 мМ) додавання кофеїну негайно знижує силу скорочень на 32%. Разом з тим, кофеїн потенціює ПІЕ норадреналіну (Iacono G., Vassalle M., 1994). Тіо-дериват ксантину - S-теофілін - в низьких концентраціях чинить на передсердя мурчака ПІЕ, який при високих концентраціях реверсується у НІЕ (Fassina G. et al., 1985).

При введенні анестезованим собакам із відкритою грудною кліткою кофеїн (50 мг/кг) не впливав на контрактильність серця (Leite-Moreira A. et al., 1999).

В клінічному спостереженні кофеїн, введений здоровим літнім мужчинам внутрішньовенно в дозі 4 мг/кг, що еквівалентна його кількості, яка міститься у чашці кави, досягав плазменної концентрації біля 0,05 мМ/л, що спричиняло підвищення систолічного тиску на 14 мм Hg, діастолічного - на 7 мм Hg. Гіпертензивний ефект сховався нанівець через 4 год. Повторна ін'єкція підвищувала артеріальний тиск відповідно на 7 і 4 мм Hg, а третя - знову на 16 і 7 мм Hg, натомість ПІЕ жодного разу не виявлявся (Conrad K. et al., 1982). 79-денне вживання кофе (6 чашок в день, вміст кофеїну 860 мг/л) значуще підвищує систолічний артеріальний тиск у жінок на 4,5±1,8 мм Hg, тоді як у мужчин виявляється лише тенденція до підвищення на 1,7±1,2 мм Hg (Van Dusseldorp M. et al., 1991).

Нарешті, третя група авторів наводить факти однозначного НІЕ метилксантинів. Зокрема, 4-тижневе вживання кофеїну з ефедрином підвищує у людей щільність  $\beta_3$ -адренорецепторів різної локалізації, в тому числі в міокарді, через які опосередковується НІЕ (De Matteis R. et al., 2002). Кофеїн в концентрації 1мМ чинить НІЕ на перфузовану електростимульовану міжшлуночкову перегородку кроля, уповільнюючи її релаксацію і знижуючи економність контрактильного процесу (Bonazzola P., Ponce-Hornos J., 1987), в концентрації 2 мМ послаблює силу скорочень як електростимульованого ізольованого передсердя (Shadle S. et al., 2000), так і ізольованих кардіоміоцитів кроля (Blanchard E., Alpert N., 1987). Показано НІЕ кофеїну на ізольоване перфузоване серце щура і мурчака (Kapelko V.I. et al., 1994). S-кофеїн (0,01-1 мМ/л) теж чинить НІЕ як на спонтанно працююче, так і електростимульоване передсердя мурчака (Fassina G. et al., 1985). Окрім самостійного НІЕ, кофеїн елімінує ПІЕ підвищення концентрації  $K^+$  на перузоване серце щура (Ng Y. et al., 1987), в дозі 1мМ редукує або превентує ПІЕ строфантину на ізольовані волокна Purkinje собаки (Vassalle M., Lin C., 1979), антагонізує ПІЕ ендотеліну на ізольоване ліве передсердя щура (Vigne P. et al., 1989), послаблює прямий ПІЕ АТФ, реалізований через пуринорецептори  $P_{2\gamma}$ -субтипу (Bjornsson O. et al., 1989), модулює НІЕ агоніста  $\alpha_1$ -адренорецепторів (фенілефрину) (Chen W., Su M., 2000).

Для інтерпретації неоднозначних іотропних ефектів метилксантинів слід звернутися до відомих на сьогодні механізмів їх дії. Вони можуть бути згруповані у наступні блоки: гальмування активності ФДЕ ц-АМФ, блокада аденозинових рецепторів, модуляція рівня інтрацелюлярного  $Ca^{2+}$  шляхом впливу на активність Na,K-АТФази сарколемми, Ca-АТФази СІР,  $Na^+/Ca^{2+}$ -обмінника. Зупинимось детальніше на можливих точках прикладання метилксантинів.

Історично першим механізмом ПІЕ метилксантинів вважався їх інгібіторний вплив на активність ФДЕ ц-АМФ. Гальмування ФДЕ під впливом кофеїну (Feldman M. et al., 1987; Auclair M. et al., 1988) і 3-ізобутил-1-метилксантину (IBMX) (Feldman M. et al., 1987; Xiong W. et al., 2001; Asada M., Endou M., 2003) дійсно має місце. IBMX, інгібуючи ФДЕ, дозо-залежно підвищує в ізольованих кардіоміоцитах мурчака рівень ц-АМФ і активність ц-АМФ-залежної протеїнкінази і активує фосфорилування фосфоламбана (Gupta R. et al., 1998). Разом з тим, відомо, що S-кофеїн і

S-теофілін, гальмуючи ФДЕ серця бика в 3 і 9 разів сильніше, ніж кофеїн і теофілін відповідно, чинять на передсердя мурчака НІЕ (Fassina G. et al., 1985). Отже, гальмування ФДЕ не може вважатися головним механізмом ПІЕ метилксантинів, як це прийнято стосовно дериватів піридину. До слова, показано, що ПІЕ деривату піридину мілрінона в більшій мірі реалізується через антагонізм із аденозином (його  $A_1$ -рецепторами), ніж через гальмування ФДЕ-ІІІ, тому що нечутливий до карбахолу (Flogeani M. et al., 1997).

Тому значно реальнішим механізмом ПІЕ метилксантинів слід вважати їх антагонізм із  $A_1$ -рецепторами, через які реалізується НІЕ аденозину. Здатність селективно блокувати  $A_1$ -рецептори продемонстрована для 8-феніл**теофіліну** (Cinnel I., Gur S., 2000; Arvola L. et al., 2004) і 1,3-дипропілциклопентил**ксантину** (DPCPX) (Dobson J. Fenton R., 1997; Kocic I., Korolkiewicz K., 1998; Narayan P. et al., 1998; Stangl V. et al., 1999; Vahlensieck U. et al., 1999; Monahan T. et al., 2000; Zimmermann N. et al., 2000).

З іншого боку, 3,7-диметил-1-пропаргіл**ксантин** (DMPX) селективно блокує  $A_2$ -рецептори (Stangl V. et al., 1999), а хлоростирил**кофеїн** - їх субтип  $A_{2a}$  (Monahan T. et al., 2000), через реякі реалізується ПІЕ аденозину.

Ще один дериват пуринів - N- (3R-тетрагідрофураніл)-6-аміно**пури**н рибозид - є селективним агоністом  $A_1$ -рецепторів (Lerman B. et al., 2001).

Але найбільший інтерес для інтерпретації наших результатів викликає здатність теофіліну (в концентрації біля 0,2 мМ), блокувати як  $A_1$ -, так і  $A_{2a}$ -рецептори (Pousti A. et al., 2004).

Отже, метилксантини здатні, в принципі, залежно від певних обставин, спричинити ПІЕ, НІЕ, а також фазні зміни контрактильної активності чи їх відсутність у випадку балансу  $A_1$ - і  $A_{2a}$ -опосередкованих впливів.

Відомо про існування двох фармакологічно відмінних типів вивільнення  $Ca^{2+}$  із СПР: 1)  $Ca^{2+}$ , що акумулюється під час попередніх деполяризацій, вивільняється негайно після деполяризації і зменшується ріанодимом і кофеїном (5 мМ); 2) екстрацелюлярний  $Ca^{2+}$ , що входить у міоцит, акумулюється і вивільняється після початкового зволікання і селективно пригнічується мікромолярними концен-траціями місцевих анестетиків (Lynch C., 1991).

Кофеїн в низьких концентраціях (100-200 мкМ) посилює систолічний спалах (transient)  $Ca^{2+}$  в міокардіоциті щура, продукований першою деполяризацією, однак після наступних імпульсів ця величина повертається до контрольного рівня, попри збереження присутності кофеїну. Вміст  $Ca^{2+}$  у СПР зменшується після першого імпульсу на 9%, після наступних - на 21%. Перший імпульс в присутності кофеїну супроводжується збільшенням вхідного (Na-Ca обмін) залишкового струму, що свідчить за збільшення виходу  $Ca^{2+}$  із клітини. Зовнішня втрата  $Ca^{2+}$ , обчислена за залишковим струмом, узгоджується кількісно із такою від зміни вмісту  $Ca^{2+}$  в СПР. Отже, стимуляція кофеїном Ca-індукованого вивільнення  $Ca^{2+}$  створює лише короткочасне збільшення систолічного всплеску  $Ca^{2+}$ , що відповідальне за значне зниження вмісту  $Ca^{2+}$  в СПР. Автори роблять заключення, що жоден агент, в тому числі кофеїн, механізмом дії якого є стимуляція Ca-індукованого вивільнення  $Ca^{2+}$ , не буде створювати стійкого ПІЕ (Trafford A. et al., 1998).

В наступній роботі цієї ж групи авторів (Trafford A. et al., 2000)] продемонстровано, що із підвищенням концентрації кофеїну збільшується як потенціалія систолічного всплеску  $Ca^{2+}$ , так і зниження вмісту  $Ca^{2+}$  в СПР. При високих концентраціях (>500 мкМ) потенціюючий ефект зникає швидше, але швидкість відновлення після усунення кофеїну не залежить від його концентрації. Кофеїн початково збільшує фракціональне вивільнення  $Ca^{2+}$  із СПР. Це має наслідком зниження його рівня в СПР в більшій мірі, ніж в умовах контролю. Фракція систолічного  $Ca^{2+}$ , яка відкачується із клітини, після аплікації кофеїну різко збільшується, але потім повертається до контрольного рівня. Збільшення фракціональної втрати зумовлене тим фактом, що коли цитоплазматичні буфери насичуються, дане підвищення під час систоли загального  $Ca^{2+}$  створює значне підвищення вільного  $Ca^{2+}$  і звідси - виходу  $Ca^{2+}$  із клітини. Ці результати доказують, що модуляція кофеїном ріанодинових рецепторів не має стійкого впливу на систолічний рівень  $Ca^{2+}$ , і показують взаємозалежність вмісту  $Ca^{2+}$  в СПР, цитоплазматичного кальцієвого буферу сарколеммальних потоків  $Ca^{2+}$  (Trafford A. et al., 2000).

На ізольованих міоцитах шлуночка мурчака показано, що швидка аплікація кофеїну індукує вивільнення  $Ca^{2+}$  із СПР і цей кальцій видаляється із клітин шляхом сарколеммального Na/Ca-обміну. Таким чином, інтеграція вхідного Na/Ca-обмінного струму дозволяє оцінити вміст  $Ca^{2+}$  у СПР. При досягненні внаслідок електростимуляції стійкого стану контрактильності нанесення кофеїну під час наступного ПД продовжує його тривалість і підвищує вміст  $Ca^{2+}$  в СПР. Таке

кальцієве навантаження, на думку авторів, може пояснити спостережуваний ПЕ (Terracciano C. et al., 1997).

Показано, що кофеїн (0,1 мМ) на 80% підвищує  $\text{Na}^+$ -індуковане вивільнення  $\text{Ca}^{2+}$  із сарколеммальних везикул щура. Однак, сарколеммальне  $\text{Na}^+$ -залежне поглинальне  $\text{Ca}^{2+}$  і АТФ-незалежне зв'язування  $\text{Ca}^{2+}$  нечутливі до кофеїну, тоді як АТФ-залежна акумуляція  $\text{Ca}^{2+}$  і  $\text{Ca}^{2+}$ -стимульована активність АТФази пригнічуються кофеїном в концентраціях  $1\div 10$  мМ (Gupta M. et al., 1990).

У вищих концентраціях (1-20 мМ) кофеїн спричиняє зниження швидкості поглинання ізольованим кардіоміоцитом ембріона курки  $^{45}\text{Ca}^{2+}$ , зниження загального обмінюваного вмісту  $\text{Ca}^{2+}$  і підвищення швидкості виходу  $^{45}\text{Ca}^{2+}$ . Отже, кофеїн, зменшуючи поглинання  $\text{Ca}^{2+}$  СПР-ом і/або збільшуючи вивільнення  $\text{Ca}^{2+}$  із СПР, в кінцевому підсумку спустошує СПР від  $\text{Ca}^{2+}$ , що в цілому пояснює НІЕ (Rasmussen C. et al., 1987).

На активність  $\text{Na,K-ATPase}$  сарколемми серця щура кофеїн чинить двофазний ефект: в низьких концентраціях (0,1-1 мМ) підвищує на 25%, натомість в концентрації 10 мМ - знижує на 25% (Gupta M. et al., 1990). В цілому він антагонізує активації  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обміну аденозином, через яку, можливо, реалізується НІЕ останнього (Brechler V. et al., 1990).

Інотропні ефекти кофеїну (5 мМ), як і ізопротеренолу (Vigne P. et al., 1992) та фенілефрину (Chen W., Su M., 2000), не чутливі до дії селективного блокатора  $\text{Ca-ATPase}$  СПР тапсигаргіну, який індукує повільне підвищення  $[\text{Ca}^{2+}]_i$ , незалежне від  $[\text{Ca}^{2+}]_0$  (Vigne P. et al., 1992) і спустошення СПР від  $\text{Ca}^{2+}$  (Janiak R., Lewartowski B., 1995). З іншого боку, кофеїн редукує ефект тапсигаргіну на  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  (Vigne P. et al., 1992). Натомість ПЕ норадреналіну і підвищеної до 5,0 мМ  $[\text{Ca}^{2+}]_0$  зростають (Janiak R., Lewartowski B., 1995), а ендотеліну - майже цілком супресується в умовах блокади тапсигаргіном  $\text{Ca-ATPase}$  СПР (Vigne P. et al., 1992). Відомо, що деякі інгібітори  $\text{Ca}$ -помпи СПР (ТВQ і циклопіазонова кислота) індукують НІЕ у різних видів (кроля, щура і тхора), зменшуючи вміст в СПР  $\text{Ca}^{2+}$  (Baudet S. et al., 1996; Bonnet V., Leoty C., 1996). Натомість інший інгібітор - тапсигаргін - лише дещо зменшує амплітуду скорочень ізольованих кардіоміоцитів мурчака (Janiak R., Lewartowski B., 1995) та на 48% підвищує контрактильність лівого передсердя щура (Vigne P. et al., 1992).

Викладене дає підстави для наступної гіпотези. Сечова кислота, тобто 2,6,8-триоксипурин, в якості структурно-біохімічного аналога кофеїну (1,3,7-триметилксантину або 2,6-диокси-1,3,7-триметилпурину) чи теофіліну (1,3-диметилксантину або 2,6-диокси-1,3-диметилпурину), здатна гальмувати як  $A_1$ -, так і  $A_{2a}$ -рецептори, модулювати активність  $\text{Na,K-ATPase}$ ,  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обмінника і в кінцевому підсумку рівень  $[\text{Ca}^{2+}]_i$ , спричиняючи як ПЕ, так і НІЕ.

Виходячи з цього припущення, слід гадати, що у осіб першого варіанту підвищення рівня урикемії з 72% до 83% ССВН блокує гальмівні пресинаптичні аденозинові  $A_1$ -рецептори симпатичних терміналей, чим розгальмовує вивільнення ними норадреналіну. Останній, активуючи пресинаптичні  $\beta_2$ -адренорецептори власних нервових закінчень, за механізмом позитивного зворотнього зв'язку, потенціює власне вивільнення. Додатковим ефектом сечової кислоти, мабуть, є підвищення рівня ц-АМФ через гальмування фосфодіестерази. В кінцевому підсумку інтенсивність адренергічних впливів зростає на 57,7% (від 57% до 95% СН). З іншого боку, норадреналін, дифундуючи до пресинаптичних  $\beta_2$ -адренорецепторів сусідніх вагальних терміналей, гальмує вивільнення ними ацетилхоліну, що проявляється у ослабленні на 40,6% холінергічних впливів (від 282% до 182% СН). Індекс вегетативного балансу зростає на 159% (із 36,5 од. до 94,5 од.). Іншою важливою ланкою механізму ПЕ є блокада сечовою кислотою  $A_1$ -рецепторів міокардіоміоцитів, а отже - редукція НІЕ ендогенного аденозину можна допустити певну роль у ПЕ одночасної стимуляції останнім  $A_{2a}$ -рецепторів, особливо з огляду на гіпотетичне збільшення утворення аденозину в міокардіоцитах, адже внаслідок гальмування ФДЕ підвищується рівень його попередників - ц-АМФ і 5'-АМФ. Не слід цілком відкидати можливості активації  $P_2$ -рецепторів, через які реалізується як гальмування вивільнення ацетилхоліну, так і ПЕ не лише АТФ, а й аденозину і сечової кислоти.

У осіб другого варіанту зниження рівня урикемії із 100% до 80% ССВН, розгальмовуючи пресинаптичні  $A_1$ -рецептори симпатичних терміналей, сприяє зменшенню вивільнення ними норадреналіну, а розгальмовуючи фосфодіестеразу, знижує вміст в міокардіоцитах ц-АМФ, так що у підсумку інтенсивність адренергічних впливів послаблюється на 24,7% (від 105% до 77% СН). Паралельно послаблюється гальмування вивільнення ацетилхоліну, опосередковане  $\beta_2$ -адренорецепторами вагальних терміналей, що проявляється посиленням холінергічних впливів на серце на 45,8% (від 155% до 191% СН) і зниженням індексу вегетативного балансу на 46% (із 122,9

од. до 73,3 од.). Крім того, розгальмування  $A_1$ -рецепторів міокардіоцитів сприяє прояву НІЕ аденозину.

Отже, у 52,8% осіб інотропні ефекти від зміни рівня урикемії реалізуються через односкеровані зміни інтенсивності адренергічних регуляторних впливів на серце, опосередковані пресинаптичними аденозиновими  $A_1$ -рецепторами та  $\beta_2$ -адренорецепторами симпатичних терміналей та пресинаптичними  $\beta_2$ -адренорецепторами вагальних терміналей, а також через реципрокні зміни активності міокардіальної фосфодіестерази ц-АМФ.

Співставлення змін контрактильної активності, урикемії та параметрів вегетативної регуляції серця навіюють думку, що в четвертому варіанті НІЕ внаслідок підвищення рівня сечової кислоти (з 74% до 92% ССВН) реалізується через посилення на 38,4% (від 127% до 173% СН) центральних холінергічних регуляторних впливів на серце. Це узгоджується із хрестоматійним фактом про здатність кофеїну підвищувати центральний тонус п.п. vagi. Одночасне ослаблення на 17,2% адренергічних впливів (від 103% до 84% СН) спричинене, мабуть, дифузєю в синаптичну щілину адренергічного синапсу із сусіднього холінергічного синапсу ацетилхоліну, який через М-холінерецептори пресинаптичної мембрани симпатичних терміналей інгібує вивільнення ними норадреналіну. У підсумку індекс вегетативного балансу зсувається у бік ваготонії на 40% (від 146,4 од. до 87,9 од.). Додатковим механізмом НІЕ сечової кислоти може бути блокада нею  $A_{2a}$ -рецепторів міокардіоцитів, а отже - редукція ПІЕ ендogenous аденозину. Не слід нехтувати гіпотетичною можливістю послаблення ПІЕ екстрацелюлярного АТФ, опосередкованого через  $P_{2y}$ -пурино-рецептори, шляхом аттенуації АТФ-індукованого підвищення  $[Ca^{2+}]_i$ , як це показано для кофеїну (Bjornsson O. et al., 1989).

З іншого боку, у осіб третього варіанту зниження рівня урикемії (від 106% до 83% ССВН) спричиняє ПІЕ внаслідок зниження на 35,5% центрального тонусу п.п. vagi з одночасним посиленням на 27,3% адренергічних впливів, зумовленим розгальмуванням симпатичних терміналей, тобто зняттям гальмівної дії на них ацетилхоліну. У підсумку індекс вегетативного балансу зсувається у бік симпатотонії на 100% - від 62,6 од. до 125,3 од. Мабуть, певну роль у ПІЕ відіграє розгальмування  $A_{2a}$ -рецепторів.

Отже, у 47,2% осіб інотропні ефекти від зміни рівня урикемії реалізуються через односкеровані зміни центрального тонусу п.п. vagi та зумовлені ацетилхоліном реципрокні зміни вивільнення норадреналіну серцевими симпатичними терміналами.

Залишається відкритим запитання, чому у того чи іншого конкретного хворого має місце один із чотирьох варіантів сумісних змін урикемії і контрактильної активності міокарда, чому сечова кислота приблизно однаково часто виступає в якості то позитивноінотропного, то негативноінотропного агента, іншими словами, якими чинниками зумовлений характер інотропного ефекту сечової кислоти?

Тому з метою прогнозу типу сумісних реакцій урикемії та інотропії за низкою початкових параметрів застосовано дискримінантний аналіз (метод forward stepwise). В якості предикторів відібрано 18 параметрів (табл. 5.33).

Точність прогнозу варіанту У+І+ складає 92,3% (1 помилка на 13 осіб), У-І- - 86,7% (2 помилки на 15 осіб), У-І+ - 90% (1 помилка на 10 осіб) та У+І- - 93,3% (1 помилка на 15 осіб). У І дискримінантній функції міститься 48,0% дискримінантних можливостей, доля дисперсії, пояснювана розподілом на варіанти, складає 69,8% ( $r^*=0,835$ ; Wilks'  $\Lambda=0,061$ ;  $\chi^2=114$ ;  $p<10^{-4}$ ), у II - відповідно 34,0% і 62,1% ( $r^*=0,788$ ; Wilks'  $\Lambda=0,204$ ;  $\chi^2=65$ ;  $p=0,001$ ), у III - 18,0% і 46,3% ( $r^*=0,681$ ; Wilks'  $\Lambda=0,537$ ;  $\chi^2=25,5$ ;  $p=0,062$ ).

I канонічна функція корелює лише із індексом контрактильності Sagawa ( $r=-0,27$ ); II функція - із вагальним тонусом ( $r=-0,46$ ) та нормованим часом вигнання крові ( $r=-0,24$ ); III - із урикемією ( $r=-0,38$ ), сумарним вмістом пре- $\beta$ - і  $\beta$ -ліпопротеїдів ( $r=-0,33$ ), індексом Кердо після навантаження 1,5 Вт/кг ( $r=-0,29$ ), тахікардією після навантаження 0,5 Вт/кг ( $r=-0,28$ ), площею тіла ( $r=-0,28$ ) та кальціємією ( $r=0,25$ ). Потужність дискримінації (за критерієм Wilks'  $\Lambda$ ) складає 0,061; значення F-статистики, зв'язаної з Wilks'  $\Lambda$ : approx. F (54,96)=2,76;  $p<10^{-4}$ . Квадрати віддалей Mahalanobis між кластерами склали: (У-І+ і У+І+) - 10,5 (F=1,97;  $p=0,046$ ); (У-І+ і У-І-) - 13,8 (F=2,75;  $p=0,006$ ); (У-І+ і У+І-) - 8,4 (F=1,68;  $p=0,099$ ); (У+І+ і У-І-) - 15,9 (F=3,73;  $p=0,0006$ ); (У+І+ і У+І+) - 12,4 (F=2,91;  $p=0,004$ ); (У-І- і У+І-) - 14,6 (F=3,71;  $p=0,0006$ ). Отже, кластери-варіанти чітко розмежовуються за констеляцією початкових параметрів.

Таблиця 5.33

Підсумки дискримінантного аналізу факторів, що зумовлюють певний тип сумісної реакції урикемії та інотропії на курс бальнеотерапії

№	Тип реакції Предиктор	n	У+I+	У-I-	У-I+	У+I-		
			13	15	10	15		
1.	Вагальний тонус ( $\Delta X$ ), сек	X $\pm$ m CCF	0,31 $\pm$ 0,03 -140	0,17 $\pm$ 0,03 -129	0,23 $\pm$ 0,04 -167	0,14 $\pm$ 0,02 -161	$\Lambda$ F	0,70 7,00
2.	Урикемія, мкМ/л	X $\pm$ m CCF	242 $\pm$ 22 -0,08	333 $\pm$ 24 -0,08	324 $\pm$ 18 -0,05	241 $\pm$ 22 -0,10	$\Lambda$ F	0,53 5,89
3.	Коефіцієнт атерогенності Клімова, % СВН	X $\pm$ m CCF	119 $\pm$ 15 0,06	103 $\pm$ 11 -0,03	146 $\pm$ 21 -0,06	129 $\pm$ 17 0,08	$\Lambda$ F	0,41 5,55
4.	Час вигнання, % належного	X $\pm$ m CCF	127 $\pm$ 6 1,24	123 $\pm$ 7 1,26	115 $\pm$ 5 1,43	112 $\pm$ 4 1,32	$\Lambda$ F	0,35 5,00
5.	Na,K-АТФаза, М/л*год	X $\pm$ m CCF	0,75 $\pm$ 0,06 195	0,56 $\pm$ 0,05 201	0,75 $\pm$ 0,07 201	1,20 $\pm$ 0,05 211	$\Lambda$ F	0,29 4,65
6.	Індекс Sagawa, мм Hg/мл	X $\pm$ m CCF	2,40 $\pm$ 0,17 12,5	3,31 $\pm$ 0,22 12,0	2,58 $\pm$ 0,16 14,4	3,07 $\pm$ 0,17 13,6	$\Lambda$ F	0,25 4,35
7.	Пре- $\beta$ - і $\beta$ -ліпопротеїди, од.	X $\pm$ m CCF	46 $\pm$ 5 1,70	53 $\pm$ 4 1,65	60 $\pm$ 5 1,77	47 $\pm$ 4 1,64	$\Lambda$ F	0,22 4,11
8.	ЧСС при навантаженні 0,5 Вт/кг, хв <sup>-1</sup>	X $\pm$ m CCF	94 $\pm$ 2 -0,49	99 $\pm$ 3 -0,49	103 $\pm$ 3 -0,43	97 $\pm$ 3 -0,65	$\Lambda$ F	0,19 3,88
9.	Кальційемія, мМ/л	X $\pm$ m CCF	2,46 $\pm$ 0,18 -4,67	2,43 $\pm$ 0,09 0,83	2,05 $\pm$ 0,05 -2,76	2,22 $\pm$ 0,08 -4,35	$\Lambda$ F	0,17 3,71
10.	Магнійемія, мМ/л	X $\pm$ m CCF	0,79 $\pm$ 0,02 220	0,72 $\pm$ 0,03 227	0,74 $\pm$ 0,01 205	0,80 $\pm$ 0,02 232	$\Lambda$ F	0,15 3,53
11.	Площа тіла, м <sup>2</sup>	X $\pm$ m CCF	1,83 $\pm$ 0,05 39,0	1,84 $\pm$ 0,05 29,9	1,99 $\pm$ 0,06 27,3	1,87 $\pm$ 0,06 40,4	$\Lambda$ F	0,13 3,45
12.	Натрійемія, мМ/л	X $\pm$ m CCF	129 $\pm$ 1 13,5	143 $\pm$ 3 13,2	137 $\pm$ 5 13,7	137 $\pm$ 1 13,7	$\Lambda$ F	0,12 3,28
13.	Натрій еритроцитів, мМ/л	X $\pm$ m CCF	26,6 $\pm$ 2,4 -2,01	28,0 $\pm$ 3,5 -1,70	23,9 $\pm$ 1,0 -2,14	26,9 $\pm$ 2,2 -2,19	$\Lambda$ F	0,11 3,14
14.	Холінестераза, мкМ/л*с	X $\pm$ m CCF	126 $\pm$ 14 -0,23	107 $\pm$ 13 -0,20	164 $\pm$ 19 -0,25	127 $\pm$ 22 -0,25	$\Lambda$ F	0,10 2,99
15.	Холестерин $\alpha$ -ЛПП, мМ/л	X $\pm$ m CCF	1,24 $\pm$ 0,09 27,5	1,40 $\pm$ 0,09 12,5	1,23 $\pm$ 0,18 20,0	1,24 $\pm$ 0,09 27,9	$\Lambda$ F	0,09 2,89
16.	Са-АТФаза, М/л*год	X $\pm$ m CCF	1,31 $\pm$ 0,02 14,6	0,92 $\pm$ 0,08 30,2	0,86 $\pm$ 0,24 29,6	0,74 $\pm$ 0,04 17,5	$\Lambda$ F	0,08 2,86
17.	Холестерин загальний, % СВН	X $\pm$ m CCF	90 $\pm$ 6 -0,36	88 $\pm$ 4 -0,25	93 $\pm$ 6 -0,27	87 $\pm$ 5 -0,39	$\Lambda$ F	0,07 2,84
18.	Індекс Кердо при навантаженні 1,5 Вт/кг, од.	X $\pm$ m CCF	55 $\pm$ 4 -0,01	45 $\pm$ 6 -0,07	72 $\pm$ 8 -0,11	57 $\pm$ 7 -0,04	$\Lambda$ F	0,06 2,76
		Constant	-1078	-1053	-1107	-1110		

Примітки. 1. X $\pm$ m - початкові середні значення змінних та їх стандартні похибки.

2. CCF - коефіцієнти класифікаційних функцій.

3. Constant - константи класифікаційних функцій.

4.  $\Lambda$ , F - параметри статистики Wilks' (для всіх змінних  $p \leq 0,001$ ).

Як видно на рис. 5.26, варіант У+I+ (I) спостерігається у тих осіб, у яких величини першого радикалу знаходяться в діапазоні -1,2 $\div$ +2,8, а другого - -3,3 $\div$ -0,5. Варіант У-I- (II) характеризується дзеркальним розміщенням значень перших двох радикалів: I - в діапазоні -4 $\div$ -0,5; II - -1,3 $\div$ +2. Величини першого радикалу варіанту У-I+ (III) знаходяться в інтервалі -0,7 $\div$ +1,5, а більшість другого - в інтервалі -0,2 $\div$ +1,2. Особи, які реагують за варіантом У+I- (IV), характеризуються аналогічним спектром першого радикалу (-0,2 $\div$ +2,4), проте значно ширшим спектром другого радикалу (0 $\div$ +3).

Стосовно конкретних предикторів, звертає на себе увагу максимальний кондиціонуєчий вплив рівнів вагального тонусу і урикемії, а також гемодинаміки, що цілком зрозуміло. Такими ж логічними видаються ролі параметрів катіонного обміну, а також пов'язаних з ними параметрів реактивності на фізичне навантаження. Окремо слід відзначити виявлену кондиціонуєчу роль параметрів ліпідного обміну, що узгоджується з положенням про їх зв'язок із складом клітинних

мембран та активністю вмонтованих в них ензимних і транспортних систем (Бондарь О.П., 1984; Климов А.Н., Никульчева Н.Г., 1995).

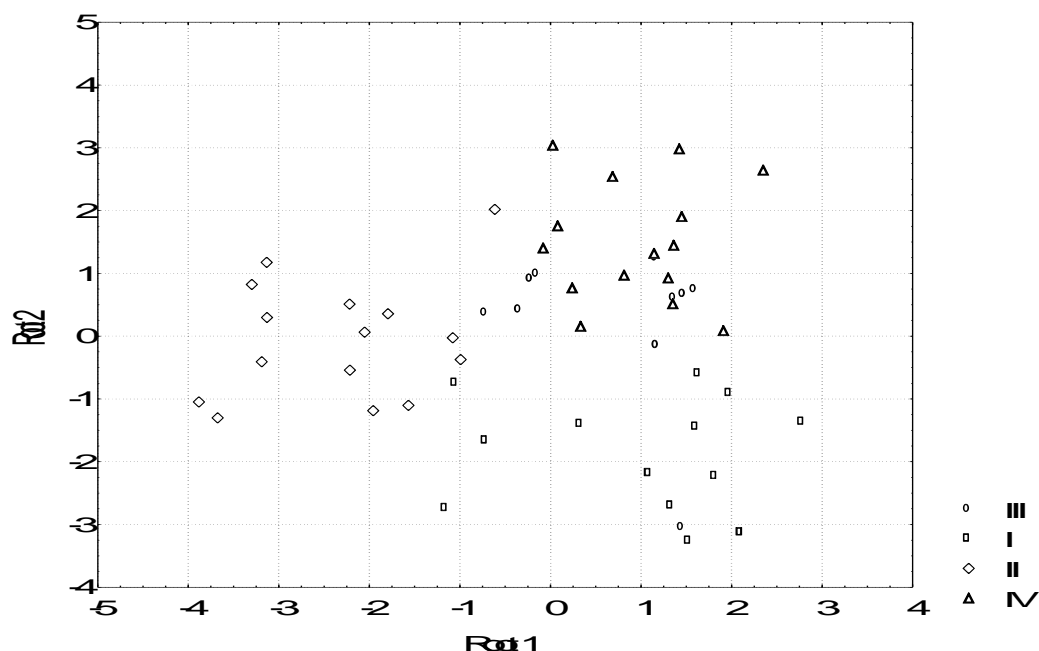
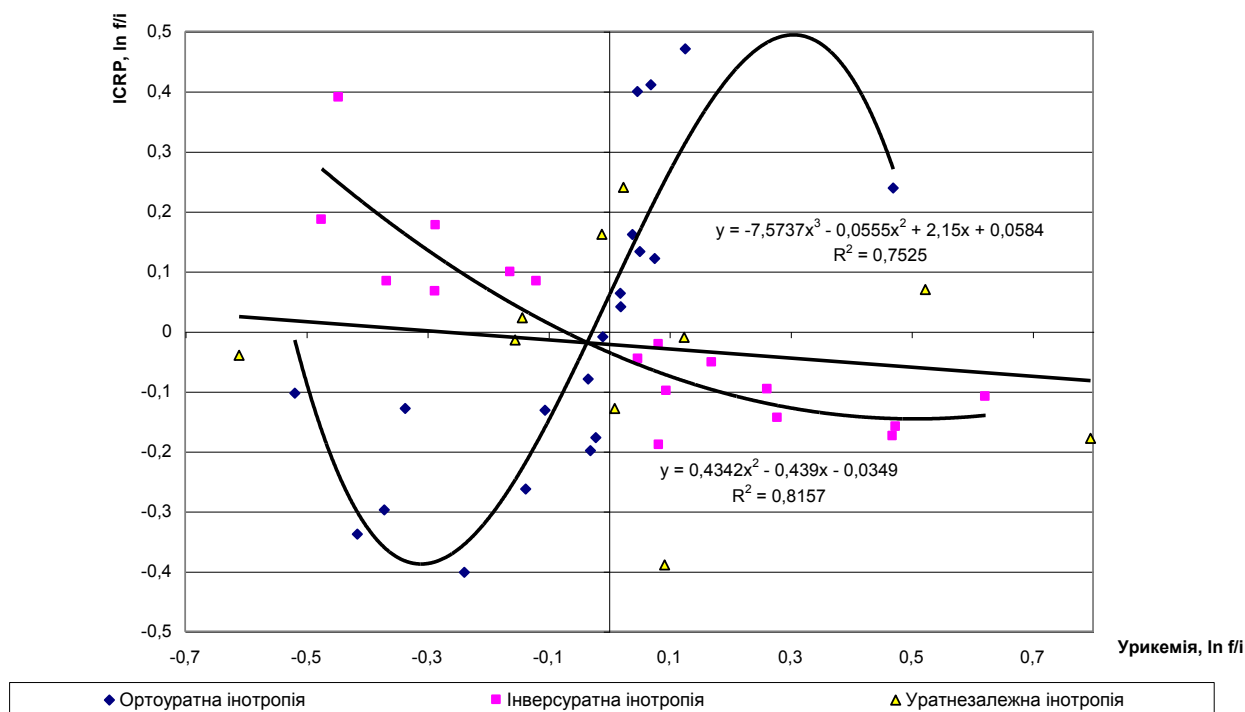


Рис. 5.26. Діаграма розсіювання величин перших двох радикалів осей із різними варіантами реакцій на бальнеотерапію урикемії та інотропії

Отже, низка параметрів вегетативної регуляції, гемодинаміки, електролітного та ліпідного обмінів закономірно зумовлюють певний тип сумісної реакції урикемії та інотропії на курс бальнеотерапії.

Рис. 5.27. Зв'язки між урикемічними та інотропними ефектами курсу бальнеотерапії



Аналіз індивідуальних сумісних реакцій з позицій аргумента (зміна урикемії) та функції (зміна індексу контрактильної активності) дозволив виділити три типи детермінації уриемією інотропії: ураторто-, уратінверс- та уратнезалежний типи (рис. 5.27).



Знову ж з метою прогнозу типу детермінації урикемією інотропії в курсі бальнеотерапії за низкою початкових параметрів було застосовано дискримінантний аналіз (метод forward stepwise). Із 40 зареєстрованих параметрів програмою відібрані в якості предикторів 22 (табл. 5.34).

Таблиця 5.34

Підсумки дискримінантного аналізу факторів, що зумовлюють певний тип детермінації урикемією інотропії

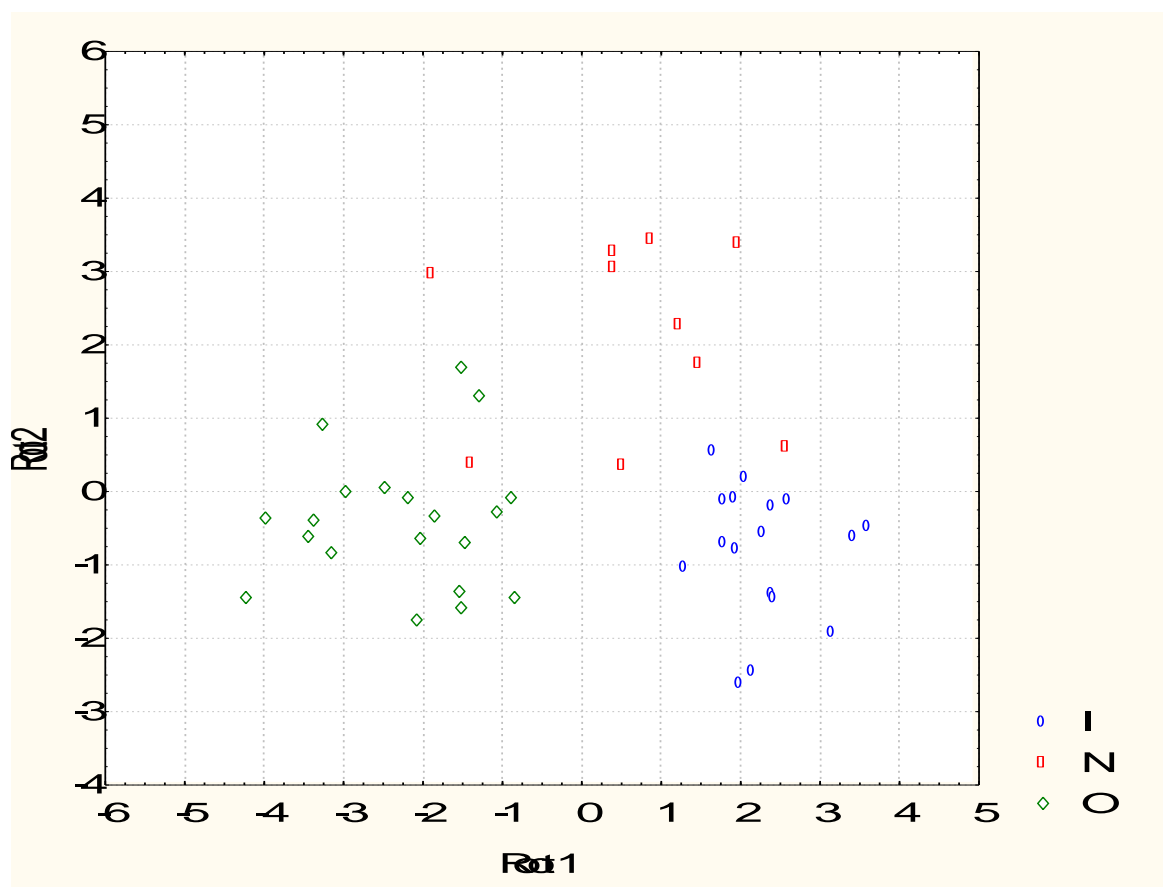
№	Тип детермінації	n	Уратроти	Уратінверс-	Уратнезалежний		
			тип	тип	тип		
	Змінна (предиктор)		20	17	10		
1.	Індекс Кердо при навантаженні 1,5 Вт/кг, од.	X±m CCF	45±5 -2,32	53±6 -2,07	78±5 -2,13	Λ F	0,78 6,1
2.	Вагальний тонус (ΔX), сек	X±m CCF	0,25±0,03 165	0,16±0,02 139	0,25±0,05 176	Λ F	0,69 4,4
3.	Симпатичний тонус (АМо), %	X±m CCF	15,7±2,2 -3,34	17,1±1,2 -3,64	16,0±3,6 -3,90	Λ F	0,59 4,3
4.	Ріст, см	X±m CCF	166±2 -2,75	168±2 -1,93	166±2 -2,39	Λ F	0,52 3,9
5.	Са-АТФаза, М/л*год	X±m CCF	1,07±0,07 195	0,53±0,05 160	1,14±0,16 179	Λ F	0,48 3,6
6.	Магнійемія, мМ/л	X±m CCF	0,70±0,02 -188	0,79±0,02 -125	0,78±0,02 -159	Λ F	0,43 3,4
7.	Коефіцієнт атерогенності Клімова, % СВН	X±m CCF	113±11 -1,49	127±15 -1,08	113±25 -1,22	Λ F	0,40 3,2
8.	ЧСС при навантаженні 1,5 Вт/кг, од.	X±m CCF	125±3 2,84	126±4 2,66	133±5 2,67	Λ F	0,37 3,0
9.	Час вигнання, % належного	X±m CCF	128±5 0,83	116±3 0,81	112±6 0,70	Λ F	0,34 2,8
10.	Холестерин α-ЛП, мМ/л	X±m CCF	1,25±0,08 -175	1,30±0,10 -130	1,38±0,16 -141	Λ F	0,31 2,8
11.	Кальційемія, мМ/л	X±m CCF	2,49±0,13 91,2	2,22±0,07 79,3	2,07±0,06 82,5	Λ F	0,26 2,9
12.	Холестерин загальний, % СВН	X±m CCF	88±4 1,14	91±5 0,63	86±7 0,74	Λ F	0,22 3,1
13.	Урикемія, мкМ/л	X±m CCF	289±22 0,37	260±18 0,31	298±35 0,34	Λ F	0,18 3,4
14.	Калійемія, мМ/л	X±m CCF	4,68±0,08 408	4,47±0,19 387	4,70±0,17 400	Λ F	0,17 3,2
15.	Хлоридемія, мМ/л	X±m CCF	94,9±2,7 4,04	100,9±1,7 3,64	99,4±2,6 3,87	Λ F	0,15 3,1
16.	Кінцеводіастолічний розмір лівого шлуночка, мм	X±m CCF	52,4±0,9 23,3	54,5±1,3 21,6	54,5±0,2 22,5	Λ F	0,14 3,0
17.	Індекс Sagawa, мм Hg/мл	X±m CCF	2,83±0,22 47,8	2,80±0,10 44,4	2,75±0,24 46,1	Λ F	0,12 3,0
18.	Натрій еритроцитів, мМ/л	X±m CCF	25,5±2,3 10,9	24,2±1,0 10,4	31,2±2,1 11,1	Λ F	0,11 2,9
19.	Na,K-АТФаза, М/л*год	X±m CCF	0,65±0,06 124	0,92±0,05 111	0,94±0,12 125	Λ F	0,10 2,9
20.	Вік, років	X±m CCF	46,1±2,3 -1,01	46,9±1,8 -0,96	41,7±4,0 -1,21	Λ F	0,09 2,8
21.	Індекс Ружило-Поповича, кПа/с	X±m CCF	22,9±1,5 -3,53	25,0±1,1 -2,51	23,6±2,5 -1,84	Λ F	0,09 2,7
22.	Фракція вигнання, %	X±m CCF	56±2 309	59±2 290	55±4 272	Λ F	0,08 2,7
		Constant	-1932	-1992	-2027		

- Примітки. 1. X±m - початкові середні значення змінних та їх стандартні похибки.  
 2. CCF - коефіцієнти класифікаційних функцій.  
 2. Constant - константи класифікаційних функцій.  
 3. Λ, F - параметри статистики Wilks' (для всіх змінних p≤0,001).

Точність прогнозу як ортотипу, так і інверстипу детермінації інотропії урикемією складає 100%, тоді як уратнезалежні зміни інотропії вірно передбачені ретроспективно у 8 осіб із 10. Прогностична інформація міститься у двох дискримінантних функціях, при цьому I має 76,4% дискримінантних можливостей, а II - 23,6%. Коефіцієнт канонічної кореляції ( $r^*$ ), як міра залежності між дискримінантною функцією і групами, складає в першому випадку 0,904 (Wilks'  $\Lambda=0,077$ ;  $\chi^2=86$ ;  $p=0,0002$ ), в другому - 0,760 (Wilks'  $\Lambda=0,422$ ;  $\chi^2=29$ ;  $p=0,11$ ). Іншими словами, доля дисперсії ( $\eta^2=r^{*2}$ ), яка пояснюється розподілом на групи, для I канонічної функції складає 0,816, для II - 0,578.

I канонічна функція не корелює із жодним із параметрів, а II - із індексом Кердо при навантаженні 1,5 Вт/кг ( $r=0,43$ ) та, до певної міри, із активністю Са-АТФази ( $r=0,19$ ) і кальційемією ( $r=-0,19$ ).

Потужність дискримінації (за критерієм Wilks'  $\Lambda$ ) складає 0,077; значення F-статистики, зв'язаної з Wilks'  $\Lambda$ : approx. F (44,5)=2,71;  $p=0,0005$ . Квадрати віддалей Mahalanobis між кластерами-типами склали: уратортотип-уратінверстип - 22,3 (F=4,61;  $p<10^{-4}$ ); уратортотип-уратнезалежний - 15,8 (F=2,30;  $p=0,027$ ) і уратінверстип-уратнезалежний - 12,3 (F=1,68;  $p=0,11$ ).



