

**ДП „Укр НДІ МЕДИЦИНИ ТРАНСПОРТУ” МОЗ УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ФІЗІОЛОГІЇ ім. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ НАН УКРАЇНИ
МІЖНАРОДНА КЛІНІКА РЕАБІЛІТАЦІЇ**

**О.В. КОЗЯВКІНА,
Н.В. КОЗЯВКІНА,
О.А. ГОЖЕНКО,
А.І ГОЖЕНКО,
Л.Г. БАРИЛЯК
І.Л. ПОПОВИЧ**

**БІОАКТИВНА ВОДА НАФТУСЯ
І НЕЙРОЕНДОКРИННО-ІМУННИЙ КОМПЛЕКС**

**КИЇВ
ЮНЕСКО-СОЦІО
2015**

УДК 615.838:616.43/618.8-097

ББК 53.54

Рецензенти:

КРИШТАЛЬ М.В., д.м.н., проф., завідувач кафедри патологічної фізіології Київського Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця МОЗ України;

РАДЧЕНКО О.М., д.м.н., проф., завідувач кафедри терапії №2 Львівського Національного медичного університету ім. Данила Галицького МОЗ України;

ФЛЮНТ І.С., д.м.н., проф., професор кафедри здоров'я людини Дрогобицького державного педагогічного університету ім. І.Я. Франка МОН України

Видання рекомендоване до друку Вченою Радою ДУ „УкрНДІ Медицини транспорту” (протокол №4 від 24.06.2015 р.)

Присвячується 70-річчю корифея нейронаук, директора Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, академіка Криштала Олега Олександровича з вдячністю за підтримку Трускавецької наукової школи бальнеології та Міжнародної клініки реабілітації



Козявкіна О.В., Козявкіна Н.В., Гоженко О.А., Гоженко А.І., Баріляк Л.Г., Попович І.Л. Біоактивна вода Нафтуса і нейроендокринно-іmunний комплекс.-К.: ЮНЕСКО-СОЦІУ, 2015.- 349 с.

В монографії проаналізовано дані літератури про взаємозв'язки між нервовою, ендокринною і іmunною системами в рамках триєдиного мкомплексу. Приведені власні результати експериментальних і клініко-фізіологічних досліджень впливу на нейроендокринно-іmunний комплекс, а також метаболізм і гемодинаміку головного бальнеочинника курорту Трускавець - біоактивної води Нафтуса.

Для спеціалістів медичної реабілітації, курортологів, ендокринологів, імунологів, патофізіологів.

ISBN 975-966-2995-78-7

© Козявкіна О.В., 2015

© Козявкіна Н.В., 2015

© Гоженко О.А., 2015

© Гоженко А.І., 2015

© Баріляк Л.Г., 2015

© Попович І.Л., 2015

© УкрНДІ Медицини транспорту, 2015

© Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця, 2015

© Міжнародна клініка реабілітації, 2015

Відомості про авторів

Козявкіна Ольга Володимирівна

Заступник генерального директора Міжнародної клініки реабілітації з зовнішньоекономічної діяльності, лікар-дитячий невролог

Народилася 9 квітня 1972 року. В 1990 році з відзнакою закінчила Львівське медичне училище за спеціальністю медична сестра дитячих лікувально-профілактичних установ. В 1996 році з відзнакою закінчила педіатричний факультет Львівського державного медичного університету. З 1996 року працює в клініці. Займається організацією виробничих та науково-технічних зв'язків з підприємствами та організаціями інших країн. Розробляє програми та рекомендації по розвитку нових форм зовнішньоекономічної співпраці. Постійно приймає участь в міжнародних конференціях, семінарах, конгресах. Має вищу кваліфікаційну категорію по дитячій неврології. В 2015 році отримала сертифікат лікаря за спеціальністю організація і управління охороною здоров'я.

В 2008 р. розпочала дослідження впливу біоактивної води Нафтуса на вегетативну нервову систему експериментальних тварин і дітей з дисфункцією нейроендокринно-імунного комплексу. Результати відображені у 20 публікаціях (індекс цитування Гірша - 3), а також у 7 розділах монографії "Біоактивна вода Нафтуса і нейроендокринно-імунний комплекс" (2015).

Нагороджена державною премією України в галузі архітектури (2005 р.) за архітектуру Міжнародної клініки відновного лікування. Нагороджена почесною грамотою Міністерства охорони здоров'я України за вагомий особистий внесок у розвиток охорони здоров'я та високий професіоналізм.



Козявкіна Наталія Володимирівна

Заступник генерального директора Міжнародної клініки реабілітації з маркетингу, лікар невролог

Народилася 9 квітня 1972 року. В 1990 році закінчила Львівське медичне училище за спеціальністю медична сестра. У 1996 році закінчила лікувальний факультет Львівського державного медичного інституту. З 1996 року працює в клініці. Займається прогнозуванням, вдосконаленням та розробкою заходів по наданню якісних послуг. Вивчає та досліджує фактори впливу для досягнення успішної реалізації надання послуг. Забезпечує ріст ефективності підприємницької діяльності. Постійно приймає участь в міжнародних конференціях, семінарах, конгресах. Має вищу кваліфікаційну категорію по неврології. В 2015 році отримала сертифікат лікаря за спеціальністю організація і управління охороною здоров'я.

В 2008 р. розпочала дослідження впливу біоактивної води Нафтуса на щитовидну залозу та супутні зміни нейроендокринно-імунного комплексу експериментальних тварин і жінок з її гіперплазією. Результати відображені у 20 публікаціях (індекс цитування Гірша - 4), а також у 5 розділах монографії "Біоактивна вода Нафтуса і нейроендокринно-імунний комплекс" (2015).

Нагороджена державною премією України в галузі архітектури (2005р.) за архітектуру Міжнародної клініки відновного лікування. Нагороджена почесною грамотою Міністерства охорони здоров'я України за вагомий особистий внесок у розвиток охорони здоров'я та високий професіоналізм.





Олена Анатоліївна Гоженко



Анатолій Іванович Гоженко

Народився 13 лютого 1948 р. на Луганщині. В 1966 р. поступив в Чернівецький медичний інститут. У студентських наукових гуртках, потім в аспірантурі на кафедрі патологічної фізіології під керівництвом зав. каф. Проф. Б.А. Пахмурного він накопичив досвід досліджень і в 1976 році захистив кандидатську дисертацію. У 1980 році його призначили в.о. зав. каф. патологічної фізіології. Почалося становлення ученого і педагога. У 1987 році захистив докторську дисертацію про принципово нові механізми формування патології нирок. У 1992 р. на запрошення адміністрації Всесоюзного НДІ гігієни водного транспорту МОЗ СРСР переїздить у м. Одесу зав. відділу з наступним призначенням дослідницьким директором і директором діагностичного центру НВО “Медицина транспорту” МОЗ України. За успішну науково-практичну діяльність йому у 1998 р. надано звання “Заслужений діяч науки і техніки України”. З 1998 р. А.І. Гоженко за сумісництвом обіймає посаду професора каф. патофізіології Одеського державного медичного університету, а з 1999 р. — зав. цієї кафедри. Дослідження патофізіологічних особливостей клінічних проявів професійних і професійно обумовлених захворювань, ініційованих чинниками гігієнічних ризиків на транспорті, обґрунтували необхідність виділення нового розділу патофізіології. Уперше на III Національному конгресі патофізіологів України він оголосив його назву — клінічна патофізіологія, яка набула властивостей теоретичної основи гігієни. Завдяки його зусиллям кафедра загальної і клінічної патофізіології носить ім'я В.В. Підвисоцького — засновника як самого університету, так і кафедри, де з 2002 р. щорічно проводяться читання імені В.В. Підвисоцького, які здобули міжнародний статус. У 2007 р. за його пропозицією Одеський державний медичний університет, спільно з НАН України і Українським науковим товариством патофізіологів випустили пам'ятну медаль В.В. Підвисоцького, якою нагороджують видатних патофізіологів сучасності. Цією медаллю нагороджено і А.І. Гоженка. В травні 2004 року А.І. Гоженко за конкурсом МОЗ України був обраний директором Державного підприємства “Український науково-дослідний інститут медицини транспорту”. На цій посаді він визначив пріоритет своїх адміністративно-управлінських завдань, спрямованих на розробку і високоефективне впровадження наукових досягнень для поліпшення фінансового стану інституту. В результаті за період з 2004 по 2011 рр. прибутки інституту збільшилися більш ніж у 6 разів, підвищився його науковий авторитет. Інститут виграв на міжнародному конкурсі почесне право на проведення, уперше в незалежній Україні, XI міжнародного симпозіуму з морської медицини у м. Одесі за участю 42 морських держав.

А.І. Гоженко - автор 1150 публікацій, в тому числі 43 монографії і 63 винаходів. Він один із найцитованих учених-медиків України (індекс Гірша - 12). Його наукова школа складається з 18 докторів і 44 кандидатів наук. Багато хто з них очолює наукові установи в Україні, Росії, Польщі, Канаді, Індії. А.І. Гоженко є головним редактором журналу „Вода”, співредактором „Journal of Education, Sport and Health”, почесним редактором журналу “Медицина гідрологія та реабілітація”, членом редакційних колегій 2 зарубіжних і 12 вітчизняних наукових журналів. За переконливість і оригінальність теоретичних положень, заснованих на патофізіологічних дослідженнях, Всеросійський науково-дослідний інститут залізничної гігієни і Тернопільський державний університет ім. І.Я. Горбачевського відзначили його званням “Почесний професор”. Одеський національний медичний університет обрав його дійсним членом спеціалізованої вченої ради по захисту докторських дисертацій, а Вища Атестаційна Комісія України призначила своїм експертом за фахом “Патологічна фізіологія”. Товариство патофізіологів України обрало А.І. Гоженка членом свого правління, а Російської Федерації — нагородило пам'ятною медаллю ім. А.Д. Сперанського. Одеське товариство патофізіологів обрало його своїм головою. А.І. Гоженко обраний членом президії високопрестижної Академії технологічних наук України. За вдосконалення медико-санітарної допомоги працівникам транспорту Міністр охорони здоров'я України нагородив його Почесною грамотою, призначив Головним позаштатним фахівцем за фахом “Суднова медицина”, а Міністр охорони здоров'я Казахстану нагородив знаком “Відмінникові охорони здоров'я Республіки Казахстан”.



Лілія Григорівна Барил'як

Завідувач відділу філії ПрАТ „Трускавецькурорт” “Бальнеоозокеритолікарня №2”, старший науковий співробітник за сумісництвом лабораторії експериментальної бальнеології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, докторант. Лауреат Премії ім. Теодора Торосевича з бальнеології (2004).

Народилася 2 серпня 1965 р. в м. Дрогобичі Львівської обл. Після закінчення із золотою медаллю середньої школи зразу ж поступила в Саратовський медичний інститут, який закінчила в 1988 р., отримавши диплом з відзнакою за спеціальністю „Лікарська справа”. Трудову діяльність розпочала інтерном у Дрогобицькій міській лікарні. Впродовж 1989-1994 рр працювала викладачем на кафедрі основ медичних знань Дрогобицького державного педагогічного інституту ім. І.Я. Франка, а в 1992-1994 рр за сумісництвом – асистентом кафедри нормальної фізіології Дрогобицького вільного медичного інституту ім. Юрія Котермака, яка знаходилась на базі Трускавецької лабораторії експериментальної бальнеології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України. Науковими дослідженнями почала займатись у 1993 р. під керівництвом І.Л. Поповича. У 1994 р. захистила у Львівському медичному університеті дисертацію "Експериментальне дослідження адаптогенних властивостей бальзаму „Кримський”" за спеціальністю нормальна фізіологія, ставши наймолодшим досі кандидатом медичних наук на курорті Трускавець. Матеріали дисертації увійшли у колективні монографії "Адаптогени і радіація" (1996); „Адреналінова міокардіодистрофія і реактивність організму” (1997) та "Курортна реабілітація потерпілих від чорнобильської катастрофи" (1999). Наступні експериментальні і клінічні дослідження стосуються впливу бальнеочинників курорту Трускавець на нейроендокринно-імунний комплекс і метаболізм. Результати опубліковані у 80 роботах (індекс Гірша – 7), в тому числі колективних монографіях "Бальнеофіторадіодефензіологія" (2002); "Саногенетичні засади реабілітації на курорті Трускавець урологічних хворих чорнобильського контингенту" (2003); "Бальнеокардіоангіо-логія" (2005); "Чорнобиль, пристосувально-захисні системи, реабілітація"(2006), "Вплив біоактивної води Нафтуса на щитовидну залозу та супутні зміни нейроендокринно-імунного комплексу"(2015); "Біоактивна вода Нафтуса і нейроендокринно-імунний комплекс" (2015).

lgbarylyak@gmail.com +38 067 9482622



Ігор Львович Попович

Народився 17.01.1957 р. в с. Шибалин Бережанського р-ну Тернопільської обл. в сім'ї інтелігентів. Після закінчення із відзнакою у 1979 р. Тернопільського медичного інституту, а у 1980 р. – інтернатури по педіатрії впродовж 1980-83 рр за розподілом працював лікарем Бережанського дитячого санаторію. У 1981 р. поступив у заочну аспірантуру Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України до академіка Серкова Ф.Н., звідки у 1983 р. був скерований у розташований на курорті Трускавець відділ по вивченню механізмів фізіологічної дії мінеральних вод (в даний час - лабораторія експериментальної бальнеології). Пройшов через усі щаблі наукової кар'єри: старший лаборант (1983), молодший науковий співробітник (1984-89 рр), науковий співробітник (1989-93 рр), старший науковий співробітник (1993-2000 рр), провідний науковий співробітник (2000-2010 рр), очоливши лабораторію 1 серпня 2010 р. З 2008 р. за сумісництвом – консультант Міжнародної клініки реабілітації. Громадські посади: голова Ради Асоціації учених міста Трускавця, науковий редактор журналу “Медична гідрологія та реабілітація”. Наукові відзнаки: Премія ім. О.О. Богомольця НАН України в галузі фізіології (1998), Премія ім. Теодора Торосевича ЗАТ “Трускавецькурорт” (2000), Почесна Грамота Президії НАН України (2004).

Автор 295 публікацій (індекс цитування Гірша: 12, десятий серед учених-медиків України), в тому числі монографій: ”Физиологические основы лечебного действия воды Нафтуса” (1989), “Адаптогени і радіація” (1996), “Вода Нафтуса і водно-сольовий обмін” (1997), “Жовчогінна дія води Нафтуса” (1997), “Адреналінова міокардіодистрофія і реактивність організму” (1997), “Природа бальнеочинників води Нафтуса і суть її лікувально-профілактичної дії” (1999), “Біоактивна вода "Нафтуса" і шлунок” (2000), „Чорнобиль, імунітет, нирки” (2001), “Бальнеофіторадіодефензіологія” (2002), “Актотропні ефекти бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець (2003), “Саногенетичні засади реабілітації на курорті Трускавець урологічних хворих чорнобильського контингенту“ (2003), “Фізіологічна активність сечової кислоти та її роль в механізмі дії води Нафтуса” (2004), “Реабілітація захисно-присосувальних систем на курорті Трускавець” (2004), “Бальнеокардіоангіологія” (2005), “Чорнобиль, пристосувально-захисні системи, реабілітація” (2006), “Адаптогенна бальнеофітотерапія на курорті Трускавець” (2010), “Бальнеогастроентерологія” (2011), “Вступ до інформаційної бальнеології” (2011), “Стреслімітуючий адаптогенний механізм біологічної та лікувальної активності води Нафтуса” (**докторська дисертація**, 2011), “Поліваріантність бальнеоефектів чинників курорту Трускавець та їх прогнозування” (2012), “Адаптогенна суть бальнеофітотерапії” (2013), “Біоактивна вода Нафтуса” (2014), ”Вегетотропні ефекти біоактивної води Нафтуса та їх нейроендокринно-імунний, метаболічний і гемодинамічний супроводи” (2014); “Вплив біоактивної води Нафтуса на щитовидну залозу та супутні зміни нейроендокринно-імунного комплексу” (2015); ”Біоактивна вода Нафтуса і нейроендокринно-імунний комплекс” (2015).
i.popovych@ukr.net +38 067 3924873

ЗМІСТ

РОЗДІЛ 1. НЕЙРОЕНДОКРИННО-ІМУННИЙ КОМПЛЕКС ЯК ОБ'ЄКТ ВПЛИВУ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ (Попович І.Л., Гоженко А.І., Баріляк Л.Г., Гоженко О.А., Козьявкіна О.В., Козьявкіна Н.В.)

- 1.1. Еволюція концепції нейроендокринно-імуного комплексу
- 1.2. Взаємозв'язки між вегетативною нервовою і імуною системами
- 1.3. Імунотропні ефекти гормонів гіпоталамо-питуїтарно-адреналової осі
- 1.4. Імунотропні ефекти гормонів гіпоталамо-питуїтарно-гонадальної і гіпоталамо-питуїтар-нотироїдної осей
- 1.5. Імунотропні ефекти інших гормонів
- 1.6. Стресреалізуючі і стреслімітуючі системи
- 1.7. Вплив біоактивної води Нафтуса на пристосувально-захисні системи

РОЗДІЛ 2.

ВЕГЕТОТРОПНІ ЕФЕКТИ КУРСОВОГО ВЖИВАННЯ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ У ЩУРІВ-САМОК ТА ЇХ ЕНДОКРИННИЙ І ІМУННИЙ СУПРОВІД (Попович І.Л., Баріляк Л.Г.)

- 2.1. Варіанти вегетотропних ефектів
- 2.2. Ендокринний супровід вегетотропних ефектів
- 2.3. Імуний супровід вегетотропних ефектів
- 2.4. Зв'язки між вегетативним і ендокринно-імуним статусами

РОЗДІЛ 3

ВЕГЕТОТРОПНІ ЕФЕКТИ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ У ЩУРІВ-САМЦІВ ТА ЇХ ЕНДОКРИННИЙ, ЕЛЕКТРОЛІТНИЙ І ІМУННИЙ СУПРОВІД (Козьявкіна О.В., Гоженко О.А.)

- 3.1. Ваготонічний і симпатотонічний вегетотропні ефекти курсового вживання біоактивної води Нафтуса та їх ендокринний і електролітний супровід
- 3.2. Ендокринний і електролітний супровід вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса
- 3.3. Імуний супровід вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса
- 3.4. Вплив окремих ланок вегетативної регуляції на ендокринні, метаболічні і імунні параметри
- 3.5. Пошук ендокринних, метаболічних і імунних параметрів, характерних для альтернативних вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса

Висновки

РОЗДІЛ 4

ЗУМОВЛЕНІСТЬ ХАРАКТЕРУ ВЕГЕТОТРОПНИХ ЕФЕКТІВ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ ДЕЯКИМИ ПАРАМЕТРАМИ ПОЧАТКОВОГО СТАНУ ОРГАНІЗМУ ТА МОЖЛИВІСТЬ ЙОГО ПРОГНОЗУВАННЯ У ЩУРІВ ОБОХ СТАТЕЙ (Козьявкіна О.В., Баріляк Л.Г.)

- 4.1. Амбівалентні ефекти тижневого вживання БАВН на базальну вегетативну регуляцію
- 4.2. Прогнозування вегетотропних ефектів БАВН

Висновки

РОЗДІЛ 5

ПОСТСТРЕСОВИЙ СТАН ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ТА ЕНДОКРИННИХ І МЕТАБОЛІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ У ЩУРІВ З АЛЬТЕРНАТИВНИМИ ЗМІНАМИ ВЕГЕТАТИВНОГО ГОМЕОСТАЗУ, ВИКЛИКАНИМИ БІОАКТИВНОЮ ВОДОЮ НАФТУСЯ (Козьявкіна О.В., Баріляк Л.Г.)

- 5.1. Постстресовий стан вегетативної регуляції
- 5.2. Постстресовий стан ендокринних параметрів
- 5.3. Постстресовий стан метаболічних параметрів

Висновки

РОЗДІЛ 6

ПОСТСТРЕСОВИЙ СТАН ІМУННИХ ПАРАМЕТРІВ У ЩУРІВ З АЛЬТЕРНАТИВНИМИ ЗМІНАМИ ВЕГЕТАТИВНОГО ГОМЕОСТАЗУ, ВИКЛИКАНИМИ БІОАКТИВНОЮ ВОДОЮ НАФТУСЯ (Козьявкіна О.В., Гоженко О.А.)

- 6.1. Лейкоцитограма периферійної крові
- 6.2. Маса селезінки і спленоцитограма

6.3. Імуноцитограма периферійної крові

6.4. Маса тимуса і тимоцитограма

6.5. Фагоцитоз нейтрофілів і моноцитів крові

Висновки

РОЗДІЛ 7

ІНТЕГРАЛЬНИЙ АНАЛІЗ ПОСТСТРЕСОВИХ ВЕГЕТАТИВНОГО, ЕНДОКРИННОГО, МЕТАБОЛІЧНОГО І ІМУННОГО СТАТУСІВ І ЗВ'ЯЗКІВ МІЖ НИМИ У ЩУРІВ З ІНДУКОВАНИМИ БІОАКТИВНОЮ ВОДОЮ НАФТУСЯ АЛЬТЕРНАТИВНИМИ ТИПАМИ ДОСТРЕСОВОГО ВЕГЕТАТИВНОГО ГОМЕОСТАЗУ (Козьявкіна О.В., Баріляк Л.Г., Гоженко О.А.)

7.1. Детермінація вегетативним статусом ендокринного, метаболічного і імунного статусів

7.2. Особливості постстресової ентропії морфо-функціональних імунних підсистем

7.3. Особливості постстресової гармонії нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму

7.4. Кластерний аналіз

7.5. Факторний аналіз

7.6. Дискримінантний аналіз

Висновки

РОЗДІЛ 8

ТЕРМІНОВІ ВЕГЕТОТРОПНІ ЕФЕКТИ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ ТА ЇХ НЕЙРО-ЕНДОКРИННО-ІМУННИЙ СУПРОВІД У ПРАКТИЧНО ЗДОРОВИХ ЧОЛОВІКІВ (Попович І.Л., Козьявкіна О.В.)

8.1. Варіанти термінових вегетотропних ефектів, оцінених за стрес-індексом Басвського, і зв'язки останнього з параметрами варіабельності ритму серця

8.2. Супутні зміни ендокринних параметрів за різних варіантів термінових вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса

8.3. Супутні зміни імунних параметрів за різних варіантів термінових вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса

8.4. Супутні зміни частотно-амплітудних і спектральних параметрів електроенцефалограми за різних варіантів термінових вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса

8.5. Пошук нейро-ендокринно-імунних параметрів, зміни яких характерні для різних варіантів термінових вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса

8.6. Пошук нейро-ендокринно-імунних параметрів, які зумовлюють різні варіанти термінових вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса

Висновки

РОЗДІЛ 9

ВЕГЕТОТРОПНІ ЕФЕКТИ КУРСОВОГО ВЖИВАННЯ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ У ДІТЕЙ З ДИСФУНКЦІЄЮ НЕЙРОЕНДОКРИННО-ІМУННОГО КОМПЛЕКСУ, ЇХ ЕНДОКРИННИЙ І ІМУННИЙ СУПРОВІД ТА МОЖЛИВІСТЬ ПРОГНОЗУВАННЯ (Козьявкіна О.В.)

9.1. Варіанти вегетотропних ефектів

9.2. Ендокринний супровід вегетотропних ефектів

9.3. Імунний супровід вегетотропних ефектів

9.4. Інтегральний вплив біоактивної води Нафтуса на нейроендокринно-імунний комплекс

9.5. Прогнозування вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса

Висновки

РОЗДІЛ 10. Курсові ефекти біоактивної води Нафтуса на вегетативний гомеостаз та супутні зміни тиреоїдних, метаболічних і гемодинамічних параметрів у жінок, хворих на хронічний холецистит (Козьявкіна О.В., Баріляк Л.Г., Попович І.Л.)

10.1. Factor analysis of information pool..... 123

10.2. Variantes of vegetotropic effect of bioactive water Naftussya.....126

10.3. Thyroide and metabolic accompaniments of vegetotropic effects.....130

10.4. Hemodynamic accompaniment of vegetotropic effects..... 135

10.5. Discriminant analysis of changes in notvegetative parameters specific to different vegetotropic effects..... 140

10.6. Forecasting of different vegetotropic effects..... 142

Summary

ЗАКЛЮЧЕННЯ

РОЗДІЛ 11

ТИРОТРОПНІ ЕФЕКТИ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ ТА ЇХ МЕТАБОЛІЧНИЙ, НЕЙРОЕНДОКРИННИЙ І ІМУННИЙ СУПРОВІДИ У ЩУРІВ-САМОК (Козьявкіна Н.В.)

11.1. Варіанти тиротропних ефектів у щурів-самок та їх ліпідний супровід

11.2. Метаболічний супровід тиротропних ефектів БАВН у щурів-самок

11.3. Нейроендокринний супровід тиротропних ефектів БАВН у щурів-самок

11.4. Імунний супровід тиротропних ефектів БАВН у щурів-самок

11.5. Аналіз зв'язків між тироїдним статусом і метаболізмом та нейроендокринно-імунним комплексом у щурів-самок

11.6. Пошук метаболічних, нейроендокринних і імунних параметрів, розпізнавальних для різних тиротропних ефектів БАВН у щурів-самок

Висновки

РОЗДІЛ 12

ТИРОТРОПНІ ЕФЕКТИ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ ТА ЇХ МЕТАБОЛІЧНИЙ, НЕЙРОЕНДОКРИННИЙ І ІМУННИЙ СУПРОВІДИ У ЩУРІВ-САМЦІВ (Козьявкіна Н.В.)

12.1. Варіанти тиротропних ефектів БАВН у щурів-самців та їх метаболічний супровід

12.2. Нейроендокринний супровід тиротропних ефектів БАВН у щурів-самців

12.3. Імунний супровід тиротропних ефектів БАВН у щурів-самців

12.4. Інтегральна оцінка метаболічного, нейроендокринного і імунного супроводу тиротропних ефектів БАВН у щурів-самців

Висновки

РОЗДІЛ 13

ТИРОТРОПНІ ЕФЕКТИ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ У ЖІНОК З ХРОНІЧНОЮ ЕНДОКРИННО-ГІНЕКОЛОГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ, ЇХ НЕЙРОЕНДОКРИННИЙ, ІМУННИЙ І КЛІНІЧНИЙ СУПРОВІДИ ТА МОЖЛИВОСТІ ПРОГНОЗУВАННЯ (Козьявкіна Н.В.)

13.1. Варіанти тиротропних ефектів БАВН

13.2. Супутні зміни параметрів нейроендокринної регуляції за різних тиротропних ефектів БАВН

13.3. Супутні зміни параметрів імунного статусу за різних тиротропних ефектів БАВН

13.4. Супутні зміни клінічних симптомів за різних тиротропних ефектів БАВН

13.5. Особливості гінекологічного статусу жінок, підлеглих різним тиротропним ефектам БАВН

13.6. Можливості прогнозування різних тиротропних ефектів БАВН

Висновки

РОЗДІЛ 14

СУПУТНІ ЗМІНИ ПАРАМЕТРІВ ЛІПІДНОГО І ЕЛЕКТРОЛІТНОГО ОБМІНІВ ЗА РІЗНИХ ТИРОТРОПНИХ ЕФЕКТІВ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ У ЖІНОК З ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ (Козьявкіна Н.В., Баріляк Л.Г.)

14.1. Факторний аналіз показників тироїдного статусу і метаболізму ліпідів та електролітів до і після бальнеотерапії

14.2. Варіанти тиротропних ефектів бальнеотерапії та їх метаболічний супровід

14.3. Прогнозування тиротропних ефектів бальнеотерапії

Висновки

РОЗДІЛ 15

ПОЛІВАРІАНТНІСТЬ ТЕРМІНОВИХ ТИРОТРОПНИХ ЕФЕКТІВ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ У ЧОЛОВІКІВ, ЇХ НЕЙРОЕНДОКРИННО-ІМУННИЙ СУПРОВІД ТА МОЖЛИВІСТЬ ПРОГНОЗУВАННЯ (Козьявкіна Н.В., Гоженко А.І., Баріляк Л.Г., Попович І.Л.)

15.1. Варіанти термінових тиротропних ефектів та тироїдно-невральні взаємозв'язки

15.2. Тироїдно-ендокринно-імунні взаємозв'язки

15.3. Нейроендокринно-імунний супровід тиротропних ефектів

15.4. Прогнозування варіантів термінових тиротропних ефектів

Висновки

ЗАКЛЮЧЕННЯ

РОЗДІЛ 1

НЕЙРОЕНДОКРИННО-ІМУННИЙ КОМПЛЕКС ЯК ОБ'ЄКТ ВПЛИВУ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ

1.1. Еволюція концепції нейроендокринно-імуного комплексу

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Husband A.J. [1993] відзначив, що центральна нервова та імунна системи взаємодіють, і це - двоскерований (двосторонній) процес. Ранг поведінкового психологічного статусу, навчені реакції і реакції на зовнішні стимули мають бути причетні до імуномодуляції. Ці взаємодії можуть реалізуватися шляхом прямої іннервації лімфоїдних компартментів паракринним способом через вивільнення медіаторів із нервів, розміщених у тісній близькості до клітин, задіяних у імунітеті, або через нейроендокринні сигнали у формі гіпоталамо-гітуїтарних і периферійних ендокринних гормонів. Ці ефекти мають залучатися для пояснення обсягу незрозумілої варіабільності реакції на вакцинацію і патогенні виклики, через успадковані або набуті відмінності в нейроендокринних або нейротрансмітерних реакціях на стрес, циркадіанних ефектах, навчених поведінкових реакціях.

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

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

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

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

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

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

1.2. Взаємозв'язки між вегетативною нервовою і імунною системами

Ще відносно недавно вважалось, що об'єктом регуляторного впливу вегетативної (автономної) нервової системи є лише залози, серце та гладенькі м'язи судин і стінок порожнистих органів. Проте у 80-х

роках минулого століття появились роботи про вегетативну регуляцію імунних органів і наявність адрено- і холінорецепторів на різних видах імуніцитів.

Іннервація тимуса. Felten D.L. et al. [1985] вперше описали катехоламінову іннервацію тимуса і селезінки у мишей і поширили цей аналіз на інші види, а також на лімфатичні вузли, кістковий мозок і кишківник. Додатково до нейроваскулярної іннервації всіх імунних органів катехоламіновими волокнами і закінченнями, була продемонстрована невазкулярна іннервація і показано, що нерви розміщені у юктапозиції відносно клітинних медіаторів як вродженого, так і набутого (адаптивного) імунітету. Було розпочато також ідентифікацію нейроанатомічного джерела іннервації імунних органів. Bulloch K. et Moore R.Y. [1981] повідомили про вхід у тимус великого парасимпатичного і моторного нейрону, який починається від ретрофасціальних ядер (компактна формація *n. ambiguus*) в стволі мозку і моторних нейронів вентрального рогу у верхньому шийному відділі спинного мозку. Пізніше вони ідентифікували симпатичний вхід у тимус від гангліїв верхньошийного симпатичного ланцюга [Bulloch K. et Pomerantz W., 1984]. Однак, автори встановили, що гілки блукаючого, діафрагмального і поворотного гортанного нервів є провідниками в основному холінергічного входу в тимус. Позаяк мало ймовірно, що ядра ствола мозку і моторні нейрони спинного мозку, які, як відомо, забезпечують моторну іннервацію стравоходу, діафрагми і шийної мускулатури, можуть також давати великий нервовий вхід до тимуса, Nance D.M. et al. [1987] провели повторне дослідження джерела неврального входу у тимус щура і миші. Застосувавши метод ретроградного транспорту пероксидази, автори ідентифікували симпатичний вхід у тимус, який бере початок від ланцюга симпатичних гангліїв, що простягається від верхнього шийного до третього грудного. При цьому вони не змогли ідентифікувати жодної гілки від вагального чи діафрагмального нерва, що іннервує тимус. Виявлено, що секціонування шийного блукаючого нерва не в змозі змінити активності АХЕ в тимусі, що вказує на те, що ця активність асоційована із симпатичними нервами, але не з вагальними холінергічними волокнами. Аферентний вхід у тимус був теж обмежений або неіснуючий. Автори дійшли висновку, що тимус безсумнівно одержує суттєву симпатичну іннервацію від ланцюга шийних і верхніх симпатичних гангліїв і нема нейроанатомічного доказу парасимпатичного або сенсорного входу у тимус.

Trotter R.N. et al. [2007], застосувавши метод транснейронального ретроградного транспорту вірусу псевдосказу, підтвердили відсутність вагального входу у тимус щура, а також ідентифікували центральні шляхи, які забезпечують симпатичний вхід у тимус: симпатичні прегангліонарні нейрони у інтермедіолатеральному стовбці клітин сегментів T₁-T₇ спинного мозку, спинномозкові інтернейрони, а також симпатичні премоторні нейрони, локалізовані в довгастому мозку, мості і гіпоталамусі. Знаменно, що ці поля мозку, від яких поступають симпатичні входи у тимус, репрезентують багато із областей мозку, що були ідентифіковані нейрональним целюлярним маркером активності – *c-fos* протеїном, експресія якого була індукована ендотоксином або стресом [Wan W. et al., 1994]. Отже, симпатична нервова система забезпечує лише шлях для прямої невральної модуляції тимічної імунної функції. Хоча нейропептиди, що зазвичай асоціюються з сенсорними пептидами, присутні в тимусі [Felten D.L. et al., 1985], на даний час нема нейроанатомічного або функціонального доказу, що ці волокна забезпечують сенсорний зворотний зв'язок від тимуса. Тому, на думку Nance D.M. et Sanders V.M. [2007], присутність субстанції P або пептиду, спорідненого з геном кальцитоніну (CGRP), ще не факт існування аферентної іннервації тимуса.

Іннервація селезінки. Nance D.M. et Burns J. [1989], шляхом введення у селезінку щура двох ретроградних міток, застосування дифузійного бар'єру і секціонування селезінкового нерва виявили перевертебральні симпатичні ганглії, асоційовані з ціліакально-мезентеріальним сплетінням, яке забезпечує головний симпатичний вхід у селезінку. Крім того, багато ретроградно мічених нейронів були ідентифіковані білатерально у грудному симпатичному ланцюгу. Денервація селезінки верифікувала специфічність мічення і встановила, що селезінковий нерв є кінцевим загальним шляхом для неврального входу у селезінку. Важливо, що подібно до тимуса, автори не виявили доказів сенсорного входу у селезінку ні від вагального нерва, ні від гангліїв дорзальних корінців. Вони дійшли висновку, що нервовий вхід у селезінку виключно симпатичний. Наступний доказ відсутності вагального чи парасимпатичного входу у селезінку привели Bellinger D.L. et al. [1993], котрі продемонстрували відсутність у селезінці холіацетилтрансферази, яка є більш специфічним маркером холінергічних нервових волокон, ніж ацетилхолінестераза. Імуногістохімічні дослідження Schafer M.K. et al. [1998] виявили повну відсутність у лімфоїдній тканині везикулярного транспортера ацетилхоліну – високоспецифічного маркера холінергічних нейронів і волокон. Транснейрональне дослідження іннервації селезінки з вірусом псевдосказу верифікувало це заключення [Cano G. et al., 2001] і продемонструвало, що симпатичні прегангліонарні нейрони, які іннервують селезінку, виходять від T₁-T₁₂ регіону спинного мозку. Довший час виживання

(віруса) ідентифікував симпатичні премоторні мозкові ядра, що проектуються прямо або непрямо на спінальні симпатичні прегангліонарні нейрони, і включають ядра ствола мозку, мосту і гіпоталамуса, які активуються імунними стимулами [Wan W. et al., 1994]. Отже, нейроанатомічні і нейрохімічні докази демонструють, що невральна іннервація селезінки цілком симпатична за джерелом і що нема доказів парасимпатичного або сенсорного входу у селезінку. Сенсорні нейропептид-позитивні волокна, ідентифіковані у селезінці, не задіяні у забезпечення сенсорного зворотного зв'язку від імунних органів.

Іннервація лімфовузлів. Felten D.L. et al. [1985] задокументували наявність і розповсюдження симпатичних катехоламінових волокон у різних лімфовузлах. Ймовірно, що гангліонарне джерело цієї іннервації рефлектує специфічні регіони тіла, де знаходяться лімфовузли. Romeo H.E. et al. [1994] продемонстрували, що ін'єкція мітки у субмаксиллярний лімфовузол шура ретроградно маркує симпатичні нейрони у каудальній порції іпсилатерального верхнього шийного ганглія. Хоча ретроградно мічені нейрони в інших гангліях симпатичного ланцюга не екзамінувались, ці обмежені дані доказують, що подібно до тимуса і селезінки, індивідуальні лімфовузли отримують свій симпатичний вхід від постгангліонарних нейронів, що асоціюється із забезпеченням симпатичного входу до окремих регіонів тіла, де імунний орган локалізований. Однак, на відміну від тимуса і селезінки, є нейроанатомічний доказ, що лімфовузли можуть отримувати афферентне забезпечення, принаймні у випадку мурчаків [Kurkowski R. et al., 1990]. Автори вивчали розповсюдження мічених нейронів у сенсорних гангліях дорзальних корінців після ін'єкції мітки у трахеобронхіальні лімфовузли мурчака. Вони не досліджували маркування у гангліях симпатичного ланцюга, але спостерігали мічені нейрони у гангліях шийних дорзальних корінців, які розповсюджувалися зі зменшенням чисельності від ганглія С3 до ганглія С6. Хоча потрібні подальші нейроанатомічні дослідження, ці результати доказують, що має бути сенсорний вхід до регіональних лімфовузлів. Функціонально, це має відображати факт, що лімфовузли збирають і обробляють імунні клітини із специфічних регіонів тіла, всі з котрих отримують значну афферентну сенсорну іннервацію (шкіра, м'язи, слизові тощо). Сенсорні волокна є важливими регуляторами локалізованих запальних відповідей у шкірі, і поширення цієї нейро-імунної взаємодії на дренажний лімфовузол видається ймовірним [Shepherd A.J. et al., 2005]. Отже, на відміну від тимуса і селезінки, лімфовузли задіяні у імунних відповідях, які асоційовані із специфічними регіонами тіла і тканинними компартментами, де виявлення імунного виклику критичне для скерування імунної системи до місця пошкодження і інфекції. На основі обмежених наявних даних можна думати, що регіональні лімфовузли отримують афферентний невральний вхід від гангліїв дорзальних корінців. Досі нема нейроанатомічного доказу парасимпатичного входу у лімфовузли, а неспроможність ідентифікувати везикулярний транспортер ацетилхоліну в мічених волокнах лімфоїдної тканини [Schafer M.K. et al., 1998] підтримує це заключення.

Іннервація кісткового мозку. Як і для інших імунних органів, симпатична іннервація кісткового мозку твердо установлена, а функціональні експерименти продемонстрували, що симпатична нервова система може регулювати функцію кісткового мозку [Felten D.L. et al., 1985]. Все ж, нейроанатомічні дослідження джерела іннервації кісткового мозку обмежені, як і стосовно лімфовузлів, що зокрема зумовлено тісним контактом між мінералізованою кісткою, котра отримує симпатичну і сенсорну іннервацію, і кістковим мозком [Imai S. et al., 1997]. Всі кровоносні судини отримують симпатичне нервове постачання, і ті ж нутрієнтні кровоносні судини, котрі постачають мінералізовану кістку, хрящ і окістя, простягаються до мозку. Крім того, можливі сенсорні волокна (імунопозитивні стосовно субстанції Р і CGRP) супроводжують норадренергічні симпатичні волокна вздовж тих же кровоносних судин, котрі живлять прилеглу кістку і далі розповсюджуються через кістковий мозок. Функціональне розділення між іннервацією кістки і кісткового мозку ще має бути встановлене. Denes A. et al. [2005], застосувавши високі концентрації вірусу псевдосказу, продемонстрували транснейрональний транспорт вірусу від мозку стегнової кістки до торако-люмбальних паравертебральних симпатичних гангліїв і T8-L1 спінальних симпатичних прегангліонарних нейронів. При довшому часі виживання вірусна мітка була виявлена у премоторних симпатичних мозкових ядрах ствола мозку, мосту і гіпоталамуса. Попри те, що центральний паттерн транснейронального маркування був порівняльний з таким тимуса і селезінки [Cano G. et al., 2001; Trotter R.N. et al., 2007], кількість центральних мічених вірусом нейронів була дуже обмежена, мабуть через високі і нейротоксичні дози вірусу, необхідні для ініціації транснейрального транспорту від кісткового мозку. Однак, ці результати встановлюють джерело симпатичного неврального входу у кістковий мозок. Не повідомлено жодних результатів відносно можливого сенсорного входу у кістковий мозок. Отже, афферентна іннервація, як і можливий парасимпатичний вхід у кістковий мозок мають ще бути встановлені.

Інші місця нейроімунної регуляції. Всі регіони тіла отримують симпатичний вхід і всі поверхні тіла, що є потенційними місцями або мікробної інвазії, або антигенного виклику (шкіра, слизова рота і шлунково-кишкового тракту, очеревина, легені) отримують значну афферентну невральну іннервацію, яка тісно асоційована з клітинними елементами імунної системи. Ад'ювант-подібне сприяння сенсорних волокон у локальних діях мікробів і антигенів на цих поверхнях тіла представляє суттєвий модулятор магнітуди і ефективності локальної запальної (вродженої) імунної відповіді, як і наступної адаптивної (набутої) імунної відповіді [Shepherd A.J. et al., 2005].

Nance D.M. et Sanders V.M. [2007] резюмують, що існує переважно симпатичний (катехоламіновий) вхід до всіх компонент імунної системи, тоді як афферентна іннервація імунної системи, мабуть, обмежена лімфовузлами і кістковим мозком. Досі нема нейроанатомічного доказу ефферентної вагальної або парасимпатичної іннервації імунної системи, за можливим винятком респіраторного і аліментарного трактів, яка ще має бути продемонстрована.

Експресія рецепторів на імунocyтах. Дані про розташування симпатичних нервів і вивільнення норадреналіну (НА) в околицях імунocyтів спонукали до планування досліджень для визначення експресії на поверхні імунocyтів адренергічних рецепторів. Експресія таких рецепторів необхідна для доставки нервових сигналів до імунocyтів. Виявлено, що головними адренорецепторами, які експресуються на імунocyтах як гризунів, так і людей, є β_2 -адренорецептори [огляд: Sanders V.M. et al., 2001]. Кількість β_2 -адренорецепторів, експресованих на імунocyтах, мінлива і регулюється різноманітними факторами, включаючи клітинні активатори, цитокіни, гормони і нейротрансмітери. Стимуляція β_2 -адренорецепторів на імунній клітині індукує і підвищує інтрацелюлярний рівень ц-АМФ з наступною активацією протеїнкінази А. Разом з тим, стимуляція β_2 -адренорецепторів активує інші сигнальні інтермедіати, як от мітоген-активуюча протеїнкіназа. Стосовно специфічних популяцій імунocyтів встановлено, що клітини, задіяні у вродженому імунитеті, експресують в основному β_2 -адренорецептори, однак деякі клітини, зокрема моноцити/макрофаги, експресують α_1 -адренорецептори [Kavelaars A., 2002]. Більшість повідомлень [огляд: Nance D.M. et Sanders V.M., 2007] вказують, що Т- і В-клітини, задіяні у адаптивному імунитеті, експресують виключно β_2 -адренорецептори. Більша частина популяцій $CD8^+$ і $CD4^+$ Т-клітин експресують β_2 -адренорецептори, як от наївні $CD4^+$ Т-клітини і Th1-клітини миші, тоді як клони Th2-клітин миші – ні. Однак коли використовують людські клітини, дані різних авторів суперечливі: одні доказують відсутність β_2 -адренорецепторів, а інші – їх присутність, що зумовлено трудностю отримання очищених популяцій людських клітин, що продукують IF- γ і IL-4, позаяк ці цитокіни у людей не поляризовані, на відміну від миші. Однак в міру поліпшення техніки очищення людських $CD4^+$ Т-клітин, котрі секретують лише Th1- або Th2-асоційовані цитокіни, стане можливим стверджувати, чи експресуються β_2 -адренорецептори диференційовано, і якщо так, то з якою фізіологічною метою. Після активації $CD4^+$ Т-клітин рівень експресії β_2 -адренорецепторів на більшості клітин, за винятком Th2-клітин миші, або підвищується, або знижується. Ці дані доказують, що експресія β_2 -адренорецепторів підтримується, коли наївні Т-клітини диференціюються у Th1-клітини, але репресується, коли вони диференціюються у Th2-клітини. Механізм, відповідальний за опосередкування диференціальної експресії β_2 -адренорецепторів для цих двох підтипів ефекторних клітин, залишається невідомим, але може включати епігенетичні механізми. В-клітини експресують чи не вдвічі більше рецепторів, ніж $CD4^+$ Т-клітини. Аналіз зв'язування радіоліганд показав експресію на В-клітинах α -адренорецепторів, але результати можуть бути оманливі, позаяк тромбоцити, які експресують α -адренорецептори на вищому рівні, не були видалені із зразків лімфоцитів перед аналізом. Всі дослідження рецепторів В-клітин досі були проведені в основному на найбільш розповсюджені субтип В-клітин, який відомий як В2-клітини. Досі недоступна інформація, так чи ні менш поширений субтип В1 В-клітин експресує β_2 -адренорецептори. Nance D.M. et Sanders V.M. [2007] резюмують, що клітини адаптивного імунитету експресують головним чином β_2 -адренорецептори, тоді як клітини вродженого імунитету здатні експресувати як β_2 -адренорецептори, так і α_1 -та α_2 -адренорецептори.

Симпатична регуляція вродженого імунитету. Відомо, що вроджений імунитет репрезентує першу лінію захисту проти мікробів. Вроджена імунна система реагує на мікроби швидко (Toll receptor), але експресує обмежене число відповідей на розмаїття мікроорганізмів. Компоненти вродженої імунної системи включають антимікробні хімічні агенти (дефензини) на епітеліальних поверхнях (шкірі і слизових), комплемент, фагоцити (макрофаги і нейтрофіли), натуральні клітини-кілери і гранулоцити (нейтрофіли, еозинофіли, базофіли та опасисті клітини). Ці клітини запалення є ефекторними клітинами як вродженого, так і специфічного імунитету. Макрофаги відповідають на присутність різних типів бактерій, бактеріальних ДНК (неметильованих CpG) і вірусів. Наприклад, моноцити експресують специфічні рецептори (CD14, Toll-

4) для ліпополісахаридів (ЛПС) – складової частини клітинної стінки грам-негативних бактерій. Введення ЛПС продукує каскад запальних цитокінів, починаючи від TNF- α , йому слідує IL-1 β , а далі IL-6. Інші важливі регуляторні і ефекторні молекули продукуються макрофагами пізніше, як от IL-12, інтерферони і NO. Ці макрофаго-залежні продукти є як ефекторними, так і сигнальними молекулами. Наприклад, TNF- α діє на клітинні рецептори смерті, що вбиває інфіковані і пошкоджені клітини, а коли продукується в надмірних кількостях, то викликає септичний шок. Разом з IL-1 β , TNF- α викликає пірогенну відповідь (гарячку), що сприяє кілінгу бактерій. Ці запальні цитокіни також чинять локалізовані ефекти на судинні ендотеліоцити, регулюючи експресію молекул адгезії, котрі рекрутують додатково імуніцити до місць бактеріальної інвазії. Супутні зміни судинної проникності сприяють імміграції цих клітин із кровоплину. IL-6 опосередковує гостру фазу відповіді на інфекцію і стимулює продукцію і вивільнення білків гострої фази, як от CRP, печінкою. Важливо, що ці ж цитокіни підготовлюють наступне включення і дію адаптивної імунної системи. Макрофаги і їх спеціалізовані супутники – дендритні клітини – служать як антиген-презентуючі клітини і забезпечують критичний перший крок повного включення антиген-специфічної адаптивної імунної системи. Отже, модуляція ранніх акцій на вроджену імунну систему має суттєве значення для величини і якості специфічної адаптивної імунної відповіді. Застосування мікробних ад'ювантів для потенціювання специфічних імунних відповідей на антигени базується на цьому фундаментальному імунологічному процесі. Як же відбувається нервова регуляція макрофагів і продукції ними запальних цитокінів?

Симпатичні нерви, норадреналін і регуляція макрофагів. Норадреналін (НА) є головним трансміттером, що вивільнюється із симпатичних нервових закінчень. В експериментах *in vitro* з макрофагами, виділеними із селезінки і лімфовузлів, показано, що через β -адренорецептори НА може драматично (показово) гальмувати продукцію і секрецію TNF- α у відповідь на ЛПС [Ignatowski T.A. et al., 1996]. Менш постійні (консистентні) результати спостерігались для продукції IL-1 β , але НА в цілому вважається інгібітором цього цитокіна [Meltzer J.C. et al., 2004]. Відзначено як інгібіторний, так і активуючий ефекти НА на продукцію IL-6, а напрямок відповіді IL-6 на НА може залежати від одночасної (конкурентної) присутності чи відсутності ЛПС. В тих же дослідженнях *in vitro* показано також, що активація α -адренергічних рецепторів специфічними агоністами здійснює стимуляторний ефект на продукцію TNF- α макрофагами у відповідь на ЛПС. Однак, як буде резюмовано нижче, *in vivo* активація симпатичної нервової системи стресом або центральним запальним стимулом гальмує функцію спленічних макрофагів, що вказує на домінування β -адренергічних механізмів впливу на них. Імуноцитохімічним дослідженням з подвійним міченням верифіковано, що макрофаги селезінки є основним джерелом продукції цитокінів під час перших кількох годин після пред'явлення ендотоксину.

Ефекти центрального запального стимулу на макрофаги селезінки. Було застосовано дві модельні системи для тестування ефектів симпатичної нервової системи на функцію макрофагів. По-перше, показано, що інтракраніальна ін'єкція цитокінів і споріднених медіаторів запалення (простагландинів) активує симпатичну нервову систему. Це було продемонстровано по збільшенню обміну НА у селезінці [Vriend C.Y. et al., 1993] і підвищенню електричної активності селезінкового нерва [MacNeil B.J. et al., 1997]. Інтракраніальна ін'єкція IL-1 β за 2 г до вилучення із селезінки макрофагів спричиняє супресію продукції ними *in vitro* IL-1 β у відповідь на ЛПС [Brown R. et al., 1991]. Знаково, що перерізка симпатичного нерва селезінки перед ін'єкцією IL-1 β запобігає цій супресії. Інтравентрикулярна ін'єкція простагландину E₂ спричиняє швидке підвищення активності селезінкового симпатичного нерва [MacNeil B.J. et al., 1997] і драматичну супресію продукції *in vitro* mRNA TNF- α та протеїну в селезінці тварин, яким ввели у вену ЛПС [Nance D.M., MacNeil B.J., 2001]. Перерізка селезінкового нерва до центральної ін'єкції E₂ теж послаблює його супресивний ефект на продукцію в селезінці TNF- α .

Ефекти стресу на макрофаги селезінки. Симпатична нервова система активується стресорними стимулами, як от електрошок, іммобілізація, іммерсія у холодну воду. Meltzer J.C. et al. [2004], застосувавши до щурів короткий (15 хв) перемінний електрошок, виявили, що індуковані ЛПС рівні TNF- α як в селезінці, так і в плазмі драматично знижувались. Ефект стресу на продукцію TNF- α в селезінці має місце і у адреналектомізованих тварин, що свідчить про його незалежність від гормонів наднирників. Перерізка ж селезінкового нерва у адреналектомізованих тварин запобігає імносупресивному ефекту стресу на продукцію TNF- α , індуковану ЛПС. Демодуляція наднирників, комбінована з перерізкою селезінкового нерва, свідчить, що імносупресивний ефект стресу на продукцію макрофагами цитокіна опосередкований цілком симпатичною нервовою системою. Супутнє визначення в цих експериментах IL-

IL-1 β mRNA і протеїну показало, що зміни продукції IL-1 β слідує тим же паттерном, що й TNF- α , але зміни були значно менш драматичні.

Nance D.M. et Sanders V.M. [2007] резюмують, що активація симпатичної нервової системи (норадренергічних нервів і медулли наднирників) чинить потужну протизапальну дію на вроджену імунну систему. Серед прозапальних цитокінів, продукованих макрофагами, TNF- α є головним, утворення і вивільнення котрого регулюється симпатичною нервовою системою. Цікаво, що цей же прозапальний цитокін знаходиться у фокусі „холінергічної протизапальної гіпотези” [Borovikova L.V. et al., 2000; Saeed R.W. et al., 2005].

Роль вагального нерва і парасимпатичної нервової системи. Починаючи з першого повідомлення, що субдіафрагмальна ваготомія послаблює центральні активаційні ефекти інтраперитонеальних ін'єкцій малих доз ЛПС [Wan W. et al., 1994], численні дослідження показали фундаментальну роль **сенсорного** вагального нерва у передачі нейроімунної афферентної інформації від черевної порожнини і нутрощів [Maier S.F. et al., 1998]. Однак, ця імунно-сенсорна функція вагальних **афферент** не є унікальною для вагуса, і всі сенсорні волокна розповсюджені по тілу, зокрема шкірі, м'язах, всіх слизових поверхнях, можуть відповідати на імунологічні стимули і передавати цю інформацію до центральної нервової системи. Тим не менше, дослідження лабораторії Tracey K.J. [Borovikova L.V. et al., 2000; Saeed R.W. et al., 2005; Czura S.J., Tracey K.J., 2005] доказали, що **ефферентна** (порція) вагального нерва, і таким чином парасимпатична нервова система, відіграє унікальну і потужну роль у регуляції системних і локалізованих запальних процесів, в основному через гальмування продукції макрофагами TNF- α . Вони показали, що вагальна еферентна стимуляція може гальмувати ендотоксин-індукований сепсис і продукцію TNF- α , так як і локалізоване запалення, індуковане у шкірному повітряному мішечку. Разом з тим, як вже відмічалось, медулярна зона наднирників і симпатичні нерви теж гальмують макрофагальну продукцію TNF- α і системне запалення. Yoon S.Y. et al. [2006] теж показали, що гальмування локалізованого запалення в моделі повітряного мішечка опосередковане через симпато-адреналовий механізм. Звідси складається враження, що як симпатична, так і парасимпатична нервові системи є медіаторами гальмування продукції TNF- α і запалення. Проте досі нема доказів протизапальної ролі ефферентів вагальних нервів, незалежної від симпатичної нервової системи. Як вже відзначалось Nance D.M. et Sanders V.M. [2007], досі відсутні нейроанатомічні докази вагального ефферентного входу у імунні органи і регіони тіла поза респіраторний і аліментарний тракти і внутрішні вісцеральні органи (серце, панкреас тощо). Більше того, відсутність везикулярного ацетилхолінового транспортера у волокнах, що іннервують лімфоїдні органи, вказує на відсутність парасимпатичного входу у імунну систему [Schafer M.K. et al., 1998]. Проте ці факти, на подив авторів, чомусь іншими дослідниками в цілому ігноруються. Дослідження лабораторії Tracey K.J. сфокусовані на $\alpha 7$ нікотиновому холінорецепторі як основному медіаторі протизапального сигналу, що передається через ефференти вагального нерва [Wang H. et al., 2003]. Однак, нікотинові рецептори, що вміщують $\alpha 7$ субодиницю, опосередковують зв'язок між спінальними холінергічними симпатичними прегангліонарними нейронами і КА-продукуючими нейронами, локалізованими у симпатичних гангліях і мозковій зоні наднирників [Skok M.V. et al., 1999]. Отже, нікотин стимулює вивільнення КА через активацію нікотинових рецепторів, локалізованих у периферійних постгангліонарних симпатичних нейронах і медулі наднирників [Haas M., Kubler W., 1997]. Нарешті, миші, дефіцитні щодо $\alpha 7$ нікотинових холінорецепторів, не проявляють функціонального дефіциту парасимпатичної автономної функції [Franceschini D. et al., 2000], як це передбачається холінергічною протизапальною гіпотезою [Wang H. et al., 2003]. Більше того, як передбачає нейроанатомічна і нейрохімічна організація автономної нервової системи, Franceschini D. et al. [2000] відкрили, що $\alpha 7$ -дефіцитні миші проявляють дисфункцію у регуляції симпатичної нервової системи. На завершення, існує електрофізіологічний доказ, що стимуляція гілок вагального нерва активує наднирниковий нерв у щурів [Nijima A., 1992], а також елегантне антероградне нейроанатомічне дослідження, в якому прослідковано хід мітки через ефферентні вагальні волокна від дорзального моторного ядра вагуса до превертебральних симпатичних гангліїв черевної порожнини, включаючи наднирникове сплетіння [Berthoud H.R., Powley T.L., 1993]. На основі викладених фактів Nance D.M. et Sanders V.M. [2007] доказують, що багато, якщо не всі, протизапальні ефекти, асоційованих з ефферентною вагальною стимуляцією, викликані конкурентною (одночасною, супутньою) активацією мозкової зони наднирників і симпатичної нервової системи. В цьому руслі, на думку авторів, слід би ще перевірити ефекти симпатектомії, адренергічної блокади або демедуляції наднирників на гальмування вивільнення TNF- α і запалення, викликане ефферентною вагальною стимуляцією.

Симпатична регуляція адаптивного імунітету. Стимуляція β_2 -адренорецепторів як мишачих, так і людських Т- і В-клітин, котрі експресують ці рецептори, підвищує як інтрацелюлярну концентрацію ц-АМФ, так і активність АЦ, що доказує можливість модуляції клітинної активності на рівні експресії генів. Ці ефекти проявляються як *in vivo*, так і *in vitro* [Sanders V.M., Munson A.E., 1985]. Однак у β_2 -АР-дефіцитних мишей, всупереч очікуванню, імунологічний фенотип виявився нормальним до і після імунізації, що зумовлено, мабуть, механізмами компенсації *in vivo*, які задіюють у регуляцію інший субтип адренергічних рецепторів. Однак компенсаторний механізм не проявляється, коли β_2 -АР-дефіцитні клітини виділити із миші і тестувати *in vitro*. Далі було доказано, що якщо клітини від β_2 -АР-дефіцитної миші пересадити нормальній миші, вони можуть забезпечити *in vivo* інструмент, необхідний для дослідження фізіологічних проявів цих рецепторів на специфічних популяціях імуніцитів [Sanders V.M. et al., 2003].

В руслі дослідження симпатичної регуляції функції Т-клітин Madden K.S. et al. [1989] показали, що реакція гіперчутливості [contact sensitivity] знижувалась у мишей з виснаженим запасом НА внаслідок хімічної симпатектомії до або під час сенсибілізації, порівняно із мишами, не підданими симпатектомії. Знижена відповідь зумовлена зниженням реактивності Т-клітин, що доказує необхідність НА для розвитку і/або прогресування імунної реакції, опосередкованої Th1-клітинами. Однак, коли дві різні лінії мишей, C57B1/6J (Th1-схильна лінія) і Balb/c (Th2-схильна лінія), були піддані хімічній симпатектомії і імунізовані через 2 дні Т-клітинно-залежним антигеном KLH, селезінкові клітини обох ліній мишей продукували більше Th1- і Th2-асоційованих цитокінів [Callahan T.A., Moynihan J.A., 2002], доказуючи, що НА може викликати супресивний ефект на розвиток і/або прогресію Th1/Th2-клітин. Такі суперечливі результати потребували застосування іншого експериментального підходу. Приймаючи цю потребу, миші, генетично дефіцитні щодо ензиму допамін- β -гідроксилази, який необхідний для синтезу НА із допаміну, були використані для визначення, чи регулює НА величину Th1-керованої реакції [Alaniz R.C. et al., 1999]. Ці НА-дефіцитні миші показали, що відсутність НА призводить до зменшення Th1-керованої реакції *in vivo* проти патогенів *Listeria monocytogenes* або *Mycobacterium tuberculosis*, доказуючи, що НА відіграє роль у регуляції величини Th1-опосередкованої імунної реакції. Взяті разом, ці дослідження вперше показали, що НА чинить ефект на розвиток незрілих наївних CD4⁺ Т-клітин у Th1-клітини, комітацію Th1-клітин і/або кількість IF- γ , секретованого ефекторними Th1-клітинами. Роль, яку відіграє НА *in vivo* під час розвитку і/або прогресії Th2-керованої реакції, залишається неясною.

В ранніх дослідженнях *in vitro* з використанням нефракціонованих популяцій CD4⁺ Т-клітин було показано, що НА, селективні агоністи β_2 -адренорецепторів або інші агенти, що підвищують рівень ц-АМФ, або інгібують, або активують продукцію IL-2, IL-4 чи IF- γ , тоді як дослідження з використанням популяцій Th1- і Th2-клітин доказали, що ці агенти знижують рівень IF- γ і підвищують рівень IL-4 [огляди: Kohm A.P., Sanders V.M., 2001a; Sanders V.M., Straub R.H., 2002]. Коли наївні Т-клітини були ізольовані і активовані, на експозицію НА секреція IL-2 знижувалась, що доказує, що НА і стимуляція β_2 -адренорецепторів впливає на здатність активованих наївних Т-клітин збільшуватись у чисельності. Однак, ці культури продукували однакову кількість життєздатних клітин після 5 днів культивування, навіть якщо вони продукували менше IL-2, що доказує, що раннє зниження IL-2 після стимуляції β_2 -адренорецепторів може впливати на початкову експансію клітин, але що цей ефект може розсіюватись в часі. Отже, стимуляція НА β_2 -адренорецепторів наївних CD4⁺ Т-клітин не впливає на число Th1-клітин, котрі розвиваються при певних Th1-промотуючих культуральних умовах, але підвищує рівень IF- γ , секретованого клітинами при реактивації. Експозиція Th1-клітин НА або селективним агоністам β_2 -адренорецепторів перед їх активацією зменшує продукцію як IL-2, так і IF- γ , тоді як стимуляція до або після активації клітин неефективна або індукує продукцію IF- γ відповідно. Однак, виявляється, що НА неефективний щодо активності Th2-клітин миші, і це, мабуть, тому, що Th2-клітини миші не експресують β_2 -адренорецепторів. *In vitro* експозиція РВМС людини НА або агоністам β_2 -адренорецепторів індукує зменшення продукції IF- γ , але збільшення – IL-4 і IL-10 [Sanders V.M., Straub R.H., 2002], доказуючи, що НА спричиняє зсув до Th2-похідних цитокінів мікрооточення. Хоча ці факти досі дебатуються, підвищення інтрацелюлярного ц-АМФ у субпопуляції CD4⁺ Т-клітин миші свідчить про здатність впливати на активність Т-клітин, але НА і стимуляція β_2 -адренорецепторів можуть впливати лише на активність наївних і Th1-клітин, при цьому ефект залежить від часу стимуляції β_2 -адренорецепторів відносно активації Т-клітин.

Експозиція спленоцитів миші або клітин периферійної крові людини НА збільшує генерацію літичної активності CD8⁺ Т-клітин, мабуть, через гальмування продукції TNF- α . Однак, таймінг експозиції катехоламінам або агоністам відносно стадії диференціації CD8⁺ Т-клітин може стосуватися їх

функціональних наслідків. Якщо ліганди додавались після генерації цитолітичної активності (CTL), тобто під час ефекторної стадії реакції на антиген, зниження CTL відбувалось, що що може бути зумовлено ц-АМФ-індукованим TCR-залежного вивільнення цитотоксичних гранул. Отже, роль НА і/або стимуляції β_2 -адренорецепторів у модуляції активності CD8⁺ T-клітин залишається непевною як у людей, так і у тварин, але може бути підлеглою впливу часу стимуляції адренергічних рецепторів відносно стадії диференціації CD8⁺ T-клітин.

Вплив виснаження запасів НА на первинну T-клітинно-залежну реакцію антитіл *in vivo* широко досліджений [огляди: Kohm A.P., Sanders V.M., 2001b; Sanders V.M., Munson A.E., 1985; Sanders V.M., Straub R.H., 2002]. Дані показали, що після деплеції НА мають місце або зниження, або підвищення Th-залежної відповіді антитіл в складі IgM. Більшість результатів, отриманих на мишах, доказують, що НА посилює ендогенну активність імуніцитів, котрі генерують реакцію антитіл. Деплеція НА знижує також рівень в сирватці IgG1, формування гермінального центру і експресію CD86 на В-клітинах після експозиції антигена. При використанні мишей, дефіцитних за допамін- β -гідроксилазою, знижується рівень IgG, продукованого В-клітинами у диких мишей [Alaniz R.C. et al., 1999], мабуть, внаслідок ефекту на продукцію IF- γ , як описано це стосовно T-клітин. У мишей, дефіцитних за β_2 -адренорецепторами, продукція IgG була такою ж, як і у диких мишей, але це може бути зумовлено компенсаторними механізмами, як вже згадувалось. Натомість в іншому дослідженні повідомлено про лінійно-специфічне посилення продукції антитіл у НА-деплетованих мишей ліній C57B1/6J і Balb/c, знову пояснюване змінами в цитокінах. Отже, трудно зробити заключення про ефект виснаження НА на реакції IgM і IgG *in vivo*, хоча більшість даних вказують на супресію, доказуючи, що НА може бути потрібним для відігравання позитивної ролі у реакції антитіл *in vivo*, але механізми, за якими це відбувається, ще потребують з'ясування.

Встановлений факт, що *in vivo* НА-деплетовані миші нездатні регулювати експресію CD86 на В-клітинах, порівняно з НА-інтактними мишами, доказує, що експресія CD86 може регулюватись НА-ом, що допомагає посилити реакцію антитіл, можливо, шляхом ко-стимуляції T-клітин. Але, коли досліджувати *in vitro*, стимуляція β_2 -адренорецепторів В-клітин під час їх активації, за присутності або відсутності T-клітин, прямо підвищує рівень експресії CD86 на В-клітинах і продукції ними IgG1 [огляд: Nance D.M., Sanders V.M., 2007]. Збільшення продукції IgG1, індуковане β_2 -адренорецепторами і CD86, здійснюється на рівні клітини через підвищення швидкості продукції IgG1 mRNA. Клас мітотичної рекомбінації і число клітин, що продукують IgG1, були без змін, що доказує, що стимуляція β_2 -адренорецепторів В-клітин впливає на пост-мітотичні молекулярні процеси. Молекулярний механізм, відповідальний за опосередкування збільшення продукції IgG1, включає β_2 -AP-індуковане, CREB-опосередковане збільшення експресії ко-активатора протеїна OCA-B, який взаємодіє з CD86-індукованим збільшенням транскрипції фактора Oct-2, що промотує їх кооперативне зв'язування з 3'-IgH підсилювачем для підвищення активності. Також виявлено, що стимуляція β_2 -адренорецепторів підвищує продукцію IgE на рівні клітини. Однак, на відміну від β_2 -AP-індукованого підвищення продукції IgG1, залежного від CREB активації, підвищення продукції IgE не залежить від останньої. У випадку IgE цей факт доказує, що зв'язок між стимуляцією β_2 -адренорецепторів і підвищенням продукції IgE включає активацію p38 MAPK і утворення sCD23 [Pongratz G. et al., 2006]. Отже, стимуляція β_2 -адренорецепторів В-клітин, активованих у присутності IL-4, може індукувати активацію двох різних сигнальних шляхів у В-клітинах для регуляції рівня продукції IgG1 і IgE, а також проявляється у регуляції експресії CD86 на В-клітинах для участі у опосередкуванні збільшення продукції антитіл.

Взяті разом, ці дослідження демонструють здатність НА чинити різні ефекти на функцію T- і В-клітин *in vivo*. Однак, додаткові проблеми піднімаються при порівнянні ефектів НА на функцію T- і В-клітин *in vivo* та *in vitro*. Більшість досліджень стосуються ефектів НА на функцію T- і В-клітин *in vivo* у нормальних мишей з виснаженим запасом НА. Отже, дослідження *in vitro* специфічно екзамінували ефекти додавання НА на популяції T- і В-клітин та їх функцію, тоді як дослідження *in vivo* фактично вивчали ефекти виснаження НА на всі клітинні популяції, що беруть участь у імунних реакціях і експресують адренергічні рецептори. До того ж, імунні відповіді, оцінювані у НА-деплетованих мишей, мабуть, відображують імунні відповіді, що мають місце *in vitro*, коли відсутній НА, доказуючи, що добавлення НА у культуру *in vitro* має чіткіше відображати реальний стан імунної відповіді *in vivo*, коли НА-вмісні нервові волокна інтактні і функціонуючі. Нарешті, дослідження *in vivo* екзамінують також ефекти НА на клітини в різних стадіях диференціації, позаяк виснаження запасів НА більш ймовірно впливає як на наївні, так і ефекторні клітини цих тварин.

Анатомія і фізіологія нейро-імуних зв'язків. Хоча ще залишаються деякі суперечності навколо специфічних аспектів нейро-імуних зв'язків, приведено багато доказів на підтримку існування численних взаємодій між ЦНС, периферійною нервовою системою (як симпатичним, так і парасимпатичним відділами), ендокринною і імунною системами [Felton D.L., 2000; Sternberg E.M., 2006; Thayer J.F., Sternberg E.M., 2010; Watkins L.R., Maier S.F., 1999].

Нейрогормональні механізми включають циркулюючі гормони як от кортизол (у людей) чи кортикостерон (у щурів) і катехоламіни, зокрема норадреналін [Sternberg E.M., 1997; 2006]. Разом з тим, принаймі таким же важливим, як і гуморальний, є нервовий механізм, включаючи симпатичну [Nance D.M. et Sanders V.M., 2007] і парасимпатичну [Thayer J.F., Sternberg E.M., 2010; Tracey K.J., 2002; 2007; Van der Zanden E.P., 2009] нервову систему.

Хоча вивільнення нейрогормонів у кровообіг забезпечує механізм регуляції імунітету на системному рівні, через нейрогормональне зв'язування з рецепторами імуніцитів, нервовий шлях регуляції імунітету дає їй додатковий вимір – анатомічну локацію [Sternberg E.M., 2006; Tracey K.J., 2002]. Отже, нервові механізми регулюють імунітет на локальному і регіональному рівнях. Такий рівень анатомічної організації є важливим, тому що імунні органи спеціалізовані для регуляції різних аспектів імунної функції (наприклад, тимус і лімфовузли регулюють клітинний імунітет; кістковий мозок і селезінка – гуморальний; шкіра і слизові оболонки містять першу лінію захисних клітин вродженого імунітету). Специфічні регіони всередині імунних органів спеціалізуються для регуляції різних імунних клітин на різних стадіях розвитку [Felton D.L., 2000]. Так, у тимусі і лімфовузлах є області, де Т-лімфоцити, що розвиваються і дозрівають, експонуються антигенам і або гинуть шляхом апоптозу, або дозрівають до специфічних імуноактивованих клітин, кожна із спеціалізованою функцією, наприклад, здатністю вбивати віруси або ракові клітини. В селезінці і кістковому мозку В-лімфоцити дозрівають до стадії, коли вони можуть продукувати специфічні антитіла.

Накладання на цю анатомічну структуру функціональної специфічності імунних клітин і органів створює структуру і специфічність нервових механізмів, що іннервують ці органи. Симпатична нервова система регулює імунітет на регіональному рівні, через іннервацію імунних органів, включаючи селезінку, тимус і лімфовузли [Nance D.M. et Sanders V.M., 2007; Sternberg E.M., 2006; Thayer J.F., Sternberg E.M., 2010]. Симпатичні впливи можуть бути як про-, так і протизапальними [Elenkov I.J. et al., 2000; Thayer J.F. and Fisher J.E., 2009]. Симпатична нервова система відіграє роль у редистрибуції популяції імуніцитів терміново, а також може бути імуносупресивною, впливаючи на функцію імуніцитів за умов масивного масивного виділення в органи НА, як це відбувається під час стресу [Kennedy S.L. et al., 2005; Nance D.M. et Sanders V.M., 2007]. Клінічні ефекти НА, виявлені як у людей, так і у тварин, доказують, що НА причетний до порушення здоров'я [Yang E.V. et al., 2002; Gosain A. Et al., 2006]. Периферійна нервова система регулює імунітет у вогнищі запалення, де б воно не появлялось. Нейропептиди, що вивільнюються із периферійних нервів, схильні бути прозапальними і значною мірою відповідальні за характеристичні прояви „calor, rubor, dolor” у вогнищі запалення [Sternberg E.M., 2006].

Існує концепція [Sternberg E.M., 2006; Thayer J.F., Sternberg E.M., 2010; Tracey K.J., 2007; Van der Zanden E.P., 2009], що парасимпатична нервова система, як афферентна, так і ефферентна, відіграє вирішальну (критичну) роль у імуномодуляції. З'ясовано, що природа цього “блукаючого” шляху по тілу вагального нерва унікально структурована для забезпечення ефективної системи раннього попередження і виявлення патогенів, а також як джерело негативного зворотного зв'язку з імунною системою після дії патогену [Berthoud H.R., Neuhuber W.L., 2000]. Переважна більшість вагальних волокон (понад 80%) є сенсорними за природою і тим забезпечують ефективне охоплення тіла для виявлення пошкоджень (вторгнень). У багатьох видів тварин і у людей виявлено зв'язки афферент вагуса з серцем, легеньми, стравоходом, печінкою та іншими органами [Berthoud H.R., Neuhuber W.L., 2000]. Крім того, афференти вагуса експресують IL-1-рецептори біля парагангліонарних клітин, розташованих у парасимпатичних гангліях [Sternberg E.M., 2006; Watkins I.R., Maier S.F., 1999]. Інформація про присутність цитокінів, зокрема IL-1, на периферії передається через n. vagus у структури ЦНС, однією з найважливіших серед яких є ядро солітарного тракту (NTS). На NTS афферентні і ефферентні сторони парасимпатичної нервової системи зустрічаються. Отже, NTS є великою релейною станцією для нейро-імуних комунікацій [Sternberg E.M., 2006]. На афферентній стороні вагальні закінчення у соматотопічній манері поступають у функціональні підрозділи NTS [Maier S.F. et al., 1998]. Така соматотопічна організація дозволяє високу ступінь локалізації і специфічності імуно-мозкового зв'язку. Це важливо, позаяк анатомічна локація патогенів передає інформацію, необхідну для встановлення локальної специфічності і внаслідок цього – більш ефективної імунної відповіді. Крім того,

NTS має прямі і непрямі зв'язки з широким рядом нервових структур, що дає блукаючому нерву здатність впливати на широке коло процесів [Groves D.A., Brown V.J., 2005]. На ефферентній стороні NTS забезпечує вхід у дорзальне моторне ядро *n.vagi* і двояке ядро. Вони є джерелом ефферентних сигналів, які іннервують багато органів, асоційованих з імунною системою, включаючи серце, печінку і гастроінтестинальну систему. Ацетилхолін, що вивільнюється з вагального нерва, модулює імунні реакції принаймні частково через $\alpha 7$ нікотинові рецептори, інгібуючи NF- κ B, а отже – синтез і вивільнення цитокінів [Rosas-Ballina M., Tracey K.J., 2009]. Слід відзначити, що джерело регуляторного ацетилхоліну є двоїсте і доказано, що він може походити від імуніцитів замість вивільнення із нервових закінчень [Kawashima K., Fujii T., 2004]. Взяті разом, ці парасимпатичні механізми формують те, що було названо як “холінергічний протизапальний механізм” [Tracey K.J., 2007; 2009]. Цей механізм імунomodulації частково стосується даного огляду, позаяк в нейровізуалізуючих дослідженнях у людей були ідентифіковані структури ЦНС, асоційовані як з імунomodulацією, так і з (кардіо)-вагальною модуляцією.

Одним із суперечливих пунктів, як відзначалось, є джерело регуляторного ацетилхоліну і іннервація селезінки зокрема. В ранніх дослідженнях Dale H.H. et Dudley H.W. [1929] було доказано, що селезінка прямо іннервується вагальним нервом. Однак, наступні дослідження поставили ці факти під запитання [огляди: Nance D.M. et Sanders V.M., 2007; Migini F. et al., 2005]. В біжучій літературі сумніви залишаються: одні дослідники приводять докази прямої іннервації селезінки [Buijs van der V.J. et al., 2008; Chen X.H. et al., 1996], тоді як інші – приводять докази її непрямой іннервації чи відсутності вагальної іннервації [Bellinger D.L. et al., 1993; Nance D.M., Burns J., 1989; Rosas-Ballina M. et al., 2008]. Так, Buijs van der V.J. et al. [2008] досліджували автономну іннервацію селезінки шляхом ін'єкції транс-синаптичної ретроградної мітки – вірусу псевдосказу (PRV) – в селезінку і виявлення присутності PRV-позитивних нейронів в різних полях-мішенях ЦНС. PRV-позитивні нейрони були знайдені серед симпатичних моторних нейронів в інтермедіолатеральному стовпі (IML) і серед парасимпатичних нейронів в дорзальному моторному ядрі вагуса (DMV) через 2 дні. Важливо, що ці дослідники проводили додаткові експерименти з використанням денервації і продовженого часу виживання. Після селективної симпатичної денервації і 2 днів часу виживання PRV-позитивні нейрони не були знайдені у IML, натомість продовжували виявлятися у DMV. Після селективної парасимпатичної денервації і 2 днів часу виживання PRV-позитивні нейрони не були виявлені у DMV, проте їх знаходили у IML. Після довшого часу виживання більше число полів ствола мозку і вищих його відділів, включаючи **bed nucleus stria terminalis** і **central nucleus amygdala**, були асоційовані з прямою парасимпатичною іннервацією селезінки порівняно із симпатичною іннервацією. Отже, ці факти доказують, що як симпатична, так і парасимпатична нервові системи іннервують селезінку прямо. З іншого боку, Rosas-Ballina M. et al. [2008] припускають, що блукаючий нерв не іннервує селезінку прямо, але модулює функцію спленічного нерва через N-холінорецептори у верхньому сонячному мезентеріальному ганглії. На думку авторів, цей механізм задіяний у стимуляції адренергічних рецепторів на імуніцитах селезінки.

Наявність в літературі різних даних може бути пов'язане з відмінностями у методах оцінки іннервації селезінки. Наприклад, Buijs van der V.J. et al. [2008] використали вірус псевдосказу і селективну денервацію симпатичного і парасимпатичного входів у селезінку, тоді як Rosas-Ballina M. et al. [2008] застосували фарбу для антитіл проти ацетилтрансферази і везикулярний транспортер ацетилхоліну для висновку, що селезінка непрямой іннервується вагусом.. Однак, як вказують Buijs van der V.J. et al. [2008], відсутність згаданих фарби і транспортера не обов'язково вказує на відсутність прямої вагальної іннервації (напр., печінки). Проте відмінності в методології не можуть повністю пояснити суперечності повідомлень в літературі. Наприклад, Cano G. et al. [2001], використовуючи в якості мітки вірус псевдосказу, теж не змогли знайти доказ прямої вагальної іннервації селезінки. Отже, позаяк точний структуральний зв'язок між вагусом і селезінкою залишається місцем для дебатів, видається, що функціонально вагус здатен модулювати імунну активність селезінки.

Іншим фактором, що вносить вклад у ці суперечності, може бути еволюція розуміння нейротрансмісії в цілому і природи автономного нейроэффекторного синапса зокрема [Burnstock G., 2009]. По-перше, на відміну від скелетного нейромускулярного і нейронального синапсів, автономний нейроэффекторний синапс містить в собі постійно рухливі варикози, відносини яких з мембранами нейроэффекторної клітини змінюються з часом. Отже, однаково закритими синапси можуть бути лише тимчасово. Це може створювати труднощі при пошуку доказу „прямої” іннервації різних органів автономною нервовою системою. Як відзначає Burnstock G. [2009], це може зокрема стосуватись нейро-імунного зв'язку. Автор наголошує, що класична ідея Dale H.H. [1934] про те, що кожен нейрон має лише один нейротрансмітер, асоційований з

ним (напр., пост-гангліонарні симпатичні нейрони використовують виключно норадреналін, тоді як пост-гангліонарні парасимпатичні нейрони – виключно ацетилхолін), виявилась помилковою. Так, нейрони можуть вивільняти кілька субстанцій, котрі можуть служити для модуляції кожної іншої і таким чином створювати складний ряд ефектів. Ці процеси названо ко-трансмісією [Burnstock G., 2009]. Стосовно даної дискусії, Straub R.H. et al. [2000] приводять доказ комплексності симпатичної модуляції імунної функції селезінки. Спеціально продемонстровано на прикладі секреції IL-6 зрізами селезінки, що нейропептид Y, який симпатичними нервами вивільняється разом (co-released) з норадреналіном, має як інгібіторні ефекти через α -адренорецептори при низьких концентраціях норадреналіну, так і стимуляторні ефекти через β -адренорецептори при вищих концентраціях норадреналіну. Аналогічно, Hoover D.B. et al. [2009] приводять доказ ко-трансмісії ацетилхоліну і NO в серцевих холінергічних нервах. Важливо, що є також доказ існування ко-трансмісії ацетилхоліну і норадреналіну серед підтипу холінергічних нейронів, включаючи деякі серцеві нейрони [Hoover D.B. et al., 2009; Weihe E. et al., 2005]. Досі нема доказу такого дуального фенотипу холінергічно/адренергічних нейронів в іннервації селезінки. Ко-трансмісія є поки що не цілком зрозумілим процесом, показано міжвидові відмінності, так що факти, виявлені на одних тваринах, не можна переносити на інших тварин, включаючи людину.

Невральні супутники імунної функції. Доказ анатомічної спеціалізації імунної регуляції як у еферентному, так і у аферентному напрямках навіює думку, що різні регіони імунної відповіді можуть бути рефлектовані центрально у анатомічному представництві в мозку, що відображує анатомічну організацію імунної системи. Така організація уможливорює диференційований і спеціалізований контроль імунних відповідей через невральні шляхи [Thayer J.F., Sternberg E.M., 2010]. Як в експериментальних, так і у клінічних дослідженнях показана причетність структур ЦНС до імуномодуляції [Goehler L.E. et al., 2000; Ohira H. et al., 2006]. Сигнали, що виходять від nucl. tractus solitarius n. vagus, досягають парабрахіальних ядер, таламуса, паравентрикулярних ядер, центрального ядра амигдали, острівцевої кори, а у тварин – інтралімбаїчної кори, включаючи гомологічні сайти у людей – передню цингулярну кору (ACC) і медіальну префронтальну кору (MPFC) [Ter Horst G.J., Postrema F., 1997; Thayer J.F., Lane R.D., 2009]. У численних нейровізуалізуючих дослідженнях вивчені невральні супутники імунної функції у людей і в цілому підтверджена важливість острівця, ACC і MPFC [Ohira H. et al., 2006; Rosenkranz M.A. et al., 2005]. Ohira H. et al. [2006], застосувавши позитрон-емісійну томографію, повідомили, що збільшення числа натуральних кілерів (NK) асоціюється із підвищенням активності у орбітофронтальній корі (OFC) і корі лівого острівця, тоді як зменшення числа CD4⁺ Т-лімфоцитів поєднується зі зниженням активності у медіальній OFC і корі правого острівця. Rosenkranz M.A. et al. [2005], застосувавши функціональну магнітну резонансну візуалізацію (fMRI), показали асоціації між рівнем TNF- α , вимірним на периферії у відповідь на імунний виклик, і активністю ACC, а також між рівнем еозинофілів і активністю острівця. Eisenberger N.I. et al. [2009] виявили, що у жінок, але не у чоловіків, ендотоксин-індуковане підвищення рівня IL-6 пов'язане зі збільшенням кровоплину у дорзальній ACC і правому передньому острівці. O'Connor M.F. et al. [2009], визначаючи IL-1 β і рецептори II типу для TNF в слині жінок, що зазнали психо-емоційного стресу (важкої втрати), виявили позитивні зв'язки між прозапальними цитокінами і активністю у субгенуальній ACC і OFC. В іншій роботі Ohira H. et al. [2009] виявили, що кількість NK-лімфоцитів під час контрольованого або неконтрольованого стохастичного ментального стресорного навантаження позитивно пов'язана з численними регіонами мозку як із внутрішньої, так із зовнішньої сторін від префронтальної кори, включаючи ACC, OFC, праву дорзолатеральну префронтальну кору (DLPFC) і медіальну префронтальну кору (MPFC) серед інших. Ці ж автори визначали також спектральну потужність варіабельності ритму серця (BPC) і виявили позитивний зв'язок потужності високочастотних коливань (HF) BPC з активністю в MPFC, ACC і DLPFC. Це дослідження навіює думку, що має існувати перекриття між регіонами мозку, асоційованими з імуномодуляцією, а вони (регіони) асоційовані з кардіовагальною модуляцією. Взяті разом, ці клінічні візуалізуючі дослідження невральних супутників імуномодуляції доказують, що специфічні регіони мозку можуть бути асоційовані з регуляцією специфічних імунних функцій.

Споріднено, нейровізуалізуючі дослідження кардіовагальної функції ідентифікували подібний набір структур, асоційованих із автономною модуляцією [Critchley H.D. et al., 2003; Gianaros P.J. et al., 2004; Lane R.D. et al., 2009]. Наприклад, Lane R.D. et al. [2009] виявили позитивні зв'язки між вагально опосередкованою BPC і активністю в ACC та острівці в числі інших структур. Мета-аналіз, проведений Thayer J.F. et Sternberg E.M. [2010], показав, що невральні структури, асоційовані з імуномодуляцією, подібні до таких, асоційованих з кардіовагальною модуляцією. Наприклад, регіон в MPFC, який, за даними Ohira H. et al. [2009], позитивно корелює з числом NK-лімфоцитів, перекривається з регіоном, асоційованим

з HF HRV. Важливо, що регіони, асоційовані з різними імунними функціями, як і ті, що ідентифіковані як асоційовані з ВРС, є частиною медіальної префронтально-стволової нейромережі, яка, за припущенням Lane R.D. et Wager T.D. [2009], вирішально задіяна в регуляцію автономної нервової, ендокринної і імунної систем, а також функціонально пов'язаних з ними болю, емоцій і поведінки. Отже, результати експериментальних і клінічних досліджень дають підтримку ідеї, що структури переднього мозку задіяні у імунотуляцію принаймі частково через невральні супутники холінергічного протизапального механізму [Thayer J.F. et Sternberg E.M., 2010].

Зв'язки між імунною функцією і автономною нервовою системою: дані клінічних досліджень. Haensel A. et al. [2008], проаналізувавши результати 13 клінічних досліджень, в яких були задіяні здорові особи і пацієнти з різними порушеннями, включаючи кардіоваскулярні і ниркові захворювання, дійшли висновку, що в більшості досліджень виявлено інверсний зв'язок між параметрами ВРС і маркерами запалення, при цьому коефіцієнти спостережуваних кореляцій знаходяться в діапазоні $-0,02$ ÷ $-0,40$. Найважливіший висновок авторів огляду в тім, що при інтерпретації результатів дослідження асоціації між ВРС і запаленням має враховуватись функція симпатичної нервової системи. В цьому руслі Thayer J.F. et Fischer J.E. [2009] проаналізували кореляційні зв'язки між вагальною функцією, індексованою за добовою ВРС, симпатичною активністю, індексованою за нічною екскрецією з сечею норадреналіну, і запаленням, індексованим за С-реактивним протеїном та лейкоцитозом, у здорових дорослих осіб. У уніваріатній моделі вони виявили, що норадреналін позитивно корелює з лейкоцитозом, а вагальні кореляти – RMSSD і pNN_{50} – інверсно пов'язані з лейкоцитозом і С-реактивним протеїном. Отже, навіть коли контролюються ефекти активності симпатичної нервової системи, які можуть бути про- або протизапальними, параметри вагально опосередкованої ВРС залишаються інверсно асоційованими з маркерами запалення. Ці результати допомагають внести ясність у попередні дослідження, у яких були виявлені асоціації між різними параметрами ВРС, як от SDNN. В різних дослідженнях виявлено зв'язки між низькочастотною (LF) спектральною потужністю і маркерами запалення. LF-потужність є показником, що відображує як симпатичні, так і парасимпатичні впливи за даних умов [Thayer J.F. et al., 2008]. Однак, цей індекс корелює дуже сильно з мірою вагально опосередкованої ВРС і в лежачому положенні відображує майже виключно парасимпатичні впливи [Moak J.P. et al., 2007; Thayer J.F. et Sternberg E.M., 2010]. Серед молодих здорових чоловіків виявлено, що особи з низькою вагально опосередкованою ВРС характеризуються сповільненням відновлення діастолічного артеріального тиску, кортизолу і TNF- α через годину після завершення гострого ментального стресора [Thayer J.F. et Sternberg E.M., 2010]. Ці результати доказують, що вагальна функція є важливою у регуляції як гострого, так і хронічного запалення у практично здорових людей.

На думку Tracey K.J. [2007], майбутні дослідження зв'язків між мозком і імунною системою можуть виявити імунологічного гомункулюса. Аналогічно до класичних карт мозку, які соматотопічно пов'язують специфічні невральні структури і специфічну дію на периферії, імунологічний гомункулюс може показати, що існують специфічні області мозку, асоційовані з модуляцією специфічних імунних функцій. Поки що дані про соматотопічну організацію імунних функцій нечисленні і несистематизовані. В цьому руслі Henderson L.A. et al. [2007], застосувавши високорозділяючу функціональну магнітну резонансну візуалізацію (fMRI), показали, що біль від різних локалізацій, як і від різних тканин, репрезентований соматотопічно в корі острівця. Weiss T. et al. [2008], застосувавши той же метод, показали, що різні афферентні волокна вагального нерва (напр., А δ проти С), представлені в корі людини диференційовано. На думку Thayer J.F. et Sternberg E.M. [2010], досягнення нейровізуалізації і інших споріднених технологій, як от транскраніальної магнітної стимуляції (TMS), дозволять здійснити картування нейральних супутників низки імунних функцій, так що, наприклад, якась область мозку може бути асоційована з контролем реакцій цитокінів у печінці, тоді як інша область – з розподілом НК-лімфоцитів.

Як в експериментальних, так і у клінічних дослідженнях виявлені суттєві гендерні відмінності у нейроімунотуляції. Наприклад, Butts C.L. et al. [2008] повідомили, що, судячи за секрецією прозапального цитокіну, ефект прогестерону на дендритні клітини кістковомозкового походження більше виражений у самок гризунів порівняно з самцями. Thayer J.F. et Fischer J.E. [2009] виявили, що інверсний зв'язок між ВРС і CRP у 4,4 рази сильніший у жінок, ніж у чоловіків. Обидва ці дослідження навіюють думку, що такі гендерні відмінності можуть мати важливу причетність до розуміння докорінної різниці в автоімунних захворюваннях між чоловіками і жінками.

Центральна нервова система регулює вроджені імунні відповіді через гормональні і невральні шляхи. Нейроендокринна стресорна відповідь і симпатична та парасимпатична нервові системи в цілому гальмують вроджені імунні відповіді на системному і регіональному рівнях, тоді як периферійна нервова система

посилює локальні вроджені імунні відповіді. Ці системи працюють разом, спочатку на активацію і посилення локальних запальних відповідей, що стримує або ліквідує патогени, що вторглись, з наступним завершенням запалення і відновленням гомеостазу [Sternberg E.M., 2006].

Проксимальні тригери локальної гостро-фазної запальної відповіді є невральними за походженням. Аналогічно, системна гостро-фазна відповідь теж задіює ключові невральні елементи – нервові збудження (fever) і активацію центральної гормонально-стресової відповіді, опосередковані ефектами імунних факторів на гіпоталамус. Клітинні і молекулярні компоненти вродженої імунної системи забезпечують першу лінію захисту проти патогенів, що вторглись [Cook D.N. et al., 2004], через розпізнання патоген-асоційованих молекулярних паттернів (PAMP), і початково неспецифічні клітинні і гуморальні відповіді [Beutler V., 2005]. Разом з тим, імунні медіатори і цитокіни, що потім вивільнюються клітинами вродженої імунної системи, швидко активують невральні відповіді, що як посилює локальну імунну відповідь на патогени, так і запускає системну нейроендокринну і регіональну невральну відповіді, що в кінцевому підсумку повертає систему до стану спокою. Хоча така взаємодія відбувається на основі зворотного зв'язку, що оптимізує вроджені запальні відповіді на патогени, тривалі або невластиві ЦНС контр-регуляторні відповіді можуть також схилити організм до ексцесу запалення (в контексті неадекватної гормональної супресії) або неконтрольованої інфекції (в контексті ексцесу або пролонгованої протизапальної гормональної відповіді). Це може призвести до патологічних ефектів, включаючи токсичний шок, пошкодження тканин і смерть [Sternberg E.M., 2006].

Нервова система має кілька характеристик, які роблять її ідеальним партнером з вродженою імунною системою у терміновому неспецифічному захисті організму. Вона реагує швидко (від мс до хв) на багато типів неспецифічних стимулів довкілля. Нейротрансмітери і нейропептиди багаторазово зв'язуються з G-протеїн-асоційованими рецепторами, що активують кілька вторинних сигнальних шляхів (зокрема включаючи протеїнкіназу А, ц-АМФ і протеїнкіназу С), як і сигнали, що запускаються імунними медіаторами. Імунні медіатори багаторазово взаємодіють з рецепторами нейротрансмітерів, а також модулюють невральні шляхи. З іншого боку, нейропептиди (зокрема субстанція Р) запускають вивільнення прозапальних медіаторів (зокрема гістаміну), що може посилювати або прискорювати запалення через збільшення вазодилатації, кровоплину, васкулярної проникності і еміграції лейкоцитів до місця запалення [Sternberg E.M., 2006].

За схемою, запропонованою Sternberg E.M. [2006], ЦНС-опосередкована регуляція імунітету здійснюється через системний, регіональний і локальний шляхи. Периферійна нервова система забезпечує першу лінію захисту в місці запалення через вивільнення нейропептидів, що в цілому посилює локальні запальні відповіді. Симпатична (або адренергічна) і парасимпатична (або холінергічна) нервові системи в цілому гальмують запалення на регіональному рівні, через іннервацію імунних органів. Нейроендокринні відповіді контролюють запалення на системному рівні гіпоталамо-гітуїтарно-адреналової (НРА) осі через протизапальні ефекти глюкокортикоїдів, які вивільнюються із кори наднирників, гіпоталамо-гітуїтарно-гонадальної (НПГ) осі через статеві гормони, вивільнювані яйниками і яєчками, і гіпоталамо-гітуїтарно-тироїдної (НРТ) осі через гормони щитовидної залози.

В численних джерелах показано, що багато імуноцитів містять молекулярні механізми, необхідні для відповіді на невральні фактори, включаючи рецептори для нейротрансмітерів, нейропептидів і нейрогормонів, а також компоненти їх сигнальних шляхів. Однак досі існують дискусії стосовно специфічних типів імуноцитів, що експресують невральні рецептори [Kawashima K. et Fujii T., 2004], і біологічного значення невральної модуляції імунних відповідей. Виявлено, що невральні фактори мають різні ефекти впродовж процесу імунної відповіді або на різних стадіях дозрівання імуноцитів [Maestroni G.J. et Mazzola P., 2003; Woltman A.M. et al., 2002].

Хоча ефекти патогенних продуктів, як от бактеріальних ліпополісахаридів (ЛПС), на відповіді ЦНС були виявлені давно, лише недавно було показано, що ЛПС можуть запускати запальний процес в ЦНС прямо через дзвоно-подібні рецептори (TLR4), без задіяння периферійних цитокінів [Chakravarty S. et Herkenham M., 2005], та що мікроглія в ЦНС експресує TLR після експозиції різних патогенів або їх продуктів, як от ЛПС, пептидогліканів, CpG DNA [Beutler V., 2005; Olson J.K., Miller S.D., 2004].

Регіональний симпатичний контроль імунітету. Симпатична нервова система (СНС) включає нейрональну компоненту, яка регулює імунітет на регіональному рівні через іннервацію імунних органів і вивільнення норадреналіну, та гормональну компоненту, яка регулює імунітет системно через вивільнення адреналіну з мозкової речовини наднирників. Нейрональна компонента СНС складається з регіонів мозку і норадренергічних симпатичних нервових волокон, які вивільняють нейротрансмітер норадреналін, і

з'єднують адренергічні регіони ствола мозку з первинними і вторинними лімфоїдними органами. Норадреналін і споріднені ліганди зв'язуються з двома формами адренергічних рецепторів, α і β , які обидва є класичними G-протеїн-спряженими рецепторами, складеними з двох різних субодиниць, що змонтовані як гетеродимери, які формують множинні субтипи [Kobilka В.К., 1987]. Зв'язування норадреналіну з β_2 -адренергічними рецепторами дендритних клітин і макрофагів призводить до стимуляції утворення ц-АМФ і активації протеїнкінази А, що, своєю чергою, веде до супресії продукції прозапальних цитокінів, як от TNF- α , IL-1, IL-6 і IL-12, через гальмування ядерного фактора транскрипції κ -ланцюга Ig В-лімфоцитів (NF- κ B) [Le Tulzo Y., 1997].

Ефекти норадреналіну на вроджений імунітет. Дослідження *in vivo*, в яких СНС була усунена хімічною симпатектомією або розірвана хірургічно перерізкою симпатичних нервів, що іннервують лімфоїдні органи, показали, що СНС має важливу роль у регуляції імунітету на регіональному рівні. Хоча окремі дослідження показали, що катехоламіни і активація СНС посилюють імунну і прозапальну відповіді [Johnson J.D., 2005; Madden K.S. et al., 1995], більшість досліджень вказують, що ефекти СНС є інгібіторними [огляд: Maestroni G.J. et Mazzola P., 2003]. Активація СНС внаслідок стресорних стимулів, як от фізичні вправи і психологічний стрес, асоціюється зі зниженням активності NK-лімфоцитів [Benschop R.J., 1994], яке може бути відвернене попереднім введенням антагоністів адренергічних рецепторів. Крім того, надмірна СНС-опосередкована сигналізація до імунної системи, спричинена значним вивільненням норадреналіну (напр., зразу після хімічної симпатектомії), може бути імуносупресивною [Madden K.S. et al., 1989; Chelmicka-Schorr E. et al., 1988].

In vitro норадреналін опосередковує свої імуносупресивні ефекти на дендритні клітини і моноцити через гальмування продукції прозапальних цитокінів, включаючи TNF- α , IL-1, IL-6 і IL-12, тоді як продукція за цих умов протизапальних цитокінів, як от IL-10, цими клітинами активується [Maestroni G.J. et Mazzola P., 2003; van der Poll T. et al., 1994]. Натомість фармакологічна блокада адренергічних рецепторів потенціює секрецію IL-6 і гальмує секрецію IL-10 *in vivo* [Hasko G. et al., 1995; Woiciechowsky C., 1998]. Норадреналін також збільшує секрецію хемотаксичного хемокіна CXCL8 фібробластами, ізольованими від пацієнтів з ревматоїдним артритом, і збільшує міграцію натуральних кілерів, моноцитів і макрофагів, але гальмує міграцію дендритних клітин *in vitro* [Maestroni G.J. et Mazzola P., 2003; Lang K. et al., 2003]. Норадреналін гальмує *in vitro* хемотаксичну відповідь дендритних клітин на хемокіни CCL19 і CCL21 (що важливо для міграції дендритних клітин від сайту антигена до регіональних лімфовузлів), через активуючу регуляцію продукції протизапального IL-10 [Maestroni G.J. et Mazzola P., 2003]. Однак, показано, що виснаження запасів норадреналіну редукує резистентність до низки бактеріальних інфекцій [Straub R.H., 2000], так що, на думку Sternberg E.M. [2006], роль відповідей СНС у резистентності організму до бактерій залишається невизначеною.

Ефекти на імунні клітини нейропептиду Y. Нейропептид Y (NPY) синтезується і вивільняється одночасно з норадреналіном симпатичними нейронами та іншими клітинами, зокрема клітинами мозкової речовини наднирників і, можливо, імуноцитами [Schwarz H. et al., 1994]. Цей пептид зв'язується з рецепторами субтипів Y_1 – Y_5 , які експресуються в тканинах диференційовано. Так, Y_1 -рецептори експресуються широко по всьому тілу, включаючи лейкоцити, тоді як Y_2 - і Y_5 -рецептори експресуються в основному в ЦНС. Піддання макрофагів дії NPY гальмує секрецію ними IL-6, а коли до культури додають норадреналін, секреція гальмується ще більше [Straub R.H., 2000].

Ці результати свідчать про існування анатомічного і молекулярного механізмів, що уможливають двосторонню сигналізацію між симпатичною нервовою і імунною системами. Активація вродженої запальної відповіді на патогени призводить до швидкого вивільнення цитокінів (IL-1 і TNF- α), що, своєю чергою, стимулює СНС до вивільнення норадреналіну і споріднених трансміттерів із симпатичних нервових закінчень у імунних органах. Це гальмує продукцію натуральними кілерами і макрофагами прозапальних цитокінів, забезпечуючи через негативний зворотний зв'язок згасання запальної відповіді і відновлення гомеостазу. Навпаки, опосередкована норадреналіном стимуляція міграції імуноцитів і продукції CXCL8 вказує на те, що, за певних обставин, локальне або регіональне вивільнення норадреналіну може сприяти підтриманню окремих аспектів локальних вроджених імунних відповідей і запалення, та бути причетним до завершення відповіді через сприяння заживлення рани [Sternberg E.M., 2006].

Ефекти адреномедулярного фактора на імунітет. Тоді як норадреналін і NPY, вивільнювані симпатичними терміналями, забезпечують регіональну регуляцію в імунних органах, адреналін і NPY, вивільнювані мозковою речовиною наднирників, регулюють імунітет системно. Пряме введення адреналіну зменшує число циркулюючих моноцитів, В-, Т- і NK-лімфоцитів *in vivo*, сигналізуючи через β -адренергічні

рецептори, експресовані імуніцитами [Jetschmann J.U., 1997; Oberbeck R., 2004]. Хоча інфузія адреналіну не впливає на смертність тварин від токсичного шоку, блокада β -адренергічних рецепторів збільшує смертність, висвітлюючи роль СНС у цьому синдромі [Oberbeck R., 2004]. На додачу до адреналіну, адреналова медулла містить і вивільняє великі кількості IL-6 і TNF- α у відповідь на запальні стимули, як от ЛПС, IL-1 α і IL-1 β [Papanicolaou D.A. et al., 1996]. Відкриття антимікробних хромогранін-пептидів, які вивільнюються разом з адреналіном із хромаффінових клітин мозкової речовини наднирників [Metz-Boutigue M.H. et al., 2003], разом з присутністю TL-рецепторів на клітинах адреналової кори, піднімає цікаве питання про здатність наднирників відігравати більш пряму роль у відповіді на патогени, активації вроджених імунних відповідей і очищенні від інфекційних агентів, ніж вважалося раніше [Sternberg E.M., 2006].

Отже, більшість системних ефектів СНС є протизапальними, хоча деякі ефекти посилюють запалення, як от індукція хемотаксису і хемотактичних хемокінів.

Регіональний парасимпатичний контроль імунітету. Парасимпатична нервова система модулює імунні відповіді на регіональному рівні через як ефферентні, так і афферентні волокна блукаючого нерва. Афферентні вагальні волокна можуть сигналізувати про наявність периферійного запалення до мозку, через IL-1-рецептори, експресовані парагангліальними клітинами, локалізованими у парасимпатичних гангліях [Watkins L.R. et Maier S.F., 1999]. Отже, під час запалення в травному тракті або очеревині IL-1, вивільнюваний активованими клітинами вродженого імунітету, зв'язується з парагангліальними клітинами, активує афферентні волокна вагального нерва і індукує швидку активацію парасимпатичних регіонів ствола мозку. Це є першим кроком „запального рефлексу”, який призводить до вивільнення ацетилхоліну з ефферентних вагальних волокон і результує контроль запалення за механізмом негативного зворотного зв'язку. Ваготомія як запобігає імунну сигналізацію мозку з її супутньою активацією холінергічних регіонів ствола мозку, так і усуває вагальний контроль запалення і токсичного шоку [Tracey K.J., 2002]. В літературі має місце певна контроверсійність стосовно клітинного джерела ацетилхоліну, який регулює запалення. Вважають, що джерело ацетилхоліну, що діє на макрофаги, більш ймовірно походить від імуніцитів, ніж від нервових закінчень [огляд: Kawashima K. et Fujii T., 2004].

Холінергічні ефекти на вроджений імунітет. Головним парасимпатичним нейротрансмітером є ацетилхолін, який зв'язується з двома головними субтипами рецепторів - нікотинним і мускариновим холінергічними рецепторами, кожен з яких складається з багатьох різних субодиниць, що забезпечує клітинну і тканинну специфічність холінергічних ефектів. Обидва ці рецептори виявлені на імуніцитах, але нікотинні рецептори специфічно опосередковують холінергічні протизапальні ефекти на макрофаги. Головним холінергічним рецептором, що експресується на макрофагах, є $\alpha 7$ -субодиниця нікотинного ацетилхолінового рецептора [Wang H., 2003]. Активація цього рецептора на макрофагах гальмує NF- κ B сигналізацію, тим самим гальмуючи продукцію прозапальних цитокінів [Wang H., 2003]. Показано, що нікотин – холінергічний агоніст $\alpha 7$ -субодиниці, гальмує продукцію макрофагами цитокінів через рекрутування до неї JAK2 (Janus kinase 2). Це ініціює протизапальні STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) і SOCS3 (suppressor of cytokine signalling 3) сигнальні каскади [Jonge W.J. de, 2005]. Введення нікотину сприяє виживанню тварин, підданих дії різних запальних стимулів [Czura C.J., Tracey K.J., 2005], вказуючи на те, що агоністи $\alpha 7$ -субодиниці ацетилхолінового рецептора можуть бути застосовані для лікування запальних захворювань.

Механізм холінергічного неврального запального рефлексу запобігає також підвищення концентрації в сирватці TNF- α під час токсичного шоку, через вивільнення ацетилхоліну з вагального нерва, вказуючи на те, що цей механізм має важливу роль у запобіганні надмірних запальних відповідей. Відповідно, ваготомія посилює відповідь TNF- α на запальні стимули і сенситизує тварин до летальних ефектів ендотоксину, тоді як холінергічні агоністи і стимуляція вагальних нервів запобігають ці ефекти [Tracey K.J., 2002]. Ацетилхолін також гальмує індуковане ендотоксином вивільнення прозапальних цитокінів (IL-1, IL-6 і TNF- α), але не протизапальних цитокінів (IL-10) макрофагами [Borovikova L.V., 2000; Wang H., 2003].

Додатковим підтвердженням ролі парасимпатичної нервової системи у гасінні запальних відповідей є забезпечення опосередкованого ацетилхоліном гальмування HMGB1 (high mobility group box 1) – білка, вивільнюваного некротичними клітинами, та активації макрофагів і соматичних клітин під час сепсису. HMGB1, який секретується пізніше, ніж класичні прозапальні цитокіни (через 12-18 год після введення ЛПС *in vivo* порівняно з TNF- α і IL-1, піки вивільнення яких через 2 і 4-6 год відповідно) [Yang H., 2004], може подавати сигнал через TLR2 і TLR4 до стимуляції продукції TNF- α і IL-1. Своєю чергою, експресія HMGB1 індукується активацією макрофагів, натуральних кілерів і зрілих дендритних клітин у відповідь на

TNF- α , IL-1 і IF- γ . Відповідно з роллю HMGB1 у сепсисі, HMGB1-специфічні антитіла запобігають летальним ефектам ендотоксинів на тваринних моделях [Chen G., 2005; Lotze M.T., Tracey K.J., 2005].

Ефекти парасимпатичної нервової системи на міграцію лейкоцитів менш ясні. Так, ацетилхолін збільшує продукцію CCL2 моноцитами [Reyes-Reyna S. et al., 2002], але як стимуляція блукаючого нерва, так і агоніст ацетилхоліну, діючи через $\alpha 7$ -субодиницю, гальмують рекрутування лейкоцитів до ендотеліальних клітин, супресуючи експресію VCAM1 [Saeed R.W., 2005].

Отже, як і при регуляції вродженого імунітету симпатичною нервовою системою, парасимпатична нервова система активується цитокінами, що вивільнюються під час активації вродженої імунної системи, і своєю чергою забезпечує за механізмом негативного зворотного зв'язку контроль вроджених імунних відповідей для відновлення гомеостазу. Активація системи вродженого імунітету у відповідь на розпізнання патогену забезпечується як початковими сигналами для індукції запальних відповідей, так і сигналами для активації контррегуляторних відповідей ЦНС, які обмежують запалення. Активація периферійної нервової системи у місці запалення забезпечує посилення вроджених імунних відповідей і стимуляцію вивільнення вазоактивних медіаторів, які збільшують рекрутування імуніцитів і локальний кліренс патогенів. Після очищення від патогенів активація НРА-осі, симпатичної і парасимпатичної нервових систем гасить запальні відповіді і відновлює гомеостаз організму. Усунення цього інгібіторного механізму ЦНС уможливило неконтрольовану активацію імунних відповідей до такої міри, що вони стають шкідливими для організму [Sternberg E.M., 2006].

Заради справедливості слід відзначити, що західним авторам не були відомі роботи Денисенка П.П. [1980] щодо регуляції імунітету і фагоцитозу холіно- і адренотропними препаратами. Автором показано, що у мишей активація М-холінореактивних систем ареколіном чи пілокарпіном підвищує титр сироваткових гемаглютининів, тоді як їх блокада метацином чи атропіном гальмує підвищення антитілогенезу у відповідь на антигенне подразнення; разом з тим високі дози М-холінолітиків стимулюють імунологічний процес. Виявилось, що імуностимулююча дія М-холіноміметиків зумовлена збудженням периферійних, але не центральних М-холінореактивних систем. Натомість саме центральні N-холінореактивні системи відіграють провідну роль у активації антитілогенезу. Автор висловив припущення, що в регуляції інтенсивності утворення гемаглютининів між N-холінореактивними системами, особливо центральними і периферійними, існують складні (можливо реципрокні) взаємини. Ця складність зумовлена передовсім тим, що на периферії ефект збудження N-холінореактивних систем реалізується через М-холінореактивні і адренореактивні системи. В наступних серіях експериментів було показано, що антитілогенез під впливом норадреналіну, який активує переважно α -адренореактивні системи, посилюється при введенні лише високої (1 мг/кг) дози, тоді як фізіологічна (0,25 мг/кг) доза неефективна. Адреналін як агоніст переважно β -адренореактивних систем у фізіологічній дозі суттєво активує, натомість у стресорній дозі - так же відчутно гальмує утворення гемаглютининів у мишей. Разом з тим, ін'єкції β -адреноблокатора індерала, α -адреноблокатора фентоламіна чи симпатолітика в дозі 1 мг/кг спричиняють, всупереч сподіванням, суттєву активацію антитілогенезу. Відсутність антагонізму у ефектах α -адреноміметиків і α -адреноблокаторів свідчить, на думку автора, про опосередкований характер впливу α -адренореактивних систем на антитілогенез. Можливо, за даних умов має місце компенсаторна активація холінергічних структур. Автор дійшов висновку, що антитілогенез на 7-й день після імунізації залежить від функціонального стану периферійних М-холіно- і центральних N-холінореактивних систем. Периферійні N-холінореактивні системи впливають на реалізацію реакції антитілоутворення постільки, наскільки їх функціональний стан відбивається на такому периферійних М-холіно- і адренореактивних систем. Вплив симпатотропними речовинами при імунізації і після неї, залежно від дози, а отже, від ступеню, тривалості і розповсюдження збудження чи блокади синапсів, може змінювати титри антитіл.

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

знижує чи нівелює. Через 2 год після введення периферійних М-холінолітиків атропіну чи метацину БАС відчутно підвищується, натомість центральний М-холінолітик амізил неефективний. 6-денний курс атропіну підвищує, а метацину та амізилу - знижує БАС. Активуюча дія ареколіну не змінюється на фоні блокади центральних М-холінорецепторів, але усувається попередньою блокадою периферійних М-холінорецепторів.

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

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

1.3. Імунотропні ефекти гормонів гіпоталамо-питуїтарно-адреналової осі

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

В огляді Sternberg E.M. [2006] підсумовано, що пригнічена НРА вісь спостерігається серед широкого ряду автоімунних і запальних захворювань у різних видів, як от тирозидит і склеродермія у курей, системний люпоїдний еритематоз у мишей, артрит, алергічний енцефаломієліт і інші автоімунні та запальні захворювання у окремих ліній щурів, а також ревматоїдний артрит, Sjogren's синдром, системний еритематозний вовчак, синдром роздратованого кишківника, синдром хронічної втоми і фіброміалгія у людей. До того ж, розриви НРА осі, шляхом хірургічних втручань (адреналектомія або гіпофізектомія) або фармакологічного втручання антагоністами глюкокортикоїдів (напр., препаратом RU486), перетворюють відносно резистентних до запалення тварин у високо сприйнятливих до запалення і збільшують смертність від септичного шоку під час піддання їх інфекції або прозапальним триггером (оболонки клітин стрептококів, сальмонели мишачого тифу, цитомегаловірус, токсин шигел). І навпаки, відновлення НРА осі введенням екзогенних глюкокортикоїдів або трансплантацією гіпоталамуса реверсує цей ефект і запобігає смертності у цих тваринних моделях.

Ослаблений глюкокортикоїдний контроль запалення може бути також результатом відсутності чи зниження глюкокортикоїдної реактивності, або глюкокортикоїдної резистентності, мішеневих клітин або тканин, і може робити внесок у автоімунні, запальні і алергічні захворювання [DeRijk R.H. et al., 2004; Towers R., 2005]. Глюкокортикоїдні рецептори є членами суперсім'ї ядерних гормональних рецепторів (яка включає рецептори для прогестерону, естрогенів, андрогенів, мінералокортикоїдів і тирозидних гормонів), котрі розміщені в цитоплазмі або ядрі майже всіх клітин і, зв'язуючи гормони, і функціонують як фактори транскрипції [Ogawa S., 2005]. Глюкокортикоїдна резистентність може бути результатом мутацій або поліморфізму глюкокортикоїдних рецепторів, або ослаблення взаємодії рецептора з понад 200 кофакторів (зокрема, кортикостерон-зв'язуючим глобуліном), які необхідні для глюкокортикоїд-рецепторної функції. Крім того, під час хронічного запалення індукується експресія глюкокортикоїдного рецептора- β , неактивної форми, що не зв'язує ліганду або не активує транскрипцію генів, що теж має результатом глюкокортикоїдну

резистентність [DeRijk R.H. et al., 2001]. Нарешті, патогени можуть для себе самих індукувати глюкокортикоїдну резистентність. Зокрема, токсин *Bacillus anthracis* вибірково і сильно репресує активність глюкокортикоїдного рецептора і інших ядерних рецепторів гормонів неконкурентним способом, запобігаючи зв'язування глюкокортикоїдного рецептора із ДНК через взаємодію з одним чи кількома її кофакторами або акцесорними протеїнами [Webster J.I. et Sternberg E.M., 2003]. Якщо інші бактеріальні продукти поведуться подібно, це може забезпечити механізм, через який патогени, що вторгаються, можуть вмішуватися у опосередкований глюкокортикоїдами зворотний негативний контроль запалення в організмі господаря, що потенційно створює схильність організму до токсичного шоку. Показано, що перешкоджання продукції глюкокортикоїдів, як от адреналектомія, перетворює резистентних до антракс-токсину мишей у дуже схильних до швидкої смерті від цього токсину [Moayeri M. et al., 2005].

Натомість надлишок циркулюючих глюкокортикоїдів, що може наступати як результат хронічного стресу, асоційований із підвищеною сприйнятливістю до вірусних інфекцій, пролонгованим заживленням ран або зниженою продукцією антитіл після вакцинації [Glaser R., Kiecolt-Glaser J.K., 2005]. Флуктуації рівнів циркулюючих глюкокортикоїдів, як от циркадіанні варіації або коливання, що мають місце під час фізичного навантаження, теж супресують продукцію лейкоцитами IL-1 β і TNF- α [DeRijk R., 1997; Singh A., 1996].

Взяті разом, ці дослідження показують, що тонкий баланс глюкокортикоїдів є необхідним для підтримання імунного гомеостазу і запобігання надмірної імуносупресії і смерті від суперінфекції, або смерті від шоку внаслідок надмірних цитокинових і прозапальних відповідей [Sternberg E.M., 2006].

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

Тим не менше, глюкокортикоїди вважаються найсильнішими природними протизапальними препаратами з вираженим імунодепресивним ефектом [огляди: Дранник Г.Н., 1999; Змушко Е.И. и др., 1998]. При важкому стресі чи при тривалій дії помірних стресових навантажень, коли в крові підвищується рівень глюкокортикоїдів, функції імунної системи можуть істотно змінюватися. При цьому знижується показник CD4⁺/CD8⁺, вміст у слині sIgA, інтенсивність проліферативної відповіді лімфоцитів на антигени і мітогени, гнітяться функції неспецифічного імунітету. Крім того, глюкокортикоїди модулюють практично усі функції макрофагів: знижують рівень вільнорадикального окиснення, активність протеолітичних ферментів, фосфоліпази. Разом з тим, вони практично не впливають на функції К- і НК-клітин, а також цитотоксичних лімфоцитів [Змушко Е.И. и др., 1998]. Однак, в іншій місці цього ж керівництва для лікарів-імунологів (с. 92) сказано, що стрес супроводжується зниженням цитотоксичної і киллерної функцій Т-лімфоцитів, як і активності НК-клітин, тобто противірусного, протимікробного і протипухлинного імунітету, що відповідає дійсності. Проте ці розбіжності не випадкові, оскільки ефект глюкокортикоїдів (як і стресорів) не тільки дозозалежний, а і фазний, більш того, детермінується віком і генетичним статусом. Це добре ілюструється моніторингом імунного статусу в людей після апендектомії. Так, протягом першої доби після операційного стресу у всіх спостерігається Т-лімфопенія з нейтрофіліозом. Ці зміни нормалізувалися самостійно через 3-4 дні за винятком тесту на функціональний стан лімфоцитів, що залишався зниженим у половини осіб до 10 днів, а в другій половини - протягом місяця. Отже, стресова реакція супроводжується фазними змінами імунного статусу, виразність яких має індивідуальні особливості; початковий період гострого стресу характеризується значним зниженням протиінфекційного і протипухлинного імунітету, потім настає фаза короткочасної гіперреактивності імунної відповіді, небезпечної щодо розвитку аутоімунних і алергійних захворювань; хронічний стрес неминуче приводить до вторинного імунodefіциту, небезпечного щодо формування онкологічних, аутоімунних, інфекційних захворювань чи загострення хронічної патології; припинення стресу на певному етапі може привести до відновлення імунного статусу.

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

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

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

1997]. Ці результати підтверджуються даними, що вказують на пригнічення дексаметазоном секреції ІЛ-12 у ЛПС-стимульованій культурі моноцитів. При цьому важливо відзначити, що дексаметазон не впливав на секрецію ІЛ-10 [Elenkov I.J. et al., 1996].

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

НРА-вісь забезпечує важливий фізіологічний контур зворотного зв'язку для регуляції запалення через протизапальні ефекти глюкокортикоїдів. Цей контур, через який регулюється вивільнення глюкокортикоїдів, складається з гіпоталамуса, аденогіпофіза і наднирників і відомий як НРА-вісь. Системне піддавання організму прозапальному стимулу (як от бактеріальному ЛПС), а також фізичному або психологічному стимулу має результатом секрецію кортикотропін-релізінг гормону клітинами паравентрикулярного ядра гіпоталамуса у гіпофізарне судинне сплетіння навколо пітуїтарної залози. Це стимулює вивільнення АКТГ з аденогіпофіза у кров, який, своєю чергою, стимулює синтез і вивільнення ендогенних глюкокортикоїдів з кори наднирників. Це двосторонній зв'язок між імунною системою і ЦНС, в якому цитокини, включаючи ІЛ-1, ІЛ-6 і TNF-α, сигналять мозку, а мозок відповідає регуляцією імунної системи, зокрема, через протизапальні ефекти глюкокортикоїдів, що складає важливий гормональний контур негативного зворотного зв'язку в регуляції ЦНС імунітету. Додатково до цієї ролі в регуляції імунної системи, глюкокортикоїди також авторегулюють НРА вісь, та є незамінними для підтримки низки гомеостатичних механізмів тіла, включаючи ЦНС і кардіо-васкулярну систему, а також для метаболічного гомеостазу [Webster J.I. et al., 2002; Steinman L., 2004].

Глюкокортикоїди можуть спричиняти зсув у адаптивних імунних відповідях від Th1 типу до Th2 типу, в основному через гальмування продукції дендритними клітинами і макрофагами Th1-лімфоцитиндукуючого цитокину ІЛ-12 [Agarwal S.K., Marshall G.D.Jr., 2001]. У фізіологічних концентраціях глюкокортикоїди можуть підвищити гіперсенситивність загаяного типу – клітинну імунну відповідь на антиген, яка розвивається через 24-72 год з інфільтрацією Т-лімфоцитами і моноцитами, і залежну від продукції Th1-лімфоцити-специфічних цитокинів [Dhabhar F.S., 1998]. Крім того, глюкокортикоїди регулюють вроджену імунну відповідь на бактеріальну і вірусну інфекцію.

Ефекти глюкокортикоїдів на функцію клітин вродженого імунітету. В цілому, глюкокортикоїди пригнічують дозрівання, диференціацію і проліферацію всіх імунних клітин, включаючи дендритні клітини і макрофаги. Глюкокортикоїди інгібують диференціацію дендритні клітин залежно від стадії дозрівання [Matyszak M.K. et al., 2000] і субтипу цих клітин [Woltman A.M. et al., 2002]. Глюкокортикоїди також редукують здатність дендритних клітин до промоції аллостимуляторних відповідей і ефективної активації наївних Т-лімфоцитів *in vitro*, можливо, внаслідок негативної регуляції експресії МНС класу II і ко-стимуляторних молекул [Matyszak M.K. et al., 2000]. *In vivo*, дексаметазон послаблює здатність дендритних клітин тимуса щура продукувати ІЛ-1β і TNF-α, але не ІЛ-10 [Sacedon R. et al., 1999]. Дексаметазон також гальмує продукцію ІЛ-12p40 ЛПС-стимульованими моноцитами людини негативною регуляцією активації JUN N-термінальної кінази (JNK), мітоген-активованої протеїнкінази (МАРК), активатора протеїну 1 (AP1) і NF-κB [Ma W., 2004]. Разом з тим, як у трансгенних за кортикотропін-релізінг гормоном мишей, з хронічною гіперпродукцією глюкокортикоїдів, так і у звичайних мишей, котрим хронічно вводили кортикостерон, селезінкові гермінальні центри формуються недостатньо, внаслідок пригнічення розвитку зрілих фолікулярних мереж дендритних клітин [Murray S.E., 2004].

Глюкокортикоїди регулюють транскрипцію генів через зв'язування з гормон-відповідальними елементами промотерів різних генів, але вони можуть також регулювати експресію генів через взаємодію з іншими факторами транскрипції, як от NF-κB або AP1 [Ogawa S., 2005]. Наприклад, NF-κB в нормі існує у неактивному стані, зв'язаний з інгібітором І-κB. При активації клітини NF-κB звільняється від І-κB і транслокується до ядра, де він може зв'язуватись із специфічним промотерним сайтом і регулювати експресію прозапальних цитокинів [Ghosh S. et al., 1998]. Глюкокортикоїди інгібують NF-κB через взаємодію з RelA (також відомою як p65, субодиниця NF-κB) і індукцію експресії І-κB [Ghosh S. et al., 1998]. Внаслідок гальмування NF-κB фізіологічні дози глюкокортикоїдів призводять до зменшення продукції прозапальних цитокинів (ІЛ-1, ІЛ-6 і TNF-α) [Scheinman R.I. et al., 1995].

Ефекти глюкокортикоїдів на міграцію імуніцитів. Як ендогенні, так і синтетичні глюкокортикоїди гальмують експресію багатьох молекул клітинної адгезії, які задіяні у міграцію клітин, включаючи інтрацелюлярні молекули адгезії 1 (ICAM1), ендотеліально-лейкоцитарні адгезивні молекули 1 (ELAM1);

також відомі як Е-селектин) [Cronstein B.N. et al., 1992] і судинні адгезивні молекули 1 (VCAM1) [Atsura J. et al., 1999]. Глюкокортикоїди також гальмують продукцію і секрецію хемокинів, як от СС-хемокин ліганд 2 (CCL2; також відомий як MCP1) і СХС-хемокин ліганд 8 (CXCL8; також відомий як IL-8) еозинофілами [Miyamasu M., 1998], а також експресію mRNA, яка кодує еозинофільний хемоаттрактант IL-5, мастоцитами і Т-лімфоцитами [Sewel W.A. et al., 1998; Richards D.F. et al., 2000]. Нарешті, дексаметазон регулює експресію Т-лімфоцитами CCL8 (також відомого як MCP2) і CCL7 (також відомого як MCP3), котрі є хемотактичними для багатьох типів клітин, включаючи моноцити, дендроцити і натуральні кілери [Purje J.L., 1999].

Ефекти глюкокортикоїдів на експресію ТL-рецепторів. Ефекти глюкокортикоїдів на експресію Toll like рецепторів імунних клітин досі не вивчались. Разом з тим, показано, що глюкокортикоїди можуть змінювати рівень експресії ТL-рецепторів неімунних клітин. Наприклад, у респіраторних епітеліоцитах дексаметазон регулює рівень TLR2 mRNA і може функціонувати синергістично з TNF- α і IF- γ [Hermoso M.A. et al., 2004]. Глюкокортикоїди можуть також регулювати експресію TLR2 mRNA епітеліальних клітин людини *in vitro*, через регуляцію MAPK фосфатази 1 [Shuto T., 2002]. Миші, дефіцитні щодо TLR2, мають ослаблену відповідь кортикостерону на ЛПС, що причетно до зниження вмісту IL-1, IL-6 і TNF- α в крові і наднирниках [Bornstein S.R., 2004]. Такі миші також мають вищу смертність від введення *Mycobacterium tuberculosis* і *Staphylococcus aureus* [Takeuchi O. et al., 2000; Drennan M.B., 2004]. Показано, що TLR2 і TLR4 експресуються в клітинах адреналової кори людини [Bornstein S.R., 2004]. Хоча їх функція в цій локалізації не визначена, наступне з'ясування взаємодії між імунітетами, патогенами і TLR, експресованими в корі наднирників, зможе висвітлити роль цих залоз у захисті від патогенів. Дійсно, показано, що під час вірусної інфекції підвищена відповідь IL-6 може прямо індукувати відповіді адреналових глюкокортикоїдів, які незалежні від гіпоталамічного кортикотропін-релізінг гормону [Silverman M.N. et al., 2004], що вказує на пряму роль наднирників у захисті організму.

В сукупності, ці ефекти глюкокортикоїдів на відповіді вродженого імунітету зводяться до перешкоджання міграції імунітетів від імунних органів до місць запалення, ослаблення активації клітин вродженого імунітету і продукції цитокінів у місцях запалення і затухання запальної відповіді [Sternberg E.M., 2006].

Інший медіатор гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової осі - дегідроепіандростерон (ДГЕА), має виражені імуніоактивуючі властивості і здатен захищати імуніокомпетентні клітини від супресуючої дії кортизолу [Khogram O. et al., 1997].

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

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

Важливо відзначити, що в периферійній крові ДГЕА представлений головним чином у вигляді його неактивної форми ДГЕА-сульфату (300-кратне співвідношення). І якщо концентрація ДГЕА має діурнальний ритм, то концентрація ДГЕА-сульфату - величина відносно постійна. Перехід ДГЕА-сульфату в ДГЕА відбувається за рахунок ферменту ДГЕА-сульфатази, основним джерелом якої є клітини моноцитарно-макрофагального ряду [Hennebold J.D., Daynes R.A., 1994]. Разом з тим, макрофаги є джерелом 1α -гидроксилази - ферменту, що конвертує 25 (ОН)-вітамін D₃ у його активну форму $1\alpha,25$ (ОН)₂-вітамін D₃ (кальцитріол), котрий, окрім нейропротекції, антиепілептичної дії, взаємодії із нейротрансмітерами і гормонами мозку, регуляції поведінки [Kalueff A.V. et al., 2006], володіє вираженою супресуючою активністю стосовно тип-1-цитокінів [Gyetto M.R. et al., 1993]. Це зайвий раз показує важливу роль клітин моноцитарно-макрофагального ряду в складній мережі нейроендокринно-імунних взаємодій не тільки як ефекторних, але і як регуляторних клітин.

1.4. Імунотропні ефекти гормонів гіпоталамо-гітуїтарно-гонадальної і гіпоталамо-гітуїтарно-тироїдної осей

Очевидно, що цефало-гітуїтарно-репродуктивна вісь і цефало-тиміко-лімфоїдна вісь пов'язані численними внутрішніми механізмами, які користуються подібними сигналами (нейротрансмітери, пептиди, ростові фактори, гормони), і діють на подібні розпізнавальні мішені. Крім того, така комунікаційна мережа формує основу і контроль всякого кроку і рівня репродуктивної фізіології. Система рилізінг-гормона лютеїнізуючого гормону (LHRH) є первинним центральним і периферійним датчиком як нейроендокринної, так і імунної функцій. В тимусі та периферійних імунних органах LHRH відіграє унікальну роль імуномодулятора, роблячи внесок у зміни імунної реактивності під час естрально-менструального циклу і вагітності. Реципрокність нейроендокринно-імунних сигнальних систем забезпечує здатність статевих стероїдів модулювати тимус-залежні імунні функції шляхом прямих ефектів на специфічні гени-мішені, задіяні у розвиток статевого диморфізму і статево-диморфних імунних відповідей, включаючи зворотню регуляцію імунної відповіді під час вагітності. Такі зміни імунореактивності мають фізіологічне значення, як от зменшення і супресія клітинно-опосередкованого імунітету в постовуляторній фазі циклу і при вагітності відповідно, і грають роль під час імплантації і встановленні вагітності. В цьому контексті, здатність кортикостерону прямо гальмувати як GR транскрипцію, так і клітинно-опосередковану імунну відповідь в тимусі, і модулювати інгібіторний ефект статевих стероїдних гормонів, може запропонувати пояснення і молекулярний механізм, за допомогою якого стрес може бути шкідливий для репродукції, зокрема і шляхом імуномодуляції. З іншого боку, гормонально опосередковані зміни імунітету можуть мати патологічне значення для зчеплених із статтю імунних захворювань (еритематозний вовчак, тромбоцитопенічна пурпура). Стероїдні статеві гормони відіграють роль у контролі стресорної відповіді через імуномодуляцію [Marchetti B. et al., 1996].

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

Вивільнення LHRH стимулюється через субтип Y₁ рецепторів нейропептиду Y, що веде до підйому LH. Введення оваріоектомованим щурам естрадіолу впродовж 3 днів підвищує зв'язування ліганду з Y₂ рецепторами у преоптичній області гіпоталамуса і у медіо-базальному гіпоталамусі. Введення прогестерону на третій день курсу естрадіолу редукує зв'язування Y₂ в обидвох областях гіпоталамуса до або нижче контролю. Рівень Y₁ рецепторів та афінність зв'язування Y₁ і Y₂ не змінювались. Пробуджуюча регуляція Y₂ сайтів прогестероном передуює і супроводжує підйом LH, індукований прогестіном у лікованих естрадіолом тварин. Короткотермінове введення прогестерону редукує тонус Y₂ у гіпоталамічних полях, задіяних у секрецію LHRH. Ця редукція може посилювати драйв Y₁, що, як відомо, стимулює вихід LHRH, а потім – вивільнення LH [Parker S.L. et al., 1996]. Подібно до їх ролі як регулятора метаболізму кістки через регуляцію продукції остеопротегерину, естрогени втягнуті у процес розвитку тимоцитів, хоча ароматаза mRNA не виявлена у тимусі. Попри те, що збільшення числа TNC під час лактації може бути зв'язане із процесом реконструкції лімфоїдної популяції тимуса, підвищена активність лімфо-епітеліальних взаємодій

із GD₁₄ може бути асоційована із втягненням тимуса у індуковані вагітністю імунні процеси [Markovich L., 2004].

Пролактин, зазвичай пов'язуваний із лактацією, був показаний як такий, що відновлює імуносупресованих гіпофізектомованих щурів. Введення пролактину нормальним мишам дає дворазову стимуляцію продукції антитіл проти еритроцитів барана. Тоді як дози 100 і 200 мкг/мишу бичого пролактину стимулюють антитілоутворення, доза 400 мкг неефективна. Потенціація лектин-індукованого Т-клітинного імуногенезу пролактином теж двозначна. При зростанні концентрації пролактину включення ³H-тимідину спершу зростає, а потім зменшується. Знижені рівні в сироватці пролактину (внаслідок дії допамінергічного антагоніста бромокриптіна) дають у підсумку редукцію титрів антитіл до еритроцитів барана і модуляцію маси тимуса. Ці дані показали, що пролактин може стимулювати імунну систему у двофазовий спосіб і що редукція базальних рівнів цього гормону спричиняє ослаблення імунної відповіді [Spangelo D.L. et al., 1987].

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

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

Вплив гонадектомії на гуморальний імунітет контраверсійний. Відомо, що жінки мають вищі титри всіх класів циркулюючих антитіл, ніж чоловіки. Застосування естрогенів стимулює утворення антитіл в крові. Якщо статеві залози відсутні, імунна відповідь індивідуума послаблюється. Як клітинна, так і гуморальна імунні відповіді сильніші у дорослих нормальних жінок, ніж у чоловіків такого ж віку. Імунна відповідь різна у різних статей, що свідчить за існування статевого диморфізму. Ця різниця незаметна перед пубертатом. Замічено, що замісна терапія пом'якшує загальну шкірну гіперсенситивність. Естрогени також скорочують час відторгнення транспланта і всі реакції, в яких задіяні Т-ефекторні лімфоцити. Активності NK-клітин і Т-лімфоцитів знижуються під дією естрогенів, як і вивільнення гормонів тимуса [Markovich L., 2004].

Відомо, що виловочка залоза є не тільки центральним органом імуногенезу, але й гормонально-активною залозою. Тимус продукує гуморальні фактори, котрі індукують проліферацію і диференціацію Т-клітин, відповідальних за клітинно-опосередкований імунітет. Така активність тимуса модулюється нейроендокринною мережею, зокрема, тироїдними гормонами. Fabris N. et al. [1986] визначали циркулюючий тимічний фактор - тимулін (Zn-FTS) у гіпер- і гіпотироїдних пацієнтів. Рівні тимуліну були вищими у гіпертироїдних пацієнтів, ніж у нормальних суб'єктів, тоді як гіпотироїдні пацієнти мали нижчі рівні, ніж нормальні суб'єкти. Знайдено значущу кореляцію між циркулюючим тимуліном і сироватковими рівнями T₄ і T₃. Зміни тимуліну можуть реверсуватись внаслідок відповідного лікування в обох групах пацієнтів. Отже, тироїдний статус модулює тимічну ендокринну функцію у людей.

1.5. Імунотропні ефекти інших гормонів

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

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

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

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

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

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

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

Відкрито різні взаємодії між мелатоніном і імунною системою, зокрема зв'язок між мелатоніном і боротьбою проти раку шляхом імунної системи (зменшення тромбоцитопенії, підвищення рівня цитокінів

та об'єктивних реакцій у ракових хворих) [Abrial C. et al., 2005].

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

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

Пізніше підтверджена можливість посилення ІЛ-2-залежного антиканцерного імунітету мелатоніном і/або антагоністом опіоїдів (налтрексоном) через активацію Th₁-лімфоцитів або супресію Th₂-лімфоцитів відповідно. У пацієнтів з некурабельними метастатичними солідними пухлинами після 4-тижневого лікування значуще підвищувався рівень лімфоцитів і еозинофілів. Констатовано, що лімфоцитоз репрезентує найважливішу прогностично сприятливу зміну, яка провіщає антиканцерну ефективність ІЛ-2-імунотерапії за схемою: ІЛ-2+MLT+NTX [Lissoni P. et al., 2002].

Позаяк синтез мелатоніну пінеальною залозою демонструє циркадіанний паттерн з піком о 2-3-й год, Rodriguez A.V. et al. [2001], після визначення у окільцьованих голубів циркадіанного ритму мелатоніну і кортикостерону, оцінювали *in vitro* ефекти фізіологічних концентрацій цих гормонів, окремо і сумісно, на фагоцитарну функцію гетерофілів і рівень в них супероксид-аніону. Діурнально/ноктурнальні відношення для мелатоніну склали 50:300 пг/мл, для кортикостерону - 100:10 нг/мл. Фагоцити інкубували з гормонами. За максимальної (нічної) концентрації мелатонін посилює фагоцитоз і водночас індукує падіння рівня O₂⁻. Виявлено, що за максимальної (денної) концентрації кортикостерон теж посилює фагоцитоз, але без модифікації оксидативного метаболізму фагоцитів. В присутності обох гормонів, однаково чи в нічній або денній концентраціях, мало місце більше підвищення фагоцитарної функції і зниження рівня O₂⁻, ніж було продуковано за присутності окремих гормонів. Отже, мелатонін і кортикостерон можуть мати аддитивний ефект на модуляцію фагоцитарної функції.

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

Саме тут доцільно процитувати Roberts J.E. [2000]. Констатуючи, що сезон і денні ритми можуть мати глибокий вплив на імунну реактивність через гормональну модифікацію, автор вважає, що центром цих факторів може бути світло, яке діє шляхом очно-мозкової гормональної модифікації. Відомо, що у дорослих приматів лише видиме світло досягає сітківки. Ця світлова енергія доставляється до зорової кори, а також, альтернативним шляхом, до n.n. suprachiasmaticus, які є частиною гіпоталамічного регіону, що прямо керується циркадіанним ритмом. Пред'явлення видимого світла також модулює пітуїтарну і пінеальну залози, призводячи до нейроендокринних змін. Рівні мелатоніну, НА і АХ знижуються при світловій активації, тоді як рівні кортизолу, серотоніну, ГАМК і допаміну - підвищуються. Синтез в цих

ядрах нейропептиду Y, VIP і гастрин-релізінг-гормону теж модифікується світлом. Такі індуковані нейроендокринні зміни можуть призвести до зміни настрою і циркадіанного ритму, а також до імуномодуляції. Альтернативним шляхом імуномодуляція світлом здійснюється через шкіру. Видиме світло (400-700 нм) може проникати через епідермальний і дермальний шари шкіри і прямо взаємодіяти із циркулюючими лімфоцитами, модулюючи їх імунну функцію. На відміну від видимого світла, УФО-В (280-320 нм) і А (320-400 нм) може змінити нормальну імунну функцію лише через опосередковану шкірою відповідь. Тому при дослідженнях нейроендокринно-імунних зв'язків важливо контролювати освітлення.

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

Ендорфіни. Опіодний пептид β -ендорфін синтезується в клітинах імунної системи, глибоко задіяний у стресорних відповідях і бере участь у модуляції імунної функції.

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

В цьому ж руслі лежать дані Faisal M. et al. [1992]. Знаючи, що соціальна конфронтація між агресивними рибами (*Tilapia*) створює супресію деяких імунних параметрів (мітоген-стимульованої проліферації і неспецифічної цитотоксичності лімфоцитів пронефросу) у субординатних риб, і використавши опіодний антагоніст налтрексон, автори продемонстрували непрямо, що ця імуносупресія частково опосередкована ендогенною опіодною системою. Доказом є факти, що налтрексон-опосередковане реверсування імуносупресії може бути обмежене для популяції цитотоксичних і Т-клітинних клонів. Проліферативна реакція на ЛПС не підлегла налтрексону. Сирватка від імуносупресованих риб імуносупресивна для нормальних риб, що може реверсуватися налтрексоном.

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

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

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

механізмів стрес-індукованої модуляції імунної системи.

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

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

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

1.6. Стресреалізуючі і стреслімітуючі системи

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

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

На думку Меерсона Ф.З. [1981], стрес-синдром, який закономірно реалізується при будь-якій суттєвій для організму зміні в довкіллі, складає невід'ємний компонент терміновою етапу адаптації до всіх без винятку факторів. Цей синдром не просто передує довготривалій адаптації, а відіграє важливу роль в її

становленні. Саме ця обставина робить обґрунтованим і дуже влучним термін "загальний адаптаційний синдром", вибраний Сельє для позначення стресу.

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

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

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

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

На рівні органів і тканин дію стресу обмежують **локальні** стреслімітуючі системи: простагландинів, аденозину, опіоїдів, антиоксидантна — в самих органах і периферійних нейроендокринних структурах [Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г., 1989]. Вони гальмують вивільнення КА із нервових закінчень і

наднирників та їх дію на постсинаптичному рівні, зменшуючи цим активацію вільнорадикального окислення і обмежуючи надмірну стрес-реакцію та її пошкоджуючу дію на органи і тканини.

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

Результати багаторічних досліджень школи Маркової О.О., узагальнені в монографії [Маркова О.О., 1998], дали підставу для віднесення до стреслімітуючих **холінергічну** систему, яка захищає міокард від дистрофічно-некротичних пошкоджень, спричинених стресом чи надмірними дозами екзогенних катехоламінів. На користь цього положення свідчать дані, що КРГ — головний ефектор стресреалізуючої системи — через IL-1 β гальмує n. vagus [Stratakis C.A., Chrousos G.P., 1995; Chrousos G.P., Gold P.W., 1992].

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

1.7. Вплив біоактивної води Нафтуса на пристосувально-захисні системи

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

Як відзначає Резніков О.Г. [1998], нейроендокринна система відіграє ключову роль у регуляції фундаментальних процесів життєдіяльності організму, до яких належать, зокрема, адаптаційні реакції на зрушення гомеостазису і подразники довкілля. Розлади систем "гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози" і "гіпоталамус-гіпофіз-гонади" призводять, в числі інших, до дистрес-синдрому і зменшення адаптаційних можливостей організму, які визначають його загальну резистентність. Головною патогенетичною ланкою цих форм патології є дисбаланс між пептидергічними, нейротрансмітерними, стероїдними та гормонально-рецепторними чинниками гіпоталамуса, мигдалевидного комплексу та інших ділянок мозку.

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

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

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

Дослідженнями трускавецької наукової школи бальнеології показано, що біоактивна вода Нафтуса теж володіє низкою властивостей адаптогенів. До появи адаптогенної концепції довгий час вважалося, що основним механізмом дії мінеральних вод, зокрема Нафтусі, є вплив її на стан водного обміну в організмі, оскільки від нього залежать абсолютно всі обмінні процеси та функції. Есипенко Б.Е. [1981] відносив обмін води до категорії адекватних, специфічних процесів по відношенню до таких впливів на організм, як навантаження його мінеральною водою. Флюнтом І.С. [1991] в експериментах на собаках підтверджено, що курсові навантаження водою Нафтуса інтенсифікують обмін води в організмі. Це досягається різними шляхами: прискорюється її всмоктування в кишківнику, збільшується загальний вміст води в організмі, особливо за рахунок позаклітинної фракції, прискорюється виведення води з сечею і секретами, збільшується утворення оксидативної води. Все це лежить в основі діуретичного [Чебаненко О.І. та ін., 1997] і холеретичного [Чебаненко О.І. та ін., 1997а] ефектів Нафтусі, які мають неабияке значення для одужання хворих з хронічною патологією сечовидільної і гепато-біліарної систем.

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

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

Базуючись на даних літератури та результатах власних попередніх досліджень, Попович І.Л. [2011] приводить низку свідчень, що водам типу Нафтуса притаманні адаптогенні властивості. Так, описана адреноміметична (симпатоміметична) дія рослинних адаптогенів, зумовлена гальмуванням присутніми в їх складі поліфенолами катехол-о-метилтрансферази [Барабой В.А., 1976; Дардымов И.В., 1976; Лупандин А.В., 1989; Алексеев О.І., 1996]. Аналогічні ефекти відомі і для Нафтусі. Зокрема, вона чинить позитивні іно-і хронотропні ефекти на ізольоване серце жаби, викликає вазоконстрикцію на серцево-судинному препараті жаби, значний мідріаз на ізольованому оці жаби, знижує тонуус гладеньких м'язів відрізка тонкої кишки щеняти [Куркудым Ф.Е., Шевела Е.М., 1964; Загороднюк В.], посилює скорочення гладеньких м'язів ізольованої ворітної вени щура [Есипенко Б.Е., Нацык В.И., 1977], гальмує всмоктування глюкози в ізольованому шлуночку собаки [Куркудым Ф.Е., Шевела Е.М., 1964], всмоктування води і активність АТФаз епітелію в ізольованому жовчовому міхурі жаби [Яременко М.С. и др., 1975] та тонкому кишківнику щура [Яременко М.С., Харламова О.Н., 1984], стимулює вільне і спряжене з фосфорилуванням окиснення в мітохондріях ізольованих гепатоцитів [Жалило Л.И., 1975]. Аналогічні ефекти, як відомо, чинять і катехоламіни. Так як в складі Нафтусі присутній органічний азот в кількості до 1 мг/л, більша частина якого (64%) входить до складу амінів, а в складі амінів ідентифіковані феноли [Ясевич А.П., 1982], це дало підставу для припущення, що субстратом адреноміметичних ефектів Нафтусі, мабуть, є речовини типу фенілалкіламінів (пірокатехінів), до яких належать і катехоламіни. Проте Загороднюк В.П. [1989], не зумівши відвернути симпатоміметичні ефекти ні α -, ні β -адреноблокаторами, відкинув цю гіпотезу, зарозом пояснюючи їх дією карбонових кислот.

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

Перченко В.П. та ін. [1999] вперше показали, що одноразове вживання 200 мл Нафтусі чинить відчутний вплив на адренергічно-холінергічну регуляцію серця у людей. При цьому у 49% осіб виникали

різні варіанти симпатотонічних реакцій, у 24% — ваготонічних реакцій, а у решти 27% величина індексу напруження вегетативної регуляції закономірно не змінювалася.

Аналогічне розмаїття вегетативних реакцій було отримано в результаті курсу бальнеотерапії у дітей [Величко Л.М., 1998]. При I варіанті початковий вегетативний гомеостаз характеризувався як ваготонія. В 73% випадків стандартна бальнеотерапія спричиняла підвищення симпатичного тону на 31%, до нижньої межі нормотонії, і зниження тону вагуса на 12% при відсутності суттєвих змін зі сторони гуморального каналу регуляції. В підсумку показник вегетативного балансу (ПВБ) зріс на 49%, а індекс напруження (ІН) - на 45%, так що вегетативний гомеостаз змістився в бік ослаблення ваготонії. У решти 27% дітей з початковою ваготонією за аналогічних умов симпатичний тонус зріс на 121%, а вагусний - знизився на 75%, що дало підвищення ПВБ в 8,5 р, а ІН - в 8,9 р, так що ваготонія трансформувалася у симпатотонію. При III варіанті напочатку мала місце нормотонія, а наприкінці курсу тонус вагуса знизився на 18,5%, що при тенденції до підвищення симпатичного тону дало ріст ПВБ на 29%, ІН - на 19%, але в межах нормотонії. Нарешті, в кількох випадках початкової симпатотонії стандартна бальнеотерапія ще більше її посилювала за рахунок дальшого підвищення симпатичного тону на 40%, правда, при ослабленні на 23% гуморальних стимулюючих впливів. В результаті ІН зростав лише на 14%. В цілому, як бачимо, стандартна бальнеотерапія, основу якої складає пиття Нафтусі, спричиняла симпатотропну дію.

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

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

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

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

резистентність організму.

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

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

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

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

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

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

вивільнення з ентэральных ендокриноцитів ряду тропінів і ліберинів (АКТГ, ТТГ тощо), розвивається загальна адаптаційна реакція (неспецифічна реакція IV порядку). В результаті оптимізується (нормалізується) функція головних адаптивних залоз (наднирників, гонад, щитовидної), гормони котрих, своєю чергою, чинять регуляторний вплив на основні системи організму (імунну, травну, сечовидільну, кровотворну тощо) і підвищують його загальну опірність, в тому числі стресостійкість.

РОЗДІЛ 2

ВЕГЕТОТРОПНІ ЕФЕКТИ КУРСОВОГО ВЖИВАННЯ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ У ЩУРІВ-САМОК ТА ЇХ ЕНДОКРИННИЙ І ІМУННИЙ СУПРОВІД

Експеримент поставлено на 60 щурах-самках масою 230-300 г. 10 з-поміж них залишались інтактними, а інші напоювались через зонд біоактивною водою Нафтуса (свердловина 21-Н Трускавецького родовища) в дозі 1,5% маси тіла одноразово впродовж тижня. Через добу після останнього напоювання дослідних та інтактних тварин піддавали легкому ефірному наркозу, вводили під шкіру дистальних відділів лапок голчаті електроди і впродовж 15 с реєстрували ЕКГ у II стандартному відведенні з метою оцінки стану вегетативної регуляції методом варіаційної кардіоінтервалометрії [Баевский Р.М. и др., 1984]. Далі тварин сакрифікували шляхом декапітації з метою забору крові, наднирників, тимуса і селезінки. В плазмі крові визначали концентрацію тироксину, трийодтироніну і кортикостерону (методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням аналізатора „Тесан”, Oesterreich і набору реактивів ЗАО “Алкор Био”, СПб., РФ [2000]). В цільній крові визначали загальний вміст лейкоцитів, відносний вміст елементів лейкоцитограми та імуноцитограми лімфоцитів, параметри фагоцитарної функції нейтрофілів і моноцитів уніфікованими методами [Шубик В.М., 1987; Лаповець Л.С., Луцик Б.Д., 2002]. Тимус і селезінку зважували і робили з них мазки-відбитки для підрахунку тимо- і спленоцитограми, як це описано в попередніх дослідженнях Трускавецької наукової школи бальнеології [Костюк П.Г. та ін., 2006; Попович І.Л., 2011]. Аналогічні процедури проводили і з наднирниками для вимірювання товщини гломерулярної, фасцикулярної і ретикулярної зон їх кори.

2.1. Варіанти вегетотропних ефектів

Загальноприйнято, що варіабільність ритму серця (коливання тривалостей кардіоінтервалів) відображує як активність різних ланок вегетативної нервової системи, так і вплив на систему кровообігу численних регуляторних механізмів (нервових, гормональних, гуморальних), а також ступінь напруження регуляторних систем, зумовлену активацією симпато-адреналової і гіпофізарно-адреналової систем у відповідь на будь-який стресорний вплив [Баевский Р.М. и др., 2000]. В руслі нашого дослідження вельми важливе положення, що активність симпатичної і вагальної ланок вегетативної нервової системи, оцінена за варіабільністю ритму серця, водночас стосується регуляції й інших іннервованих нею систем, зокрема імунної [Thayer J.F., Sternberg E.M., 2010], не кажучи вже за ендокринну, травну, бронхо-легеневу тощо системи, адже як симпатичні, так і вагальні волокна, які взаємодіють з адренергічними і холінергічними рецепторами імунних, ендокринних, секреторних і гладком'язевих клітин, беруть початок від спільних нервових центрів.

Ще на ранніх етапах розвитку методу варіаційної кардіоінтервалометрії було доказано, що такий її параметр як мода (Мо, величина найчастішого кардіоінтервалу) відображує стан гуморального каналу центральної регуляції синусового вузла, представленого циркулюючими катехоламінами, тироїдними гормонами, глюкагоном тощо; амплітуда моди (АМо, відсоток кардіоінтервалів, які відповідають значенню моди) відображує регуляторний вплив симпатичного відділу вегетативної нервової системи (симпатичний тонус), натомість вагальний тонус характеризується варіаційним розмахом (ΔX) – різницею між крайніми значеннями кардіоінтервалів [Баевский Р.М. и др., 1984]. Всі три параметри об'єднані Баєвським Р.М. у так званий індекс напруження (стрес-індекс), який відображує загальний стан вегетативної регуляції (ейтонію, ваготонію чи симпатотонію).

Отож про інтегральний стан вегетативної регуляції ми судили за індексом напруження Баєвського Р.М. [1984], дещо модифікованим Поповичем І.Л. [2008] шляхом отримання з нього кубічного кореня, тобто середнього геометричного, що математично більш коректно.

Ретроспективно з дослідних тварин було сформовано три групи на основі співвідношення індивідуальних індексів напруження з середнім інтактної групи. За відсутність вегетотропного ефекту вважали знаходження індексу напруження в інтервалі $\pm 0,5\sigma$. В цьому інтервалі ($-0,46\sigma \div +0,50\sigma$) виявились 15 тварин (табл. 2.1). У 22 щурів індекс напруження знаходився в інтервалі $-1,31\sigma \div -0,52\sigma$, що кваліфіковано нами як ваготонічний ефект, а у 13 особин констатовано симпатотонічний ефект ($+0,52\sigma \div +2,04\sigma$).

Таблиця 2.1. Варіанти вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса у шурів-самок

Група та вегетотропний ефект	Параметр	Індекс напруження (АМо/2*ΔХ*Мо) ^{1/3}	Симпатичний тонус (АМо), %	Вагальний тонус (ΔХ), мс	Гуморальний канал (Мо), мс
Інтактна n=10	X±m	0,246±0,042	63,1±7,5	44±14	115,5±6,9
	I _D ±m	1	1	1	1
	d	0	0	0	0
Ваготонічний n=22	X±m	0,124±0,007*	39,5±2,8*	89±9*	133,5±2,4*
	I _D ±m	0,51±0,03*	0,63±0,05*	2,03±0,20*	1,16±0,02*
	d±m	-0,91±0,05*	-1,00±0,12*	+1,00±0,19*	+0,82±0,11*
Нейтральний n=15	X±m	0,248±0,011 ^v	67,2±2,0 ^v	22±2 ^v	112,7±2,0 ^v
	I _D ±m	1,01±0,04 ^v	1,06±0,03 ^v	0,50±0,05* ^v	0,98±0,02 ^v
	d±m	+0,02±0,08 ^v	+0,17±0,09 ^v	-0,49±0,05* ^v	-0,13±0,09 ^v
Симпатотонічний n=13	X±m	0,385±0,016* ^{vn}	88,2±2,0* ^{vn}	9±1* ^{vn}	90,7±2,6* ^{vn}
	I _D ±m	1,57±0,07* ^{vn}	1,40±0,03* ^{vn}	0,21±0,02* ^{vn}	0,79±0,02* ^{vn}
	d±m	+1,05±0,12* ^{vn}	+1,06±0,08* ^{vn}	-0,77±0,01* ^{vn}	-1,13±0,12* ^{vn}

Примітки:

1. X±m – середня величина та її похибка.
2. I_D±m – середнє відношення індивідуальних величин до середньої величини інтактної групи та його похибка.
3. d±m – середнє індивідуальних сигмальних відхилень від середньої величини інтактної групи та його похибка.
4. Параметри, значуще відмінні від таких інтактної групи, позначені *.
5. Значущі відмінності стосовно групи ваготонічного ефекту позначені ^v.
6. Значущі відмінності стосовно групи нейтрального ефекту позначені ⁿ.

Отже, біоактивна вода Нафтуса чинить у 44% шурів-самок ваготонічний, а у 26% - симпатотонічний ефект, не впливаючи суттєво на вегетативний статус у 30% особин. Якщо ж із останньої групи 7 випадків індексу напруження в інтервалі $-0,46\sigma \div -0,05\sigma$ перенести у першу групу, а 8 тварин з інтервалу $+0,01\sigma \div +0,50\sigma$ – у третю групу, то частість ваготонічного ефекту складе 58%, а симпатотонічного – 42%, тобто різниця частостей практично зберігається ($44\% - 26\% = 18\%$; $58\% - 42\% = 16\%$). Такий перерахунок зроблено з метою співставлення наших даних з отриманими Козьявкіною О.В. і Бариляк Л.Г. [2008]. Як бачимо, більша частість ваготонічного ефекту Нафтусі порівняно з такою симпатотонічного підтверджується, проте різниця між частостями вегетотропних ефектів в нашому дослідженні значно менш відчутна (16% проти 46%).

Відзначимо, що ваготонічний ефект досягається за рахунок як значного підвищення вагального тонузу і ваготонічного зсуву гуморального каналу, так і значного зниження симпатичного тонузу. Натомість симпатотонічний ефект асоціюється із значним підвищенням симпатичного тонузу, симпатотонічним зсувом гуморального каналу і значним зниженням вагального тонузу. За нейтрального вегетотропного ефекту помірне зменшення ΔХ компенсується незначним збільшенням АМо і зменшенням Мо. При цьому зміни параметрів вегетативної регуляції мають реципрокний характер, про що свідчить значна інверсна кореляція між ΔХ і АМо ($r = -0,72$) та між Мо і АМо ($r = -0,82$), а також пряма кореляція між ΔХ і Мо ($r = 0,84$).

Такі кореляційні зв'язки є відображенням давно відомих фактів, що посилення симпатичних ефекторних впливів на β₁-адренорецептори постсинаптичних мембран супроводжується реципрокним ослабленням вагальних впливів на постсинаптичні мембрани через β₂- і, можливо, α₂-адренорецептори пресинаптичних мембран парасимпатичних терміналей, що зменшує вивільнення ними ацетилхоліну. І навпаки, посилення вагальних ефекторних впливів на постсинаптичні М-холінорецептори асоційоване із реципрокним ослабленням симпатичних впливів через М-холінорецептори пресинаптичних мембран адренергічних нервових закінчень шляхом гальмування вивільнення ними норадреналіну [Ткаченко Б.И. і др., 1998].

2.2. Ендокринний супровід вегетотропних ефектів

При аналізі супутніх змін морфо-функціональних параметрів кори наднирників (табл. 3.2) передовсім привертає до себе увагу значне зниження рівня в плазмі кортикостерону, асоційоване із збільшенням товщини продукуючої його фасцикулярної зони у щурів, підлеглих симпатотонічному ефекту Нафтусі. Протилежні зміни цих морфо-функціональних параметрів, але лише у вигляді тенденції, мають місце і за ваготонічного ефекту Нафтусі.

Таблиця 2.2. Супутні зміни морфо-функціональних параметрів кори наднирників за різних вегетотропних ефектів води Нафтуся

Група та вегетотропний ефект	Параметр	Кортикостеронемія, нМ/л	Гломерулярна зона КН, мкм	Фасцикулярна зона КН, мкм	Ретикулярна зона КН, мкм	Маса наднирників, мг
Інтактна n=10	X±m	849±159	195±9	378±20	41,8±0,2	70±3
	I _D ±m	1	1	1	1	1
	d±m	0	0	0	0	0
Ваготонічний n=22	X±m	741±80	176±9	394±19	41,8±1,7	74±3
	I _D ±m	0,87±0,09	0,90±0,04*	1,04±0,05	1,00±0,04	1,05±0,04
	d±m	-0,21±0,16	-0,65±0,31*	+0,26±0,32	0,00±0,19	+0,41±0,31
Нейтральний n=15	X±m	651±63	189±7	379±10	46,8±3,4	69±4
	I _D ±m	0,77±0,07*	0,97±0,03	1,00±0,03	1,12±0,08	0,98±0,05
	d±m	-0,40±0,13*	-0,20±0,23	+0,03±0,17	+0,57±0,39	-0,14±0,43
Симпатотонічний n=13	X±m	503±16* vn	203±11	481±17*vn	43,1±3,8	67±3
	I _D ±m	0,59±0,02*vn	1,04±0,06v	1,27±0,05* vn	1,03±0,09	0,96±0,04
	d±m	-0,69±0,03*vn	+0,28±0,37 v	+1,70±0,28* vn	+0,15±0,43	-0,30±0,34

Попри відсутність реципрокності за нейтрального ефекту, в цілому для 60 тварин виявлено значну інверсну кореляцію між кортикостеронемією і товщиною фасцикулярної зони адреналової кори ($r=-0,64$). Звідси складається враження, що під впливом Нафтусі гальмується вивільнення глюкокортикоїдного гормону із клітин цієї зони, значно виражене за її симпатотонічного ефекту, помірно – за нейтрального і лише у вигляді тенденції – за ваготонічного ефекту. Натомість товщина гломерулярної зони за ваготонічного ефекту зменшується суттєво, за нейтрального – лише у вигляді тенденції, а за симпатотонічного ефекту проявляє тенденцію до збільшення. Тому за аналогією можна припустити, що ваготонічний ефект Нафтусі супроводжується збільшенням вивільнення в кров альдостерону, яке редукується за її нейтрального вегетотропного ефекту і реверсується у гальмування – за симпатотонічного ефекту. Товщина ретикулярної зони адреналової кори закономірно не змінюється, як і маса наднирників, все ж можна відзначити протилежні тенденції за альтернативних вегетотропних ефектів Нафтусі.

Скринінг кореляційних зв'язків між параметрами вегетативної регуляції, з одного боку, та морфо-функціональними параметрами кори наднирників – з іншого боку, виявив значущі коефіцієнти кореляції (критична величина $|r|$ для вибірки із 60 тварин – 0,25) АМо з товщиною гломерулярної ($r=0,40$) і фасцикулярної ($r=0,37$) зон, Мо – з ними ж, але протилежного характеру ($r=-0,25$ і $-0,33$ відповідно). Заслужують уваги пограничні зв'язки ΔX з гломерулярною зоною ($r=-0,23$) і АМо – з кортикостероном ($r=-0,22$). Маса наднирників слабо пов'язана лише з АМо ($r=-0,18$), як і товщина ретикулярної зони ($r=0,14$).

Стосовно тироїдних гормонів (табл. 2.3) значущі зміни виявлено лише за нейтрального вегетотропного ефекту Нафтусі, при цьому рівень прогормону тироксину зростає, а істинного тироїдного гормону трийодтироніну – знижується (між їх рівнями існує значний інверсний зв'язок: $r=-0,68$). Звідси випливає припущення, що Нафтуся активує вивільнення T_4 , але гальмує його трансформацію у T_3 , проте лише за умов стабільного вегетативного статусу. З параметрами вегетативної регуляції тироїдні гормони значуще не корелюють, можна відзначити лише зв'язок між T_4 і Мо ($r=0,20$).

Таблиця 2.3. Супутні зміни функціональних параметрів щитовидної залози за різних вегетотропних ефектів води Нафтуся

Група та вегетотропний ефект	Параметр	T ₄ , нМ/л	T ₃ , нМ/л	ТТГ, мМО/л
Інтактна n=10	X±m	55,0±5,5	2,33±0,18	0,26±0,10
	I _D ±m	1	1	1
	d±m	0	0	0
Ваготонічний n=22	X±m	59,9±2,5	2,31±0,08	0,24±0,06
	I _D ±m	1,09±0,05	0,99±0,04	0,94±0,24
	d±m	+0,28±0,15	-0,04±0,15	-0,05±0,18
Нейтральний n=15	X±m	66,2±3,6	2,13±0,10	0,24±0,04
	I _D ±m	1,20±0,07*	0,92±0,04	0,91±0,17
	d±m	+0,64±0,21*	-0,35±0,19	-0,07±0,14
Симпатотонічний n=13	X±m	54,2±3,0 ⁿ	2,22±0,08	0,25±0,07
	I _D ±m	0,98±0,05 ⁿ	0,95±0,03	0,95±0,25
	d±m	-0,04±0,17 ⁿ	-0,19±0,14	-0,04±0,20

Процедура канонічного кореляційного аналізу виявила значний зв'язок між вегетативним і ендокринним статусами : $R=0,60$; $R^2=0,36$; $\chi^2_{(18)}=37,9$; $p=0,04$ (рис. 2.1).

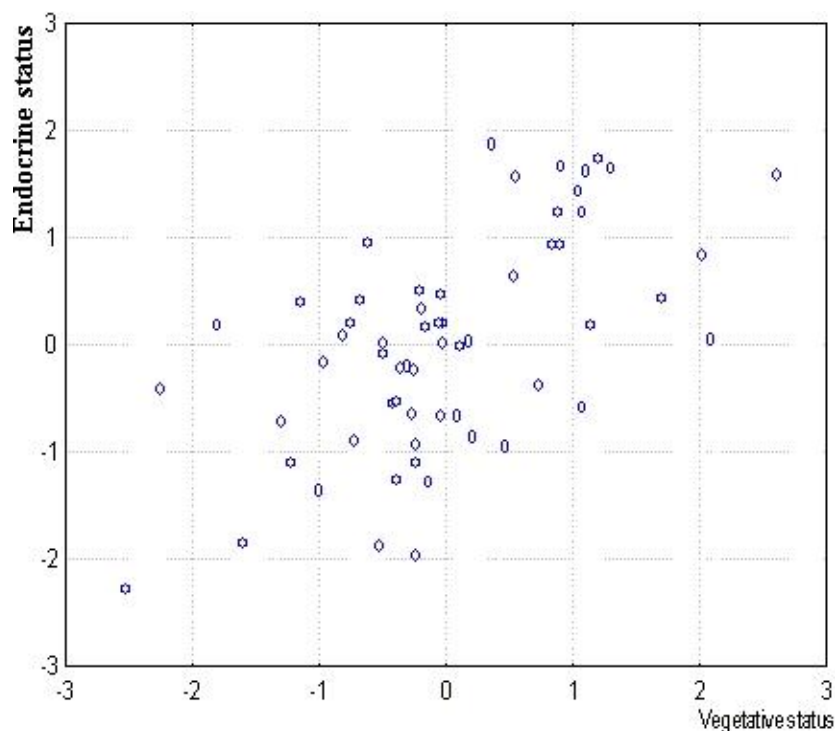


Рис. 2.1. Канонічний зв'язок між показниками вегетативного і ендокринного статусів

2.3. Імунний супровід вегетотропних ефектів

Аналіз супутніх змін параметрів імунного статусу доречно розпочати з центрального органу імунітету – тимусу. За середніми величинами виявлено (табл. 2.4), що паттерну вегетотропної динаміки відповідає більш-менш лише паттерн відносного вмісту в тимусі епітеліоцитів: тенденція до зниження за ваготонічного ефекту, відсутність змін – за нейтрального і тенденція до підвищення - за симпатотонічного ефекту Нафтусі. Скринінг виявив значущі зв'язки симпатичного тону з відносним вмістом в тимусі не лише епітеліоцитів ($r=0,27$), а і лімфоцитів ($r=-0,31$), а також з ентропією тимоцитограми ($r=0,29$) і пограничний зв'язок з масою тимуса ($r=0,23$). Гуморальний канал регуляції корелює з цими параметрами протилежним чином: $r=-0,29$; $0,27$ і $-0,25$ відповідно, а вагальний тонус – лише з Т-лімфоцитозом ($r=0,25$) і погранично – з ентропією ($r=-0,23$).

Таблиця 2.4. Супутні зміни морфо-функціональних параметрів тимуса за різних вегетотропних ефектів води Нафтуса

Група та вегетотропний ефект	Параметр	Маса тимуса, мг	Лімфоцити, %	Лімфобласти, %	Епітеліоцити, %	Ретикулоцити, %	Плазмацити, %
Інтактна n=10	X±m	80±6	69,4±0,7	7,5±0,3	9,4±0,5	4,9±0,4	1,9±0,2
	I _D ±m	1	1	1	1	1	1
	d±m	0	0	0	0	0	0
Ваготонічний n=22	X±m	72±4	69,8±0,7	7,2±0,2	9,0±0,6	4,5±0,2	1,9±0,2
	I _D ±m	0,90±0,05	1,01±0,01	0,96±0,03	0,96±0,06	0,92±0,05	0,98±0,09
	d±m	-0,38±0,20	+0,17±0,29	-0,38±0,29	-0,24±0,34	-0,29±0,17	-0,05±0,24
Нейтральний n=15	X±m	68±3	68,8±0,6	7,1±0,2	9,2±0,5	5,0±0,4	2,1±0,2
	I _D ±m	0,85±0,04*	0,99±0,01	0,95±0,03	0,98±0,05	1,02±0,08	1,09±0,13
	d±m	-0,60±0,16*	-0,28±0,28	-0,43±0,28	-0,12±0,30	+0,07±0,28	+0,23±0,34
Симпатотонічний n=13	X±m	82±5 ⁿ	68,7±0,5	6,8±0,3	9,8±0,4	4,8±0,2	2,1±0,2
	I _D ±m	1,03±0,07 ⁿ	0,99±0,01	0,91±0,04*	1,05±0,05	0,99±0,05	1,10±0,12
	d±m	+0,12±0,27 ⁿ	-0,32±0,23	-0,79±0,31*	+0,26±0,28	-0,05±0,17	+0,25±0,30

Продовження таблиці 2.4.

Група та вегетотропний ефект	Параметр	Макрофаги, %	Ендотеліоцити, %	Тільця Гассаля, %	Ентропія тимоцитограми
Інтактна n=10	X±m	2,6±0,4	2,7±0,3	1,6±0,1	0,448±0,009
	I _D	1	1	1	1
	d	0	0	0	0
Ваготонічний n=22	X±m	3,0±0,3	2,7±0,2	2,0±0,1*	0,446±0,007
	I _D ±m	1,15±0,10	0,99±0,07	1,24±0,06*	0,996±0,016
	d±m	+0,34±0,22	-0,02±0,20	+0,82±0,22*	-0,06±0,25
Нейтральний n=15	X±m	3,5±0,3	2,3±0,2	2,0±0,1*	0,458±0,007
	I _D ±m	1,36±0,10*	0,84±0,08*	1,27±0,06*	1,022±0,015
	d±m	+0,80±0,22*	-0,46±0,22*	+0,94±0,23*	+0,35±0,23
Симпатотонічний n=13	X±m	2,8±0,2	3,0±0,3	2,0±0,1*	0,459±0,006
	I _D ±m	1,06±0,09 ⁿ	1,11±0,11 ⁿ	1,25±0,06*	1,025±0,013
	d±m	+0,13±0,20 ⁿ	+0,32±0,32 ⁿ	+0,87±0,22*	+0,39±0,20

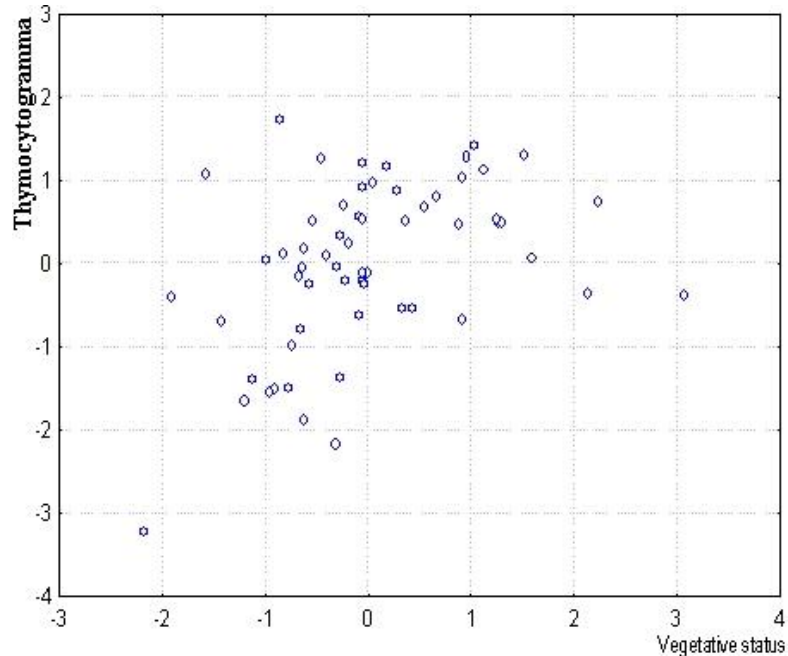


Рис. 2.2. Канонічний зв'язок між показниками вегетативного статусу і тимоцитограми

Канонічний кореляційний аналіз засвідчує лише помірний зв'язок між вегетативним статусом і морфо-функціональним станом тимуса: $R=0,44$; $R^2=0,19$; $\chi^2_{(12)}=17,7$; $p=0,12$ (рис. 2.2).

Складається враження, що тимотропні ефекти Нафтусі, виявлені в одній чи кількох групах тварин: зменшення маси тимуса, відносного вмісту в ньому лімфобластів і ендотеліоцитів та підвищення вмісту макрофагів і тілець Гассала – зовсім не пов'язані з її вегетотропними ефектами, а спричинені іншими чинниками.

Серед супутніх змін морфо-функціональних параметрів селезінки (табл. 2.5) передовсім звертає на себе увагу паттерн відносного вмісту в ній макрофагів: суттєве зниження за ваготонічного ефекту, відсутність змін за нейтрального і суттєве підвищення – за симпатотонічного ефекту Нафтусі. Про підлеглисть вмісту макрофагів селезінки вегетативним впливам свідчить його значний прямий зв'язок із симпатичним корелятом АМо ($r=0,68$) та інверсний – з вагальними корелятами: ΔX ($r=-0,41$) і Мо ($r=-0,64$). Сумісні симпатичні і гуморальні впливи детермінують рівень макрофагів спленоцитограми на 49% (рис.2.3):

$$\text{MacS}=8,53+0,038*\text{АМо}-0,022*\text{Мо}; R=0,70; R^2=0,49; F_{(2,6)}=27,8; p<10^{-5}; m=\pm 1,3$$

Таблиця 2.5. Супутні зміни морфо-функціональних параметрів селезінки за різних вегетотропних ефектів води Нафтуся

Група і вегетотропний ефект	Параметр	Маса селезінки, мг	Лімфоцити, %	Лімфобласти, %	Ретикулоцити, %	Плазмацити, %	Фібробласти, %
Інтактна n=10	X±m	820±81	48,6±0,9	3,9±0,4	14,3±0,5	2,4±0,5	7,9±0,6
	I _D ±m	1	1	1	1	1	1
	d±m	0	0	0	0	0	0
Ваготонічний n=22	X±m	738±26	48,6±0,4	4,3±0,3	15,0±0,4	2,0±0,3	8,0±0,4
	I _D ±m	0,90±0,03*	1,00±0,01	1,11±0,07	1,05±0,03	0,83±0,13	1,02±0,05
	d±m	-0,32±0,10*	0,00±0,16	+0,33±0,21	+0,41±0,25	-0,24±0,19	+0,07±0,18
Нейтральний n=15	X±m	766±50	48,3±0,7	4,3±0,3	15,3±0,5	1,9±0,3	8,1±0,4
	I _D ±m	0,93±0,06	0,99±0,01	1,11±0,10	1,07±0,03*	0,81±0,12	1,02±0,05
	d±m	-0,21±0,19	-0,10±0,24	+0,34±0,30	+0,57±0,27*	-0,28±0,17	+0,08±0,22
Симпатотонічний n=13	X±m	771±31	47,1±0,8	3,4±0,3 ^{vn}	15,1±0,4	1,6±0,2	7,8±0,5
	I _D ±m	0,94±0,04	0,97±0,01*	0,87±0,07 ^{vn}	1,05±0,03	0,67±0,08*	0,99±0,06
	d±m	-0,19±0,12	-0,56±0,28*	-0,40±0,20 ^{vn}	+0,46±0,23	-0,48±0,11*	-0,03±0,24

Продовження таблиці 2.5.

Група та вегетотропний ефект	Параметр	Макрофаги, %	Нейтрофіли, %	Еозинофіли, %	Ентропія спленоцитограми
Інтактна n=10	X±m	8,3±0,6	13,3±0,5	1,3±0,4	0,610±0,008
	I _D ±m	1	1	1	1
	d±m	0	0	0	0
Ваготонічний n=22	X±m	7,3±0,3	13,3±0,4	1,5±0,1	0,611±0,004
	I _D ±m	0,88±0,04*	1,00±0,03	1,12±0,10	1,003±0,006
	d±m	-0,51±0,15*	+0,01±0,25	+0,13±0,11	+0,06±0,15
Нейтральний n=15	X±m	8,3±0,3 ^v	12,3±0,5	1,5±0,2	0,613±0,004
	I _D ±m	1,00±0,03 ^v	0,92±0,04*	1,13±0,18	1,006±0,007
	d±m	+0,02±0,14 ^v	-0,69±0,33*	+0,14±0,20	+0,15±0,17
Симпатотонічний n=13	X±m	10,2±0,4* ^{vn}	13,1±0,6	1,7±0,2	0,618±0,006
	I _D ±m	1,23±0,05* ^{vn}	0,98±0,04	1,30±0,18	1,014±0,010
	d±m	+0,97±0,19* ^{vn}	-0,15±0,39	+0,34±0,20	+0,34±0,24

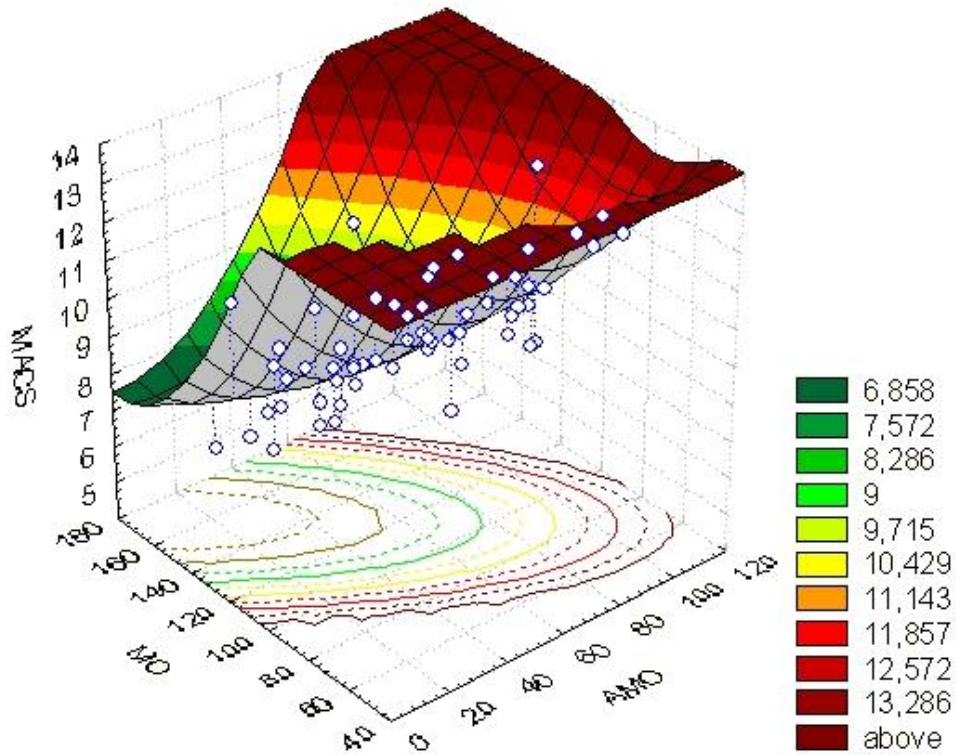


Рис. 2.3. Залежність вмісту в селезінці макрофагів від сумісного впливу симпатичного тонусу і гуморального каналу вегетативної регуляції

Якщо ж врахувати всі три параметри вегетативної регуляції, то міра детермінації ними макрофагоцитозу селезінки досягне 56%:

$$\text{MacS} = 11,12 + 0,042 \cdot \text{A-MO} - 0,053 \cdot \text{Mo} + 0,018 \cdot \Delta X;$$

$$\mathbf{R = 0,75; R^2 = 0,56; F_{(3,6)} = 23,5; p < 10^{-5}; m = \pm 1,2.}$$

Протилежним чином і лише помірно пов'язаний з параметрами вегетативної регуляції вміст в селезінці лімфоцитів- відповідні коефіцієнти кореляції складають: -0,27 (A-MO); 0,24 (ΔX) і 0,30 (Mo). Виявлено також погранично значущу інверсну кореляцію симпатичного тонусу з лімфоцитозом і плазмоцитозом селезінки ($r = -0,25$ в обидвох випадках), а також варту уваги – з ретикулоцитозом ($r = 0,20$). У підсумку канонічна кореляція між вегетативним статусом і морфо-функціональним станом селезінки виявляється вельми сильною: $R = 0,75; R^2 = 0,56; \chi^2_{(15)} = 51,5; p < 10^{-5}$ (рис. 2.4).

Перейшовши до аналізу лейкоцитограми периферійної крові, відзначимо, що виявлена значна пряма кореляція між еозинофілією та вагальними параметрами: Mo ($r = 0,51$) і ΔX ($r = 0,48$). Позаяк останні тісно взаємозв'язані, їх сумісний вплив на рівень еозинофілів практично не відрізняється від впливів кожного окремого фактора (рис. 2. 5):

$$\mathbf{E\% = -0,679 + 0,035 \cdot \text{Mo} + 0,07 \cdot \Delta X; R = 0,51; R^2 = 0,26; F_{(2,6)} = 10,1; p < 10^{-5}; m = \pm 1,7.}$$

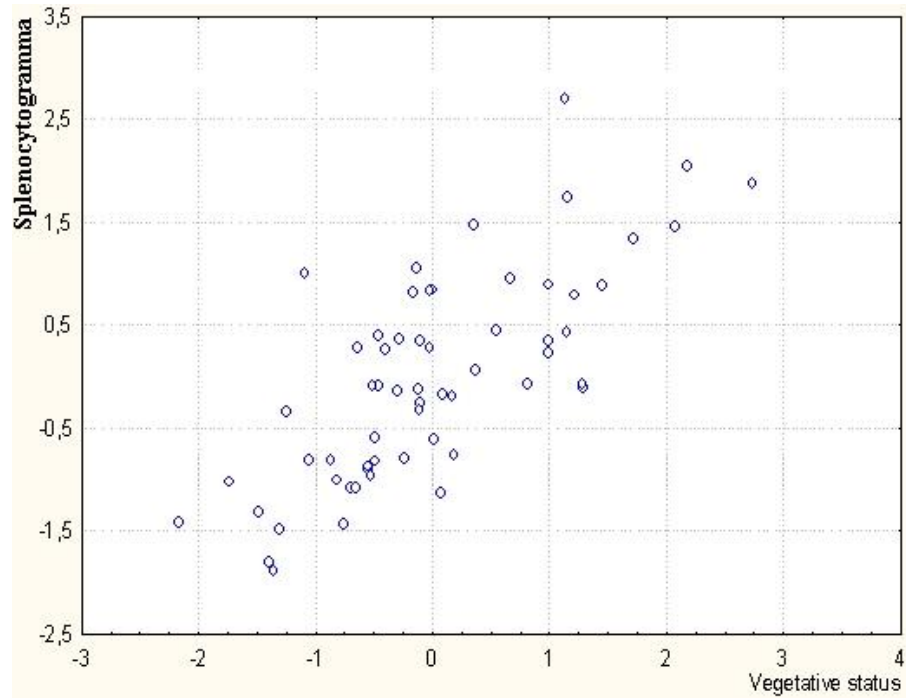


Рис. 2.4. Канонічний зв'язок між показниками вегетативного статусу і спленоцитограми

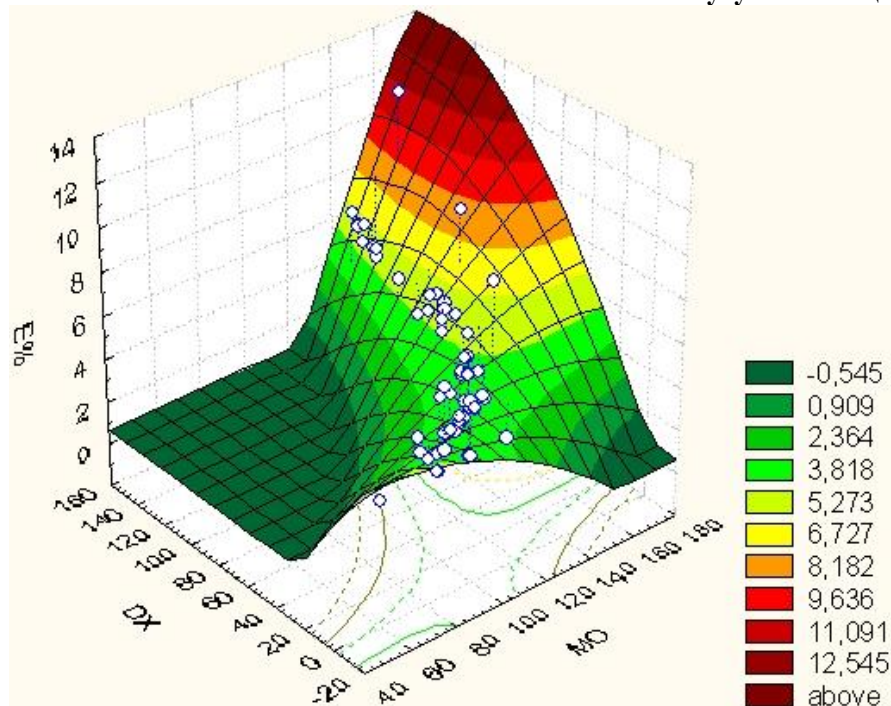


Рис. 2.5. Залежність вмісту в крові еозинофілів від сумісного впливу вагального тону і гуморального каналу вегетативної регуляції

Якщо ж проаналізувати сумісний вплив на еозинофілію вагального і симпатичного тонусів, то виявиться, що міра детермінації зростає до 43%:

$$E\% = -1,71 + 0,041 * \Delta X + 0,057 * A Mo; R = 0,66; R^2 = 0,43; F_{(2,6)} = 21,9; p < 10^{-5}; m = \pm 1,5.$$

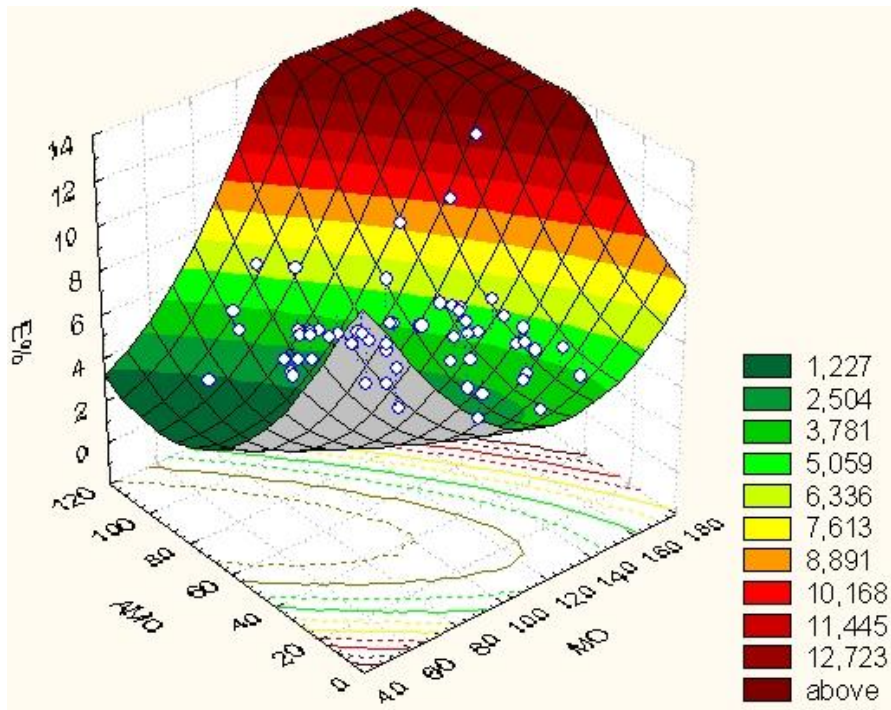


Рис. 2.6. Залежність вмісту в крові еозинофілів від сумісного впливу гуморального каналу вегетативної регуляції і симпатичного тону

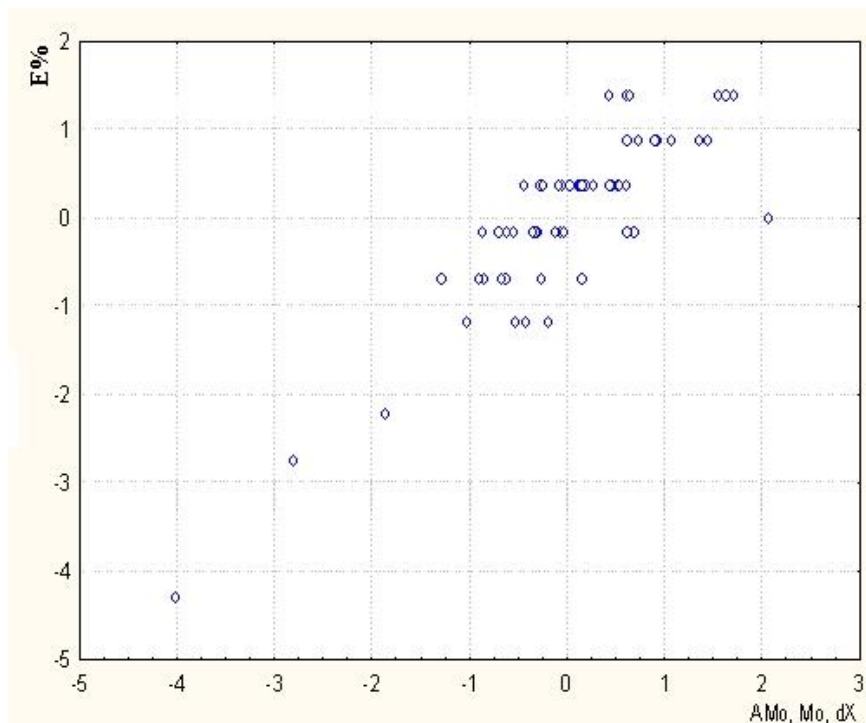


Рис. 2.7. Залежність вмісту в крові еозинофілів від сумісного впливу всіх трьох параметрів вегетативної регуляції

Ще вища міра детермінації (73%) еозинофілії сумісним впливом гуморального каналу і симпатичного тону (рис. 2.6):

$$E\% = -19,7 + 0,147 * Mo + 0,105 * AMo; R = 0,85; R^2 = 0,73; F_{(2,6)} = 76,6; p < 10^{-5}; m = \pm 1,0.$$

Включення у рівняння множинної регресії всіх трьох параметрів вегетативної регуляції суттєво не збільшує детермінації вегетативним статусом рівня в крові еозинофілів, яка сягає 75% (рис. 2.7)

$E\% = -17,9 + 0,013 \cdot \Delta X + 0,125 \cdot Mo + 0,1075 \cdot A Mo$; $R = 0,87$; $R^2 = 0,75$; $F_{(3,6)} = 57,4$; $p < 10^{-6}$; $m = \pm 1,0$.
 $E\% = 0,346 \cdot \Delta X + 1,486 \cdot Mo + 1,447 \cdot A Mo$; $R = 0,87$; $R^2 = 0,75$; $\chi^2_{(3)} = 79,4$; $p < 10^{-6}$;

Факторна структура канонічного радикалу формується модою ($r = 0,58$) і вагальним тонусом ($r = 0,55$), але не симпатичним ($r = -0,03$).

Описана ситуація пояснюється тим, що попри практично нульовий коефіцієнт кореляції АМо з еозинофілією, парціальна кореляція, тобто зв'язок між цими параметрами за умов усунення впливу Мо і ΔX , виявляється вельми сильною ($r = 0,82$). Для Мо коефіцієнт парціальної кореляції складає 0,75, а для ΔX лише 0,31.

Попри відзначені зв'язки, розбіжності між групами за еозинофілією не настільки чіткі, як слід було очікувати (табл. 2.6). Все ж мають місце протилежні відхилення від норми за альтернативних вегетотропних ефектів Нафтусі. Обернений паттерн спостерігається для загального вмісту лейкоцитів, що зумовлено слабким інверсним зв'язком лейкоцитозу з Мо ($r = -0,28$). Заслужовує уваги погранична кореляція між ΔX і базофілією ($r = 0,24$).

Таблиця 2.6. Супутні зміни морфо-функціональних параметрів лейкоцитограми периферійної крові за різних вегетотропних ефектів води Нафтуса

Група та вегетотропний ефект	Параметр	Лейкоцити, Г/л	Лімфоцити, %	Моноцити, %	Еозинофіли, %	Базофіли, %
Інтактна n=10	X±m	12,79±1,78	57,7±2,2	5,9±0,8	3,9±0,7	0,20±0,13
	I _D ±m	1	1	1	1	1
	d±m	0	0	0	0	0
Ваготонічний n=22	X±m	10,54±0,55	61,0±1,8	4,7±0,5	4,2±0,4	0,43±0,11
	I _D ±m	0,82±0,04*	1,06±0,03	0,79±0,09*	1,09±0,11	2,14±0,54*
	d±m	-0,40±0,10*	+0,47±0,25	-0,47±0,19*	+0,14±0,19	+0,54±0,26*
Нейтральний n=15	X±m	10,81±0,98	61,7±1,6	4,1±0,6	3,5±0,4	0,13±0,09
	I _D ±m	0,85±0,08	1,07±0,03*	0,69±0,10*	0,89±0,12	0,67±0,45
	d±m	-0,35±0,18	+0,56±0,23*	-0,69±0,22*	-0,18±0,19	-0,16±0,21
Симпатотонічний n=13	X±m	13,55±1,18	61,4±1,7	4,6±0,6	2,9±0,4 ^v	0,46±0,13
	I _D ±m	1,06±0,14	1,06±0,03*	0,78±0,09*	0,75±0,11 ^{*v}	2,31±0,65 ^{*n}
	d±m	+0,14±0,32	+0,52±0,24*	-0,49±0,21*	-0,41±0,18 ^{*v}	+0,62±0,30 ^{*n}

Продовження таблиці 2.6.

Група та вегетотропний ефект	Параметр	ПЯН, %	СЯН, %	Ентропія лейкоцитограми
Інтактна n=10	X±m	3,7±0,4	28,6±2,0	0,327±0,009
	I _D ±m	1	1	1
	d±m	0	0	0
Ваготонічний n=22	X±m	3,3±0,3	26,4±1,4	0,309±0,007
	I _D ±m	0,88±0,07	0,92±0,05	0,945±0,023*
	d±m	-0,35±0,19	-0,35±0,23	-0,60±0,25*
Нейтральний n=15	X±m	3,0±0,3	27,7±1,4	0,301±0,008*
	I _D ±m	0,81±0,08*	0,97±0,05	0,922±0,023*
	d±m	-0,52±0,22*	-0,15±0,23	-0,86±0,26*
Симпатотонічний n=13	X±m	3,1±0,3	27,4±2,0	0,308±0,009
	I _D ±m	0,83±0,07*	0,96±0,07	0,944±0,027*
	d±m	-0,47±0,20*	-0,20±0,32	-0,62±0,30*

З-поміж параметрів фагоцитарної функції нейтрофілів-мікрофагів і моноцитів-макрофагів периферійної крові (табл. 2.7) слабка кореляція з параметрами вегетативної регуляції виявлена лише для фагоцитарного числа нейтрофілів ($r = 0,33$ з вагальним тонусом і $r = 0,30$ з гуморальним каналом) та фагоцитарного індексу моноцитів ($r = -0,29$ з симпатичним тонусом). Це проявляється у мінімальній мірі пригнічення інтенсивності фагоцитозу **мікрофагів** за ваготонічного ефекту Нафтусі та протилежних змінах активності фагоцитозу **макрофагів** за її альтернативних вегетотропних ефектів, тоді як активність фагоцитозу мікрофагів однаковою мірою знижувалась, а індекс кілінгу мікрофагів та інтенсивність фагоцитозу макрофагів - однаковою мірою підвищувались в усіх групах тварин.

Таблиця 2.7. Супутні зміни функціональних параметрів фагоцитів периферійної крові за різних вегетотропних ефектів води Нафтуса

Група та вегетотропний ефект	Параметр	Фагоцитарний індекс нейт., %	Фагоцитарне число нейтр.	Інд. кілінгу нейтроф., %	Фагоцитарний інд. моноц., %	Фагоцитарне число моноц.
Інтактна n=10	X±m	71,9±0,9	8,8±0,5	50,1±1,6	2,7±0,2	3,9±0,4
	I _D ±m	1	1	1	1	1
	d±m	0	0	0	0	0
Ваготонічний n=22	X±m	69,9±0,8	8,0±0,2	53,4±1,5	3,1±0,2	4,7±0,4
	I _D ±m	0,97±0,01*	0,90±0,03*	1,07±0,03*	1,15±0,07*	1,22±0,10*
	d±m	-0,73±0,29*	-0,50±0,14*	+0,63±0,28*	+0,53±0,25*	+0,64±0,29*
Нейтральний n=15	X±m	68,1±1,1*	7,3±0,4*	54,5±1,8	3,0±0,2	5,2±0,6
	I _D ±m	0,95±0,02*	0,83±0,04*	1,09±0,04*	1,11±0,07	1,34±0,16*
	d±m	-1,37±0,38*	-0,87±0,21*	+0,85±0,36*	+0,40±0,26	+0,96±0,46*
Симпатотонічний n=13	X±m	68,7±0,9*	7,3±0,3*	53,1±1,6	2,5±0,2 ^v	4,5±0,3
	I _D ±m	0,96±0,01*	0,83±0,03*	1,06±0,03	0,91±0,09 ^v	1,17±0,07*
	d±m	-1,14±0,32*	-0,88±0,16*	+0,59±0,31	-0,32±0,32 ^v	+0,49±0,21*

Попри слабкі попарні кореляційні зв'язки між показниками вегетативної регуляції – з одного боку, і лейкоцитограми та фагоцитозу – з іншого боку, канонічна кореляція між цими сетами виявилась дуже сильною: $R=0,89$; $R^2=0,79$; $\chi^2_{(18)}=109$; $p<10^{-4}$ (рис. 2.8).

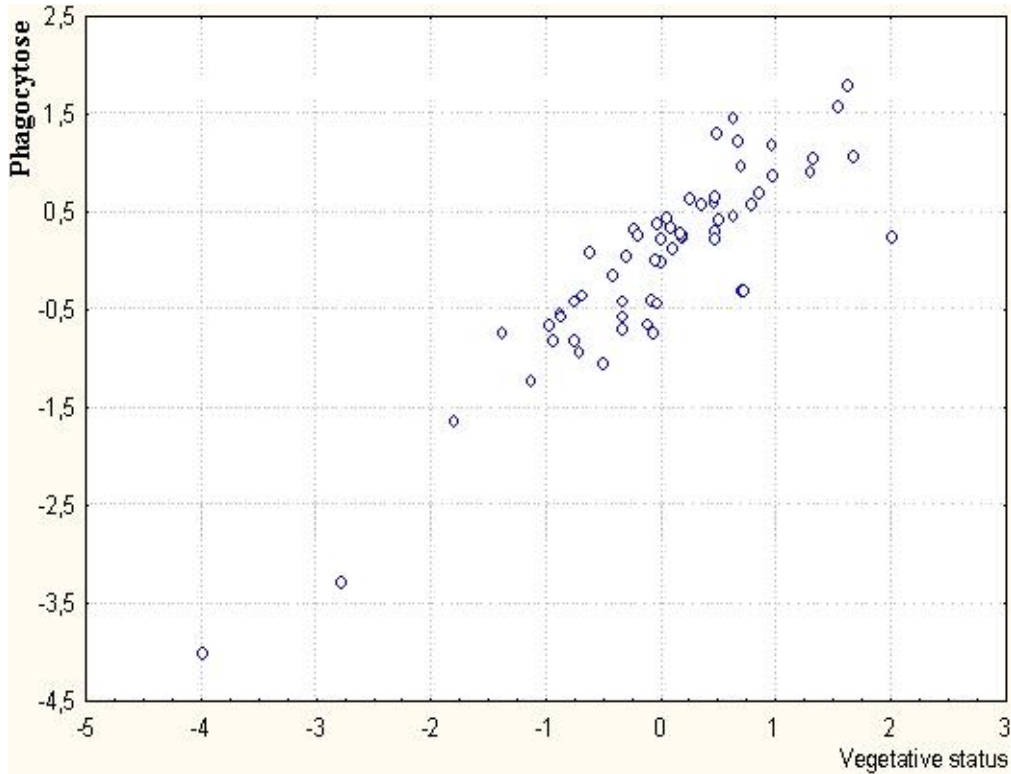


Рис. 2.8. Канонічний зв'язок між показниками вегетативного статусу і фагоцитозу та лейкоцитограми периферійної крові

Зовсім слабкими виявились попарні кореляційні зв'язки між показниками вегетативної регуляції і імуноцитограми периферійної крові. Уваги заслуговують хіба що зв'язки вагального тонусу з відносним вмістом Т-гелперів ($r=-0,21$), В-лімфоцитів ($r=-0,19$) і натуральних кілерів ($r=0,15$). Разом з тим, має місце значуща кореляція ($r=0,31$) з ним ентропії імуноцитограми. Це проявляється у слабких, але протилежних тенденціях змін ентропії, як індикатора структурного резерву імуноцитів, за альтернативних вегетотропних ефектів Нафтусі (табл. 2.8).

Таблиця 2.8. Супутні зміни морфо-функціональних параметрів імуноцитограми периферійної крові за різних вегетотропних ефектів води Нафтуса

Група і вегетотропний ефект	Параметр	T-гелпери, %	T-кілери, %	NK-лімфоцити, %	B-лімфоцити, %	0-лімфоцити, %	Ентропія імуноцитограми
Інтактна n=10	X±m	30,8±0,9	15,4±0,9	15,2±0,4	15,3±0,9	23,3±2,2	0,470±0,003
	I _D ±m	1	1	1	1	1	1
	d±m	0	0	0	0	0	0
Ваготонічний n=22	X±m	31,1±0,9	16,0±0,6	15,9±0,3	15,3±0,5	21,7±1,3	0,470±0,002
	I _D ±m	1,01±0,03	1,04±0,04	1,05±0,02*	1,00±0,04	0,94±0,06	1,001±0,004
	d±m	+0,08±0,32	+0,18±0,20	+0,75±0,36*	+0,01±0,19	-0,21±0,19	+0,06±0,20
Нейтральний n=15	X±m	30,7±1,0	15,7±0,9	15,8±0,3	15,9±1,0	22,0±1,9	0,469±0,002
	I _D ±m	1,00±0,03	1,02±0,06	1,03±0,02	1,04±0,06	0,95±0,08	0,999±0,005
	d±m	-0,02±0,34	+0,09±0,30	+0,57±0,34	+0,21±0,35	-0,18±0,26	-0,06±0,26
Симпатотонічний n=13	X±m	31,1±0,8	16,5±0,9	16,1±0,4	17,2±0,9	19,1±1,9	0,468±0,003
	I _D ±m	1,01±0,03	1,07±0,06	1,06±0,03*	1,12±0,05*	0,82±0,09*	0,998±0,007
	d±m	+0,09±0,28	+0,38±0,30	+0,94±0,45*	+0,67±0,32*	-0,58±0,28*	-0,12±0,36

Канонічний кореляційний зв'язок між вегетативним статусом і імуноцитограмою знайдено помірним: $R=0,50$; $R^2=0,25$; $\chi^2_{(12)}=25,0$; $p=0,015$ (рис. 2.9).

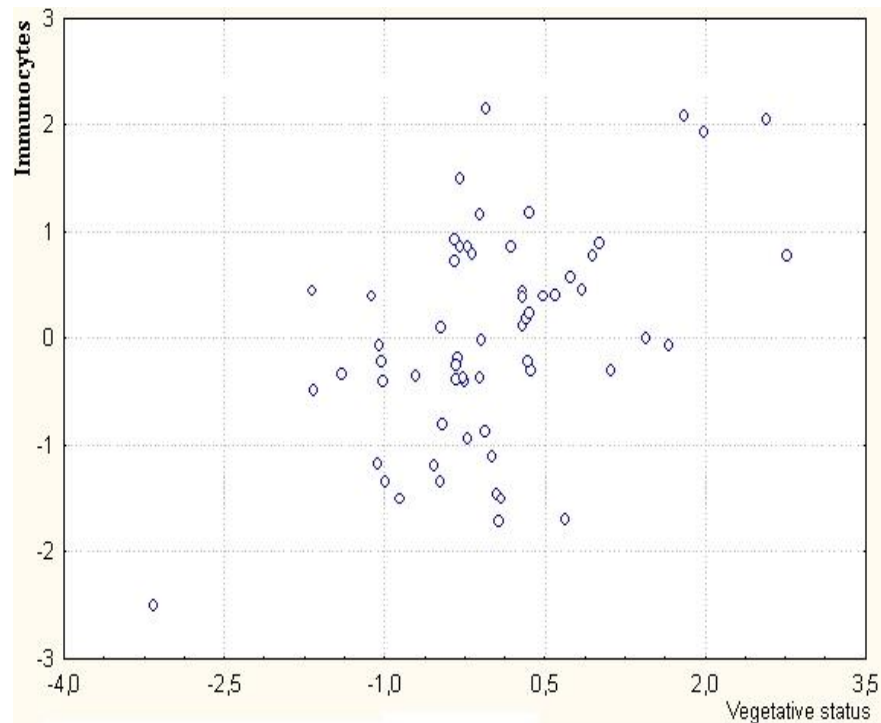


Рис. 2.9. Канонічний зв'язок між показниками вегетативного статусу і імуноцитограми периферійної крові

2.4. Зв'язки між вегетативним і ендокринно-імуним статусами

На наступному етапі канонічного аналізу було сформовано дві плеяди ендокринних і імуних параметрів. У першу увійшли ті, що позитивно корелюють із симпатичним тонусом та, відповідно, негативно - із вагальним тонусом і гуморальним каналом, тобто підлеглі впливу вегетативної регуляції, односкерованому із змінами індексу напруження. Другу плеяду склали ендокринні і імуні параметри, підлеглі вегетативному впливу в напрямку, протилежному до динаміки індексу напруження.

Констатовано, що факторна структура вегетативного радикалу формується найбільшою мірою позитивним навантаженням від симпатичного тонусу ($r=0,95$) та дещо меншим негативним навантаженням від гуморального каналу ($r=-0,87$), тоді як негативне факторне навантаження від вагального тонусу значно

слабше ($r=-0,61$). З іншого боку, ендокринно-імунний радикал репрезентований (в порядку зменшення факторного навантаження): відносним вмістом в селезінці макрофагів ($r=0,94$), товщиною фасцикулярної ($r=0,54$) і гломерулярної ($r=0,47$) зон кори наднирників, відносним вмістом в тимусі епітеліоцитів ($r=0,40$), лейкоцитозом периферійної крові ($r=0,33$), ентропією тимоцитограми ($r=0,33$) і масою тимуса ($r=0,29$). Несуттєвими є навантаження від вмісту в селезінці ретикулоцитів ($r=0,19$), товщини ретикулярної зони кори наднирників ($r=0,16$) і вмісту в крові В-лімфоцитів ($r=0,10$). Канонічний кореляційний зв'язок між вегетативним статусом і даною ендокринно-імунною плеядою вельми сильний: $R=0,79$; $R^2=0,62$; $\chi^2_{(30)}=70,2$; $p<10^{-4}$ (рис. 2.10).

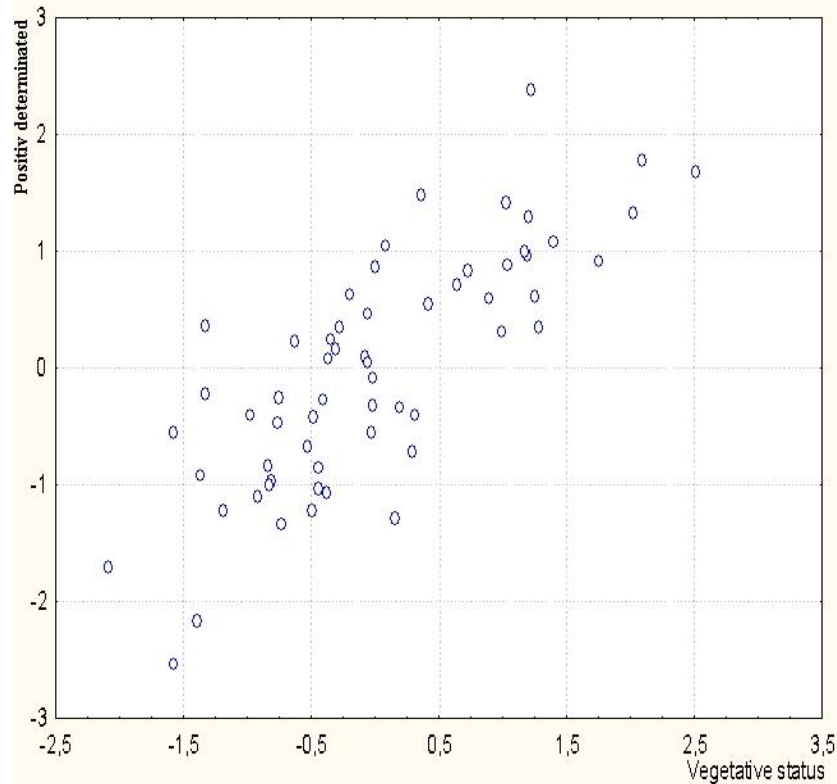


Рис. 2.10. Канонічний зв'язок між вегетативним статусом та прямо детермінованими ним ендокринними і імунними показниками

Отже, вегетотропні ефекти Нафтусі на 62% детермінують односкеровані зміни перелічених 3 ендокринних і 7 імунних параметрів (підвищення - за симпатотонічного ефекту, зниження - за ваготонічного).

З другої плеяди, на відміну від першої, екстрагуються дві значущі пари канонічних радикалів. Факторна структура вегетативного радикалу першої пари отримує практично однакові навантаження від гуморального каналу ($r=0,64$) і вагального тонусу ($r=0,61$) та лише дуже слабе і протилежне за знаком - від симпатичного тонусу ($r=-0,12$). Комплементарний радикал формується імунними параметрами крові - рівнем еозинофілів ($r=0,92$), інтенсивністю фагоцитозу мікрофагів ($r=0,45$), ентропією імуноцитограми ($r=0,33$), рівнями натуральних кілерів ($r=0,28$) і базофілів ($r=0,23$). Параметри канонічної кореляції між радикалами цієї пари такі: $R=0,94$; $R^2=0,88$; $\chi^2_{(39)}=149$; $p<10^{-6}$ (рис. 2.11). Це означає, що спричинені Нафтусею зміни вагального тонусу і гуморального каналу на 88% детермінують протилежно скеровані зміни перелічених 5 імунних параметрів крові (зниження - за симпатотонічного ефекту, підвищення - за ваготонічного).

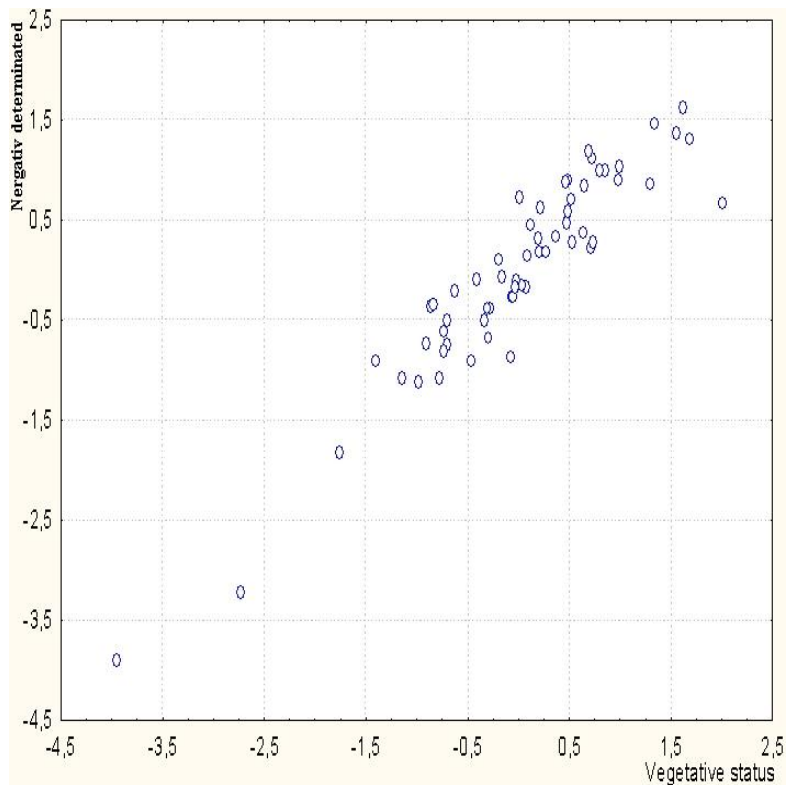


Рис. 2.11. Канонічний зв'язок між вагальним тонусом і гуморальним каналом та інверсно детермінованими ними імунними показниками

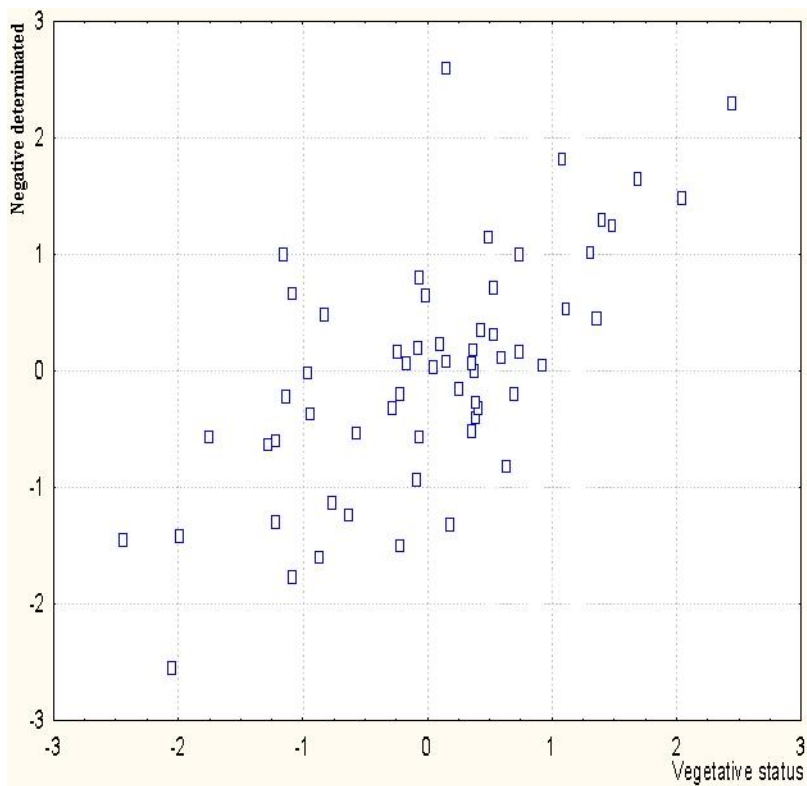


Рис. 2.12. Канонічний зв'язок між вегетативним статусом та інверсно детермінованими ним ендокринними і імунними показниками

Факторна структура вегетативного радикалу другої пари отримує максимальне пряме навантаження від симпатичного тонузу ($r=0,91$) та значно слабші інверсні навантаження від гуморального каналу ($r=-0,74$) і

вагального тону (r=-0,43). Відповідний імунно-ендокринний радикал репрезентований плазмоцитозом селезінки (r=-0,49), активністю фагоцитозу макрофагів крові (r=-0,45), лімфобластозом (r=-0,41) і лімфоцитозом (r=-0,40) селезінки, лімфоцитозом тимуса (r=-0,39) і Т-лімфоцитозом крові (r=-0,35), а також кортикостеронемією (r=-0,35) і масою наднирників (r=-0,33).

Параметри канонічної кореляції між радикалами даної пари значно слабші: R=0,68; R²=0,46; $\chi^2_{(24)}=41,3$; p=0,015 (рис. 2.12). Це означає, що зміни перелічених 6 імунних і 2 ендокринних параметрів на 46% інверсно детермінуються вегетотропними ефектами Нафтусі (знижуються - за симпатотонічного, підвищуються – за ваготонічного ефекту).

За іншого варіанту канонічного кореляційного аналізу виділено два вегетативні радикали, умовно названі нами як вагодепресорний і симптоактивуючий. Вагодепресорним радикал номіновано на основі його сильної негативної кореляції з вагальним тону (r=-0,72) і гуморальним каналом (r=-0,87), тоді як кореляція з симпатичним тону лише помірна (r=0,44). Натомість симптоактивуючий вегетативний радикал характеризується сильною позитивною кореляцією із симпатичним тону (r=0,84), тоді як кореляція з Мо помірна (r=-0,47), а з вагальним тону – слабка (r=-0,24).

Комплементарний вагодепресорному імунний радикал отримує негативні навантаження від еозинофілії крові (r=-0,79), інтенсивності фагоцитозу мікрофагів крові (r=-0,40), ентропії імунотограми (r=-0,28) і лімфобластозу селезінки (r=-0,27), а позитивні навантаження на нього дають макрофаги селезінки (r=0,43), лейкоцити крові (r=0,28) і епітеліоцити тимуса (r=0,25). Канонічна кореляція між радикалами близька до повної: R=0,98; R²=0,96; $\chi^2_{(69)}=253$; p<10⁻⁶ (рис. 2.13). Отже, рівні перших 4 імунних параметрів прямим чином, а інших 3 – оберненим чином детермінуються на 96% вагальними нервовими і гуморальними впливами.

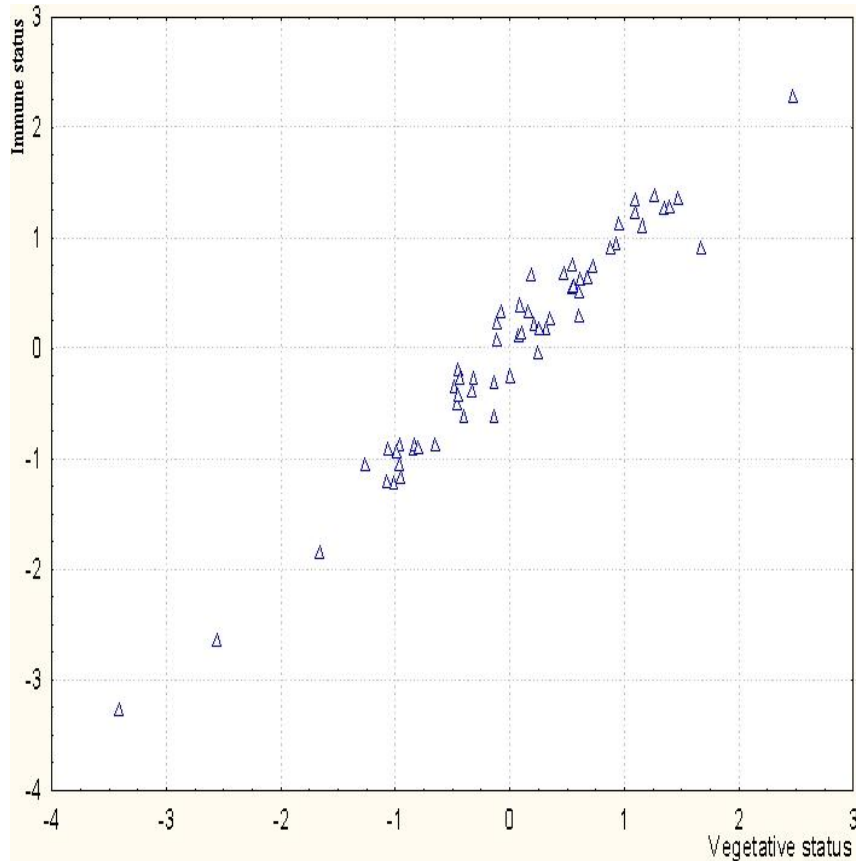


Рис. 2.13. Канонічний зв'язок між першою парою радикалів вегетативного та імунного статусів

Спарений з симптоактивуючим імунно-ендокринний радикал репрезентований прямим чином макрофагами селезінки (r=0,67), гломерулярною (r=0,43) і фасцикулярною (r=0,41) зонами кори наднирників, еозинофілією крові (r=0,41), масою тимуса (r=0,28), ентропією тимоцитограми (r=0,25) і її епітеліоцитами (r=0,24) та оберненим чином – плазмоцитозом селезінки (r=-0,35), активністю фагоцитозу макрофагів (r=-0,32), Т-гелперами крові (r=-0,32), масою наднирників (r=-0,31), лімфоцитозом селезінки (r=-0,27) і тимуса (r=-0,25), а також кортикостеронемією (r=-0,23). Канонічна кореляція між радикалами теж

дуже сильна: $R=0,92$; $R^2=0,85$; $\chi^2_{(44)}=108$; $p<10^{-6}$ (рис. 2.14). Це свідчить про те, що симпатичні (в основному нервові, меншою мірою гуморальні) впливи на 85% детермінують відповідно одно- чи протилежно скеровані зміни перелічених ендокринних і імунних параметрів.

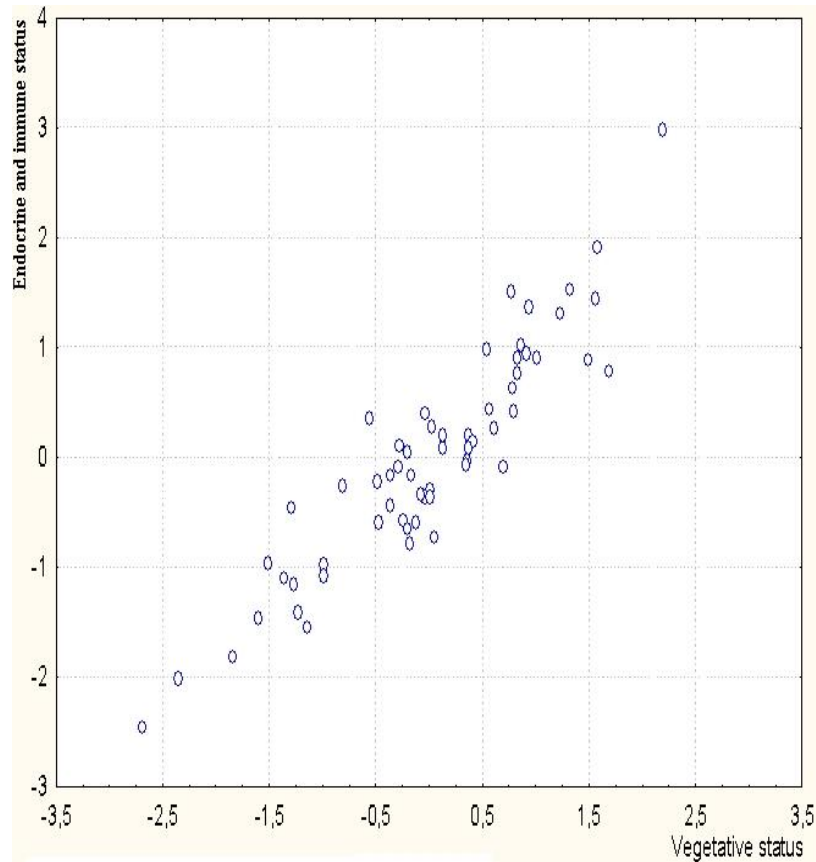


Рис. 2.14. Канонічний зв'язок між другою парою радикалів вегетативного та ендокринного і імунного статусів

З метою селекції ознак, за сукупністю яких кожна група тварин - підлеглих ваготонічному (V) чи симпатотонічному (S) ефектам води Нафтуся, а також із незмінним вегетативним статусом чи інтактних (N) - значуще відрізняється одна від одної, застосовано метод дискримінантного аналізу (forward stepwise). Програмою відібрано із 55 зареєстрованих показників 20 розпізнаючих (дискримінуючих). Відібрані показники в своїй сукупності чітко виокремлюють три групи щурів, про що свідчать потужність дискримінації (Wilks' $\Lambda=0,111$; approx. $F_{(40,8)}=3,8$; $p<10^{-6}$) та квадрати віддалей Mahalanobis (D^2_M) між групами. Зокрема D^2_M між групами N і V - 4,1 ($F=1,54$; $p=0,12$), N і S - 23,8 ($F=6,4$; $p=10^{-6}$), V і S - 25,3 ($F=6,4$; $p<10^{-6}$).

На наступному етапі 20-мірний простір дискримінантних змінних трансформовано у 2-мірний простір канонічних дискримінантних функцій. Перша функція володіє максимальною розрізняючою здатністю: коефіцієнт канонічної кореляції з групами (r^*) складає 0,894, а її доля дисперсії, яка пояснюється розподілом на групи ($\eta^2=r^{*2}$): 0,799 (Wilks' $\Lambda=0,111$; $\chi^2=104$; $p<10^{-6}$). Друга дискримінантна функція характеризується значно менш вагомими величинами параметрів: $r^*=0,667$; $\eta^2=0,444$; Wilks' $\Lambda=0,556$; $\chi^2=28$; $p=0,08$. При оцінці реальної корисності дискримінантних функцій виявлено, що перша функція містить 83,3% дискримінантних можливостей, друга – решту 16,7%.

Про абсолютний вклад кожної змінної у значення тієї чи іншої дискримінантної функції дають інформацію нестандартизовані коефіцієнти для канонічних дискримінантних функцій (RCCDF), приведені в табл. 2.10 і 2.11. Сума добутків RCCDF на значення дискримінантних змінних плюс константа (ConDF) дають значення дискримінантної функції (радикала) для кожного щура зокрема. Це уможливило візуалізацію як окремої особи (у вигляді точки), так і груп (у вигляді скупчень точок - кластерів) у двомірному просторі дискримінантних радикалів (рис. 2.15).

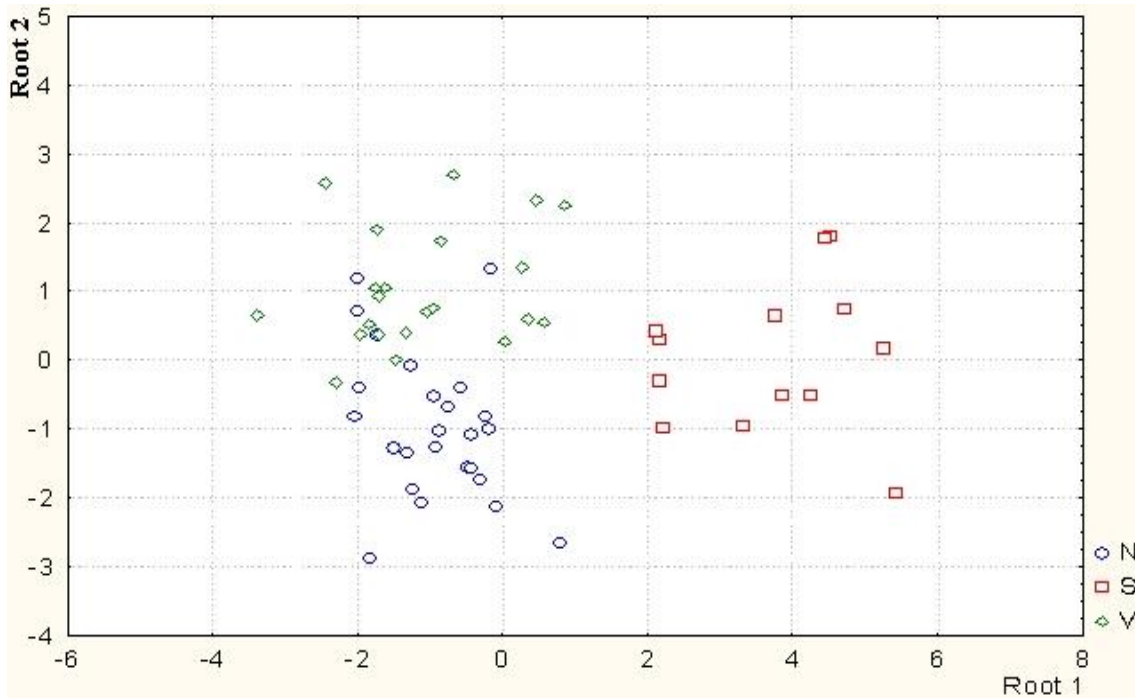


Рис. 2.15. Нестандартизовані індивідуальні канонічні величини дискримінантних радикалів щурів, підлеглих ваготонічному (V) чи симпатотонічному (S) ефектам води Нафтуса, а також з незмінним вегетативним статусом чи інтактних (N)

Перша дискримінантна функція (радикал) значуще корелює з відносним вмістом в спленоцитогамі макрофагів ($r=0,36$) і товщиною фасцикулярної зони кори наднирників ($r=0,28$), які, своєю чергою, значно пов'язані між собою ($r=0,55$). Видно, що вдовж осі першого радикалу локалізація щурів, підлеглих ваготонічному ефекту, і щурів із незмінним вегетативним статусом практично однакова, що підтверджується величинами центроїдів обох кластерів: $-1,1$ і $-0,9$ відповідно. Натомість кластер щурів, підлеглих симпатотонічному ефекту Нафтусі, значно зміщений вправо (центроїд кластера: $+3,7$). Це відображує (див. табл.2.10) мінімальні розбіжності між кластерами V і N за відносним вмістом в спленоцитогамі макрофагів, товщиною фасцикулярної зони кори наднирників, масою тимуса, рівнем в плазмі кортикостерону і тироксину, відносним вмістом лімфоцитів в селезінці та еозинофілів в периферійній крові, тоді як у особин кластера S перші 3 показники суттєво більші, а решта 4 – менші. Подібною до першого (наростаючого) паттерна є динаміка вмісту еозинофілів в селезінці і епітеліоцитів в тимусі, а до другого (спадаючого) паттерна – динаміка лімфоцитів тимуса і плазмоцитів селезінки.

Другий радикал найтісніше корелює знову із вмістом в селезінці макрофагів, але протилежним чином ($r=-0,35$), а також з вмістом в крові базофілів ($r=0,28$) і масовим індексом наднирників ($r=0,22$).

Паттерн локалізації кластерів вздовж осі другого радикалу виглядає так (рис. 2.15): найнижчу позицію посідають особини із незмінним вегетативним статусом і інтактні (центроїд: $-0,94$), проміжну – із симпатотонічним зсувом вегетативного статусу (центроїд: $+0,06$), а найвищу – із ваготонічним зсувом (центроїд: $+1,03$).

Таблиця 2.10. Підсумки дискримінантного аналізу ендокринних і імунних супутників вегетотропних ефектів води Нафтуса, пов'язаних з першим дискримінантним радикалом

N_{Λ}	Дискримінантна змінна та її норма	Ефект	V	N	S	Критерії Wilks'	
		Параметр	n=22	n=25	n=13		
1.	Макрофаги спленоцитогамі, % $8,3 \pm 0,6$	$\bar{X} \pm m$	$7,3 \pm 0,3$	$8,3 \pm 0,3$	$10,2 \pm 0,4$	Λ	0,619
		RCCDF1	0,818	0,818	0,818	F	17,6
		RCCDF2	-0,557	-0,557	-0,557	p	$=10^{-6}$
		CoeCF	-3,33	-2,11	1,14		
3.	Фасцикулярна зона КН, мкм 378 ± 20	$\bar{X} \pm m$	403 ± 19	379 ± 10	481 ± 17	Λ	0,434
		RCCDF1	0,009	0,009	0,009	F	9,50
		RCCDF2	0,004	0,004	0,004	p	$<10^{-6}$
		CoeCF	0,195	0,189	0,236		

11.	Маса тимуса, мг 80±6	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	72±4 0,019 -0,006 0,304	73±3 0,019 -0,006 0,318	82±5 0,019 -0,006 0,399	Λ F P	0,212 5,01 <10 ⁻⁶
7.	Еозинофіли спленоцитограми, % 1,3±0,4	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	1,5±0,1 0,583 0,346 1,05	1,4±0,2 0,583 0,346 0,45	1,7±0,2 0,583 0,346 3,51	Λ F P	0,279 6,52 <10 ⁻⁶
5.	Епітеліоцити тимоцитограми, % 9,4±0,5	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	9,0±0,6 -0,466 -0,343 16,5	9,3±0,4 -0,466 -0,343 17,1	9,8±0,4 -0,466 -0,343 14,6	Λ F P	0,341 7,55 <10 ⁻⁶
20.	Кортикостерон, нМ/л 849±158	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	741±80 -0,0011 -0,0008 0,105	730±72 -0,0011 -0,0008 0,107	503±16 -0,0011 -0,0008 0,101	Λ F P	0,111 3,79 <10 ⁻⁶
18.	Лімфобласти спленоцитограми, % 3,9±0,4	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	4,3±0,3 -0,434 -0,299 31,8	4,1±0,2 -0,434 -0,299 32,3	3,4±0,3 -0,434 -0,299 30,0	Λ F P	0,124 4,09 <10 ⁻⁶
2.	Еозинофіли крові, % 3,9±0,7	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	4,2±0,4 -0,536 0,084 10,1	3,7±0,4 -0,536 0,084 9,9	2,9±0,4 -0,536 0,084 7,5	Λ F P	0,494 11,8 <10 ⁻⁶
15.	Тироксин, нМ/л 55,0±5,6	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	59,2±2,6 -0,063 -0,035 3,17	61,7±3,0 -0,063 -0,035 3,23	54,2±3,0 -0,063 -0,035 2,88	Λ F P	0,157 4,37 <10 ⁻⁶
12.	Лімфобласти тимоцитограми, % 7,5±0,3	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	7,2±0,2 -0,709 -1,032 48,7	7,3±0,2 -0,709 -1,032 50,7	6,8±0,3 -0,709 -1,032 46,4	Λ F P	0,200 4,73 <10 ⁻⁶
10.	Плазмоцити спленоцитограми, % 2,4±0,5	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	2,0±0,3 0,602 0,079 -12,3	2,1±0,3 0,602 0,079 -12,4	1,6±0,2 0,602 0,079 -9,53	Λ F P	0,226 5,29 <10 ⁻⁶

Примітки:

N_Λ - порядковий номер дискримінантної змінної в загальній ієрархії.

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

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

4. CoeCF - коефіцієнти класифікуючих функцій.

Такому паттерну відповідає динаміка, окрім базофілії і адреналового індексу (табл. 2.11), рівня в крові трийодтироніну і моноцитів. Натомість вміст ретикулоцитів в тимусі і селезінці та товщина ретикулярної зони кори наднирників в кластері N максимальні, а в кластері V – мінімальні. Частково такій конфігурації відповідає динаміка вмісту в тимусі макрофагів та маси селезінки.

Дискримінантний аналіз дає можливість також класифікувати щурів як ретроспективно, так і проспективно щодо приналежності їх до тієї чи іншої групи впливу. Це досягається шляхом обчислення класифікуючих дискримінантних (розпізнаючих) функцій. Коефіцієнти класифікуючих функцій (CoeCF) не стандартизовані, тому не інтерпретуються (табл. 2.10 і 2.11). Об'єкт відноситься до групи із максимальним значенням функції, обчислюваним шляхом сумування добутків величин дискримінантних змінних на CoeCF плюс їх константи (ConCF).

Таблиця 2.11. Підсумки дискримінантного аналізу ендокринних і імунних супутників вегетотропних ефектів води Нафтуса, пов'язаних з другим дискримінантним радикалом

N _Λ	Дискримінантна змінна та її норма	Ефект	V	N	S	Критерії Wilks'	
		Параметр	n=22	n=25	n=13		
8.	Базофіли крові, % 0,20±0,13	X±m	0,43±0,11	0,16±0,07	0,46±0,18	Λ	0,256
		RCCDF1	0,937	0,937	0,937	F	6,10
		RCCDF2	1,042	1,042	1,042	P	<10 ⁻⁶
		CoeCF	-36,8	-38,7	-33,3		

9.	Масов. інд. наднирн., мг/100 г м.т. 26,5±1,2	X±m	28,0±0,8	25,7±1,3	26,4±1,3	Λ	0,239
		RCCDF1	-3,65	-3,65	-3,65	F	5,68
		RCCDF2	14,97	14,97	14,97		<10 ⁻⁶
		CoeCF	-0,10	-0,40	-0,42	p	
16.	Трийодтиронін, нМ/л 2,33±0,18	X±m	2,32±0,08	2,21±0,09	2,24±0,08	Λ	0,140
		RCCDF1	-1,744	-1,744	-1,744	F	4,40
		RCCDF2	-0,499	-0,499	-0,499		<10 ⁻⁶
		CoeCF	88,6	89,3	80,7	p	
19.	Моноцити крові, % 5,9±0,8	X±m	4,7±0,5	4,8±0,5	4,6±0,6	Λ	0,117
		RCCDF1	-0,143	-0,143	-0,143	F	3,94
		RCCDF2	-0,037	-0,037	-0,037		<10 ⁻⁶
		CoeCF	6,88	6,93	6,23	p	
17.	Ретикулоцити тимоцитограми, % 4,9±0,4	X±m	4,5±0,2	5,0±0,3	4,8±0,2	Λ	0,131
		RCCDF1	-0,075	-0,075	-0,075	F	4,24
		RCCDF2	-0,024	-0,024	-0,024		<10 ⁻⁶
		CoeCF	26,4	27,1	25,2	p	
6.	Ретикулярн зона КН, мкм 41,8±2,8	X±m	42,5±1,7	44,8±2,0	43,1±3,8	Λ	0,309
		RCCDF1	-0,075	-0,075	-0,075	F	6,92
		RCCDF2	-0,024	-0,024	-0,024		<10 ⁻⁶
		CoeCF	2,41	2,44	2,07	p	
14.	Ретикулоцити спленоцитограми, % 14,3±0,5	X±m	15,0±0,4	14,9±0,4	15,1±0,4	Λ	0,172
		RCCDF1	0,218	0,218	0,218	F	4,44
		RCCDF2	0,261	0,261	0,261		<10 ⁻⁶
		CoeCF	1,23	0,74	2,02	p	
13.	Макрофаги тимоцитограми, % 2,6±0,4	X±m	3,0±0,3	3,1±0,2	2,8±0,2	Λ	0,185
		RCCDF1	-0,157	-0,157	-0,157	F	4,58
		RCCDF2	-0,623	-0,623	-0,623		<10 ⁻⁶
		CoeCF	15,8	17,0	15,7	p	
4.	Маса селезінки, мг 820±81	X±m	738±26	788±43	771±31	Λ	0,385
		RCCDF1	-0,006	-0,006	-0,006	F	8,25,6
		RCCDF2	-0,004	-0,004	-0,004		<10 ⁻⁶
		CoeCF	0,221	0,228	0,195	p	
		ConDF1	15,9	15,9	15,9		
		ConDF2	17,8	17,8	17,8		
		ConCF	-833	-866	-781		
		Root1	-1,10	-0,95	+3,70		
		Root2	+1,03	-0,94	+0,06		

Примітки:

1. ConDF - константи дискримінантних функцій.
2. ConCF - константи класифікуючих функцій.
3. Root - середні величини канонічних змінних.

В нашому випадку досягнуто 90%-ної коректності класифікації в цілому, а зокрема – безпомилкової класифікації щурів, підлеглих симпатотонічному ефекту Нафтусі (рис. 2.15), 91%-ної точності розпізнавання (2 помилка на 22 особини) щурів із ваготонічним зсувом вегетативної регуляції і 84%-ної точності (4 помилки на 25 щурів) класифікації інтактних особин чи із незмінним вегетативним статусом. Це означає, що за наявності відібраних 20 дискримінантних ендокринних і імунних показників можна з високою точністю оцінити стан вегетативної регуляції у окремо взятого щура-самки, не визначаючи її безпосередньо.

Висновки

В експерименті на щурах-самках виявлено поліваріантний характер вегетотропного ефекту курсового вживання біоактивної води Нафтуса курорту Трускавець. Показано, що зміни параметрів вегетативної регуляції супроводжуються закономірними змінами параметрів ендокринного та імунного статусів. Виявлено 6 ендокринних і 14 імунних параметрів, за сукупністю яких тварини з ейтонією, ваготонією і симпатотонією значуще відрізняються між собою.

РОЗДІЛ 3

ВЕГЕТОТРОПНІ ЕФЕКТИ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ У ЩУРІВ-САМЦІВ ТА ЇХ ЕНДОКРИННИЙ, ЕЛЕКТРОЛІТНИЙ І ІМУННИЙ СУПРОВІДИ

3.1. Ваготонічний і симпатотонічний вегетотропні ефекти курсового вживання біоактивної води Нафтуса та їх ендокринний і електролітний супроводи

Експеримент поставлено на 50 білих щурах-самцях лінії Wistar масою 240-280 г. З них 10 тварин не піддавались жодним впливам, складаючи контрольну групу, а інші 40 напоювались через зонд біоактивною водою Нафтуса (БАВН), взятою із свердловини 21-Н Трускавецького родовища, із розрахунку 1,5% від маси тіла одноразово щоденно впродовж шести днів. Наступного дня після завершення курсу напоювання у щурів обох груп брали пробу периферійної крові (шляхом надрізу кінчика хвоста) для аналізу лейкоцитограми. Через годину під легким ефірним наркозом впродовж 15-20 с реєстрували ЕКГ у II стандартному відведенні (вводячи голчасті електроди під шкіру лапок) з метою визначення параметрів варіаційної кардіоінтервалограми. Потім щурів поміщали у індивідуальні камери з перфорованим дном для збору добової сечі, в якій визначали концентрації натрію і калію (методом полум'яної фотометрії) та 17-кетостероїдів (колориметричним методом за реакцією з м-динітробензолом), на основі яких розраховували їх добову екскрецію.

Наступного дня тварин декапітували, збираючи при цьому кров, в плазмі якої визначали концентрації адаптивних гормонів – кортикостерону, тестостерону, тироксину і трийодтироніну (методом твердофазного імуноферментного аналізу) та електролітів – кальцію (за реакцією з арсеназо III), фосфатів (фосфат-молібдатним методом), натрію і калію (методом полум'яної фотометрії). Вміст натрію і калію визначали також у еритроцитах.

В цій же порції крові визначали параметри імунограми та фагоцитозу за тестами I і II рівнів ВООЗ: відносний вміст в крові популяції Т-лімфоцитів (за тестом спонтанного розеткоутворення із еритроцитами барана за M. Jondal et al.), їх теофілінрезистентної і теофілінчутливої субпопуляції (за тестом чутливості розеткоутворення до теофіліну за S. Limatibul et al.), реакцію бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) з фітогемаглютиніном (ФГА) (за Самойлової Н.А.), вміст популяції В-лімфоцитів (за тестом комплементарного розеткоутворення із еритроцитами барана за Bianco). Природні кілери (NK) ідентифікували як великі грануловмісні лімфоцити. Вміст 0-лімфоцитів розраховували балансовим методом. Про стан фагоцитарної функції нейтрофілів (мікрофагів) і моноцитів (макрофагів) судили за фагоцитарним індексом – відсотком клітин, що містять поглинені мікроби (музейна культура *Staphylococcus aureus*), мікробним (фагоцитарним) числом – кількістю мікробів, поглинених одним фагоцитом, та індексом кілінгу (перетравлення) – відсотком нежиттєздатних мікробів серед поглинених.

Після забору крові видаляли селезінку, тимус і наднирники та зважували їх. З селезінки і тимуса робили мазки-відбитки для підрахунку сплено- і тимоцитограми. У зрізах наднирників вимірювали під мікроскопом товщину гломерулярної, фасцикулярної, ретикулярної і медулярної зон.

Як і в попередньому експерименті, ми виявили (рис. 3.1, табл. 3.1), що у 10 інтактних щурів-самців модифікований індекс напруження (ІН) коливається в діапазоні $0,89 \div 2,60$, а пересічна його величина становить 1,73. Базуючись на останній цифрі, 17 щурів, у котрих після тижневого вживання БАВН ІН виявився нижчим від неї ($0,86 \div 1,72$), відносили до підлеглих ваготонічному ефекту, натомість 23 щурів з ІН в діапазоні $1,75 \div 4,60$ вважали підлеглими симпатотонічному ефекту БАВН.

Формально останнього щура з групи ваготонічного ефекту (ІН=1,72) і першого – з групи симпатотонічного ефекту (ІН=1,75) слід би віднести до окремої групи непідлеглих вегетотропному ефекту БАВН, проте така група була б непридатна для дальшого статистичного аналізу. Тим не менше, про обґрунтованість виділення нейтрального (квазінульового) вегетотропного ефекту БАВН свідчить наявність стрибкоподібних переходів (дискретності) між трьома групами тварин. Вельми цікаво, що подібна дискретність має місце і серед інтактних щурів. Це узгоджується з відомим положенням, що у нормальній популяції як тварин, так і людей існують ейтоніки, ваготоніки і симпатотоніки.

Мабуть, має право на існування й інший підхід до градації вегетотропних ефектів БАВН, за якого підлеглими симпатотонічному ефекту слід вважати лише 13 щурів з ІН, що перевищує 2,60, тобто максимальний ІН серед інтактних тварин. Тоді інших 27 щурів слід би вважати непідлеглими вегетотропному ефекту БАВН.

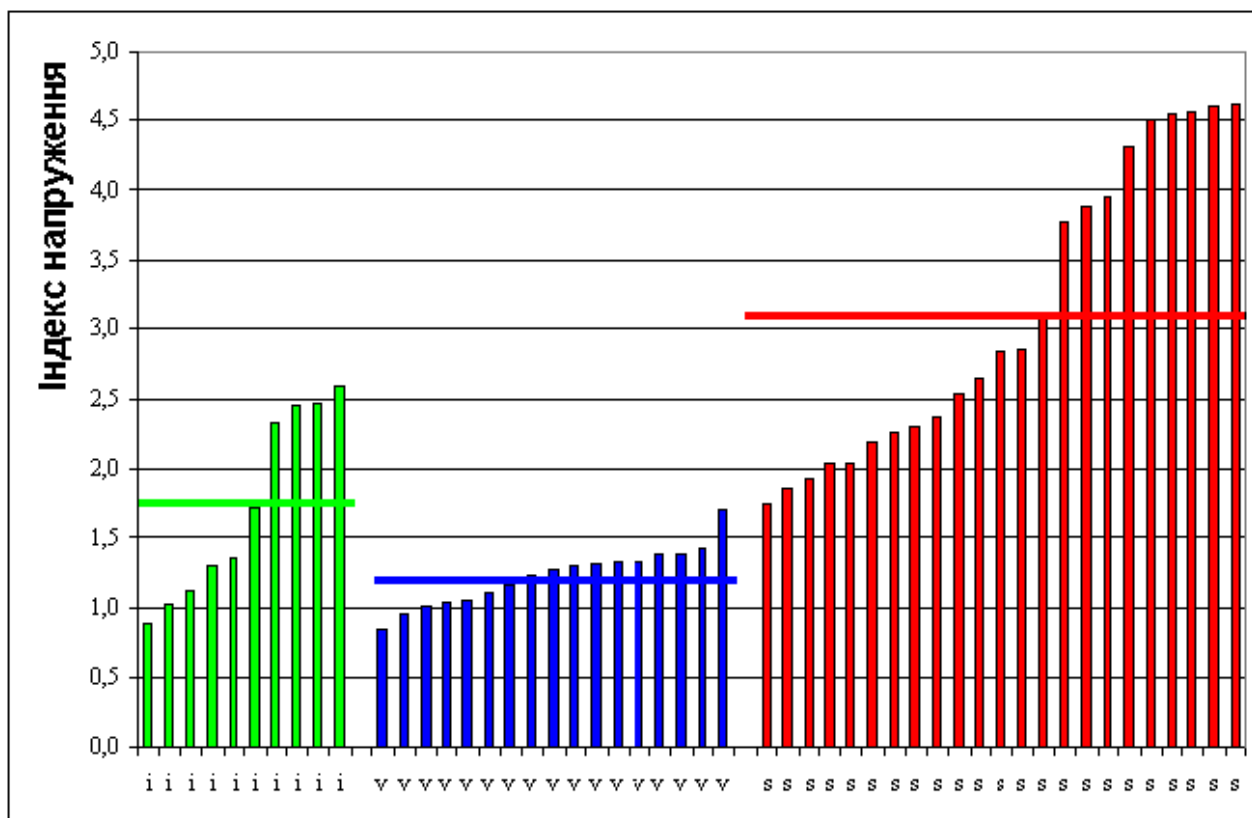


Рис. 3.1. Індивідуальні величини індексу напруження вегетативної регуляції у інтактних (i) щурів-самців та підлеглих ваготонічному (v) і симпатотонічному (s) ефектам біоактивної води Нафтуса

Зупинившись на першому підході, констатуємо, що на 57,5% щурів БАВН чинить симпатотонічний ефект, а на 42,5% - ваготонічний. Для кількісної оцінки вегетотропних ефектів застосовано запропоновані Флюнтом І.С. та ін. [2001] індекси: індекс девіації I_D - долю дослідної величини від середньої контрольної, прийнятої за 1, та індекс d - евклідову віддаль дослідної величини від середньої контрольної, прийнятої за 0. Очевидно, що за однакового відсоткового відхилення від контрольного рівня двох параметрів воно фізіологічно суттєвіше для менш варіабільного параметра. Тому індекс d більш адекватно, ніж індекс I_D , характеризує відхилення параметра від норми, адже він враховує його варіабільність серед нормальних (контрольних, інтактних) осіб.

Виявлено (табл. 3.1), що за ваготонічного ефекту БАВН зниження індексу напруження зумовлено зниженням симпатичного тону на 26% в поєднанні з підвищенням на 39% вагального тону і ваготонічним зсувом стану гуморального каналу. Натомість симпатотонічний ефект БАВН характеризується підвищенням на 48% симпатичного тону, асоційованим зі зниженням на 65% вагального тону і симпатотонічним зсувом на 20% стану гуморального каналу. Величина M_0 , своєю чергою, тісно прямо корелює з ΔX ($r=0,88$) і інверсно – з AM_0 ($r=-0,76$).

Враження про реципрокні зміни симпатичної і вагальної ланок вегетативної регуляції підтверджується кореляційним аналізом: коефіцієнт кореляції між AM_0 і ΔX становить $-0,90$. Це узгоджується з положенням, що посилення симпатичних ефекторних впливів на β_1 -адренорецептори постсинаптичних мембран супроводжується реципрокним ослабленням вагальних впливів на постсинаптичні мембрани через β_2 - і, можливо, α_2 -адренорецептори пресинаптичних мембран парасимпатичних терміналей, що зменшує вивільнення ними ацетилхоліну. І навпаки, посилення вагальних ефекторних впливів на постсинаптичні M-холіноорецептори асоціюється з реципрокним ослабленням симпатичних впливів через M-холіноорецептори пресинаптичних мембран адренергічних нервових закінчень шляхом гальмування вивільнення ними норадреналіну [Henning R.J. et al., 1991; McGrattan P.A. et al., 1987; Ткаченко Б.И. и др., 1998].

Таблиця 3.1.

Альтернативні ефекти БАВН на параметри вегетативної регуляції

Параметр		Контроль (n=10)	Ефект біоактивної води Нафтуса	
			Ваготонічний (n=17)	Симпатотонічний (n=23)
Індекс напруження (1000•АМо/2•ΔХ•Мо) ^{1/3}	X±m	1,73±0,21	1,23±0,05*	3,10±0,22* [#]
	I _D ±m	1	0,71±0,03*	1,80±0,13* [#]
	d±m	0	-0,74±0,07*	+2,04±0,32* [#]
Симпатичний тонус (АМо), %	X±m	56±7	41±2*	82±3* [#]
	I _D ±m	1	0,74±0,04*	1,48±0,05* [#]
	d±m	0	-0,66±0,10*	+1,20±0,13* [#]
Вагальний тонус (ΔХ), мс	X±m	41±7	57±3*	15±2* [#]
	I _D ±m	1	1,39±0,07	0,35±0,05* [#]
	d±m	0	+0,69±0,13*	-1,14±0,09* [#]
Гуморальний канал вегетативної регуляції (Мо), мс	X±m	181±11	205±8	145±3* [#]
	I _D ±m	1	1,13±0,04*	0,80±0,02* [#]
	d±m	0	+0,70±0,23*	-1,08±0,09* [#]

Примітки:

1. X±m – середня величина та її стандартна похибка.
2. I_D±m – доля дослідної величини від середньої контрольної та її стандартна похибка.
3. d±m – евклідова віддаль дослідної величини від середньої контрольної та її стандартна похибка.
4. Параметри, значуще відмінні від контрольних, позначені*.
5. Значущі відмінності між дослідними групами позначені #.

3.2. Ендокринний і електролітний супроводи вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса

Виявлені суттєві зміни вегетативної регуляції супроводжуються певними змінами низки морфо-функціональних параметрів наднирників (табл. 3.2).

Зокрема, маса наднирників і екскреція 17-кетостероїдів за ваготонічного ефекту БАВН збільшуються, натомість за симпатотонічного ефекту проявляють тенденцію до зменшення. Ваготонічний ефект БАВН супроводжується також потовщенням фасцикулярної і ретикулярної зон кори наднирників та підвищенням рівня в плазмі кортикостерону, тоді як за симпатотонічного ефекту перші два параметри проявляють лише тенденцію до збільшення, а кортикостеронемія підвищується меншою мірою.

З іншого боку, товщина гломерулярної зони кори наднирників за ваготонічного ефекту БАВН не змінюється, тоді як за симпатотонічного – значуще зменшується. Разом з тим, товщина мозкової речовини наднирників закономірно не змінюється за жодного вегетотропного ефекту БАВН.

Не виявлено змін і стосовно рівнів в плазмі тестостерону і тироксину (табл. 3.3). Натомість рівень трийодтироніну за симпатотонічного ефекту БАВН значуще зростає, проявляючи лише тенденцію до підвищення за ваготонічного ефекту.

З огляду на загальновідомі факти, що паратирин підвищує рівень в плазмі кальцію і знижує рівень фосфатів, а кальцитонін знижує рівні обидвох електролітів, Попович І.Л. [2007] запропонував індекси паратиринової і кальцитонінової активності, обчислювані за рівнями в плазмі цих електролітів.

Застосувавши такий підхід, констатуємо, що симпатотонічний ефект БАВН супроводжується підвищенням на 14% (або на 0,43σ) кальцитонінової активності і/або зниженням на 9% (або на 0,37σ) - паратиринової, про що свідчить зниження рівнів в плазмі кальцію і фосфатів. Натомість за ваготонічного ефекту БАВН рівні цих електролітів зміщуються у протилежні сторони, що можна інтерпретувати як підвищення на 9% (або на 0,38σ) паратиринової і/або зниження на 11% (або на 0,32 σ) кальцитонінової активностей.

Таблиця 3.2.

Особливості стану морфо-функціональних параметрів наднирників за альтернативних вегетотропних ефектів БАВН

Параметр		Контроль (n=10)	Ефект біоактивної води Нафтуса	
			Ваготонічний (n=17)	Симпатотонічний (n=23)
Маса тіла, г	X±m	258±10	257±8	254±6
Маса наднирників, мг	X±m	50,0±1,9	52,9±1,9	47,7±1,8 [#]
	I _D ±m	1	1,06±0,04	0,95±0,04 [#]
	d±m	0	+0,49±0,31	-0,39±0,31 [#]
Індекс маси наднирників, мкг/г маси тіла	X±m	194±	210±8	190±7
	I _D ±m	1	1,08±0,04*	0,96±0,03 [#]
	d±m	0	+0,82±0,40*	-0,39±0,37 [#]
Товщина гломерулярної зони, мкм	X±m	122±8	122±7	108±4
	I _D ±m	1	1,01±0,06	0,89±0,04*
	d±m	0	+0,03±0,27	-0,51±0,17*
Товщина фасцикулярної зони, мкм	X±m	222±10	255±11*	236±11
	I _D ±m	1	1,14±0,05*	1,06±0,05
	d±m	0	+0,98±0,32*	+0,41±0,35
Товщина ретикулярної зони, мкм	X±m	20,8±1,7	24,7±1,6	22,4±1,6
	I _D ±m	1	1,19±0,08*	1,08±0,08
	d±m	0	+0,71±0,28*	+0,30±0,29
Товщина медулярної зони, мкм	X±m	86±7	84±6	88±7
	I _D ±m	1	0,97±0,07	1,03±0,08
	d±m	0	-0,09±0,25	+0,09±0,28
Кортикостеронемія, нМ/л	X±m	333±42	512±86	450±50
	I _D ±m	1	1,54±0,26*	1,35±0,15*
	d±m	0	+1,33±0,65*	+0,87±0,37*
Екскреція 17-кетостероїдів, нМ/добу•100 г маси тіла	X±m	24,4±6,1	36,5±6,0	21,6±3,4 [#]
	I _D ±m	1	1,49±0,24*	0,88±0,14 [#]
	d±m	0	+0,62±0,30*	-0,15±0,17 [#]

Таблиця 3.3.

Особливості стану деяких ендокринних і електролітних параметрів за альтернативних вегетотропних ефектів БАВН

Параметр		Контроль (n=10)	Ефект біоактивної води Нафтуса	
			Ваготонічний (n=17)	Симпатотонічний (n=23)
Тестостерон, нМ/л	X±m	36,6±4,4	38,5±5,1	39,1±3,3
	I _D ±m	1	1,05±0,14	1,07±0,09
	d±m	0	+0,13±0,34	+0,16±0,22
Тироксин, нМ/л	X±m	60,9±6,0	61,6±5,5	61,1±2,9
	I _D ±m	1	1,01±0,09	1,00±0,05
	d±m	0	+0,03±0,29	+0,01±0,15
Трийодтиронін, нМ/л	X±m	2,43±0,16	2,59±0,11	2,80±0,13
	I _D ±m	1	1,07±0,05	1,15±0,04*
	d±m	0	+0,31±0,22	+0,72±0,25*
Кальцій, мМ/л	X±m	3,40±0,25	3,63±0,13	3,09±0,15 [#]
	I _D ±m	1	1,07±0,04	0,91±0,04* [#]
	d±m	0	+0,29±0,16	-0,40±0,19* [#]
Фосфати, мМ/л	X±m	1,27±0,01	1,24±0,01*	1,25±0,01
	I _D ±m	1	0,975±0,01*	0,984±0,01
	d±m	0	-0,15±0,02*	-0,09±0,02*

Аналіз особливостей стану параметрів обміну натрію і калію за альтернативних вегетотропних ефектів БАВН виявив (табл. 3.4), що ваготонічний ефект супроводжується підвищенням рівня калію в плазмі і екскреції його з сечею за відсутності змін вмісту калію в еритроцитах. Натомість в еритроцитах підвищується вміст натрію, тоді як ні концентрація його в плазмі, ні екскреція з сечею не змінюються. Симпатотонічний ефект БАВН асоціюється зі зменшенням екскреції натрію з сечею в поєднанні з тенденцією до зниження його концентрації в плазмі за нормального вмісту в еритроцитах. При цьому всі три параметри обміну калію не відрізняються від контрольних.

Таблиця 3.4.

Особливості стану параметрів обміну натрію і калію за альтернативних вегетотропних ефектів БАВН

Параметр		Контроль (n=10)	Ефект біоактивної води Нафтуса	
			Ваготонічний (n=17)	Симпатотонічний (n=23)
Натрійемія, мМ/л	X±m	133±8	139±5	124±6 [#]
	I _D ±m	1	1,05±0,04	0,94±0,04 [#]
	d±m	0	+0,26±0,20	-0,34±0,22 [#]
Калійемія, мМ/л	X±m	3,85±0,36	4,34±0,24	3,79±0,19
	I _D ±m	1	1,13±0,06*	0,98±0,05
	d±m	0	+0,44±0,21*	-0,05±0,17
Натрійурія, мкМ/добу•100 г маси тіла	X±m	371±81	369±43	260±35
	I _D ±m	1	0,99±0,12	0,70±0,10*
	d±m	0	-0,01±0,17	-0,43±0,14*
Калійурія, мкМ/добу•100 г маси тіла	X±m	160±25	210±23	162±16
	I _D ±m	1	1,31±0,14*	1,01±0,10
	d±m	0	+0,63±0,30*	+0,03±0,21
Натрій еритроцитів, мМ/л	X±m	21,4±1,1	24,2±1,5	21,3±1,2
	I _D ±m	1	1,13±0,06*	0,99±0,06
	d±m	0	+0,76±0,36*	-0,03±0,33
Калій еритроцитів, мМ/л	X±m	77,7±2,7	79,2±3,0	77,7±1,9
	I _D ±m	1	1,02±0,04	1,00±0,02
	d±m	0	+0,17±0,35	-0,01±0,23

З метою оцінки сили зв'язку між параметрами вегетативної регуляції – з одного боку, і ендокринними і метаболічними параметрами - з іншого боку, було проведено процедуру канонічного кореляційного аналізу. Програмою виділено два канонічні корені. Вегетативний канонічний корінь отримує негативне факторне навантаження від АМо ($r=-0,97$) і позитивні – від ΔX ($r=0,88$) і Мо ($r=0,65$). Ендокринно-метаболічний корінь представлений масою наднирників ($r=0,54$), товщиною гломерулярної ($r=0,53$) і фасцикулярної ($r=0,33$) зон їх кори, екскрецією з сечею 17-кетостероїдів ($r=0,33$), а також рівнями в плазмі калію ($r=0,59$), кальцію ($r=0,41$) і натрію ($r=0,31$).

Канонічна кореляція між радикалами виявилась значною: $R=0,66$; $\chi^2_{(27)}=41$; $p=0,04$ (рис. 3.2).

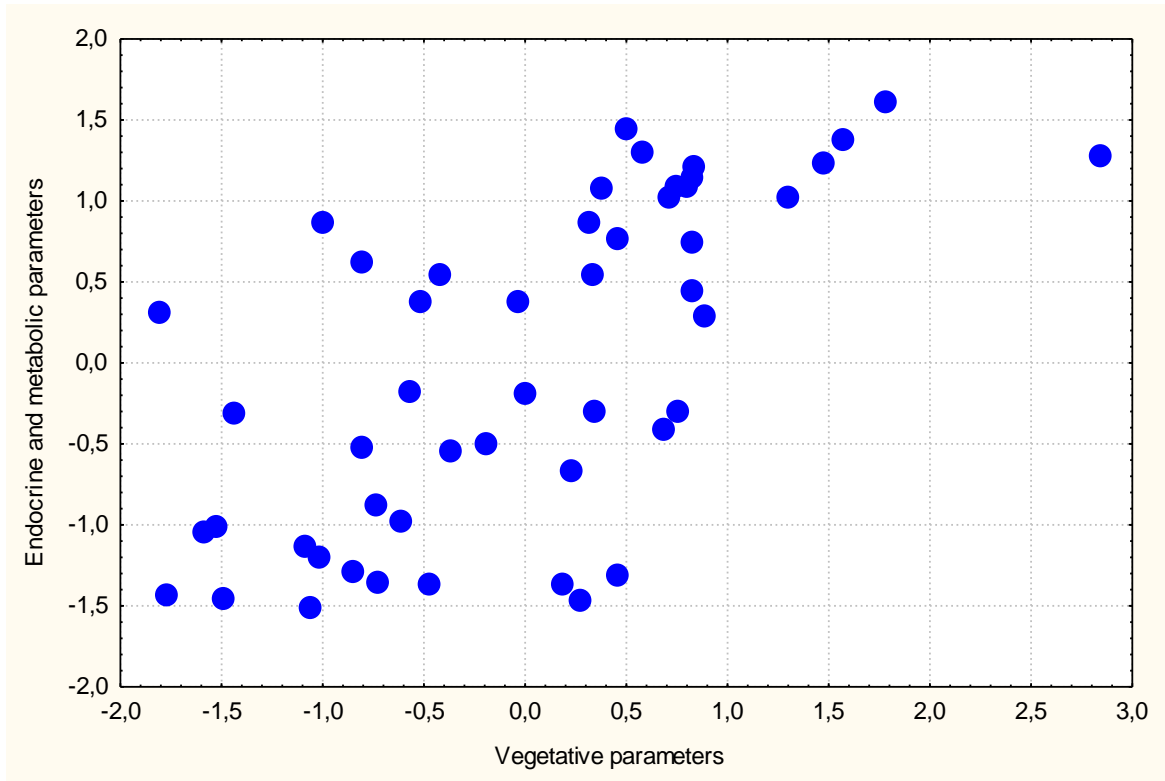


Рис. 3.2. Канонічна кореляція між вегетативними (вісь X) і ендокринними та метаболічними (вісь Y) параметрами щурів-самців

3.3. Імунний супровід вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса

Маса центрального органу імунітету – тимуса – зростає однаковою мірою за обидвох типів вегетотропних ефектів БАВН (табл. 3.5). Натомість вміст в тимоцитогамі лімфоцитів – її мажорного елемента – проявляє протилежні тенденції: до зростання – за ваготонічного в до зниження – за симпатотонічного ефекту. Протилежні зміни виявлено і стосовно тілець Гассалья, вміст яких за ваготонічного ефекту знижується значуще, а за симпатотонічного – проявляє тенденцію до росту. Рівні інших двох елементів тимоцитогамі змінюються односкеровано, але різною мірою. Зокрема, приріст вмісту в тимусі макрофагів відчутніший за симпатотонічного ефекту, а падіння вмісту ендотеліоцитів глибше за ваготонічного ефекту БАВН. Решта елементів тимоцитогамі – лімфобласти, епітеліоцити і ретикулоцити – не підлягають суттєвим впливам БАВН.

Таблиця 3.5.

Особливості стану параметрів тимуса і тимоцитогамі за альтернативних вегетотропних ефектів БАВН

Параметр		Ефект біоактивної води Нафтуса		
		Контроль (n=10)	Ваготонічний (n=17)	Симпатотонічний (n=23)
Маса тимуса, мг	X±m	74±5	86±6	87±4
	I _D ±m	1	1,16±0,07*	1,17±0,05*
	d±m	0	+0,72±0,34*	+0,73±0,23*
Індекс маси тимуса, мг/г маси тіла	X±m	0,29±0,02	0,33±0,01	0,35±0,01*
	I _D ±m	1	1,16±0,07*	1,19±0,06*
	d±m	0	+0,68±0,29*	+0,84±0,27*
Лімфоцити, %	X±m	54,8±1,0	56,4±0,9	53,2±1,0 [#]
	I _D ±m	1	1,03±0,02	0,97±0,02 [#]
	d±m	0	+0,50±0,27	-0,50±0,30 [#]
Лімфобласти,	X±m	5,5±0,2	5,5±0,2	5,3±0,2

%	$I_D \pm m$	1	$1,00 \pm 0,03$	$0,96 \pm 0,03$
	$d \pm m$	0	$0,00 \pm 0,34$	$-0,45 \pm 0,34$
Епітеліоцити,	$X \pm m$	$20,4 \pm 0,8$	$20,3 \pm 0,7$	$20,7 \pm 0,5$
%	$I_D \pm m$	1	$0,99 \pm 0,03$	$1,01 \pm 0,02$
	$d \pm m$	0	$-0,06 \pm 0,26$	$+0,11 \pm 0,19$
Тільця Гассаля,	$X \pm m$	$1,90 \pm 0,29$	$1,44 \pm 0,18$	$2,15 \pm 0,18^\#$
%	$I_D \pm m$	1	$0,76 \pm 0,10^*$	$1,13 \pm 0,10^\#$
	$d \pm m$	0	$-0,51 \pm 0,20^*$	$+0,28 \pm 0,20^\#$
Макрофаги,	$X \pm m$	$4,7 \pm 0,2$	$5,6 \pm 0,3^*$	$6,5 \pm 0,4^*$
%	$I_D \pm m$	1	$1,18 \pm 0,07^*$	$1,39 \pm 0,08^{* \#}$
	$d \pm m$	0	$+1,28 \pm 0,48^*$	$+2,70 \pm 0,50^{* \#}$
Ретикулоцити,	$X \pm m$	$5,3 \pm 0,6$	$5,4 \pm 0,5$	$5,6 \pm 0,4$
%	$I_D \pm m$	1	$1,01 \pm 0,10$	$1,05 \pm 0,07$
	$d \pm m$	0	$+0,04 \pm 0,26$	$+0,14 \pm 0,18$
Ендотеліоцити,	$X \pm m$	$7,4 \pm 0,4$	$5,4 \pm 0,3^*$	$6,7 \pm 0,3$
%	$I_D \pm m$	1	$0,73 \pm 0,05^*$	$0,90 \pm 0,04^{* \#}$
	$d \pm m$	0	$-1,45 \pm 0,26^*$	$-0,55 \pm 0,24^{* \#}$

Канонічний кореляційний зв'язок між вегетативними параметрами і параметрами тимоцитограми виявився значним за силою: $R=0,67$; $\chi^2_{(18)}=31$; $p=0,03$ (рис. 3.3).

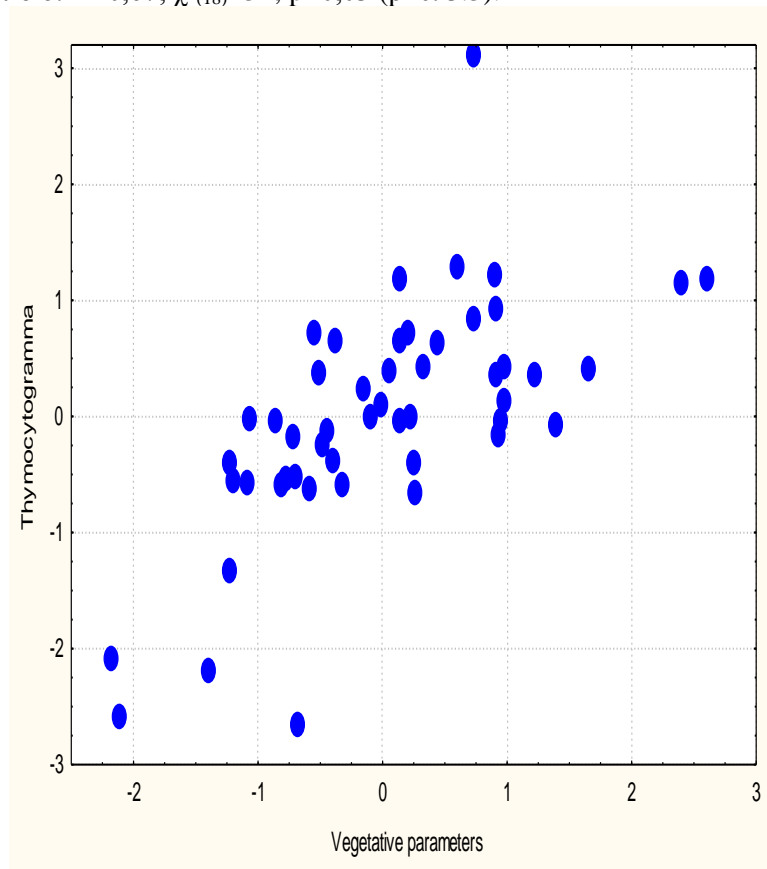


Рис. 3.3. Канонічна кореляція між вегетативними параметрами (вісь X) і параметрами тимоцитограми (вісь Y) щурів-самців

Вегетативний канонічний радикал представлений найбільшою мірою гуморальним каналом ($r=0,86$), менші за модулем і протилежні за характером факторні навантаження на радикал дають вагальний ($r=0,74$) і симпатичний ($r=-0,66$) тонуси. Тимусний канонічний радикал отримує негативні навантаження від відносної маси виличкової залози ($r=-0,53$) та рівнів в ній макрофагів ($r=-0,57$), тілець Гассаля ($r=-0,48$) і ендотеліоцитів ($r=-0,32$), натомість позитивні факторні навантаження на радикал дають лімфобласти ($r=0,47$) і лімфоцити ($r=0,33$).

Маса, особливо відносна, іншого центрального імунного органу – селезінки – проявляє протилежні тенденції до змін за альтернативних вегетотропних ефектів БАВН: до збільшення – за ваготонічного та до зменшення – за симпатотонічного (табл. 3.6).

Таблиця 3.6.

Особливості стану параметрів селезінки і спленоцитограми за альтернативних вегетотропних ефектів БАВН

Параметр		Контроль (n=10)	Ефект біоактивної води Нафтуса	
			Ваготонічний (n=17)	Симпатотонічний (n=23)
Маса селезінки, мг	X±m	737±50	784±35	691±16 [#]
	I _D ±m	1	1,06±0,05	0,94±0,02 [#]
	d±m	0	+0,30±0,22	-0,39±0,10 [#]
Індекс маси селезінки, мг/г маси тіла	X±m	2,84±0,12	3,06±0,15	2,72±0,08 [#]
	I _D ±m	1	1,08±0,04	0,96±0,02 [#]
	d±m	0	+0,55±0,27	-0,26±0,15 [#]
Лімфоцити, %	X±m	52,8±0,9	53,0±0,9	52,4±0,7
	I _D ±m	1	1,00±0,02	0,99±0,01
	d±m	0	+0,09±0,30	-0,13±0,25
Лімфобласти, %	X±m	4,8±0,3	4,7±0,3	4,5±0,2
	I _D ±m	1	0,98±0,07	0,94±0,04
	d±m	0	-0,09±0,31	-0,27±0,20
Плазмоцити, %	X±m	2,6±0,4	3,4±0,3	2,9±0,3
	I _D ±m	1	1,29±0,13*	1,10±0,14
	d±m	0	+0,60±0,26*	+0,21±0,28
Нейтрофіли, %	X±m	11,5±0,5	11,4±0,5	10,1±0,4*
	I _D ±m	1	0,99±0,04	0,88±0,04* [#]
	d±m	0	-0,09±0,30	-0,89±0,26* [#]
Еозинофіли, %	X±m	2,0±0,3	2,4±0,2	1,9±0,2
	I _D ±m	1	1,21±0,10*	0,95±0,08 [#]
	d±m	0	+0,39±0,17*	-0,08±0,16 [#]
Макрофаги, %	X±m	5,9±0,6	5,6±0,3	8,5±0,3* [#]
	I _D ±m	1	0,95±0,06	1,44±0,05* [#]
	d±m	0	-0,16±0,19	+1,35±0,17* [#]
Ретикулоцити, %	X±m	14,5±0,5	13,0±0,4*	13,9±0,4
	I _D ±m	1	0,90±0,03*	0,96±0,03
	d±m	0	-0,95±0,25*	-0,37±0,26
Фібробласти, %	X±m	5,9±0,4	6,5±0,3	5,8±0,3
	I _D ±m	1	1,11±0,05*	0,98±0,05
	d±m	0	+0,55±0,26*	-0,10±0,27

Ваготонічний ефект БАВН асоціюється з підвищенням вмісту в спленоцитограмі плазмоцитів, фібробластів і еозинофілів в поєднанні зі зниженням вмісту ретикулоцитів, за відсутності суттєвих змін з боку лімфоцитів, лімфобластів, нейтрофілів і макрофагів. Натомість за симпатотонічного ефекту вміст нейтрофілів суттєво знижується, а макрофагів – ще суттєвіше зростає, тоді як рівні інших елементів спленоцитограми не відрізняються значуще від контрольних.

Виявлено дуже сильний канонічний кореляційний зв'язок між вегетативними параметрами і параметрами спленоцитограми: $R=0,94$; $\chi^2_{(18)}=114$; $p<10^{-6}$ (рис. 3.4).

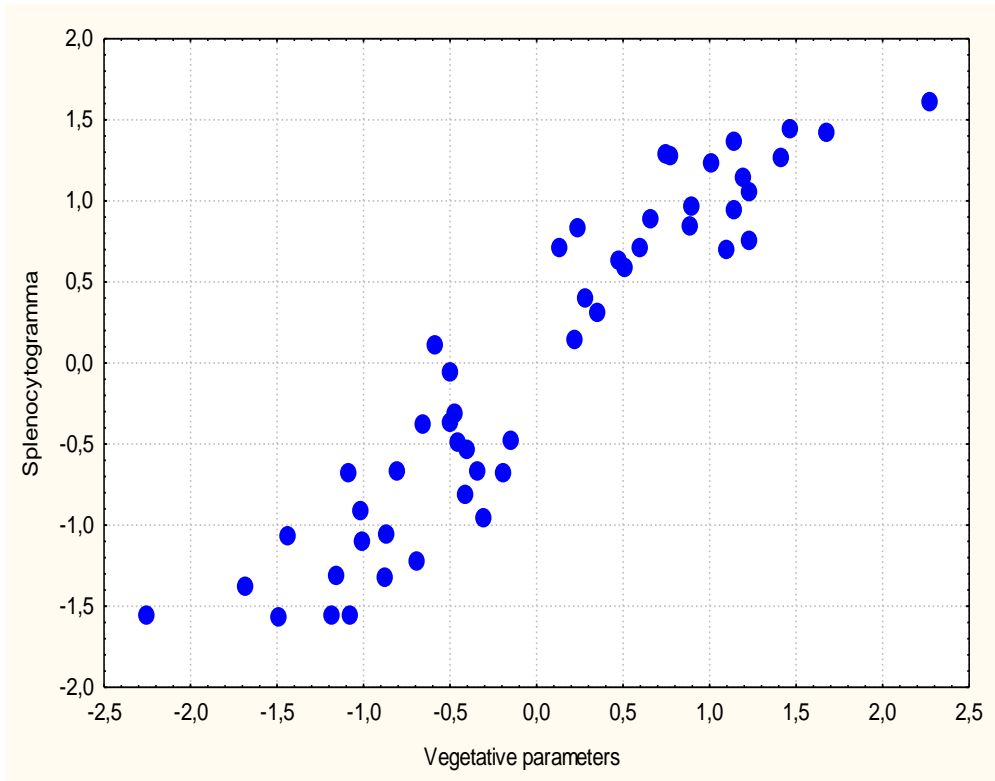


Рис. 3.4. Канонічна кореляція між вегетативними параметрами (вісь X) і параметрами спленоцитограми (вісь Y) щурів-самців

В даному випадку вегетативний радикал представлений інверсним чином симпатичним тонусом ($r=-0,99$) та прямим чином – вагальним тонусом ($r=0,97$) і гуморальним каналом ($r=0,80$). Селезінковий канонічний радикал отримує негативні факторні навантаження від макрофагів ($r=-0,90$) і ретикулоцитів ($r=-0,23$) та позитивні – від маси селезінки ($r=0,48$) і вмісту в ній нейтрофілів ($r=0,36$), лімфоцитів ($r=0,31$) та еозинофілів ($r=0,30$).

Супутні зміни імунних параметрів периферійної крові розпочнемо аналізувати з лейкоцитограми. Виявлено (табл. 3.7), що ваготонічний ефект БАВН супроводжується незначним, але значущим підвищенням вмісту в крові лейкоцитів. При цьому серед формених елементів лейкоцитограми значущі зміни відносного вмісту виявлено лише стосовно еозинофілів (підвищення) і базофілів (зниження). За симпатотонічного ефекту БАВН загальний вміст лейкоцитів не відрізняється від контролю, разом з тим, значуще знижується відносний вміст лімфоцитів і підвищується відносний вміст моноцитів.

Таблиця 3.7.

Особливості стану параметрів лейкоцитограми периферійної крові за альтернативних вегетотропних ефектів БАВН

Параметр		Ефект біоактивної води Нафтуса		
		Контроль (n=10)	Ваготонічний (n=17)	Симпатотонічний (n=23)
Лейкоцити, Г/л	X±m	9,76±0,54	10,64±0,40	9,80±0,51
	I _D ±m	1	1,09±0,04*	1,00±0,05
	d±m	0	+0,51±0,23*	+0,02±0,30
Лімфоцити, %	X±m	61,9±1,5	60,8±1,3	59,0±1,3
	I _D ±m	1	0,98±0,02	0,95±0,02*
	d±m	0	-0,23±0,29	-0,62±0,29*
Моноцити, %	X±m	4,2±0,7	4,9±0,4	5,4±0,4
	I _D ±m	1	1,18±0,10	1,27±0,10*
	d±m	0	+0,32±0,18	+0,50±0,18*

Еозинофіли, %	X±m	3,1±0,6	4,5±0,5	3,6±0,4
	I _D ±m	1	1,44±0,18*	1,15±0,12
	d±m	0	+0,76±0,31*	+0,26±0,20
Паличкоядерні нейтрофіли, %	X±m	3,3±0,2	3,1±0,2	3,5±0,3
	I _D ±m	1	0,93±0,06	1,07±0,08
	d±m	0	-0,36±0,30	+0,33±0,37
Сегментоядерні нейтрофіли, %	X±m	27,2±1,7	26,6±1,1	28,4±1,0
	I _D ±m	1	0,98±0,04	1,04±0,04
	d±m	0	-0,11±0,20	+0,21±0,19
Базофіли, %	X±m	0,30±0,15	0,12±0,08	0,17±0,07
	I _D ±m	1	0,39±0,27*	0,58±0,27
	d±m	0	-0,38±0,17*	-0,26±0,17

Стосовно супутніх змін параметрів фагоцитозу моноцитів і нейтрофілів периферійної крові виявлено (табл. 3.8), що ваготонічний ефект БАВН супроводжується незначним зниженням активності фагоцитозу (фагоцитарного індексу) моноцитів в поєднанні з більш відчутним підвищенням його інтенсивності (мікробного числа), тоді як за симпатотонічного ефекту фагоцитарний індекс макрофагів знижується дещо більшою мірою, а підвищення мікробного числа суттєво менш виражене порівняно з таким за ваготонічного ефекту БАВН.

За ваготонічного ефекту значуще знижуються як активність, так і інтенсивність фагоцитозу нейтрофілів/мікрофагів, тоді як за симпатотонічного ефекту БАВН перший параметр знижується лише у вигляді тенденції, а другий – меншою мірою. Натомість завершеність фагоцитозу мікрофагів залишається стабільною за обидвох типів ваготропних ефектів.

Таблиця 3.8.

Особливості стану параметрів фагоцитозу моноцитів і нейтрофілів периферійної крові за альтернативних вегетотропних ефектів БАВН

Параметр		Контроль (n=10)	Ефект біоактивної води Нафтуса	
			Ваготонічний (n=17)	Симпатотонічний (n=23)
Фагоцитарний індекс моноцитів, %	X±m	7,3±1,2	6,2±0,5	5,4±0,4
	I _D ±m	1	0,84±0,07*	0,74±0,06*
	d±m	0	-0,31±0,14*	-0,52±0,12*
Мікробне число моноцитів, мікробів/макрофаг	X±m	2,8±0,4	4,3±0,6*	3,2±0,2
	I _D ±m	1	1,54±0,19*	1,14±0,06* [#]
	d±m	0	+1,35±0,43*	+0,35±0,14* [#]
Фагоцитарний індекс нейтрофілів, %	X±m	83,1±0,6	80,9±1,1	82,4±0,7
	I _D ±m	1	0,97±0,01*	0,99±0,01
	d±m	0	-1,13±0,55*	-0,38±0,37
Мікробне число нейтрофілів, мікробів/мікрофаг	X±m	8,16±0,07	7,76±0,16*	8,01±0,07
	I _D ±m	1	0,95±0,02*	0,98±0,01*
	d±m	0	-1,85±0,76*	-0,70±0,31*
Індекс кілінгу нейтрофілів, %	X±m	54,9±2,0	55,0±1,2	53,8±0,9
	I _D ±m	1	1,00±0,02	0,98±0,02
	d±m	0	+0,02±0,18	-0,18±0,14

Абсолютний вміст в периферійній крові лімфоцитів значуще не змінюється за жодного вегетотропного ефекту БАВН (табл. 3.9). Серед елементів імуноцитограми найвідчутніші зміни за ваготонічного ефекту виявлено стосовно 0-лімфоцитів, відносний вміст яких зростає. При цьому відповідно знижується відносний вміст Т-кілерів, натуральних кілерів і В-лімфоцитів разом з тенденцією до зниження вмісту Т-гелперів і плазмоцитів. Знижується також мітогенна здатність Т-лімфоцитів. Отже, ваготонічний ефект супроводжується зниженням чи тенденцією до зниження вмісту в крові та активності всіх популяцій лімфоцитів, які експресують диференціюючі поверхневі рецептори, в поєднанні з підвищенням вмісту лімфоцитів, які ці рецептори не експресують або втратили.

Симпатотонічний ефект БАВН теж супроводжується підвищенням вмісту 0-лімфоцитів, але значуще меншою мірою, ніж ваготонічний ефект. Відповідно популяції Т-лімфоцитів і НК-лімфоцитів проявляють лише тенденцію до зниження, а рівень В-лімфоцитів не відрізняється від контрольного. При цьому активність Т-лімфоцитів, оцінена за їх здатністю трансформуватися у лімфобласти, залишається без змін, а трансформація В-лімфоцитів у плазмочити проявляє тенденцію до зростання.

Таблиця 3.9.

Особливості стану параметрів імунітограми периферійної крові за альтернативних вегетотропних ефектів БАВН

Параметр		Контроль (n=10)	Ефект біоактивної води Нафтуса	
			Ваготонічний (n=17)	Симпатотонічний (n=23)
Пан-лімфоцити, Г/л	X±m	6,05±0,37	6,47±0,31	5,81±0,40
	I _D ±m	1	1,07±0,05	0,96±0,07
	d±m	0	+0,36±0,27	-0,20±0,34
0-лімфоцити, %	X±m	29,6±1,5	35,7±1,3*	32,5±0,9 [#]
	I _D ±m	1	1,20±0,04*	1,10±0,03* [#]
	d±m	0	+1,25±0,27*	+0,59±0,19* [#]
Т-гелпери, %	X±m	31,7±0,7	30,8±0,7	31,2±0,6
	I _D ±m	1	0,97±0,02	0,98±0,02
	d±m	0	-0,40±0,33	-0,24±0,26
Т-кілери, %	X±m	14,9±1,0	12,6±0,5*	13,6±0,7
	I _D ±m	1	0,84±0,04*	0,91±0,05
	d±m	0	-0,69±0,16*	-0,40±0,21
Реакція бласттрансформації Т-лімфоцитів на фітогемаглютинін, %	X±m	65,4±3,9	58,5±2,3	64,7±2,3
	I _D ±m	1	0,90±0,03*	0,99±0,03 [#]
	d±m	0	-0,56±0,19*	-0,05±0,17 [#]
В-лімфоцити, %	X±m	12,8±0,7	11,8±0,5	13,2±0,5
	I _D ±m	1	0,92±0,04*	1,03±0,04 [#]
	d±m	0	-0,42±0,20*	+0,16±0,21 [#]
Плазмочити, %	X±m	0,68±0,27	0,41±0,18	1,00±0,23 [#]
	I _D ±m	1	0,61±0,27	1,49±0,34 [#]
	d±m	0	-0,30±0,21	+0,38±0,27 [#]
Натуральні кілери, %	X±m	10,3±0,6	9,1±0,3	9,6±0,3
	I _D ±m	1	0,88±0,03*	0,93±0,03*
	d±m	0	-0,64±0,14*	-0,37±0,17*

Канонічна кореляція між вегетативними параметрами і імунними параметрами крові виявилась сильною: $R=0,79$; $\chi^2_{(30)}=77$; $p<10^{-5}$ (рис. 3.5). При цьому вегетативний канонічний радикал отримує негативне факторне навантаження від симпатичного тону (r=-0,72) та позитивні – від вагального тону (r=0,72) і гуморального каналу (r=0,74). З іншого боку, імунний радикал периферійної крові репрезентований інверсним чином В-лімфоцитами (r=-0,57), базофілами (r=-0,37), сегментоядерними (r=-0,33) і паличкоядерними (r=-0,26) нейтрофілами та плазмочитами (r=-0,26); а позитивні факторні навантаження на імунний радикал чинять: фагоцитарний індекс моноцитів (r=0,36), лейкоцитоз (r=0,31), рівні еозинофілів (r=0,27) і загальних лімфоцитів (r=0,22) та завершеність фагоцитозу нейтрофілів (r=0,21).