4.

Рис. 5.28. Діаграма розсіювання нестандартизованих канонікальних значень перших двох радикалів осіб різних типів зв'язків між інотропією та урикемією

Рисунок 5.28 візуалізує просторове розмежування осіб з різними типами детермінації інотропії урикемією на площині першого та другого радикалів. Видно, що ортотип уратіінотропної детермінації має місце у осіб із виключно від'ємними величинами першого радикалу за широкого розкиду величин другого радикалу. Інверстип детермінації зумовлений виключно позитивними величинами першого радикалу в поєднанні із від'ємними та близькими до нуля величинами другого радикалу. Нарешті, уратнезалежні зміни інотропії спостерігаються у осіб із виключно позитивними величинами другого радикалу за широкого розкиду величин першого радикалу.

Отже, відома із літератури поліваріантність та амбівалентність інотропних ефектів метилксантинів виявлена нами і стосовно сечової кислоти. Доведено, що вона зумовлена так званою індивідуальною чутливістю (реактивністю), що базується на констеляції початкових параметрів вегетативної регуляції, гемодинаміки, електролітного та ліпідного обмінів.

### 5.6. Кластеризація типів ефектів курсу бальнеотерапії на атерогенність плазми

Відомо, що основними ліпідами плазми крові людини є загальний холестерин (3,88-6,46 мМ/л), фосфоліпіди (1,82-4,44 мМ/л), тригліцериди (0,56-2,15 мМ/л) та неестерифіковані жирні кислоти (0,28-0,71 мМ/л). Всі перелічені ліпіди знаходяться в плазмі у формі, зв'язаній з білками. При цьому неестерифіковані жирні кислоти комплексуються з альбуміном, а інші ліпіди - з  $\alpha$ - і  $\beta$ -глобулінами, утворюючи так звані ліпопротеїдні комплекси або ліпопротеїди, які мають електрофоретичну рухомість, властиву глобулінам. При аналізі даних ліпідів в плазмі (або сироватці) крові фактично визначають їх сумарний вміст в усіх класах ліпопротеїдів. Разом з тим, досліджують вміст холестерину і/або тригліцеридів в окремих фракціях ліпопротеїдів. Існує декілька класифікацій ліпопротеїдів, що базуються на відмінностях їх властивостей: гідратованої щільності, швидкості флоатації, електрофоретичній рухомості, а також на відмінностях в апопротеїновому складі часток. Позаяк електрофоретична рухливість фракцій ліпопротеїдів, виділених методом ультрацентрифугування, відповідає рухливості окремих глобулінів, допускають їх подвійне позначення: пре-  $\beta$ -ЛП і ЛП дуже низької щільності (ДНЩ),  $\beta$ -ЛП і ЛП НЩ,  $\alpha$ -ЛП і ЛП високої щільності (ВЩ) (Климов А.Н., Никульчева Н.Г., 1995).

Рівень триацилгліцеридів (ТГ) визначали метаперіодатним методом, загального холестерину (ХС) - прямим методом за реакцією Златкіса-Зака, ХС ЛП ВЩ - ензиматичним методом Hiller G. (1987) після преципітації ХС ЛП ДНЩ і ХС ЛП НЩ з допомогою декстрансульфату/ $Mg^{2+}$ , ХС суми ЛП ДН і НЩ - турбідиметричним методом за Бурштейном-Самай, а також розраховували вміст ХС в складі пре- $\beta$ - і  $\beta$ -ЛП за вмістом ТГ і ХС  $\alpha$ -ЛП (Горячковский А.М., 1998).

На основі отриманих даних обчислювали холестериновий коефіцієнт атерогенності Клімова:  
 $КА = ХС \text{ загальний} / ХС \text{ ЛП ВЩ} - 1$ .

Актуальні величини співвідносили із належними для статі та віку (табл. 5.35).

Належні величини маси тіла розраховували за формулами (цит. за Войтенко В.П., 1991):

Мужчини -  $0,89 \cdot \text{Ріст (см)} - 74,6$  (кг)

Жінки -  $0,93 \cdot \text{Ріст (см)} - 84,2$  (кг)

Вуглеводний обмін оцінено в оральному тесті толерантності до глюкози.

Беручи до уваги, що сечова кислота розглядається як фактор "серцевого ризику", ми включили її в перелік визначуваних показників, застосувавши ензиматичний метод.

Застосовано методи спектрофотометрії, рефлектометрії та полум'яної фотометрії з використанням вітчизняних приладів "СФ-46", ПФМУ 4.2, а також "Pointe-180" ("Scientific", USA), "Reflotron" (Boehringer Mannheim, BRD) і приданих до них наборів реактивів.

Таблиця 5.35

Статеві-вікові нормативи вмісту в плазмі ліпідів (за даними "The Lipid Research Clinics", 1980; цит. за: Хмелевский Ю.В., Усатенко О.К., 1987)

Вік	ТГ, мМ/л	ХС загальний, мМ/л	ХС пре- $\beta$ -ЛП, мМ/л	ХС $\beta$ -ЛП, мМ/л	ХС $\alpha$ -ЛП, мМ/л	Коефіцієнт атерогенності
35-39	1,36	5,18	0,62	3,44	1,12	3,63
	1,16	4,89	0,4	3,09	1,42	2,44
40-44	1,8	5,29	0,66	3,49	1,14	3,64
	1,16	5,1	0,38	3,23	1,49	2,42
45-49	1,69	5,51	0,63	3,71	1,17	3,71
	1,33	5,32	0,45	3,34	1,53	2,48
50-54	1,81	5,5	0,69	3,67	1,14	3,82
	1,37	5,61	0,44	3,56	1,6	2,51
55-59	1,58	5,55	0,56	3,76	1,23	3,51
	1,57	5,9	0,53	3,77	1,6	2,69
60-64	1,54	5,59	0,49	3,77	1,33	3,20
	1,56	5,99	0,43	3,92	1,65	2,63
65-69	1,64	5,7	0,51	3,88	1,32	3,32
	1,61	5,94	0,44	3,97	1,63	2,64

Примітка: В кожній віковій графі верхній рядок – чоловіки, нижній – жінки.

При аналізі змін параметрів ліпідного обміну в якості супутніх змін параметрів гемодинаміки закономірностей не було виявлено. Тому для досягнення поставленої мети застосовано кластерний та дискримінантний аналіз.

На першому етапі було проведено процедуру виявлення кількості кластерів (метод single linkage) (Klecka W., 1986). Констатовано, що обстежений контингент за динамікою факторів природно розподіляється на три однорідні і водночас чітко відмінні між собою групи (табл. 5.36).

Таблиця 5.36

## Варіанти впливу бальнеотерапії на фактори атерогенності

№	Варіант Показник	Поліпшення (20)			Без змін (9)			Погіршення (15)		
		П	К	Δ%	П	К	Δ%	П	К	Δ%
1.	КАГК, % ССВН	166 12*	123 12	-42,4 6,5#	85 12	82 13	-3,4 1,2	115 9	149 10	+34,0 6,9#
2.	ХС пре-β-ліпопротеїдів, % ССВН	161 27*	174 28*	+12,9 7,6	108 11	124 15	+15,9 10,4	157 17*	170 29*	+12,5 10,1
3.	ХС β-ліпопротеїдів % ССВН	97,7 5,8	75,9 5,6*	-21,8 4,0#	78,0 8,7*	71,3 10,5*	-6,7 3,6#	76,4 5,0*	80,5 5,9*	+4,1 3,0
4.	ХС α-ліпопротеїдів, % ССВН	74,3 4,8*	90,3 7,5	+16,1 4,7#	120,5 14,5	114,2 11,8	-6,3 3,7	86,2 6,8*	71,8 4,7*	-14,4 5,0#
5.	Холестерин загальний, % ССВН	94,2 4,0	86,7 3,3*	-7,5 2,5#	93,3 6,7	86,4 5,9*	-6,9 2,9#	85,1 3,9*	87,7 3,5*	+2,6 2,0
6.	Урикемія, % ССВН	101,4 6,1	100,9 5,0	-0,5 4,9	95,7 9,6	94,4 8,5	-1,2 8,5	94,2 8,9	89,5 8,5	-4,7 7,3
7.	Маса тіла, % ССВН	110,0 5,6	109,3 5,4	-0,7 0,4	109,9 6,7	109,2 7,1	-0,7 0,7	113,0 5,3*	113,2 5,4*	+0,3 0,4

- Примітки: 1. Показники, вірогідно відмінні від нормальних, позначені \*.  
2. Вірогідні прямі різниці між початковими (П) та кінцевими (К) показниками позначені #.

У 45,5% хворих зареєстровано відчутні сприятливі зміни: знизився до верхньої межі середньої статево-вікової норми (ССВН) коефіцієнт атерогенності за рахунок як нормалізації зниженого рівня ХС ЛП ВЩ, так і зниження початково нормального рівня ХС ЛП НЩ. Разом з тим, рівень ХС ЛП ДНЩ залишився суттєво підвищеним. Тим не менше, констатовано розвиток загальної гіпохолестеринемії. Рівень урикемії, яку деякі автори вважають фактором атерогенності, як і маса тіла, не відрізнялись суттєво від належних і не змінювались під впливом бальнеотерапії.

У 20,5% осіб з початково нормальними параметрами закономірних змін атерогенності не виявлено, однак можна відзначити зниження рівня ХС в складі ЛП НЩ, а також розвиток загальної гіпохолестеринемії.

У 34,0% пацієнтів констатовано вірогідне підвищення атерогенності за рахунок дальшого зниження рівня ХС ЛП ВЩ.

Аналіз супутніх відхилень показників електролітного обміну та їх динаміки при різних варіантах динаміки атерогенності свідчить (табл. 5.37), що контингент в цілому характеризується гіпернатрійгестією, гіпокалійгестією, гіпомагнійемією, гіпокальційемією і зниженою активністю мембранної Са-АТФази за нормальних рівнів в плазмі іонів калію, хлориду і фосфатів. Підвищений КАГК асоціюється із зниженим рівнем  $\text{Na}^+$  в плазмі та підвищеною активністю Mg і Na,K-АТФаз мембран еритроцитів. Проте нормалізація КАГК не супроводжується закономірними змінами цих показників. З іншого боку, несприятливі зміни КАГК асоціюються із підвищенням рівня натрійемії, калійемії, активності Са-АТФази та зниженням до норми - активності Mg-АТФази. Відсутність динаміки КАГК, тим не менше, поєднується із зниженням рівня  $\text{Na}^+$  плазми і підвищенням понад норму активності Mg-АТФази. Проте односкеровані із КАГК зміни мають місце лише стосовно фосфатемії.

З метою прогнозу варіанту змін атерогенності за низкою початкових параметрів застосовано дискримінантний аналіз (метод forward stepwise). Із 40 зареєстрованих параметрів програмою відібрані в якості предикторів 11 (табл. 5.37).

Виявлено, що найвагомим провісником характеру змін атерогенності, тобто чинником, що його зумовлює, є сам нормований коефіцієнт атерогенності, хоча абсолютна його величина має мінімальну прогностичну інформативність. Менш інформативні і параметри, на основі яких обчислюється КАГК: ХС ЛП ВЩ і загальний ХС. Друге місце посідає активність Na,K-АТФази.

Таблиця 5.37

Супутні зміни показників електролітного обміну при різних варіантах впливу бальнеотерапії на фактори атерогенності

№	Варіант Показник	Норма	Поліпшення (20)			Без змін (9)			Погіршення (15)		
			П	К	Δ%	П	К	Δ%	П	К	Δ%
1.	Натрій плазми, мМ/л	140 4	130 3*	134 3	+4,0 2,6	153 10	135 4	-11,8 4,5#	134 5	150 5	+12,0 4,8#
2.	Натрій еритроцитів, мМ/л	17,9 0,8	24,9 0,8*	23,2 1,0*	-6,8 4,9	27,8 1,8*	29,5 2,2*	+6,1 4,5	26,7 2,3*	26,8 2,6*	+0,5 5,0
3.	Калій плазми, мМ/л	4,35 0,12	4,12 0,13	4,17 0,16	+3,8 5,7	4,69 0,30	4,17 0,19	-11,1 5,8	4,22 0,19	4,59 0,16	+8,8 3,8#
4.	Калій еритроцитів, мМ/л	87 3	78 4*	74 3*	-5,1 2,8	70 6*	71 6*	+1,4 3,6	73 5*	76 5	+4,1 2,0
5.	Хлорид, мМ/л	102,0 1,6	98,4 2,2	100,9 1,1	+3,4 2,6	99,8 2,6	94,2 2,7*	-5,1 3,9	97,0 2,8	100,4 1,2	+4,7 3,2
6.	Магній, мМ/л	0,85 0,02	0,77 0,02*	0,75 0,01*	-2,6 2,4	0,80 0,02	0,80 0,03	-0,5 3,0	0,72 0,02*	0,73 0,02*	+3,3 5,3
7.	Фосфати, мМ/л	0,97 0,06	0,99 0,08	0,89 0,03	-10,1 5,0#	0,80 0,09	0,80 0,10	+0,5 7,1	0,82 0,08	0,90 0,06	+9,8 4,8#
8.	Кальцій, мМ/л	2,55 0,06	2,28 0,07*	2,29 0,07*	+1,9 4,0	2,21 0,14*	2,21 0,10*	-0,5 3,9	2,30 0,10*	2,34 0,09	+1,9 4,0
9.	Mg-АТФаза, М/л*г	0,81 0,04	1,05 0,04*	0,98 0,05*	-6,7 4,5	0,77 0,06	0,93 0,04*	+22,8 4,7#	1,01 0,08*	0,83 0,04	-18,0 7,3#
10.	Ca-АТФаза, М/л*г	1,59 0,14	1,04 0,10*	0,98 0,08*	-5,6 4,6	1,35 0,17	1,20 0,15*	-11,1 5,5	0,86 0,12*	1,00 0,12*	+16,2 7,9#
11.	Na,K-АТФаза, М/л*г	0,76 0,04	1,08 0,06*	0,98 0,08*	-9,3 5,6	1,03 0,09*	1,04 0,14*	+1,0 3,5	0,83 0,08	0,84 0,07	+1,8 5,4

Таблиця 5.38

Підсумки дискримінантного аналізу факторів, що зумовлюють певний характер змін атерогенності під впливом бальнеотерапії

№	Динаміка атерогенності Предиктор	n	Поліпшення	Без змін	Погіршення		
			20	9	15		
1.	Коефіцієнт атерогенності Клімова, % ССВН	X±m	166±12	85±12	115±8	Λ	0,642
CCF		-0,835	-0,852	-0,910	F	11,45	
2.	Na,K-АТФаза, М/л*г	X±m	1,08±0,06	1,03±0,09	0,83±0,08	Λ	0,479
CCF		10,8	1,60	1,21	F	8,90	
3.	Холестерин α-ЛПД, мМ/л	X±m	1,08±0,07	1,68±0,13	1,23±0,09	Λ	0,413
CCF		60,4	83,8	69,5	F	7,22	
4.	Холестерин загальний, % ССВН	X±m	94,2±4,0	93,3±6,7	85,1±3,9	Λ	0,362
CCF		-0,297	-0,584	-0,440	F	6,29	
5.	Магнійемія, мМ/л	X±m	0,78±0,02	0,80±0,02	0,72±0,02	Λ	0,319
CCF		192	185	172	F	5,71	
6.	Діастолічний АТ після навантаження, мм Hg	X±m	84,2±1,9	79,3±2,0	89,2±3,1	Λ	0,286
CCF		1,078	1,160	1,285	F	5,22	
7.	Гендерний індекс, балів	X±m	1,80±0,09	1,67±0,17	1,73±0,12	Λ	0,249
CCF		45,6	49,2	52,8	F	5,01	
8.	Натрійемія плазми, мМ/л	X±m	130±3	153±9	134±5	Λ	0,231
CCF		0,673	0,897	0,794	F	4,58	
9.	Фосфатемія, мМ/л	X±m	0,99±0,08	0,80±0,09	0,82±0,08	Λ	0,218
CCF		-32,8	-42,1	-41,0	F	4,18	
10.	Калійемія, мМ/л	X±m	4,12±0,13	4,69±0,30	4,22±0,19	Λ	0,199
CCF		5,53	1,09	1,85	F	3,97	
11.	Коефіцієнт атерогенності Клімова, од.	X±m	3,86±0,29	2,09±0,28	2,85±0,27	Λ	0,185
CCF		56,6	64,3	63,1	F	3,73	
		Constant	-274	-290	-268		

Примітки. 1. X±m - початкові середні значення змінних та їх стандартні похибки.

2. CCF - коефіцієнти класифікаційних функцій.

3. Constant - константи класифікаційних функцій.

4. Λ, F - параметри статистики Wilks' (для всіх змінних p<0,001).

Вагома роль у зумовленні характеру динаміки атерогенності належить параметрам, тісно пов'язаним із функціонуванням останньої: натрій- і калійемії, а також магній- і фосфатемії.

На думку Вавілової Г.А. та ін. (2000), виявлене ними гальмування активності ключових регуляторних транспортних ферментів - Na,K- та Ca-АТФази - у кролів з атеросклерозом, ймовірно, може бути пов'язане із здатністю холестерину впливати на плинність фосфоліпідних мембран, тобто в даному випадку знижувати їх мікров'язкість. Адже відомо про залежність активності мембранних ферментів, наприклад, трансфераз, аденілатциклази, а також і Na,K-АТФази, від фосфоліпідного оточення в мембрані (Parahadjopoulos D., 1974; Васильєва Е.М. и др., 1998). Так, збільшення вмісту холестерину призводить до пригнічення активності мембранних ферментів, внаслідок чого знижується швидкість транспорту іонів і метаболітів. Існує ще один механізм дії на ліпідний компонент мембрани, внаслідок чого може змінюватися активність залежних від ліпідів ферментів: він може здійснюватися завдяки утвореним внаслідок синтезу оксиду азоту вільним радикалам, які прискорюють перетворення перекисів до кінцевих продуктів - Шиффових основ (Del Castillo J. et al., 1985). Останні здатні змінювати ліпідне оточення ферментів у мембрані та, наприклад, у випадку Na,K-АТФази, конкурувати за місця зв'язування з убаїном, що теж спричинює зміни активності ферменту. Гальмування активності Na,K- та Ca-АТФаз може призвести до порушення балансу внутрішньоклітинних іонів  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  та  $\text{Ca}^{2+}$  (Parahadjopoulos D., 1974) відповідно, а  $\text{Na}^+$ -АТФази - до блокування регуляції клітинного об'єму, що неминуче викликає порушення водно-сольового гомеостазу клітини і навіть, у деяких випадках, пригнічення синтезу білка та функціонування цілого ряду інших важливих внутрішньоклітинних ферментів.

Серед предикторів динаміки атерогенності виявились також величина діастолічного тиску після дозованого фізичного навантаження та гендерний індекс групи, тобто співвідношення між статями (чоловік - 1 бал, жінка - 2 бали).

Точність прогнозу сприятливих змін складає 90% (2 помилки на 20 осіб), несприятливих змін - 80% (3 помилки на 15 осіб), відсутності змін - 77,8% (2 помилки на 9 осіб). Прогностична інформація міститься у двох дискримінантних функціях (радикалах): у I - 72,8% дискримінантних можливостей, у II - 17,2%. Коефіцієнт канонічної кореляції ( $r^*$ ), як міра залежності між дискримінантною функцією і групами, складає в першому випадку 0,82 (Wilks'  $\Lambda=0,185$ ;  $\chi^2=60,8$ ;  $p<10^{-4}$ ), в другому - 0,66 (Wilks'  $\Lambda=0,566$ ;  $\chi^2=20,5$ ;  $p=0,025$ ). Іншими словами, доля дисперсії ( $\eta^2=r^{*2}$ ), яка пояснюється розподілом на групи, для I канонічної функції складає 0,673, для II - 0,434.

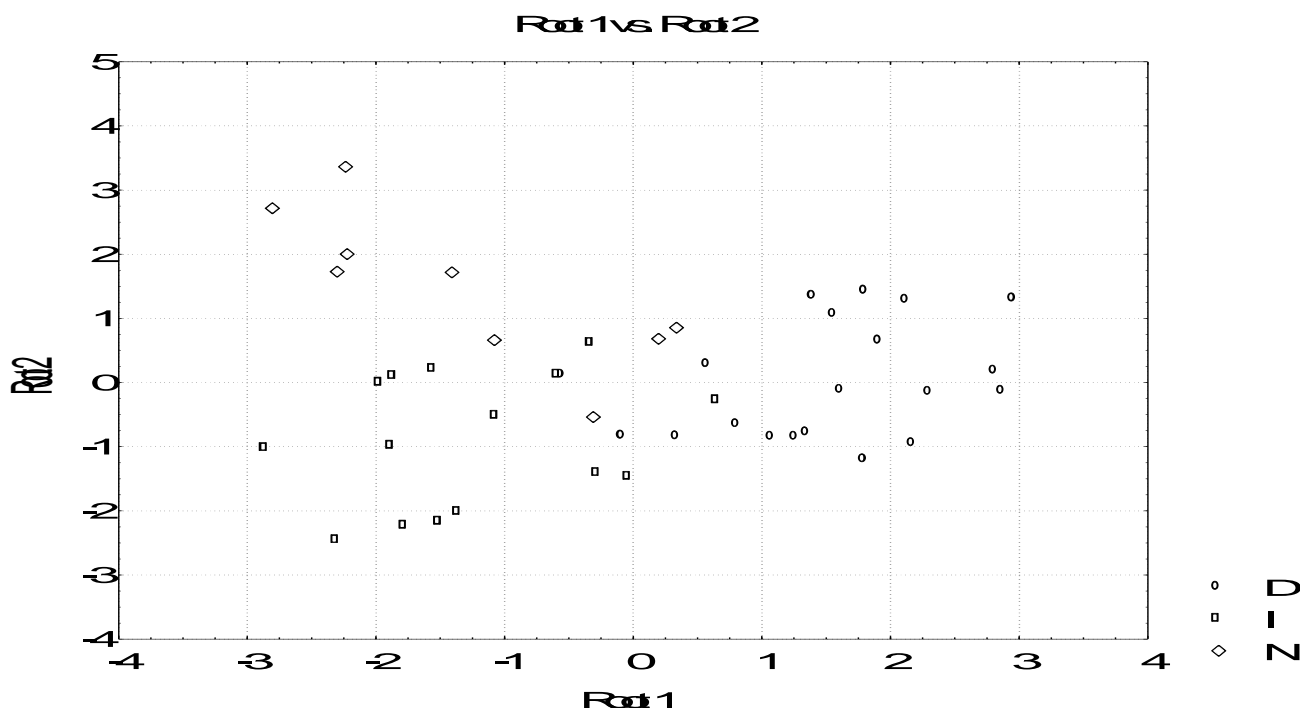


Рис. 5.29. Діаграма розсіювання канонікальних значень двох радикалів кластерів сприятливих (D), несприятливих (I) змін атерогенності та їх відсутності (N)

I канонічна функція корелює із коефіцієнтами атерогенності, причому тісніше з нормованим ( $r=0,50$ ), ніж із актуальним ( $r=0,41$ ), а також з рівнем холестерину в складі  $\alpha$ -ліпопротеїдів ( $r=$

0,34); II функція - знову із рівнем холестерину в складі  $\alpha$ -ліпопротеїдів, але протилежним чином ( $r=0,54$ ), реакцією діастолічного тиску на навантаження ( $r=-0,37$ ), магнійемією ( $r=0,35$ ), натрійемією ( $r=0,34$ ) та активністю Na,K-АТФази ( $r=0,28$ ).

Потужність дискримінації (за критерієм Wilks'  $\Lambda$ ) складає 0,07; значення F-статистики, зв'язаної з Wilks'  $\Lambda$ : approx.  $F(22,6)=7,82$ ;  $p<10^{-4}$ . Квадрати віддалей Mahalanobis між кластерами склали: поліпшення - погіршення – 10,3 ( $F=5,72$ ;  $p<10^{-4}$ ); поліпшення - без змін – 14,3 ( $F=5,52$ ;  $p<10^{-4}$ ) і погіршення - без змін – 6,5 ( $F=2,28$ ;  $p=0,035$ ).

Як видно на рис. 5.29, сприятливі зміни атерогенності (D) наступають у пацієнтів із початковими позитивними чи близькими до 0 значеннями першого радикалу і не визначаються станом другого радикалу. Натомість провісником несприятливих змін (I) є негативні значення першого радикалу, знову ж за індетермінізму другого. Відсутність суттєвих змін атерогенності (N) спостерігається у тих пацієнтів, у котрих від'ємні величини першого радикалу поєднуються із позитивними - другого.

Отже, стандартна бальнеотерапія на курорті Трускавець чинить поліваріантний вплив на атерогенність плазми крові гастроентерологічних хворих обох статей: окрім сприятливих змін, виявлено випадки несприятливої динаміки, а також її відсутності. Той чи інший характер змін атерогенності піддається надійному прогнозу за низкою початкових параметрів ліпідного і електролітного обмінів, велоергометрії, а також пов'язаний із статтю. Це ставить на порядок денний необхідність у випадках прогнозованих несприятливих чи несуттєвих змін застосовувати додаткові антиатерогенні засоби.

### 5.7. Вплив бальнеотерапії на печінкову гемодинаміку

В даному підрозділі, застосувавши сучасні методи діагностики, а саме ехоконтрасну доплерографію судин печінки і кольорове доплеровське картування, ми зробили спробу оцінити печінкову гемодинаміку при курсовому прийомі води Нафтуся.

Комплексне ультразвукове обстеження судин печінки виконане у 30 пацієнтів із патологією гепато-біліарної системи, які проходили курсове санаторно-курортне лікування в Трускавці. Контрольні дослідження проведені у 30 відпочиваючих без патології травної системи. Дослідження проводили на 2-й, 10-й і 23-24-й день перебування в Трускавці. В базальних умовах і через 30 хвилини після вживання Нафтусі (в теплому вигляді, в дозі 3мл/кг маси) в режимі триплексного ангіосканування визначали основні параметри кровоплину в печінковій артерії і воротній вені:

$V_{vv}$  і  $M_{vv}$  – максимальна і середня лінійні швидкості кровоплину в основному стовбурі воротної вени;

$F_{vv}$  – об'ємна швидкість воротного кровоплину;

$V_{pa}$  – максимальна лінійна швидкість в печінковій артерії;

$F_{pa}$  – об'ємна швидкість кровоплину в печінковій артерії;

RI – резистивний індекс печінкової артерії.

Контрольний датчик розміщувався в основний стовбур воротної вени в ділянці воріт печінки при скануванні через міжребер'я, у вертикально направлену частину печінкової артерії в ділянці, максимально віддаленій від біфуркації черевного стовбура. Швидкісні показники враховувались у випадку оптимальної корекції кута інсонації (не більше 60°). Якісні показники кровоплину (його наявність і направленість) оцінювались в режимі кольорового доплеровського картування. Крім того, на ехограмах визначали наступні параметри печінки: топографічні (скелетотопія, голотопія, синтопія), об'ємні (форма, контури, розміри, кут нижнього краю, об'єм), структурні (ехогенність, звукопровідність, стан капсули, паренхіми, печінкових і воротних вен, внутріпечінкових жовчевих протоків).

В дні проведення ультразвукових обстежень визначали біохімічні показники крові: білірубін, холестерин,  $\beta$ -ліпопротеїди, тимолову пробу, трансамінази (АсТ і АлТ), глютамілтранспептидазу (ГГТП) і лужну фосфатазу, білки крові.

Пацієнти були розділені на 3 нозологічні групи: з персистуючими гепатитами (група А), з гепатозами (група В) і хронічними холециститами (група С) по 10 чоловік в кожній. Достовірні зміни лабораторних показників стану печінки, які б характеризували запальний і некротичний процеси та гепато-целюлярну недостатність, ні в одного із хворих не були виявлені.

На ехограмах, отриманих при динамічному спостереженні, були отримані наступні результати: ехогенність і звукопровідність паренхіми, змінена в групах А і В і нормальна в групі С - залишались незмінними; судинний малюнок печінки у пацієнтів групи А і В був більш чіткий в порівнянні з контрольною групою і групою С і залишався на протязі динамічного спостереження без змін.

Щодо розмірів печінки, то при курсовому прийомі БАВН у пацієнтів з хронічними персистуючими гепатитами (гр.А) і гепатозами (гр.В) висота печінки по правій серединно-ключичній лінії практично нормалізувалась, а в групі С і контрольній групі при нормальних вихідних розмірах – мала тенденцію до зниження.

Кількісні показники гемодинаміки системи воротної вени і печінкової артерії представлені в табл. 5.38.

Аналіз отриманих даних дав наступні результати. Зворотнього кровотоку в системі воротної вени не було виявлено ні в одного пацієнта. Лінійні швидкості воротного кровоплину і кровотоку в печінковій артерії були в межах норми.

Таблиця 5.38

## Печінкова гемодинаміка при первинному обстеженні

Група	V <sub>vv</sub> , см/с	M <sub>vv</sub> , см/с	F <sub>vv</sub> , л/хв	V <sub>pa</sub> , см/с	F <sub>pa</sub> , л/хв	RI <sub>pa</sub>
контрольна	19,2 ± 2,7	16,9 ± 2,1	0,59 ± 0,1	63,1 ± 13,9	0,1 ± 0,08	0,71 ± 0,08
А	15,8 ± 1,1	14,9 ± 1,2	0,56 ± 0,2	67,5 ± 12,2	0,27 ± 0,04	0,72 ± 0,05
В	16,1 ± 2,3	15,5 ± 1,1	0,6 ± 0,1	79,1 ± 16,3	0,41 ± 0,05	0,66 ± 0,04
С	19,7 ± 3,2	17,1 ± 2,0	0,62 ± 0,3	64,1 ± 11,7	0,2 ± 0,07	0,74 ± 0,02

Можна помітити тенденцію до зниження воротного кровоплину у групі А і В (V<sub>vv</sub> 15,8 і 16,1 см/с відповідно), для M<sub>vv</sub> 14,9 і 15,5 см/с (в порівнянні із контрольною групою). Печінковий артеріальний кровоплин теж мав свої незначні особливості: у пацієнтів із персистуючими гепатитами і, особливо, з алкогольними гепатозами відмічалась незначна артеріалізація кровотоку: V<sub>pa</sub> – 79,1 ± 16,3 см/с (p < 0,01), F<sub>pa</sub> – 0,41 ± 0,05 л/хв (p < 0,001 – в порівнянні із контрольною групою). RI був дещо знижений - до 0,66 ± 0,04 (p < 0,005) у групі В, хоча не виходив за межі норми.

Після курсового прийому БАВН були виявлені 2 типи гемодинамічних реакцій: I - вазоконстрикторний і II - вазодилітаторний. При вазокон-стрикторному типі, характерному для групи С із хронічними холециститами, має місце незначне зниження печінкового кровотоку і незначне підвищення RI, причому впродовж курсового прийому Нафтусі ефект реакції посилювався (табл.5.39).

Механізм вазоконстрикції має, на нашу думку, як нейрогенну, так і гормонально-гуморальну природу. При I типі реакції вживання Нафтусі як подразника рефлекторно підвищує симпатичний і знижує вагусний тонус, що викликає позитивний інотропний ефект та констрикцію судин, насамперед артеріол та вен соматичного і вісцерального басейнів. Внутріпечінкове збільшення опору може бути обумовлене динамічним спазмом ендотеліальних клітин синусоїдів і клітин Іго, які містять скоротливі білки. Додатковими чинниками вазоконстрикції є рефлекторне, через альфа-адренорецептори симпатичних нервів, зниження вмісту в плазмі глюкагону, а також підвищення вмісту іонів кальцію, зумовлене підвищенням вивільнення паратирину, яке опосередковане теж адренергічним механізмом.

Таблиця 5.39

## Печінкова гемодинаміка після прийому БАВН

Група	V <sub>vv</sub> , см/с	M <sub>vv</sub> , см/с	F <sub>vv</sub> , см/с	V <sub>pa</sub> , см/с	F <sub>pa</sub> , л/хв	RI <sub>pa</sub>
Контр. ч/з 10 днів	18,9 ± 1,8	16,2 ± 2,3	0,64 ± 0,1	63,3 ± 12,5	0,16 ± 0,05	0,72 ± 0,06
Кінець лікування	19,2 ± 1,3	16,6 ± 2,0	0,65 ± 0,2	63,9 ± 10,7	0,18 ± 0,03	0,72 ± 0,04
А ч/з 10 днів	16,1 ± 1,2	15,2 ± 1,3	0,59 ± 0,3	66,5 ± 10,2	0,24 ± 0,03	0,7 ± 0,02
Кінець лікування	16,9 ± 1,8	15,6 ± 1,1	0,6 ± 0,3	64,7 ± 10,4	0,25 ± 0,01	0,69 ± 0,02
В ч/з 10 днів	16,6 ± 1,5	15,8 ± 0,9	0,62 ± 0,2	74,2 ± 9,5	0,31 ± 0,02	0,66 ± 0,05
Кінець лікування	17,8 ± 1,3	16,1 ± 1,1	0,64 ± 0,6	67,3 ± 8,4	0,32 ± 0,03	0,65 ± 0,04
С ч/з 10 днів	18,8 ± 2,1	16,4 ± 1,7	0,61 ± 0,2	63,9 ± 10,3	0,19 ± 0,08	0,75 ± 0,04
Кінець лікування	18,2 ± 1,7	16,1 ± 1,5	0,59 ± 0,1	64,9 ± 9,1	0,18 ± 0,05	0,76 ± 0,05

II тип реакції - вазодилітаторний - характеризувався збільшенням печінкового кровотоку і незначним зменшенням RI. Такі зміни на курсовий прийом Нафтусі, на нашу думку, зумовлені зниженням тону артеріол і артерій дрібного та середнього калібрів внаслідок



розслаблення міофібро-бластів судин в результаті як ослаблення  $\alpha$ -адренергічних вазоконстрикторних впливів, так і посилення вазодилататорного впливу глюкагону, як панкреатичного, через активацію ваго-інсулярної системи, так і ентерального, джерелом якого є ендокриноцити ГЕПЕС, підлеглі дії БАВН.

II тип реакції був характерний для пацієнтів із хронічними гепатитами і гепатозами, I тип реакції - для пацієнтів із хронічними холециститами. Оскільки покращення воротного кровотоку позитивно впливає на детоксикаційну функцію печінки, то така реакція печінкової гемодинаміки може бути одним із механізмів нормалізуючого впливу Нафтусі на функціональний стан гепатоцитів. Покращення біохімічних показників у хворих із гепатозами і гепатитами при наявності відхилень від норми і стабільно нормальні дані у пацієнтів з холециститами ще раз дають нам можливість констатувати амбівалентно-еквілібраторний характер дії БАВН на організм людини.

#### 5.8. Вплив бальнеотерапії на ниркову гемодинаміку

При вивченні впливу бальнеотерапії на кровоплин в нирках проводили дуплексне доплерівське дослідження (ДДС) ренальної гемодинаміки і доплерографію (ДГ) ниркових артерій проводили на сонографі "Toshiba-140A8" на початку лікування, на 7-й день перебування в Трускавці і перед від'їздом (22-23-й день) після проведеного курсу лікування. Враховували по ехограмах розміри нирок, контури нирок, дилатацію чашково-мискової системи (ЧМС), порушення кортико-медулярного диференціювання (КМД), зміну ехогенності структури. При ДДС визначали судинний малюнок нирок; при ДГ - максимальний систолічний кровоплин ( $V_{max}$ ) і мінімальний діастолічний кровоплин ( $V_{min}$ ), а також резистивний (RI) і пульсовий (PI) індекси обох нирок (рис. 5.30).

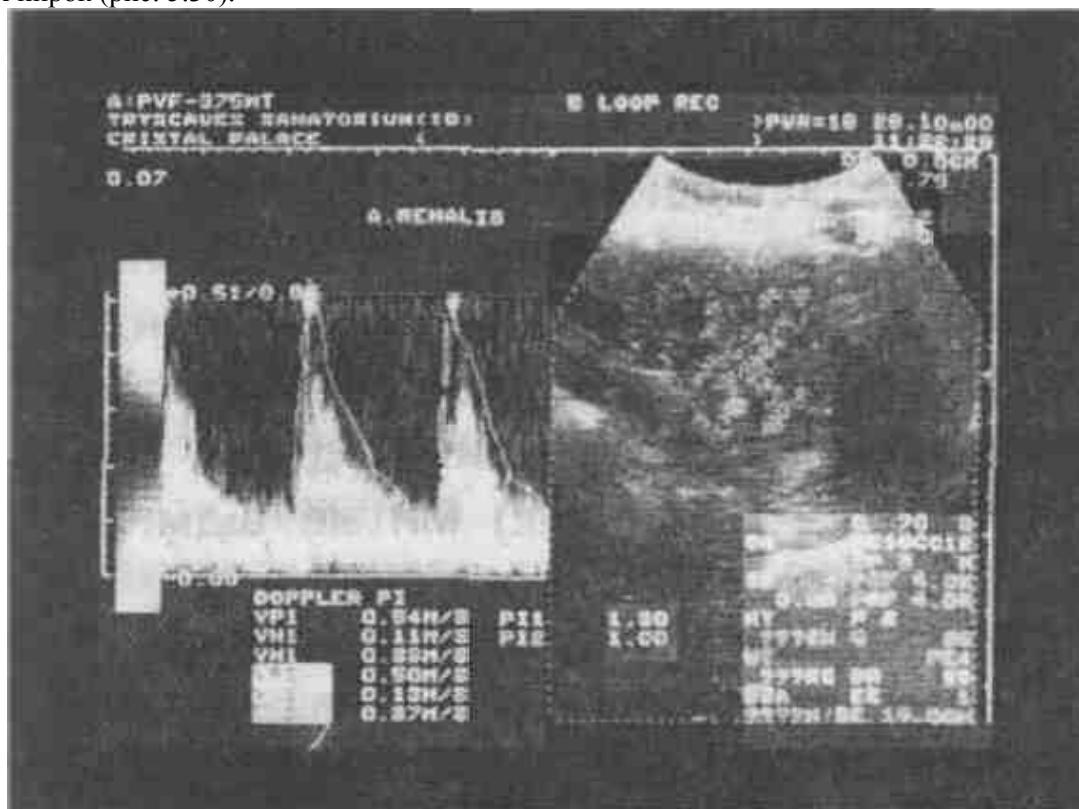


Рис. 5.30. Зразок доплерографії ниркової артерії

Обстеження проводили натще, зранку і через 30 хв після прийому Нафтусі (3 мл/кг). В день проведення ультразвукової діагностики у пацієнтів проводили дослідження загальних аналізів крові і сечі, креатиніну і сечовини крові, проби по Зимницькому.

Дослідження проведено у вигляді клінічного експерименту, в якому брало участь 40 осіб із хронічним пілонефритом і контрольна група з 35 чоловік без захворювання сечовидільної системи. На основі даних ехографічного дослідження були виділені 3 групи нирок:

I тип - ехографічно не змінені;

II тип - з ехографічною картиною хронічного пілонефриту;

III тип - з початковими явищами нефросклерозу.

**Група ехографічно нормальних нирок.** При дослідженні в В-режимі, ДДС і ДГ патологія не визначалась. Комплексне клініко-лабораторне дослідження патологічних змін не виявило. Тому ці пацієнти були розцінені як здорові і вони ввійшли в контрольну групу в наших дослідженнях.

**Група з ехографічною картиною хронічного пієлонефрита.** Такі нирки зустрічались у більшості пацієнтів (33чол.), які брали участь в наших дослідженнях.

На екскреторній урограмі у 21 хворого визначалась деформація чашечок, у 23 - помірна пієлоектазія. При дослідженні в В-режимі визначались помірно виражені дифузні зміни на фоні зниженої чіткості КМД, часто - ехографічні ознаки згустків солей, слизу в проекції ЧМС. Контури нирок були збережені, чіткі, рівні. Більше як у половини випадків ( 56%) візуалізувалась нерізка виражена дилатація ниркової миски до 21-23 мм, без витончення паренхіми. При ДДС інтраренальний судинний малюнок був збережений, кортикальний кровоплин визначався у всіх відділах паренхіми, гіпо- і аваскулярних зон в паренхімі нирки знайдено не було. Швидкісні показники ренального кровоплину зберігались в межах норми, резистивні були в межах норми або незначно підвищені ( критерій достовірності різниці величин 1 - на межі 95%), але не виходили за межі норми.

**Група з початковими явищами нефросклерозу.** В більшості випадків (у 5 осіб із 7) ехографічні зміни були помірно виражені, але при цьому в В-режимі спостерігались нерівність, нечіткість контура нирки (чого не було виявлено при звичайному хронічному пієлонефриті). В усіх випадках візуалізувались дрібні, неправильні втягнення контура, розподілені або по всьому периметру, або тільки в якомусь фрагменті нирки. Контур нирки при цьому деформувався. Крім того, в цій групі спостерігались:

- зменшення поразеної нирки в розмірах в порівнянні з контрлатеральною . більше як на 2 см;
- нечіткість або відсутність КМД, виражені дифузні зміни паренхіми нирки з помірним підвищенням її ехогенності;
- фрагментарне витончення паренхіми нирки з ділянками компенсаторного потовщення інших ділянок або без них.

При ДДС визначалось незначне збіднення інтраренального судинного малюнку, найбільш виражене в місцях деформації і втягнень контуру нирки. В збережених ділянках паренхіми судинний малюнок простежувався чітко до кортикального шару включно. При ДГ мала місце тенденція до підвищення резистивних характеристик артеріального кровоплину, але за межі норми не виходила. Що стосується швидкісних показників ниркової гемодинаміки, то в даній групі лінійний кровоплин, як систолічний, так і діастолічний мав чітку тенденцію до зниження.

У всіх хворих, які брали участь в нашому дослідженні, в анамнезі відмічались епізоди лейкоцитурії і бактерійурії. Тому в процесі курсового прийому Нафтусі тричі проводились наступні біохімічні тести: загальний аналіз сечі, проба по Зимницькому, дослідження сечовинні креатиніну в біохімічному аналізі крові, загальний аналіз крові.

Результати аналізу даних динамічного ДДС і ДГ нирок протягом курсового прийому Нафтусі дозволили нам виділити 3 типи реакції кровоплину нирок, які ми умовно назвали вираженим, слабовираженим і парадоксальним.

При I типі реакції (рис.5.31) систолічна і діастолічна швидкості кровотоку зростали, зберігаючись в межах норми. Резистивний індекс помірно знижувався (рис.5.32).

У даної групи хворих (21чол.) ми відмічали значне клінічне покращення самопочуття і нормалізацію лабораторних і біохімічних показників крові і сечі, при динамічному УЗД - достовірне зменшення окремих чашечок до нормальних величин, зменшувалась кількість мікролітів і слизу в ЧМС. Курсове питне лікування у них пройшло з найкращим клінічним ефектом.

При II типі реакції швидкісні і резистивні показники практично не змінювались, водночас залишаючись в нормальних межах. У даної групи хворих (12 чол.) було незначне покращення самопочуття, зменшилась лейкоцитурія і бактерійурія, але повної нормалізації лабораторних показників не спостерігалось. При динамічному УЗД структурних змін виявлено не було.