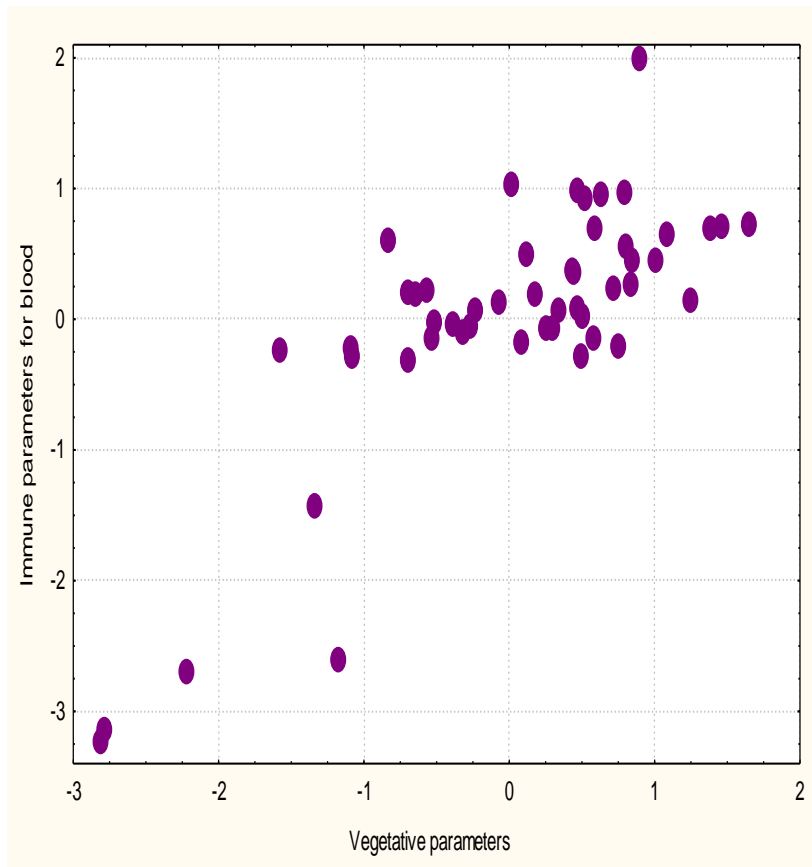


Рис. 3.5. Канонічна кореляція між вегетативними параметрами (вісь X) і імунними параметрами крові (вісь Y) щурів-самців

На наступному етапі нами проаналізовано зв'язок між імунними параметрами тимусу та селезінки – з одного боку, і периферійної крові – з іншого. Констатовано, що тиміко-спленічний канонічний радикал представлений **макрофагами** ($r=0,62$), плазмоцитами ($r=0,62$) і лімфоцитами ($r=-0,57$) селезінки та її відносною масою ($r=-0,32$), а також епітеліоцитами ($r=0,41$), **макрофагами** ($r=0,31$), лімфоцитами ($r=-0,22$) і ретикулоцитами ($r=-0,21$) тимуса.

З іншого боку, гемато-імунний радикал отримує максимальне факторне навантаження саме від активності фагоцитозу моноцитів/**макрофагів** ($r=-0,76$), а також, меншою мірою, від активності ($r=-0,27$) і завершеності ($r=-0,31$) фагоцитозу нейтрофілів/мікрофагів. Суттєві факторні навантаження на цей радикал дають ще сегментоядерні нейтрофіли ($r=0,31$) і загальні лімфоцити ($r=-0,26$). З врахуванням слабких внесків у факторну структуру гемато-імунного радикалу Т-гелперів, натуральних кілерів, еозинофілів, базофілів і плазмоцитів його канонічний кореляційний зв'язок з тиміко-спленічним радикалом виявляється дуже сильним: $R=0,96$; $\chi^2_{(120)}=244$; $p<10^{-6}$ (рис. 3.6).

Отже, судячи за коефіцієнтом канонічної кореляції, стан імунних параметрів периферійної крові детермінується імунними параметрами селезінки і тимуса на 92%.

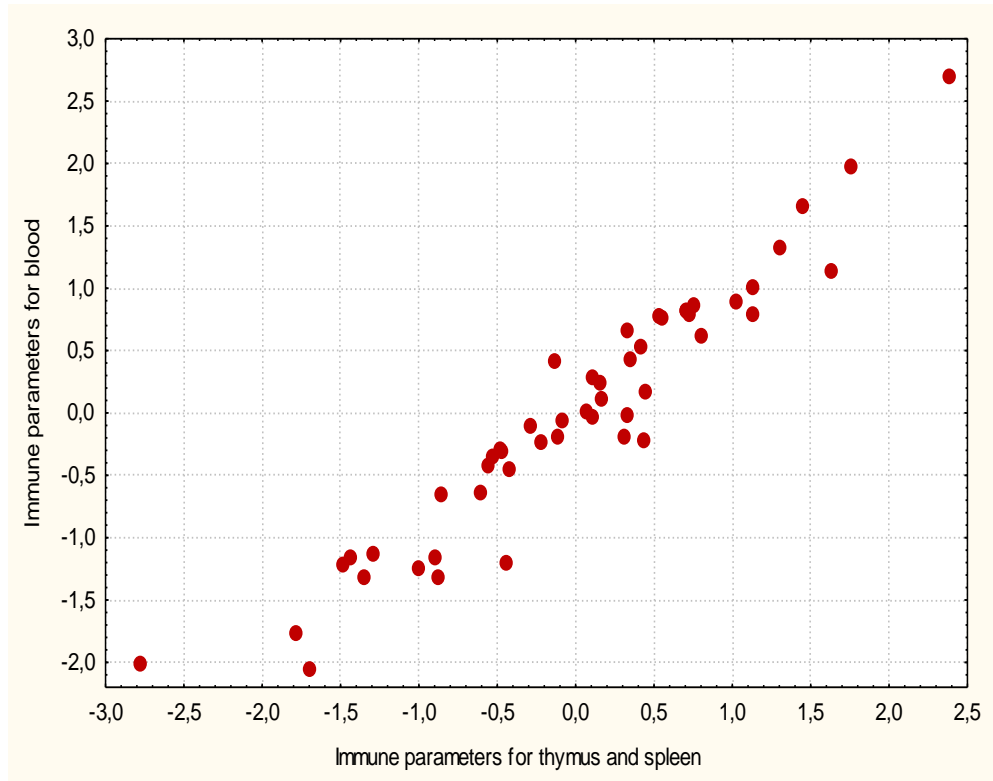


Рис. 3.6. Канонічна кореляція між імунними параметрами тимуса та селезінки (вісь X) і імунними параметрами крові (вісь Y) щурів-самців

Фізіологічний зміст такої детермінації полягає в тім, що імуніцити, утворюючись в тимусі і селезінці (а також в кістковому мозку), поступають в кров, а потім здійснюють двосторонню міграцію між імунними органами і тканинами. Так що лейкоцитограма і імунітограма крові є наслідком взаємодії процесів проліферації, міграції і загибелі лімфоїдних і мієлоїдних клітин.

З метою оцінки посередницької ролі ендокринних чинників у впливі вегетативної нервової системи на параметри імунітету проведено канонічний кореляційний аналіз зв'язку між ендокринними параметрами, котрі значуще змінюються за вегетотропних ефектів БАВН, з одного боку, і імунними параметрами – з іншого боку. Виявлено, що між сетами існує тісний зв'язок: $R=0,89$; $\chi^2_{(112)}=146$; $p=0,017$ (рис. 3.7).

В даному випадку ендокринний канонічний радикал представлений прямим чином відносною масою наднирників ($r=0,49$), товщиною їх фасцикулярної ($r=0,63$), гломерулярної ($r=0,44$) і ретикулярної ($r=0,36$) зон, екскрецією 17-кетостероїдів ($r=0,34$), а також трийодтироніном ($r=0,49$), та інверсним чином - кортикостеронемією ($r=-0,14$).

З іншого боку, імунний радикал отримує позитивні факторні навантаження від відносної маси тимуса ($r=0,51$) і селезінки ($r=0,38$), вмісту в останній лімфобластів ($r=0,38$) і нейтрофілів ($r=0,37$), вмісту в крові лейкоцитів ($r=0,45$) та завершеності ($r=0,51$) і інтенсивності ($r=0,27$) фагоцитозу нейтрофілів крові. Натомість негативні навантаження на імунний радикал дають рівні фібробластів ($r=-0,47$), макрофагів ($r=-0,48$) і ретикулоцитів ($r=-0,42$) селезінки, тілець Гассала ($r=-0,50$) і епітеліоцитів ($r=-0,23$) тимуса, НК-лімфоцитів ($r=-0,47$), плазмочитів ($r=-0,40$), базофілів ($r=-0,40$) і моноцитів ($r=-0,22$) крові.

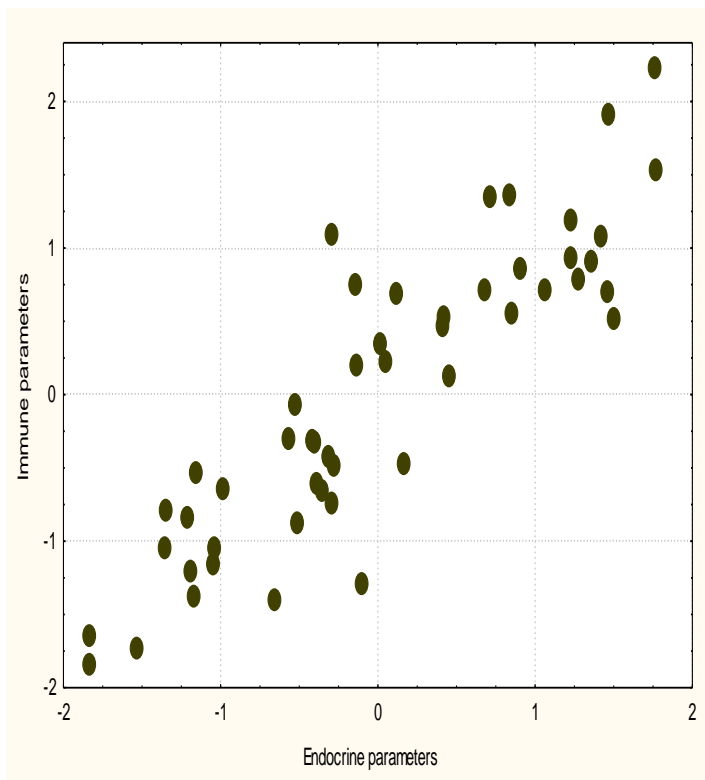


Рис. 3.7. Канонічна кореляція між ендокринними (вісь X) і імунними (вісь Y) параметрами щурів-самців

Аналогічною мірою імунний статус пов'язаний і з параметрами обміну електролітів, підлеглих вегетативній регуляції: $R=0,93$; $\chi^2_{(60)}=162$; $p<10^{-6}$ (рис. 3.8).

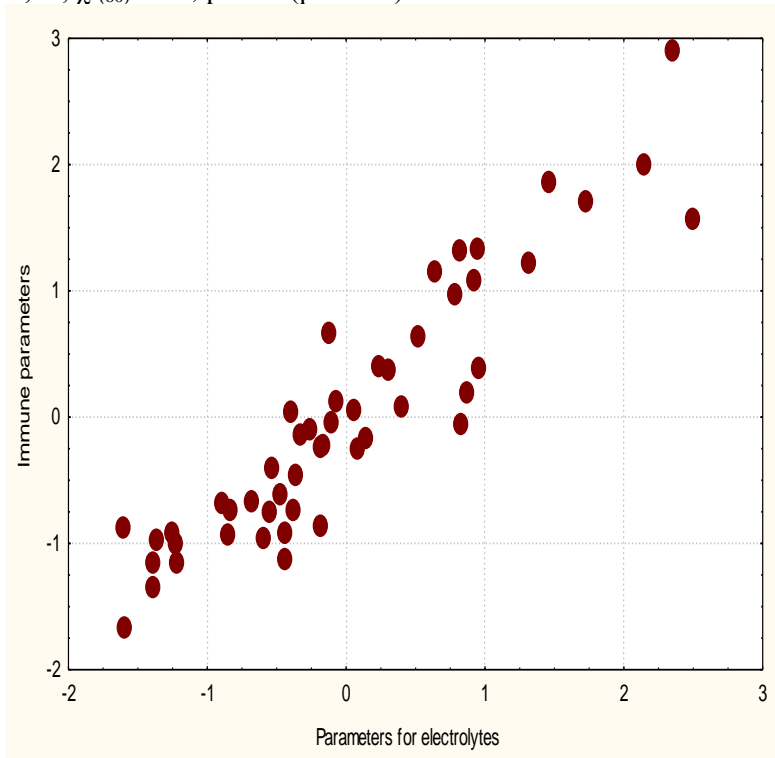


Рис. 3.8. Канонічна кореляція між параметрами обміну електролітів (вісь X) і імунними параметрами (вісь Y) щурів-самців

При цьому радикал обміну електролітів представлений кальціємією ($r=0,97$), калійемією ($r=0,56$), калійгістією еритроцитів ($r=0,28$), калійурією ($r=0,26$) та, незначною мірою, натрійурією ($r=0,09$). Імунний канонічний радикал отримує позитивні факторні навантаження від лімфобластів ($r=0,39$) і ретикулоцитів ($r=0,34$) тимуса та його відносної маси ($r=0,26$), плазмоцитів ($r=0,36$) і нейтрофілів ($r=0,28$) селезінки та її відносної маси ($r=0,29$), а також від 0-лімфоцитів крові ($r=0,26$). Негативні факторні навантаження на цей радикал дають тільки Гассалья тимуса ($r=-0,92$), макрофаги селезінки ($r=-0,47$) та плазмоцити ($r=-0,50$) і паличкоядерні нейтрофіли ($r=-0,38$) крові.

Із викладеного випливає припущення, що виявлені нами зміни імунних параметрів є наслідком як прямих регуляторних впливів вегетативної нервової системи на імуніцити, так і впливу на них гормонів кори наднирників, щитовидної і паращитовидної залоз, діяльність яких, своєю чергою, підлегла вегетативній регуляції. При цьому свою імуномодулюючу роль відіграють кальцій, калій і, можливо, натрій, обмін яких теж підлеглий нейроендокринній регуляції.

3.4. Вплив окремих ланок вегетативної регуляції на ендокринні, метаболічні і імунні параметри

Для досягнення задекларованої мети спочатку було проведено скринінг кореляційних зв'язків між кожною окремою ланкою вегетативної регуляції - з одного боку, і ендокринними, електролітними та імунними параметрами - з іншого боку. Потім, відібравши параметри, які корелюють з вегетативними параметрами значуще (для статистичної вибірки із 50 тварин $|r|>0,28$ при $p<0,05$) чи близько до значущості, обчислювали коефіцієнти канонічної кореляції кожного із трьох елементів вегетативної регуляції з констеляціями параметрів з негативними чи позитивними зв'язками.

Виявлено, що індикатор симпатичного тону АМо негативно корелює з масою наднирників ($r=-0,35$) і товщиною їх гломерулярної зони ($r=-0,35$), концентрацією в плазмі калію ($r=-0,36$), кальцію ($r=-0,30$) і натрію ($r=-0,23$), масою селезінки ($r=-0,45$) та вмістом в ній лімфоцитів ($r=-0,29$), нейтрофілів ($r=-0,34$) і еозинофілів ($r=-0,29$), вмістом в тимусі лімфобластів ($r=-0,26$), в крові - лейкоцитів ($r=-0,34$) і загальних лімфоцитів ($r=-0,26$), а також завершеністю фагоцитозу нейтрофілів ($r=-0,35$) і активністю фагоцитозу моноцитів ($r=-0,28$).

Отже, дана ендокринно-електролітно-імунна констеляція підлегла негативному (інгібіторному) симпатичному впливу, який на 68% детермінує спричинені БАВН інверсні зміни параметрів, про що свідчить високий коефіцієнт канонічної кореляції: $R=0,83$; $\chi^2_{(17)}=45$; $p<10^{-3}$ (рис. 3.9).

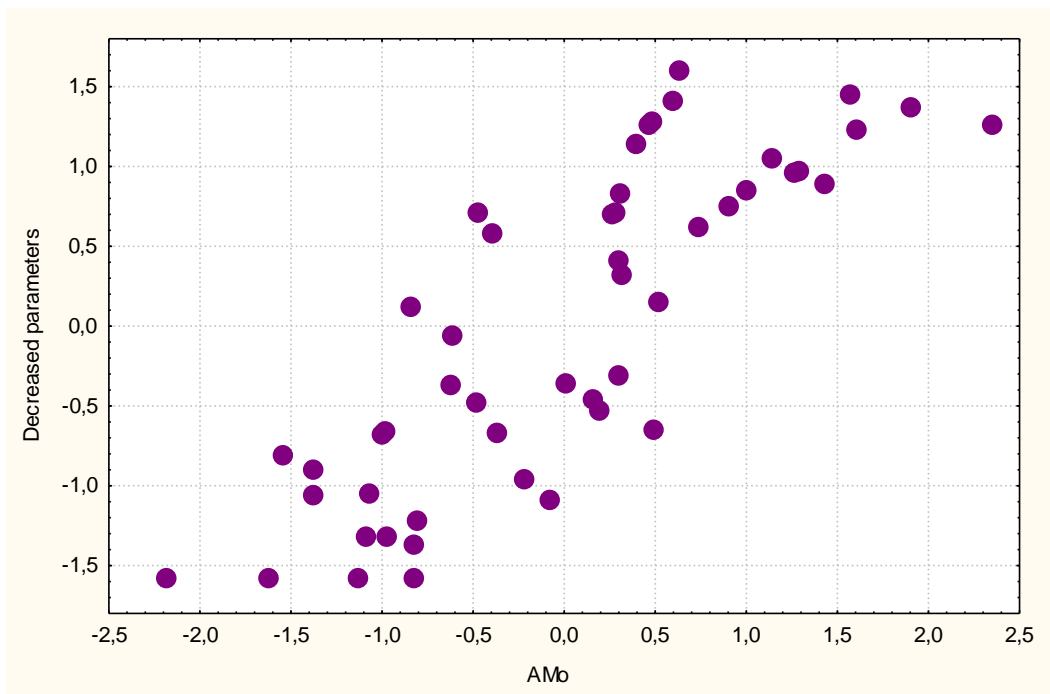


Рис. 3.9. Канонічна кореляція між симпатичним тонутом (вісь X) і параметрами щурів-самців, підлеглими його негативному впливу (вісь Y)

Натомість на констеляцію інших імунних параметрів симпатичний вплив має стимулюючий характер, передовсім на вміст макрофагів в селезінці ($r=0,85$) і тимусі ($r=0,27$), а також на вміст в тимусі тілець

Гассалія ($r=0,32$) і ендотеліоцитів ($r=0,28$), в крові – плазмоцитів ($r=0,31$), базофілів ($r=0,30$) та паличкоядерних ($r=0,27$) і сегментоядерних ($r=0,24$) нейтрофілів.

Канонічна кореляція, візуалізована на рис. 3.10 ($R=0,89$; $\chi^2_{(8)}=68$; $p<10^{-4}$), засвідчує, що спричинені БАВН зміни перелічених імунних параметрів детермінуються на 79% односкерованими змінами під її впливом симпатичного тону.

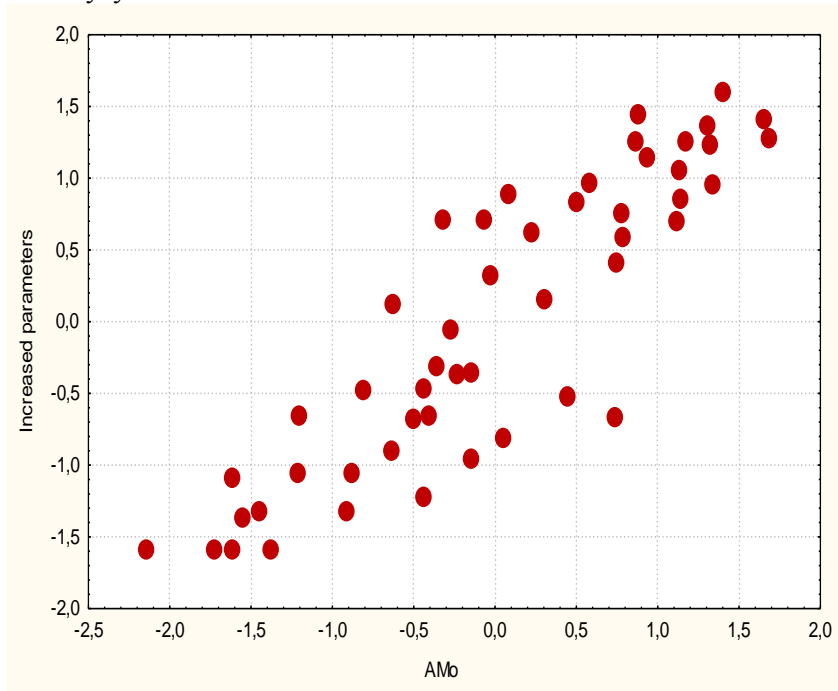


Рис. 3.10. Канонічна кореляція між симпатичним тонутом (вісь X) і параметрами щурів-самців, підлеглими його позитивному впливу (вісь Y)

Індикатор вагального тону ΔX , як і очікувалось з огляду на його сильну інверсну кореляцію з симпатичним тонутом, корелює з переліченими вище параметрами протилежним чином за приблизно однакового модуля сили.

Зокрема, вагальний тонус корелює позитивно з калійемією ($r=0,30$), кальційемією ($r=0,30$) і натрійемією ($r=0,23$), масою наднирників ($r=0,35$) і товщиною її клубочкової зони ($r=0,33$), масою селезінки ($r=0,42$) і вмістом в ній лімфоцитів ($r=0,31$) та нейтрофілів ($r=0,24$), вмістом в тимусі лімфобластів ($r=0,27$), в крові – лейкоцитів ($r=0,27$), а також з індексом кілінгу нейтрофілів ($r=0,33$) і фагоцитарним індексом моноцитів ($r=0,23$) крові. В цілому канонічний кореляційний зв'язок з констеляцією перелічених параметрів дещо слабший порівняно з таким симпатичного тону: $R=0,76$; $\chi^2_{(15)}=35$; $p=0,003$ (рис. 3.11). Відповідно і менша (57%) міра детермінації вагальним тонутом односкерованих змін цих параметрів під впливом БАВН.

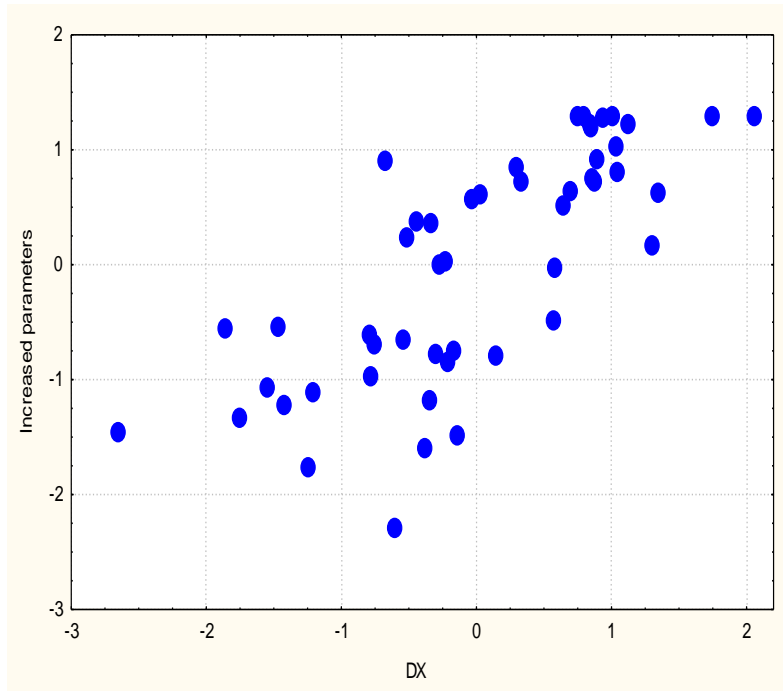


Рис. 3.11. Канонічна кореляція між загальним тонусом (вісь X) і параметрами щурів-самців, підлеглими його позитивному впливу (вісь Y)

Серед параметрів, підлеглих гальмівному впливу загального тонусу, домінують макрофаги селезінці ($r=-0,83$), значно поступають за силою зв'язку тільця Гассаля ($r=-0,32$), макрофаги ($r=-0,28$) і ендотеліоцити ($r=-0,28$) тимуса, плазмоцити ($r=-0,28$) та паличкоядерні ($r=-0,24$) і сегментоядерні ($r=-0,23$) нейтрофіли крові. Констатовано сильну канонічну кореляцію між загальним тонусом і даною констеляцією параметрів: $R=0,87$; $\chi^2_{(8)}=61$; $p<10^{-4}$ (рис. 3.12).

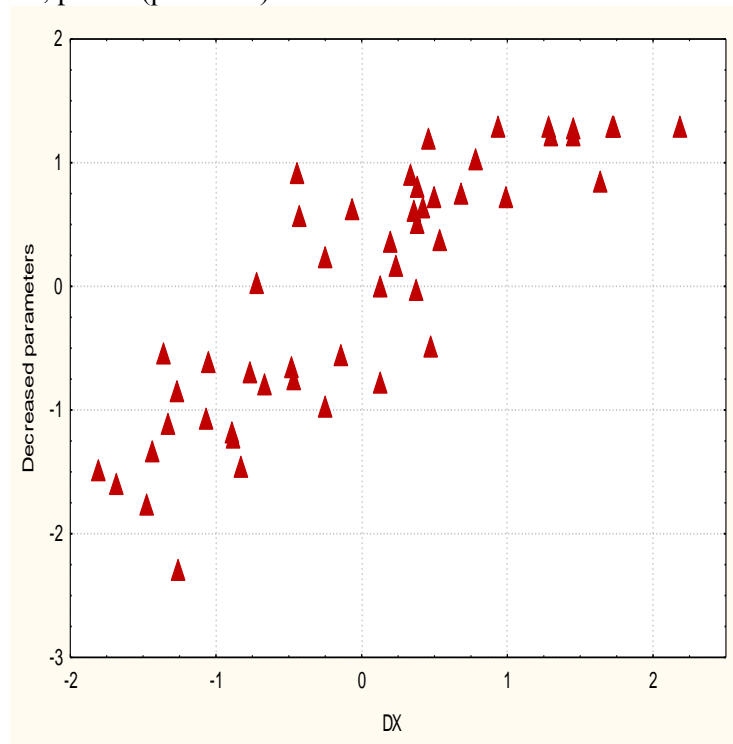


Рис. 3.12. Канонічна кореляція між загальним тонусом (вісь X) і параметрами щурів-самців, підлеглими його негативному впливу (вісь Y)

Звідси випливає, що спричинені БАВН зміни перелічених імунних параметрів детермінуються на 75% інверсними змінами під її впливом вагального тонузу.

Індикатор гуморального каналу вегетативної регуляції M_0 корелює позитивно з рівнем в плазмі кальцію ($r=0,29$) і кортикостерону ($r=0,27$), масою наднирників ($r=0,28$) і товщиною її гломерулярної зони ($r=0,26$), масою селезінки ($r=0,32$) і вмістом в ній лімфоцитів ($r=0,32$), вмістом в тимусі лімфобластів ($r=0,28$), в крові - еозинофілів ($r=0,30$), а також з індексом кілінгу мікробів нейтрофілами крові ($r=0,25$).

Канонічна кореляція між гуморальним каналом вегетативної регуляції і даною констеляцією параметрів слабша порівняно з попередніми, але теж сильна: $R=0,73$; $\chi^2_{(9)}=33,5$; $p=10^{-4}$ (рис. 3.13). Це ж стосується і міри детермінації, яка складає лише 62%.

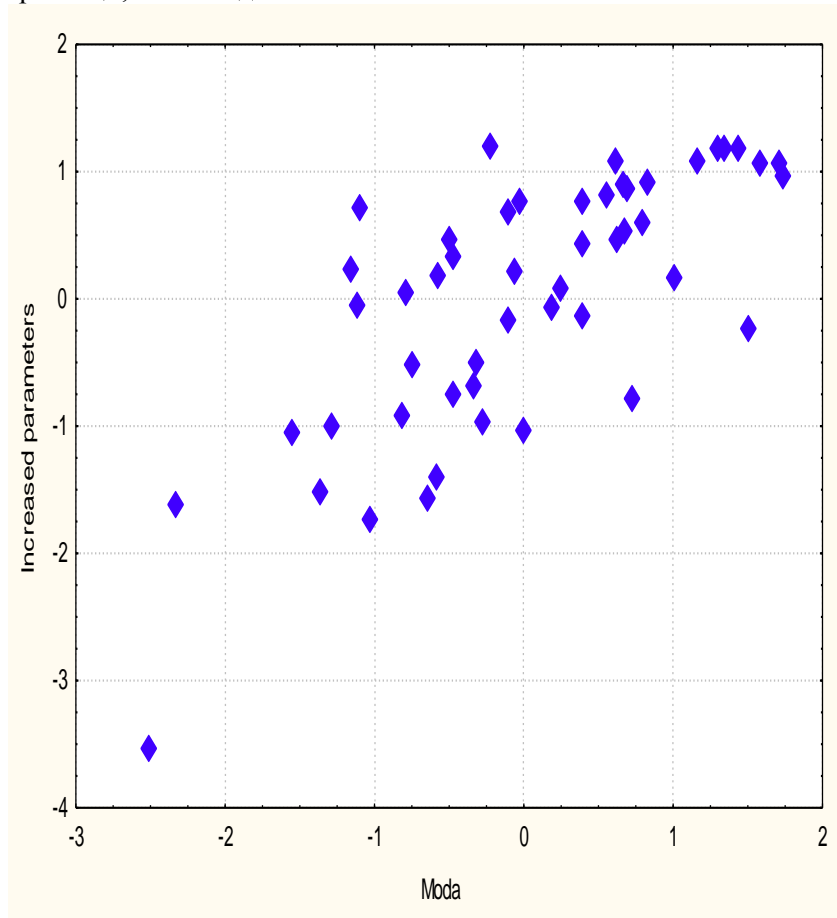


Рис. 3.13. Канонічна кореляція між гуморальним каналом (вісь X) і параметрами щурів-самців, підлеглими його позитивному впливу (вісь Y)

Негативно ж корелює мода найбільшою мірою з вмістом в селезінці макрофагів ($r=-0,72$), відносною масою тимуса ($r=-0,27$) та вмістом в ньому тілець Гассалья ($r=-0,31$), макрофагів ($r=-0,31$) і ендотеліоцитів ($r=-0,24$), вмістом в крові В-лімфоцитів ($r=-0,31$) та трийодтироніемією ($r=-0,24$).

У підсумку канонічна кореляція між гуморальним каналом і даною констеляцією параметрів виявляється вельми сильною: $R=0,81$; $\chi^2_{(7)}=48$; $p<10^{-7}$ (рис. 3.14), а міра детермінації змін цих параметрів – 66%.

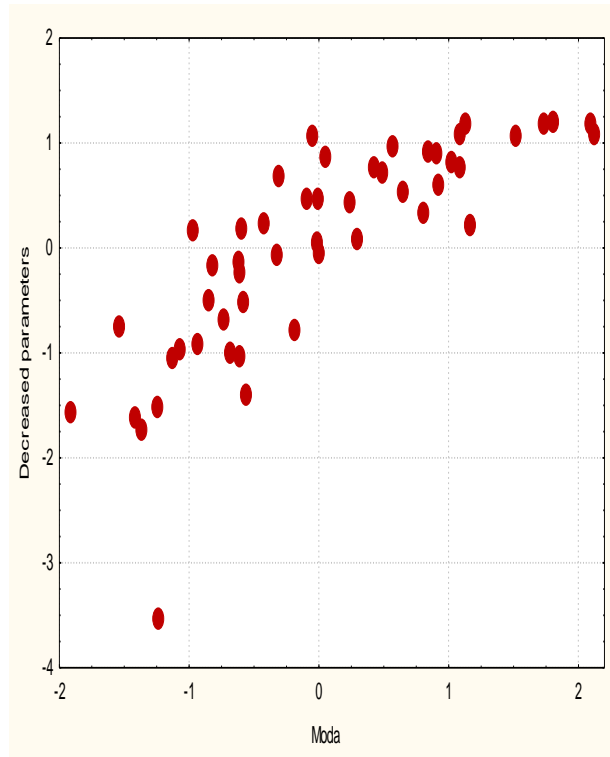
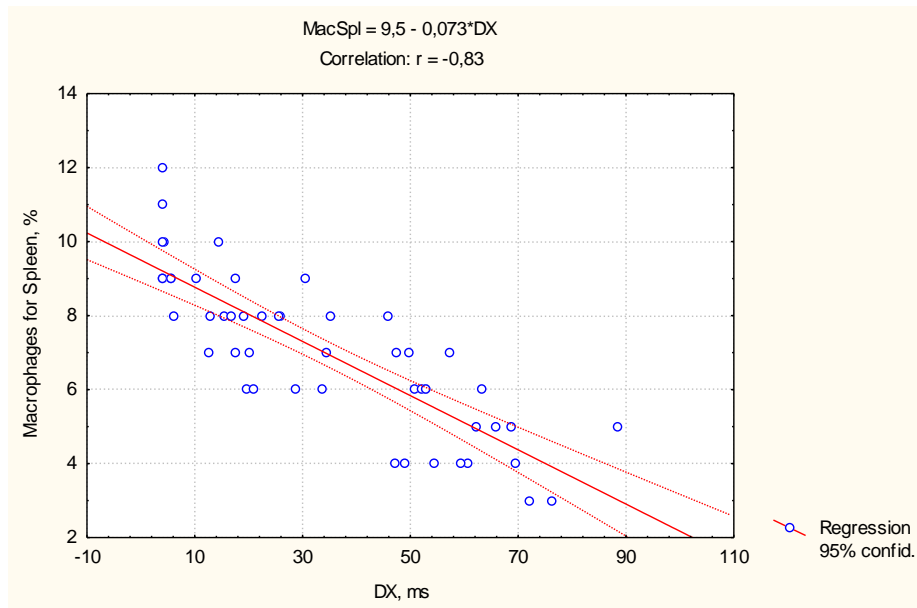


Рис. 3.14. Канонічна кореляція між гуморальним каналом (вісь X) і параметрами щурів-самців, підлеглими його негативному впливу (вісь Y)

Окремої уваги, з огляду на максимальні коефіцієнти кореляції, заслуговує аналіз впливу вегетативної регуляції на вміст в селезінці макрофагів. Як видно на рис. 3.15, існує вельми чітка обернена залежність вмісту макрофагів від вагального тонуусу і така ж за силою, але пряма залежність від симпатичного тонуусу, що зрозуміло в світлі вже згаданого положення про реципрокність холінергічно-адренергічних регуляторних впливів.



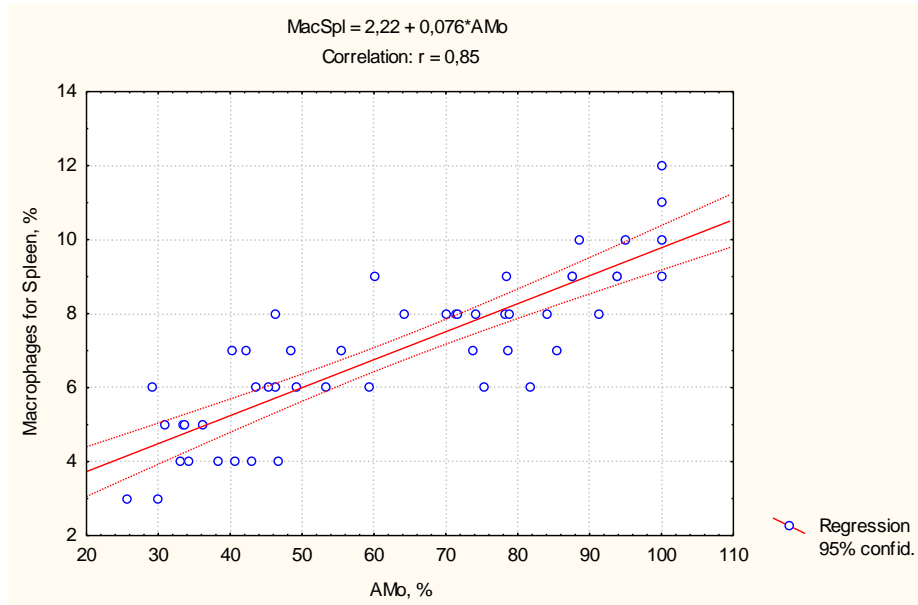


Рис. 3.15. Залежність вмісту в селезінці макрофагів (осі Y) від вагального (зверху) і симпатичного (знизу) тонусу (осі X) у щурів-самців

Внаслідок чіткої реципрокності міра сумісного впливу на вміст макрофагів вагального і симпатичного тонусів не перевищує мір кожного зокрема (рис. 3.16):

$$\text{MacSpl} (\%) = 3,64 - 0,015 \cdot \Delta X (\text{ms}) + 0,061 \cdot \text{AMo} (\%)$$

R=0,85; R²=0,72; F_(2,5)=61; p<10⁻³; m=±1,1%

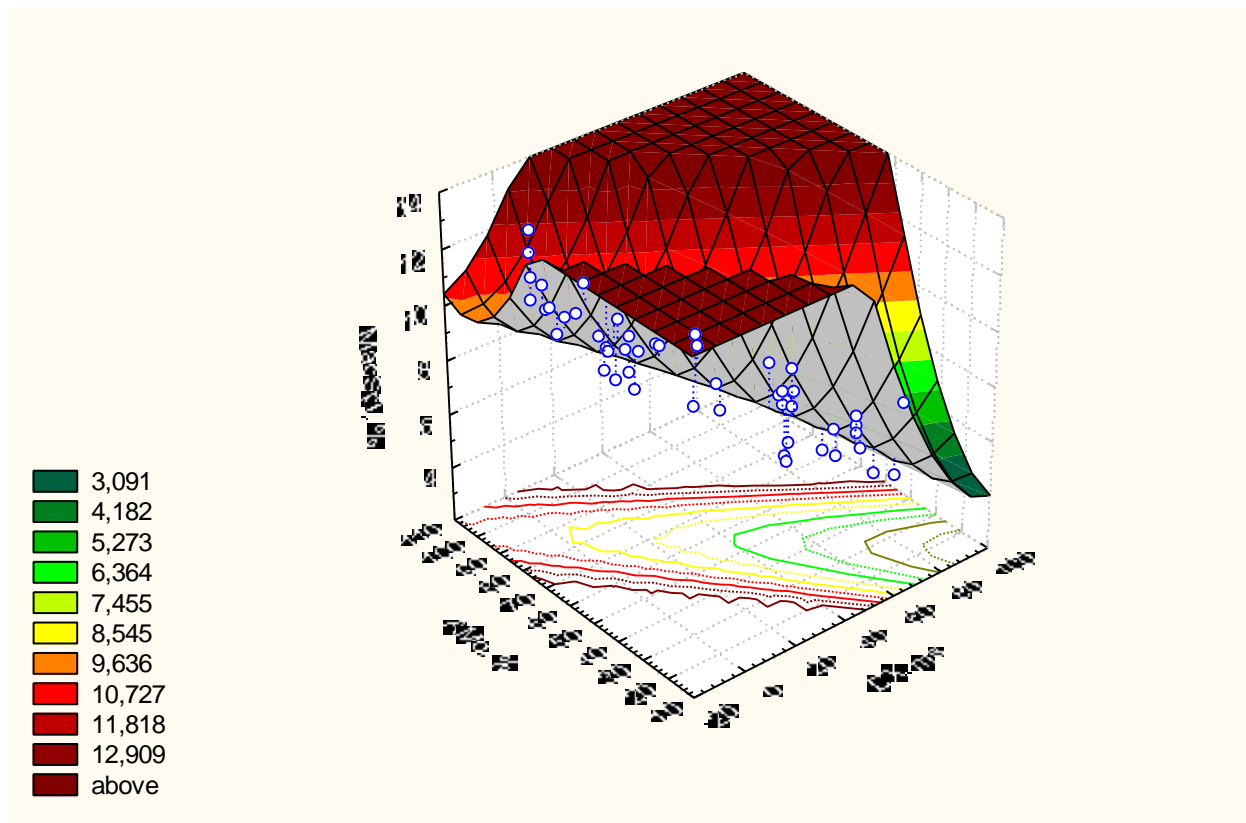


Рис. 3.16. Залежність вмісту в селезінці макрофагів (вісь Z) від вагального (вісь X) і симпатичного (вісь Y) тонусів у щурів-самців

Включення у рівняння множинної регресії показника гуморального каналу теж суттєво не збільшує міри сумісного вегетативного впливу на вміст в селезінці макрофагів:

$$\text{MacSpl} (\%) = -0,456 + 0,161 \cdot \Delta X (\text{ms}) + 0,169 \cdot \text{AMo} (\%) - 0,0506 \cdot \text{Mo} (\text{ms})$$

$$R=0,86; R^2=0,74; F_{(3,5)}=43; p<10^{-5}; m=\pm 1,1\%$$

Отже, сумісні вагальні, симпатичні і гуморальні впливи на селезінку детермінують вміст в ній макрофагів на 74%.

На наступному етапі аналізу на основі індексів d відхилення параметрів дослідних щурів від параметрів інтактних було побудовано так звані профілі з метою з'ясування особливостей вагального і симпатичного впливів на окремі параметри організму. Виділено 5 кластерів вегетотропних впливів.

Перший кластер (рис. 3.17) склали параметри, які за ваготонічного ефекту БАВН значуще знижуються, тоді як за симпатотонічного ефекту вони знижуються меншою мірою чи незначуще: мікробне число нейтрофілів (FNN), вміст ендотеліоцитів в тимусі (EndT), фагоцитарний індекс нейтрофілів (FIN), вміст ретикулоцитів в селезінці (RetS), вміст в крові Т-кілерів (Tk-Lf) і натуральних кілерів (Nk-Lf) та реакція бласттрансформації Т-лімфоцитів на фітогемаглютинін (RBTL). Профілі позначено у вигляді V- - S-.

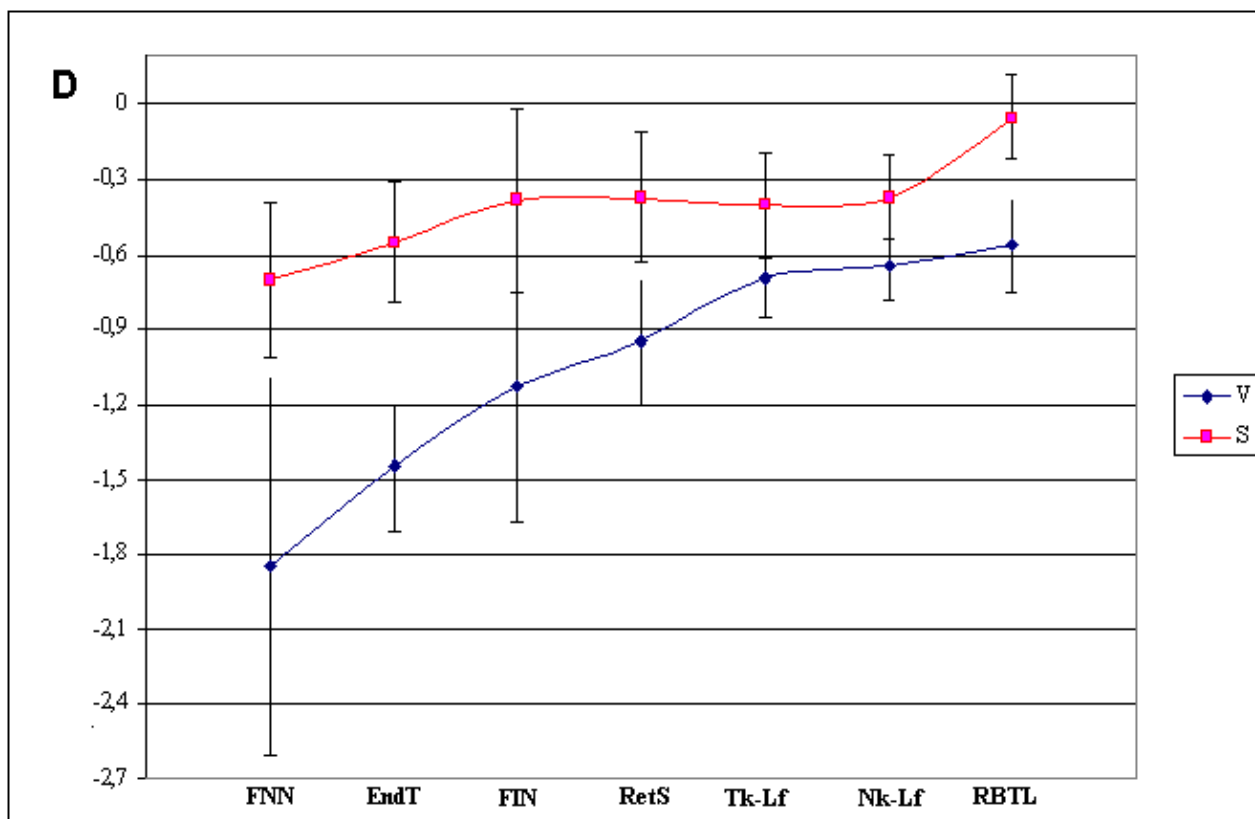


Рис. 3.17. Профілі параметрів, підлеглих негативному вагальному впливу більшою мірою, ніж симпатичному (V- -S-)

Другий кластер (рис. 3.18) об'єднує параметри, які за симпатотонічного ефекту БАВН проявляють тенденцію до підвищення чи підвищуються значуще, а за ваготонічного ефекту тенденцію до зниження чи підвищуються меншою мірою: вміст в крові В-лімфоцитів (B-Lf), паличкоядерних нейтрофілів (BNN) і плазмоцитів (Pla), в тимусі – тілець Гассала (GasT), кальцитонінова активність крові (СТА), К/Na-коефіцієнт сечі (K/NaU), моноцити крові (M), трийодтироніємія (Т3) та вміст макрофагів в селезінці (MacS) і в тимусі (MacT). Профілі позначено у вигляді V±S+.

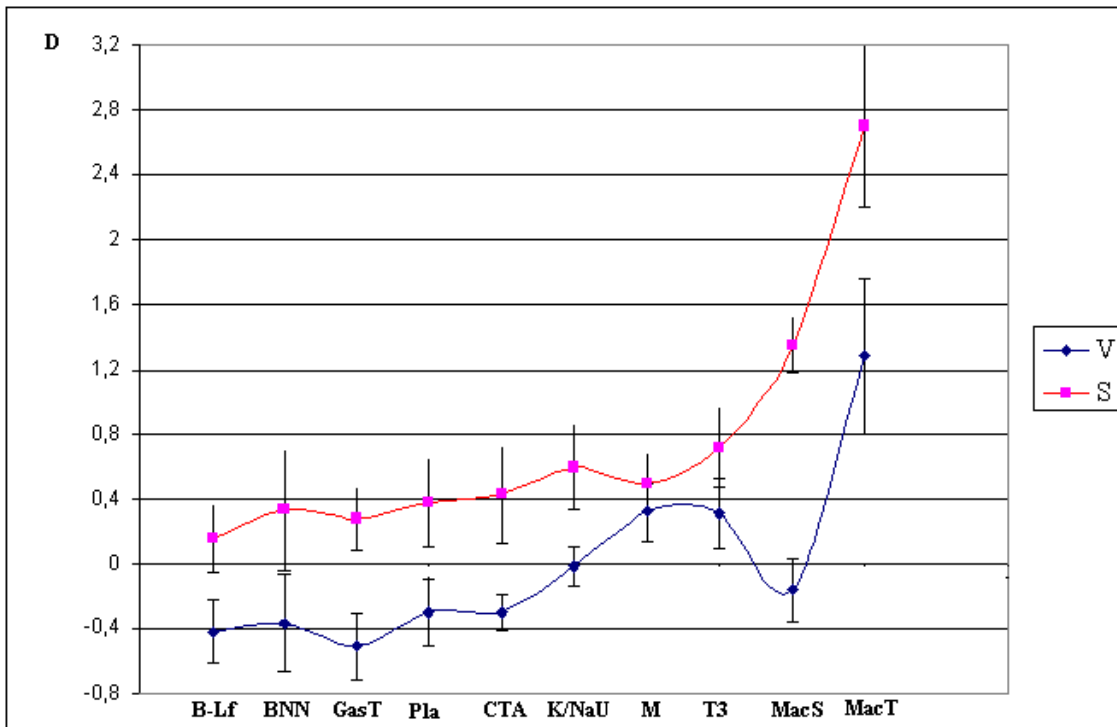


Рис. 3.18. Профілі параметрів, підлеглих позитивному симпатичному впливу і негативному чи менш вираженому позитивному вагальному впливу (V+-S+)

У третьому кластері (рис. 3.19) зібрано параметри, які за симпатотонічного ефекту БАВН значуще знижуються, тоді як за ваготонічного ефекту коливаються навколо нульового (контрольного) рівня: нейтрофіли селезінки (NS), лімфоцити крові (L), фагоцитарний індекс моноцитів крові (FIM), гломерулярна зона кори наднирників (Glo), лімфобласти тимуса (LbT), натрійурія (NaU), натрійемія (Na), сальційемія (Ca) і паратиринова активність крові (PTA). Профілі позначено V±S-.

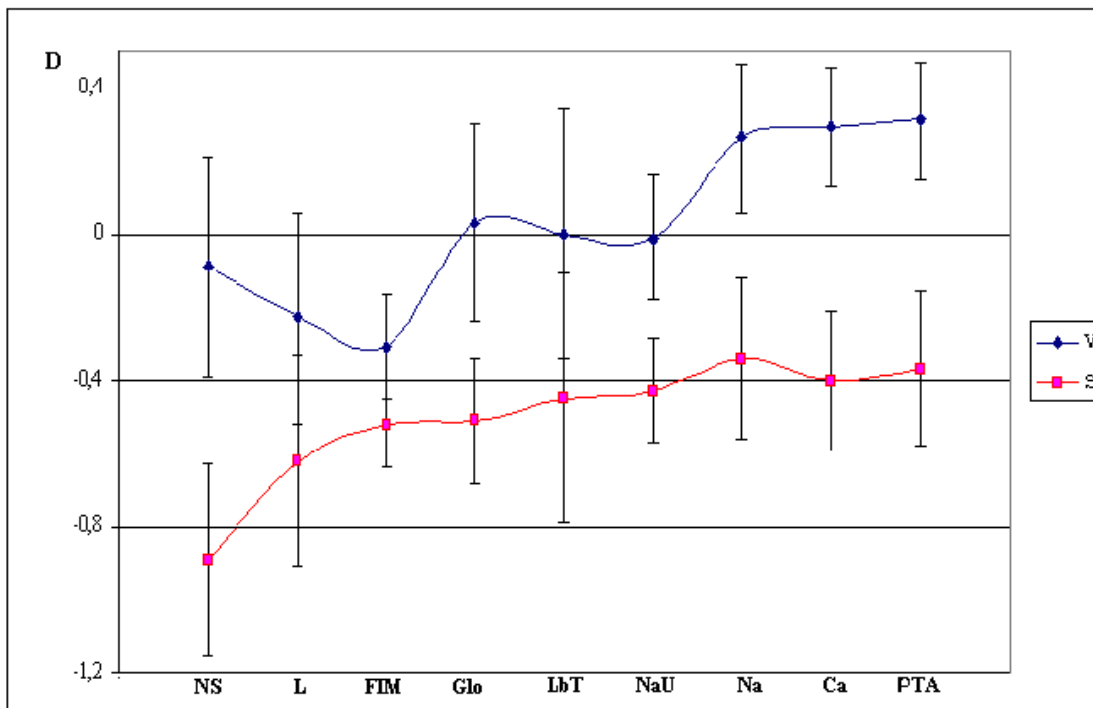


Рис. 3.19. Профілі параметрів, підлеглих негативному симпатичному впливу і квазінульовому вагальному впливу (V+-S-)

Параметри четвертого кластера (рис. 3.20) за ваготонічного ефекту БАВН значно зростають, натомість за симпатотонічного ефекту – значуще знижуються чи коливаються навколо контрольного рівня. До таких належать: відносна маса наднирників (Ad%) і селезінки (Sp%), лімфоцити тимуса (LcT), екскреція 17-KS, натрій еритроцитів (NaE) та фіброblastи (FibS) і еозинофіли (ES) селезінки. Маркери профілів: V+S-.

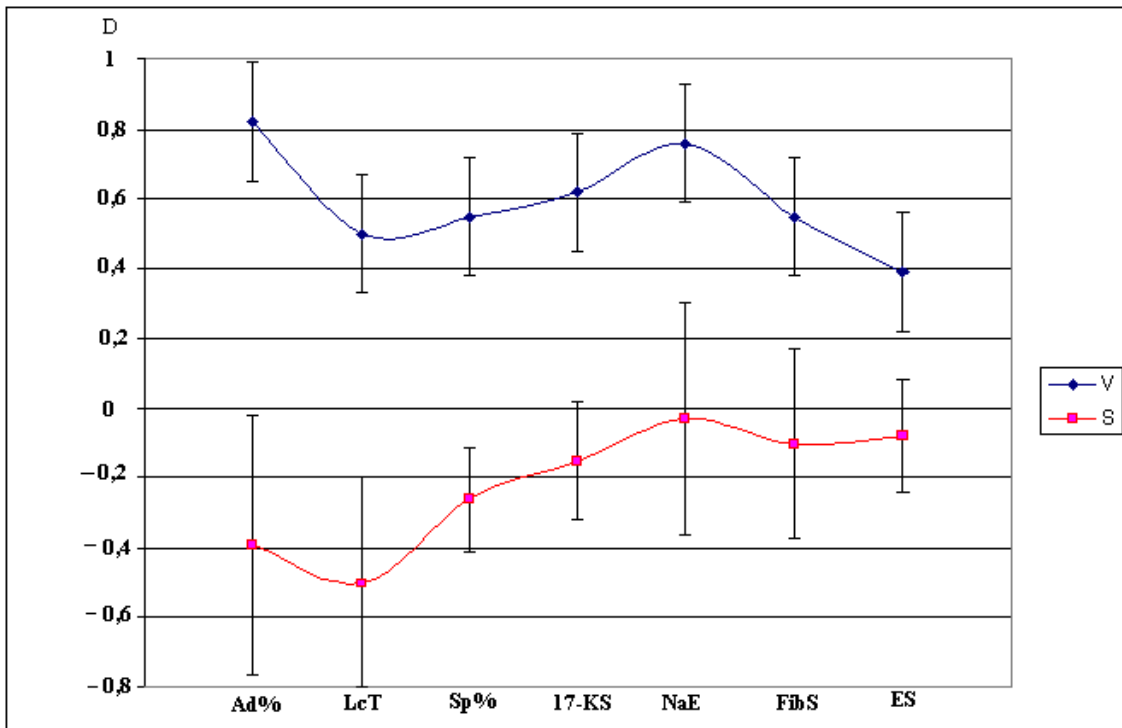


Рис. 3.20. Профілі параметрів, підлеглих позитивному вагальному впливу і негативному чи квазінульовому симпатичному впливу (V+S-)

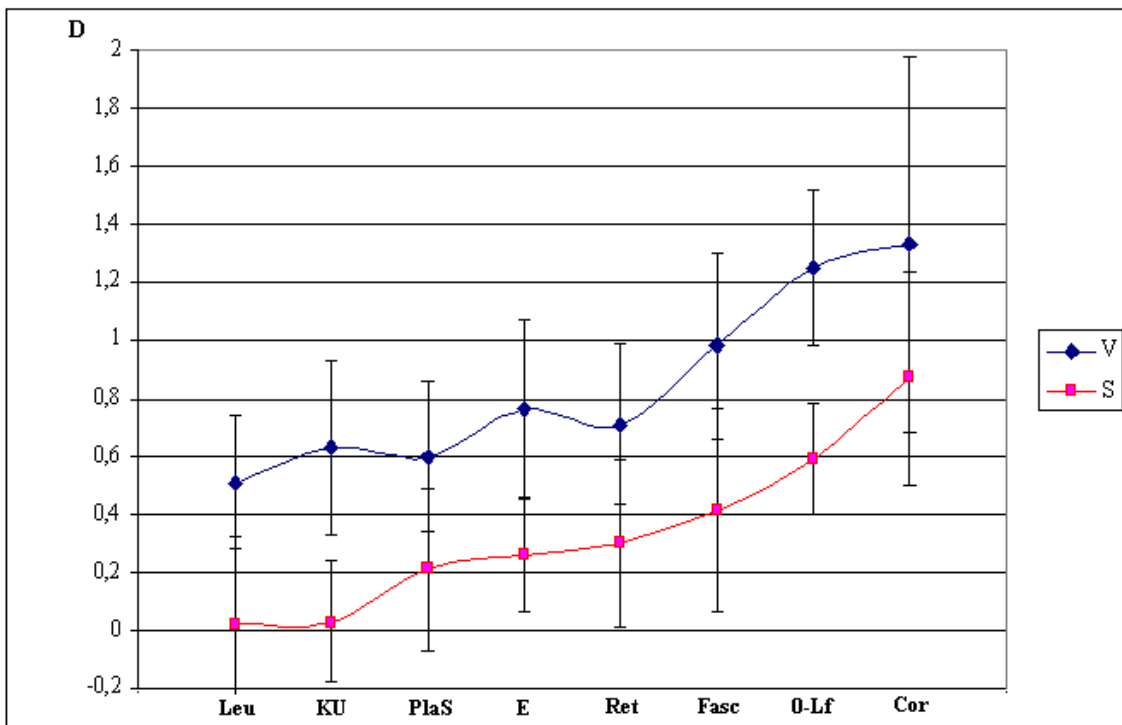


Рис. 3.21. Профілі параметрів, підлеглих позитивному вагальному впливу і квазінульовому чи менш вираженому позитивному симпатичному впливу (V++S+)

Останній, п'ятий кластер (рис. 3.21) включає параметри, які за ваготонічного ефекту БАВН тією чи іншою мірою значуще зростають, а за симпатотонічного ефекту коливаються навколо контрольного рівня,

проявляють тенденцію до росту чи збільшуються значуще, але меншою мірою, ніж за ваготонічного ефекту. До таких параметрів належать: вміст лейкоцитів в крові (Leu), калійурія (KU), плазмоцити селезінки (PlaS), еозинофіли крові (E), ретикулярна (Ret) і фасцикулярна (Fasc) зони кори наднирників, 0-лімфоцити крові (0-Lf) і кортикостеронемія (Cor). Маркери профілів: V++S+.

Описані кластери ендокринних, метаболічних і імунних параметрів, різною мірою підлеглих вагальному і симпатичному впливам, візуалізовані на рис. 3.22 у вигляді середніх величин індексів d. Вони відображають здатність вагальних і симпатичних нервів чинити на досліджені параметри як односкеровані, але різновиражені впливи, так і різноскеровані, що узгоджується з концепцією ваго-симпатичного функціонального синергізму та антагонізму. Разом з тим, видно, що дві констеляції параметрів підлягають лише симпатичним стимуляційним чи інгібіторним впливам і не чутливі до вагальних впливів. Це зумовлено, мабуть, неучастю у відповідних структурах холінорецепторів.

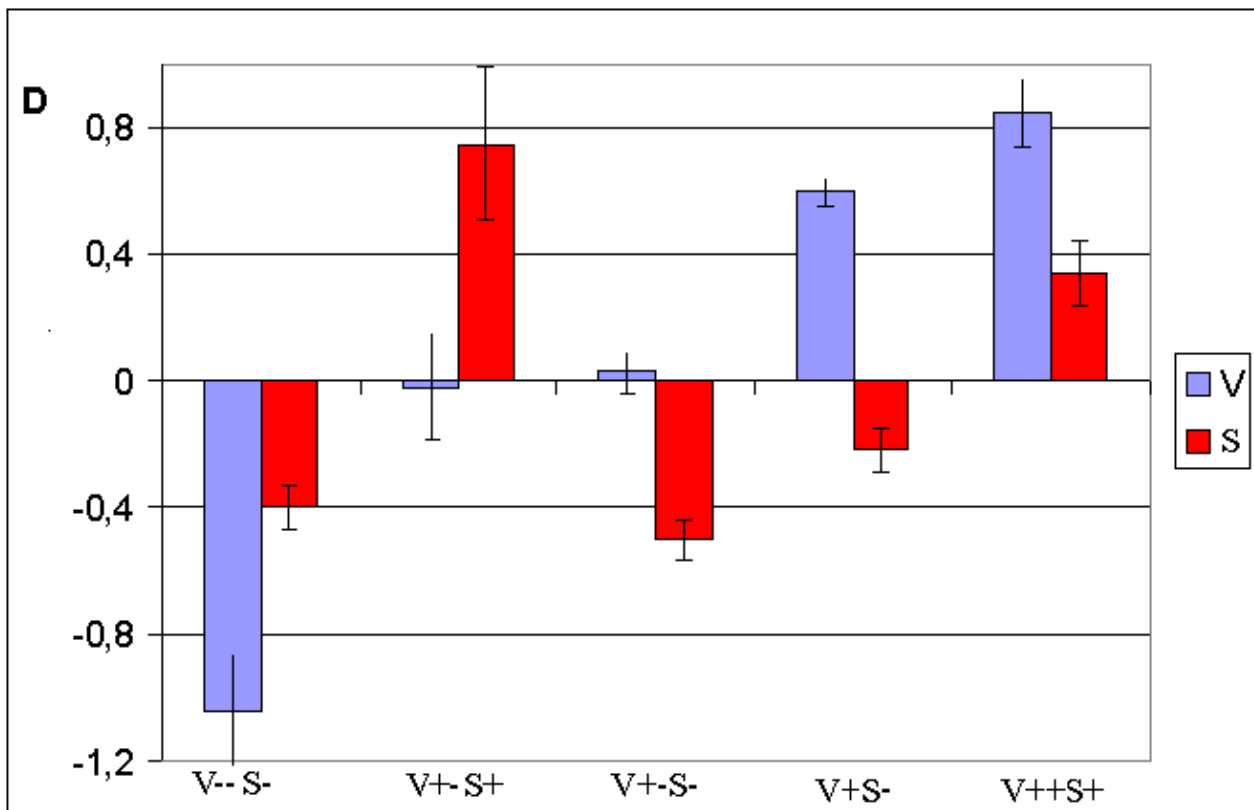


Рис. 3.22. Кластери ендокринних, метаболічних і імунних параметрів, різною мірою підлеглих вагальному і симпатичному впливам

3.5. Пошук ендокринних, метаболічних і імунних параметрів, характерних для альтернативних вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса

З метою виявлення ендокринних, метаболічних і імунних параметрів, за сукупністю яких інтактні шурі і підлеглі ваготонічному та симпатотонічному ефектам БАВН суттєво між собою відрізняються, інформаційне поле зареєстрованих 58 параметрів було піддане дискримінантному (розпізнавальному) аналізу (метод forward stepwise). Для включення у модель програмою відібрані 24 параметри (дискримінантні змінні). На наступному етапі 24-мірний простір дискримінантних змінних трансформовано у двомірний простір канонічних дискримінантних функцій (канонічних змінних або **радикалів**), кожна з яких є лінійною комбінацією дискримінантних змінних. Коефіцієнт канонічної кореляції як міра зв'язку між радикалом і трьома групами становить для першого радикалу 0,95 (Wilks' $\Lambda=0,011$; $\chi^2=160$; $p<10^{-6}$), для другого - 0,94 (Wilks' $\Lambda=0,113$; $\chi^2=77$; $p<10^{-6}$). Перший радикал містить 54,5% розпізнавальної інформації, а другий – решту 45,5%.

Про абсолютний внесок кожної дискримінантної змінної у значення відповідного радикала дають інформацію нестандартизовані коефіцієнти для канонічних дискримінантних функцій (RCCDF), приведені у

табл. 3.10-3.12. Для обчислення індивідуальних значень радикалів слід підсумувати добутки індивідуальних значень дискримінантних змінних на RCCDF і до знайденої суми додати константу дискримінантної функції (ConDF). Це дає можливість візуалізувати розміщення кожного окремого щура у двомірному просторі радикалів (рис. 3.21).

Таблиця 3.10.

Підсумки дискримінантного аналізу першої плеяди параметрів щурів-самців інтактних і підлеглих альтернативним вегетотропним ефектам БАВН

N_{Δ}	Дискримінантна змінна	Група	Інтактна n=10	Ваготоніки n=17	Симпатотоніки n=23	Критерії Wilks ⁷
1.	Макрофаги селезінки, %	$X \pm m$	5,9±0,6	5,6±0,3	8,5±0,3	Λ 0,557
		RCCDF1	-1,00	-1,00	-1,00	F 18,7
		RCCDF2	-0,273	-0,273	-0,273	p =10 ⁻⁶
		CoeCF	18,8	17,1	23,7	
13.	Тільця Гассала тимуса, %	$X \pm m$	1,90±0,29	1,44±0,18	2,15±0,18	Λ 0,049
		RCCDF1	0,334	0,334	0,334	F 9,52
		RCCDF2	-1,937	-1,937	-1,937	p <10 ⁻⁶
		CoeCF	108,8	123,4	120,7	
4.	Індекс маси селезінки, мг/г маси тіла	$X \pm m$	2,84±0,12	3,06±0,15	2,72±0,08	Λ 0,269
		RCCDF1	4,296	4,296	4,296	F 10,2
		RCCDF2	-2,175	-2,175	-2,175	p <10 ⁻⁶
		CoeCF	203,1	233,6	204,3	
17.	Лімфоцити тимуса, %	$X \pm m$	54,8±1,0	56,4±0,9	53,2±1,0	Λ 0,023
		RCCDF1	0,054	0,054	0,054	F 10,2
		RCCDF2	-0,274	-0,274	-0,274	p <10 ⁻⁶
		CoeCF	29,6	31,7	31,3	
14.	Індекс маси наднирників, мкг/г маси тіла	$X \pm m$	194±6	210±8	190±7	Λ 0,035
		RCCDF1	0,0196	0,0196	0,0196	F 10,6
		RCCDF2	-0,0147	-0,0147	-0,0147	p <10 ⁻⁶
		CoeCF	0,314	0,486	0,352	
16.	Еозинофіли селезінки, %	$X \pm m$	2,0±0,3	2,4±0,2	1,9±0,2	Λ 0,027
		RCCDF1	0,841	0,841	0,841	F 10,3
		RCCDF2	0,044	0,044	0,044	p <10 ⁻⁶
		CoeCF	23,5	26,3	20,6	
6.	Натрій еритроцитів, мМ/л	$X \pm m$	21,4±1,1	24,2±1,5	21,3±1,2	Λ 0,200
		RCCDF1	0,171	0,171	0,171	F 8,64
		RCCDF2	-0,010	-0,010	-0,010	p <10 ⁻⁶
		CoeCF	6,64	7,33	6,18	
23.	Індекс клінігу нейтрофілів крові, %	$X \pm m$	54,9±2,0	55,0±1,2	53,8±0,9	Λ 0,012
		RCCDF1	-0,097	-0,097	-0,097	F 8,87
		RCCDF2	-0,037	-0,037	-0,037	p <10 ⁻⁶
		CoeCF	5,00	4,91	5,55	
		ConDF1	-11,2	-11,2	-11,2	
		ConDF2	67,3	67,3	67,3	
		ConCF	-2823	-3320	-3228	
		Root 1	+0,19	+3,81	-2,90	
Root 2	+5,42	-1,47	-1,27			

Примітки.

1. N_{Δ} - порядковий номер дискримінантної змінної в загальній ієрархії.

2. $X \pm m$ - середнє значення змінної та її стандартна похибка.

3. RCCDF - нестандартизований коефіцієнт для канонічної дискримінантної функції (канонічної змінної).

4. CoeCF - коефіцієнт класифікуючої функції.

5. ConDF - константа дискримінантної функції.

6. ConCF - константа класифікуючої функції.

7. Root - середня величина канонічного кореня.

Таблиця 3.11.

Підсумки дискримінантного аналізу другої плеяди параметрів щурів-самців інтактних і підлеглих альтернативним вегетотропним ефектам БАВН

N_{Λ}	Дискримінантна змінна	Група	Інтактна	Ваготоніки	Симпатотоніки	Критерії
		Парам-р	n=10	n=17	n=23	Wilks'
2.	Мікробне число моноцитів, мікробів/макрофаг	X±m	2,8±0,4	4,3±0,6	3,2±0,2	Λ 0,434
		RCCDF1	0,792	0,792	0,792	F 11,9
		RCCDF2	-0,694	-0,694	-0,694	p <10 ⁻⁶
		CoeCF	43,1	50,7	45,3	
3.	Еозинофіли крові, %	X±m	3,1±0,6	4,5±0,5	3,6±0,4	Λ 0,342
		RCCDF1	0,414	0,414	0,414	F 10,6
		RCCDF2	-0,585	-0,585	-0,585	p <10 ⁻⁶
		CoeCF	39,8	45,3	42,4	
10.	Кортикостерон плазми, нМ/л	X±m	333±42	512±86	450±50	Λ 0,105
		RCCDF1	-0,0009	-0,0009	-0,0009	F 7,92
		RCCDF2	-0,0065	-0,0065	-0,0065	p <10 ⁻⁶
		CoeCF	0,416	0,458	0,464	
11.	Фасцикулярна зона кори наднирників, мкм	X±m	222±10	255±11	236±11	Λ 0,082
		RCCDF1	0,013	0,013	0,013	F 8,40
		RCCDF2	-0,055	-0,055	-0,055	p <10 ⁻⁶
		CoeCF	3,47	3,90	3,80	
15.	Лейкоцити крові, Г/л	X±m	9,76±0,54	10,64±0,40	9,80±0,51	Λ 0,031
		RCCDF1	-0,376	-0,376	-0,376	F 10,3
		RCCDF2	0,291	0,291	0,291	p <10 ⁻⁶
		CoeCF	-11,3	-14,7	-12,1	
18.	Калій еритроцитів, мМ/л	X±m	77,7±2,7	79,2±3,0	77,7±1,9	Λ 0,020
		RCCDF1	0,033	0,033	0,033	F 10,1
		RCCDF2	-0,064	-0,064	-0,064	p <10 ⁻⁶
		CoeCF	7,77	8,33	8,10	
19.	Ретикулярна зона кори наднирників, мкм	X±m	20,8±1,7	24,7±1,6	22,4±1,6	Λ 0,018
		RCCDF1	-0,079	-0,079	-0,079	F 9,85
		RCCDF2	-0,031	-0,031	-0,031	p <10 ⁻⁶
		CoeCF	0,65	0,58	1,10	
5.	Ретикулоцити селезінки, %	X±m	14,5±0,5	13,0±0,4	13,9±0,4	Λ 0,225
		RCCDF1	-0,328	-0,328	-0,328	F 9,53
		RCCDF2	0,005	0,005	0,005	p <10 ⁻⁶
		CoeCF	7,85	6,64	8,84	
9.	Базофіли крові, %	X±m	0,30±0,15	0,12±0,08	0,17±0,07	Λ 0,120
		RCCDF1	2,649	2,649	2,649	F 8,17
		RCCDF2	1,043	1,043	1,043	p <10 ⁻⁶
		CoeCF	-2,38	0,004	-17,55	
24.	T-кілери крові, %	X±m	14,9±1,0	12,6±0,5	13,6±0,7	Λ 0,011
		RCCDF1	-0,011	-0,011	-0,011	F 8,57
		RCCDF2	-0,132	-0,132	-0,132	p <10 ⁻⁶
		CoeCF	13,4	14,3	14,4	
	ConDF1	-11,2	-11,2	-11,2		
	ConDF2	67,3	67,3	67,3		
	ConCF	-2823	-3320	-3228		
	Root 1	+0,19	+3,81	-2,90		
	Root 2	+5,42	-1,47	-1,27		

Таблиця 3.12.

Підсумки дискримінантного аналізу третьої плеяди параметрів щурів-самців інтактних і підлеглих альтернативним вегетотропним ефектам БАВН

N_{Λ}	Дискримінантна змінна	Група	Інтактна	Ваготоніки	Симпатотоніки	Критерії
		Парам-р	n=10	n=17	n=23	Wilks'

7.	Трийодтиронін плазми, нМ/л	X±m	2,43±0,16	2,59±0,11	2,80±0,13	Λ	0,176
		RCCDF1	-0,623	-0,623	-0,623	F	8,12
		RCCDF2	-2,070	-2,070	-2,070	p	<10 ⁻⁶
		CoeCF	88,9	100,9	104,7		
8.	Моноцити крові, %	X±m	4,2±0,7	4,9±0,4	5,4±0,4	Λ	0,145
		RCCDF1	-0,050	-0,050	-0,050	F	8,14
		RCCDF2	-0,397	-0,397	-0,397	p	<10 ⁻⁶
		CoeCF	19,8	22,3	22,6		
12.	Макрофаги тимуса, %	X±m	4,7±0,2	5,6±0,3	6,5±0,4	Λ	0,059
		RCCDF1	0,182	0,182	0,182	F	9,32
		RCCDF2	-1,241	-1,241	-1,241	p	<10 ⁻⁶
		CoeCF	102,4	111,6	110,1		
21.	Ретикулоцити тимуса, %	X±m	5,3±0,6	5,4±0,5	5,6±0,4	Λ	0,014
		RCCDF1	-0,375	-0,375	-0,375	F	9,44
		RCCDF2	-0,133	-0,133	-0,133	p	<10 ⁻⁶
		CoeCF	13,4	13,0	15,5		
22.	Фагоцитарний індекс моноцитів крові, %	X±m	7,3±1,2	6,2±0,5	5,4±0,4	Λ	0,013
		RCCDF1	0,085	0,085	0,085	F	9,15
		RCCDF2	0,290	0,290	0,290	p	<10 ⁻⁶
		CoeCF	-9,81	-11,5	-12,0		
20.	Лімфобласти селезінки, %	X±m	4,8±0,3	4,7±0,3	4,5±0,2	Λ	0,016
		RCCDF1	0,152	0,152	0,152	F	9,70
		RCCDF2	0,654	0,654	0,654	p	<10 ⁻⁶
		CoeCF	-31,8	-35,8	-36,7		
		ConDF1	-11,2	-11,2	-11,2		
		ConDF2	67,3	67,3	67,3		
		ConCF	-2823	-3320	-3228		
		Root 1	+0,19	+3,81	-2,90		
		Root 2	+5,42	-1,47	-1,27		

Як видно на рис. 3.21, кластер інтактних щурів посідає вздовж осі першого радикалу квазінульове положення (його середнє значення – центроїд – становить 0,19).

Щурі, підлеглі ваготонічному ефекту БАВН, розміщуються у позитивній зоні осі (центроїд: +3,81), натомість підлеглі симпатотонічному ефекту – у її негативній зоні (центроїд: -2,90). Всі три кластери вздовж осі чітко ізольовані один від одного.

Така локалізація відображує факти, що 8 параметрів (табл. 3.10) щурів інтактної групи мають проміжні для вибірки середні значення, тоді як у симпатотоніків вони максимальні (вміст макрофагів в селезінці і тілець Гассаля в тимусі) або мінімальні (маса селезінки, вміст в ній еозинофілів, маса наднирників, вміст в еритроцитах натрію, в тимусі – лімфоцитів та індекс клінігу мікробів нейтрофілами крові), а у ваготоніків – навпаки.

Разом з тим, вздовж осі другого радикалу має місце розмежування лише між інтактними (центроїд: +5,42) і дослідними щурами, при цьому центроїд симпатотоніків все ж дещо більший, ніж ваготоніків (-1,27 і -1,47 відповідно). Це відображує (табл. 3.11) екстремальні значення у інтактних щурів 10 параметрів, зокрема мінімальні щодо інтенсивності фагоцитозу мікробів макрофагами крові, вмісту в ній лейкоцитів і еозинофілів, кортикостеронемії, товщини фасцикулярної і ретикулярної зон кори наднирників, вмісту в еритроцитах калію та максимальні – щодо вмісту в селезінці ретикулоцитів, а в крові – Т-кілерів і базофілів. При цьому перші 7 параметрів у ваготоніків дещо вищі, ніж у симпатотоніків, а інші 3 – навпаки.

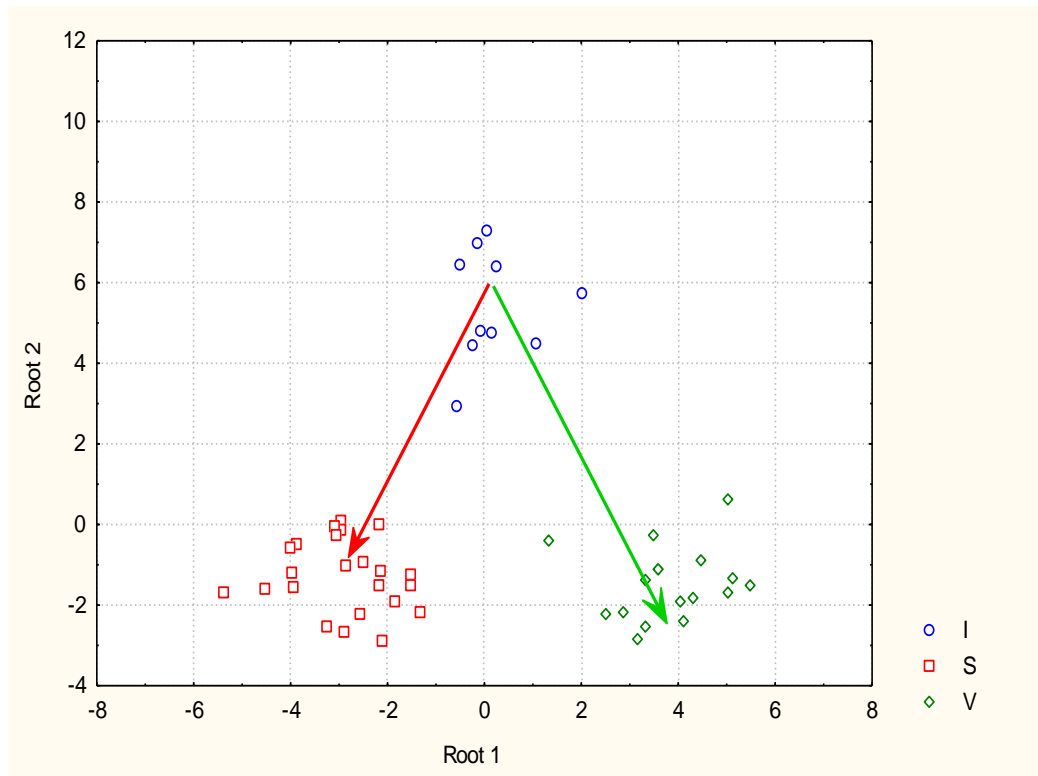


Рис. 3.21. Індивідуальні канонічні величини дискримінантних коренів ендокринних, метаболічних і імунних параметрів інтактних (I) щурів-самців і підлеглих симпатотонічному (S) та ваготонічному (V) впливу біоактивної води Нафтуса

Ще 6 розпізнавальних параметрів (табл. 3.12), будучи мінімальними (трийодтиронін плазми, моноцити крові, макрофаги і ретикулоцити тимуса) чи максимальними (лімфобласти селезінки і фагоцитарний індекс моноцитів крові) у інтактних щурів, у щурів двох дослідних груп приблизно однакові.

В цілому на площині двох дискримінантних радикалів всі три кластери чітко розмежовуються. Візуальне враження підтверджується обчисленням квадратів віддалей Mahalanobis (D_M^2) як міри відмінності між кластерами. Зокрема, D_M^2 між інтактними щурами і підлеглими симпатотонічному ефекту БАВН становить 58 ($F=7,86$; $p<10^{-5}$), між інтактними і підлеглими вагототонічному ефекту - 64 ($F=7,90$; $p<10^{-5}$), а між обома дослідними групами - 48 ($F=9,44$; $p<10^{-5}$).

Дискримінантний аналіз дає також можливість класифікувати кожного учасника експерименту щодо приналежності до однієї із трьох груп. Ця мета досягається шляхом обчислення класифікуючих дискримінантних функцій – особливих лінійних комбінацій для кожної групи, які максимізують розбіжності між групами і мінімізують дисперсію всередині груп. Значення функцій отримуємо, додаючи добутки індивідуальних величин дискримінантних змінних на коефіцієнти класифікуючих функцій (CoeCF) до їх констант (ConCF), приведених у табл. 3.10-3.12. Об'єкт відноситься до групи із максимальним значенням функції. Таким чином можна кожного щура за сукупністю виявлених розпізнавальних параметрів **безпомилково** ідентифікувати проспективно як інтактного чи підлеглого одному із вегетотропних ефектів БАВН.

Отже, щурі-самці трьох груп – інтактні і підлегли альтернативним вегетотропним ефектам БАВН, чітко відрізняються між собою не лише за параметрами вегетативної регуляції, а й за 17 імунними, 5 ендокринними і 2 метаболічними параметрами. Іншими словами, альтернативні вегетотропні ефекти БАВН супроводжуються характерними імунними, ендокринними і метаболічними реакціями. Це свідчить про важливу роль вегетативної нервової системи у реалізації впливу БАВН на ендокринно-імунний комплекс.

ВИСНОВКИ

1. Шестиденне вживання БАВН чинить у щурів-самців двоїстий ефект на стан вегетативної регуляції: у 57,5% - симпатотонічний, а у 42,5% - ваготонічний. За ваготонічного ефекту зниження індексу напруження зумовлене зниженням симпатичного тону на 26% в поєднанні з підвищенням на 39% вагального тону і ваготонічним зсувом стану гуморального каналу. Натомість симпатотонічний ефект БАВН характеризується підвищенням на 48% симпатичного тону, асоційованим зі зниженням на 65% вагального тону і симпатотонічним зсувом на 20% стану гуморального каналу.

2. Зміни вегетативної регуляції супроводжуються певними змінами низки морфо-функціональних параметрів наднирників (маси, товщини фасцикулярної і ретикулярної зон, кортикостеронемії, екскреції 17-кетостероїдів).

3. Ваготонічний ефект БАВН супроводжується підвищенням рівня калію в плазмі і екскреції його з сечею та вмісту натрію в еритроцитах. Натомість симпатотонічний ефект асоціюється зі зменшенням екскреції натрію з сечею в поєднанні з тенденцією до зниження його концентрації в плазмі за нормального вмісту в еритроцитах. Виявлено значну ($R=0,66$) канонічну кореляцію між параметрами вегетативної регуляції і ендокринними та метаболічними параметрами.

4. Альтернативні вегетотропні ефекти БАВН супроводжуються протилежними змінами вмісту в тимусі лімфоцитів і тілець Гассала та односкерованими, але різновираженими змінами вмісту макрофагів і ендотеліоцитів. Виявлено значний ($R=0,67$) канонічний кореляційний зв'язок між вегетативними параметрами і параметрами тимоцитограми.

5. Ваготонічний ефект БАВН асоціюється зі збільшенням маси селезінки і підвищенням вмісту в спленоцитограмі плазмоцитів, фібробластів і еозинофілів в поєднанні зі зниженням вмісту ретикулоцитів. Натомість за симпатотонічного ефекту знижуються маса селезінки і вміст в ній нейтрофілів, але зростає вміст в спленоцитограмі макрофагів. Канонічний кореляційний зв'язок між вегетативними параметрами і параметрами спленоцитограми дуже сильний ($R=0,94$).

6. Виявлено сильну ($R=0,79$) канонічну кореляцію між вегетативними параметрами і імунними параметрами крові. При цьому імунний радикал репрезентують В-лімфоцити, плазмоцити, базофіли, еозинофіли, сегментоядерні і паличкоядерні нейтрофіли, завершеність фагоцитозу нейтрофілів, фагоцитарна активність моноцитів, лейкоцитоз і загальний лімфоцитоз.

7. Методом дискримінантного аналізу показано, що щурі-самці трьох груп – інтактні і підлеглі альтернативним вегетотропним ефектам БАВН, чітко відрізняються між собою не лише за параметрами вегетативної регуляції, а й за 17 імунними, 5 ендокринними і 2 метаболічними параметрами.

РОЗДІЛ 4

ЗУМОВЛЕНІСТЬ ХАРАКТЕРУ ВЕГЕТОТРОПНИХ ЕФЕКТІВ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ ДЕЯКИМИ ПАРАМЕТРАМИ ПОЧАТКОВОГО СТАНУ ОРГАНІЗМУ ТА МОЖЛИВІСТЬ ЙОГО ПРОГНОЗУВАННЯ У ЩУРІВ ОБОХ СТАТЕЙ

Експеримент поставлено на 58 білих щурах обох статей лінії Wistar масою 200-250 г. На підготовчому етапі всі тварини спочатку було протестовано на стійкість до гіпоксичної гіпоксії методом Березовського В.Я. [1975]. Для цього кожного щура поміщали у барокамеру з прозорою кришкою, в якій вакуумною помпою створювали розрідження повітря, еквівалентне підйому на висоту 12 км (20 кПа) і реєстрували час появи другого агонального вдиху або судом. Через тиждень визначали аеробну м'язеву працездатність за тривалістю плавання (t^0 води 26^0 C) з вантажем (5% маси тіла) до знемоги (падіння на дно ванни) [Алексеев О.І. та ін., 1996]. Після тижневого відновлення на основі отриманих даних було сформовано дві якісно рівноцінні групи (по 50% самок і самців, практично однакові спектри і середні величини плавального і гіпоксичного тестів). Далі 10 тварин контрольної групи отримували через зонд водопровідну воду із розрахунку 2% від маси тіла одноразово щоденно впродовж семи днів, натомість 48 щурів основної групи напоювались за аналогічною схемою БАВН (свердловини 21-Н Трускавецького родовища).

Через добу після закінчення курсу напоювання реєстрували варіаційну кардіоінтервалограму, як описано вище. Потім щурі основної групи піддавались водно-іммерсійному стресу (ВІС) за методикою Nakamura J. et al. [1977] в модифікації Поповича І.Л. [2007], яка полягає у скороченні тривалості перебування щура у фіксованому стоячому положенні у холодній воді (t^0 $20-21^0$ C) до рівня мечовидного відростка від 8 до 4 годин. Наступного дня після ВІС брали пробу периферійної крові (шляхом надрізу кінчика хвоста) та повторно реєстрували ЕКГ. У контрольних тварин, не підлеглих ВІС, ЕКГ реєстрували після забору крові.

В крові підраховували лейкоцитограму, визначали параметри фагоцитозу та імунограми за описаними вище тестами I і II рівнів ВООЗ []. Додатково визначали також концентрацію в сирватці імуноглобулінів G, A, M (методом радіальної імунодифузії за Mancini G. et al.) та циркулюючих імунних комплексів (методом преципітації з поліетиленгліколем). Природну кілерну активність (ПКА) оцінювали в тесті лізису еритроцитів курки з додаванням до середовища інкубації 10% ембріональної телячої сироватки (співвідношення клітин-ефекторів і клітин-мішеней - 10:1, час інкубації - 4 год) за Гордиенко С.М. [1993].

Експеримент завершували декапітацією тварин з метою видалення наднирників, селезінки, тимуса і шлунку та збору максимально можливої кількості крові.

В плазмі або сирватці крові визначали показники гормонального статусу: кортикостерон, тироксин і трийодтиронін (методом твердофазного імуноферментного аналізу), а також обміну ліпідів і електролітів.

Про ліпідний обмін судили за рівнем в плазмі триацилгліцеридів (метаберйодатно-ацетилацетоновий колориметричний метод), загального холестерину (прямий метод за реакцією Златкіса-Зака) і розподілом його в складі α -ліпопротеїдів (застосовано ензиматичний метод Hiller G. [] після преципітації не-ліпопротеїдів за допомогою декстрансульфату/ Mg^{2+}) та не-ліпопротеїдів (турбідометричний метод Бурштейна-Самая). Стан ліпопероксидації оцінено за вмістом в сирватці її продуктів: дієнових кон'югатів (спектрофотометрія гептанової фази екстракту ліпідів []) і малонового діальдегіду (тест з тіобарбітуровою кислотою []), та активністю ферментів антиоксидантного захисту: каталази сирватки і еритроцитів (за швидкістю розкладання перекису водню []), супероксиддисмутази еритроцитів (за ступенем гальмування відновлення нітросинього тетразолію в присутності N-метилфеназонію метасульфата і НАДН []). Про електролітний обмін судили за рівнем в плазмі кальцію (за реакцією з арсеназо III), фосфатів (фосфат-молібдатний метод), хлориду (ртутно-роданідний метод), калію і натрію (метод полум'яної фотометрії), останні електроліти визначали також в еритроцитах []. Активність АлТ, АсТ, лужної і кислої фосфатази, креатинфосфокінази визначали уніфікованими методами [].

Видалені селезінку і тимус зважували і робили з них мазки-відбитки для підрахунку сплено- і тимоцитограми []. Шлунок розрізали по великій кривизні, монтували його на гастролюміноскоп і під лупою оцінювали ерозивно-виразкові пошкодження за однобальною шкалою Поповича І.Л. [].

Користувалися аналізаторами "Tecan" (Oesterreich), "Pointe-180" ("Scientific", USA), "Reflotron" ("Boehringer Mannheim", BRD) і вітчизняним полум'яним спектрофотометром ПФМ У 4.2 та приданими наборами реактивів.

4.1. Амбівалентні ефекти тижневого вживання БАВН на базальну вегетативну регуляцію у щурів

З метою інтегральної оцінки вегетативної регуляції використано індекс напруження Баєвського, модифікований Поповичем І.Л. [2008].

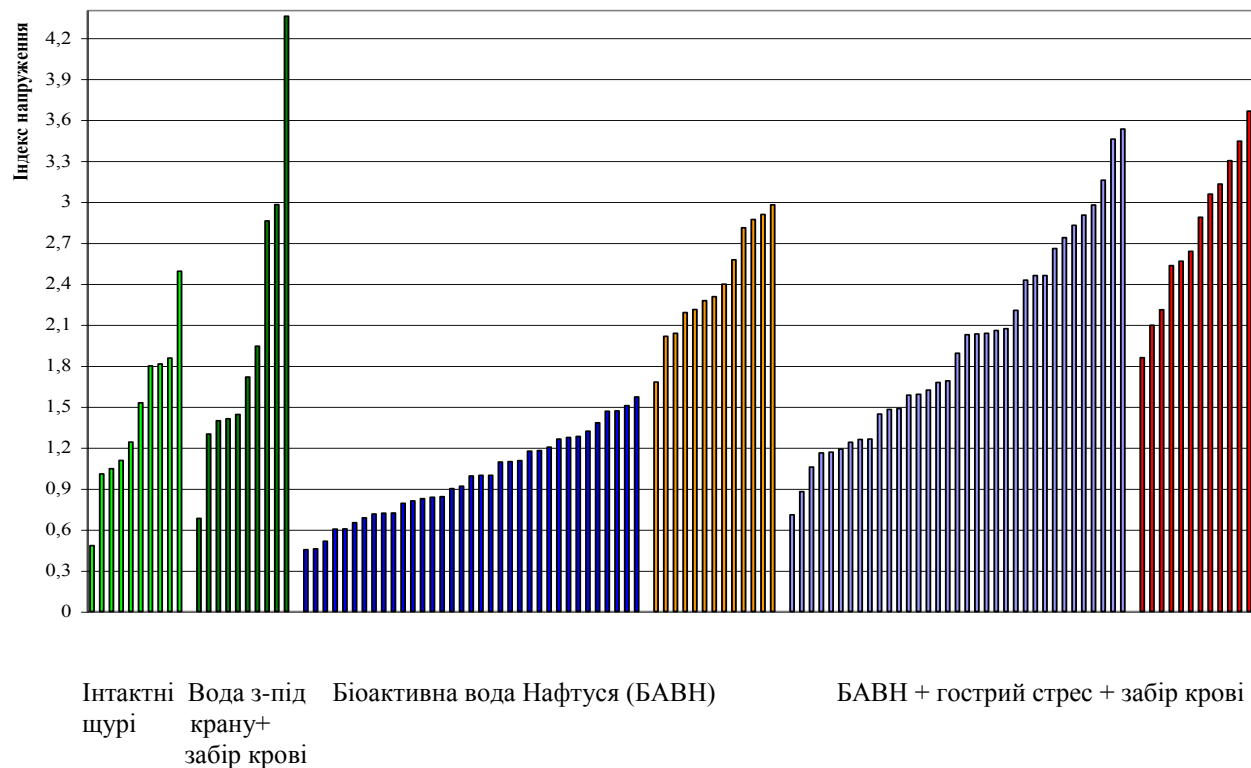


Рис 4.1. Індивідуальні вегетотропні ефекти біоактивної води Нафтуса (БАВН) в базальних умовах та після гострого стресу

Передовсім виявлено (рис. 4.1, табл. 4.1), що процедура забору крові, яка супроводжується фіксацією щура і надрізом кінчика хвоста, є аверсійною (неприємною), тому спричиняє підвищення індексу напруження вегетативної регуляції на 40%. Це відбувається за рахунок підвищення симпатичного тону на 34% в поєднанні із зниженням на 28% - вагального, а також симпатотонічного зсуву на 16% моди - корелята гуморального каналу, представленого циркулюючими катехоламінами, тиреоїдними гормонами, глюкозагом тощо.

У 73% тварин вживання БАВН спричиняє ваготонічний ефект, який характеризується зниженням індексу напруження на 32% відносно інтактних щурів (і на 51% відносно контрольних); при цьому симпатичний тонус падає на 30%, натомість вагальний тонус зростає на 85% за відсутності суттєвих змін гуморального каналу.

Таблиця 4.1.

Амбівалентні ефекти тижневого вживання БАВН на базальну вегетативну регуляцію у щурів

Параметри вегетативної регуляції		Вегетативна регуляція в контролі (інтактні) (n=10)	Тип вегетотропного ефекту БАВН	
			Ваготонічний (n=35)	Симпатотонічний (n=13)
Симпатичний тонус (АМо), %	X±m	43±5	30±2 ^c	77±3 ^{cv}
	I _D ±m	1	0,70±0,04 ^c	1,77±0,08 ^{cv}
	d±m	0	-0,81±0,12 ^c	+2,08±0,22 ^{cv}
Вагальний тонус (ΔX), мс	X±m	59±16	109±11 ^c	21±3 ^{cv}
	I _D ±m	1	1,85±0,20 ^c	0,37±0,05 ^{cv}
	d±m	0	+0,98±0,23 ^c	-0,73±0,06 ^{cv}
Гуморальний канал регуляції (Мо), мс	X±m	203±23	197±6	146±3 ^{cv}
	I _D ±m	1	0,97±0,03	0,72±0,01 ^{cv}
	d±m	0	-0,09±0,08	-0,79±0,04
Індекс напруження, од.	X±m	1,44±0,18	0,98±0,05 ^c	2,40±0,11 ^{cv}
	I _D ±m	1	0,68±0,04 ^c	1,67±0,08 ^{cv}
	d±m	0	-0,79±0,09 ^c	+1,69±0,19 ^{cv}

Примітки:

1. X±m - середня величина та її стандартна похибка.
2. I_D±m - частка середньої величини від нормальної (контрольної) та її стандартна похибка.
3. d±m – евклідова віддаль від контролю та її стандартна похибка.
4. Позначено значущі відмінності між контролем (C) і обидвома типами ефекту; та значущі відмінності між ваготонічним (V) і симпатотонічним ефектами.

Натомість симпатотонічний ефект БАВН, констатований у 27% щурів, характеризується дальшим підвищенням індексу напруження - до 167% рівня інтактних щурів (і 119% - контрольних), при цьому симпатичний тонус досягає 177%, а вагальний - падає до 37% інтактних в поєднанні із симпатотонічним зсувом гуморального каналу на 28%.

4.2. Прогнозування вегетотропних ефектів БАВН

З метою пошуку можливої зумовлюючої (кондиціонуючої) ролі зареєстрованих початкових параметрів у різноскерованих вегетотропних ефектах БАВН проведено процедуру дискримінантного (розпізнавального) аналізу (метод forward stepwise), тобто виявлення початкових параметрів, за сукупністю яких щурі, підлеглі альтернативним змінам вегетативного гомеостазу, суттєво відрізняються між собою.

Виявилось (табл. 4.2), що всі чотири початкові параметри тією чи іншою мірою (оціненою за Λ Wilks') зумовлюють характер вегетотропного ефекту БАВН, а отже, є його провісниками (предикторами).

Розпізнавальна (а отже, і прогностична) інформація сконденсована у єдиному канонічному (загальному) корені. Як свідчать так звані структурні коефіцієнти, тобто коефіцієнти кореляції між канонічним коренем і дискримінантними змінними-предикторами (CVCR), він значно інверсно пов'язаний з плавальним тестом і значно прямо – з секс-індексом, а також слабо інверсно – з гіпоксичним тестом (табл. 4.2).

З таблиці випливає, що БАВН чинить ваготонічний ефект частіше у самок (у 88% проти 56,5% у самців) та у щурів, як правило, з нижчими, порівняно з контролем, рівнями аеробної м'язової працездатності і резистентності до гіпоксії. Натомість перевищення середніх рівнів плавального і гіпоксичного тестів, а також чоловіча стать, як правило, зумовлюють симпатотонічний ефект БАВН.

Таблиця 4.2.

Дискримінантний аналіз початкових параметрів щурів, які зумовлюють характер вегетотропного ефекту БАВН

Дискримінантна змінна	Група Парам-р	Контроль (n=10)	Вегетотропний ефект БАВН		Параметри статистики Wilks'			
			Ваготонічний (n=35)	Симпатотонічний (n=13)				
Плавальний тест, хв	X±m	19,2±5,9	16,2±1,4	24,5±4,2	Λ	0,863	CVCR	-0,654
	I _D ±m	1	0,84±0,07 ^c	1,33±0,22 ^v	F	7,29	SCCV	-0,723
	d±m	0	-0,16±0,07 ^c	+0,34±0,23 ^v	p	0,010	RCCV	-0,068
	CoeCF		-0,006	0,086				
Секс-індекс (самець=1, самка=2)	X±m	1,50±0,17	1,63±0,08	1,23±0,12 ^v	Λ	0,801	CVCR	0,622
	I _D ±m	1	1,09±0,05	0,82±0,08 ^v	F	5,56	SCCV	0,673
	d±m	0	+0,24±0,16	-0,51±0,23 ^v	p	0,007	RCCV	1,411
	CoeCF		14,24	12,35				
Маса тіла, г	X±m	206±7	223±5 ^c	224±8	Λ	0,769	CVCR	-0,010
	I _D ±m	1	1,08±0,03 ^c	1,09±0,04 ^c	F	4,40	SCCV	0,516
	d±m	0	+0,78±0,23 ^c	+0,80±0,37 ^c	p	0,009	RCCV	0,017
	CoeCF		0,316	0,294				
Гіпоксичний тест, сек	X±m	134±26	125±10	147±20	Λ	0,730	CVCR	-0,255
	I _D ±m	1	0,93±0,08	1,10±0,15	F	3,98	SCCV	-0,447
	d±m	0	-0,11±0,13	+0,16±0,25	p	0,008	RCCV	-0,007
	CCF		0,004	0,013				
		Constant CF	-47,45	-43,84			Constant DF.	-3,741

Примітки:

1. CoeCF – коефіцієнти класифікуючих функцій.
2. ConCF – константи класифікуючих функцій.
3. CVCR - кореляції змінних з канонічним коренем.
4. SCCV - стандартизовані коефіцієнти для канонічних дискримінантних функцій (змінних).
5. RCCV - нестандартизовані коефіцієнти для канонічних дискримінантних функцій (змінних).

Маса тіла теж виявилась включеною у дискримінантну модель, попри практично однакові її середні величини у щурів, підлеглих альтернативним вегетотропним ефектам. Така ситуація допускається у підсумках дискримінантного аналізу, позаяк деякі його параметри обчислюються за індивідуальними величинами предикторів.

Індивідуальні величини канонічного кореня, обчислені шляхом сумування добутків індивідуальних величин дискримінантних змінних-предикторів (канонічних дискримінантних функцій) на їх нестандартизовані коефіцієнти (RCCV) та констант дискримінантних функцій, виявляються для практично всіх щурів, підлеглих симпатотонічному ефекту БАВН, від'ємними, натомість ваготонічному ефекту передують, як правило, позитивні величини канонічного кореня (рис. 4.1). Середні величини коренів становлять: $-0,98 \pm 0,29$ і $+0,36 \pm 0,17$ відповідно. Квадрат віддалі Mahalanobis, як міра відмінностей між обидвома групами за сукупністю початкових величин предикторів, складає 1,88 ($F=3,89$; $p=0,009$). Коефіцієнт канонічної кореляції r^* як міра зв'язку, ступеня залежності між групами і дискримінантною функцією складає 0,52 (Wilks' $\Lambda=0,73$; $\chi^2=13,9$; $p=0,008$).

На заключному етапі дискримінантного аналізу було обчислено класифікуючі дискримінантні функції – особливі лінійні комбінації для кожної групи, які максимізують розбіжності між початковими параметрами груп і мінімізують розбіжності між щурами (дисперсію) всередині кожної групи. Це реалізовано шляхом сумування добутків індивідуальних величин дискримінантних змінних-предикторів на коефіцієнти класифікуючих функцій (CoeCF) та їх констант. Об'єкт відноситься до групи з максимальним значенням функції. У підсумку ваготонічний ефект БАВН ретроспективно може бути передбачений з точністю 89 %, а симпатотонічний – лише 46 %; за загальної точності прогнозу - 77 % (рис. 4.1).

Мабуть, для підвищення точності прогнозу слід враховувати більше початкових параметрів, які характеризують реактивність організму.

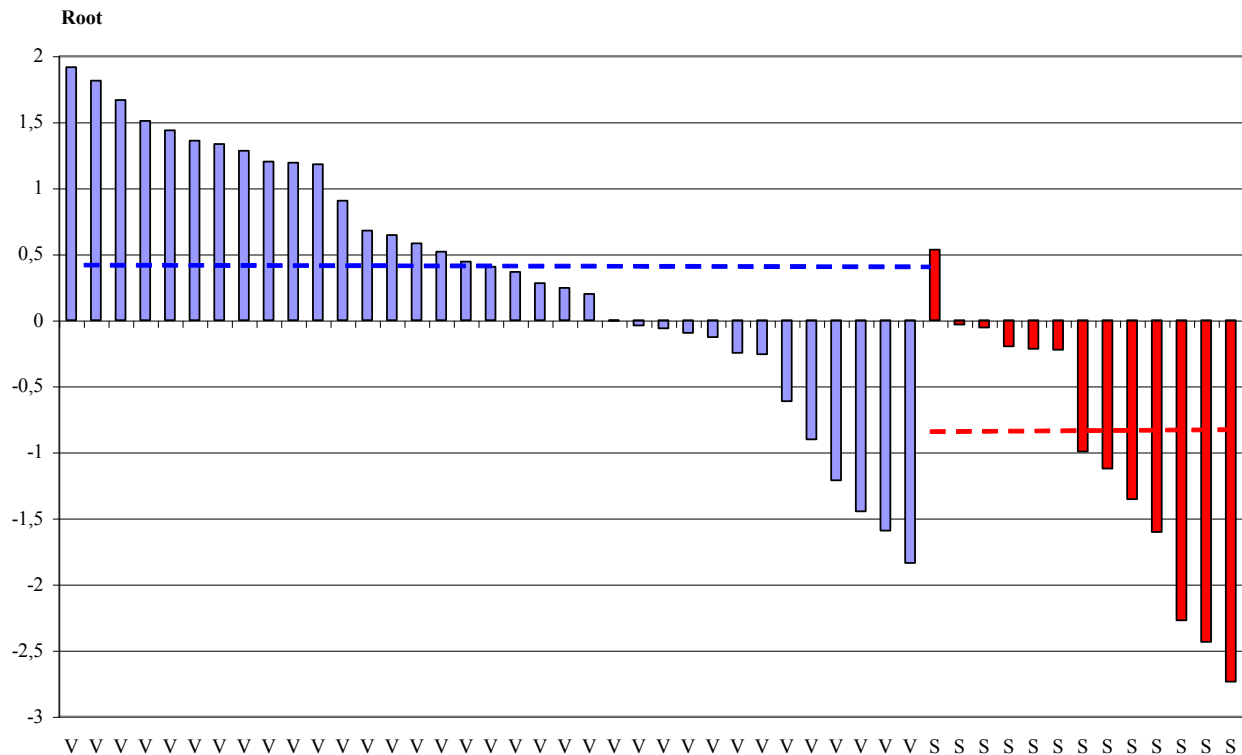


Рис. 4.1. Індивідуальні величини канонічного кореня щурів, підлеглих ваготонічному (V) і симпатотонічному (S) ефектам БАВН

Якщо дискримінантний аналіз дозволяє передбачити лише характер вегетотропного ефекту БАВН, то з допомогою канонічного (загального) кореляційного аналізу можна з певною ступінню ймовірності оцінити кількісно зв'язки між початковими параметрами-провісниками, з одного боку, і зумовленими ними параметрами вегетативного гомеостазу – з іншого боку.

На першому етапі було створено кореляційну матрицю (табл. 4.3).

Таблиця 4.3.

Матриця кореляційних зв'язків між параметрами

Параметри	Код	1	2	3	4	5	6	7
Секс-індекс	1	1	-0,32	-0,01	-0,33	0,46	-0,33	0,33
Плавальний тест	2		1	-0,05	0,30	-0,30	0,45	-0,32
Гіпоксичний тест	3			1	0,13	0,08	0,18	-0,07
Маса тіла	4				1	-0,09	0,21	-0,19
Мода	5					1	-0,64	0,74
Амплітуда моди	6						1	-0,70
Варіаційний розмах	7							1

Виявлено, що попарні зв'язки між окремими провісниками і параметрами вегетативного гомеостазу лише помірної сили чи слабкі.

На наступному етапі було створено два сети – із провісників та параметрів вегетативної регуляції, і проведено процедуру канонічного кореляційного аналізу. Програмою виділено три пари канонічних коренів. Перший корінь, що представляє провісників, сильно інверсно пов'язаний із секс-індексом ($r=-0,71$) і сильно прямо – з плавальним тестом ($r=0,84$), а також помірно прямо – з масою тіла ($r=0,37$) і гіпоксичним

тестом ($r=0,25$). З іншого боку, вегетативний корінь отримує максимальне позитивне факторне навантаження від симпатичного тону (у $r=0,985$) та дещо слабші за силою і протилежні за характером навантаження від вагального тону (у $r=-0,75$) і гуморального каналу регуляції (у $r=-0,76$). Канонічний кореляційний зв'язок між ними, візуалізований на рис. 3.2 (зліва), виявляється значної сили: $r^*=0,54$; $\chi^2=25,0$; Λ Prime=0,56; $p=0,015$. Залежність описується рівнянням:

$$0,851 \cdot \text{AMo} - 0,237 \cdot \text{Mo} + 0,026 \cdot \Delta X = -0,502 \cdot \text{Sex} + 0,702 \cdot \text{Swim} - 0,047 \cdot \text{Weight} + 0,294 \cdot \text{Hypox}$$

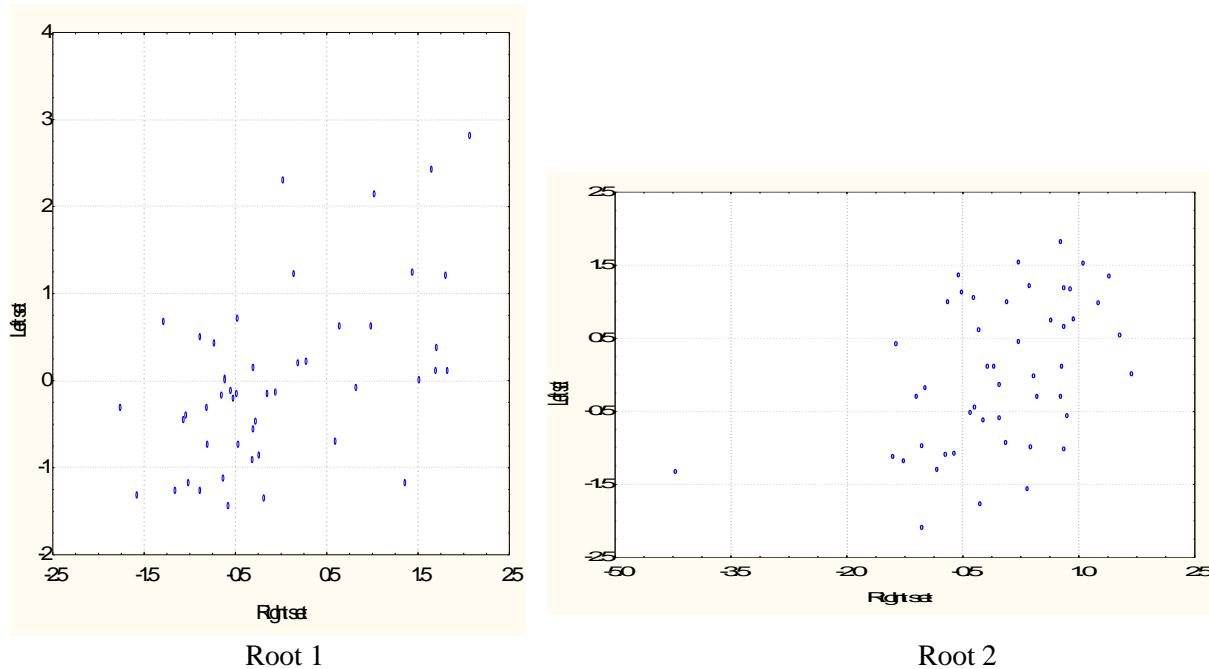


Рис. 4.2. Канонічні кореляційні зв'язки між початковими параметрами-провісниками (вісь X) і параметрами вегетативної регуляції після вживання БАВН (вісь Y)

Другий корінь провісників репрезентує інверсним чином гіпоксичний тест ($r=-0,66$) і секс-індекс ($r=0,56$), меншою мірою – масу тіла ($r=-0,28$) і плавальний тест ($r=-0,14$). А вегетативний радикал представляє, в основному, моду ($r=-0,62$), тоді як навантаження від інших параметрів мізерні: AMo ($r=-0,17$), ΔX ($r=0,09$). Канонічний кореляційний зв'язок між коренями другої пари помірний: $r^*=0,45$; $\chi^2=10,4$; Λ Prime=0,78; $p=0,108$ (рис. 4.2, справа). Відповідне рівняння має наступний вигляд:

$$-1,454 \cdot \text{Mo} - 0,806 \cdot \text{AMo} + 0,425 \cdot \Delta X = -0,627 \cdot \text{Hypox} - 0,780 \cdot \text{Sex} - 0,365 \cdot \text{Weight} - 0,311 \cdot \text{Swim}$$

Третя пара коренів не варта уваги з огляду на її статистику: $r^*=0,10$; $\chi^2=0,47$; Λ Prime=0,99; $p=0,79$.

Індекс напруження (SI) вегетативної регуляції пов'язаний з провісниками практично такою ж мірою, як і сукупність його елементів: $r^*=0,57$; $\chi^2=17,0$; $p=0,002$ (рис. 4.3).

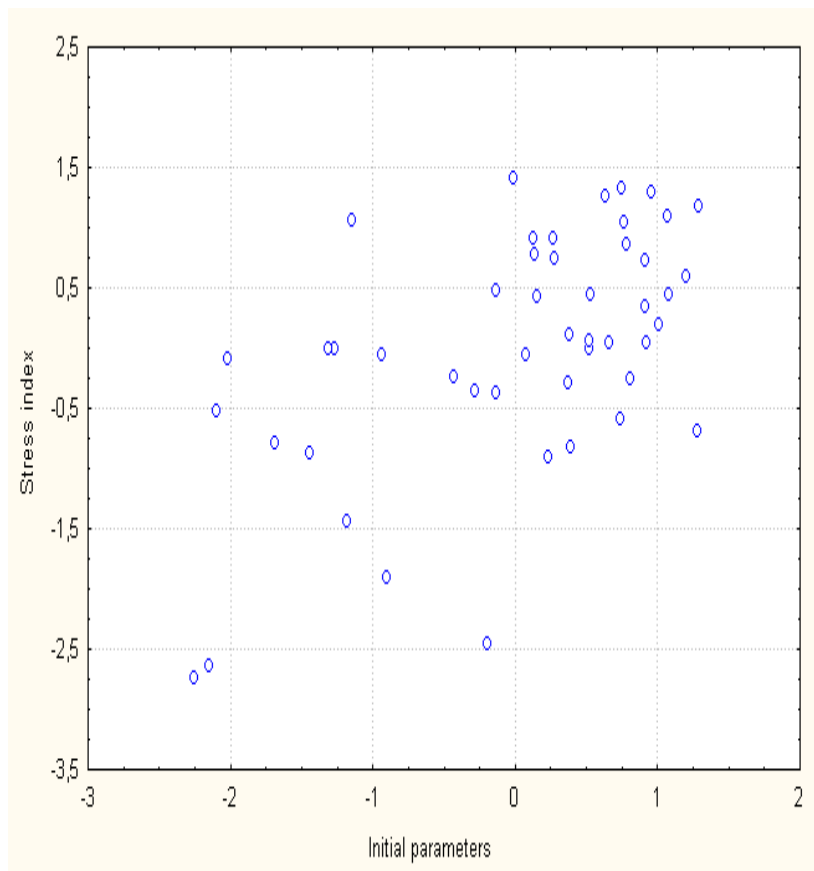


Рис. 4.3. Канонічні кореляційні зв'язки між початковими параметрами- провісниками (вісь X) і індексом напруження вегетативної регуляції після вживання БАВН (вісь Y)

Залежність описується рівнянням:

$$SI = 1,726 - 0,438 \cdot \text{Sex} + 0,026 \cdot \text{Swim} - 0,0013 \cdot \text{Weight} + 0,0007 \cdot \text{Нуроx}$$

$$R=0,57; F_{(4,4)}=5,1; p=0,002; St. \text{ err.}=0,62$$

Отже, не лише характер, а й вираженість вегетотропного ефекту БАВН можна з певною мірою ймовірності передбачити за сукупністю початкових параметрів організму.

ВИСНОВКИ

1. Тижневе вживання БАВН викликає у щурів обох статей неоднозначні зміни вегетативної регуляції. У 73% тварин зареєстровано ваготонічний ефект, який характеризується зниженням індексу напруження та симпатичного тону та підвищенням вагального тону за відсутності суттєвих змін гуморального каналу регуляції. У 27% щурів констатовано симпатотонічний ефект БАВН, що проявляється підвищенням індексу напруження та симпатичного тону в поєднанні зі зниженням вагального тону та симпатотонічним зсувом гуморального каналу.

2. Характер вегетотропного ефекту БАВН зумовлений сукупністю початкових параметрів організму (аеробна м'язова працездатність, стать, маса тіла, резистентність до гіпоксії) і може бути передбачений методом дискримінантного аналізу з точністю 77%.

3. Виявлено значну канонічну кореляцію ($R=0,54$) між сукупністю початкових параметрів організму, з одного боку, і сукупністю параметрів вегетативної регуляції після вживання БАВН – з іншого боку.

РОЗДІЛ 5

ПОСТСТРЕСОВИЙ СТАН ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ТА ЕНДОКРИННИХ І МЕТАБОЛІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ У ЩУРІВ З АЛЬТЕРНАТИВНИМИ ЗМІНАМИ ВЕГЕТАТИВНОГО ГОМЕОСТАЗУ, ВИКЛИКАНИМИ БІОАКТИВНОЮ ВОДОЮ НАФТУСЯ

5.1. Постстресовий стан вегетативної регуляції

Виявлено, що у щурів, підлеглих ваготонічному ефекту БАВН, наступний іммобілізаційно-холодовий стресорний вплив спричиняє підвищення індексу напруження лише такою ж мірою, як і забір крові - на 36%, при цьому аналогічно до аверсійного впливу посилюється симпатичний тонус (на 34%) і активується гуморальний канал (на 16%) в поєднанні із дещо глибшим (на 40%) падінням вагального тону (табл. 5.1, рис. 5.1).

Таблиця 5.1.

Амбівалентні ефекти біоактивної води Нафтуса на вегетативний гомеостаз в базальних умовах та після гострого стресу

Група (вплив)	Параметр	Індекс напруження, од	Симпатичний тонус (АМо), %	Вагальний тонус (ΔХ), мс	Гуморальний канал (Мо), мс
Інтактна (без впливу) n=10	X±m	1,44±0,18	43,4±5,1	59±16	203±23
	I _D ±m	1	1	1	1
	d±m	0	0	0	0
Контрольна (вода з-під крану+забір крові) n=10	X±m	2,01±0,27	58,3±7,2	42±14	170±8
	I _D ±m	1,40±0,19 ⁱ	1,34±0,16 ⁱ	0,72±0,23 ⁱ	0,84±0,04 ⁱ
	d±m	+1,00±0,48 ⁱ	+0,93±0,44 ⁱ	-0,32±0,26 ⁱ	-0,45±0,13 ⁱ
Біоактивна вода Нафтуса: ваготонічний ефект до гострого стресу	X±m	0,98±0,05 ^{ic}	30,3±1,9 ^{ic}	109±11 ^{ic}	197±6
	I _D ±m	0,68±0,04 ^{ic}	0,70±0,04 ^{ic}	1,85±0,20 ^{ic}	0,97±0,03
	d±m	-0,79±0,09 ^{ic}	-0,81±0,12 ^{ic}	+0,98±0,23 ^{ic}	-0,08±0,08
Ефект після гострого стресу і забору крові n=35	X±m	1,95±0,13 ⁱ	58,2±3,5 ⁱ	35±5	170±5
	I _D ±m	1,36±0,09 ⁱ	1,34±0,08 ⁱ	0,60±0,08 ⁱ	0,84±0,03 ⁱ
	d±m	+0,90±0,22 ⁱ	+0,92±0,22 ⁱ	-0,46±0,09 ⁱ	-0,45±0,07 ⁱ
Біоактивна вода Нафтуса: симпатотонічний ефект до гострого стресу	X±m	2,40±0,11 ⁱ	76,9±3,5 ^{ic}	21±3 ⁱ	145±3 ^{ic}
	I _D ±m	1,67±0,08 ⁱ	1,77±0,08 ^{ic}	0,37±0,05 ⁱ	0,72±0,01 ^{ic}
	d±m	+1,69±0,19 ⁱ	+2,08±0,22 ^{ic}	-0,73±0,05 ⁱ	-0,79±0,04 ^{ic}
Ефект після гострого стресу і забору крові n=13	X±m	2,87±0,17 ^{ic}	80,0±4,3 ^{ic}	14±2 ⁱ	147±7 ^{ic}
	I _D ±m	2,00±0,12 ^{ic}	1,84±0,10 ^{ic}	0,23±0,03 ^{ic}	0,73±0,04 ⁱ
	d±m	+2,50±0,30 ^{ic}	+2,27±0,26 ^{ic}	-0,89±0,04 ^{ic}	-0,76±0,10 ⁱ

Примітки:

1. X - середні величини, I_D - частки середніх величин від нормальних (інтактної групи), d - сигмальні відхилення від норми.
2. Параметри, значуще відмінні від інтактних, позначені ⁱ, від контрольних - ^c.

Наступний стресорний чинник на тлі симпатотонічного ефекту БАВН спричиняє лише незначний додатковий приріст індексу напруження (до 200% і 143% відповідно) за рахунок, головним чином, дальшого падіння вагального тону за відсутності суттєвого посилення симпатотонічних регуляторних впливів. В цілому, у щурів, підлеглих ваготонічному ефекту БАВН, симпатотонічний ефект іммобілізаційно-холодового стресу, оцінений індексом напруження, на 32% менший від постстресового індексу напруження у випадках симпатотонічного ефекту БАВН.

Вираження вегетотропних ефектів аверсійної процедури, БАВН та іммобілізаційно-холодового стресу на тлі БАВН через сигмальні відхилення показників вегетативного гомеостазу від норми (прийнятої за 0), візуалізоване на рис. 5.1, засвідчує, що: аверсійні маніпуляції за суттю є стресорними і спричиняють підвищення індексу напруження внаслідок дискордантних відхилень від середньої норми симпато- і ваготонічних нервових та гуморальних впливів; у переважній більшості випадків БАВН спричиняє

відчутний ваготонічний ефект, а також послаблює симпатотонічний ефект іммобілізаційно-холодового стресу до рівня ефекту аверсії; у меншості випадків БАВН спричиняє симпатотонічний ефект, який лише незначною мірою поступається ефекту стандартного стресора.

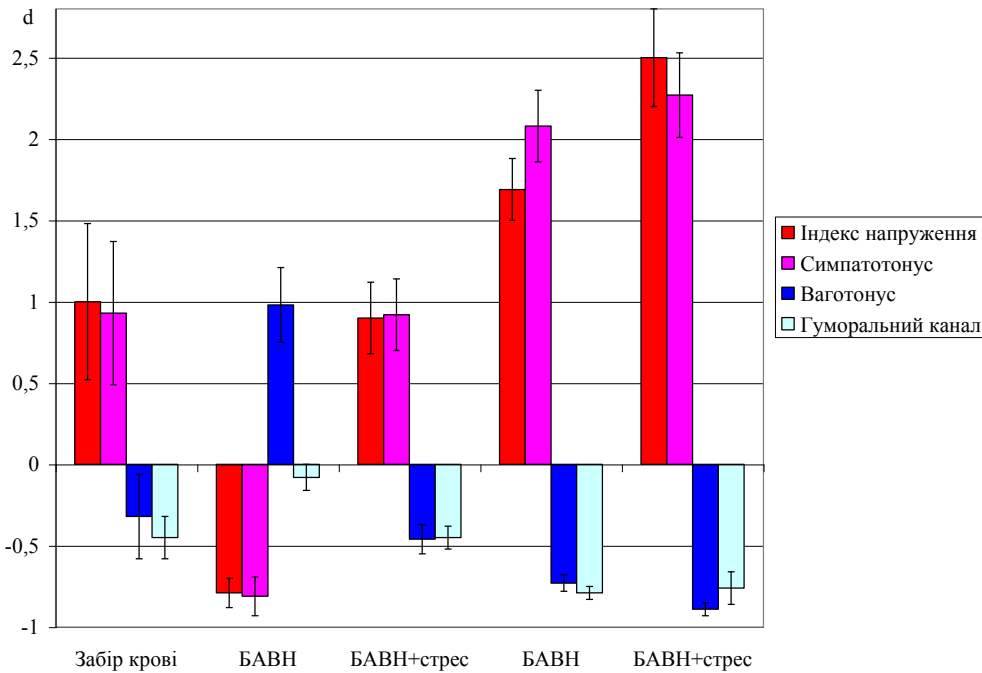


Рис. 5.1. Амбівалентні ефекти БАВН на до- та післястресовий вегетативний гомеостаз

Викладене унаочнено у 3D-просторі актуальних параметрів вегетативного гомеостазу (рис. 5.2).

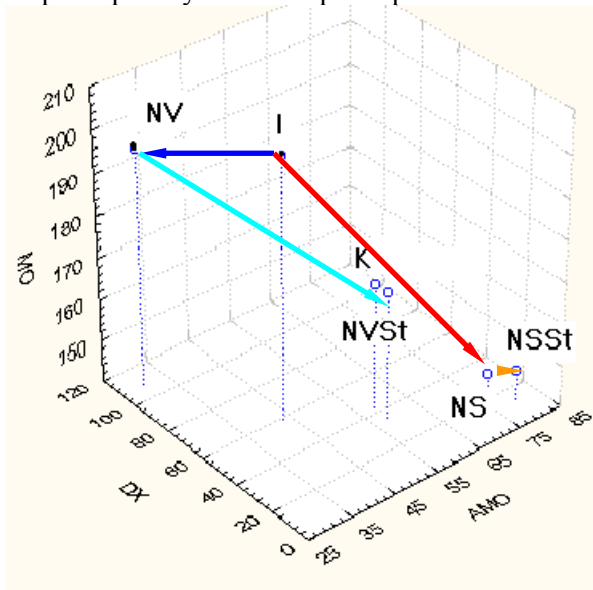


Рис. 5.2. Маршрути показників вегетативної регуляції. I - інтактний стан; K - аверсійний ефект (контроль); NV - ваготонічний ефект Нафтусі (достресовий); NVSt - ефект стресу на тлі Нафтусі; NS - симпатотонічний ефект Нафтусі (достресовий); NSSt - ефект стресу на тлі Нафтусі

5.2. Постстресовий стан ендокринних параметрів

Яким же є постстресовий ендокринний супровід описаних змін вегетативної регуляції за її протилежних достресових типів? Передовсім, констатовано (табл. 5.2) активацію ще однієї, окрім симпатoadреномедулярної осі, атрибутивної компоненти стрес-реакції - гіпоталамо-питуїтарно-кортико-адреналової осі, про що свідчить підвищення рівня кортикостерону відносно статевої норми (яка суттєво відмінна у самців і самок, пересічно складаючи 330 нМ/л і 880 нМ/л відповідно) на 19% у щурів із індукованим Нафтусею ваготонічним зсувом вегетативного гомеостазу ("ваготоніків") та на 35% - у щурів-"симпатотоніків".

Таблиця 5.2.

Постстресова ендокринна регуляція у щурів за різних типів достресового вегетативного гомеостазу, спричиненого БАВН

Показник	Група Параметр	Контроль (вода з-під крану + забір крові) (n=10)	Дослід (БАВН+гострий стрес+забір крові)	
			Достресовий вегетативний гомеостаз	
			Ваготонічний (35)	Симпатотонічний (13)
Маса наднирників, мг	X±m	55,0±4,6	61,7±2,2	54,5±2,9 ^v
	I _D ±m	1	1,12±0,04 ^c	0,99±0,05 ^v
	d±m	0	+0,47±0,15 ^c	-0,04±0,20 ^v
Індекс маси наднирників, мг/100 г маси тіла	X±m	0,27±0,03	0,28±0,01	0,25±0,02
	I _D ±m	1	1,04±0,05	0,92±0,08
	d±m	0	+0,14±0,16	-0,26±0,26
Кортикостерон, нМ/л	X±m	606±107	769±70	655±147
	I _D ±m	1	1,19±0,08 ^c	1,35±0,13 ^c
	d±m	0	+0,34±0,14 ^c	+0,63±0,23 ^c
Мінералокортикоїдна активність (Na/K)	X±m	33,3±2,0	37,1±1,6	36,2±2,0
	I _D ±m	1	1,11±0,05 ^c	1,08±0,06
	d±m	0	+0,59±0,25 ^c	+0,44±0,31
Паратиринова активність (Ca/P)	X±m	1,58±0,08	1,64±0,03	1,49±0,06 ^v
	I _D ±m	1	1,04±0,02	0,94±0,04 ^v
	d±m	0	+0,23±0,14	-0,38±0,26 ^v
Кальцитонінова активність (1/Ca•P)	X±m	0,28±0,04	0,25±0,01	0,32±0,03 ^v
	I _D ±m	1	0,88±0,04 ^c	1,13±0,11 ^v
	d±m	0	-0,27±0,10 ^c	+0,28±0,25 ^v
Тироксин, нМ/л	X±m	67,5±6,7	61,7±3,3	63,9±4,7
	I _D ±m	1	0,91±0,05	0,95±0,07
	d±m	0	-0,27±0,15	-0,17±0,22
Трийодтиронін, нМ/л	X±m	2,59±0,12	2,64±0,10	2,70±0,13
	I _D ±m	1	1,02±0,04	1,04±0,05
	d±m	0	+0,13±0,25	+0,29±0,35

Примітки:

1. Параметри, значущі відмінні від контрольних - ^c.
2. Значущі розбіжності між дослідними групами позначені ^v.

Абсолютна (але не відносна) маса наднирників значущо збільшується через добу після 4-годинного стресу лише у ваготоніків, тоді як у симпатотоніків стресор закономірно не впливає на масу наднирників. Мінералокортикоїдна активність наднирників (оцінена за Na/K-коефіцієнтом плазми), яка реалізується як альдостероном, так і кортикостероном, теж підвищується - на 11% і 8% відповідно. Натомість кальцитонінова активність щитовидних залоз (оцінена за рівнями кальцію і фосфату плазми) у ваготоніків значущо знижується, а у симпатотоніків - такою ж мірою підвищується. так що її постстресові рівні виявляються значущо відмінні в різних групах. Сказане стосується і паратиринової активності, але реципронним чином. Всупереч сподіванням, зміни тироїдної активності виявились непевними.

Скринінг кореляційних зв'язків між постстресовими показниками вегетативного гомеостазу, з одного боку, та ендокринного статусу - з іншого, виявив значущі ($|r| \geq 0,26$) лише для пар Мо-Т₃ ($r = -0,38$), що

узгоджується із відомим положенням про роль трийодтироніну у регуляції частоти серцевого ритму, та вагальний тонус - індекс маси наднирників ($r=-0,26$), що свідчить за вплив на перший гормонів останніх.

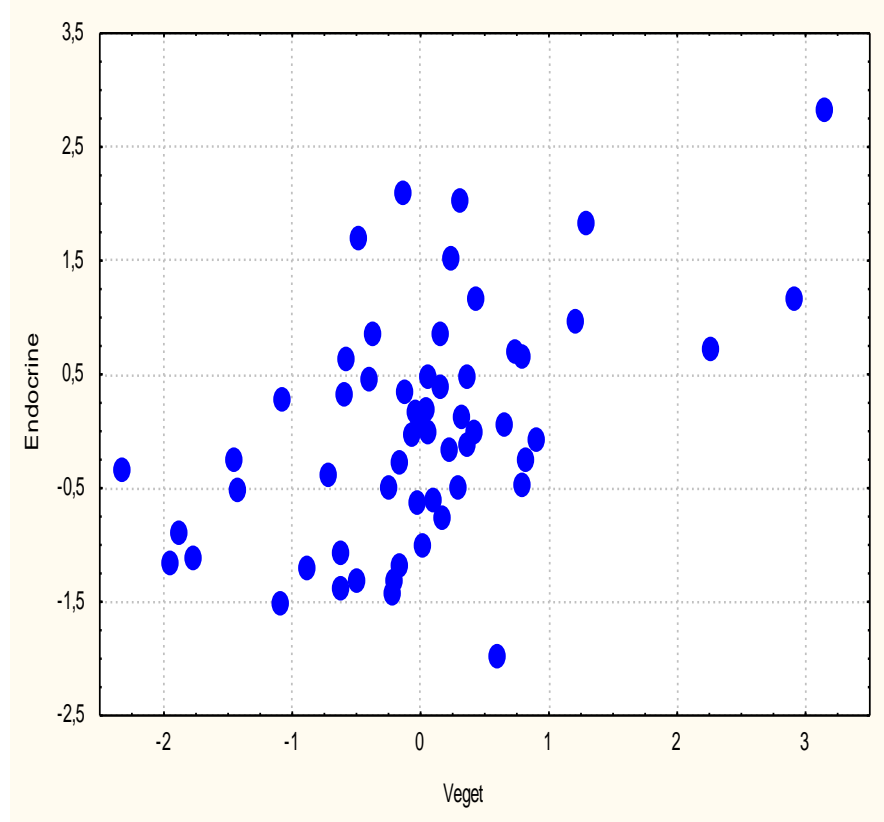


Рис. 5.3. Канонічний зв'язок між постстресовими показникам вегетативного гомеостазу і ендокринного статусу

Інші зв'язки не досягають значущих величин, проте канонічний зв'язок між сетами (рис. 5.3) виявляється значним: $R=0,51$; $\chi^2_{(12)}=22,5$; $p=0,03$.

5.3. Постстресовий стан метаболічних параметрів

Як видно на табл. 5.3, реципрокні постстресові зміни кальцитонінової і паратиринової активностей асоціюються із змінами кальційемії, але не фосфатемії. Стрес знижує рівень в плазмі калію у ваготоніків значуще, тоді як у симпатотоніків - лише у вигляді тенденції, не впливаючи суттєво на інші зареєстровані показники обміну електролітів. Натомість постстресова активність низки ферментів змінюється значуще і різною мірою у щурів з різним достресовим станом вегетативного гомеостазу (табл. 5.4). Зокрема, активності обидвох амінотрансфераз (маркерів підвищення пермеабільності клітинних мембран) і **кислої** фосфатази (маркера лабілізації лізосом) підвищуються під впливом стресора у симпатотонічних тварин значуще більшою мірою, ніж у ваготонічних. Постстресове підвищення активності креатинфосфокінази (маркера пошкодження міоцитів) у симпатотоніків теж вище за таке у ваготоніків, але недостовірно. І лише зміни активності **лужної** фосфатази (маркера резорбції кісткової тканини) незначущі, проте різноскеровані, так що різниця між ними складає 18% або $0,45\sigma$, що співставимо з різницями для інших ферментів ($6\div 44\%$ або $0,29\div 1,53\sigma$). В цілому I_{D4} постстресової гіперферментемії у щурів із спричиненим БАВН ваготонічним зсувом вегетативного гомеостазу складає $1,08\pm 0,04$, а індекс D_4 : $+0,35\pm 0,12\sigma$ проти $1,33\pm 0,11$ ($p<0,05$) і $+1,24\pm 0,31\sigma$ ($p<0,05$) відповідно у тварин із симпатотонією.

Таблиця 5.3.

Супутні постстресові зміни електролітів крові у щурів за різних типів достресового вегетативного гомеостазу, спричиненого БАВН

Показник	Група	Контроль (вода з-під крану + забір крові) (n=10)	Дослід (БАВН+гострий стрес+забір крові)	
			Достресовий вегетативний гомеостаз	
	Параметр	Ваготонічний (n=35)	Симпатотонічний (n=13)	
Кальційемія, мМ/л	X±m	3,18±0,27	3,42±0,12	2,86±0,24 ^v
	I _D ±m	1	1,07±0,04	0,90±0,07 ^v
	d±m	0	+0,27±0,14	-0,37±0,28 ^v
Фосфатемія, мМ/л	X±m	1,24±0,01	1,26±0,01	1,25±0,01
	I _D ±m	1	1,01±0,01	1,01±0,01
	d±m	0	+0,04±0,02	+0,02±0,03
Калійемія, мМ/л	X±m	4,10±0,20	3,76±0,13	3,86±0,25
	I _D ±m	1	0,92±0,03 ^c	0,94±0,06
	d±m	0	-0,52±0,20 ^c	-0,37±0,40
Натрійемія, мМ/л	X±m	132,8±0,5	132,9±0,6	130,6±1,4
	I _D ±m	1	1,00±0,01	0,98±0,01
	d±m	0	0,00±0,03	-0,11±0,07
Хлоридемія, мМ/л	X±m	97,8±0,8	98,3±0,9	95,1±1,9
	I _D ±m	1	1,01±0,01	0,97±0,02
	d±m	0	+0,03±0,06	-0,18±0,12
Натрій еритроцитів, мМ/л	X±m	22,0±1,6	21,6±1,0	23,0±1,6
	I _D ±m	1	0,98±0,04	1,05±0,07
	d±m	0	-0,07±0,20	+0,21±0,31
Калій еритроцитів, мМ/л	X±m	79,2±3,7	77,7±1,6	78,4±2,8
	I _D ±m	1	0,98±0,02	0,99±0,04
	d±m	0	-0,13±0,14	-0,06±0,25

Таблиця 5.4.

Супутні постстресові зміни ферментемії у щурів за різних типів достресового вегетативного гомеостазу, спричиненого БАВН

Показник	Група	Контроль (вода з-під крану + забір крові) (n=10)	Дослід (БАВН+гострий стрес+забір крові)	
			Достресовий вегетативний гомеостаз	
	Параметр	Ваготонічний (n=35)	Симпатотонічний (n=13)	
Лужна фосфатаза, МО/л	X±m	419±51	399±36	472±40
	I _D ±m	1	0,95±0,08	1,13±0,10
	d±m	0	-0,12±0,22	+0,33±0,25
Кисла фосфатаза, МО/л	X±m	31,4±1,9	35,1±1,6	40,0±1,9 ^{cv}
	I _D ±m	1	1,12±0,05 ^c	1,27±0,06 ^{cv}
	d±m	0	+0,63±0,27 ^c	+1,45±0,30 ^{cv}
Аланінамінотранс- фераза, мкМ/год•л	X±m	530±48	589±26	823±114 ^{cv}
	I _D ±m	1	1,11±0,05 ^c	1,55±0,21 ^{cv}
	d±m	0	+0,38±0,16 ^c	+1,91±0,74 ^{cv}
Аспаратамінотранс- фераза, мкМ/год•л	X±m	214±22	244±12	336±35 ^{cv}
	I _D ±m	1	1,14±0,06 ^c	1,57±0,16 ^{cv}
	d±m	0	+0,45±0,18 ^c	+1,78±0,50 ^{cv}
Креатинфосфокіназа, мккат/л	X±m	1,68±0,10	1,82±0,04	1,91±0,11
	I _D ±m	1	1,08±0,03 ^c	1,14±0,07 ^c
	d±m	0	+0,42±0,14 ^c	+0,71±0,34 ^c

Стосовно супутніх змін показників ліпідного обміну виявлено (табл. 5.5), передовсім, різноскеровані відхилення від норми триацилгліцеридемії і рівня неа-ліпопротеїдів. При цьому у симпатотоніків ці показники підвищуються закономірно чи у вигляді тенденції, натомість у ваготоніків - аналогічним чином знижуються. Холестерин в складі як α-, так і неа-ліпопротеїдів знижується у обидвох групах щурів проте

дещо більшою мірою у ваготоніків. У підсумку інтегральний ліпідний індекс I_{D4} складає у них $0,86 \pm 0,05$, а індекс D_4 : $-0,72 \pm 0,17\sigma$ проти $0,97 \pm 0,04$ і $-0,05 \pm 0,27$ відповідно у симпатотоніків.

Таблиця 5.5.

Супутні постстресові зміни ліпідного обміну у щурів за різних типів достресового вегетативного гомеостазу, спричиненого БАВН

Показник	Група	Контроль (вода з-під крану + забір крові)	Дослід (БАВН+гострий стрес+забір крові)	
			Достресовий вегетативний гомеостаз	
	Параметр	(n=10)	Ваготонічний (n=35)	Симпатотонічний (n=13)
Триацилгліцериди, мМ/л	$X \pm m$	$1,07 \pm 0,02$	$1,05 \pm 0,01$	$1,11 \pm 0,02^v$
	$I_D \pm m$	1	$0,98 \pm 0,01$	$1,03 \pm 0,02^v$
	$d \pm m$	0	$-0,41 \pm 0,23$	$+0,60 \pm 0,30^v$
Холестерин α -ліпопротеїдів, мМ/л	$X \pm m$	$0,84 \pm 0,05$	$0,75 \pm 0,03$	$0,78 \pm 0,03$
	$I_D \pm m$	1	$0,90 \pm 0,03^c$	$0,93 \pm 0,03^c$
	$d \pm m$	0	$-0,58 \pm 0,18^c$	$-0,38 \pm 0,18^c$
Холестерин неа-ліпопротеїдів, мМ/л	$X \pm m$	$1,04 \pm 0,07$	$0,79 \pm 0,05$	$0,89 \pm 0,06$
	$I_D \pm m$	1	$0,77 \pm 0,05^c$	$0,86 \pm 0,06^c$
	$d \pm m$	0	$-1,02 \pm 0,22^c$	$-0,60 \pm 0,28^c$
Неа-ліпопротеїди, од.	$X \pm m$	$4,47 \pm 0,28$	$3,50 \pm 0,20^c$	$4,65 \pm 0,30^v$
	$I_D \pm m$	1	$0,78 \pm 0,05^c$	$1,04 \pm 0,07^v$
	$d \pm m$	0	$-1,11 \pm 0,23^c$	$+0,20 \pm 0,34^v$

З-поміж зареєстрованих показників ліпопероксидації (табл. 5.6) значущі постстресові відхилення виявлено, передовсім, стосовно активності супероксиддисмутази еритроцитів, яка знижується у симпатотоніків, залишаючись без змін - у ваготоніків. Натомість у останніх констатовано значуще зниження рівня проміжного продукту ліпопероксидації - малонового диальдегіду. Можна відзначити також протилежні тенденції до змін рівнів початкових продуктів ліпопероксидації - дієнових кон'югатів. Разом з тим, активність каталази ні еритроцитів, ні сирватки закономірно не змінюється в жодній групі.

Таблиця 5.6.

Супутні постстресові зміни ліпопероксидації у щурів за різних типів достресового вегетативного гомеостазу, спричиненого БАВН

Показник	Група	Контроль (вода з-під крану + забір крові)	Дослід (БАВН+гострий стрес+забір крові)	
			Достресовий вегетативний гомеостаз	
	Параметр	(n=10)	Ваготонічний (n=35)	Симпатотонічний (n=13)
Супероксиддисмутаза еритроцитів, од./мл	$X \pm m$	62 ± 5	63 ± 2	53 ± 3^v
	$I_D \pm m$	1	$1,02 \pm 0,04$	$0,86 \pm 0,05^{cv}$
	$d \pm m$	0	$+0,09 \pm 0,14$	$-0,52 \pm 0,19^{cv}$
Каталаза еритроцитів, мкМ/год•л	$X \pm m$	227 ± 17	233 ± 12	251 ± 21
	$I_D \pm m$	1	$1,03 \pm 0,05$	$1,11 \pm 0,09$
	$d \pm m$	0	$+0,12 \pm 0,23$	$+0,46 \pm 0,39$
Каталаза сирватки, мкМ/год•л	$X \pm m$	143 ± 12	141 ± 9	137 ± 11
	$I_D \pm m$	1	$0,98 \pm 0,06$	$0,96 \pm 0,08$
	$d \pm m$	0	$-0,06 \pm 0,23$	$-0,16 \pm 0,28$
Дієнові кон'югати, E^{232} /мл	$X \pm m$	$1,47 \pm 0,11$	$1,56 \pm 0,06$	$1,39 \pm 0,07$
	$I_D \pm m$	1	$1,06 \pm 0,04$	$0,94 \pm 0,05$
	$d \pm m$	0	$+0,25 \pm 0,18$	$-0,24 \pm 0,21$
Малоновий диальдегід, мкМ/л	$X \pm m$	$63,5 \pm 5,6$	$55,2 \pm 1,9$	$59,9 \pm 3,7$
	$I_D \pm m$	1	$0,87 \pm 0,03^c$	$0,94 \pm 0,06$
	$d \pm m$	0	$-0,47 \pm 0,11^c$	$-0,20 \pm 0,20$

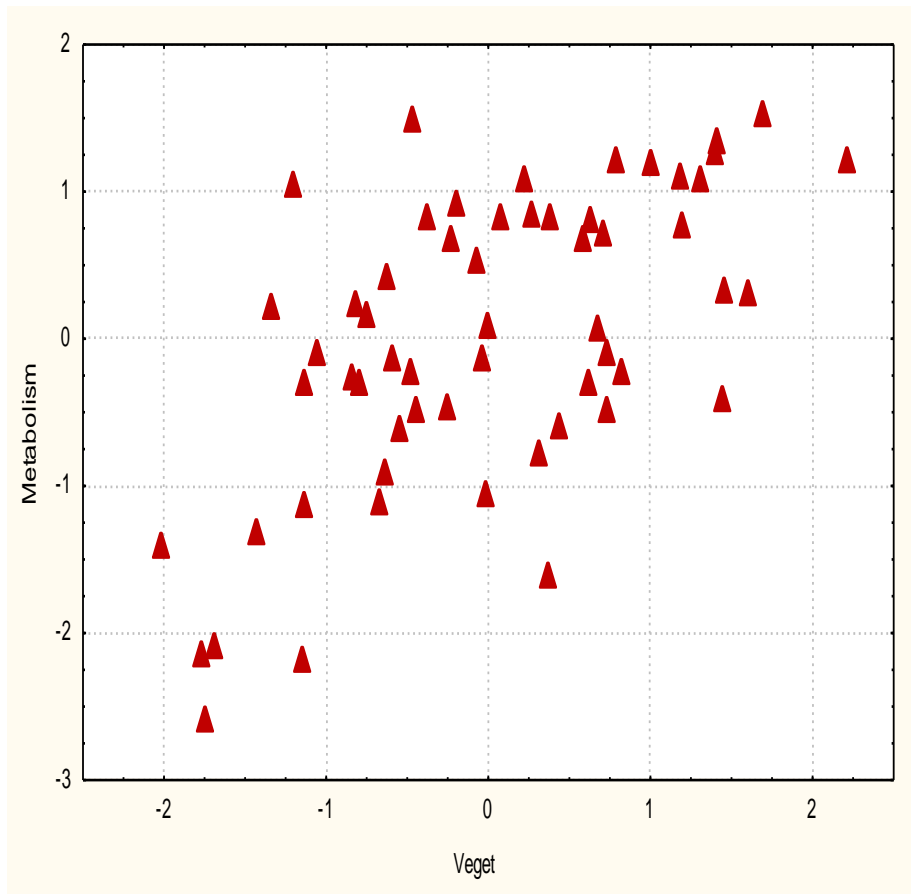


Рис. 5.4. Канонічний зв'язок між постстресовими показниками вегетативного гомеостазу і метаболізму

Аналіз вегетативно-метаболических зв'язків виявив, що величина моди корелює з триацилгліцеридами ($r=-0,33$) і кислотою фосфатазою ($r=-0,21$), симпатичний тонус - з дієновими кон'югатами ($r=-0,38$) і натрієм еритроцитів ($r=-0,26$), а вагальний тонус - із холестерином α -ліпопротеїдів ($r=0,35$). З врахуванням ще низки несуттєвих зв'язків канонічна кореляція між сетами (рис. 5.4) виявляється вельми значною: $R=0,61$; $\chi^2_{(28)}=47,7$; $p=0,012$.

ВИСНОВКИ

1. Амбівалентні (ваго- і симпатотонічні) ефекти БАВН на вегетативний гомеостаз щурів істотно і різним чином впливають на постстресову вегетативну і гормональну регуляцію, ферментемію, а також обмін електrolітів і ліпідів. Виявлено значну канонічну кореляцію між постстресовими параметрами вегетативного гомеостазу і ендокринного статусу ($r=0,51$) та метаболізму ($R=0,61$).

2. У щурів, підлеглих ваготонічному ефекту БАВН, симпатотонічний ефект іммобілізаційно-холодового стресу, оцінений за індексом напруження, на 32% менший від постстресового індексу напруження у випадках симпатотонічного ефекту БАВН.

3. Постстресове підвищення рівня кортикостерону у щурів із індукованим БАВН ваготонічним зсувом вегетативного гомеостазу ("ваготоніків") сягає 19% проти 35% у щурів-"симпатотоніків". Кальцитонінова активність у ваготоніків знижується на 12%, натомість у симпатотоніків – підвищується на 13% відносно контролю.

4. Активності аланінової і аспарагінової амінотрансфераз (маркерів підвищення пермеабільності клітинних мембран), кислотої фосфатази (маркера лабілізації лізосом) та креатинфосфокінази (маркера пошкодження міоцитів) плазми підвищуються під впливом стресора у симпатотоніків більшою мірою, ніж у ваготоніків.

5. Після стресу у ваготоніків знижується рівень неальфа-ліпопротеїдів плазми на 22% і малонового

диальдегіду – на 13%, тоді як у симпатотоніків постстресові зміни цих параметрів незначущі. Натомість активність супероксиддисмутази еритроцитів знижується на 14% у симпатотоніків, залишаючись на рівні контролю у ваготоніків.

РОЗДІЛ 6

ПОСТСТРЕСОВИЙ СТАН ІМУННИХ ПАРАМЕТРІВ У ЩУРІВ З АЛЬТЕРНАТИВНИМИ ЗМІНАМИ ВЕГЕТАТИВНОГО ГОМЕОСТАЗУ, ВИКЛИКАНИМИ БІОАКТИВНОЮ ВОДОЮ НАФТУСЯ

6.1. Лейкоцитограма периферійної крові

При порівняльному аналізі виявлено (табл. 6.1), що через добу після 4-годинного іммобілізаційно-холодового стресу у щурів із індукованим БАВН ваготонічним станом вегетативного гомеостазу (ваготоніків) найвідчутнішими змінами є сегментоядерний нейтрофіліоз, асоційований з лімфопенією, які супроводжуються помірно вираженим зниженням рівнів еозинофілів і моноцитів за відсутності закономірних змін паличкоядерних нейтрофілів (ПЯН) і загального вмісту лейкоцитів.

Таблиця 6.1.

Супутні постстресові зміни лейкоцитограми у щурів за альтернативних типів достресового вегетативного гомеостазу, спричиненого БАВН

Показник	Група Пара- метр	Дослід (БАВН+забір крові+гострий стрес)		
		Контроль (вода з-під крану + забір крові) (n=10)	Достресовий вегетативний гомеостаз	
			Ваготонічний (n=35)	Симпатотонічний (n=13)
Лейкоцити, Г/л	X±m	13,81±2,09	14,41±0,65	16,60±1,30
	I _D ±m	1	1,04±0,05	1,20±0,09 ^c
	d±m	0	+0,09±0,10	+0,42±0,19 ^c
Лімфоцити, %	X±m	51,8±1,5	48,6±1,0	47,7±1,7
	I _D ±m	1	0,94±0,02 ^c	0,92±0,03 ^c
	d±m	0	-0,68±0,20 ^c	-0,87±0,37 ^c
Еозинофіли, %	X±m	4,9±0,7	3,8±0,4	2,8±0,4 ^c
	I _D ±m	1	0,78±0,07 ^c	0,58±0,07 ^{cv}
	d±m	0	-0,48±0,16 ^c	-0,90±0,18 ^{cv}
Моноцити, %	X±m	6,2±0,7	5,4±0,3	5,1±0,5
	I _D ±m	1	0,87±0,04 ^c	0,82±0,08 ^c
	d±m	0	-0,34±0,12 ^c	-0,49±0,23 ^c
Паличкоядерні нейтрофіли, %	X±m	2,2±0,2	2,4±0,1	3,5±0,6
	I _D ±m	1	1,07±0,06	1,57±0,26 ^c
	d±m	0	+0,20±0,18	+1,60±0,73 ^c
Сегментоядерні нейтрофіли, %	X±m	34,7±1,1	39,4±1,0 ^c	40,9±2,1 ^c
	I _D ±m	1	1,14±0,03 ^c	1,18±0,06 ^c
	d±m	0	+1,39±0,29 ^c	+1,81±0,63 ^c

Примітки: 1. X - середні величини, I_D - частки середніх величин від нормальних (інтактної групи), d - сигмальні відхилення від норми.

2. Параметри, значущі відмінні від контрольних позначено ^c, значущі відмінності між ваготоніками і симпатотоніками позначено ^v.

Це узгоджується з класичними положеннями, що фактори гострого стресу спричиняють посилення виходу з кісткового мозку в кров нейтрофілів, а також лізису лімфоцитів і еозинофілів. У симпатотоніків постстресові зміни рівнів СЯН, лімфоцитів і моноцитів вираженіші, ніж у ваготоніків, але незначущі, разом з тим виявлено значущу глибшу еозинопенію із значущим, на відміну від ваготоніків, підвищенням рівня ПЯН і лейкоцитозу.

За сукупністю елементів лейкоцитограми було розраховано її ентропію. Використано класичну формулу Shannon C. [1963] для актуальної ентропії (H):

$$H = -\sum p_i \times \log_2 p_i$$

де i – кількість груп формених елементів,
p – доля i-ї групи елементів у цитограмі.

З метою уможливлення майбутнього порівняння ентропії лейкоцитограми з такими інших морфофункціональних імунних систем з різною кількістю елементів (n) (імуноцитограми крові, спленоцитограми, тимоцитограми), розраховували відносну ентропію (h):

$$h = H / \log_2 n$$

Виявлено, що ентропія лейкоцитограми, складаючи в контролі $0,682 \pm 0,016$, після стресу проявляє лише тенденцію до зниження, дещо вираженішу у симпатотоніків ($0,661 \pm 0,010$ проти $0,666 \pm 0,006$ у ваготоніків).

Скринінг кореляційних зв'язків між показниками вегетативного гомеостазу і лейкоцитограми виявив значущу кореляцію еозинофілів з гуморальним каналом ($r=0,52$), вагальним ($r=0,36$) і симпатичним ($r=-0,28$) тонусами та індексом напруження (ІН) ($r=-0,38$). Заслужують на увагу також зв'язки ентропії лейкоцитограми з гуморальним каналом ($r=0,25$). З врахуванням ще низки слабких зв'язків канонічна кореляція між вегетативним гомеостазом і лейкоцитограмою (рис. 6.1) виявляється значною: $R=0,644$; $\chi^2_{(20)}=42,7$; $p=0,002$.

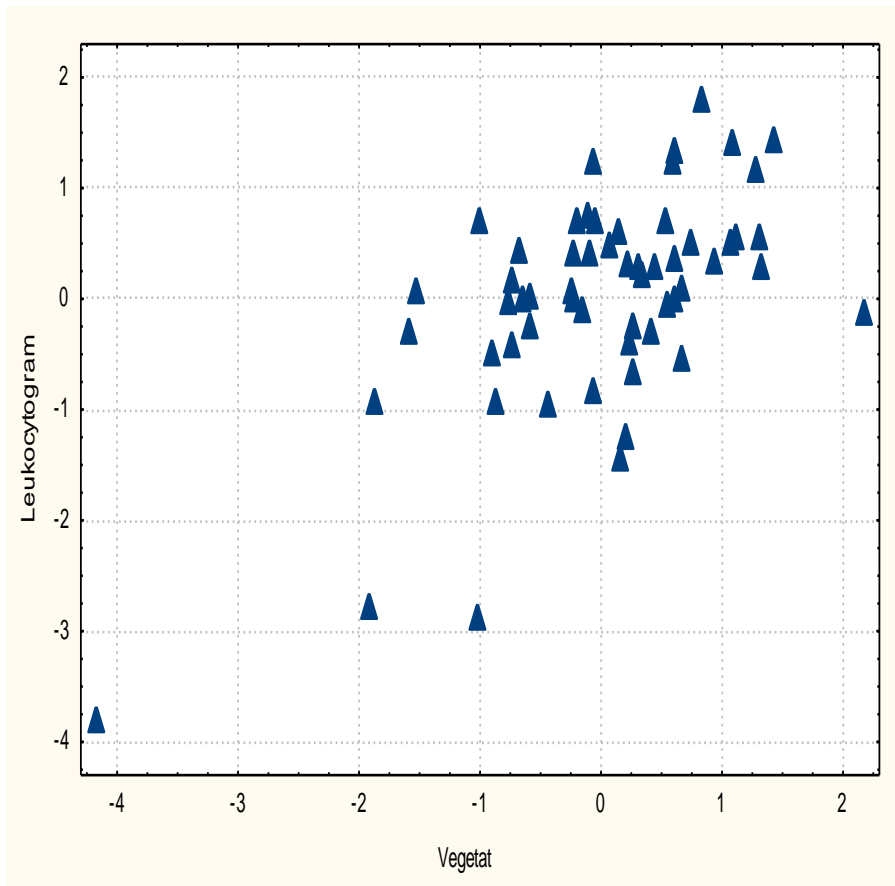


Рис. 6.1. Канонічний зв'язок між постстресовими показниками вегетативного гомеостазу і лейкоцитограми

6.2. Маса селезінки і спленоцитограма

Гострий стрес спричиняє зменшення маси селезінки (табл. 6.2), при цьому більш відчутне відносно маси тіла, ніж абсолютне, за відсутності розбіжностей між ваго- і симпатотоніками. З-поміж елементів спленоцитограми значущі постстресові зміни виявлені лише з боку рівнів плазмоцитів і ретикулоцитів, однаковою мірою підвищених за обидвох достресових типів вегетативного гомеостазу. Разом з тим, у симпатотоніків констатовано підвищення вмісту еозинофілів і зниження - сегментоядерних нейтрофілів за відсутності змін цих елементів спленоцитограми у ваготоніків.

Ентропія спленоцитограми проявляє лише слабку тенденцію до зростання від $0,534 \pm 0,019$ у контрольних шурів до $0,548 \pm 0,020$ у симпатотоніків і $0,553 \pm 0,012$ у ваготоніків.

Таблиця 6.2.

Супутні постстресові зміни спленоцитограми у щурів за альтернативних типів достресового вегетативного гомеостазу, спричиненого БАВН

Показник	Група Параметр	Контроль (вода з-під крану + забір крові) (n=10)	Дослід (БАВН+забір крові+гострий стрес)	
			Достресовий вегетативний гомеостаз	
		Ваготонічний (n=35)	Симпатотонічний (n=13)	
Маса селезінки, мг	X±m	773±58	695±26	676±29
	I _D ±m	1	0,90±0,03 ^c	0,87±0,04 ^c
	d±m	0	-0,42±0,14 ^c	-0,52±0,16 ^c
Індекс маси селезінки, мг/100 г маси тіла	X±m	3,75±0,25	3,14±0,11 ^c	3,06±0,16 ^c
	I _D ±m	1	0,84±0,03 ^c	0,82±0,04 ^c
	d±m	0	-0,79±0,15 ^c	-0,88±0,20 ^c
Лімфоцити, %	X±m	68,4±1,6	67,4±1,0	68,7±1,9
	I _D ±m	1	0,98±0,02	1,00±0,03
	d±m	0	-0,21±0,20	+0,05±0,36
Лімфобласти, %	X±m	8,56±1,05	8,69±0,51	7,80±0,88
	I _D ±m	1	1,02±0,06	0,91±0,10
	d±m	0	+0,04±0,15	-0,23±0,26
Плазмоцити, %	X±m	1,67±0,22	2,23±0,21	2,40±0,36
	I _D ±m	1	1,34±0,12 ^c	1,44±0,21 ^c
	d±m	0	+0,79±0,29 ^c	+1,04±0,50 ^c
Ретикулоцити, %	X±m	2,67±0,22	3,11±0,17	3,10±0,21
	I _D ±m	1	1,17±0,06 ^c	1,16±0,07 ^c
	d±m	0	+0,63±0,24 ^c	+0,61±0,29 ^c
Макрофаги, %	X±m	2,56±0,32	2,57±0,20	2,80±0,25
	I _D ±m	1	1,01±0,08	1,10±0,10
	d±m	0	+0,02±0,20	+0,24±0,25
Сегментоядерні нейтрофіли, %	X±m	12,3±0,9	12,0±0,5	10,4±0,6
	I _D ±m	1	0,98±0,04	0,84±0,05 ^c
	d±m	0	-0,11±0,18	-0,68±0,22 ^c
Паличкоядерні нейтрофіли, %	X±m	1,78±0,26	1,94±0,15	1,70±0,19
	I _D ±m	1	1,09±0,08	0,96±0,10
	d±m	0	+0,20±0,18	-0,09±0,22
Еозинофіли, %	X±m	2,00±0,69	2,06±0,26	3,10±0,33 ^v
	I _D ±m	1	1,03±0,13	1,55±0,17 ^{cv}
	d±m	0	+0,03±0,12	+0,51±0,15 ^{cv}

Найтісніше зв'язаними з показниками вегетативного гомеостазу виявились макрофаги: прямо - з індексом напруження ($r=0,38$) і симпатичним тонусом ($r=0,38$) та інверсно - з гуморальним каналом ($r=-0,33$) і вагальним тонусом ($r=-0,33$). Маса селезінки прямо корелює з вагальним тонусом ($r=0,46$) і гуморальним каналом ($r=0,26$) та інверсно - з симпатичним тонусом ($r=-0,31$) і індексом напруження ($r=-0,34$). Канонічна кореляція між вегетативним гомеостазом і спленоцитограмою (рис. 6.2) майже такою ж мірою значна, що й з лейкоцитограмою: $R=0,622$; $\chi^2_{(16)}=34,1$; $p=0,005$.

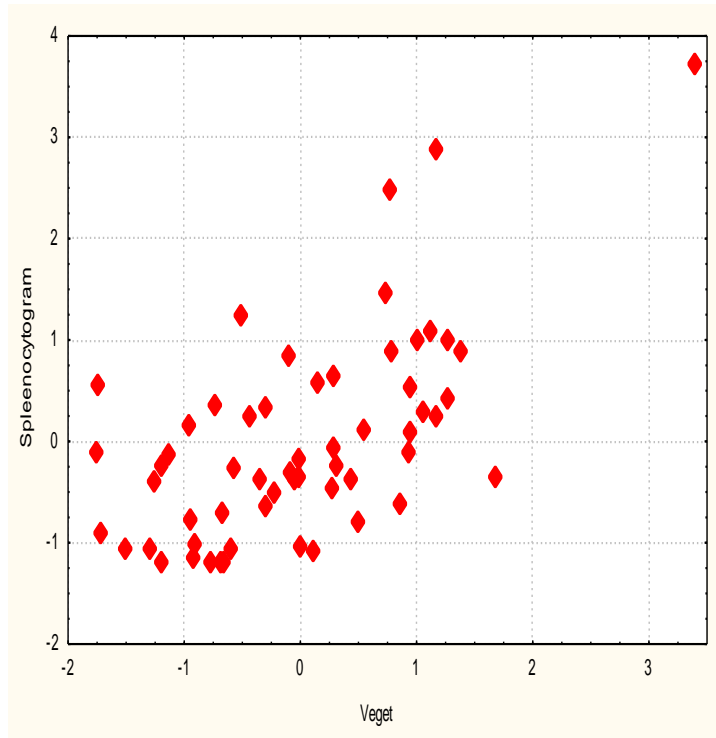


Рис. 6.2. Канонічний зв'язок між постстресовими показниками вегетативного гомеостазу і спленоцитограми

6.3. Імуноцитограма периферійної крові

З-поміж елементів імуноцитограми крові (табл. 6.3) найвідчутніші постстресові зміни констатовано стосовно рівня Т-гелперів/індукторів та натуральних кіллерів. При цьому у симпатотоніків міра підвищення першого параметра переважає таку у ваготоніків значуще, а другого параметра - незначуще. Натомість рівні Т-кіллерів/супресорів і В-лімфоцитів під впливом стресу знижуються приблизно однаковою мірою у щурів з альтернативними типами вегетативного гомеостазу. Сказане стосується також активності натуральних кіллерів.

Для двох показників констатовано різноскеровані постстресові зміни: підвищення рівня плазмоцитів, асоційоване із зниженням рівня IgM у ваготоніків, тоді як у симпатотоніків перший показник проявляє тенденцію до зниження, а другий - до підвищення.

Натомість рівень IgA знижується лише у симпатотоніків за відсутності постстресових змін у ваготоніків. Решта три імунні показники суттєво не реагують на гострий стрес, як і ентропія імуноцитограми: $0,903 \pm 0,007$ і $0,895 \pm 0,008$ у ваготоніків і симпатотоніків проти $0,901 \pm 0,009$ в контролі.

Кореляційний аналіз виявив найтісніші зв'язки з параметрами вегетативного гомеостазу рівня 0-лімфоцитів, інверсні з симпатичним тонусом ($r=-0,34$) і індексом напруження ($r=-0,31$) та прямий - з гуморальним каналом ($r=0,30$). Рівень Т-гелперів/індукторів, навпаки, прямо корелює з першими ($r=0,27$ і $0,28$ відповідно) та інверсно - з гуморальним каналом ($r=-0,24$) і вагальним тонусом ($r=-0,26$).

Активність натуральних кіллерів прямо пов'язана з вагальним тонусом ($r=0,38$) і гуморальним каналом ($r=0,26$), а ентропія імуноцитограми - з симпатичним тонусом ($r=0,35$) і ІН ($r=0,29$), а також інверсно - з гуморальним каналом ($r=-0,29$). Ще низка імунних показників значуще корелює лише з якимсь одним параметром вегетативного гомеостазу. Це стосується пар: IgG - вагальний тонус ($r=0,31$); плазмоцити - симпатичний тонус ($r=0,28$); В-лімфоцити - гуморальний канал ($r=-0,26$); IgA - вагальний тонус ($r=0,25$).

Таблиця 6.3.

Супутні постстресові зміни імунотограми і функціональних показників імунітетів крові у щурів за альтернативних типів достресового вегетативного гомеостазу, спричиненого БАВН

Показник	Група Параметр	Контроль (вода з-під крану + забір крові) (n=10)	Дослід (БАВН+забір крові+гострий стрес)	
			Достресовий вегетативний гомеостаз	
		Ваготонічний (35)	Симпатотонічний (13)	
Т-гелпери/індуктори, %	X±m	29,7±0,3	31,1±0,2 ^c	31,7±0,2 ^{cv}
	I _D ±m	1	1,05±0,01 ^c	1,07±0,01 ^{cv}
	d±m	0	+1,70±0,25 ^c	+2,40±0,25 ^{cv}
Т- кіллери/супресори, %	X±m	15,3±1,1	13,3±0,5	12,9±0,8
	I _D ±m	1	0,87±0,03 ^c	0,84±0,05 ^c
	d±m	0	-0,54±0,14 ^c	-0,68±0,22 ^c
Реакція бласттранс- формації Т- лімфо- цитів на ФГА, %	X±m	46,1±2,3	48,6±1,1	48,8±1,7
	I _D ±m	1	1,06±0,02 ^c	1,06±0,04
	d±m	0	+0,34±0,15 ^c	+0,37±0,23
В-лімфоцити, %	X±m	13,4±0,8	12,5±0,4	12,3±0,5
	I _D ±m	1	0,93±0,03 ^c	0,92±0,04 ^c
	d±m	0	-0,34±0,16 ^c	-0,44±0,21 ^c
Плазмоцити, %	X±m	0,40±0,26	0,81±0,20	0,16±0,16 ^v
	I _D ±m	1	2,03±0,50 ^c	0,41±0,41 ^v
	d±m	0	+0,49±0,24 ^c	-0,28±0,19 ^v
Імуноглобуліни М, г/л	X±m	0,70±0,02	0,67±0,01	0,73±0,03
	I _D ±m	1	0,95±0,01 ^c	1,04±0,04 ^v
	d±m	0	-0,34±0,10 ^c	+0,31±0,30 ^v
Імуноглобуліни А, г/л	X±m	0,45±0,01	0,46±0,01	0,42±0,02
	I _D ±m	1	1,01±0,01	0,92±0,03 ^{cv}
	d±m	0	+0,05±0,06	-0,66±0,31 ^{cv}
Імуноглобуліни G, г/л	X±m	1,32±0,05	1,29±0,02	1,25±0,04
	I _D ±m	1	0,97±0,02	0,94±0,03
	d±m	0	-0,16±0,09	-0,33±0,16
Циркулюючі імунні комплекси, од.	X±m	30±5	35±2	32±3
	I _D ±m	1	1,14±0,07	1,04±0,11
	d±m	0	+0,25±0,13	+0,08±0,20
Натуральні кіллери, %	X±m	5,28±0,35	6,24±0,24 ^c	6,80±0,39 ^c
	I _D ±m	1	1,18±0,05 ^c	1,29±0,07 ^c
	d±m	0	+0,86±0,21 ^c	+1,37±0,35 ^c
Активність натуральних кіллерів, %	X±m	40,0±1,8	32,0±1,5 ^c	31,5±1,8 ^c
	I _D ±m	1	0,80±0,04 ^c	0,79±0,05 ^c
	d±m	0	-1,43±0,27 ^c	-1,51±0,32 ^c
0-лімфоцити, %	X±m	35,9±1,7	35,9±1,0	36,2±1,0
	I _D ±m	1	1,00±0,03	1,01±0,03
	d±m	0	+0,01±0,18	+0,05±0,19

Канонічна кореляція між вегетативним гомеостазом і імунним статусом крові (рис. 6.3) знову виявляється значною: $R=0,606$; $\chi^2_{(36)}=53,2$; $p=0,03$.

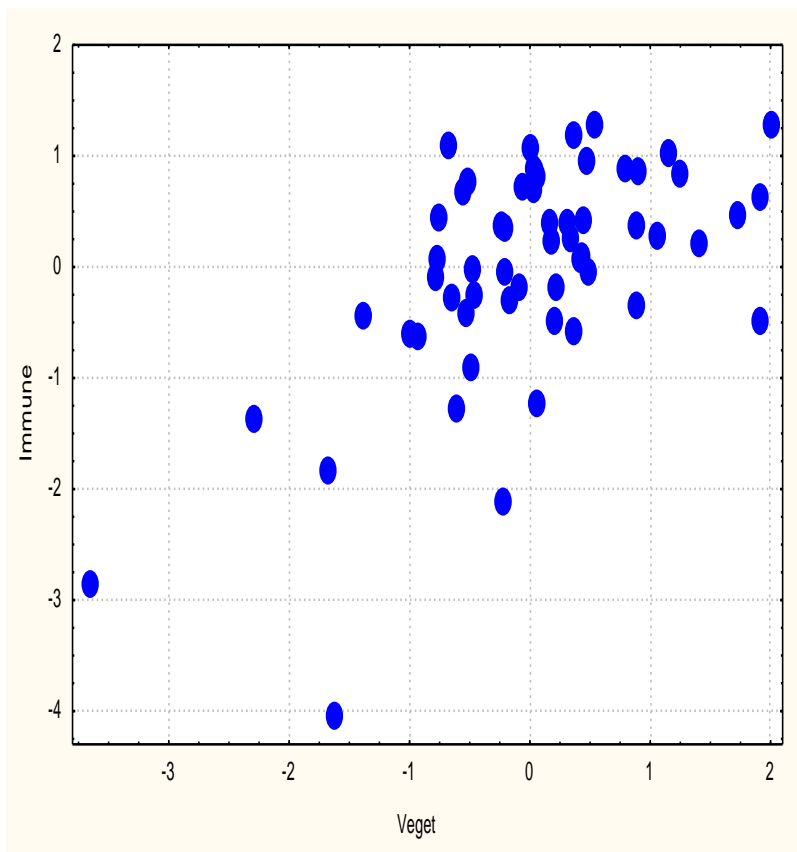


Рис. 6.3. Канонічний зв'язок між постстресовими показниками вегетативного гомеостазу і імунного статусу крові

6.4. Маса тимуса і тимоцитограма

З-поміж елементів тимоцитограми (табл. 6.4) найбільш чутливими до гострого стресу виявилися тіліця Гассаля - концентричні нашарування клітин, утворених при дегенерації і взаємному нашаруванні епітеліо- і ретикулоцитів мозкової речовини. Відомо, що поява тілець Гассаля пов'язана із набуттям Т-лімфоцитами імунної компетентності. Видно, що збільшення кількості тілець Гассаля дещо відчутніше у симпатотоніків, але незначуще. Цікаво, що у симпатотоніків вміст епітеліоцитів зменшується, а ретикулоцитів - збільшується за відсутності значущих змін цих елементів у ваготоніків.

Суттєво збільшується вміст в тимусі і макрофагів, при цьому значуще більшою мірою у симпатотоніків. Натомість вміст в тимусі симпатотоніків лімфоцитів зменшується, як і маса тимуса, за відсутності значущих змін цих параметрів у ваготоніків. На решту елементів тимоцитограми гострий стрес закономірно не впливає.

Ентропія тимоцитограми, не змінюючись у ваготоніків ($0,608 \pm 0,010$ проти $0,596 \pm 0,015$ в контролі), у симпатотоніків значуще зростає - до $0,647 \pm 0,013$ ($p < 0,05$).

Таблиця 6.4.

Супутні постстресові зміни тимоцитограми у щурів за альтернативних типів достресового вегетативного гомеостазу, спричиненого БАВН

Показник	Група Параметр	Контроль (вода з-під крану + забір крові) (n=10)	Дослід (БАВН+забір крові+гострий стрес)	
			Достресовий вегетативний гомеостаз	
		Ваготонічний (35)	Симпатотонічний (13)	
Маса тимуса, мг	X±m	144±9	141±6	112±10 ^{cv}
	I _D ±m	1	0,98±0,04	0,78±0,07 ^{cv}
	d±m	0	-0,11±0,21	-1,05±0,35 ^{cv}
Індекс маси тимуса, мг/100 г маси тіла	X±m	0,72±0,07	0,65±0,04	0,52±0,06 ^c
	I _D ±m	1	0,91±0,05	0,72±0,07 ^{cv}
	d±m	0	-0,32±0,17	-0,93±0,27 ^{cv}
Лімфоцити, %	X±m	65,8±1,3	65,3±0,8	62,5±1,1
	I _D ±m	1	0,99±0,01	0,95±0,02 ^c
	d±m	0	-0,13±0,18	-0,81±0,28 ^{cv}
Лімфобласти, %	X±m	7,50±0,97	6,43±0,26	7,10±0,44
	I _D ±m	1	0,86±0,04 ^c	0,95±0,06
	d±m	0	-0,35±0,09 ^c	-0,13±0,14
Епітеліоцити, %	X±m	8,04±0,79	8,16±0,46	7,03±0,46
	I _D ±m	1	1,02±0,06	0,87±0,06 ^c
	d±m	0	+0,05±0,18	-0,40±0,18 ^c
Ретикулоцити, %	X±m	4,16±0,74	3,81±0,26	5,17±0,41 ^v
	I _D ±m	1	0,91±0,06	1,24±0,10 ^{cv}
	d±m	0	-0,15±0,11	+0,43±0,17 ^{cv}
Тільця Гассаля, %	X±m	1,00±0,00	1,51±0,11 ^c	1,70±0,19 ^c
	I _D ±m	1	1,51±0,11 ^c	1,70±0,19 ^c
	d±m	0	+1,18±0,26 ^c	+1,61±0,43 ^c
Макрофаги, %	X±m	5,39±0,50	6,43±0,28 ^c	7,30±0,33 ^{cv}
	I _D ±m	1	1,19±0,05 ^c	1,35±0,06 ^{cv}
	d±m	0	+0,66±0,18 ^c	+1,21±0,22 ^{cv}
Фібробласти, %	X±m	5,33±0,65	5,54±0,28	5,90±0,30
	I _D ±m	1	1,04±0,05	1,11±0,06
	d±m	0	+0,10±0,14	+0,28±0,15
Базофіли, %	X±m	2,78±0,39	2,83±0,24	3,30±0,47
	I _D ±m	1	1,02±0,08	1,19±0,17
	d±m	0	+0,04±0,19	+0,42±0,38

Скринінг кореляційних зв'язків між елементами тимоцитограми і параметрами вегетативного гомеостазу виявив кореляцію, пограничну за значущістю, лише між рівнем лімфобластів і вагальним тонусом ($r=0,23$). Тим не менше, завдяки наявності численних слабких парних зв'язків канонічна кореляція між тимоцитограмою і вегетативним гомеостазом (рис. 6.4) виявилась знову значною: $R=0,563$; $\chi^2_{(32)}=37,5$; $p=0,23$.

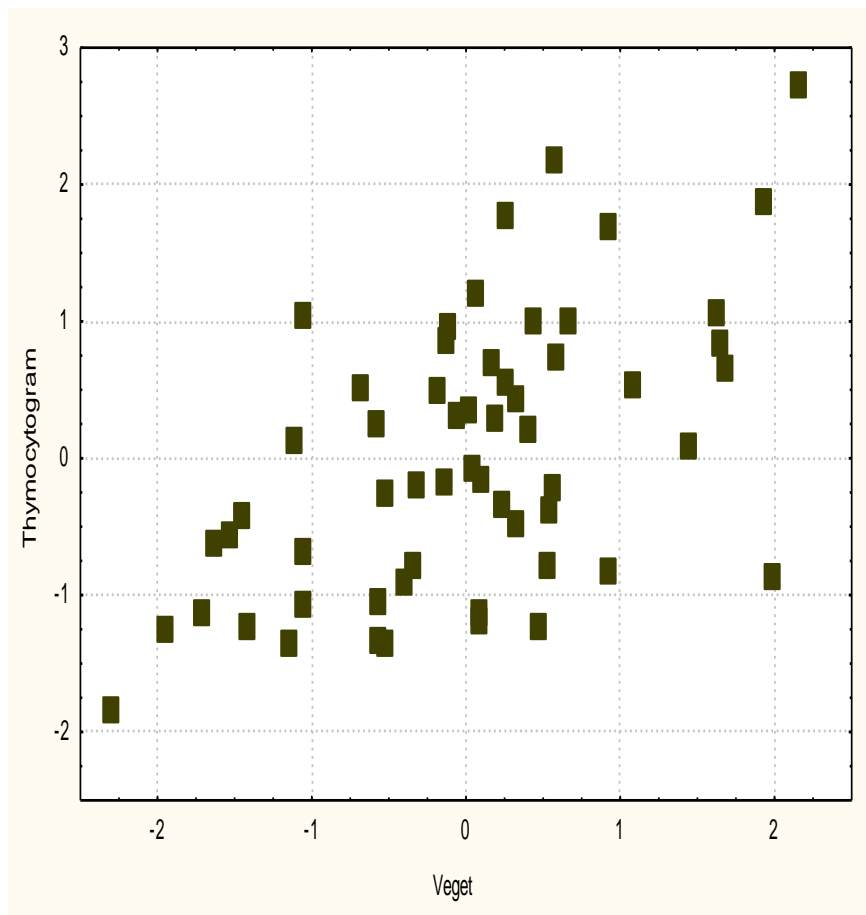


Рис. 6.4. Канонічний зв'язок між постстресовими показниками вегетативного гомеостазу і тимоцитограми

6.5. Фагоцитоз нейтрофілів і моноцитів крові

Остання плеяда аналізованих імунних показників стосується фагоцитозу нейтрофілів/мікрофагів і моноцитів/макрофагів крові (табл. 6.5).

Констатовано значуще постстресове пригнічення кілілінгової функції **мікрофагів** (завершеності фагоцитозу), приблизно однаковою мірою виражене у шурів обох типів вегетативного гомеостазу. Натомість інтенсивність фагоцитозу (мікробне число) за даних умов зростає, причому більшою мірою у симпатотоніків, а його активність (фагоцитарний індекс) проявляє тенденцію до зростання. У підсумку розрахована бактерицидна здатність нейтрофілів крові виявляється значно підвищеною у симпатотоніків, проявляючи лише тенденцію до підвищення у ваготоніків.

Параметри фагоцитозу **макрофагів** значно менш чутливі до факторів гострого стресу: констатовано лише зниження на межі значущості активності фагоцитозу у симпатотоніків.

Зареєстровані параметри фагоцитозу лише слабо ($|r| \leq 0,15$) корелюють з параметрами вегетативного гомеостазу, так що канонічна кореляція між цими сетами (рис. 6.5) виявляється вельми помірною і зовсім незначущою: $R=0,33$; $\chi^2_{(20)}=13,0$; $p=0,88$.

Таблиця 6.5.

Супутні постстресові зміни фагоцитарної активності у щурів за альтернативних типів достресового вегетативного гомеостазу, спричиненого БАВН

Показник	Група Параметр	Контроль (вода з-під крану + забір крові) (n=10)	Дослід (БАВН+забір крові+гострий стрес)	
			Достресовий вегетативний гомеостаз	
		Ваготонічний (35)	Симпатотонічний (13)	
Фагоцитарний індекс нейтрофілів, %	X±m	55,2±1,8	56,6±1,5	57,6±1,6
	I _D ±m	1	1,02±0,03	1,04±0,03
	d±m	0	+0,24±0,27	+0,43±0,28
Мікробне число мікрофагів, мікробів/мікрофаг	X±m	5,5±0,3	6,0±0,2	6,5±0,2 ^c
	I _D ±m	1	1,10±0,03	1,19±0,03 ^{cv}
	d±m	0	+0,50±0,16	+0,96±0,16 ^{cv}
Індекс кілінгу мікрофагів, %	X±m	47,5±2,9	41,0±1,9	42,4±2,0
	I _D ±m	1	0,86±0,04 ^c	0,89±0,04 ^c
	d±m	0	-0,70±0,20 ^{cv}	-0,55±0,22 ^c
Бактерицидна здатність нейтрофілів, 10 ⁶ мікробів/мл крові	X±m	7,54±1,39	8,55±0,77	11,60±1,25 ^{cv}
	I _D ±m	1	1,13±0,10	1,54±0,17 ^{cv}
	d±m	0	+0,23±0,17	+0,92±0,28 ^{cv}
Фагоцитарний індекс моноцитів, %	X±m	5,85±0,55	6,07±0,33	5,08±0,39
	I _D ±m	1	1,04±0,06	0,87±0,07 ^{cv}
	d±m	0	+0,13±0,19	-0,45±0,22 ^{cv}
Мікробне число макрофагів, мікробів/макрофаг	X±m	4,45±0,24	4,60±0,36	4,54±0,38
	I _D ±m	1	1,03±0,08	1,02±0,09
	d±m	0	+0,20±0,47	+0,12±0,50
Бактерицидна здатність моноцитів, 10 ⁶ мікробів/мл крові	X±m	0,208±0,037	0,260±0,046	0,194±0,040
	I _D ±m	1	1,25±0,22	0,93±0,19
	d±m	0	+0,43±0,38	-0,12±0,34

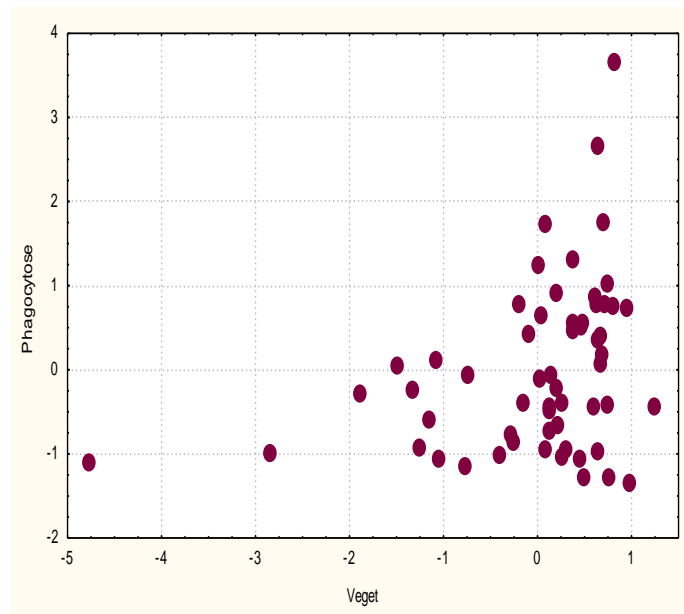


Рис. 6.5. Канонічний зв'язок між постстресовими показниками вегетативного гомеостазу і фагоцитозу

ВИСНОВКИ

1. Постстресові зміни параметрів лейкоцитограми (підвищення вмісту лейкоцитів і рівня паличкоядерних нейтрофілів та зниження рівня еозинофілів) і імунітограми (підвищення рівня Т-гелперів/індукторів та натуральних кіллерів) периферійної крові більш виражені у щурів-симпатотоніків

порівняно з ваготоніками. Бактерицидна здатність нейтрофілів крові виявляється значно підвищеною у симпатотоніків, проявляючи лише тенденцію до підвищення у ваготоніків.

2. У постстресовій спленоцитогамі симпатотоніків констатовано підвищення вмісту еозинофілів і зниження – вмісту сегментоядерних нейтрофілів за відсутності значущих змін цих елементів у ваготоніків.

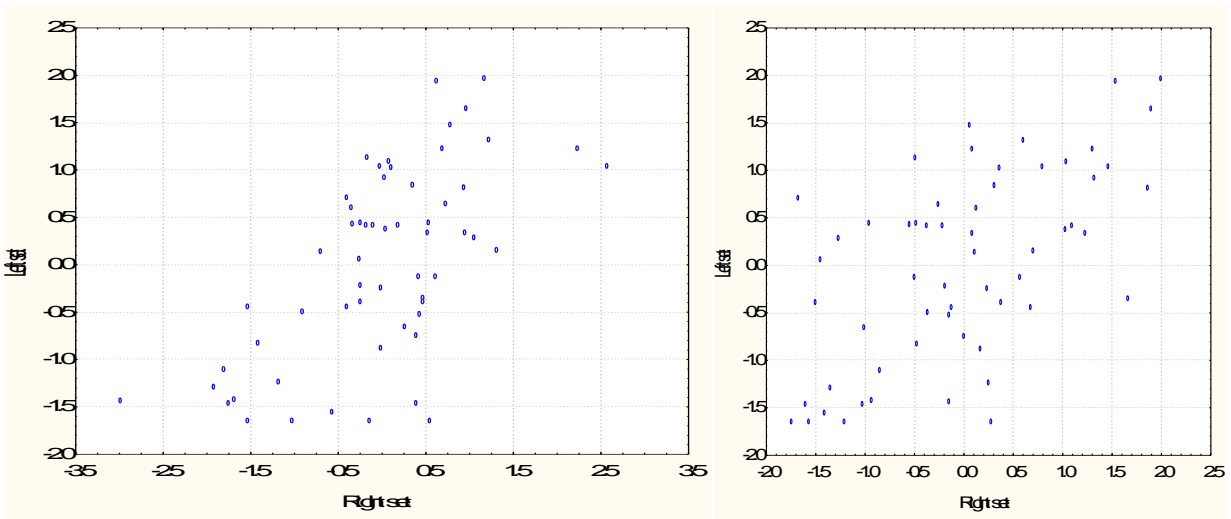
3. У постстресовій тимоцитогамі симпатотоніків вміст епітеліоцитів і лімфоцитів зменшується, як і маса тимуса, а вміст ретикулоцитів і макрофагів, а також ентропія тимоцитогамі - збільшуються за відсутності значущих змін цих параметрів у ваготоніків.

РОЗДІЛ 7

ІНТЕГРАЛЬНИЙ АНАЛІЗ ПОСТСТРЕСОВИХ ВЕГЕТАТИВНОГО, ЕНДОКРИННОГО, МЕТАБОЛІЧНОГО І ІМУННОГО СТАТУСІВ І ЗВ'ЯЗКІВ МІЖ НИМИ У ЩУРІВ З ІНДУКОВАНИМИ БІОАКТИВНОЮ ВОДОЮ НАФТУСЯ АЛЬТЕРНАТИВНИМИ ТИПАМИ ДОСТРЕСОВОГО ВЕГЕТАТИВНОГО ГОМЕОСТАЗУ

7.1. Детермінація вегетативним статусом ендокринного, метаболічного і імунного статусів

На наступному етапі оцінено міру детермінації параметрами вегетативного гомеостазу окремих ендокринних, метаболічних і імунних параметрів. Виявлено, що симпатичний тонус прямо корелює з рівнем макрофагів в селезінці ($r=0,38$), плазмоцитів ($r=0,28$) і Т-гелперів/індукторів ($r=0,27$) в крові та ентропією імуноцитограми ($r=0,35$), тобто прямо детермінує стан імунної констеляції на 39,7% (рис. 7.1, зліва).



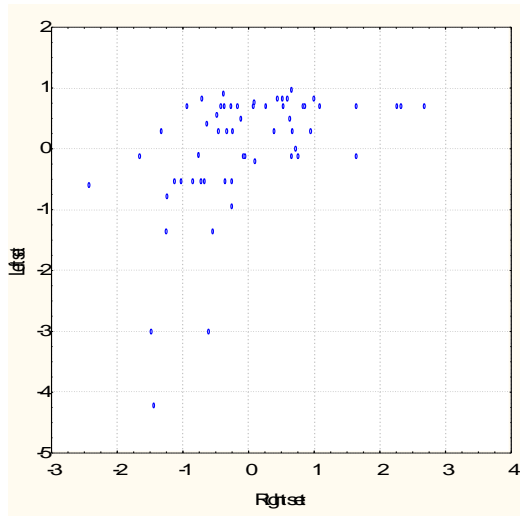
$$R=0,630; \chi^2_{(9)}=26,0; p=0,002$$

$$R=0,606; \chi^2_{(7)}=24,0; p=0,001$$

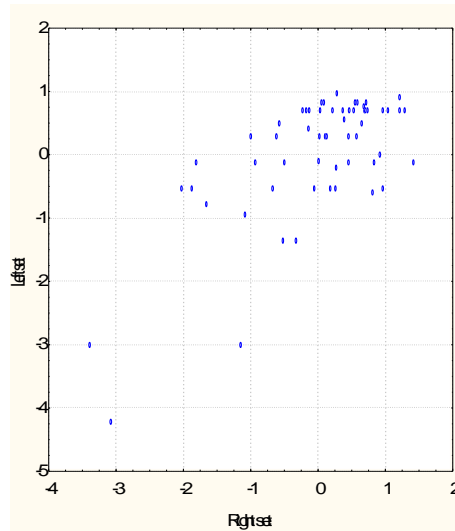
Рис. 7.1. Прямі (зліва) та інверсні (справа) канонічні зв'язки симпатичного тону (осі X) та ендокринних, метаболічних і імунних параметрів (осі Y)

Натомість кореляція з іншою констеляцією імунних і метаболічних параметрів інверсна, зокрема з рівнем дієнових кон'югатів ($r=-0,38$), 0-лімфоцитів ($r=-0,34$) і еозинофілів ($r=-0,28$) крові, масою селезінки ($r=-0,31$), вмістом натрію в еритроцитах ($r=-0,26$), що зумовлює інверсну детермінацію констеляції на 36,7% (рис. 7.1, справа).

Вагальний тонус, як антагоніст симпатичного, пов'язаний з більшістю перелічених параметрів протилежним чином. Зокрема, інверсно з макрофагами селезінки ($r=-0,33$) і Т-гелперами/індукторами ($r=-0,26$), а також з лейкоцитозом ($r=-0,25$) і масою наднирників ($r=-0,24$), з одного боку, та з масою селезінки ($r=0,46$) і еозинофілами ($r=0,36$), а також з активністю натуральних кіллерів ($r=0,38$), холестерином α -ЛП ($r=0,35$), IgG ($r=0,31$) і IgA ($r=0,25$). Перша констеляція детермінується вагальним тонусом інверсно на 24,6%, а друга - прямо на 48,3% (рис. 7.2).



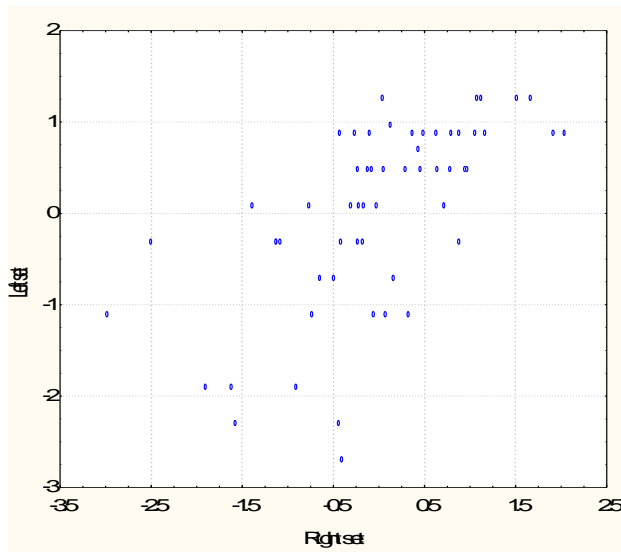
$$R=0,496; \chi^2_{(7)}=14,8; p=0,038$$



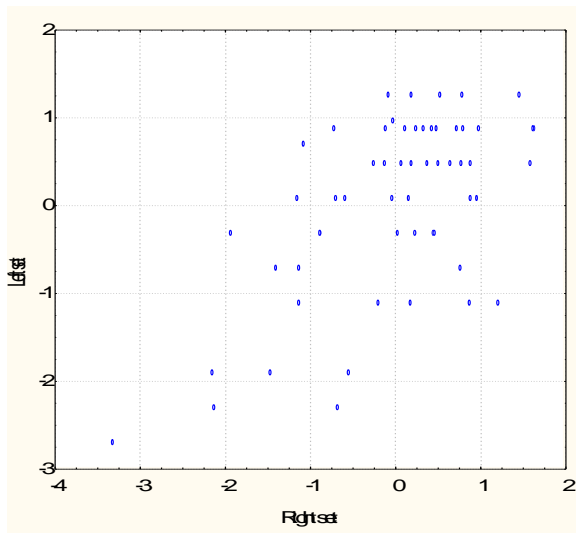
$$R=0,695; \chi^2_{(11)}=33,3; p<10^{-3}$$

Рис. 7.2. Інверсні (зліва) та прямі (справа) канонічні зв'язки вагального тону (осі X) та ендокринних, метаболічних і імунних параметрів (осі Y)

Гуморальний канал вегетативної регуляції корелює інверсно з рівнем в плазмі T_3 ($r=-0,38$) і триацилгліцеридів ($r=-0,33$), в селезінці - макрофагів ($r=-0,33$), в крові - В-лімфоцитів ($r=-0,26$), а також з ентропією імуноцитограми крові ($r=-0,29$), що зумовлює інверсну детермінацію ним цієї констеляції на 40,2% (рис. 7.3, зліва). Прямі зв'язки стосуються еозинофілів ($r=0,52$), 0-лімфоцитів ($r=0,30$), активності натуральних кіллерів крові ($r=0,26$), маси селезінки ($r=0,26$), а також ентропії лейкоцитограми ($r=0,25$), так що міра прямої детермінації складає 36,2% (рис. 7.3, справа).



$$R=0,634; \chi^2_{(8)}=26,7; p<10^{-3}$$



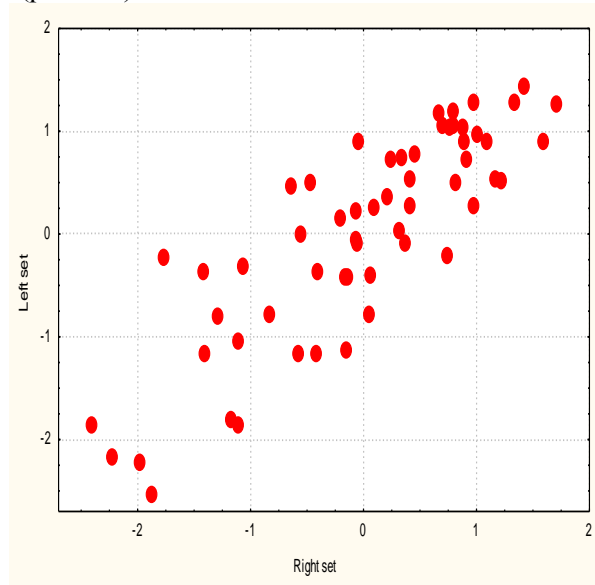
$$R=0,602; \chi^2_{(5)}=24,1; p<10^{-3}$$

Рис. 7.3. Інверсні (зліва) та прямі (справа) канонічні зв'язки гуморального каналу (осі X) та ендокринних, метаболічних і імунних параметрів (осі Y)

На завершення проведено канонічний аналіз зв'язку між констеляцією параметрів вегетативного гомеостазу, прийнятої в якості детермінуючої (причинної) ознаки, та констеляцією ендокринних, метаболічних і імунних параметрів, прийнятої в якості детермінованої (результативної) ознаки. Констатовано, що факторна структура вегетативного канонічного радикалу сформована його гуморальним

каналом ($r=-0,99$), симпатичним ($r=0,71$) і вагальним ($r=-0,64$) тонусами та індексом напруження регуляції ($r=0,79$). Найбільш підлеглі регуляторним вегетативним впливам (в порядку зменшення навантаження на факторну структуру ендокринно-метаболічно-імунного радикалу): еозинофіли крові ($r=-0,62$), макрофаги селезінки ($r=0,41$), T_3 ($r=0,41$), триацилгліцериди ($r=0,37$), 0-лімфоцити ($r=-0,37$), ентропія імуноцитограми ($r=0,36$), дієнові кон'югати ($r=-0,32$), маса селезінки ($r=-0,32$), ентропія лейкоцитограми ($r=-0,31$), В-лімфоцити ($r=0,31$), активність натуральних кіллерів ($r=-0,30$) і Т-гелпери/індуктори ($r=0,29$).

Викладене дає підстави стверджувати, що вегетативний гомеостаз детермує стан ендокринних функцій, метаболізму і імунітету на 72,1% (рис. 7.4).



$$R=0,849; \chi^2_{(92)}=142; p<10^{-3}$$

Рис. 7.4. Канонічний зв'язок між вегетативним (вісь X) і ендокринним, метаболічним та імунним (вісь Y) статусами

7.2. Особливості постстресової ентропії морфо-функціональних імунних підсистем

Окремого розгляду заслуговують постстресові зміни ентропії морфо-функціональних імунних підсистем як міри акумуляції чи мобілізації структурного резерву.

Виявлено (рис. 7.10), що за відсутності закономірних постстресових змін ентропії імуно- (hI) і сплено- (hS) цитограм як у симпато-, так і у ваготоніків, у щурів-симпатотоніків ентропія лейкоцитограми незначно, але вірогідно зменшується, натомість ентропія тимоцитограми (hT) значно зростає.

Попович І.Л. [2011] інтерпретує такі зміни як мобілізацію структурного резерву тимуса в поєднанні з акумуляцією структурного резерву білої крові.

Це візуалізується значним збільшенням мобілізаційно-акумулятивного індексу (MAI), обчисленого за запропонованою ним формулою:

$$MAI=((hT*hS)/(hL*hI))^{0,25}$$

У щурів-ваготоніків, попри зміни hT, hS і hL лише у вигляді тенденцій, MAI теж значуще зростає, але меншою мірою, ніж у симпатотоніків (до $0,62\pm 0,21$ проти $1,14\pm 0,30$). Іншими словами, постстресовий перерозподіл структурного резерву в напрямку від тимуса і, деякою мірою, селезінки до білої крові чіткіше виражений у симпатотоніків.

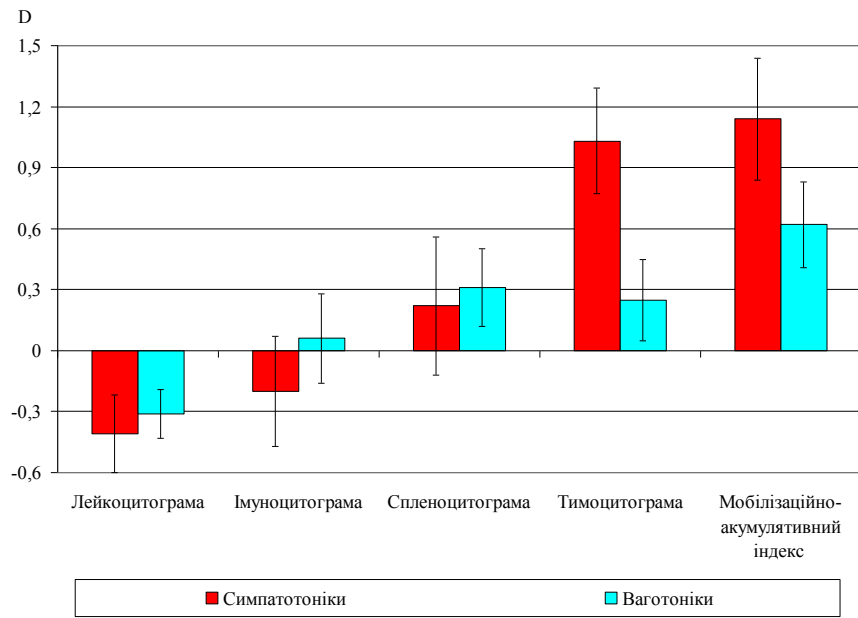


Рис. 7.10. Постстресові зміни ентропії морфо-функціональних імунних підсистем у щурів-симпатотоніків і -ваготоніків

7.3. Особливості постстресової гармонії нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму

В руслі концепції Суворова Н.П. и Суворовой И.Г. [2003] гармонії інформаційної складової біологічних систем як критерію надійності їх функціонування, використавши методичний підхід для кількісної оцінки гармонії, запропонований Поповичем І.Л. [2007, 2011], нами виявлено (рис. 7.11), що дизгармонізувальна дія гострого стресу (зменшення індексу гармонії до $0,605 \pm 0,010$ проти $0,736 \pm 0,014$ в контролі; $p < 10^{-3}$) проявляється тільки у щурів-ваготоніків, тоді як у симпатотоніків індекс гармонії демонструє лише тенденцію до зниження ($0,714 \pm 0,020$).

Ще один атрибут гострого стресу - ерозивно-виразкові пошкодження слизової шлунку - теж неодинаково виражений у щурів з альтернативними типами достресового вегетативного гомеостазу. Зокрема, серед симпатотоніків частість ульceraції складає 46% проти 63% серед ваготоніків, при цьому кількість виразок у перерахунку на одного щура складає $1,0 \pm 0,4$, а їх загальна довжина - $2,1 \pm 0,9$ мм проти $1,6 \pm 0,3$ і $3,2 \pm 0,6$ мм відповідно у ваготоніків. Разом з тим, частість ерозування серед симпатотоніків переважає таку у ваготоніків (23% проти 8%), так що важкість ерозивно-виразкових пошкоджень слизової шлунку (ВЕВПСШ), оцінена за однобальною шкалою Поповича І.Л. [2007], складає у симпатотоніків $0,22 \pm 0,06$ бала проти $0,30 \pm 0,04$ бала у ваготоніків. Проте слід відзначити, що розбіжності статистично незначущі.

Виявлено, що саме індекс гармонії матриці нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму найтісніше інверсно корелює з кількістю ($r = -0,68$) і довжиною ($r = -0,63$) виразок та ВЕВПСШ ($r = -0,65$). Разом з тим, з параметрами вегетативного гомеостазу кореляція параметрів ЕВПСШ слабка ($|r| = 0,13 \div 0,19$).

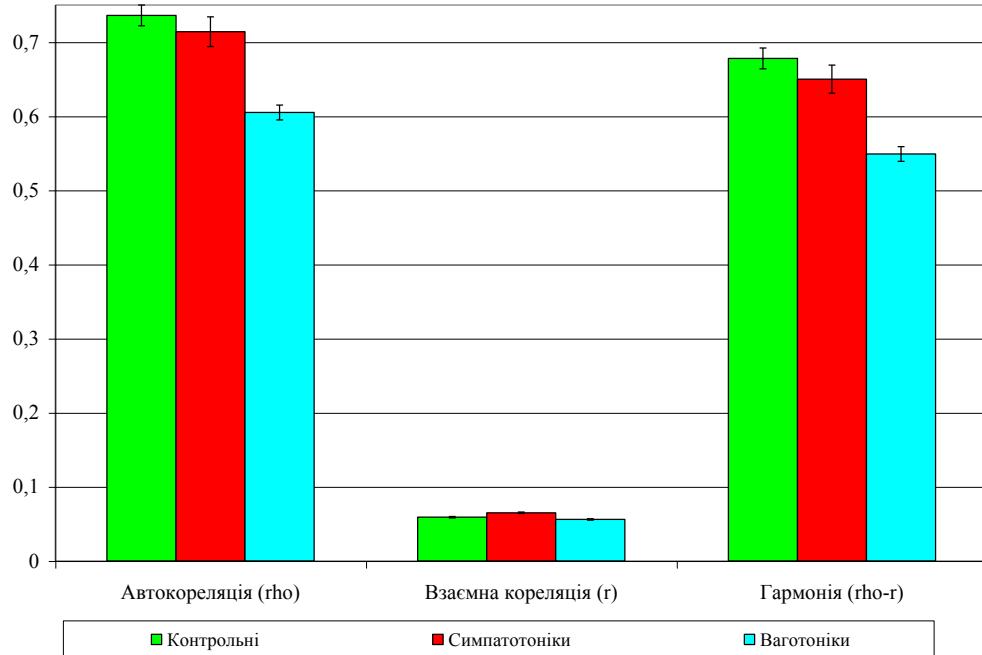


Рис. 7.11. Постстресові зміни параметрів гармонії у симпатотоніків і ваготоніків

7.4. Кластерний аналіз

З метою інтегральної оцінки відмінностей між постстресовими змінами у щурів з альтернативним вегетативним гомеостазом зареєстрована сукупність ефектів була згрупована у вісім кластерів (рис. 7.12).

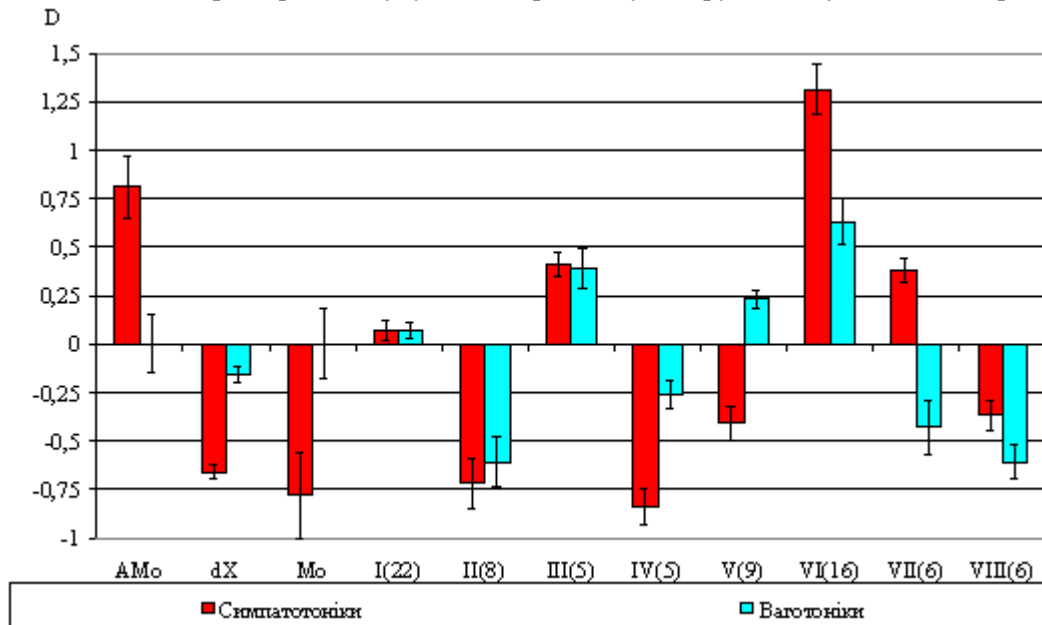


Рис. 7.12. Кластери постстресових змін параметрів вегетативного гомеостазу, ендокринного і імунного статусів та метаболізму у щурів з індукованою БАВН симпатотонією і ваготонією

Видно, що на тлі постстресового значного підвищення симпатичного тону (АМо) і симпатотонічного зсуву гуморального каналу вегетативної регуляції (Мо) з реципрокним зниженням вагального тону (ΔX) у

симпатотоніків та відсутності закономірних змін параметрів вегетативного гомеостазу у ваготоніків 22 параметри (3 ендокринних, 7 метаболічних і 12 імунних) практично не відрізняються від параметрів контрольних (не підлеглих стресу) щурів, тобто вони ареагивні до факторів стресу і не кондиціонуються достресовим вегетативним гомеостазом. Ще 8 параметрів пригнічуються, а 5 - активуються факторами стресу, але теж не зумовлюються типом вегетативного гомеостазу, адже змінюються однаковою мірою як у симпатотоніків, так і у ваготоніків.

Натомість постстресові зміни інших 42 параметрів суттєво кондиціонуються достресовим станом вегетативної регуляції. Зокрема, стресорна гіпоплазія тимуса (зменшення маси разом із зниженням вмісту в ньому лімфоцитів), гіпоімунглобулінемія G і еозінопенія (IV кластер) значно глибші у симпатотоніків, ніж у ваготоніків. 9 параметрів V кластера (маса наднирників, паратиринова активність, кальційемія, активність СОД, рівень дієнових кон'югатів і IgA сирватки, плазмоцитів крові, епітеліоцитів тимуса, фагоцитарна активність моноцитів крові) під впливом стресорів у симпатотоніків знижуються або проявляють тенденцію до зниження, натомість у ваготоніків - зростають (значуще чи у вигляді тенденції), так що розбіжність між постстресовими змінами в IV і V кластерах виявляється майже однаковою: $-0,58 \pm 0,11 \sigma$ і $-0,64 \pm 0,06 \sigma$ відповідно. Ми пояснюємо ці патогенетичні прояви адренергічною потенціалізацією стресорної депресії і/або депривацією холінергічної активації ендокринних, метаболічних і імунних параметрів.

16 параметрів VI кластера (кортикостеронемія, активність обидвох трансаміназ, кислої фосфатази і креатинфосфокінази, вміст в тимусі макрофагів і тілець Гассалья та ентропія тимоцитограми, вміст в селезінці плазмоцитів і еозінофілів, в крові - Т-гелперів/індукторів, натуральних кіллерів, ПЯ- і СЯ-нейтрофілів, їх фагоцитарне число і бактерицидна здатність) внаслідок стресу зростають у симпатотоніків значно більшою мірою, ніж у ваготоніків. Ще 6 параметрів VII кластера (кальцитонінова активність, активність лужної фосфатази, вміст в сирватці триацилгліцеридів, неальфа-ліпопротеїдів, IgM та в тимусі - ретикулоцитів) у симпатотоніків підвищуються помірно, натомість у ваготоніків - такою ж мірою знижуються, так що розбіжності між постстресовими змінами в VI і VII кластерах знову виявляються майже однаковими: $+0,68 \pm 0,10 \sigma$ і $+0,81 \pm 0,14 \sigma$. Отже, має місце адренергічна потенціалізація стресорної активації і/або депривація холінергічної депресії ендокринних, метаболічних і імунних параметрів.

Нарешті, 6 параметрів VIII кластера (холестерин α - і не α -ЛП, малоновий диальдегід і калій плазми, індекс кілінгу нейтрофілів крові та вміст в тимусі лімфобластів) знижуються під впливом стресу у симпатотоніків меншою мірою, ніж у ваготоніків. Це можна інтерпретувати як холінергічне плюскондиціонування стресорної депресії.

7.5. Факторний аналіз

Інший підхід до оцінки інтегральних відмінностей між постстресорними змінами параметрів у щурів з альтернативними типами достресового гомеостазу полягає у факторному аналізі інформаційного поля [21]. На першому етапі аналізу з'ясовано (табл. 6), що понад 2/3 (67,1%) дисперсії поглинається 12 факторами (головними компонентами).

Таблиця 7.6.

Факторні навантаження (equatax normalized). Кластери навантажень, котрі детермінують косокутні фактори для ієрархічного аналізу параметрів

Змінна	Код	ГК1	ГК2	ГК3	ГК4	ГК5	ГК6	ГК7	ГК8	ГК9	ГК10	ГК11	ГК12
Стать	Sex	0,88											
Кальційемія	Ca	0,80											
Калійемія	Kp	0,79											
Паратиринова активність (Саp/Рр)	РТА	0,78								-0,27			
Мінералокортикоїдна акт-ть (Наp/Кр)	МСА	0,78											
Кальцитонінова активність (1/Саp*Рр)	СТА	0,75											
Індекс маси наднирників	Аdr%	0,72								-0,32			
Маса наднирників	Аdr	0,70											
Лужна фосфатаза	АlPh	0,68							0,30				
Супероксиддисмутаза еритроцитів	SOD	0,68											
Хлоридемія	Сl	0,68											
Натрійемія	Наp	0,66											
Кортикостеронемія	Cort	0,60			-0,58								
Еозінофіли селезінки	Ео Sp	0,53						0,37			0,28		
Холестерин α -ліпопротеїдів	Ch α -LP	0,50	0,28						0,33				
Фагоцитарний індекс нейтрофілів	FIN	0,44					0,44			0,32			0,27
Фібробласти тимуса	Fib Thy	0,38			0,30								

На другому етапі аналізу з'ясовано квазіеквівалентність факторних величин (factor scores) F_1 і F_{12} , F_5 , F_7 , F_9 і F_{10} , F_2 і F_3 , F_4 і F_6 , що дало підстави для укрупнення 12 факторів у 6 кластерів (рис. 7.13, зверху).

На третьому етапі factor scores симпатотоніків і ваготоніків було співвіднесено з такими контрольних щурів, прийнятих за 0 (рис. 7.13, внизу).

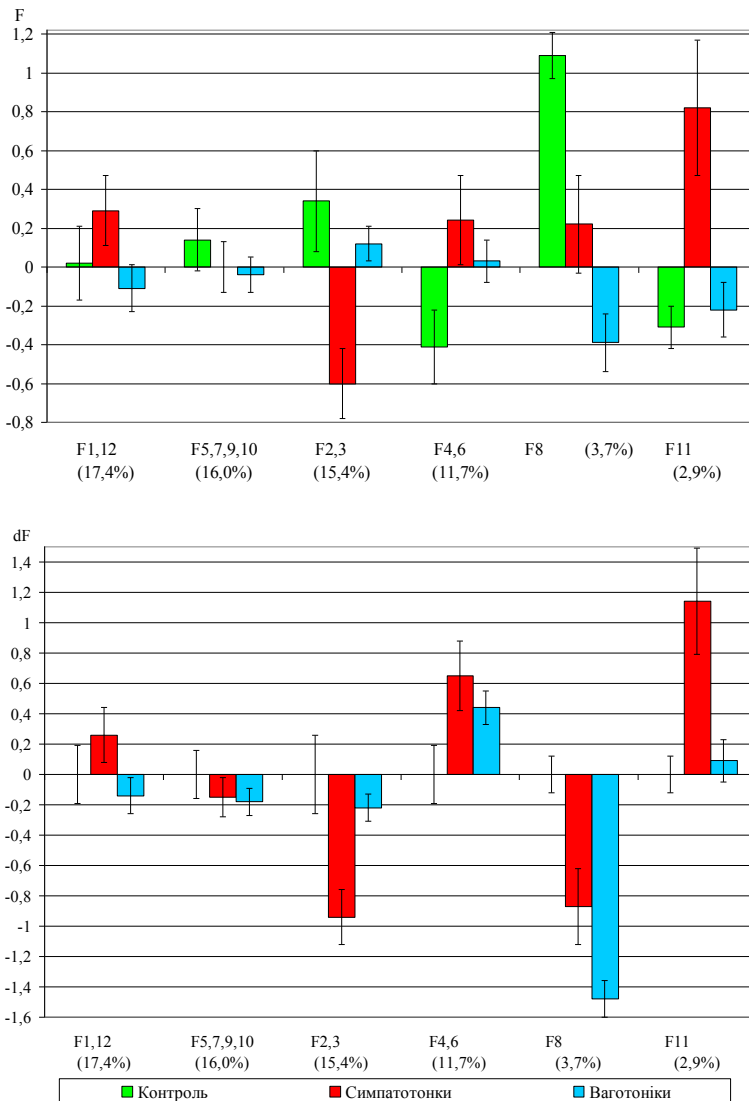
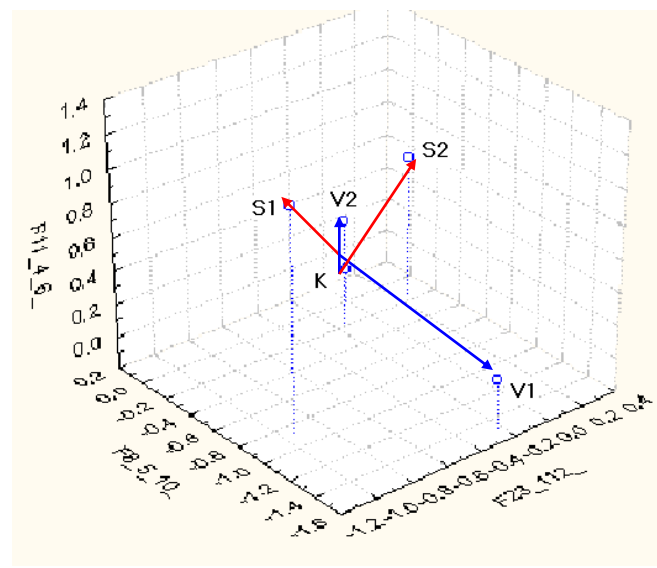
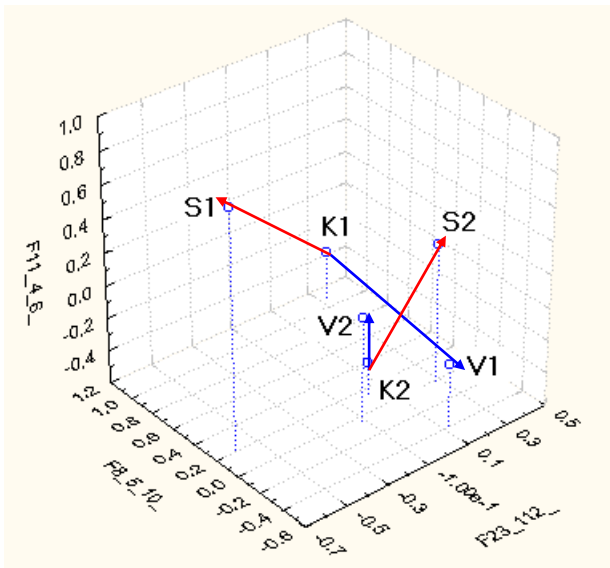


Рис. 7.13. Факторна структура інформаційної матриці

Дані рис. 7.13 візуалізовано і у тривимірному просторі (рис. 7.14). При цьому у перший паттерн включено F_2 і F_3 (вісь абсцис), F_8 (вісь ординат) та F_{11} (вісь аплікат), а у другий паттерн - F_1 і F_{12} (вісь X), F_5 , F_7 , F_9 і F_{10} (вісь Y) та F_4 і F_6 (вісь Z).

Рис. 7.14. Два варіанти післястресових факторних навантажень у щурів із індукованим водою Нафтуса ваготонічним (V) і симпатотонічним (S) вегетативним гомеостазом (К - контрольні щурі, непідлеглі стресу)



Чітко видно, що внаслідок гострого стресу параметри першого паттерна (які пояснюють 22,0% дисперсії інформаційного поля) симпатотоніків і ваготоніків відхиляються від контрольних у діаметрально протилежні сторони, тобто альтернативні стани вегетативного гомеостазу до стресу кондиціонують альтернативні реакції параметрів нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму на гострий стрес. Це чудово узгоджується з даними попереднього аналізу про реципрокні постстресорні зміни 15 параметрів із 77 (19,5%). Параметри другого паттерна (поглинають 45,1% мінливості) відхиляються від контрольних в одному напрямку, проте значно відчутніше у симпатотоніків, ніж у ваготоніків, що теж, в принципі, узгоджується з попередніми даними стосовно 27 інших параметрів (35,1%). Цікаво, що 32,9% дисперсії, поясненої рештою факторів, не включених у табл. 6, співрозмірні з долею 35 параметрів (45,4%), які ареаєтивні до стресора або змінюються однаковою мірою як у симпато-, так і у ваготоніків.

7.6. Дискримінантний аналіз

На завершальному етапі методом дискримінантного аналізу (forward stepwise) відібрано 25 показників, за сукупністю яких значуще відрізняються між собою шурі трьох груп: достресові контрольні та післястресові симпато- і ваготоніки. Дискримінуючими (розділяючими) змінними виявилися (в порядку зменшення критерію Λ): індекс напруження вегетативної регуляції ($\Lambda=0,81$; $F=6,6$), неальфа-ліпопротеїди ($\Lambda=0,59$; $F=8,2$), індекс ерозивно-виразкових пошкоджень слизової шлунку ($\Lambda=0,48$; $F=7,8$), активність АлТ ($\Lambda=0,39$; $F=7,9$), ентропія тимоцитограми ($\Lambda=0,33$; $F=7,4$), активність лужної фосфатази ($\Lambda=0,30$; $F=6,8$), ПЯН крові ($\Lambda=0,27$; $F=6,5$), маса наднирників ($\Lambda=0,25$; $F=6,0$), ретикулоцити тимуса ($\Lambda=0,23$; $F=5,6$), Т-гелпери/індуктори ($\Lambda=0,22$; $F=5,3$), холестерин не α -ЛП ($\Lambda=0,20$; $F=5,1$), тільця Гассала ($\Lambda=0,18$; $F=4,9$), ретикулоцити селезінки ($\Lambda=0,16$; $F=4,9$), лімфоцити селезінки ($\Lambda=0,15$; $F=4,8$), лейкоцити крові ($\Lambda=0,13$; $F=4,7$), симпатичний тонус ($\Lambda=0,12$; $F=4,6$), активність кислої фосфатази ($\Lambda=0,11$; $F=4,6$), активність каталази еритроцитів ($\Lambda=0,09$; $F=4,9$), фагоцитарний індекс моноцитів ($\Lambda=0,08$; $F=4,9$), індекс кіллінгу нейтрофілів ($\Lambda=0,07$; $F=4,8$), натрійемія ($\Lambda=0,07$; $F=4,7$), дієнові кон'югати ($\Lambda=0,06$; $F=4,6$), активність АсТ ($\Lambda=0,06$; $F=4,5$), фосфатемія ($\Lambda=0,05$; $F=4,4$) і ентропія спленоцитограми ($\Lambda=0,05$; $F=4,3$).

Квадрати віддалей Mahalanobis, як міра відмінностей між групами, склали: між контрольною групою і групою ваготоніків - 34,3 ($F=5,5$; $p<10^{-5}$), між контрольною групою і групою симпатотоніків - 28,7 ($F=3,3$; $p<10^{-3}$), між симпато- і ваготоніками - 19,4 ($F=3,9$; $p<10^{-3}$).

Розділяюча інформація міститься у двох коренях, при цьому перший корінь містить 66,6%, а другий - 33,4% дискримінаційних можливостей, їх долі дисперсій, пояснюваних розподілом на групи, відповідно 0,829 і 0,709. Факторна структура першого кореня не містить показників із значущими структурними коефіцієнтами, все ж варто відзначити внесок індексу пошкоджень слизової шлунку ($r=-0,21$) та не α -ліпопротеїдів ($r=0,19$). Натомість з другим коренем значуще інверсно корелюють АсТ ($r=-0,31$), індекс

напруження ($r=-0,29$), АлТ ($r=-0,28$), АМо ($r=-0,27$), заслуговують уваги паличкоядерні нейтрофіли крові ($r=-0,21$), ентропія тимоцитограми ($r=-0,18$), тільця Гассалья ($r=-0,18$) і кисла фосфатаза ($r=-0,17$).

На площині двох канонічних радикалів (рис. 7.15) видно чітке просторове розмежування щурів трьох груп, тобто значуще різні постстресові зміни у ваготоніків і симпатотоніків.

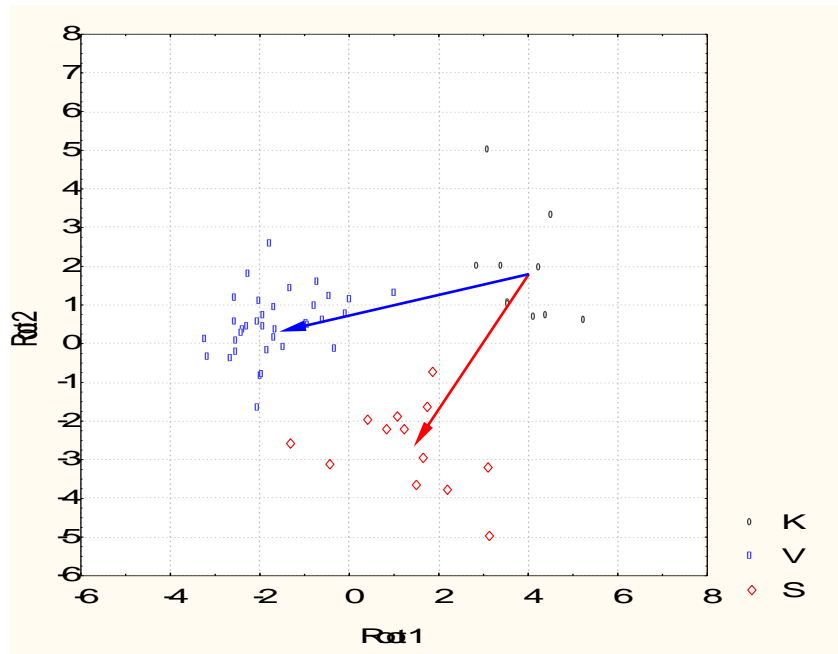


Рис. 7.15. Нестандартизовані канонічні величини коренів достресових (К) і постстресових показників нейроендокринно-імунного комплексу та метаболізму щурів із ваготонічним (V) та симпатотонічним (S) вегетативним гомеостазом, індукованим вживанням БАВН

При цьому зміщення центроїда першого кореня щурів контрольної (К) групи вліво (від +3,9 до -1,6), а другого - вниз (від +1,8 до +0,5) відображує, з одного боку, постстресове зниження рівня неа-ЛПІ в плазмі з появою ерозій і виразок на слизовій шлунку, а з другого - підвищення (кореляція інверсна!) активності трансаміназ і кислої фосфатази, симпатичного тонуусу, індексу напруження, паличкоядерних нейтрофілів, тілець Гассалья і ентропії тимоцитограми у ваготоніків (V). Менш виражене зміщення центроїда першого радикалу (до +1,3) в поєднанні з глибшим зниженням центроїда другого радикалу (до -2,7) у симпатотоніків (S) ілюструє менш виражені підвищення рівня неа-ліпопротеїдів і пошкодження слизової шлунку - з одного боку, та відчутніші постстресові зміни симпатотонії, ферментемії та ентропії тимоцитограми - з іншого боку.

ВИСНОВКИ

Проведено порівняльне вивчення змін після гострого іммобілізаційно-холодового стресу показників вегетативного гомеостазу й імунного статусу у щурів з альтернативними достресовими станами вегетативного гомеостазу (ваготоніків і симпатотоніків), викликаними тижневим вживанням біоактивної води Нафтуса. Показано, що постстресовий стан вегетативного гомеостазу детермінує стан лейкоцитограми на 41%, спленоцитограми - на 39%, імуноцитограми - на 37%, тимоцитограми - на 32%, натомість фагоцитозу - лише на 11%. Виявлено ендокринні, метаболічні й імунні показники, постстресові зміни яких прямо чи інверсно закономірно зв'язані зі змінами вегетативних показників.

РОЗДІЛ 8

ТЕРМІНОВІ ВЕГЕТОТРОПНІ ЕФЕКТИ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ ТА ЇХ НЕЙРО-ЕНДОКРИННО-ІМУННИЙ СУПРОВІД У ПРАКТИЧНО ЗДОРОВИХ ЧОЛОВІКІВ

В попередніх клініко-фізіологічних спостереженнях, результати яких зібрані у монографіях Трускавецької наукової школи [Попович І.Л. та ін., 2005; Гумега М.Д. та ін., 2011; Чебаненко О.І. та ін., 2012], показано, що впродовж 30-60 хв після вживання стандартної дози біоактивної води Нафтуся (БАВН), тобто проміжку часу, який передує їжі, реєструється широкий спектр змін параметрів інтракардіальної, центральної і периферійної гемодинаміки, холекінетики, шлункової і панкреатичної секреції та регуляторних систем – вегетативної і гастроентеро-панкреатичної. Тому ми поставили перед собою мету вивчити термінові вегетотропні ефекти БАВН, їх нейро-ендокринно-імуний супровід та зв'язки.

Під клініко-фізіологічним спостереженням знаходились 32 практично здорових чоловіків віком 26-60 років. В базальному стані оцінювали стан вегетативної регуляції за варіабельністю серцевого ритму [Баевский Р.М. и др., 1984; 2001], користуючись апаратно-програмним комплексом „КардиоЛаб+ВСП” (в-ва “ХАІ-МЕДИКА”, Харків). Практично синхронно реєстрували також електроенцефалограму у 16 уніполярних відведеннях апаратно-програмним комплексом „НейроКом” цього ж виробника. Після цього вимірювали електроопір точок акупунктури P_g(ND), TR(X), VC(AVL) і G8Dg справа і зліва (метод Фолля, прилад серії “Медісса”), які вважаються маркерами стану відповідно нервової, ендокринної і імунної систем, а остання відображує “енергетичну рівновагу” [Самосюк І.З. и др., 1994]. Надалі забирали проби капілярної крові для підрахунку лейкоцитограми і визначення лейкоцитарного індексу адаптації Поповича [2006], та венозної крові - для визначення параметрів фагоцитарної функції нейтрофілів та вмісту в плазмі адаптивних гормонів – кортизолу, тестостерону, трийодтироніну. Застосовано метод твердофазного імуноферментного аналізу з використанням аналізатора “Tecan” (Oesterreich) і відповідних наборів реагентів ЗАТ “Алкор Био” (СПб., РФ) [2000]. Крім того, визначали концентрації натрію і калію (методом полум'яної фотометрії) з обчисленням Na/K-коефіцієнта як маркера мінералокортикоїдної активності, здійснюваної ще одним адаптивним гормоном – альдостероном. Після первинного тестування пацієнт випивав БАВН (3 мл/кг, кімнатної температури), а через 80 хв проводили повторне тестування за аналогічним алгоритмом.

Статистична обробка результатів проведена з використанням пакету програм “Statistica 5.5”.

8.1. Варіанти термінових вегетотропних ефектів, оцінених за стрес-індексом Баєвського, і зв'язки останнього з параметрами варіабельності ритму серця

Згідно з класичною концепцією варіаційної кардіоінтервалометрії [Баевский Р.М. и др., 1984], мода (найчастіший кардіоінтервал) характеризує стан гуморального каналу вегетативної регуляції (циркулюючі катехоламіни, тироїдні і стероїдні гормони тощо), амплітуда моди є маркером симпатичного тону, а варіаційний розмах (ΔX) - маркером вагального тону. Інтегральний стан вегетативного гомеостазу відображує індекс напруження Баєвського: $IN = AMo / 2 \cdot Mo \cdot \Delta X$. Згідно з висновками і рекомендаціями Task Force [1996] щодо інтерпретації спектральних компонент ВРС, вагальна активність в основному пов'язана з високочастотною (HF) компонентою. Часові (Time domain) параметри ВРС приблизно кореспондують з HF (RMSSD, pNN₅₀) або із загальною потужністю ВРС (SDNN, HRV TI). Погляди стосовно низькочастотної (LF) компоненти розходяться. В одних дослідженнях йдеться, що LF, виражена у нормалізованих одиницях, є кількісним маркером симпатичних модуляцій; в інших дослідженнях розглядають LF як відображення як симпатичної, так і вагальної активності. Тому відношення LH/HF вважається деякими дослідниками зеркалом симпато-вагального балансу або відображенням симпатичних модуляцій. Фізіологічна інтерпретація дуже низькочастотної (VLF) і вкрай низькочастотної (ULF) компонент ВРС потребує подальшого з'ясування. Існують припущення, що формування коливань в діапазоні 0,007÷0,003 Hz пов'язане з активністю гіпоталамічних центрів супрасегментарної автономної регуляції, котрі генерують ритми, які передаються до серця через симпатичну нервову систему. Припускають зв'язок VLF ритмів з терморегуляцією, здійснюваною гіпоталамусом. Виявлені ритми, асоційовані з коливаннями рівня в крові реніну (0,04 Hz), адреналіну (0,025 Hz), норадреналіну (0,002 Hz), 17-ОКС (0,0019 Hz) [Котельников С.А. и др., 2002]. Існує також припущення, що LF (0,14÷0,06 Hz) компонента пов'язана з функціонуванням

барорефлекторного механізму, тоді як VLF (0,06÷0,01 Hz) компонента асоційована зі змінами симпатичної активності [Коркушко О.В. и др., 2009].

Оцінка вегетотропного ефекту БАВН проведена методом прямих різниць між величинами стрес-індексу Баєвського Р.М. [1984] до і через 80 хв після її вживання. З метою візуалізації поліваріантності вегетотропних ефектів БАВН на рис. 8.1. у двовірному просторі відображені індивідуальні величини стрес-індексів (точніше, їх натуральних логарифмів).

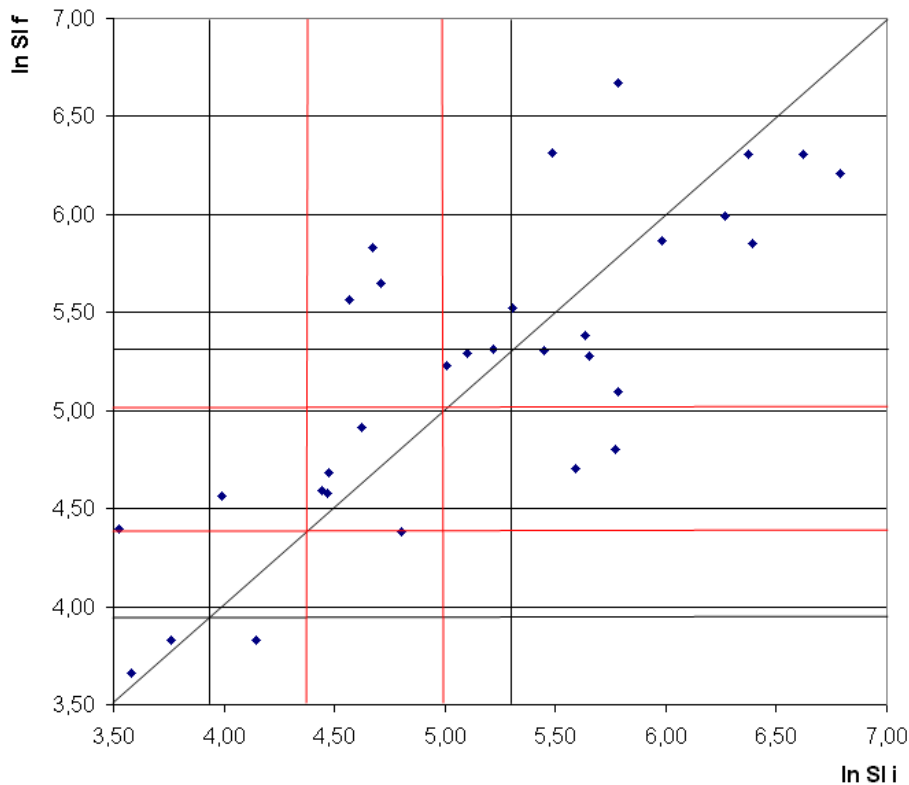


Рис. 8.1. Індивідуальні величини стрес-індексу (SI) у чоловіків до (i, вісь X) і через 80 хв після (f, вісь Y) вживання біоактивної води Нафтуса

Це дає можливість оцінити як характер термінового вегетотропного ефекту (розміщення точки над бісектрисою свідчить за симпатотонічний ефект, а під бісектрисою – за ваготонічний), так і його вираженість (за довжиною вертикального зміщення точки відносно бісектриси). Видно, що у 18 (56,3%) осіб точки підняті над бісектрисою на $0,07 \div 1,16$ ln од., а у 14 (43,7%) – опущені під нею на $0,07 \div 0,96$ ln од. Якщо вважати зміни стрес-індексу в діапазоні $-0,143 \div +0,150$ ln од. несуттєвими, то вегетотропний ефект БАВН у 8 чоловіків (25,0%) слід кваліфікувати як нейтральний (квазінульовий), у 13 (40,6%) – симпатотонічний, а у 11 (34,4%) – ваготонічний. Звертає на себе увагу вельми слабка підлеглість вегетотропних ефектів „закона початкового рівня” [Wilder J.F., 1967]. Так, якщо прийняти за ознаку ейтонії спершу запропонований Баєвским Р.М. и др. [1984] діапазон стрес-індексу $50 \div 200$ од. (відповідно $3,91 \div 5,30$ ln од.), то констатуємо, що із 16 осіб з початковою симпатотонією у 13 (81%) стрес-індекс знижується, в тому числі у 5 (31%) до рівня ейтонії, а у всіх трьох ваготоніків – підвищується, що узгоджується із цим законом. Разом з тим, із 13 ейтоніків у 7 (54%) виявлено суттєве підвищення стрес-індексу, в тому числі у 3 (23%) – до рівня симпатотонії, попри очікувані за цим законом двоскеровані зміни в межах ейтонії. При орієнтуванні на звужений діапазон ейтонії [Баєвский Р.М. и др., 2001]: $80 \div 150$ од. ($4,38 \div 5,01$ ln од.) – констатуємо підвищення стрес-індексу у 80% ваготоніків і зниження його у 68% симпатотоніків, знову ж за симпатотонічного зсуву у 7 із 8 ейтоніків, в тому числі у 3 - до рівня симпатотонії.

Отже, в принципі, поліваріантність вегетотропних ефектів БАВН має місце у чоловіків з якісно різним початковим станом вегетативного гомеостазу.

З метою аналізу супутніх змін інших параметрів вегетативної регуляції, а також інших зареєстрованих параметрів ретроспективно було сформовано три групи осіб, підлеглих різним вегетотропним ефектам. Виявлено (табл. 8.1), що ваготонічний ефект БАВН асоціюється зі збільшенням на 30% варіаційного

розмаху в поєднанні зі зменшенням на 16% амплітуди моди, а також ваготонічним зсувом на 6% величини моди. Натомість підвищення стрес-індексу як маркер симпатотонічного ефекту БАВН зумовлене підвищенням на 17% амплітуди моди і зменшенням на 23% варіаційного розмаху та симпатотонічним зсувом на 9,5% величини моди. У осіб з нейтральним вегетотропним ефектом БАВН середні прямі різниці між кінцевими і початковими величинами згаданих параметрів коливаються навколо нуля. Аналогічний паттерн спостерігається і стосовно динаміки параметрів ВРС Баєвського, похідних від базових. Зокрема, ваготонічний ефект характеризується зниженням на 34% індексу вегетативного балансу, на 28% - вегетативного показника ритму і на 22% - показника адекватності процесів вегетативної регуляції. Тут же вважаємо доречним розглянути динаміку триангулярного індекса західних авторів, який зростає на 32%. Природно, що симпатотонічний ефект БАВН асоціюється з протилежними змінами перелічених параметрів, які становлять +68%, +72%, +30% і -21% відповідно, а нейтральний – з квазінульовою динамікою.

Таблиця 8.1. Варіанти термінових вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса у чоловіків, оцінених за параметрами Баєвського ВРС

Параметр	Ефект	Ваготонічний (n=11)	Симпатотонічний (n=13)	Нейтральний (n=8)
Стрес-індекс Баєвського ($AMo/2 \cdot Mo \cdot \Delta X$), од.	П	402±77	175±41	207±69
	К	248±52	333±86	199±62
	Δ	-154±32*	+158±52* ^v	-8±9 ^{vs}
Стрес-індекс Баєвського, ln од.	П	5,77±0,23	4,90±0,21	4,91±0,36
	К	5,26±0,24	5,51±0,22	4,93±0,33
	Δ	-0,51±0,07*	+0,62±0,10* ^v	+0,02±0,04 ^{vs}
Мода (Mo), мс	П	755±54	850±36	863±59
	К	800±52	769±38	888±72
	Δ	+45±13*	-81±24* ^v	+25±23 ^{vs}
Амплітуда моди (AMo), %	П	63,7±5,7	46,1±3,8	46,4±3,2
	К	53,6±5,0	54,0±3,6	47,4±5,8
	Δ	-10,2±2,3*	+7,9±2,6* ^v	+1,0±1,8 ^{vs}
Варіаційний розмах (ΔX), мс	П	139±17	209±19	208±33
	К	181±22	159±18	199±27
	Δ	+42±10*	-49±11* ^v	-9±9 ^{vs}
Індекс вегетативного балансу ($AMo/\Delta X$), од.	П	568±105	286±66	314±93
	К	374±69	480±119	303±77
	Δ	-194±48*	+195±62* ^v	-11±17 ^{vs}
Вегетативний показник ритму ($1/Mo \cdot \Delta X$), од.	П	11,5±1,5	6,8±1,1	7,5±1,7
	К	8,4±1,2	11,7±2,9	7,3±1,6
	Δ	-3,2±0,6*	+4,9±2,0* ^v	-0,1±0,3 ^{vs}
Показник адекватності процесів регуляції (AMo/Mo), од.	П	91±11	56±5	58±11
	К	71±9	73±7	59±11
	Δ	-20±4*	+17±5* ^v	+1±3 ^{vs}
Триангулярний індекс (HRV TI), од.	П	6,9±0,8	10,7±1,3	10,3±1,7
	К	9,1±1,2	8,4±1,0	9,7±1,6
	Δ	+2,2±0,5*	-2,3±0,8* ^v	-0,6±0,7 ^v

Примітки:

1. Ефекти БАВН виражені у вигляді прямих різниць (Δ) між кінцевими (К) і початковими (П) величинами параметрів. Значущі ефекти позначені *.
2. Значущі відмінності між змінами параметрів за ваготонічного і симпатотонічного чи нейтрального ефектами позначені ^v, за симпатотонічного і нейтрального ефектами – ^s.

Таблиця 8.2. Супутні зміни часових параметрів ВРС за різних варіантів термінових вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса у чоловіків

Параметр	Ефект	Ваготонічний (n=11)	Симпатотонічний (n=13)	Нейтральний (n=8)
Частота серцевих скорочень (HR), уд/хв	П	79,5±6,5	70,9±2,6	69,3±4,5
	К	75,4±5,1	77,8±3,9	69,6±5,6
	Δ	-4,2±1,4*	+6,9±2,2* ^v	+0,3±1,3 ^{vs}
Стандартне відхилення масиву нормальних кардіоінтервалів (SDNN), мс	П	30±5	46±5	47±8
	К	37±5	33±4	46±8
	Δ	+7±1*	-13±3* ^v	-1±2 ^{vs}
Квадратний корінь суми квадратів різниць послідовного ряду кардіоінтервалів (RMSSD), мс	П	20±5	28±5	34±9
	К	24±6	21±2	37±13
	Δ	+4±1*	-7±3* ^v	+3±4 ^s
Коефіцієнт варіації повного масиву кардіоінтервалів (C _v), %	П	3,8±0,6	5,4±0,5	5,2±0,7
	К	4,7±0,7	4,3±0,5	5,0±0,6
	Δ	+0,9±0,2*	-1,1±0,4* ^v	-0,2±0,2 ^{vs}
Доля пар кардіоінтервалів з різницею >50 мс у загальному масиві кардіоін-ів (pNN ₅₀), %	П	5,4±4,6	7,5±3,6	16,1±7,3
	К	7,0±4,8	3,3±1,5	16,6±8,6
	Δ	+1,6±0,5*	-4,3±3,2*	+0,6±2,1

Стосовно супутніх змін часових параметрів ВРС виявлено (табл. 8.2), що ваготонічний ефект супроводжується зниженням на 5% частоти серцевих скорочень в поєднанні з підвищенням параметру SDNN на 23%, RMSSD – на 20%, C_v – на 24%, pNN50 – на 30%. Альтернативний вегетотропний ефект БАВН характеризується протилежними змінами часових параметрів ВРС: відповідно +10%, -28%, -25%, -20% і -57%, а нейтральний – відсутністю значущої динаміки.

Аналіз супутніх змін спектральних параметрів ВРС свідчить (табл. 8.3), що сумарна потужність спектру за ваготонічного ефекту БАВН зростає на 53%, за рахунок, головним чином, низькочастотної компоненти (LF) ВРС (+82%), тоді як приріст потужності дуже низькочастотної (VLF) компоненти становить 42%, а високочастотної (HF) компоненти – незначущий, за відсутності змін вкрай низькочастотної (ULF) компоненти ВРС.

Натомість симпатотонічний ефект супроводжується зниженням сумарної потужності спектру на 49%, при цьому максимальний внесок у таку динаміку дає VLF компонента (-59%), переважаючи такий LF компоненти (-40%), знову ж за незначущості змін HF компоненти і відсутності динаміки ULF компоненти. За нейтрального вегетотропного ефекту БАВН зміни як сумарної потужності спектру, так і окремих його компонент практично відсутні (ULF і VLF), або незначущі (LF і HF).

Саме тут доречно проаналізувати динаміку ще одного інтегрального параметра Баєвського – показника активності регуляторних систем (ПАРС), який розраховується на основі низки класичних, часових і спектральних параметрів ВРС. Природно, що ПАРС за ваготонічного ефекту зачуже знижується, а за симпатотонічного – підвищується, не змінюючись за нейтрального ефекту БАВН.

Таблиця 8.3. Супутні зміни спектральних параметрів ВРС за різних варіантів термінових вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса у чоловіків

Параметр	Ефект	Ваготонічний (n=11)	Симпатотонічний (n=13)	Нейтральний (n=8)
Сумарна потужність (TP) спектру варіабельності ритму серця (ВРС), мс ²	П	1044±339	2406±551	2534±736
	К	1598±485	1225±290	2497±843
	Δ	+554±167*	-1182±327* ^v	-38±220 ^{vs}
Потужність спектру вкрай низькочастотної компоненти ВРС (ULF), мс ²	П	31±11	129±64	164±41
	К	39±20	92±38	191±141
	Δ	+9±14	-38±50	+27±118
Потужність спектру дуже низькочастотної компоненти ВРС (VLF), мс ²	П	357±71	1154±328	850±220
	К	507±112	475±109	756±203
	Δ	+150±59*	-680±269* ^v	-94±189

Потужність спектру низькочастотної компоненти ВРС (LF), мс ²	П	369±124	658±146	779±236
	К	670±192	397±83	606±145
	Δ	+302±110*	-261±119* ^v	-173±120 ^v
Потужність спектру високочастотної компоненти ВРС (HF), мс ²	П	287±192	465±191	741±380
	К	381±250	261±79	944±646
	Δ	+94±59	-204±130 ^v	+203±288
Показник активності регуляторних систем (ПАРС), од.	П	5,5±0,8	2,6±0,5	3,6±0,7
	К	4,1±0,8	4,3±0,9	3,8±0,9
	Δ	-1,4±0,5*	+1,7±0,8* ^v	+0,2±0,4 ^v

На наступному етапі аналізу розглянемо кореляційні зв'язки між класичними параметрами ВРС Баєвського і часовими і спектральними параметрами ВРС.

Як видно на табл. 8.4, в базальному стані класичний індикатор вагальних регуляторних впливів – варіаційний розмах (ΔX) – дуже сильно прямо корелює з триангулярним індексом (HRVTI) і SDNN та сильно прямо – з TP, C_v, RMSSD, LF, HF і VLF, і лише помірно - з ULF, тобто перелічені параметри теж є вагальними корелятами. Натомість амплітуда моди (AMo) - класичний індикатор симпатичних регуляторних впливів – корелює з цими ж параметрами ВРС інвесно і дещо слабше, що зумовлено дуже тісним інверсним зв'язком між AMo і ΔX ($r=-0,91$). Мода (Mo), будучи помірно і протилежним чином пов'язаною з ΔX ($r=0,44$) і AMo ($r=-0,51$), корелює з часовими і спектральними параметрами ВРС прямо помірно.

Стрес-індекс Баєвського (СІБ), точніше його натуральний логарифм, корелює з часовими і спектральними параметрами ВРС практично аналогічно з ΔX за силою, але протилежним – інверсним – чином. Інформативність інших інтегральних індексів Баєвського, судячи за коефіцієнтами кореляції, поступається СІБ. Не несе суттєвої додаткової інформації і ПАРС, тісно пов'язаний з СІБ.

Таблиця 8.4. Матриця кореляційних зв'язків між початковими параметрами Баєвського і часовими та спектральними параметрами ВРС у чоловіків

r	СІБ	ln СІБ	Mo	AMo	ΔX	AMo/ ΔX	1/Mo• ΔX	AMo/Mo
HR	0,54	0,58	-0,94	0,44	-0,40	0,32	0,63	0,78
SDNN	-0,79	-0,93	0,52	-0,90	0,93	-0,81	-0,80	-0,79
C _v	-0,69	-0,78	0,14	-0,82	0,86	-0,78	-0,67	-0,58
RMSSD	-0,63	-0,79	0,54	-0,75	0,77	-0,62	-0,66	-0,72
pNN ₅₀	-0,49	-0,69	0,39	-0,65	0,69	-0,49	-0,52	-0,59
HRVTI	-0,77	-0,93	0,50	-0,89	0,94	-0,80	-0,80	-0,77
TP	-0,69	-0,88	0,55	-0,84	0,88	-0,70	-0,72	-0,74
ULF	-0,40	-0,55	0,47	-0,49	0,51	-0,40	-0,44	-0,45
VLF	-0,56	-0,71	0,54	-0,66	0,68	-0,56	-0,60	-0,61
LF	-0,61	-0,72	0,33	-0,71	0,74	-0,65	-0,61	-0,59
HF	-0,48	-0,67	0,35	-0,64	0,69	-0,48	-0,51	-0,56
ПАРС	0,92	0,77	-0,39	0,79	-0,71	0,90	0,89	0,77

Примітка: для вибірки з n=32 критична величина |r| при p<0,05 - $\geq 0,35$, при p<0,01 - $\geq 0,46$, при p<0,001 - $\geq 0,58$.

Канонічний кореляційний зв'язок між трьома класичними параметрами ВРС Баєвського (ΔX , AMo і Mo), з одного боку, і часовими та спектральними параметрами ВРС – з іншого боку, виявляється дуже тісним: R=0,976; R²=0,953; $\chi^2_{(27)}=128$; p<10⁻⁶ (рис. 8.2).

При цьому канонічний радикал класичних параметрів ВРС представлений інверсним чином амплітудою моди ($r=-0,91$) та прямим чином – варіаційним розмахом ($r=0,88$) і модою ($r=0,80$). Натомість факторну структуру часових і спектральних параметрів ВРС формують (в порядку зменшення факторних навантажень): SDNN ($r=0,91$), TP ($r=0,88$), RMSSD ($r=0,80$), VLF ($r=0,74$), LF ($r=0,68$), C_v ($r=0,67$), pNN₅₀ ($r=0,67$), HF ($r=0,64$) і ULF ($r=0,59$).

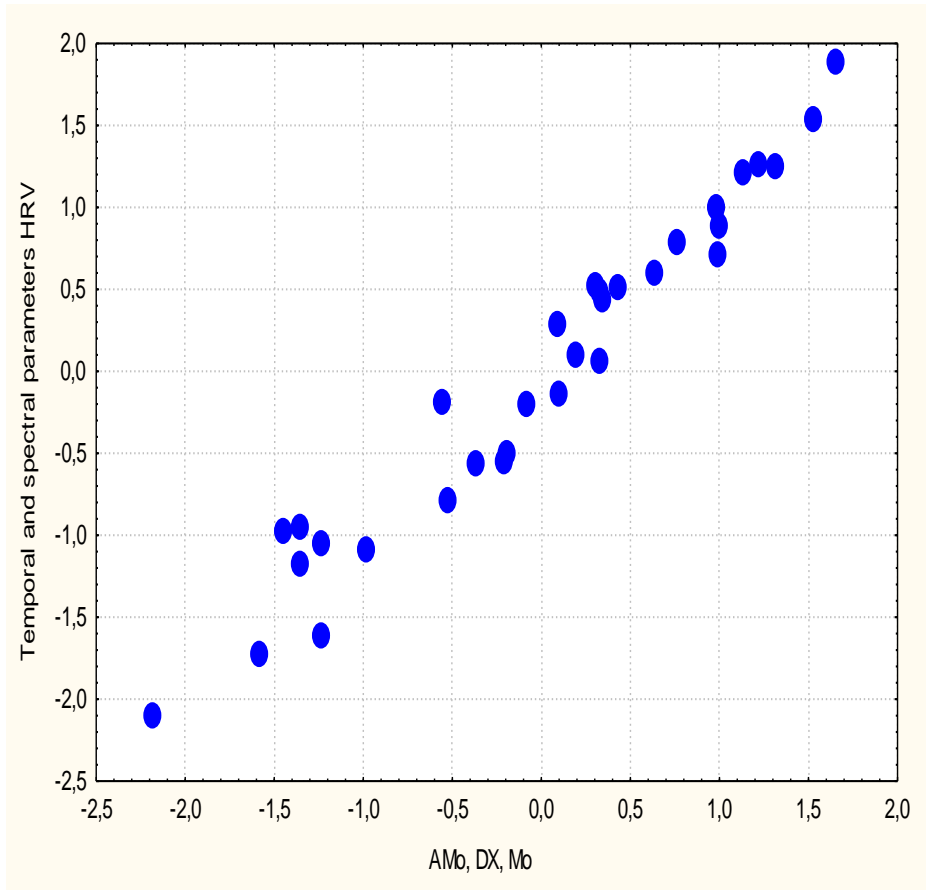


Рис. 8.2. Канонічний кореляційний зв'язок між початковими параметрами ВРС Баєвського (вісь X) і часовими та спектральними параметрами ВРС (вісь Y) у чоловіків

Отже, в базальному стані класичні параметри ВРС Баєвського і часові та спектральні параметри ВРС взаємодетерміновані на 95,3%.

Як же пов'язані між собою зміни цих двох констеляцій ВРС, зумовлені вживанням БАВН? Як видно на табл. 8.5, зі змінами часових та спектральних параметрів найтісніше пов'язані зміни саме натурального логарифму СІБ. Це стосується, передовсім, HRVTI, SDNN і C_V , меншою мірою – TP, LF і VLF. Аналогічний паттерн зв'язків виявлено і для АМо та інверсний – для ΔX .

Таблиця 8.5. Матриця кореляційних зв'язків між змінами внаслідок дії біоактивної води Нафтуса параметрів Баєвського і часових та спектральних параметрів у чоловіків

r	СІБ	ln СІБ	Мо	АМо	ΔX	АМо/ ΔX	1/Мо• ΔX	АМо/Мо
HR	0,61	0,66	-0,87	0,55	-0,51	0,48	0,53	0,78
SDNN	-0,44	-0,79	0,69	-0,76	0,70	-0,42	-0,30	-0,74
C_V	-0,44	-0,74	0,36	-0,74	0,77	-0,42	-0,28	-0,68
RMSSD	-0,26	-0,40	0,75	-0,37	0,14	-0,23	-0,20	-0,45
pNN ₅₀	-0,12	-0,26	0,62	-0,22	0,05	-0,10	-0,09	-0,31
HRVTI	-0,46	-0,80	0,49	-0,76	0,78	-0,47	-0,35	-0,69
TP	-0,32	-0,67	0,69	-0,63	0,57	-0,31	-0,23	-0,59
ULF	-0,04	-0,18	0,16	-0,13	0,20	-0,06	-0,03	-0,08
VLF	-0,23	-0,52	0,39	-0,48	0,56	-0,23	-0,16	-0,40
LF	-0,31	-0,53	0,33	-0,55	0,53	-0,29	-0,22	-0,54
HF	-0,07	-0,17	0,58	-0,15	-0,09	-0,06	-0,07	-0,22
ПАРС	0,73	0,69	-0,36	0,54	-0,68	0,70	0,61	0,63

Свою чергою, зміни АМо і ΔX тісно інверсно корелюють між собою ($r=-0,71$). Натомість динаміка моди, помірно корелюючи зі змінами АМо ($r=-0,55$) і ΔX ($r=0,40$), пов'язана, на відміну від них, з динамікою RMSSD, pNN₅₀ і HF, а також зі змінами SDNN і TP. У підсумку канонічна кореляція між змінами

двох констеляцій параметрів виявляється майже такою ж дуже сильною, як і між їх початковими станами: $R=0,923$; $R^2=0,852$; $\chi^2_{(24)}=86$; $p<10^{-6}$ (рис. 8.3).

В даному випадку канонічний радикал динаміки класичних параметрів ВРС репрезентований інверсним чином змінами амплітуди моди ($r=-0,91$) та прямим чином – варіаційного розмаху ($r=0,84$) і моди ($r=0,76$). З іншого боку, радикал динаміки часових і спектральних параметрів отримує позитивні факторні навантаження від змін SDNN ($r=0,93$), C_V ($r=0,82$), TP ($r=0,81$), VLF ($r=0,74$), LF ($r=0,61$), RMSSD ($r=0,53$), pNN_{50} ($r=0,37$) і HF ($r=0,27$).

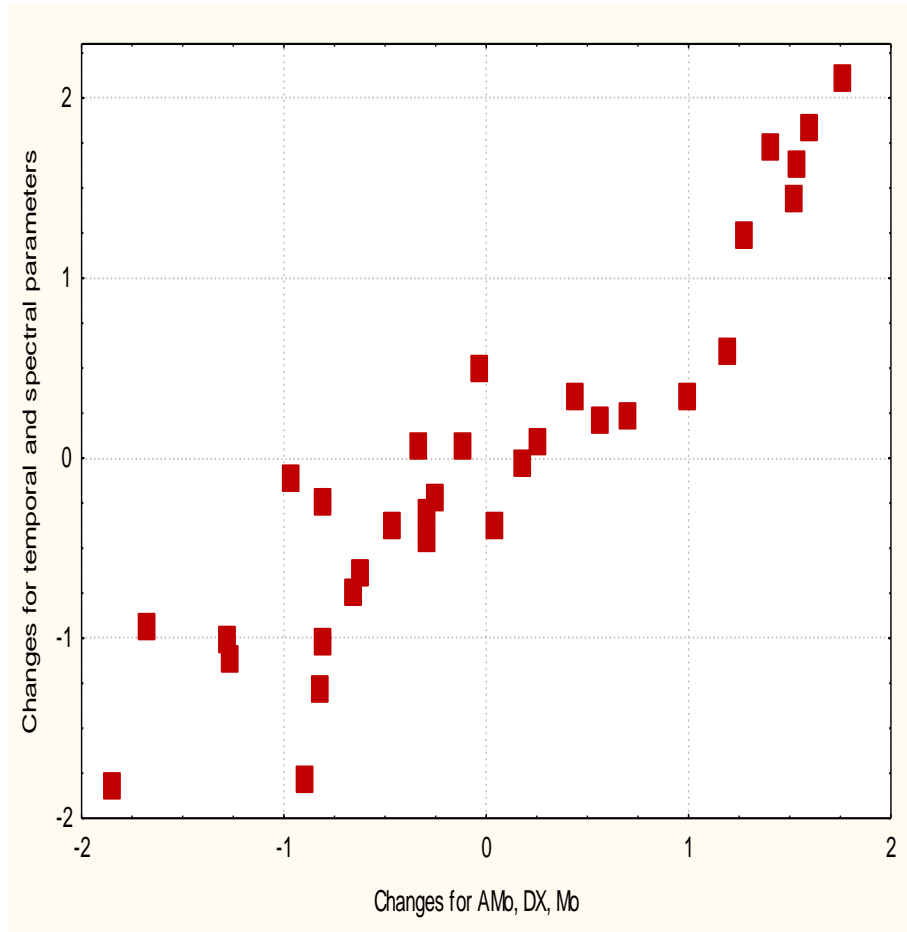


Рис. 8.3. Канонічний кореляційний зв'язок між змінами внаслідок дії біоактивної води Нафтуса параметрів Баєвського (вісь X) і часових та спектральних параметрів ВРС (вісь Y) у чоловіків

Отже, зміни класичних параметрів ВРС Баєвського і часових та спектральних параметрів ВРС взаємодетерміновані на 85,2%. Це дає підстави на наступних етапах аналізу отриманих результатів обмежитись використанням лише класичних параметрів ВРС Баєвського.

8.2. Супутні зміни ендокринних параметрів за різних варіантів термінових вегетотропних ефектів БАВН

При аналізі супутніх змін ендокринних параметрів виявлено (табл. 8.6), що ваготонічний ефект БАВН супроводжується вельми значним (на 34%) підвищенням рівня в плазмі тестостерону. Підвищення мінералокортикоїдної активності, оціненої за Na/K-коефіцієнтом плазми, становить всього 5%, але воно статистично значуще, і проявляється зниженням на 5% рівня калію за відсутності закономірних змін рівня натрію. Позаяк при цьому рівень кортизолу, який володіє незначною мінералокортикоїдною активністю, практично не змінюється, підвищення Na/K-коефіцієнту плазми зумовлене, мабуть, альдостероном. На користь такого припущення свідчить факт, що за симпатотонічного ефекту тенденція до зниження мінералокортикоїдної активності поєднується з тенденцією до підвищення кортизолемії. При цьому рівень тестостеронемії закономірно не змінюється. За нейтрального вегетотропного ефекту БАВН зміни

тестостерону, кортизолу і мінералокортикоїдної активності незакономірні, хоч і можна відзначити тенденції до росту. Натомість рівень трийодтироніну не проявляє навіть тенденцій до змін за жодного вегетотропного ефекту БАВН.

Таблиця 8.6. Супутні зміни ендокринних параметрів за різних варіантів термінових вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса у чоловіків

Параметр	Ефект	Ваготонічний (n=11)	Симпатотонічний (n=13)	Нейтральний (n=8)
Тестостерон, нМ/л	П	21,8±2,5	24,8±2,5	19,8±3,3
	К	29,2±3,1	26,9±1,9	23,2±3,4
	Δ	+7,4±2,0*	+2,1±2,0	+3,4±4,4
Трийодтиронін, нМ/л	П	2,34±0,21	1,87±0,08	2,15±0,17
	К	2,36±0,18	1,88±0,06	2,12±0,15
	Δ	+0,02±0,04	+0,01±0,07	-0,03±0,11
Кортизол, нМ/л	П	681±118	601±82	382±56
	К	696±150	663±84	462±85
	Δ	+15±139	+62±71	+80±92
Натрій, мм/л	П	134,1±0,7	136,4±1,1	136,4±1,9
	К	134,2±1,0	134,8±1,1	135,4±2,6
	Δ	+0,1±0,8	-1,6±1,2	-1,0±2,6
Калій, мм/л	П	3,37±0,17	3,20±0,07	3,40±0,11
	К	3,21±0,15	3,28±0,10	3,24±0,10
	Δ	-0,16±0,07*	+0,08±0,07 ^v	-0,16±0,09 ^s
Мінералокортикоїдна активність (Na/K), од.	П	40,8±2,0	42,9±1,0	40,4±1,2
	К	42,9±2,2	41,4±1,1	42,1±1,4
	Δ	+2,1±1,0*	-1,5±0,8 ^v	+1,7±0,9 ^s

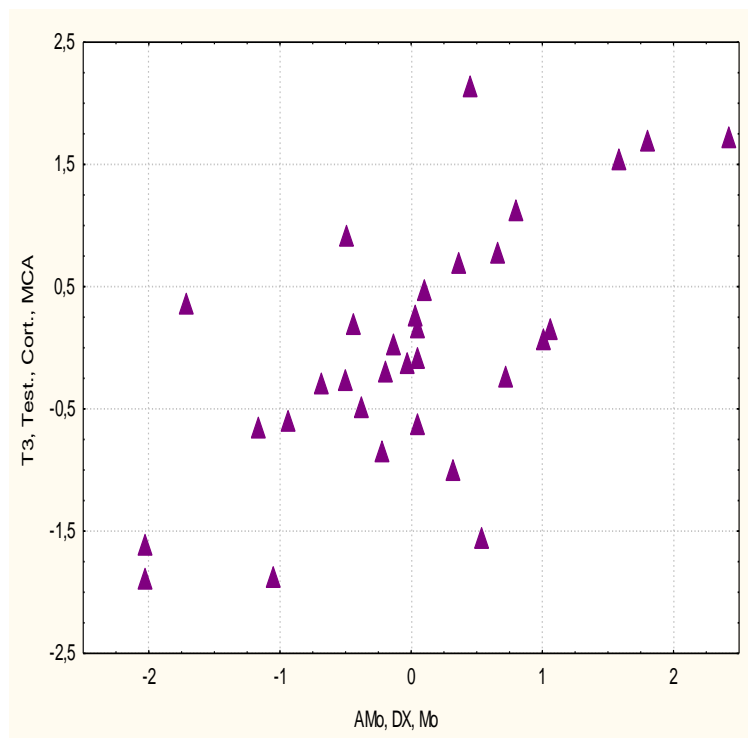


Рис. 8.4. Канонічний кореляційний зв'язок між параметрами Басвського ВРС (вісь X) і ендокринними параметрами (вісь Y) у чоловіків

В базальному стані виявлено помірні прямі зв'язки вагального тонузу з рівнями в плазмі тестостерону ($r=0,38$) і натрію ($r=0,46$), моди – з трийодтироніном ($r=0,44$), тестостероном ($r=0,41$) і калієм ($r=0,38$), а також інверсні зв'язки моди з кортизолом ($r=-0,33$) і мінералокортикоїдною активністю ($r=-0,48$) та

симпатичного тонусу з тестостероном ($r=-0,36$) і натрієм ($r=-0,33$). У підсумку канонічна кореляція між вегетативним і ендокринним статусами виявляється вельми значною: $R=0,663$; $R^2=0,440$; $\chi^2_{(12)}=24$; $p=0,018$ (рис. 8.4).

Зміни внаслідок вживання БАВН мінералокортикоїдної активності (МСА) пов'язані помірно прямо зі змінами вагального тонусу ($r=0,51$) і інверсно – зі змінами симпатичного тонусу ($r=-0,41$). Залежність, візуалізована на рис. 2.5, описується рівнянням множинної регресії:

$$dMCA=0,756 - 0,026 \cdot dAMo + 0,028 \cdot d\Delta X$$

$$R=0,51; R^2=0,26; F_{(2,3)}=5,2; p=0,012.$$

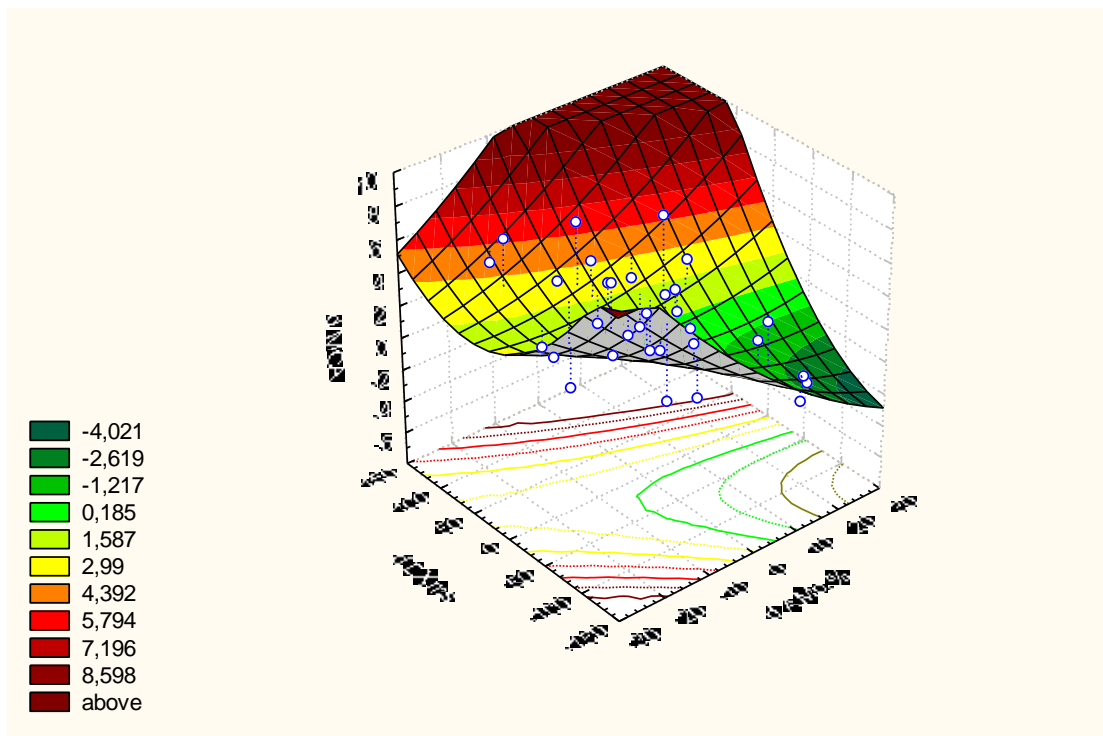


Рис. 8.5. Залежність змін внаслідок дії біоактивної води Нафтуса мінералокортикоїдної активності (вісь Z) від змін амплітуди моди (вісь X) і варіаційного розмаху (вісь Y) у чоловіків

Отже, судячи за коефіцієнтом детермінації R^2 , зумовлені БАВН реципрокні зміни вагальних і симпатичних регуляторних впливів на 26% визначають (детермінують) супутні зміни мінералокортикоїдної активності.

Динаміка рівня в плазмі тестостерону пов'язана значуще прямо зі змінами лише гуморального каналу вегетативної регуляції, представленого модою ($r=0,40$), можна відзначити також слабкий інверсний зв'язок з динамікою симпатичного тонусу ($r=-0,24$).

Канонічна ж кореляція між вегетотропними ефектами БАВН, з одного боку, і супутніми змінами рівнів в плазмі тестостерону та мінералокортикоїдної активності – з іншого боку, виявляється вельми значною: $R=0,57$; $R^2=0,33$; $\chi^2_{(6)}=14$; $p=0,029$ (рис. 8.6).

При цьому канонічний радикал вегетотропних ефектів формується факторними навантаженнями від змін вагального ($r=0,89$) і симпатичного ($r=-0,82$) тонусів та гуморального каналу ($r=0,77$), а радикал ендокринних ефектів – від змін мінералокортикоїдної активності ($r=0,86$) і тестостеронемії ($r=0,53$).

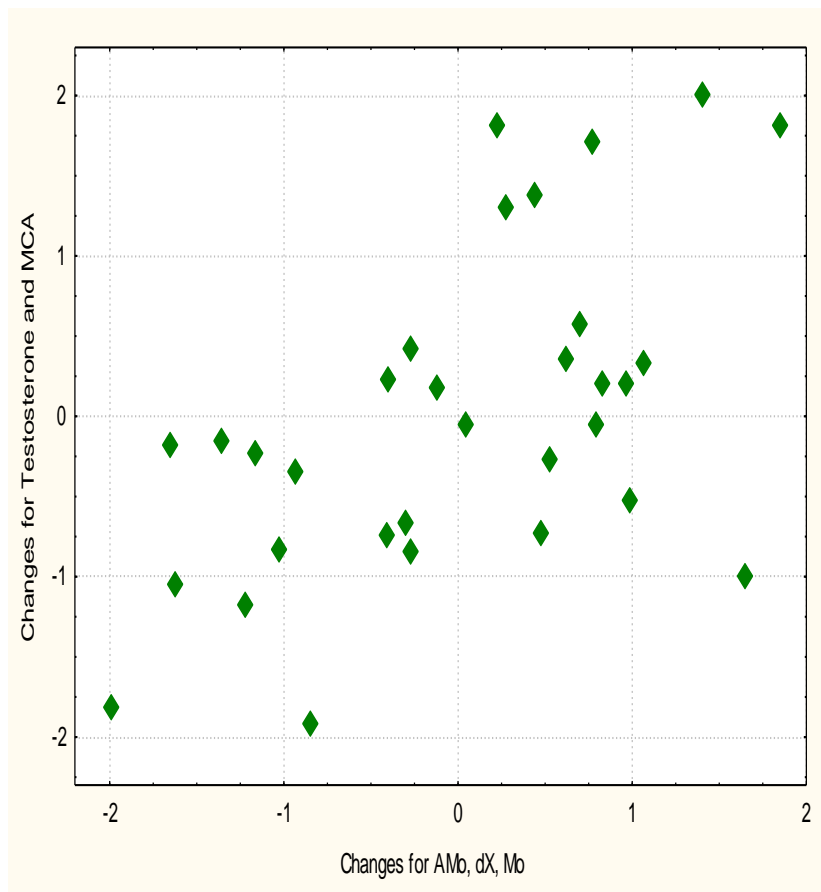


Рис. 8.6. Канонічний кореляційний зв'язок між змінами внаслідок дії біоактивної води Нафтуса параметрів Баєвського (вісь X) і ендокринних параметрів (вісь Y) у чоловіків

8.3. Супутні зміни імунних параметрів за різних варіантів термінових вегетотропних ефектів БАВН

Взявши в якості імунних маркерів параметри лейкоцитограми крові і фагоцитарної функції нейтрофілів, ми виявили (табл. 8.7), що ваготонічний ефект БАВН супроводжується зниженням на 12% відносного вмісту в крові моноцитів, натомість симпатотонічний ефект асоціюється з незначним (+8%), але статистично значущим підвищенням рівня цього елемента лейкоцитограми крові, за відсутності змін у випадках нейтрального вегетотропного ефекту БАВН. Такі ж різноскеровані зсуви, але лише у вигляді тенденцій, відбуваються з боку паличкоядерних нейтрофілів (ПЯН). Натомість сегментоядерні нейтрофіли (СЯН) проявляють протилежні тенденції до змін. Проте, на відміну від моноцитів, вміст обидвох форм нейтрофілів за нейтрального ефекту БАВН проявляє такі ж тенденції до змін, як і за симпатотонічного ефекту. Разом з тим, вміст ні лімфоцитів, ні еозинофілів закономірно не змінюється за жодного вегетотропного ефекту БАВН.

Скринінг кореляційних зв'язків в базальному стані виявив значну пряму кореляцію гуморального каналу з рівнем СЯН ($r=0,57$) і інверсну – з рівнем моноцитів ($r=-0,52$), а також помірну інверсну кореляцію з рівнями ПЯН ($r=-0,32$), еозинофілів ($r=-0,30$) і лімфоцитів ($r=-0,26$). Вагальний тонус аналогічним чином корелює з моноцитами ($r=-0,64$), СЯН ($r=0,45$) і ПЯН ($r=-0,32$), тоді як симпатичний тонус пов'язаний з цими ж параметрами протилежним чином (величина r становить 0,61; -0,43 і 0,31 відповідно).

Таблиця 8.7. Супутні зміни параметрів лейкоцитограми крові за різних варіантів термінових вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса у чоловіків

Параметр	Ефект	Ваготонічний (n=11)	Симпатотонічний (n=13)	Нейтральний (n=8)
Лімфоцити, %	П	29,3±1,5	28,3±0,7	28,3±1,6
	К	29,9±1,6	28,3±0,6	29,5±0,9
	Δ	+0,6±0,9	0,0±0,5	+1,2±0,7
Моноцити, %	П	8,2±0,4	6,5±0,4	6,2±0,4
	К	7,2±0,3	7,0±0,3	6,3±0,3
	Δ	-1,0±0,3	+0,5±0,2 ^v	+0,1±0,2 ^v
Еозинофіли, %	П	3,8±0,2	3,8±0,2	3,5±0,3
	К	3,8±0,2	3,7±0,2	3,8±0,3
	Δ	0,0±0,2	-0,1±0,2	+0,3±0,3
Паличкоядерні нейтрофіли, %	П	5,5±1,3	6,3±1,1	6,0±1,3
	К	4,2±1,0	7,6±1,0	7,6±1,2
	Δ	-1,3±1,0	+1,3±0,9 ^v	+1,6±1,0 ^v
Сегментоядерні нейтрофіли, %	П	53,2±1,8	55,2±1,3	56,0±2,9
	К	54,8±1,6	53,5±1,5	53,8±1,6
	Δ	+1,6±1,5	-1,7±1,2	-3,2±1,7 ^v
Лейкоцитарний індекс адаптації Поповича, ln од.	П	0,94±0,16	1,24±0,11	1,25±0,14
	К	1,01±0,13	0,90±0,13	1,18±0,10
	Δ	+0,07±0,09	-0,34±0,10 ^{*v}	-0,07±0,08 ^s

Аналіз зв'язків між змінами параметрів вегетативної регуляції і лейкоцитограми виявив помірну інверсну залежність динаміки моноцитозу від динаміки вагального тону (r=-0,51) і моди (r=-0,38) та пряму залежність – від динаміки симпатичного тону (r=0,40). Ця залежність, візуалізована на рис. 8.7, описується рівнянням:

$$dMon = -0,176 + 0,006 \cdot dAMo - 0,008 \cdot d\Delta X$$

$$R = 0,52; R^2 = 0,27; F_{(2,3)} = 5,2; p = 0,011.$$

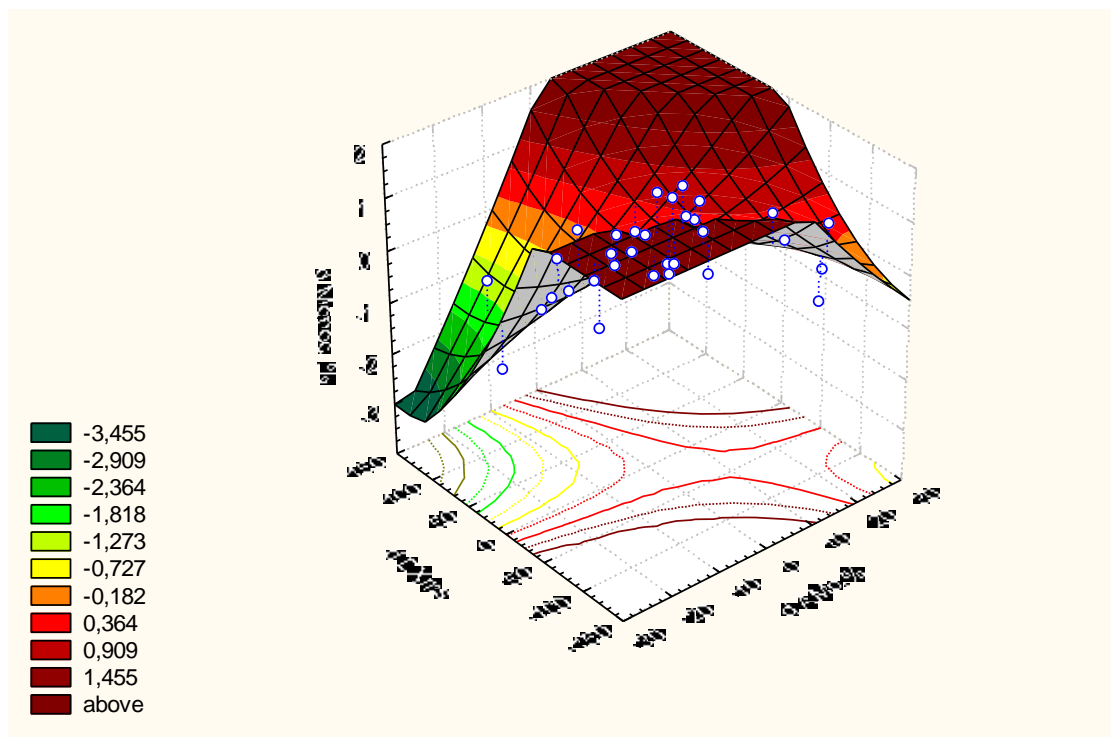


Рис. 8.7. Залежність змін внаслідок дії біоактивної води Нафтуса вмісту в крові моноцитів (вісь Z) від змін амплітуди моди (вісь X) і варіаційного розмаху (вісь Y) у чоловіків

Ще тісніше динаміка моноцитозу пов'язана з динамікою натурального логарифму стрес-індексу Баєвського (рис. 8.8).

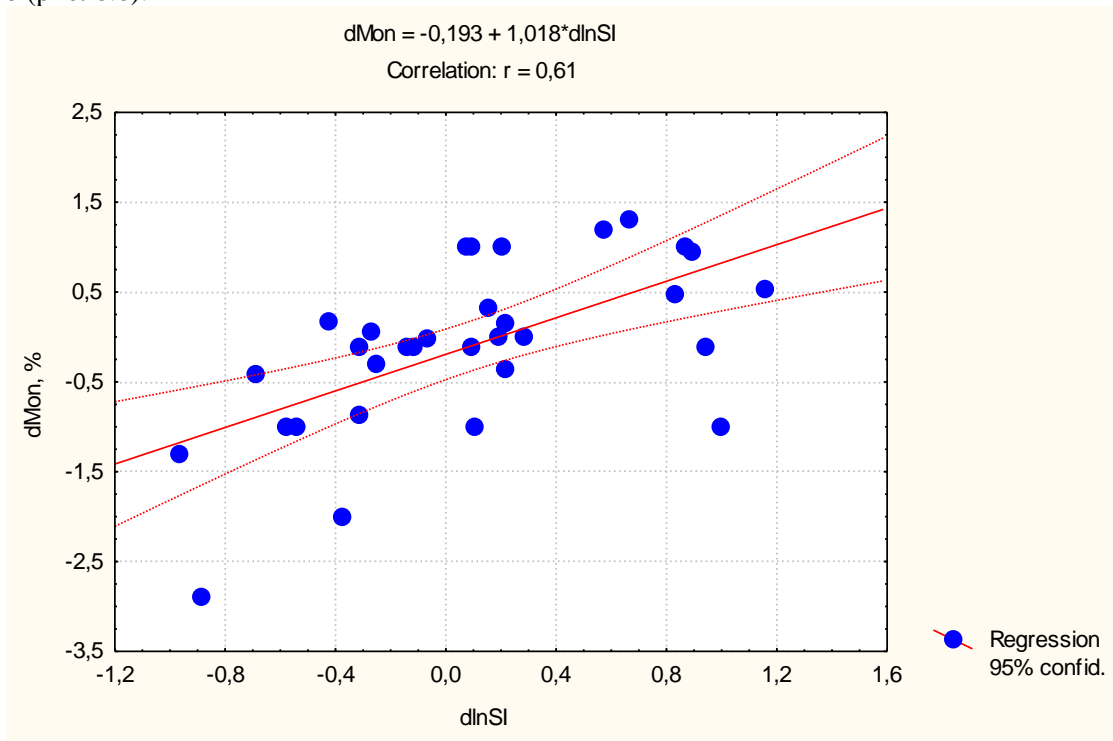


Рис. 8.8. Залежність змін внаслідок дії біоактивної води Нафтуса вмісту в крові моноцитів (вісь Y) від змін стрес-індексу Баєвського (вісь X) у чоловіків

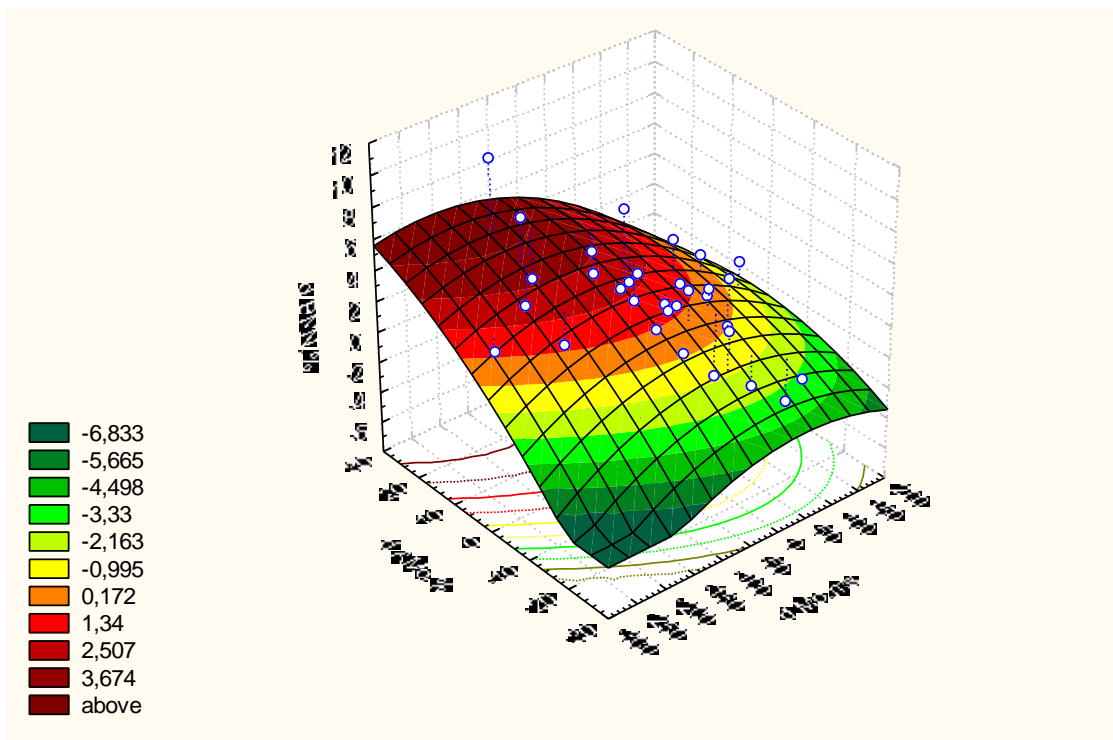


Рис. 8.9. Залежність змін внаслідок дії біоактивної води Нафтуса вмісту в крові паличкоядерних нейтрофілів (вісь Z) від змін моди (вісь X) і амплітуди моди (вісь Y) у чоловіків

Зміни рівня ПЯН (BNN), як і моноцитів, пов'язані прямо зі змінами АМо ($r=0,54$) та інверсно – зі змінами Мо ($r=-0,41$) і ΔX ($r=-0,41$). Приводимо ілюстрацію (рис. 8.9) і рівняння регресії:

$$dBNN = 0,444 + 0,132 \cdot dAMo - 0,006 \cdot dMo$$

$$R=0,56; R^2=0,31; F_{(2,3)}=6,6; p=0,004.$$

Натомість детермінація динаміки ПЯН (SNN) динамікою параметрів вегетативної регуляції здійснюється протилежним чином: відповідні величини r складають $-0,45$; $0,33$ і $0,31$. Залежність, відображена на рис.10, описується рівнянням:

$$dSNN = -0,84 - 0,17 \cdot dAMo + 0,0067 \cdot dMo$$

$$R=0,46; R^2=0,21; F_{(2,3)}=3,9; p=0,03.$$

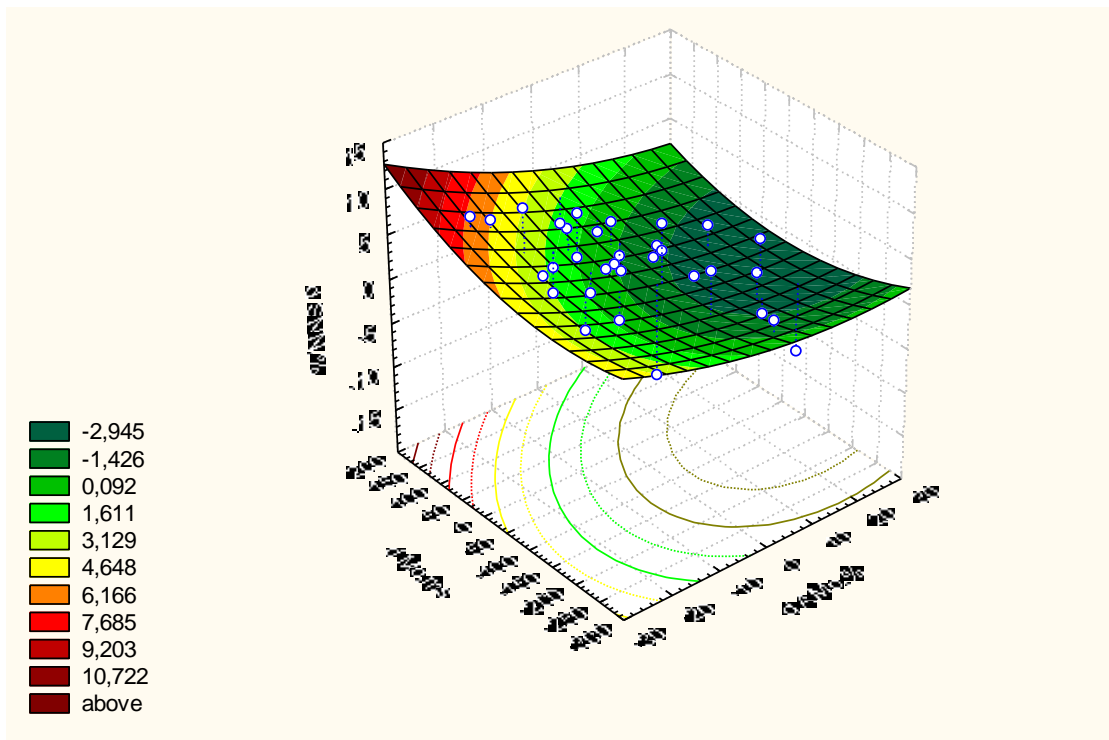


Рис. 8.10. Залежність змін внаслідок дії біоактивної води Нафтуса вмісту в крові сегментоядерних нейтрофілів (вісь Z) від змін амплітуди моди (вісь X) і моди (вісь Y) у чоловіків

Стосовно супутніх змін параметрів фагоцитарної функції нейтрофілів виявлено (табл. 8.8), що ваготонічний ефект БАВН супроводжується незначним, але статистично значущим підвищенням активності фагоцитозу за відсутності змін його інтенсивності і завершеності.