Рис. 5.31. I-й тип реакції на курсовий прийом Нафтусі (виражений). Динаміка систолічної і діастолічної швидкості кровоплину

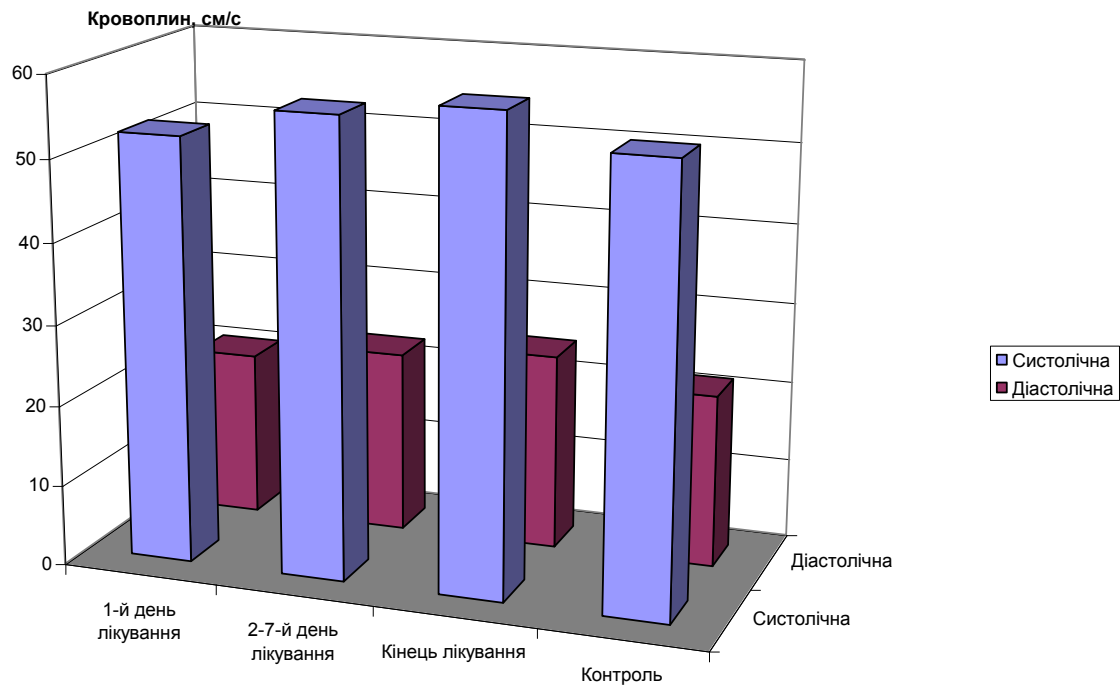


Рис. 5.32. Динаміка змін резистивного індекса при курсовому прийомі Нафтусі

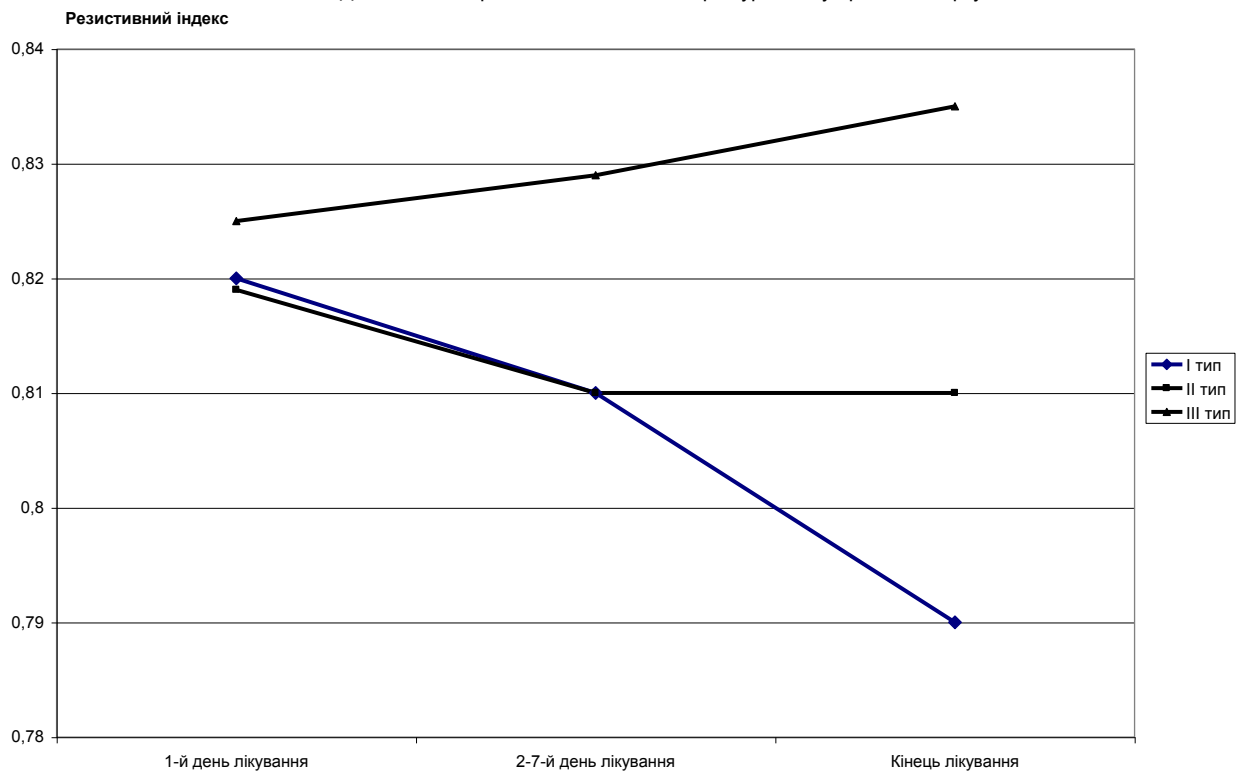
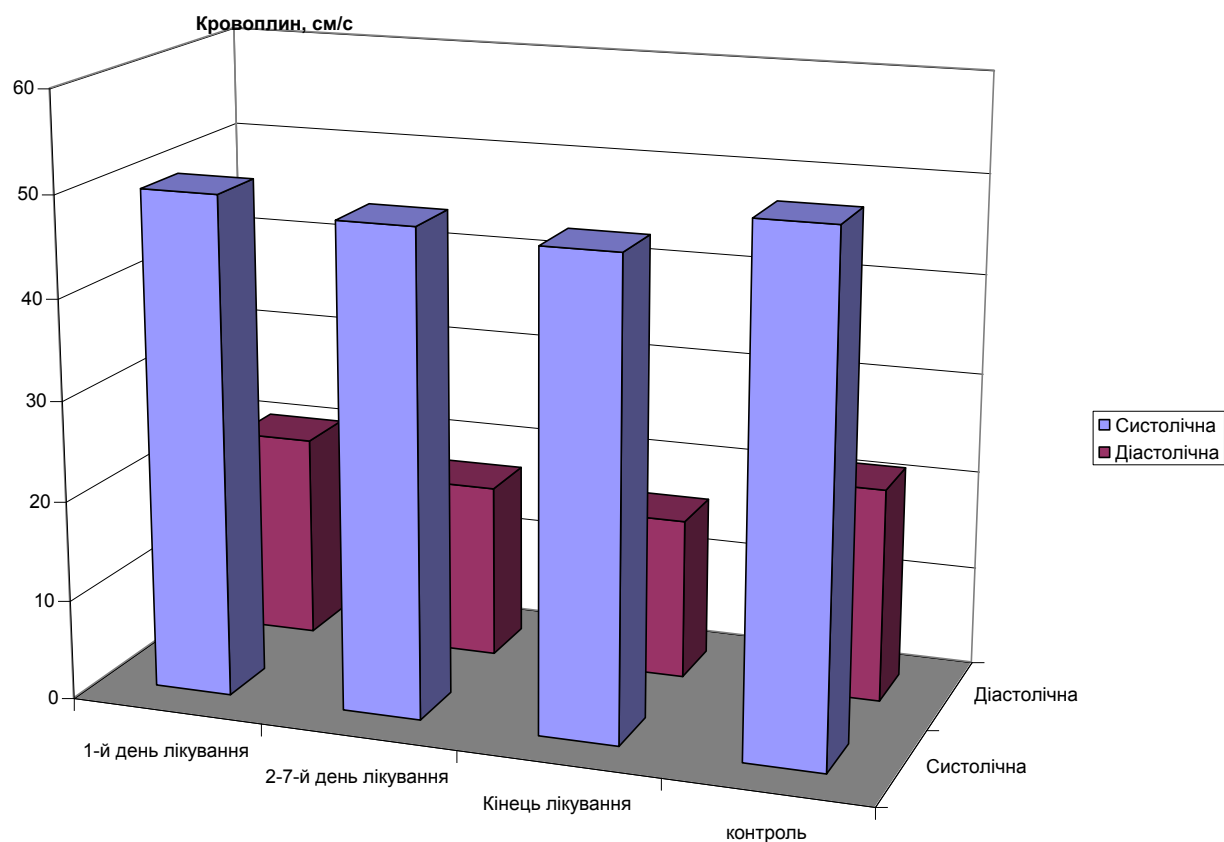


Рис. 5.33. III-й тип реакції на курсовий прийом Нафтусі



При III типі реакції швидкісні характеристики ниркового кровотоку мали тенденцію до зниження (рис. 5.33), причому ми спостерігали більш виражену зміну діастолічної швидкості. Отримані результати по лінійних швидкостях ниркового кровоплину супроводжувались незначним зростанням RI (рис. 5.32). Виявлене підвищення RI, мабуть, було пов'язане з підвищенням периферичного опору артеріального кровоплину за рахунок інфільтративних змін паренхіми нирок, в тому числі судинної стінки і периваскулярних тканин. У даної групи хворих (7 чоловік) ми не відмічали позитивного клінічного ефекту від курсового прийому Нафтусі: самопочуття пацієнтів не покращилось, залишалась лейкоцитурія, транзиторна незначна протеїнурія, помірний лейкоцитоз в загальному аналізі крові. У 3 хворих довелося додатково коректувати артеріальний тиск на всьому протязі санаторно-курортного лікування.

Співставивши отримані дані по динамічному УЗД нирок, ДГ і лабораторних даних, можна відмітити кореляційний зв'язок між реакціями ниркового кровоплину на курсовий прийом Нафтусі і клінічним ефектом. При підвищенні швидкісних характеристик і зниженні RI у пацієнтів з I типом реакції ми отримали виражений позитивний клінічний ефект із покращенням УЗД-структури нирок і нормалізацією лабораторних даних. При відсутності реакції ниркового кровоплину на бальнеотерапію не відмічалось і значного клінічного покращення. Що стосується отриманих результатів по III типу, а в цю групу ввійшли виключно хворі з початковим нефросклерозом, то відсутність клінічного ефекту, мабуть, можна пояснити погіршенням мікроциркуляції на фоні зниження швидкісних характеристик кровоплину і зростання резистивного індексу. В нашому дослідженні хоч і було незначне підвищення RI, але показники знаходились на верхній межі норми. Можна думати, що значне підвищення резистивного індексу є прогностично несприятливим і, мабуть, свідчить про виснаження компенсаторних механізмів. У таких хворих погіршення функціонального стану нирок потребує, на нашу думку, більш радикальних мір корекції, ніж санаторно-курортне лікування.

Таким чином, отримані при допомозі динамічного УЗД, ДДС і ДГ дані можна використовувати в умовах санаторно-курортного лікування для індивідуального раціонального вибору лікувальної тактики, а також контролю отриманих результатів лікування.

## РОЗДІЛ 6

### ВАРІАНТИ ВПЛИВУ СТАНДАРТНОГО БАЛЬНЕО-ТЕРАПЕВТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ КУОРТУ ТРУСКАВЕЦЬ НА ФІЗИЧНУ ПРАЦЕЗДАТНІСТЬ ТА СИСТЕМИ ЇЇ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ

В поняття "фізична працездатність" різні автори вкладають різний за об'ємом зміст. Нам імпонує підхід Аулика І.В. (1979), котрий позначає цим терміном потенційну здатність людини проявити максимум фізичного зусилля в статичній, динамічній чи змішаній роботі, що залежить від морфо-функціонального стану різних систем організму та стану здоров'я в цілому. У вужчому смислі автор розуміє фізичну працездатність як функціональний стан кардіо-респіраторної системи.

За визначенням Белоцерковського З.Б. (1986), загальна фізична працездатність - це здатність людини до виконання достатньо інтенсивної зовнішньої механічної роботи впродовж тривалого часу без зниження її ефективності. Вона є інтегральним показником, який детермінований сукупністю властивостей організму, передовсім продуктивністю апарату кровообігу та дихання, об'ємом і складом циркулюючої крові, можливостями цих систем організму забезпечувати працюючі органи і тканини киснем. Про рівень фізичної працездатності можна судити за даними спеціальних навантажувальних тестів. Як наголошують Амосов Н.М. и Бендет Я.А. (1989), результати обстеження, проведеного в стані спокою, не повністю відображають функціональний стан і резервні можливості організму, позаяк патологія органу чи його функціональна недостатність більше проявляються за умов навантаження, ніж в спокої, коли вимоги до нього мінімальні. Це твердження справедливе, в принципі, стосовно любого органу, а насосної функції серця - й поготів. Більше того, недостатні резервні можливості серця можуть проявитися лише під час такої роботи, яка за інтенсивністю перевищує звичні навантаження. А тому оцінка функціонального стану серцево-судинної системи неможлива без застосування навантажувальних тестів.

Завданнями навантажувальних тестів є: визначення працездатності та придатності до занять спортом; детальна оцінка функціонального стану і резервів кардіо-респіраторної системи; визначення ймовірності розвитку серцево-судинних захворювань, передовсім виявлення доклінічних форм коронарної недостатності, а також прогнозування перебігу цих захворювань; визначення ефективності і розробка оптимальних профілактичних, терапевтичних, хірургічних і реабілітаційних заходів у кардіологічних хворих; оцінка функціонального стану і ефективності фізичної реабілітації осіб, котрі виздоровлюють після любых хронічних захворювань.

Як бачимо, три із п'яти можливих завдань якраз необхідно розв'язати в нашому дослідженні.

Результати функціональних проб залежать не лише від стану серця і судин, але і від стану нейрорегуляторних механізмів. Збільшення ЧСС під час м'язевої роботи настає головним чином внаслідок посилення симпатичних впливів на серце, а також, в певній мірі, - зниження парасимпатичних (Коц Я.М., 1982).

З-поміж розроблених тестів на відновлення та зусилля ми зупинилися на субмаксимальному велоергометричному тесті (для дослідження застосовували велоергометр "ТУНТУРІ" (Фінляндія), на його щадному варіанті "пробі PWC з врахуванням віку обстежуваних" (Белоцерковский З.Б., 1986). Автор рекомендує під час першого навантаження тривалістю 5 хв задавати для осіб, котрі не займаються фізичною працею чи з передбачуваною низькою фізичною працездатністю, роботу потужністю 0,5 Вт/кг при частоті педалювання 60-75 об/хв. При першому навантаженні частоту серцевих скорочень визначають аускультативно впродовж останніх 30 сек роботи. Перед другим навантаженням - трихвилинний відпочинок, впродовж якого ЧСС, як правило, відновлюється до початкового чи близького до нього рівня. Потужність другого навантаження автор рекомендує підібрати такою, щоби ЧСС під кінець його була близькою до вирахованою за формулою:  $ЧСС = (220 - \text{вік}) * 0,87$ ,

виходячи з того, що при цьому вона вкладається в зону оптимального для даного віку функціонування апарату кровообігу. Для віку 20-29 років - це 170 уд/хв, 30-39 - 161, 40-49 - 152, 50-59 - 143 уд/хв. Амосов Н.М. и Бендет Я.Л. (1989) наводять дещо нижчі показники, відповідно 170,160,150 і 140. Подібні рекомендації дають Голикова Т.М. и др. (1979): потужність першого навантаження - 0,5-1 Вт/кг, другого - 1-1,5 - 2 Вт/кг впродовж 5 хв, при цьому різниця між ЧСС не повинна бути меншою, ніж 40 уд/хв. Вже згадувані Амосов Н.М. и Бендет Я.Л. (1989) вважають необхідним після кожного навантаження вимірювати артеріальний тиск. Оцінку фізичної працездатності зазвичай виражають у вигляді PWC<sub>170</sub> або PWC<sub>150</sub>, обчисленої за формулою

Карпмана В.Л. (1982). Є й інший варіант - у вигляді ватт-пульсу, тобто потужності у Вт на одне серцеве скорочення (Амосов Н.М., Бендет Я.Л., 1989).

Відомо, що в практиці лікарського контролю використовуються 1-2-3-моментні функціональні проби з врахуванням реакцій ЧСС та АТ і виділенням нормо-, гіпер-, гіпо- та дистонічного їх типів, але без чіткої кількісної оцінки (Куколевский Г.М., 1975). В цьому плані вигідно відрізняється індекс ефективності роботи серця (ІЕРС) Artesar (цит. за: Белоконь Н.А., Кубергер М.Б., 1987):

$$\text{ІЕРС} = W/F \cdot P_s \cdot S, \text{ де}$$

W- потужність навантаження;

F- частота серцевих скорочень;

$P_s$ - систолічний тиск;

S- площа тіла.

З огляду на це, нами запроновано вираховувати індекси тахікардійної (мВт/кг\*удар) і тахікардійно-гіпертензивної (мкВт/кг\*удар\*мм рт.ст.) реакцій, відповідно ІТКР і ІТСНТР:

$$\text{ІТКР} = W/F,$$

$$\text{ІТСНТР} = W/F \cdot P_s.$$

Окрім того, вираховували класичні величини індексу напруження Оріє ("подвійного добутку"):

$$\text{ІН} = P_s \cdot F / 100$$

та індексу Кердо:

$$\text{ІК} = (F/P_d - 1) \cdot 100.$$

У школярів рівень фізичної працездатності визначали методом східцевої проби в модифікації Душаніна С.А. та ін. (1982), яка полягає у ритмічному підйомі на сходинку (висота 37 см) і опусканні з неї 90 разів впродовж 3 хв. При цьому враховується як пульсова реакція на навантаження (потужність якого складає 2,412 Вт/кг), так і швидкість відновлення. Індекс працездатності (ІП) автори пропонують обчислювати за формулою:

$$\text{ІП} = (P_1 + P_2 + P_3 - 200) / 10, \text{ де}$$

$P_1$  – пульс за 1 хв в положенні сидячи після 5 хв відпочинку;

$P_2$  – пульс за перші 10 сек після навантаження, помножений на 6;

$P_3$  – пульс за перші 10 сек другої хвилини відновлення, помножений на 6.

Дана формула не враховує фактичного часу (t), затраченого на 90 сходжень, тому Попович І.Л. (1996) запропонував свій варіант індексу (ІПП):

$$\text{ІПП} = 180 \cdot 100 / (P_1 + P_2 + P_3 - 200) \cdot t$$

Разом з тим, ми обчислювали класичні індекси  $PWC_{170}$  та  $VO_2 \text{ max}$  (Аулик І.В., 1979; Белоцерковский З.Б., 1986).

З огляду на детермінованість рівня фізичної працездатності статтю та віком, отримані показники слід співвідносити з належними.

Додатково ставили тест "сидячи-стоячи" Тесленка (цит. за: Друзь В.А., 1980) та коректурний тест Анфімова.

Про стан систем транспорту кисню судили за даними проб Штанге, Генча,  $O_2$ -ємністю крові, яку обчислювали за вмістом в крові гемоглобіну та її загальним об'ємом, визначуваним методом розведення синьки Еванса.

Хворі контрольної групи отримували стандартний бальнеотерапевтичний комплекс, згідно з наявними методичними рекомендаціями (Алексеев А.И. и др., 1994; Яцюк В.М. та ін., 1998), основу якого складало пиття води Нафтуса по 3-3,5 мл/кг на прийом тричі на день; 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, 8 процедур; аплікації озокериту на ділянку поразення (t° - 45° С, тривалістю 20-30 хв) через день, 8 процедур; дієтичне харчування; лікувальна фізкультура (РД-2).

Дорослим хворим основної групи додатково призначали терренкур, взявши за основу програму №1 Амосова Н.М. и Бендета Я.А. (1989). Ходьба після попереднього детального інструктажу, здійснювалася в курортному парку. В зв'язку з обмеженістю терміну лікування і задовільним фізичним станом пацієнтів програма була дещо змодифікована в бік інтенсифікації: час проходження 100 м - 50 сек, пройдена віддаль - 5-7 км. Повторне тестування проводили через 15-16 днів.

Школярі контрольної групи теж отримували стандартний бальнеотерапевтичний комплекс, а в основній групі призначали додатково дозований біг за програмою, розробленою згідно з рекомендаціями Ильницького В.И. (1978). Програма тренування включала: двічі на тиждень – безперервний біг зі швидкістю близько 40% від максимальної (визначеною на відрізу 200-400 м)

впродовж 15 хв для 10-12-річних і 30 хв – для 13-17-річних, ще двічі на тиждень – біг підтюпцем (відповідно 8 і 15 хв), далі – інтервальний біг по 50 м зі швидкістю близько 50% від максимальної (визначеної на відрізьку 30 м) через 1,5 чи 2,5 хв кратністю 6 чи 11 разів відповідно для 10-12 і 13-17 річних. Повторне тестування проводили через 3 тижні.

### 6.1. Варіанти актоетропних ефектів

Актоетропні ефекти були ретроспективно розділені на три групи: сприятливі (зміни > +5%), несуттєві (зміни в межах  $\pm 5\%$ ) і несприятливі (зміни < -5%).

В якості базового показника, який відображує вплив бальнеотерапії на фізичну працездатність, тобто актоетропний ефект бальнеотерапевтичного комплексу, нами використано індекс тахікардійно-гіпертензивної реакції на друге навантаження велоергометричного тесту (ІТСНТР-2). Про коректність саме такого методологічного підходу свідчать отримані паралельно із нами результати порівняльного дослідження Попик Г.С. и др. (2002) впливу гідролазеротерапії на адаптацію до фізичних навантажень у підлітків, хворих на нейроциркуляторну дистонію. Якщо судити за  $PWC_{170}$ , то величина останньої у підлітків із гіпотензивним типом НЦД зростає на 38,9% - від 106,8% рівня здорових до 148,3%; у випадках гіпертензивного типу НЦД суттєвих змін не спостерігається: 98,7% і 92,8% норми на початку і наприкінці лікування; у підлітків із кардіальним типом НЦД формально слід би констатувати погіршення початково високої фізичної працездатності на 19,6% - від 146,6% норми до 117,8%. Якщо ж обчислити, використавши приведені авторами цифри, ІТСНТР-2, то можна прийти до дещо інших висновків про ефективність лікування. Зокрема, в першій групі приріст складає 8,9% (від 96,4% до 104,9% рівня норми), в другій – 9,2% (від 80,4% до 87,8%), в третій – 7,4% (від 85,7% до 92,0%). Наші висновки, на наш погляд, реальніше відображують клінічну динаміку і ефективність відновлення фізичної працездатності, що, своєю чергою, зумовлено використанням більш адекватного показника останньої.

Таблиця 6.1

Варіанти ефектів стандартного бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець на параметри двоступеневої велоергометрії дорослих пацієнтів

Група (n)	Сприятливі (20)			Несуттєві (11)			Несприятливі (11)		
	П	К	$\Delta\%$	П	К	$\Delta\%$	П	К	$\Delta\%$
ІТСНТР-2, мкВт/кг*удар*ммHg	73,7 $\pm 3,1$	85,8 $\pm 3,9$	+16,6 $\pm 2,4\#$	71,7 $\pm 3,4$	72,6 $\pm 3,4$	+1,2 $\pm 0,8$	93,9 $\pm 6,2$	84,7 $\pm 6,0$	-10,0 $\pm 1,0\#$
ІТКР-2, мВт/кг*удар	11,4 $\pm 0,3$	11,8 $\pm 0,4$	+4,3 $\pm 2,7$	10,4 $\pm 0,3$	10,2 $\pm 0,4$	-2,2 $\pm 2,2$	12,4 $\pm 0,4$	11,7 $\pm 0,5$	-5,2 $\pm 2,3\#$
ІТСНТР-1, мкВт/кг*удар*ммHg	37,4 $\pm 1,9$	42,0 $\pm 2,2$	+13,4 $\pm 3,4\#$	39,4 $\pm 2,2$	38,6 $\pm 2,4$	-1,6 $\pm 4,3$	48,1 $\pm 1,6$	44,2 $\pm 2,1$	-7,0 $\pm 5,2$
ІТКР-1, мкВт/кг*удар	5,15 $\pm 0,2$	5,3 $\pm 0,2$	+3,2 $\pm 2,7$	5,05 $\pm 0,1$	4,9 $\pm 0,2$	-3,6 $\pm 2,7$	5,8 $\pm 0,2$	5,4 $\pm 0,2$	-6,4 $\pm 4,3$
$PWC_{150}$ , Вт	184 $\pm 16$	192 $\pm 13$	+9,9 $\pm 5,0$	146 $\pm 16$	134 $\pm 10$	-4,1 $\pm 5,6$	210 $\pm 28$	184 $\pm 28$	-11,3 $\pm 5,1\#$
$PWC_{150}$ , Вт/кг	2,32 $\pm 0,18$	2,45 $\pm 0,14$	+11,0 $\pm$ 5,2 $\#$	1,87 $\pm 0,14$	1,73 $\pm 0,11$	-4,8 $\pm 5,5$	2,82 $\pm 0,32$	2,42 $\pm 0,28$	-11,0 $\pm 5,0\#$
$VO_{2max}$ , л/хв	2,65 $\pm 0,07$	2,73 $\pm 0,06$	+3,4 $\pm 2,3$	2,51 $\pm 0,10$	2,46 $\pm 0,09$	-1,4 $\pm 2,0$	2,83 $\pm 0,10$	2,71 $\pm 0,13$	-4,7 $\pm 2,1\#$
$VO_{2max}$ , мл/хв*кг	34,3 $\pm 1,5$	35,7 $\pm 1,8$	+4,5 $\pm 2,3$	33,1 $\pm 1,7$	32,5 $\pm 2,0$	-2,1 $\pm 2,0$	38,7 $\pm 2,4$	36,7 $\pm 2,0$	-4,4 $\pm 2,1\#$
Оцінка фізичного стану, балів	2,85 $\pm 0,25$	3,20 $\pm 0,22$	+0,35 $\pm 0,13\#$	2,73 $\pm 0,20$	2,64 $\pm 0,24$	-0,09 $\pm 0,09$	3,45 $\pm 0,31$	3,09 $\pm 0,31$	-0,36 $\pm 0,15\#$

Примітки: 1. В кожній графі верхній рядок – X, нижній – m.

2. Показники, вірогідно відмінні від нормальних, позначено \*.

3. Вірогідні різниці (у %) між початковими (П) і кінцевими (К) показниками позначено -#.

4. Для фізичного стану вказана абсолютна різниця.

Як бачимо на табл. 6.1, у 47,6% спостережуваних дорослих пацієнтів ІТСНТР-2 суттєво зростав, пересічно на  $16,6 \pm 2,4\%$ , у 26,2% - зміни не виходили за межі  $\pm 5\%$ , натомість у решти 26,2% величина цього індекса знижувалася в середньому на  $10,0 \pm 1,0\%$ . Аналогічні, в принципі, за скерованістю варіанти змін виявлено стосовно індекса тахікардійної реакції на друге навантаження,  $PWC_{150}$ , оцінки фізичного стану.

При аналізі вкладу окремих параметрів у динаміку ІТСНТР-2 виявлено (табл. 6.2), що приріст останнього зумовлений, передовсім, зменшенням на  $9,5 \pm 1,6\%$  гіпертензивної реакції, причому саме систолічного, але не діастолічного тиску, в той час як в погіршенні ІТСНТР-2 головну роль відіграє збільшення на  $5,1 \pm 2,2\%$  тахікардійної реакції на велоергометричне навантаження.

Таблиця 6.2

Зміни базисних параметрів двоступеневої велоергометрії за різних варіантів актоетропних ефектів курсу бальнеотерапії

	Сприятливі (20)			Несуттєві (11)			Несприятливі (11)		
	П	К	$\Delta\%$	П	К	$\Delta\%$	П	К	$\Delta\%$
Маса тіла, кг	79,3 $\pm 3,1$	78,6 $\pm 3,1$	-0,98 $\pm 0,49$	77,4 $\pm 4,8$	77,8 $\pm 4,7$	+0,70 $\pm 0,49$	76,1 $\pm 5,5$	75,8 $\pm 5,4$	-0,30 $\pm 0,20$
Частота ритму-1, хв <sup>-1</sup>	99 $\pm 3$	98 $\pm 3$	-0,6 $\pm 2,6$	103 $\pm 3$	107 $\pm 4$	+3,7 $\pm 2,9$	94 $\pm 3$	99 $\pm 4$	+5,7 $\pm 5,0$
Систолічний тиск-1, ммНг	138 $\pm 4$	126 $\pm 4$	-8,7 $\pm 2,0\#$	128 $\pm 4$	126 $\pm 4$	-1,3 $\pm 2,1$	121 $\pm 3$	123 $\pm 3$	+0,9 $\pm 2,0$
Частота ритму-2, хв <sup>-1</sup>	130 $\pm 3$	127 $\pm 3$	-2,2 $\pm 2,4$	140 $\pm 4$	142 $\pm 3$	+2,1 $\pm 2,4$	121 $\pm 4$	127 $\pm 4$	+5,1 $\pm 2,2\#$
Систолічний тиск-2, ммНг	159 $\pm 6$	143 $\pm 5$	-9,5 $\pm 1,6\#$	148 $\pm 6$	143 $\pm 5$	-3,0 $\pm 1,8$	134 $\pm 8$	138 $\pm 5$	+4,3 $\pm 4,0$
Діастолічний тиск-2, ммНг	88 $\pm 2$	85 $\pm 2$	-3,1 $\pm 1,7$	86 $\pm 3$	83 $\pm 2$	-3,1 $\pm 2,6$	76 $\pm 3$	78 $\pm 4$	+3,7 $\pm 5,1$
Середньодинамічний тиск-2, ммНг	112 $\pm 3$	104 $\pm 3$	-6,3 $\pm 1,3\#$	107 $\pm 4$	103 $\pm 3$	-3,1 $\pm 2,0$	95 $\pm 4$	98 $\pm 4$	+3,9 $\pm 4,3$
Індекс Оріе-2, од.	208 $\pm 10$	182 $\pm 8$	-11,4 $\pm 2,9\#$	206 $\pm 10$	202 $\pm 8$	-1,4 $\pm 1,7$	166 $\pm 12$	175 $\pm 9$	+8,0 $\pm 4,9$
Індекс Кердо-2, од.	49 $\pm 5$	50 $\pm 4$	+0,9 $\pm 5,1$	64 $\pm 8$	72 $\pm 6$	+8,2 $\pm 7,0$	65 $\pm 8$	67 $\pm 9$	+1,5 $\pm 10,8$

Звертає на себе увагу низька, загалом, інформативність, інших параметрів двоступеневої велоергометрії.

Зразу ж слід зазначити, що у випадках несприятливої динаміки ІТСНТР-2 має місце лише зниження початково високих показників, пересічно від 104% до 94% норми, так що про клінічне погіршення не йдеться.

Перед викладом варіантів актоетропних ефектів у школярів приводимо розроблені нами статеві-вікові нормативи степ-тесту, котрі базуються на результатах обстеження 10 осіб кожної статево-вікової групи (табл. 6.3). Отримані цифри задовільно узгоджуються із даними літератури (Белоконь Н.А., Кубергер М.Б., 1987).

Таблиця 6.3

Статеві-вікові нормативи степ-тесту у школярів

Вік	Дівчата				Хлопці			
	PWC <sub>170</sub>		VO <sub>2</sub> max		PWC <sub>170</sub>		VO <sub>2</sub> max	
	Вт	Вт/кг	мл/хв	мл/хв·кг	Вт	Вт/кг	мл/хв	мл/хв·кг
10	62,9	1,83	1895	55,2	70,4	2,08	1973	58,4
11	71,6	1,915	1986	53,1	81,5	2,26	2088	58,0
12	78,8	1,79	2060	46,7	99,2	2,41	2272	55,15
13	84,3	1,73	2118	43,5	106,3	2,17	2347	48,0
14	93,8	1,83	2216	43,2	124,1	2,42	2532	49,45
15	101,2	1,85	2293	41,9	136,5	2,42	2661	47,2
16	103,0	1,85	2172	39,0	150,5	2,42	2861	46,0
17	104,3	1,85	2030	36,0	161,7	2,42	3006	45,0

І на цей контингент, як видно на табл. 6.4, бальнеотерапія чинить аналогічний спектр актоетропних ефектів: у 46,6% школярів фізична працездатність суттєво зростає, у 21,9% - вірогідно не змінюється, а у 31,5% - закономірно знижується.



Таблиця 6.4

Варіанти ефектів стандартного бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець на параметри степ-тесту школярів за різних варіантів актотропних ефектів

Група (n)	Сприятливі (34)			Несуттєві (16)			Несприятливі (23)		
	П	К	$\Delta\%$	П	К	$\Delta\%$	П	К	$\Delta\%$
PWC <sub>170</sub> , Вт/кг	2,395 $\pm 0,032$	2,647 $\pm 0,031^*$	+11,0 $\pm 1,7\#$	2,539 $\pm 0,057^*$	2,534 $\pm 0,054^*$	-0,1 $\pm 1,2$	2,526 $\pm 0,042^*$	2,403 $\pm 0,028^*$	-4,7 $\pm 0,8\#$
PWC <sub>170</sub> , % належної	113,7 $\pm 2,7^*$	125,6 $\pm 2,8^*$	+11,9 $\pm 1,8\#$	116,1 $\pm 3,1^*$	115,9 $\pm 3,2^*$	-0,2 $\pm 1,4$	125,8 $\pm 3,5^*$	119,6 $\pm 3,0^*$	-6,2 $\pm 1,1\#$
VO <sub>2</sub> max, мл/хв*кг	52,4 $\pm 1,6^*$	54,9 $\pm 1,6^*$	+5,0 $\pm 0,9\#$	55,0 $\pm 1,7^*$	55,4 $\pm 1,8^*$	+0,8 $\pm 1,0$	52,0 $\pm 1,6^*$	50,6 $\pm 1,6^*$	-2,5 $\pm 0,4\#$
VO <sub>2</sub> max, % належної	106,2 $\pm 2,9^*$	111,5 $\pm 3,1^*$	+5,3 $\pm 0,9\#$	105,5 $\pm 2,2^*$	106,2 $\pm 2,3^*$	+0,8 $\pm 1,1$	111,4 $\pm 2,6^*$	108,5 $\pm 2,6^*$	-2,9 $\pm 0,5\#$
Індекс працездатності Поповича, од.	0,551 $\pm 0,014$	0,733 $\pm 0,023^*$	+34,4 $\pm 4,2\#$	0,674 $\pm 0,039^*$	0,671 $\pm 0,039^*$	-0,5 $\pm 0,8$	0,665 $\pm 0,030^*$	0,548 $\pm 0,020$	-16,6 $\pm 1,5\#$
Індекс працездатності Поповича, % належного	100,2 $\pm 2,5$	133,3 $\pm 4,2^*$	+33,1 $\pm 4,2\#$	122,5 $\pm 6,8^*$	122,0 $\pm 6,8^*$	-0,5 $\pm 1,7$	120,9 $\pm 5,5^*$	99,6 $\pm 3,6$	-21,3 $\pm 3,0\#$

Таблиця 6.5

Варіанти ефектів стандартного бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець

Кластер (%)		I (21,9)	II (15,1)	III (24,7)	IV (38,3)	k-1	3
Варіанта (n)		(16)	(11)	(18)	(28)	n-k	69
Тест Генча, сек	П	32,1 $\pm$ 1,9	14,5 $\pm$ 0,8	27,7 $\pm$ 2,3	34,7 $\pm$ 2,7	S <sup>2</sup> <sub>B</sub>	149058
	К	43,5 $\pm$ 2,9	32,4 $\pm$ 1,9	30,7 $\pm$ 2,0	29,4 $\pm$ 2,0	S <sup>2</sup> <sub>W</sub>	54622
	$\Delta\%$	+36,7 $\pm$ 6,4#	+126 $\pm$ 9,3#	+18,6 $\pm$ 7,9#	-10,4 $\pm$ 4,6#	F	62,8
	ln	+0,31	+0,81	+0,17	-0,11	$\eta^2$	0,732
Індекс працездатності Поповича	П	0,66 $\pm$ 0,04	0,59 $\pm$ 0,02	0,52 $\pm$ 0,01	0,66 $\pm$ 0,03	p	<10 <sup>-6</sup>
	К	0,64 $\pm$ 0,03	0,65 $\pm$ 0,04	0,77 $\pm$ 0,03	0,60 $\pm$ 0,03	S <sup>2</sup> <sub>B</sub>	39757
	$\Delta\%$	-1,2 $\pm$ 4,2	+10,5 $\pm$ 6,1	+50,1 $\pm$ 5,1#	-7,8 $\pm$ 2,2#	S <sup>2</sup> <sub>W</sub>	20047
	ln	-0,01	+0,10	+0,41	-0,08	F	45,6
PWC <sub>170</sub> , Вт/кг	П	2,54 $\pm$ 0,05*	2,45 $\pm$ 0,06*	2,32 $\pm$ 0,03*	2,53 $\pm$ 0,04*	$\eta^2$	0,665
	К	2,49 $\pm$ 0,04*	2,58 $\pm$ 0,08*	2,70 $\pm$ 0,04*	2,46 $\pm$ 0,03*	p	<10 <sup>-6</sup>
	$\Delta\%$	-1,6 $\pm$ 1,7	+5,4 $\pm$ 2,3#	+16,5 $\pm$ 1,6#	-2,4 $\pm$ 0,01#	S <sup>2</sup> <sub>B</sub>	4458
	ln	-0,02	+0,05	+0,25	-0,02	S <sup>2</sup> <sub>W</sub>	2900
VO <sub>2</sub> max, % належного	П	107,1 $\pm$ 3,4	108,9 $\pm$ 3,9*	104,4 $\pm$ 4,3	109,7 $\pm$ 2,4*	F	35,4
	К	106,6 $\pm$ 3,8	112,6 $\pm$ 4,7*	112,2 $\pm$ 4,3*	108,0 $\pm$ 2,2*	$\eta^2$	0,606
	$\Delta\%$	-0,5 $\pm$ 0,9	+3,7 $\pm$ 1,7	+7,8 $\pm$ 0,9#	-1,7 $\pm$ 0,6#	p	<10 <sup>-6</sup>
	ln	0	+0,04	+0,08	-0,02	S <sup>2</sup> <sub>B</sub>	1111
Тест Штанге, сек	П	42,3 $\pm$ 4,6	32,4 $\pm$ 3,2	48,8 $\pm$ 2,6*	49,5 $\pm$ 3,7*	S <sup>2</sup> <sub>W</sub>	1045
	К	57,5 $\pm$ 4,1*	38,7 $\pm$ 4,1	51,5 $\pm$ 2,9*	45,0 $\pm$ 3,8*	F	24,5
	$\Delta\%$	+44,9 $\pm$ 8,3#	+23,5 $\pm$ 11,3	+6,3 $\pm$ 3,9	-9,3 $\pm$ 3,4#	$\eta^2$	0,515
	ln	+0,37	+0,21	+0,06	-0,10	p	<10 <sup>-6</sup>
Індекс тесту "сидячи- стоячи" Тесленка	П	4,2 $\pm$ 0,4	3,1 $\pm$ 0,4	2,9 $\pm$ 0,4	4,6 $\pm$ 0,4	S <sup>2</sup> <sub>B</sub>	25
	К	5,1 $\pm$ 0,5	3,6 $\pm$ 0,4	4,4 $\pm$ 0,5	4,6 $\pm$ 0,3	S <sup>2</sup> <sub>W</sub>	248
	$\Delta$	+0,88 $\pm$ 0,60	+0,45 $\pm$ 0,42	+1,44 $\pm$ 0,43#	-0,02 $\pm$ 0,33	F	2,3
	ln	+0,19	+0,15	+0,42	0	$\eta^2$	0,092
PWC <sub>170</sub> , % належного	П	117,8 $\pm$ 4,3*	115,7 $\pm$ 3,6*	110,3 $\pm$ 2,9*	124,0 $\pm$ 3,2*	p	0,08
	К	115,9 $\pm$ 4,7*	122,1 $\pm$ 5,2*	123,0 $\pm$ 2,9*	120,5 $\pm$ 2,5*		
	$\Delta\%$	-1,9 $\pm$ 2,2	+6,4 $\pm$ 2,8#	+17,7 $\pm$ 1,5#	-3,5 $\pm$ 1,3#		
	ln	-0,019	+0,062	+0,163	-0,036		
Тест Штанге, % належного	П	108,5 $\pm$ 9,9	84,2 $\pm$ 7,4*	130,6 $\pm$ 7,1*	134,8 $\pm$ 9,4*		
	К	149,5 $\pm$ 9,3*	101,3 $\pm$ 11,0	138,0 $\pm$ 8,7*	120,9 $\pm$ 9,5*		
	$\Delta\%$	+41,0 $\pm$ 6,3#	+17,0 $\pm$ 9,2	+7,4 $\pm$ 5,5	-13,9 $\pm$ 5,2#		
	ln	+0,344	+0,157	+0,071	-0,150		

Знову ж слід зацентувати увагу на зниженні параметрів в третій групі лише до середньої зони норми.

На наступному етапі було проаналізовано сумісні зміни параметрів степ-тесту стійкості до гіпоксії. Шляхом кластерного аналізу (методом k-means clustering) виділено чотири чітко відмінних між собою варіанти-кластери ефектів.

Оптимальний ефект (табл. 6.5) констатовано для осіб III кластера (24,7% спостережуваного контингенту), який полягає у одночасному суттєвому підвищенні початково нормальних параметрів працездатності, антигіпоксичної та ортостатичної стійкості. У осіб II кластера (15,1%) зареєстровано нормалізацію зниженої стійкості до гіпоксії в поєднанні із незначним приростом фізичної працездатності та тенденцією до поліпшення ортостатичної стійкості. В I кластері (21,9%) констатовано підвищення початково нормальної антигіпоксичної стійкості, тенденцію до поліпшення ортостатичної стійкості за відсутності динаміки параметрів степ-тесту. Найчисленнішим (38,3%) виявився IV кластер, який характеризується незначним, але закономірним вкороченням тривалості затримки дихання на видиху і вдиху та зменшенням індексу працездатності Поповича (ПП), в меншій мірі -  $PWC_{170}$  та  $VO_{2max}$ , тобто зниженням стійкості до гіпоксії і фізичної працездатності, що узгоджується з існуючими уявленнями. Однак, слід наголосити, що зниження стосується початково супернормальних величин.

Максимальний вклад у розподіл на кластери, судячи за величиною  $\eta^2$ , яка відображає долю міжгрупової дисперсії у загальній дисперсії, вносить динаміка тесту Генча. Другий ранг в цьому ряду посідає ПП, третій - питома величина  $PWC_{170}$ , четвертий -  $VO_{2max}$  (у % від належної для статі та віку), п'ятий - тривалість затримки дихання на вдиху (тест Штанге), шостий (на межі значущості) - індекс тесту "сидячи-стоячи" Тесленка.

Висновки клінічних спостережень про можливість різноскерованих акотропних ефектів бальнеотерапевтичного комплексу знайшли своє підтвердження в спеціальному експерименті на щурах.

При цьому у 18 щурів, поміщених у спеціальні плексигласові клітки, в базальних умовах визначали добовий діурез та концентрацію в сечі  $Na^+$  і  $K^+$ . Після цього проводили тестування на статичну витривалість – за часом утримання на вертикальній дерев'яній жердині, та динамічну м'язеву працездатність – за тривалістю плавання у воді  $t$  26°C (із додатковим вантажем – 7% від маси тіла, прикріпленим до хвоста) до знемоги, ознакою якої було опускання тварин на дно ванни. Потім тварин навантажували щоденно впродовж трьох тижнів біоактивною водою Натуся св. 21-Н в дозі 15 мл/кг. Після закінчення курсу пиття проводили повторне визначення добового діурезу,  $Na$ - і  $K$ -урезу, статичної і динамічної м'язевої працездатності.

Виявлено, що тривалість плавання до знемоги у 6 щурів-самок після 3-тижневого вживання води Нафтуся зростала від  $13,0 \pm 1,4$  хв до  $52,3 \pm 5,9$  хв, у 8 тварин – від  $24,5 \pm 3,9$  хв до  $37,3 \pm 5,9$  хв, натомість у 4 щурів з початковою дуже високою працездатністю констатовано несприятливі зміни – скорочення тривалості плавання від  $61 \pm 7$  хв до  $39 \pm 3$  хв. Отже, і на експериментальній моделі виявлено відчутний сприятливий акотропний ефект у 33,3% особин, незначний – у 44,4% та несприятливий – у 22,2% випадків. Разом з тим, доказана спричиненість акотропних ефектів саме водою Нафтуся.

## 6.2. Гемодинамічні детермінатори акотропних ефектів

З метою пошуку факторів, які визначають (детермінують) характер акотропного ефекту бальнеотерапії, нами було співставлено з ним зміни низки параметрів гемодинаміки, метаболізму і вегетативно-ендокринної регуляції.

Як бачимо на табл. 6.6, сприятливий акотропний ефект асоціюється із вірогідним зменшенням ударного об'єму лівого шлуночка за рахунок його кінцеводіастолічного об'єму. Несуттєві зміни велоергометричного тесту асоціюються із відсутністю закономірних змін відзначених параметрів інтракардіальної гемодинаміки. Разом з тим, несприятливий акотропний ефект супроводжується змінами ударного і кінцеводіастолічного об'ємів в цьому ж напрямку, що й сприятливий. Отже, розглянуті базисні параметри інтракардіальної гемодинаміки в стані спокою закономірно не визначають характеру акотропного ефекту бальнеотерапії.

Таблиця 6.6

Зміни базисних параметрів інтракардіальної гемодинаміки за різних варіантів актоетропних ефектів курсу бальнеотерапії

Група (n)	Сприятливі (20)			Несуттєві (11)			Несприятливі (11)		
	П	К	Δ%	П	К	Δ%	П	К	Δ%
Кінцеводіастолічний об'єм, мл	124,9 ±5,8	111,1 ±3,6	-9,0 ±3,8#	110,7 ±4,7	109,4 ±6,7	-0,5 ±6,8	116,3 ±6,9	106,2 ±5,4	-6,9 ±4,5
Кінцевосистолічний об'єм, мл	40,8 ±9,3	40,4 ±1,3	-0,9 ±2,9	40,2 ±1,7	40,5 ±2,0	+1,5 ±5,0	42,1 ±2,1	36,1 ±3,0	-14,3 ±6,5#
Ударний об'єм лівого шлуночка, мл	84,1 ±6,1	70,7 ±3,5	-15,9 ±7,3#	70,5 ±4,2	69,4 ±6,9	-1,6 ±11,2	74,2 ±6,5	70,1 ±4,4	-5,5 ±5,6
Час вигнання, мс	276 ±7	269 ±9	-2,4 ±2,2	276 ±10	279 ±12	+1,6 ±3,9	290 ±11	279 ±12	-3,5 ±3,6
Частота ритму, хв	66,6 ±1,8	65,4 ±1,7	-1,2 ±2,4	70,2 ±4,1	72,8 ±4,7	+3,9 ±4,1	67,3 ±3,7	69,6 ±3,1	+4,9 ±4,5
Систолічний тиск, ммHg	132,0 ±4,0	127,5 ±3,1	-2,7 ±1,9	120,0 ±3,2	119,6 ±2,4	-0,3 ±3,3	119,6 ±3,7	120,9 ±2,8	+1,7 ±2,6
Діастолічний тиск, ммHg	82,8 ±2,0	83,5 ±1,7	+1,5 ±2,0	79,5 ±2,6	77,7 ±3,0	-1,0 ±5,3	78,2 ±1,4	77,3 ±2,3	-1,0 ±2,8

З-поміж похідних параметрів гемодинаміки звертає на себе увагу (табл. 6.7) поєднання приросту параметрів велоергометрії із зменшенням хвилинного об'єму крові та ударної і хвилинної роботи серця в спокої – з одного боку, та відсутність закономірних змін останніх у осіб із несуттєвим актоетропним ефектом – з другого боку.