Таблиця 8.8. Супутні зміни параметрів фагоцитарної функції нейтрофілів за різних варіантів термінових вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса у чоловіків

Параметр	Ефект	Ваготонічний (n=11)	Симпатотонічний (n=13)	Нейтральний (n=8)
Активність фагоцитозу: фагоцитарний індекс, %	П	82,0±1,8	83,0±1,2	82,7±1,9
	К	84,3±1,5	83,2±1,1	84,4±0,7
	Δ	+2,3±1,1*	+0,2±0,4	+1,7±1,5
Інтенсивність фагоцитозу: мікробне число, мікробів/фагоцит	П	17,4±1,4	15,2±1,0	12,7±1,1
	К	16,2±0,8	15,2±0,7	12,8±1,1
	Δ	-1,2±1,1	0,0±0,5	+0,1±1,0
Завершеність фагоцитозу: індекс кілінгу мікробів, %	П	37,8±4,5	43,9±3,0	43,5±4,1
	К	37,8±4,4	41,2±3,1	43,2±4,7
	Δ	0,0±2,3	-2,7±1,3*	-0,3±2,1

Натомість симпатотонічний ефект асоціюється з пригніченням на 6% індексу кілінгу мікробів, не впливаючи ні на мікробне число, ні на фагоцитарний індекс. За нейтрального вегетотропного ефекту БАВН

жоден із трьох параметрів фагоцитарної функції нейтрофілів закономірно не змінюється. При цьому лише індекс кілінгу мікробів нейтрофілами (ІКН) значуще корелює з параметрами вегетативної регуляції: модою ($r=0,77$) і АМо ($r=-0,38$). Сказане стосується і динаміки параметрів фагоцитозу: лише зміни індексу кілінгу пов'язані помірно зі змінами моди ($r=0,42$) і слабо – зі змінами АМо ($r=-0,25$). Ця залежність, відображена на рис. 8.11, описується рівнянням:

$$dIKN = -0,87 - 0,016 \cdot dAMo + 0,029 \cdot dMo$$

$$R=0,42; R^2=0,18; F_{(2,3)}=3,1; p=0,06.$$

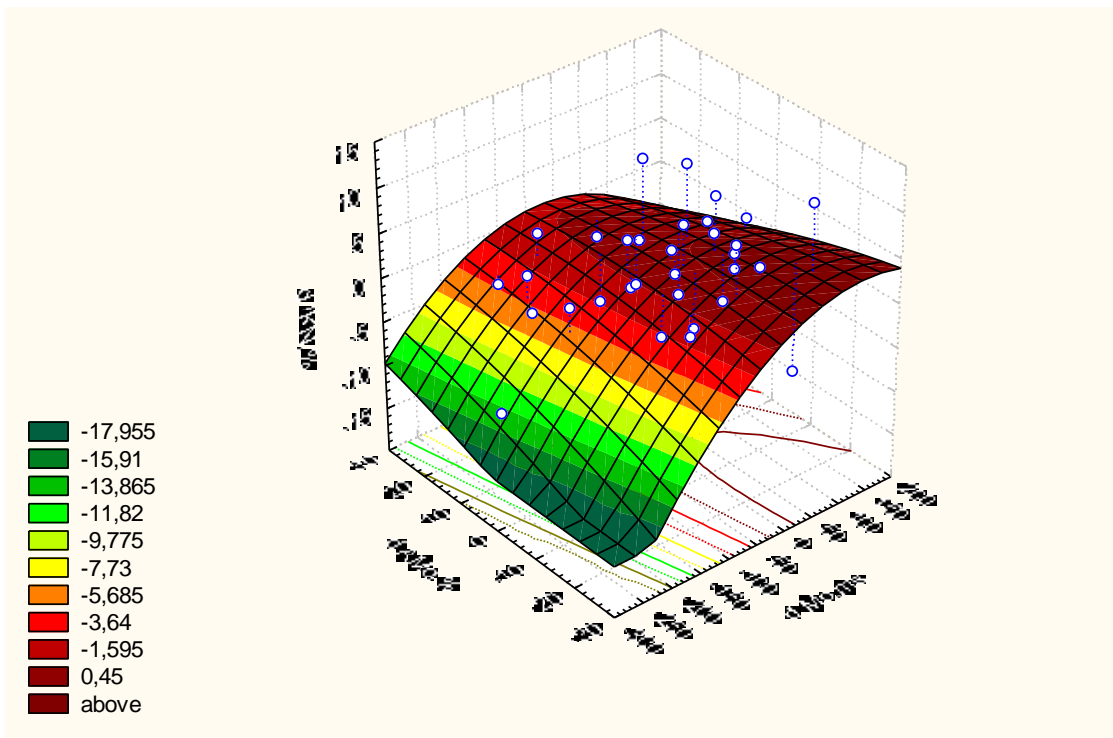


Рис. 8.11. Залежність змін внаслідок дії біоактивної води Нафтуса індексу кілінгу нейтрофілів (вісь Z) від змін моди (вісь X) і амплітуди моди (вісь Y) у чоловіків

При співставленні базальних параметрів вегетативної регуляції – з одного боку, і імунних параметрів – з іншого боку, виявлено сильну канонічну кореляцію: $R=0,90$; $R^2=0,80$; $\chi^2_{(15)}=55$; $p<10^{-5}$ (рис. 8.12).

В даному випадку радикал вегетативної регуляції формується позитивними факторними навантаженнями від моди ($r=0,96$) і вагального тону (рису) ($r=0,66$) та негативним навантаженням від симпатичного тону (рису) ($r=-0,72$). А факторну структуру радикалу імунного статусу формують прямим чином індекс кілінгу ($r=0,81$) і вміст СЯН ($r=0,67$) та оберненим чином - вміст моноцитів ($r=-0,68$), ПЯН ($r=-0,40$) і еозинофілів ($r=-0,27$).

Між вегетотропними і імунотропними ефектами канонічна кореляція слабша, але все ж оцінюється як сильна: $R=0,75$; $R^2=0,57$; $\chi^2_{(18)}=33$; $p=0,018$ (рис. 8.13).

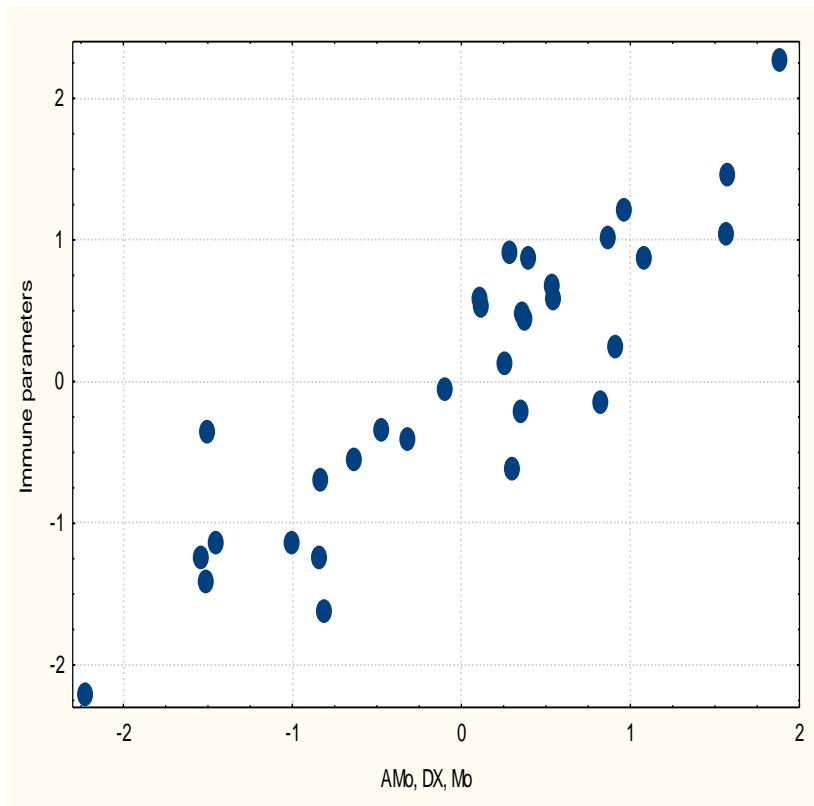


Рис. 8.12. Канонічний кореляційний зв'язок між початковими параметрами Басвського ВРС (вісь X) і імунними параметрами (вісь Y) у чоловіків

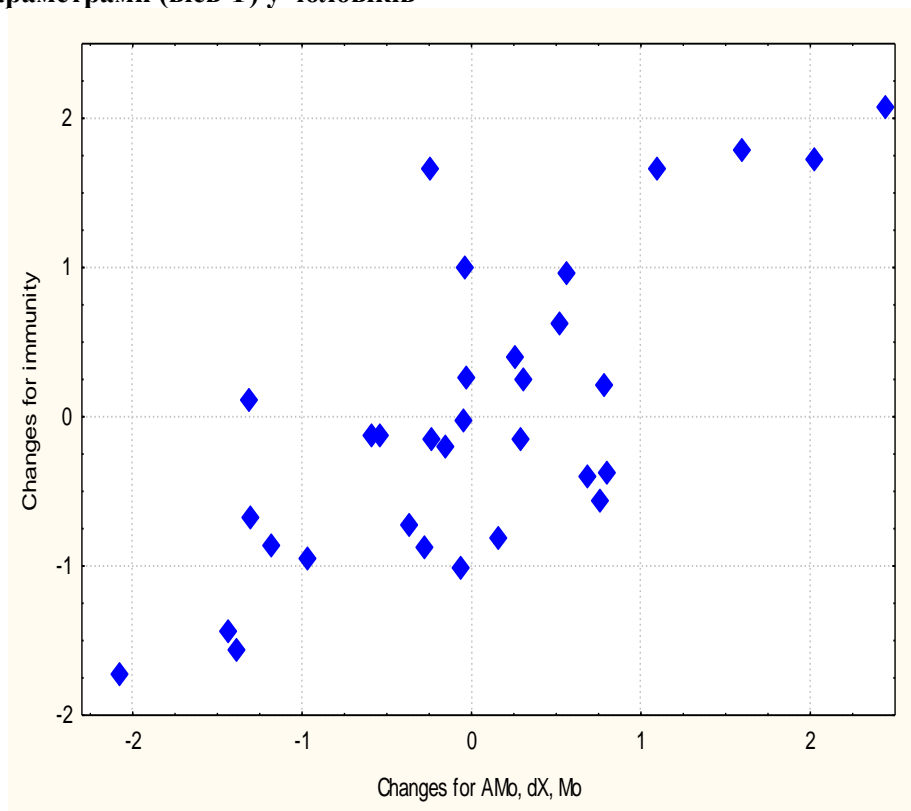


Рис. 8.13. Канонічний кореляційний зв'язок між змінами внаслідок дії біоактивної води Нафтуса параметрів Басвського (вісь X) і імунних параметрів (вісь Y) у чоловіків

При цьому радикал вегетотропних ефектів БАВН формується позитивними факторними навантаженнями від змін моди ($r=0,88$) і загального тону (у) $r=0,71$) та негативним навантаженням від змін симпатичного тону (у) $r=-0,87$). А факторну структуру радикалу імунотропних ефектів формують прямим чином зміни вмісту СЯН ($r=0,67$), індексу кілінгу ($r=0,45$) і фагоцитарного індексу ($r=0,22$) та оберненим чином - зміни вмісту ПЯН ($r=-0,72$), моноцитів ($r=-0,63$) і мікробного числа нейтрофілів ($r=-0,21$). Судячи за коефіцієнтом детермінації, вегетотропні ефекти БАВН визначають супутні зміни параметрів імунітету на 57%.

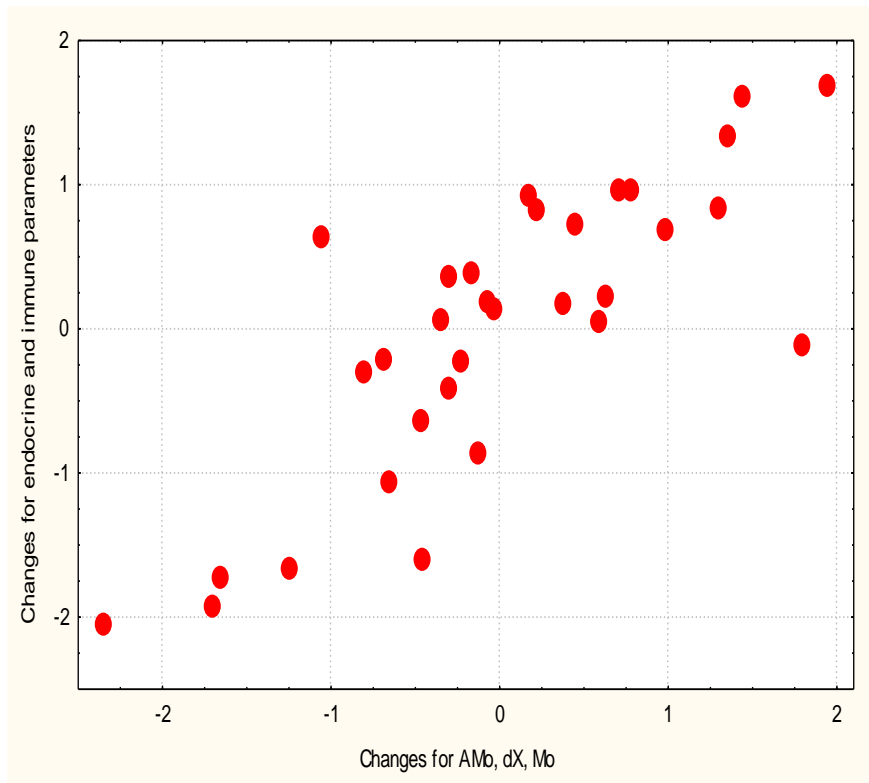


Рис. 8.14. Канонічний кореляційний зв'язок між змінами внаслідок дії біоактивної води Нафтуса параметрів Басвського (вісь X) і ендокринних та імунних параметрів (вісь Y) у чоловіків

В руслі концепції нейроендокринно-імунного комплексу проаналізовано канонічну кореляцію між вегетотропними ефектами БАВН і супутніми змінами ендокринно-імунного статусу. Як і очікувалось, виявлено сильний зв'язок: $R=0,81$; $R^2=0,65$; $\chi^2_{(24)}=41$; $p=0,015$ (рис. 8.14).

І в даному випадку радикал вегетотропних ефектів БАВН формується позитивними факторними навантаженнями від змін моди ($r=0,90$) і загального тону (у) $r=0,67$) та негативним навантаженням від змін симпатичного тону (у) $r=-0,85$). Натомість факторну структуру радикалу змін ендокринно-імунного статусу формують прямим чином зміни мінералокортикоїдної активності ($r=0,50$), тестостеронемії ($r=0,46$), вмісту СЯН ($r=0,54$), індексу кілінгу ($r=0,44$) і фагоцитарного індексу ($r=0,21$) та оберненим чином - зміни вмісту ПЯН ($r=-0,66$), моноцитів ($r=-0,58$) і мікробного числа нейтрофілів ($r=-0,18$).

Отже, вегетотропні ефекти БАВН детермінують супутні зміни ендокринно- імунного статусу на 65%.

В руслі концепції про відображення лейкоцитограмою стану загальних адаптаційних реакцій організму [Гаркави Л.Х. и др., 1998; Радченко О.М., 2004], застосувавши запропонований Поповичем І.Л. [2000] лейкоцитарний індекс адаптації, ми виявили (див. табл. 8.7) його значуще зниження за симпатотонічного ефекту БАВН, значно інверсно пов'язане з динамікою стрес-індексу (рис. 8.15).

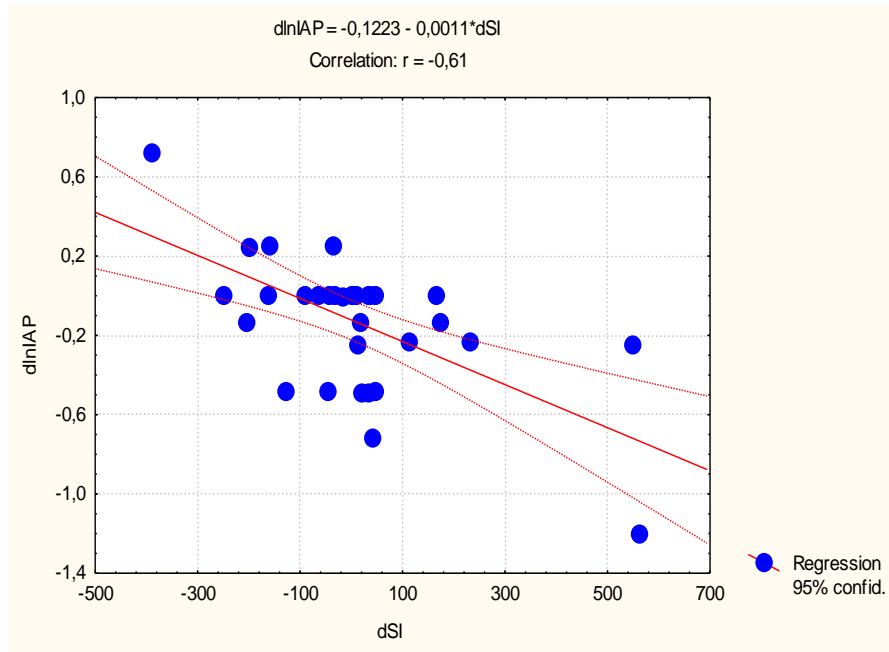


Рис. 8.15. Канонічний кореляційний зв'язок між змінами внаслідок дії біоактивної води Нафтуса стрес-індексу Баєвського (вісь X) і лейкоцитарного індексу адаптації Поповича (вісь Y) у чоловіків

При цьому виявлено, що в базальному стані лейкоцитарний індекс адаптації (точніше, його натуральний логарифм – $\ln IAP$) сильно пов'язаний з модою ($r=0,73$) та помірно – з вагальним ($r=0,33$) і симпатичним ($r=-0,39$) тонусами. Отже, він детермінується станом вегетативної регуляції на 57%: $R=0,755$; $R^2=0,57$; $\chi^2_{(3)}=24$; $p < 10^{-4}$ (рис. 8.16).

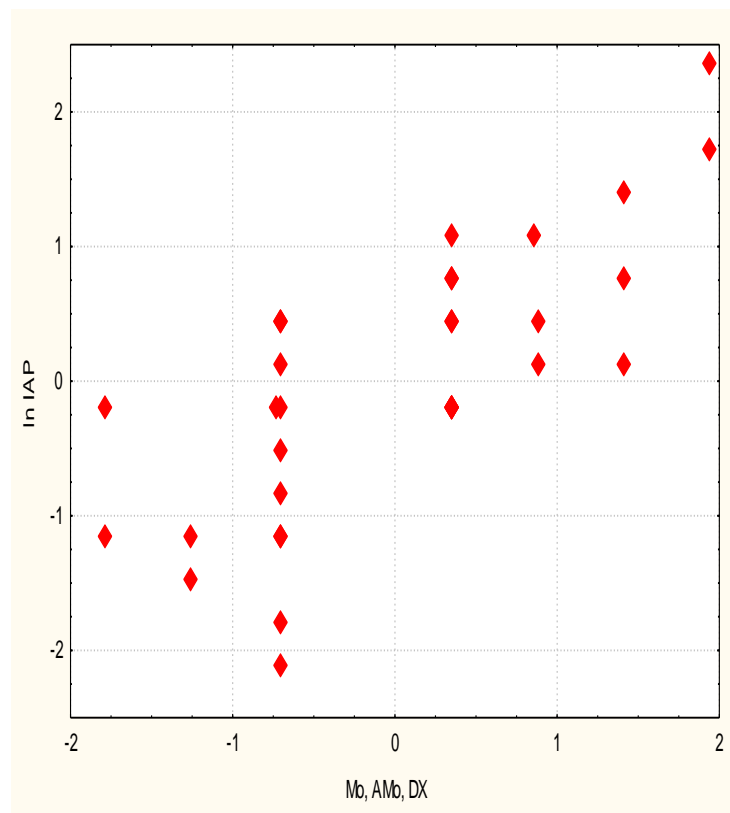


Рис. 8.16. Канонічний кореляційний зв'язок між початковими параметрами Баєвського ВРС (вісь X) і лейкоцитарним індексом адаптації Поповича (вісь Y) у чоловіків

В руслі уявлень, що електроопір точок акупунктури меридіану P_g(ND) характеризує стан нервової системи, TR(X) – ендокринної системи, MC(AVL) – імунної системи, а G8Dg – стан „енергетичної рівноваги” [Самосюк І.З. и др., 1994], вони теж були включені в батарею тестів.

Таблиця 8.9. Супутні зміни електроопору точок акупунктури за різних варіантів термінових вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса у чоловіків

Параметр	Ефект	Ваготонічний (n=11)	Симпатотонічний (n=13)	Нейтральний (n=8)
P _g (ND) справа, од.	П	59,8±0,6	59,2±0,5	59,9±0,5
	К	58,2±0,6	59,4±0,5	59,3±0,5
	Δ	-1,6±0,7*	+0,2±0,6	-0,6±0,9
P _g (ND) зліва, од.	П	59,9±0,6	59,5±0,4	60,2±0,4
	К	58,5±0,6	59,9±0,4	59,5±0,4
	Δ	-1,4±0,8	+0,4±0,6	-0,7±0,9
TR (X)справа, од.	П	60,0±0,5	59,7±0,3	60,4±0,6
	К	58,5±0,5	59,4±0,3	59,4±0,6
	Δ	-1,5±0,6*	-0,3±0,5	-1,0±0,9
TR (X)зліва, од.	П	59,5±0,6	59,5±0,4	60,0±0,7
	К	57,9±0,6	59,0±0,4	59,2±0,7
	Δ	-1,6±0,7*	-0,5±0,5	-0,8±0,8
MC(AVL) справа, од.	П	59,6±0,6	59,5±0,3	60,0±0,5
	К	58,4±0,6	59,6±0,3	59,9±0,5
	Δ	-1,2±0,8	+0,1±0,7	-0,1±0,9
MC(AVL) зліва, од.	П	59,1±0,7	59,4±0,4	60,1±0,5
	К	58,3±0,7	59,5±0,4	59,9±0,5
	Δ	-0,8±0,9	+0,1±0,6	-0,2±1,0
G8Dg справа, од.	П	59,2±0,5	59,7±0,5	60,4±0,9
	К	57,8±0,5	58,9±0,5	59,4±0,9
	Δ	-1,4±0,7	-0,8±0,4	-1,0±0,9
G8DG зліва, од.	П	61,8±0,6	61,8±0,6	62,1±0,7
	К	60,0±0,6	60,9±0,6	60,7±0,7
	Δ	-1,8±0,7*	-0,9±0,6	-1,4±1,0

Попри початковий скепсис, виявилось (табл. 8.9), що ваготонічний ефект БАВН супроводжується незначним (біля 3%), але статистично значущим зниженням електроопору (відповідно - підвищенням електропровідності) в чотирьох точках із восьми. За нейтрального ефекту спостерігається незначна тенденція до зниження електроопору. Натомість за симпатотонічного ефекту зміни практично відсутні.

Скринінг кореляційних зв'язків в базальному стані виявив значущу кореляцію лише між модою і електроопором в точці G8Dg зліва ($r=-0,42$); заслуговують уваги також зв'язки моди з електроопором точок MC(AVL) зліва ($r=-0,29$) і справа ($r=-0,26$) та P_g(ND) зліва ($r=-0,29$), а також амплітуди моди з електроопором в точці P_g(ND) справа ($r=0,26$). Канонічна зв'язок між станом вегетативної регуляції і електроопором точок акупунктури виявився на межі між помірним і значним, але статистично незначущим: $R=0,472$; $R^2=0,22$; $\chi^2_{(6)}=10,8$; $p=0,09$ (рис. 8.17).

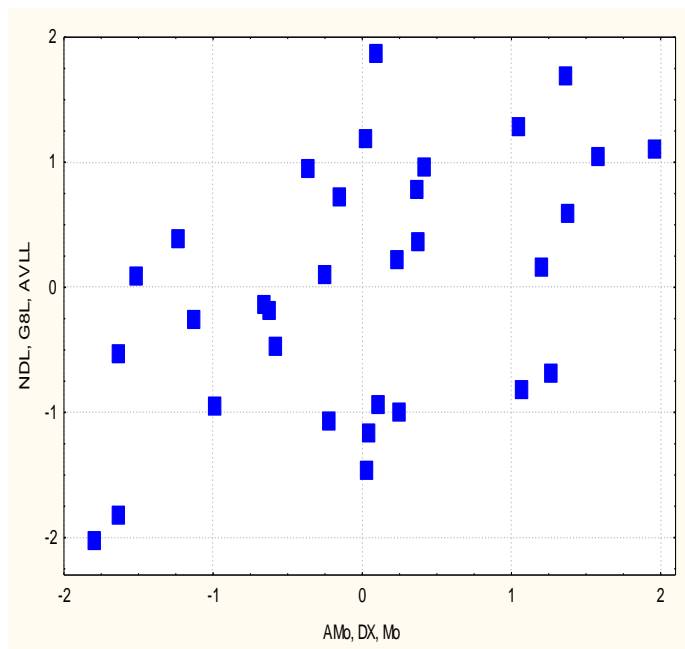


Рис. 8.17. Канонічний кореляційний зв'язок між початковими параметрами Басвського ВРС (вісь X) і параметрами Фоля (електроопором точок акупунктури) (вісь Y) у чоловіків

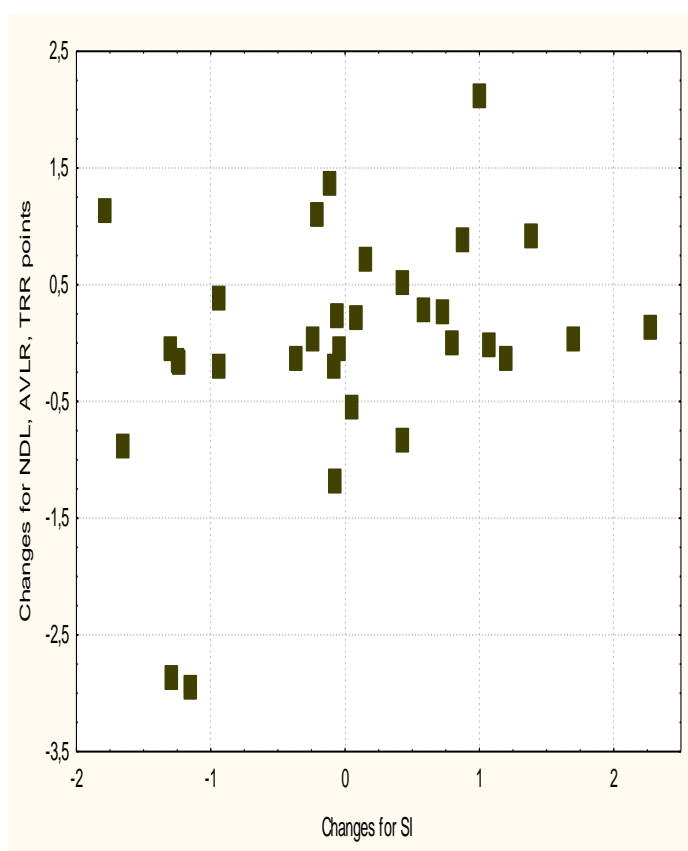


Рис. 8.18. Канонічний кореляційний зв'язок між змінами внаслідок дії біоактивної води Нафтуса стрес-індексу Басвського (вісь X) і електроопору точок акупунктури (вісь Y) у чоловіків

Ще слабшою і менш значущою виявилась канонічна кореляція між динамікою стрес-індексу і супутніми змінами електроопору в точках ND зліва та TR і AVL справа: $R=0,35$; $R^2=0,12$; $\chi^2_{(3)}=3,8$; $p=0,29$ (рис. 8.18).

Попри недостатньо переконливі результати, дослідження в цьому напрямку, на нашу думку, заслуговують продовження.

8.4. Супутні зміни частотно-амплітудних і спектральних параметрів електроенцефалограми за різних варіантів термінових вегетотропних ефектів БАВН

Аналіз супутніх змін частотно-амплітудних параметрів електроенцефалограми виявив (табл. 8.10), що ваготонічний ефект БАВН супроводжується закономірною зміною лише амплітуди α -ритму, яка підвищується на 15%.

За симпатотонічного ефекту амплітуда α -ритму проявляє навіть дуже слабку тенденцію до зниження, так що відмінності між альтернативними вегетотропними ефектами БАВН виявляються значущими.

Проте аналогічна ситуація має місце і за нейтрального ефекту. Щодо решти параметрів заслуговує уваги лише тенденція до зниження амплітуди δ -ритму за ваготонічного ефекту, тоді як за симпатотонічного ефекту ця тенденція має протилежний характер. Однак, це знову характерно і для нейтрального ефекту БАВН.

Таблиця 8.10. Супутні зміни частотно-амплітудних параметрів ЕЕГ за різних варіантів термінових вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса у чоловіків

Параметр	Ефект	Ваготонічний (n=11)	Симпатотонічний (n=13)	Нейтральний (n=8)
Частота β -ритму, Гц	П	16,8±0,8	19,1±0,8	21,0±2,0
	К	16,5±0,8	20,1±0,9	19,8±1,4
	Δ	-0,3±0,5	+1,0±0,9	-1,2±2,0
Амплітуда β -ритму, мкВ	П	13,6±2,0	15,6±1,9	14,7±2,0
	К	12,3±0,8	14,5±1,1	15,0±1,6
	Δ	-1,4±1,3	-1,1±1,0	+0,3±0,9
Частота α -ритму, Гц	П	10,6±0,2	10,8±0,2	11,4±0,4
	К	10,5±0,2	11,0±0,3	10,9±0,6
	Δ	-0,1±0,3	+0,2±0,1	-0,5±1,0
Амплітуда α -ритму, мкВ	П	18,5±4,2	15,1±2,4	7,4±0,5
	К	21,3±5,0	14,8±2,4	7,0±0,5
	Δ	+2,8±1,3*	-0,4±0,8 ^v	-0,5±0,2 ^v
Частота θ -ритму, Гц	П	6,9±0,3	6,7±0,3	5,5±0,5
	К	6,4±0,5	6,4±0,3	5,8±0,5
	Δ	-0,5±0,4	-0,3±0,3	+0,3±0,7
Амплітуда θ -ритму, мкВ	П	7,7±1,0	7,9±0,6	6,0±0,5
	К	8,4±0,9	7,2±0,6	7,7±1,7
	Δ	+0,7±0,4	-0,7±0,6	+1,7±1,9
Частота δ -ритму, Гц	П	1,0±0,1	1,25±0,1	1,2±0,1
	К	1,0±0,0	1,0±0,0	1,6±0,3
	Δ	0,0±0,1	-0,25±0,1*	+0,4±0,3
Амплітуда δ -ритму, мкВ	П	16,6±3,9	13,7±2,2	8,8±1,1
	К	12,6±1,1	16,1±4,3	15,3±4,2
	Δ	-4,0±3,9	+2,4±4,7	+6,4±4,6

З-поміж отриманих даних про супутні зміни відносних щільностей спектральних потужностей (ВЦСП) основних ритмів ЕЕГ у 16 відведеннях приводимо лише значущі.

Щодо β -ритму ЕЕГ виявлено (табл. 8.11), що ваготонічний ефект БАВН супроводжується зменшенням його ВЦСП у відведенні F7 на 25%, T5 – на 27%. Водночас за симпатотонічного ефекту зменшення ВЦСП незначуще чи відсутнє, а за нейтрального – відсутнє чи має протилежну тенденцію. Разом з тим, нейтральний вегетотропний ефект БАВН супроводжується зниженням ВЦСП β -ритму у відведенні Fp1 на 25% в поєднанні з підвищенням її у відведенні O1 на 34% за відсутності значущих змін за ваго-і симпатотонічних ефектів.

Таблиця 8.11. Супутні зміни відносної щільності спектральної потужності β -ритму ЕЕГ за різних варіантів термінових вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса у чоловіків

Відведення	Ефект	Ваготонічний (n=11)	Симпато-тонічний (n=13)	Нейтральний (n=8)
Fp1, %	П	30,2±4,2	38,2±4,5	54,7±4,4
	К	26,1±3,5	39,0±6,1	41,2±8,6
	Δ	-4,1±4,2	+0,8±2,9	-13,5±5,3* ^s
F7, %	П	33,1±4,7	42,5±6,0	51,9±7,2
	К	24,9±3,2	36,3±7,2	51,2±9,5
	Δ	-8,2±3,9*	-6,2±4,7	-0,7±6,6
F8, %	П	27,3±5,4	45,5±5,9	52,8±5,2
	К	27,3±3,3	35,1±6,7	51,7±5,9
	Δ	0,0±6,9	-10,4±5,0*	-1,1±6,2
T5, %	П	38,3±6,8	41,9±7,8	49,3±6,0
	К	28,0±4,7	40,4±5,9	56,1±8,3
	Δ	-10,3±4,5*	-1,5±6,6	+6,8±6,6 ^v
O1, %	П	31,5±7,8	41,7±5,4	46,8±4,9
	К	27,0±4,9	37,1±6,4	62,6±7,9
	Δ	-4,5±6,0	-4,6±5,0	+15,8±7,5* ^s
O2, %	П	35,0±7,5	36,6±6,7	55,9±3,3
	К	27,8±5,4	32,1±6,0	63,31±4,1
	Δ	-7,3±3,5*	-4,4±2,7	+7,5±4,3

У правій півкулі ваготонічний ефект БАВН супроводжується зменшенням ВЩСП β -ритму у відведенні O2 на 21%, за відсутності змін за симпатотонічного ефекту і тенденції до підвищення – за нейтрального. Натомість симпатотонічний ефект супроводжується підвищенням ВЩСП на 23% у відведенні F8, тоді як за ваготонічного і нейтрального ефектів зміни відсутні.

ВЩСП α -ритму у лівій півкулі (табл. 8.12) за ваготонічного ефекту БАВН збільшується на 13% і 16% у відведеннях P3 і O1 відповідно, тоді як за симпатотонічного ефекту зміни відсутні, а за нейтрального має місце тенденція до зменшення потужності. Натомість симпатотонічний ефект супроводжується зменшенням потужності ВЩСП α -ритму на 25% і 26% у відведеннях Fp1 і F7 відповідно, тоді як за нейтрального ефекту спостерігається лише тенденція до зниження, а за ваготонічного ефекту - протилежна тенденція до збільшення, так що відмінності виявляються значущими.

У правій півкулі значущі зміни виявлено щодо відведення P4, у якому ВЩСП α - ритму зростає за ваготонічного ефекту на 14%, за відсутності змін за симпатотонічного ефекту і протилежної тенденції – за нейтрального. З іншого боку, нейтральний вегетотропний ефект асоціюється зі зменшенням ВЩСП α -ритму на 39% у відведенні T6 і на 29% - у відведенні T4.

Таблиця 8.12. Супутні зміни відносної спектральної потужності α -ритму ЕЕГ за різних варіантів термінових вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса у чоловіків

Відведення	Ефект	Ваготонічний (n=11)	Симпатотонічний (n=13)	Нейтральний (n=8)
Fp1, %	П	40,3±6,1	37,2±4,0	22,8±1,9
	К	42,5±2,9	28,0±2,2	17,9±4,2
	Δ	+2,2±4,2	-9,2±3,7* ^v	-4,9±3,9
F3, %	П	34,7±6,8	34,2±4,3	21,7±4,3
	К	35,4±6,3	29,4±3,0	14,6±3,1
	Δ	+0,7±3,2	-4,8±2,4	-7,1±2,3*
F7, %	П	32,5±5,3	29,4±4,1	20,2±5,4
	К	34,8±4,9	21,8±3,0	17,1±4,3
	Δ	+2,2±3,8	-7,5±3,7*	-3,2±2,9
T3, %	П	29,1±4,6	29,0±4,2	15,9±4,1
	К	33,7±4,4	28,3±2,7	12,7±2,3
	Δ	+4,6±3,1	-0,7±3,1	-3,3±2,4 ^v

С3, %	П	36,3±6,3	31,5±3,5	19,2±3,9
	К	35,8±6,4	33,3±3,9	16,2±2,9
	Δ	-0,5±1,8	+1,8±1,7	-3,0±1,6 ^s
Т5, %	П	35,3±5,5	28,1±4,7	16,4±2,6
	К	38,9±4,2	25,1±3,2	16,9±2,9
	Δ	+3,7±2,3	-3,0±2,2 ^v	+0,5±1,9
Р3, %	П	42,3±5,7	37,1±4,6	23,7±4,9
	К	47,9±5,8	35,9±3,4	18,5±2,1
	Δ	+5,6±1,1*	-1,3±2,0 ^v	-5,2±3,6 ^v
О1, %	П	38,2±8,9	38,9±5,7	22,0±2,4
	К	44,2±7,8	37,5±4,2	18,6±1,8
	Δ	+6,0±3,0*	-1,4±3,8	-3,5±2,5 ^v
Т4, %	П	32,5±5,4	32,9±3,9	22,1±3,4
	К	35,6±6,2	30,8±2,8	15,7±2,0
	Δ	+3,2±3,2	-2,0±2,3	-6,4±3,2 ^{*v}
Т6, %	П	36,6±7,4	30,0±4,3	23,5±2,9
	К	34,0±6,2	27,5±3,0	14,2±2,2
	Δ	-2,6±3,3	-2,5±3,7	-9,2±2,9*
Р4, %	П	47,0±6,2	41,6±4,2	25,9±4,2
	К	53,4±5,0	38,9±3,9	19,7±3,1
	Δ	+6,4±3,2*	-2,7±1,8 ^v	-6,1±4,0 ^v

Щодо ВЦСП θ -ритму виявлено (табл. 8.13), що у лівій півкулі ваготонічний ефект БАВН супроводжується її підвищенням на 74% у відведенні Т5 і на 86% - у відведенні О1. Разом з тим, нейтральний вегетотропний ефект БАВН супроводжується значущим зниженням потужності θ -ритму у відведеннях С3 (-26%) і Т5 (-22%). У правій півкулі виявлено зниження ВЦСП θ -ритму на 97% лише у відведенні О2. При цьому за симпатотонічного ефекту у відведенні О2 динаміка протилежна (-31%), а за нейтрального – практично відсутня (-8%). Однак при цьому має місце зниження потужності на 31% у відведенні F4 за відсутності суттєвих змін як за ваго-, так і за симпатотонічного ефектів БАВН.

Таблиця 8.13. Супутні зміни відносної спектральної потужності θ -ритму ЕЕГ за різних варіантів термінових вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуся

Відведення	Ефект	Ваготонічний (n=11)	Симпатотонічний (n=13)	Нейтральний (n=8)
С3, %	П	10,8±0,8	12,2±1,3	14,0±2,2
	К	12,6±1,7	10,4±1,3	10,3±1,9
	Δ	+1,8±1,6	-1,7±1,6	-3,7±1,1 ^{*v}
Т5, %	П	7,2±1,3	10,2±2,0	9,0±1,0
	К	12,5±1,6	10,3±1,9	7,0±1,7
	Δ	+5,3±1,6*	+0,1±3,0	-2,0±0,7 ^{*v}
О1, %	П	5,9±1,2	6,5±1,3	10,0±1,0
	К	11,0±2,1	7,8±1,0	6,7±2,5
	Δ	+5,1±1,7*	+1,2±1,6	-3,2±2,6 ^v
F4, %	П	10,7±1,5	11,7±1,9	13,6±2,5
	К	12,3±1,1	11,2±1,4	9,3±1,3
	Δ	+1,7±1,1	-0,5±1,5	-4,2±2,0 ^{*v}
О2, %	П	3,7±0,7	5,8±0,9	5,9±1,0
	К	7,4±1,3	7,5±1,2	5,4±1,5
	Δ	+3,6±1,5*	-1,8±0,9 ^{*v}	-0,5±1,8

Стосовно ВЦСП δ -ритму виявлено лише різноскеровані тенденції до зниження за ваготонічного і до підвищення – за симпатотонічного ефектів БАВН у лівих відведеннях Т3 і О1 (табл. 8.14) і правих відведеннях F4 і F8. Разом з тим, потужність δ -ритму різко підвищується за нейтрального ефекту у відведеннях Fp1 (на 128%) і F3 (на 53%).

Таблиця 8.14. Супутні зміни відносної спектральної потужності δ -ритму ЕЕГ у лівих відведеннях

Відведення	Ефект	Ваготонічний (n=11)	Симпатотонічний (n=13)	Нейтральний (n=8)
Fp1, %	П	21,0±5,2	15,1±3,4	14,6±4,0
	К	20,6±4,9	24,0±5,8	33,3±10,9
	Δ	-0,4±7,7	+8,9±6,6	+18,7±8,6*
F3, %	П	29,5±7,3	20,1±4,9	24,9±5,4
	К	31,5±6,4	26,1±4,6	38,1±8,7
	Δ	+1,9±8,0	+6,0±5,0	+13,2±4,8*
O2, %	П	14,9±6,9	11,2±2,1	15,5±4,4
	К	15,2±3,1	17,5±2,9	12,5±3,9
	Δ	+0,3±8,3	+6,4±3,2	-3,0±4,7

Скринінг кореляційних зв'язків між базальними параметрами ВРС і ЕЕГ виявив значущі лише між модою та амплітудами θ - ($r=-0,43$), α - ($r=-0,43$) і β - ($r=-0,38$) ритмів, але не δ -ритму ($r=-0,30$), та між амплітудою моди і потужністю β -ритму у відведенні O1 ($r=-0,35$) та δ -ритму у відведеннях O1 ($r=0,33$) і Fp2 ($r=0,32$), а також амплітудою δ -ритму ($r=0,33$). Канонічна кореляція між параметрами ВРС і ЕЕГ виявилась значною: $R=0,64$; $R^2=0,42$; $\chi^2_{(10)}=19$; $p=0,036$ (рис. 8.19).

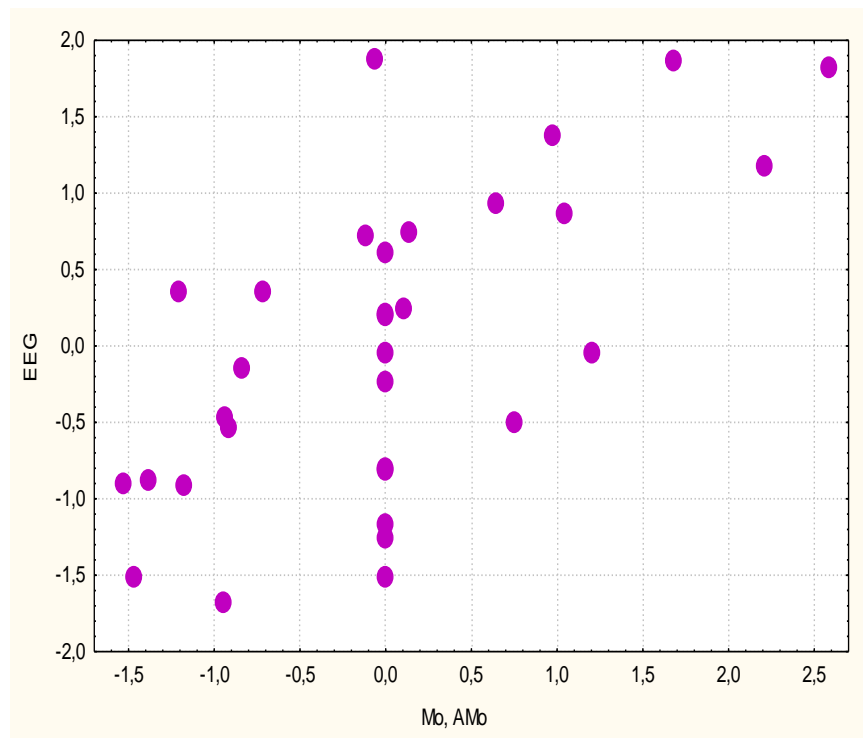


Рис. 8.19. Канонічний кореляційний зв'язок між початковими параметрами Басвського ВРС (вісь X) і параметрами електроенцефалограми (вісь Y) у чоловіків

При цьому факторна структура канонічного радикалу вегетативної регуляції формується позитивним навантаженням, головним чином, від моди ($r=0,77$) і лише незначною мірою – від амплітуди моди ($r=0,15$). З іншого боку, радикал біоелектрогенезу ЦНС отримує негативні факторні навантаження від амплітуд β - ($r=-0,79$), θ - ($r=-0,76$) і α - ($r=-0,74$) ритмів та позитивні навантаження – від відносних спектральних потужностей δ -ритму у відведеннях Fp2 ($r=0,42$) і O1 ($r=0,31$).

Аналіз зв'язків між змінами під впливом БАВН параметрів вегетативної регуляції і електрогенезу головного мозку виявився значно більш інформативним. Зокрема, констатовано проміжну між помірною і значною за силою кореляцію між динамікою амплітуди α -ритму – з одного боку, і симпатичного ($r=-0,45$) та вагального ($r=0,44$) тонусів (рис. 8.20).

Рівняння множинної регресії має наступний вигляд:

$$d \alpha\text{-rhythm } (\mu V) = 0,87 - 0,076 \cdot dAMo (\%) + 0,013 \cdot d\Delta X (ms)$$

$R=0,48$; $R^2=0,23$; $F_{(2,3)}=4,3$; $p=0,02$.

Отже, динаміка амплітуди α -ритму ЕЕГ детермінується сумісними різноскерованими змінами симпатичного і вагального тонусів на 23%.

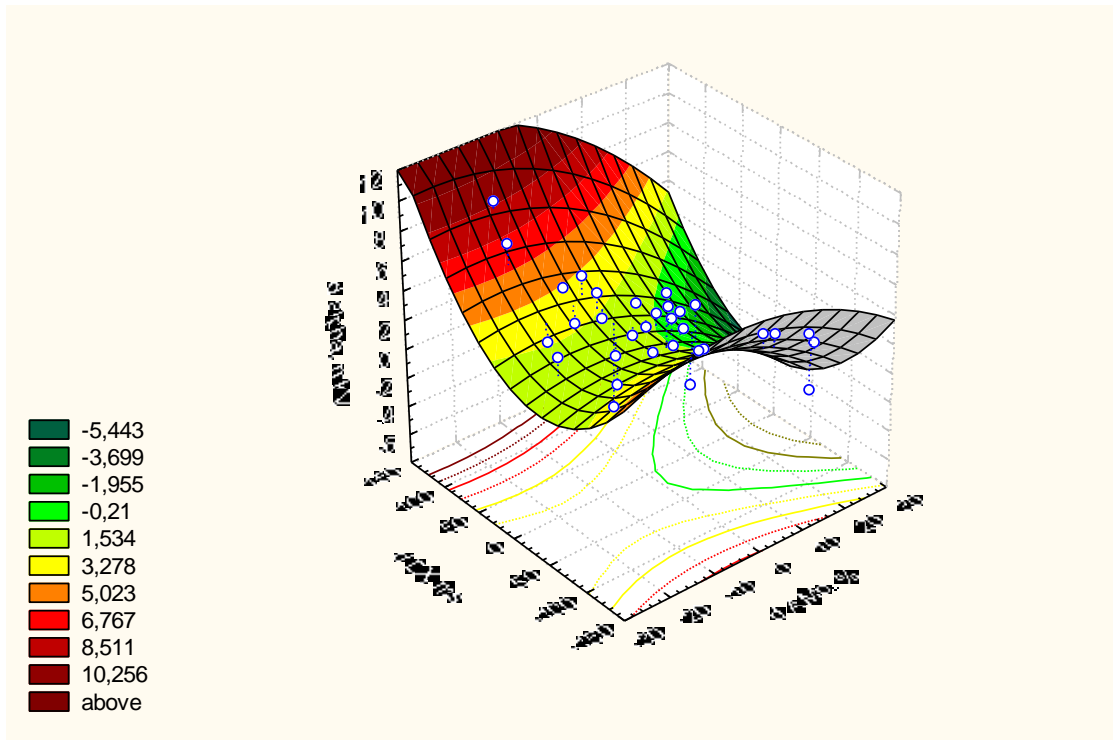


Рис. 8.20. Залежність змін внаслідок дії біоактивної води Нафтуса амплітуди α -ритму ЕЕГ (вісь Z) від змін амплітуди моди (вісь X) і варіаційного розмаху (вісь Y) у чоловіків

З-поміж спектральних параметрів найтіснішою виявилась (рис. 8.21) залежність від змін симпатовагальної регуляції динаміки потужності α -ритму у відведенні F7 (r становить $-0,43$ і $0,31$ відповідно):

$$d F7-\alpha (\%) = -2,99 - 0,396 \cdot d A M o (\%) + 0,002 \cdot d \Delta X (m s)$$

$R=0,43$; $R^2=0,18$; $F_{(2,3)}=3,4$; $p=0,048$.

Тобто, різноскеровані зміни симпатичного і вагального тонусів закономірно визначають зміни відносної потужності F7- α -ритму на 18%.

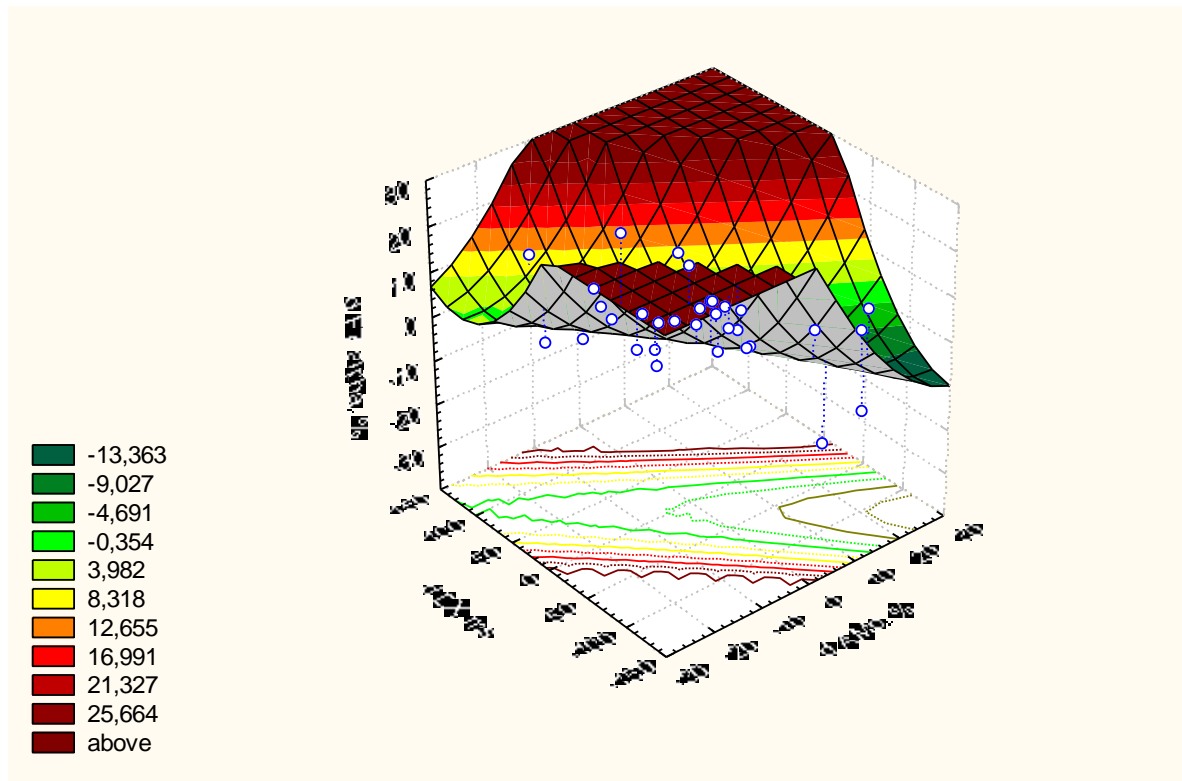


Рис. 8.21. Залежність змін внаслідок дії біоактивної води Нафтуса спектральної потужності α -ритму ЕЕГ у відведенні F7 (вісь Z) від змін амплітуди моди (вісь X) і варіаційного розмаху (вісь Y) у чоловіків

Аналогічні за скерованістю слабші, але статистично значущі кореляційні зв'язки виявлено між змінами симпатичного тону і відносною потужністю α -ритму у відведеннях T5 ($r=-0,38$), O1 ($r=-0,35$) та, певною мірою, T3 ($r=-0,33$). Також інверсно пов'язана зі змінами симпатичного тону динаміка β -ритму у відведенні C4. Натомість потужність θ -ритму у відведенні C4 і δ -ритму у відведенні O1 змінюється односкеровано із симпатичним тону (r становить 0,39 і 0,34 відповідно). Динаміка моди позитивно корелює з динамікою Fp1- α ($r=0,35$), F3- θ ($r=0,35$), Fp2- θ ($r=0,34$), T6- β ($r=0,35$) і негативно – з F7- δ ($r=-0,33$)-ритму, а також з амплітудою δ -ритму ($r=-0,34$). Серед зв'язків вагального тону заслуговує уваги лише кореляція з F7- α -ритмом ($r=0,31$).

У підсумку ж канонічна кореляція між змінами під впливом БАВН вегетативної регуляції і електрогенезу головного мозку виявляється вельми сильною: $R=0,84$; $R^2=0,70$; $\chi^2_{(30)}=47$; $p=0,027$ (рис. 8.22).

В даному випадку радикал вегетотропних ефектів БАВН репрезентований, головним чином, змінами симпатичного тону ($r=0,78$) та значно меншою мірою і протилежним чином – моди ($r=-0,37$) і вагального тону ($r=-0,13$). З іншого боку, радикал нейродинаміки отримує позитивні факторні навантаження від змін спектральної потужності O1- δ - ($r=0,55$) і C4- θ - ($r=0,48$) та негативні – від змін C4- β - ($r=-0,46$), O1- α - ($r=-0,44$), T5- α - ($r=-0,41$), F7- α - ($r=-0,40$) і T6- β - ($r=-0,31$) ритмів, а також амплітуди α -ритму ($r=-0,31$).

Отже, вегетотропні ефекти БАВН детермінують зміни біоелектричної активності головного мозку на 70%.

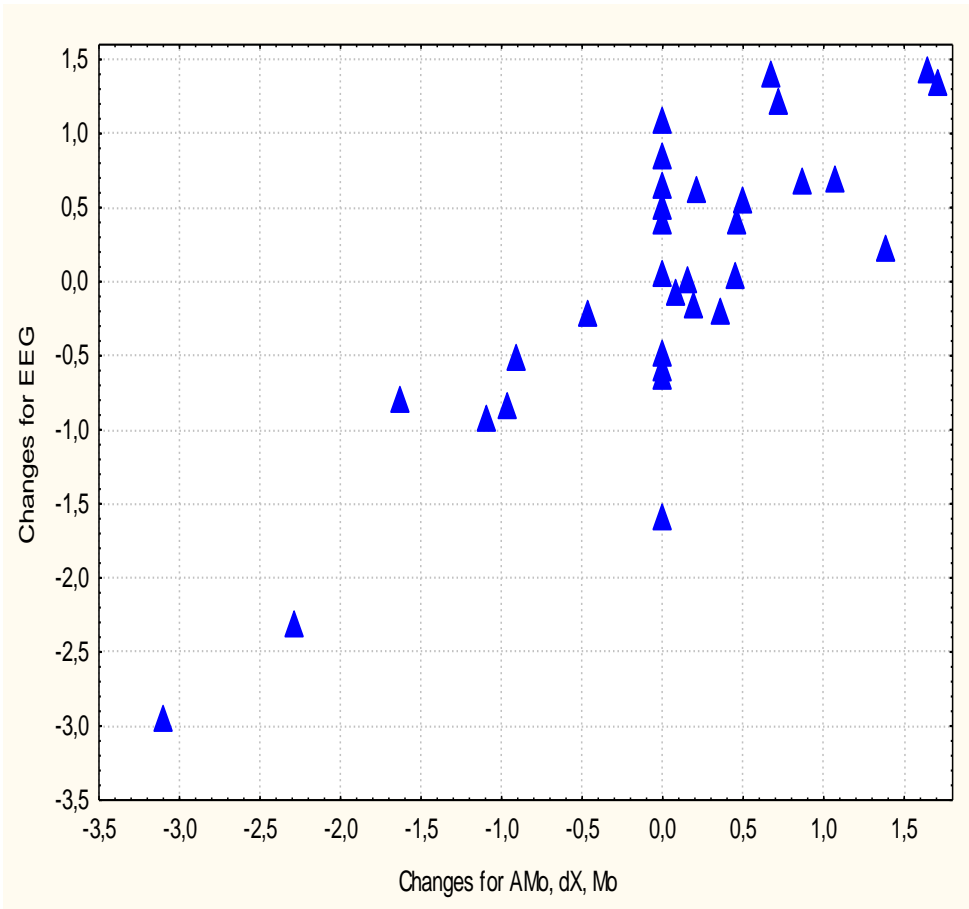


Рис. 8.22. Канонічний кореляційний зв'язок між змінами внаслідок дії біоактивної води Нафтуса параметрів Баєвського (вісь X) і електроенцефалограми (вісь Y) у чоловіків

В руслі обговорення вельми доречно привести результати спостережень за церебральною ритмікою у інших категорій осіб.

В спостереженнях за здоровими студентами встановлено, що напружена розумова робота призводила до значного падіння потужності α -ритму в обох півкулях мозку. Відзначалось також незначне зниження потужності θ -ритму у лівій півкулі. При цьому проявлялось підвищення потужності β_1 -ритму обох півкуль і β_2 -ритму лівої півкулі. Описані зміни свідчать про збільшене напруження у ЦНС. Разом з тим, автори реєстрували збільшення тривалості кардіоінтервалів та зниження стрес-індексу Баєвського [Мадяр С.-А. та ін., 2006].

У осіб з “антарктичним синдромом”, який є варіантом хронічного стресу, Моїсенком Є.В. [2008] виявлено дизрегуляцію гомеостазу інтеграційних систем – нервової (зрушення спектральної збалансованості біоелектричної активності головного мозку у вигляді підвищення потужності δ -ритму на 7,1% при зменшенні потужності α -ритму на 3,8%), симпато-адреналової (зростання екскреції норадrenalіну на 37% при зниженні екскреції ДОФА на 47%) та імунної (зниження фагоцитарної активності нейтрофілів на 30-70%, вмісту в сирватці імуноглобулінів М на 44%), що узгоджується з положенням про тісні взаємозв'язки між нервовою, ендокринною і імунною системами в рамках триєдиного нейроендокринно-імунного комплексу [див. огляд].

В іншому спостереженні за аналогічним контингентом осіб виявлено зниження потужності δ -ритму у відведеннях F3, F4, P4 і T6, θ -ритму у відведеннях F3, F4, T6 і C3, α -ритму у відведеннях C3, C4, F3, F7, T3 і T6 та β_1 -ритму у відведеннях F7 і T6. Автори вважають виявлені зміни результатом характерної взаємодії активуючих систем. Вважається, що у осіб, котрі знаходяться в стані психо-емоційного напруження, домінують регуляторні впливи ретикулярної активуючої системи, а у осіб поза стресом – таламічної системи [Черный С.В. и др., 2009].

В окремому дослідженні ми [Попович І.Л. та ін., 2014] проаналізували кореляційні зв'язки між синхронно реєстрованими параметрами ВРС, з одного боку, і параметрами основних ритмів фонові EEG – з

іншого у чоловіків, хворих на хронічний пієлонефрит в фазі ремісії. Отримано низку рівнянь множинної регресії, щодо залежності абсолютних і відносних спектральних і часових параметрів і індексів ВРС від амплітудно-частотних і спектральних параметрів ЕЕГ. За величиною коефіцієнту канонічної кореляції з ЕЕГ параметри ВРС розташувались в такому порядку: АМо (R=0,72), абсолютна спектральна щільність потужності (СЩП) LF компоненти (R=0,66), pNN₅₀ (R=0,65), мода (R=0,64), SDNN (R=0,63), СЩП (VLF) (R=0,625) і HF (R=0,55) компонент, RMSSD (R=0,545), СЩП ULF компоненти (R=0,455), ΔX (R=0,38). Відносні СЩП слабше корелюють з ЕЕГ (R=0,535÷0,42), як і LFnu (R=0,42), проте відношення LF/HF досить інформативне (R=0,56). **Максимальна ж кореляція з ЕЕГ констатована для стресс-індексу Басвського (R=0,80) !!!**. Найбільший вплив на параметри ВРС, судячи за факторними навантаженнями, чинять: абсолютна СЩП α-ритму в локусах О1 (r*=-0,51), P3 (r*=-0,35) і С4 (r*=-0,29), δ-ритму в локусах Fp1 (r*=-0,41), О1 (r*=-0,40), Т5 (r*=-0,39), F7 (r*=-0,39) і Т6 (r*=-0,35), β-ритму в локусі О1 (r*=-0,34), відносна СЩП θ-ритму в локусах F8 (r*=0,38), Fp1 (r*=0,32) і F4 (r*=0,28), а також індекс θ-ритму (r*=0,47) і частота β-ритму (r*=0,43).

За підсумками канонічного кореляційного аналізу зв'язків між параметрами ЕЕГ і ВРС створюється враження, що симпатотонічний зсув вегетативного гомеостазу детермінується α-ритмом лівих потилично-тім'яних і δ-ритмом потилично-задньо-скроневих та передньо-медіально-лобних супрасегментарних структур, натомість **ваготонічний** зсув детермінується θ-ритмом правих латерально-медіально-лобних і **лівих передніх лобних** кірково-підкіркових структур. Стосовно як локалізації, так і, особливо, латералізації це певною мірою узгоджується з даними літератури.

Oppenheimer S.M. et al. [1996] повідомили, що **лівий острівець** відповідальний переважно за **парасимпатичні** ефекти, тоді як кора правого острівця більш ймовірно продукує симпатичні реакції. Методом функціональної магніто-резонансної візуалізації виявлено, що дорзальна і вентральна передня поясна кора задіяні у автономному контролі [Matthews S.C. et al., 2004; Critchley H.D., 2005]. Активіація вентральної передньої поясної кори корелює значуще з HF ВРС, що є доказом контролю нею парасимпатичної автономної активності [Matthews S.C. et al., 2004]. Функціонально і анатомічно субгенуальна передня поясна кора більш тісно пов'язана з центрами вегетативного контролю, ніж дорзальна передня поясна кора. Її активність стосується більше парасимпатичної, ніж симпатичної автономної системи [Critchley H.D., 2004]. Tolkunov D. et al. [2010] виявили сильну антикореляцію (r=-0,61) між скалярним параметром β СЩП амігдали і ВРС під час неспання, доказуючи, що повільна лімбічна регуляція транслюється нисхідно до повільної вегетативної регуляції у швидкодіючі (парасимпатичні) і повільнодіючі (симпатичні) часові домени (time-domains), а також доказуючи робастість (тісноту) зв'язку між дизрегуляторними лімбічними еферентними впливами і їх автономними (вегетативними) наслідками.

Yi-Yuan Tang et al. [2009] в дослідженні 42 **здорових** молодих чоловіків для з'ясування зв'язку між активністю мозку і парасимпатичним тонусом аналізували кореляцію між змінами θ потужності ЕЕГ у лобних середньолінійних локусах (спорідненої з генераторами в передній поясній корі [Cahn V.R., Polish J., 2006]) і HFnu ВРС. Після 5 днів інтегративного тілесно-духовного тренування було виявлено значущу позитивну кореляцію між HFnu і Fz-θ (r=0,566), FCz-θ (r=0,551) та Cz-θ (r=0,575). Ми раніше [Porovych I.L. et al., 2013] теж виявили у **здорових** чоловіків середнього віку зв'язки між HFnu і F4-θ (r=0,38) та P4-θ (r=0,45), між HF% і Fp1-θ (r=0,32) та P4-θ (r=0,43), та між індикатором парасимпатичного тонусу RMSSD і P4-θ (r=0,46). Однак, зв'язки між HF% і О1-θ були негативні (r=-0,42). В дослідженні чоловіків з **хронічною запальною патологією** нами знову виявлено позитивний зв'язок між HFnu і ПСЩ θ-ритму в локусі F4 (r=0,38), а також його появу в локусах С4, С3, Fp2, Fp1 (r=0,41÷0,33), як і зникнення в локусі P4. Для HF% зв'язок з Fp1-θ виявився дещо сильнішим, з P4-θ – дещо слабшим, з О1 – зник, разом з тим, появився зв'язок з локусами Fp2, F3, F4, Т4, С3, С4. Стосовно RMSSD констатовано зникнення зв'язку з P4-θ в поєднанні з появою його з фронтальними і окципітальними локусами.

Prinsloo G.F. et al. [2013] у дослідженні 18 здорових чоловіків виявили, що менш виражені зміни у ВРС, викликані робочим стресом, супроводжуються вищою відносною СЩП Fz-θ, Pz-θ і Cz-θ, нижчою фронтально-центральною відносною β-потужністю і вищим відношенням θ/β. Це теж чудово узгоджується з нашими даними [Porovych I.L. et al., 2013] про негативну кореляцію LFnu, LF% і LF/HF з F4-θ, P4-θ, F7-θ, F8-θ і позитивну - з F7-β і F8-β – з одного боку, і позитивну кореляцію з HF% Fp1-θ і P4-θ та негативну - з P4-β – з іншого боку. Однак у хворих чоловіків LH/HF корелює з ПСЩ β-ритму в інших локусах: P4 і С3 [Попович І.Л. та ін., 2014].

Subhani A.R. et al. [2012] в дослідженні 10 здорових учасників показали значущий підйом величини відношення Fz-θ/Pz-α під час ментального стресу (відеоігри). LFnu і відношення LF/HF були значуще

збільшені і HFnu знижена під час відеоігор. З іншого боку, зниження у 7 здорових літніх осіб LFnu супроводжувалось падінням доли α -хвиль EEG [Noguchi H. et al., 1999], тоді як у 38 здорових молодих добровольців під час ментальної арифметичної проби було виявлено **позитивну** кореляцію між процентною зміною відносно базального рівня повільної α -потужності і такою відношення LF/HF [Ohtake Y et al., 2007]. Натомість, в нашому дослідженні виявлено **негативну** кореляцію між ПСЦ LFnu і F4- θ ($r=-0,38$) та P4- θ ($r=-0,45$) і позитивну кореляцію між СЦП LFnu і P4- α ($r=0,41$) та O2- α ($r=0,32$), амплітудою α -ритму ($r=0,35$) і індексом α -ритму ($r=0,46$). Це стосується відношення LF/HF і протилежним чином СЦП HF у здорових чоловіків [Porovuch I.L. et al., 2013]. В дослідженні хворих на пієлонефрит нами [Попович І.Л. та ін., 2014] теж виявлено, всупереч Ohtake Y. et al. [12], негативну кореляцію LF/HF з індексом α -ритму і його СЦП в локусах P3, C3, F3, F4.

Наші дані про негативну кореляцію між ПСЦ HF компоненти і α -ритму у здорових чоловіків [Porovuch I.L. et al., 2013] узгоджуються із знахідками Wahbeh H. and Oken B.S.[2013], що у пацієнтів з посттравматичним стресорним розладом пік α -хвиль був вищий, натомість пік HF ВРС був нижчий, ніж у пацієнтів без посттравматичного стресорного розладу.

Jurysta F. et al. [2003] показали, що HF осциляції ВРС змінюються під час нічного сну і що ці флюктуації корелюють з потужностями кожного діапазону EEG. Більше того, HF осциляції ВРС паралельно змінюються з осциляціями потужності δ -діапазону більше, ніж з будь-яким іншим частотним діапазоном EEG сну. У нормальних здорових молодих чоловіків вагальний вплив на зміни автономної серцевої активності зростає за 12 ± 5 хв до появи на EEG δ хвиль. Пізніше Jurysta F. et al [2005] показали, що у осіб середнього віку HFnu була меншою, ніж HFnu їх молодших партнерів, проте вони демонстрували подібне зростання під час NREM сну і подібне зменшення під час REM сну. Молоді чоловіки демонстрували глибший сон і більшу відносну δ -потужність EEG впродовж ночі, ніж чоловіки середнього віку. Здається, що існує **позитивна** кореляція між **вагальною** активністю і відносною δ -потужністю EEG. У згоді з цими авторами ми [Porovuch I.L. et al., 2013] виявили у здорових чоловіків **негативну** кореляцію маркера **симпатичного** тону АМо з СЦП δ -ритму в локусах F7 ($r=-0,41$), T3 ($r=-0,33$), T4 ($r=-0,37$), T5 ($r=-0,36$), T6 ($r=-0,36$) і O1 ($r=-0,39$). Разом з тим, у хворих чоловіків кореляція АМо з ПСЦ δ -ритму виявилась **позитивною** в усіх локусах, з максимумами ($r=0,51\div 0,46$) в потиличних, передніх лобних і задньо-скроневих [Попович І.Л. та ін., 2014].

Tiinanen S. et al. [2011] у дітей з синдромом аспергільозу виявили, що підвищення симпатичної активності під час стрес-тесту, виміряне методом ВРС, супроводжується зменшенням індексу асиметрії фронтальної EEG. Ми теж показали, що відношення LF/HF, LFnu (і VLF) негативно, натомість HF% і RMSSD позитивно корелюють з асиметрією β -ритму у здорових чоловіків [Porovuch I.L. et al., 2013]. Ohtake Y. et al. [2007] виявили, що ментальна арифметична проба викликала збільшення повільної β -потужності у реагуючих на стрес осіб, тоді як у не реагуючих на стрес вона викликала зменшення повільної β -потужності. Це узгоджується з нашими даними, що СЦП β -ритму корелює з відношенням LF/HF негативно [Porovuch I.L. et al., 2013]. Разом з тим, у хворих чоловіків ці зв'язки не виявлені [Попович І.Л. та ін., 2014].

Недавно Balle M. et al. [2013] вивчали асиметрію EEG в спокої і вагально-опосередковану ВРС як фізіологічні кореляти самозвітного контролю уваги на вибірці 53 **здорових** молодих дорослих. Регресивний аналіз показав, що вища **вагально-опосередкована** ВРС і нижча **правостороння парієтальна** активність у β_2 частотному діапазоні (20-30 Hz) є значущими провісниками більшого контролю уваги. Це чудово узгоджується з нашими даними про негативну кореляцію ($r=-0,46$) між СЦП HF компоненти і **P4- β** у **здорових** чоловіків [Porovuch I.L. et al., 2013]. У хворих же чоловіків ці зв'язки не виявлені [Попович І.Л. та ін., 2014].

Складається враження, що хронічне запальне захворювання в цілому послаблює функціональні зв'язки між параметрами EEG і ВРС. Зокрема, воно зменшує коефіцієнт канонічної кореляції EEG з Мо від 0,83 до 0,64, з HF від 0,82 до 0,55, з RMSSD від 0,82 до 0,545, з ULF від 0,82 до 0,455, з VLF від 0,76 до 0,625, з MxDMn від 0,57 до 0,38. Разом з тим, суттєво не змінюється сила зв'язків EEG з pNN₅₀ (0,73 v 0,65), SDDN (0,68 v 0,63), LF (0,69 v 0,66), натомість посилюється зв'язок з симпатичним маркером АМо (від 0,64 до 0,72) і, особливо, інтегральним параметром стрес-індексом Баєвського – від 0,64 до 0,80. Знаменно, що саме стрес вважається неспецифічною патофізіологічною основою практично всіх захворювань. При цьому суттєво зменшується коефіцієнт канонічної кореляції EEG зі спектральними параметрами ВРС – від 0,88 до 0,68, тоді як зв'язок з часовими параметрами ВРС залишається стабільно міцним (0,92 v 0,88). Разом з тим, коефіцієнти канонічної кореляції EEG зі **всіма** параметрами ВРС виявились **ідентичними**: 0,95 і 0,95.

8.5. Пошук нейро-ендокринно-імуних параметрів, зміни яких характерні для різних варіантів термінових вегетотропних ефектів БАВН

З метою виявлення тих нейро-ендокринно-імуних параметрів, за змінами яких під впливом БАВН можна було б розпізнати той чи інший варіант її вегетотропного ефекту, вся сукупність супутніх нейро-ендокринно-імуних ефектів була піддана дискримінантному (розпізнавальному) аналізу (методом forward stepwise [Klecka W.R., 1989]). Програмою включено у модель 10 параметрів (табл. 8.15).

Таблиця 8.15. Підсумки дискримінантного аналізу змін нейро-ендокринно-імуних параметрів, характерних для ваготонічного, симпатотонічного і нейтрального вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса

N _Λ r	Дискримінантна змінна	Ефект	Ваготонічний	Нейтральний	Симпатотонічний	Критерії Wilks'	
		Парам-p	n=11	n=8	n=13		
3. -0,33	Мінералокортикоїдна активність (Na/K плазми), од.	X±m	+2,1±1,0	+1,7±0,9	-1,5±0,8	Λ F p	0,37 5,72 <10 ⁻³
		RCCDF1	-0,38	-0,38	-0,38		
		RCCDF2	0,04	0,04	0,04		
		CoeCF	0,34	0,81	-0,64		
6. -0,11	Потужність T5-α-ритму EEG, %	X±m	+3,7±2,3	+0,5±1,9	-3,0±2,2	Λ F p	0,23 4,39 <10 ⁻³
		RCCDF1	-0,09	-0,09	-0,09		
		RCCDF2	0,01	0,01	0,01		
		CoeCF	0,07	0,19	-0,17		
7. -0,17	Частота δ-ритму EEG, Гц	X±m	0,0±0,1	+0,4±0,3	-0,25±0,1	Λ F p	0,19 4,31 <10 ⁻⁴
		RCCDF1	-3,16	-3,16	-3,16		
		RCCDF2	1,49	1,49	1,49		
		CoeCF	-0,29	7,61	-6,19		
9. -0,30	Лейкоцитарний індекс адаптації Поповича, ln од.	X±m	+0,07±0,09	-0,07±0,08	-0,34±0,10	Λ F p	0,10 4,88 <10 ⁻⁴
		RCCDF1	-2,19	-2,19	-2,19		
		RCCDF2	0,28	0,28	0,28		
		CoeCF	-1,07	1,88	-6,66		
1. 0,26 0,46	<i>Моноцити лейкоцитограми, %</i>	X±m	-1,0±0,3	+0,1±0,2	+0,5±0,2	Λ F p	0,63 8,52 =10 ⁻³
		RCCDF1	0,13	0,13	0,13		
		RCCDF2	1,07	1,07	1,07		
		CoeCF	-2,52	0,91	-0,03		
5. -0,37	Потужність P3-α-ритму EEG, %	X±m	+5,6±1,1	-5,2±3,6	-1,3±2,0	Λ F p	0,27 4,68 <10 ⁻³
		RCCDF1	-0,04	-0,04	-0,04		
		RCCDF2	-0,06	-0,06	-0,06		
		CoeCF	0,14	-0,02	-0,08		
2. -0,33	Потужність P4-α-ритму EEG, %	X±m	+6,4±3,2	-6,1±4,0	-2,7±1,8	Λ F p	0,48 6,29 <10 ⁻³
		RCCDF1	0,04	0,04	0,04		
		RCCDF2	-0,07	-0,07	-0,07		
		CoeCF	0,06	-0,22	0,04		
10. -0,31	Потужність O1-θ-ритму EEG, %	X±m	+5,1±1,7	-3,2±2,6	+1,2±1,6	Λ F p	0,09 4,63 <10 ⁻⁴
		RCCDF1	0,05	0,05	0,05		
		RCCDF2	-0,12	-0,12	-0,12		
		CoeCF	0,23	-0,20	0,16		
4. -0,21	Потужність T6-θ-ритму EEG, %	X±m	+2,3±1,1	-1,6±1,7	+1,1±1,1	Λ F p	0,32 5,04 <10 ⁻³
		RCCDF1	0,39	0,39	0,39		
		RCCDF2	-0,25	-0,25	-0,25		
		CoeCF	0,02	-1,18	0,63		
8. -0,17	Потужність F7-θ-ритму EEG, %	X±m	+3,8±2,1	-0,4±0,8	+1,2±1,9	Λ F p	0,13 4,91 <10 ⁻⁴
		RCCDF1	-0,21	-0,21	-0,21		
		RCCDF2	0,15	0,15	0,15		
		CoeCF	0,02	0,70	-0,28		
		ConDF1	-0,11	-0,11	-0,11		
		ConDF2	0,30	0,30	0,30		
		ConCF	-3,56	-4,15	-3,21		
		Root 1	-0,91	-1,84	+1,90		
		Root 2	-1,63	+1,69	+0,35		

Примітки:

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

Розпізнавальна інформація сконденсована у двох дискримінантних канонічних коренях. При цьому мажорний корінь містить 61% розпізнавальних можливостей, коефіцієнт канонічної кореляції r^* між ним і вегетотропними ефектами становить 0,86, тобто цей корінь пояснює 74% дисперсії інформаційного поля ефектів (Wilks' $\Lambda=0,09$; $\chi^2=59$; $p<10^{-4}$). Мінорний корінь містить решту 39% дискримінантної здатності і поглинає 65% дисперсії ($r^*=0,81$; Wilks' $\Lambda=0,35$; $\chi^2=26$; $p=0,002$).

Обчислення індивідуальних канонічних дискримінантних коренів змін нейро-ендокринно-імунних параметрів шляхом додавання до константи дискримінантної функції (ConDF) суми добутків цих змін на нестандартизовані коефіцієнти для канонічної дискримінантної функції (RCCDF) уможливило візуалізацію осіб, підлеглих різним вегетотропним ефектам БАВН, у двовірному просторі цих коренів (рис. 8.23).

Видно, що вздовж осі першого кореня особи, підлеглі симпатотонічному (s) ефекту БАВН, розміщуються виключно у зоні позитивних значень (центроїд кластера становить +1,90). Натомість локалізація осіб, підлеглих як нейтральному (n), так і ваготонічному (v) ефектам БАВН, виявляється майже виключно у зоні негативних значень першого кореня, при цьому центроїди обох кластерів суттєво не відрізняються (-1,84 і -0,91 відповідно). Така локалізація відображує зменшення за симпатотонічного ефекту негативно корелюючих з коренем параметрів: мінералокортикоїдної активності, відносної потужності α -ритму ЕЕГ у відведенні Т5 і частоти δ -ритму, а також лейкоцитарного індексу адаптації Поповича, тоді як за двох інших варіантів вегетотропного ефекту БАВН перелічені параметри приблизно однаковою мірою зростають, проявляють тенденцію до збільшення або не змінюються.

Вздовж осі другого кореня найнижчу позицію посідають особи, підлеглі ваготонічному ефекту (центроїд: -1,64), проміжну – симпатотонічному (центроїд: +0,35), а найвищу – нейтральному (центроїд: +1,69) ефектам БАВН. Це відображує підвищення за ваготонічного ефекту негативно корелюючих з другим коренем потужностей α -ритму у відведеннях Р3 і Р4 та θ -ритму у відведеннях О1, Т6 і F7, квазінульові зміни цих параметрів за симпатотонічного ефекту та тенденції до зниження – за нейтрального ефекту БАВН.

Окремого розгляду заслуговує динаміка моноцитозу, яка корелює прямо як з першим ($r=0,26$), так і з другим ($r=0,46$) коренями, не вписуючись при цьому у їх паттерни. При цьому паттерну першого кореня відповідає лише підвищення вмісту моноцитів за симпатотонічного ефекту, а паттерну другого кореня – лише зниження моноцитозу за ваготонічного ефекту БАВН.

В цілому всі три кластери осіб, підлеглих різним вегетотропним ефектам БАВН, у інформаційному просторі двох дискримінантних коренів вельми чітко розмежовані (рис. 8.23).

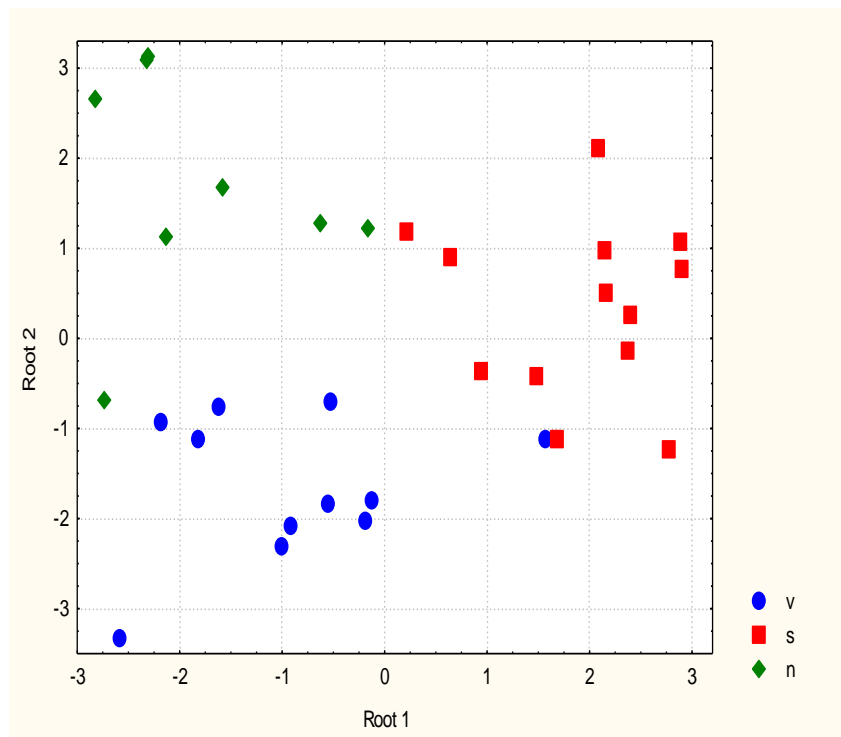


Рис. 8.23. Індивідуальні канонічні дискримінантні корені змін нейро-ендокринно-імуних параметрів осіб, підлеглих ваготонічному (v), симпатотонічному (s) чи нейтральному (n) вегетотропному ефектам біоактивної води Нафтуса

Візуальне враження підтверджується обчисленням квадратів віддалей Mahalanobis (D^2_M) як інтегральної міри відмінностей між кластерами. Зокрема, D^2_M між супутніми змінами розпізнавальних нейро-ендокринно-імуних параметрів за ваготонічного і нейтрального ефектів БАВН становить 13,1 ($F=3,7$; $p=0,006$), за нейтрального і симпатотонічного – 17,4 ($F=5,3$; $p<0,001$), за ваготонічного і симпатотонічного – 13,0 ($F=4,9$; $p=0,001$).

Приналежність до того чи іншого кластера вегетотропних ефектів визначається шляхом обчислення класифікуючих дискримінантних функцій для кожного варіанту ефекту, які максимізують міжкластерні розбіжності і мінімізують – внутрішньокластерні. Для цього сумують добутки коефіцієнтів класифікуючих функцій (CoeCF) на індивідуальні зміни розпізнавальних параметрів і до суми додають константи класифікуючих функцій (ConCF), відносячи особу до кластера з максимальним значенням функції. Виявлено, що правильність класифікації симпатотонічних ефектів БАВН за супутніми змінами розпізнавальних нейро-ендокринно-імуних параметрів становить 100%, ваготонічних – 90,9% (одна помилка на 11 осіб), нейтральних – 87,5% (одна помилка на 8 осіб), а загальна коректність – 93,8%. Отже, кожен варіант вегетотропного ефекту БАВН супроводжується характерними змінами моноцитозу лейкоцитограми, лейкоцитарного індексу адаптації Поповича, мінералокортикоїдної активності і семи параметрів електроенцефалограми, за сукупністю яких розпізнається з точністю $87,5 \div 100\%$.

8.6. Пошук нейроендокринно-імуних параметрів, які зумовлюють різні варіанти термінових вегетотропних ефектів БАВН

Очевидно, що поліваріантність термінових вегетотропних ефектів одного і того ж фактора – БАВН – зумовлена (кондиціонована) розмаїттям індивідуальної (точніше, групової) реактивності спостережуваних осіб. Конкретними маркерами реактивності можуть розглядатися початкові (базальні) параметри. З метою виявлення таких параметрів, за сукупністю яких групи осіб, підлеглих різним вегетотропним ефектам БАВН, суттєво між собою відрізняються, знову застосовано дискримінантний аналіз. З-поміж зареєстрованих 116 початкових параметрів (20 – варіабельності ритму серця, 6 – ендокринних, 9 – лейкоцитограми і фагоцитозу, 8 – акупунктурних точок, 8 частотно-амплітудних і 64 спектральних

параметрів ЕЕГ, а також віку) програмою включено в модель 16 (3 параметри вегетативної регуляції, 2 ендокринні, один імунний і 10 параметрів електроенцефалограми).

Розпізнавальна, а отже – і прогностична інформація, яка міститься у відібраних провісниках, сконденсована у двох дискримінантних коренях. Перший корінь, пов'язаний з 11 провісниками (табл.8.16), містить 61% прогностичних можливостей ($r^*=0,91$; $\eta^2=0,84$; Wilks' $\Lambda=0,04$; $\chi^2=70$; $p<10^{-3}$), а другий, пов'язаний з 5 провісниками (табл. 2.21) – решту 39% ($r^*=0,88$; $\eta^2=0,77$; Wilks' $\Lambda=0,23$; $\chi^2=31$; $p=0,008$).

Таблиця 8.16. Провісники вегетотропних ефектів БАВН, пов'язані з першим коренем

N _Λ r	Дискримінантна змінна-провісник	Ефект Парам-p	Ваготонічний	Симпатото- нічний	Нейтральний	Критерії Wilks'	
			n=11	n=13	n=8		
1. 0,29	Моноцити лейкоцитограми, %	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	8,2±0,4 0,54 -0,40 11,9	6,5±0,4 0,54 -0,40 8,78	6,2±0,4 0,54 -0,40 9,80	Λ F p	0,70 6,21 <0,01
3. 0,24	Показник адекватності процесів регуляції (АМо/Мо), од.	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	91±11 0,018 -0,004 0,331	56±5 0,018 -0,004 0,248	58±11 0,018 -0,004 0,243	Λ F p	0,39 5,39 <10 ⁻³
4. 0,14	Кортизол плазми, нМ/л	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	681±118 0,0023 0,0027 0,001	601±82 0,0023 0,0027 -0,002	382±56 0,0023 0,0027 -0,016	Λ F p	0,33 4,78 <10 ⁻³
15. 0,12	Потужність Fp1-α-ритму ЕЕГ, %	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	40,3±6,1 -0,040 -0,177 3,88	37,2±4,0 -0,040 -0,177 3,59	22,8±1,9 -0,040 -0,177 4,40	Λ F p	0,04 3,78 <10 ⁻³
12. -0,21	Потужність F8-β-ритму ЕЕГ, %	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	27,3±5,4 -0,215 0,066 0,45	45,5±5,9 -0,215 0,066 0,70	52,8±5,2 -0,215 0,066 0,44	Λ F p	0,08 3,81 <10 ⁻³
5. -0,17	Частота β-ритму ЕЕГ, Гц	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	16,8±0,8 -0,248 -0,074 0,273	19,1±0,8 -0,248 -0,074 1,064	21,0±2,0 -0,248 -0,074 1,701	Λ F p	0,29 4,34 <10 ⁻³
11. -0,10	Потужність O2-β-ритму ЕЕГ, %	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	35,0±7,5 -0,005 -0,145 2,30	36,6±6,7 -0,005 -0,145 1,96	55,9±3,3 -0,005 -0,145 2,59	Λ F p	0,09 4,04 <10 ⁻⁴
9. -0,09	pNN ₅₀ кардіоінтервалограми, %	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	5,4±4,6 -0,201 -0,166 -0,56	7,5±3,6 -0,201 -0,166 -0,18	16,1±7,3 -0,201 -0,166 0,79	Λ F p	0,13 4,22 <10 ⁻⁴
10. -0,09	Потужність HF компоненти ВРС, мс ²	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	287±192 0,0034 0,0022 0,019	465±191 0,0034 0,0022 0,011	741±380 0,0034 0,0022 -0,003	Λ F p	0,10 4,33 <10 ⁻⁴
14. -0,06	Потужність F3-θ-ритму ЕЕГ, %	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	10,5±1,3 -0,091 -0,590 8,43	11,8±1,5 -0,091 -0,590 7,32	12,2±1,7 -0,091 -0,590 9,96	Λ F p	0,06 3,57 <10 ⁻³
6. -0,04	Потужність T5-δ-ритму ЕЕГ, %	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	19,2±4,6 -0,138 -0,089 1,20	19,8±4,6 -0,138 -0,089 1,52	25,3±7,1 -0,138 -0,089 2,08	Λ F p	0,24 4,23 <10 ⁻³

	ConDF1	-5,82	-5,82	-5,82
	ConDF2	12,19	12,19	12,19
	ConCF	-272,4	-217,1	-265,3
	Root 1	+2,90	-1,03	-2,32
	Root 2	-0,56	+1,92	-2,35

Візуалізація індивідуальних канонічних дискримінантних коренів параметрів-провісників, реалізована за описаним вище алгоритмом, демонструє (рис. 8.24), що особи, підлеглі ваготонічному ефекту БАВН, посідають вздовж осі першого кореня праву зону (центроїд: +2,90), натомість особи двох інших кластерів – ліву, при цьому центроїд симпатотонічного ефекту менш негативний (-1,03), ніж такий нейтрального ефекту (-2,32). Це відображує факти (табл. 8.16), що позитивно корелюючі з першим радикалом провісники характеру вегетотропного ефекту (моноцитоз, показник адекватності процесів вегетативної регуляції, кортизол і потужність α -ритму у відведенні Fp1) мають максимальні для вибірки значення у осіб, підлеглих ваготонічному ефекту БАВН. Нейтральному ефекту БАВН передують мінімальні значення цих провісників, а симпатотонічному, як правило, проміжні. Натомість провісники, які негативно корелюють з першим коренем (частота β -ритму та його потужність у відведеннях F8 і O2, потужність θ -ритму у відведенні F3 і δ -ритму у відведенні T5, а також потужність високочастотної компоненти ВРС і її параметр rNN_{50}), у випадках ваготонічного ефекту мінімальні, а нейтрального – максимальні, знову ж за проміжних значень у осіб, підлеглих симпатотонічному ефекту БАВН.

Вздовж осі другого кореня (табл. 8.17) найвищу позицію посідають особи, підлеглі симпатотонічному ефекту БАВН. Це відображує факти, що саме симпатотонічному ефекту передують як мінімальні значення провісників, інверсно пов'язаних з цим коренем (рівня трийодтироніну в плазмі та потужності δ -ритму у відведеннях С4 і O1), так і максимальні значення - прямо корелюючих з ним (потужності θ -ритму у відведеннях F7 і P3).

Таблиця 8.17. Провісники вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса, пов'язані з другим коренем

N _Δ r	Дискримінантна змінна-провісник	Ефект Парам-p	Ваготонічний	Симпатото- нічний	Нейтральний	Критерії Wilks'	
			n=11	n=13	n=8		
2. -0,17	Трийодтиронін плазми, нМ/л	X±m	2,34±0,21	1,87±0,08	2,15±0,17	Λ	0,52
		RCCDF1	3,36	3,36	3,36	F	5,48
		RCCDF2	0,60	0,60	0,60	p	<10 ⁻³
		CoeCF	37,3	25,6	18,7		
7. -0,13	Потужність С4- δ -ритму ЕЕГ, %	X±m	25,4±3,7	17,8±3,9	25,8±3,8	Λ	0,18
		RCCDF1	0,053	0,053	0,053	F	4,40
		RCCDF2	-0,047	-0,047	-0,047	p	<10 ⁻⁴
		CoeCF	1,28	0,96	1,10		
16. -0,10	Потужність O1- δ -ритму ЕЕГ, %	X±m	24,4±8,0	12,9±3,3	21,2±5,2	Λ	0,04
		RCCDF1	-0,006	-0,006	-0,006	F	3,63
		RCCDF2	-0,086	-0,086	-0,086	p	<10 ⁻³
		CoeCF	1,66	1,47	1,85		
8. 0,15	Потужність F7- θ -ритму ЕЕГ, %	X±m	8,3±1,0	9,6±1,4	5,8±1,4	Λ	0,15
		RCCDF1	0,193	0,193	0,193	F	4,32
		RCCDF2	0,734	0,734	0,734	p	<10 ⁻⁴
		CoeCF	-6,12	-5,05	-8,44		
13. 0,03	Потужність P3- θ -ритму ЕЕГ, %	X±m	9,0±1,1	9,4±1,5	8,8±1,6	Λ	0,07
		RCCDF1	0,098	0,098	0,098	F	3,59
		RCCDF2	0,500	0,500	0,500	p	<10 ⁻³
		CoeCF	-6,80	-5,94	-8,20		
		ConDF1	-5,82	-5,82	-5,82		
		ConDF2	12,19	12,19	12,19		
		ConCF	-272,4	-217,1	-265,3		
		Root 1	+2,90	-1,03	-2,32		
		Root 2	-0,56	+1,92	-2,35		

Проміжному положенню кластера ваготонічного ефекту і найнижчому – нейтрального відповідають середні значення лише потужностей δ -ритму; натомість середні значення перших трьох провісників практично однакові, що зумовлено нечітким розмежування членів цих двох кластерів вздовж осі другого кореня (рис. 8.24).

В цілому ж всі три кластери на площині двох дискримінантних коренів цілком чітко розмежовані (рис. 8.24), що документується значеннями квадратів віддалей Mahalanobis. Зокрема, D^2_M між коренями провісників ваготонічного і нейтрального ефектів становить 33,6 ($F=4,2$; $p=0,005$), нейтрального і симпатотонічного – 22,0 ($F=2,9$; $p=0,025$), ваготонічного і симпатотонічного – 23,8 ($F=3,9$; $p=0,007$). Цьому відповідає 100%-на (!) точність ретроспективного прогнозу кожного із трьох варіантів вегетотропного ефекту БАВН.

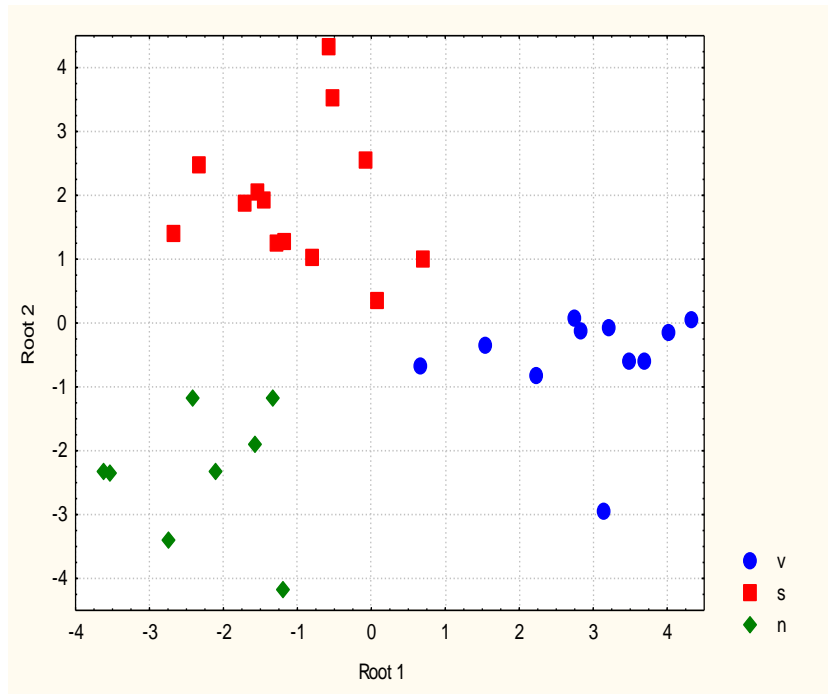


Рис. 8.24. Індивідуальні канонічні дискримінантні корені початкових параметрів-провісників ваготонічного (v), нейтрального (n) та симпатотонічного (s) вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса

Отже, характер вегетотропного ефекту БАВН дуже чітко прекодиційований констеляцією 16 початкових параметрів-провісників, які відображують стан як вегетативної регуляції, так і нейроендокринно-імунного комплексу. З іншого боку, сама БАВН може розглядатися в якості прекодиційуючого фактора, за аналогією з короткочасною гіпоксією, ішемією, гіпо- і гіпертермією тощо, дія яких супроводжується нейроендокринними стресорними змінами [Коляда Т.И. и др., 1995; Мойбенко А.А., 2011].

ВИСНОВКИ

У клініко-фізіологічному спостереженні за 32 практично здоровими чоловіками 26-60 років встановлено, що через 80 хв після вживання стандартної дози БАВН у 40,6% відбувається симпатотонічне зрушення вегетативної регуляції, оціненої за варіабельністю ритму серця; у 34,4% осіб констатовано ваготонічний вегетотропний ефект і у 25,0% - нейтральний. Виявлено канонічні кореляційні зв'язки між вихідним станом вегетативної регуляції - з одного боку, і вмістом в плазмі адаптивних гормонів ($R=0,66$), параметрами лейкоцитограми і фагоцитозу нейтрофілів ($R=0,90$), лейкоцитарним індексом адаптації ($R=0,75$) і параметрами електроенцефалограми ($R=0,64$) - з іншого боку. Між вегетотропними ефектами БАВН і супутніми змінами в плазмі тестостерону і мінералокортикоїдної активності канонічна кореляція значна ($R=0,57$), а між вегетотропними і імунотропними ефектами - сильна ($R=0,75$). Ще більш сильна канонічна кореляція виявлена між змінами під впливом БАВН вегетативної регуляції і електрогенезу головного мозку

($R=0,84$). Методом дискримінантного аналізу виявлено, що кожен варіант вегетотропного ефекту БАВН супроводжується характерними змінами моноцитозу, лейкоцитарного індексу адаптації, мінералокортикоїдної активності і семи параметрів електроенцефалограми, за сукупністю яких може бути розпізнаний з точністю 87,5÷100%. Цим же методом показано, що характер вегетотропного ефекту БАВН дуже чітко кондіціонований констеляцією 16 вихідних параметрів-предикторів, що відображають стан нейро-ендокринно-імунного комплексу, і ретроспективно прогнозується з точністю 100%.

РОЗДІЛ 9

ВЕГЕТОТРОПНІ ЕФЕКТИ КУРСОВОГО ВЖИВАННЯ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ У ДІТЕЙ З ДИСФУНКЦІЄЮ НЕЙРОЕНДОКРИННО-ІМУННОГО КОМПЛЕКСУ, ЇХ ЕНДОКРИННИЙ І ІМУННИЙ СУПРОВІД ТА МОЖЛИВІСТЬ ПРОГНОЗУВАННЯ

Під клініко-фізіологічним спостереженням знаходились 80 дітей 10-15 років (32 дівчини і 48 хлопців), котрі прибували на курорт Трускавець для відновлювального лікування хронічного холециститу і гастродуоденіту в стадії ремісії. При поступленні та після двотижневого курсу пиття біоактивної води Нафтуса (t^0 37-40 0 С по 3 мл/кг за 30 хв до їжі тричі денно) проводили реєстрацію параметрів вегетативної регуляції та ендокринного і імунного статусів.

Стан вегетативної регуляції оцінено за варіабельністю серцевого ритму, як описано вище. З-поміж параметрів ендокринного статусу визначали вміст в плазмі тироїдних гормонів (ТТГ, тироксину і трийодтироніну) і гормонів кори наднирників (кортизолу і альдостерону), застосували вже згадані засоби.

З метою оцінки імунного статусу проводили фенотипування лімфоцитів (маркери CD3, CD4, CD8, CD16, CD19) непрямим варіантом імунофлуоресцентного методу [Пинчук В.Г., Глузман Д.Ф., 1990], з візуалізацією під люмінесцентним мікроскопом імунофлуоресцентної реакції зв'язування моноклональних антитіл (фірми ІКХ "Сорбент", Московська обл., РФ). Разом з тим, визначали вміст в крові популяції ЕАС-розеткоутворюючих (В) лімфоцитів та активної, теofilінерезистентної і теofilінчутливої субпопуляції Е-розеткоутворюючих (Т) лімфоцитів, в сирватці - концентрації імуноглобулінів М, G, А і циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), ставили реакцію бласттрансформації Т-лімфоцитів (РБТЛ) з фітогемаглютиніном (ФГА), користуючись уніфікованими методами [Шубик В.М., 1987; Передерий В.Г. і др., 1995; Хаитов Р.М. і др., 1995; Лаповець Л.Є., Луцик Б.Д., 2002]. Природну кілерну активність оцінювали в тесті лізису еритроцитів курки з додаванням до середовища інкубації 10% ембріональної телячої сирватки; антитілазалежну клітинну цитотоксичність – в тесті лізису тих же клітин-мішеней з додаванням гіперімунної до еритроцитів курки сирватки кролика [Гордиенко С.М., 1983]. В обох тестах співвідношення клітин-ефекторів і клітин-мішеней складала 10:1, час інкубації – 4 год. Про стан фагоцитарної ланки імунітету судили за активністю фагоцитозу (фагоцитарним індексом), його інтенсивністю (мікробним числом) і завершеністю (індексом кіллінгу) стосовно *Staphylococcus aureus*, з обчисленням бактерицидної здатності нейтрофілів [Шубик В.М., 1987; Костюк П.Г. та ін., 2006; Попович І.Л., 2011]. Активність лізоциму плазми і слини оцінювали в тесті бактеріолізу *Micrococcus lysodeikticus* [Вихоть Н.Е., Пастер Е.У., 1989].

Референтні величини отримані при обстеженні 30 здорових дітей обох статей аналогічного віку. Результати оброблено методами варіаційного, кореляційного, канонічного, факторного і дискримінантного аналізів з використанням пакету програм „Statistica-5.5”.

9.1. Варіанти вегетотропних ефектів

Передовсім, охарактеризуємо початковий стан вегетативної регуляції спостережуваного контингенту.

Взявши в якості інтегрального критерію стрес-індекс Баєвського (СІБ), констатуємо (рис. 9.1), що ейтонія (\ln СІБ 3,30÷4,43) мала місце лише у 49% обстежених дітей проти стандартних 65-67% в популяції здорових, натомість доля ваготонії склала 9%, а симпатотонії – 42%, тоді як серед здорових ці стани зустрічаються однаково часто – по 16-18% [Падко В.О., 2001]. Отже, обстежений контингент характеризується симпатотонічним зсувом вегетативного гомеостазу за рахунок зниження частостей ваготонії (меншою мірою) і ейтонії (більшою мірою) та підвищення частоти симпатотонії. Це узгоджується з концепцією, що хронічні захворювання супроводжуються стресом в якості їх неспецифічної основи ("хвороби взагалі") [Гаркави Л.Х. і др., 1990; Радченко О.М., 2004].

Курсове вживання біоактивної води Нафтуса спричинило дальший симпатотонічний зсув вегетативного гомеостазу: доля ейтонії зменшилась до 40%, а симпатотонії – збільшилась до 49% за відсутності суттєвої зміни долі ваготонії (11%). При цьому симпатотонічний ефект констатовано у 72% ваготоніків, у 51% ейтоніків і лише у 38% симпатотоніків. Разом з тим, у 59% симпатотоніків, 31% ейтоніків і навіть у 14% ваготоніків Нафтуса спричинила ваготонічний ефект. Не виявлено суттєвих змін СІБ лише у 7 (18%) ейтоніків та по 1 дитині з початковою ваготонією (14%) і симпатотонією (3%). Отже,

Нафтуса володіє значною вегетотропною активністю, яка має двоїстий (амбівалентний) характер і проявляється за всіх якісних станів вегетативного гомеостазу.

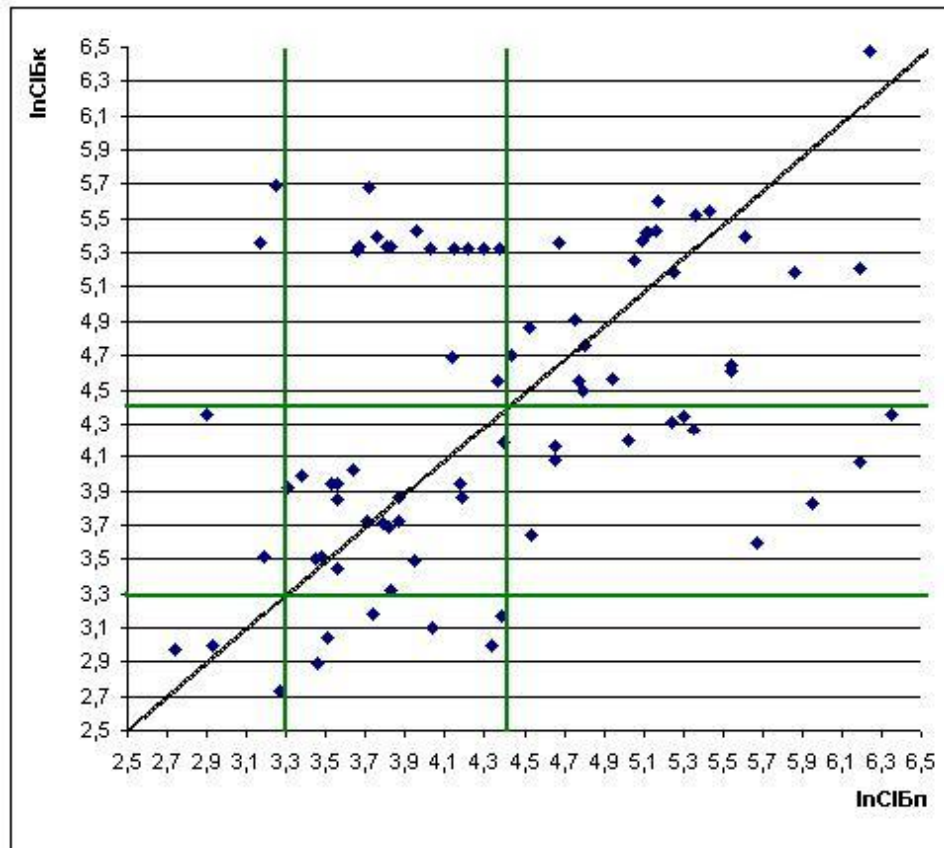


Рис. 9.1. Розподіл натурального логарифму стрес-індексу Баєвського ($\ln \text{СІБ}$) напочатку (вісь X) і наприкінці (вісь Y) бальнеотерапії

В цілому (табл. 9.1), у 48% дітей констатовано симпатотонічний ефект Нафтусі, а у 41% - ваготонічний, і лише у 11% - нейтральний (квазінульовий), тобто не виявлено суттєвих змін СІБ. При цьому серед 9 дітей, не підлеглих вегетотропному ефекту, у 7 (78%) була ейтонія. Натомість серед 33 дітей, підлеглих вагототонічному ефекту Нафтусі, у 61% початковий стан характеризувався симпатотонією, ще у 36% була ейтонія і лише у 1 особи (3%) – ваготонія. Звідси складається враження, що Нафтуса діє за “законом початкового рівня” [Коляда Т.И. и др., 1995] – знижує підвищені СІБ, не впливаючи на нормальні. Про це ж свідчать і середньогрупові величини СІБ: за нейтрального вегетотропного ефекту початковий СІБ складає 84% середньої норми (СН), а кінцевий – 78%; за ваготонічного – відповідно 313% і 129% СН. Проте ця закономірність не проявляється у випадках симпатотонічного ефекту, який виникає лише у 13% ваготоніків і аж у 34% симпатотоніків та 53% ейтоніків, так що початково підвищений середній СІБ (165% СН) продовжує зростати до 327% СН.

Тепер проаналізуємо динаміку параметрів Баєвського (табл. 9.1). Цілком очікувано приріст СІБ на 98% супроводжується зростанням амплітуди моди (АМо) – корелята симпатичного тону – на 31% і реципронним зменшенням варіаційного розмаху (ΔX) – корелята вагального тону – на 36% за відсутності суттєвих змін гуморального каналу регуляції ритму серця (M_o , моди). І навпаки, падіння СІБ на 59% асоційоване зі зниженням симпатичного тону на 26% і підвищенням вагального – на 46% та ваготонічним зсувом моди на 14%. За нейтрального вегетотропного ефекту зміни параметрів Баєвського несуттєві. В цілому констатовано сильну пряму кореляцію між динамікою СІБ і АМо ($r=0,83$) та сильну інверсну – між змінами СІБ і ΔX ($r=-0,78$), а також помірну інверсну стосовно M_o ($r=-0,35$).

Таблиця 9.1.

Порівняльна характеристика параметрів Баєвського варіабельності ритму серця та їх динаміки у дітей з різними вегетотропними ефектами води Нафтуса

Параметр	Пара-метр	Характер вегетотропного ефекту (n)									Норма (30)
		Нейтральний (9)			Симпатотонічний (38)			Ваготонічний (33)			
		П	К	Δ	П	К	Δ	П	К	Δ	
Стрес-індекс Баєвського, од.	X ±m	46 10	43 10	-2 2	91 15*	180 18*	+89 12 [#]	172 25*	71 9	-102 22 [#]	55 10
Амплітуда моди (АМо), %	X ±m	25,9 1,4	27,8 1,4*	+1,9 0,8 [#]	35,2 1,8*	45,9 1,6*	+10,8 1,5 [#]	41,9 2,4*	31,2 1,4*	-10,7 2,2 [#]	22,6 1,6
Варіаційний розмах (ΔX), с	X ±m	0,37 0,03	0,40 0,04	+0,03 0,02	0,33 0,02	0,21 0,02*	-0,12 0,02 [#]	0,24 0,02*	0,34 0,02	+0,11 0,02 [#]	0,32 0,02
Мода (Мо), с	X ±m	0,92 0,05*	0,97 0,05*	+0,05 0,05	0,87 0,02	0,85 0,02	-0,03 0,02	0,76 0,02	0,87 0,03	+0,11 0,03 [#]	0,80 0,03
Вегетативна реактивність, од.	X ±m	6,7 0,8*	8,0 0,8*	+1,3 0,9	6,2 0,5*	3,3 0,4*	-2,9 0,5 [#]	4,2 0,5*	6,6 0,4*	+2,4 0,4 [#]	1,85 0,10

Примітка: * - параметри, істотно відмінні від нормальних; [#] - істотні прямі різниці (Δ) між кінцевими (К) та початковими (П) параметрами.

З точки зору закону початкового рівня знову мають місце відхилення від нього у дітей, підлеглих симпатотонічному ефекту. Так, якщо початково нормальний (115% СН) симпатичний тонус суттєво не змінюється (123% СН), а підвищений до 185% СН знижується до 138% СН, то в останньому випадку початково підвищений тонус (156% СН) продовжує зростати до 203% СН. Ще значніші відхилення від закону початкового рівня спостерігаються стосовно динаміки вагального тонусу: зниження початково нормального (103% СН) до 66% СН за симпатотонічного ефекту та подальше підвищення від 116% до 125% СН – за нейтрального ефекту. Це ж стосується і динаміки моди: посилення початково ваготонічного зсуву від 115% до 121% СН за нейтрального ефекту і стабільність дещо підвищених рівнів – за симпатотонічного ефекту, тоді як ваготонічний ефект асоціюється з підвищенням рівня параметра від 95% до 109% СН.

Отже, у дітей, підлеглих симпатотонічному ефекту Нафтусі, мабуть, мають місце порушення регуляторних процесів, якщо судити за відхиленням їх реакції на природний подразник від закону початкового рівня. Меншою мірою це стосується дітей з нейтральною реакцією на Нафтусю, натомість діти, котрі відреагували ваготонічною реакцією, характеризуються збереженими регуляторними механізмами.

Вегетативна реактивність, оцінена за співвідношенням СІБ в положеннях стоячи і лежачи, виявлена початково підвищеною (гіперсимпатикотонічною) в цілому по контингенту і змінювалась реципрокно до змін початкового СІБ ($r=-0,70$).

Часові параметри ВРС (табл. 9.2) вважаються корелятами парасимпатичної активності (RMSSD і pNN_{50}) і симпто-парасимпатичної модуляції (SDNN). За нашими даними, ці параметри тісніше інверсно пов'язані з класичним симпатичним корелятом (АМо), ніж прямо з класичним вагальним корелятом (ΔX). При цьому найтісніші зв'язки демонструє параметр SDDN (standart deviation of all NN intervals): $r=-0,92$ з АМо, $r=0,78$ з ΔX; проміжні – RMSSD (the square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals): $r=-0,81$ і $r=0,54$ відповідно; найслабші - pNN_{50} (доля в % NN-інтервалів, які відрізняються від сусідніх більш ніж на 50 мс, серед всіх NN-інтервалів): $r=-0,71$ і $r=0,47$ відповідно. Із СІБ відповідні коефіцієнти кореляції становлять: -0,76; -0,67 і -0,51. Перелічені параметри змінювались під впливом Нафтусі протилежним чином до змін СІБ. Зокрема, за симпатотонічного ефекту зниження SDNN становить 35%, RMSSD - 38%, pNN_{50} - 57%, тоді як ваготонічний ефект Нафтусі супроводжує підвищенням перелічених параметрів відповідно на 46%, 54% і 94%. Нейтральний ефект асоціюється з відсутністю суттєвих змін часових параметрів ВРС. В цілому для контингенту зі змінами СІБ найтісніше корелює динаміка RMSSD ($r=-0,85$), дещо слабше - SDDN і pNN_{50} ($r=-0,80$ для обох).

Таблиця 9.2.

Порівняльна характеристика часових параметрів варіабельності ритму серця та їх динаміки у дітей з різними вегетотропними ефектами води Нафтуся

Параметр	Параметр	Характер вегетотропного ефекту (n)									Норма (30)
		Нейтральний (9)			Симпатотонічний (38)			Ваготонічний (33)			
		П	К	Δ	П	К	Δ	П	К	Δ	
SDNN, мс	X	81	83	+2	66	43	-23	48	69	+22	72
	±m	7	7	3	4	3*	3 [#]	4*	4	3 [#]	7
RMSSD, мс	X	62	64	+2	50	30	-19	35	53	+19	56
	±m	5	5	2	3	3*	3 [#]	3*	3	2 [#]	6
pNN ₅₀ , %	X	38	40	+1	28	12	-16	16	31	+15	33
	±m	4	4	2	3	2*	2 [#]	3*	3	2 [#]	5

З-поміж спектральних параметрів ВРС (табл. 9.3) з динамікою СІБ тісно реципрочно корелюють зміни **нормалізованих** потужностей коливань високої (HFn) і низької (LFn) частот: $r=-0,94$ і $0,94$ відповідно. При цьому із трьох елементів СІБ сильні реципрочні зв'язки виявлено для динаміки АМо ($r=-0,84$ і $0,84$), значні – для змін ΔX ($r=0,69$ і $-0,69$) і лише слабкі – для динаміки Мо ($r=0,28$ і $-0,28$). Це узгоджується з положенням, що ці параметри відображують відносну парасимпатичну (HFnu) і симпатичну (LFnu) активність. Ще сильніше корелює з динамікою СІБ динаміка **відносної** потужності низькочастотної складової спектру (LF%) ($r=0,97$), яка характеризує, на думку одних дослідників [Баевский Р.М. и др., 2001], стан симпатичного відділу вегетативної нервової системи, зокрема, системи регуляції судинного тонуусу, а на думку інших [Коркушко О.В. и др., 2009; Михайлов В.М., 2000] – симпато-парасимпатичну модуляцію барорефлекторної природи.

Таблиця 9.3.

Порівняльна характеристика спектральних параметрів варіабельності ритму серця та їх динаміки у дітей з різними вегетотропними ефектами води Нафтуся

Параметр	Параметр	Характер вегетотропного ефекту (n)									Норма (30)
		Нейтральний (9)			Симпатотонічний (38)			Ваготонічний (33)			
		П	К	Δ	П	К	Δ	П	К	Δ	
TP, мс ²	X	5829	6050	+221	4318	2100	-2218	2603	4695	+2092	4944
	±m	696	696	348	396	312*	316 [#]	352*	420	257 [#]	767
HF, мс ²	X	1857	1925	+67	1371	626	-744	809	1494	+685	1599
	±m	214	214	102	127	105*	104 [#]	118*	132	83 [#]	238
LF, мс ²	X	1560	1616	+56	1181	624	-557	750	1275	+525	1337
	±m	175	175	88	100	78*	79 [#]	88*	106	64 [#]	193
VLF, мс ²	X	2412	2510	+98	1767	850	-916	1044	1926	+882	2008
	±m	307	307	158	170	129*	133 [#]	146*	182	11 [#]	336
HF, %	X	31,9	31,9	0,0	31,0	26,5	-4,5	27,4	31,6	+4,2	32,3
	±m	0,1	0,1	0,1	0,4*	0,9*	0,8 [#]	1,2*	0,3	1,1 [#]	0,4
LF, %	X	27,0	27,0	-0,1	29,3	33,5	+4,2	34,5	28,0	-6,5	27,1
	±m	0,3	0,3	0,1	1,0	1,1*	0,6 [#]	1,9*	0,4	1,8 [#]	0,7
VLF, %	X	41,0	41,1	+0,1	39,7	40,0	+0,3	38,1	40,4	+2,4	40,6
	±m	0,4	0,4	0,1	0,7	0,9	0,4	1,3	0,2	1,2	0,8
HFnu, %	X	54,2	54,2	0,0	51,7	44,2	-7,5	44,8	53,0	+8,2	54,4
	±m	0,3	0,3	0,1	0,9*	1,5*	1,3 [#]	2,1*	0,5	1,9 [#]	0,7
LFnu, %	X	45,8	45,8	0,0	48,3	55,8	+7,5	55,2	47,0	-8,2	45,6
	±m	0,3	0,3	0,1	0,9*	1,5*	1,3 [#]	2,1*	0,5	1,9 [#]	0,7

Ми схилиємося саме до останньої думки, адже за нашими даними, динаміка LF% реципрочно корелює з обидвома корелятами вегетативного тонуусу: АМо ($r=0,77$) і ΔX ($r=-0,66$). Динаміка відносної потужності **високочастотної** складової спектру (HF%), яка однозначно характеризується як корелят вагусної

активності, за нашими даними, тісніше інверсно пов'язана з динамікою СІБ ($r=-0,87$) і АМо ($r=-0,82$), ніж прямо – з динамікою ΔX ($r=0,63$).

Інтерпретація дуже низькочастотної складової спектру досі залишається дискутабельною. Вважають, що вона відображає гуморальну регуляцію (ренін-ангіотензин-альдостеронова система, циркулюючі катехоламіни, системи терморегуляції) [Михайлов В.М., 2000], церебральні ерготропні впливи на підлегли рівні, вплив вищих вегетативних центрів на серцево-судинний підкірковий центр, стан нейро-гуморального і метаболічного рівнів регуляції і може використовуватися як надійний маркер ступеня зв'язку автономних (сегментарних) рівнів регуляції кровообігу з надсегментарними, в тому числі з гіпофізарно-гіпоталамічним і кірковим рівнями [Баевский Р.М. и др., 2001], а в одній із публікацій [Коркушко О.В. и др., 2009] цей параметр пов'язують з симпатичною активністю. За нашими даними, динаміка VLF% лише значно, а не сильно, корелює з динамікою СІБ ($r=-0,52$) і зовсім слабко – зі змінами ΔX ($r=0,29$), АМо ($r=-0,23$) і Мо ($r=0,21$). Констатовано, що симпатотонічний ефект Нафтусі супроводжується збільшенням симпатичних корелятивів (LFn на 15,5%, LF% - на 14%) в поєднанні з реципрокним зменшенням парасимпатичних (HFn на 14,5%, HF% - на 14,5%). Натомість ваготонічний ефект асоціюється з протилежними змінами цих параметрів – зростанням HFnu і HF% на 18% і 15% та падінням LFnu і LF% на 15% і 19% відповідно. За нейтрального вегетотропного ефекту перелічені параметри практично не змінюються. Водночас відносна потужність дуже низькочастотної компоненти спектру (VLF%) суттєво не змінюється в жодній групі дітей.

Абсолютні величини потужностей всіх трьох складових спектру, на відміну від відносних і нормалізованих, проявляють **односекеровану** динаміку. Зокрема, за симпатотонічного ефекту потужність високочастотної складової спектру зменшується на 54%, низькочастотної – на 47%, дуже низькочастотної – на 52%, а загальна потужність спектру – на 51%. З іншого боку, ваготонічний ефект асоціюється зі збільшенням абсолютних потужностей спектральних компонент: HF – на 85%, LF – на 70%, VLF – на 84%, при цьому загальна потужність зростає на 80%. Коефіцієнти кореляції між змінами потужностей усіх 4 параметрів та СІБ знаходяться в інтервалі $-0,76 \div -0,80$, стосовно АМо: теж $-0,76 \div -0,80$, тоді як з динамікою ΔX кореляція пряма і сильніша: $0,92 \div 0,93$.

Отже, більш інформативними в плані додаткової характеристики вегетотропних ефектів Нафтусі слід вважати нормалізовані і відносні спектральні показники варіабельності ритму серця.

9.2. Ендокринний супровід вегетотропних ефектів

3-поміж зареєстрованих гормональних показників односекеровано із СІБ змінювались рівні в плазмі тироксину і трийодтироніну, натомість динаміка ТТГ і кортизолу проявляла протилежний характер (табл. 9.4).

Таблиця 9.4.

Порівняльна характеристика параметрів ендокринного статусу та їх динаміки у дітей з різними вегетотропними ефектами води Нафтуса

Показник	Параметр	Характер вегетотропного ефекту (n)									Норма (30)
		Нейтральний (9)			Симпатотонічний (38)			Ваготонічний (33)			
		П	К	Δ	П	К	Δ	П	К	Δ	
Тиротропний гормон, мМО/л	X $\pm m$	5,25 0,55*	5,56 0,58*	+0,31 0,32	3,93 0,36*	1,81 0,31	-2,12 0,29 [#]	2,37 0,35	4,38 0,36*	+2,01 0,36 [#]	1,90 0,15
Тироксин, нМ/л	X $\pm m$	99 10*	92 10*	-7 7	118 5*	148 5	+30 4 [#]	148 6	112 6*	-36 5 [#]	135 5
Трийодтиронін, нМ/л	X $\pm m$	1,61 0,27*	1,51 0,28*	-0,10 0,14	2,39 0,20	3,57 0,17*	+1,18 0,15 [#]	3,34 0,23*	2,10 0,18*	-1,23 0,17 [#]	2,58 0,11
Альдостерон, пМ/л	X $\pm m$	239 8	310 18*	+27 7 [#]	258 5	308 5*	+50 8 [#]	274 8*	326 5*	+52 8 [#]	224 18
Кортизол, нМ/л	X $\pm m$	511 22*	514 22*	+3 9	432 19	322 17*	-110 14 [#]	350 21	463 14*	+113 17 [#]	396 19

Зокрема, симпатотонічний ефект Нафтусі супроводжувався підвищенням рівня тироксину на 25%, трийодтироніну – на 49% та зниженням ТТГ на 54% і кортизолу – на 25%. З іншого боку, ваготонічний зсув вегетативного гомеостазу асоціювався зі зниженням T_4 на 24%, T_3 - на 37% та підвищенням ТТГ на 85% і

кортизолу – на 32%. За нейтрального вегетотропного ефекту згадані гормональні показники суттєво не змінювались.

Разом з тим, рівень альдостерону незначно, але вірогідно зростає в усіх випадках: за симпатотонічного ефекту – на 19%, ваготонічного – теж на 19%, а за нейтрального – на 11%.

Кореляція між динамікою СІВ і тироксину та трийодтироніну пряма сильна ($r=0,89$ і $0,83$ відповідно), а стосовно ТТГ та кортизолу – інверсна сильна ($r=-0,81$ і $-0,90$ відповідно), натомість стосовно альдостерону – цілком відсутня ($r=0,00$).

Звертають на себе увагу суттєві відмінності між початковими рівнями гормонів в групах, підлеглих різним вегетотропним ефектам. Зокрема, середній рівень тироксину мінімальний за нейтрального ефекту (73% СН), проміжний – за симпатотонічного (87% СН) і максимальний – за ваготонічного (110% СН). Подібний паттерн спостерігається і стосовно трийодтироніну: 62%, 93% і 129% СН відповідно. Менш крута градація для альдостерону: 107%, 115% і 122% СН. Протилежна послідовність виявлена для початкових рівнів ТТГ: 276%, 207% і 125% СН та кортизолу: 129%, 109% і 88% СН відповідно.

Складається враження, що ваготонічний ефект Нафтусі проявляється у дітей з помірно підвищеними рівнями трийодтироніну, ТТГ і альдостерону, нормальним рівнем тироксину і помірно зниженим рівнем кортизолу. Натомість симпатотонічному ефекту Нафтусі передують нормальні рівні трийодтироніну, кортизолу і альдостерону, помірно знижений рівень тироксину і дворазово підвищений рівень ТТГ. Нейтральний вегетотропний ефект Нафтусі має місце у дітей з гіпотиреозом та супутньою помірною гіперкортизолемією за нормального рівня альдостерону.

9.2. Імунний супровід вегетотропних ефектів

Стосовно імунного супроводу вегетотропних ефектів Нафтусі передовсім виявлено (табл. 9.5), що вміст загальних лейкоцитів закономірно не змінюється в жодній групі дітей, залишаючись помірно зниженим. Залишається стабільним і відносний рівень нейтрофілів, за винятком малочисельної групи нейтрального ефекту.

Таблиця 9.5.

Порівняльна характеристика параметрів фагоцитарної ланки імунітету та їх динаміки у дітей з різними вегетотропними ефектами води Нафтуса

Показник	Параметр	Характер вегетотропного ефекту (n)									Норма (30)
		Нейтральний (9)			Симпатотонічний (38)			Ваготонічний (33)			
		П	К	Δ	П	К	Δ	П	К	Δ	
Лейкоцити, Г/л	X ±m	4,91 0,47*	5,16 0,22*	+0,25 0,53	5,10 0,18*	5,37 0,19*	+0,27 0,20	5,80 0,19	5,55 0,21	-0,25 0,16	5,94 0,18
Нейтрофіли, %	X ±m	52,1 2,2*	60,7 2,0	+8,6 3,7 [#]	57,5 1,4	57,7 1,1	+0,2 1,5	59,2 1,4	59,9 1,0	+0,7 1,3	57,8 1,6
Фагоцитарний індекс, %	X ±m	50,1 1,8*	65,2 4,1	+15,1 4,4 [#]	54,3 1,1*	64,5 1,4*	+10,2 1,6 [#]	57,7 1,9*	68,5 1,4	+10,9 1,6 [#]	73,5 2,1
Мікробне число, мікробів/фагоцит	X ±m	4,4 0,5*	6,4 0,7	+2,0 0,8 [#]	4,5 0,2*	6,8 0,3	+2,3 0,4 [#]	4,1 0,2*	6,9 0,3	+2,8 0,3 [#]	7,0 0,3
Індекс кілінгу, %	X ±m	45,0 2,2*	59,4 3,7	+14,4 4,2 [#]	50,2 1,6*	57,0 1,3*	+6,8 1,6 [#]	56,1 2,5*	62,3 1,5	+6,2 1,8 [#]	68,6 2,9
Бактерицидна здатність, 10 ⁹ мікробів/л	X ±m	2,4 0,3*	8,1 1,5*	+5,7 1,4 [#]	3,7 0,3*	8,4 0,8*	+4,7 0,8 [#]	4,7 0,4*	10,3 0,9	+5,6 0,7 [#]	12,1 1,2
Лізоцим плазми, мг/л	X ±m	11,0 2,0	11,3 2,1	+0,3 2,7	11,5 0,8	10,3 0,7	-1,3 1,0	10,5 0,9	11,8 0,9	+1,4 1,1	10,9 0,9
Лізоцим слини, мг/л	X ±m	144 10*	152 10*	+8 4 [#]	145 4*	170 5	+25 7 [#]	141 4*	174 5	+33 6 [#]	181 6

Натомість параметри фагоцитарної функції нейтрофілів, початково суттєво знижені, зростають в усіх групах. Зокрема, активність фагоцитозу, оцінена за долею нейтрофілів, котрі поглинають мікроби, зростає за ваготонічного ефекту на 19% (від 79% до 93% СН), за симпатотонічного – теж на 19% (від 74% до 88% СН), за нейтрального – на 30% (від 68% до 89% СН). Інтенсивність фагоцитозу, мірою якої є кількість мікробів, поглинутих одним нейтрофілом, зростає відповідно на 68% (від 59% до 99% СН), 51% (від 64% до

97% СН) і 45% (від 63% до 91% СН). Завершеність фагоцитозу, оцінена за долею фагоцитів, котрі містять убиті мікроби (індексом кілінгу), зростає за ваготонічного ефекту від 82% до 91% СН (на 11%), за симпатотонічного – від 73% до 83% СН (на 14%), за нейтрального – від 66% до 87% СН (на 32%).

Інтегральний параметр – кількість мікробів, знешкоджених нейтрофілами, котрі містяться в 1 л крові (бактерицидна здатність нейтрофілів) – за ваготонічного ефекту зростає на 119% (від 39% до 85% СН), за симпатотонічного – на 127% (від 31% до 69%), за нейтрального – на 237% (від 20% до 67% СН).

Слід відзначити суттєві відмінності між початковими рівнями параметрів фагоцитозу: вони максимально пригнічені у дітей, не підлеглих вегетотропному ефекту Нафтусі, та мінімально – у випадках ваготонічного ефекту, тоді як симпатотонічному ефекту передують проміжні величини параметрів.

Отже, незалежно від характеру вегетотропного ефекту Нафтусі, під її впливом початково знижені параметри фагоцитарної функції нейтрофілів нормалізуються: інтенсивність фагоцитозу – цілковито, інтенсивність – майже цілковито, завершеність, а також бактерицидна здатність – значною мірою.

Активність лізоциму, джерелом якого є нейтрофіли і моноцити, в плазмі залишається стабільно нормальною, а в слині, початково знижена, зростає за ваготонічного ефекту на 23% (від 78% до 96%), за симпатотонічного – на 17% (від 80% до 94% СН), а за нейтрального – лише на 6% (від 80% до 84% СН).

Скринінг кореляційних зв'язків між динамікою параметрів вегетативної регуляції, з одного боку, та динамікою параметрів фагоцитозу – з іншого, виявив наступні значущі кореляції (для даної вибірки із 80 осіб критична величина $|r| > 0,22$). Зміни під впливом води Нафтуса величини Мо прямо пов'язані зі змінами фагоцитарного індекса ($r=0,33$), індекса кілінгу ($r=0,30$), мікробного числа ($r=0,23$), а також бактерицидної здатності нейтрофілів ($r=0,30$). Динаміка останньої корелює на грані значущості також з динамікою VLF ($r=0,22$), LF ($r=0,21$), HF ($r=0,20$), SDNN ($r=0,21$), RMSSD ($r=0,20$), pNN₅₀ ($r=0,20$). Аналогічні зв'язки виявлені стосовно змін мікробного числа: з VLF ($r=0,21$), LF ($r=0,21$), HF ($r=0,20$), SDNN ($r=0,20$), pNN₅₀ ($r=0,20$). Динаміка активності лізоциму плазми значуще інверсно корелює зі змінами VLF% ($r=-0,25$).

Контингент в цілому характеризується помірним зниженням абсолютного вмісту в крові загальних лімфоцитів та нижньопограничним рівнем їх відносного вмісту. Обидва параметри під впливом бальнеотерапії суттєво не змінюються (табл. 9.6). Залишається стабільно нормальним також відносний вміст В-лімфоцитів, ідентифікованих як за реакцією комплементарного розеткоутворення, так і за реакцією з моноклональними антитілами. Натомість абсолютний вміст В-лімфоцитів в цілому по контингенту нижньопограничний, теж не підлягає впливу Нафтусі.

Залишається стабільно нормальним вміст в сирватці ІgМ. Концентрація ІgА залишається стабільно нормальною лише у дітей, непідлеглих вегетотропному ефекту Нафтусі, тоді як початково знижена (68% СН) зростає однаковою мірою як за симпатотонічного (на 22%), так і за ваготонічного (на 18%) ефектів.

Початково нормальні рівні циркулюючих імунних комплексів під впливом Нафтусі знижуються, максимальною мірою (на 35%) за нейтрального ефекту, помірно (на 19%) – за симпатотонічного і несуттєво (на 10%) – за ваготонічного ефекту.

І лише початково нормальні рівні ІgG, залишаючись без змін за нейтрального вегетотропного ефекту Нафтусі, у випадках симпатотонічного ефекту проявляють тенденцію до зниження на 15%, тоді як ваготонічний ефект Нафтусі асоціюється з тенденцією до підвищення рівня імуноглобулінів цього класу на 18%.

Методом скринінгу виявлено кореляцію динаміки СІВ зі змінами відносного вмісту CD19⁺-лімфоцитів ($r=-0,26$) і концентрації ІgМ ($r=-0,22$). Динаміка CD19⁺-лімфоцитів пов'язана інверсно також з динамікою LF% ($r=-0,29$), LFn ($r=-0,22$) і АМо ($r=-0,20$) та прямо – зі змінами VLF% ($r=0,25$) і HFn ($r=0,22$). Зміни концентрації ІgМ протилежним чином корелюють зі змінами VLF% ($r=-0,24$) і LF% ($r=0,24$). Крім того, виявлено зв'язки динамік ІgG і VLF% ($r=-0,23$) та ІgА і Мо ($r=0,21$).

Таблиця 9.6.

Порівняльна характеристика параметрів В-ланки імунітету та їх динаміки у дітей з різними вегетотропними ефектами води Нафтуса

Показник	Пара- метр	Характер вегетотропного ефекту (n)									Норма (30)
		Нейтральний (9)			Симпатотонічний (38)			Ваготонічний (33)			
		П	К	Δ	П	К	Δ	П	К	Δ	
Пан-лімфоцити, %	X ±m	31,2 2,0	31,5 1,5	+0,3 1,9	33,4 1,5	32,8 1,4	-0,6 1,6	31,9 1,4*	32,4 1,0*	+0,5 1,1	35,7 1,0

Пан-лімфоцити, Г/л	X ±m	1,52 0,17*	1,62 0,09*	+0,10 0,16	1,72 0,11*	1,74 0,09*	+0,02 0,10	1,84 0,09*	1,78 0,07*	-0,05 0,06	2,12 0,10
ЕАС-РУЛ, %	X ±m	29,4 2,0	31,5 1,3	-0,6 1,9	32,2 1,7	31,9 1,3	-0,6 1,6	33,2 1,4	32,3 1,1	-0,4 1,0	33,1 1,5
CD19 ⁺ -лімфоцити, %	X ±m	27,1 0,9	28,2 0,5	+1,1 0,8	26,8 0,5	27,4 0,3	+0,5 0,3	27,2 0,5	28,1 0,5	+0,9 0,6	27,6 0,6
CD19 ⁻ -лімфоцити, Г/л	X ±m	0,41 0,04*	0,40 0,02*	-0,01 0,04	0,46 0,03*	0,47 0,02*	+0,01 0,03	0,50 0,03	0,49 0,02*	-0,01 0,02	0,59 0,04
IgG, г/л	X ±m	11,9 2,7	12,3 2,8	+0,4 3,8	12,7 1,1	10,9 0,9	-1,9 1,4	11,4 1,2	13,6 1,1	+2,1 1,4	11,8 1,2
IgA, г/л	X ±m	1,80 0,28	1,95 0,27	+0,15 0,18	1,29 0,10*	1,57 0,16	+0,28 0,13 [#]	1,30 0,14*	1,53 0,13	+0,23 0,14	1,90 0,18
IgM, г/л	X ±m	1,26 0,22	1,16 0,14	-0,10 0,23	1,29 0,11	1,23 0,08	-0,06 0,09	1,13 0,11	1,09 0,09	-0,03 0,11	1,15 0,11
Циркулюючі імунні комплекси, од.	X ±m	64 12	41 6	-23 10 [#]	54 5	45 3	-10 4 [#]	51 4	46 3	-5 4	44 4

Стосовно параметрів Т-ланки імунітету виявлено (табл. 9.7), що ваготонічний ефект Нафтусі супроводжується значущим підвищенням початково нормальної реакції бласттрансформації у відповідь на мітоген фітогемаглютинін на 6%, помірно знижених рівнів „активної” субпопуляції Т-лімфоцитів на 11% (від 90% до 100% СН), Т-гелперів/індукторів (фенотип CD4⁺CD3⁺) на 12% (від 89% до 100% СН), відчутно знижених рівнів теофілінрезистентної субпопуляції на 20% (від 83% до 100% СН) і антитілазалежної цитотоксичності лімфоцитів на 19% (від 84% до 100% СН).

Таблиця 9.7.

Порівняльна характеристика параметрів Т- і кілерної ланок імунітету та їх динаміки у дітей з різними вегетотропними ефектами води Нафтуса

Показник	Пара- метр	Характер вегетотропного ефекту (n)									Норма (30)
		Нейтральний (9)			Симпатотонічний (38)			Ваготонічний (33)			
		П	К	Δ	П	К	Δ	П	К	Δ	
Е _А -РУЛ, %	X ±m	21,6 1,4	21,9 1,4	+0,2 0,4	21,5 0,5*	22,3 0,5	+0,9 0,6	21,9 0,5*	24,2 0,7	+2,3 0,9 [#]	24,2 0,7
РБТЛ на ФГА, %	X ±m	50,4 2,3	48,5 2,5	-1,9 0,9 [#]	49,9 0,9	50,0 0,8	+0,1 1,0	50,0 0,9	52,8 1,1	+2,8 1,4 [#]	52,3 1,0
Е _{ТФР} -РУЛ, %	X ±m	34,5 4,0	36,7 3,3	+2,2 1,8	34,8 1,3*	36,9 1,3*	+2,0 1,5	35,0 1,3*	42,0 1,7	+7,0 2,2 [#]	42,0 1,8
Е _{ТФЧ} -РУЛ, %	X ±m	18,5 2,8	20,6 1,1	+2,1 2,3	18,2 0,9	19,6 0,8	+1,9 1,0	20,3 1,0	18,5 1,0	-1,9 1,1	19,3 1,1
CD4 ⁺ CD3 ⁺ - лімфоцити, %	X ±m	30,2 2,3	30,6 1,8	+0,4 1,0	30,4 0,7*	31,1 0,7*	+0,6 0,8	30,1 0,7*	33,8 0,9	+3,7 1,1 [#]	33,6 0,9
CD8 ⁺ CD3 ⁺ - лімфоцити, %	X ±m	23,1 1,9	25,5 0,7	+2,4 1,6	22,9 0,7	24,6 0,6	+1,7 0,8 [#]	24,6 0,7	24,0 0,7	-0,6 0,8	24,7 0,8
CD16 ⁺ - лімфоцити, %	X ±m	14,8 1,4	16,4 1,4	+1,6 1,2	14,7 1,0	16,5 0,9	+1,8 1,1	16,1 1,0	17,5 1,0	+1,4 1,2	15,6 1,0
Природна кілерна активність, %	X ±m	15,6 2,6*	19,0 1,2*	+3,4 2,4	16,1 1,0*	19,3 0,8*	+3,2 0,9 [#]	19,9 0,9*	21,2 1,2	+1,3 1,3	24,2 1,5
Антитілазалежна цитотоксичність, %	X ±m	23,1 2,3	18,9 1,4*	-4,1 2,2	20,8 1,0*	21,5 1,2*	+0,7 1,5	21,8 1,3*	25,9 1,6	+4,1 1,5 [#]	25,8 1,5

Водночас аналогічні початкові рівні перелічених параметрів у випадках як симпатотонічного, так і нейтрального ефектів суттєво не змінюються.

Рівні Т-кілерів (фенотип CD8⁺CD3⁺) і натуральних кілерів (фенотип CD16⁺), початково нормальні в усіх групах, залишаються без суттєвих змін і після бальнеотерапії. Натомість активність натуральних кілерів, початково пригнічена, за ваготонічного ефекту Нафтусі суттєво не змінюється, зате зростає як за симпатотонічного (на 20%), так і за нейтрального (на 22%). І лише стосовно динаміки рівня теофілінчутливої субпопуляції Т-лімфоцитів виявлено протилежні зміни за альтернативних змін СІВ:

тенденція до зниження на 9% за ваготонічного ефекту та до підвищення на 10% - за симпатотонічного. Правда, аналогічна тенденція (+11%) має місце і за нейтрального вегетотропного ефекту Нафтусі.

Скринінг кореляційних зв'язків виявив, що динаміка субпопуляції Т-гелперів/індукторів пов'язана інверсно з динамікою симпатичних корелятив: LF% ($r=-0,24$), АМо ($r=-0,22$) і LFn ($r=-0,20$) та СІБ ($r=-0,20$). Сказане стосується і теофілінрезистентної субпопуляції, динаміка якої корелює зі змінами LF% ($r=-0,21$) і АМо ($r=-0,22$). Динаміка теофілінчутливої субпопуляції пов'язана інверсно з динамікою вагальних корелятив: SDNN, RMSSD і pNN₅₀ (для всіх $r=-0,22$) та абсолютних потужностей всіх складових спектру: VLF, LF і HF (для всіх $r=-0,22$). Аналогічна ситуація із зв'язками субпопуляції Т-кілерів, динаміка якої корелює також із змінами Мо ($r=-0,22$). Зміни параметрів функціональної активності Т-лімфоцитів – вмісту „активної” субпопуляції та РБТЛ на ФГА – корелюють інверсно зі змінами Мо ($r=-0,21$ і $-0,23$) та АМо ($r=-0,21$ і $-0,22$).

З метою інтегральної оцінки зв'язку між вегетотропними і імунотропними ефектами води Нафтуса проведено процедуру канонічного кореляційного аналізу. Програмою виявлено 7 пар канонічних радикалів, проте уваги заслуговують лише перші дві.

Факторна структура першого радикалу вегетотропних ефектів (рис. 9.2) репрезентована динамікою Мо ($r=0,66$), VLF% ($r=-0,44$), АМо ($r=0,44$), LF% ($r=0,39$), СІБ ($r=0,32$) і HFnu ($r=-0,24$).

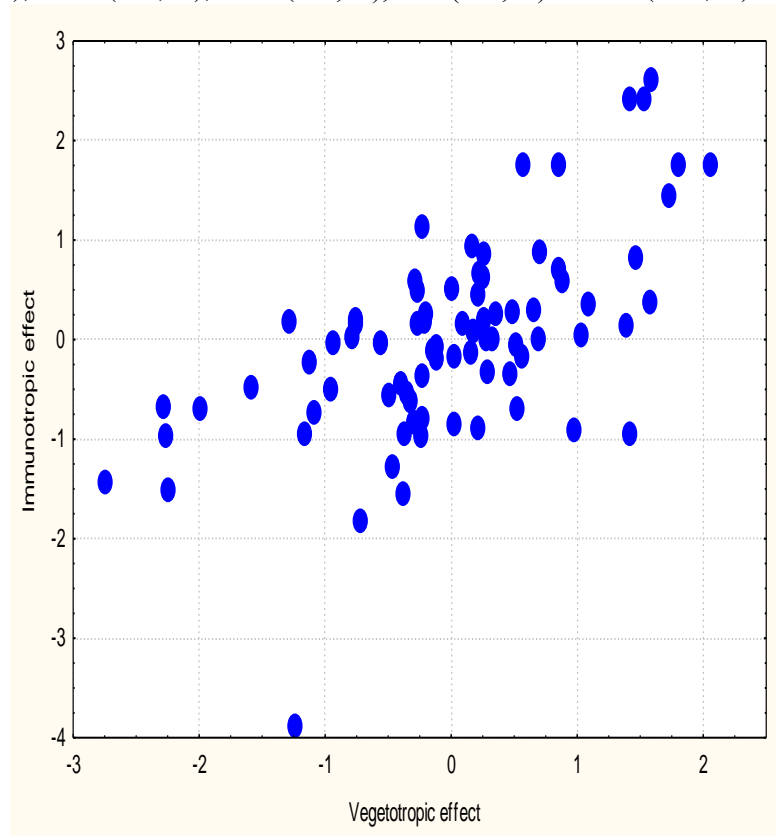


Рис. 9.2. Канонічний кореляційний зв'язок між вегетотропними (вісь X) і імунотропними (вісь Y) ефектами біоактивної води Нафтуса (перша пара радикалів)

Відповідний радикал імунотропних ефектів отримує суттєві інверсні факторні навантаження від динаміки РБТЛ ($r=-0,57$), CD19⁺-лімфоцитів ($r=-0,56$), „активних” Т-лімфоцитів ($r=-0,54$), теофілінчутливих Т-лімфоцитів ($r=-0,49$), Т-гелперів/індукторів ($r=-0,43$) та прями навантаження – від змін IgA ($r=0,53$), активності лізоциму плазми ($r=0,39$), фагоцитарного індекса ($r=0,32$), IgM ($r=0,29$), індексу клінігу нейтрофілів ($r=0,28$) та їх бактерицидної здатності ($r=0,24$). Коефіцієнт канонічної кореляції R між радикалами вегетотропних і імунотропних ефектів складає 0,62.

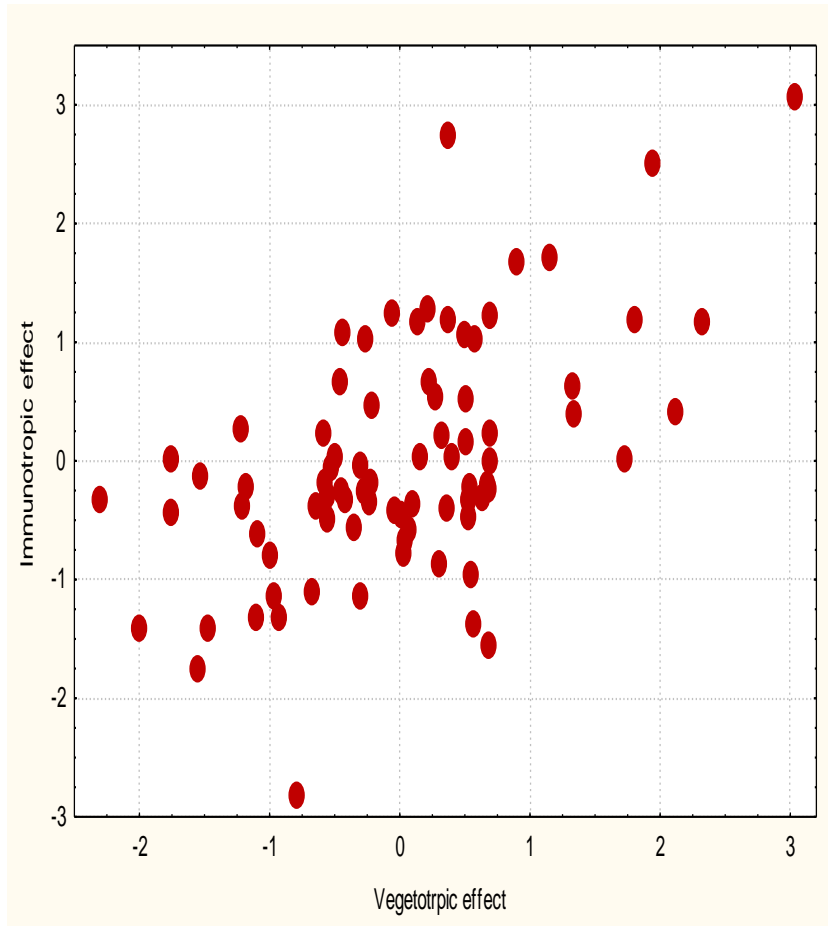


Рис. 9.3. Канонічний кореляційний зв'язок між вегетотропними (вісь X) і імуотропними (вісь Y) ефектами біоактивної води Нафтуса (друга пара радикалів)

Другий радикал вегетотропних ефектів формується від змін HFnu ($r=0,84$), СІБ ($r=-0,80$), LF% ($r=-0,69$), SDNN ($r=0,67$), АМо ($r=-0,59$) і Мо ($r=0,28$). З іншого боку, радикал імуотропних ефектів представлений прямими змінами CD19⁺-лімфоцитів ($r=0,35$), IgG ($r=0,30$) і активності лізоциму плазми ($r=0,27$) та інверсними змінами IgM ($r=-0,35$), теофілінчутливих Т-лімфоцитів ($r=-0,34$) і Т-кілерів ($r=-0,34$). Канонічна кореляція між радикалами (рис. 9.3) дещо слабша, але все ж значна ($R=0,56$).

Отже, вегетотропні ефекти Нафтусі закономірно детермінують її імуотропні ефекти. Реалізація такої детермінації здійснюється, очевидно, через адрено- і холінорецептори лімфоцитів різних популяцій, нейтрофілів та моноцитів/макрофагів.

9.4. Інтегральний вплив біоактивної води Нафтуса на нейроендокринно-імуний комплекс

Позаяк вегетативна нервова, ендокринна та імуна системи тісно взаємозв'язані, утворюючи нейроендокринно-імуний комплекс, є смисл оцінити інтегральні ефекти води Нафтуса на останній. Спочатку було проведено факторний аналіз (методом головних компонент) матриці ефектів на окремі параметри, що уможливило сконденсувати інформацію про ефекти у 8 кластерів-головних компонент.

Виявлено (табл. 9.8), що перша ГК пояснює 35,4% дисперсії інформаційного поля, тобто відтворює понад третину інформації про ефекти Нафтусі. Це стосується прямим чином (позитивні факторні навантаження) динамік вагальних корелятив, ТТГ і кортизолу та оберненим чином (негативні факторні навантаження) – СІБ, симпатичних корелятив і тироїдних гормонів. Закономірність об'єднання в одній ГК динамік вегетативних і гормональних параметрів, за означенням, зумовлена їх тісними взаємозв'язками, про що йшлося при їх характеристиці. Отже, першу ГК можна інтерпретувати як вегето-гормональні ефекти біоактивної води Нафтуса.

Таблиця 9.8.

Кластери факторних навантажень (Equamax normalized), що детермінують косокутні фактори для ієрархічного аналізу впливу води Нафтуся на параметри нейроендокринно-імунного комплексу

Вплив на	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
RMSSD	0,99							
Трийодтиронін	-0,99							
Тиротропний гормон	0,99							
pNN ₅₀	0,99							
SDNN	0,98							
HF	0,98							
TP	0,98							
LF	0,98							
Тироксин	-0,97							
VLF	0,97							
Кортизол	0,96							
Вагальний тонус	0,93							
Стрес-індекс Бавського	-0,87							
Симпатичний тонус	-0,84							
Вегетативна реактивність	0,82							
HFnu	0,82							
LFnu	-0,82							
HF%	0,77							
LF%	-0,76							
Mo	0,51	-0,25		0,30				
Активні Т-лімфоцити		0,99						
Теофілінрезистентні Т-лімфоцити		0,98						
Реакція бласттрансформації Т-лімфоцитів		0,97						
CD4 ⁺ CD3 ⁺ -лімфоцити		0,93			0,31			
Природна кілерна активність		0,62			-0,41		0,60	
ЕАС-лімфоцити			-0,97					
Пан-лімфоцити (абс.)			-0,94				0,25	
CD19 ⁺ -лімфоцити (абс.)			-0,92			-0,25		
Пан-лімфоцити			-0,83				-0,38	
CD16 ⁺ -лімфоцити		0,52	0,59		-0,36		0,39	
Альдостерон				0,98				
Активність фагоцитозу нейтрофілів				0,96				
Завершеність фагоцитозу нейтрофілів				0,85				
Бактерицидна здатність нейтрофілів				0,78		0,22	0,31	
Інтенсивність фагоцитозу нейтрофілів				0,63	0,28	0,29		
Лізоцим слини			0,37	0,39	0,38			
CD8 ⁺ CD3 ⁺ -лімфоцити					-0,85			
Теофілінчутливі Т-лімфоцити					-0,85			
Циркуючі імунні комплекси					0,66			
Імуноглобуліни М						0,84		0,22
CD19 ⁺ -лімфоцити		0,23			-0,24	-0,82		-0,23
Імуноглобуліни А						0,77		
Загальний вміст лейкоцитів			-0,27				0,88	
Антитілазалежна цитотоксичність		0,32					0,55	
Відносний вміст нейтрофілів							0,49	-0,25
Імуноглобуліни G								0,95
Лізоцим плазми								0,93
VLF, %	0,28				0,25	-0,31		-0,38
Доля відтворюваної дисперсії (%)	35,4	12,3	8,8	8,2	7,0	5,5	3,7	3,4
Кумулятивна доля пояснюваної дисперсії (%)	35,4	47,7	56,5	64,7	71,7	77,2	80,8	84,2

Друга ГК поглинає 12,3% мінливості і інтерпретується як зміни параметрів функціональної активності Т-лімфоцитів. Третя ГК (8,8% дисперсії) містить інформацію про вплив Нафтусі на вміст загальних лімфоцитів та їх В-популяції. Четверта ГК (8,2% дисперсії) характеризує вплив на рівень альдостерону і параметри фагоцитозу. Таке поєднання зумовлене сильними зв'язками між змінами альдостеронемії та активності ($r=0,90$), завершеності ($r=0,87$), інтенсивності ($r=0,62$) фагоцитозу нейтрофілів і їх бактерицидної здатності ($r=0,73$), що узгоджується з концепцією про важливу роль мінералокортикоїдів як фактора неспецифічної резистентності організму [Гаркави Л.Х. и др., 1990]. П'ята ГК (7,0% дисперсії) містить

інформацію про зміни внаслідок бальнеотерапії рівнів субпопуляцій Т-лімфоцитів з кілерними і супресорними властивостями та циркулюючих імунних комплексів антигенів з антитілами, натомість зміни концентрацій антитіл в складі імуноглобулінів М і А та вмісту продукуючих їх В-лімфоцитів характеризуються шостою ГК, котра пояснює 5,5% мінливості. Ще два фактори антибактеріального захисту – IgG і лізоцим плазми – об'єднані у восьмій ГК (3,4% дисперсії). Аналогічна за інформаційною ємністю сьома ГК (3,7% дисперсії) характеризує, головним чином, динаміку загального вмісту лейкоцитів. Отже, інформація про імунотропні ефекти Нафтусі сконденсована у семи ГК, які сумарно пояснюють 48,8% дисперсії.

В руслі вегето-імунних зв'язків слід звернути особливу увагу на факт, що M_0 і $VLF\%$ дають значущі факторні навантаження одночасно на кілька ГК. Це чудово узгоджується з припущенням, що ці параметри ВРС відображують гуморальні регуляторні впливи, в даному випадку на імуніцити.

Наступне обчислення середньогрупових факторних величин (factor scores) уможливило візуалізацію на одній площині трьох варіантів ефектів біоактивної води Нафтуса на нейроендокринно-імунний комплекс. По осі абсцис відображені вегето-гормональні ефекти, інформація про які міститься у першій ГК, по осі ординат - імунотропні ефекти, сконденсовані у решти семи ГК (рис. 9.4).

Видно, що симпатотонічний ефект Нафтусі характеризується від'ємною величиною першого фактора ($-0,79 \pm 0,11$) і квазінульовою величиною середньої суми решти факторів ($-0,09 \pm 0,05$).

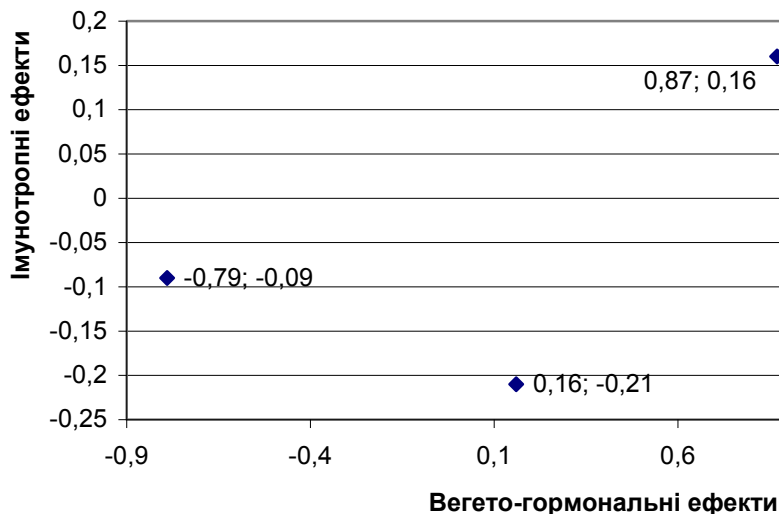


Рис. 9.4. Варіанти інтегральних ефектів біоактивної води Нафтуса на нейроендокринно-імунний комплекс

Натомість протилежний за характером ваготонічний ефект характеризується діаметрально протилежною величиною вегето-гормонального фактора ($0,87 \pm 0,10$) і позитивною величиною інтегрального імунного фактора ($0,16 \pm 0,05$). Відсутність суттєвих змін вегетативних і гормональних параметрів у випадках нейтрального ефекту квантифікується квазінульовою величиною вегето-гормонального фактора ($0,16 \pm 0,11$) в поєднанні з негативною величиною імунного фактора ($-0,21 \pm 0,06$).

9.5. Прогнозування вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса

З метою з'ясування можливості передбачення того чи іншого вегетотропного ефекту біоактивної води Нафтуса констеляцію зареєстрованих при поступленні нейроендокринно-імунних параметрів дітей, а також їх вік піддано дискримінантному аналізу (метод forward stepwise). Програмою відібрано 16 початкових параметрів (два вегетативні, два гормональні, 11 імунних та вік), за сукупністю яких три групи суттєво відрізняються одна від одної. Квадрат віддалі Mahalanobis як міра відмінності складає між групами нейтрального (N) і симпатотонічного (S) ефектів 9,0 ($F=3,0$; $p=10^{-3}$), N і ваготонічного (V) – 15,4 ($F=5,0$;

$p < 10^{-5}$), S і V – 3,7 ($F=3,2$; $p < 10^{-3}$). Потужність дискримінації за критерієм Wilks' Λ : 0,278 (approx. $F_{(32)}=3,5$; $p < 10^{-4}$).

Розпізнавально-прогностична інформація, що міститься у відібраних 16 предикторах (провісниках), може бути сконденсована у двох канонічних дискримінантних функціях (радикалах). При цьому перший радикал містить 75% прогностичних можливостей, а другий – решту 25%. Коефіцієнт канонічної кореляції (r^*) між групами і першим радикалом складає 0,77 (Wilks' $\Lambda=0,28$; $\chi^2=89$; $p < 10^{-6}$), другим радикалом – 0,57 (Wilks' $\Lambda=0,68$; $\chi^2=27$; $p=0,03$). Тобто, доля дисперсії, яка пояснюється розподілом на групи, складає 0,59 і 0,32 відповідно.

Перший радикал (табл. 9.9) значуще прямо корелює з тироксинемією, рівнем нейтрофілів, їх бактерицидною здатністю, активністю натуральних кілерів та інверсно – з ТТГ, вагальним тонусом і вегетативною реактивністю, а другий радикал – знову з вагальним тонусом ($r=-0,26$), вегетативною реактивністю ($r=-0,25$), активністю натуральних кілерів ($r=0,25$), а також з рівнем IgA ($r=0,23$). Решта предикторів пов'язані з тим чи іншим радикалом незначуще, проте одні з них тяжіють до першого радикалу (табл. 9.9), а інші – до другого (табл. 9.10).

Таблиця 9.9.

Предиктори вегетотропних ефектів води Нафтуся, пов'язані з першим радикалом (прямо; інверсно)

N _Λ r	Дискримінантна змінна та її норма	Ефект Параметр p	Нейтральний	Симпто- тонічний	Ваготонічний	Критерії Wilks'	
			n=9	n=38	n=33		
1. 0,42	Тироксин, нМ/л 135±5	X±m	99±10	118±5	148±6	Λ	0,783
		RCCDF1	0,029	0,029	0,029	F	10,7
		RCCDF2	0,063	0,063	0,063	p	<10 ⁻⁴
		CoeCF	4,355	4,308	4,424		
2. 0,30	Нейтрофіли, % 57,8±1,6	X±m	52,1±2,2	57,5±1,4	59,2±1,4	Λ	0,665
		RCCDF1	0,090	0,090	0,090	F	8,6
		RCCDF2	-0,038	-0,038	-0,038	p	<10 ⁻⁵
		CoeCF	2,241	2,519	2,607		
14. 0,30	Бактерицидність, 10 ⁹ мікробів/л 12,1±1,2	X±m	2,41±0,32	3,72±0,31	4,72±0,42	Λ	0,298
		RCCDF1	0,195	0,195	0,195	F	3,8
		RCCDF2	0,089	0,089	0,089	P	<10 ⁻⁶
		CoeCF	-6,01	-5,72	-5,33		
9. 0,23	Активність натура- льних кілерів, % 24,2±1,5	X±m	15,6±2,6	16,1±1,0	19,9±0,9	Λ	0,386
		RCCDF1	-0,233	-0,233	-0,233	F	4,7
		RCCDF2	0,363	0,363	0,363	p	<10 ⁻⁶
		CoeCF	-5,91	-7,10	-7,03		
3. 0,19	CD19 ⁺ -лімфоцити, Г/л 0,59±0,04	X±m	0,41±0,04	0,46±0,03	0,50±0,03	Λ	0,549
		RCCDF1	36,16	36,16	36,16	F	8,7
		RCCDF2	1,26	1,26	1,26	p	<10 ⁻⁶
		CoeCF	-237,0	-155,6	-100,7		
4. 0,14	ЕАС-ПУЛ, % 33,1±1,5	X±m	29,4±2,0	32,2±1,7	33,3±1,4	Λ	0,508
		RCCDF1	-0,481	-0,481	-0,481	F	7,5
		RCCDF2	-0,288	-0,288	-0,288	p	<10 ⁻⁶
		CoeCF	10,47	9,88	8,84		
11. 0,08	Вік, років 10÷15	X±m	12,4±0,2	13,2±0,4	13,4±0,4	Λ	0,356
		RCCDF1	0,214	0,214	0,214	F	4,1
		RCCDF2	-0,114	-0,114	-0,114	P	<10 ⁻⁶
		CoeCF	0,69	1,39	1,57		
8. 0,05	CD16 ⁺ -лімфоцити, % 15,6±1,0	X±m	14,8±1,4	14,7±1,0	16,1±1,0	Λ	0,401
		RCCDF1	0,110	0,110	0,110	F	5,1
		RCCDF2	-0,401	-0,401	-0,401	p	<10 ⁻⁶
		CoeCF	8,17	9,15	8,85		

6. -0,39	ТТГ, мМО/л 1,90±0,15	X±m	5,25±0,55	3,93±0,36	2,37±0,35	Λ	0,444
		RCCDF1	0,056	0,056	0,056	F	6,0
		RCCDF2	1,579	1,579	1,579	P	<10 ⁻⁶
		CoeCF	67,85	65,12	67,04		
7. -0,33	Вагальний тонус (dX), с 0,32±0,02	X±m	0,37±0,03	0,33±0,02	0,24±0,02	Λ	0,418
		RCCDF1	0,85	0,85	0,85	F	5,5
		RCCDF2	-3,89	-3,89	-3,89	P	<10 ⁻⁶
		CoeCF	110,9	119,9	116,6		
15. -0,25	Вегетативна реактивність 0,7÷3,0	X±m	6,7±0,8	6,2±0,5	4,2±0,5	Λ	0,289
		RCCDF1	-0,018	-0,018	-0,018	F	3,6
		RCCDF2	-0,281	-0,281	-0,281	P	<10 ⁻⁶
		CoeCF	-4,67	-4,20	-4,56		
13. -0,14	Мікробне число, мікробів/фагоцит 7,0±0,3	X±m	4,4±0,5	4,5±0,2	4,0±0,1	Λ	0,313
		RCCDF1	-0,527	-0,527	-0,527	F	3,9
		RCCDF2	-0,321	-0,321	-0,321	P	<10 ⁻⁶
		CoeCF	8,35	7,72	6,56		
10. -0,13	IgM, г/л 1,15±0,11	X±m	1,26±0,22	1,29±0,11	1,13±0,11	Λ	0,370
		RCCDF1	1,783	1,783	1,783	F	4,4
		RCCDF2	-1,266	-1,266	-1,266	P	<10 ⁻⁶
		CoeCF	-5,78	0,64	1,80		
		ConDF1	-8,384	-8,384	-8,384		
		ConDF2	-0,114	-0,114	-0,114		
		ConCF	-630,2	-664,1	-657,2		
		Root 1	-2,66	-0,35	+1,13		
		Root 2	+1,13	-0,68	+0,48		

Примітки:

1. N_Λ - порядковий номер дискримінантної змінної в загальній ієрархії.
2. r – коефіцієнт кореляції змінної з канонічним радикалом.
3. X±m - середні значення змінних та їх стандартні похибки.
4. RCCDF - нестандартизовані коефіцієнти для канонічних дискримінантних функцій (канонічних змінних).
5. CoeCF - коефіцієнти класифікуючих функцій.
6. ConDF - константи дискримінантних функцій.
7. ConCF - константи класифікуючих функцій.
8. Root - середні величини канонічних коренів.

Таблиця 9.10.

Предиктори вегетотропних ефектів води Нафтуса, пов'язані з другим радикалом

N _Λ r	Дискримінантна змінна та її норма	Ефект	Нейтральний	Симпато- тонічний	Ваготонічний	Критерії Wilks'	
		Параметр p	n=9	n=38	n=33		
12. 0,23	IgA, г/л 1,90±0,18	X±m	1,80±0,28	1,29±0,10	1,30±0,14	Λ	0,334
		RCCDF1	-0,678	-0,678	-0,678	F	4,0
		RCCDF2	0,724	0,724	0,724	P	<10 ⁻⁶
		CoeCF	6,88	4,00	3,84		
5. 0,15	Антитілазалежна цитотоксичність, % 25,8±1,5	X±m	23,1±2,3	20,8±1,0	20,3±1,0	Λ	0,470
		RCCDF1	-0,057	-0,057	-0,057	F	6,7
		RCCDF2	0,016	0,016	0,016	P	<10 ⁻⁶
		CoeCF	1,332	1,171	1,106		
16. -0,07	Лізоцим слини, мг/л 181±6	X±m	144±10	145±4	141±4	Λ	0,278
		RCCDF1	-0,008	-0,008	-0,008	F	3,5
		RCCDF2	0,019	0,019	0,019	P	<10 ⁻⁶
		CoeCF	0,294	0,241	0,252		

	ConDF1	-8,384	-8,384	-8,384
	ConDF2	-0,114	-0,114	-0,114
	ConCF	-630,2	-664,1	-657,2
	Root 1	-2,66	-0,35	+1,13
	Root 2	+1,13	-0,68	+0,48

Шляхом сумування добутків індивідуальних величин початкових параметрів на нестандартизовані коефіцієнти для канонічних дискримінантних функцій (RCCDF) та їх констант (ConDF) обчислені індивідуальні нестандартизовані величини канонічних радикалів початкових параметрів-предикторів, що уможлиблює їх візуалізацію у 2D-просторі (рис. 9.5).

Видно, що репрезентативні точки дітей, на вегетативний гомеостаз котрих вода Нафтуса суттєво не впливає (N), локалізовані у негативній зоні першого радикалу (центроїд: -2,66). Точки дітей, у котрих бальнеотерапія спричиняє симпатотонічний (S) вегетотропний ефект, знаходяться у квазінульовому інтервалі (центроїд: -0,35). Натомість точки дітей, підлеглих ваготонічному (V) ефекту, посідають, як правило, позитивну зону першого радикалу (центроїд: +1,13).

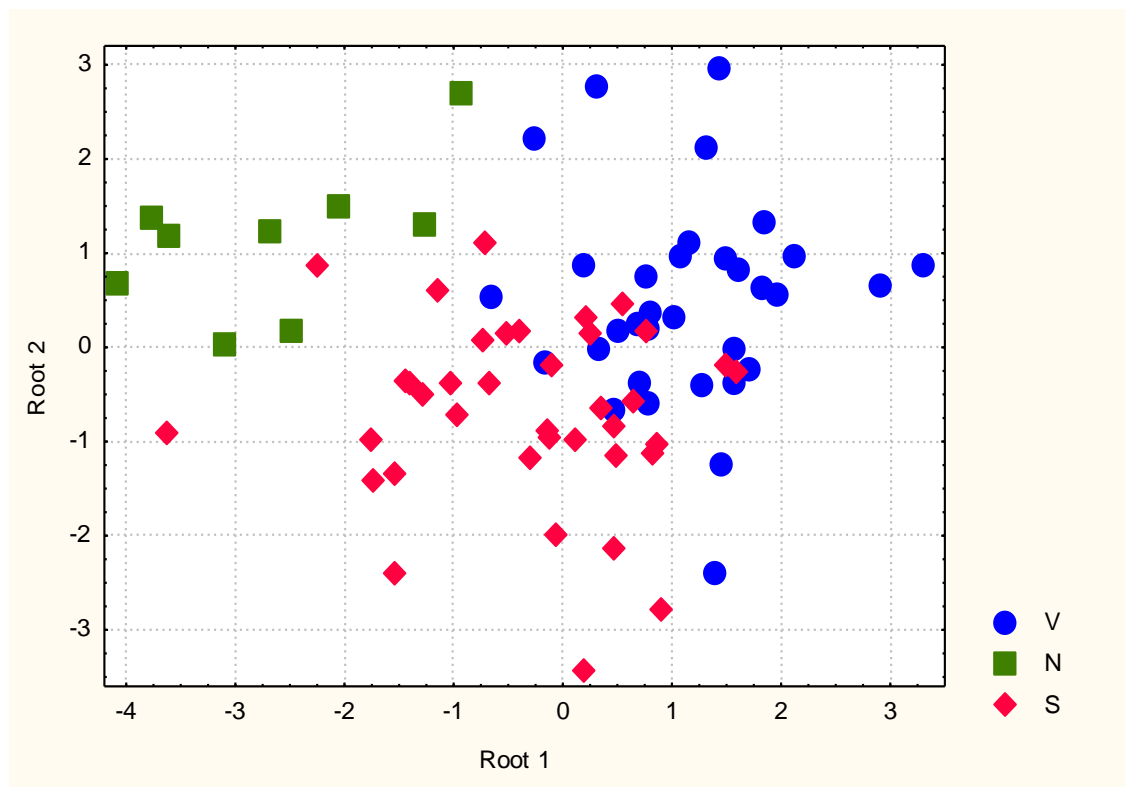


Рис. 9.5. Нестандартизовані початкові індивідуальні величини канонічних дискримінантних коренів дітей, підлеглих різним типам вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса

Такий паттерн початкового стану відображує (табл. 9.9) мінімальні для вибірки рівні тироксину, нейтрофілів, їх бактерицидної здатності, активності і відносного вмісту натуральних кілерів, абсолютного і відносного вмісту В-лімфоцитів, а також найменший вік – з одного боку, а з іншого боку – максимальні рівні ТТГ, вагального тону, вегетативної реактивності та близькі до максимальних рівні інтенсивності фагоцитозу і IgM у дітей з майбутнім нейтральним вегетотропним ефектом Нафтусі. Симпатотонічному ефекту бальнеотерапії передують проміжні величини перелічених провісників (за винятком двох останніх), а ваготонічному – максимальні величини перших восьми і мінімальні - решти п'яти предикторів.

Вздовж осі другого радикалу (рис. 9.5) розмежування репрезентативних точок нечітке, тим не менше найвище розташований центроїд дітей групи N (+1,13), найнижче – S (-0,68), а група V посідає проміжну позицію (+0,48). Таке ранжування відображує максимальні рівні IgA і антитілазалежної цитотоксичності К-лімфоцитів у дітей, не підлеглих вегетотропному ефекту бальнеотерапії.

Кінцева мета дискримінантного аналізу – прогнозування типу вегетотропного ефекту води Нафтуса для конкретної особи – досягається з допомогою класифікуючих (прогностичних) дискримінантних функцій – особливих лінійних комбінацій для кожного типу вегетотропного ефекту, які максимізують розбіжності між групами і мінімізують дисперсію всередині групи. Об'єкт відноситься до групи із максимальним значенням функції, яке обчислюється шляхом сумування добутоків індивідуальних змінних-предикторів на коефіцієнти класифікуючих функцій (CoeCF) та їх константи (ConCF).

Як видно на рис. 9.5, нейтральний вегетотропний ефект ретроспективно прогнозується з точністю 89% (1 помилка на 9 дітей), симпатотонічний – 82% (7 помилок на 38 дітей), ваготонічний – 79% (7 помилок на 33 дітей). Загальна точність прогнозу становить 81%.

ВИСНОВКИ

1. В клініко-фізіологічному спостереженні за дітьми з дисфункцією нейроендокринно-імунного комплексу показано, що курсове вживання біоактивної води Нафтуса чинить амбівалентний вегетотропний ефект: у 48% - симпатотонічний, а у 41% - ваготонічний, і лише у 11% обстежених суттєвої динаміки не виявлено.

2. Симпатотонічний ефект супроводжується підвищенням рівня в плазмі T_4 і T_3 , зниженням – ТТГ і кортизолу, тоді як ваготонічний ефект асоціюється із протилежними зсувами цих гормонів, а за нейтрального ефекту закономірних змін не виявлено. Рівень альдостерону підвищується у всіх групах. Виявлено значний ($R=0,62$) канонічний кореляційний зв'язок між змінами вегетативного і імунного статусів.

3. Методом дискримінантного аналізу відібрано 16 початкових показників, за сукупністю яких можливий прогноз характеру вегетотропного ефекту з точністю 81%.

РОЗДІЛ 10

КУРСОВІ ЕФЕКТИ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ НА ВЕГЕТАТИВНИЙ ГОМЕОСТАЗ ТА СУПУТНІ ЗМІНИ ТИРОЇДНИХ, МЕТАБОЛІЧНИХ І ГЕМОДИНАМІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ У ЖІНОК, ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ

Under a clinical physiological observations were 30 women by age 32-59 years with chronic stoneless cholecystitis in the phase of remission in combination with hyperplasia of thyroid gland. At a receipt estimated the state of the vegetative regulation by the method heart rate variability (HRV), using a hardwarily-programmatic complex "КардіоЛаб+ВСР" ("ХАІ-МЕДИКА", Харків). Then determined content in plasma of blood of parameters of thyroide status: thyroxine, triiodo-thyronine and thyrotropic hormone (by the ELISA method with the use of analyzer "Tecan" from Oesterreich and corresponding sets of reagents from ООО "Алкор Био", СПб, РФ); lipide spectrum of plasma: total cholesterol (by a direct method after the classic reaction by Zlatkis-Zack) and content of him in composition of α -lipoproteins (by the enzyme method by Hiller G. [1987] after precipitation of not α -lipoproteins; prae- β -lipoproteins (expected by the level of triacylglycerides, by a certain meta-periodate method); β -lipoproteins (expected by a difference between a total cholesterol and cholesterol in composition α - and prae- β -lipoproteins) and total not α -lipoproteins by method Burstein-Samai. In the same portion plasma determined level of uric acid (by a uricase method), calcium (by a reaction with arsenazo III), magnesium (by a reaction with colgamite), phosphates (by a phosphate-molibdate method), chloride (by a mercurial-rodanide method), both in plasma and erythrocytes determined level of sodium and potassium (by the method of flaming photometry) according to instructions [Горячковский А.М., 1998] with the use of analyzers "Reflotron" (BRD), "Pointe-180" (USA), "СФ-46" ПФМУ 4.2 (URSS) and corresponding sets of reagents. In the suspension of shades of erythrocytes determined activity of Na,K-, Ca- and Mg-ATPases - by the increase of inorganic phosphates in the supernatant of corresponding environments of incubation, as it is described by Макапенко Е.В. [1987]. The parameters of haemodynamic estimated by echocardiography method in M-regime ("Toshiba-140A", Japan) [Schiller N., Осипов М.А., 1993]. The physical working capacity (PWC₁₅₀) estimated by submaximal (first loading 0,5 W/kg and second loading 1,5 W/kg) veloergometric test ("Tunturi", Finland).

After the three-week course of drink of BAWN (3 ml/kg, temperature of 18-20⁰C , before 60 min to the meal three times daily) the transferred tests repeated.

10.1. Factor analysis of information pool

A factor analysis is applied by us with the purpose of reduction of number of variables (reductions of data) determination of structure of intercommunications between variables, id est their classifications. From the row of methods of factor analysis the analysis of principal components (PC) is involved. It is considered that for the study of factor structure of the investigated field it is possible to be limited to consideration of such amount of PC, the total contribution of which to general dispersion of weekend of data exceeds 2/3. Other approach for determining the amount of PC is application of criteria of Kaiser (eigevalue $\lambda > 1$) and Cattell (after maximal deceleration of size of eigevalue, traced graphicly) [Kim J.O., Mueller Ch.W., 1989]. On all criteria, it appeared the optimal number of PC 8 (Table 10.1).

Table 10.1. Factor analysis. Eigenvalues. Extraction: Principal components

N	Eigen-value	% total Variance	Cumulated Eigenvalue	Cumul. %	Cano-nical R
1	17,6	27,4	17,57	27,4	0,97
2	7,63	11,9	25,20	39,4	0,94
3	5,19	8,1	30,39	47,5	0,92
4	5,07	7,9	35,46	55,4	0,91
5	4,47	7,0	39,93	62,4	0,90
6	3,53	5,5	43,46	67,9	0,88
7	2,80	4,4	46,26	72,3	0,86
8	2,54	4,0	48,80	76,3	0,85

For achievement of more simple interpretation of decisions used, as known, conception of oblique (unortogonal) factors, which enables better to present the clusters of variables without abandonment from ortogonal (independences) of factors. Therefore after determination of clusters variable rotary presses of axes within the limits

of clusters by us the calculation of correlations was conducted between the found oblique factors. Results, presented in a table. 7.2, testify for mutual independence of factors: the modules of coefficients of correlation are in an interval $0,01 \div 0,29$ (with one coefficient 0,39 only), id est the ortogonality of factors is practically kept.

Table 10.2. Correlations between oblique factors (Clusters of variables with unique loadings)

F	1	2	3	4	5	6	7	8
1	1,00							
2	0,26	1,00						
3	0,01	0,09	1,00					
4	0,16	0,05	0,04	1,00				
5	-0,02	0,20	0,11	0,11	1,00			
6	0,12	0,11	0,29	0,17	0,19	1,00		
7	-0,39	-0,14	0,12	0,05	-0,02	0,04	1,00	
8	0,17	0,22	-0,16	-0,21	0,13	-0,06	-0,22	1,00

With the purpose of being of matrix of factor reflection, the nearest to the simplest ideal structure, procedure of ortogonal rotary press is conducted by the methods of quartimax, varimax i equamax. We are choose the method of equamax, which combines properties of two first.

Evidently (Table. 10.3), that first PC explains the maximal part of changeability of the informative field and can be interpreted as the changes of vegetative (autonomic) regulation of haemodynamic. It is important, that maximal factor loadings gives stress index by Baevskiy as the integral marker of autonomic regulation and contractility index by Popovych as the integral marker of contractile activity of myocard [Попович І.Л. та ін., 2005].

Table 10.3. Factor Loadings (Equamax normalized). Clusters of loadings, those determine the oblique factors for hierarchical analysis changes of parameters

Changes in Variables	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
Stress index Baevskiy	,959							
Contractility index	,953							
Index of vegetative balance	,940							
Amplitude of moda	,929							
Variative swing	-,895							
Cardiac output	,888							
Type of circulation	,873				-0,307			
Index adequacy of regulation	,864						-0,331	
Shock volume	,854					0,262	0,259	
Ejection fraction	,850				-0,410			
Enddiastolic volume	,847					0,258	0,308	
Vegetative index of rhythm	,830					-0,325		
HRV Triangulary Index	-,824				-0,274			
General resistance of periferal vessels	-,818				0,433			
SDNN	-,789					0,369		
Total power HRV	-,701					0,493		
pNN 50	-,639	-0,536						
RMSSD	-,613	-0,528					0,301	
Chloride	,566						0,265	0,274
HF HRV	-,564	-0,549	0,289			-0,345		
Thyroxine		,824						
Triiod-thyronine		,820						
LF/HF		,805						
HDL cholesterol		,770						
LFnorm HRV	0,397	,753				0,331		
HF% HRV	-0,400	-,650	0,264			-0,404		
LF% HRV	0,450	,586	0,496					
LF HRV		,531	0,431					
LDL cholesterol		-,517	0,417			0,394		
Na,K-ATPase		-,320			0,313			0,293
VLF% HRV			-,834					
Potassium of erythrocytes			,714					-0,483

Phosphates			,528		,429		,425	
Thyrotropic hormone			-,456	,311				
Potassium			,437			,308		-,346
Mean blood pressure	,446			,827				
Systolic blood pressure	,282			,754				
Endsystolic volume	-,528			,718				
Diastolic blood pressure	,518			,710				
Working Mean blood pressure					,824			
Working Systolic blood pressure					,781			
Working Diastolic blood pressure					,700			
VLF HRV	-,386		-,487		,613			
Physical Working Capacity						,751		
Working Heart Rate						-,688		
Ejection time						,676	,490	
Sodium						,660		-,322
Sodium of erythrocytes				,326		,633		
Mg-ATPase						-,528		
Calcium				,382		,520	,345	-,313
Moda HRV	-,313						,745	
Magnesium						-,329	,628	
Ca-ATPase	-,314		,260				,403	
Uric acid								-,722
VLDL cholesterol		,270						,675
Notα-Lipoproteines			,440	-,411			-,342	,448
Explained Variance	16,8	6,97	4,50	4,63	5,21	4,38	3,39	2,89
Prp.Total	0,26	0,11	0,07	0,07	0,08	0,07	0,05	0,045

Second PC characterizes influence of thyroide hormones and autonomic regulation on HDL cholesterol level and Na,K-ATPase activity.

According to various authors, the power VLF component (range 0,04÷0,003 Hz) HRV reflects humoral regulation (renin-angiotensin-aldosterone system, circulating catecholamines), cerebral ergotropic effects on subordinate level, the state of neuro-humoral and levels of metabolic regulation and can be used as a reliable marker of the degree of autonomous communication (segmental) levels of suprasedgmental regulation of blood circulation, including the pituitary-hypothalamic and cortical levels [Баевский Р.М. и др., 2001; Михайлов В.М., 2000]. Other authors [Коркушко О.В. и др., 2005,2009] link PSD of VLF with sympathetic activity. There is speculation that the formation of oscillation in the range of 0,007÷0,003 Hz associated with the activity of the hypothalamic centers suprasedgmentary autonomic regulation that generate rhythms transmitted to the heart via the sympathetic nervous system. Assume the relationship VLF rhythms of thermoregulation, asked hypothalamus. Discovered rhythms associated with oscillation blood level of renin (0,04 Hz), epinephrine (0,025 Hz), norepinephrine (0,002 Hz), 17-OCS (0,0019 Hz) [Котельников С.А. и др., 2002]. Thus, third PC is interpreted as autonomic and hormonal influence on exchange of potassium and phosphates.

Fourth PC characterizes changes of basal blood pressure with participation of Na,K-ATPase, intracelular sodium and extracelular calcium.

Fifth PC characterizes autonomic regulation changes of blood pressure during veloergometric test.

Sixth PC represents the physical working capacity, calculated by parameters of veloergometric test, as well as parameters of exchange of electrolytes participating in regulation of haemodynamic [Попович І.Л. та ін., 2005].

Seventh PC is constrained, from one side, with parameters of HRV and hemodynamic, and from other - with parameters of exchange of calcium, magnesium, chloride and phosphates.

Finally, eighth PC combines changes content in blood of uric acid, VLDL cholesterol and electrolytes.

Pays attention on itself, that content in plasma of notα-Lipoproteines, as well as, potassium, phosphates Ca-ATPase and Na,K-ATPase activity any is closely unconnected with any PC, carrying out here the minimum loading on 3-4 among them.

Thus, to 3/4 informations about changes of 56 vegetative, thyroide, metabolic and haemodynamic parameters can be condensated in eight principal components.

Than from matrix for oblique factors picked out great number of ortogonal factors dividing changeability of variabls on related to general variance (Secondary factors) and on separate variances related to clusters or similar variabls (Primary factors).

LF HRV	,133	,257	-,193	,480	,387	-,070	,090	,012	-,023	,115
Working Heart Rate	,047	-,238	,044	,261	,030	,089	-,065	-,633	,095	-,010
Ejection time	-,160	,203	-,129	,038	-,183	-,239	,104	,630	,441	,214
HDL cholesterol	,073	,199	-,046	,735	,097	,010	-,184	-,045	,231	-,105
Na,K-ATPase	-,062	-,112	,059	-,296	-,155	,330	-,050	-,072	,195	,296
VLF HRV	,044	-,073	-,389	,196	-,470	-,142	,622	,090	-,010	,100

10.2. Variantes of vegetotropic effect of BAWN

As expected, after the completion of drinking BAWN autonomic regulation parameters in various women varied in different ways. In particular (Table 10.5), the integral parameter autonomic regulation - stress-index Baevskiy - in 10 women declined by 41%, indicating that for vagotonic vegetotropic effect of BAWN. In 9 women significant changes stress-index not found (neutral vegetotropic effect), and in 11 patients stated sympathotonic vegetotropic effect, as evidenced by an increase in stress-index by 74%.

Table 10.5. Parameters Baevskiy HRV before and after drinking BAWN and their direct differences. Significantly changes marked #

Variables	Effects	Vagotonic (10)			Neutral (9)			Sympathotonic (11)		
	Params	Before	After	Δ	Before	After	Δ	Before	After	Δ
Stress index Baevskiy, (AMo/2•Mo•ΔX), units	X	128	75	-53	116	111	-5	72	125	+53
	±m	15	9	15 [#]	11	12	3	9	17	10 [#]
Amplitude of moda (AMo), %	X	43,5	33,4	-10,1	45,6	43,2	-2,3	33,5	39,8	+6,3
	±m	1,6	2,8	2,1 [#]	1,3	2,0	1,4	2,2	2,6	2,0 [#]
Variative swing (ΔX), ms	X	204	263	+59	231	224	-7	273	209	-64
	±m	11	12	14 [#]	12	11	5	10	14	9 [#]
Moda (Mo), ms	X	898	907	-9	895	910	+15	921	848	-73
	±m	52	58	24	35	24	22	55	45	37
Index of vegetative balance (AMo/ΔX), units	X	221	137	-86	203	198	-5	127	203	+76
	±m	17	17	15 [#]	14	16	7	12	21	15 [#]
Vegetative index of rhythm (1/Mo•ΔX), units	X	5,8	4,4	-1,4	5,0	5,1	+0,1	4,2	6,1	+1,9
	±m	0,5	0,3	0,5 [#]	0,4	0,4	0,1	0,3	0,5	0,3 [#]
Index adequacy of regulation (AMo/Mo), units	X	50	38	-12	52	48	-4	38	49	+11
	±m	4	4	4 [#]	3	3	2	4	5	3 [#]

Similar dynamics or lack thereof ascertained for other index' Baevsky: index of vegetative balance, vegetative index of rhythm and index adequacy of regulation. This vagotonic vegetotropic effect is a consequence of reduced marker of sympathetic tone amplitude of moda 23% combined with an increase in parasympathetic tone marker variative swing by 29% in the absence of changes moda. Conversely, sympathotonic vegetotropic effect is a consequence of increasing AMo by 19% and reciprocal decrease in ΔX 23%, and the tendency to sympathotonic shift of moda by 8%. The reciprocity of autonomic regulation has long been known [Henning R.J. et al., 1991; McGrattan P.A. et al., 1987].

Similarly, but somewhat less clearly change under the influence of BAWN and temporal indicators (Time Domain Methods) HRV (Table 10.6). In particular, triangular index (HRV TI) in vagotonic effect is increased by 40%, while sympathotonic effect is reduced by 21%.

Table 10.6. Temporal HRV indices before and after drinking BAWN and their direct differences

Variables	Effects	Vagotonic (10)			Neutral (9)			Sympathotonic (11)		
	Params	Before	After	Δ	Before	After	Δ	Before	After	Δ
HRV TI, units	X	10,1	14,1	+4,0	10,6	10,1	-0,6	13,9	11,0	-2,9
	±m	0,7	1,2	1,2 [#]	0,4	0,6	0,5	1,1	0,8	0,5 [#]
SDNN, ms	X	47	60	+13	45	50	+5	61	51	-10
	±m	3	4	4 [#]	2	3	3	4	6	4 [#]
RMSSD, ms	X	25	41	+17	25	30	+4	35	25	-10
	±m	4	8	7 [#]	2	3	3	5	3	5 [#]
pNN ₅₀ , %	X	3,4	21,1	+17,7	5,2	8,7	+3,6	14,9	6,0	-8,8
	±m	0,8	7,9	7,4 [#]	1,5	2,1	2,1	2,5	1,8	4,8

The standart deviation of all NN intervals (SDNN), the square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals (RMSSD) and the percent of interval differences of successive NN intervals greater then 50 ms (pNN₅₀) increased by 28%, 68% and 420% with vagotonic effect and reduced by 16%, 29% and 59% at sympathotonic effect of BAWN. When neutral vegetotropic effect changes in these parameters unreliable.

Among the spectral parameters (Frequency Domain Methods) HRV (Table 10.7) clear reciprocal changes in alternative vegetotropic effects, as well as their absence in neutral vegetotropic effect relation is found relative (% of total) power spectral density (PSD) of high-frequency (HF, range 0,4÷0,15 Hz) and low-frequency (LF, range 0,15÷0,04 Hz) components of HRV, and, of course, LF/HF ratio and LFnorm. Among the absolute (in ms²) PSD this provision applies only to HF component. However, both relative and absolute PSD of very low frequency (VLF, range 0,04÷0,003 Hz) component is significantly increased in neutral vegetotropic effect and does not change when alternative vegetotropic effects.

Table 10.7. Spectral HRV parameters before and after drinking BAWN and their direct differences

Variables	Effects Params	Vagotonic (10)			Neutral (9)			Sympathotonic (11)		
		Before	After	Δ	Before	After	Δ	Before	After	Δ
HF, ms ²	X	273	1352	+1080	255	275	+20	773	238	-535
	±m	57	431	396 [#]	38	38	43	269	37	252 [#]
LF, ms ²	X	1152	1002	-150	1074	986	-88	1418	1162	-256
	±m	191	111	220	170	182	187	260	141	165
VLF, ms ²	X	1042	1642	+600	658	1197	+539	1999	1725	-274
	±m	212	468	419	84	150	184 [#]	421	706	608
Total power (TP), ms ²	X	2446	3997	+1531	1986	2458	+471	4190	3125	-1065
	±m	286	432	502 [#]	170	263	268	475	789	661
HF, %	X	11	32	+21	14	12	-2	18	9	-9
	±m	2	9	9 [#]	2	2	3	6	1	6
LF, %	X	48	29	-19	51	38	-13	35	47	+12
	±m	7	6	6 [#]	6	5	6 [#]	6	5	6 [#]
VLF, %	X	41	39	-2	35	50	+15	47	44	-3
	±m	5	7	7	5	4	6 [#]	6	5	7
LF/HF	X	5,6	2,5	-3,1	5,1	4,0	-1,2	4,0	5,7	+1,7
	±m	1,3	0,9	1,4 [#]	1,1	0,9	1,3	1,1	0,8	0,6 [#]
LFnorm %	X	77	55	-23	78	76	-2	69	83	+14
	±m	5	9	10 [#]	5	4	6	7	2	6 [#]

The screening of relationships between changes for spectral, on the one hand, and temporal and Baevskiy, on the other hand, parameters of HRV showed the following. Closely linked markers of vagale tone changes (Figures 10.1,10.2,10.3).

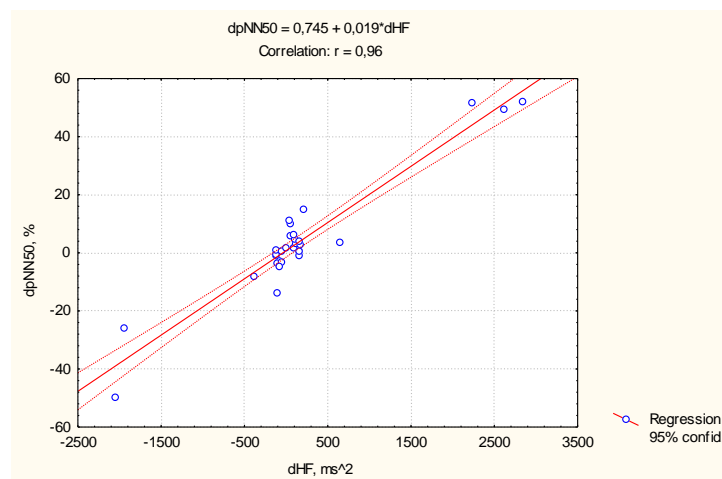


Figure 10.1. Correlation between changes for HF (axis of X) and pNN₅₀ (axis of Y) parameters of HRV

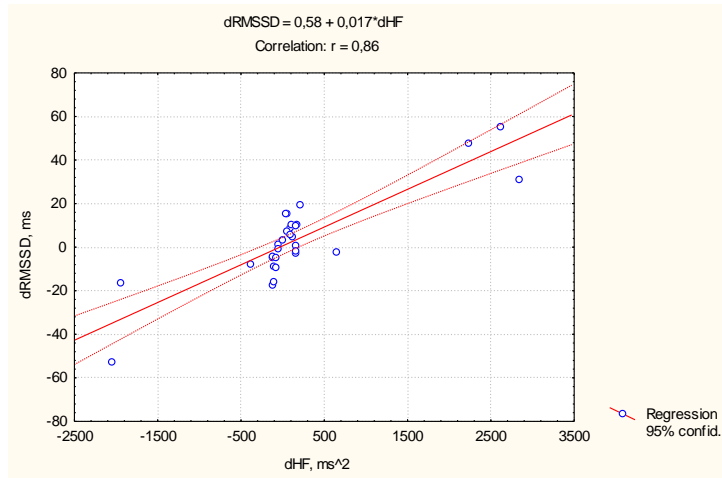


Figure 10.2. Correlation between changes for HF (axis of X) and RMSSD (axis of Y) parameters of HRV

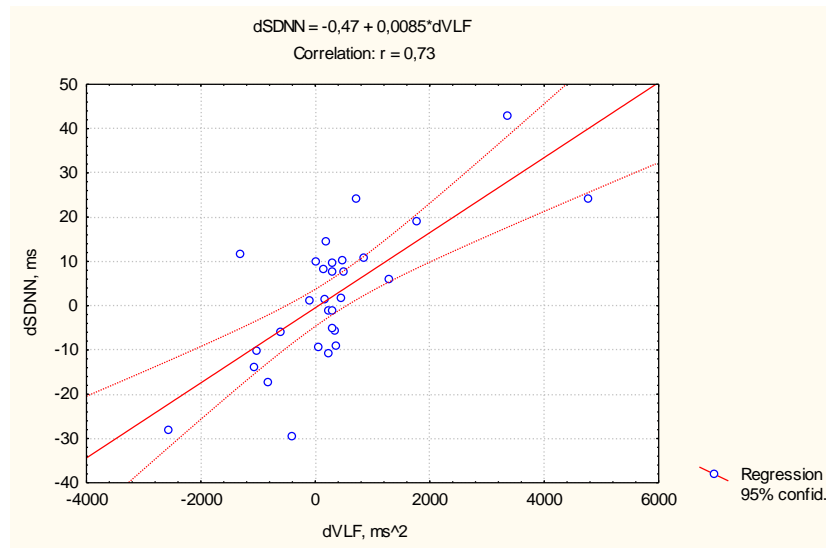


Figure 10.3. Correlation between changes for VLF (axis of X) and SDNN (axis of Y) parameters of HRV

However, the relationship between changes in markers of sympathetic tone weaker (Figure 10.4).

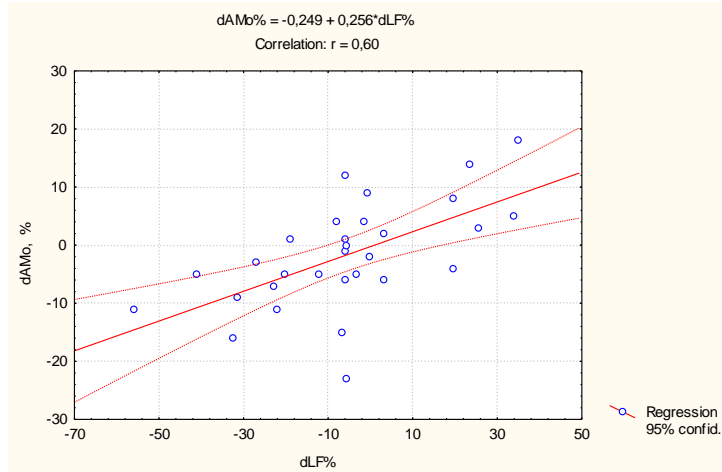


Figure 10.4. Correlation between changes for LF% (axis of X) and AMo (axis of Y) parameters of HRV

In general, relationships between changes for spectral, on the one hand, and temporal and Baevsky, on the other hand, parameters of HRV are very strong: $R=0,99$; $R^2=0,98$; $\chi^2_{(70)}=194$; $p<10^{-6}$ (Figure 10.5).

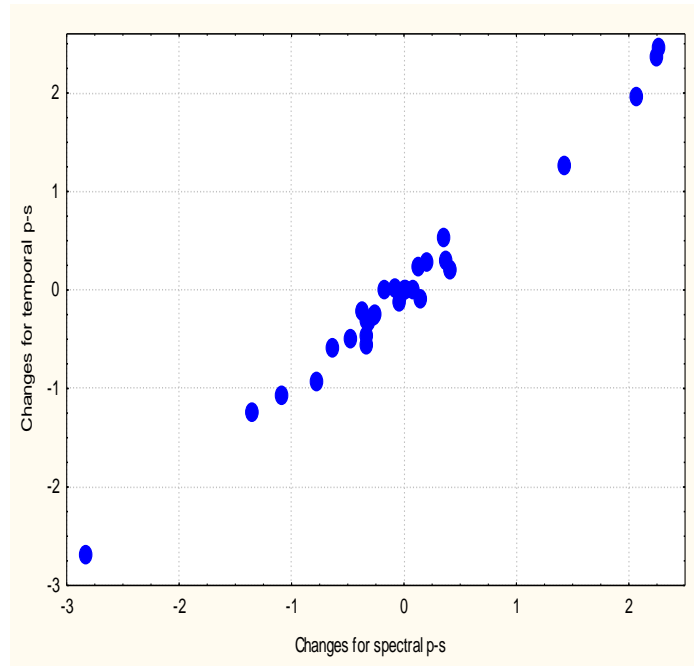


Figure 10.5. Canonical correlation between changes for spectral (axis of X) and temporal and Baevsky (axis of Y) parameters of HRV

This factor structure of spectral canonical root is represented by changes of PSD of HFa ($r=0,85$), HFr ($r=0,72$), LFr ($r=-0,58$), VLFa ($r=0,25$), also LFnorm ($r=-0,70$) and LF/HF ($r=-0,45$). Another root is formed from changes in factor loadings pNN₅₀ ($r=0,91$), RMSSD ($r=0,89$), AMo ($r=-0,81$), SDNN ($r=0,76$), HRV TI ($r=0,71$), ΔX ($r=0,62$) and Mo ($r=0,35$).

In order to identify the parameters which change specific to each of the three vegetotropic effects, was conducted discriminant analysis (method forward stepwise). The program is included in model 9 discriminant variables (Tables 10.8 and 10.9).

The discriminant information is condensed in two canonical roots. The major root, as evidenced by the structural coefficients for canonical variables (correlations variables - canonical roots), straight represents changes for sympathetic markers, but by inversely modulus represents markers of vagal tone. The minor root by inversely modulus represents changes for relative PSD of VLF component HRV.

Table 10.8. Discriminant Function Analysis Summary

Step 9, N of variables in model: 9; Grouping: Vegetotropic effects (Vagotonic, Neutral, Sympathotonic)
Wilks' Lambda: 0,057; approx. $F_{(18)}=6,70$; $p < 10^{-6}$

Discriminant variables changes	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove (2,19)	p-level	Tolerancy	1-Toler. (R ²)
d AMo/ ΔX , units	0,092	0,627	5,65	0,012	0,266	0,734
d HF, %	0,066	0,874	1,37	0,283	0,030	0,970
d pNN ₅₀ , %	0,093	0,614	5,96	0,010	0,031	0,969
d TP, ms ²	0,091	0,631	5,56	0,012	0,027	0,972
d LF/HF	0,066	0,876	1,34	0,284	0,249	0,751
d VLF, ms ²	0,108	0,532	8,36	0,002	0,015	0,985
d VLF, %	0,079	0,725	3,61	0,047	0,100	0,900
d HF, ms ²	0,075	0,762	2,97	0,075	0,024	0,976
d 1/Mo $\cdot\Delta X$, units	0,067	0,861	1,54	0,241	0,339	0,660

Table 10.9. Results of discriminant analysis of changes in parameters specific to different vegetotropic effects of bioactive water Naftussya

Changes (d) for discriminant variables currently in the model	Parameters of Wilks' statistics			Coefficients for canonical variables				Coefficients for classification functions of effects		
	Λ	F	p<	Raw		Structural		Vago-tonic n=10	Neutral n=9	Sympa-thotonic n=11
				Root 1	Root 2	Root 1	Root 2			
d AMo/ΔX, units	0,255	39,4	10 ⁻⁶	0,026	-0,019	0,73	0,01	-0,099	0,022	0,037
d 1/Mo•ΔX, units	0,057	6,70	10 ⁻⁶	0,016	0,714	0,55	0,08	1,261	-0,627	1,328
d LF/HF	0,129	8,21	10 ⁻⁶	0,125	0,216	0,21	0,06	-0,059	-0,302	0,599
d pNN ₅₀ , %	0,168	12,0	10 ⁻⁶	0,106	-0,232	-0,29	0,01	-0,601	0,317	-0,032
d HF, ms ²	0,067	7,18	10 ⁻⁶	-0,0001	0,005	-0,29	0,09	0,010	-0,004	0,009
d TP, ms ²	0,142	9,92	10 ⁻⁶	-0,0012	-0,0026	-0,25	-0,07	-0,002	0,002	-0,008
d HF, %	0,207	15,6	10 ⁻⁶	-0,068	0,109	-0,23	0,14	0,255	-0,227	-0,111
d VLF, ms ²	0,099	7,97	10 ⁻⁶	0,0015	0,005	-0,09	-0,07	0,005	-0,005	0,013
d VLF, %	0,083	7,41	10 ⁻⁶	-0,030	-0,102	-0,03	-0,24	-0,073	0,119	-0,233
	Constant			-0,063	-0,622	Constant		-6,03	-2,23	-5,63
Chi-square tests with successive roots removed	r ₁ [*] =0,92; Wilks' Λ=0,06; χ ² ₍₁₈₎ =66; p<10 ⁻⁶			Means of canonical variables		Root 1 76%	-2,77 ±0,37	-0,03 ±0,28	+2,54 ±0,29	
	r ₂ [*] =0,79; Wilks' Λ=0,37; χ ² ₍₈₎ =23; p=0,004					Root 2 24%	+0,82 ±0,37	-1,88 ±0,28	+0,79 ±0,29	

The calculation of values of individual unstandardized canonical scores of roots by summation the multiplications of individual variables on the raw coefficients for canonical variables plus constants (see Table 10.9) allows visualization all the women on the plane of the two roots (Figure 10.6).

It is seen that women, liable to vagotonic vegetotropic effect (V), localized in the negative zone (centroide:-2,77) axis of root 1. This reflects (Table 10.10) reduction in these values of sympathetic markers (AMo/ΔX, 1/Mo•ΔX, LF/HF) and increasing quantities of parasympathetic markers (pNN₅₀, TP, HFa, HFr). Instead sympathotonic vegetotropic effect (S) illustrated the placement of women in the positive zone (centroide:+2,54) axis of major root. Neutral vegetotropic effect (N) corresponds to the placement of women around zero (centroide:-0,03). However, along the axis of root 2 vegetotropic effects of alternative habitats overlap, whereas neutral vegetotropic effect is illustrated lowest placing women, reflecting an increase of relative PSD of VLF component.

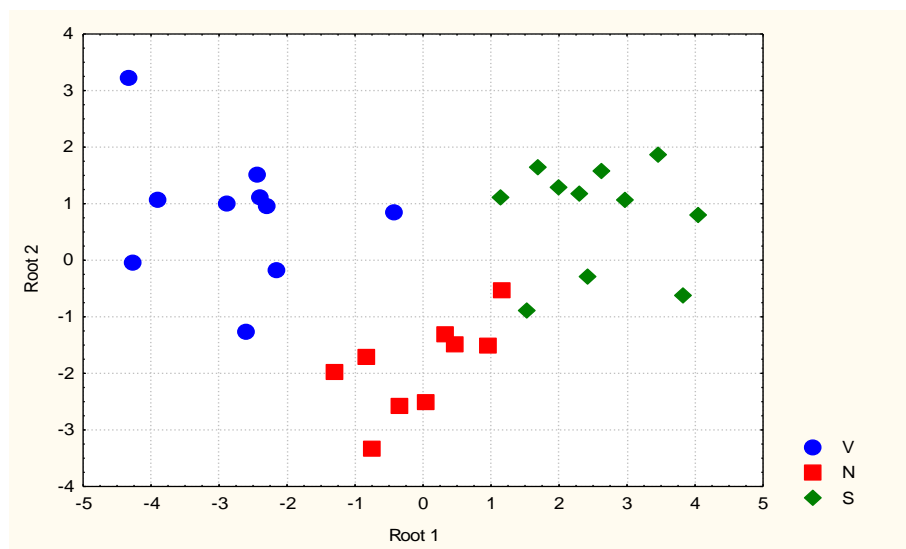


Figure 10.6. Unstandardized canonical scores of roots of changes for HRV parameters characterized various vegetotropic effects of bioactive water Naftussya

Table 10.10. Changes in parameters characterized various vegetotropic effects of BAWN

Changes (d) for discriminant variables	Vagotonic (10)	Neutral (9)	Sympathotonic (11)
d AMo/ ΔX , units	-86 15 [#]	-5 7	+76 15 [#]
d 1/Mo $\cdot\Delta X$, units	-1,4 0,5 [#]	+0,1 0,1	+1,9 0,3 [#]
d LF/HF	-3,1 1,4 [#]	-1,2 1,3	+1,7 0,6 [#]
d pNN ₅₀ , %	+17,7 7,4 [#]	+3,6 2,1	-8,8 4,8
d HF, ms ²	+1080 396 [#]	+20 43	-535 252 [#]
d TP, ms ²	+1531 502 [#]	+471 268	-1065 661
d HF, %	+21 9 [#]	-2 3	-9 6
d VLF, ms ²	+600 419	+539 184 [#]	-274 608
d VLF, %	-2 7	+15 6 [#]	-3 7

In general, all three clusters are clearly mutually separated. Squared Mahalanobis distances (D^2_M) between clusters V and N average 16,5 ($F=5,5$; $p<10^{-3}$), V and S: 31,3 ($F=11,6$; $p<10^{-5}$), N and S: 15,3 ($F=5,3$; $p=0,001$).

10.3. Thyroide and metabolic accompaniments of vegetotropic effect

The analysis accompanying changes of thyroid hormones (Table 10.11) revealed a significant increase in plasma level triiod-thyronine by 40% at sympathotonic vegetotropic effect only.

Table 10.11. Levels of thyroide hormones before and after drinking BAWN and their direct differences

Variables	Effects	Vagotonic (10)			Neutral (9)			Sympathotonic (11)		
	Param	Before	After	Δ	Before	After	Δ	Before	After	Δ
Thyrotropic hormone, mIU/l	X	4,53	3,59	-0,94	5,71	5,92	+0,22	5,79	5,62	-0,17
	$\pm m$	0,87	0,80	0,62	0,89	0,87	0,68	1,11	1,33	0,61
Thyroxine, nM/l	X	101	104	+3	91	93	+2	88	102	+14
	$\pm m$	14	11	10	15	14	12	10	14	9
Triiod-thyronine, nM/l	X	1,87	1,93	+0,06	1,72	1,79	+0,07	1,42	2,00	+0,58
	$\pm m$	0,40	0,32	0,32	0,37	0,35	0,18	0,30	0,38	0,21 [#]

Changes of thyroid hormone significantly positively correlated with changes in LF/HF ratio (Figure 10.7) and LFnorm ($r=0,57$) and negatively - with changes for HF_r ($r=-0,53$) and HF_a ($r=-0,53$). However, the dynamics of thyroxine correlated dynamics parameters of HRV is weaker, which is consistent with an increase in its plasma level in sympathotonic vegetotropic effect by 16% only. It should be noted also critical for power correlation between changes of thyrotropic hormone and HRV TI ($r=-0,31$).

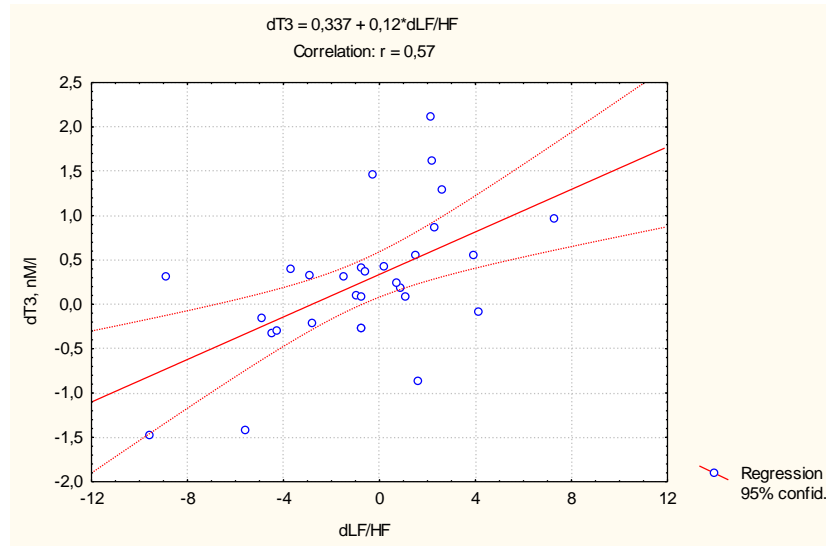
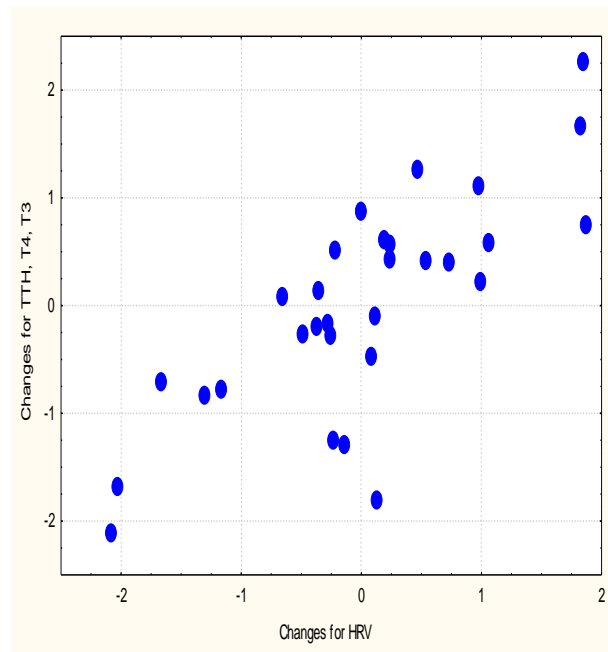


Figure 10.7. Correlation between changes for LF/HF ratio of HRV (axis of X) and for plasma level triiodothyronine (axis of Y)

In general, relationships between changes for parameters of HRV, on the one hand, and changes for parameters of thyroide status, on the other hand, are strong (Figure 10.8).

Factor structure of vegetative canonical root is represented by changes of sympathetic markers LF/HF ($r=0,66$), LFnorm ($r=0,48$), LFr ($r=0,45$), LFa ($r=0,35$) and vagale markers RMSSD ($r=-0,31$), pNN₅₀ ($r=-0,29$). Thyroide root is formed from changes in factor loadings of plasma levels T₄ ($r=0,96$), T₃ ($r=0,83$) and TTH ($r=-0,29$).



$R=0,78$; $R^2=0,60$; $\chi^2_{(36)}=47$; $p=0,09$

Figure 10.8. Canonical correlation between changes parameters of HRV (axis X) and thyroide status (axis Y)

Parameters of lipid metabolism, as measured by the averages, naturally do not change for various vegetotropic effects (Table 10.12). However, the correlation analysis revealed a significant positive correlation between changes for LF/HF ratio of HRV and plasma level cholesterol of α -lipoproteines (Figure 10.9). Note the tendency to increase the plasma level uric acid in the vagotonic effect, no change in the neutral effect and the downward trend in uricaemia sympathotonic vegetotropic effect.

Table 10.12. Values of lipides and uric acid before and after drinking BAWN and their direct differences

Variables	Effects	Vagotonic (10)			Neutral (9)			Sympathotonic (11)		
	Params	Before	After	Δ	Before	After	Δ	Before	After	Δ
HDL cholesterol, mM/l	X	1,40	1,40	0,00	1,20	1,19	-0,02	1,21	1,29	+0,08
	±m	0,11	0,08	0,07	0,11	0,09	0,07	0,12	0,15	0,07
LDL cholesterol, mM/l	X	3,09	2,80	-0,29	2,78	2,33	-0,46	2,85	2,61	-0,24
	±m	0,35	0,29	0,15	0,26	0,27	0,27	0,29	0,33	0,19
VLDL cholesterol, mM/l	X	0,46	0,50	+0,04	0,72	0,76	+0,04	0,75	0,82	+0,07
	±m	0,04	0,05	0,06	0,16	0,12	0,09	0,14	0,18	0,11
Nota-Lipoproteines, units	X	47,5	51,3	+3,8	56,0	52,9	-3,1	58,1	61,7	+3,6
	±m	5,6	6,9	3,3	6,1	7,5	5,9	5,0	5,8	4,0
Uric acid, μM/l	X	232	259	+27	318	326	+8	329	303	-26
	±m	19	16	25	26	19	21	23	25	19

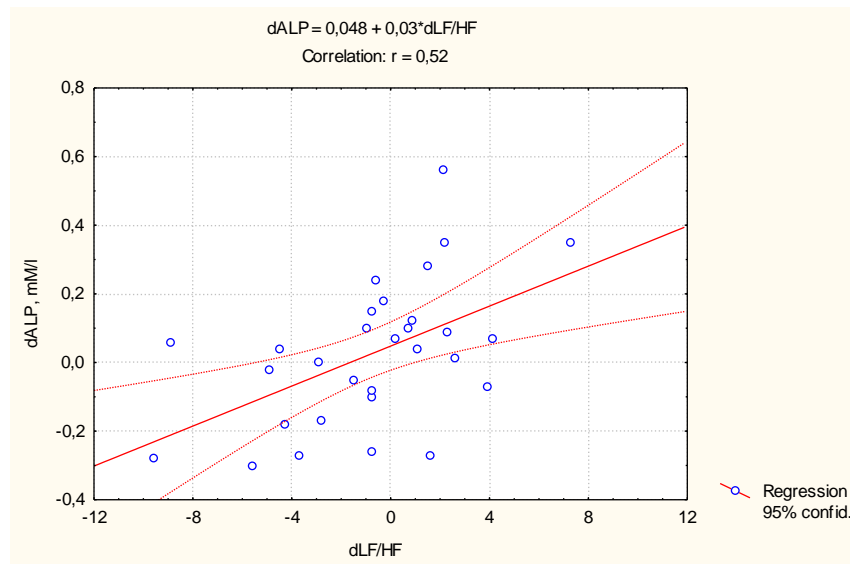


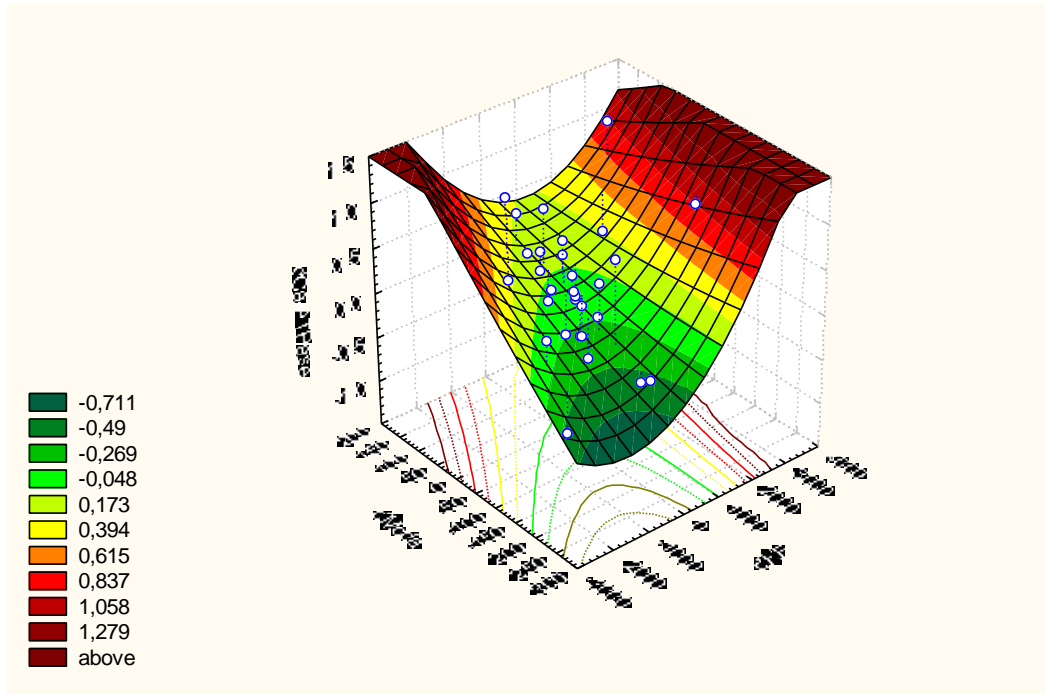
Figure 10.9. Correlation between changes for LF/HF ratio of HRV (axis of X) and for plasma level cholesterol of α-lipoproteines (axis of Y)

Analysis of changes related values of cationdependent ATPases activity showed a notsignificant decrease of 27 % activity of Ca-ATPase in sympathotonic vegetotropic effect only (Table 10.13), which is moderately correlated with changes HFa ($r=-0,41$).

Table 10.13. Values of cationdependent ATPases activity before and after drinking BAWN and their direct differences

Variables	Effects	Vagotonic (10)			Neutral (9)			Sympathotonic (11)		
	Param	Before	After	Δ	Before	After	Δ	Before	After	Δ
Na,K-ATPase, $M_{Ph}/l \cdot h$	X	1,08	1,14	+0,06	0,97	0,84	-0,14	0,90	0,90	0,00
	±m	0,11	0,07	0,10	0,08	0,11	0,14	0,09	0,06	0,08
Ca-ATPase, $M_{Ph}/l \cdot h$	X	0,99	1,01	+0,02	1,03	1,15	+0,12	1,22	0,90	-0,33
	±m	0,17	0,15	0,17	0,16	0,12	0,16	0,12	0,09	0,19
Mg-ATPase, $M_{Ph}/l \cdot h$	X	0,87	0,86	-0,01	0,98	0,99	+0,01	1,03	0,90	-0,13
	±m	0,06	0,05	0,08	0,05	0,05	0,06	0,10	0,03	0,09

The additional slight influence on activity of Ca-ATPase causes moda (Figure 10.10).



$$dCa\text{-ATPase (M/l}\cdot\text{h)} = 0,0002\cdot dHF (\text{ms}^2) + 0,0012\cdot dMo (\text{ms}) - 0,068$$

$$R=0,45; R^2=0,20; F_{(2,3)}=3,5; p=0,043$$

Figure 10.10. Correlations between changes for HF (axis of X), moda (axis of Y) and activity of Ca-ATPase (axis of Z)

Analysis of changes related parameters of exchange of electrolytes (Table 10.14) showed a tendency to decrease plasma level chloride and sodium in vagotonic effect, no change in the neutral effect and tends to increase these major electrolytes of plasma in sympathotonic vegetotropic effect. Correlation analysis shows a significant correlation between the dynamics chloridaemia and AMo (Figure 10.11) and a moderate relationship between the dynamics of Na^+ and HFa ($r=-0,41$). Despite the fuzzy dynamics Mg^{2+} , stated her moderate negative correlation with the dynamics LFr (Figure 10.12). Even more surprising, given the means, is moderate negative correlation between the dynamics erythrocytes level potassium and VLFa ($r=-0,47$).

Table 10.14. Levels of electrolytes before and after drinking BAWN and their direct differences

Variables	Effects	Vagotonic (10)			Neutral (9)			Sympathotonic (11)		
	Param	Before	After	Δ	Before	After	Δ	Before	After	Δ
Plasma Chloride, mM/l	X	102,5	98,9	-3,6	99,1	99,2	0,0	95,1	100,1	+5,0
	$\pm m$	3,0	2,4	4,1	3,2	2,3	4,2	2,3	1,6	2,6
Plasma Sodium, mM/l	X	146	144	-2	134	136	+2	139	147	+8
	$\pm m$	6	6	7	5	3	6	9	5	10
Plasma Phosphates, mM/l	X	1,00	0,84	-0,15	0,91	0,84	-0,07	0,92	0,94	+0,03
	$\pm m$	0,07	0,06	0,10	0,12	0,07	0,09	0,10	0,06	0,09
Plasma Calcium, mM/l	X	2,39	2,34	-0,05	2,17	2,07	-0,10	2,19	2,31	+0,12
	$\pm m$	0,11	0,11	0,10	0,10	0,07	0,14	0,09	0,07	0,10
Plasma Magnesium, mM/l	X	0,80	0,79	-0,01	0,76	0,74	-0,02	0,77	0,72	-0,05
	$\pm m$	0,03	0,03	0,03	0,02	0,02	0,02	0,02	0,03	0,03
Plasma Potassium, mM/l	X	4,37	4,09	-0,28	4,02	4,22	+0,20	4,34	4,46	+0,12
	$\pm m$	0,22	0,23	0,32	0,29	0,18	0,38	0,24	0,11	0,28
Erythrocytes Sodium, mM/l	X	25,7	27,7	+2,0	26,1	23,5	-2,6	24,5	26,6	+2,1
	$\pm m$	1,4	3,1	3,9	1,9	1,2	2,9	1,5	1,9	2,7
Erythrocytes Potassium, mM/l	X	77,5	66,2	-11,3	70,6	72,4	+1,8	77,5	77,1	-0,4
	$\pm m$	5,5	4,2	5,9	3,8	3,5	4,6	5,7	6,0	6,2

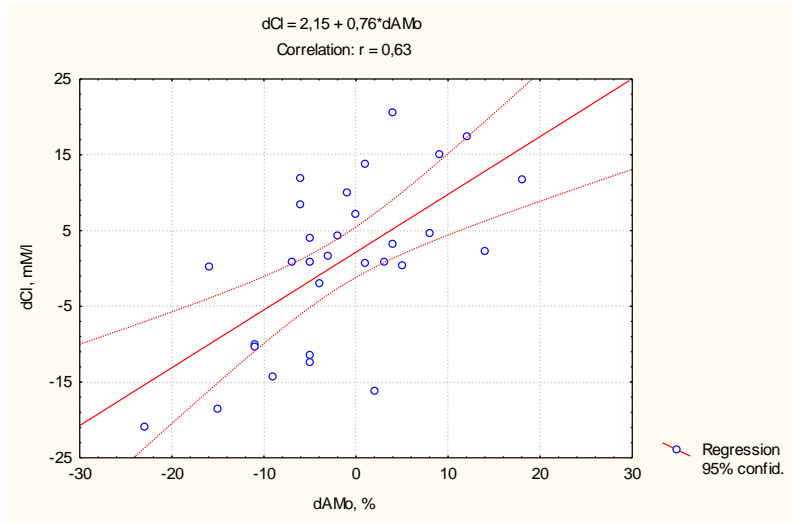


Figure 10.11. Correlation between changes for AMo (axis of X) and for plasma level chloride (axis of Y)

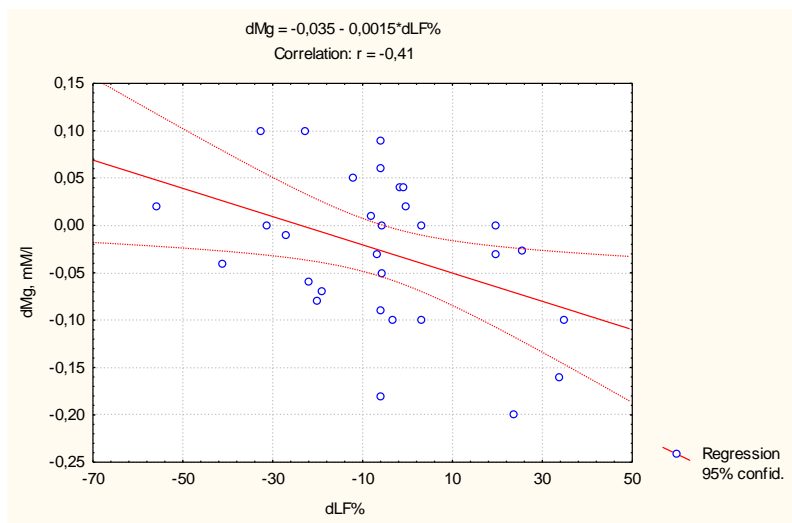
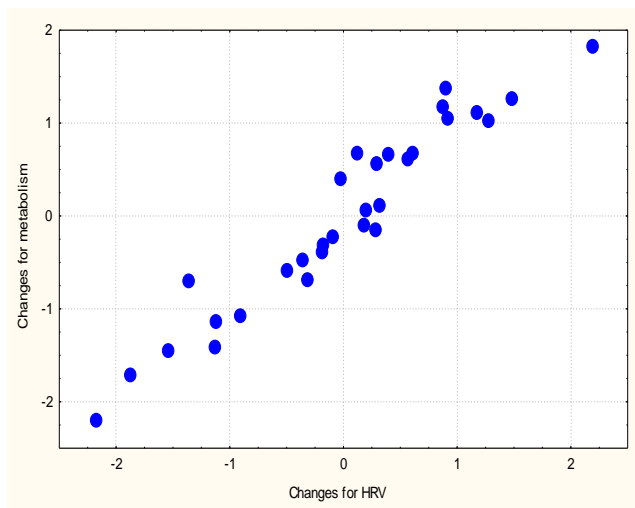


Figure 10.12. Correlation between changes for LF% (axis of X) and for plasma level magnesium (axis of Y)



$R=0,96$; $R^2=0,92$; $\chi^2_{(121)}=150$; $p=0,036$

Figure 10.13. Canonical correlation between changes for parameters of HRV (axis of X) and for metabolic parameters (axis of Y)

In general, relationships between changes for parameters of HRV, on the one hand, and changes for metabolic parameters, on the other hand, are strong (Figure 10.13).

Factor structure of vegetative canonical root is represented by changes of AMo ($r=0,77$), SDNN ($r=-0,49$), LFr ($r=0,49$), VLFa ($r=-0,46$), HRV TI ($r=-0,42$), pNN₅₀ ($r=-0,37$) and RMSSD ($r=-0,33$). Metabolic root is formed from changes in factor loadings of plasma levels CI ($r=0,63$), phosphates ($r=0,50$), Ca²⁺ ($r=0,28$), Na⁺ ($r=0,20$), HDL cholesterol ($r=0,11$), erythrocytes level K⁺ ($r=0,60$) and Mg-ATPase activity ($r=-0,32$) (?).

10.4. Hemodynamic accompaniment of vegetotropic effect

For integrated assessment of hemodynamic effects BAWN (Table 10.15) used **index** of myocardial **contractile** activity (CI) by Popovych IL [2005], calculated by the formula: $CI=0,1332 \cdot \text{Bpm} \cdot \text{SV} / \text{EDV} \cdot \text{ET}$.

Table 10.15. Parameters of haemodynamic before and after drinking BAWN and their direct differences

Variables	Effects	Vagotonic (10)			Neutral (9)			Sympathotonic (11)		
	Params	Before	After	Δ	Before	After	Δ	Before	After	Δ
Contractility index of left ventricular (CI), kPa/s	X ±m	27,7 1,3	20,8 1,3	-6,8 1,5 [#]	26,0 1,0	26,1 1,0	+0,1 0,5	20,2 1,0	26,5 1,7	+6,3 1,1 [#]
Enddiastolic volume of left ventricular (EDV), ml	X ±m	131 5	113 5	-18 3 [#]	128 3	128 4	0 3	113 6	123 8	+10 5 [#]
Endsystolic volume of left ventricular (ESV), ml	X ±m	52 5	56 4	+4 3	51 4	52 4	+1 2	57 4	54 4	-3 2
Shock volume of left ventricular (SV), ml	X ±m	79 4	57 6	-22 5 [#]	77 5	76 4	-1 3	56 5	69 6	+13 6 [#]
Ejection time (ET), ms	X ±m	281 9	282 10	+1 8	282 12	285 12	+3 8	289 9	269 12	-20 11
Systolic blood pressure (BPs), mm Hg	X ±m	126 6	118 4	-8 6	121 5	122 3	+1 4	118 3	122 2	+4 2
Diastolic blood pressure (BPd), mm Hg	X ±m	82 3	75 3	-7 4	77 2	81 3	+4 3	77 2	82 2	+5 2 [#]
Mean blood pressure (Bpm), mm Hg	X ±m	96,2 4,0	89,2 2,8	-7,0 4,2	91,4 2,8	94,0 2,7	+2,6 2,9	90,4 2,3	94,7 2,3	+4,3 1,5 [#]
Ejection fraction (EF), %	X ±m	61 3	50 4	-11 3 [#]	60 3	59 3	-1 2	49 3	55 2	+6 3 [#]
Heart rate (HR), beats/min	X ±m	69,0 4,4	68,8 4,6	-0,3 2,1	67,8 2,6	66,3 1,9	-1,5 1,7	67,4 3,9	72,7 3,8	+5,3 3,1
Cardiac output (CO), l/min	X ±m	5,38 0,27	3,83 0,38	-1,56 0,40 [#]	5,24 0,35	5,03 0,23	-0,22 0,23	3,80 0,44	5,02 0,59	+1,22 0,43 [#]
General resistance of periferal vessels (GRPv), kPa*s/m ³	X ±m	14,6 0,9	20,1 1,7	+5,5 2,1 [#]	14,4 0,9	15,3 1,0	+0,9 0,8	22,0 2,8	16,4 1,3	-5,5 2,1 [#]
Type of circulation, points	X ±m	-0,5 0,5	-2,4 0,6	-1,9 0,8 [#]	-0,7 0,7	-0,8 0,5	-0,1 0,4	-2,8 0,7	-1,0 0,6	+1,8 0,6 [#]

We found that the vagotonic effect accompanied by a decrease of CI and sympathotonic effect - increasing IC, in the absence of changes in the neutral vegetotropic effect. The negative inotropic effect BAWN shown a decrease in SV greater extent (-28±6 %) than EDV (-14±2%), and a downward trend Bpm (-7,2±4,3%) in the absence of regular changes of ET. However, increasing CI achieved by the prevalence rates of SV (+22±11%) of the increase EDV (+9±4%), and increased Bpm (+4,7±1,7%) and a downward trend ET (-7,1±3,9%).

Overall vagotonic effect accompanied by a transition from eukinetic (0÷-1 points) type of circulation to hypokinetic (-2÷-3 points) type. However, when sympathotonic effect of BAWN the hypokinetic type is transformed into eukinetic type of circulation.

Correlation analysis showed the expected strong positive relationship between changes in markers of sympathetic tone both EDV (Figure 10.14), SV (Figure 10.15) and cardiac output ($r=0,79$). Instead relationship between changes AMo and ESV was moderate and negative ($r=-0,37$).

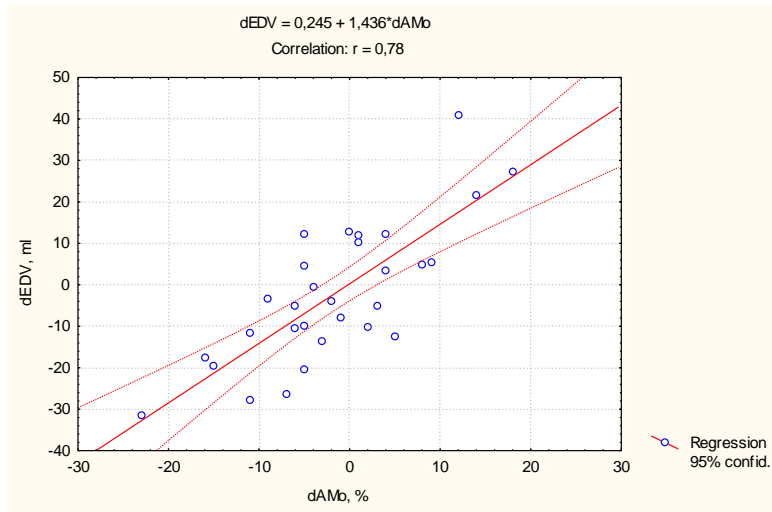


Figure 10.14. Correlation between changes in AMo (axis of X) and in enddiastolic volume of left ventricle (axis of Y)

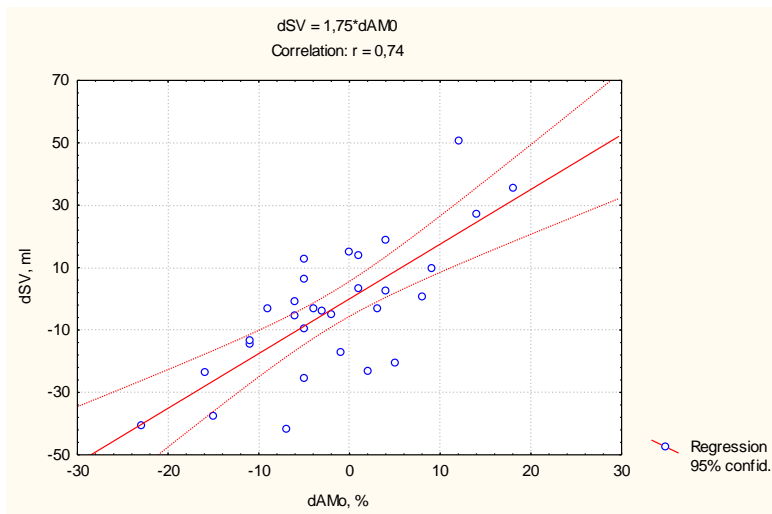


Figure 10.15. Correlation between changes in AMo (axis X) and in shock volume of left ventricle (axis Y)

Dynamics of arterial blood pressure negatively associated with changes of vagale markers, while the more sensitive was diastolic blood pressure (Figure 10.16) than systolic blood pressure (Figure 10.17).

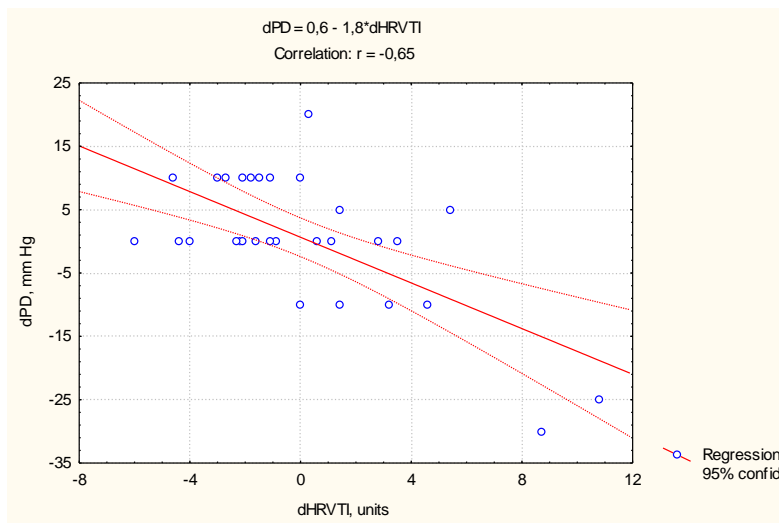


Figure 10.16. Correlation between changes in HRV TI (axis of X) and diastolic blood pressure (axis of Y)

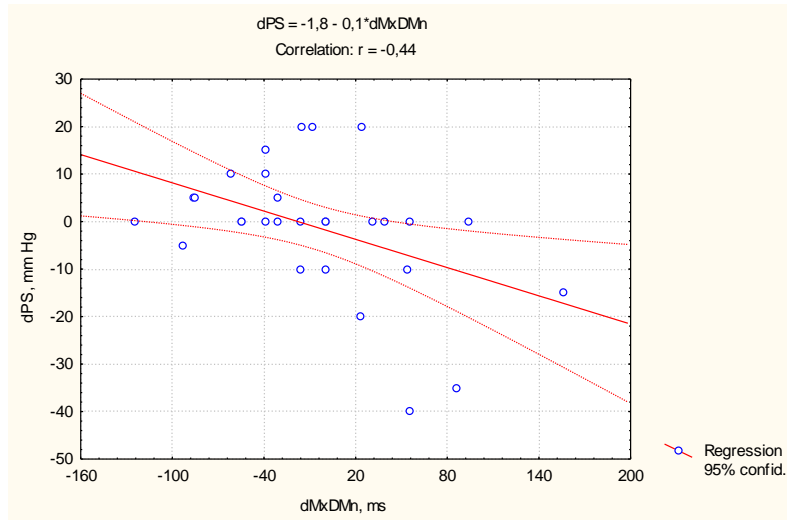


Figure 10.17. Correlation between changes in variative swing (axis X) and in systolic blood pressure (axis Y) The ejection time responding to changes in autonomic regulation moderately only (Figure 10.18).

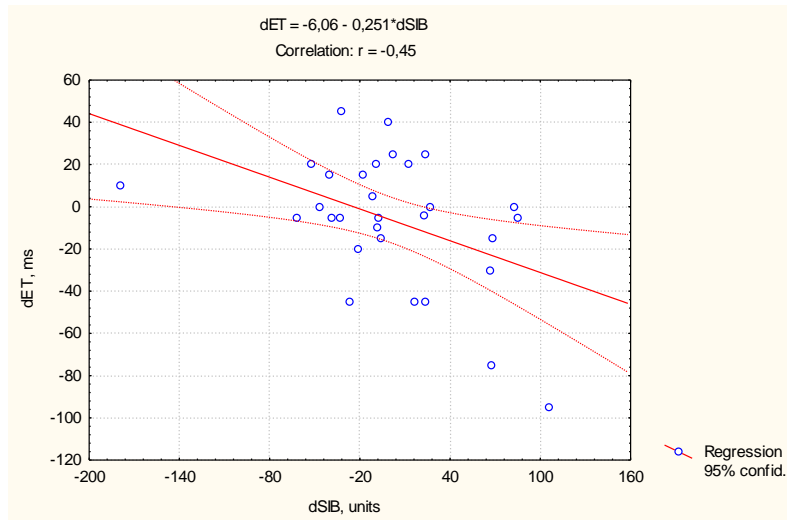


Figure 10.18. Correlation between changes in stress-index Baeovsky (axis of X) and in ejection time of left ventricle (axis of Y)

As a result, calculated using these parameters CI is very sensitive to changes of sympathetic tone (Figure 10.19).

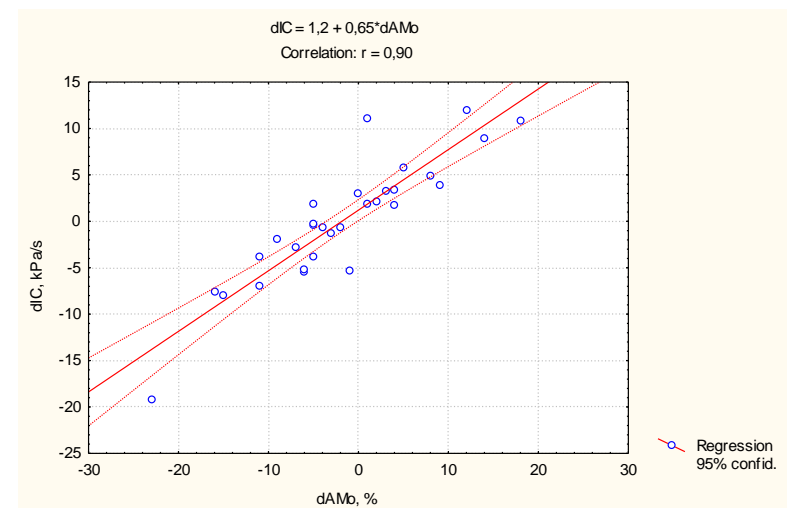
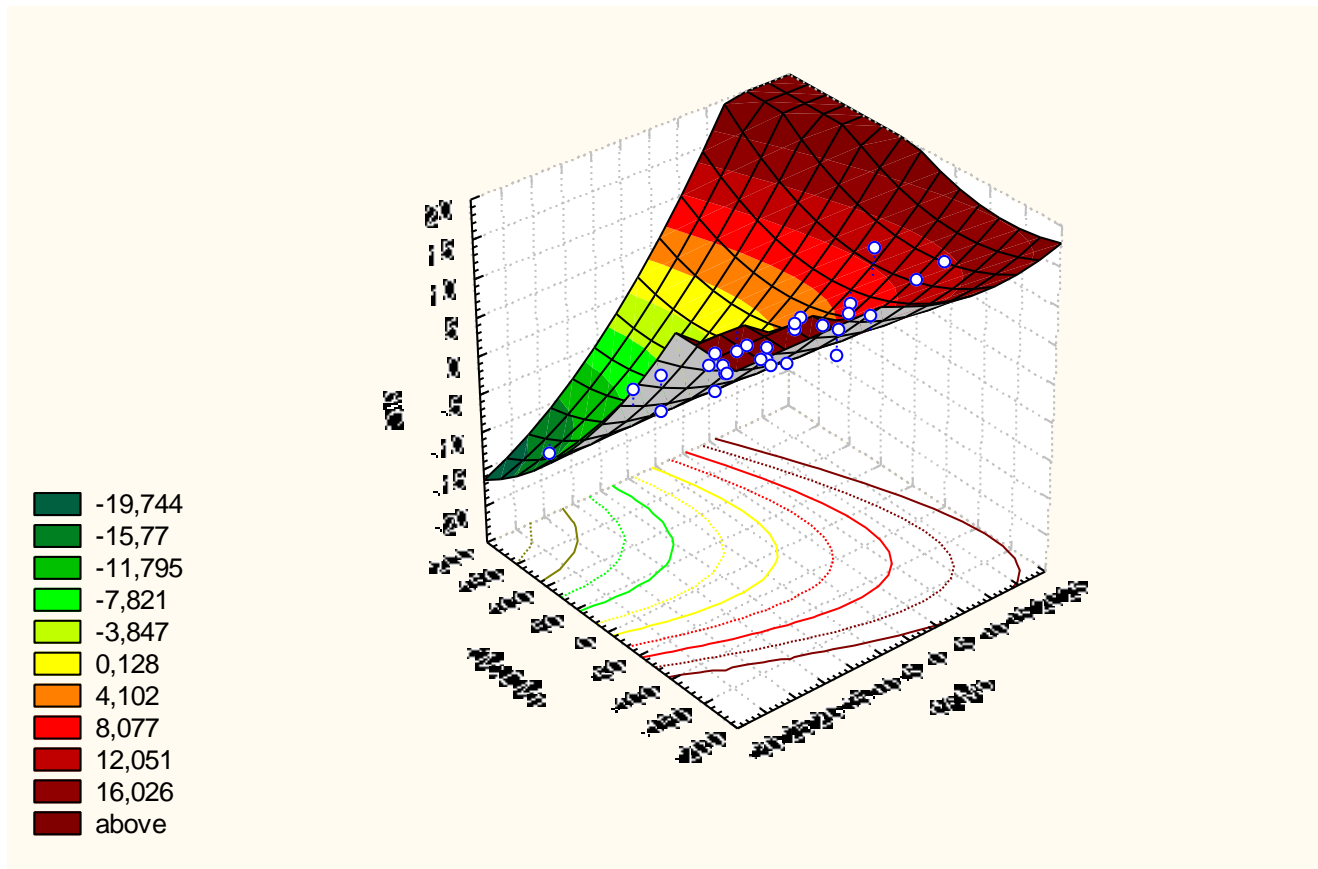


Figure 10.19. Correlation between changes in AMo (axis of X) and in contractility index of left ventricle (axis of Y)

Proved to be even more dependent changes of CI reciprocal changes in sympathetic and parasympathetic regulatory factors (Figure 10.20).

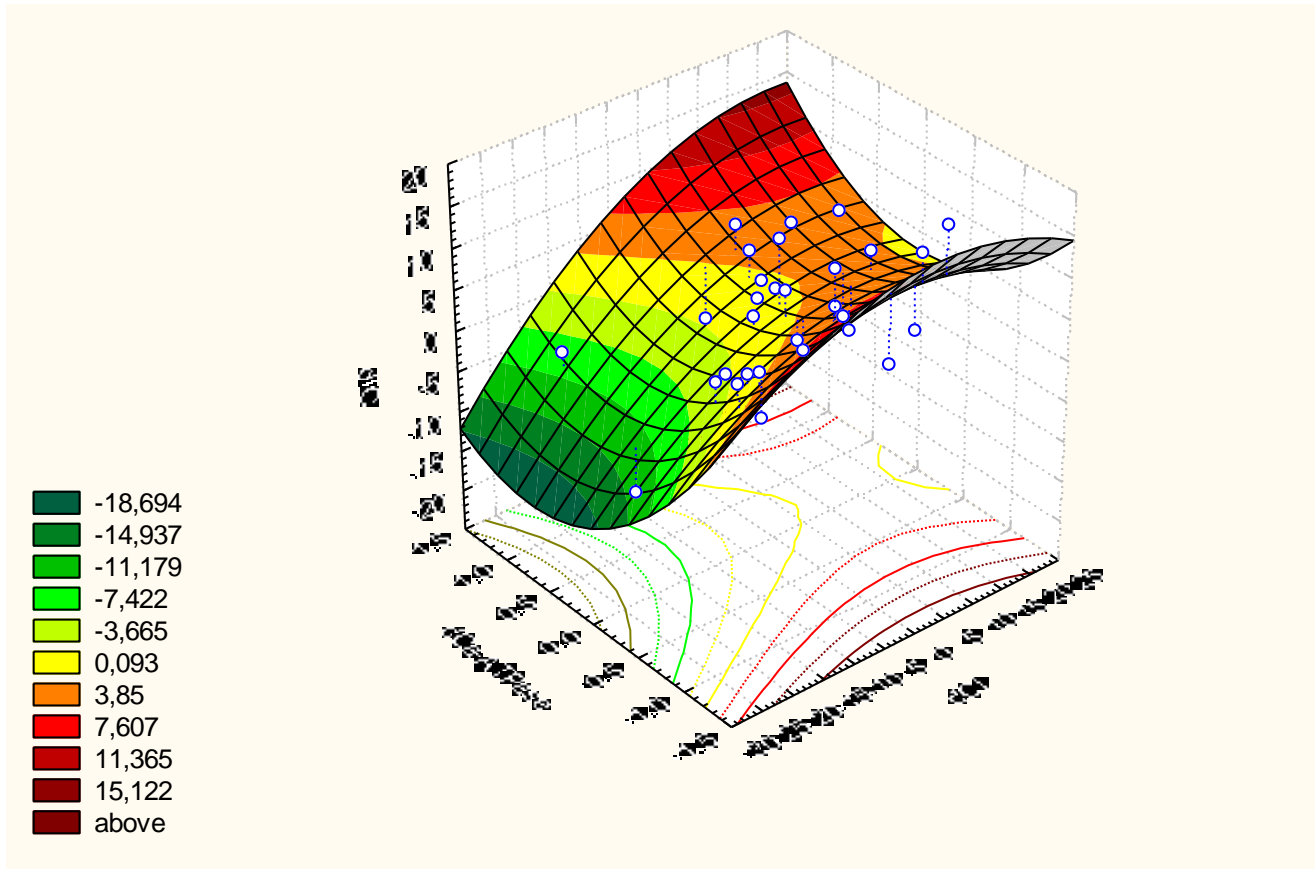


$$dCI \text{ (kPa/s)} = 0,345 \cdot dAMo \text{ (\%)} - 0,06 \cdot dMxDMn \text{ (ms)} + 0,3$$

$$R=0,97; R^2=0,94; F_{(2,3)}=217; p<10^{-5}$$

Figure 10.20. Correlations between changes in AMo (axis of X), variative swing (axis of Y) and contractility index of left ventricle (axis of Z)

On the other hand showed a strong dependence of the dynamics of CI for change plasma level chloride and activity of erythrocytes Ca-ATPase (Figure 10.21).



$$dCI \text{ (kPa/s)} = 0,30 \cdot dCl \text{ (mM/l)} - 3,97 \cdot dCa\text{-ATPase (M/l}\cdot\text{h)} - 0,4$$

$$R=0,58; R^2=0,34; F_{(2,3)}=6,9; p=0,004$$

Figure 10.21. Correlations between changes in plasma level chloride (axis of X), activity of erythrocytes Ca-ATPase (axis of Y) and contractility index of left ventricule (axis of Z)

The additional including in equation of multiple regression erythrocytes level potassium increases dependence of the dynamics of CI for changes same metabolic factors:

$$dCI \text{ (kPa/s)} = 0,32 \cdot dCl \text{ (mM/l)} - 4,43 \cdot dCa\text{-ATPase (M/l}\cdot\text{h)} + 0,123 \cdot dKer - 0,05$$

$$R=0,67; R^2=0,45; F_{(3,3)}=7,1; p=0,001$$

Table 10.16. Parameters of submaximal veloergometric test before and after drinking BAWN and their direct differences

Variables	Effects	Vagotonic (10)			Neutral (9)			Sympathotonic (11)		
	Params	Before	After	Δ	Before	After	Δ	Before	After	Δ
Systolic blood pressure (BPs), mm Hg	X ±m	149 7	137 5	-12 5 [#]	140 3	138 2	-2 2	143 6	139 6	-4 4
Diastolic blood pressure (BPd), mm Hg	X ±m	87 3	81 3	-6 2 [#]	83 3	81 3	-2 2	80 3	83 3	+3 3
Mean blood pressure (BPM), mm Hg	X ±m	107 4	99 3	-8 3 [#]	102 3	100 3	-2 2	101 4	102 4	+1 3
Heart rate (HR), beats/min	X ±m	130 6	130 6	0 3	133 4	140 5	+6 6	134 4	137 3	+3 3
Physical working capacity (PWC ₁₅₀), W/kg	X ±m	2,38 0,33	2,32 0,23	-0,06 0,28	1,93 0,12	1,79 0,10	-0,14 0,15	2,22 0,31	1,87 0,13	-0,35 0,24
Tachycardic hypertensive reaction index, μW/kg•beat•mm	X ±m	78,0 5,4	84,6 7,1	+6,7 2,9 [#]	79,0 3,9	78,6 2,3	-0,4 3,2	77,3 5,9	77,7 5,1	+0,4 2,4

Among parameters of submaximal veloergometric test significantly changed detected by vagotonic effect BAWN only (Table 10.16). In response to physical load 1,5 W/kg neither heart rate, no PWC₁₅₀ changed, but decreased response of arterial blood pressure: systolic on 8%, dyastolic on 7%, mean on 7,5%. As a result

tachycardic hypertensive reaction index (THRI) by Popovych I.L. [2005], calculated by the formula: $THRI = 1,5 \cdot 10^6 / HR \cdot BP_s$, increased on 8,5%.

It is detected moderate negative dependence between changes for HFa and diastolic blood pressure during submaximal veloergometric test (Figure 10.22).

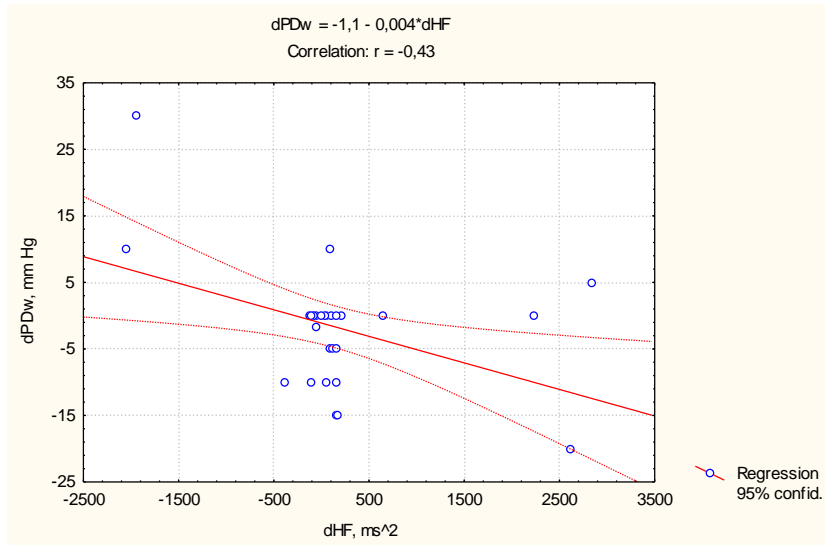
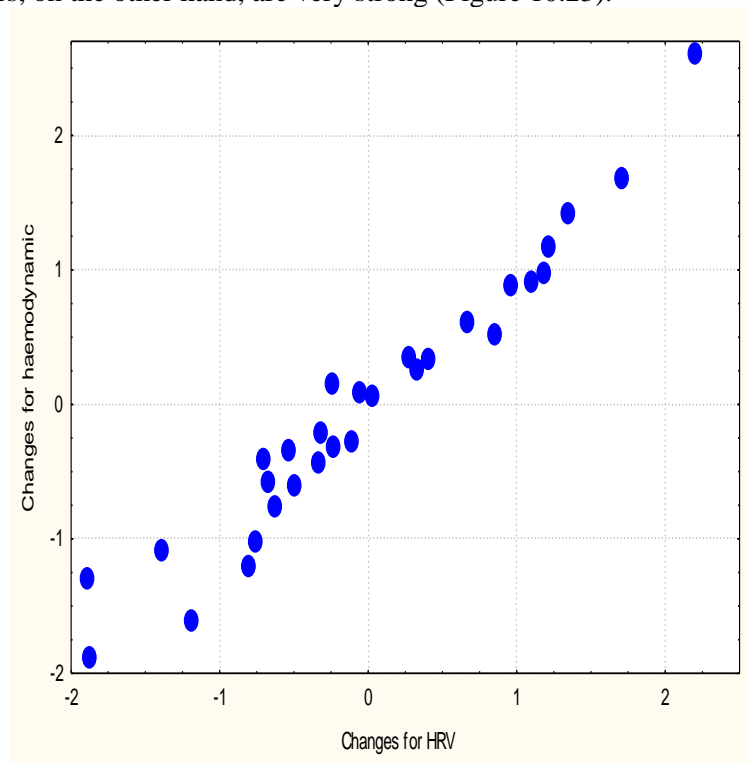


Figure 10.22. Correlation between changes in HF (axis of X) and in diastolic blood pressure during submaximal veloergometric test (axis of Y)

In general, relationships between changes for parameters of HRV, on the one hand, and changes for haemodynamic parameters, on the other hand, are very strong (Figure 10.23).



$$R=0,97; R^2=0,95; \chi^2_{(54)}=127; p<10^{-6}$$

Figure 10.23. Canonical correlation between changes in parameters of HRV (X) and haemodynamic (of Y)

Factor structure of vegetative canonical root is represented by changes of variative swing ($r=0,94$), AMo ($r=0,86$), HRV TI ($r=0,81$), Total power HRV ($r=0,53$), VLFa ($r=-0,46$) and pNN_{50} ($r=0,51$). Haemodynamic root is formed from changes in factor loadings of EDV ($r=-0,88$), CO ($r=-0,79$), diastolic BP ($r=-0,64$), systolic BP ($r=-0,40$), ESV ($r=0,37$) and diastolic BP during submaximal veloergometric test ($r=-0,31$).

10.5. Discriminant analysis of changes in notvegetative parameters specific to different vegetotropic effects

In order to identify the parameters which change specific to each of the three vegetotropic effects, was conducted discriminant analysis again. The program is included in model 10 discriminant variables (Table 10.17).

Table 10.17. Discriminant Function Analysis Summary

Step 10, N of variables in model: 10; Grouping: Vegetotropic effects (Vagotonic, Neutral, Sympathotonic)
Wilks' Lambda: 0,051; approx. $F_{(20)=6,17}$; $p < 10^{-6}$

Changes in discriminant variables	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove (2,18)	p-level	Tolerance	1-Toler. (R ²)
Contractility index, kPa/s	0,377	0,135	57,5	0,000	0,287	0,713
Triiod-thyronine, nM/l	0,083	0,612	5,69	0,012	0,563	0,437
Working Syst. BP, mmHg	0,091	0,559	7,11	0,005	0,571	0,428
Plasma Uric acid, μM/l	0,067	0,757	2,88	0,082	0,651	0,348
Plasma Chloride, mM/l	0,067	0,765	2,77	0,089	0,472	0,527
Ca-ATPase, M _{ph} /l•h	0,065	0,781	2,52	0,108	0,653	0,346
Na,K-ATPase, M _{ph} /l•h	0,060	0,846	1,64	0,222	0,755	0,244
Notα-Lipoproteines, un.	0,069	0,742	3,13	0,068	0,390	0,609
Plasma Calcium, mM/l	0,062	0,822	1,95	0,171	0,294	0,705
Mg-ATPase, M _{ph} /l•h	0,057	0,895	1,06	0,368	0,368	0,631

The discriminant information is condensed in two canonical roots. The major root straight representes changes for contractility index, systolic blood pressure during veloergometric test, plasma levels of chloride, triiod-thyronine and uric acid, erythrocytes activity of Mg-ATPase. The minor root by inversely modus representes changes for erythrocytes activity of Na,K- and Ca-ATPases, plasma levels of notα-Lipoproteines and calcium.

The calculation of values of individual unstandardized canonical scores of roots (Tables 10.18 and 10.19) allows vizualisation all the women on the plane of the two roots (Figure 10.24).

Table 10.18. Results of discriminant analysis of changes in notvegetative parameters specific to different vegetotropic effects of bioactive water Naftussya

Changes in discriminant variables currently in the model	Parameters of Wilks' statistics			Coefficients for canonical variables				Coefficients for classification functions of effects		
	Λ	F	p<	Raw		Structural		Vago-tonic n=10	Neu-tral n=9	Sympa-thotonic n=11
				Root 1	Root 2	Root 1	Root 2			
Contractility index, kPa/s	0,281	34,5	10 ⁻⁶	0,502	-0,008	0,48	0,18	-2,128	0,150	1,602
Plasma Chloride, mM/l	0,099	10,0	10 ⁻⁶	-0,065	-0,031	0,09	0,09	0,250	0,003	-0,241
Working Syst. BP, mmHg	0,153	13,0	10 ⁻⁶	0,068	-0,036	0,09	-0,19	-0,346	0,020	0,157
Triiod-thyronine, nM/l	0,216	15,0	10 ⁻⁶	1,064	0,526	0,08	0,22	-3,876	0,119	4,146
Plasma Uric acid, μM/l	0,127	10,8	10 ⁻⁶	-0,009	-0,001	-0,10	-0,12	0,040	-0,001	-0,029
Mg-ATPase, M _{ph} /l•h	0,051	6,2	10 ⁻⁶	-2,134	1,357	-0,06	-0,22	9,093	-2,722	-6,589
Na,K-ATPase, M _{ph} /l•h	0,075	8,0	10 ⁻⁶	-0,842	1,845	-0,03	0,30	4,834	-1,892	-1,133
Notα-Lipoproteines, un.	0,066	7,3	10 ⁻⁶	-0,030	0,081	-0,01	0,29	0,187	-0,076	-0,020
Plasma Calcium, mM/l	0,057	6,7	10 ⁻⁶	-1,485	2,750	0,05	0,23	7,674	-3,394	-2,935
Ca-ATPase, M _{ph} /l•h	0,088	8,7	10 ⁻⁶	0,816	-1,190	-0,07	-0,31	-4,372	1,202	1,511
	Constant			0,181	-0,420	Constant		-10,70	-1,637	-6,680
Chi-square tests with successive roots removed	r ₁ *=0,96; Wilks' Λ=0,05; χ ² _{(20)=67; p=10⁻⁶}			Means of canonical variables		Root 1	94%	-4,09	+0,44	+3,36
	r ₂ *=0,63; Wilks' Λ=0,60; χ ² _{(9)=11; p=0,26}					Root 2	6%	+0,41	-1,16	+0,58
								±0,31	±0,38	±0,24

Table 10.19. The changes in notvegetative parameters specific to different vegetotropic effects of bioactive water Naftussya

Changes in discriminant variables	Vagotonic (10)	Neutral (9)	Sympathotonic (11)
Contractility index, kPa/s	-6,8 1,5 [#]	+0,1 0,5	+6,3 1,1 [#]
Plasma Chloride, mM/l	-3,6 4,1	0,0 4,2	+5,0 2,6
Working Systolic BP, mmHg	-12 5 [#]	-2 2	-4 4
Triiod-thyronine, nM/l	+0,06 0,32	+0,07 0,18	+0,58 0,21 [#]
Plasma Uric acid, μM/l	+27 25	+8 21	-26 19
Mg-ATPase, M _{ph} /l•h	-0,01 0,08	+0,01 0,06	-0,13 0,09
Na,K-ATPase, M _{ph} /l•h	+0,06 0,10	-0,14 0,14	0,00 0,08
Notα-Lipoproteines, units	+3,8 3,3	-3,1 5,9	+3,6 4,0
Plasma Calcium, mM/l	-0,05 0,10	-0,10 0,14	+0,12 0,10
Ca-ATPase, M _{ph} /l•h	+0,02 0,17	+0,12 0,16	-0,33 0,19

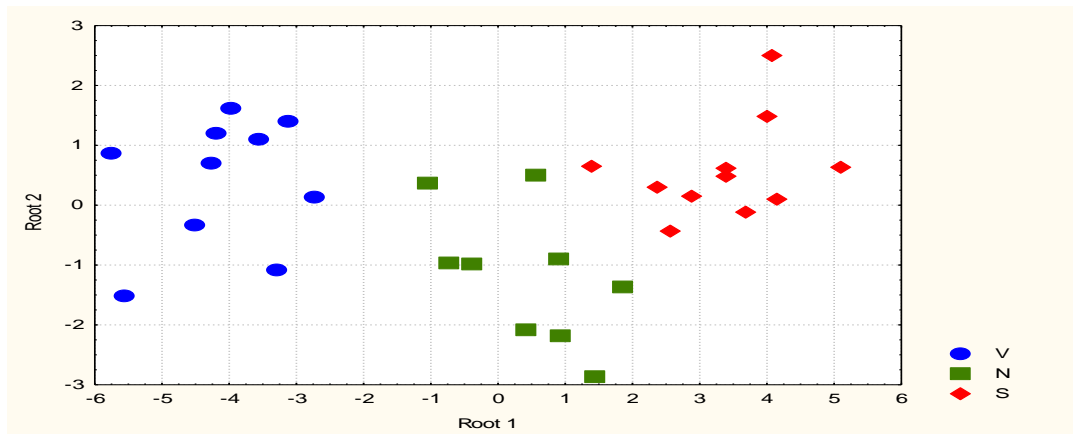


Figure 10.24. Unstandardized canonical scores of roots of changes in notvegetative parameters characterized various vegetotropic effects of bioactive water Naftussya

It is seen that women, liable to vagotonic vegetotropic effect (V), localized in the negative zone (centroide: -4,09) axis of root 1. This reflects (Table 10.15) decreasing in these values of contractility index, chloridaemia and working systolic BP but increasing value of uric acid. Instead sympathotonic vegetotropic effect (S) illustrated the placement of women in the positive zone (centroide: +3,36) axis of major root. This reflects increasing values of CI, chloride and triiod-thyronine but decreasing value of uric acid and activity of Mg-ATPase. Neutral vegetotropic effect (N) accompanied notsignificantly changes for those parameters corresponds to the placement of women around zero (centroide: +0,44). However, along the axis of root 2 vegetotropic effects of alternative habitats overlap, whereas neutral vegetotropic effect is illustrated lowest placing (centroide: -1,16) women, reflecting an decrease of activity of Na,K-ATPases, notα-Lipoproteines and calciumaemia but increase of activity of Ca-ATPase.

In general, all three clusters are clearly mutually separated. D^2_M between clusters V and N average 25,6 ($F=7,2$; $p<10^{-3}$), V and S: 61,8 ($F=19,5$; $p<10^{-6}$), N and S: 12,9 ($F=3,8$; $p=0,007$).

10.6. Forecasting of different vegetotropic effects

In order to clarify the possibility of predicting the nature vegetotropic effect of BAWN conducted discriminant analysis reported initial settings. Forward stepwise method identified 12 predictors (Table 10.20), knowledge of which condensed the two roots. Major root containing 78% predictive capabilities and represents directly

contractility index, stress index Baevsky and systolic blood pressure and the reverse way uricemia, triangular index, erythrocytes Mg-ATPase and Ca-ATPase activity.

Table 10.20. Results of discriminant analysis of parameters for forecasting of different vegetotropic effects of bioactive water Naftussya

Discriminant variables currently in the model	Parameters of Wilks' statistics			Coefficients for canonical variables				Means of predictors of different vegetotropic effects		
	Λ	F	p	Raw		Structural		Vagotonic n=10	Neutral n=9	Sympathot n=11
				Root 1	Root 2	Root 1	Root 2			
Contractility index, kPa/s	0,51	13	10 ⁻⁴	1,63	0,24	0,29	-0,42	27,7±1,3	26,0±1,0	20,2±1,0
Stress Index Baevskiy, un.	0,07	6,8	10 ⁻³	-0,06	0,007	0,20	-0,29	128±15	116±11	72±9
Systolic BP, mm Hg	0,05	5,5	10 ⁻³	0,05	-0,02	0,08	-0,03	126±6	121±5	118±3
Plasma Uric acid, μM/l	0,34	9,4	10 ⁻³	-0,009	-0,001	-0,24	-0,02	232±19	318±26	329±23
HRV TI, units	0,06	6,4	10 ⁻³	-0,08	-0,56	-0,19	0,33	10,1±0,6	10,6±0,4	13,9±1,1
Mg-ATPase, M _{pp} /l•h	0,05	5,9	10 ⁻³	-2,58	2,33	-0,11	0,02	0,87±0,06	0,98±0,05	1,03±0,10
Ca-ATPase, M _{pp} /l•h	0,11	6,2	10 ⁻³	-2,31	0,03	-0,06	0,09	0,99±0,17	1,03±0,16	1,22±0,12
Amplitude of Moda, %	0,22	9,3	10 ⁻³	-0,32	-0,37	0,19	-0,57	43,5±1,6	45,6±1,3	33,5±2,2
SDNN, ms	0,13	6,7	10 ⁻³	0,14	0,08	-0,15	0,40	47±3	45±2	61±4
Height, cm	0,18	8,2	10 ⁻³	0,235	0,225	0,03	0,24	164±1	160±1	164±2
Plasma Potassium, mM/l	0,15	7,3	10 ⁻³	0,16	0,61	0,03	0,13	4,37±0,22	4,02±0,29	4,34±0,24
Plasma Phosphates, mM/l	0,04	5,4	10 ⁻³	-2,56	-0,29	0,05	0,03	1,00±0,07	0,91±0,12	0,92±0,10
Chi-square tests with successive roots removed	Constant			-61,4	-27,7			Means of canonical variables		
	r ₁ *=0,94; Wilks' Λ=0,04; χ ₍₂₄₎ ² =70; p<10 ⁻³					Root 1		+3,60±0,31	-1,29±0,38	-2,22±0,28
	r ₂ *=0,82; Wilks' Λ=0,32; χ ₍₁₁₎ ² =24; p=0,012					Root 2		+0,28±0,38	-1,98±0,31	+1,36±0,26

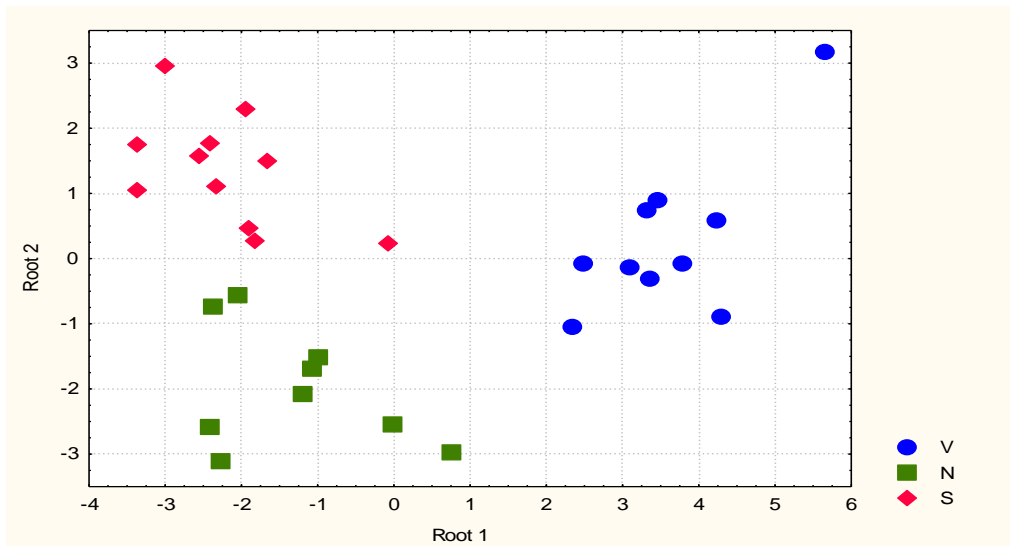


Figure 10.25. Unstandardized canonical scores of roots of parameters-predictors for various vegetotropic effects of bioactive water Naftussya

The values of those predictors are maximum/minimum in women subordinates vagotonic effect, while are minimum/maximum in women subordinates sympathotonic effect for intermediate values in the cases of neutral vegetotropic effect: patterns $V > N > S$ or $V < N < S$ (Figure 10.25). Minor canonical discriminant radical (the remaining 22% predictive capabilities) becomes positive factor load from SDNN, the height of women, plasma levels of potassium and phosphates and negative factor load from AMo. Fees predictors are minimal in women not subordinates vegetotropic effect, while not significantly different among women two other alternative groups: patterns $V < N > S$ or $V > N < S$.

D_M^2 between clusters V and N average 32,3 (F=6,8; p<10⁻³), V and S: 39,0 (F=6,8; p<10⁻⁴), N and S: 13,4 (F=2,9; p=0,023). Classification functions for forecasting of

Vagotonic effect:

131,0•Contract. Ind. – 4,92•Stress Index + 1,89•Syst. BP – 0,28•Uric acid -15,15•HRV TI – 73,3•Mg-ATP – 151,5•Ca-ATP – 24,7•AMo + 15,8•SDNN + 31,35•Height + 28,54•Potassium – 217,7•Phosphates – 3751

Neutral effect:

122,5•Contract. Ind. – 4,64•Stress Index + 1,70•Syst. BP – 0,23•Uric acid -13,50•HRV TI – 66,0•Mg-ATP – 140,3•Ca-ATP – 22,3•AMo + 14,9•SDNN + 29,69•Height + 26,40•Potassium – 204,5•Phosphates – 3385

Sympathotonic effect:

121,8•Contract. Ind. – 4,56•Stress Index + 1,59•Syst. BP – 0,22•Uric acid -15,31•HRV TI – 55,8•Mg-ATP – 138,0•Ca-ATP – 23,2•AMo + 15,1•SDNN + 30,22•Height + 28,30•Potassium – 203,1•Phosphates – 3421

From the combination of the identified predictors of a particular character vegetotropic effect of BAWN can be predicted accurately.

SUMMARY

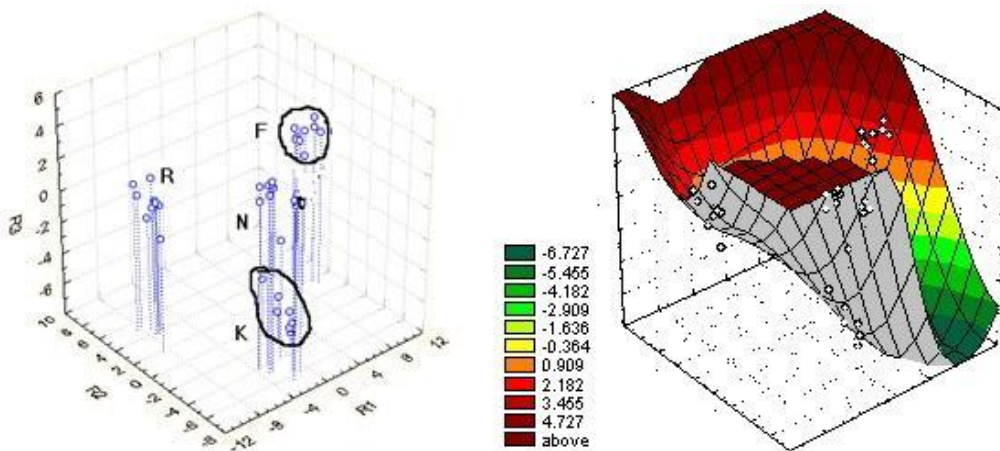
It is identified multivariate vegetotropic effects of a three-week course of drinking bioactive water Naftussya spa Truskavets. Found a strong canonical correlation between changes in parameters of heart rate variability, on the one hand, and changes in parameters of thyroide status, of exchange of lipides and electrolytes as well as haemodynamic, on the other hand. Method of discriminant analysis shows that the total of 12 selected initial parameters of the body may infallible forecast vagotonic, neutral and sympathotonic vegetotropic effects of bioactive water Naftussya.

ЗАКЛЮЧЕННЯ

В заключенні вважаємо за потрібне з'ясувати наступні моменти. По-перше, яку роль у виявлених вегетотропних ефектах Нафтусі і супутніх змінах ендокринних, імунних та метаболічних показників відіграють окремі компоненти її складу? По-друге, які ймовірні механізми реалізації впливу діючих начал Нафтусі на нейроендокринно-імунний комплекс?

Відповідь на перше запитання дають результати експерименту Білас В.Р. і Поповича І.Л. [2009] на здорових щурах-самках, окремі групи котрих впродовж 5 днів напоювались водопровідною водою (контроль) чи водою Нафтуса нативною (N), опроміненою (R) УФ-променями в бактерицидній дозі або пропущеною через мембранні сита (F). Отож, була застосована Нафтуса з живими мікробами (N), тобто володіюча, окрім органічних речовин-ксенобіотиків, антигенами мікробів і продуктами їх життєдіяльності (мікробіотиками); з убитими мікробами (R), тобто з наявністю лише антигенів і ксенобіотиків; та Нафтуса без мікробів (F), зате із збереженням вмістом органічних речовин. Методом дискримінантного аналізу з-поміж 84 зареєстрованих або розрахованих показників нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму було виявлено 26, за сукупністю яких чотири групи тварин суттєво відрізняються одна від іншої. Розпізнавальна інформація сконденсована у трьох канонічних дискримінантних радикалах, перший з яких містить 59,6% дискримінантних можливостей, другий - 24,8%, третій - 15,6%.

Індивідуальна локалізація у інформаційному просторі щурів, підлеглих впливу НАФТУСІ з різним станом мікрофлори



На рисунку видно, як локалізація на площині I і II радикалів кластера контрольних щурів (K) під впливом лише ксенобіотиків (F) переміщується вздовж осі I радикалу вправо (зміщення центроїду від +0,9 до +8,8) і вздовж осі II - вгору (від -2,5 до +2,5); спільна дія ксенобіотиків і антигенів спричиняє транслокацію центроїда кластера F вздовж осі I радикалу в протилежний бік (до -7,1) практично на тій же висоті (+4,5); натомість одночасна присутність разом із ксенобіотиками і антигенами ще й мікробіотиків, що має місце в нативній Нафтусі (N), практично нівелює зміщення стану в інформаційному просторі перших двох радикалів відносно контролю ($R_1=-2,2$; $R_2=-4,7$). На площині I і III радикалів стан контрольних щурів під впливом фільтрованої і опроміненої Нафтусі теж переміщується за подібним маршрутом, натомість нативна Нафтуса спричиняє дальший підйом вздовж осі III радикалу. У інформаційному просторі трьох радикалів віртуальний "рух" стану нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму здійснюється не по площині, а по вигнутій поверхні, яка у нас асоціюється з напівзамкненим каньйоном. Видно, як контрольні тварини під впливом ксенобіотиків безмікробної фільтрованої Нафтусі, розміщені на дні каньйона, переміщуються

спочатку на його протилежний бік, а потім піднімаються вгору по стіні. Присутність мікробних антигенів спричиняє переміщення вздовж овалу проти годинникової стрілки від дальньої стінки до ближньої, а наявність ще й мікробіотиків стимулює дальше просування вздовж ближньої стінки на цій же висоті, так що щурі, напоювані нативною Нафтусею, опиняються практично над контрольними.

Стосовно вегетотропних ефектів Білас В.Р. і Поповичем І.Л. [2009] показано, що безмікробна Нафтуса підвищує вагальний тонус на 33% в поєднанні з тенденцією до зниження симпатичного тонусу на 7%, тобто її органічні речовини спричиняють ваготонічний зсув вегетативного балансу. За наявності антигенів убитих мікробів характер вегетотропного ефекту реверсується у симпатотонічний: вагальний тонус знижується на 21%, а симпатичний проявляє тенденцію до зростання на 8%. Якщо ж до ксенобіотиків і антигенів додати мікробіотики, тобто застосувати нативну Нафтусю, то як вагальний, так і симпатичний тонуси в середньому не відрізняються від таких у інтактних тварин. Складається враження, що, головним об'єктом регуляторного вегетотропного впливу діючих начал Нафтусі є вагальний тонус, який пригнічується мікробними антигенами і активується органічними речовинами-ксенобіотиками Нафтусі.

Реальність такої ситуації базується на схемі, запозиченій нами у Tracey К.Ж. [2010].

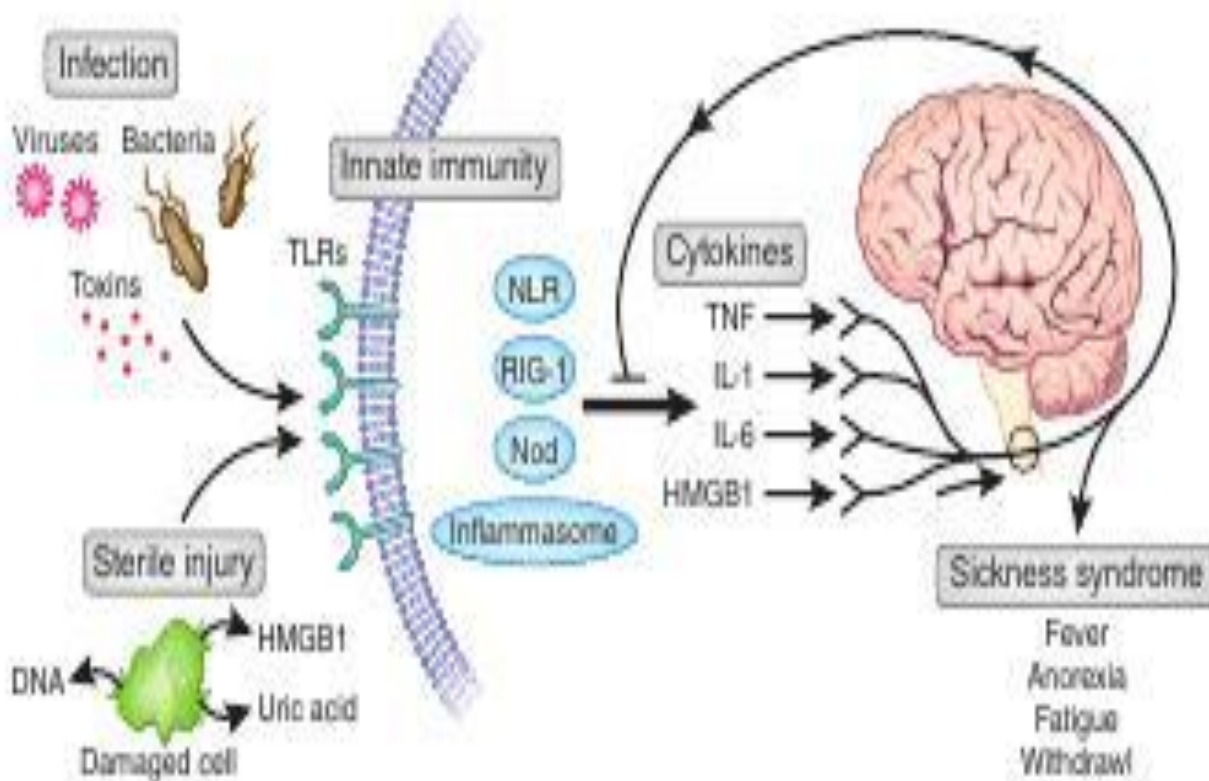
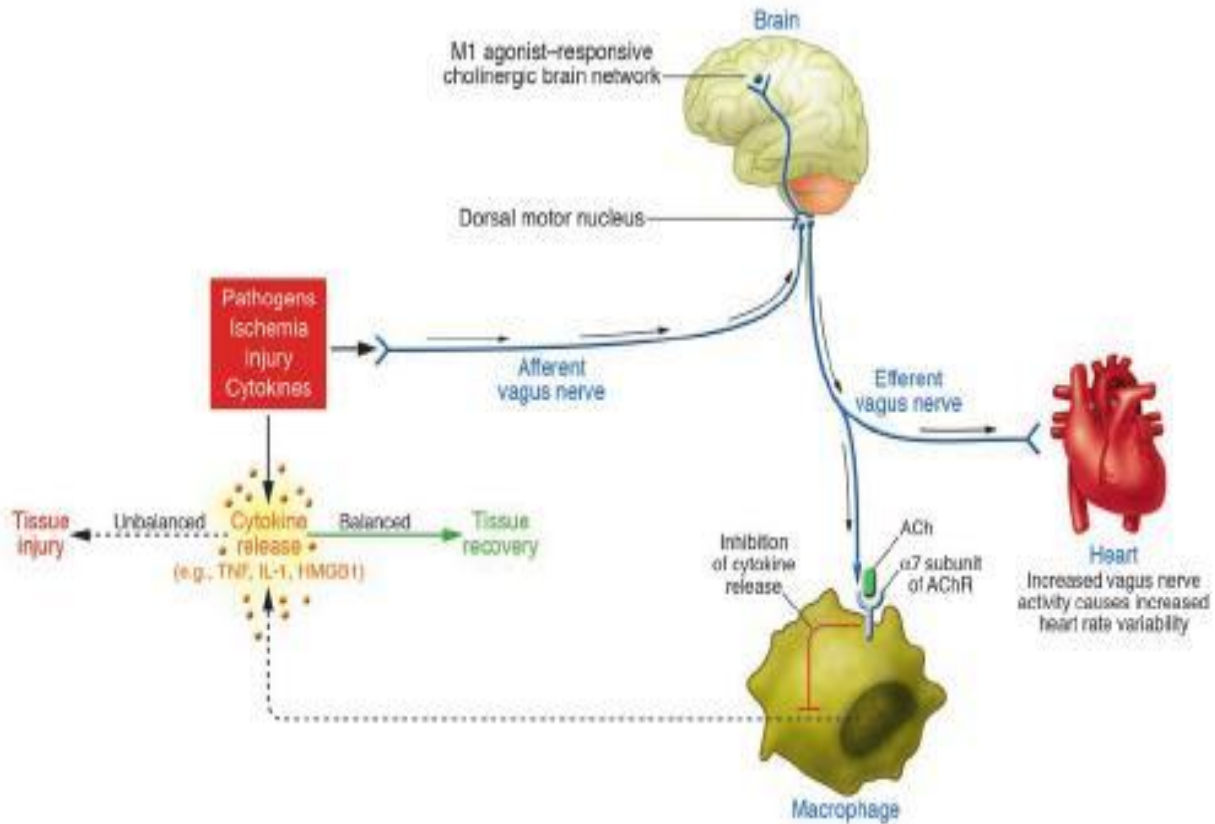


Схема демонструє, що як інфекційні агенти (бактерії, віруси і їх токсини), так і вивільнювані пошкодженими клітинами органічні речовини (ДНК, протеїн В1 високо-мобільної групи (HMGB1) і сечова кислота) здатні активувати TL-рецептори клітинної мембрани макрофагів, моноцитів та інших імуніцитів. Відомо [Хайтов Р.М., 2005], що з TL-рецепторами тканинних макрофагів, дендритних і епітеліальних клітин, Т- і В-лімфоцитів лімфоїдної тканини, асоційованої з шлунково-кишковим трактом (GALT – Gut-associated lymphoid tissue) зв'язуються не тільки живі мікроорганізми, а й компоненти їх клітинної мембрани (ліпополісахариди і ліпоейхоева кислота) і навіть крупномолекулярні органічні речовини, зокрема динітролорбензол (і, мабуть, інші **нафтоподібні**). Останні, очевидно, взаємодіють також з хеморецепторами слизової шлунково-кишкового тракту.