Таблиця 6.7

Зміни похідних параметрів інтракардіальної та центральної гемодинаміки за різних варіантів актоетропних ефектів курсу бальнеотерапії

Група (n)	Сприятливі (20)			Несуттєві (11)			Несприятливі (11)		
	П	К	Δ%	П	К	Δ%	П	К	Δ%
Середньодинамічний тиск, ммHg	99,1 ±2,5	98,2 ±1,1	-0,2 ±1,7	92,8 ±2,7	91,5 ±2,5	-0,4 ±4,3	92,0 ±2,0	91,8 ±2,2	-0,2 ±2,2
Фракція вигнання, %	66,0 ±2,0	63,0 ±1,5	-2,9 ±3,8	63,2 ±1,8	61,7 ±3,0	-1,9 ±4,9	62,5 ±2,9	65,9 ±2,7	+6,4 ±3,9
Об'ємна швидкість вигнання, мл/с	309 ±24	270 ±19	-12,6 ±6,5	257 ±15	252 ±29	-0,1 ±10,5	256 22	255 19	-0,4 ±7,7
Потужність лівого шлуночка, Вт	4,15 ±0,40	3,57 ±0,29	-14,0 ±7,1	3,20 ±0,23	3,13 ±0,43	-2,2 ±10,1	3,15 ±0,29	3,13 ±0,24	-0,6 ±7,2
ICRP, кПа/с	32,4 ±2,1	31,8 ±2,1	-1,8 ±5,4	28,8 ±1,8	27,8 ±2,5	-0,8 ±9,2	26,8 ±1,9	29,4 ±1,9	+11,9 ±6,0
Хвилинний об'єм крові, л/хв	5,69 ±0,51	4,65 ±0,25	-18,3 ±8,2#	4,87 ±0,34	4,97 ±0,61	+4,8 ±11,2	4,93 ±0,41	4,83 ±0,33	-2,0 ±7,6
ЗОПС, кПа*с/м <sup>3</sup>	15,94 ±1,61	17,89 ±1,01	+12,2 ±6,3	15,96 ±1,16	16,23 ±1,33	+5,1 ±11,0	16,55 ±1,96	15,90 ±1,09	-3,9 ±7,0
Ударна робота серця, Дж	1185 ±107	987 ±59	-16,7 ±8,0#	919 ±74	901 ±102	-2,0 ±11,1	965 ±89	903 ±60	-6,4 ±4,2
Хвилинна робота серця, кДж/хв	80,6 ±8,8	64,7 ±4,2	-19,7 ±8,9#	63,7 ±5,1	64,9 ±9,2	+1,9 ±12,0	63,6 ±5,5	62,2 ±4,7	-2,2 ±5,0

Проте констатація аналогічної відсутності закономірності в змінах перелічених гемодинамічних параметрів у осіб із несприятливими змінами працездатності заставляє відкинути припущення про зумовленість характеру актоетропного ефекту бальнеотерапії динамікою даних показників.

Отже, шляхом співставлення змін велоергометричного тесту з такими параметрів інтракардіальної і центральної гемодинаміки не вдається виявити жодного з них, який би визначав закономірно (детермінував) характер актоетропного ефекту бальнеотерапії.

### 6.3. Вегетативно-ендокринні детермінатори актоетропних ефектів

Продовжуючи аналіз у цьому ж напрямку (табл. 6.8), ми виявили, що у дорослих пацієнтів

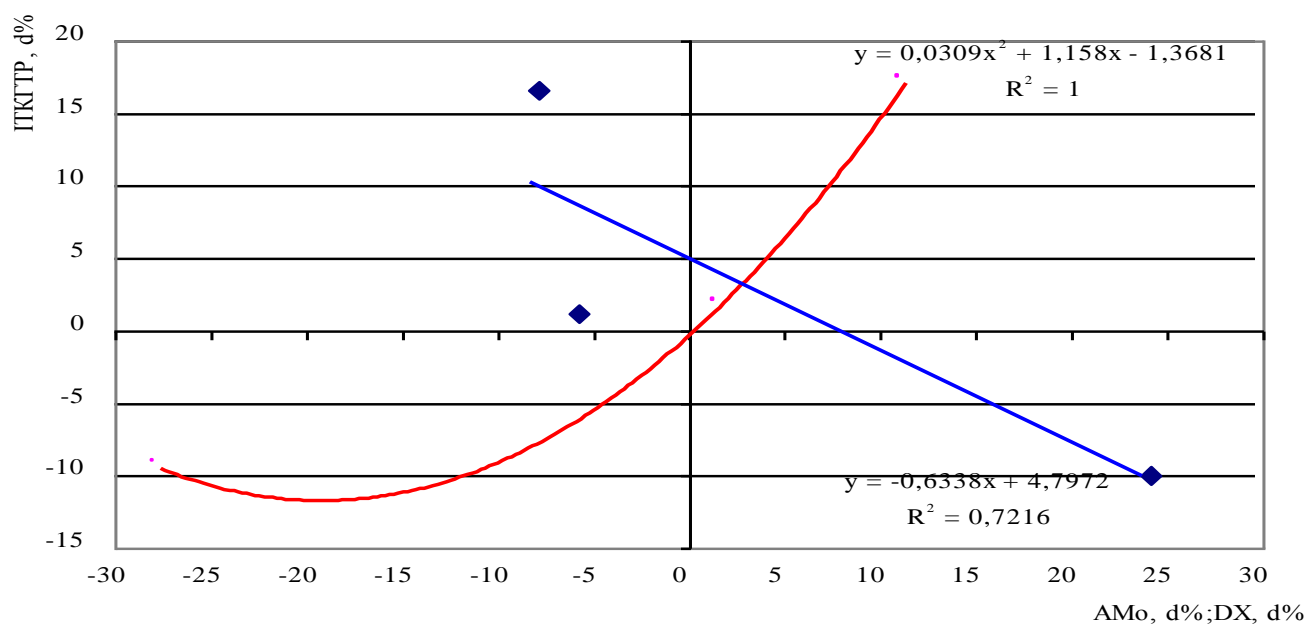
несприятливі зміни велоергометричного тесту асоціюються із суттєвим посиленням адренергічних і реципрокним ослабленням холінергічних регуляторних вегетативних впливів на серце в стані спокою. Непевним змінам працездатності відповідають такі ж непевні зміни вегетативної регуляції, тоді як сприятливий актотропний ефект бальнеотерапії супроводжується тенденцією до зниження симпатичного і підвищення вагусного тону (рис. 6.1).

Таблиця 6.8

Зміни параметрів вегетативного забезпечення гемодинаміки за різних варіантів актотропних ефектів курсу бальнеотерапії

Група (n)	Сприятливі (20)			Несуттєві (11)			Несприятливі (11)		
	П	К	$\Delta\%$	П	К	$\Delta\%$	П	К	$\Delta\%$
Індекс Оріє, од.	90 $\pm 5$	84 $\pm 3$	-4,8 $\pm 3,3$	84 $\pm 5$	87 $\pm 6$	+4,5 $\pm 6,2$	80 $\pm 4$	85 $\pm 5$	+7,7 $\pm 5,7$
Індекс Кердо, од.	-18,1 $\pm 2,4$	-21,3 $\pm 2,2$	-3,2 $\pm 2,6$	-10,9 $\pm 5,2$	-4,8 $\pm 7,9$	+6,2 $\pm 5,7$	-13,4 $\pm 5,3$	-8,9 $\pm 5,0$	+4,6 $\pm 4,1$
Симпатотонус (АМо), %	24,1 $\pm 2,5$	22,2 $\pm 2,4$	-7,9 $\pm 4,1$	18,9 $\pm 1,9$	17,8 $\pm 2,4$	-5,8 $\pm 4,4$	17,0 $\pm 2,3$	21,1 $\pm 2,4$	+24,1 $\pm 10,9\#$
Ваготонус (DX), с	0,119 $\pm 0,015$	0,133 $\pm 0,024$	+11,8 $\pm 6,0$	0,140 $\pm 0,015$	0,143 $\pm 0,011$	+2,1 $\pm 6,8$	0,184 $\pm 0,031$	0,134 $\pm 0,021$	-27,2 $\pm 11,4\#$
Гуморальні впливи (Мо), с	0,913 $\pm 0,024$	0,929 $\pm 0,025$	+2,3 $\pm 2,3$	0,882 $\pm 0,047$	0,861 $\pm 0,057$	-2,3 $\pm 3,5$	0,919 $\pm 0,052$	0,879 $\pm 0,038$	-3,0 $\pm 4,0$
Індекс напруження Басвського, од.	202 $\pm 50$	174 $\pm 49$	-13,9 $\pm 7,1$	101 $\pm 25$	101 $\pm 32$	-0,2 $\pm 15,1$	86 $\pm 27$	135 $\pm 33$	+57,0 $\pm 22,2\#$

Рис. 6.1. Зумовленість змін під впливом бальнеотерапії індекса тахікардійно-гіпертензивної реакції (ІТКГТР) на велоергометричне навантаження змінами адренергічних (АМо, ромби) та холінергічних (DX, квадрати) тонічних регуляторних впливів



Ще чіткіша закономірність констатована і у школярів стосовно динаміки степ-тесту та вегетативного гомеостазу (рис. 6.2).

Рис. 6.2. Зумовленість змін індекса працездатності Поповича змінами адренергічних (АМо, ромби) та холінергічних (DX, квадрати) тонічних регуляторних впливів

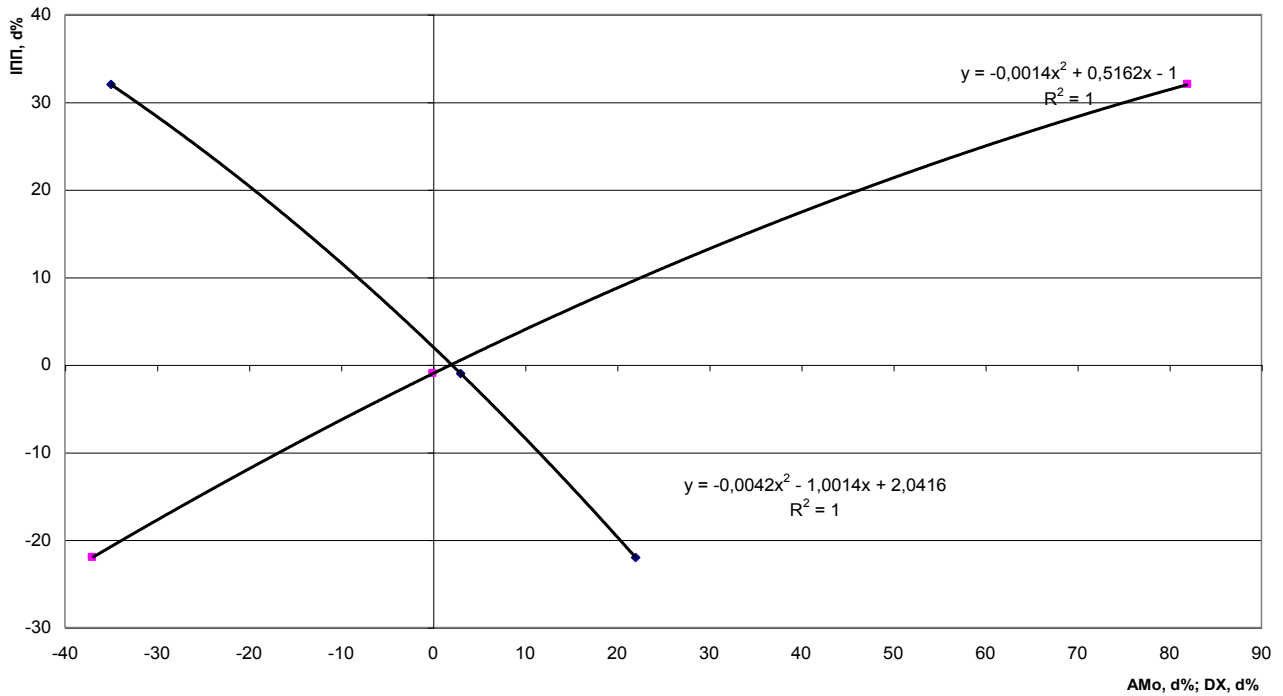
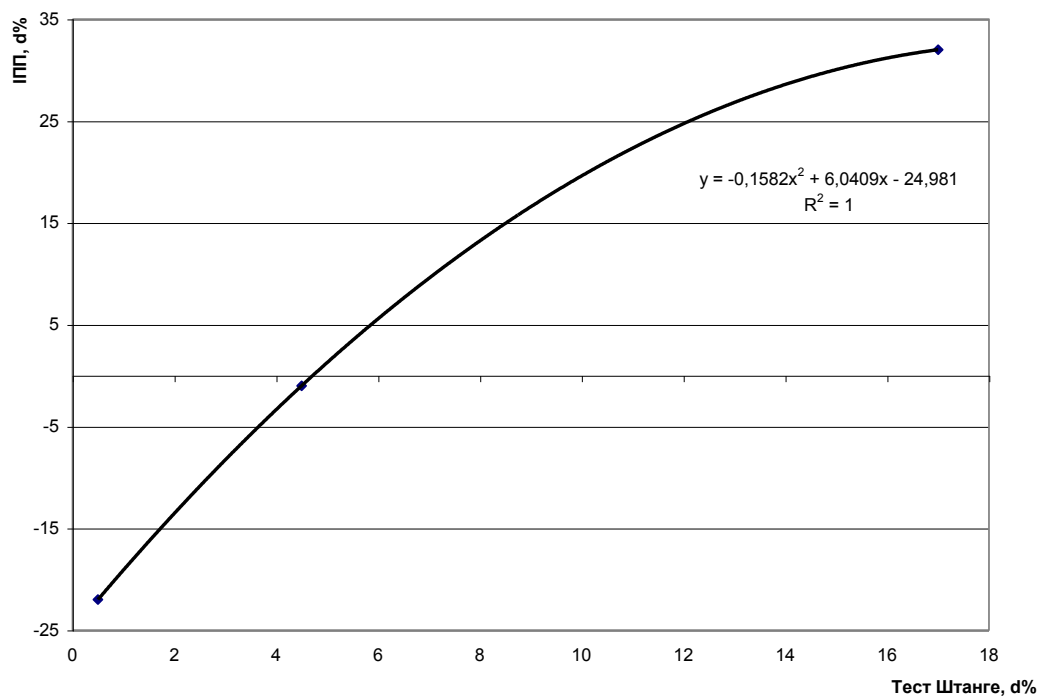


Рис. 6.3. Зумовленість змін індексу працездатності Поповича змінами тесту Штанге



З метою нівелювання статеві-вікового фактора абсолютні величини екскреції із сечею сумарних 17-КС та 17-ОКС були перераховані у % від середньої статеві-вікової норми, виведеної нами для трьох вікових груп школярів (табл. 6.9)

Таблиця 6.9

Статеві-вікові особливості екскреції з сечею метаболітів кортикостероїдів здорових дітей, підлітків та юнаків

Вік	10-12 років	13-15 років	16-17 років
Показник			
Сумарні 17-КС, мг/добу	4,23±0,28 4,43±0,59	7,43±0,19* 6,56±0,33#*	8,70±0,13* 7,20±0,11#*
Сумарні 17-ОКС, мг/добу	2,60±0,11 2,83±0,19	3,40±0,13* 3,10±0,26	3,90±0,12* 3,12±0,09#

Примітки: 1. В кожній графі верхній рядок - хлопці; нижні - дівчата.

2. Вірогідні вікові розбіжності позначені \*, статеві - #.

Результати такого перерахунку, співставлені із акотропними ефектами бальнеотерапії, відображені у табл. 6.10.

Таблиця 6.10

Зміни екскреції з сечею метаболітів стероїдних гормонів у школярів за різних варіантів акотропних ефектів

Група (n)	Сприятливі (34)			Несуттєві (16)			Несприятливі (23)		
	П	К	Δ%	П	К	Δ%	П	К	Δ%
Гальмування	(18)			(6)			(10)		
17-ОКС, мг/добу	2,66± 0,15*	2,12 ±0,22*	-21,9 ±5,7#	3,05 ±0,17	2,60 ±0,16*	-14,2 ±4,1#	3,29 ±0,30	2,64 ±0,28*	-20,0 ±5,6#
17-ОКС, % ССВН	87,2 ±3,9*	68,3 ±6,3*	-18,9 ±5,1#	109,0 ±4,9	92,8 ±2,9*	-16,2 ±5,2#	102,7 ±3,8	82,1 ±6,1*	-20,6 ±5,7#
17-КС, мг/добу	6,96 ±0,48*	7,18 ±0,48*	+3,9 ±2,0	5,56 ±0,83	6,13 ±0,72*	+13,6 ±7,8	7,67 ±0,57*	7,67 ±0,59*	+0,6 ±4,9
17-КС, % ССВН	114,5 ±2,0*	118,4 ±1,1*	+3,9 ±2,2	112,0 ±6,5	124,8 ±0,2*	+12,8 ±6,3#	118,2 ±4,3*	117,2 ±1,5*	-1,0 ±4,2
Активация	(16)			(10)			(13)		
17-ОКС, мг/добу	1,90 ±0,16*	2,72 ±0,16	+52,8 ±12,3#	1,92 ±0,17*	2,37 ±0,21*	+26,8 ±11,8#	2,10 ±0,17*	2,94 ±0,15*	+48,0 ±11,4#
17-ОКС, % ССВН	66,1 ±5,6*	93,3 ±4,1	+27,2 ±5,2#	65,1 ±6,4*	80,8 ±8,1*	+15,7 ±5,3#	68,6 ±5,8*	94,1 ±2,4*	+25,5 ±4,5#
17-КС, мг/добу	6,47 ±0,52*	6,73 ±0,52*	+4,9 ±1,9#	6,01 ±0,68	6,32 ±0,77*	+4,7 ±2,3	6,98 ±0,56*	7,32 ±0,60*	+5,0 ±1,9#
17-КС, % ССВН	114,4 ±2,1*	119,8 ±1,0*	+5,4 ±1,9#	109,8 ±4,9	114,8 ±5,1*	+5,0 ±2,6	112,1 ±2,0*	117,5 ±2,0*	+5,4 ±2,0#

При цьому було виділено два підтипи реакції глюкокортикоїдів: гальмування і активацію. Виявлено, що початково нормальна чи дещо знижена екскреція метаболітів глюкокортикоїдів під впливом бальнеотерапії продовжує вірогідно зменшуватися, тоді як у школярів із гіпоглюкокортицизмом настає повна чи часткова нормалізація екскреції. Разом з тим, зміни початково підвищеної екскреції метаболітів андрогенів незакономірні або приріст їх менш суттєвий. Попри виявлені закономірності реакцій кортикостероїдів вони ніяким чином не пов'язані із характером акотропного ефекту.

З поміж параметрів систем транспорту кисню (табл. 6.11) найтісніша кореляція виявлена між динамікою ІПП та тесту Штанге.

Таблиця 6.11

Зміни параметрів систем транспорту кисню за різних варіантів актотропних ефектів у школярів

Група (n)	Сприятливі (34)			Несуттєві (16)			Несприятливі (23)		
	П	К	Δ%	П	К	Δ%	П	К	Δ%
Показник									
Еритроцити, Т/л	3,94 ±0,03*	3,96 ±0,03*	+0,3 ±0,2	4,00 ±0,03*	3,98 ±0,03*	-0,2 ±0,2	3,96 ±0,04*	4,01 ±0,04*	+0,2 ±0,2
Гемоглобін, г/л	130,1 ±0,8*	130,8 ±0,8*	+0,5 ±0,2#	132,2 ±1,1*	131,3 ±1,0*	-0,1 ±0,3	130,6 ±1,3*	132,2 ±1,2*	+0,4 ±0,3
О <sub>2</sub> -ємність крові, мл/кг	12,73 ±0,08*	12,79 ±0,08*	+0,5 ±0,2#	12,93 ±0,10*	12,85 ±0,10*	-0,6 ±0,3	12,78 ±0,13*	12,93 ±0,12*	+1,1 ±0,6
Тест Генча, сек	27 ±2	33 ±2	+22,2 ±7,4#	29 ±2	32 ±2	+10,3 ±5,5	33 ±3	35 ±3	+6,1 ±4,1
Тест Штанге, сек	44 ±2*	50 ±3*	+17,2 ±5,1#	46 ±5	48 ±5*	+4,8 ±5,0	46 ±4*	47 ±4*	+0,4 ±6,1
Тест Штанге, % належного	117,1 ±6,7*	132,9 ±7,2*	+15,8 ±4,4#	116,6 ±11,4	123,1 ±11,5*	+6,5 ±8,5	127,9 ±10,3*	129,3 ±11,7*	+1,4 ±10,3

Це узгоджується із положенням про детермінованість резистентності до гіпоксії, маркером якої є тест Штанге, станом холінергічно-адренергічної регуляції (Маркова О.О. та ін., 1997).

#### 6.4. Метаболічні детермінатори актотропних ефектів

Пошук метаболічних детермінаторів актотропних ефектів бальнеотерапії серед параметрів ліпідного складу плазми не увінчався успіхом у дорослих пацієнтів (табл. 6.12).

У школярів (табл. 6.13) виявлено односкеровані зміни ІПП і вмісту холестерину в складі ліпопротеїдів високої щільності.

Таблиця 6.12

Зміни параметрів ліпідного складу плазми за різних варіантів актотропних ефектів курсу бальнеотерапії

Група (n)	Сприятливі (20)			Несуттєві (11)			Несприятливі (11)		
	П	К	Δ%	П	К	Δ%	П	К	Δ%
Показник									
Холестерин загальний, мМ/л	4,92 ±0,16	4,65 ±0,17	-5,5 ±2,7#	4,47 ±0,28	4,33 ±0,28	-2,9 ±2,5	4,93 ±0,30	4,74 ±0,24	-3,0 ±1,8
Холестерин альфа-ліпопротеїдів, мМ/л	1,13 ±0,07	1,16 ±0,07	+3,1 ±3,0	1,26 ±0,10	1,21 ±0,10	-4,0 ±5,1	1,18 ±0,13	1,39 ±0,15	+17,8 ±8,1#
Холестерин бета-ліпопротеїдів, мМ/л	3,18 ±0,18	2,84 ±0,19	-10,7 ±4,8#	2,61 ±0,24	2,38 ±0,27	-8,8 ±7,1	2,92 ±0,29	2,49 ±0,27	-14,3 ±4,3#
Холестерин пребета-ліпопротеїдів, мМ/л	0,62 ±0,06	0,65 ±0,08	+5,4 ±4,9	0,61 ±0,08	0,73 ±0,12	+20,5 ±10,5	0,83 ±0,18	0,86 ±0,18	+4,0 ±3,9
Триацилгліцериди, мМ/л	1,88 ±0,18	2,00 ±0,22	+6,4 ±5,5	1,88 ±0,23	2,30 ±0,36	+22,3 ±11,2	2,47 ±0,52	2,57 ±0,51	+4,0 ±3,9
Коефіцієнт атерогенності Клімова	3,70 ±0,30	3,38 ±0,34	-8,6 ±6,5	2,65 ±0,20	2,73 ±0,28	+3,0 ±8,1	3,61 ±0,44	2,80 ±0,39	-22,4 ±8,6#

Таблиця 6.13

Варіанти ефектів стандартного бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець на деякі параметри ліпідного спектру плазми школярів за різних варіантів актотропних ефектів

Група (n)	Сприятливі (10)			Несприятливі (11)			P <sub>П</sub>	P <sub>К</sub>	P <sub>Δ</sub>
	П	К	Δ%	П	К	Δ%			
Показник									
Холестерин загальний, мМ/л	4,40 ±0,28	4,79 ±0,27*	+8,9 ±6,1	4,59 ±0,20	4,17 ±0,20	-9,2 ±5,8	ns	ns	a
Холестерин загальний, % ССВН	107,8 ±7,2	117,1 ±6,3*	+9,3 ±5,6	113,0 ±5,0	104,9 ±6,3	-8,1 ±5,4	ns	ns	a
Холестерин ЛП ВЩ, мМ/л	1,54 ±0,15	2,34 ±0,38*	51,9 ±24,0#	1,71 ±0,16*	1,35 ±0,23	-21,1 ±9,6#	ns	a	b
Холестерин ЛП ВЩ, % ССВН	118,9 ±13,7	176,1 ±27,8*	+57,2 ±25,1#	133,3 ±13,8*	104,1 ±17,9	-29,2 ±10,9#	ns	a	b
Холестерин ЛП Н і ДНЩ, мМ/л	2,86 ±0,14	2,45 ±0,17	-14,3 ±6,7#	2,91 ±0,18	2,82 ±0,17	-3,1 ±5,8	ns	ns	ns
Холестерин ЛП Н і ДНЩ, % ССВН	103,3 ±5,2	88,6 ±6,1	-14,7 ±6,5#	104,9 ±6,6	101,7 ±6,0	-3,2 ±5,7	ns	ns	ns

На цьому контингенті показано, що позитивна динаміка степ-тесту асоціюється із суттєво вираженішим приростом рівня глікемії після вживання глюкози порівняно із таким у школярів із негативною динамікою. Виявлено незначні, але вірогідні розбіжності динамікою базальної глікемії, яка збігається за характером з динамікою ІПП (табл. 6.14).

Таблиця 6.14

Варіанти ефектів стандартного бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець на параметри орального глюкозотолерантного тесту (ОГТТ) школярів за різних варіантів актотропних ефектів

Група (n)	Сприятливі (10)			Несприятливі (11)			P <sub>П</sub>	P <sub>К</sub>	P <sub>Δ</sub>
	П	К	Δ%	П	К	Δ%			
Глікемія натще, мМ/л	4,40 ±0,18	4,51 ±0,18	+3,0 ±2,6	4,70 ±0,16	4,49 ±0,15	-4,5 ±1,0#	ns	ns	b
Глікемія постпранді-альна (ч/з 1 год), мМ/л	6,31 ±0,27	7,24 ±0,18	+15,9 ±3,4#	7,00 ±0,23	7,60 ±0,32	+8,3 ±1,3#	ns	ns	a
Глікемія постпранді-альна (ч/з 2 год), мМ/л	4,68 ±0,22*	4,59 ±0,20*	-1,9 ±4,3	5,13 ±0,21*	5,30 ±0,34*	+2,4 ±2,7	ns	ns	ns

Сказане стосується також динаміки рівня в плазмі креатиніну і сечовини, але не білірубину. З іншого боку, виявлена реципрокна динаміка активності АлТ (табл. 6.15).

Таблиця 6.15

Варіанти ефектів стандартного бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець на деякі метаболічні параметри школярів за різних варіантів актотропних ефектів

Група (n)	Сприятливі (10)			Несприятливі (11)			P <sub>П</sub>	P <sub>К</sub>	P <sub>Δ</sub>
	П	К	Δ%	П	К	Δ%			
Креатинін, мкМ/л	45 ±5	82 ±7	+83,0 ±15,2#	55 ±7	81 ±8	+47,3 ±14,1#	ns	ns	a
Сечовина, мМ/л	4,6 ±0,4	6,3 ±0,2	+38,7 ±8,1#	5,4 ±0,5	6,2 ±0,3	+15,0 ±7,1	ns	ns	a
Білірубін, мкМ/л	15,3 ±1,9	13,0 ±2,0	-11,1 ±6,2	13,0 ±1,2	11,7 ±0,7	-9,7 ±5,9	ns	ns	ns
Аланінаміно-трансфераза, мМ/год*л	0,30 ±0,03	0,22 ±0,02	-27,9 ±6,7	0,23 ±0,03	0,24 ±0,03	+6,1 ±5,5	ns	ns	b

Аналіз сумісної динаміки ІТСНТР-2 та параметрів електролітного складу плазми та еритроцитів (табл. 6.16) не виявив закономірностей.

Таблиця 6.16

Зміни параметрів електролітного складу плазми та еритроцитів за різних варіантів актотропних ефектів курсу бальнеотерапії

Група (n)	Сприятливі (20)			Несуттєві (11)			Несприятливі (11)		
	П	К	Δ%	П	К	Δ%	П	К	Δ%
Хлорид, мМ/л	98,7 ±2,3	99,2 ±1,3	+1,7 ±2,9	99,9 ±2,4	100,9 ±1,9	+1,6 ±3,4	96,7 ±2,3	98,0 ±1,6	+1,9 ±2,8
Фосфати, мМ/л	0,90 ±0,06	0,83 ±0,05	-7,8 ±4,0	0,80 ±0,09	0,87 ±0,05	+8,8 ±4,9	0,95 ±0,11	0,88 ±0,07	-7,4 ±4,5
Магній, мМ/л	0,79 ±0,02	0,73 ±0,02	-6,3 ±3,0#	0,76 ±0,02	0,75 ±0,02	-1,9 ±2,6	0,79 ±0,03	0,78 ±0,03	-1,2 ±3,8
Кальцій, мМ/л	2,33 ±0,08	2,38 ±0,07	+2,1 ±2,4	2,20 ±0,12	2,22 ±0,08	+0,9 ±5,1	2,47 ±0,15	2,27 ±0,11	-8,1 ±4,4
Натрій, мМ/л	139,5 ±3,8	140,3 ±4,0	+0,5 ±2,9	141,4 ±4,2	143,0 ±4,9	+1,1 ±3,5	136,2 ±6,0	138,6 ±4,5	+1,7 ±3,3
Калій, мМ/л	4,25 ±0,14	4,30 ±0,15	+1,2 ±3,5	4,48 ±0,28	4,40 ±0,16	-1,8 ±3,6	4,27 ±0,22	4,28 ±0,22	+0,2 ±5,1
Натрій еритроцитів, мМ/л	27,5 ±1,4	27,9 ±1,6	+1,5 ±4,2	23,2 ±1,6	24,6 ±2,9	+6,0 ±5,1	27,0 ±1,7	23,2 ±2,2	-14,1 ±5,3#
Калій еритроцитів, мМ/л	71,4 ±4,6	76,5 ±4,5	+7,1 ±4,1	71,4 ±4,2	65,9 ±3,0	-7,7 ±4,2	83,9 ±7,6	77,3 ±4,9	-7,9 ±4,0



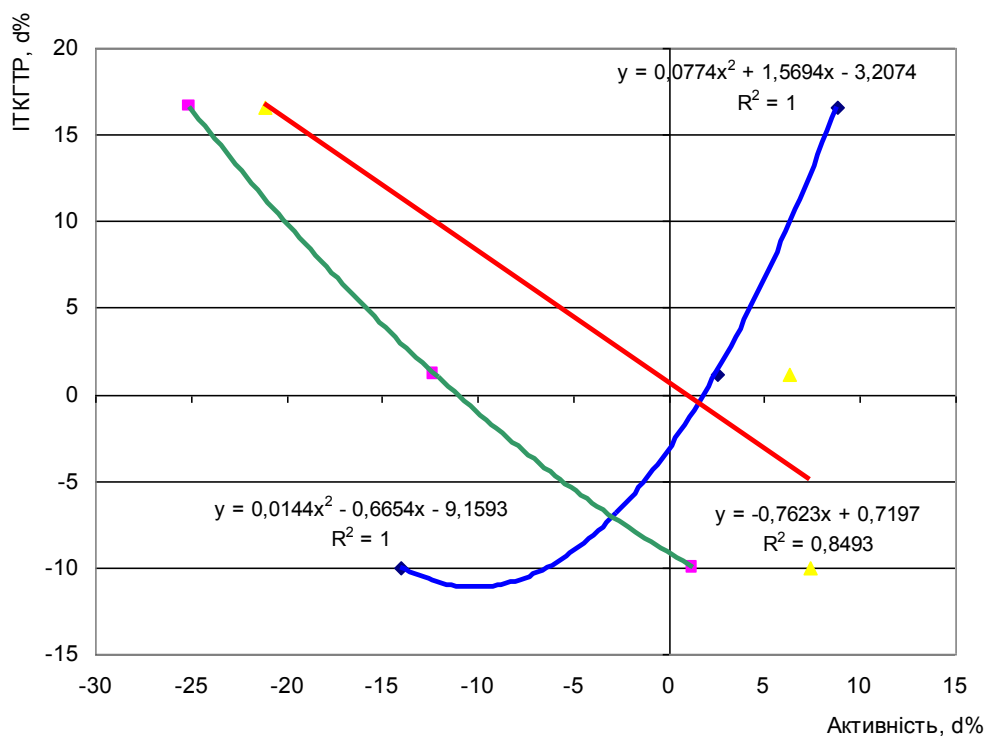
Виявлено чітку пряму детермінацію динаміки працездатності динамікою активності Са-АТФази мембран еритроцитів, з одного боку, та обернену - активності креатинфосфокінази плазми – з другого боку. Теж обернена, але менш чітка детермінація працездатності констатована стосовно активності Na,K- АТФази мембран еритроцитів (табл. 6.17, рис. 6.4).

Таблиця 6.17

Зміни параметрів трансмембранного транспорту катіонів за різних варіантів актотропних ефектів курсу бальнеотерапії

Група (n)	Сприятливі (20)			Несуттєві (11)			Несприятливі (11)		
	П	К	Δ%	П	К	Δ%	П	К	Δ%
Na,K-АТФаза, мМРн/мл*год	1,08 ±0,06	0,85 ±0,07	-21,1 ±5,3#	0,94 ±0,09	0,99 ±0,06	+6,3 ±4,2	0,96 ±0,10	1,03 ±0,13	+7,4 ±4,3
Са-АТФаза, мМРн/мл*год	1,12 ±0,10	1,22 ±0,13	+8,8 ±4,3#	1,05 ±0,16	1,08 ±0,11	+2,5 ±4,2	1,10 ±0,18	0,94 ±0,13	-14,0 ±6,1#
Mg-АТФаза, мМРн/мл*год	0,93 ±0,06	0,90 ±0,04	-3,0 ±4,4	1,00 ±0,08	0,92 ±0,05	-8,5 ±4,2	0,97 ±0,06	0,95 ±0,08	-1,2 ±4,9
Naр/Naе	5,25 ±0,22	5,36 ±0,24	+2,1 ±5,4	5,92 ±0,39	5,91 ±0,39	-0,2 ±6,0	5,19 ±0,24	6,30 ±0,38	+21,2 ±5,5#
Ке/Кр	16,28 ±1,34	16,31 ±1,10	+0,2 ±5,5	17,38 ±1,93	17,37 ±1,81	-0,1 ±6,1	20,60 ±2,37	18,66 ±1,54	-9,4 ±4,8
Креатинфосфо-кіназа, МО/л	37 ±3	28 ±2	-25,1 ±4,6#	28 ±2	25 ±2	-12,3 ±6,2	28 ±2	28 ±2	+1,3 ±4,9

Рис. 6.4. Зумовленість змін ІТКГТР змінами активності ферментів транспорту катіонів та енергії (Са-АТФаза - ромби; КФК - квадрати; Na,K-АТФаза - трикутники)



Суцільний кореляційний аналіз свідчить, що індивідуальна динаміка (в %) ІТСНТР інверсно пов'язана із динамікою (в %) систолічного тиску (Ps) в спокої ( $r=-0,37$ ), індексу напруження Оріє (ІНО) ( $r=-0,37$ ), симпатичного тону (АМо) ( $r=-0,33$ ), індексу контрактильної активності (ІС) міокарда Ружилю-Поповича ( $r=-0,26$ ),  $\alpha$ -ліпопротеїдемії ( $\alpha$ -LP) ( $r=-0,25$ ) і магнійемії ( $r=-0,19$ ) та прямо – із динамікою тону вагуса (DX) ( $r=0,37$ ), кальційемії ( $r=0,31$ ), бета-ліпопротеїдемії ( $\beta$ -LP) ( $r=0,24$ ). Окрім цього, має місце інверсний зв'язок між зміною індекса та його початковою величиною ( $r=-0,30$ ). Включивши перелічені фактори у рівняння множинної регресії, отримуємо можливість розрахувати зміну (у %) ІТСНТР:

$$\Delta\text{ІТСНТР} = 3,60 - 0,07*\text{ІТСНТР}_{\text{п}} - 0,28*\Delta\text{ІНО} - 0,16*\Delta\text{Ps} + 0,079*\Delta\text{АМо} - 0,18*\Delta\text{ІС} - 0,08*\Delta\alpha\text{-LP} - 0,37*\Delta\text{Mg} + 0,071*\Delta\text{DX} + 0,387*\Delta\text{Ca} - 0,03*\Delta\beta\text{-LP}$$

$$R^2 = 0,442; (p<0,05)$$

У щурів динаміка тривалості плавання до знемоги корелює інверсно із динамікою діурезу D ( $r=-0,45$ ) і прямо – з динамікою концентрації в сечі  $\text{Na}^+$  ( $r=0,50$ ), але не  $\text{K}^+$  ( $r=0,23$ ), а також статичної витривалості S ( $r=0,37$ ). Проте найсуттєвіше зміна тривалості плавання під впливом Нафтусі визначається його початковою величиною ( $r=-0,72$ ). Виходячи із викладеного, індекс зміни тривалості плавання ( $\text{Bf}/\text{Bi}$ ) з високою надійністю розраховується за рівнянням:

$$\text{Bf}/\text{Bi} = 1,96 - 0,044*\text{Bi} + 0,191*\text{Df}/\text{Di} + 1,035*\text{Naf}/\text{Nai} + 0,199*\text{Sf}/\text{Si}$$

$$R^2 = 0,753; F = 9,1 (p<0,002)$$

Отже, динаміка фізичної працездатності під впливом бальнеотерапії, основу якої складає пиття води Нафтуса, закономірно детермінується динамікою параметрів вегетативної регуляції, катіонного обміну та гемодинаміки.

### 6.5. Можливості прогнозування характеру актотропного ефекту за початковими параметрами

Виявлені в результаті експериментальних і клінічних досліджень три варіанти впливу бальнеочинників курорту Трускавець на фізичну працездатність щурів та різних категорій пацієнтів ставлять на порядок денний завдання виявити чинники, котрі детермінують той чи інший характер актотропного ефекту.

Для розв'язання поставленого завдання нами здійснено процедуру дискримінантного аналізу отриманих результатів методом forward stepwise. У дорослих із 72 врахованих ознак відібрано для включення в модель 10 (в порядку зменшення F-value): індекс тахікардійно-гіпертензивної реакції

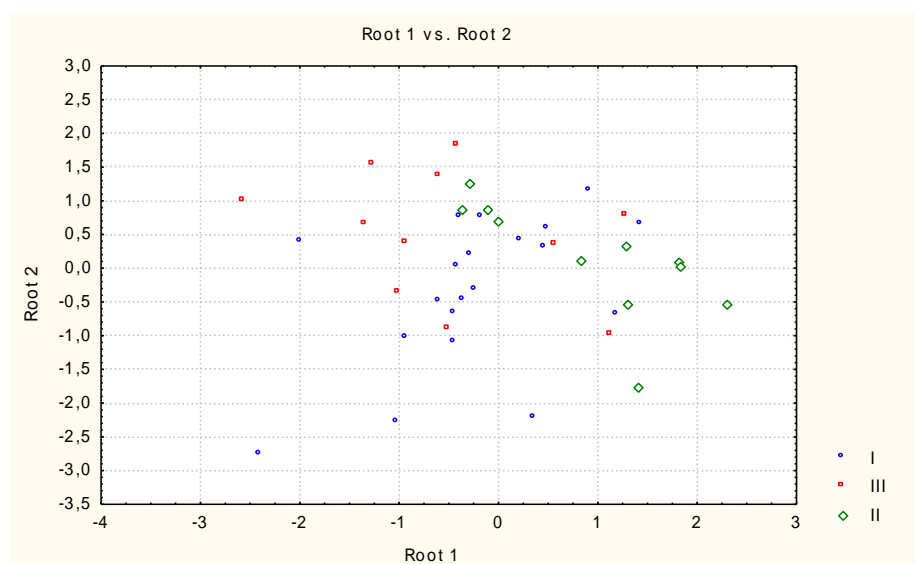


Рис. 6.5. Діаграма розсіювання початкових канонікальних величин першого та другого радикалів осей різних ефектів-кластерів (I - приріст ІТКГТР; II -  $\pm 5\%$ ; III - зниження)

на друге навантаження (ІТСНТР); коефіцієнт атерогенності Клімова (КАГК); вміст холестерину в складі пребета-ліпопротеїдів (ЛП ДНЦ); вміст натрію в еритроцитах ( $\text{Na}_e$ ); активність  $\text{Na},\text{K}$ -АТФази тіней еритроцитів; рівень діастолічного (Pd) і систолічного (Ps) артеріального тиску; вміст

в плазмі калію ( $K_p$ ) та уратів ( $U$ ), а також індекс контрактильної активності міокарда Ружилю-Поповича ( $IC$ ).

Потужність дискримінації (за критерієм Wilks' Lambda) складає 0,25; значення F-статистики, зв'язаної з Wilks' Lambda: approx.  $F(20,58)=2,89$ ;  $p < 0,001$ . Квадрати віддалей Mahalanobis між кластерами-варіантами склали: I і II – 4,49 ( $p < 0,059$ ); I і III – 7,49 ( $p < 0,003$ ); II і III – 8,00 ( $p < 0,012$ ). Класифікаційні функції для віднесення особи до того чи іншого варіанту актотропного ефекту (дискримінації), виглядають наступним чином:

$$I = -203 + 13,76*ITCHTR + 0,02*КАГК + 28,43*ЛП ДНЩ + 0,33*Na_e + 17,45*Na,К-АТФаза + 3,41*Pd - 0,29*Ps + 2,55*K_p + 0,053*U - 0,41*IC$$

$$II = -229 + 15,61*ITCHTR - 0,44*КАГК + 32,82*ЛП ДНЩ + 0,36*Na_e + 15,23*Na,К-АТФаза + 3,99*Pd - 0,49*Ps + 0,17*K_p + 0,067*U - 0,61*IC$$

$$III = -191 + 13,54*ITCHTR - 1,42*КАГК + 28,44*ЛП ДНЩ + 0,18*Na_e + 14,21*Na,К-АТФаза + 3,67*Pd - 0,41*Ps + 1,09*K_p + 0,068*U - 0,52*IC$$

Коректність класифікації I варіанту актотропного ефекту складає 81,0%; II – 60,0%; III – 72,7%, тотальна коректність – 75,6%.

Як засвідчує канонічний аналіз, перший радикал (Root) поглинає 68,4% сумарної дисперсії вихідних даних (поля), решту 31,6% припадає на другий радикал. Діаграма розсіювання канонічних значень, побудована на площині перших двох радикалів, відображена на рис. 6.5. Середні значення I і II радикалів для I варіанту складають відповідно 0,80 і 0,59; для II: 0,40 і -1,41; для III: -1,81 і 0,20.

I канонікальний корінь суттєво корелює із ITCHTR ( $r=-0,53$ ), II – із КАГК ( $r=0,44$ ),  $Na_e$  ( $r=0,38$ ) і Ps ( $r=0,34$ ).

У школярів із 55 врахованих початкових ознак програмою відібрано для включення в модель 13 (в порядку зменшення F-value): тест Генча (HT), ІПП, тест Штанге у % від належного (ST), вміст еритроцитів (E), тромбоцитів (T),  $PWC_{170}$  (у % від належної), екскреція 17-OKS (у % від належної), кількість помилок (FN) в коректурній пробі Анфімова, показник успішності (SI) за даними останньої, частота серцевих скорочень стоячи ( $f_2$ ) в тесті Тесленка, кількість серцевих поштовхів впродовж перших 10 сек після завершення степ-тесту ( $f_{10}$ ), вміст гемоглобіну (Hb) та частота серцевих скорочень сидячи ( $f_1$ ) в тесті Тесленка.

Потужність дискримінації (за критерієм Wilks'  $\Lambda$ ) складає 0,21; значення F-статистики, зв'язаної з Wilks'  $\Lambda$ : approx.  $F(39,2) = 2,96$ ;  $p < 10^{-4}$ . Квадрати віддалей Mahalanobis між кластерами-варіантами склали: I і II – 7,8 ( $p=0,002$ ); I і III – 7,9 ( $p=0,0001$ ); I і IV – 2,2 ( $p=0,23$ ); II і III – 5,7 ( $p=0,017$ ); II і IV – 8,8 ( $p=0,0001$ ); III і IV – 6,5 ( $p < 10^{-4}$ ).

Класифікаційні функції для віднесення особи до того чи іншого варіанту ефекту (дискримінації), виглядають наступним чином:

$$I = -2681 + 1,08*HT + 1177*ІПП - 0,18*ST + 446*E - 0,52*T + 4,27*PWC_{170} - 0,13*OKS - 1,04*FN - 0,02*SI - 0,05*f_2 + 70,7*f_{10} + 0,91*Hb + 5,04*f_1$$

$$II = -2615 + 0,87*HT + 1155*ІПП - 0,15*ST + 423*E - 0,50*T + 4,26*PWC_{170} - 0,10*OKS - 1,37*FN - 0,04*SI - 0,01*f_2 + 69,7*f_{10} + 1,35*Hb + 5,09*f_1$$

$$III = -2635 + HT + 1163*ІПП - 0,13*ST + 419*E - 0,48*T + 4,26*PWC_{170} - 0,14*OKS - 1,37*FN - 0,03*SI + 0,01*f_2 + 70,7*f_{10} + 1,28*Hb + 5,12*f_1$$

$$IV = -2696 + 1,08*HT + 1177*ІПП - 0,16*ST + 438*E - 0,50*T + 4,33*PWC_{170} - 0,11*OKS - 0,97*FN - 0,02*SI - 0,14*f_2 + 71,0*f_{10} + 1,07*Hb + 5,14*f_1$$

Коректність класифікації I варіанту ефекту складає 62,5%; II – 90,9%; III – 77,8%, IV – 78,6%, тотальна коректність – 76,7%.

За даними канонічного аналізу, перший радикал (Root) поглинає 62,2% сумарної дисперсії вихідних даних (поля), другий – 27,3%, решту 10,6% припадає на третій радикал. Діаграма розсіювання канонічних значень, побудована на площині перших двох радикалів, відображена на рис. 6.б.

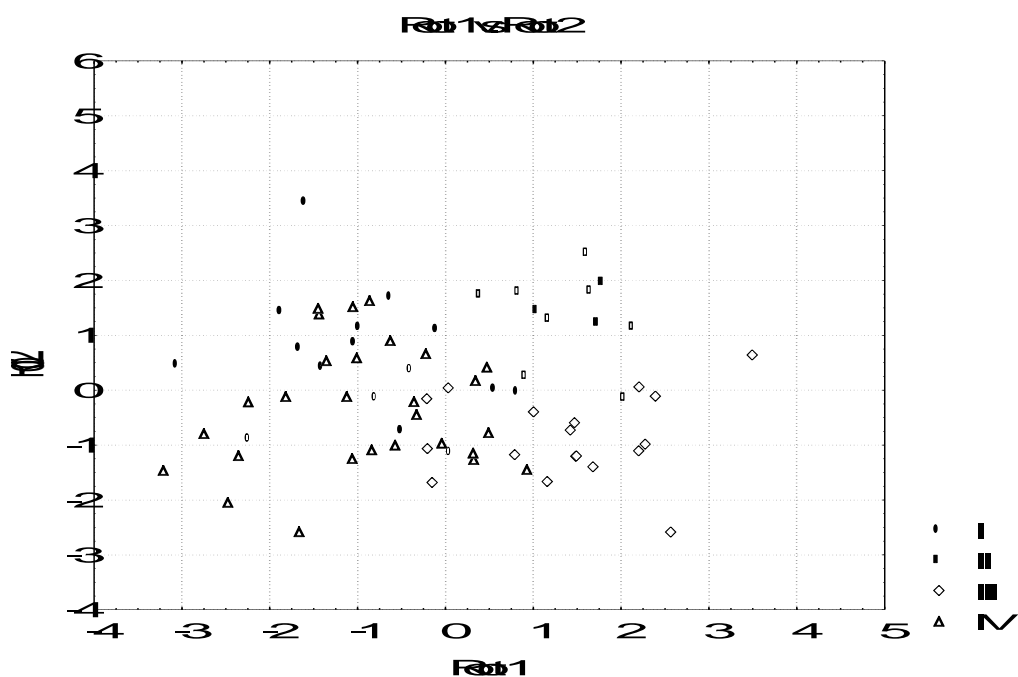


Рис. 6.6. Діаграма розсіювання канонікальних значень перших двох радикалів школярів з різними ефектами.

Середні значення I і II радикалів для I варіанту складають відповідно -0,91 і 0,56; для II: 1,41 і 1,37; для III: 1,39 і -0,85; для IV: -0,93 і -0,31 (рис. 6.7).

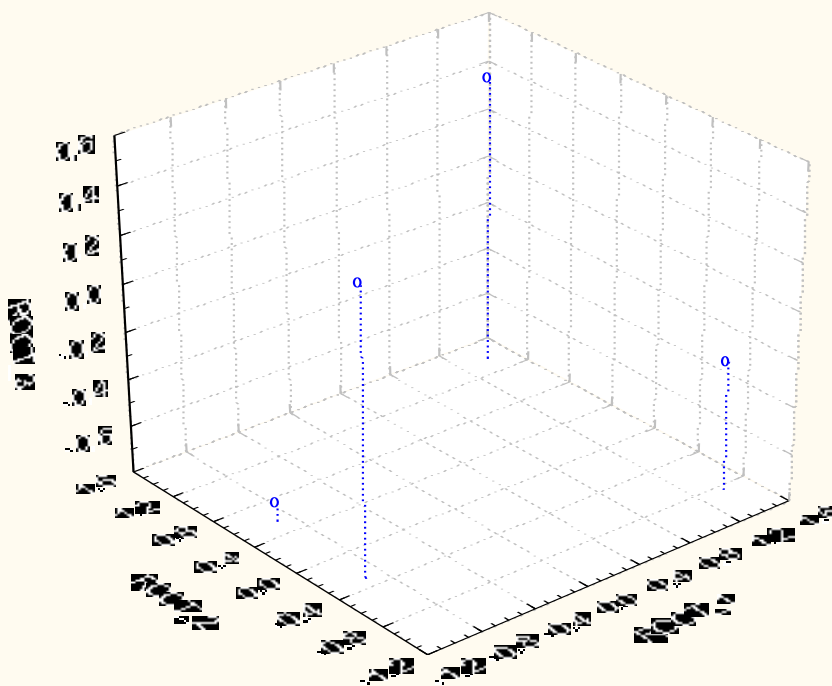


Рис. 6.7. Просторове розмежування середніх значень трьох радикалів різних груп школярів.

I канонічний корінь суттєво корелює із НТ ( $r=-0,44$ ),  $f_2$  ( $r=0,42$ ), ПП ( $r=-0,41$ ),  $f_1$  ( $r=0,34$ ) і  $f_{10}$  ( $r=0,34$ ); II - із ST ( $r=-0,56$ ), НТ ( $r=-0,49$ ) і  $f_{10}$  ( $r=-0,33$ ); III - із 17-ОКС ( $r=0,47$ ) і PWC<sub>170</sub> ( $r=0,39$ ).

Отже, методом кластерного аналізу виділено чотири чітко окреслені варіанти впливу бальнеотерапії на параметри резистентності до гіпоксії та степ-тесту. Характер ефектів детермінується початковими величинами степ-тесту, тестів Душаніна, Генча, Штанге, Тесленка, Анфімова, а також рівнем еритроцитів, гемоглобіну, тромбоцитів і піддається передбаченню методом дискримінантного аналізу. Правильність прогнозу різних поєднань ефектів знаходиться в межах 62,5- 90,9%, в цілому складаючи 76,7%.

У щурів з метою прогнозування характеру актотропного ефекту 3-тижневого вживання води Нафтуса враховано 6 початкових ознак: масу тіла, добовий діурез, концентрацію в сечі  $\text{Na}^+$  і  $\text{K}^+$ ,

динамічну фізичну працездатність – за тривалістю плавання до знемоги (B) та статичну фізичну працездатність – за часом утримання на вертикальній жердині (S). Програмою включено в модель 4 початкові ознаки, які увійшли у класифікаційні функції у наступному вигляді:

I група (33,3% тварин, значний приріст тривалості плавання)

$$I = -31,9 + 0,44B + 0,017C_{Na} + 0,286C_K + 0,055S$$

II група (44,4% тварин, помірний приріст)

$$II = -39,2 + 0,65B - 0,025C_{Na} + 0,355C_K + 0,030S$$

III група (22,2% тварин, скорочення тривалості плавання)

$$III = -58,4 + 1,01B - 0,007C_{Na} + 0,351C_K + 0,044S$$

$$\Lambda \text{ Wilks}' = 0,106; \text{ approx. } F(8,24) = 6,21 (p < 0,0002)$$

$$D^2_M (I-II) = 6,74 (p < 0,029)$$

$$D^2_M (I-III) = 31,10 (p < 0,0004)$$

$$D^2_M (II-III) = 17,28 (p < 0,003)$$

Коректність класифікації (а отже і прогнозу) для I групи – 83,3%, II – 87,5%, III – 100%, в цілому – 88,9%. Іншими словами, із 18 щурів у 16 на основі 4 початкових показників можна безпомилково спрогнозувати не лише характер, а й вираженість ефекту води Нафтуса на тривалість плавання.

I радикал пояснює 83,7% сумарної дисперсії і дуже тісно ( $r = -0,97$ ) корелює із вихідною тривалістю плавання; на II радикал припадає решта 16,3% дисперсії, він середньо ( $r = -0,59$ ) корелює із концентрацією в сечі  $Na^+$ .

Середні величини Root 1 і Root 2 для I групи складають 1,84 і -0,84; для II: 0,24 і 0,92; для III: -3,25 і -0,57. Діаграма розсіювання канонічних величин на площині двох радикалів (рис. 6.8) ілюструє чітке розмежування.

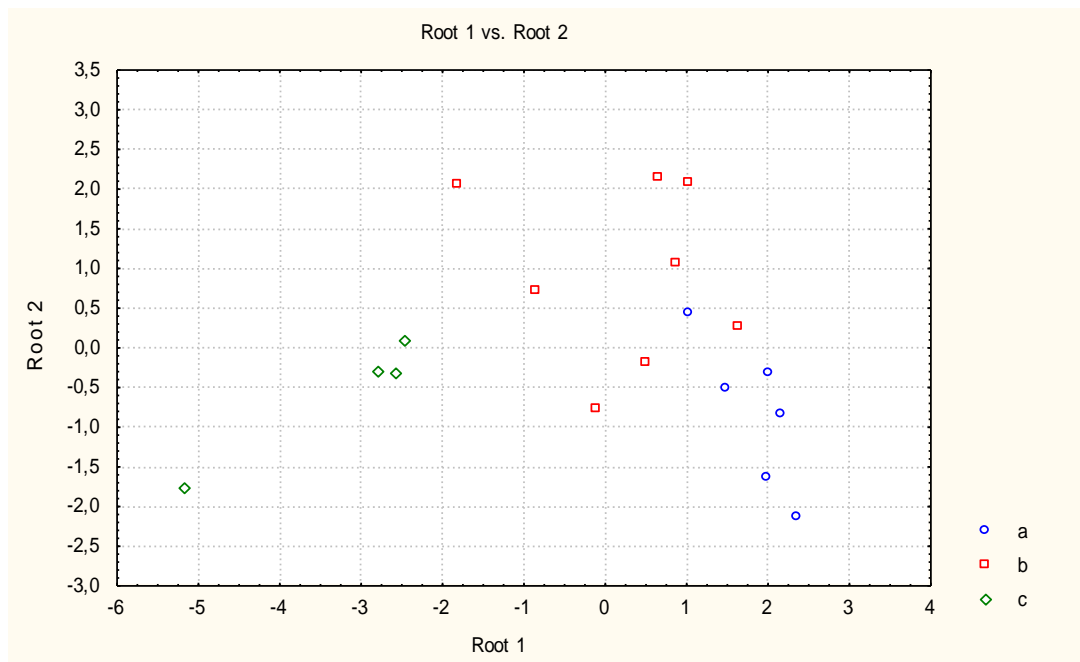


Рис. 6.8. Діаграма початкових канонічних величин першого та другого радикалів щурів різних ефектів-кластерів (a - значний приріст тривалості плавання; b - помірний; c - скорочення тривалості плавання)

Методом кореляційно-регресивного аналізу виявлена можливість не лише якісного, але і кількісного прогнозування акторотропного ефекту бальнеотерапії.

У спостереженнях за дорослими пацієнтами нами показано, що кінцева величина ІТСНТР в найбільшій мірі - на 69% детермінується інверсно його початковою величиною. Другий ранг за коефіцієнтом детермінації посідає індекс маси тіла (М): 0,36; третій - магнійемія: 0,25; четвертий - сумарна концентрація в плазмі пребета- і бета-ліпопротеїдів ( $\Sigma\beta$ -ЛП): 0,23; п'ятий - діастолічний

тиск (Pd), вірніше його доля належного: 0,21; шостий - урикемія (U) (доля належної): 0,16; сьомий - креатинкіназа (КК): 0,16; восьмий - альфа-ліпротеїдемія ( $\alpha$ -ЛП) (доля належної): 0,10 і дев'ятий - тригліцеридемія (TG) (доля належної): 0,09. Сумісно перелічені фактори визначають кінцевий рівень працездатності на 89,5%.

Рівняння множинної регресії має вигляд:

$$\text{ІТСНTR}_k = 9,42 + 0,533 \cdot \text{ІТСНTR}_n - 0,015 \cdot M - 0,77 \cdot \text{Mg} - 0,003 \cdot \Sigma\beta\text{-ЛП} - 0,026 \cdot \text{Pd} + 0,0035 \cdot U - 0,0047 \cdot \text{КК} - 0,0057 \cdot \alpha\text{-ЛП} - 0,003 \cdot \text{TG};$$

$$R^2 = 0,895; F = 8,9; (p < 0,001).$$

За результатами спостережень над іншим контингентом – школярами, виявлено, що кінцева величина ІПП теж закономірно пов'язана із низкою початкових параметрів, але лише слабкими зв'язками. Коефіцієнт кореляції із початковим ІПП складає 0,33; із креатинінемією: -0,39; із глікемією на другій годині глюкозотолерантного тесту: -0,38; із білірубінемією: -0,30; із активністю аланінової трансферази: 0,30; кольоровим індексом крові: 0,28 та індексом напруження Баєвського: -0,26. Тому за даними початковими параметрами неможливо надійно спрогнозувати кінцеву величину індексу працездатності.

Отже, як клінічні спостереження за двома різними контингентами хворих, так і експеримент на здорових тваринах свідчать про неоднозначний характер впливу курсового вживання води Нафтуса на фізичну працездатність, який визначається, передовсім її початковим рівнем, а також низкою початкових параметрів обміну електролітів, ліпідів, глюкози, гормонів та гемодинаміки.

#### **6.6. Експериментальне дослідження впливу режиму рухової активності на холінергічно-адренергічну регуляцію серця**

Позаяк стандартний бальнеотерапевтичний комплекс курорту Трускавець, вірніше вода Нафтуса, чинить неоднозначний вплив на фізичну працездатність організму як людей, так і тварин: поряд із найчастішими випадками поліпшення мають місце випадки відсутності суттєвих змін чи навіть погіршення, наступний етап дослідження був скерований на вивчення можливості оптимізації акотропної дії бальнеотерапії шляхом додаткового застосування аеробного м'язевого тренування.

Оскільки оцінка фізичної працездатності здійснюється за вираженістю тахікардійної і гіпертензивної реакції на стандартне навантаження, з одного боку, а реактивність визначається, головним чином, станом адренергічно-холінергічної регуляції серцево-судинної системи - з іншого боку, ключовим моментом механізму впливу на фізичну працездатність слід вважати зміни саме адренергічно-холінергічного гомеостазу.

З метою порівняльного вивчення впливу режиму рухової активності на стан холінергічно-адренергічної регуляції нами поставлений експеримент на 53 молодих щурах обох статей масою 80-160 г. 29 з них продовжували перебувати в просторах клітках (нормальний руховий режим); 16 - були піддані 2-тижневій гіпокінезії, причому з метою полегшення режиму і відвернення смертності щурі поміщалися в клітки для збору сечі, до яких вони були призвичаєні, а 18 - тренувалися в плаванні щодня по 1 годині впродовж місяця. Через добу після завершення режиму реєстрували ЕКГ у II стандартному відведенні і впорскували внутрішньом'язево адреналін в дозі 3,5 мг/кг, тобто LD<sub>50</sub> (Маркова О.О. та ін., 1997).

Констатовано, що через 5-7 хв після ін'єкції частина щурів гинули від зупинки серця, котрій передував ідіоventрикулярний ритм. Смертність в контрольній групі склала 48,2%, що узгоджується з дозою 3,5 мг/кг як LD<sub>50</sub>. В групі гіпокінезії смертність виявилася в 1,69 раза вищою (81,3%), ніж в контролі, тоді як серед тренуваних щурів – навпаки, в 2,17 р нижчою (22,2%). Близькі результати були отримані в нашій лабораторії раніше (Павка Р.М. та ін., 1995): серед щурів, котрі бігали в третбані (зі швидкістю 20 м/хв при наростаючій тривалості від 15 хв до 2,5 год з наступним скороченням до 2 год) 5 разів на тиждень впродовж 104 днів, смертність від адреналіну в дозі 5 мг/кг, введеної через 6 днів після закінчення тренувань, склала всього 22% проти 69% в контролі, причому половина з них загинули через 3-6 діб після ін'єкції. З другого боку, місячна гіпокінезія спричиняла смерть 78% щурів від дози адреналіну 2,5 мг/кг проти 27% в контролі. Тобто тренування зменшувало смертність в 3,14, а гіпокінезія – підвищувала її в 2,89 раза.

Таблиця 6.18

## Показники кардіоінтервалометрії щурів з різними режимами рухової активності

Показник	Норма	Тренування	Гіпокінезія	P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
Mo, мс	115,8±1,5	117,4±2,1	114,0±1,8	ns	ns	ns
АМо, %	57,7±2,0	53,2±1,8	64,2±1,9	ns	<0,05	<0,001
ΔX, мс	7,8±0,5	9,6±0,3	5,9±0,4	<0,01	<0,01	<0,001
СВБ, од	8,8±0,9	5,8±0,4	11,9±0,8	<0,01	<0,02	<0,001
ІНБ, од	38,1±4,0	24,7±1,6	52,0±3,5	<0,01	<0,02	<0,001

Порівняння вихідних показників кардіоінтервалометрії (табл. 6.18), котрі відображають стан холінергічно-адренергічної регуляції серця, показує, що тренування, не впливаючи суттєво на величину Mo, котра характеризує гуморальний канал регуляції роботи серця, на 8% знижує АМо, тобто тонус симпатичних нервів, і на 23% підвищує ΔX, тобто тонус блукаючих нервів, внаслідок чого СВБ зменшується на 34%, що відображує зміщення характеру холінергічно-адренергічної регуляції в холінергічну сторону. Ще в більшій мірі - на 35%, зменшується ІНБ.

З другого боку, гіпокінезія спричиняє протилежні зміни холінергічно-адренергічної регуляції, а саме: підвищує симпатичний тонус на 11% і знижує тонус вагуса на 25%, внаслідок чого СВБ збільшується на 35%, а ІНБ - на 36%.

Аналіз індивідуальних показників кардіоінтервалометрії свідчить про їх широку варіабельність. Зокрема в групі з нормальним режимом рухової активності величина ΔX коливається від 4 до 14 мсек, АМо - від 35% до 80%. Вирахувавши середні величини (7,6 мсек і 59%), ми вивели діапазон норми. Для ΔX він склав 5,4÷10,2 мсек, для АМо - 41÷73%. Виходячи з цього, ми виділили три типи і шість підтипів холінергічно-адренергічної регуляції серця щурів. Вони наступні. Ейтонія або нормотонія: її ознакою є розташування величин обох показників в діапазоні норми. Вона констатована у 19 щурів із 29 (65,5%), що узгоджується із принципом "нормальності" показників у 2/3 популяції, зокрема стосовно стійкості до гіпоксії. При цьому у 13 тварин величини ΔX знаходились у верхній половині діапазону норми, а АМо - у нижній її половині, що дало нам підставу типувати стан їх регуляції як ейтонію з ваготонічним ухилом. У 6 щурів, показники котрих перебували у протилежному квадраті, ми констатували стан ейтонії з симпатотонічним ухилом. Ще у 6 щурів величини ΔX виходили за нижню межу норми, тоді як АМо - знаходились в них. Цей стан ми типували як гіповаготонія. У 2 випадках за верхню межу норми виходили величини АМо, тоді як ΔX - перебували на її нижній межі. Це розцінено нами як симпатотонія. Обидва підтипи регуляції можна об'єднати у тип регуляції з переважанням симпатичних (адренергічних) впливів, констатований у 27,6% особин. Переважання вагусних (холінергічних) впливів мало місце лише у 2 випадках (6,8%). При цьому в одному випадку можна говорити про ваготонію (вихід ΔX за верхню межу норми при знаходженні АМо у нижній її зоні), а ще в одному - про гіпосимпатотонію (вихід АМо за нижню межу норми при знаходженні ΔX біля верхньої межі норми). В цілому у 15 щурів ми констатуємо переважання вагусних впливів, а у 14 - симпатичних. Виявилося, що від адреналіну в дозі LD<sub>50</sub> гинуть практично всі особини з переважанням симпатичних впливів, в той час як практично всі особини з переважанням вагусних впливів виживають за даних умов.

Застосувавши описаний кількісно-якісний підхід для оцінки типу регуляції серця, ми виявили, що гіпокінезія спричиняє зростання частоти випадків симпатотонії з 6,9% до 12,5%, гіповаготонії - з 20,7% до 37,5%, ейтонії з симпатотонічним ухилом - з 20,7% до 37,5%, водночас частість випадків ейтонії з ваготонічним ухилом знижується з 44,8% до 12,5%, гіпосимпатотонії і ваготонії - сходять нанівець. В цілому доля особин з переважанням симпатичних впливів в умовах гіпокінезії зросла до 87,5% проти 48,3% в умовах звичайної м'язево-рухової активності. На противагу гіпокінезії регулярні м'язеві тренування спричиняють протилежні зміни вегетативної регуляції. Так, частка випадків симпатотонії і гіповаготонії сходять нанівець, ейтонії з симпатотонічним ухилом - знижується до 16,7%, водночас частість ейтонії з ваготонічним ухилом зростає до 72,3%. В цілому доля особин з переважанням симпатичних впливів знижується до 16,7%, а з переважанням вагусних впливів - зростає до 83,3%.

Таким чином, є підстави сподіватись, що зміни вегетативного гомеостазу під впливом тренування супроводжуються підвищенням фізичної працездатності.

### 6.7. Порівняльні клінічні спостереження за актотропними ефектами двох схем бальнеотерапії у школярів

Виявивши в експерименті на щурах сприятливий вплив аеробного тренування на

вегетативний гомеостаз, який детермінує результати навантажувальних тестів як маркерів фізичної працездатності, ми приступили до спостережень за школярами. За результатами первинного тестування було сформовано дві рівноцінні групи. Одна з них (контрольна) отримувала стандартний бальнеотерапевтичний комплекс, натомість школярі основної групи додатково займалися бігом. Повторне тестування проводили через 3 тижні.

Обробка результатів тестування методом прямих різниць дозволила виявити два різноспрямовані (амбівалентні) типи ефектів стандартної бальнеотерапії на фізичну працездатність школярів. У 22 осіб контрольної групи ІІІ зріс на  $17,9 \pm 4,5\%$ , в той час як у 17 - знизився на  $16,9 \pm 2,1\%$ .

Аналогічна скерованість змін констатована і для решти параметрів працездатності, проте менш виражена (табл. 6.19, 6.20).

Таблиця 6.19

Посилення дозованим бігом позитивного впливу бальнеотерапії на параметри фізичної працездатності школярів

Група	Контрольна (22)			Основна (21)			P <sub>П</sub>	P <sub>К</sub>	P <sub>Δ</sub>
	П	К	Δ%	П	К	Δ%			
ЧСС <sub>10</sub> , уд./хв	169,2 ±2,7	160,0 ±2,7	-5,2 ±1,6#	169,7 ±2,9	154,3 ±2,0	-8,6 ±2,0#	ns	ns	ns
ЧСС <sub>70</sub> , уд./хв	115,8 ±3,2	95,6 ±3,4	-17,7 ±3,0#	117,6 ±4,4	92,3 ±3,5	-18,9 ±3,9#	ns	ns	ns
PWC <sub>170</sub> , Вт/кг	2,42 ±0,04	2,58 ±0,04*	+6,6 ±1,8#	2,42 ±0,04*	2,67 ±0,04*	+10,9 ±2,3#	ns	ns	ns
PWC <sub>170</sub> , % належн.	111,9 ±2,5*	119,3 ±3,4*	+7,4 ±2,0#	116,4 ±4,0*	128,0 ±3,6*	+11,6 ±2,6#	ns	ns	ns
VO <sub>2</sub> max, мл/хв*кг	53,2 ±2,0	54,5 ±2,0	+2,7 ±1,0#	52,5 ±2,1*	54,9 ±2,0*	+5,0 ±1,2#	ns	ns	ns
VO <sub>2</sub> max, % належн.	102,8 ±2,8	105,9 ±3,0	+3,0 ±0,9#	109,3 ±3,9*	114,6 ±4,1*	+5,3 ±1,2#	ns	ns	ns
ІІІ, од.	0,58 ±0,02	0,68 ±0,03*	+17,9 ±4,5#	0,57 ±0,02	0,76 ±0,03*	+37,0 ±6,0#	ns	a	b
ІІІ, % належн.	105,6 ±3,6	123,3 ±4,9*	+17,6 ±4,5#	103,3 ±3,8	138,5 ±4,5*	+35,2 ±5,8#	ns	a	a



Таблиця 6.20

Послаблення дозованим бігом негативного впливу бальнеотерапії на параметри фізичної працездатності школярів

Група	Контрольна (17)			Основна (13)			P <sub>П</sub>	P <sub>К</sub>	P <sub>Δ</sub>
	П	К	Δ%	П	К	Δ%			
P <sub>10</sub> , уд./хв	160,6 ±3,2	170,3 ±2,4	+6,3 ±1,0#	163,4 ±3,4	162,7 ±4,7	-0,3 ±2,2	ns	ns	b
P <sub>70</sub> , уд./хв	109,0 ±4,6	131,6 ±5,5	+18,4 ±4,4#	106,2 ±3,9	126,9 ±6,9	+15,8 ±6,1#	ns	ns	ns
PWC <sub>170</sub> , Вт/кг	2,55 ±0,06*	2,40 ±0,04*	-5,5 ±0,9#	2,52 ±0,06*	2,48 ±0,05*	-1,3 ±1,4	ns	ns	b
PWC <sub>170</sub> , % належн.	129,4 ±3,7*	122,2 ±3,2*	-7,2 ±1,2#	116,1 ±3,7*	114,2 ±3,1*	-1,8 ±1,7	b	ns	b
VO <sub>2</sub> max, мл/хв*кг	54,1 ±1,9*	52,5 ±1,8*	-3,0 ±0,5#	51,3 ±1,8*	51,6 ±1,9*	+0,5 ±1,3	ns	ns	b
VO <sub>2</sub> max, % належн.	111,9 ±2,8*	108,6 ±2,7*	-3,3 ±0,6#	107,7 ±3,1*	108,1 ±3,2*	+0,4 ±1,4	ns	ns	a
ППП, од.	0,68 ±0,04*	0,55 ±0,0	-16,9 ±2,1#	0,66 ±0,04*	0,61 ±0,05	-8,0 ±2,1#	ns	ns	b
ППП, % належн.	123,1 ±7,4*	100,5 ±4,9	-22,6 ±3,0#	120,4 ±7,4*	111,3 ±8,4	-9,1 ±2,5#	ns	ns	b

Дані, відображені в табл. 6.21 і 6.22, свідчать, що підвищення м'язової працездатності асоціюється із продовженням часу затримки дихання на видиху, тоді як зниження її не супроводжується закономірними змінами тесту Генча. При цьому параметри червоної крові, як і її кисневої ємності, не змінюються.

Таблиця 6.21

Порівняльна характеристика змін параметрів систем транспорту кисню у школярів із позитивними змінами працездатності в результаті бальнеотерапії

Група	Контрольна (22)			Основна (21)			P <sub>П</sub>	P <sub>К</sub>	P <sub>Δ</sub>
	П	К	Δ%	П	К	Δ%			
Еритроцити, Т/л	3,94 ±0,03	3,96 ±0,03	+0,5 ±0,3	3,96 ±0,04	3,96 ±0,04	0 ±0,3	ns	ns	ns
Гемоглобін, г/л	129,5 ±1,0	129,8 ±0,9	+0,2 ±0,3	131,4 ±1,1	132,2 ±1,0	+0,5 ±0,3	ns	ns	ns
O <sub>2</sub> -ємність крові, мл/кг	12,67 ±0,10	12,70 ±0,09	+0,2 ±0,3	12,85 ±0,11	12,93 ±0,10	+0,6 ±0,3	ns	ns	ns
Тест Штанге, сек	44 ±4	45 ±3	+2,8 ±5,2	43 ±3	52 ±3	+21,2 ±7,0#	ns	ns	a
Тест Генча, сек	27 ±2	33 ±2	+24,2 ±7,9#	28 ±2	33 ±2	+19,5 ±7,2#	ns	ns	ns

Таблиця 6.22

Порівняльна характеристика змін параметрів транспорту кисню у школярів із негативними змінами працездатності в результаті бальнеотерапії

Група	Контрольна (17)			Основна (13)			P <sub>П</sub>	P <sub>К</sub>	P <sub>Δ</sub>
	П	К	Δ%	П	К	Δ%			
Еритроцити, Т/л	4,02 ±0,06	4,01 ±0,05	-0,2 ±0,3	3,99 ±0,04	4,01 ±0,04	+0,5 ±0,2#	ns	ns	ns
Гемоглобін, г/л	130,9 ±1,5	130,9 ±1,20	0 ±0,3	132,2 ±1,5	133,2 ±1,7	+0,8 ±0,4	ns	ns	ns
О <sub>2</sub> -ємність крові, мл/кг	12,80 ±0,15	12,82 ±0,12	0 ±0,3	12,93 ±0,15	13,03 ±0,17	+0,8 ±0,4	ns	ns	ns
Тест Штанге, сек	47 ±4	46 ±5	-0,2 ±2,0	48 ±5	52,5 ±6	+10,4 ±6,0	ns	ns	ns
Тест Генча, сек	35 ±4	35 ±3	+1,1 ±4,2	28 ±2	31 ±3	+11,4 ±6,2	ns	ns	ns

Таблиця 6.23

Порівняльна характеристика змін добової екскреції з сечею метаболітів стероїдних гормонів у школярів із сприятливими змінами працездатності в результаті бальнеотерапії

Група	Контрольна (22)			Основна (21)			P <sub>П</sub>	P <sub>К</sub>	P <sub>Δ</sub>
	П	К	Δ%	П	К	Δ%			
Ефект									
Гальмування	(14)			(11)					
17-ОКС, % належн.	96,4 ±3,2	89,4 ±5,7	-7,0 ±3,9	91,2 ±3,0*	66,5 ±9,0*	-24,7 ±7,5#	ns	a	a
17-КС, % належн.	117,2 ±1,9*	119,5 ±1,3*	+2,3 ±2,2	114,3 ±2,5*	117,8 ±1,3*	+3,5 ±3,0	ns	ns	ns
Активация	(8)			(10)					
17-ОКС, % належн.	59,1 ±5,0*	75,3 ±9,1*	+16,1 ±6,2#	55,8 ±5,3*	90,7 ±6,2	+34,9 ±5,9#	ns	ns	a
17-КС, % належн.	109,9 ±4,4*	116,7 ±4,4*	+6,9 ±2,3#	113,0 ±3,0*	119,1 ±1,3*	+6,1 ±1,8#	ns	ns	ns

Таблиця 6.24

Порівняльна характеристика змін добової екскреції з сечею метаболітів кортикостероїдів у школярів із несприятливими змінами працездатності в результаті бальнеотерапії

Група	Контрольна (17)			Основна (13)			P <sub>П</sub>	P <sub>К</sub>	P <sub>Δ</sub>
	П	К	Δ%	П	К	Δ%			
Ефект									
Гальмування	(8)			(6)					
17-ОКС, % належн.	98,6 ±1,1	80,2 ±9,4*	-18,4 ±8,6#	114,2 ±7,7	87,4 ±6,6*	-26,8 ±7,1#	ns	ns	ns
17-КС, % належн.	120,6 ±1,6*	120,7 ±1,3*	+0,1 ±1,9	105,6 ±9,7	117,8 ±2,9*	+12,2 ±2,7#	ns	ns	b
Активация	(9)			(7)					
17-ОКС, % належн.	56,3 ±5,6*	86,5 ±6,2*	+30,2 ±5,9#	73,8 ±4,3*	95,4 ±3,1	+21,6 ±3,4#	b	ns	ns
17-КС, % належн.	113,1 ±2,9*	119,8 ±1,7*	+6,7 ±1,9#	110,6 ±4,5*	117,6 ±2,7*	+7,0 ±4,7	ns	ns	ns

Спроба виявити роль у різноспрямованих змінах м'язової працездатності змін екскреції з сечею метаболітів глюкокортикоїдів та андрогенів не дала однозначної відповіді (табл. 6.23 і 6.24).

Незалежно від характеру ефекту бальнеотерапії на працездатність, констатовано як помірне гальмування, так і суттєву активацію секреції глюкокортикоїдів. При цьому чітко видно зумовленість характеру зсувів початковим рівнем функцій: у школярів з гіпокортицизмом мала місце активація функції пучкової зони кори наднирників, тоді як нормальний її рівень помірно знижувався, що відповідає амбівалентно-еквілібраторній концепції дії на організм води Нафтуса.

Екскреція 17-КС, початково незначно підвищена, за всіх умов суттєво не змінювалася (табл. 6.23 і 6.24).

Доповнення стандартного бальнеотерапевтичного комплексу дозованим бігом, з одного боку, посилює його позитивний актотропний ефект до  $37,0 \pm 6,0\%$  (табл. 6.19), а з другого боку, послаблює негативний до  $-8,0 \pm 2,1\%$  (табл. 6.20), тобто чинить в цілому актопротективну дію. При цьому підвищується здатність до затримки дихання, чіткіше виражена при потенціюванні (табл. 6.21), ніж при мінімізації (табл. 6.22) ефекту бальнеотерапії. Відсутність змін  $O_2$ -ємності крові свідчить про підвищення ефективності використання кисню.

Потенціювання позитивного актопротективного ефекту асоціюється як із відчутнішою активацією базальної секреції глюкокортикоїдів у осіб із гіпокортицизмом, так і з вираженішим гальмуванням її у осіб з еуортицизмом (табл. 6.23). Це узгоджується із положенням про різноспрямовані зміни глюкокортикоїдної функції у спортсменів, залежно від її початкового рівня (Виру А.А., 1981, 1983).

Разом з тим, мінімізація негативного актотропного ефекту не супроводжується вірогідними змінами глюкокортикоїдної функції (табл. 6.24). Андрогенна функція теж суттєво не змінюється.

Отже, аеробне тренування оптимізує вплив бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець на м'язеву працездатність, як можна вважати, через посередництво глюкокортикоїдних гормонів.

### 6.7. Порівняльні клінічні спостереження за актотропними ефектами двох схем бальнеотерапії у дорослих пацієнтів

Викладені результати підтвердилися в спостереженнях за іншим контингентом, розділеним на дві групи із приблизно однаковими початковими параметрами велоергометрії. При цьому зроблена спроба детальніше дослідити чинники, які визначають оптимізуючу дію аеробного тренування. В контрольній групі закономірних змін параметрів велоергометрії не було виявлено: у 22,7% хворих вони поліпшилися, у 40,9% коливались в межах  $\pm 5\%$ , а у 36,4% - погіршувалися (табл. 6.25, 6.26).

Таблиця 5.25

Порівняльна характеристика впливу двох схем терапії на базисні параметри двоступеневої велоергометрії дорослих пацієнтів

Група (n)	Контрольна (22)			Основна (20)			P <sub>П</sub>	P <sub>К</sub>	P <sub>Δ</sub>
	П	К	Δ%	П	К	Δ%			
Маса тіла, кг	77,0 ±3,6	76,95 ±3,5	-0,03 ±0,24	79,0 ±3,1	78,45 ±3,1	-0,72 ±0,54	ns	ns	ns
Частота ритму-1, хв <sup>-1</sup>	98 ±2	102 ±3	+5,0 ±3,1	100 ±3	99 ±3	-0,8 ±2,2	ns	ns	ns
Систолічний тиск-1, ммHg	130 ±4	128 ±4	-1,5 ±2,0	131 ±4	122 ±3	-6,6 ±2,0#	ns	ns	ns
Частота ритму-2, хв <sup>-1</sup>	128 ±3	134 ±3	+5,1 ±2,1#	133 ±3	128 ±3	-3,8 ±1,7#	ns	ns	b
Систолічний тиск-2, ммHg	150 ±5	145 ±4	-2,6 ±1,8	149 ±6	138 ±3	-5,9 ±2,7#	ns	ns	ns
Діастолічний тиск-2, ммHg	84 ±2	83 ±3	-1,2 ±2,6	85 ±2	83 ±1	-1,4 ±2,3	ns	ns	ns
Середньодинамічний тиск-2, ммHg	106 ±3	104 ±3	-2,0 ±2,0	106 ±3	101 ±2	-3,7 ±2,3	ns	ns	ns
Індекс Оріє-2, од.	193 ±8	194 ±8	+1,6 ±2,9	200 ±11	176 ±6	-9,5 ±3,2#	ns	ns	a
Індекс Кердо-2, од.	55 ±5	64 ±6	+9,6 ±5,2	60 ±6	55 ±4	-4,3 ±4,2	ns	ns	a

Примітки: 1. Вірогідні різниці (у %) між початковими (П) і кінцевими (К) показниками в кожній групі відзначені #;

2. Для індексу Кердо вказана абсолютна різниця.

3. Вірогідність міжгрупових розбіжностей позначена буквами (ns - незначуща; a -  $<0,05$ ; b -  $<0,01$ ; c -  $<0,001$ ).

Таблиця 5.26

Порівняльна характеристика впливу двох схем терапії на похідні параметри двоступеневої велоергометрії дорослих пацієнтів

Група (n)	Контрольна (22)			Основна (20)			P <sub>П</sub>	P <sub>К</sub>	P <sub>Δ</sub>
	П	К	Δ%	П	К	Δ%			
ITCR-1, мВт/кг*удар	5,4 ±0,1	5,2 ±0,1	-3,6 ±2,7	5,2 ±0,2	5,2 ±0,2	+1,6 ±2,7	ns	ns	ns
ITCHTR-1, мкВт/кг*удар*ммHg	41,6 ±1,8	40,5 ±1,7	-0,9 ±3,7	39,8 ±2,0	43,0 ±2,1	+9,6 ±3,7#	ns	ns	a
ITCR-2, мВт/кг*удар	11,6 ±0,3	11,0 ±0,3	-4,6 ±1,8#	11,2 ±0,3	11,7 ±0,4	+5,3 ±2,3#	ns	ns	a
ITCHTR-2, мкВт/кг*удар*ммHg	79,7 ±3,8	78,4 ±3,5	-0,9 ±2,2	77,2 ±4,0	86,1 ±4,0	+12,8 ±3,0#	ns	ns	c
PWC <sub>150</sub> , Вт	191 ±19	162 ±15	-11,4 ±4,1#	170 ±14	188 ±14	+13,9 ±5,7#	ns	ns	c
PWC <sub>150</sub> , Вт/кг	2,49 ±0,21	2,10 ±0,15	-11,4 ±4,1#	2,16 ±0,16	2,42 ±0,17	+14,8 ±5,8#	ns	ns	c
VO <sub>2max</sub> , л/хв	2,70 ±0,08	2,59 ±0,09	-4,1 ±1,7#	2,62 ±0,07	2,72 ±0,06	+4,5 ±1,9#	ns	ns	b
VO <sub>2max</sub> , мл/хв*кг	36,1 ±1,5	34,6 ±1,4	-4,0 ±1,7#	34,1 ±1,5	35,8 ±1,8	+5,3 ±2,0#	ns	ns	b
Оцінка фізичного стану, балів	3,05 ±0,20	2,82 ±0,21	-7,2 ±3,8	2,90 ±0,22	3,25 ±0,20	+15,4 ±5,0#	ns	ns	c

Пересічна зміна ключового параметра - ITCHTR-2 – склала  $-0,9 \pm 2,2\%$ . Натомість в основній групі частота сприятливих змін зросла до 70,0%, несуттєвих і несприятливих – зменшилась відповідно до 20,0% і 10,0%. Середньогруповий приріст ITCHTR склав  $12,8 \pm 3,0\%$ .

Оптимізація актотропного ефекту досягнена за рахунок, в більшій мірі, зменшення тахікардійної компоненти реакції, тоді як гіпертензивна компонента відіграла меншу роль.

Порівняння супутних змін параметрів інтракардіальної і центральної гемодинаміки не виявило вірогідних розбіжностей між групами (табл. 6.27, 6.28).

Таблиця 6.27

Порівняльна характеристика впливу двох схем терапії на абсолютні базисні параметри інтракардіальної гемодинаміки дорослих пацієнтів

Група (n)	Контрольна (22)			Основна (20)			P <sub>П</sub>	P <sub>К</sub>	P <sub>Δ</sub>
	П	К	Δ%	П	К	Δ%			
Кінцеводіастолічний об'єм, мл	121,8 ±5,6	110,5 ±3,9	-9,2 ±4,6	115,8 ±4,3	108,4 ±4,1	-6,4 ±4,5	ns	ns	ns
Кінцевосистолічний об'єм, мл	41,2 ±1,3	40,6 ±1,4	-1,5 ±3,2	40,8 ±1,3	37,9 ±1,8	-7,1 ±4,4	ns	ns	ns
Ударний об'єм лівого шлуночка, мл	80,6 ±5,7	69,9 ±3,7	-13,3 ±6,8	75,0 ±4,3	70,5 ±3,9	-6,0 ±4,1	ns	ns	ns
Час вигнання, мс	286 ±7	273 ±9	-4,0 ±2,9	273 ±8	275 ±8	+1,0 ±1,7	ns	ns	ns
Частота ритму, хв	68,9 ±2,7	70,2 ±2,6	+3,0 ±3,0	66,5 ±1,8	66,5 ±2,1	+0,3 ±2,5	ns	ns	ns
Систолічний тиск, ммHg	124,3 ±3,1	123,9 ±2,7	-0,3 ±2,0	127,0 ±3,9	123,5 ±2,4	-1,9 ±2,0	ns	ns	ns
Діастолічний тиск, ммHg	80,9 ±1,6	78,4 ±2,0	-2,6 ±2,5	80,5 ±1,9	82,5 ±1,6	+3,3 ±2,4	ns	ns	ns

Таблиця 6.28

Порівняльна характеристика впливу двох схем терапії на абсолютні похідні параметри інтракардіальної і центральної гемодинаміки дорослих пацієнтів

Група (n)	Контрольна (22)			Основна (20)			P <sub>П</sub>	P <sub>К</sub>	P <sub>Δ</sub>
	П	К	Δ%	П	К	Δ%			
Середньодинамічний тиск, ммHg	95,3 ±2,0	93,5 ±2,1	-1,5 ±2,0	95,8 ±2,5	96,2 ±1,6	+1,2 ±2,1	ns	ns	ns
Фракція вигнання, %	64,7 ±1,9	62,4 ±1,7	-2,4 ±3,1	63,9 ±1,8	64,5 ±1,9	+2,2 ±3,9	ns	ns	ns
Об'ємна швидкість вигнання, мл/с	284 ±21	261 ±18	-8,1 ±6,0	280 ±18	261 ±18	-6,8 ±6,1	ns	ns	ns
Потужність лівого шлуночка, Вт	3,65 ±0,33	3,30 ±0,27	-9,6 ±5,6	3,63 ±0,31	3,38 ±0,26	-6,9 ±3,9	ns	ns	ns
ICRP, кПа/с	29,2 ±1,5	29,5 ±2,0	+1,5 ±6,2	30,9 ±2,0	30,8 ±1,7	-0,3 ±4,9	ns	ns	ns
Хвилинний об'єм кровообігу, л/хв	5,54 ±0,46	4,80 ±0,24	-13,3 ±6,7	4,99 ±0,31	4,75 ±0,37	-4,8 ±6,5	ns	ns	ns
Загальний ПОС, кПа*с/м <sup>3</sup>	15,56 ±1,26	16,26 ±0,74	+4,5 ±3,2	16,71 ±1,46	17,67 ±1,12	+5,7 ±3,9	ns	ns	ns
Ударна робота серця, Дж	1094 ±95	927 ±58	-15,3 ±7,8	1017 ±76	959 ±60	-5,7 ±5,9	ns	ns	ns
Хвилинна робота серця, кДж/хв	75,2 ±7,6	63,5 ±3,9	-15,6 ±7,8	67,9 ±5,4	64,7 ±5,5	-4,7 ±4,0	ns	ns	ns

Стосовно параметрів вегетативного забезпечення гемодинаміки виявлено різноскеровані зміни (табл. 6.29).

Таблиця 6.29

Порівняльна характеристика впливу двох схем терапії на вегетативне забезпечення гемодинаміки дорослих пацієнтів

Група (n)	Контрольна (22)			Основна (20)			P <sub>П</sub>	P <sub>К</sub>	P <sub>Δ</sub>
	П	К	Δ%	П	К	Δ%			
Показник									
Індекс Оріє, од.	86 ±4	87 ±4	+2,0 ±3,9	86 ±4	82 ±3	-4,2 ±3,1	ns	ns	ns
Індекс Кердо, од.	-14,3 ±3,7	-8,7 ±4,4	+5,5 ±3,3	-15,8 ±2,6	-19,2 ±2,4	-3,4 ±2,7	ns	ns	a
Симпатотонус (АМо), %	19,1 ±1,8	20,0 ±2,1	+4,7 ±2,5	22,8 ±2,3	21,6 ±2,0	-5,3 ±2,7	ns	ns	b
Ваготонус (ΔХ), с	0,155 ±0,019	0,140 ±0,013	-9,7 ±4,8	0,127 ±0,015	0,131 ±0,023	+3,1 ±2,0	ns	ns	a
Гуморальні впливи (Мо), с	0,900 ±0,036	0,879 ±0,031	-2,3 ±2,6	0,913 ±0,022	0,919 ±0,029	+0,9 ±2,4	ns	ns	ns
Індекс напруження Баєвського, од.	120 ±30	140 ±39	+16,7 ±9,9	173 ±44	150 ±34	-13,3 ±9,3	ns	ns	a

Розбіжність змін симпатичного тону су склала 10,0% (p<0,01), вагального тону су - 12,8% (p<0,05), індексу напруження Баєвського - 30,0% (p<0,05).

З-поміж параметрів ліпідного складу плазми (табл. 6.30) констатовано вірогідно відчутний приріст в основній групі порівняно із контрольною холестерину пре-β-ЛП та тригліцеридів, котрі, як відомо, служать енергетичним субстратом для м'язової роботи.