Активация TL-рецепторів імуніцитів веде до вивільнення ними прозапальних цитокінів (TNF, IL-1, IL-4) і HMGB1, які, як видно на іншій схемі цього ж Tracey К.Ж. [2007], подразнюють терміналі блукаючого

нерва і через його афферентні волокна активують дорзальне моторне ядро. Від останнього імпульси поступають по висхідних волокнах до M₁-холінергічних нейронів ЦНС, а по еферентних вагальних волокнах – до регульованих ними органів, зокрема імунних і серця. Останнє принципово важливо в руслі нашого дослідження, адже про вагальний тонус ми судили саме за варіабельністю ритму серця!



Найважливішим об'єктом регуляторного впливу вагуса є селезінка – “найважливіший орган для антибактеріальної і антифунгальної імунної реактивності” [Tracey K.J., 2010]. При цьому вагальні сигнали через N-холінорецептори (точніше їх α-7 субодиницю, детальніше про це пізніше) макрофагів гальмують вивільнення ними прозапальних цитокінів. Крім того, ці невральні сигнали також модулюють здатність до трафіку циркулюючих нейтрофілів і моноцитів, впливаючи на їх здатність рекрутуватись до регіонів запалення периферійних тканин.

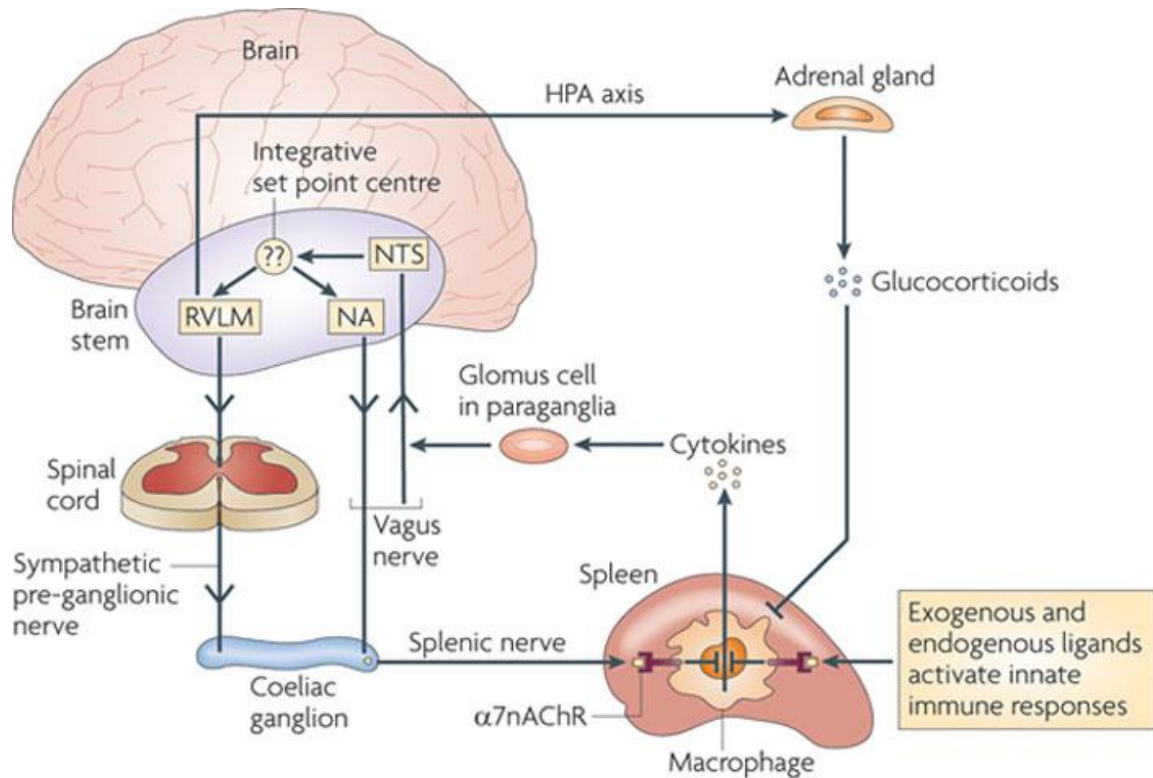
Як нами показано у розділі 3, найчутливішими до вегетотропних ефектів Нафтусі є морфо-функціональні параметри селезінки, передовсім відносний вміст в ній макрофагів, який суттєво знижується за ваготонічного ефекту і суттєво підвищується – за симпатотонічного при відсутності змін за нейтрального ефекту Нафтусі. Всі три параметри вегетативної регуляції детермінують рівень макрофагів спленоцитограми на 56%.

Протилежним чином і лише помірно пов'язаний з параметрами вегетативної регуляції вміст в селезінці лімфобластів. Виявлено також погранично значущу інверсну кореляцію симпатичного тонуусу з лімфоцитозом і плазмоцитозом селезінки, а також варту уваги – з ретикулоцитозом. У підсумку канонічна кореляція між вегетативним статусом і морфо-функціональним станом селезінки виявляється вельми сильною ($R=0,75$).

З-поміж параметрів фагоцитарної функції нейтрофілів-мікрофагів і моноцитів-макрофагів периферійної крові слабка кореляція з параметрами вегетативної регуляції виявлена для фагоцитарного числа нейтрофілів та фагоцитарного індексу моноцитів. Це проявляється у мінімальній мірі пригнічення інтенсивності фагоцитозу **мікрофагів** за ваготонічного ефекту Нафтусі та протилежних змінах активності фагоцитозу

макрофагів за її альтернативних вегетотропних ефектів, тоді як активність фагоцитозу мікрофагів однаковою мірою знижувалась, а індекс кілінгу мікрофагів та інтенсивність фагоцитозу макрофагів - однаковою мірою підвищувались в усіх групах тварин.

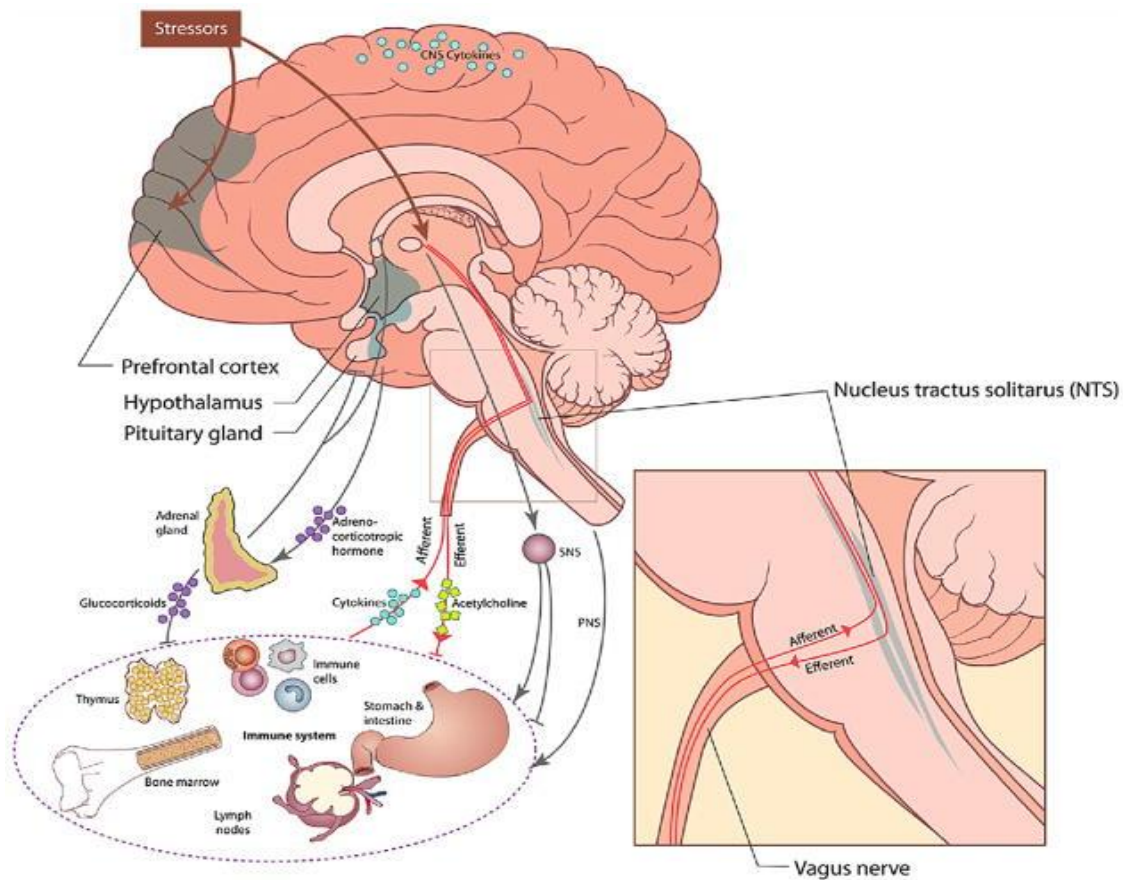
Отримані нами дані знаходяться у руслі існуючих уявлень про імунотропні ефекти не лише вагусних, а й симпатичних сигналів, як це видно на схемі від Е.М. Sternberg [2006].



Nature Reviews | Immunology

Отож, вже згадувані прозапальні цитокіни через посередництво хемосенситивних гломусних клітин, локалізованих по ходу автономних нервів [Goehler L.E. et al., 2000], активують терміналі вагальних афферентних нервів і через них – nucleus tractus solitarius (NTS), точніше, його дорзальної медіальної порції (dmNTS). Від dmNTS загальний шлях в інтегративному центрі дивергує на парасимпатичну і симпатичну гілки. По парасимпатичній гілці нейрони dmNTS проектується на nucleus dorsalis motorius n. vagus і nucleus ambiguus (NA), аксони котрих іннервують інтрамуральні сплетіння, зокрема серця і ganglion coeliacum. З іншого боку, симпатична гілка проектується на каудальну вентро-латеральну медуллу, а далі – на ростральну вентро-латеральну медуллу (RVLM), сигнал від ядер котрої поступає знову у ganglion coeliacum, а звідси – до N-холінорецепторів макрофагів селезінки [Granata A.R., Reis D.J., 1987; Е.М. Sternberg, 2006; Tang X., Dworkin B.R., 2009].

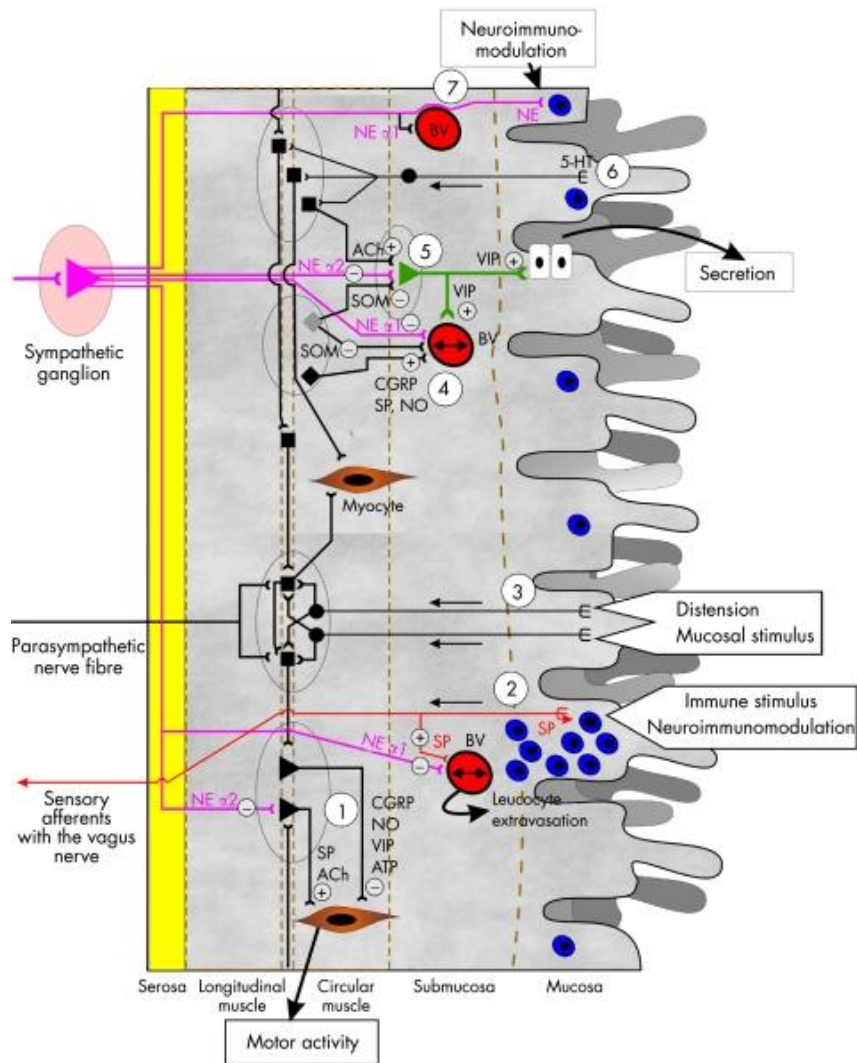
Разом з тим, імпульси від RVLM активують кору наднирників, збільшуюючи вивільнення нею глюкокортикоїдів [Е.М. Sternberg, 2006]. Схема цієї ж авторки демонструє, що об'єктами регуляторного впливу парасимпатичного і симпатичного відділів автономної нервової системи і гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної осі, точніше їх медіаторів ацетилхоліну, норадреналіну і глюкокортикоїдів, є, окрім селезінки, інші органи імунної системи - тимус, лімфовузли, кістковий мозок, точніше їх макрофаги-моноцити, мікрофаги-нейтрофіли, NK-, T- і B-лімфоцити, а також епітеліоцити гастроудоденальної слизової як компоненти класичної стрес-тріади Н. Selye.



В цьому руслі нами виявлено значущі коефіцієнти кореляції маркера симпатичного тону з морфофункціональними параметрами наднирників, а також помірний зв'язок між вегетативним статусом і морфофункціональним станом тимуса.

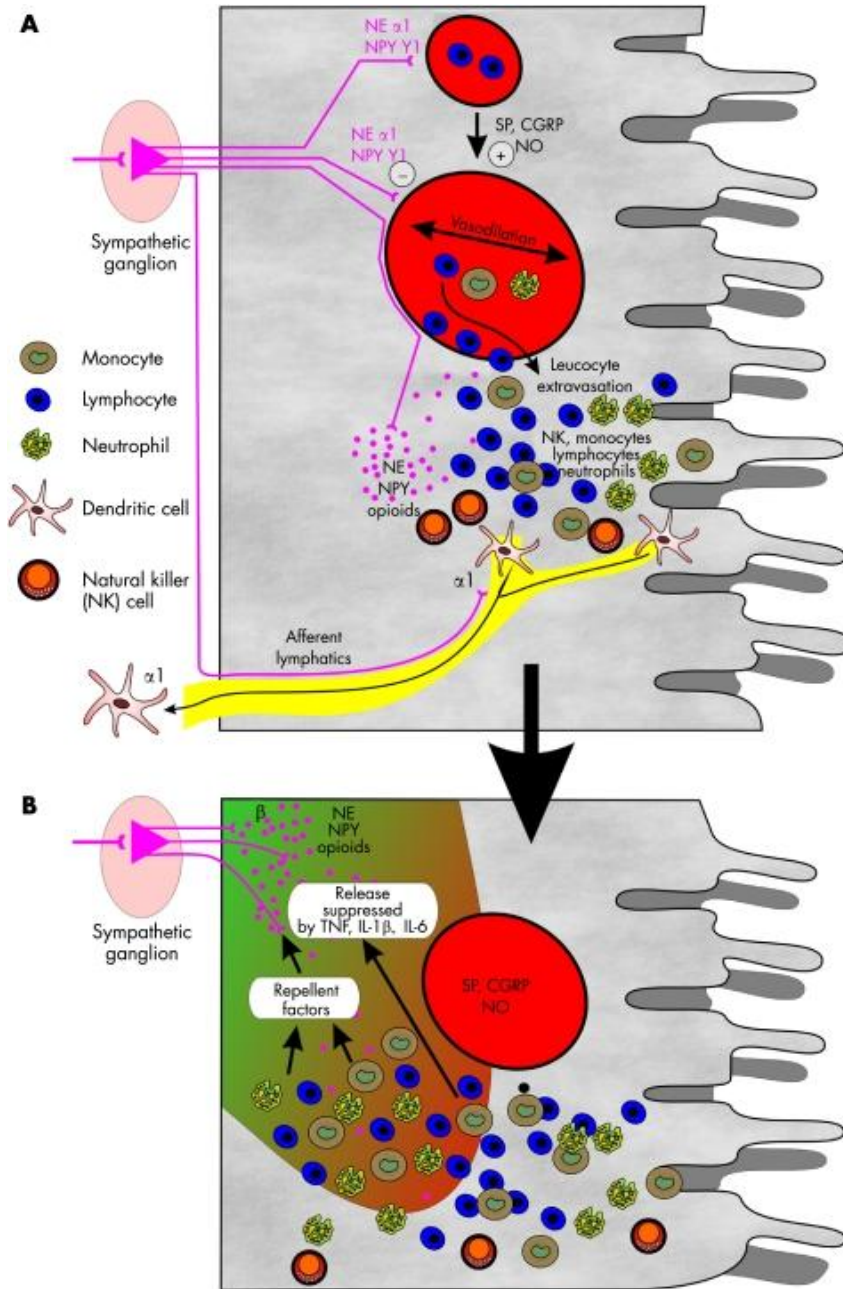
Схема, запозичена у R.H. Straub et al. [2006], фокусує увагу на ролі симпатичної нервової системи у імуномодуляції. Як бачимо, імунні стимули із люмена і в інтестинальній слизовій (2) активують сенсорні нейрони вагуса, котрі локально виділяють субстанцію P (SP) і передають інформацію до вищих центрів. SP може ініціювати аттракцію лейкоцитів (сині) з просвіту кровоносних судин (BV) і може підтримувати їх дилатацію. Натомість норадреналін (NE), вивільнюваний симпатичними еферентами, через α_1 -адренорецептори веде до вазоконстрикції. Разом з тим, еферентні симпатичні волокна можуть модулювати імунні відповіді імуноцитів в околицях кровоносних судин слизової (7).

Аналіз візуалізованих на цій схемі секреторних і моторних ефектів автономних нервів не входить у наше завдання.

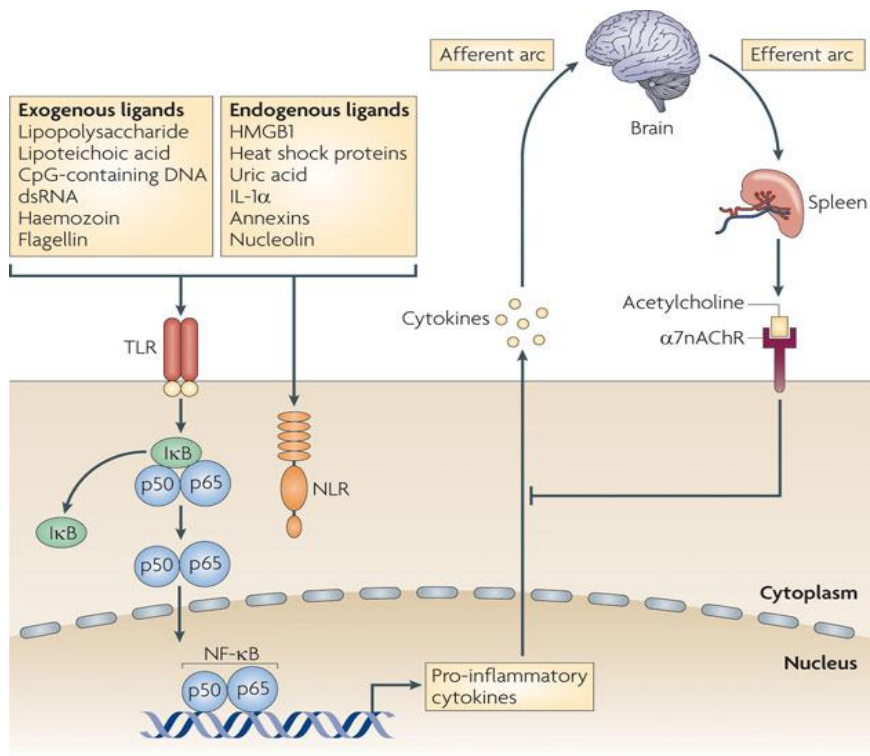


Наступна схема R.H. Straub et al. [2006] демонструє впливи NE (і його котрансмітерів АТФ, мет-енкефаліну, β -ендорфіну і нейропептиду Y) на вазорегуляцію, екстравазацію лейкоцитів і еміграцію дендритних клітин. Імунні стимули (A) індукують локальну продукцію SP, пептиду, спорідненого з геном кальцитоніну (CGRP) і оксиду азоту NO. Ці медіатори ведуть до вазодилації. Натомість NE і NPY протидіють вазодилації відповідно через α_1 -адрено- і Y_1 -рецептори. Хемотактичні фактори, включаючи SP і NE через β -адренорецептори і симпатичні опіюїдні пептиди, підтримують екстравазацію лейкоцитів. Підйом концентрацій NE і NPY показано численними багряними точками. Отже, нейротрансмітери симпатичної нервової системи підтримують хемотаксис, котрий дуже важливий для початку запальної реакції. Крім того, α_1 -адренергічною сигналізацією підтримується еміграція відносно незрілих дендритних клітин.

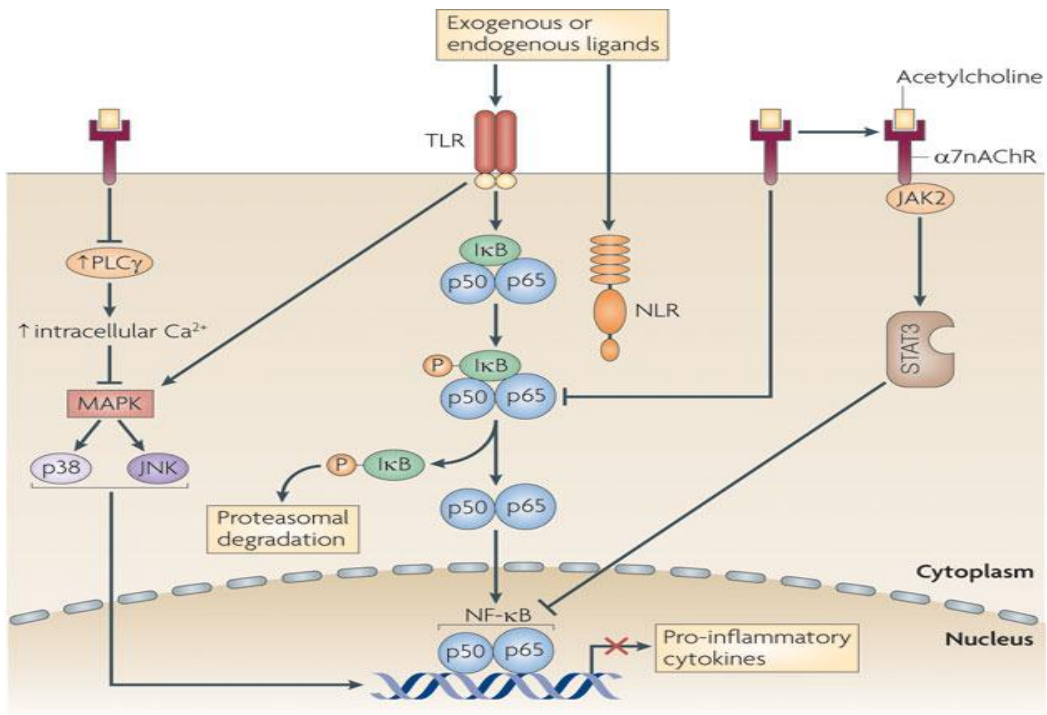
Після того, як лейкоцити стали задіяними у запальний процес (B), вони починають продукувати прозапальні цитокіни і репелленти симпатичних нервів, котрі гальмують вивільнення нейротрансмітерів і ведуть до втрати волокон симпатичних нервів.



Для повноти картини вважаємо за необхідне розглянути молекулярні механізми регуляції біосинтезу прозапальних цитокінів [E.M. Sternberg, 2006]. Як вже згадувалось, екзогенні (ліпололісахариди, ліпотьохоева кислота, CpG-вмісна ДНК, dsРНК, гемозоїн, флагелін) і ендогенні (протеїн В1 високочомобільної групи, білки теплового шоку, сечова кислота, інтерлейкін-1 α , аннексини, нуклеолін) ліганди, зв'язавшись з відповідними рецепторами макрофага, зокрема GALT, а також BALT, SALT, селезінки, лімфовузла (екзогенні – TL, ендогенні - з NL), запускають в цитоплазмі ферментативний каскад утворення або реактивації специфічних протеїнів, котрі, своєю чергою, поступають у ядро і активують гени, відповідальні за біосинтез прозапальних цитокінів.



Nature Reviews | Immunology

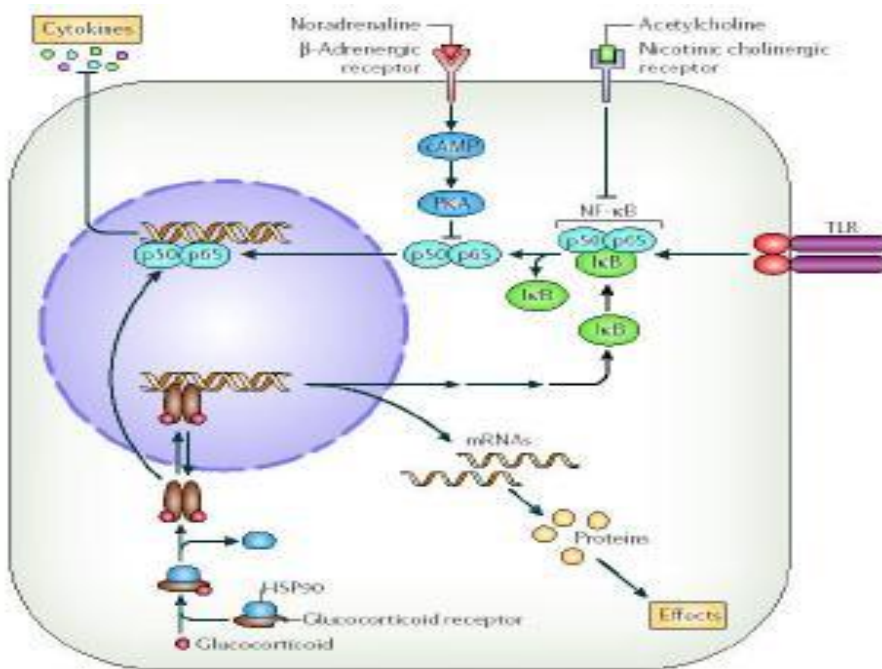


Nature Reviews | Immunology

Описані процеси підлягають регуляторному гальмівному впливу (downregulation) низки протизапальних чинників. Таким є, зокрема, ацетилхолін, який через α -7 субодиницю N-холінорецептора гальмує біосинтез прозапальних цитокінів принаймі трьома механізмами: через активацію Janus kinase 2 (JAK2) і signal transducer and activator of transcription 3 STAT3; підвищення рівня інтрацелюлярного кальцію з наступним гальмуванням mitogen-activated protein kinase MAPK; відвернення від'єднання інгібітора ядерного фактора (I κ B) від комплексу з білками p50 і p65. Всі три механізми зводяться врешті до гальмування ядерного фактора κ B.

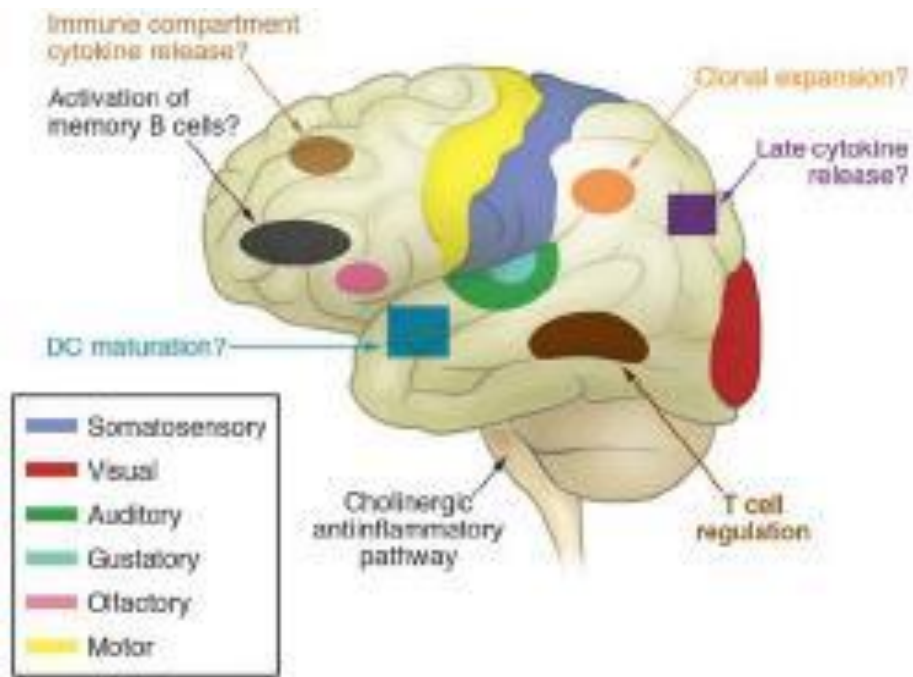
Інший протизапальний чинник – норадреналін – реалізує свій ефект через β ₂-адренорецептори макрофагів і дендритних клітин, збільшуючи утворення ц-АМФ і активуючи цим протеїнкіназу А, що, своєю чергою, веде до супресії продукції прозапальних цитокінів знову через гальмування ядерного фактора κ B.

Нарешті, класичні протизапальні фактори – глюкокортикоїди – реалізують свій ефект шляхом зв'язування з цитозольним рецептором, що витісняє з нього протеїн теплового шоку HSP90 і уможливорює димеризацію рецептора, входження його у ядро і зв'язування комплексу глюкокортикоїд-глюкокортикоїдний рецептор з ДНК. Це веде до транскрипції і трансляції протеїнів, включно з I κ B. I κ B, своєю чергою, секвеструє NF- κ B, відвертаючи цим активацію транскрипції прозапальних цитокінів. Разом з тим, комплекс глюкокортикоїд-глюкокортикоїдний рецептор може взаємодіяти з NF- κ B прямо, супресуючи продукцію цитокінів [E.M. Sternberg, 2006; K.J. Tracey, 2010].



На завершення вважаємо доцільним проілюструвати згаданий у огляді імунологічний гомункулос К. J. Трасеу [2007]. На думку автора, існує структурована, соматотопічно організована невральна мережа, яка контролює специфічні компоненти імунної відповіді через зв'язок входу і виходу. Така теоретична організація подібна до класичного гомункулуса, демонструючого, що специфічні області мозку здійснюють контроль над специфічними частинами тіла, і в майбутньому стане можливим сконструювати “імунологічний гомункулос”.

Наприклад, один регіон мозку може контролювати цитокінові відповіді в печінці, а інший - активацію Т-клітин в селезінці або лімфовузлах. Певні центри можуть інтегрувати інформацію про презентацію антигенів, тоді як інші – про хід дозрівання дендритних клітин. Окремі неврологічні домени в ЦНС можуть регулювати стан загальної готовності вродженого імунітету відповідати на патогени або травму.



Існування нейроанатомічних карт холінергічного протизапального рефлексу є значним кроком на шляху визначення інших доменів в імунологічному гомункулусі, що має вирішальне значення для максимізації захисту організму і підтримання здоров'я під час імунних відповідей.

В наступній нашій монографії, яка готується до друку, будуть приведені власні дані про зв'язки між параметрами ЕЕГ і ВРС – з одного боку, і параметрами імунограми – з іншого, що, сподіваємось, зробить скромний внесок у побудову імунологічного гомункулуса.

ТИРОТРОПНІ ЕФЕКТИ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ ТА ЇХ МЕТАБОЛІЧНИЙ, НЕЙРОЕНДОКРИННИЙ І ІМУННИЙ СУПРОВІДИ У ЩУРІВ-САМОК

Перший експеримент поставлено на 60 здорових білих щурах-самках лінії Wistar масою 230-290 г. Контрольну групу склали 10 тварин, які не піддавались жодним впливам, вживаючи *ad libitum* водопровідну воду з поїлок, а дослідними служили інші 50, які додатково напоювались через зонд біоактивною водою Нафтуса (БАВН), взятою із свердловини 21-Н Трускавецького родовища, із розрахунку 1,5% від маси тіла одноразово щоденно впродовж шести днів. Наступного дня після завершення курсу напоювання у щурів обох груп брали пробу периферійної крові (шляхом надрізу кінчика хвоста) для аналізу лейкоцитограми. Через годину під легким ефірним наркозом впродовж 15-20 с реєстрували ЕКГ у II стандартному відведенні (вводячи голчасті електроди під шкіру лапок) з метою визначення параметрів варіаційної кардіоінтервалограми. Експеримент завершували декапітацією тварин з метою збору із судин ший максимально можливої кількості крові.

В плазмі визначали концентрації тироїдних гормонів (загального тироксину і трийодтироніну та тиротропного гормону) і кортикостерону (методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням аналізатора "Tecan", Oesterreich і відповідних наборів реагентів ЗАТ "Алкор Био", СПб., РФ), а також низки параметрів метаболізму.

Про ліпідний обмін судили за рівнем в плазмі загального холестерину (прямий метод за реакцією Златкіса-Зака) і розподілом його в складі α -ліпопротеїдів (застосовано ензиматичний метод Hiller G. [1987] після преципітації не α -ліпопротеїдів за допомогою декстрансульфату/Mg²⁺) та не α -ліпопротеїдів (розраховували за різницею).

Стан ліпопероксидації оцінено за вмістом в сирватці її продуктів: дієнових кон'югатів (спектрофотометрія гептанової фази екстракту ліпідів [Гаврилов В.Д., Мишкорудная М.И., 1983]) і малонового діальдегіду (тест з тіобарбітуровою кислотою [Андреева Л.И. и др., 1988]), та активністю ферментів антиоксидантного захисту: каталази сирватки (за швидкістю розкладання перекису водню [Королюк М.А. и др., 1988]) і супероксиддисмутази еритроцитів (за ступенем гальмування відновлення нітросинього тетразолію в присутності N-метилфеназонію метасульфата і НАДН [Макаренко Е.В., 1988; Дубинина Е.Е. и др., 1988]).

Визначали також рівні в плазмі електролітів: кальцію (за реакцією з арсеназо III), фосфатів (фосфат-молібдатний метод), хлориду (ртутно-роданідний метод), калію і натрію (метод полум'яної фотометрії); азотистих метаболітів: креатиніну (за кольоровою реакцією Яффе методом Поппера), сечовини (уреазним методом за реакцією з фенолгіпохлоритом), уратів (уриказним методом), середньо-молекулярних поліпептидів (спектрофотометрія), загального білірубіну (за діазореакцією методом Єндрашека-Клеггорна-Грофа), а також глюкози (глюкозооксидазним методом), як це описано у посібнику [Горячковский А.М., 1998].

Користувались аналізаторами "Pointe-180" ("Scientific", USA) і "Reflotron" ("Boehringer Mannheim", BRD) та вітчизняними спектрофотометрами „СФ-46” і ПФМ У 4.2 з приданими наборами реактивів.

В цій же порції крові визначали параметри імунограми та фагоцитозу за тестами I і II рівнів ВООЗ [Лаповець Л.С., Луцик Б.Д., 2002]: відносний вміст в крові популяції Т-лімфоцитів (за тестом спонтанного розеткоутворення із еритроцитами барана за Jondal M. et al. [1972]), їх теофілінрезистентної і теофілінчутливої субпопуляцій (за тестом чутливості розеткоутворення до теофіліну за Limatibul S. et al. [1978]), вміст популяції В-лімфоцитів (за тестом комплементарного розеткоутворення із еритроцитами барана за Bianco). Природні кілери (NK) ідентифікували як великі грануловмісні лімфоцити. Вміст 0-лімфоцитів розраховували балансовим методом. Про стан фагоцитарної функції нейтрофілів (мікрофагів) і моноцитів (макрофагів) судили за фагоцитарним індексом – відсотком клітин, що містять поглинені мікроби (культура *Staphylococcus aureus*), мікробним (фагоцитарним) числом – кількістю мікробів, поглинених одним фагоцитом, та індексом кіллінгу (перетравлення) – відсотком нежиттєздатних мікробів серед поглинених [Попович І.Л., 2011].

Після забору крові видаляли селезінку, тимус і наднирники та зважували їх. З селезінки і тимуса робили мазки-відбитки для підрахунку сплено- і тимоцитограми. У зрізах наднирників вимірювали під мікроскопом товщину гломерулярної, фасцикулярної і ретикулярної зон [Базарнова М.А., 1988; Попович І.Л., 2011].

11.1. Варіанти тиротропних ефектів у щурів-самок та їх ліпідний супровід

У інтактних (контрольних) щурів-самок вміст в плазмі загального тироксину знаходився в діапазоні 28,5÷78,9 нМ/л, загального трийодтироніну - 1,40÷3,12 нМ/л. Насамперед виявлено, що між їх концентраціями як у інтактних, так і у напоюваних БАВН, існує сильна інверсна залежність (рис. 11.1). Тобто, рівень трийодтироніну залежить не стільки від інтенсивності його секреції щитовидною залозою, скільки від інтенсивності його утворення поза залозою із прогормону тироксину.

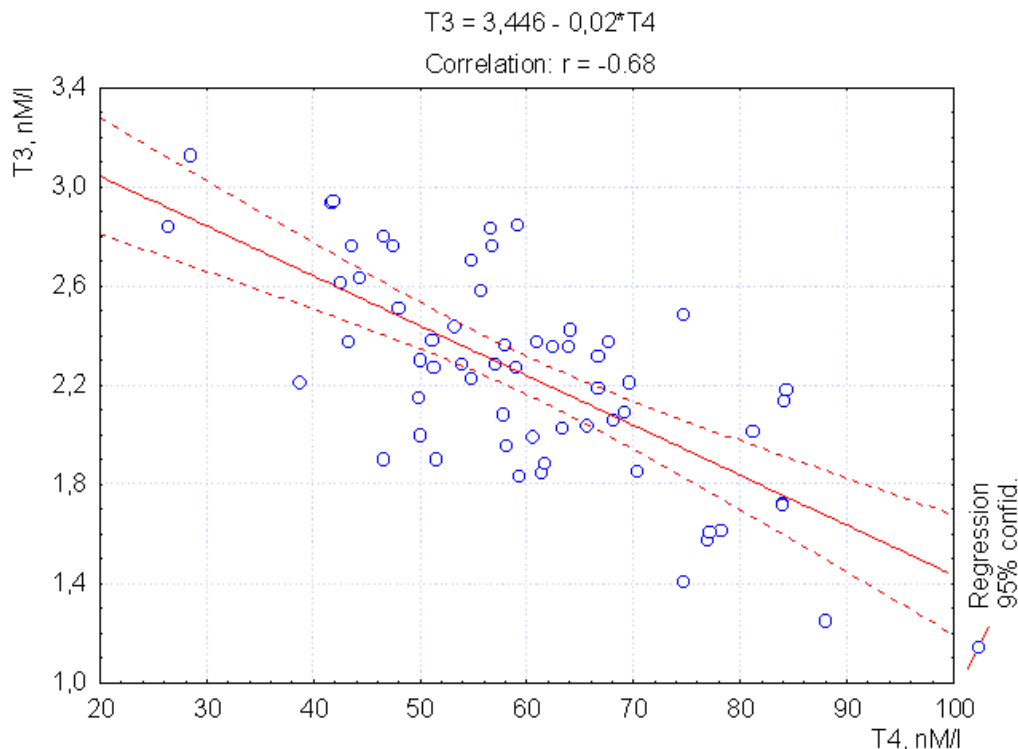


Рис. 11.1. Зв'язок між вмістом в плазмі щурів-самок тироксину (вісь X) і трийодтироніну (вісь Y)

Вважається [Braverman L.E., Vagenakis A.G., 1982], що в еквімолярних концентраціях активність трийодтироніну у чотири рази вища від активності тироксину. Тому для кількісної оцінки тироїдного статусу нами застосовано сумарний тироїдний індекс (СТІ), обчислюваний за формулою:

$$\text{СТІ} = (4 \cdot T_3 / 2,29 + T_4 / 55,6) / 5$$

де 2,29 і 55,6 – середні рівні відповідно T_3 і T_4 у інтактних щурів-самок.

На основі змін СТІ відносно його рівня у інтактних тварин ретроспективно було сформовано чотири групи дослідних щурів, відмінних між собою за характером і вираженістю тиротропних ефектів БАВН (рис. 11.2, табл. 11.1). Першу групу склали 7 тварин (14% від тих, що отримували БАВН), у котрих СТІ становить $0,85 \pm 0,02$, тобто зменшений на $1,02 \pm 0,14\sigma$, за рахунок зниження на $30 \pm 4\%$ рівня T_3 в поєднанні з підвищенням на $43 \pm 5\%$ рівня T_4 , що оцінено як значно гальмувальний тиротропний ефект БАВН. У 19 (38%) щурів другої групи СТІ знижується лише до $0,91 \pm 0,01$ або на $0,59 \pm 0,08\sigma$, практично завдяки змінам лише T_3 ($-12 \pm 2\%$), тобто БАВН чинить помірно гальмувальний тиротропний ефект. У інших 7 (14%) щурів СТІ знаходиться в діапазоні $0,96 \div 1,07$ (відхилення від норми: $-0,26 \div +0,47\sigma$), тобто має місце нейтральний (квазінульовий) тиротропний ефект БАВН. При цьому зниження на $15 \div 4\%$ рівня T_3 компенсується підвищенням на $56 \div 22\%$ рівня T_4 . Натомість у 17 (34%) тварин БАВН чинить стимулювальний тиротропний ефект, про що свідчить підвищення СТІ до $1,08 \pm 0,01$ або на $0,52 \pm 0,08\sigma$, завдяки, головним чином, підвищенню на $10 \pm 2\%$ рівня T_3 за відсутності суттєвих змін рівня T_4 .

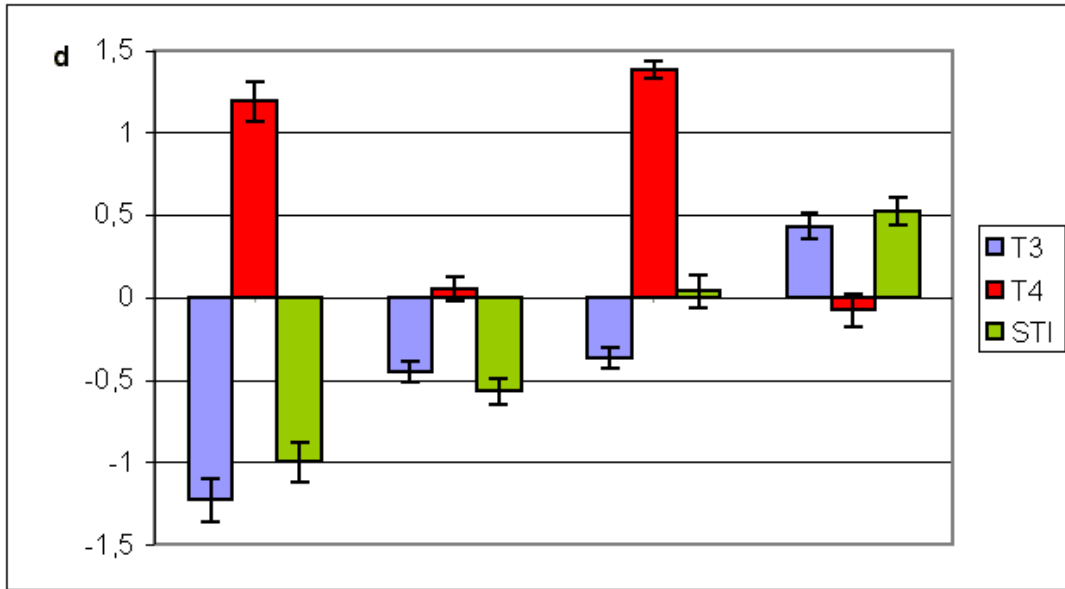


Рис. 11.2. Варіанти змін під впливом БАВН вмісту в плазмі щурів-самок трийодтироніну, тироксину і сумарного тиреоїдного індексу

Для коректної порівняльної оцінки супутніх змін інших параметрів нами застосовано запропоновані Поповичем І.Л. [2007] індекси: індекс девіації I_D - долю дослідної величини від середньої контрольної, прийнятої за 1, та індекс d - евклідову віддаль дослідної величини від середньої контрольної, прийнятої за 0. Вважається, що за однакового відсоткового відхилення від контрольного рівня двох параметрів воно фізіологічно суттєвіше для менш варіабельного параметра. Тому індекс d більш адекватно, ніж індекс I_D , характеризує відхилення параметра від норми, адже він враховує його варіабельність серед нормальних (контрольних, інтактних) особин.

Виявлено (табл. 11.1), що за обох варіантів гальмувального тиротропного ефекту БАВН рівень тиротропного гормону знижується однаковою мірою, за нейтрального ефекту зміни ТТГ теж квазінульові, разом з тим, аналогічний рівень ТТГ спостерігається і у щурів, підлеглих стимулювальному тиротропному ефекту БАВН.

Таблиця 3.1.

Варіанти тиротропних ефектів БАВН у щурів-самок

Група	Параметр	СТІ, од.	T_3 , нМ/л	T_4 , нМ/л	ТТГ, мМО/л
Контроль (n=10)	$X \pm m$		2,29±0,18	55,6±5,5	0,32±0,09
	I_D	1	1	1	1
	d	0	0	0	0
Значно гальмувальний тиротропний ефект (n=7)	$X \pm m$		1,61±0,08*	79,6±2,7*	0,17±0,07
	$I_D \pm m$	0,85±0,02*	0,70±0,04*	1,43±0,05*	0,54±0,22*
	$d \pm m$	-1,02±0,14*	-1,23±0,14*	+1,16±0,13*	0,50±0,23*
Помірно гальмувальний тиротропний ефект (n=19)	$X \pm m$		2,02±0,04	58,0±2,0	0,17±0,05
	$I_D \pm m$	0,91±0,01*	0,88±0,02*	1,04±0,04	0,55±0,15*
	$d \pm m$	-0,59±0,08*	-0,49±0,07*	+0,12±0,10	0,49±0,16*
Нейтральний тиротропний ефект (n=7)	$X \pm m$		2,09±0,03	76,8±2,9*	0,26±0,07
	$I_D \pm m$	1,01±0,02	0,91±0,02*	1,38±0,05*	0,83±0,22
	$d \pm m$	+0,04±0,10	-0,37±0,06*	+1,02±0,14*	-0,18±0,24
Стимулювальний тиротропний ефект (n=17)	$X \pm m$		2,53±0,05	53,9±2,1	0,26±0,07
	$I_D \pm m$	1,08±0,01*	1,10±0,02*	0,97±0,04	0,83±0,23
	$d \pm m$	+0,52±0,08*	+0,43±0,08*	-0,08±0,10	-0,18±0,24

Примітки:

1. $X \pm m$ – середня величина та її стандартна похибка.

2. $I_D \pm m$ – доля дослідної величини від середньої контрольної та її стандартна похибка.
3. $d \pm m$ – евклідова віддаль дослідної величини від середньої контрольної та її стандартна похибка.
4. Параметри, значуще відмінні від контрольних, позначені*.

11.2. Метаболічний супровід тиротропних ефектів БАВН у щурів-самок

Аналіз супутніх змін метаболізму, з огляду на загальновідомі зв'язки між тироїдним і ліпідним статусами, доцільно розпочати з холестеринового акомпанементу тиротропних ефектів БАВН. Виявлено (табл. 11.2), що значно гальмувальний тиротропний ефект супроводжується підвищенням концентрації в плазмі загального холестерину на 30%, при цьому в складі неа-(пре-β- і β-) ліпопротеїдів (ЛП) більшою мірою, ніж в складі α-ЛП (на 51% і 8% відповідно), так що холестериновий коефіцієнт атерогенності Клімова зростає на 42% відносно інтактного контролю. За помірно гальмувального тиротропного ефекту вміст загального холестерину зростає лише на 10%, майже цілком за рахунок проатерогенних фракцій (+18%), тоді як антиатерогенна фракція не відрізняється від контролю, що дає підвищення коефіцієнту атерогенності на 17%. За відсутності суттєвих змін сумарного тироїдного індексу коефіцієнт атерогенності помірно знижується (на 17%) за рахунок зниження вмісту холестерину в складі пре-β- і β-ЛП більшою мірою (на 26%), ніж в складі α-ЛП (на 8%).

Таблиця 11.2.

Супутні зміни параметрів обміну холестерину за різних варіантів тиротропних ефектів БАВН у щурів-самок

Група	Параметр	Холестерин загальний, мМ/л	Холестерин неа-ЛП, мМ/л	Холестерин α-ЛП, мМ/л	Коефіцієнт атерогенності Клімова, од.
Контроль (n=10)	$X \pm m$	1,59±0,15	0,81±0,12	0,78±0,04	1,03±0,13
	I_D	1	1	1	1
	d	0	0	0	0
Значно гальмувальний тиротропний ефект (n=7)	$X \pm m$	2,07±0,10*	1,23±0,09*	0,84±0,02	1,46±0,09*
	$I_D \pm m$	1,30±0,06*	1,51±0,11*	1,08±0,03*	1,42±0,09*
	$d \pm m$	+1,03±0,22*	+1,09±0,23*	+0,56±0,19*	+1,02±0,21*
Помірно гальмувальний тиротропний ефект (n=19)	$X \pm m$	1,75±0,08	0,96±0,06	0,79±0,03	1,21±0,05
	$I_D \pm m$	1,10±0,05*	1,18±0,07*	1,02±0,03	1,17±0,04*
	$d \pm m$	+0,35±0,17*	+0,39±0,15*	+0,14±0,22	+0,42±0,11*
Нейтральний тиротропний ефект (n=7)	$X \pm m$	1,31±0,05	0,60±0,04	0,71±0,02	0,85±0,06
	$I_D \pm m$	0,83±0,03*	0,74±0,05*	0,92±0,03*	0,83±0,06*
	$d \pm m$	-0,59±0,10*	-0,55±0,11*	-0,55±0,20*	-0,41±0,15*
Стимулювальний тиротропний ефект (n=17)	$X \pm m$	1,31±0,08	0,49±0,05*	0,82±0,03	0,59±0,05*
	$I_D \pm m$	0,83±0,05*	0,60±0,06*	1,06±0,05	0,57±0,05*
	$d \pm m$	-0,60±0,16*	-0,85±0,13*	+0,40±0,29	-1,04±0,12*

В той же час стимулювальний тиротропний ефект БАВН супроводжується значним антиатерогенним ефектом завдяки зниженню вмісту холестерину в складі атерогенних фракцій на 40% в поєднанні з тенденцією до підвищення його вмісту в складі α-ЛП на 6%, що дає зниження коефіцієнту атерогенності на 43%.

В цілому для 60 щурів-самок виявлено сильну негативну кореляцію ($r=-0,85$) між рівнем в плазмі трийодтироніну і холестерину пре-β- і β-ЛП (рис. 11.3).

Ще сильніший інверсний зв'язок ($r=-0,90$) виявлено між рівнем холестерину пре-β- і β-ЛП та сумарним тироїдним індексом (рис. 11.4), який на 83% детермінується саме трийодтироніном ($r=0,91$).

Стосовно іншого аспекту ліпідного статусу – ліпопероксидації – виявлено (табл. 11.3), що за значно гальмувального тиротропного ефекту БАВН значно підвищується вміст в плазмі первинних (дієнові кон'югати, ДК) і вторинних (малоновий диальдегід, МДА) продуктів перекисного окиснення ліпідів разом з активацією антиоксидантного ферменту каталази, але не супероксиддистутази (ССД).

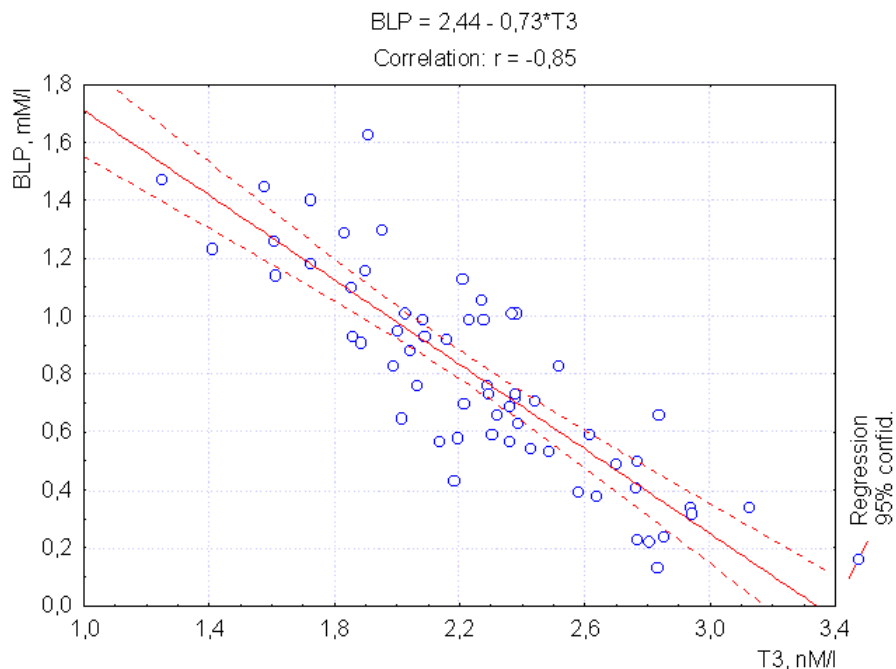


Рис. 11.3. Кореляція між вмістом в плазмі щурів-самок трийодтироніну і холестерину пребета- та бета-ліпопротеїдів

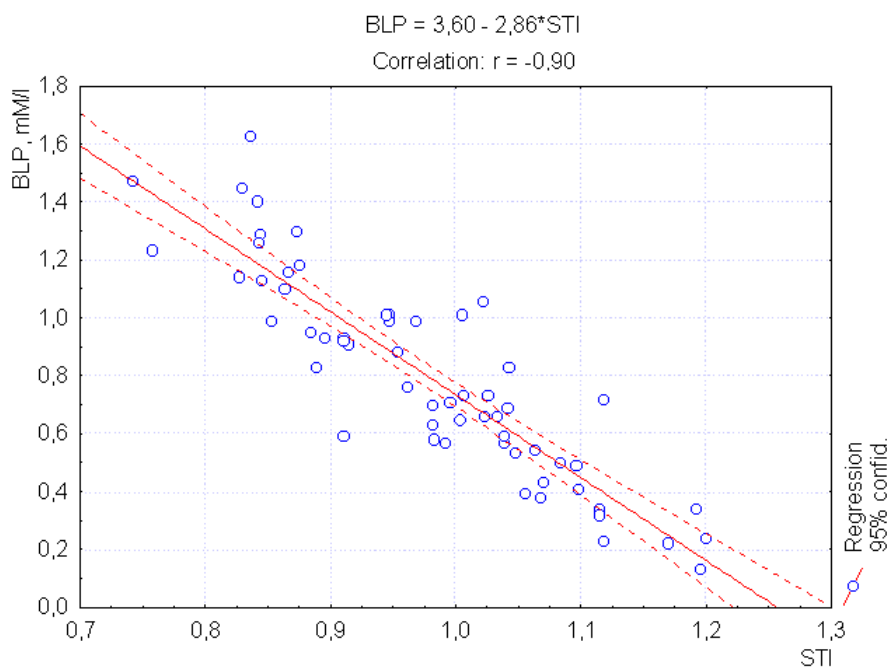


Рис. 11.4. Кореляція між сумарним тироїдним індексом щурів-самок і вмістом в плазмі холестерину пребета- та бета-ліпопротеїдів

Менша міра пригнічення тироїдної функції супроводжується меншим рівнем МДА і лише тенденцією до підвищення рівня ДК за аналогічної активності антиоксидантних ферментів. Разом з тим, за відсутності змін тироїдного статусу відносно контролю констатовано максимальні рівні МДА і активності каталази в поєднанні з нормальними рівнями ДК і СОД. А стимулювальний тиротропний ефект БАВН супроводжується патерном параметрів ліпопероксидації, дуже подібним до такого за значно гальмувального тиротропного ефекту.

Таблиця 11.3.

Супутні зміни параметрів ліпопероксидації за різних варіантів тиротропних ефектів БАВН у щурів-самок

Група	Параметр	Дієнові кон'югати, E ²³² /мл	Малоновий діальдегід, мкМ/л	Супероксид-дисмутаза, од./мл	Каталаза, мкМ/год•л
Контроль (n=10)	X±m	1,23±0,09	55±4	55,8±2,8	103±8
	I _D	1	1	1	1
	d	0	0	0	0
Значно гальмувальний тиротропний ефект (n=7)	X±m	1,66±0,17*	81±9*	57,4±4,7	129±13
	I _D ±m	1,35±0,14*	1,46±0,17*	1,03±0,08	1,26±0,12*
	d±m	+1,48±0,59*	+1,83±0,67*	+0,18±0,52	+0,99±0,46*
Помірно гальмувальний тиротропний ефект (n=19)	X±m	1,36±0,09	73±6*	55,9±2,5	131±13
	I _D ±m	1,11±0,07	1,32±0,10*	1,00±0,05	1,27±0,12*
	d±m	+0,46±0,32	+1,26±0,41*	+0,01±0,28	+1,03±0,47*
Нейтральний тиротропний ефект (n=7)	X±m	1,26±0,10	88±14*	59,0±3,8	147±16*
	I _D ±m	1,03±0,08	1,60±0,27*	1,06±0,07	1,42±0,16*
	d±m	+0,11±0,35	+2,38±1,06*	+0,35±0,43	+1,64±0,61*
Стимулювальний тиротропний ефект (n=17)	X±m	1,60±0,12*	75±8*	53,3±2,3	126±10
	I _D ±m	1,30±0,10*	1,35±0,14*	0,96±0,04	1,23±0,11*
	d±m	+1,27±0,41*	+1,39±0,57*	-0,28±0,26	+0,88±0,41*

Вміст в плазмі азотистих метаболітів за значно гальмувального тиротропного ефекту БАВН закономірно не змінюється, при цьому виявлено значуще підвищення рівня глюкози (табл. 11.4). Натомість помірне зниження сумарного тироїдного індекса супроводжується підвищенням рівнів в плазмі сечовини і креатиніну в поєднанні зі зниженням вмісту молекул середньої маси (МСМ), тоді як рівні уратів, білірубину і глюкози не відрізняються від контрольних.

Таблиця 11.4.

Супутні зміни вмісту в плазмі азотистих метаболітів і глюкози за різних варіантів тиротропних ефектів БАВН у щурів-самок

Група	Параметр	Сечовина, мМ/л	Урати, мкМ/л	МСМ, од. екст.	Креатинін, мкМ/л	Білірубін, мкМ/л	Глюкоза, мМ/л
Контроль (n=10)	X±m	7,2±0,5	633±110	0,153±0,015	133±11	4,6±0,8	4,87±0,34
	I _D	1	1	1	1	1	1
	d	0	0	0	0	0	0
Значно гальмувальний тиротропний ефект (n=7)	X±m	7,4±0,6	760±114	0,134±0,011	144±14	4,5±1,0	5,49±0,09
	I _D ±m	1,03±0,11	1,20±0,18	0,88±0,07	1,08±0,10	0,97±0,21	1,13±0,02*
	d±m	+0,16±0,55	+0,37±0,32	-0,41±0,24	+0,31±0,40	-0,05±0,37	+0,57±0,08*
Помірно гальмувальний тиротропний ефект (n=19)	X±m	9,2±0,7*	606±76	0,115±0,010*	168±16	4,2±0,4	5,12±0,14
	I _D ±m	1,28±0,10*	0,96±0,12	0,75±0,06*	1,27±0,12*	0,91±0,10	1,05±0,03
	d±m	+1,35±0,50*	-0,08±0,22	-0,81±0,21*	+1,01±0,47*	-0,16±0,17	+0,23±0,13
Нейтральний тиротропний ефект (n=7)	X±m	10,0±1,3	674±95	0,153±0,018	215±22*	4,8±0,9	5,19±0,30
	I _D ±m	1,39±0,18*	1,07±0,15	1,00±0,12	1,62±0,17*	1,04±0,19	1,06±0,06
	d±m	+1,87±0,87*	+0,12±0,27	-0,01±0,40	+2,35±0,63*	+0,07±0,34	+0,29±0,28
Стимулювальний тиротропний ефект (n=17)	X±m	8,5±0,6	664±91	0,148±0,010	170±16	4,8±0,5	5,84±0,16*
	I _D ±m	1,18±0,09*	1,05±0,14	0,97±0,07	1,28±0,12*	1,04±0,11	1,20±0,03*
	d±m	+0,85±0,40*	+0,09±0,26	-0,11±0,22	+1,05±0,45*	+0,07±0,19	+0,89±0,15*

Нейтральний тиротропний ефект БАВН асоціюється із максимально підвищеними рівнями сечовини і креатиніну за квазінульових відхилень від норми решти 4 параметрів. Підвищення ж сумарного тироїдного індексу супроводжується менш вираженими змінами в цьому ж напрямку згаданих азотистих метаболітів зі збереженням стабільності рівнів уратів, МСМ і білірубину. Разом з тим, констатовано максимальне підвищення рівня глікемії.

Стосовно електролітів виявлено (табл. 11.5), що значне зниження сумарного тироїдного індексу поєднується із незначним, але закономірним зниженням рівнів основних електролітів плазми – натрію і хлориду, в поєднанні з тенденцією до зниження калію і до підвищення – фосфатів за нормальних рівнів магнію і кальцію. За помірно гальмувального тиротропного ефекту БАВН ці тенденції стосовно калію і фосфатів трансформуються у закономірність, натомість зміни натрію і хлориду редукуються. Разом з тим, появляється тенденція до зниження рівнів кальцію і магнію.

Таблиця 11.5.

Супутні зміни вмісту в плазмі електролітів за різних варіантів тиротропних ефектів БАВН у щурів-самок

Група	Параметр	Натрій, мМ/л	Хлорид, мМ/л	Калій, мМ/л	Магній, мМ/л	Кальцій, мМ/л	Фосфати, мМ/л
Контроль (n=10)	X±m	130±1,8	95,8±2,1	4,13±0,21	0,87±0,19	2,94±0,38	0,73±0,15
	I _D	1	1	1	1	1	1
	d	0	0	0	0	0	0
Значно гальмувальний тиротропний ефект (n=7)	X±m	127±1,3	92,1±1,8	3,86±0,26	0,83±0,25	3,13±0,33	0,91±0,15
	I _D ±m	0,97±0,01*	0,96±0,02*	0,93±0,07	0,96±0,29	1,06±0,11	1,25±0,21
	d±m	-0,60±0,23*	-0,55±0,26*	-0,42±0,40	-0,06±0,40	+0,16±0,27	+0,39±0,32
Помірно гальмувальний тиротропний ефект (n=19)	X±m	130±1,2	92,8±1,3	3,32±0,14*	0,74±0,11	2,60±0,20	1,00±0,13
	I _D ±m	0,99±0,01	0,97±0,01*	0,80±0,03*	0,85±0,12	0,88±0,07	1,37±0,18*
	d±m	-0,12±0,21	-0,45±0,20*	-1,25±0,22*	-0,21±0,17	-0,28±0,16	+0,57±0,28*
Нейтральний тиротропний ефект (n=7)	X±m	130±2,0	93,9±2,4	3,85±0,33	1,10±0,25	2,56±0,18	0,98±0,12
	I _D ±m	0,99±0,02	0,98±0,03	0,93±0,08	1,28±0,28	0,87±0,06*	1,35±0,17*
	d±m	-0,15±0,35	-0,29±0,36	-0,44±0,51	+0,39±0,40	-0,32±0,15*	+0,54±0,26*
Стимулювальний тиротропний ефект (n=17)	X±m	128±1,5	90,8±1,8	3,54±0,19*	0,84±0,11	2,28±0,22	0,96±0,12
	I _D ±m	0,98±0,01	0,95±0,02*	0,86±0,05*	0,97±0,13	0,78±0,07*	1,32±0,17
	d±m	-0,46±0,27	-0,75±0,26*	-0,92±0,29*	-0,04±0,18	-0,55±0,18*	+0,49±0,26

Квазінульові відхилення сумарного тироїдного індексу асоціюються з аналогічним квазінормальним станом рівнів натрію, хлориду, калію і магнію. Разом з тим, виявлено значуще зниження кальціємії в поєднанні з підвищенням фосфатемії. Стимулювальний тиротропний ефект БАВН супроводжується значущим зниженням рівнів калію, хлориду і кальцію в поєднанні з тенденцією до підвищення рівня фосфатів.

11.3. Нейроендокринний супровід тиротропних ефектів БАВН у щурів-самок

З огляду на відому підлеглість рівнів в плазмі натрію і калію регуляторним впливам мінералокортикоїдів, а кальцію і фосфатів – кальцитоніну і паратирину, можна оцінити їх активність за коефіцієнтами Na/K, 1/Са·Р і Са/Р відповідно. З таких позицій видно (табл. 11.6), що значно гальмувальний тиротропний ефект БАВН супроводжується помірним підвищенням мінералокортикоїдної активності (МКА) в поєднанні з помірним зниженням кальцитонінової (КТА) і тенденцією до зниження паратирінової (ПТА). Послаблення міри пригнічення тироїдної функції асоціюється з дальшим підвищенням МКА і поглибленням пригнічення ПТА, тоді як пригнічення КТА редукується. Квазінормальний стан сумарного тироїдного індексу на тлі вживання БАВН поєднується з максимальним пригніченням ПТА, повторним зниженням КТА і редукацією підвищеної МКА. За стимулювального тиротропного ефекту БАВН констатовано різноскеровані зміни відносно нейтрального ефекту МКА і КТА за стабільно пригніченої ПТА.

В цій же табл. 11.6. приведено дані про супутні зміни параметрів вегетативної регуляції. Виявлено, що значне пригнічення тироїдної функції супроводжується значущим ваготонічним зсувом моди – корелята гуморального каналу регуляції, в поєднанні з тенденцією до збільшення варіаційного розмаху (ΔX) – корелята вагального тону, за відсутності суттєвих змін амплітуди моди (АМо) – корелята симпатичного тону. Натомість за помірно гальмувального тиротропного ефекту БАВН параметри вегетативної регуляції значуще не відрізняються від контрольних. За відсутності змін сумарного тироїдного індексу виявлено значуще зниження вагального тону при цілком нормальному симпатичному тону. Активація ж тироїдної

функції супроводжується протилежними змінами (у вигляді тенденцій) тонічних вегетативних нервових регуляторних впливів у бік ваготонії.

Таблиця 11.6.

Супутні зміни нейроендокринних параметрів за різних варіантів тиротропних ефектів БАВН у щурів-самок

Група	Параметр	Мода, мс	АМо, %	ΔX , мс	КТА (1/Са•Р)	ПТА (Са/Р)	МКА (Na/K)
Контроль (n=10)	X±m	116±7	63,1±7,5	44±14	0,77±0,19	5,21±0,76	32,4±1,9
	I _D	1	1	1	1	1	1
	d	0	0	0	0	0	0
Значно гальмувальний тиротропний ефект (n=7)	X±m	127±5	59,5±5,9	60±13	0,48±0,13	4,29±1,04	36,0±1,7
	I _D ±m	1,10±0,04*	0,94±0,09	1,38±0,29	0,62±0,16*	0,82±0,20	1,12±0,05*
	d±m	+0,54±0,22*	-0,15±0,25	+0,37±0,29	-0,49±0,21	-0,38±0,43	+0,60±0,28*
Помірно гальмувальний тиротропний ефект (n=19)	X±m	110±5	67,8±5,1	38±10	0,64±0,12	3,51±0,44	40,7±2,2*
	I _D ±m	0,95±0,04	1,07±0,08	0,86±0,23	0,84±0,16	0,67±0,09*	1,26±0,07*
	d±m	-0,26±0,23	+0,19±0,21	-0,14±0,22	-0,21±0,20	-0,71±0,19*	+1,38±0,37*
Нейтральний тиротропний ефект (n=7)	X±m	110±6	63,6±9,3	24±5	0,50±0,10	3,28±0,75	35,2±2,0
	I _D ±m	0,95±0,06	1,01±0,15	0,54±0,12*	0,65±0,12*	0,63±0,14*	1,09±0,06
	d±m	-0,24±0,29	+0,02±0,39	-0,44±0,12*	-0,45±0,16*	-0,81±0,31*	+0,47±0,33
Стимулювальний тиротропний ефект (n=17)	X±m	120±5	53,0±5,7	59±13	0,67±0,09	3,36±0,75	37,6±1,7
	I _D ±m	1,04±0,04	0,84±0,09	1,35±0,29	0,87±0,12	0,65±0,14*	1,16±0,05*
	d±m	+0,22±0,22	-0,42±0,24	+0,34±0,28	-0,17±0,15	-0,77±0,31*	+0,86±0,28*

Стосовно супутніх змін морфо-функціональних параметрів наднирників виявлено (табл. 11.7), що за значно гальмувального тиротропного ефекту БАВН знижується на 9% їх маса (але не масовий індекс, позаяк маса тіла теж знижується на 6%). При цьому зменшується товщина гломерулярної зони кори, що, з огляду на відзначене раніше підвищення МКА, можна трактувати як прояв вивільнення її ендокриноцитами в кров альдостерону, тим більше, що відсутність змін товщини фасцикулярної зони кори поєднується з відсутністю змін рівня в плазмі секретованого нею кортикостерону.

Дискордантні зміни товщини клубочкової зони кори і МКА спостерігаються також за нейтрального і стимулювального тиротропних ефектів БАВН. І навпаки, що більше потовщується за цих умов пучкова зона кори, то нижчим стає рівень кортикостеронемії ($r=-0,65$), що, мабуть, відображує депонування глюкокортикоїда у ендокриноцитах. Однак стосовно мінералокортикоїдів така закономірність порушується за помірно гальмувального тиротропного ефекту, коли максимально підвищена МКА поєднується з незначним потовщенням клубочкової зони кори наднирників, так що в цілому морфо-функціональна кореляція відсутня ($r=0,06$). Відсутність закономірних змін товщини сітчастої зони кори, мабуть, свідчить і за відсутність значущих змін секретованих нею андрогенів.

Таблиця 11.7.

Супутні зміни морфо-функціональних параметрів наднирників за різних варіантів тиротропних ефектів БАВН у щурів-самок

Група	Параметр	Маса, мг	Індекс маси, мг/кг	Товщина кортикальних зон, мкм			Кортикостерон, нМ/л
				клубочкова	пучкова	сітчаста	
Контроль (n=10)	X±m	70±3	265±12	195±9	378±20	42±3	849±159
	I _D	1	1	1	1	1	1
	d	0	0	0	0	0	0
Значно гальмувальний тиротропний ефект (n=7)	X±m	63±3	252±10	168±7*	387±22	44±1	814±181
	I _D ±m	0,91±0,04*	0,95±0,04	0,86±0,04*	1,02±0,06	1,06±0,03	0,96±0,21
	d±m	-0,71±0,33*	-0,35±0,28	-0,92±0,25*	+0,14±0,35	+0,27±0,16	-0,07±0,36
Помірно гальмувальний тиротро-	X±m	69±3	260±11	210±7	429±16	46±3	560±36
	I _D ±m	0,98±0,04	0,98±0,04	1,08±0,04*	1,14±0,04*	1,10±0,07	0,66±0,04*
	d±m						

пний ефект (n=19)	d±m	-0,14±0,33	-0,12±0,29	+0,50±0,25*	+0,83±0,26*	+0,46±0,35	-0,58±0,07*
Нейтральний тиротропний ефект (n=7)	X±m I _D ±m d±m	70±3 1,00±0,04 +0,01±0,32	265±15 1,00±0,06 +0,01±0,44	164±12* 0,84±0,06* -1,05±0,40*	404±20 1,07±0,05 +0,43±0,32	40±2 0,96±0,05 -0,20±0,25	716±103 0,84±0,12 -0,26±0,21
Стимулювальний тиротропний ефект (n=17)	X±m I _D ±m d±m	76±3 1,02±0,04 +0,17±0,29	289±10 1,03±0,04 +0,18±0,29	173±9 0,89±0,05* -0,74±0,32*	409±19 1,08±0,05 +0,51±0,31	41±3 0,99±0,06 -0,07±0,30	695±75 0,82±0,09 -0,31±0,15

11.4. Імунний супровід тиротропних ефектів БАВН у щурів-самок

Аналіз супутніх змін параметрів імунітету логічно розпочати з крові, склад імуніцитів котрої відображує характер і інтенсивність їх міграції (трафіку) між тимусом, кістковим мозком і селезінкою. Виявлено (табл. 11.8), що за значно гальмувального тиротропного ефекту БАВН загальний вміст в крові лейкоцитів практично не змінюється, як і відносний вміст в лейкоцитограмі лімфоцитів, базофілів і сегментоядерних нейтрофілів (СЯН). Разом з тим, вміст еозинофілів і паличкоядерних нейтрофілів (ПЯН) дещо підвищується, а моноцитів – суттєво знижується. Послаблення міри гальмування тироїдної функції супроводжується і послабленням моноцитопенії.

Таблиця 11.8.

Супутні зміни параметрів лейкоцитограми крові за різних варіантів тиротропних ефектів БАВН у щурів-самок

Група	Параметр	Лейкоцити, Г/л	Лімфоцити, %	Моноцити, %	Базофіли, %	Еозинофіли, %
Контроль (n=10)	X±m	12,8±1,8	57,7±2,2	5,9±0,8	0,20±0,13	3,9±0,7
	I _D	1	1	1	1	1
	d	0	0	0	0	0
Значно гальмувальний тиротропний ефект (n=7)	X±m	13,2±1,3	57,8±2,8	4,3±0,8	0,14±0,08	4,7±0,4
	I _D ±m	1,03±0,10	1,00±0,05	0,73±0,13*	0,71±0,36	1,21±0,10*
	d±m	+0,08±0,23	+0,02±0,40	-0,61±0,28*	-0,14±0,17	+0,34±0,16*
Помірно гальмувальний тиротропний ефект (n=19)	X±m	10,9±1,1	60,4±1,5	4,7±0,5	0,42±0,11	3,5±0,6
	I _D ±m	0,86±0,09	1,05±0,03	0,80±0,09*	2,11±0,54*	0,89±0,14
	d±m	-0,33±0,20	+0,39±0,22	-0,44±0,21*	+0,53±0,26*	-0,18±0,23
Нейтральний тиротропний ефект (n=7)	X±m	12,0±2,3	64,4±2,5	3,7±0,8*	0±0	3,0±0,3
	I _D ±m	0,94±0,18	1,12±0,04*	0,63±0,13*	0±0*	0,77±0,08*
	d±m	-0,14±0,41	+0,96±0,36*	-0,83±0,29*	-0,48±0*	-0,38±0,13*
Стимулювальний тиротропний ефект (n=17)	X±m	10,9±0,8	62,5±1,9	4,6±0,5	0,50±0,13	3,7±0,4
	I _D ±m	0,86±0,06*	1,08±0,03*	0,77±0,08	2,50±0,67*	0,95±0,10
	d±m	-0,33±0,14*	+0,68±0,27*	-0,51±0,18*	+0,71±0,32*	-0,09±0,16

Продовження таблиці 11.8

Група	Параметр	ПЯ нейтрофіли, %	СЯ нейтрофіли, %
Контроль (n=10)	X±m	3,7±0,4	28,6±2,0
	I _D	1	1
	d	0	0
Значно гальмувальний тиротропний ефект (n=7)	X±m	4,1±0,2	28,9±2,5
	I _D ±m	1,12±0,06*	1,01±0,09
	d±m	+0,33±0,16*	+0,04±0,40
Помірно гальмувальний тиротропний ефект (n=19)	X±m	3,2±0,2	27,7±1,2
	I _D ±m	0,87±0,06*	0,97±0,04
	d±m	-0,36±0,17*	-0,14±0,20
Нейтральний тиротропний ефект (n=7)	X±m	2,9±0,4*	26,0±1,2*
	I _D ±m	0,77±0,10	0,91±0,04*
	d±m	-0,62±0,29*	-0,42±0,20*
Стимулювальний тиротропний ефект (n=17)	X±m	2,7±0,2*	25,9±1,2
	I _D ±m	0,73±0,06*	0,91±0,04*
	d±m	-0,75±0,17*	-0,43±0,20*

При цьому підвищується відносний вміст лімфоцитів і базофілів, еозинофілія сходиться нанівець, а рівень ПЯН знижується. Відсутність змін сумарного тироїдного індексу асоціюється з виникненням максимально виражених лімфоцитозу, моноцитопенії і СЯ-нейтропенії, а також зі зниженням рівнів ПЯН і еозинофілів та зникненням базофілів. На тлі стимуляції тироїдної функції Нафтусею вираженість лімфоцитозу і моноцитопенії зменшується, ПЯ-нейтропенії – не змінюється, а СЯ-нейтропенії – дещо поглиблюється, рівень еозинофілів нормалізується, а базофілів – сягає максимуму.

Стосовно окремих популяцій лімфоцитів, то за умов значного гальмування тироїдної функції змін не виявлено (табл. 11.9). Аналогічна ситуація зафіксована і за діаметрально протилежного стану тироїдної функції – її стимуляції.

Таблиця 11.9.

Супутні зміни параметрів імунцитотограми крові за різних варіантів тиротропних ефектів БАВН у щурів-самок

Група	Параметр	Th, %	Ts, %	B, %	NK, %	0, %
Контроль (n=10)	X±m	30,8±0,9	15,4±1,0	15,3±0,9	15,3±0,3	23,2±2,2
	I _D	1	1	1	1	1
	d	0	0	0	0	0
Значно гальмувальний тиротропний ефект (n=7)	X±m	30,0±0,9	16,0±1,3	15,7±1,0	15,5±0,3	22,8±3,2
	I _D ±m	0,97±0,03	1,04±0,08	1,03±0,06	1,02±0,02	0,98±0,14
	d±m	-0,27±0,32	+0,20±0,42	+0,15±0,35	+0,24±0,34	-0,06±0,45
Помірно гальмувальний тиротропний ефект (n=19)	X±m	30,9±0,8	16,7±0,8	17,5±0,8	16,0±0,3	18,9±1,9
	I _D ±m	1,01±0,03	1,08±0,05	1,14±0,05*	1,05±0,02*	0,81±0,08*
	d±m	+0,05±0,28	+0,43±0,25	+0,79±0,29*	+0,77±0,35*	-0,61±0,26*
Нейтральний тиротропний ефект (n=7)	X±m	31,3±1,0	14,1±1,3	13,7±0,8	16,9±0,3*	24,0±2,9
	I _D ±m	1,02±0,03	0,92±0,08	0,90±0,05*	1,11±0,02*	1,03±0,13
	d±m	+0,16±0,33	-0,42±0,42	-0,57±0,27*	+1,77±0,37*	+0,10±0,42
Стимулювальний тиротропний ефект (n=17)	X±m	31,3±1,0	16,1±0,6	15,3±0,6	15,7±0,3	21,7±1,2
	I _D ±m	1,02±0,03	1,04±0,04	1,00±0,04	1,03±0,02	0,93±0,05
	d±m	+0,15±0,33	+0,22±0,22	0,00±0,21	+0,50±0,32	-0,22±0,16

Натомість помірно гальмівний тиротропний ефект БАВН супроводжується значущим підвищенням відносного вмісту в імунцитотграмі В-лімфоцитів, натуральних кілерів і тенденцією до підвищення вмісту субпопуляції Т-супресорів/кілерів; при цьому, природно, зменшується доля 0-лімфоцитів.

Нейтральний тиротропний ефект БАВН асоціюється з максимальним підвищенням вмісту НК-лімфоцитів в поєднанні з максимальним зниженням вмісту В-лімфоцитів і тенденцією до зниження вмісту Т-супресорів/кілерів.

Аналіз супутніх змін параметрів фагоцитозу нейтрофілами/мікрофагами і моноцитами/макрофагами культури *Staphylococcus aureus* виявив наступне (табл. 11.10). Значно гальмувальний тиротропний ефект БАВН супроводжується максимальним пригніченням активності (фагоцитарного індексу, ФІ) і інтенсивності (мікробного числа, МЧ) фагоцитозу мікрофагів в поєднанні з максимальним підвищенням індексу кілінгу (ІК) - міри завершеності фагоцитозу. Натомість параметри фагоцитарної функції макрофагів за даних умов максимально зростають.

Таблиця 11.10.

Супутні зміни параметрів фагоцитозу нейтрофілів і моноцитів крові за різних варіантів тиротропних ефектів БАВН у щурів-самок

Група	Параметр	Нейтрофіли			Моноцити	
		ФІ, %	МЧ, б/ф	ІК, %	ФІ, %	МЧ, б/ф
Контроль (n=10)	X±m	71,9±0,9	8,8±0,5	50,1±1,6	2,7±0,2	3,9±0,4
	I _D	1	1	1	1	1
	d	0	0	0	0	0

Значно гальмувальний тиротропний ефект (n=7)	X±m	67,1±1,1*	7,0±0,3*	55,0±2,3	3,1±0,2	5,8±0,6*
	I _D ±m	0,93±0,02*	0,79±0,04*	1,10±0,04*	1,14±0,07*	1,49±0,15*
	d±m	-1,70±0,41*	-1,07±0,18*	+0,95±0,45*	+0,49±0,23*	+1,42±0,43*
Помірно гальмувальний тиротропний ефект (n=19)	X±m	68,6±0,9*	7,3±0,3*	54,2±1,4	2,9±0,2	5,1±0,5
	I _D ±m	0,95±0,01*	0,83±0,03*	1,08±0,03*	1,08±0,08	1,32±0,14*
	d±m	-1,17±0,32*	-0,88±0,15*	+0,80±0,27*	+0,29±0,28	+0,92±0,40*
Нейтральний тиротропний ефект (n=7)	X±m	70,3±0,9	8,4±0,6	52,1±1,6	2,6±0,3	4,0±0,5
	I _D ±m	0,98±0,01	0,96±0,07	1,04±0,03	0,98±0,12	1,04±0,14
	d±m	-0,58±0,32	-0,22±0,36	+0,40±0,32	-0,08±0,43	+0,13±0,41
Стимулювальний тиротропний ефект (n=17)	X±m	69,7±0,8	7,8±0,3	53,1±1,4	2,9±0,2	4,4±0,4
	I _D ±m	0,97±0,01*	0,89±0,03*	1,06±0,03*	1,08±0,07	1,13±0,10
	d±m	-0,78±0,29*	-0,58±0,15*	+0,57±0,27*	+0,27±0,24	+0,36±0,28

Послаблення гальмування тироїдної функції асоціюється і з менш вираженими змінами параметрів фагоцитозу, а за відсутності суттєвих змін тироїдного статусу всі параметри мікрофагів і макрофагів не відрізняються значуше від контрольних. Проте стимуляція тироїдної функції знову призводить до пригнічення активності і інтенсивності поглинання мікробів та посилення їх кілінгу мікрофагами, але не макрофагами.

Маса тимуса – центрального органу імунітету - за значно гальмувального тиротропного ефекту БАВН значуше зменшується (табл. 11.11). При цьому в тимоцитограмі знижується доля лімфобластів і епітеліоцитів, натомість зростає доля плазмоцитів і тілець Гассалія. Послаблення міри пригнічення тироїдної функції асоціюється зі сходженням нанівець гіпоплазії тимуса в цілому і епітеліоцитопенії зокрема; при цьому міра лімфобластопенії зменшується. Підвищений вміст тілець Гассалія зберігається на попередньому рівні, разом з тим, сходять нанівець плазмоцитоз тимоцитограми, натомість підвищується до рівня значущості вміст в ній макрофагів.

Нейтральний тиротропний ефект БАВН супроводжується такою ж гіпоплазією тимуса, як і значно гальмувальний, в поєднанні з аналогічно підвищеним вмістом тілець Гассалія і зниженим вмістом епітеліоцитів. Разом з тим, знижується вміст ендотеліоцитів, а рівні решти елементів тимоцитограми не відрізняються значуше від контрольних. Стимуляція тироїдної функції супроводжується дальшим підвищенням вмісту в тимоцитограмі тілець Гассалія в поєднанні зі зниженням вмісту лімфобластів і підвищенням – макрофагів мірою, аналогічною такій за помірного пригнічення тироїдної функції.

Таблиця 11.11.

Супутні зміни маси тимуса і параметрів тимоцитограми за різних варіантів тиротропних ефектів БАВН у щурів-самок

Група	Параметр	Маса, мг	Індекс маси, мг/кг	Лімфоцити, %	Лімфобласти, %	Плазмоцити, %
Контроль (n=10)	X±m	80±6	308±30	69,4±0,7	7,5±0,3	1,9±0,2
	I _D	1	1	1	1	1
	d	0	0	0	0	0
Значно гальмувальний тиротропний ефект (n=7)	X±m	67±6	274±38	69,9±1,0	6,9±0,3	2,6±0,3
	I _D ±m	0,84±0,08*	0,89±0,12	1,01±0,02	0,91±0,04*	1,35±0,16*
	d±m	-0,64±0,30*	-0,32±0,35	+0,23±0,40	-0,76±0,31*	+0,91±0,43*
Помірно гальмувальний тиротропний ефект (n=19)	X±m	78±5	298±19	68,6±0,5	7,1±0,2	2,1±0,2
	I _D ±m	0,98±0,06	0,97±0,06	0,99±0,01	0,94±0,03*	1,08±0,10
	d±m	-0,09±0,23	-0,09±0,18	-0,37±0,20	-0,52±0,25*	+0,21±0,27
Нейтральний тиротропний ефект (n=7)	X±m	66±5	250±19	70,7±1,1	7,4±0,3	2,0±0,3
	I _D ±m	0,83±0,06*	0,81±0,07*	1,02±0,02	0,99±0,04	1,05±0,16
	d±m	-0,69±0,24*	-0,55±0,18*	+0,57±0,48	-0,08±0,32	+0,14±0,42
Стимулювальний тиротропний ефект (n=17)	X±m	74±4	284±16	69,0±0,7	7,1±0,2	1,6±0,1
	I _D ±m	0,93±0,05	0,92±0,05	0,99±0,01	0,94±0,03*	0,87±0,08
	d±m	-0,28±0,20	-0,23±0,15	-0,19±0,29	-0,52±0,24*	-0,34±0,19

Продовження таблиці 3.11

Група	Параметр	Ретикулоцити, %	Макрофаги, %	Епітеліоцити, %	Ендотеліоцити, %	Тільця Гассала, %
Контроль (n=10)	X±m	4,9±0,4	2,6±0,4	9,4±0,5	2,7±0,3	1,60±0,15
	I _D	1	1	1	1	1
	d	0	0	0	0	0
Значно гальмувальний тиротропний ефект (n=7)	X±m	5,0±0,4	3,0±0,5	8,3±0,5	2,4±0,3	1,93±0,15
	I _D ±m	1,02±0,09	1,15±0,20	0,88±0,06*	0,90±0,11	1,21±0,10*
	d±m	+0,04±0,34	+0,34±0,40	-0,68±0,32*	-0,29±0,31	+0,72±0,34*
Помірно гальмувальний тиротропний ефект (n=19)	X±m	4,9±0,3	3,1±0,2	9,5±0,5	2,8±0,3	1,94±0,09
	I _D ±m	1,01±0,06	1,20±0,09*	1,01±0,05	1,05±0,10	1,22±0,05*
	d±m	+0,03±0,22	+0,44±0,21*	+0,06±0,28	+0,14±0,28	+0,75±0,19*
Нейтральний тиротропний ефект (n=7)	X±m	4,4±0,4	2,7±0,5	8,6±0,4	2,1±0,3	2,00±0,15
	I _D ±m	0,90±0,09	1,04±0,18	0,91±0,04*	0,79±0,09*	1,25±0,10*
	d±m	-0,34±0,31	+0,10±0,40	-0,50±0,23*	-0,59±0,27*	+0,87±0,34*
Стимулювальний тиротропний ефект (n=17)	X±m	4,5±0,2	3,3±0,2	9,7±0,6	2,7±0,2	2,09±0,09*
	I _D ±m	0,92±0,04	1,27±0,09*	1,03±0,06	1,00±0,08	1,31±0,06*
	d±m	-0,27±0,15	+0,59±0,20*	+0,20±0,36	+0,01±0,22	+1,06±0,19*

Маса іншого органу імунітету – селезінки – теж зменшується за значно гальмувального тиротропного ефекту БАВН (табл. 11.12). Однак спленоцитограма при цьому не відрізняється значуще від контрольної, за винятком тенденції до підвищення долі лімфобластів.

Натомість помірно гальмувальний тиротропний ефект супроводжується зниженням вмісту плазмоцитів і фібробластів в поєднанні з підвищенням вмісту еозинофілів на тлі нормальної маси селезінки. За відсутності суттєвих змін тироїдного індексу виявлено зниження вмісту в спленоцитограмі нейтрофілів і підвищення - ретикулоцитів. Стимуляція тироїдної функції супроводжується зменшенням міри ретикулоцитозу і нейтропенії в поєднанні з розвитком фібробластозу і плазмоцитопенії.

Таблиця 11.12.

Супутні зміни маси селезінки і параметрів спленоцитограми за різних варіантів тиротропних ефектів БАВН у щурів-самок

Група	Параметр	Маса, мг	Індекс маси, мг/г	Лімфоцити, %	Лімфобласти, %	Плазмоцити, %
Контроль (n=10)	X±m	820±81	3,11±0,32	48,6±0,9	3,9±0,4	2,4±0,5
	I _D	1	1	1	1	1
	d	0	0	0	0	0
Значно гальмувальний тиротропний ефект (n=7)	X±m	656±35	2,62±0,10	48,0±1,3	4,4±0,3	2,4±0,6
	I _D ±m	0,80±0,04*	0,84±0,03*	0,99±0,03	1,14±0,08	1,01±0,26
	d±m	-0,64±0,13*	-0,49±0,10*	-0,22±0,46	+0,41±0,24	+0,02±0,37
Помірно гальмувальний тиротропний ефект (n=19)	X±m	765±38	2,93±0,17	48,5±0,6	3,8±0,3	1,7±0,2
	I _D ±m	0,93±0,05	0,94±0,06	1,00±0,01	0,98±0,08	0,70±0,09*
	d±m	-0,21±0,15	-0,18±0,17	-0,02±0,23	-0,05±0,25	-0,43±0,13*
Нейтральний тиротропний ефект (n=7)	X±m	816±55	3,08±0,17	47,9±0,6	4,1±0,5	2,3±0,7
	I _D ±m	0,99±0,07	0,99±0,06	0,98±0,01	1,06±0,13	0,95±0,28
	d±m	-0,02±0,21	-0,03±0,17	-0,27±0,20	+0,19±0,39	-0,07±0,41
Стимулювальний тиротропний ефект (n=17)	X±m	759±30	2,91±0,12	47,8±0,5	4,2±0,3	1,7±0,2
	I _D ±m	0,93±0,04	0,93±0,04	0,98±0,01	1,07±0,08	0,71±0,09*
	d±m	-0,24±0,12	-0,20±0,12	-0,29±0,19	+0,21±0,24	-0,42±0,14*

Продовження таблиці 11.12

Група	Параметр	Ретикулоцити, %	Макрофаги, %	Фібробласти, %	Нейтрофіли, %	Еозинофіли, %
Контроль (n=10)	X±m	14,3±0,5	8,3±0,6	7,9±0,6	13,3±0,5	1,3±0,4
	I _D	1	1	1	1	1
	d	0	0	0	0	0

Значно гальмувальний тиротропний ефект (n=7)	X±m	14,9±0,5	7,9±0,4	8,4±0,6	12,9±0,4	1,1±0,3
	I _D ±m	1,04±0,04	0,95±0,05	1,07±0,08	0,97±0,03	0,88±0,20
	d±m	+0,33±0,32	-0,22±0,20	+0,27±0,32	-0,30±0,27	-0,14±0,23
Помірно гальмувальний тиротропний ефект (n=19)	X±m	14,6±0,4	8,8±0,4	7,2±0,3	13,6±0,5	1,8±0,2
	I _D ±m	1,02±0,03	1,06±0,04	0,91±0,04*	1,02±0,04	1,38±0,13*
	d±m	+0,16±0,22	+0,25±0,18	-0,35±0,17*	+0,19±0,32	+0,42±0,14*
Нейтральний тиротропний ефект (n=7)	X±m	16,0±0,5*	8,3±0,6	8,1±0,4	12,0±0,5	1,3±0,4
	I _D ±m	1,12±0,03*	1,00±0,07	1,03±0,05	0,90±0,04*	0,99±0,28
	d±m	+1,00±0,29*	-0,01±0,30	+0,12±0,21	-0,87±0,33*	-0,01±0,31
Стимулювальний тиротропний ефект (n=17)	X±m	15,4±0,4	8,1±0,5	8,6±0,3	12,6±0,4	1,5±0,2
	I _D ±m	1,08±0,03*	0,98±0,06	1,10±0,04*	0,95±0,03	1,13±0,13
	d±m	+0,65±0,21*	-0,09±0,27	+0,38±0,17*	-0,44±0,26	+0,15±0,15

11.5. Аналіз зв'язків між тироїдним статусом і метаболізмом та нейроендокринно-імунним комплексом у щурів-самок

Скринінг лінійних кореляційних зв'язків виявив, що зі станом тироїдної функції, оціненим за сумарним тироїдним індексом, значуще (для $n=60$ $|r| \geq 0,25$ при $p \leq 0,05$) пов'язані, окрім вже згаданого рівня холестерину неа-ліпопротеїдів, й інші параметри нейроендокринної регуляції, імунітету та метаболізму. З-поміж нейроендокринних параметрів це, передовсім, кальцитонінова активність (СТА) ($r=0,35$), здійснювана, як відомо, не тільки С-клітинами щитовидної залози, а і нейронами антральної слизової, котрі здатні виділяти пептид, споріднений з геном кальцитоніну (CGRP) [Schubert M.L., Peura D.A., 2008], а також тимусом. Протилежним чином корелює з сумарним тироїдним індексом товщина гломерулярної зони кори наднирників (Glo) ($r=-0,29$) – джерела мінералокортикоїдів. Заслуговує уваги також масовий індекс наднирників (Adr) ($r=0,19$). З-поміж імунних параметрів прямо корелюють з сумарним тироїдним індексом рівні загальних лімфоцитів крові (L) ($r=0,30$) і макрофагів тимуса (MacT) ($r=0,21$) та інверсно – рівні в крові паличкоядерних нейтрофілів (BNN) ($r=-0,39$), В-лімфоцитів (B) ($r=-0,37$) і сегментоядерних нейтрофілів (SNN) ($r=-0,26$), а також мікробне число моноцитів (MNM) ($r=-0,27$). З-поміж параметрів метаболізму заслуговують уваги лише рівні в плазмі глюкози (Glu) ($r=0,18$) і молекул середньої маси (MMM) ($r=0,17$).

Канонічна лінійна кореляція між сумарним тироїдним індексом – з одного боку, і параметрами метаболізму та нейроендокринно-імунного комплексу – з іншого боку, виявляється вельми сильною (рис. 11.5).

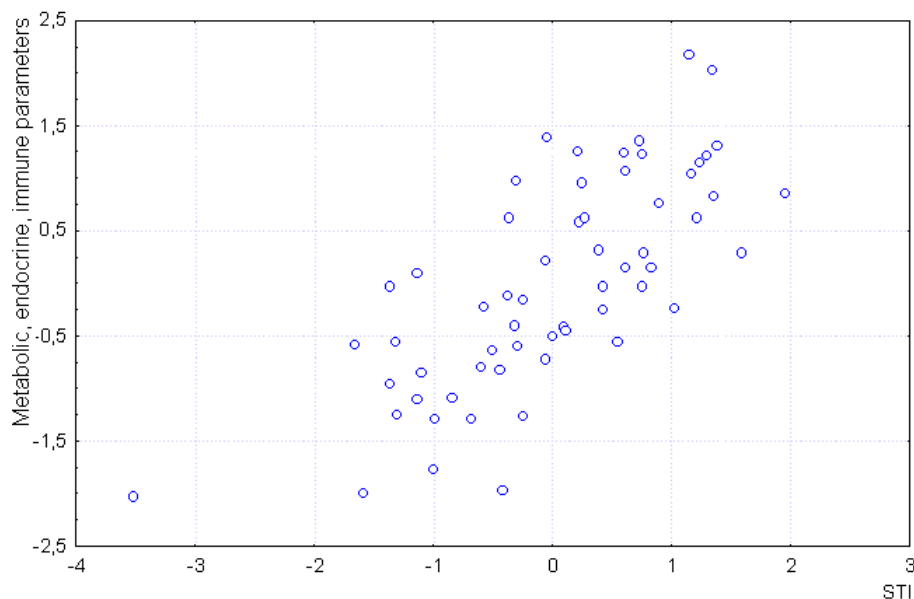


Рис. 11.5. Канонічна кореляція між сумарним тироїдним індексом і метаболічно-ендокринно-імунним статусом щурів-самок

Зв'язок описується рівнянням:

$$-0,53 \cdot \text{BNN} - 0,50 \cdot \text{B} + 0,49 \cdot \text{CTA} + 0,40 \cdot \text{L} - 0,40 \cdot \text{Glo} - 0,36 \cdot \text{MNM} - 0,35 \cdot \text{SNN} + 0,29 \cdot \text{MacT} + 0,26 \cdot \text{Adr} + 0,25 \cdot \text{Glu} + 0,23 \cdot \text{MMM} = \text{STI}$$

$$R=0,734; R^2=0,539; \chi^2_{(11)}=41; \Lambda \text{ Prime}=0,46; p<10^{-4}.$$

Отже, тироїдний статус детермінує стан нейроендокринно-імуного комплексу і метаболізму (без холестерину не α -ліпопротеїдів) на 53,9%, а рівень останнього - на 72,3%.

Проте виявляється, що залежність стану метаболізму і нейроендокринно-імуного комплексу від тироїдного статусу має переважно **нелінійний** характер. За підсумками скринінгу нами було сформовано низку патернів.

Передовсім, це конкордантний патерн супутніх змін маси наднирників (рис. 11.6), названий так тому, що вона за нейтрального тиротропного ефекту практично не відрізняється від контрольної, за стимулювального ефекту зростає, натомість за гальмувального – зменшується, причому то більшою мірою, що глибше пригнічення тироїдної функції. Протилежний – дискордантний – патерн демонструють кальційемія (Ca), вміст в тимусі плазмоцитів (PlaT), в крові - сегментоядерних (SNN) і паличкоядерних (BNN) нейтрофілів, який при стимуляції тироїдної функції знижується, при помірному пригніченні залишається на тому ж рівні, що і при нейтральному тиротропному ефекті або дещо підвищується, а при значному пригніченні підвищується суттєво.

Наступний патерн супроводу названий нами плюс-девіантний (рис. 11.7), тому що слідуючі йому параметри: холестерин α -ліпопротеїдів (A-LP), дієнові кон'югати (DC), вагальний тонус (dX), рівень еозинофілів крові (E), індекс кілінгу нейтрофілів (IKN), фагоцитарний індекс моноцитів (FIM) та їх мікробне число (MNM) – зростають відносно своїх рівнів за нейтрального тиротропного ефекту як при активації, так і при пригніченні тироїдної функції, причому то більше, що глибше це пригнічення. Іншими словами, перелічені параметри підлегли дистиреозній стимуляції.

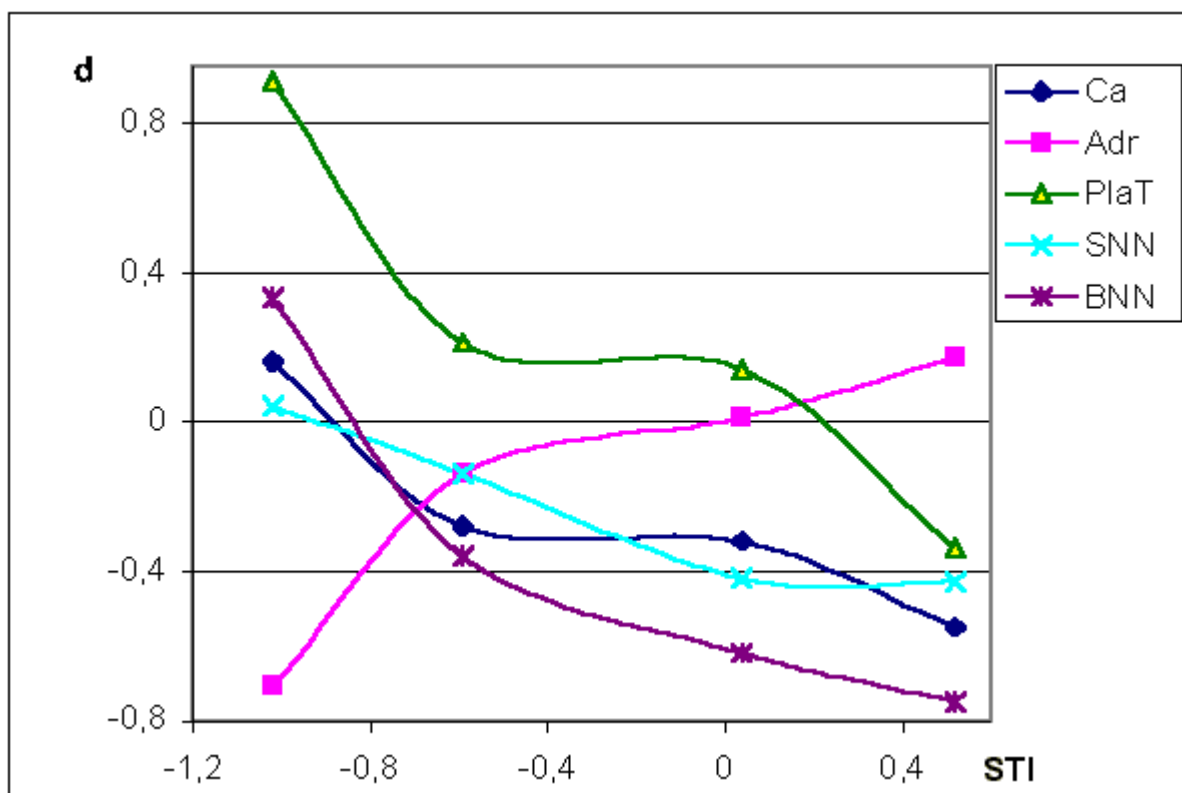


Рис. 11.6. Конкордантний і дискордантний патерни супроводу тиротропних фектів БАВН

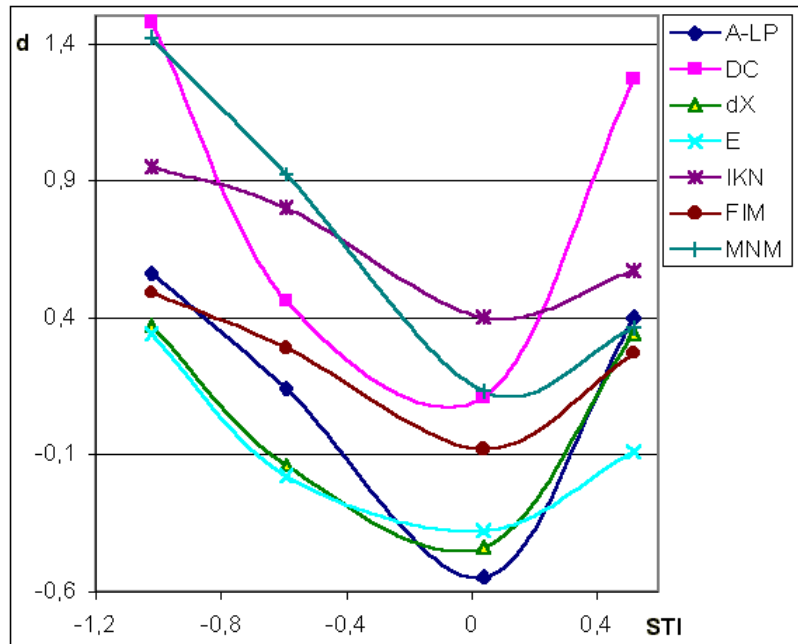


Рис. 11.7. Плюс-девіантний патерн супроводу тиротропних ефектів БАВН

Натомість низка інших метаболічних і імунних параметрів змінюється за патерном-антиподом, номінованим нами мінус-девіантним (рис. 11.8). Зокрема, рівні в плазмі сечовини (Urea), креатиніну (Creat), вміст в крові пан-лімфоцитів (L), натуральних кілерів (NK), фагоцитарний індекс нейтрофілів (FIN) і їх мікробне число (MNM), маса селезінки (Splen) та вміст в тимусі лімфобластів (LbT) знижуються як при збільшенні, так і при зменшенні сумарного тироїдного індексу, при чому максимальною мірою у випадках значно гальмувального тиротропного ефекту БАВН. Тобто, перелічені метаболічні і імунні параметри підлягли дистиреозній інгібіції.

Чисельна констеляція ендокринних параметрів: мінералокортикоїдна (MCA) і кальцитонінова (СТА) активності, товщина гломерулярної (Glo), фасцикулярної (Fasc) і ретикулярної (Ret) зон кори наднирників та параметрів імунітету: маса тимуса і вміст в ньому макрофагів (MacT), епітеліоцитів (ЕруТ) та ендотеліоцитів (EndT), вміст в крові моноцитів (Mon), базофілів (Bas), Т-кілерів/супресорів (Ts) і В-лімфоцитів - супроводжує тиротропні ефекти за синусоподібним патерном (рис. 11.9). Даний патерн спочатку нагадує плюс-девіантний (рис. 11.7), проте слідуючі йому параметри після досягнення максимумів за помірно гальмувального тиротропного ефекту БАВН при дальшому поглибленні пригнічення тироїдної функції знижуються, як правило, до їх рівнів за нейтрального тиротропного ефекту.

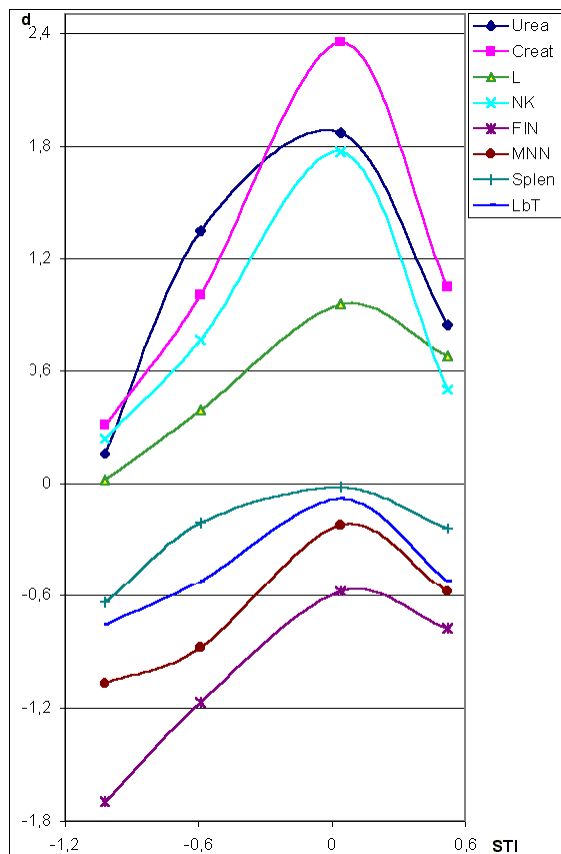


Рис. 11.8. Мінус-девіантний патерн супроводу тиротропних фектів БАВН

Такий же за формою патерн, але протифазний відносно попереднього, демонструють супутні зміни рівнів в плазмі калію (K), магнію (Mg), кортикостерону (Cort), в крові – 0-лімфоцитів (O), в тимусі – T-лімфоцитів (LcT), в селезінці – плазмоцитів (PlaS) і ретикулоцитів (RetS). Як видно на рис. 11.10, як активуючий, так і помірно інгібуючий тиротропні ефекти супроводжуються зниженням перелічених параметрів відносно їх рівнів за нейтрального тиротропного ефекту БАВН. Проте при дальшому поглибленні пригнічення тироїдної функції спостерігається зменшення міри зниження цих параметрів.

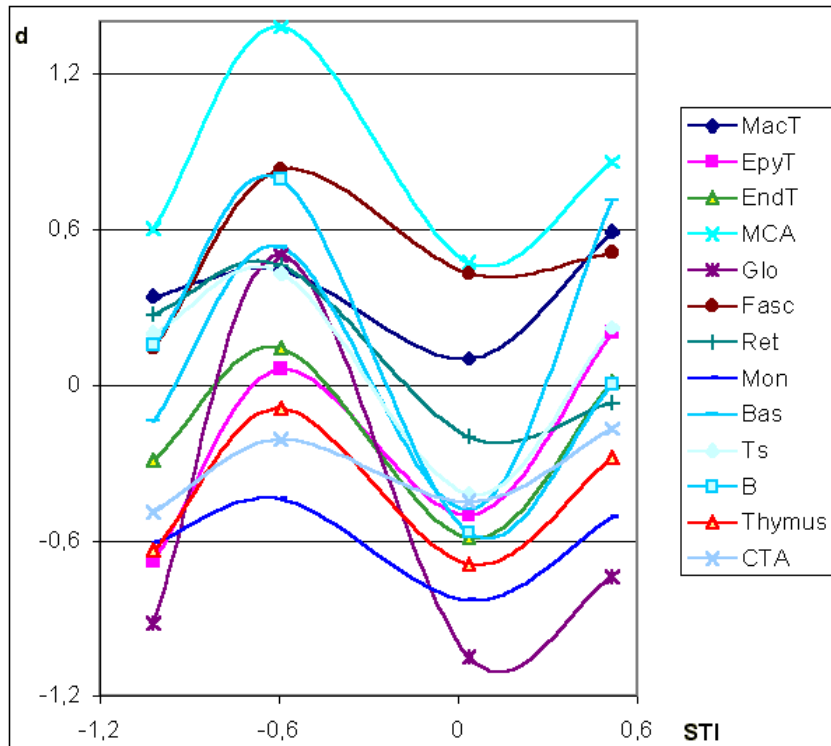


Рис. 11.9. Коливальний (+ + -) патерн супроводу тиротропних ефектів БАВН

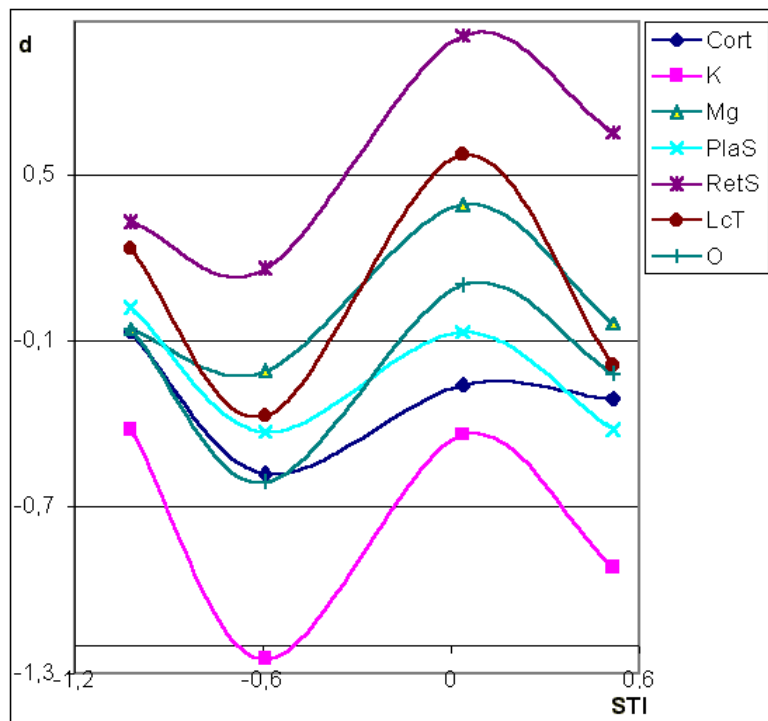


Рис. 11.10. Коливальний (- - +) патерн супроводу тиротропних ефектів БАВН

Характерною рисою наступного патерну (рис. 11.11), названого плюс-екстремальним, є збільшення величини моди, глікемії (Glu) і вмісту в селезінці фіброblastів (FibS) саме при екстремальних змінах тироїдної функції – стимуляції та значному гальмуванні.

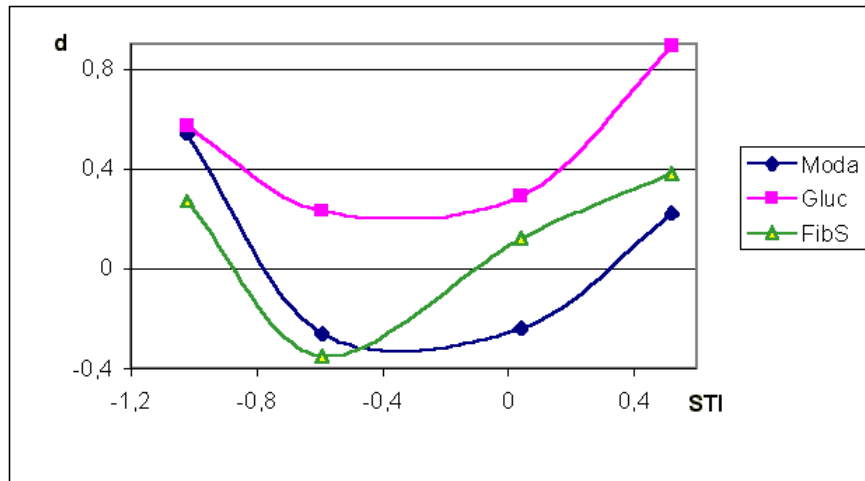


Рис. 11.11. Плюс-екстремальний патерн супроводу тиротропних ефектів БАВН

Натомість симпатичний тонус і натрійемія при цих станах сягають мінімальних значень (рис. 11.12), тому їх патерн номіновано мінус-екстремальним.

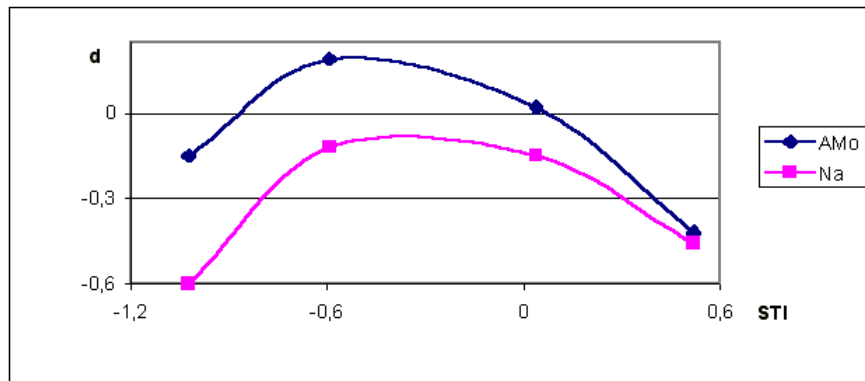


Рис. 11.12. Мінус-екстремальний патерн супроводу тиротропних ефектів БАВН

На наступному етапі аналізу індивідуальні патерни супутніх змін метаболічних, нейроендокринних і імунних параметрів були укрупнені у низку інтегральних патернів.

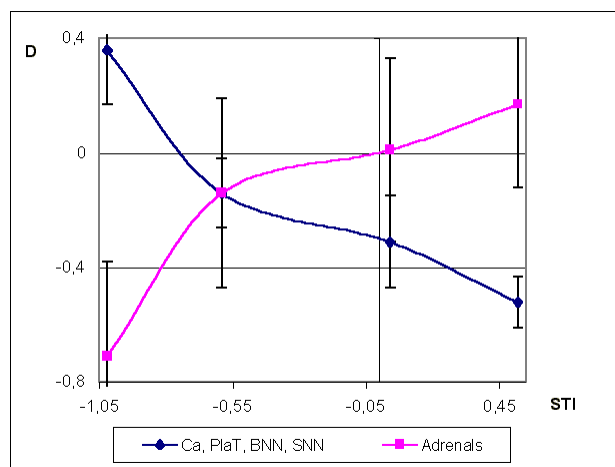


Рис. 11.13. Конкордантний і дискордантний патерни супроводу тиротропних ефектів БАВН

Внаслідок такої процедури рис. 11.6 трансформується у рис. 11.13, який демонструє близькі до лінійних зміни маси наднирників, односкеровані зі змінами сумарного тироїдного індексу, та протилежно скеровані зміни кальційемії, вмісту паличкоядерних і сегментоядерних нейтрофілів в крові та плазмоцитів в тимусі.

Із інших 57 параметрів було сформовано 12 інтегральних патернів нелінійних акомпанементів тиротропних ефектів БАВН, розділених на три типи. Спільною рисою патернів першого типу (табл. 11.13) є відсутність суттєвих змін (коливання в діапазоні: $-0,3\sigma \div +0,3\sigma$) параметрів за нейтрального тиротропного ефекту БАВН.

Таблиця 11.13.

Перший тип патернів нелінійних акомпанементів тиротропних ефектів БАВН у щурів-самок

Тиротропний ефект	Параметр	СТІ, од.	A I=4	B I=4	C I=4	D I=5	E I=6	F I=2
Значно гальмувальний	D ±m	-1,02 ±0,14*	+1,09 ±0,23*	+0,24 ±0,16	+0,45 ±0,07*	-0,94 ±0,21*	-0,14 ±0,09	-0,38 ±0,22
Помірно гальмувальний	D ±m	-0,59 ±0,08*	+0,62 ±0,14*	+0,77 ±0,22*	-0,11 ±0,13	-0,65 ±0,17*	-0,67 ±0,13*	+0,04 ±0,15
Нейтральний	D ±m	+0,04 ±0,10	+0,14 ±0,10	+0,24 ±0,12	+0,09 ±0,11	-0,24 ±0,10*	-0,14 ±0,08	-0,06 ±0,08
Стимулювальний	D ±m	+0,52 ±0,08*	+0,62 ±0,22	+0,53 ±0,15*	+0,43 ±0,11*	-0,57 ±0,10*	-0,39 ±0,11*	-0,44 ±0,02*

Як чітко видно на рис. 11.14, параметри, об'єднані у патерн А (вміст в плазмі дієвих кон'югатів, завершеність фагоцитозу нейтрофілів/мікрофагів і активність та інтенсивність фагоцитозу моноцитів/макрофагів крові), практично однаковою мірою помірно зростають як при стимуляції тироїдної функції, так і при її помірному пригніченні, а поглиблення гальмувального тиротропного ефекту БАВН супроводжується далішим зростанням перелічених параметрів. Отже, патерн А відображує дистиреозну стимуляцію параметрів і може номінуватись плюс-девіантний.

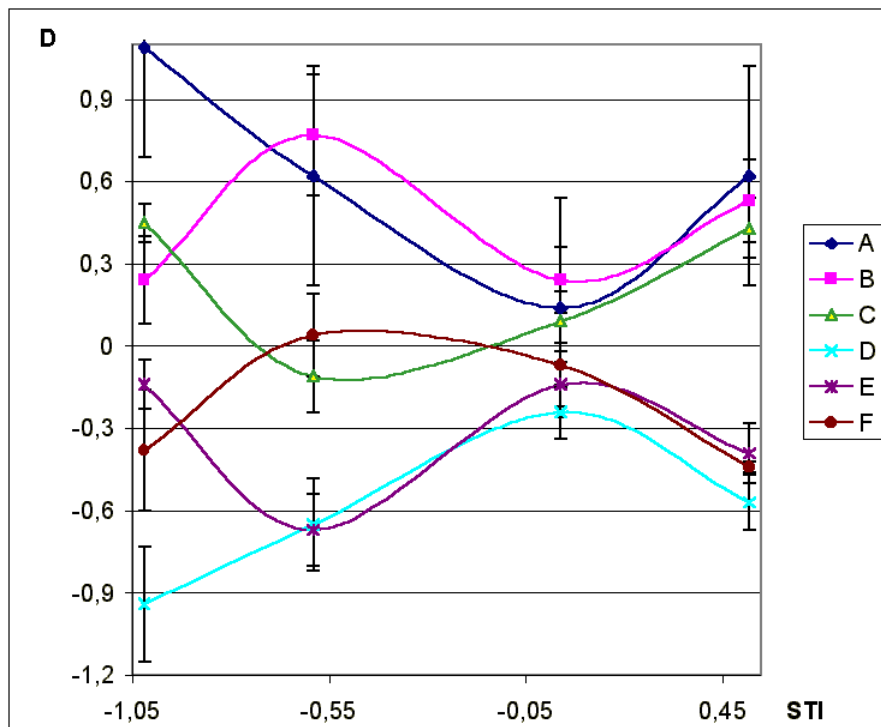


Рис. 11.14. Перший тип патернів нелінійних акомпанементів тиротропних ефектів БАВН у щурів-самок

Патерн В, який описує супутні зміни мінералокортикоїдної активності, товщини фасцикулярної зони кори наднирників, вмісту макрофагів у тимусі і еозинофілів у селезінці, на три чверті подібний до патерну А, відображуючи дистиреозну стимуляцію цих параметрів. Однак даліше поглиблення гальмування тироїдної функції призводить до нівелювання гіпотиреозного підвищення перелічених параметрів.

Рівень глікемії, мода варіаційної кардіоінтервалометрії (як індикатор гуморального каналу вегетативної регуляції) та вміст в селезінці лімфобластів і фібробластів змінюються за патерном С: відхилення цих параметрів від контрольних практично відсутні як за нейтрального, так і за помірно гальмувального тиротропних ефектів БАВН, натомість вони однаковою мірою помірно зростають як за значно гальмувального, так і за стимулювального тиротропних ефектів. Тому патерн С номіновано як плюс-екстремальний.

Патерн D є майже дзеркальним відносно патерну А (мінус-девіантний). Він демонструє, що хлоридемія, активність і інтенсивність фагоцитозу мікрофагів крові, маса селезінки і вміст в тимусі лімфобластів, не відхиляючись суттєво від контрольних рівнів за нейтрального тиротропного ефекту БАВН, помірно знижуються як при стимуляції, так і при помірній інгібіції тироїдної функції, а її поглиблення асоціюється зі значно відчутнішим зниженням рівнів перелічених параметрів. Іншими словами, має місце їх дистиреозна інгібіція.

Патерн E, своєю чергою, є, в принципі, антиподом патерну В. Дійсно, рівні в плазмі молекул середньої маси, калію і кортикостерону, вміст в крові лейкоцитів і 0-лімфоцитів та в селезінці – плазмоцитів, знижуючись при помірних різноскерованих відхиленнях сумарного тироїдного індексу, при його мінімальних значеннях повертаються до своїх контрольних рівнів.

Нарешті, патерн F, який об'єднує лише два параметри – натрійемію і симпатичний тонус, відображує їх зниження лише при екстремальних змінах сумарного тироїдного індексу, тоді як за нейтрального і помірно гальмувального тиротропних ефектів БАВН рівні цих параметрів не відрізняються від контрольних. Такий патерн названо мінус-екстремальним.

Спільною рисою чотирьох патернів другого типу є відображення ними екстремальних відхилень параметрів від їх контрольних рівнів за нейтрального тиротропного ефекту БАВН (табл. 11.14, рис. 11.15).

При цьому патерн А відображує дистиреозну аттенуацію стимулювальних ефектів БАВН, тобто ситуацію, коли за відсутності змін під її впливом тироїдної функції рівні в плазмі сечовини, креатиніну, малонового диальдегіду, активність каталази та вміст в крові пан-лімфоцитів і НК-лімфоцитів сягають своїх максимумів, а як стимуляція, так і інгібіція Нафтусею тироїдної функції суттєво ослаблюють її стимулювальний вплив на перелічені параметри.

Інші параметри, об'єднані у патерні В (рівень магнію плазми, активність супероксиддисмутази еритроцитів, вміст лімфоцитів в тимусі і ретикулоцитів у селезінці), теж сягають своїх піків за нейтрального тиротропного ефекту БАВН. Проте ці піки виражені лише помірно, а при відхиленнях сумарного тироїдного індексу в бік як гіпер-, так і гіпотиреозу перелічені параметри не відрізняються від своїх контрольних рівнів. Тобто, патерн В відображує дистиреозне нівелювання стимулювальних ефектів БАВН.

Холестерин α -ліпопротеїдів, вагальний тонус і вміст в крові еозинофілів, об'єднані у патерн С, навпаки, за нейтрального тиротропного ефекту БАВН сягають своїх мінімумів. Помірний дистиреоз, викликаний Нафтусею, нівелює її мінімізуючий вплив на ці параметри, а її значно гальмувальний тиротропний ефект супроводжується помірним підвищенням рівнів перелічених параметрів відносно контрольних.

Патерн D виявився найчисленнішим за кількістю включених у нього параметрів – 11 (кальцитонінова активність, товщина гломерулярної і ретикулярної зон кори наднирників, вміст в крові моноцитів, базофілів, В- і Тs-лімфоцитів, маса тимуса та вміст у ньому епітеліоцитів і ендотеліоцитів, а також вміст у селезінці нейтрофілів). Він відображує дистиреозне нівелювання мінімізуючих впливів БАВН на ці параметри.

Таблиця 11.14.

Другий тип патернів нелінійних акомпанентів тиротропних ефектів БАВН у щурів-самок

Тиротропний ефект	Параметр	СТІ, од.	A I=6	B I=4	C I=3	D I=11
Значно гальмувальний	D ±m	-1,02 ±0,14*	+0,59 ±0,26*	+0,17 ±0,08	+0,42 ±0,07*	-0,31 ±0,13*
Помірно гальмувальний	D ±m	-0,59 ±0,08*	+0,97 ±0,14*	-0,10 ±0,12	-0,06 ±0,10	+0,22 ±0,12
Нейтральний	D ±m	+0,04 ±0,10	+1,83 ±0,21*	+0,58 ±0,15*	-0,46 ±0,05*	-0,61 ±0,06*
Стимулювальний	D ±m	+0,52 ±0,08*	+0,89 ±0,13*	+0,04 ±0,21	+0,22 ±0,15	-0,09 ±0,13

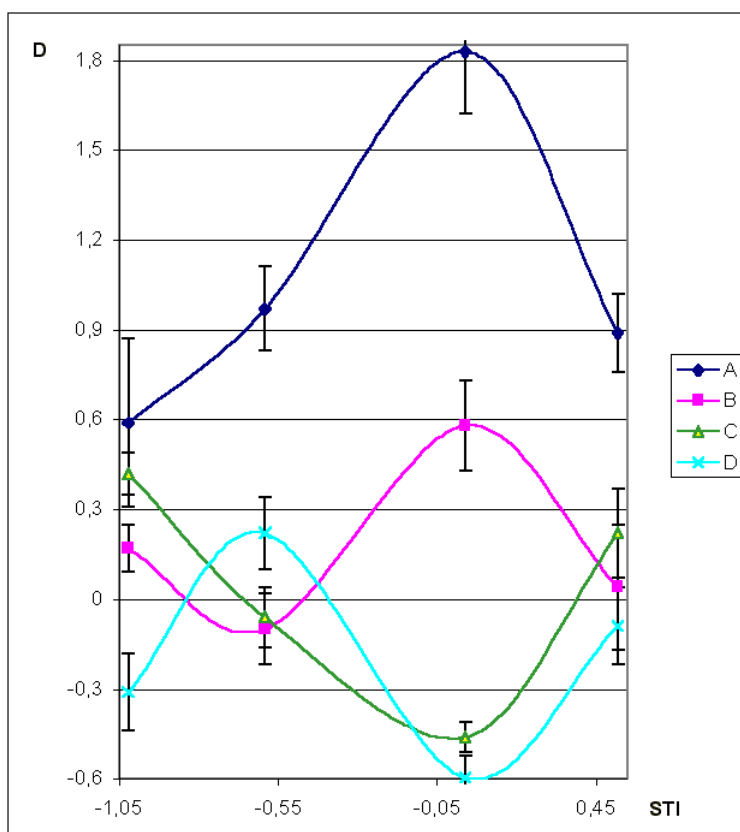


Рис. 11.15. Другий тип патернів нелінійних акомпанементів тиротропних ефектів БАВН у щурів-самок

Третій тип представляють лише два патерни: **ареактивний**, що відображує відсутність суттєвих відхилень відносно контрольних рівнів концентрацій в плазмі уратів і білірубину, вмісту в крові Т-гелперів, в тимусі – ретикулоцитів та у селезінці – лімфоцитів за всіх варіантів тиротропних ефектів БАВН, та **панстимуляційний**, що відображує значуще підвищення рівня фосфатемії і вмісту в тимусі тілець Гассаля у щурів усіх 4 дослідних груп.

11.6. Пошук метаболічних, нейроендокринних і імунних параметрів, розпізнавальних для різних тиротропних ефектів БАВН у щурів-самок

З метою виявлення параметрів, за сукупністю яких групи щурів-самок з різним тироїдним статусом суттєво відрізняються між собою, було проведено процедуру дискримінантного (розпізнавального) аналізу. Застосовано метод forward stepwise. Програмою включено в модель 22 параметри (дискримінантні змінні): 5 метаболічних, 4 нейроендокринні і 13 імунних, з них 8 стосуються крові, 3 – селезінки і 2 – тимуса. Розпізнавальна інформація відібраних дискримінантних змінних конденсується у трьох канонічних коренях. При цьому перший корінь містить 54,3% дискримінантних можливостей, коефіцієнт канонічної кореляції r^* між ним і сумарним тироїдним індексом становить 0,91, тобто його доля η^2 дисперсії, пояснюваної розподілом щурів за тироїдним статусом, становить 0,84 (Wilks' $\Lambda=0,017$; $\chi^2=187$; $p<10^{-6}$). На другий корінь припадає 29,5% розпізнавальної інформації ($r^*=0,86$; $\eta^2=0,74$; Wilks' $\Lambda=0,104$; $\chi^2=104$; $p<10^{-6}$), а на третій – решта 16,2% ($r^*=0,78$; $\eta^2=0,61$; Wilks' $\Lambda=0,395$; $\chi^2=4267$; $p=0,002$).

Перший корінь (табл. 11.15), судячи за структурними коефіцієнтами, репрезентує оберненим чином рівень холестерину в складі неа-ліпопротеїдів плазми, вміст в тимусі плазмоцитів, активність супероксиддисмутази еритроцитів і вміст в крові сегментоядерних нейтрофілів та прямим чином – глікемію, масовий індекс наднирників і вміст в селезінці фіброblastів.

Таблиця 11.15.

Підсумки дискримінантного аналізу характерних для різних тиротропних ефектів БАВН змін метаболічних, імунних і ендокринних параметрів, пов'язаних з першим коренем

N _λ r	Дискримінантна змінна	Ефект Парам-р	T- -	T-	T±	T+	Критерії Wilks'	
			n=7	n=19	n=17	n=17		
1. -0,38	Холестерин неα-ліпопротеїдів, мм/л	X±m	1,23±0,09	0,96±0,06	0,73±0,08	0,49±0,05	Λ	0,500
		RCCDF1	-7,00	-7,00	-7,00	-7,00	F	18,7
		RCCDF2	-1,27	-1,27	-1,27	-1,27	p	<10 ⁻⁶
		RCCDF3	-1,49	-1,49	-1,49	-1,49		
		CoeCF	96,1	88,0	88,7	55,5		
20. -0,12	Плазмоцити тимуса, %	X±m	2,6±0,3	2,1±0,2	1,9±0,2	1,6±0,1	Λ	0,020
		RCCDF1	-0,554	-0,554	-0,554	-0,554	F	4,70
		RCCDF2	0,122	0,122	0,122	0,122	p	<10 ⁻⁶
		RCCDF3	-0,199	-0,199	-0,199	-0,199		
		CoeCF	5,82	5,20	4,37	2,38		
11. -0,06	Супероксиддисмутаза, од.	X±m	57,4±4,7	55,9±2,5	57,1±2,1	53,3±2,3	Λ	0,062
		RCCDF1	-0,027	-0,027	-0,027	-0,027	F	5,81
		RCCDF2	-0,052	-0,052	-0,052	-0,052	p	<10 ⁻⁶
		RCCDF3	-0,010	-0,010	-0,010	-0,010		
		CoeCF	1,52	1,39	1,59	1,34		
19. -0,06	Сегментоядерні нейтрофіли крові, %	X±m	28,9±2,5	27,7±1,2	27,5±1,3	25,9±1,2	Λ	0,022
		RCCDF1	0,088	0,088	0,088	0,088	F	4,79
		RCCDF2	-0,009	-0,009	-0,009	-0,009	p	<10 ⁻⁶
		RCCDF3	-0,058	-0,058	-0,058	-0,058		
		CoeCF	-1,91	-2,15	-2,03	-1,64		
4. 0,20	Глікемія, мм/л	X±m	5,49±0,09	5,12±0,14	5,00±0,23	5,84±0,16	Λ	0,228
		RCCDF1	0,68	0,68	0,68	0,68	F	8,75
		RCCDF2	-0,006	-0,006	-0,006	-0,006	p	<10 ⁻⁶
		RCCDF3	-0,24	-0,24	-0,24	-0,24		
		CoeCF	17,7	16,7	17,3	20,4		
15. 0,13	Масовий індекс наднирників, мг/кг м.т.	X±m	252±10	260±11	265±11	289±10	Λ	0,040
		RCCDF1	0,004	-0,410	-0,410	-0,410	F	5,00
		RCCDF2	-0,013	0,004	0,004	0,004	p	<10 ⁻⁶
		RCCDF3	-0,0005	0,326	0,326	0,326		
		CoeCF	0,439	0,418	0,473	0,457		
7. 0,12	Фібробласти селезінки, %	X±m	8,4±0,9	7,2±0,3	8,0±0,4	8,6±0,3	Λ	0,113
		RCCDF1	0,345	-0,004	-0,004	-0,004	F	6,66
		RCCDF2	-0,025	-0,002	-0,002	-0,002	p	<10 ⁻⁶
		RCCDF3	-0,21	0,005	0,005	0,005		
		CoeCF	0,106	-0,754	-0,355	1,22		
		ConDF1	5,87	5,87	5,87	5,87		
		ConDF2	13,4	13,4	13,4	13,4		
		ConDF3	-6,07	-6,07	-6,07	-6,07		
		ConCF	-648	-647	-697	-634		
		Root 1	-1,77	-1,63	-0,93	+3,44		
		Root 2	+0,20	+1,75	-2,37	+0,33		
		Root 3	-3,16	+0,77	+0,52	-0,08		

Примітки:

1. N_λ - порядковий номер дискримінантної змінної в загальній ієрархії.
2. r – коефіцієнт кореляції між дискримінантною змінною і канонічним коренем (структурний коефіцієнт).
3. X±m - середнє значення змінної та її стандартна похибка.
4. RCCDF - нестандартизований коефіцієнт для канонічної дискримінантної функції (канонічної змінної).
5. CoeCF - коефіцієнт класифікуючої функції.

6. ConDF - константа дискримінантної функції.
7. ConCF - константа класифікуючої функції.
8. Root - середня величина канонічного кореня.

Другий корінь (табл. 11.16) пов'язаний інверсно з інтенсивністю фагоцитозу мікрофагів і вмістом в крові 0-лімфоцитів та прямо – з вмістом в ній В-лімфоцитів, в тимусі – тілець Гассалья і рівнем холестерину в складі α -ліпопротеїдів плазми.

Таблиця 11.16.

Підсумки дискримінантного аналізу характерних для різних тиротропних ефектів БАВН змін параметрів, пов'язаних з другим коренем

N _Λ r	Дискримінантна змінна	Ефект Парам-р	T- -	T-	T±	T+	Критерії Wilks'	
			n=7	n=19	n=17	n=17		
3. -0,26	Мікробне число нейтрофілів, бактерій/фагоцит	X±m	7,0±0,3	7,3±0,2	8,7±0,4	7,8±0,3	Λ F p	0,281 10,0 <10 ⁻⁶
		RCCDF1	-0,21	-0,21	-0,21	-0,21		
		RCCDF2	-1,05	-1,05	-1,05	-1,05		
		RCCDF3	0,38	0,38	0,38	0,38		
		CoeCF	24,3	24,1	28,2	24,2		
13. -0,15	0-лімфоцити крові, %	X±m	22,8±3,2	18,9±1,9	23,4±1,7	21,7±1,2	Λ F p	0,050 5,32 <10 ⁻⁶
		RCCDF1	-0,154	-0,154	-0,154	-0,154		
		RCCDF2	-0,092	-0,092	-0,092	-0,092		
		RCCDF3	0,028	0,028	0,028	0,028		
		CoeCF	9,48	9,44	9,71	8,77		
6. 0,22	В-лімфоцити, %	X±m	15,7±1,0	17,5±0,8	14,6±0,5	15,3±0,6	Λ F p	0,132 7,04 <10 ⁻⁶
		RCCDF1	-0,24	-0,24	-0,24	-0,24		
		RCCDF2	0,165	0,165	0,165	0,165		
		RCCDF3	0,17	0,17	0,17	0,17		
		CoeCF	16,0	17,0	16,1	15,4		
16. 0,12	Тільця Гассалья тимуса, %	X±m	1,93±0,15	1,94±0,09	1,76±0,12	2,09±0,09	Λ F p	0,034 4,96 <10 ⁻⁶
		RCCDF1	0,29	0,29	0,29	0,29		
		RCCDF2	1,33	1,33	1,33	1,33		
		RCCDF3	-0,11	-0,11	-0,11	-0,11		
		CoeCF	-16,8	-15,1	-20,4	-15,5		
2. 0,11	Холестерин α -ліпопротеїдів, мМ/л	X±m	0,84±0,02	0,79±0,03	0,75±0,02	0,82±0,03	Λ F p	0,350 12,7 <10 ⁻⁶
		RCCDF1	12,4	12,4	12,4	12,4		
		RCCDF2	2,78	2,78	2,78	2,78		
		RCCDF3	-0,96	-0,96	-0,96	-0,96		
		CoeCF	-185,5	-184,5	-187,0	-124,5		
		ConDF1	5,87	5,87	5,87	5,87		
		ConDF2	13,4	13,4	13,4	13,4		
		ConDF3	-6,07	-6,07	-6,07	-6,07		
		ConCF	-648	-647	-697	-634		
		Root 1	-1,77	-1,63	-0,93	+3,44		
		Root 2	+0,20	+1,75	-2,37	+0,33		
		Root 3	-3,16	+0,77	+0,52	-0,08		

Третій корінь (табл. 11.17) прямо пов'язаний з товщиною клубочкової зони кори наднирників, масою селезінки, кальцитоніною активністю та вмістом в крові моноцитів і натуральних кілерів, натомість інверсно – з вагальним тонусом, еозинофілією крові, лімфобластозом селезінки, лейкоцитозом і вмістом в плазмі малонового диальдегіду.

Таблиця 3.17.

Підсумки дискримінантного аналізу характерних для різних тиротропних ефектів БАВН змін параметрів, пов'язаних з третім коренем

N _λ r	Дискримінантна змінна	Ефект Парам-p	T- -	T-	T±	T+	Критерії Wilks'	
			n=7	n=19	n=17	n=17	Λ	F
5. 0,24	Товщина гломерулярної зони кори наднирників, мкм	X±m	168±7	210±7	186±8	173±9	Λ	0,186
		RCCDF1	0,004	0,004	0,004	0,004	F	8,05
		RCCDF2	0,030	0,030	0,030	0,030	p	<10 ⁻⁶
		RCCDF3	0,021	0,021	0,021	0,021		
		CoeCF	-0,334	-0,206	-0,331	-0,246		
8. 0,21	Маса селезінки, мг	X±m	656±34	765±37	818±51	759±29	Λ	0,098
		RCCDF1	-0,004	-0,004	-0,004	-0,004	F	6,34
		RCCDF2	-0,002	-0,002	-0,002	-0,002	p	<10 ⁻⁶
		RCCDF3	0,005	0,005	0,005	0,005		
		CoeCF	0,126	0,142	0,146	0,120		
10. 0,06	Кальцитонінова активність, 1/Са•Р	X±m	0,48±0,13	0,64±0,12	0,66±0,12	0,67±0,09	Λ	0,071
		RCCDF1	-0,89	-0,89	-0,89	-0,89	F	5,99
		RCCDF2	-1,05	-1,05	-1,05	-1,05	p	<10 ⁻⁶
		RCCDF3	-0,28	-0,28	-0,28	-0,28		
		CoeCF	29,7	26,9	30,7	24,1		
14. 0,06	Моноцити крові, %	X±m	4,3±0,8	4,7±0,5	5,0±0,6	4,6±0,5	Λ	0,045
		RCCDF1	-0,043	-0,043	-0,043	-0,043	F	5,12
		RCCDF2	-0,291	-0,291	-0,291	-0,291	p	<10 ⁻⁶
		RCCDF3	-0,017	-0,017	-0,017	-0,017		
		CoeCF	7,66	7,14	8,32	7,35		
18. 0,06	Натуральні кілери крові, %	X±m	15,5±0,3	16,0±0,3	15,9±0,3	15,7±0,3	Λ	0,026
		RCCDF1	-0,410	-0,410	-0,410	-0,410	F	4,83
		RCCDF2	0,004	0,004	0,004	0,004	p	<10 ⁻⁶
		RCCDF3	0,326	0,326	0,326	0,326		
		CoeCF	19,3	20,5	20,1	18,2		
5. -0,20	Вагальний тонус (ΔX), мс	X±m	60±17	38±10	35±9	59±12	Λ	0,154
		RCCDF1	0,003	0,003	0,003	0,003	F	7,51
		RCCDF2	0,027	0,027	0,027	0,027	p	<10 ⁻⁶
		RCCDF3	-0,004	-0,004	-0,004	-0,004		
		CoeCF	-0,383	-0,356	-0,463	-0,376		
17. -0,16	Еозинофіли крові, %	X±m	4,7±0,4	3,5±0,5	3,5±0,5	3,7±0,4	Λ	0,030
		RCCDF1	0,116	0,116	0,116	0,116	F	4,86
		RCCDF2	-0,201	-0,201	-0,201	-0,201	p	<10 ⁻⁶
		RCCDF3	-0,381	-0,381	-0,381	-0,381		
		CoeCF	-3,15	-4,96	-3,95	-3,76		
12. -0,11	Лімфобласти селезінки, %	X±m	4,4±0,3	3,8±0,3	4,0±0,3	4,2±0,3	Λ	0,056
		RCCDF1	0,25	0,25	0,25	0,25	F	5,53
		RCCDF2	-0,75	-0,75	-0,75	-0,75	p	<10 ⁻⁶
		RCCDF3	-0,19	-0,19	-0,19	-0,19		
		CoeCF	18,8	16,9	20,2	19,4		
9. -0,10	Лейкоцити крові, Г/л	X±m	13,2±1,3	10,9±1,1	12,5±1,4	11,0±0,8	Λ	0,081
		RCCDF1	0,008	0,008	0,008	0,008	F	6,24
		RCCDF2	-0,213	-0,213	-0,213	-0,213	p	<10 ⁻⁶
		RCCDF3	-0,210	-0,210	-0,210	-0,210		
		CoeCF	2,63	1,47	2,41	2,00		
21. -0,09	Малоновий диальдегід, мкМ/л	X±m	81±9	73±6	69±7	75±8	Λ	0,017
		RCCDF1	-0,0176	-0,0176	-0,0176	-0,0176	F	4,65
		RCCDF2	-0,0028	-0,0028	-0,0028	-0,0028	p	<10 ⁻⁶
		RCCDF3	-0,0004	-0,0004	-0,0004	-0,0004		
		CoeCF	0,258	0,251	0,251	0,166		
		ConDF1	5,87	5,87	5,87	5,87		
		ConDF2	13,4	13,4	13,4	13,4		

ConDF3	-6,07	-6,07	-6,07	-6,07
ConCF	-648	-647	-697	-634
Root 1	-1,77	-1,63	-0,93	+3,44
Root 2	+0,20	+1,75	-2,37	+0,33
Root 3	-3,16	+0,77	+0,52	-0,08

Приведені в табл. 11.15-11.17 нестандартизовані коефіцієнти для канонічної дискримінантної функції (RCCDF), будучи перемножені на індивідуальні величини дискримінантних змінних з наступним сумуванням отриманих добутків, а також константи дискримінантної функції (ConDF), дають індивідуальні нестандартизовані величини канонічних коренів, в яких сконденсована розпізнавальна інформація. У підсумку стає можливою візуалізація кожного щура у інформаційному просторі канонічних дискримінантних коренів.