Таблиця 6.30

Порівняльна характеристика впливу двох схем терапії на абсолютні базальні параметри ліпідного складу плазми дорослих пацієнтів

Група (n)	Контрольна (22)			Основна (20)			P <sub>П</sub>	P <sub>К</sub>	P <sub>Δ</sub>
	П	К	Δ%	П	К	Δ%			
Показник									
Холестерин загальний, мМ/л	4,73 ±0,20*	4,45 ±0,20*	-5,2 ±2,3#	4,90 ±0,16*	4,74 ±0,15*	-2,8 ±1,9	ns	ns	ns
Холестерин альфа-ліпопротеїдів, мМ/л	1,21 ±0,08*	1,29 ±0,09*	+6,0 ±4,6	1,13 ±0,07*	1,17 ±0,08*	+3,6 ±2,6	ns	ns	ns
Холестерин бета-ліпопротеїдів, мМ/л	2,87 ±0,19*	2,49 ±0,20*	-13,2 ±5,0#	3,06 ±0,18*	2,78 ±0,18*	-9,2 ±3,5#	ns	ns	ns
Холестерин пребета-ліпопротеїдів, мМ/л	0,64 ±0,09*	0,67 ±0,09*	+4,5 ±2,5	0,68 ±0,07*	0,80 ±0,10*	+17,2 ±5,5#	ns	ns	a
Триацилгліцериди, мМ/л	1,96 ±0,28*	2,07 ±0,27*	+5,8 ±3,0	2,07 ±0,20*	2,45 ±0,28*	+18,3 ±5,1#	ns	ns	a
Коефіцієнт атерогенності Клімова	3,21 ±0,28*	2,80 ±0,28	-12,8 ±7,1	3,61 ±0,29*	3,34 ±0,29*	-7,5 ±5,1	ns	ns	ns

З-поміж низки параметрів електролітного складу плазми вірогідних розбіжностей динаміки не виявлено в жодному випадку. Разом з тим, констатовано різноскеровані зміни вмісту в еритроцитах K<sup>+</sup> (табл. 6.31).

Таблиця 6.31

Порівняльна характеристика впливу двох схем терапії на абсолютні базальні параметри електролітного складу плазми та еритроцитів дорослих пацієнтів

Група (n)	Контрольна (22)			Основна (20)			P <sub>П</sub>	P <sub>К</sub>	P <sub>Δ</sub>
	П	К	Δ%	П	К	Δ%			
Показник									
Хлорид, мМ/л	100,1 ±1,7	98,6 ±1,2	-1,5 ±1,9	96,7 ±2,2	100,1 ±1,4	+3,5 ±1,9	ns	ns	ns
Фосфати, мМ/л	0,92 ±0,06	0,87 ±0,03	-5,1 ±3,1	0,86 ±0,07	0,84 ±0,06	-2,3 ±2,9	ns	ns	ns
Магній, мМ/л	0,77 ±0,02*	0,76 ±0,02*	-1,9 ±2,5	0,79 ±0,02*	0,74 ±0,02*	-6,8 ±2,9#	ns	ns	ns
Кальцій, мМ/л	2,36 ±0,09	2,28 ±0,06	-3,4 ±2,5	2,31 ±0,09	2,34 ±0,08	+1,6 ±3,2	ns	ns	ns
Натрій, мМ/л	141,6 ±3,8	139,6 ±3,8	-1,4 ±3,8	136,4 ±3,8	141,6 ±3,8	+3,8 ±3,8	ns	ns	ns

мМ/л	±5,2	±3,6	±2,1	±3,9	±3,7	±2,7			
Калій, мМ/л	4,28 ±0,16	4,24 ±0,13	-0,9 ±3,0	4,36 ±0,16	4,41 ±0,16	+1,1 ±3,7	ns	ns	ns
Натрій еритроцитів, мМ/л	26,4 ±1,3*	25,0 ±1,7*	-5,2 ±3,4	25,9 ±1,2*	26,6 ±1,3*	+2,7 ±3,1	ns	ns	ns
Калій еритроцитів, мМ/л	78,3 ±4,6	72,8 ±3,2*	-7,0 ±4,1	70,7 ±4,3*	75,2 ±4,4*	+6,4 ±3,5	ns	ns	a

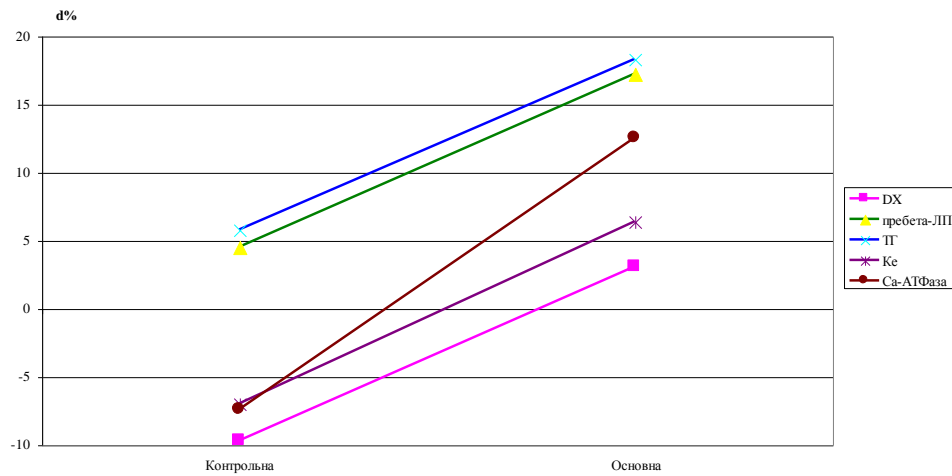
Найвагоміші різноскеровані зміни виявлено при аналізі параметрів трансмембранного обміну катіонів (табл. 6.32). Зокрема, якщо в контрольній групі активність Mg-АТФази мембран еритроцитів проявляла слабку тенденцію до зростання, то в основній групі констатовано вірогідне зниження активності, різниця між ефектами склала 15% ( $p < 0,05$ ). Активність Са-АТФази, навпаки, в основній групі закономірно підвищувалася, тоді як в контрольній – проявляла відчутну тенденцію до зниження, різниця склала 19,9% ( $p < 0,01$ ). Найістотніші розбіжності констатовано стосовно активності Na,K-АТФази мембран еритроцитів: внаслідок різноскерованих змін в контрольній та основній групах різниця склала 29,7% ( $p < 0,01$ ).

Таблиця 6.32

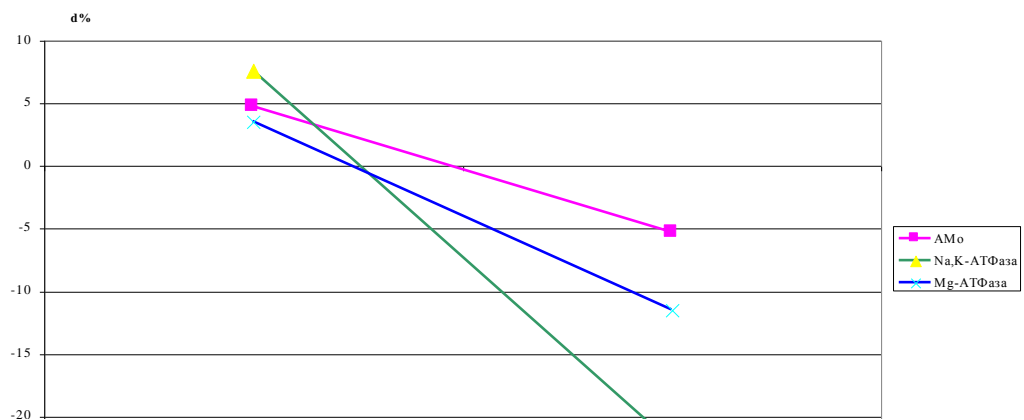
Порівняльна характеристика впливу двох схем терапії на активності катіонних АТФаз тіней еритроцитів дорослих пацієнтів

Група (n)	Контрольна (22)			Основна (20)			P <sub>П</sub>	P <sub>К</sub>	P <sub>Δ</sub>
	П	К	Δ%	П	К	Δ%			
Na,K-АТФаза, мМРн/мл*год	0,95 ±0,07*	1,03 ±0,07*	+7,6 ±5,2	1,08 ±0,06*	0,84 ±0,06	-22,1 ±6,4#	ns	a	b
Са-АТФаза, мМРн/мл*год	1,16 ±0,12*	1,07 ±0,09*	-7,4 ±3,8	1,04 ±0,10*	1,17 ±0,13*	+12,5 ±5,8#	ns	ns	b
Mg-АТФаза, мМРн/мл*год	0,91 ±0,05	0,94 ±0,05	+3,5 ±3,2	1,01 ±0,06*	0,90 ±0,04	-11,5 ±5,3#	ns	ns	a
Креатинфосфокіназа, МО/л	35 ±3	27 ±1	-15,9 ±5,1#	29 ±2	27 ±2	-5,7 ±5,1	ns	ns	ns

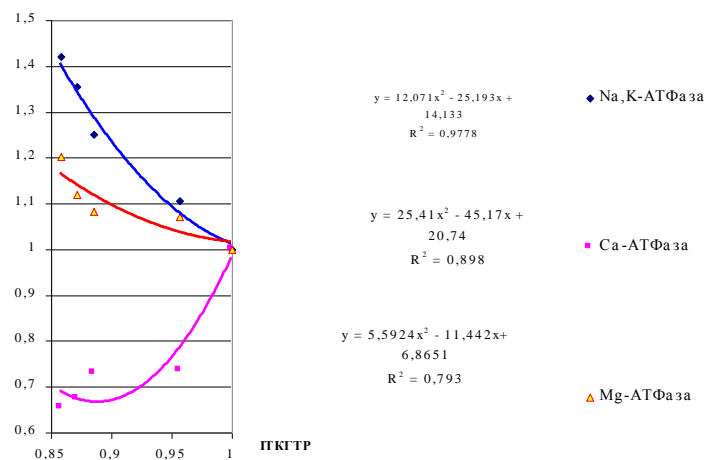
**Рис. 6.7. Перший паттерн динаміки акто тропних ф акторів в контрольній та основній групах**



**Рис. 6.8. Другий паттерн динаміки акто тропних ф акторів в контрольній та основній групах**



**Рис. 6.9. Взаємозв'язки між станом фізичної працездатності та параметрами трансмембранного катіонного обміну (в долях норми)**





Виявлені розбіжності динаміки актотропних факторів акумульовані у двох паттернах. Перший з них (рис. 6.7) відображує ситуацію, за якої закономірні сприятливі зміни фізичної працездатності асоціюються із підвищенням активності Са-АТФази мембран еритроцитів, вмісту в них  $K^+$ , тенденцією до підвищення вагального тону, суттєвим підвищенням вмісту в плазмі тригліцеридів і холестерину пре- $\beta$ -ліпопротеїдів. Відсутність закономірних змін фізичної працездатності асоціюється із відсутністю динаміки даних ліпідів, тенденцією до зниження активності Са-АТФази, вмісту  $K^+$  в еритроцитах та вагального тону.

Другий паттерн (рис. 6.8) унаочнює, як підвищення фізичної працездатності асоціюється із зниженням активності Na,K-АТФази і Mg-АТФази мембран еритроцитів та тенденцією до зниження симпатичного тону, тоді як відсутність вірогідних змін даних параметрів поєднується із відсутністю закономірних змін працездатності.

Якщо виразити середньогрупові показники ІТСНТР та катіонних АТФаз в долях норми, то можна виявити їх тісні взаємозв'язки (рис. 6.9). Видно, що мінімальному значенню індекса працездатності відповідають максимально підвищені рівні Na,K-АТФази і Mg-АТФази та знижений в найбільшій мірі рівень активності Са-АТФази. В міру наближення до норми ІТСНТР активності катіонних помп теж досягають норми, рухаючись у протилежних напрямках.

Наші дані узгоджуються з результатами експериментів на щурах Антипенко А.Е. и др. (1992). Автори виявили, що 6-тижневе аеробне тренування в 1,5 раза підвищує швидкість АТФ-залежного транспорту  $^{45}Ca^{2+}$  в саркоплазматичному ретикулумі серця, що асоціюється із співрозмірним підвищенням в ньому активності Са-АТФази за відсутності змін активності Mg-АТФази. Виявлені зміни автори пов'язують із модифікацією ліпідного мікрооточення Са-АТФазного комплексу.

Наш висновок про роль у актотропних ефектах змін вегетативної регуляції лежить в руслі концепції, згідно з якою тривалі тренування на витривалість підвищують аеробну здатність організму, що супроводжується підвищенням вагального і зниженням симпатичного серцевого тону в спокої, тоді як гіпокінезія і перебування в стані невагомості, тобто антиподи тренування, викликають протилежні зміни вегетативної регуляції та фізичної працездатності (Cooper K., 1970, 1989; Куколевский Г.М., 1975; Косицкий Г.И., 1977; Панферова Н.Е., 1977; Виру А.А., 1981, 1983, 1988; Душанін С.А. та ін., 1982; Коц Я.А., 1982; Баевский Р.М. и др., 1984; Пшенникова М.Г., 1986; Белоконь Н.А., Кубергер М.Б., 1987; Frey M. et al., 1987; Hudson D. Et al., 1987; Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г., 1988; Holmes d., Roth D., 1988; Меерсон Ф.З., 1993; Convertino V., 1993; Амосов Н.М., Бендет Я.А., 1989; Lightfoot J. et al., 1989; Forster E., Whinnery J., 1990; Федоров Б.М., 1991; Апанасенко Г.Л., 1992; Goldberger A. et al., 1994; Haruna Y. et al., 1994; Boutcher S., Stein P., 1995; Маркова О.О. та ін., 1997; Davy K. et al., 1997; Hainsworth R., 1998; Ioudina M., Franke W., 1998; Levy W. et al., 1998; Cybulski G. et al., 1999; Zhang L. et al., 1999).

Отже, доповнення стандартного бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець аеробними м'язевими тренуваннями оптимізує його вплив на фізичну працездатність, посилюючи сприятливі актотропні ефекти і послаблюючи - несприятливі. Механізм такого впливу полягає у змінах вегетативного гомеостазу, трансмембранного катіонного транспорту та вмісту в плазмі тригліцеридів.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1.  $Ca^{2+}$ - та  $Na^{+}$ -АТФаз за умов експериментальної гіперхолестеринемії // Фізіол. журн.- 2000.- 46, № 1.- С. 25-32.
2. Адаптогени і радіація / Алексеев О.І., Попович І.Л., Панасюк Є.М. та ін. К.: Наукова думка, 1996.- 126 с.
3. Акулова Ф.Д. Реография // Инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы (Справочник)/ Под ред. Т.С. Виноградовой.- М.: Медицина, 1986.- С. 340-364.
4. Алексеев А.И., Шимонко И.Т., Орлов О. Б. Лечение и реабилитация на курорте Трускавец и Сходница.- К.: Здоров'я, 1994.- 176 с.
5. Алексеев О.І., Радисюк М.І., Шимонко І.Т. Радіація. Санаторно-курортна реабілітація.- К.: Наукова думка, 1995.- 94 с.
6. Амосов Н.М., Бендет Я.А. Физическая активность и сердце.- К.: Здоров'я, 1989.- 215 с.
7. Антипенко А.Е., Калинин М.И., Лызлова С.Н. Метаболизм миокарда при различных функциональных состояниях.- Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 1992.- 216 с.
8. Апанасенко Г.Л. Эволюция биоэнергетики и здоровье человека.- СПб.: Петрополис, 1992.- 124 с.
9. Аулик И.В. Определение физической работоспособности в клинике и спорте.- М.: Медицина, 1979.- 195 с.
10. Баевский Р.М., Кириллов О.Н., Клецкин С.З. Математический анализ измерений сердечного ритма при стрессе.- М.: Наука, 1984.- 221 с.
11. Бажан К.В. Природні чинники в лікуванні пацієнтів, що зазнали впливу екстремальних факторів.- Полтава: Полтава, 1998.- 208 с.
12. Базилюк О.В. Механизмы эндотелийзависимого транзитного сокращения гладких мышц коронарных артерий при гипоксигенации // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 1988.- 74, № 2.- С. 179-185.
13. Базилюк О.В., Бернштейн С.А. Модулирование эндотелием реакций гладких мышц артерий на биологические амины и электрическую стимуляцию // Там же.- 1989.- 75, № 6.- С. 819-824.
14. Байкалов Л.К. Мінеральна вода "Нафтуся".- К.: Здоров'я, 1966.- 21 с.
15. Баладжаева С.С., Рзакулиева Д.М., Мамедов И.М., Шамхаллы А.Г. Действие минеральной воды "Кала-Алты" на выделительную и концентрационную способность почек в эксперименте // Курорт Кала-Алты (Сб. трудов).- Вып. 15.- Баку, 1975.- С. 112-115.
16. Балановська (Церковнюк) А.В., Маркова О.О., Попович І.Л. Прогнозування наслідків кардіотоксичної дії адреналіну за допомогою аналізу електрокардіограми // Здобутки клінічної та експериментальної медицини.- Матер. ХІ підсумкової наук. конф.- Тернопіль, 1997.- Вып. 2, Ч. 2.- С. 494-501.
17. Балановський В.П. Вплив води Нафтуся на деякі показники водно-електролітного обміну у людей // Фізіол. журн.- 1992.- 3, № 6.- С. 85-92.
18. Балановський В.П. Вплив мінеральної води Нафтуся курорту Трускавець на водно-сольовий обмін (клініко-фізіологічне дослідження): Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- Львів, 1993.- 23 с.
19. Балановський В.П., Попович І.Л., Карпинець С.В. Про амбівалентно-еквілібраторний характер дії лікувальної води Нафтуся на організм людини // Доп. АН України. Мат., прир., техн. науки.- 1993.- № 3.- С. 154-158.
20. Бальнеофітотерадіодефензіологія. 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., Барилляк Л.Г., Попович І.Л.-К.: Комп'ютерпрес, 2002.- 112 с.
21. Безбородко Б.Н., Селивоненко В.Г. Энергетически-динамическая дистрофия миокарда.- К.: Здоров'я, 1980.- 80 с.
22. Бейда П.А. Вплив слабомінералізованої води "Нафтуся" і деяких ентеросорбентів на процеси накопичення і виведення цезію-137 та зменшення наслідків внутрішнього опромінення організму: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- 14.03.03/ЛДМУ.- Львів, 1997.- 16 с.
23. Белоконь Н.А., Кубергер М.Б. Болезни сердца и сосудов у детей: Рук-во для врачей; в 2 томах, Т. 1.- М.: Медицина, 1987.- 448 с.
24. Белоцерковский З.Б. Определение физической работоспособности // Инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы (Справочник)/ Под ред. Т.С. Виноградовой.- М.: Медицина, 1986.- С. 394-405.
25. Бергер Э.Н. Нейрогуморальные механизмы нарушений тканевой трофики.- К.: Здоров'я, 1980.- 104 с.
26. Бинч Н.І., Ружило С.В., Мельник О.К., Шиманська Г.М., Гривнак Р.Ф. Термінові реакції гемодинаміки на підводний душ-масаж та озокеритові аплікації // Мат. II конф. Асоціації учених м. Трускавця (18 жовтня 2002 р.).- Трускавець, 2002.- С. 33-34.
27. Біоактивна вода "Нафтуся" і шлунок / За ред. І.Л. Поповича, С.В. Івасівки, І.С. Флюнта, В.П. Перченка.- К.: Комп'ютерпрес, 2000.- 234 с.
28. Бобров В.О., Стаднюк Л.А., Крижанівський В.О. Ехокардіографія.- Навч. посібник.- К.: Здоров'я, 1997.- 152 с.
29. Богуславський А.Ю., Дмитрієва А.В., Сагач В.Ф. Вплив оксиду азоту на ефективність використання кисню працюючим скелетним м'язом при його стомленні // Фізіол. журн.- 2005.- 51, № 1.- С. 33-43.
30. Болдырев А.А., Мельгунов В.И. Транспортные АТФазы // Итоги науки и техники, Серия: Биофизика.- 17.- М.: ВИНТИ, 1985.- С. 5-105.
31. Бондаренко О.І., Присяжна О.Д., Сагач В.Ф. Електричні реакції інтактного ендотелію аорти щурів при експериментальному діабеті // Фізіол. журн.- 2004.- 50, № 6.- С. 3-9.
32. Бондаренко О.І., Сагач В.Ф. Пригнічення ацетилхолініндукованої гіперполяризації ендотеліальних клітин аорти щурів під впливом сольової дії та її відновлення при дії еналаприлу // Фізіол. журн.- 2005.- 51, № 1.- С. 13-19.
33. Бондарь О.П. Структурные особенности мембран эритроцитов с различным содержанием холестерина в норме и при развитии атеросклероза: Автореф. дис. ... канд. биол. наук.- К., 1984.- 24 с.
34. Брехман И.И. Введение в валеологию - науку о здоровье.- Л.: Наука, 1987.- 125 с.
35. Брехман И.И. Элеутерококк.- Л.: Наука, 1968.- 186 с.
36. Бульба А.Я. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на білково-азотистий, ліпідно-пигментний та вуглеводний обмін (Огляд) // Укр. бальнеол. журн.-2000.- №3, 4.- С. 67-72.
37. Быков Е.В. Влияние уровня двигательной активности на функциональное состояние здоровых учащихся 12-17 лет и физиологическое обоснование оздоровительных программ: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук.- Челябинск, 2002.- 40 с.
38. Вавилова Г.Л., Кастрикина Т.Ф., Прокопенко О.Н. Реакции ферментотранспортной системы тонкой кишки крыс на минеральную воду нафтуся // Курортология и физиотерапия.- Вып. 21.-К.: Здоров'я, 1988.- С. 38-40.
39. Вавілова Г.Л. Прокопенко О.М., Харламова О.М., Сагач В.Ф. Участь L-аргініну в корекції активності мембранних транспортних ферментів  $Na^{+}, K^{+}, Ca^{2+}$ - та  $Na^{+}$ -АТФаз за умов експериментальної гіперхолестеринемії // Фізіол. журн.- 2000.- 46, №1.- С. 25-31.
40. Вавілова Г.Л., Акіпова О.В., Сагач В.Ф. Ендотеліальні фактори в регуляції активності  $Na^{+}, K^{+}$ -АТФази // Фізіол. журн.- 2000.- 46, № 4.- С. 101-118.
41. Вавілова Г.Л., Прокопенко О.М., Харламова О.М., Сагач В.Ф. Участь L-аргініну в корекції активності мембранних транспортних ферментів  $Na^{+}, K^{+}$ .
42. Ванин А.Ф. Оксид азота в биологических исследованиях // Вестник РАМН.- 2000.- № 4.- С. 3-5.
43. Василевская Л.С. Механизм действия поступающих в кровь аминокислот на функции пищеварительной системы: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук.- М., 1986.- 44 с.
44. Василенко В.Х., Фельдман С.Б., Хитров Н.И. Миокардиодистрофия.- М.: Медицина, 1989.- 272 с.
45. Васильева В.В., Степочкина Н.А. Мышечная деятельность // Физиология кровообращения: Регуляция кровообращения (Руководство по физиологии).- Л.: Наука, 1986.- С. 335-365.
46. Васильева Е.М., Марков Х.М., Баканов М.И. Влияние L-аргинина и L-NAME на активность АТФаз и перекисное окисление липидов эритроцитов у детей с церебральными

- параличами // Роль монооксида азота в процессах жизнедеятельности.- Минск, 1998.- С. 182-185.
47. Величко Л.М. Вплив дозованого бігу на зміни кардіореспіраторної та імунної систем школярів, потерпілих внаслідок аварії на ЧАЕС, в процесі реабілітації на курорті Трускавець // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія.- Т.2.- Львів, 1997.- С. 86-91.
  48. Величко Л.М. Вплив на реактивність школярів, проживаючих на радіаційно контрольованих територіях, бальнеотерапії на курорті Трускавець та модуляція дозованим бігом її ефектів // Медична реабілітація потерпілих внаслідок Чорнобильської катастрофи: Тези доп. наук.-практ. конф.- Трускавець, 1996.- С. 20-21.
  49. Величко Л.М. Стан здоров'я дітей та підлітків з радіаційно забруднених територій і вплив реабілітації на курорті Трускавець із застосуванням кінезотерапії: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- Львів, 1998.- 19 с.
  50. Величко Л.М., Грінченко Б.В., Чебаненко Л.О. та ін. Вегетативний гомеостаз у школярів, що проживають на радіаційно контрольованих територіях, і вплив на нього реабілітації на курорті Трускавець // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія.- 1998.- 1(1).- С. 67-76.
  51. Величко Л.М., Ружилю С.В., Матішин Г.Й. та ін. Пошук факторів, які зумовлюють характер впливу бальнеотерапії на курорті Трускавець на атерогенність плазми // Медична гідрологія та реабілітація.- 2004.- 2, №4.- С. 46-52.
  52. Величко Л.М., Саранча С.М., Ковальчук Г.Я., Попович І.Л. Про можливість корекції деяких несприятливих ефектів факторів курорту Трускавець дозованим бігом // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія.- Т.2.- Львів, 1997.- С. 55-59.
  53. Вельчико Л.М. Влияние дозированного бега на общую резистентность организма детей, проживающих на территории, загрязненной радионуклидами // Актуальные вопросы современной курортологии и реабилитации: Мат. Междунар. науч.-пр. конф. Кишинэу- Сергеевка, 1996.- С. 24-25.
  54. Вельчико Л.М., Попович И.Л., Балановська А.В. Влияние бега на показатели спирографии у детей с неспецифическими воспалительными бронхо-легочными заболеваниями // Труды Международной научной конференции (29 сентября 1995 г.).- Кишинэу, 1995.- С. 156-157.
  55. Виноградова Т.С. Сердечный индекс // Инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы (Справочник)/ Под ред. Т.С. Виноградовой.- М.: Медицина, 1986.- С. 383-386.
  56. Виноградова Т.С., Кольцун С.С. Систолический и минутный объемы кровообращения // Инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы (Справочник)/Под ред. Т.С. Виноградовой.- М.: Медицина, 1986.- С. 373-383.
  57. Виру А.А. Гормональные механизмы адаптации и тренировки.- Л.: Наука, 1981.- 155 с.
  58. Виру А.А., Кырге П.К. Гормоны и спортивная работоспособность.- М.: ФиС, 1983.- 159 с.
  59. Виру А.А., Юриэм Т.А., Смирнова Т.А. Аэробные упражнения.- М.: ФиС, 1988.- 142 с.
  60. Вода Нафтуса і водно-сольовий обмін / Чебаненко О.І., Флюнт І.С., Попович І.Л. та ін.- К.: Наук. думка, 1997.- 141 с.
  61. Войтенко В.П. Здоровье здоровых. Введение в санологию.- К.: Здоров'я, 1991.- 246 с.
  62. Волошина Е.Б. Влияние питьевых минеральных вод на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и электролитный обмен у больных ишемической болезнью сердца // Вопросы курортологии, физиотерапии и физической культуры.- 1984.- № 1.- С. 54-56.
  63. Воробьев Г.Ф., Клеев В.В., Энгельгарт Г.Н. К вопросу о повышении неспецифической резистентности методами оксигенбаротерапии // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.- 2004.- №3.- С. 11-13.
  64. Выгоднер Е.Б. Физические факторы в гастроэнтерологии.- М.: Медицина, 1987.- 304 с.
  65. Ганджа І.М., Лисенко Г.І., Мінаков О.І. Некоронарогенні захворювання серцевого м'язу.- К.: Здоров'я, 1993.- 128 с.
  66. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма.- Ростов н/Д: Изд-во Ростов. ун-та, 1990.-224 с.
  67. Глухенький Т.Т., Марков И.И., Визир Д.Н. Курорт Трускавец и его лечебные факторы.- К.: Госмедиздат УССР, 1958.- 101 с.
  68. Голиков А.П., Эстрин В.А., Пушкарь Ю.Т. и др. Исследование показателей центральной гемодинамики с помощью тетраполярного варианта интегральной реографии тела человека // Кардиология.- 1980.- 20, № 3.- С. 52-56.
  69. Голикова Т.М., Кубергер М.Б., Тальнис Б.Л., Чуракова Т.П. Функциональные исследования сердечно-сосудистой системы // Справочник по функциональной диагностике в педиатрии / Под ред. Ю.Е. Вельтищева, Н.С. Кисляк.- М.: Медицина, 1979.- С. 171-265.
  70. Горячковский А.М. Клиническая биохимия.- Одесса: Астропринт, 1998.- 603 с.
  71. Гринзайд Ю.М. Медикаментозная коррекция внутреннего применения углекислых хлоридно-гадрокарбонатно-сульфатных натриево- кальциевых минеральных вод в курортной терапии больных язвенной болезнью.- Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- Одесса, 1983.- 20 с.
  72. Грінченко Б.В. Порівняльне дослідження впливу бальнеотерапії із застосуванням бальзамів "Кримський" та Бігтнера на фізичну працездатність та центральну гемодинаміку // Укр. бальнеол. журн.- 1998.- 1, № 4.- С. 36-38.
  73. Грінченко Б.В., Ружилю С.В., Флюнт І.С. та ін. Вплив комплексної бальнеотерапії на курорті Трускавець з використанням фітоадаптогену на психофізіологічні функції та фізичну працездатність // Медична гідрологія та реабілітація.-1999.- 2, № 1.- С. 31-35.
  74. Гуревич М.И., Доломан Л.Б., Дмитриева А.В. Оценка сократимости миокарда с помощью метода трансаторальной импедансной реоплетизмографии // Физиол. журн.- 1988.- 34, № 4.- С. 3-8.
  75. Гуревич М.И., Соловьев А.И., Литовченко Л.П., Доломан Л.Б. Импедансная плетизмография.- К.: Наук. думка, 1982.- 176 с.
  76. Гучко Б., Ружилю С. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на взаємозв'язки між показниками гемодинаміки, велоергометрії та метаболізму // VIII Конгрес Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (Львів, Трускавець, 12-17 серпня 2000 р.).- Тези доповідей.- Львів, Трускавець.- 2000.- С. 127.
  77. Гучко Б.Я. Дослідження адаптогенних властивостей поліфенольного препарату "Еномеланін" // Проблеми патології в експерименті та клініці.- Т. XIX.- Львів: Світ, 1998.- С. 62-65.
  78. Гучко Б.Я. Ружилю С.В. Кластерний аналіз термінових ефектів біоактивної води "Нафтуса" на інтракардіальну гемодинаміку // Наук.-практ. конф. з міжнар. участю "Лікувальні фізичні чинники та здоров'я людини (Одеса, 28-29 травня 2003 р.).- Мед. реабіл., курортол., фізіотер., 2003.- № 2 (дод.).- С. 160-161.
  79. Гучко Б.Я., Попович І.Л., Ружилю С.В. та ін. Вплив одноразового вживання біоактивної води Нафтуса на гемодинаміку передпліччя // Укр. бальнеол. журн.- 1998.- 1, № 4.- С. 39-46.
  80. Дембо А.Г. О некоторых формах дистрофии миокарда // Некоронарогенные заболевания миокарда: Труды МОНИКИ.- М., 1978.- С. 44-52.
  81. Дерябина В.М., Саакян А.Г., Кузнецов Б.Г. и др. Влияние питья минеральной воды Ессентуки N 17 на содержание гастрин в крови больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Вопр.курортол.-1979.-№6.-С. 40-43.
  82. Детская спортивная медицина: Рук-во для врачей / Под ред. С.Б. Тихвинского, С.В. Хрушева.- М.: Медицина, 1991.- 305 с.
  83. Дзвонковский Т.М. Влияние моршинской минеральной воды на больных хроническим дуоденитом // Вопр. курортол.- 1986.- N 5.- С. 53-55.
  84. Дзяк Г.В., Васильева Л.И. О диагностике дистрофии миокарда // Врач. дело.- 1987.- № 8.- С. 35-37.
  85. Дмитриева Н.В., Китайгородская В.М., Мукумов М.Р., Сорокин Л.В. Двухфазное действие кофеина на сократительную активность миокарда лягушки // Физиологический ж. СССР.- 1980.- 66, №9.- С. 1363-1368.
  86. Днепровская О.А. Участие специфических и неспецифических фосфатаз в патогенезе экспериментальной

- гиперхолестеринемии и влияния общей вибрации: Автореф. дис. ... канд. биол. наук.- Челябинск, 1985.- 24 с.
87. Доломан Л.Б. Дослідження реактивної гіперемії при гіпертонічній хворобі // Фізіол. журн.- 1999.- 45, №1-2.- С. 80-85.
  88. Доломан Л.Б., Коцоруба А.В., Косякова Г.В., Петренко О.В., Сагач В.Ф. Робота серця та функціональна активність ендотелію залежно від віку і статі людини // Фізіол. журн.- 2004.- 50, № 5.- С. 19-29.
  89. Душанін С.А., Пирогова О.Я., Івашенко Л.Я. Оздоровчий біг.- К.: Здоров'я, 1982.- 128 с.
  90. Есипенко Б.Е. Физиологические свойства минеральной воды "Нафтуса" // Состав и свойства минеральной воды "Нафтуса".- К.: Наук. думка, 1978.- С. 93-123.
  91. Есипенко Б.Е. Физиологическое действие минеральной воды "Нафтуса".- К.: Наукова думка, 1981.- 216 с.
  92. Есипенко Б.Е., Жалило Л.И., Костромина А.П., Синельник О.Д. Ионные механизмы желчеотделения.- К.: Наук. думка, 1983.- 168 с.
  93. Жовчогінна дія води "Нафтуса" / Чебаненко О.І., Попович І.Л., Бульба А.Я., Ружило С.В., Перченко В.П.- К.: Комп'ютерпрес, 1997.- 103 с.
  94. Загальні адаптаційні реакції та їх гормональні і метаболічні забезпечення у школярів, що мешкають на радіаційно контрольованих територіях, і вплив на них реабілітації на курорті Трускавець / Грінченко Б.В., Саранча С.М., Величко Л.М. та ін. // Укр. бальнеолог. журн.- 1998.- 1, № 1.- С. 35-41.
  95. Загороднюк В.П. Биологическая активность воды "Нафтуса" и ее компонентов. Биотестирование активности на изолированных органах и тканях // Физиологические основы лечебного действия воды "Нафтуса".- К.: Наук. думка, 1989.- С. 21-38.
  96. Загороднюк В.П., Баев Е.Я., Яременко М.С. Угнетающее влияние жирных кислот на электрическую и сократительную активность гладких мышц // Физиол. журн.- 1991.- 37, № 2.- С. 80-85.
  97. Зайцев В.В. Свободнорадикальные процессы и метаболизм гидроперекисей в гепатоцитах.- В кн.: Гепатоцит. Функционально-метаболические свойства.- М.: Наука, 1985.- С. 125-145.
  98. Златкина А.Р., Камынина Т.С. Инсулин и желудок-Состояние вопроса. (Обзор) // МРЖ.- 1977.-разд. 17,N 1.-С. 2-8.
  99. Івашкин В.Т., Минасян Г.А., Уголев А.М. Теория функциональных блоков и проблемы клинической медицины.- Л.: Наука, 1990.- 303 с.
  100. Ильницький В.И. Тренировочные программы для развития основных физических качеств у юных спортсменов и некоторые критерии оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы.- Метод. рекомендации.- Тернополь, 1978.- 11 с.
  101. Инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы: Справочник / Под ред. Т.С. Виноградовой.- М.: Медицина, 1986.- 416 с.
  102. Ісаєв А.П., Сабирьянов А.Р., Шевцов А.В. и др. Особенности динамики показателей физической подготовленности, физической работоспособности и реакции кровообращения на дозированную физическую нагрузку у детей в условиях оздоровительного центра // Вопр. курортол.- 2004.- № 3.- С.15-18.
  103. Івасівка С.В. Біологічно активні речовини води Нафтуса, їх генез та механізми фізіологічної дії.- К.: Наук. думка, 1997.- 112 с.
  104. Івасівка С.В. Механізми фізіологічної дії лікувальної води Нафтуса і її окремих компонентів: Автореф. дис. ... докт. мед. наук.- Одеса, 1994.- 17с.
  105. Івасівка С.В., Попович І.Л., Ахметійчук Б.І. та ін. Суть лікувально-профілактичної дії води Нафтуса // Укр. бальнеол. журн.- 1998.- Т.1, № 2.- С. 7-20.
  106. Івасівка С.В., Попович І.Л., Ахметійчук Б.І., Білас В.Р. Природа бальнеочинників води Нафтуса і суть її лікувально-профілактичної дії.- Трускавець, 1999.- 125 с.
  107. Івасівка С.В., Попович І.Л., Ахметійчук Б.І., Флюнт І.С. Фізіологічна активність сечової кислоти та її роль в механізмах дії води Нафтуса.- К.: Комп'ютерпрес, 2004.- 162 с.
  108. Івасівка С.В., Попович І.Л., Ковальчук Г.Я. та ін. Нові дані про бальнеоактивність води "Нафтуса" і вплив на неї різних методів очищення від аллохтонної мікрофлори // Медична гідрологія та реабілітація.- 1999.- 2, №1.- С. 16-24.
  109. Івасівка С.В., Ясевич А.П., Гавдяк М.В. та ін. Склад та властивості мінеральної води Гута // Актуальные вопросы санаторно-курортного лечения.- Мат. н.-практ. конф.- Ужгород, 1990.- С. 37-39.
  110. Капелько В.И. Исследование сократительной функции сердца // Методы исследования кровообращения. В серии: Методы физиологических исследований.- Л.: Наука, 1976.- С. 79-89.
  111. Капская Е. И., Гаске О.Д. Влияние минеральных вод новых скважин трускавецкого месторождения на выделительную функцию почек // Курортология и физиотерапия. - Вып. 13.- К.: Здоров'я, 1980.-С 90-93.
  112. Карпман В.Л., Любина Б.Г. Динамика кровообращения у спортсменов.- М.: ФиС, 1982.- 135 с.
  113. Карпман В.Л., Хрущев С.В., Борисова Ю.А. Сердце и работоспособность спортсмена.- М.: ФиС, 1978.- 118 с.
  114. Карпов Р.С., Кошельская О.А., Чернов В.И. и др. Эффективность комбинированного лечения с триметазидином и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента у пациентов с гипертензией и ишемической болезнью сердца, ассоциированной с диабетом II типа // Кардиология.- 2004.- 44 (5).- С. 43-47.
  115. Кедров А.А. Электроплетизмография как метод объективной оценки кровообращения: Автореф. дисс. ...докт. мед. наук.- Л., 1949.-16с.
  116. Кит Е.И., Краевский С.Л., Стеценко Г.И. Влияние энтеросорбции на уровень липидов в процессе курортной бальнеотерапии // Лечение и реабилитация больных на бальнеологических курортах.- Тез. докл. науч.-пр. конф. (июль 1994 г.).- Трускавец, 1994.-С. 59.
  117. Климов А.Н., Никольцева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз.- СПб: Питер Прес, 1995.- 304 с.
  118. Климов П.К., Барашкова Г.М. Физиология желудка: Механизмы регуляции.-Л.:Наука, 1991.-256 с.
  119. Клінічна лабораторна діагностика / Л.П. Аксененко, З.С. Баркаган, З.П. Гетте та ін.; За ред. Н.А. Базарнової, З.П. Гетте.- К.: Вища школа, 1994.- 423 с.
  120. Ковальчук Г.Я., Алексеев О.І., Луців М.Ф., Попович І.Л. Метаболічні ефекти лікувальної води "Нафтуса" // Здобутки клінічної та експериментальної медицини.- Вып. 2.- Ч. 1.- Матер. ХІ підсумк. наук. конф.- Тернопіль: Медична академія, 1997.- С. 119-122..
  121. Ковбаснюк М.М., Петрів М.М., Бубняк А.Б. Вплив води Нафтуса на тонічні транзиторні скорочення гладеньких м'язів аорти шура // Медична гідрологія та реабілітація.- 1999.- 2, № 1.- С. 24-30.
  122. Комиссаров В.А., Гучук В.Г., Вербицкий Н.В. Особенности влияния минеральной воды Нафтуса на внутривеночную гемодинамику у больных ИБС с сопутствующей патологией гепато-билиарной системы // Курортология и физиотерапия.- Вып. 21.- К.: Здоров'я, 1988.-С. 51-53.
  123. Координационные соединения металлов в медицине /Крисс Е.Е., Волченкова И.И., Григорьева А.С. и др. - К.: Наук. думка, 1986.- 216 с.
  124. Коркушко О.В., Ярошенко Ю.Т. Вікова динаміка критичних рівнів фізичного навантаження у практично здорових чоловіків // Фізіологічний журнал.- 50, № 1, 2004.- С.39-45.
  125. Косицкий Г.И. Цивилизация и сердце.- М.: Наука, 1977.- 183 с.
  126. Коц Я.М. Вегетативные системы обеспечения мышечной деятельности. Физиология сердца // Физиология мышечной деятельности.- М.: ФиС, 1982.- С. 163-196.
  127. Кудик В.Г., Малиновська В.Г., Гайсак М.О. та ін. Питний прийом мінеральних вод та обмін основних електролітів у кардіологічних хворих // Медична гідрологія та реабілітація.- 2004.- 2, №1.- С.49-52.
  128. Кузнецов Б.Г., Саакян А.Г.Осипов Ю.С., и др. Гормональные механизмы действия питьевых минеральных вод при язвенной болезни // Вопр. курортол.- 1984.- N 6.- С. 1-7.
  129. 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.

130. Кузнецов Б.Г. "Энтеро-нсулярная ось" и регулирование гликемии и инсулинемии после пероральной нагрузки глюкозой // Физиол. журн. СССР.- 1978.- 64, N 11.- С. 1626-1631.
131. Кузнецов Б.Г., Иванова М.С. Влияние внутреннего применения минеральной в оды Эссентуки N 17 на содержание глюкогена в поджелудочной железе крыс // Питьевые минеральные воды. -Пятигорск, 1976.-С. 10-11.
132. Кузнецов Б.Г., Осипов Ю.С., Саакян А. Г. и др. Ранние эндокринные реакции при приеме минеральной воды // Вопр. курортол.-1986.-N 5.-С. 5-11.
133. Куколевский Г.М. Врачебные наблюдения за спортсменами.- М.: ФиС, 1975.- 335 с.
134. Купер К. Аэробика для хорошего самочувствия / Пер. с англ.- М.: ФиС, 1989.- 224 с.
135. Куркудым Ф.Е. О некоторых биологически активных веществах Нафтуси // Науч.-практ. конф.: Тез. докл. 16-18 дек. 1963 г.- Одесса, 1963.- С. 76-79.
136. Курортна реабілітація потерпілих від чорнобильської катастрофи / За ред. Івасівки С.В., Корзуна В.Н., Стеценка Г.І.- К.: Здоров'я, 1999.-108 с.
137. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В.В. Меньшикова.- М.: Медицина, 1987.- С. 240-249.
138. Лахин П.В., Флонт И.С., Попович И.Л., Дербиш Г.В. Влияние минеральной воды Нафтуса на обмен воды в желудочно-кишечном тракте и почках // Экспериментальная и клиническая бальнеология вод типа Нафтуса.- Мат. н.-пр. конф.- Трускавец, 1990.- С. 4-48.
139. Левкут Л.Г. Экспериментальне дослідження адаптогенних властивостей бальзаму "Кримський": Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- Львів, 1994.- 17 с.
140. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Основные принципы гемодинамики и ультразвукового исследования сосудов // Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / Под ред. Митькова В.В. М.: Видар, 1997. Т.4. С.185-220.
141. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. 2-е изд. М.: Реальное время, 2003. 336с.
142. Литвиненко А.Г., Гаске О.Д. Особенности биологического действия слабоминерализованных вод типа Нафтуса // Физиологические и курортные факторы и их лечебное применение.- Вып. 9.- К.: Здоров'я, 1975.- С. 40-46.
143. Лишко В.К. Натриевый насос биологических мембан.- К.: Наукова думка.- 1977.- 144 с.82.
144. Лопань Е.В. Исследование влияния слабоминерализованной хлоридно-гидрокарбонатно-натриевой воды на организм животных // Курортология и физиотерапия. - Вып.21.-К.: Здоров'я, 1988.-С 42-43.
145. Майданник В.Г. Анатомо-фізіологічні особливості органів і систем дитячого організму // Медицина дитинства.- Т. 1 / За ред. П.С. Мощича.- К., Здоров'я.- 1994.- С. 187-238.
146. Макаренко Е.В. АТФазная активность эритроцитов при хронических заболеваниях печени и желудка // Лаб. дело.- 1987.- № 2.- С. 14-17.
147. Малышкин В.В. Методика тестирования физической подготовленности учащихся I-XI кл.: Метод. советы.- Челябинск, 1997.- 20 с.
148. Мандель И.Д. Кластерный анализ.- М.: Финансы и статистика, 1988.- 176 с.
149. Марков И.И., Верби́нец А.А., Чаплий О.В. и др. Изменение функций сердечно-сосудистой системы под влиянием воды Нафтуса у больных с хроническими заболеваниями гепатобилиарной и мочевыделительной систем с сопутствующим кардиосклерозом и гипертонией // III съезд физиотерапевтов и курортологов Украины (Тез. докл.).- Одесса, 1979.- С. 57-58.
150. Марков И.И., Дуновец В.Н. Влияние воды "Нафтуса" № 1 на экскрецию с мочой 17-КС, 17-КГС, КА и 5-ОИУК у больных хроническим гастритом и язвенной болезнью // Диагностика и лечение заболеваний в санаторно-курортных условиях.- Трускавец, 1971.- С. 66-68.
151. Маркова Е.А., Гандзюк В.М., Попович И.Л. О влиянии гипокинезии на резистентность сердца к гипоксии // Пат. физиол.- 1982.- № 3.- С. 46-49.
152. Маркова Е.А., Зоря Л.В. Изменения вегетативного баланса организма при экспериментальной гипокинезии // Пат. физиол.- 1983.- № 2.- С. 25-29.
153. Маркова Е.А., Ковешников В.Г., Попович И.Л. Динамика восстановления состояния миокарда после хронического перенапряжения // Пат. физиол.- 1980.- № 4.- С. 44-48.
154. Маркова Е.А., Попович И.Л. Особенности течения адреналовой миокардиодистрофии у крыс на фоне различных режимов двигательной активности // В сб.: Нервные и гуморальные механизмы возникновения основных заболеваний сердечно-сосудистой системы.- Полтава, 1979.- С. 101.
155. Маркова О.О., Попович И.Л., Церковнюк А.В, Бариляк Л.Г. Адреналінова міокардіодистрофія і реактивність організму.- К.:Комп'ютерпрес, 1997.- 126 с.
156. Марковецкий Б.И., Габор Н.И. Изменение функционального состояния почек больных хроническим пиелонефритом под влиянием приема минеральной воды источника "Нафтуса" // Тез. респ. науч.-практ. конф., посвящ. сан.-кур. леч. больных с заболев. почек и мочеполовых органов (13-14 нояб. 1984 г.).- Трускавец, 1984.- С. 132-135.
157. Махатадзе В.Д. К уточнению методики применения питьевых минеральных вод для лечения больных с повышенной секреторной функцией желудка // V респ. съезд курортологов и физиотерапевтов Грузии: Тез. докл.-Тбилиси, 1983.- С. 113-115.
158. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: концепция долговременной адаптации.- М.: Дело, 1993.- 138 с.
159. Меерсон Ф.З. Адаптация к стрессорным ситуациям и стресс-лимитирующие системы организма // Физиология адаптационных процессов. Руководство по физиологии.- М.: Наука, 1986.- С. 521-621.
160. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика.- М.: Наука, 1981.- 278 с.
161. Меерсон Ф.З. Защитные эффекты адаптации и некоторые перспективы развития адаптационной медицины // Успехи физиол. наук.- 1991.- Т. 22, № 2.- С. 52-89.
162. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца.- М.: Медицина, 1984.- 269 с.
163. Меерсон Ф.З., Кузнецов В.И. Увеличение тонуса блуждающего нерва при адаптации к непрерывному стрессорному воздействию и ограничение сердечный аритмий // Бюл. exper. биол.- 1991.- Т. 3, № 1.- С. 13-16.
164. Меерсон Ф.З., Кузнецов В.И., Салтыкова В.А. Роль холинергической регуляции и стабилизации структур миокарда в адаптационной защите сердца // Косм. биол. и авиакосм. мед.- 1991.- 25, № 2.- С. 36-43.
165. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам.- М.: Медицина, 1988.- 253 с.
166. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Стресс-лимитирующие системы организма и новые принципы профилактической кардиологии // М.: Союзмединформ, 1989.- 72 с.
167. Митьков В.В., Сандрикова В.А. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике.- М.: Видар, 1998. - Т.5.- 360с.
168. Мойбенко А.А., Казьмин С.Г., Сагач В.Ф. Сократимость и сократительная активность миокарда // Физиол. журн.- 1984.- 30, №3.- С. 333-345.
169. Мойбенко А.А., Сагач В.Ф. Иммуногенные нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы.- К.: Наук. думка, 1992.- 203 с.
170. Мойбенко О.О., Сагач В.Ф., Шаповал Л.М. та ін. Роль ендотелію та біологічно активних речовин ендотеліального походження в регуляції кровообігу і діяльності серця // Фізіол. журн. – 1997.- 43, № 1-2.- С. 3-18.
171. Мойбенко О.О., Сагач В.Ф., Шаповал Л.М. та ін. Роль ендотелію та біологічно активних речовин ендотеліального походження в регуляції кровообігу і діяльності серця // Фізіол. журн.- 1997.- 43, № 1-2., С. 3-18.
172. Мухарлямов Н.М., Беликов Ю.Н., Атьков О.Ю., Соболев Ю.С. Исследование функции желудочков и предсердий сердца // Клиническая ультразвуковая диагностика: Рук-во для врачей: В 2 т. Т. 1 / Под ред.Н.М. Мухарлямова.- М.: Медицина, 1987.- С. 142-158.
173. Налетов С.В., Валитова И.А. Фармакотерапевтический вектор обеспечения баланса нейрогормональных систем при хронической сердечной недостаточности // Международный медицинский журна.- 2002.- № 4.- С. 18-20.
174. Науменко Н.В. Исследование влияния

- слабоминерализованной воды Рай-Еленовского месторождения Харьковской области на организм животных // Курортология и физиотерапия.- К.: Здоров'я, 1988.- Вып. 21.- С. 43-44.
175. Нейро-гормональний, метаболічний та імунний статус у дітей та підлітків, що перебувають на курорті Трускавець з радіаційно контрольованих територій / Чебаненко Л.О., Попович І.Л., Саранча С.М. та ін. // 3-й симпозиум "Діагностика та профілактика негативних наслідків радіації" (Київ, 16-17 грудня 1997 р.): Матер. симпоз.- К., 1997.- С. 271-273.
176. Ніщета І.В. Модуляція впливу комплексної бальнеотерапії на курорті Трускавець на обмін Na, K та Ca у хворих на уролітіаз застосуванням фітокомпозиції: Междунар. науч.-пр. конф. "Медицинская реабилитация, курортология и физиотерапия" (Ялта, Украина, 29 сентября-2 октября 1999 г.) // Мед. реабил., курортол., фізіотер.-1999.- №3 (доп.)- С.83-84.
177. Ніщета І.В., Саранча С.М., Ніщета Ю.М., Попович І.Л. Вплив лікування на курорті Трускавець на обмін електролітів у хворих уролітіазом // Нові підходи до організації, реабілітації і рекреації в умовах курорту : Мат. міжн. н.-пр. конф. - Трускавець, 1995.- С. 199- 201.
178. Омаров И.А., Мусаев А.В. Проницаемость капилляров при действии нафтеновых кислот нафталина // Вопр. курортол. - 1990.- № 5.- С. 39-41.
179. Осипов И.С., Кузнецов Б.Г., Фролков В.К. и др. Влияние курортного лечения на концентрацию гастрина, инсулина и глюкагона в крови больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Вопр. курортол. - 1981.- N 3.- С. 18-19.
180. Основи функціональної діагностики внутрішніх хвороб // Сахарчук І.І. та ін. - К.: Здоров'я, 2000.- 330 с.
181. Основные инструментальные методы исследования сердца / Я.М. Милославский, Д.К. Ходжаева, А.И. Нефедова и др.- Казань: Изд-во Казанского ун-та, 1983.- 144 с.
182. Основи фізіології человека. Функции кровообращения и лимфообращения.- СПб.: Межд. фонд истории науки, 1994.- Т. 1.- С. 236-339.
183. Особливості імунного і метаболічного статусів у дітей та підлітків з різними типами вегетативної регуляції, перебуваючих на курорті з радіаційно забруднених теренів / Чебаненко Л.О., Саранча С.М., Грінченко Б.В. та ін. //Актуальні питання санаторно-курортного лікування та реабілітації: Матер. доп. н.-пр. конф., присв. 30-річчю санаторію "Прикарпаття" (Трускавець, 10 червня 1998 р.)- Трускавець, 1998.- С. 33-34.
184. Оставненко А.И. Карта распределения цезия-137 в почвах Украины // Чернобыльская катастрофа.- К.: Наук. думка, 1995.- С. I-II.
185. Оцінка віталітету (загального рівня здоров'я): Інформаційно-методичний лист / Ін-т фізіології ім. О.О. Богомольця НАН / Флонт І.С., Попович І.Л., Івасівка С.В., Чебаненко О.І., Ружи́ло С.В., Церковнюк А.В. та ін.- Трускавець, 2000.- 33 с.
186. Павка Р.М., Попович І.Л., Балановська (Церковнюк) А.В. Експериментальна модель "гострого перенапруження серця спортсменів" і його перебіг на фоні різних режимів рухової активності // Експериментальна та клінічна фізіологія.- Зб. наук. праць до 100-річчя каф. фізіології (10-14 жовтня 1995 р.)-С.243-244.
187. Панферова Н.Е. Гиподинамия и сердечно-сосудистая системы.- М.: Наука, 1977.- 259 с.
188. Парахоняк Н.М., Ахсентійчук М.І., Матішкін Г.Й., Ружи́ло С.В. та ін. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на центральну гемодинаміку та ліпідно-електролітний обмін // Укр. бальнеол. журн.- 1998.- 1, № 3.- С. 73-76.
189. Парахоняк Н.М., Ваврисевич Д.Д., Ахсентійчук М.І. та ін. Взаємозв'язки між змінами ліпідно-електролітного обміну та фізичної працездатності, зумовленими бальнеотерапією на курорті Трускавець. // Оздоровчі ресурси Карпат і прилеглих регіонів: Матер. конф. з міжнар. участю (Чернівці, 5-6 жовтня 1999 р.)- Чернівці: Буковинська ДМА, 1999.- С.69-70.
190. Парахоняк Н.М., Ваврисевич Д.Д., Ахсентійчук М.І. та ін. Взаємозв'язки між змінами ліпідно-електролітного обміну та фізичної працездатності, зумовленими бальнеотерапією на курорті Трускавець // Междунар. науч.- пр. конф. "Медицинская реабилитация, курортология и физиотерапия" (Ялта, Украина, 29 сентября-2 октября 1999 г.)- Мед. реабил., курортол., фізіотер.-1999.- №3 (доп.)- С. 115.
191. Парахоняк Н.М., Матішкін Г.Г., Ружи́ло С.В., Церковнюк А.В. та ін. Аналіз зв'язків між показниками фізичної працездатності, центральної гемодинаміки та ліпідно-електролітного обміну у осіб, котрі лікуються на курорті Трускавець// Оздоровчі ресурси Карпат і прилеглих регіонів: Матер. конф. з міжнар. участю (Чернівці, 5-6 жовтня 1999 р.)- Чернівці: Буковинська ДМА, 1999.- С.67-68.
192. Передерій Г.С., Іванов В.В. Особливості регуляції вегетативних функцій у гірників, які працюють за важких умов вугільних шахт // Фізіологічний журнал.- 2004.- 50, № 1.- С. 66-74.
193. Перченко В.П., Левицький А.Б. Типи функціональних реакцій дуоденохоледохопанкреатичної системи та інтрадуоденальне введення трускавецьких мінеральних вод // Оздоровчі ресурси Карпат і прилеглих регіонів: Матер. конф. з міжнар. участю (Чернівці, 5-6 жовтня 1999 р.)- Чернівці: Буковинська ДМА, 1999.- С.40-43.
194. Перченко В.П., Ружи́ло 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.
195. Петров В.И., Попов А.С., Иноземцев А.В. Интегральная оценка функционального состояния ВНС // Вестник РАМН.- 2004.- №4.- С. 14-19.
196. Покерская В.А., Дементьева О.И., Кожелупенко Л.В., Крадинова Е.А. Влияние бальнеогрязелечения на состояние вегетативной нервной и сердечно-сосудистой систем у детей переселенных из контролируемых регионов после Чернобыльской аварии // Мед. реабил., курортол., фізіотер.- 1996.- № 1.- С. 28-32.
197. Покровский В.И., Виноградов Н.А. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства // Терапевтический архив.- 2005.- 77, № 1.- С. 82-87.
198. Полушина Н.Д. Гормональные механизмы первичной профилактики гастродуоденальной язвы при действии питьевых минеральных вод: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук.- Пятигорск, 1993.- 47 с.
199. Полик Г.С., Волошина Е.Б., Овтина Е.Ю. Влияние гидралазеротерапии на адаптацию к физическим нагрузкам у подростков, больных нейроциркуляторной дистонией // Вестн. фізіотер. и курортол.- 2002.- 8, № 3.- С. 62-65.
200. Попович І.Л., Величко Л.М., Чебаненко Л.О. Стан здоров'я дітей та підлітків, що проживають на радіаційно забруднених теренах України, і його санаторно-курортна реабілітація // Укр. бальнеол. журн.- 1998.- 1, № 1.- С. 7-23.
201. Попович І.Л., Гучко Б.Я., Білас В.Р., Ружи́ло С.В. та ін. Метаболічні аспекти механізму дії бальнеотерапії на курорті Трускавець на центральну гемодинаміку // Укр. бальнеол. журн.- 1998.- 1, № 4.- С. 46-54.
202. Попович І.Л., Івасівка С.В., Карпинець С.В., Ахсентійчук М.І. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на центральну гемодинаміку: Междунар. науч.-пр. конф. "Медицинская реабилитация, курортология и физиотерапия" (Ялта, Украина, 29 сентября-2 октября 1999 г.) // Мед. реабил., курортол., фізіотер.-1999.- №3 (доп.)- С. 116-117.
203. Попович І.Л., Івасівка С.В., Ружи́ло С.В. та ін. Вплив одноразового вживання води "Нафтуса" на центральну та периферійну гемодинаміку та її вегетативну регуляцію // Медицина гідрологія та реабілітація.- 1999.-2, № 1.- С. 51-57.
204. Попович І.Л., Івасівка С.В., Ружи́ло С.В. та ін. Біоактивна вода Нафтуса модулює посткомпресійні вазомоторні реакції передпліччя людини // Мат. III Національного Конгресу патофізіологів України з міжнар. уч., присв. 100-річчю акад. АМН СРСР М.М. Горєва (Одеса, 29-31 травня 2000 р.)- Фізіол. журн.- 2000.- 46, № 2 (доп.)- С. 94-95.
205. Попович І.Л., Павка Р.М., Саранча С.М., Левкут Л.Г. Вплив води Нафтуса на неспецифічну опірність у щурів // Нові підходи до організації і проведення лікування, реабілітації та рекреації в умовах курорту: Мат. міжн. н.-пр. конф.- Трускавець, 1995.- С. 142-145.
206. Потапальский А.И., Петличная Л.И., Ивасивка С.В. Барбарис и его препараты в биологии и медицине.- К.: Наук. думка, 1989.- 288 с.
207. Преварский Б.П., Буткевич Г.Л. Клиническая велоэргометрия.- К.: Здоров'я, 1985.- 80 с.
208. Прибыльская Т.Т., Гаске О.Д. Влияние воды скважины №

- 21-Н курорта Трускавець на транспортную функцию изолированного кишечника // Физические и курортные факторы и их лечебное применение.- Вып. 9.- К.: Здоров'я, 1975.- С. 69-74.
209. Прокопенко О.Н., Харламова О.Н., Яременко М.С. Процессы транспорта ионов и воды в тонком кишечнике // Физиологические основы лечебного действия воды Нафтуса.- К.: Наукова думка, 1989.- С. 69-75.
210. Пушкарь Ю.Т., Большов В.М., Елизарова Н.А. и др. Определение сердечного выброса методом тетраполярной грудной реографии и его метрологические возможности // Кардиология.- 1977.- 17, № 7.- С. 85-90.
211. Пшеничкова М.Г. Адаптация к физическим нагрузкам // Физиология адаптационных процессов: Руководство по физиологии.- М.: Наука, 1986.- 124-221.
212. Рахманова Р.Т., Хусаинова Ф. С., Френкель И.Д. Влияние различных физических факторов на уровень иммунореактивного инсулина и соматотропного гормона в крови больных сахарным диабетом // Вопр. курортол.-1984.- N 1.-С. 33-36.
213. Рожкова Е.А., Орджоникидзе З.Г., Сейфулла Н.Т. Сравнительное изучение эффекта витаминизированного и альфа-токоферола на физическую выносливость высокоотренированных атлетов // Эксп. и клин. фармакол.- 2003.- 66 (1).- С. 64-66.
214. Ружи́ло С., Церковнюк А. Вплив бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець, доповненого терренкуром, на фізичну працездатність та її метаболічне забезпечення // VIII Конгрес Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (Львів, Трускавець, 12-17 серпня 2000 р.).- Тези доповідей.- Львів, Трускавець.- 2000.- С. 138.
215. Ружи́ло С.В. Варіанти термінових та курсових ефектів біоактивної води "Нафтуса" на постокклюзійні вазомоторні реакції та їх вегетативний механізм // Укр. бальнеол. журн.- 2001.- № 4.- С. 23-28.
216. Ружи́ло С.В. Гучко Б.Я. Вегетативно-гормонально-гуморальні механізми термінових ефектів біоактивної води Нафтуса на гемодинаміку людини // Мед. реабіліт., курортол., фізіотер.-2001.- №2 (26).- С. 12-15.
217. Ружи́ло С.В. Гучко Б.Я., Попович І.Л. Дослідження механізмів термінових ефектів біоактивної води Нафтуса на серцево-судинну систему людини // Допов. НАН України.- 2001.- №2.- С. 201-205.
218. Ружи́ло С.В. Механізми термінових ефектів біоактивної води Нафтуса на гемодинаміку печінки і шлунка людини // Вісник наукових досліджень.- 2002.- № 1 (25).-С. 42-45.
219. Ружи́ло С.В. Модуляція біоактивною водою Нафтуса ендотеліязалежних та ендотелієнезалежних вазомоторних реакцій передпліччя людини // Експер. та клін. фізіол. і біохім.- 2002.- №3 (19).- С. 26-29.
220. Ружи́ло С.В. Роль сечової кислоти в механізмах кардіоінотропних ефектів бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець // Медична гідрологія та реабілітація.- 2004.- 2, №4.- С.17-34.
221. Ружи́ло С.В. Термінові кардіотропні ефекти біоактивної води Нафтуса // Укр. бальнеол. журн.- 2001.- № 3.- С. 67-71.
222. Ружи́ло С.В. Термінові кардіотропні ефекти біоактивної води Нафтуса // Мед.реабіліт., курортол., фізіотер.- 2001.- № 3 (27).- С. 3-5.
223. Ружи́ло С.В. Типи реакцій гемодинаміки на курс бальнеотерапії на курорті Трускавець // Укр. бальнеол. журн.- 2002.- № 3.- С. 54-61.
224. Ружи́ло С.В. Типи реакцій гемодинаміки на курс бальнеотерапії на курорті Трускавець // Мат. II конф. Асоціації учених м. Трускавця (18 жовтня 2002 р.).- Трускавець, 2002.- С. 41-44.
225. Ружи́ло С.В. Типи чутливості контрактильності міокарда до змін активності Na,K-АТФази та фактори, які їх детермінують // Укр. бальнеол. журн.- 2002.- № 2.- С. 35-40.
226. Ружи́ло С.В. Ультразвукові критерії ефективності лікування хронічних пієлонефритів біоактивною водою Нафтуса // Укр. бальнеол. журн.- 2002.- № 1.- С. 49-53.
227. Ружи́ло С.В. Фактори, які кондиціонують поліваріантність ефектів бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець на інтракардіальну та центральну гемодинаміку // Медична гідрологія та реабілітація.- 2004.- 2, №1.- С.20-29.
228. Ружи́ло С.В., Аксентійчук М.І., Попович І.Л., Церковнюк А.В. та ін. Два типи реакцій центральної гемодинаміки на бальнеотерапію на курорті Трускавець // Оздоровчі ресурси Карпат і прилеглих регіонів: Матер. конф. з міжнар. участю (Чернівці, 5-6 жовтня 1999 р.).- Чернівці: Буковинська ДМА, 1999.- С.67-68.
229. Ружи́ло С.В., Балановський В.П. До питання про вплив води Нафтуса на роботу серця // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія.- Т. 2.- 1997.- С. 59-60.
230. Ружи́ло С.В., Гучко Б.Я. Типи термінових гемодинамічних реакцій на вживання біоактивної води Нафтуса та їх вегетативно-гуморальні механізми // Укр. бальнеол. журн.- 2002.- № 4.- С. 24-34.
231. Ружи́ло С.В., Гучко Б.Я., Білас В.Р., Попович І.Л. Термінові реакції інтракардіальної та центральної гемодинаміки людини на вживання біоактивної води Нафтуса: Наук.-практ. конф. "Актуальні проблеми застосування мінеральних вод у медичній практиці (Трускавець - Моршин, 23-25 жовтня 2001 р.).- Т. 2 // Мед. реабіліт., курортол., фізіотер.- 2001.- № 3 (дод.).- С. 80-91.
232. Ружи́ло С.В., Гучко Б.Я., Попович І.Л. Дослідження механізмів термінових ефектів біоактивної води Нафтуса на серцево-судинну систему людини // Допов. НАН України.- 2001.- № 2.- С. 201-205.
233. Ружи́ло С.В., Гучко Б.Я., Попович І.Л. Механізми амбівалентних термінових реакцій гемодинаміки на вживання біоактивної води Нафтуса // Вісник наук. дослідж.- 2001.- № 3 (23).- С. 30-34.
234. Ружи́ло С.В., Попович І.Л. Кластерний аналіз курсових ефектів на інтракардіальну гемодинаміку бальнеотерапії на курорті Трускавець // Наук.-практ. конф. з міжнар. участю "Лікувальні фізичні чинники та здоров'я людини (Одеса, 28-29 травня 2003 р.).- Мед. реабіліт., курортол., фізіотер., 2003.- № 2 (дод.).- С. 151-152.
235. Ружи́ло С.В., Попович І.Л., Білас В.Р. Механізми інотропних ефектів бальнеотерапії на курорті Трускавець // Медична гідрологія та реабілітація.- 2004.- 2, №2.- С. 36-48.
236. Ружи́ло С.В., Попович І.Л., Лехкун О.Я. Амбівалентно-еквілібраторний характер термінових ефектів води "Нафтуса" на гемодинаміку та їх нейрогуморальні механізми: Наук.-практ. конф. "Актуальні проблеми застосування мінеральних вод у медичній практиці (Трускавець - Моршин, 23-25 жовтня 2001 р.).- Т. 1 // Мед. реабіліт., курортол., фізіотер.- 2001.- № 3 (дод.).- С. 29.
237. Ружи́ло С.В., Попович І.Л., Нестерова Л.Ф. Вегетативний механізм термінових ефектів біоактивної води Нафтуса на постокклюзійну реактивність кровоплину у передпліччі людини: Наук.-практ. конф. "Актуальні проблеми застосування мінеральних вод у медичній практиці (Трускавець - Моршин, 23-25 жовтня 2001 р.).- Т. 2 // Мед. реабіліт., курортол., фізіотер.- 2001.- № 3 (дод.).- С. 91-93.
238. Ружи́ло С.В., Романів Л.Г., Бинч Н.І. та ін. Термінові реакції гемодинаміки на підводний душ-масаж // II Національний конгрес фізіотерапевтів та курортологів "Курортні природні ресурси та фізичні чинники в медичній реабілітації" (Слов'янськ, 12-13 листопада 2002 р.) // Мед. реабіліт., курортол., фізіотер.- 2002.- №3 (дод.).- С. 93-94.
239. Ружи́ло С.В., Церковнюк А.В. Варіанти актоетропних ефектів бальнео-терапії на курорті Трускавець та можливості їх прогнозування методом дискримінантного аналізу // Укр. бальнеол. журн.- 2003.- № 2.- С. 41-47.
240. Ружи́ло С.В., Церковнюк А.В., Гребінюк О.В., Ковбаско Г.Р. Кластерний та дискримінантний аналіз впливу бальнеотерапії на курорті Трускавець на стійкість до гіпоксії та фізичну працездатність дітей шкільного віку // Медична гідрологія та реабілітація.- 2003.- 1, № 2.- С. 82-86.
241. Ружи́ло С.В., Церковнюк А.В., Лоїк І.В. Взаємозв'язки між вегетативним гомеостазом, ендокринним статусом та фізичною працездатністю у школярів-мешканців радіаційно забруднених теренів: Учені Трускавця - жертвам Чорнобиля.- Тези доп. конф. (Трускавець, 3 травня 2001 р.).- Трускавець, 2001.- С. 22-23.
242. Ружи́ло С.В., Церковнюк А.В., Попович І.Л. Актотропні ефекти бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець.- К.: Комп'ютерпрес, 2003.- 131 с.
243. Саакян А.Г., Кузнецов Б.Г., Осипов Ю.С. и др. Влияние минеральных вод на секрецию инсулина, гастринна и глюкагоину у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и у крыс с экспериментальной язвой // Вопр. курортол.- 1983.- N 6.- С. 6-11.
244. Савицкий В.И. Влияние минеральной воды Нафтуса №1 на функцию АТФ-аз в условиях экспериментального гепатита //

- Физ. курорт. факторы и их лечеб. применение, 1975.- Вып. 9.- С. 51-55.
245. Сагач В.Ф. Ендотелін і серцево-судинна система // Фізіол. журн.- 1998.- 44, № 1-2.- С. 103-111.
  246. Сагач В.Ф., Андрухов О.Я. Вплив оксиду азоту на скорочувальну активність скінованих препаратів гладеньких м'язів ворітної вени шура // Фізіол. журн.- 2000.- 46, № 1.- С. 3-10.
  247. Сагач В.Ф., Доломан Л.Б., Парпалей І.О. Вивчення реактивної гіперемії при вібраційній хворобі // Фізіол. журн.- 1994.- 40, № 5-6.- С. 110-115.
  248. Сагач В.Ф., Ткаченко М.Н. Роль ендотеліа в розвитку реактивної гіперемії // Біол. експерим. біол. і медицини.- 1989.- 108, № 10.- С. 421-423.
  249. Сагач В.Ф., Ткаченко М.Н., Коваленко Т.Н. Участие гуморальных факторов, выделяемых эндотелием, в развитии реактивной гиперемии // Физиол. журн. СССР.- 1991.- 77, № 6.- С. 20-27.
  250. Саногенетичні засади реабілітації на курорті Трускавець урологічних хворих чорнобильського контингенту / За ред. І.Л. Поповича, І.С. Флюнта.- К.: Комп'ютерпрес, 2003.- 192 с.
  251. Саранча С.Н., Вельчко Л.М., Попович І.Л., Подолець Д.Г. Влияние лечения на курорте Трускавец на вегетативный гомеостаз у детей, проживающих на территории, загрязненной радионуклидами // Труды Международной научной конференции (29 сентября 1995 г.).- Кишинэу, 1995.- С. 131-132.
  252. Саратиков А.С., Скаун Н.П. Желчеобразование и желчегонные средства.- Томск : Изд-во Томского ун-та, 1977.- 272 с.
  253. Селье Г. Стресс без дистресса / Пер. с англ.- М.: Прогресс, 1979.- 126 с.
  254. Скоробогатов М.А. Роль битумов минеральных вод типа Нафтуса в их лечебном действии при хроническом пиелонефрите // Курортология и физиотерапия.- Вып. 21.- К.: Здоров'я, 1988.- С. 57-59.
  255. Соболева Г.Н., Иванова О.В., Карпов Ю.А. Состояние эндотелиа при артериальной гипертонии и других факторах риска развития атеросклероза // Терап. архив.-1997.- 69, №9.- С. 80-83.
  256. Соціальні та медико-біологічні особливості життєдіяльності дітей і дорослого населення, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС / Завацький В.І., Грейда Б.П., Зимовін А.І. та ін.- Луцьк: Надстир'я, 1994.- 152 с.
  257. Сусеков А.В., Кухарчук В.В. Гипертриглицеридемия как фактор риска развития атеросклероза // Терап. архив.-1997.- 69, №9.- С. 83-85.
  258. Тарвердян Т.А., Тихомирова К.С., Кузнецов Б.Г. и др. Нарушение эндокринных механизмов гастро-энтеропакреатической эндокринной системы детей, больных язвенной болезнью, в процессе курортного лечения // Вопр. курортол.- 1983.- N 1.- С. 45-47.
  259. Терещенко С.Н., Жиров И.В. Сердечная недостаточность и желудочно-кишечный тракт // Лечащий врач, 2004.- №2.- С. 22-24.
  260. Тищенко М.И. Измерение ударного объема крови по интегральной реограмме тела человека // Физиол. журн. СССР.- 1973.- 59, №8.- С.1216-1224.
  261. Ткаченко Б.И., Евлахов В.И., Шалковская Л.Н. Механизмы потенциации тормозных парасимпатических влияний на сердце при сочетанной стимуляции его вегетативных нервов // Экспер. і клін. фізіол. та біохім.- 1998.- 1 (1).- С. 31-44.
  262. Ткаченко М.М. Роль ендотеліну в скорочувальних реакціях судинних гладеньких м'язів гіпертензивних шурів // Фізіол. журн.- 1997.- 43, № 5-6.- С. 89-95.
  263. Ткаченко М.М. Роль ендотеліу у розвитку місцевих судинних реакцій за фізіологічних та патологічних умов : Автореф. дис. ... докт. мед. наук.- К., 1998.- 36 с.
  264. Тондін Л.Д., Журавлев В.А., Мишустина М.Е., Роздильская А.С. Использование питьевых минеральных вод в восстановительном лечении больных инфарктом миокарда в фазах ре- и постконвалесценции // Физические и лечебные факторы в медицинской реабилитации: Материалы.- Одесса, 1995.- С. 99-100.
  265. Трускавецькі мінеральні води і методики їх внутрішнього застосування: Метод. рекомендації / Яцок В.М., Ломейко С.М., Партола С.В. та ін.- Трускавець, 1998.- 39 с.
  266. Уголев А.М. Энтеринная (кишечная гормональная) система.- Л.: Наука, 1978.- 314 с.
  267. Федоров Б.М. Стресс и система кровообращения.- М.: Медицина, 1991.- 318 с.
  268. Фейгенбаум Х. Эхокардиография : Пер. с англ. / Под ред. В.В. Митькова.- М.: Видар, 1999.- 512с.
  269. Физиологические основы лечебного действия воды Нафтуса / Яременко М.С., Ивасивка С.В., Попович И.Л. и др.- К.: Наукова думка, 1989.- 144 с.
  270. Флюнт И.С. Влияние минеральной воды "Нафтуса" на процессы водного обмена в организме (экспериментальное исследование) : Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- Одесса, 1991.- 13 С.
  271. Флюнт И.С. Диуретическая функция почек у собак при курсовом приеме минеральной воды Нафтуса // Бальнеологические факторы и вопросы санаторно-курортного лечения на курорте Трускавец.- Трускавец, 1978.- С. 82-86.
  272. Флюнт И.С., Скоробогатов М.А., Есипенко Б.Е. и др. Экспериментальное и клинико-физиологическое изучение функции почек при курсовом приеме минеральной воды Нафтуса // IV Всесоюз. конф. по водно-солевому обмену и функции почек : Мат. н. сообщ.- Черновцы, 1974.- С. 164.
  273. Флюнт И.С. Особливості обміну електролітів у хворих на уролітіаз з каменями різного складу і вплив на нього бальнеотерапії на курорті Трускавець: Междунар. науч.-пр. конф. "Медицинская реабилитация, курортология и физиотерапия" ( Ялта, Украина, 29 сентября-2 октября 1999 г.) // Мед. реабіл., курортол., фізіотер.-1999.- №3 (дод.).- С. 85.
  274. Флюнт І.С., Величко Л.М., Гучко Б.Я. та ін. Природна класифікація ліпідних спектрів плазми гастроентерологічних хворих, які прибувають на курорт Трускавець // Медична гідрологія та реабілітація.- 2004.- 2, №3.- С. 29-33.
  275. Флюнт І.С., Величко Л.М., Кретчак Р.І. та ін. Вплив лікування на курорт Трускавець на вміст електролітів в крові хворих гастроентерологічного профілю // Медична гідрологія та реабілітація.- 2004.- 2, №1.- С. 35-45.
  276. Флюнт І.С., Гумега М.Д., Попович І.Л., Ружилю С.В. Варіанта гастроуренальних відносин після вживання біоактивної води "Нафтуса" та їх механізми // Експер. та клін. фізіол. і біохім.- 2001.- № 4 (16).- С. 72-82.
  277. Флюнт І.С., Ніщета І.В. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на водно-електролітний обмін у хворих на уролітіаз // Оздоровчі ресурси Карпат і прилеглих регіонів: Матер. конф. з міжнар. участю (Чернівці, 5-6 жовтня 1999 р.).- Чернівці: Буковинська ДМА, 1999.- С.64-66.
  278. Фролков В.К. К вопросу о механизме влияния питьевых минеральных вод на регулирование гликемии и инсулинемии у крыс с экспериментальной язвой по Окабе // Адаптационные и компенсаторные процессы при воздействии физических факторов.- Пятигорск, 1980.- С. 83-90.
  279. Хамрабаева Ф.И, Аляви А.Л., Гафуров Б.Г. Применение зональной квантовой терапии у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки с психо вегетативными дисфункциями // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.- 2004.- № 2.- С.30.
  280. Хворостинка В.Н. Бобронникова Л.Р., Ильченко И.А. Механизмы формирования хронических бескаменных холециститов // Врачебная практика.- 2002.- № 6.- С. 21-24.
  281. Хмелевский Ю.В., Усатенко О.К. Основные биохимические константы человека в норме и при патологии.- К.: Здоров'я, 1987.- 160 с.
  282. Хохлов С.Б., Боржиевский Ц.К. Результаты лечения на курорте Трускавец больных хроническим калькулезным пиелонефритом, камней почек и мочевых путей у которых были удалены оперативным или инструментальным путем, либо отошли самостоятельно // Экспер. и клин. бальнеология вод типа Нафтуса: Матер. науч.- практ. конф.- Трускавец, 1990.- С. 145-148.
  283. Храмов Ю.А., Вебер В.Р. Вегетативное обеспечение и гемодинамика при гипертонической болезни.- Новосибирск: Наука, 1985.- 129 с.
  284. Церковнюк А.В. Детермінація м'язевої працездатності параметрами катіонного обміну // Укр. бальнеол. журн.- 2002.- № 1.- С. 40-44.
  285. Церковнюк А.В., Ружилю С.В. Вплив аеробного тренування на фоні бальнеотерапії на курорті Трускавець на фізичну



- працездатність та її гемодинамічне і метаболічне забезпечення // Укр. бальнеол. журн.- 2001.- № 1.- С. 55-64 .
286. Церковнюк А.В., Ружилю С.В. Застосування кластерного аналізу для створення образів пацієнтів курорту Трускавець // Укр. бальнеол. журн.- 2003.- № 1.- С. 33-38.
  287. Церковнюк А.В., Ружилю С.В. Оптимізація аеробним тренуванням впливу бальнеотерапії на курорті Трускавець на фізичну працездатність та системи її забезпечення // Укр. бальнеол. журн.- 2001.- № 2.- С. 39-45.
  288. Церковнюк А.В., Ружилю С.В., Аксентійчук М.І., Місько О.І. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на вегетативне і гемодинамічне забезпечення фізичної працездатності // Галицький лікар. вісник.- 2002.- 9, № 1.- С. 100-102.
  289. 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.
  290. 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.
  291. 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: Мат. конф. з міжнар. участю (Чернівці, 5-6 жовтня 1999 р.)- Чернівці: БДМА, 1999.- С. 221-224.
  292. Чебаненко Л.О., Чебаненко О.І. Інтегральна кількісна характеристика віталітету (загального рівня здоров'я) різних категорій школярів, котрі перебувають на курорт Трускавець з теренів, забруднених радіонуклідами // Укр. бальнеол. журн. - 2001.- № 3.- С. 55-62.
  293. Чебаненко О.І., Флюнт І.С., Попович І.Л. та ін. Вода Нафтуса і водно-сольовий обмін.- К.: Наук. думка, 1997.- 141 с.
  294. Чекман І.С. Биохимическая фармакодинамика.- К.: Здоров'я, 1991.- 200 с.
  295. Чиркин А.А., Орококов А.Н., Гончарик И.И. Диагностический справочник терапевта: Клинические симптомы, программы обследования больных, интерпретация данных.- Мн.: Беларусь, 1992.- 688 с.
  296. Чорнобиль, імунітет, нирки. Вплив факторів чорнобильської катастрофи на імунітет та уролітіз і опортуністичні інфекції нирок / І.С. Флюнт, І.Л. Попович, Л.О. Чебаненко та ін. - К.: Комп'ютерпрес, 2001.- 210 с.
  297. Чорнобровий В.М. (Ред.) Внутрішня рН-метрія шлунково-кишкового тракту: Практичне керівництво.- Вінниця: Логос, 1999.- 80 с.
  298. Шварц В.Я. Влияние ваготомии на секрецию гастрин у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Тер. архив.- 1985.- 57, N 2.- С. 11-15.
  299. Шварц В.Я. Курортное лечение больных с постваготомическими расстройствами: Автореф. дисс.... д-ра мед. наук.-М., 1987.- 47с.
  300. Шварц В.Я., Фролков В.К. и др. Функциональное состояние энтероинсулярной оси при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Тер. архив.- 1981.- 53, N 10.- С. 61-65.
  301. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография.- М., 1993.- 347 с.
  302. Шимонко И.Т., Скоробогатов М.А. Особенности питьевого лечения урологических больных водами типа "Нафтуса" // Экспер. и клин. бальнеология вод типа Нафтуса: Матер. науч.- практ. конф.- Трускавец, 1990.- С. 143-145.
  303. Шимонко И.Т., Хохлов Б.А. Лечение больных с воспалительными заболеваниями почек и мочевых путей // Курорт Трускавец.- К.: Здоров'я, 1987.- С. 59-75.
  304. Шубик В.М., Левин М.Я. Иммунитет и здоровье спортсменов.- М.: ФиС, 1985.- 175 с.
  305. Шубик В.М., Левин М.Я. Иммунологическая реактивность юнных спортсменов.- М.: ФиС, 1982.- 136 с.
  306. Яременко М.С., Билас В.Р., Загороднюк В.П. Исследование генеза и роли жирных кислот как биологически активных компонентов минеральной воды Нафтуса // Вопр. курортол.- 1987.- № 7.- С. 46-49.
  307. Яременко М.С., Бутусова И.А., Харламова О.Н. Влияние минеральной воды скважины N 21-Н курорта Трускавец на втисувальную функцию желчного пузыря // Физ. и курорт. факторы и их леч. применение.- К.: Здоров'я, 1975.- Вып. 9.- С. 57-61.
  308. Яременко М.С., Ивасивка С.В. Роль аминоксидиний в биологической активности лиофилизированного остатка воды Нафтуса // Вопр. курортол.- 1991.- № 1.- С. 56-58.
  309. Яременко М.С., Лахин П.В. Влияние минеральной воды Нафтуса разной температуры на мочеотделение у крыс // Вопр. курортол.- 1984.- № 4.- С. 45-47.
  310. Яременко М.С., Харламова О.Н. Влияние термической обработки лечебной минеральной воды Нафтуса на ее физиологическую активность // Физиол. журн.- 1984.- 30, № 2.- С. 248-250.
  311. Ярошевская Т.В., Дука Е.Д., Васильева Г.Л. Реабилитация детей с экопатологией легких в условиях местного пульмонологического санатория // Вестн. физиотер. и курортол.- 1995.- № 3.- С. 10-12.
  312. Akera T., Hirai M., Oka T. Sodium ions and the development of the inotropic action of ouabain in guinea-pig heart // Eur. J. Pharmacol.-1979.-60, №2-3.-P.189-198.
  313. Alessio L., Dei Cas L. Collaboration between the cardiologist and the occupational health physician needed for formulating the etiological diagnosis and the job fitness evaluation // Med. Lav.- 2004.- 95(2).- P. 98-103.
  314. Arbones G., Carbajal A., Gonzalvo B. et al. Nutrition and dietary recommendations for the elderly "Public Health" Working Group of the Spanish Nutrition Society // Nutr. Hosp.- 2003.- 18(3).- P. 109-137.
  315. Arvola L., Bertelsen G., Hassaf D., Ytrehus K. Positive inotropic and sustained anti-beta-adrenergic effect of diadenosine pentaphosphate in human and guinea pig hearts. Role of dinucleotide receptors and adenosine receptors // Acta Physiol. Scand.- 2004.- 182(3).- P. 277-285.
  316. Asada M., Endou M. Possible involvement of cyclic adenosine monophosphate-independent mechanism in the positive chronotropic effect of norepinephrine in the isolated guinea pig right atrium // Anesthesiology.- 2003.- 95(2).- P. 437-444.
  317. Auclair M.C., Vernimmen C., Lechat P. Influence of prostacyclin and two metabolites on the contractility of cultured rat heart cells // Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.- 1988.- 32(1).- P. 33-38.
  318. Barclay G., Maxwell V., Grossman M.I., 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, N 5.-P. 385-391.
  319. Baudet S., Do E., Noireaud J. Le Marec H. Alterations in the force-frequency relationship by tert-butyl-benzohydroquinone, a putative SR Ca<sup>2+</sup> pump inhibitor, in rabbit and rat ventricular muscle // Br. J. Pharmacol.- 1996.- 117(2).- P. 258-267.
  320. Befrits R., Samuclsson K., Joharissou C. Gastric acid inhibition by antral acidification mediated by endogenous prostaglandins // Scand. J. Gastroenterol.- 1984.- 19, N 7.- P. 899-904.
  321. Behar J., Hitchigs M., Smyth R. Calcium stimulation of gastrin and gastric acid secretion: effect of small doses of calcium carbonate // Gut.- 1977.- 18, N 6.- P. 442-448.
  322. Benda J. Vliv Karlovarske minerany vody na trozeni a vylucavani zlucc.- Praha, 1966.- 233 p.
  323. Bjornsson O.G., Monck J.R., Williamson J.R. Identification of P2Y purinoceptors associated with voltage-activated cation channels in cardiac ventricular myocytes of the rat // Eur. J. Biochem.- 1989.- 186(1-2).- P. 395-404.
  324. Blanchard E.M., Alpert N.R. The effects of isoproterenol, UDCG 115, and caffeine on the heart related to excitation-contraction coupling in heart muscle // Can. J. Physiol. Pharmacol.- 1987.- 65(4).- P. 659-666.
  325. Bognar I.T., Baretti R., Fisher S. et al. Alpha-adrenoceptor mediated facilitation of acetylcholine release in rat perfused heart // J. Pharm. Exper. Ther.- 1990.- 254(2).- P. 702-710.
  326. Bohm F., Ahlborg G., Johanson B.L. et al. Combined endothelin receptor blockade evokes enhanced vasodilatation in patients with atherosclerosis // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.- 2002.- 22(4).- P. 674-679.
  327. Bonazzola P., Ponce-Hornos J.E. Effects of caffeine on energy output of rabbit heart muscle // Basic. Res. Cardiol.- 1987.- 82(5).- P. 428-436.
  328. Bonnet V., Leoty C. An estimate of the participation of the sarcoplasmic reticulum in the intracellular Ca<sup>2+</sup> regulation in adult and newborn ferret hearts // Comp. Biochem. Physiol. A. Physiol.- 1996.- 115(4).- P. 341-348.

329. Boushey H.A. Метилксантин // Базисная и клиническая фармакология / Под ред. Б.Г. Катцунга.- Пер. с англ.- Т.1.- СПб.: Невский Диалект, 1998.- С. 385-388.
330. Boutcher S., Stein P. Association between heart rate variability and training response in sedentary middle-aged men // *Eur. J. Appl. Physiol.*- 1995.- 70, № 1.- P. 75-80.
331. Brady T.M., Akera T. Фармакологическое действие сердечных гликозидов // Физиология и патофизиология сердца: В 2 т. Т.1: Пер. с англ./ Под ред. Н. Сперелакиса.- М.: Медицина, 1990.- С. 451-475.
332. Brassine 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, N 8,9.- P. 659-633.
333. Brechler V., Pavoine C., Lotersztajn S. et al. Activation of  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  exchange by adenosine in ewe heart sarcolemma is mediated by a pertussis toxin-sensitive G protein // *J. Biol. Chem.*- 1990.- 265(28).- P. 16851-16855.
334. Brodie M., Ganguli P. et al. Effects of oral calcium gluconate on gastric acid secretion and serum gastrin concentration in man // *Gut.*- 1977.- 18, N 2.- P. 111-114.
335. Busse R., Bassenge E. Regulation of vascular tone by the endothelium // *Z. Kardiol.*- 1985.-74 (7).- P. 99-106.
336. Butler G., Yamamoto Y., Hughson R. Fractal nature of short-term systolic BP and HR variability during lower body negative pressure // *Am J. Physiol.*- 1994.- 267, № 1, Pt 2.- P. 26-33.
337. Butler G., Yamamoto Y., Hughson R. Heart rate variability to monitor autonomic nervous system activity during orthostatic stress // *J. Clin. Pharmacol.*- 1994.- 34, № 6.- P. 558-562.
338. Cardenas A., Arroyo V. Mechanisms of water and sodium retention in cirrhosis and the pathogenesis of ascites // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*- 2003.- 17(4).- P. 607-622.
339. Carey M.C. Bile Acids-Cholestasis-Gallstones // *Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research. Proc. Falk symposium 84* / Ed. by H. Fromm-Dordrecht.- Boston-London: Kluwer Acad. Publ.- 1996.- 367 p.
340. Chang C.Y., Yeh T.C., Chiu H.C. et al. Electromechanical effects of caffeine in failing human ventricular myocardium // *Int. J. Cardiol.*- 1995.- 50(1).- P. 43-50.
341. Charkoudin N. Skin blood in adult human thermoregulation: how it works, when it does not // *Mayo Clin. Proc.*- 2003.- 78(5).- P. 603-612.
342. Chen W., Su M. Role of protein kinase C in mediating alpha-1-adrenoceptor-induced negative inotropic response in rat ventricles // *J. Biomed. Sci.*- 2000.- 7(5).- P. 380-389.
343. Chiba S. Differences in chronotropic and inotropic responses of canine atrial muscle and SA node pacemaker activity to adenosine and Ach // *Jpn. Heart. J.*- 1976.- 17(1).- P. 73-79.
344. Chiu Y.C., Walley K.R., Ford L.E. Comparison of the effects of different inotropic interventions on force, velocity, and power in rabbit myocardium // *Circ. Res.*- 1989.- 65(5).- P. 1161-1171.
345. Cinel I., Gur S. Direct inotropic effects of propofol and adenosine on rat atrial muscle: possible mechanisms // *Pharmacol. Res.*- 2000.- 42(2).- P. 123-128.
346. Conrad K.A., Blanchard J., Trang J.M. Cardiovascular effects of caffeine in elderly men // *J. Am. Geriatr. Soc.*- 1982.- 30(4).- P. 267-272.
347. Convertino V. Endurance exercise training: conditions of enhanced hemodynamic responses and tolerance to LBPN // *Med Sci Sports Exerc.*- 1993.- 25, № 6.- P. 705-712.
348. Convertino V., Sather T., Goldwater D., Alford W. Aerobic fitness does not contribute to prediction of orthostatic intolerance // *Med. Sci Sports Exerc.*- 1986.- 18, № 5.- P. 551-556.
349. Cooper K. The new aerobics.- N.Y.: M. Evans and Co., 1970.- 220 p.
350. Cox T. Stress.- London and Basingtoke, 1978.- 199 p.
351. Coyne M.D., Kim C.S., Cameron J.S., Gwathmey J.K. Effects of temperature and calcium availability on ventricular myocardium from rainbow trout // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*- 2000.- 278(6).- P. 1535-1544.
352. Cybulski G., Krzeminski K., Niewiadomski W., Nazar K. The influence of endurance training on the transient haemodynamic response to orthostatic manoeuvre // *J. Physiol. Pharmacol.*- 1999.- 50, № 2.- P. 275-286.
353. Damron D.S., Bond M. Modulation of  $\text{Ca}^{2+}$  cycling in cardiac myocytes by arachidonic acid // *Circ. Res.*- 1993.-72(2).- P. 376-386.
354. Davies L.A., Gibson C.N., Boyett M.R. et al. Effects of isoflurane, sevoflurane, and halothane on myofilament  $\text{Ca}^{2+}$  sensitivity and sarcoplasmic reticulum  $\text{Ca}^{2+}$  release in rat ventricular myocytes // *Anesthesiology.*- 2000.- 93(4).- P. 1034-1044.
355. Davy K., Willis W., Seals D. Influence of exercise training on heart rate variability in postmenopausal women with elevated arterial blood pressure // *Clin. Physiol.*- 1997.- 17, № 1.- P. 31-40.
356. De Feo P., Di Loreto C., Lucidi P. et al. Metabolic response to exercise // *J. Endocrinol. Invest.*- 2003.- 26(9).- P. 851-854.
357. De Matteis R., Arch J.R., Petroni M.L. et al. Immunohistochemical identification of the beta(3)-adrenoceptor in intact human adipocytes and ventricular myocardium: effect of obesity and treatment with ephedrine and caffeine // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*- 2002.- 26(11).- P. 1442-1450.
358. Del Castillo J.R., Robinson J.W.L.  $\text{Na}^+$ -stimulated ATPase activities in basolateral plasma membranes from guinea pig small intestinal epithelial cells // *Biochim. Biophys. Acta.*- 1985.- 812, №2.- P. 413-422.
359. Del Castillo J.R., Whittembury G.  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  and  $\text{Cl}^-$  transport in isolated small intestinal cells from guinea pig. Evidence for the existence of a second  $\text{Na}^+$  pump // *Biochim. Biophys. Acta.*- 1987.- 901, №2.- P. 209-216.
360. Delagardelle C., Feiereisen P., Autier P. et al. Strength/endurance training versus endurance training in congestive heart failure // *Med. Sci. Sports Exerc.*- 2002.- 34(12).- P. 1868-1872.
361. Diez J., Tamargo J., Valenzuela C. Negative inotropic effect of somatostatin in guinea-pig atrial fibres // *Br. J. Pharmacol.*- 1985.- 86(3).- 547-555.
362. Dinunno F.A. Hypoxic regulation of blood flow in humans. Alpha-adrenergic receptors and functional sympatholysis in skeletal muscle // *Adv. Exp. Med. Biol.*- 2003.- 543.- P. 243-248.
363. Dobson J.G. Jr, Fenton R.A. Adenosine A2 receptor function in rat ventricular myocytes // *Cardiovasc. Res.*- 1997.- 34(2).- P. 337-247.
364. Dorigo P., Floreani M., Santostasi G. et al. Pharmacological characterization of a new  $\text{Ca}^{2+}$  sensitizer // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*- 2000.- 295(3).- P. 994-1004.
365. Dorigo P., Fraccarolo D., Gaion R.M. et al. Neu inotropic effects: milrinone analogs // *Gen. Pharmacol.*- 1997.- 28(5).- P. 781-788.
366. Dunnett C.E., Marlin D.J., Harris R.C. Effect of dietary lipid on response to exercise: relationship to metabolic adaptation // *Equine Vet. J. Suppl.*- 2002.- (34).- P. 75-80.
367. Dupre G. The entero-insular axis and the metabolic effects of gastro-entero-pancreatic polypeptides // *Clin. Gastroenterol.*- 1980.- 9, N 3.- P. 711-732.
368. Dusting GJ, Moncada S, Mullane KM, Vane JR. Implications of prostacyclin generation for modulation of vascular tone // *Clin. Sci. Mol. Med. Suppl.*- 1978.- 4.- P. 195-198.
369. Duza T., Sarelis I.H. Conducted dilations initiated by purines in arterioles are endothelin dependent require endothelial  $\text{Ca}^{2+}$  // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*- 2003.- 285(1).- P. 26-37.
370. Fang Z.Y., Marwick T.H. Vascular dysfunction and heart failure: epiphenomenon or etiologic agent? // *Am. Heart. J.*- 2002.- 143(3).- P. 383-390.
371. Fassina G., Gaion R.M., Caparrotta L., Carpenedo F. A caffeine analogue (1,3,7-trimethyl-6-thioxo-2-oxopurine) with a negative inotropic and chronotropic effect // *Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*- 1985.- 330(3).- P. 222-226.
372. Feldman M.D., Copelas L., Gwathmey J.K. et al. Deficient production of cyclic AMP: pharmacologic evidence of an important cause of contractile dysfunction in patients with end-stage heart failure // *Circulation.*- 1987.- 75(2).- P. 331-339.
373. Ferro C.J., Haynes W.G., Hand M.F., Webb D.J. Forearm vasoconstriction to endothelin-1 is impaired, but constriction to sarafotoxin S6C and vasodilatation to BQ-123 unaltered, in patients with essential hypertension // *Clin. Sci.*- 2002.- 130(48).- P. 53-58.
374. Fetter M.A., Casado F.J., Felipe A. et al. Regulation of  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$  and  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$  cotransporter in the renal epithelial cells line NBL-1 under osmotic stress // *Biochem. J.*- 1996.- 319, №2.- P. 337-342.
375. Feurle G. 1975 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, N 1.- P. 1-7.
376. Feurle G. The action of antacids on serum gastrin concentrations in man // *Klin. Wochenschr.*- 1977.- 55, N 21.- S. 1039-1042.

377. Fiddian-Green R., Pittenger G., Kothary P. et al. Role of calcium in the stimulus-secretion coupling of antral gastrin release // *Endocrinology*.- 1983.- 112, N 2.- P. 753-760.
378. Floreani M., Borea P.A., Gessi S. et al. A new milrinone analog: role of binding to A1 adenosine receptor in its positive inotropic effect on isolated guinea pig and rat atria // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*- 1997.- 283(2).- P. 541-547.
379. Floreani M., Fossa P., Gessi S. et al. New milrinone analogues: in vitro study of structure-activity relationships for positive inotropic effect, antagonism towards endogenous adenosine, and inhibition of cardiac type III phosphodiesterase // *Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*- 2003.- 367(2).- P. 109-118.
380. Ford W.R., Broadley K.J. Effects of K<sup>+</sup>-channel blockers on A1-adenosine receptor-mediated negative inotropy and chronotropy of guinea-pig isolated left and right atria // *Fundam. Clin. Pharmacol.*- 1999.- 13(3).- P. 320-329.
381. Forster E., Whinnery J. Dynamic cardiovascular response to +Gz stress in aerobically trained individuals // *Aviat. Space. Environ. Med.*- 1990.- 61, № 4.- P. 303-306.
382. Frey M., Mathes K., Hoffer G. Aerobic fitness in women and responses to lower body negative pressure // *Aviat. Space. Environ. Med.*- 1987.- 58, № 12.- P. 1149-1152.
383. Fujino M., Fujino S. An immunohistochemical study of the significance of a new 31.5-kD ouabain receptor protein isolated from cat cardiac muscle // *Jpn. J. Pharmacol.*- 1995.- 67(2).- P. 125-135.
384. Gaudard A., Varlet-Marie E., Bressolle F., Mercier J., Brun J.F. Hemorheological correlates of fitness and unfitnes in athletes: moving beyond the apparent "paradox of hematocrit"? // *Clin. Hemorheol. Microcirc.*- 2003.- 28(3).- P. 161-173.
385. Giatti L., Barreto S.M. Health, work, and aging in Brazil // *Cad. Saude Publica*.- 2003.- 19(3).- P. 759-771.
386. Goldberger A., Mietus J., Rigney D. et al. Effects of head-down bed rest on complex heart rate variability: response to LBNP testing // *J. Appl. Physiol.*- 1994.- 77, № 6.- P. 2863-2869.
387. Grote L., Hedner J., Peter J.H. The heart rate response to exercise is blunted in patients with sleep-related breathing disorder // *Cardiology*.- 2004.- 102(2) P. 93-99.
388. Gupta M.P., Makino N., Takeo S. et al. Cardiac sarcolemma as a possible site of action of caffeine in rat heart // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*- 1990.- 255(3).- P. 1188-1194.
389. Gupta R.C., Neumann J., Watanabe A.M., Sabbah H.N. Muscarinic-cholinoceptor mediated attenuation of phospholamban phosphorylation induced by inhibition of phosphodiesterase in ventricular cardiomyocytes: evidence against a cAMP-dependent effect // *Mol. Cell. Biochem.*- 1998.- 187(1-2).- P. 155-161.
390. Gur S. Effects of adenosine and isoprenaline in left atria from both neonatal and middle-aged noninsulin-dependent diabetic rat models // *Gen. Pharmacol.*- 1997.- 29(4).- P. 517-522.
391. Hainsworth R. Exercise training in orthostatic intolerance // *QGM*.- 1998.- 91, № 11.- P. 715-717.
392. Halliwill J.R. Hypoxic regulation of blood flow in humans. Skeletal muscle circulation and the role of epinephrine // *Adv. Exp. Med. Biol.*-2003.- 543.- P. 223-236.
393. Haruna Y., Suzuki Y., Kawakubo K., Gunji A. Orthostatic tolerance and autonomous nervous functions before and after 20-days bed rest // *Acta Physiol. Scand. Suppl.*- 1994.- 616.- P. 71-81.
394. Haulica I., Bild W., Michaila C.N., Ionita T., Boisteanu C.P., Neagu B. Biphasic effects of angiotensin (1-7) and its interactions with angiotensin II in rat // *Renin. Angiotensin Aldosterone Syst.*- 2003.- 4(2).- P. 124-128.
395. Hausteil K.O., Graumann G., Stephan B. Studies on cardioactive steroids. III. Characterization of different cardiac glycosides by their effects on contractility and rhythmicity at different extracellular potassium concentrations // *Acta Biol. Med. Ger.*-1975.- 34,№6.-1065-1073.
396. Henning R.J., Khall I.R., Levy M.N. Vagal stimulation attenuates sympathetic enhancement of left ventricular function // *Am. J. Physiol.*- 1991.- 258 (Pt2, №5).- H. 1470-1475.
397. Herzig S., Heber D., Mescheder A. et al. Pharmacological characterization of positive inotropic derivatives of 4-amino-7-methyl-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid // *Arzneimittelforschung*.-1994.-44,№8.-937-942.
398. Higgs R., Smith E., Castell D. Gastric alkalisation. Effect on lower-esophageal sphincter pressure and serum gastrin // *New Engl. J. Mod.*- 1974.- 291, N 10.- P. 486-490.
399. Hiller G. Test for the quantitative determination of HDL cholesterol in EDTA plasma with Reflotron ® // *Klin. Chem.*- 1987.- 33.- P. 895-898.
400. Hiller G. Test for the quantitative determination of HDL cholesterol in EDTA plasma with Reflotron ® // *Klin. Chem.*- 1987.- 33.- P. 895-898.
401. Hino M., Sugawara H., Yoshimura A. et al. Investigation on SCH00013, a novel cardiotoxic agent with Ca<sup>++</sup> sensitizing action. 1st communication: phosphodiesterase III inhibitory effect and class III antiarrhythmic effect in guinea-pigheart // *Arznei-mittelforschung*.- 1999.- 49, №5.- P. 398-406.
402. Hirose M., Furukawa Y., Kurogouchi F. et al. C-type natriuretic peptide increases myocardial contractility and sinus rate mediated by guanylyl cyclase-linked natriuretic peptide receptors in isolated, blood-perfused dog heart preparations // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*- 1998.- 286(1).- P. 70-76.
403. Holmes D., Roth D. Effects of aerobic exercise training and relaxation training on cardiovascular activity during psychological stress // *J. Psychosom. Res.*- 1988.- 32, № 4-5.- P. 469-474.
404. Holtenmiller K.-H. Acid rebound: Fact or fiction? // *Hepatogastroenterol.*- 1982.- 29, N 4.- P. 135-137.
405. Hondeghem L.M., Roden D.M. Аденозин // *Базисная и клиническая фармакология* / Под ред. Б.Г. Кагунга.- Пер. с англ.- Т.1.- СПб.: Невский Диалект, 1998.- С. 288.
406. Hosokawa T., Mori T., Fujiki H. et al. Cardiovascular actions of OPC-18790: a novel positive inotropic agent with little chronotropic action // *Heart Vessels*.- 1992.- 7, №2.- P. 66-75.
407. Hu B., Senkler C., Yang A. et al. P2X4 receptor is a glycosylated cardiac receptor mediating a positive inotropic response to ATP // *J. Biol. Chem.*- 2002.- 277(18).- P. 15752-15757.
408. Hudson D., Smith M., Raven P. Physical fitness and hemodynamic response of women to lower body negative pressure // *Med. Sci. Sports. Exerc.*- 1987.- 19, № 4.- P. 375-384.
409. Iacono G., Vassalle M. Effects of caffeine on intracellular sodium activity in cardiac Purkinje fibres: relation to force // *Br. J. Pharmacol.*- 1994.- 113(1).- P. 289-295.
410. Ikemoto G., Goto M. Nature of the negative inotropic effect of acetylcholine on the myocardium // *Proc. Jap. Acad.*- 1975.- 51, № 6.- P. 501-505.
411. 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, N 8 - P. 724-732.
412. Ioudina M., Franke W. Effects of exercise training mode on the cardiovascular responses to lower body negative pressure in males // *Aviat. Space. Environ. Med.*- 1998.- 69, № 1.- P. 53-57.
413. Janiak R., Lewartowski B. Thapsigargin inhibits the effects of noradrenaline and high [Ca<sup>2+</sup>]<sub>o</sub> on kinetics but not on amplitude of contraction in the single myocytes of guinea-pig heart // *J. Physiol. Pharmacol.*- 1995.- 46(1).- P. 45-55.
414. Jones R.D., Hugh Jones T., Channer K.S. The influence of testosterone upon vascular reactivity // *Eur. J. Endocrinol.*- 2004.- 151(1).- P. 29-37.
415. Kaduk B., Hauser H. Morphologische Veränderungen der Magen-mukosa von Ratten nach chronischer Antazidgabe // *Z. Gastroenterol.*-1980.- 18, N 3.- S. 138-147.
416. Kanaya N., Murray P.A., Damron D.S. The differential effects of midazolam and diazepam on intracellular Ca<sup>2+</sup> transients and contraction in adult rat ventricular myocytes // *Anesth. Analg.*- 2002.- 95(6).- P. 1637-1644.
417. Kanaya N., Zakhary D.R., Murray P.A., Damron D.S. Thiopental alters contraction, intracellular Ca<sup>2+</sup>, and pH in rat ventricular myocytes // *Anesthesiology*.- 1998.- 89(1).- P. 202-214.
418. Kang W., Weiss M. Caffeine enhances myocardial uptake of idarubicin but reverses its negative inotropic effect // *Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*- 2003.- 367(2).- P. 151-155.
419. Kapelko V.I., Williams C.P., Morgan J.P. Intracellular calcium and mechanical function in isolated perfused hearts from rats and guinea pigs // *Arch. Int. Physiol. Biochim. Biophys.*- 1994.- 102(6).- P. 285-291.
420. Karlqvist L., Leijon O., Harenstam A. Physical demands in working life and individual physical capacity // *Eur. J. Appl. Physiol.*- 2003.- 89(6).- P. 536-547.
421. Karsten A.J., Dorouet H., Ziegler M., Eckert R.E. Involvement of cyclic nucleotides in renal artery smooth muscle relaxation // *Urol. Res.*- 2003.- 30(6).- P. 367-373.

422. Kassis E., Amtrop O., Skagen K. Sympathetic reflex control of subcutaneous blood flow in patients with congestive heart failure // *Clin. Sci. (Lond)*.- 1986.- 70(5).- P. 513-522.
423. Katic V., Klisic L., Ivic M. Effects on repeated calcium and prostigmine treatment or G-cells of antral gastric mucosa in white rats // *Acta med. jugosl*.- 1981.- 35, N 5.- P. 325-333.
424. Katzung B.G., Parmley W.W. Сердечные гликозиды и другие средства, применяемые при застойной сердечной недостаточности // *Базисная и клиническая фармакология*.- Т.1.- СПб: Невский Диалект,1998.- С. 242-263.
425. Kentish J.C., Xiang J.Z.  $Ca^{2+}$ - and caffeine-induced  $Ca^{2+}$  release from the sarcoplasmic reticulum in rat skinned trabeculae: effects of pH and Pi // *Cardiovasc. Res.*- 1997.- 33(2).- P. 314-323.
426. Kirchhefer U., Baba H.A., Kobayashi Y.M. et al. Altered function in atrium of transgenic mice overexpressing triadin 1 // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*- 2002.- 283(4).- H. 1334-1343.
427. 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.*
428. Kocic I., Korolkiewicz K.Z. Negative inotropic action of alpha-1a adrenoceptor blocking agents: role of adenosine and ATP-sensitive  $K^+$  channels // *Gen. Pharmacol.*- 1998.- 30(3).- P. 351-356.
429. Kouidi E., Grekas D., Deligiannis A., Tourkantonis A. Outcomes of long-term exercise training in dialysis patients: comparison of two training programs // *Clin. Nephrol.*- 2004.- 61 (1).- S. 31-38.
430. Kubicek W.G., Patterson R.P., Wetsoe D.A. Impedance cardiography as a non invasive method of monitoring cardiac function and other parameters of the cardiovascular system // *Ann. N.Y.A.S.*- 1970.- 170, № 2.- P. 724-732.
431. Kushner M., Alavi A. Viscerally induced cutaneous vasospasm // *Angiology*.- 1985.- 36(8).- P. 522-527.
432. Larsen H.B., Christensen D.L., Nolan T., Sondergaard H. Body dimensions, exercise capacity and physical activity level of adolescent Nandi boys in Western Kenya // *Ann. Hum. Biol.*- 2004.- 31(2) P. 159-73.
433. Lasley R.D., Jahania M.S., Mentzer R.M. Jr. Beneficial effects of adenosine A2a agonist CGS-21680 in infarcted and stunned porcine myocardium // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*- 2001.- 280(4).- H. 1660-1666.
434. Lee J.W., Kong I.D., Park K.S., Jeong S.W. Effects of adenosine tetraphosphate (ATPP) on vascular tone in the isolated rat aorta // *Yonsei Med. J.*- 1995.- 36(6).- P. 487-496.
435. Lehtonen L.A., Antila S., Pentikainen P.J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous inotropic agents // *Clin. Pharmacokinet.*- 2004.- 43(3).- P. 187-203.
436. Leite-Moreira A.F., Correia-Pinto J., Gillebert T.C. Load dependence of left ventricular contraction and relaxation. Effects of caffeine // *Basic. Res. Cardiol.*- 1999.- 94(4).- P. 284-293.
437. Lerman B.B., Ellenbogen K.A., Kadish A. et al. Electrophysiologic effects of a novel selective adenosine A1 agonist (CVT-510) on atrioventricular nodal conduction in humans // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*- 2001.- 6(3).- P. 237-245.
438. Lerner D., Amick B.C., Lee J.C. et al. Relationship of employee-reported work limitations to work productivity // *Med. Care*.- 2003.- 41(5).- P. 649-659.
439. Leung P.S. The peptide hormone angiotensin II: its new functions in tissues and organs // *Curr. Protein. Pept. Sci.*-2004.- 5(4).- P. 267-273.
440. Levine B., Buckley J., Fritsch J. Physical fitness and cardiovascular regulation: mechanisms of orthostatic intolerance // *J. Appl. Physiol.*- 1991.- 70, № 1.- P. 112-122.
441. Levy W., Cerqueira M., Harp G. et al. Effect of endurance exercise training on heart rate variability at rest in healthy young and older men // *Am. J. Cardiol.*- 1998.- 15, № 10.- P. 1236-1241.
442. Li X.C., Widdor R.E. AT2 receptor-mediated vasodilatation is unmasked by AT1 receptor blockade in SHR // *Br. J. Pharmacol.*- 2004.- 142(5).- P. 821-830.
443. Lightfoot J., Claytor R., Torok D. et al. Ten weeks of aerobic training do not affect lower body negative pressure responses // *J. Appl. Physiol.*- 1989.- 67, № 2.- P. 894-901.
444. Little W.C., Cheng C.P. // *Europ. Heart J. Supplements.* - 2000/ - Vol.2 ( Suppl. K) .- K17 - K 25.
445. Liu S.J., Kennedy R.H., Creer M.H., McHowat J. Alterations in  $Ca^{2+}$  cycling by lysoplasmethylcholine in adult rabbit ventricular myocytes // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.*- 2003.- 284(4).- P. 826-838.
446. Ludwig D., Krock L., Doerr D., Convertino V. Mediating effect of onset rate on the relationship between +Gz and LBNP tolerance and cardiovascular reflexes // *Aviat Space Environ Med.*- 1998.- 69, № 7.- P. 630-638.
447. Lynch C. Pharmacological evidence for two types of myocardial sarcoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$  release // *Am. J. Physiol.*- 1991.- 260(3 Pt 2).- H. 785-795.
448. Maixend J.M., Lelievre L., Berrebi-Bertrang I. Mechanism underlying the strong positive inotropic effects of LND-623: specific inhibition of Na,K-ATPase isoforms and exclusion of cellular sites of contractile control // *Cardiovasc. Drugs Ther.*- 1998.- 12 (6).- P. 585-594.
449. Marin R.M., Franchini K.G. Reduced Oxygen Supply Explains the Negative Force-Frequency Relation and the Positive Inotropic Effect of Adenosine in Buffer Perfused Hearts // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*- 2004.
450. Mason J.W. A re-evaluation of the concept of "non-specificity" in stress theory // *J. Psychiatr. Res.*- 1971.- 8.- P. 323-335.
451. Matsuura E., Ohta A., Kanegae F. et al. Frequency and analysis of factors closely associated with the development of depressive symptoms in patients with scleroderma // *J. Rheumatol.*- 2003.- 30(8).- P. 1782-1787.
452. Matsuyama T., Namba , Shima K. et al. Release of gut GLI by luminal hypotonicity // *Horm. Metab. Res.*-1981.- 13, N 8.-P. 471-472.
453. Mazumder P.K., Gupta A.K., Kumar D. et al. Mechanism of cardiotoxicity induced by a marine toxin isolated from *Ptychodiscus brevis* // *Indian. J. Exp. Biol.*- 1997.- 35(6).- P. 650-654.
454. Mc Callum R. Studies on the mechanism of the lower esophageal sphincter pressure response to alkali ingestion in humans // *Amer. J. Gastroenterol.*- 1985.- 80, N 7.- P. 513-517.
455. Mc Donald B.J., Bennef B.M. Biotransformation of glyceryl trinitrate by rat aortic cytochrom P<sub>450</sub> // *Biochem. Pharmacol.*- 1993.- 45, №1.- P. 268-270.
456. McGrattan P.A., Brown J.H., Brown O.M. Parasympathetic effects on in vivo rat heart can be modulated through an alpha-adrenergic receptors // *Circ. Res.*- 1987.- 60(4).- P. 475-471.
457. Mei Q., Liang B.T. P2 purinergic receptor activation enhances cardiac contractility in isolated rat and mouse hearts // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*- 2001.- 281(1).- H. 334-341.
458. Mendelsohn M.E., Rosano G.M. Hormonal regulation of normal vascular tone in males // *Circ. Res.*- 2003.- 93(12).- P. 1142-1145.
459. Mercus D., Houweling B., Mirza A., Boomsma F., van der Meiracker A.H., Duncker D.J. Contribution of endothelin and its receptors to the regulation of vascular tone during exercise is different in the systemic, coronary and pulmonary circulation // *Cerdivasc. Res.*-2003.-59(3).- P. 745-754.
460. Minson C.T. Hypoxic regulation of blood flow in humans. Skin blood flow and temperature regulation // *Adv. Exp. Med. Biol.*- 2003.- 543.- P. 249-262.
461. Moisin C., Balta N., Filcescu V. et al. Activity of  $Na^+$ , $K^+$ -ATPase and of  $Ca^{2+}$ -ATPase under the action of adenosine triphosphate in experimental myocardial hypertrophy // *Rom. J. Physiol.*- 1998.- 35 (3-4).- P. 303-311.
462. Monahan T.S., Sawmiller D.R., Fenton R.A., Dobson J.G. Jr. Adenosine A(2a)-receptor activation increases contractility in isolated perfused hearts // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*- 2000.- 279(4).- H. 1472-1481.
463. Moravec C.S., Reynolds E.E., Steward R.V., Bond M. Endothelin is a positive inotropic agent in human and rat heart in vitro // *Biochem., Biophys. Res. Commun.*- 1989.- 159(1).- P. 14-18.
464. Moreau P., Schiffrin E.L. Role of endothelins in animal models of hypertension: focus on cardiovascular prot // *Can. J. Physiol. Pharmacol.*- 2003.- 81(6).- P. 511-521.
465. Mtinangi B., Hainsworth R. Effects of moderate exercise training on plasma volume, baroreceptor sensitivity and orthostatic tolerance in healthy subjects // *Exp. Physiol.*- 1999.- 84, № 1.- P. 121-130.
466. Mtinangi B., Hainsworth R. Increased orthostatic tolerance following moderate exercise training in patients with unexplained syncope // *Heart.*- 1998.- 80, № 6.- P. 596-600.
467. Narayan P., Valdivia H.H., Mentzer R.M. Jr., Lasley R.D. Adenosine A1 receptor stimulation antagonizes the negative

- inotropic effects of the PKC activator dioctanoylglycerol // *J. Mol. Cell. Cardiol.*- 1998.- 30(5).- P. 913-921.
468. Navaratman S., Chau T., Agbanyo M. et al. Positive inotropic effect of porcine left ventricular extract on canine ventricular muscle // *Br. J. Pharmacol.*- 1990.- 101, №2.- P. 370-374.
469. Negretti N., Perez M.R., Walker D., O'Neill S.C. Inhibition of sarcoplasmic reticulum function by polyunsaturated fatty acids in intact, isolated myocytes from rat ventricular muscle // *J. Physiol.*- 20005.- 23 Pt 2.- P. 367-375.
470. Neumann J., Vahlensieck U., Boknik P. et al. Functional studies in atrium overexpressing A1-adenosine receptors // *Br. J. Pharmacol.*- 1999.- 128(7).- P. 1623-1629.
471. Ng Y.C., Hume J.R., Akera T. Paradoxical positive inotropic effect of K<sup>+</sup> in the rat heart // *Am. J. Physiol.*- 1987.-252(5 Pt 2).- H. 1005-1015.
472. Nir A., Zhang D.F., Fixler R. et al. C-type natriuretic peptide has a negative inotropic effect on cardiac myocytes // *Eur. J. Pharmacol.*- 2001.- 412(3).- P. 195-201.
473. Oriji G.K. Adenosine induced direct negative inotropic effect is abolished during global ischemia: role of protein kinase C and prostacyclin // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.*- 2000.- 63(6).- P. 343-349.
474. Orosz M., Csapo I., Varga B. Alteration in the reactivity of hamster cheek pouch arterioles to prostaglandin E2 and noradrenaline during pregnancy or sex steroid treatment // *Prostaglandins.*- 1983.- 26(2).- P. 165-173.
475. Ortlepp J.R., Metrikat J., Albrecht M., Maya-Pelzer P. Relationship between physical fitness and lifestyle behaviour in healthy young men // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.*- 2004.- 11(3).- P.192-200.
476. Ortlepp J.R., Metrikat J., Vesper K. et al. The interleukin-6 promoter polymorphism is associated with elevated leukocyte, lymphocyte, and monocyte counts and reduced physical fitness in young healthy smokers // *J. Mol. Med.*- 2003.- 81(9).- P. 578-584.
477. Otani H., Otani H., Das D.K. Alpha 1-adrenoceptor-mediated phosphoinositide breakdown and inotropic response in rat left ventricular papillary muscles // *Circ. Res.*- 1988.- 62(1).- P. 8-17.
478. Papahadjopoulos D. Cholesterol and cell membrane function: a hypothesis concerning the etiology of atherosclerosis // *J. Theor. Biol.*- 1974.- 43.- P. 329-337.
479. Peterson W., Walsh J., Richardson C. Cimetidine blocks antacid-induced hypergastrinemia // *Gastroenterology.*-1986.-90, N1.-P. 48-50.
480. Pihl E., Matsin T., Jurimae T. Physical activity, musculoskeletal disorders and cardiovascular risk factors in male physical education teachers // *J. Sports Med. Phys. Fitness.*- 2002.- 42(4).- P. 466-71.
481. Podrasky E., Xu D., Liang B.T. A novel phospholipase C- and cAMP-dependent positive inotropic mechanism via a P2 purinoceptor // *Am. J. Physiol.*- 1997.- 273(5 Pt2).- H. 2380-2387.
482. Pousti A., Deemyad T., Malihi G. Mechanism of inhibitory effect of citalopram on isolated guinea-pig atria in relation to adenosine receptor // *Hum. Psychopharmacol.*- 2004.- 19(5).- P. 347-350.
483. Prasad K., Fuh J.F. Ionic regulation of peripheral vascular tone and its interaction with norepinephrine // *Can. J. Cardiol.*- 1985.- 1(3).- P. 201-206.
484. Preston D.M., Adrian T.E., Christoldes N.D. et al. Positive correlation between symptoms and circulating motilin, pancreatic polypeptide and gastrin concentrations in functional bowel disorders // *Gut.*- 1985.- 26, N 10.-P. 1059-1064.
485. Proverbio F., Proverbio T., Matteo R. et al. Na-pump activity in rat kidney cortex cells and its relationship with the cell volume // *FEBS Lett.*- 1988.- 236, №2.- P. 318-320.
486. Raab W. Адренэргически-холинэргическая регуляция обмена веществ и функций сердца // *Достижения кардиологии / Пер. с англ.- М.: Медгиз, 1959.- С. 67-152*
487. Raptis S. Kaffee erhohlt den Gastrinspiegel // *Med. Tribune.*- 1975.- N 18.- S. 50-54.
488. Rasmussen C.A. Jr., Sutko J.L., Barry W.H. Effects of ryanodine and caffeine on contractility, membrane voltage, and calcium exchange in cultured heart cells // *Circ. Res.*- 1987.- 60(4).- P. 495-504.
489. Raven P., Pavelczyk J. Chronic endurance exercise training: a condition of inadequate blood pressure regulation and reduced tolerance to LBNP // *Med. Sci. Sports. Exerc.*- 1993.- 25, № 6.- P. 713-721.
490. Riksen N.P., Ellenbroek B., Cools A.R., Siero H., Rongen G.A., Smits B.W., Russel F.G., Smits P. Stress susceptibility as a determinant of endothelium-dependent vascular reactivity // *Cardiovasc. Pharmacol.*- 2003.- 41(4).- P. 625-631.
491. Rongen G.A., Floras J.S., Lenders J.W., Thien T., Smits P. Cardiovascular pharmacology of purines // *Clin. Sci.*- 1997.- 91(1).- 13-24.
492. Rosenmeier J.B., Hansen J., Gonzales-Alonso J. Circulating ATP-induced vasodilatation overrides sympathetic vasoconstrictor activity in human skeletal muscle // *J. Physiol.*- 2004.- 558(1).- P. 351-365.
493. Sacerdoti D., Gatta A., McGiff J.C. Role of cytochrome P450-dependent arachidonic acid metabolites in liver physiology and pathophysiology // *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*- 2003.- 72(1-2).- P. 51-71.
494. Sagawa K. The end-systolic pressure-volume relation of the ventricle: definition modifications and clinical use // *Circulation.*- 1981.- 63, № 6.- P. 1223-1227.
495. Sandouk P., Schermann J.M., Barrier J. et al. Endogenous digitalis-like substances in umbilical cord blood: analytical interference or new hormones? // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris).*- 1986.- 15, №6.- P.737-742.
496. Satoh H., Vassalle M. Ca<sup>++</sup>-dependence of caffeine modulation of the rate-force relation in canine cardiac Purkinje fibers // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*- 1996.- 278(2).- P. 826-835.
497. Sauvadet A., Rohn T., Pecker F., Pavoine C. Arachidonic acid drives mini-glucagon action in cardiac cells // *J. Biol. Chem.*- 1997.- 272(19).- P. 12437-12445.
498. Sauvadet A., Rohn T., Pecker F., Pavoine C. Synergistic actions of glucagon and miniglucagon on Ca<sup>++</sup> mobilization in cardiac cells // *Circ. Res.*- 1996.- 78(1).- P. 102-109.
499. Savard G., Stonehouse M. Cardiovascular response to orthostatic stress: effects of exercise training modality // *Can. J. Appl. Physiol.*- 1995.- 20, № 2.- P. 240-254.
500. Schmidt-Kessen W. Serum Gastrin and Insulin bei der Trinkkur mit Mergentheime Karlsquelle // *Z. angen. Bäder- und Klimaheilk.*- 1978.- 25, N 4.- S. 346-354.
501. Scholz J., Roewer N., Rum U. et al. Effects of caffeine, halothane, succinylcholine, phenylephrine and isoproterenol on myocardial force of contraction of malignant hyperthermia susceptible swine // *Acta Anaesthesiol. Scand.*- 1991.-35(4).- P. 320-325.
502. Schouten V.J., Bucx J.J., de Tombe P.P., ter Keurs H.E. Sarcolemma, sarcoplasmic reticulum, and sarcomeres as limiting factors in force production in rat heart // *Circ. Res.*- 1990.- 67(4).- P. 913-922.
503. Schwinger R.H., Bundgaard H., Muller-Ehmsen J., Kjeldsen K. The Na,K-ATPase in the failing human heart // *Cardiovasc. Res.*- 2003.- 57, №4.- P.913-920.
504. Schwinger R.H., Wang J., Frank K. et al. Reduced sodium pump  $\alpha 1$ ,  $\alpha 3$  and  $\beta 1$ -isoform protein levels Na,K-ATPase activity but unchanged Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchanger protein levels in human heart failure // *Circulation.*- 1999.- 99, №16.- P. 2105-2112.
505. Shadle S.E., Bammel B.P., Cusack B.J. et al. Daunorubicin cardiotoxicity: evidence for the importance of the quinone moiety in a free-radical-independent mechanism // *Biochem. Pharmacol.*- 2000.- 60(10).- P. 1435-1444.
506. Shimada K., Yazaki Y. The effect of thyroxine on Na,K-ATPase from the heart and the kidney of rats // *Jpn. Heart J.*- 1978.- 19, №5.- P. 754-761.
507. Shvartz E. Endurance fitness and orthostatic tolerance // *Aviat. Space. Environ. Med.*- 1996.- 67, № 10.- P. 935-939.
508. Singh S., Aghazadeh F., Ray T.G. Interaction of physical and mental work // *Int. J. Occup. Saf. Ergon.*- 2002.- 8(4).- P. 451-463.
509. Sinisalo J., Paronen J., Mattila K.J., Syrjala M., Alftan G., Palosuo T., Nieminen M.S., Vaara J. Relation of inflammation to vascular function in patients with coronary heart disease // *Atherosclerosis.*- 2000.- 149(2).- P. 403-411.
510. Smart N., Fang Z.Y., Marwick T.H. A practical guide to exercise training for heart failure patients // *J. Card. Fail.*- 2003.- 9(1).- P. 49-58.
511. Smith M., Graitzer H., Hugson D., Raven P. Effect of changes in cardiac autonomic balance on blood pressure regulation in man // *J. Auton. Nerv. Syst.*- 1988.- 22, № 2.- P. 107-114.
512. Sperlakis N. Медленный потенциал действия и свойства медленных каналов миокардиальных клеток // *Физиология и патофизиология сердца: В 2 т. Т 1: Пер. с англ./ Под ред. Н. Сперелакиса.- М.: Медицина, 1990.- С. 241-277.*

513. Stangl V., Harms C., Frank T. et al. Cardiodepressant mediators are released after myocardial ischaemia: modulation by catecholamines and adenosine // *Acta Physiol. Scand.*- 1999.- 165(4).- P. 387-393.
514. Steel A., Hediger M.A. The molecular physiology of sodium- and proton-coupled solute transports // *Neurosci. Biophys. Lett.*- 1998.- 13.- P. 123-131.
515. Sterin-Borda L., Gomez R.M., Borda E. Role of nitric oxide/cyclic GMP in myocardial adenosine A1 receptor-inotropic response // *Br. J. Pharmacol.*- 2002.- 135(2).- P. 444-450.
516. Stevens G., Foresman B., Shi X. et al. Reduction in LBNP tolerance following prolonged endurance exercise training // *Med. Sci. Sports. Exerc.*- 1992.- 24, № 11.- P. 1235-1244.
517. Su S.W., Wang Y.L., Li J.X. et al. Relationship between cardiotoxic effects and inhibition on cardiac sarcolemmal Na,K-ATPase of strophanthidin at low concentrations // *Acta Pharmacol. Sin.*- 2003.- 24, №11.- P. 1103-1107.
518. Suzuki H., Kumashiro M., Kusano K. et al. Comparison of Work Ability Index and cognitive function tests // *Sangyo Eiseigaku Zasshi.*- 2004.- 46 (3).- P. 71-77.
519. Takasago T., Goto Y., Hata K. et al. Mechanoenergetics characterizing oxygen wasting effect of caffeine in canine left ventricle // *Jpn. J. Physiol.*- 2000.- 50(2).- P. 257-265.
520. Terracciano C.M., Tweedie D., MacLeod K.T. The effects of changes to action potential duration on the calcium content of the sarcoplasmic reticulum in isolated guinea-pig ventricular myocytes // *Pflugers. Arch.*- 1997.- 433(4).- P. 542-544.
521. Tomasz W., Piotr S. A trial of objective comparison of quality of life between chronic renal failure patients treated with hemodialysis and renal transplantation // *Ann. Transplant.*- 2003.- 8(2).- P. 47-53.
522. Trafford A.W., Diaz M.E., Eisner D.A. Stimulation of Ca-induced Ca release only transiently increases the systolic Ca transient: measurements of Ca fluxes and sarcoplasmic reticulum Ca // *Cardiovasc. Res.*- 1998.- 37(3).- P.710-717.
523. Trafford A.W., Diaz M.E., Sibbring G.C., Eisner D.A. Modulation of CICR has no maintained effect on systolic Ca<sup>2+</sup>: simultaneous measurements of sarcoplasmic reticulum and sarcolemmal Ca<sup>2+</sup> fluxes in rat ventricular myocytes // *J. Physiol.*- 2000.- 522 Pt 2.- P. 259-270.
524. Tsuboi M., Chiba S. Adenosine infusion inhibits adenosine-induced cardiac actions but enhances acetylcholine-induced actions in isolated dog atria // *Heart. Vessels.*- 2003.- 18(1).- P. 26-31.
525. Usta C.K., Adan G., Ozdem S.S. The effects of adenosine on isolated right atrial preparations from streptozotocin-diabetic rats // *J. Auton. Pharmacol.*- 2001.- 21(4).- P. 191-195.
526. Vahlensieck U., Boknik P., Gombosova I. et al. Inotropic effects of diadenosine tetraphosphate (AP4A) in human and animal cardiac preparations // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*- 1999.- 288(2).- P. 805-813.
527. Van Dusseldorp M., Smits P., Lenders J.W. et al. Boiled coffee and blood pressure. A 14-week controlled trial // *Hypertension.*- 1991.- 18(5).- P. 607-613.
528. Varlet-Marie E., Gaudard A., Mercier J. et al. Is whole body impedance a predictor of blood viscosity // *Clin. Hemorheol. Microcirc.*- 2003.- 28 (3).- P. 129-137.
529. Vassalle M., Lin C.I. Effect of calcium on strophanthidin-induced electrical and mechanical toxicity in cardiac Purkinje fibers // *Am. J. Physiol.*- 1979.- 236(5).- H. 689-697.
530. Vassort G. Adenosine 5'-triphosphate: a P2-purineric agonist in the myocardium // *Physiol. Rev.*- 2001.- 81(2).- P. 767-806.
531. Vigne P., Breittmayer J.P., Frelin C. Thapsigargin, a new inotropic agent, antagonizes action of endothelin-1 in rat atrial cells // *Am. J. Physiol.*- 1992.- 263(6 Pt 2).- H. 1689-1694.
532. Vigne P., Lazdunski M., Frelin C. The inotropic effect of endothelin-1 on rat atria involves hydrolysis of phosphatidylinositol // *FEBS Lett.*- 1989.- 249(2).- P. 143-146.
533. Walther F.J., Erickson R., Sims M.E. Cardiovascular effects of caffeine therapy in preterm infants // *Am. J. Dis. Child.*- 1990.- 144(10).- P. 1164-1166.
534. Wang S., Cone J., Fong M. et al. Interplay between inhibition of adenosine uptake and phosphodiesterase type 3 on cardiac function by cilostazol, an agent to treat intermittent claudication // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*- 2001.- 38(5).- P. 775-83.
535. Watanabe A.M., Lindeman J.P. Механизмы адренергической и холинергической регуляции сократимости миокарда // *Физиология и патофизиология сердца: В 2 т. Т 2: Пер. с англ./ Под ред. Н. Сперелакиса.*- М.: Медицина, 1990.- С. 124-168.
536. Watenpaugh D., Ballard R., Stout M. et al. Dynamic leg exercise improves tolerance to lower body negative pressure // *Aviat. Space. Environ. Med.*- 1994.- 65, № 5.- P. 412-418.
537. Wolfe L.A., Weissgerber T.L. Clinical physiology of exercise in pregnancy: a literature review // *J. Obstet. Gynaecol. Can.*- 2003.- 25(6).- P. 473-483.
538. Xiong W., Ferrier G.R., Howlett S.E. Diminished inotropic response to amrinone in ventricular myocytes from myopathic hamsters is linked to depression of high-gain Ca<sup>2+</sup>-induced Ca<sup>2+</sup> release // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*- 2004.- 310(2).- P. 761-773.
539. Xiong W., Moore H.M., Howlett S.E., Ferrier G.R. In contrast to forskolin and 3-isobutyl-1-methylxanthine, amrinone stimulates the cardiac voltage-sensitive release mechanism without increasing calcium-induced calcium release // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*- 2001.- 298(3).- P. 954-963.
540. Xu J., Gao F., Ma X.L. et al. Effect of aging on the negative chronotropic and anti-beta-adrenergic actions of adenosine in the rat heart // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*- 1999.- 34(6).- P. 904-912.
541. Yamasawa M., Shimada K. Hormonal regulation in cardiac function-endocrine, paracrine, autocrine // *Nippon Rinsho.*- 1993.- 51(5).- P.1171-1176.
542. Yang H.F., Wang M.Z., Wang Z.M., Lan Y.J. Study on work ability and its risk factors in chemical plant workers // *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.*- 2004.- 35(2).- P.255-257.
543. Yang X.W., Wang Z.M., Lan Y.J., Wang M.Z., Compare the occupational stress and work ability among the police-officers, doctors and teachers // *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.*- 2004.- 35(2).- P. 251-254.
544. Zavec J.H. Negative inotropic effect of the combination of theophylline and ouabain in rabbit right ventricle: relation to elevated baseline tension // *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*- 1984.- 44(2).- P. 319-322.
545. Zhang L., Zheng J., Whang S., Zhang Z. et al. Effect of aerobic training on orthostatic tolerance, circulatory response, and heart rate dynamics // *Aviat Space Environ Med.*- 1999.- 70, № 10.- P. 975-982.
546. Zhang X., Cao C.M., Wang L.L. et al. Negative inotropic effect of meperidine in rat ventricular muscle and the underlying mechanism // *Sheng Li Xue Bao.*- 2003.- 55(2).- P. 197-200.
547. Zimmermann N., Nacke P.R., Neumann J. et al. Inotropic effects of diadenosine monophosphate (AP1A) in isolated human cardiac preparations // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*- 2000.- 35(6).- P. 881-886.

### ПОДЯКА

Автори висловлюють щире подяку адміністрації Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України в особах академіків Костюка П.Г., Кришталя О.О., Мойбенка О.О., члена-кореспондента НАН України Сагача В.Ф. за створення умов для вільної творчої дослідницької роботи та всебічну підтримку