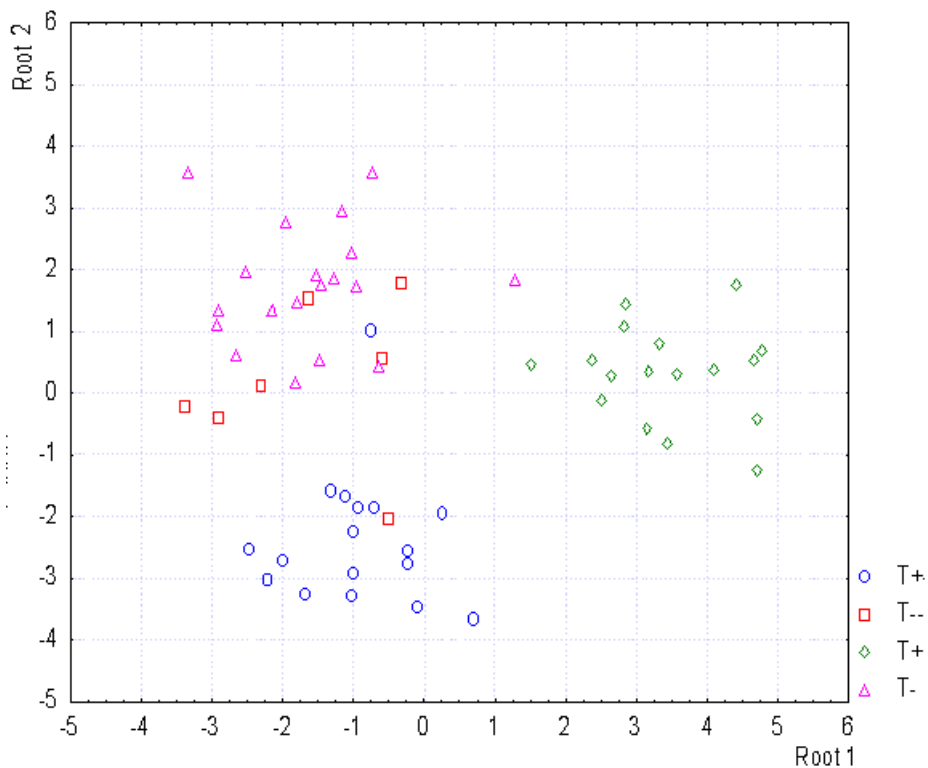


Рис. 11.16. Локалізація щурів з різним тироїдним статусом у двомірному просторі першого і другого канонічних дискримінантних коренів

Як видно на рис. 11.16, кластер щурів, підлеглих стимулювальному тиротропному ефекту БАВН (Т+, ромби), вздовж осі першого кореня локалізується у її позитивній зоні (центроїд кластера: +3,4) і чітко розмежований з кластером (центроїд: -0,9), до якого віднесені тварини інтактної групи і непідлеглі тиротропному ефекту БАВН (Т+, круги), тобто з квазінульовими сумарними тироїдними індексами.

Ще дещо лівіше розташовані щурі, підлеглі гальмівному тиротропному ефекту БАВН, проте їх розмежування вздовж осі вельми нечітке, а щурі з помірно (Т-, трикутники) і значно (Т-, квадрати) зниженими сумарними тироїдними індексами взагалі лежать вперемішку (центроїди: -1,6 і -1,7 відповідно). Така локалізація кластерів відображує мінімальні для вибірки рівень холестерину в складі неа-ліпопротеїдів плазми, вміст в тимусі плазмочитів, активність супероксиддисмутази еритроцитів і вміст в крові сегментоядерних нейтрофілів та максимальні – глікемію, масовий індекс наднирників і вміст в селезінці фіброblastів саме у щурів із підвищеною тироїдною функцією (табл. 11.15), а також збільшення (чи зменшення) цих параметрів при переході до евтиреозу і різної вираженості гіпотиреозу.

Вздовж осі другого радикалу найнижче локалізований кластер еутиреїдних щурів (центроїд: -2,4), чітко (за єдиним винятком) відмежований від щурів інших трьох кластерів, які між собою вздовж цієї осі майже не розмежовані. Така локалізація кластерів відображує ситуацію (табл. 3.16), що саме у евтиреїдних щурів максимальні для вибірки інтенсивність фагоцитозу мікрофагів і вміст в крові 0-лімфоцитів та

мінімальні – вміст в ній В-лімфоцитів, в тимусі – тілець Гассаля, а також рівень холестерину в складі α -ліпопротеїдів плазми, тоді як інші кластери за цими параметрами практично не відрізняються між собою.

Вздовж осі третього кореня (рис. 3.17) відособленим (центроїд: -3,2) виявляється кластер шурів, підлеглих значно гальмувальному тиротропному ефекту БАВН, тоді як позиції решти кластерів переміжаються. Це пояснюється мінімальними для вибірки товщиною клубочкової зони кори наднирників, масою селезінки, кальцитоніною активністю та вмістом в крові моноцитів і натуральних кілерів, в поєднанні з максимальними вагальним тонусом, еозинофілією крові, лімфобластозом селезінки, лейкоцитозом і вмістом в плазмі малонового діальдегіду, за відсутності суттєвих розбіжностей за цими параметрами між іншими кластерами.

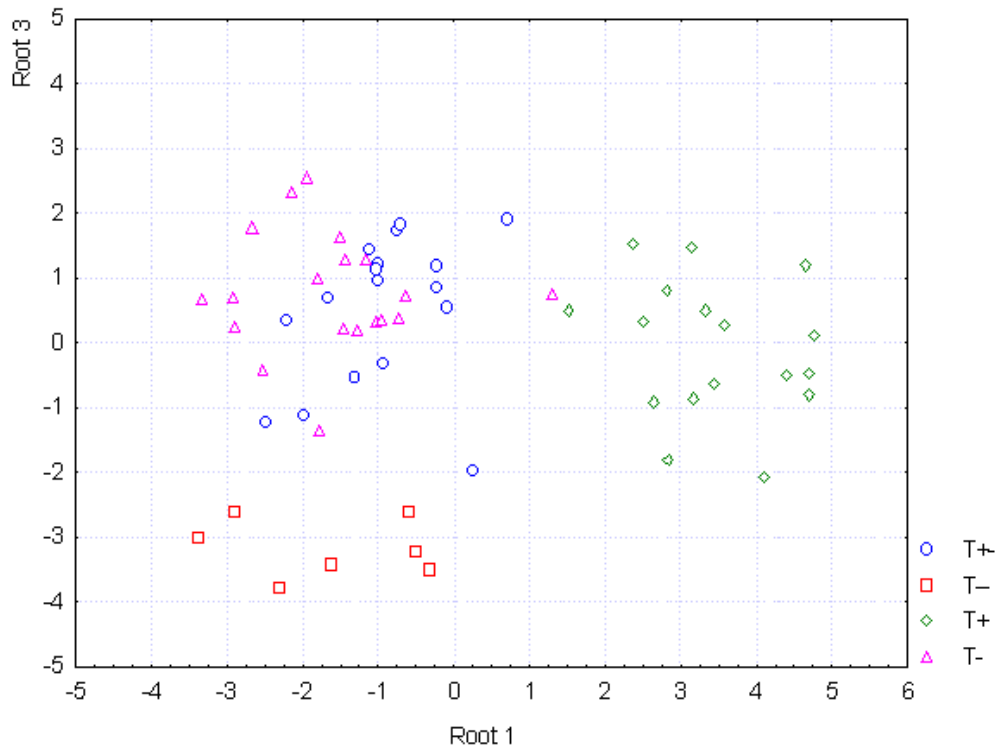


Рис. 11.17. Локалізація шурів з різним тиреоїдним статусом у двомірному просторі першого і третього канонічних дискримінантних коренів

Як бачимо, у двомірних інформаційних просторах першого і другого (разом містять 83,8% розпізнавальної інформації) та першого і третього (70,5% розпізнавальної інформації) дискримінантних канонічних коренів чітко розмежовуються (дискримінуються) не всі чотири кластери одночасно. Натомість у тримірному просторі всіх трьох коренів, які містять **всю** розпізнавальну інформацію, розмежування всіх кластерів вельми чітке (рис. 11.18).

Візуальне враження підтверджується обчисленнями квадратів віддалей Mahalanobis (D^2_M) – кількісної міри відмінностей між кластерами. Зокрема, D^2_M між кластерами T+ і T- складає 22 ($F=2,7$; $p=0,004$), між T+ і T-: 19 ($F=4,5$; $p<10^{-4}$), між T+ і T+: 29 ($F=6,5$; $p<10^{-5}$), між T- і T-: 19 ($F=2,4$; $p=0,009$), між T- і T+: 38 ($F=4,7$; $p<10^{-4}$), між T- і T+: 31 ($F=7,4$; $p<10^{-6}$).

Коректність ретроспективної класифікації, оцінена шляхом обчислення класифікуючих дискримінантних функцій за їх коефіцієнтами (CoeCF) і константами (ConCF), приведеними у табл. 3.15 – 3.17, для шурів кластерів T- і T+ становить **100%**, кластера T-: 94,7% (1 помилка на 19 тварин), кластера T+ : 94,1% (1 помилка на 17 тварин).

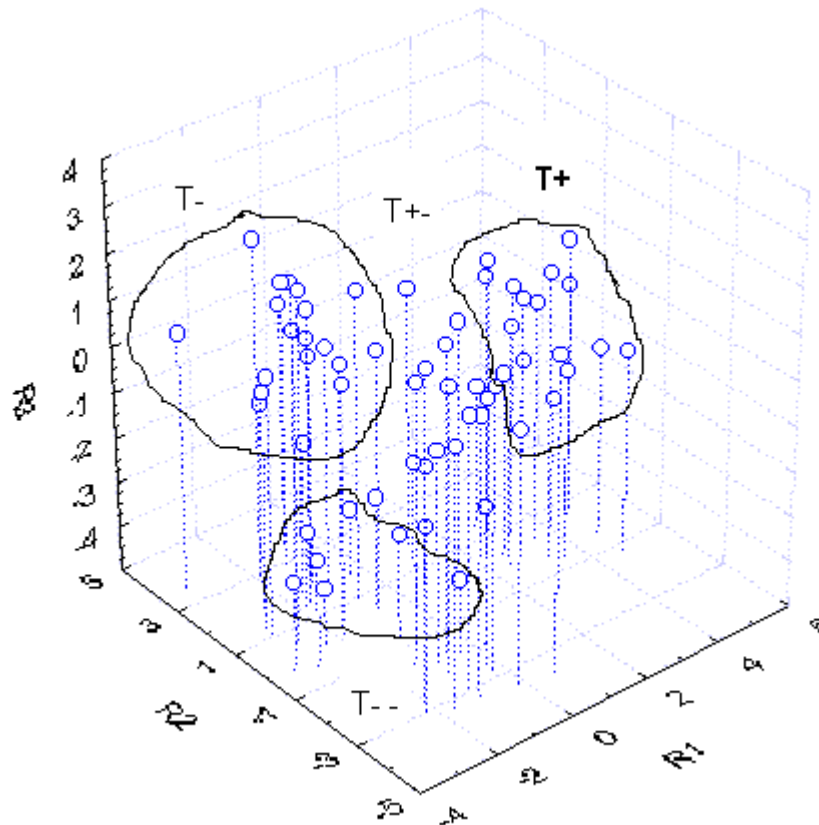


Рис. 11.18. Локалізація індивідуальних величин канонічних коренів щурів з різним тироїдним статусом у тримірному просторі

Отже, щурі-самки з різним тироїдним статусом (евтиреоз, помірний гіпертиреоз, помірний і виражений гіпотиреоз) чітко між собою розрізняються за сукупністю 5 метаболічних, 4 нейроендокринних і 13 імунних параметрів.

ВИСНОВКИ

1. Тижневе вживання біоактивної води Нафтуса чинить на щурів-самок поліваріантний тиротропний ефект, оцінений за змінами сумарного тироїдного індексу, обчисленого за рівнями в плазмі загальних трийодтироніну і тироксину. Зокрема, сумарний тироїдний індекс у 14% дослідних тварин знижується значно (на 15%), ще у 38% - помірно (на 9%), у 14% - не відрізняється суттєво від такого у інтактних щурів, а у 34% - помірно підвищується (на 8%).

2. Виявлено сильну негативну кореляцію ($r=-0,85$) між рівнем в плазмі трийодтироніну і холестерину пре- β - і β -ліпопротеїнів. Ще сильніший інверсний зв'язок ($r=-0,90$) виявлено між рівнем холестерину пре- β - і β -ЛПП та сумарним тироїдним індексом, який на 83% детермінується саме трийодтироніном ($r=0,91$).

3. Скринінг **лінійних** кореляційних зв'язків виявив, що зі станом тироїдної функції значуще ($|r|\geq 0,25$) пов'язані **прямо** кальцитонінова активність ($r=0,35$), рівні загальних лімфоцитів крові ($r=0,30$) і макрофагів тимуса ($r=0,21$) та **інверсно** - товщина гломерулярної зони кори наднирників ($r=-0,29$), рівні в крові паличкоядерних ($r=-0,39$) і сегментоядерних ($r=-0,26$) нейтрофілів, В-лімфоцитів ($r=-0,37$), а також мікробне число моноцитів ($r=-0,27$). Канонічна кореляція між сумарним тироїдним індексом – з одного боку, і параметрами метаболізму та нейроендокринно-імунного комплексу – з іншого боку, виявляється вельми сильною ($R=0,73$). Отже, тироїдний статус детермінує стан нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму (без холестерину не α -ліпопротеїдів) на 54%, а рівень останнього - на 72%.

4. Показано, що залежність зареєстрованих параметрів метаболізму і нейроендокринно-імунного комплексу від тироїдного статусу має переважно **нелінійний** характер. Із 57 параметрів сформовано три типи і 12 підтипів інтегральних патернів нелінійних акомпанентів тиротропних ефектів БАВН. Спільною рисою першого типу патернів є відсутність суттєвих змін параметрів за нейтрального тиротропного ефекту

БАВН. Цей тип включає 6 патернів: плюс-девіантний або дистиреозна стимуляція 4 параметрів; плюс-девіантний, але без стимуляції за вираженого гіпотиреозу (4 параметри); мінус-девіантний або дистиреозна інгібіція 5 параметрів; мінус-девіантний, але без інгібіції за вираженого гіпотиреозу (6 параметрів); плюс-екстремальний, за якого рівні 4 параметрів зростають лише за крайніх тиротропних ефектів БАВН; мінус-екстремальний, за якого натрійемія і симпатичний тонус знижуються лише при індукованих БАВН гіпертиреозі і вираженому гіпотиреозі.

5. Спільною рисою чотирьох патернів другого типу є відображення ними екстремальних відхилень параметрів від їх контрольних рівнів за нейтрального тиротропного ефекту БАВН. При цьому патерн А відображує дистиреозну **аттенуацію** стимулювальних ефектів БАВН щодо 6 параметрів, а патерн В – дистиреозне **нівелювання** стимуляції інших 4 параметрів. Натомість патерни С і D відображують дистиреозні аттенуацію і нівелювання **інгібіторних** ефектів БАВН щодо 3 і 11 параметрів відповідно.

6. Третій тип представляють два патерни: **ареактивний**, що відображує відсутність суттєвих відхилень 6 параметрів відносно їх контрольних рівнів за всіх варіантів тиротропних ефектів БАВН, та **панстимуляційний**, що відображує значуще підвищення рівня фосфатемії і вмісту в тимусі тілець Гассаля у щурів усіх 4 дослідних груп.

7. Методом дискримінантного аналізу показано, що щурі-самки з різним тироїдним статусом (евтиреоз, помірний гіпертиреоз, помірний і виражений гіпотиреоз) чітко між собою розрізняються за сукупністю 5 метаболічних, 4 нейроендокринних і 13 імунних параметрів (з них 8 стосуються крові, 3 – селезінки і 2 – тимуса).

РОЗДІЛ 12

ТИРОТРОПНІ ЕФЕКТИ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ ТА ЇХ МЕТАБОЛІЧНИЙ, НЕЙРОЕНДОКРИННИЙ І ІМУННИЙ СУПРОВІДИ У ЩУРІВ-САМЦІВ

Другий експеримент поставлено на 49 здорових білих щурах-самцях лінії Wistar масою 240-280 г. З них 10 тварин не піддавались жодним впливам, складаючи контрольну групу, а інші 39 напоювались через зонд БАВН (свердловини 21-Н Трускавецького родовища), за схемою першого експерименту. Наступного дня після завершення курсу напоювання у щурів обох груп брали пробу периферійної крові, через годину реєстрували ЕКГ. Потім щурів поміщали у індивідуальні камери з перфорованим дном для збору добової сечі, в якій визначали концентрації натрію і калію (методом полум'яної фотометрії) та 17-кетостероїдів (колориметричним методом за реакцією з м-динітробензолом [Меньшиков В.В., 1987]), на основі яких розраховували їх добову екскрецію.

Наступного дня тварин декапітували, збираючи при цьому кров, в плазмі якої методом твердофазного імуноферментного аналізу визначали концентрації тироїдних гормонів (загального тироксину і трийодтироніну та тиротропного гормону) та головних адаптивних гормонів – кортикостерону і тестостерону, а також електролітів – кальцію, фосфатів, натрію і калію. Вміст натрію і калію визначали також у еритроцитах. В крові визначали параметри імунограми та фагоцитозу, як і в попередньому експерименті. Крім того, ставили реакцію бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) з фітогемаглютиніном (ФГА) (за Самойловой Н.А.), визначали також концентрацію в сирватці імуноглобулінів G, A, M (методом радіальної імунодифузії за Mancini G. et al. [1965]) та циркулюючих імунних комплексів (методом преципітації з поліетиленгліколем). Природну кілерну активність (ПКА) оцінювали в тесті лізису еритроцитів курки за Гордиенко С.М. [1983].

У мазках-відбитках з селезінки і тимуса підраховували сплено- і тимоцитограму. У зрізах наднирників вимірювали під мікроскопом товщину гломерулярної, фасцикулярної, ретикулярної і медулярної зон.

12.1. Варіанти тиротропних ефектів БАВН у щурів-самців та їх метаболічний супровід

Прелімінарний аналіз показав, що, подібно до самок, і у самців, як інтактних, так і навантажуваних БАВН, рівні T_4 і T_3 пов'язані сильним інверсним ($r=-0,71$) кореляційним зв'язком (рис. 12.1).

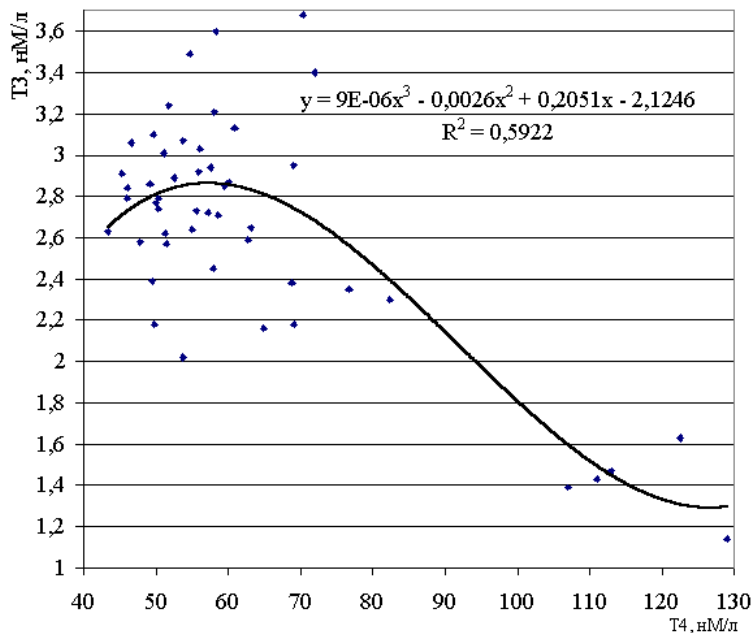


Рис. 12.1. Зв'язок між вмістом в плазмі щурів-самців тироксину (вісь X) і трийодтироніну (вісь Y)

Тому нами знову було застосовано обчислення сумарного тироїдного індексу (СТІ) з наступним ретроспективним формуванням 4 груп-варіантів тиротропного ефекту БАВН.

Виявилось (табл. 12.1), що у 18% щурів-самців БАВН спричиняє гальмівний тиротропний ефект: СТІ знижується на $8\pm 3\%$ внаслідок зниження на $26\pm 8\%$ T_3 попри підвищення на $64\pm 15\%$ T_4 . У 28% тварин СТІ майже не відрізняється від контролю, тому тиротропний ефект номіновано як нейтральний (квазінульовий); при цьому рівень T_3 підвищується на $7\pm 1\%$, натомість T_4 - знижується на $11\pm 3\%$.

На 21% щурів БАВН чинить помірно стимулювальний тиротропний ефект: СТІ зростає на $13\pm 2\%$ за рахунок підвищення T_3 на $21\pm 2\%$ за зниження T_4 на $20\pm 1\%$. Нарешті, ще для 33% тварин констатовано значно стимулювальний тиротропний ефект на основі даних про підвищення СТІ на $24\pm 3\%$ і T_3 - на $30\pm 3\%$ за відсутності змін T_4 .

Рівень ТТН проявляє широку варіабільність, тому значуще підвищення має місце лише за гальмівного ефекту, тоді як в решти груп - лише тенденція до підвищення.

Таблиця 12.1.

Варіанти тиротропних ефектів БАВН у щурів-самців

Показник	Пара-	СТІ,	T_3 ,	T_4 ,	ТТН,
Група	метр	од	нМ/л	нМ/л	мМО/л
Інтактна (n=10)	X±m I_D d	1 0	2,43±0,16 1 0	61±6 1 0	0,21±0,06 1 0
Гальмівний ефект (n=7)	X±m I_D ±m d±m	0,92±0,03 ⁱ -0,59±0,25 ⁱ	1,81±0,20 ⁱ 0,74±0,08 ⁱ -1,20±0,38	100±9 ⁱ 1,64±0,15 ⁱ +2,05±0,47 ⁱ	0,40±0,08 ⁱ 1,90±0,38 ⁱ +0,97±0,41 ⁱ
Нейтральний ефект (n=11)	X±m I_D ±m d±m	1,03±0,01 ⁱ +0,26±0,10 ⁱ	2,60±0,03 1,07±0,01 ⁱ +0,33±0,06 ⁱ	54±2 0,89±0,03 ⁱ -0,36±0,10 ⁱ	0,37±0,08 1,77±0,38 +0,83±0,41
Помірно стимулювальний ефект (n=8)	X±m I_D ±m d±m	1,13±0,02 ⁱ +0,97±0,16 ⁱ	2,93±0,06 ⁱ 1,21±0,02 ⁱ +0,97±0,11 ⁱ	49±1 0,80±0,01 ⁱ -0,64±0,05 ⁱ	0,23±0,0,04 1,09±0,18 +0,10±0,20
Значно стимулювальний ефект (n=13)	X±m I_D ±m d±m	1,24±0,03 ⁱ +1,86±0,22 ⁱ	3,16±0,08 ⁱ 1,30±0,03 ⁱ +1,42±0,16 ⁱ	60±2 0,99±0,03 -0,04±0,09	0,29±0,08 1,41±0,39 +0,44±0,41

Примітки:

1. В кожній графі в першому рядку приведені абсолютні величини (X) та їх стандартні похибки (m), в другому - індекси девіації (I_D) - відношення середніх величин до нормальних, в третьому - сигмальні відхилення середніх величин від нормальних (індекси d).

2. Буквами позначена вірогідна відмінність від інтактної (i) дослідних груп.

Зниження СТІ супроводжується (табл. 12.2) підвищенням маси тіла на $9\pm 3\%$, а за відсутності його змін не змінюється і маса тіла, тоді як помірно стимулювальний тиротропний ефект асоціюється із втратою маси тіла на $9\pm 3\%$. Разом з тим, ще значніше підвищення СТІ супроводжується лише тенденцією до зниження маси тіла (на $5\pm 3\%$).

Рівень триацилгліцеридів (ТАГ) значуще не змінюється в жодній групі, проявляючи лише тенденцію до підвищення, найвираженішу за гальмівного тиротропного ефекту.

Натомість зміни рівня загального холестерину (ХС) плазми чітко реципрочно співвідносяться із змінами СТІ. Так, зниження СТІ асоціюється із підвищенням ХС на $19\pm 7\%$, помірне підвищення - із зниженням ХС на $18\pm 3\%$, ще більш значному росту СТІ відповідає глибше падіння рівня ХС - на $28\pm 3\%$. Нарешті, відсутність змін СТІ супроводжується відсутністю змін і ХС.

Супутні зміни вмісту ХС в складі ліпопротеїдів (ЛП) різної густини не настільки однозначні. Якщо ХС неа-ЛП змінюється за паттерном, подібним до такого загального ХС, то ХС α-ЛП за гальмівного тиротропного ефекту проявляє лише тенденцію до підвищення (на $7\pm 7\%$), а знижується однаковою мірою як за нейтрального (на $11\pm 4\%$), так і за помірно стимулювального (на $9\pm 4\%$) ефектів, і лише максимальному підвищенню СТІ відповідає найглибше падіння ХС α-ЛП (на $18\pm 4\%$). Тому холестериновий коефіцієнт атерогенності Клімова значуще знижується лише за стимулювальних тиротропних ефектів, причому приблизно однаковою мірою, натомість він проявляє тенденцію до підвищення як за гальмівного, так і за нейтрального ефектів.

Таблиця 12.2.

Ліпідний супровід тиротропних ефектів БАВН у щурів-самців

Показник	Пара-метр	Маса тіла, г	Триацилгліце-риди, мМ/л	Холестерин заг., мМ/л	ХС неα-ліпо-протеїдів, мМ/л	ХС α-ліпопро-теїдів, мМ/л	Коефіцієнт атерогенності
Інтактна Група (n=10)	X±m I _D d	259±10 1 0	1,05±0,02 1 0	1,78±0,10 1 0	0,93±0,10 1 0	0,85±0,05 1 0	1,16±0,15 1 0
Гальмівний ефект (n=7)	X±m I _D ±m d±m	282±8 1,09±0,03 ⁱ +0,74±0,25 ⁱ	1,10±0,04 1,05±0,04 +0,26±0,24	2,11±0,13 1,19±0,07 +1,07±0,41	1,21±0,10 ⁱ 1,30±0,10 ⁱ +0,86±0,31 ⁱ	0,90±0,06 1,07±0,07 +0,37±0,38	1,37±0,14 1,18±0,12 +0,44±0,30
Нейтральний ефект (n=11)	X±m I _D ±m d±m	261±8 1,01±0,03 +0,09±0,26	1,09±0,04 1,04±0,03 +0,22±0,20	1,77±0,03 1,00±0,02 -0,02±0,10	1,02±0,03 1,09±0,03 ⁱ +0,27±0,10 ⁱ	0,75±0,03 0,89±0,04 ⁱ -0,58±0,22 ⁱ	1,40±0,11 1,21±0,10 ⁱ +0,51±0,24 ⁱ
Помірно стимулювальний ефект (n=8)	X±m I _D ±m d±m	236±8 ⁱ 0,91±0,03 ⁱ -0,71±0,26 ⁱ	1,08±0,02 1,03±0,02 +0,16±0,10	1,46±0,05 0,82±0,03 -1,01±0,15	0,70±0,04 0,75±0,05 ⁱ -0,74±0,15 ⁱ	0,77±0,03 0,91±0,04 ⁱ -0,51±0,20 ⁱ	0,93±0,08 0,80±0,07 ⁱ -0,49±0,17 ⁱ
Значно стимулювальний ефект (n=13)	X±m I _D ±m d±m	246±9 0,95±0,03 -0,37±0,27	1,06±0,02 1,00±0,02 +0,02±0,11	1,28±0,06 0,72±0,03 -1,59±0,18	0,59±0,06 ⁱ 0,63±0,06 ⁱ -1,08±0,19 ⁱ	0,69±0,04 ⁱ 0,82±0,04 ⁱ -0,98±0,23 ⁱ	0,91±0,12 0,78±0,10 ⁱ -0,53±0,24 ⁱ

Позаяк, як вже відзначалось, **сигмальні** відхилення показників від контролю більш інформативні, ніж **процентні**, адже враховують їх варіабільність, описані варіанти тиротропних ефектів та їх ліпідного супроводу візуалізовані на рис. 12.2 на основі змін індексу d (Евклідової віддалі) відносно контролю.

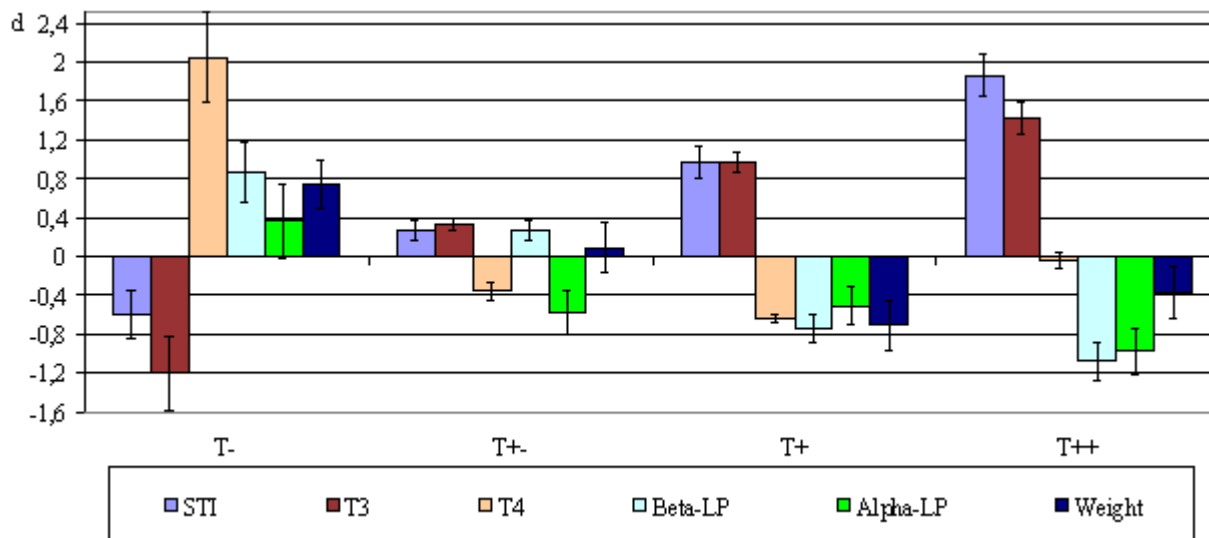


Рис. 12.2. Варіанти тиротропних ефектів БАВН та їх ліпідний супровід

На наступному етапі аналізу обчислено коефіцієнти лінійної кореляції r між тироїдними і ліпідними параметрами. Виявлено значущі **інверсні** кореляційні зв'язки між T_3 і ХС β -ЛП ($r=-0,87$), ХС α -ЛП ($r=-0,52$), масою тіла ($r=-0,42$) та ТАГ ($r=-0,32$). Натомість кореляція з ліпідними показниками T_4 **пряма** і слабка: стосовно ХС β -ЛП величина r складає 0,53, ХС α -ЛП: 0,35, ТАГ: 0,24, маси тіла: 0,235. ТТН значуще не корелює з жодним ліпідним показником. В плеяді ліпідних параметрів значущі зв'язки виявлено між ХС β -ЛП і масою тіла ($r=0,44$) та ТАГ ($r=0,27$), а також між ХС α -ЛП і ТАГ ($r=0,35$).

З метою оцінки зв'язку між показниками тироїдного (в якості факторної ознаки) та ліпідного (в якості результативної ознаки) статусів проведено процедуру канонічного аналізу. Виявлено дві пари радикалів. Факторна структура першого тироїдного радикалу представлена трийодтироніном ($r=0,99$) і тироксином ($r=-0,62$), а відповідного йому ліпідного радикалу - холестерином β -ЛП ($r=-0,91$), α -ЛП ($r=-0,54$), масою тіла ($r=-$

0,44) і триацилгліцеридами ($r=-0,32$). Натомість друга пара радикалів репрезентована відповідно тироксином ($r=-0,79$) і ТАГ ($r=-0,75$), ХС α -ЛП ($r=-0,42$) і масою тіла ($r=0,41$).

Коефіцієнт канонічної кореляції r^* між першими радикалами складає 0,964 ($\chi^2=118$; $p<10^{-6}$; Λ Prime=0,07), натомість між другими - лише 0,087 ($\chi^2=0,34$; $p=0,95$; Λ Prime=0,99), тобто друга пара не заслуговує уваги.

Канонічний зв'язок між першою парою радикалів візуалізовано на рис. 12.3.

Рівняння має наступний вигляд:

$$-0,865 \cdot \beta\text{-LP} - 0,426 \cdot \alpha\text{-LP} + 0,064 \cdot \text{TAG} + 0,0055 \cdot \text{Weight} = +1,123 \cdot T_3 + 0,184 \cdot T_4$$

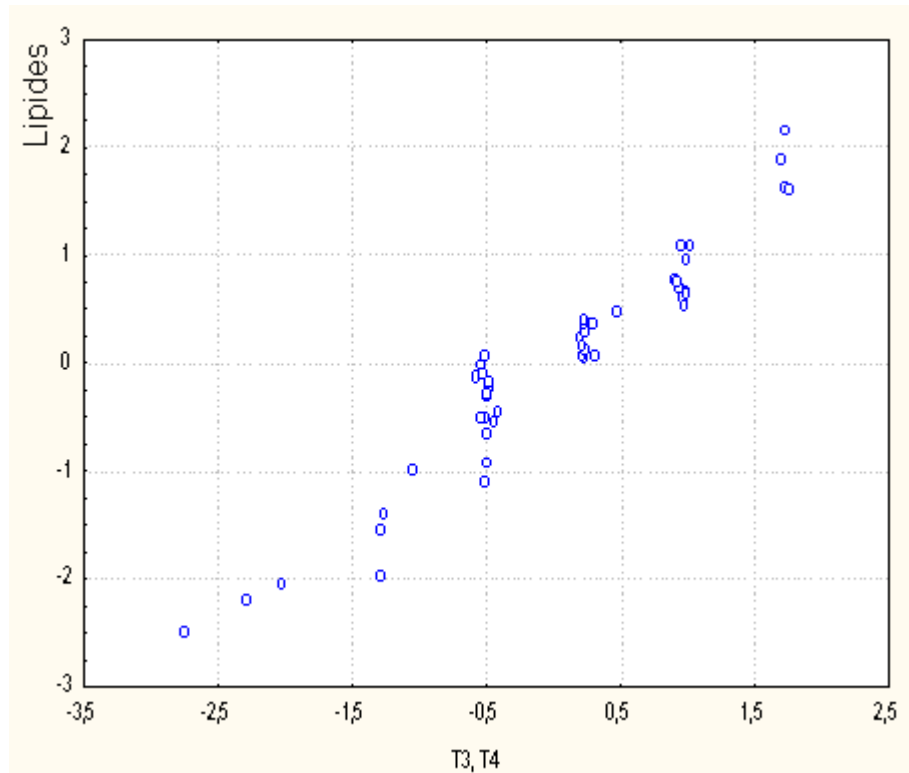


Рис. 12.3. Канонічний зв'язок між рівнями в плазмі тиреоїдних гормонів (вісь X) та показників ліпідного обміну і масою тіла (вісь Y)

З метою оцінки стану обміну мажорних катіонів – натрію і калію, визначали вміст їх в плазмі і в еритроцитах, а також екскрецію з добовою сечею. Супутні зміни показників за різних тиротропних ефектів БАВН відображені у табл. 12.3.

Виявлено, що вміст як натрію, так і калію в плазмі практично однаковий у шурів всіх груп і не відрізняється від контролю. Натомість вміст обох катіонів в еритроцитах, як маркер вмісту їх у внутрішньоклітинному просторі, суттєво і реципрочно змінюється за різних тиротропних ефектів. Зокрема, гальмівний ефект супроводжується зниженням рівня калію в поєднанні із підвищенням - натрію. Нейтральному тиротропному ефекту відповідає відсутність суттєвих змін як натрію, так і калію. Натомість помірно стимулювальний ефект характеризується протилежними змінами рівнів цих катіонів.

Таблиця 12.3.

Зміни показників обміну натрію і калію за різних тиротропних ефектів БАВН

Показник	Пара-метр	Натрійемія, мМ/л	Калійемія, мМ/л	Натрійурія, мкМ/д•100 г	Калійурія, мкМ/д•100 г	Натрій еритроцитів, мМ/л	Калій еритроцитів, мМ/л
Інтактна (n=10)	X±m	133±8	3,85±0,36	371±81	160±25	21,4±1,1	77,7±2,7
	I _D	1	1	1	1	1	1
	d	0	0	0	0	0	0

Гальмівний тиротропний ефект (n=7)	X±m	137±10	4,30±0,42	209±36	130±20	24,7±1,6	74,2±0,1
	I _D ±m	1,03±0,07	1,12±0,11	0,56±0,10*	0,81±0,13	1,15±0,07*	0,96±0,00*
	d±m	+0,17±0,39	+0,40±0,37	-0,63±0,14*	-0,38±0,26	+0,90±0,42*	-0,41±0,01*
Нейтральний тиротропний ефект (n=11)	X±m	128±7	4,10±0,27	346±58	187±27	22,0±1,6	76,8±2,5
	I _D ±m	0,97±0,05	1,07±0,07	0,94±0,16	1,17±0,17	1,03±0,07	0,99±0,03
	d±m	-0,18±0,27	+0,23±0,24	-0,09±0,23	+0,34±0,33	+0,17±0,42	-0,11±0,29
Помірно стимулювальний ефект (n=8)	X±m	139±9	3,96±0,41	283±53	172±25	18,3±0,4*	85,5±3,7
	I _D ±m	1,05±0,07	1,03±0,11	0,76±0,14	1,08±0,15	0,86±0,07*	1,10±0,05*
	d±m	+0,26±0,36	+0,10±0,36	-0,34±0,21	+0,15±0,32	-0,85±0,40*	+0,92±0,43*
Значно стимулювальний ефект (n=13)	X±m	125±8	3,90±0,24	289±46	163±16	24,4±0,9*	73,7±0,3
	I _D ±m	0,94±0,06	1,02±0,06	0,78±0,13	1,02±0,10	1,14±0,05*	0,95±0,00*
	d±m	-0,32±0,32	+0,05±0,21	-0,32±0,18	+0,04±0,21	+0,83±0,24*	-0,47±0,04*

Розрахунок свідчить, що К/Na-коефіцієнт еритроцитів за гальмівного ефекту складає 83% норми, за нейтрального - 95%, а за помірно стимулювального - 129%. Разом з тим, значно стимулювальний тиротропний ефект асоціюється із повторним зниженням К/Na-коефіцієнту еритроцитів на 17% відносно норми. Виявлений паттерн візуалізовано на рис. 12.4.

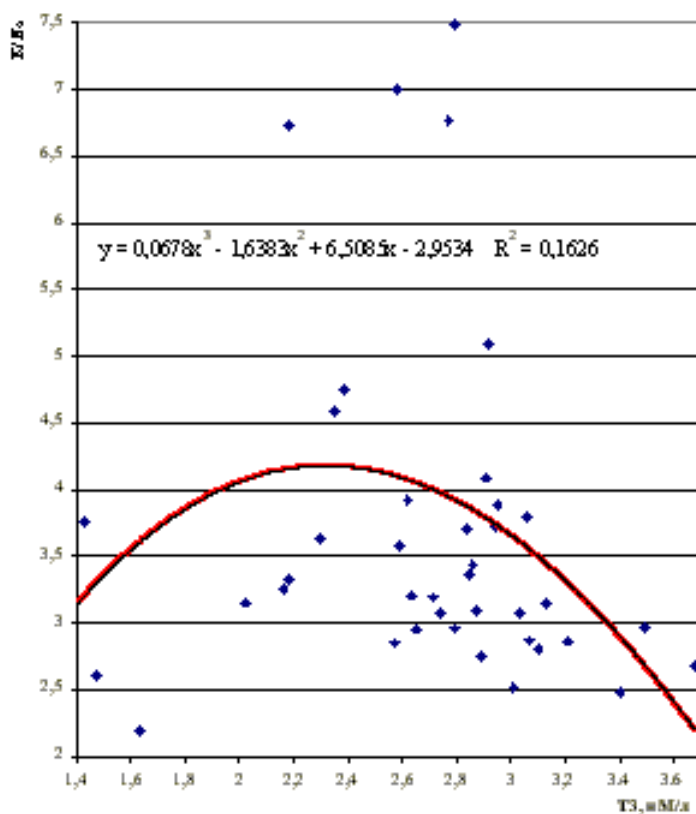


Рис. 12.4. Зв'язок між трийодтироніном плазми і К/Na-коефіцієнтом еритроцитів

Складається враження, що гіпотирозидизм асоціюється із гальмуванням натрій-калієвого антипорту порівняно з його станом за евтироїдизму, а помірний гіпертироїдизм - із активацією антипорту, проте далі зростання гіпертироїдизму спричиняє протилежний - гальмівний ефект на різноскерований трансмембранний транспорт Na^+ і K^+ , здійснюваний, як відомо, з допомогою мембранної Na,K-АТФази. Це узгоджується з даними про здатність тирозидних гормонів впливати на кількість і активність молекул Na,K-АТФази клітинних мембран еритроцитів [Asl S.Z. et al., 2009], нейронів [Davis P.J. et al., 2009], гепатоцитів [Scarin S. et al., 2009], епітеліоцитів легеневих альвеол, ниркових каналців, жабер [Bhargava M. et al., 2008]. Важливо підкреслити, що мають місце як стимуляційні, так і гальмівні ефекти T_3 на Na,K-АТФазу. З іншого боку, Na,K-АТФаза, генеруючи електрохімічний градієнт Na^+ , реалізує натрій-йодидний симпорт,

забезпечуючи тим поглинання йодиду тироцитами (а також клітинами слизової шлунку, слинних залоз і лактуючих молочних залоз [Bizhanova A., Корп Р., 2009]).

Якщо прийняти, що величина К/Na-коефіцієнту еритроцитів детермінована активністю Na,K-АТФази, а остання регулюється тироїдними гормонами, можна припустити, що виявлене раніше розмаїття ефектів бальнеотерапії на курорті Трускавець на Na,K-АТФазу еритроцитів людини [Попович І.Л. та ін., 2005] опосередковане, принаймі частково, розмаїттям тиротропних ефектів Нафтусі.

12.2. Нейроендокринний супровід тиротропних ефектів БАВН у щурів-самців

Стосовно показників нейроендокринної регуляції виявлено (табл. 12.4), що гальмівний тиротропний ефект БАВН супроводжується значущим підвищенням симпатичного тону і зниженням - вагального в поєднанні із симпатотонічним відхиленням гуморального каналу вегетативної регуляції. Разом з тим, значно підвищується рівень в плазмі кортикостерону, тоді як рівень тестостерону проявляє тенденцію до зниження, а екскреція з сечею метаболітів андрогенів знижується значуще. Відсутність закономірних змін сумарного тироїдного індексу (нейтральний тиротропний ефект) асоціюється з відсутністю значущих відхилень від норми показників нейро-гормональної регуляції.

Таблиця 12.4.

Супутні зміни показників нейро-гормональної регуляції за різних тиротропних ефектів БАВН

Показник	Пара-метр	Симпатото-нус (АМо), %	Ваготонус (ΔX), мс	Гуморальний канал (Мо), мс	Кортикосте-ронемія, нМ/л	Тестосте-ронемія, нМ/л	17-КС, нМ/д•100 г
Група							
Інтактна (n=10)	X±m	56±7	41±7	181±11	333±42	37±4	24±6
	I _D	1	1	1	1	1	1
	d	0	0	0	0	0	0
Гальмівний тиротропний ефект (n=7)	X±m	76±7*	24±6	165±7	559±103*	32±3	14±2
	I _D ±m	1,37±0,13*	0,59±0,14*	0,91±0,04*	1,68±0,31*	0,88±0,09	0,56±0,08*
	d±m	+0,92±0,33*	-0,73±0,24*	-0,48±0,21*	+1,68±0,76*	-0,30±0,21	-0,56±0,11*
Нейтральний тиротропний ефект (n=11)	X±m	60±8	38±8	179±11	360±28	38±4	33±6
	I _D ±m	1,08±0,13	0,92±0,18	0,99±0,06	1,08±0,08	1,02±0,10	1,34±0,29
	d±m	+0,21±0,34	-0,14±0,33	-0,07±0,32	+0,20±0,21	+0,06±0,25	+0,43±0,31
Помірно стимулювальний ефект (n=8)	X±m	69±6	28±6	161±9	379±45	31±3	28±6
	I _D ±m	1,23±0,11*	0,68±0,15*	0,89±0,05*	1,14±0,13	0,84±0,07*	1,16±0,23
	d±m	+0,58±0,27*	-0,57±0,27*	-0,60±0,28*	-0,35±0,33	-0,39±0,17*	+0,20±0,30
Значно стимулювальний ефект (n=13)	X±m	71±6	23±5*	149±6*	394±42	37±3	23±4
	I _D ±m	1,27±0,10*	0,56±0,12*	0,82±0,03*	1,19±0,12	1,01±0,09	0,95±0,17
	d±m	+0,69±0,26*	-0,79±0,22*	-0,96±0,18*	+0,46±0,32	+0,02±0,23	-0,06±0,22

Натомість стимулювальні тиротропні ефекти БАВН знову супроводжуються симпатотонічним зсувом вегетативного гомеостазу, дещо відчутнішим за значно, ніж за помірно стимулювальній дії на тироїдний статус. Однак показники стероїдних гормонів значуще не відхиляються від норми, за винятком зниження тестостерону за помірно стимулювального ефекту.

Відносна маса наднирників (табл. 12.5) за гальмування тироїдної функції теж значуще зменшується, в тому числі і за рахунок збільшення маси тіла; за незмінної тироїдної функції цей параметр теж не змінюється, натомість помірне підвищення функції супроводжується гіпертрофією наднирників, проте остання сходиться нанівцє у випадках значно стимулювального тиротропного ефекту.

Таблиця 12.5.

Супутні зміни морфо-функціональних показників наднирників за різних тиротропних ефектів БАВН

Показник	Пара-метр	Маса над-нирників, мкг/г м.т.	Товщина зон наднирників, мкм				МКА= Na _p •K _U /K _p •Na _U
			Гломеру-лярна	Фасцику-лярна	Ретику-лярна	Меду-лярна	
Інтактна (n=10)	X±m	194±6	122±8	222±10	20,8±1,7	86±7	2,07±0,12
	I _D	1	1	1	1	1	1
	d	0	0	0	0	0	0

Гальмівний тиротропний ефект (n=7)	X±m	178±6	94±4*	229±0,13	18,0±1,3	81±7	2,18±0,13
	I _D ±m	0,92±0,03*	0,77±0,03*	1,03±0,06	0,87±0,06*	0,94±0,08	1,05±0,06
	d±m	-0,56±0,20*	-1,06±0,16*	+0,20±0,39	-0,50±0,23*	-0,22±0,30	+0,29±0,35
Нейтральний тиротропний ефект (n=11)	X±m	196±11	115±5	265±14*	26,4±1,9*	70±7	2,05±0,04
	I _D ±m	1,01±0,06	0,94±0,04	1,19±0,06*	1,27±0,09*	0,81±0,08*	0,99±0,02
	d±m	+0,18±0,37	-0,27±0,19	+1,31±0,42*	+1,01±0,35*	-0,67±0,31*	-0,06±0,12
Помірно стимуловальний ефект (n=8)	X±m	222±13	114±8	248±12	23,6±1,3	96±4	2,21±0,13
	I _D ±m	1,14±0,06*	0,94±0,07	1,11±0,05*	1,14±0,06*	1,12±0,05*	1,07±0,06
	d±m	+0,95±0,45*	-0,28±0,32	+0,77±0,37*	+0,51±0,23*	+0,44±0,16*	+0,37±0,35
Значно стимуловальний ефект (n=13)	X±m	192±7	117±8	257±13	24,1±1,6	98±5	2,08±0,09
	I _D ±m	0,99±0,04	0,97±0,07	1,15±0,06*	1,16±0,08*	1,14±0,07*	1,00±0,04
	d±m	-0,06±0,24	-0,16±0,32	+1,05±0,41*	+0,60±0,29*	+0,49±0,24*	+0,02±0,25

Зменшення маси наднирників зумовлене, очевидно, стоншенням їх гломерулярної зони і, меншою мірою, ретикулярної, тоді як гіпертрофія відбувається за рахунок потовщення фасцикулярної, ретикулярної і медулярної зон. Разом з тим, за відсутності закономірних змін маси наднирників має місце поєднання потовщення фасцикулярної і ретикулярної зон із стоншенням - медулярної і гломерулярної.

Мінералокортикоїдна активність кори наднирників, здійснювана у щурів, як відомо, не лише альдостероном - продуктом клітин гломерулярної зони, а й кортикостероном, секретованим кортикоцитами фасцикулярної зони, закономірно не змінюється в жодній із груп.

Разом із ендокринною функцією тироцитів пригнічується також функція С-клітин щитовидної залози (табл. 12.6), про що свідчить значуще зниження індексу кальцитонінової активності, відображенням якої є гіперкальціємія.

Таблиця 12.6.

Супутні зміни кальцитонінової і паратиринової активностей та кальцію і фосфату плазми за різних тиротропних ефектів БАВН

Показник	Пара-метр	Кальціємія, мМ/л	Фосфатемія, мМ/л	КТА= 1/Са _р •Р _р	ПТА= Са _р /Р _р
Інтактна (n=10)	X±m	3,40±0,25	1,27±0,01	0,249±0,026	2,68±0,20
	I _D	1	1	1	1
	d	0	0	0	0
Гальмівний тиротропний ефект (n=7)	X±m	3,74±0,16	1,25±0,01	0,216±0,011	2,98±0,14
	I _D ±m	1,10±0,05*	0,99±0,01	0,87±0,05*	1,11±0,05*
	d±m	+0,43±0,20*	-0,06±0,03	-0,39±0,14*	+0,46±0,22*
Нейтральний тиротропний ефект (n=11)	X±m	3,27±0,19	1,26±0,01	0,252±0,016	2,59±0,15
	I _D ±m	0,96±0,06	0,99±0,01	1,01±0,07	0,97±0,05
	d±m	-0,16±0,25	-0,04±0,02	+0,04±0,20	-0,15±0,23
Помірно стимуловальний ефект (n=8)	X±m	3,55±0,23	1,26±0,01	0,230±0,017	2,81±0,18
	I _D ±m	1,04±0,07	1,00±0,01	0,92±0,07	1,05±0,07
	d±m	+0,19±0,29	-0,02±0,02	-0,22±0,20	+0,19±0,28
Значно стимуловальний ефект (n=13)	X±m	2,87±0,25	1,26±0,01	0,318±0,033	2,28±0,20
	I _D ±m	0,84±0,07*	1,00±0,01	1,28±0,14	0,85±0,07*
	d±m	-0,66±0,31*	-0,02±0,02	+0,83±0,40	-0,64±0,31*

У випадках нейтрального тиротропного ефекту кальцитонінова активність залишається незмінною, як і за помірно стимуловального ефекту, і лише значно стимуловальний тиротропний ефект супроводжується значним підвищенням кальцитонінової активності, яка проявляється гіпокальціємією. Паратиринова активність змінюється реципрочно до кальцитонінової, що підтверджується високим (r=-0,92) коефіцієнтом інверсної кореляції між ними.

Скринінг кореляційних зв'язків між показниками тироїдного статусу з одного боку та нейро-ендокринного і метаболічного - з іншого, виявив значущі (для даної вибірки критична величина |r|≥0,258) зв'язки тироксину з кортикостероном (r=0,47), товщиною медулярної зони наднирників (r=0,28) і екскрецією 17-кетостероїдів (r=-0,255), гідні уваги зв'язки із товщиною ретикулярної зони кори (r=-0,23) та екскрецією калію (r=-0,21). Остання, своєю чергою, сильно пов'язана з екскрецією 17-КС (r=0,82). Трийодтиронін теж корелює із кортикостероном, але інверсно (r=-0,28), як і з гуморальним каналом

вегетативної регуляції ($r=-0,28$), репрезентованим модою. До слова, остання контролюється, разом з циркулюючими катехоламінами, також тироїдними гормонами, головним чином T_3 , через нуклеарні рецептори $T\alpha_1$ [Grover G.J. et al., 2005; Sherwani F.A., Parwez I., 2008].

Інші кореляційні зв'язки вельми слабкі. Тим не менше, канонічна кореляція між двома сетами виявляється значною (рис. 12.5).

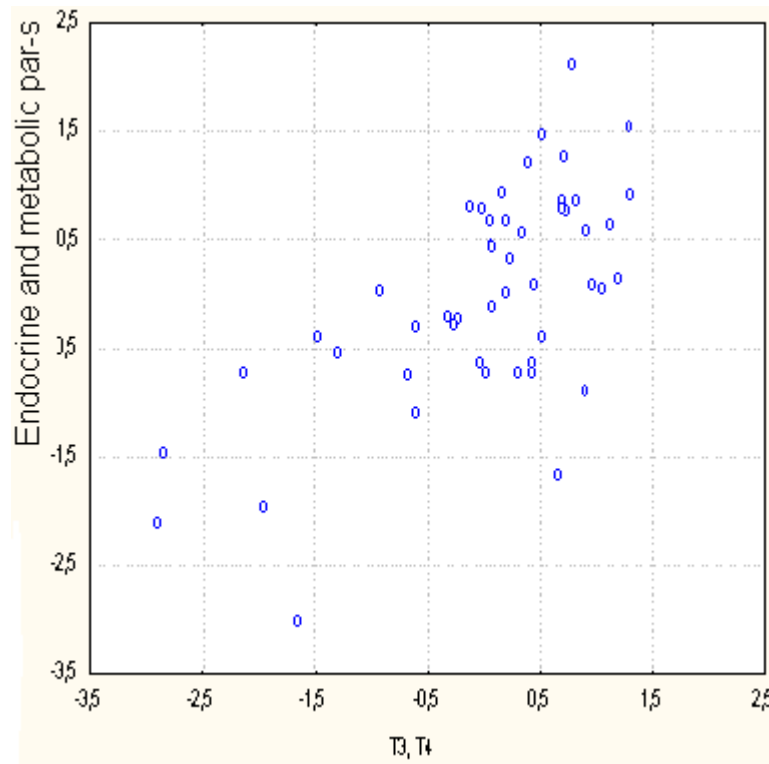


Рис. 12.5. Канонічний зв'язок між тироїдними гормонами (вісь X) та нейро-ендокринними і електролітними показниками (вісь Y)

Факторна структура детермінуючого (тироїдного) радикалу репрезентована T_4 ($r=-0,93$) і T_3 ($r=0,40$), а детермінованого - кортикостероном ($r=-0,70$), медулярною зоною ($r=-0,49$), 17-КС ($r=0,44$), вагальним тонусом ($r=0,43$), симпатичним тонусом ($r=-0,43$), калійурією ($r=0,38$), гуморальним каналом ($r=0,37$), ретикулярною зоною ($r=0,36$), тестостероном ($r=0,29$) і масою наднирників ($r=0,23$).

Рівняння має наступний вигляд:

$$0,61 \cdot \text{Cor} + 0,36 \cdot \text{Med} - 0,30 \cdot \text{KS} + 0,28 \cdot \Delta X + 0,20 \cdot \text{AMo} + 0,01 \cdot \text{K}_U - 0,23 \cdot \text{Mo} - 0,09 \cdot \text{Ret} - 0,32 \cdot \text{Tes} - 0,38 \cdot \text{Ad} = 0,528 \cdot T_3 + 1,305 \cdot T_4$$

$$R=0,657; R^2=0,432; \chi^2_{(20)}=37,9; p=0,009; \Lambda \text{ Prime}=0,40.$$

Отже, тиротропні ефекти біоактивної води Нафтуса на 43% визначають супутні зміни нейро-ендокринної регуляції та обміну електролітів.

12.3. Імунний супровід тиротропних ефектів БАВН у щурів-самців

Виявлено, що гальмівний тиротропний ефект супроводжується, передовсім, зниженням вмісту в крові загальних лейкоцитів (табл. 12.7). Активність фагоцитозу макрофагів (табл. 12.8) за гальмівного тиротропного ефекту значно пригнічена, натомість його інтенсивність - ще більшою мірою підвищена, так що бактерицидна здатність макрофагів (БЦЗМ) крові виявляється суттєво вищою, ніж в контролі. Нейтральний тиротропний ефект теж супроводжується реципрокними змінами фагоцитарного індексу і мікробного числа макрофагів, але менш вираженими і більш співрозмірними, так що БЦЗМ проявляє лише тенденцію до підвищення. Сказане стосується і обидвох стимулювальних тиротропних ефектів. Слабка

інверсна кореляція із СТІ виявлена лише для мікробного числа моноцитів ($r=-0,23$). Аналогічна, але пряма кореляція із СТІ ($r=0,25$) має місце для бактерицидної здатності нейтрофілів (БЦЗН) крові. БЦЗН значно знижена за гальмівного тиротропного ефекту (внаслідок пригнічення активності, інтенсивності і завершеності фагоцитозу мікрофагів) і практично не відрізняється від контролю - за нейтрального. Разом з тим, підвищення СТІ не супроводжується значущим підвищенням БЦЗН.

Таблиця 12.7.

Супутні зміни показників лейкоцитограми за різних тиротропних ефектів БАВН

Показник	Параметр	Лейкоцити,	Лімфоцити,	Моноцити,	Еозинофіли,
Група		Г/л	%	%	%
Інтактна (n=10)	X±m	9,76±0,54	61,9±1,5	4,2±0,7	3,1±0,5
	I _D	1	1	1	1
	d	0	0	0	0
Гальмівний тиротропний ефект (n=7)	X±m	8,58±0,35	57,7±1,0	6,6±0,4*	3,7±0,5
	I _D ±m	0,88±0,04*	0,93±0,02*	1,56±0,10*	1,20±0,18
	d±m	-0,68±0,21*	-0,90±0,22*	+1,03±0,19*	+0,34±0,31
Нейтральний тиротропний ефект (n=11)	X±m	10,38±0,64	60,2±2,1	4,7±0,5	3,8±0,5
	I _D ±m	1,06±0,06	0,97±0,03	1,12±0,12	1,23±0,16
	d±m	+0,36±0,37	-0,37±0,45	+0,23±0,23	+0,40±0,28
Помірно стимулювальний ефект (n=8)	X±m	9,80±0,54	60,6±1,8	4,9±0,7	4,0±0,5
	I _D ±m	1,00±0,06	0,98±0,03	1,16±0,17	1,29±0,18
	d±m	+0,02±0,31	-0,28±0,39	+0,29±0,31	+0,50±0,30
Значно стимулювальний ефект (n=13)	X±m	10,95±0,57	60,4±2,0	5,0±0,6	3,8±0,5
	I _D ±m	1,12±0,06*	0,97±0,03	1,19±0,13	1,24±0,18
	d±m	+0,69±0,33*	-0,33±0,44	+0,35±0,25	+0,42±0,31

Продовження таблиці 12.7

Показник	Параметр	Паличкоядерні нейтрофіли, %	Сегментоядерні нейтрофіли, %	Базофіли, %
Група				
Інтактна (n=10)	X±m	3,3±0,2	27,2±1,7	0,30±0,15
	I _D	1	1	1
	d	0	1	0
Гальмівний тиротропний ефект (n=7)	X±m	3,3±0,3	28,6±0,9	0,14±0,14
	I _D ±m	0,99±0,11	1,05±0,03	0,48±0,48
	d±m	-0,02±0,53	+0,25±0,17	-0,32±0,29
Нейтральний тиротропний ефект (n=11)	X±m	3,5±0,4	27,7±1,7	0,09±0,09
	I _D ±m	1,05±0,12	1,02±0,06	0,30±0,30*
	d±m	+0,23±0,58	+0,10±0,31	-0,43±0,19*
Помірно стимулювальний ефект (n=8)	X±m	3,1±0,3	27,2±1,5	0,13±0,12
	I _D ±m	0,95±0,10	1,00±0,06	0,42±0,41
	d±m	-0,26±0,52	+0,01±0,29	-0,36±0,26
Значно стимулювальний ефект (n=13)	X±m	3,4±0,3	27,2±1,5	0,15±0,10
	I _D ±m	1,02±0,09	1,00±0,06	0,51±0,35
	d±m	+0,12±0,46	+0,01±0,28	-0,30±0,21

Таблиця 12.8.

Супутні зміни показників фагоцитозу за різних тиротропних ефектів БАВН

Показник	Параметр	Моноцити/макрофаги крові		
		ФІ, %	МЧ, мікр./фагоцит	БЦЗМ, 10 ⁶ мікр./л
Інтактна (n=10)	X±m	7,3±1,1	2,8±0,1	77±14
	I _D	1	1	1
	d	0	0	0
Гальмівний тиротропний ефект (n=7)	X±m	4,9±0,8	3,9±0,4*	122±22
	I _D ±m	0,67±0,11*	1,39±0,16*	1,59±0,28*
	d±m	-0,65±0,22*	+3,27±1,37*	+0,99±0,46*

Нейтральний тиротропний ефект (n=11)	X±m	5,8±0,7	3,2±0,2	97±17
	I _p ±m	0,79±0,10*	1,16±0,08*	1,26±0,22
	d±m	-0,41±0,20*	+1,38±0,66*	+0,44±0,37
Помірно стимулювальний ефект (n=8)	X±m	6,0±0,6	3,1±0,2	95±16
	I _p ±m	0,82±0,09	1,12±0,06*	1,24±0,20
	d±m	-0,35±0,18	+0,99±0,47*	+0,40±0,34
Значно стимулювальний ефект (n=13)	X±m	5,5±0,4	2,9±0,1	88±16
	I _p ±m	0,75±0,06*	1,05±0,05	1,15±0,20
	d±m	-0,50±0,12*	+0,44±0,44	+0,26±0,34

Продовження таблиці 12.8

Показник	Параметр	Нейтрофіли/мікрофаги крові			
		ФІ, %	МЧ, мікр./фаг.	ІК, %	БЦЗН, 10 ⁹ мікр./л
Інтактна (n=10)	X±m	83,1±0,6	8,2±0,1	54,9±2,0	11,15±1,15
	I _p	1	1	1	1
	d	0	0	0	0
Гальмівний тиротропний ефект (n=7)	X±m	80,6±1,9	7,6±0,3	51,1±1,4	8,75±1,04
	I _p ±m	0,97±0,02	0,93±0,03*	0,93±0,03*	0,78±0,09*
	d±m	-0,33±0,25	-0,67±0,31*	-0,59±0,23*	-0,66±0,29*
Нейтральний тиротропний ефект (n=11)	X±m	80,8±1,5	8,0±0,2	55,9±1,2	11,40±0,87
	I _p ±m	0,97±0,02	0,98±0,02	1,02±0,02	1,02±0,08
	d±m	-0,30±0,20	-0,20±0,25	+0,16±0,19	+0,07±0,24
Помірно стимулювальний ефект (n=8)	X±m	81,6±1,2	7,9±0,1	53,8±1,2	10,14±0,48
	I _p ±m	0,98±0,01	0,97±0,01	0,98±0,02	0,91±0,04*
	d±m	-0,20±0,15	-0,31±0,15	-0,18±0,19	-0,28±0,13*
Значно стимулювальний ефект (n=13)	X±m	83,1±0,9	8,0±0,1	55,0±1,5	12,17±0,63
	I _p ±m	1,00±0,01	0,98±0,01	1,00±0,03	1,09±0,05
	d±m	-0,01±0,12	-0,16±0,11	+0,02±0,24	+0,28±0,17

Стосовно показників Т-ланки імунітету (табл. 12.9) виявлено, що гальмівний тиротропний ефект супроводжується значним зниженням рівнів як Т-гелперів/індукторів, так і Т-кіллерів/супресорів.

За нейтрального ефекту це зниження сходиться нанівець, і такий стан зберігається за обидвох стимулювальних ефектів, за винятком повторного зниження Т-кіллерів/супресорів за значно стимулювального тиротропного ефекту.

Реакція бласттрансформації лімфоцитів на гемаглютинін залишається близькою до контрольної за всіх тиротропних ефектів БАВН, за винятком пригнічення у випадках нейтрального ефекту.

Рівень 0-лімфоцитів приблизно однаковою мірою підвищується в усіх дослідних групах, натомість рівень натуральних кіллерів (НК) за гальмівного тиротропного ефекту залишається нормальним, а в інших випадках суттєво знижується.

Виявлено слабку інверсню кореляцію НК із СТІ (r=-0,26).

Таблиця 12.9.

Супутні зміни показників Т- і кіллерної ланок імунітету за різних тиротропних ефектів БАВН

Показник	Параметр	Т-гелпери/індуктори, %	Т-кіллери/супресори, %	РБТЛ на ФГА, %	НК, %	0-лімфоцити, %
Інтактна (n=10)	X±m	31,7±0,7	14,9±1,0	65,4±3,9	10,3±0,6	29,6±1,5
	I _p	1	1	1	1	1
	d	0	0	0	0	0
Гальмівний тиротропний ефект (n=7)	X±m	29,4±1,1	12,3±0,9*	67,0±1,8	10,5±0,5	35,6±2,7
	I _p ±m	0,93±0,03*	0,82±0,06*	1,03±0,03	1,02±0,04	1,20±0,09*
	d±m	-0,81±0,39*	-0,78±0,26*	+0,14±0,15	+0,11±0,24	+1,24±0,55*
Нейтральний тиротропний ефект (n=11)	X±m	31,2±0,7	14,1±1,0	58,3±3,1	8,9±0,3	33,1±1,5
	I _p ±m	0,98±0,02	0,95±0,07	0,89±0,05*	0,86±0,03*	1,12±0,05*
	d±m	-0,18±0,26	-0,24±0,31	-0,57±0,25*	-0,74±0,18*	+0,72±0,30*

Помірно стимулювальний ефект (n=8)	X±m	31,5±1,2	13,9±0,8	61,4±4,1	9,1±0,5	32,9±1,5
	I _D ±m	0,99±0,04	0,93±0,05	0,94±0,06	0,88±0,05*	1,11±0,05*
	d±m	-0,07±0,42	-0,31±0,23	-0,33±0,34	-0,63±0,27*	+0,67±0,31*
Значно стимулювальний ефект (n=13)	X±m	31,4±0,8	12,5±0,9	63,9±3,4	9,2±0,4	34,0±1,3*
	I _D ±m	0,99±0,02	0,84±0,06*	0,98±0,05	0,89±0,04*	1,15±0,04*
	d±m	-0,11±0,28	-0,71±0,28*	-0,12±0,28	-0,57±0,21*	+0,90±0,27*

З-поміж показників В-ланки імунітету (табл. 12.10) значущі супутні зміни виявлено лише для гальмівного тиротропного ефекту: зниження концентрації IgM в поєднанні з підвищенням рівня циркулюючих імунних комплексів.

Таблиця 12.10

Супутні зміни показників В-ланки імунітету за різних тиротропних ефектів БАВН

Показник	Пара-метр	В-лімфоцити, %	IgM, г/л	IgG, г/л	IgA, г/л	ЦІК, од.
Інтактна (n=10)	X±m	12,8±0,7	0,70±0,02	1,33±0,02	0,45±0,01	31,8±2,9
	I _D	1	1	1	1	1
	d	0	0	0	0	0
Гальмівний тиротропний ефект (n=7)	X±m	12,1±1,2	0,66±0,01	1,33±0,02	0,46±0,01	40,4±1,2*
	I _D ±m	0,95±0,09	0,94±0,02*	1,01±0,02	1,02±0,02	1,27±0,04*
	d±m	-0,29±0,53	-0,60±0,16*	+0,09±0,23	+0,29±0,15	+0,95±0,13*
Нейтральний тиротропний ефект (n=11)	X±m	12,7±0,9	0,72±0,02	1,30±0,03	0,44±0,01	31,9±3,6
	I _D ±m	0,99±0,07	1,02±0,03	0,98±0,02	0,97±0,02	1,00±0,11
	d±m	-0,03±0,37	+0,23±0,27	-0,30±0,35	-0,40±0,21	+0,02±0,40
Помірно стимулювальний ефект (n=8)	X±m	12,6±0,6	0,71±0,02	1,31±0,02	0,45±0,01	32,9±3,1
	I _D ±m	0,98±0,05	1,01±0,03	0,99±0,01	0,99±0,02	1,04±0,10
	d±m	-0,08±0,26	+0,05±0,32	-0,17±0,22	-0,18±0,24	+0,13±0,34
Значно стимулювальний ефект (n=13)	X±m	12,8±0,6	0,71±0,02	1,29±0,02	0,44±0,01	34,1±2,4
	I _D ±m	1,00±0,04	1,01±0,03	0,97±0,01	0,98±0,02	1,07±0,07
	d±m	+0,02±0,25	+0,11±0,29	-0,40±0,20	-0,22±0,22	+0,25±0,27

Ентропія імуноцитограми, складаючи у інтактних щурів 0,524±0,004, виявлена зниженою у всіх групах, але не значуще (0,515±0,007; 0,519±0,005; 0,516±0,003 і 0,515±0,006).

Стосовно елементів спленоцитограми (табл. 12.11) за гальмівного тиротропного ефекту виявлено, при стабільній масі селезінки, зниження вмісту в ній лімфобластів і, меншою мірою, лімфоцитів в поєднанні з підвищенням вмісту макрофагів і фібробластів. За нейтрального ефекту відзначені зміни нівелюються або редукуються (стосовно макрофагів), разом з тим, підвищується вміст плазмоцитів і знижується - ретикулоцитів. Обидва стимулювальні ефекти супроводжуються повторним підвищенням вмісту макрофагів, а також суттєвим зниженням вмісту нейтрофілів, яке за гальмівного ефекту проявлялось лише як тенденція. Слабка кореляція із СТІ виявлена лише стосовно лімфобластів (r=0,24).

Ентропія спленоцитограми (в нормі - 0,591±0,007) виявилася підвищеною як за гальмівного (до 0,610±0,006), так і за значно стимулювального (до 0,602±0,003) ефектів, залишаючись незмінною в інших випадках (0,589±0,011 і 0,589±0,007).

Таблиця 12.11

Супутні зміни показників спленоцитограми за різних тиротропних ефектів БАВН

Показник	Пара-метр	Індекс маси селезінки, мг/г	Лімфоцити, %	Лімфобласти, %	Плазмоцити, %	Нейтрофіли, %
Інтактна (n=10)	X±m	2,84±0,12	52,8±0,9	4,8±0,3	2,6±0,4	11,5±0,5
	I _D	1	1	1	1	1
	d	0	0	0	0	0
Гальмівний тиротропний ефект (n=7)	X±m	2,73±0,21	50,6±1,1	3,4±0,2*	3,1±0,5	10,7±0,6
	I _D ±m	0,96±0,07	0,96±0,02*	0,71±0,04*	1,21±0,19	0,93±0,05
	d±m	-0,27±0,54	-0,70±0,33*	-1,33±0,19*	+0,43±0,40	-0,50±0,37
Нейтральний тиротропний ефект (n=11)	X±m	2,90±0,13	53,8±0,9	4,4±0,3	3,4±0,4	11,3±0,7
	I _D ±m	1,02±0,04	1,02±0,02	0,91±0,06	1,29±0,14*	0,98±0,06
	d±m	+0,15±0,32	+0,32±0,29	-0,42±0,30	+0,60±0,29*	-0,14±0,46

Помірно стимулювальний ефект (n=8)	X±m	2,92±0,10	53,4±0,9	4,9±0,2	2,6±0,4	10,3±0,6
	I _D ±m	1,03±0,03	1,01±0,02	1,02±0,05	1,01±0,16	0,89±0,05*
	d±m	+0,22±0,24	+0,18±0,30	+0,08±0,22	+0,02±0,33	-0,79±0,37*
Значно стимулювальний ефект (n=13)	X±m	2,90±0,10	52,1±0,5	5,2±0,3	3,0±0,4	10,5±0,5
	I _D ±m	1,02±0,03	0,98±0,01	1,09±0,07	1,15±0,15	0,91±0,04*
	d±m	+0,15±0,25	-0,23±0,15	+0,42±0,33	+0,32±0,32	-0,66±0,30*

Продовження таблиці 12.11

Показник	Параметр	Еозинофіли, %	Макрофаги, %	Ретикулоцити, %	Фібробласти, %
Інтактна (n=10)	X±m	2,0±0,3	5,9±0,6	14,5±0,5	5,9±0,4
	I _D	1	1	1	1
	d	0	0	0	0
Гальмівний тиротропний ефект (n=7)	X±m	2,4±0,3	8,1±0,6*	14,1±0,7	7,4±0,6*
	I _D ±m	1,21±0,13	1,38±0,09*	0,97±0,05	1,26±0,11*
	d±m	+0,40±0,26	+1,17±0,29*	-0,23±0,46	+1,28±0,54*
Нейтральний тиротропний ефект (n=11)	X±m	2,1±0,3	6,9±0,5	12,4±0,4*	5,8±0,6
	I _D ±m	1,05±0,14	1,17±0,08*	0,85±0,03*	0,98±0,10
	d±m	+0,09±0,27	+0,53±0,25*	-1,35±0,23*	-0,07±0,48
Помірно стимулювальний ефект (n=8)	X±m	2,0±0,4	7,1±0,6	13,7±0,5	6,0±0,6
	I _D ±m	1,00±0,19	1,21±0,10*	0,95±0,04	1,02±0,10
	d±m	0,00±0,36	+0,64±0,30*	-0,44±0,34	+0,08±0,48
Значно стимулювальний ефект (n=13)	X±m	2,1±0,3	7,3±0,5	14,1±0,5	5,7±0,4
	I _D ±m	1,08±0,13	1,24±0,09*	0,97±0,04	0,96±0,06
	d±m	+0,15±0,26	+0,74±0,27*	-0,27±0,34	-0,17±0,30

Маса тимуса (табл. 12.12), на відміну від селезінки, суттєво зростає, при цьому найбільшою мірою за нейтрального тиротропного ефекту БАВН, залишаючись незмінною лише за гальмівного.

Кореляція з СТІ виявляється значущою (r=0,32). Проте більш очевидною, хоч і дещо слабшою (r=-0,27) є кореляція з СТІ вмісту в тимусі лімфобластів, який найвідчутніше знижений за значно стимулювального ефекту, у вигляді тенденції - за помірно стимулювального, не відрізняється від контролю - за нейтрального і проявляє тенденцію до підвищення - за гальмівного тиротропного ефекту.

Як гальмівний, так і стимулювальні тиротропні ефекти супроводжуються значущим підвищенням вмісту макрофагів в поднанні із зниженням - ендотеліоцитів. За нейтрального ефекту виразність першого аккомпанементу зменшується, а другого - зростає.

Таблиця 12.12.

Супутні зміни показників тимоцитограми за різних тиротропних ефектів БАВН

Показник	Параметр	Індекс маси тимуса, мг/г м.т.	Лімфоцити, %	Лімфобласти, %	Епітеліоцити, %
Інтактна (n=10)	X±m	0,29±0,07	54,8±1,0	5,5±0,2	20,4±0,8
	I _D ±m	1±0,07	1±0,02	1±0,03	1±0,04
	d±m	0±0,31	0±0,22	0±0,31	0±0,31
Гальмівний тиротропний ефект (n=7)	X±m	0,28±0,03	52,5±1,8	5,7±0,2	20,8±0,7
	I _D ±m	0,98±0,10	0,96±0,03	1,03±0,03	1,02±0,04
	d±m	-0,08±0,42	-0,51±0,40	+0,32±0,37	-0,17±0,28
Нейтральний тиротропний ефект (n=11)	X±m	0,37±0,09	54,8±1,7	5,5±0,2	21,2±0,9
	I _D ±m	1,29±0,10*	1,00±0,03	1,01±0,03	1,04±0,09
	d±m	+1,25±0,42*	0,00±0,35	+0,09±0,37	+0,30±0,34
Помірно стимулювальний ефект (n=8)	X±m	0,33±0,02	54,6±1,9	5,4±0,2	19,4±0,8
	I _D ±m	1,14±0,07*	0,99±0,03	0,98±0,03	0,95±0,04
	d±m	+0,62±0,29*	-0,04±0,41	-0,24±0,35	-0,40±0,32
Значно стимулювальний ефект (n=13)	X±m	0,36±0,02	55,1±1,1	5,0±0,2	20,2±0,7
	I _D ±m	1,22±0,08*	1,01±0,02	0,91±0,03*	0,99±0,03
	d±m	+0,97±0,33*	+0,07±0,23	-0,95±0,37*	-0,06±0,25

Продовження таблиці 12.12

Показник	Параметр	Тільця Гассалья,	Макрофаги,	Ретикулоцити,	Ендотеліоцити,
Група		%	%	%	%
Інтактна (n=10)	X±m	1,9±0,3	4,7±0,2	5,3±0,6	7,4±0,4
	I _D	1	1	1	1
	d	0	0	0	0
Гальмівний тиротропний ефект (n=7)	X±m	1,8±0,3	6,8±0,5*	5,8±0,6	6,5±0,4
	I _D ±m	0,96±0,15	1,45±0,10*	1,10±0,11	0,88±0,06*
	d±m	-0,07±0,31	+3,16±0,74*	+0,27±0,31	-0,67±0,31*
Нейтральний тиротропний ефект (n=11)	X±m	1,6±0,2	6,0±0,6*	5,3±0,7	5,5±0,5*
	I _D ±m	0,86±0,12	1,28±0,12*	0,99±0,13	0,75±0,07*
	d±m	-0,29±0,25	+1,93±0,85*	-0,01±0,35	-1,37±0,38*
Помірно стимуловальний ефект (n=8)	X±m	1,6±0,2	6,3±0,7*	6,3±0,6	6,5±0,4
	I _D ±m	0,86±0,12	1,33±,15*	1,18±0,12	0,88±0,06*
	d±m	-0,30±0,25	+2,30±1,05*	+0,49±0,32	-0,67±0,32*
Значно стимуловальний ефект (n=13)	X±m	2,2±0,3	5,8±0,5*	5,2±0,3	6,4±0,4
	I _D ±m	1,15±0,17	1,24±0,10*	0,99±0,06	0,86±0,06*
	d±m	+0,32±0,36	+1,70±0,71*	-0,04±0,16	-0,75±0,34*

Скринінг тироїдно-імуних зв'язків виявив пряму кореляцію рівня T₃ з масовим індексом тимуса (r=0,38), лейкоцитами крові (r=0,37), лімфоцитами селезінки (r=0,33), БЦЗН (r=0,30) і IgM (r=0,23) та інверсну - з рівнем натуральних кіллерів (r=-0,31) і моноцитів (r=-0,29) в крові, їх мікробним числом (r=-0,29) і вмістом в селезінці фібробластів (r=-0,29). Тироксинемія пов'язана з переліченими показниками протилежним чином: інверсно - з тимусом (r=-0,35), лейкоцитозом (r=-0,32), лімфоцитами селезінки (r=-0,40), БЦЗН (r=-0,29), IgM (r=-0,25), а також з лімфоцитами селезінки (r=-0,27) і мікробним числом нейтрофілів (r=-0,24); прямо - з NK (r=0,30), моноцитами (r=0,39), їх мікробним числом (r=0,31) і фіброцитами селезінки (r=0,34), а також з ЦІК (r=0,30).

Факторну структуру імунного радикалу формують: лімфоласти селезінки (LbS) (r=0,53), моноцити (Mon) (r=-0,51), масові індекси селезінки (Splen) (r=0,50) і тимуса (Thym) (r=0,47), фіброласти селезінки (FibS) (r=-0,45), лейкоцити (Leu) (r=0,43), мікробне число моноцитів (MNM) (r=-0,42), натуральні кіллери (NK) (r=-0,40), ЦІК (CIC) (r=-0,39), БЦЗН (BCCN) (r=0,39), лімфоцити селезінки (LcS) (r=0,34), IgM (r=0,34), мікробне число нейтрофілів (MNN) (r=0,32) і лімфоласти тимуса (LbT) (r=-0,15), а тироїдний радикал репрезентований T₃ (r=0,74) і T₄ (r=-0,99).

В цілому канонічний зв'язок між тироїдним та імунним статусами констатований сильним (рис.12.6).

Залежність описується рівнянням:

$$0,24 \cdot \text{LbS} - 0,565 \cdot \text{Mon} + 0,45 \cdot \text{Splen} + 0,09 \cdot \text{Thym} - 0,18 \cdot \text{FibS} + 0,39 \cdot \text{Leu} - 0,20 \cdot \text{MNM} - 0,18 \cdot \text{NK} + 0,19 \cdot \text{CIC} - 0,33 \cdot \text{BCCN} + 0,34 \cdot \text{LcS} - 0,13 \cdot \text{IgM} + 0,08 \cdot \text{MNN} - 0,12 \cdot \text{LbT} = 0,05 \cdot T_3 - 0,964 \cdot T_4;$$

$$R=0,759; R^2=0,577; \chi^2_{(28)}=50,6; p=0,006; \Lambda \text{ Prime}=0,28.$$

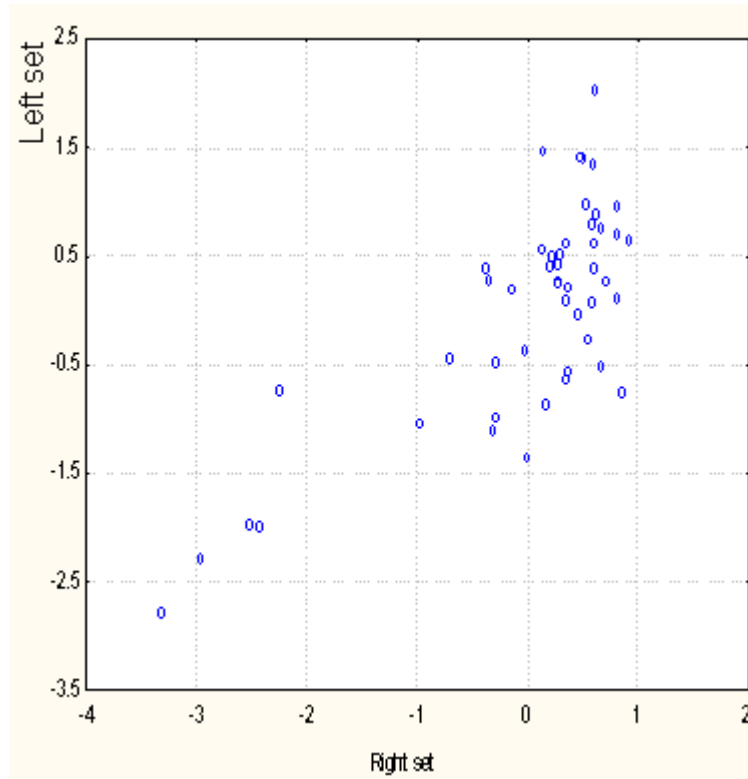


Рис. 12.6. Канонічний зв'язок між тироїдним (вісь X) та імунним (вісь Y) статусами

Отже, тиротропні ефекти БАВН детермінують супутні зміни імунного статусу на 58%.

12.4. Інтегральна оцінка метаболічного, нейроендокринного і імунного супроводу тиротропних ефектів БАВН у щурів-самців

Описані метаболічні, нейроендокринні і імунні аккомпанементи тиротропних ефектів БАВН можна згрупувати у чотири патерни (рис. 12.7). Конкордантний патерн характеризує односкеровані із СТІ зміни абсолютного вмісту в крові лімфоцитів і відносного вмісту в селезінці лімфобластів. Натомість за дискордантного патерну кальційемія і рівень лімфобластів тимуса змінюються протилежним чином відносно СТІ.

Наступний, плюс-девіантний патерн названий так тому, що, за відсутності суттєвих відхилень від норми симпатичного тону, кортикостеронемії, вмісту в крові моноцитів і ЦК, в селезінці - макрофагів у випадках нейтрального тиротропного ефекту, перелічені параметри підвищуються як за гальмівного, так і за значно стимулювального ефектів.

Натомість інші 5 параметрів, об'єднаних у мінус-девіантний патерн: вагальний тонус, гуморальний канал, фагоцитарний індекс нейтрофілів, рівень Т-кіллерів/супресорів в крові і нейтрофілів в селезінці - навпаки, знижуються як за гальмівного, так і за стимулювальних тиротропних ефектів, причому то глибше, що значніше підвищується СТІ.

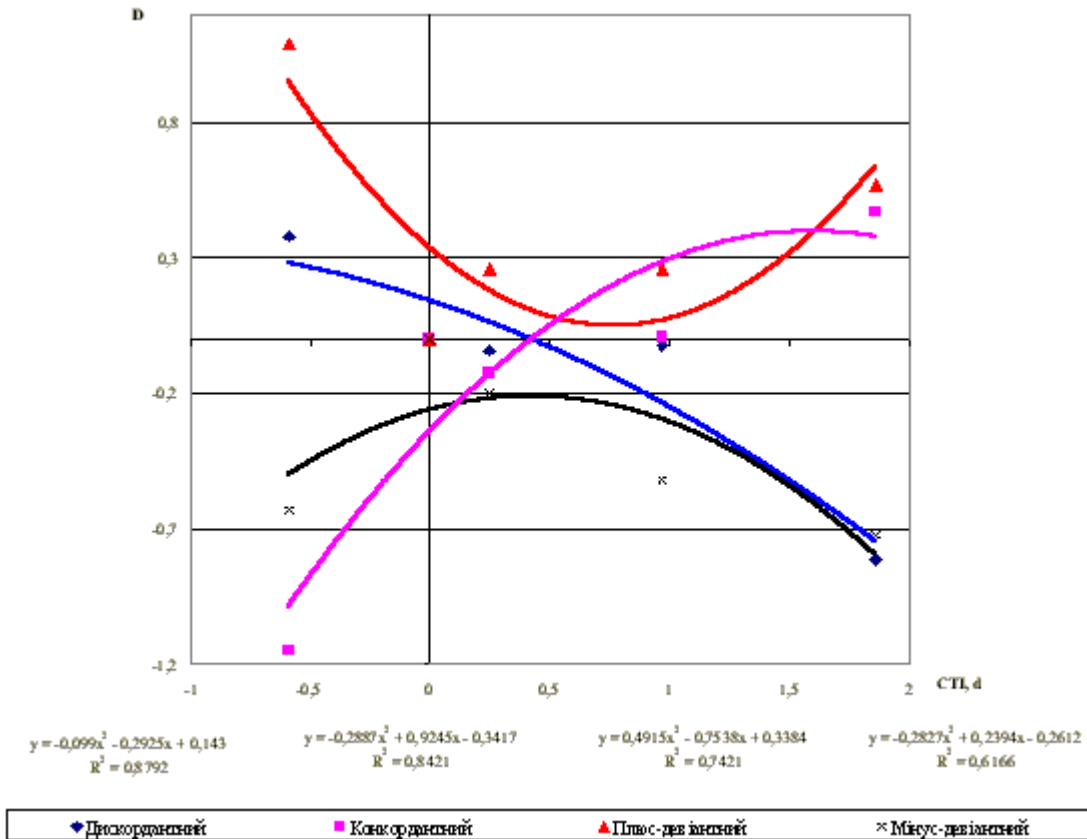


Рис. 12.7. Патерни метаболічно-нейроендокринно-імуного супроводу тиротропних ефектів БАВН

Інший підхід до з'ясування метаболічного, нейро-ендокринного та імуного супроводу тиротропних ефектів БАВН нами здійснено через факторний аналіз інформаційного поля (метод головних компонент). Спочатку було з'ясовано (табл. 12.13), що інформація про тироїдний статус (разом з ліпідним) сконденсована у другому факторі, який пояснює 10,2% дисперсії.

Таблиця 12.12.

Факторні навантаження (Equamax normalized). Кластери навантажень, котрі детермінують косокутні фактори для ієрархічного аналізу параметрів

Змінна	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11
Натрійемія	0,90										
Кальційемія	0,90										
Паратирінова активність	0,90										
Кальцитонінова активність	0,83										
Тільця Гассаля тимуса	0,84										
Калійемія	0,50		-0,32				0,44			-0,28	
Ентропія імуноцитограми	0,47					-0,43	0,37				
Тиротропний гормон	0,45							-0,27			
Тестостеронемія	0,42										
Плазмоцити селезінки	0,42			0,35				-0,36	-0,41		
Холестерин неα-ліпопротеїдів		0,95									
Холестерин загальний		0,91									
Трийодтиронінемія		0,91						0,27			
Сумарний тироїдний індекс		0,90									
Коефіцієнт атерогенності		0,71						0,43			
Тироксинемія		0,57						0,47			
Маса тіла	-0,41	0,54									
Лімфобласти селезінки	0,29	0,39	-0,30								

Масовий індекс тимуса		0,36				-0,28		0,34			
Ентропія тимоцитограми			0,89								
Лімфоцити тимуса			0,89								
Макрофаги тимуса			0,72								
Ретикулоцити тимуса			0,65								
Т-гелпери/індуктори крові			0,50	-0,35			-0,34		-0,28		
Калій еритроцитів			0,43	0,43							
Еозинофіли крові			0,42						-0,36		
Медулярна зона наднирників		-0,31	0,35							-0,31	
Ентропія спленоцитограми				0,86							
Лімфоцити селезінки				0,74				0,35			
Натрій еритроцитів			0,36	0,64							
Лімфобласти тимуса	-0,36			0,55							
Фагоцитарний індекс моноцитів				0,52			-0,30				
Бактерицидна здатн. моноцитів				0,46				-0,31	-0,38	-0,30	0,29
Фосфатемія			0,32	0,44	-0,38					-0,37	
Лімфоцити крові					0,91						
Сегментоядерні нейтрофіли крові					0,86						
Паличкоядерні нейтрофіли крові					0,81						
Циркулюючі імунні комплекси					0,76						
Ентропія лейкоцитограми					0,74						
Еозинофіли селезінки				-0,34	0,43		-0,30		-0,29		
Бактерицидна здатн. нейтрофілів			0,34		0,40	0,36	0,36				-0,30
Т-кіллери/супресори крові			-0,29		0,37		0,28				
Фагоцитарне число нейтрофілів						0,80					
Імуноглобуліни G						0,71					0,28
Фагоцитарний інд. нейтрофілів			0,43			0,65					
В-лімфоцити крові						0,54			-0,35	0,43	
0-лімфоцити крові			0,36	-0,29		0,42	-0,39			0,32	
Симпатичний тонус							0,84				
Вагальний тонус							0,82				
Гуморальний канал						-0,32	0,70				
Макрофаги селезінки				-0,41			0,68				
Базофіли крові							0,52			0,35	
Масовий індекс селезінки		-0,34					0,51			0,34	
Індекс кілінгу нейтрофілів крові						0,35	0,49	-0,30			
Нейтрофіли селезінки							0,49				
Масовий індекс наднирників		-0,37					0,43				
Холестерин альфа-ліпопротеїдів								0,68			
Кортикостеронемія					0,27			0,54			
Фасцикулярна зона кори наднирн	-0,44							0,53			
Гломерулярна зона кори наднирн							-0,29	0,52			
Фібробласти селезінки			0,29		-0,44			0,48			
Ретикулярна зона кори наднирн.								0,42			0,32
Добовий діурез									0,80		
Екскреція калію									0,78		
Екскреція 17-кетостероїдів									0,76		
Екскреція натрію									0,67	0,41	
Триацилгліцеридемія			0,35		-0,30				0,37		
Фагоцитарне число моноцитів		-0,30							0,35		
Мінералокортикоїдна активність										0,65	0,32
Ретикулоцити селезінки								-0,33		0,44	
Моноцити крові				-0,36				0,33	0,29	0,37	
Ендотеліоцити тимуса			0,35			-0,37	0,30			0,37	
Імуноглобуліни А											0,88
РБТ лімфоцитів											0,82
Імуноглобуліни М					0,57						0,66

Лейкоцити крові		0,37			0,35		-0,28			-0,29	0,48
Натуральні кіллери крові		0,29						0,33			0,37
Епітеліоцити тимуса				-0,35						-0,31	0,36
Власне число	10,6	8,1	6,3	5,9	5,4	4,0	3,8	3,2	2,9	2,7	2,7
Доля поглиненої дисперсії, %	13,3	10,2	7,9	7,4	6,7	5,0	4,7	4,0	3,7	3,4	3,3
Канонічна кореляція	0,91	0,89	0,86	0,86	0,84	0,80	0,79	0,76	0,75	0,73	0,73

Близькими до цього фактора є: перший фактор (13,3% дисперсії), який містить інформацію про електролітемію і регулюючі її гормони, а також низку імунних параметрів; F₃ (7,9% дисперсії), інтерпретований як тимічний, та F₄ (7,4% дисперсії), інтерпретований як спленічний, які обидва містять також інформацію про калій- і натрійгістію та фосфатемію.

На рис. 12.8 візуалізовано зв'язки між величинами (factor scores) другого фактора, взятого в якості детермінуючого, з такими перелічених детермінованих факторів. Передовсім видно, що факторні величини інтактних щурів практично однакові з такими щурів, у котрих БАВН не спричинила суттєвого тиротропного ефекту, складаючи для F₂ +0,42±0,30 і +0,41±0,08; для F₁: -0,18±0,35 і -0,04±0,22; для F₃: +0,27±0,24 і 0,00±0,36; для F₄: -0,29±0,32 і -0,18±0,42 відповідно.

Ми інтерпретуємо це як доказ відображення факторними величинами інформації про параметри, детерміновані тироїдним статусом. Також видно, що як гальмування тироїдної функції (зміщення F₂ вправо від умовного нуля), після певної фази плато, так і помірне її стимулювання (зміщення вліво), супроводжуються зростанням F₁, натомість дальше стимулювання тироїдної функції спричиняє зниження F₁ до квазінормального рівня (рис. 12.8, зверху).

Зв'язок між динамікою F₂ і F₃ є майже віддзеркаленням попереднього (рис. 12.8, посередині), а обидва графіки відображують нелінійний фазний характер тироїдно-електролітно-імунних зв'язків.

Третій патерн (рис. 12.8, знизу) демонструє, як прямий і майже лінійний зв'язок між тироїдним статусом і параметрами, сконденсованими в F₄, після досягнення певного рівня тиреостимуляції (зміщення вліво) і виходу на коротку фазу плато трансформується у інверсний зв'язок.

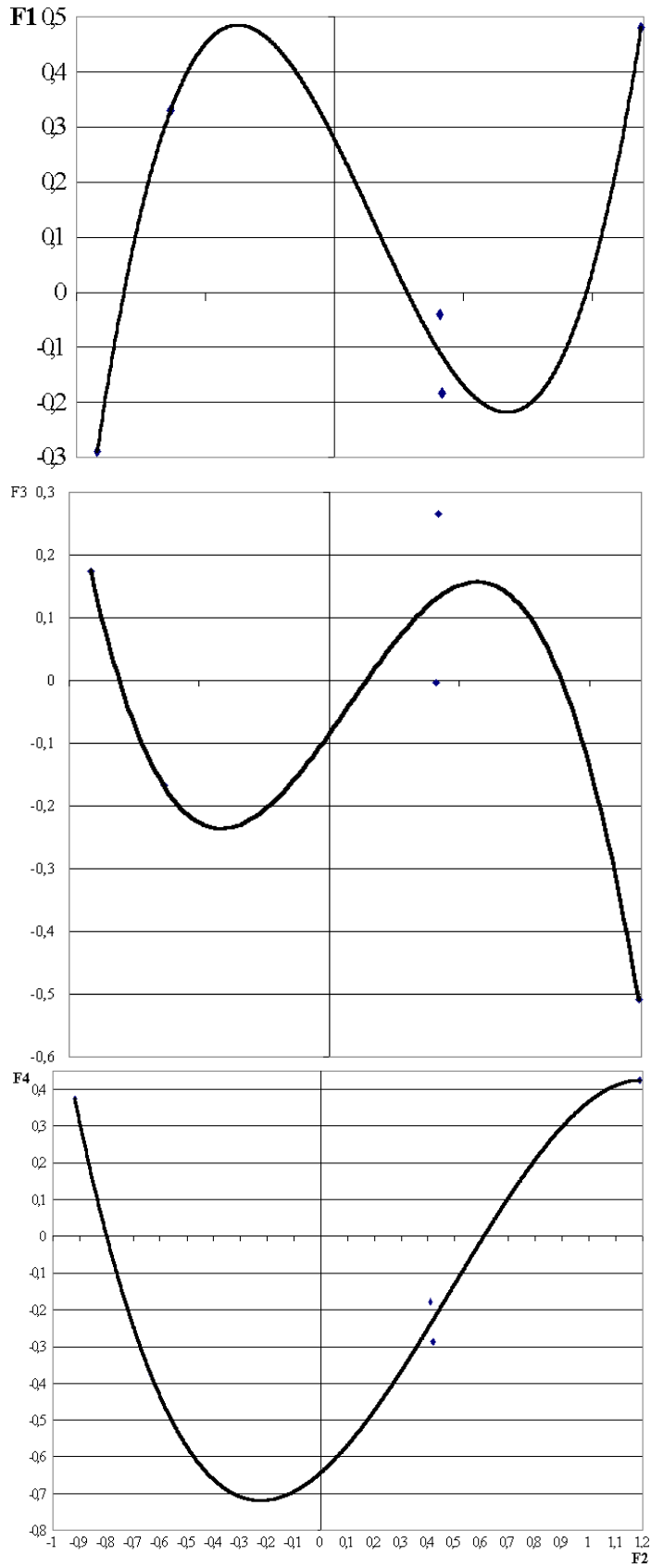


Рис. 12.8. Взаємозв'язки між окремими факторами

На рис. 12.9 видно, що в інформаційному просторі перших трьох факторів, які сукупно поглинають 31,4% його дисперсії, центроїди інтактних (I) щурів і з непевними (T±) змінами тироїдного статусу розташовані вельми близько, тоді як маршрути альтернативних тиротропних ефектів БАВН розходяться у протилежні сторони, при цьому групи з помірно і значно стимулювальними ефектами чітко просторово розмежовуються.

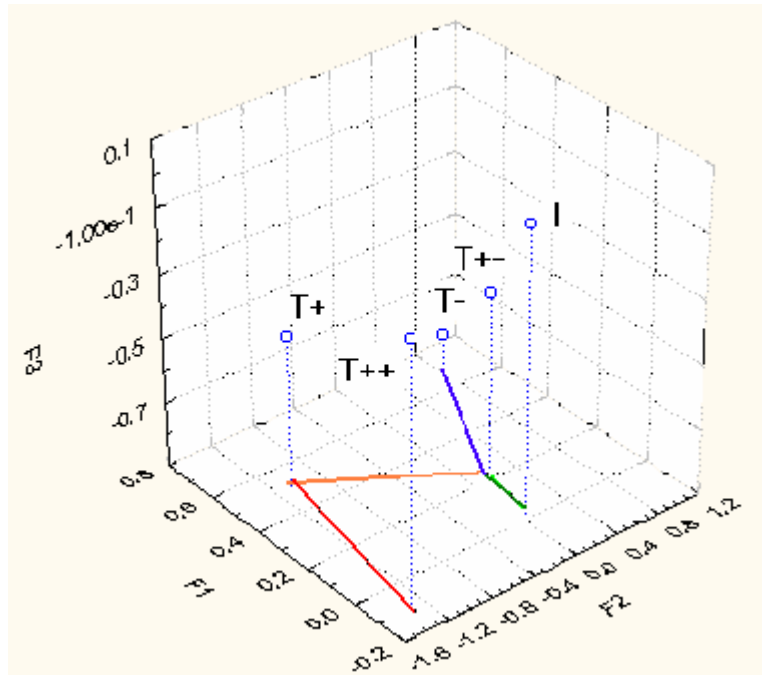


Рис. 12.9. Локалізація у просторі перших трьох факторів (головних компонент) груп щурів інтактних (I) та підлеглих квазінульовому (T+), гальмівному (T-), помірно (T+) і значно (T++) стимулювальним тиротропним ефектам БАВН

З метою виявлення параметрів, за сукупністю яких щурі з різними тиротропними ефектами БАВН відрізняються між собою, проведено дискримінантний аналіз (метод forward stepwise). Програмою відібрано 18 змінних. Цілком очікувано чільні місця посідають рівні T₃ ($\Lambda=0,248$; F=35,3) і T₄ ($\Lambda=0,100$; F=24,5). Далі, в порядку зменшення критерію Λ , розташувалися наступні дискримінантні змінні: лімфобласти селезінки ($\Lambda=0,074$; F=17,1), калій еритроцитів ($\Lambda=0,063$; F=13,1), індекс клінгу мікрофагів ($\Lambda=0,054$; F=10,8), медулярна зона наднирників ($\Lambda=0,046$; F=9,3), натрій еритроцитів ($\Lambda=0,039$; F=8,4), натрійурія ($\Lambda=0,031$; F=7,9), гломерулярна зона кори наднирників ($\Lambda=0,025$; F=7,4), В-лімфоцити ($\Lambda=0,020$; F=7,2), холестеринемія ($\Lambda=0,017$; F=6,8), натуральні кілери ($\Lambda=0,013$; F=6,6), фосфатемія ($\Lambda=0,010$; F=6,5), тестостеронемія ($\Lambda=0,008$; F=6,3), коефіцієнт атерогенності ($\Lambda=0,007$; F=6,1), БЦЗН ($\Lambda=0,006$; F=5,8), ретикулоцити селезінки ($\Lambda=0,005$; F=5,7) і тиротропний гормон ($\Lambda=0,004$; F=5,4). Для всіх змінних $p < 10^{-6}$.

Квадрати віддалей Mahalanobis, як міри відмінностей між групами, склали: між T± і T- - 61,7 (F=6,6; $p=10^{-4}$), між T± і T+ - 21,9 (F=2,6; $p=0,026$), між T± і T++ - 32,0 (F=5,0; $p < 10^{-3}$), між T- і T+ - 100,9 (F=9,3; $p < 10^{-5}$), між T- і T++ - 88,5 (F=10,1; $p < 10^{-5}$), між T+ і T++ - 40,1 (F=5,1; $p < 10^{-3}$).

Розділяюча інформація сконденсована у трьох канонічних коренях. Перший корінь містить 58,9% дискримінантних можливостей, його факторна структура сформована, головним чином, тироїдними гормонами: T₃ ($r=-0,50$) і T₄ ($r=0,46$) та холестерином ($r=0,43$), а його доля дисперсії, пояснюваної розподілом на групи, складає 91,6% ($r^*=0,958$; Wilks' $\Lambda=0,004$; $\chi^2=149$; $p < 10^{-6}$). Другий корінь має 31,0% розділяючої здатності, корелює з холестерином, але протилежним чином ($r=-0,25$), і з T₄ ($r=0,22$) та пояснює 85,6% дисперсії ($r^*=0,925$; Wilks' $\Lambda=0,049$; $\chi^2=81,4$; $p < 10^{-5}$). На третій корінь припадає лише 10,1% дискримінуючої інформації ($r^*=0,812$; Wilks' $\Lambda=0,34$; $\chi^2=29,1$; $p=0,023$); його факторна структура сформована коефіцієнтом атерогенності ($r=-0,30$) і холестерином ($r=-0,24$), а також ретикулоцитами селезінки ($r=0,25$) і медулярною зоною наднирників ($r=0,25$).

Обчислення індивідуальних нестандартизованих величин канонічних коренів уможливило візуалізацію локалізації кожного щура у їх інформаційному просторі (рис. 12.10).

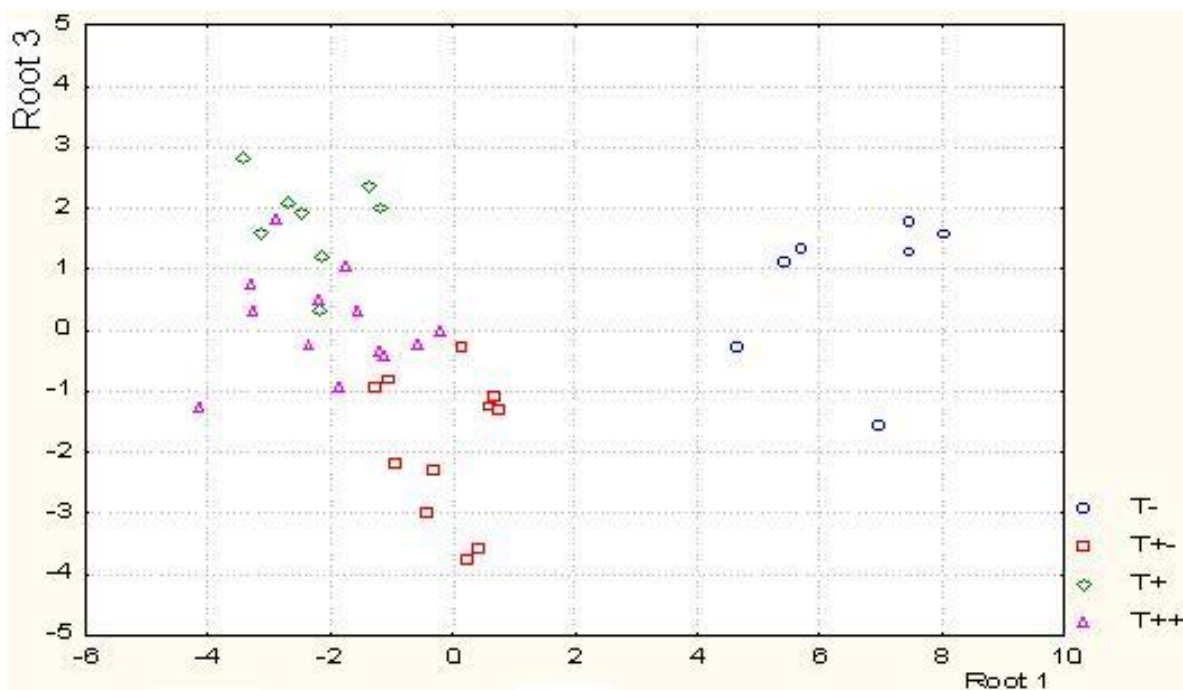
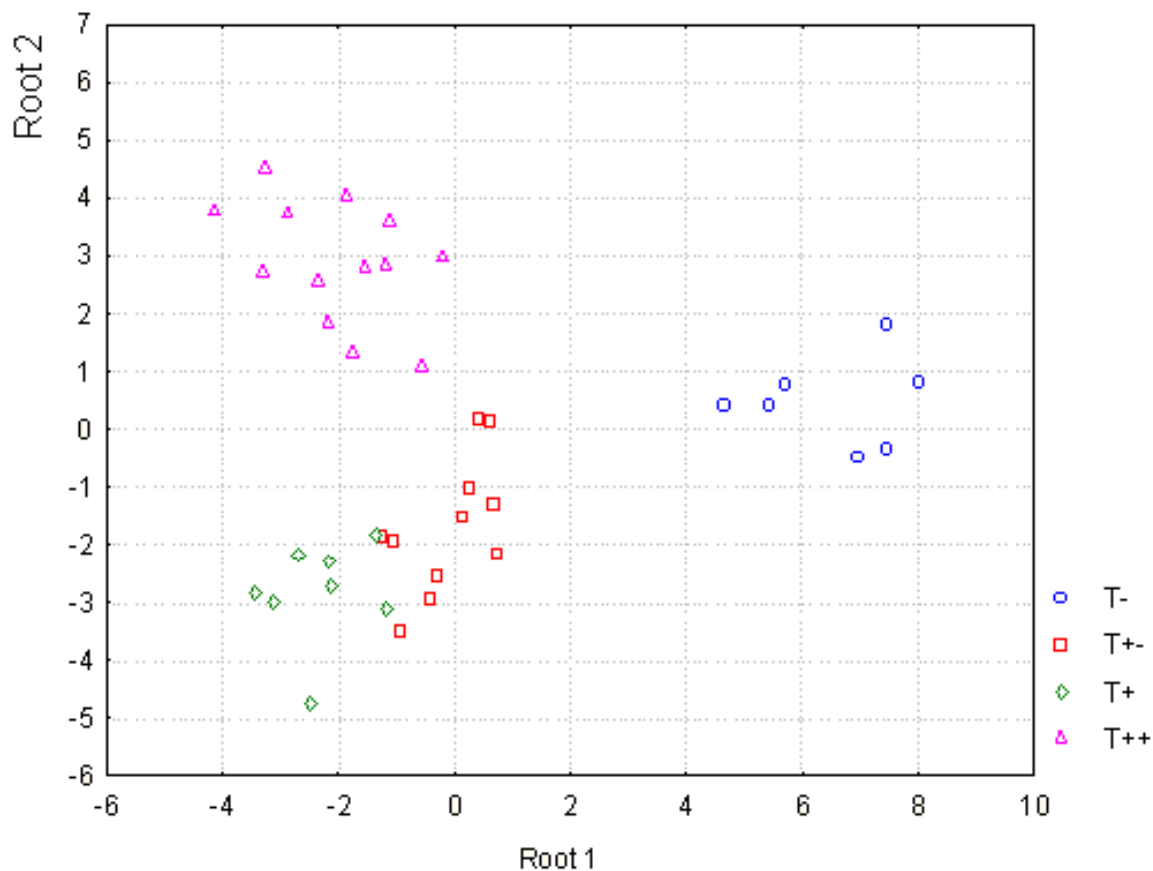


Рис. 12.10. Локалізація у двовимірному інформаційному просторі індивідуальних величин канонічних коренів щурів з різними варіантами тиротропних ефектів води Нафтуса: інгібіторних (Т-); квазінульових (Т+-); помірно (Т+) та значно (Т++) стимуляційних

Рис. 12.10 ілюструє, що зміщення центроїда першого кореня щурів з нейтральним (квазінульовим) тиротропним ефектом вправо (від $-0,09 \pm 0,22$ до $+6,54 \pm 0,48$) свідчить про зниження у щурів з гальмівним ефектом рівня T_3 , асоційоване з підвищенням T_4 і холестерину, натомість зміщення вліво центроїдів щурів

із стимулювальними тиротропними ефектами до $-2,32 \pm 0,28$ і $-2,01 \pm 0,322$ відображує факт, що за помірно стимулювального ефекту підвищення T_3 на 21% супроводжується зниженням на 20% T_4 , тоді як за значно стимулювального ефекту має місце ще більше підвищення T_3 (на 30%), асоційоване з цілком нормальним рівнем T_4 , так що у підсумку центроїди обидвох стимулювальних ефектів виявляються приблизно однаковими. Особливості змін T_4 , а також холестерину (-18% і -28%) визначають розмежування груп $T+$ і $T++$ вздовж осі другого радикалу: центроїд $T+$ складає $-2,83 \pm 0,31$, а $T++$ - $+2,91 \pm 0,29$. Односкероване зміщення вздовж осі третього радикалу центроїдів щурів з альтернативними і різновираженими тиротропними ефектами відображує односкерований дрейф вмісту в селезінці ретикулоцитів: від -15% у $T\pm$ до -3% у $T-$, до -5% у $T+$ і до -3% у $T++$, а також менш виражене зменшення (-6% у $T-$ проти -19% у $T+-$) чи збільшення (на 12% у $T+$ і на 14% у $T++$) товщини медулярної зони наднирників.

На рис. 12.11 унаочнено розмежування **груп** у інформаційному просторі всіх трьох канонічних коренів.

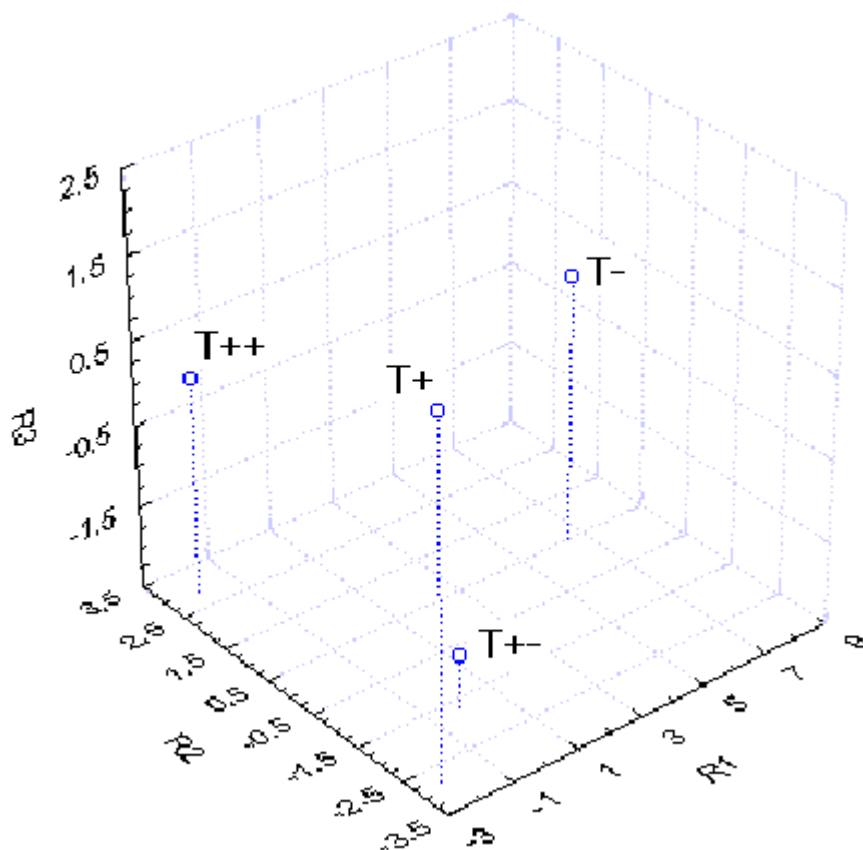


Рис. 12.11. Локалізація у тривимірному інформаційному просторі середніх величин канонічних коренів щурів-самців з різними варіантами тиротропних ефектів БАВН

А на рис. 12.12 показано розподіл у цьому ж тривимірному інформаційному просторі індивідуальних величин канонічних коренів щурів, підлеглих різним варіантам тиротропних ефектів БАВН. Видно, що дослідні щурі локалізуються на жолобоподібній поверхні; на дні жолоба розміщені тварини з квазінормальним тироїдним статусом, вправо (вісь R_1) і вверх (вісь R_3) зміщуються щурі з гіпотиреозом, а вліво і вверх - з гіпертиреозом, при цьому що вираженіший гіпертиреоз, то більше зміщення вглиб осі другого радикалу.

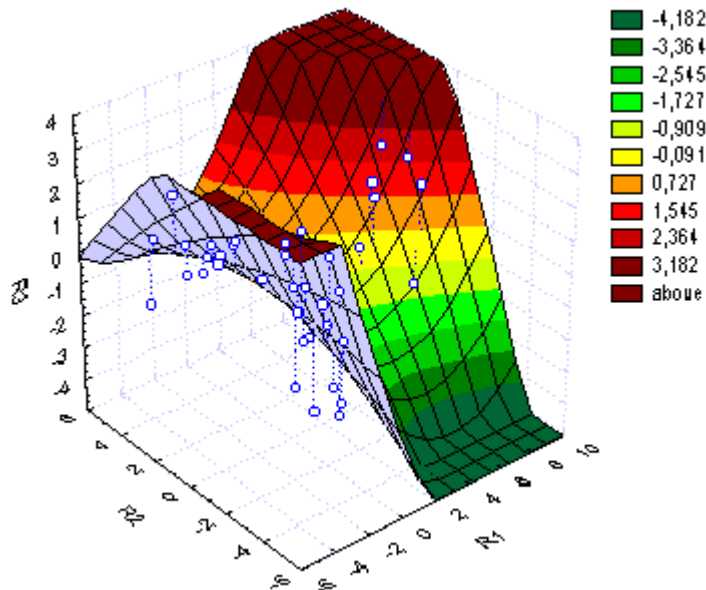


Рис. 12.12. Локалізація у тривимірному інформаційному просторі індивідуальних величин канонічних коренів щурів-самців з різними варіантами тиротропних ефектів БАВН

ВИСНОВКИ

1. Курсове шестиденне вживання біоактивної води Нафтуса викликає у здорових щурів-самців поліваріантні тиротропні ефекти: у 18% - гальмівний (зниження сумарного тироїдного індексу на 8%), у 28% - нейтральний (несуттєві коливання сумарного тироїдного індексу відносно контрольного), у 21% - помірно стимулювальний (підвищення сумарного тироїдного індексу на 13%) і у 33% - значно стимулювальний (підвищення сумарного тироїдного індексу на 24%).

2. Виявлено суттєву канонічну кореляцію між тироїдним статусом – з одного боку, і ліпідним спектром плазми та масою тіла ($R=0,964$), нейроендокринними і електролітними параметрами ($R=0,657$) та імунним статусом ($R=0,759$) – з іншого боку.

3. Методом дискримінантного аналізу виявлено, що щурі-самці, підлеглі різним тиротропним ефектам, значуще відрізняються між собою не лише за рівнями тироїдних гормонів, а й за 6 показниками обміну ліпідів і електролітів, 3 - гормональної регуляції та 6 – імунітету, які можна вважати маркерами тироїдного статусу.

РОЗДІЛ 13

ТИРОТРОПНІ ЕФЕКТИ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ У ЖІНОК З ХРОНІЧНОЮ ЕНДОКРИННО-ГІНЕКОЛОГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ, ЇХ НЕЙРОЕНДОКРИННИЙ, ІМУННИЙ І КЛІНІЧНИЙ СУПРОВОДИ ТА МОЖЛИВОСТІ ПРОГНОЗУВАННЯ

Об'єктом першого клініко-фізіологічного спостереження були 145 жінок віком 20-40 років, котрі прибували на курорт Трускавець для амбулаторного лікування хронічної гінекологічно-ендокринної патології. Методом ультрасонографії (ехокамера "Sonoline Elegra", BRD) у 82% обстежених діагностовано гіперплазію щитовидної залози (із них у 43% - ехонегативну, у 33% - ехопозитивну, у 24% - ехонейтральну), у 41% - одно- чи двосторонній кистоз яйників (в т.ч. у 26% - ехонегативний, у 15% - ехопозитивний) вираженістю від 1 до 4 балів, у 23% - одно- чи двосторонню ехонегативну мастопатію, у 18% - міому.

Наявність виявленої патології стала підставою для обмеження бальнеотерапії вживанням лише біоактивної води Нафтуса (по 3 мл/кг за 30 хв до їжі тричі денно). З метою нівелювання впливу на гормональний і імунний статуси фази оваріально-менструального циклу у вибірку включали лише тих жінок, котрі прибували на курорт у перші дні фолікулінової фази, а тривалість курсу питної бальнеотерапії синхронізували з індивідуальним циклом (26-32 дні).

Напочатку і наприкінці курсу визначали вміст в плазмі тироїдних (ТТГ, загального та вільного тироксину і трийодтироніну), пітуїтарних (ЛГ, пролактину) і стероїдних (прогестерону, альдостерону, тестостерону і кортизолу) гормонів методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням відповідних наборів реагентів ЗАТ "Алкор Био" (РФ) та аналізатора "Tecan" (Oesterreich). Стан вегетативної регуляції оцінено методом варіаційної кардіоінтервалометрії (установка „Кардіо”, Київ).

Імунний статус оцінювали за тестами І-ІІ рівнів ВООЗ. При цьому фенотип лімфоцитів (маркери CD3, CD4, CD8, CD16, CD19) визначали непрямим варіантом імунофлуоресцентного методу [Пинчук В.Г., Глузман Д.Ф., 1990], застосовуючи моноклональні антитіла фірми ИКХ "Сорбент" (Московська обл., РФ) і люмінесцентний мікроскоп. Відносний вміст активної, теофілінрезистентної і теофілінчутливої субпопуляції Т-лімфоцитів та концентрації імуноглобулінів М, G, А і циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) визначали уніфікованими методами [Лаповець Л.Є., Луцик Б.Д., 2002]. Фагоцититарну функцію нейтрофілів оцінювали за поглинанням і кілінгом ними культури *Staphylococcus aureus*. Крім того, в якості маркерів неспецифічної резистентності визначали параметри ацидогенезу шкіри [Скороход Н.І., 1997; Струк З.Д. та ін., 2009].

Вираженість клінічних симптомів оцінювали за однобальною шкалою Harrington E.C. [цит.: Костюк П.Г. та ін., 2006]: 0 – відсутність симптому; 0,285 – слабо виражений; 0,5 – помірно виражений; 0,715 – сильно виражений; 0,9 – дуже сильно виражений симптом. Натомість настрої оцінювали за 7-бальною шкалою Бульби А.Я. [2007]: норма – 0, депресія: від -1 до -3, дратівливість: від +1 до +3.

Референтні величини отримані при обстеженні 30 здорових жінок аналогічного віку, мешканок м. Трускавця.

13.1. Варіанти тиротропних ефектів БАВН

З метою інтегральної оцінки індивідуальних тироїдних статусів жінок і їх змін внаслідок вживання БАВН, ми, як і в експерименті, розраховували індивідуальні сумарні тироїдні індекси (СТІ) за формулою:

$$СТІ = (4 \cdot T_3 / 2,1 + T_4 / 110) / 5, \text{ де}$$

2,1 і 110 – середньонормальні рівні T_3 і T_4 відповідно;

4 – співвідношення фізіологічних активностей еквімолярних концентрацій T_3 і T_4 .

Якщо прийняти за норму СТІ інтервал 0,8÷1,2, то є підстави констатувати (рис. 13.1), що серед обстеженого контингенту жінок при поступленні на бальнеотерапію у 120 (82,8±3,1%) мав місце гіпотиреоз, у 18 (12,4±2,7%) - евтиреоз, і лише у 7 (4,8±1,8%) – гіпертиреоз.

Після завершення курсу питної бальнеотерапії доля випадків гіпотиреозу зменшилась до 68,3±3,9% ($p < 0,01$), натомість доля евтиреозу зросла до 24,1±3,6% ($p < 0,02$), за відсутності суттєвої зміни долі гіпертиреозу: 7,6±2,2% ($p > 0,1$). Звідси складається враження, що БАВН в цілому чинить активуючий тиротропний ефект. Проте аналіз індивідуальних реакцій на бальнеотерапію свідчить про поліваріантність тиротропних ефектів БАВН. Зокрема, у 31 жінки СТІ зростав на 0,81±0,26 од., ще у 53 - на 0,25±0,06 од., натомість у 31 жінки зміни СТІ знаходились в діапазоні +0,05÷-0,05 од., а у 30 випадках констатовано

зниження СТІ на $0,06 \pm 0,27$ од. Отже, на 21,4% осіб Нафтуса чинить значно стимулюючий тиротропний ефект, на 36,5% - помірно стимулюючий, на 21,4% - нейтральний (квазінульовий) і на 20,7% - гальмівний тиротропний ефект. Як бачимо, частість останнього ефекту практично співпадає з такою, виявленою нами у щурів-самців і Фучко О.Л. та Бульбою А.Я. [2008] у жінок. Частість нейтрального ефекту близька до спостережуваної нами в експерименті на щурах-самцях, і Бульбою А.Л. [2007]- в клініці, ще ближчі цифри, що стосуються частостей стимулюючого ефекту БАВН. Разом з тим, в даному спостереженні доля помірно стимулюючого ефекту вища, а значно стимулюючого – нижча порівняно з експериментом.

Як видно на рис. 13.1, поліваріантність тиротропних ефектів БАВН має місце за якісно різних початкових рівнів СТІ.

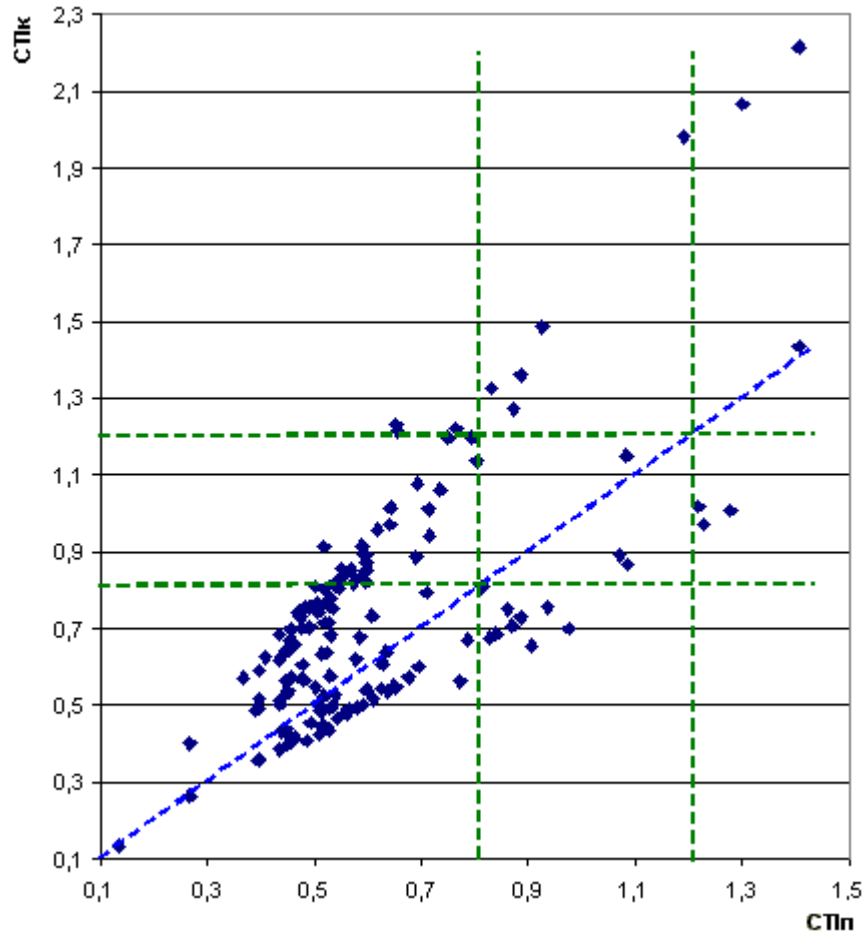


Рис. 13.1. Індивідуальні сумарні тироїдні індекси до (вісь Х) та після (вісь Y) курсового вживання біоактивної води Нафтуса

Зокрема, серед осіб, котрі відреагували на курс бальнеотерапії зниженням СТІ, його початковий рівень був зниженим у $53,3 \pm 4,2\%$, нормальним – у $36,7 \pm 4,0\%$, підвищеним – у $10,0 \pm 2,5\%$. Наприкінці лікування підвищені СТІ нормалізувались, так що випадків гіпертиреозу не було виявлено, доля евтиреозу зменшилася до $16,7 \pm 3,1\%$, а гіпотиреозу – зросла до $83,3 \pm 3,1\%$, тобто Нафтуса спричиняла відповідно індукцію і агравацію гіпотиреозу. Серед 31 жінки, ареаєтивних до вживання Нафтусі, у 29 ($93,6 \pm 4,5\%$) констатовано початково знижені СТІ і лише по одному (по $3,2 \pm 3,2\%$) нормальному і підвищеному СТІ. Подібний початковий тироїдний статус мав місце серед жінок, у котрих Нафтуса спричиняла на нього помірно стимулюючий ефект: у $98,1 \pm 1,9\%$ - гіпотиреоз і лише у $1,9 \pm 1,9\%$ - евтиреоз. Наприкінці бальнеотерапії доля евтиреозу зросла до $17,0 \pm 5,2\%$, а доля гіпотиреозу відповідно знизилась до $83,0 \pm 5,2\%$, тобто Нафтуса спричиняла пом'якшення гіпотиреозу. Серед 31 жінки, у котрих Нафтуса спричиняла значно стимулюючий тиротропний ефект, у 3 ($9,7 \pm 5,4\%$) початковий СТІ був підвищений, у 5 ($16,1 \pm 6,7\%$) – нормальний, а у 23 ($74,2 \pm 8,0\%$) – знижений. Після бальнеотерапії у гіпертиреїдних жінок СТІ зростав надалі, разом з тим, гіпертиреоз розвивався у всіх евтиреїдних і у 2 гіпотиреїдних жінок, так що доля його

сягала 32,3±8,5%. Ще 20 жінок з гіпотиреозом перейшли у стан евтиреозу, так що доля його зросла до 64,5±8,7%, тоді як випадки гіпотиреозу звелись до одинокого (3,2 ±3,2%).

Отже, **якісний** аналіз тиротропних ефектів БАВН свідчить, що вони полягають не лише у зниженні підвищених СТІ і підвищенні знижених за відсутності змін нормальних СТІ, як це передбачається законом „початкового рівня” у випадках нормального стану реактивності і регуляторних систем, а й у дальшому поглибленні гіпотиреозу і посиленні гіпертиреозу та трансформації у гіпертиреоз випадків евтиреозу і гіпотиреозу, що зумовлено порушеннями реактивності і регуляторних систем.

Підсумки **кількісного** аналізу динаміки СТІ за різних тиротропних ефектів води Нафтуса відображені у табл. 13.1. Як бачимо, гальмівний ефект в цілому характеризується дальшим зниженням нижньопограничного рівня СТІ на 18%. За нейтрального ефекту СТІ залишається на вдвічі зниженому відносно норми рівні. Аналогічний початковий рівень СТІ за помірно стимулюючого ефекту БАВН зростає на 37%, не досягаючи все ж нижньої межі норми. Натомість значно стимулюючий ефект Нафтусі характеризується зростанням СТІ, початково вищого від попереднього на 43%, ще на 56%, до верхньої зони норми.

Таблиця 13.1.

Динаміка параметрів тироїдного статусу за різних тиротропних ефектів води Нафтуса

Тиротропний ефект	n	Параметр	Сумарний тироїд. інд.	Загальний Т ₃ , нМ/л	Загальний Т ₄ , нМ/л	ТТГ, мМО/л	Вільний Т ₃ , пМ/л	Вільний Т ₄ , пМ/л
Гальмівний	30	Xi±m	0,79±0,04*	1,57±0,08*	107±7	3,05±0,35*	6,46±0,23	14,2±0,9*
		Xf±m	0,65±0,03*	1,22±0,06*	103±6	3,12±0,22*	6,33±0,19	14,2±0,6*
		ΔX±m	-0,14±0,01 [#]	-0,34±0,03 [#]	-4±3	+0,07±0,25	-0,13±0,16	0,0±0,8
Нейтральний	31	Xi±m	0,52±0,04*	1,02±0,08*	71±5*	4,15±0,56*	6,15±0,26	13,8±1,2*
		Xf±m	0,50±0,04*	0,98±0,09*	73±5*	3,63±0,31*	6,22±0,20	12,5±0,8*
		ΔX±m	-0,01±0,01	-0,04±0,03	+2±2	-0,52±0,46	+0,06±0,23	-1,3±1,1
Помірно стимулюючий	53	Xi±m	0,51±0,02*	1,00±0,03*	69±3*	4,06±0,36*	6,17±0,15	12,1±0,7*
		Xf±m	0,69±0,02*	1,43±0,04*	81±3*	4,00±0,18*	6,21±0,07	12,9±0,3*
		ΔX±m	+0,19±0,01 [#]	+0,43±0,02 [#]	+12±2 [#]	-0,06±0,21	+0,04±0,14	+0,8±0,5
Значно стимулюючий	31	Xi±m	0,73±0,04*	1,49±0,09*	87±5*	1,91±0,21	5,96±0,27	14,8±1,2*
		Xf±m	1,14±0,07*	2,50±0,16*	103±4	2,85±0,12*	6,26±0,03	14,8±0,3*
		ΔX±m	+0,41±0,03 [#]	+1,01±0,08 [#]	+16±2 [#]	+0,94±0,13 [#]	+0,30±0,26	0,0±1,1
Норма	30	X±m	1	2,10±0,09	110±4	1,90±0,15	6,5±0,2	18,0±0,7

Примітки:

1. Xi - початкові, Xf - кінцеві параметри, ΔX - їх прямі різниці.
2. Параметри, значуще відмінні від нормальних, позначені*, значущі ефекти (прямі різниці) позначені [#].

Стосовно окремих параметрів тироїдного статусу відзначимо, що гальмівний тиротропний ефект асоціюється із дальшим зниженням рівня загального трийодтироніну від 75% середньої норми (СН) до 58% СН за відсутності суттєвих змін нормального рівня загального тироксину (97% і 94% СН до і після бальнеотерапії відповідно). При цьому практично не змінюються ні підвищений рівень тиротропного гормону (161% і 164% СН), ні нормальний рівень вільного Т₃ (99% і 97% СН), ні знижений рівень вільного Т₄ (79% і 79% СН). За нейтрального тиротропного ефекту залишаються стабільними як значно знижений загальний Т₃ (49% і 47% СН), так і помірно знижений загальний Т₄ (65% і 66% СН). Не змінюються суттєво і решта параметрів тироїдного статусу. Помірно стимулюючий тиротропний ефект асоціюється із помірним ростом загальних як Т₃ (від 48% до 68% СН), так і Т₄ (від 63% до 74% СН), знову ж за відсутності суттєвих змін решти параметрів тироїдного статусу. Натомість значний приріст СТІ зумовлений значним підвищенням рівня загального трийодтироніну (від 71% до 119% СН) в поєднанні із помірним приростом загального тироксину (від 79% до 94% СН). При цьому значуще зростає початково нормальний рівень ТТГ (від 100% до 150% СН) і проявляє тенденцію до росту вільний трийодтиронін (від 92% до 96% СН) за стабільного рівня вільного тироксину (82% СН).

13.2. Супутні зміни параметрів нейроендокринної регуляції за різних тиротропних ефектів БАВН

Стосовно параметрів вегетативного статусу виявлено (табл. 13.2), що корелят симпатичного тону амплітуда моди (АМо) варіаційної кардіоінтервалограми значуще знижується як за гальмівного (на 10%, від 116% до 105% СН), так і за нейтрального (на 14%, від 110% до 95% СН) ефектів.

Таблиця 13.2.

Динаміка параметрів вегетативного статусу за різних тиротропних ефектів води Нафтуся

Тиротропний ефект	n	Параметр	АМо, %	ΔX, мс	Мо, мс	ІНБ, од	Вегетативна реактивність
Гальмівний	30	Xi±m	23,1±1,3*	104±6	892±22	152±18*	1,58±0,18
		Xf±m	20,9±1,0	116±8	848±20*	126±13	1,84±0,23
		ΔX±m	-2,2±1,1 [#]	+12±8	-44±21 [#]	-26±17	+0,26±0,27
Нейтральний	31	Xi±m	22,0±0,9	108±4	920±18	124±11	1,44±0,15*
		Xf±m	19,0±0,9	126±8	866±18	103±9	1,67±0,19
		ΔX±m	-3,0±1,0	+18±10	-54±19 [#]	-21±11	+0,24±0,22
Помірно стимулюючий	53	Xi±m	18,8±0,9	127±6*	902±12	102±10	1,32±0,09*
		Xf±m	19,0±0,9	125±6	867±12*	105±10	1,87±0,14
		ΔX±m	+0,2±1,1	-1±8	-35±15 [#]	+2±13	+0,54±0,17 [#]
Значно стимулюючий	31	Xi±m	19,3±1,3	129±10	866±16	121±19	1,33±0,14*
		Xf±m	18,6±0,8	118±7	824±16*	111±10	2,11±0,22
		ΔX±m	-0,8±1,5	-11±10	-42±19 [#]	-9±21	+0,78±0,21 [#]
Норма	30	X±m	20,0±0,5	113±3	900±10	100±7	1,85±0,11

Натомість початково нижчі величини АМо за обох варіантів стимулюючого ефекту залишаються стабільними (94% і 95% СН та 96% і 93% СН до і після бальнеотерапії). Корелят вагального тону – варіаційний розмах (ΔX) варіаційної кардіоінтервалограми – по-перше, початково нижчий за гальмівного і нейтрального ефектів відносно стимулюючих, по-друге, змінюється в протилежному напрямку, проте лише у вигляді тенденції. Мода (Мо) варіаційної кардіоінтервалограми зменшується приблизно однаковою мірою за всіх варіантів тиротропних ефектів. Індекс напруження Баєвського (ІНБ), обчислений за трьома згаданими параметрами варіаційної кардіоінтервалограми, за гальмівного і нейтрального ефектів проявляє тенденцію до зниження, а за стимулюючих ефектів залишається стабільним.

Натомість вегетативна реактивність – співвідношення ІНБ стоячи і лежачи – не змінюючись за гальмівного і нейтрального ефектів, за стимулюючих ефектів зростає, причому більшою мірою за значно стимулюючим порівняно із помірно стимулюючим.

Стосовно параметрів ендокринного статусу виявлено (табл. 5.3), що за всіх варіантів тиротропних ефектів рівень лютеїнізуючого гормону (ЛГ) залишається стабільно підвищеним, причому у жінок, підлеглих гальмівному ефекту Нафтусі, в 4÷4,4 р, у інших – в 2,5÷1,8 р. Натомість підвищений на 56÷67% рівень пролактину під впливом Нафтусі знижується, але різною мірою. Зокрема, за гальмівного ефекту – лише у вигляді слабкої тенденції (на 12%), за нейтрального і помірно стимулюючого – відчутніше, але не значуще (на 21% і 19% відповідно), тоді як значно стимулюючий тиротропний ефект супроводжується значущим (на 27%) зниженням гіперпролактинемії до верхньої зони норми.

Рівень прогестерону, початково підвищений в усіх групах жінок, під впливом Нафтусі продовжував зростати. Зокрема, за гальмівного ефекту – на 64% (від 118% до 194% СН), за нейтрального – на 30% (від 136% до 177% СН), за помірно стимулюючого – теж на 30% (від 132% до 171% СН), за значно стимулюючого – на 33% (від 129% до 171% СН).

Рівень тестостерону, втричі підвищений у жінок, підлеглих гальмівному тиротропному ефекту, не реагував на Нафтусю. Не виявлено закономірних змін менш вираженої гіпертестостеронемії і у випадках нейтрального і помірно стимулюючого тиротропних ефектів БАВН. Натомість початково нормальний рівень тестостерону за значно стимулюючого ефекту зростав на 38%. Рівень кортизолу, початково підвищений на 29÷38%, за гальмівного і нейтрального тиротропних ефектів закономірно не змінювався, натомість за помірно стимулюючого ефекту Нафтусі знижувався закономірно на 6%, а за значно стимулюючого – на 23%. Стосовно альдостерону виявлено, що нормальні його рівні зростали надалі значуще, тоді як помірно підвищені – лише у вигляді тенденції. Зокрема, за гальмівного ефекту приріст

склав 18% (від 112% до 132% СН), за помірно стимулюючого – 15% (від 115% до 132% СН), тоді як за нейтрального і значно стимулюючого – лише 6% і 8% відповідно.

Таблиця 13.3.

Динаміка параметрів ендокринного статусу за різних тиротропних ефектів води Нафтуся

Тиротропний ефект	n	Параметр	ЛГ, МО/л	Пролактин, мкг/л	Прогестерон, мкг/л	Тестостерон, мкг/л	Кортизол, мкг/л	Альдостерон, нг/л
Гальмівний	30	Xi±m	11,2±1,7*	13,7±1,6*	0,78±0,05	0,82±0,15*	221±12*	95±4
		Xf±m	12,2±1,3*	12,1±0,8*	1,28±0,10*	0,83±0,11*	228±6*	112±9*
		ΔX±m	+1,0±0,7	-1,6±1,7	+0,50±0,09 [#]	+0,01±0,07	+7±10	+17±7 [#]
Нейтральний	31	Xi±m	6,9±1,0*	13,8±1,5*	0,90±0,08*	0,49±0,09*	228±8*	110±4*
		Xf±m	6,5±1,0*	10,9±1,0*	1,17±0,12*	0,37±0,08	226±4*	116±5*
		ΔX±m	-0,4±0,9	-2,9±1,5	+0,27±0,11 [#]	-0,12±0,09	-2±7	+7±6
Помірно стимулюючий	53	Xi±m	6,4±0,8*	14,0±1,4*	0,87±0,06*	0,42±0,07	217±4*	98±3
		Xf±m	6,6±0,6*	11,3±0,6*	1,13±0,07*	0,45±0,05*	204±3*	112±6*
		ΔX±m	+0,2±0,6	-2,7±1,5	+0,26±0,07 [#]	+0,03±0,06	-13±3 [#]	+15±5 [#]
Значно стимулюючий	31	Xi±m	5,1±1,0*	13,1±1,8*	0,85±0,06*	0,29±0,08	213±8*	108±4*
		Xf±m	4,7±0,7*	9,5±0,3	1,13±0,14*	0,40±0,06	165±7	116±4*
		ΔX±m	-0,4±0,7	-3,6±1,8 [#]	+0,28±0,10 [#]	+0,11±0,04 [#]	-48±8 [#]	+9±6
Норма	30	X±m	2,8±0,2	8,4±0,5	0,66±0,05	0,28±0,02	165±8	85±7

Аналіз кореляційних зв'язків між початковими параметрами тироїдного статусу – з одного боку, та вегетативного і ендокринного статусів – з іншого боку (рис. 13.2), виявив наступні пари із значущими коефіцієнтами (для вибірки із 145 осіб критична величина $|r|$ складає 0,165).

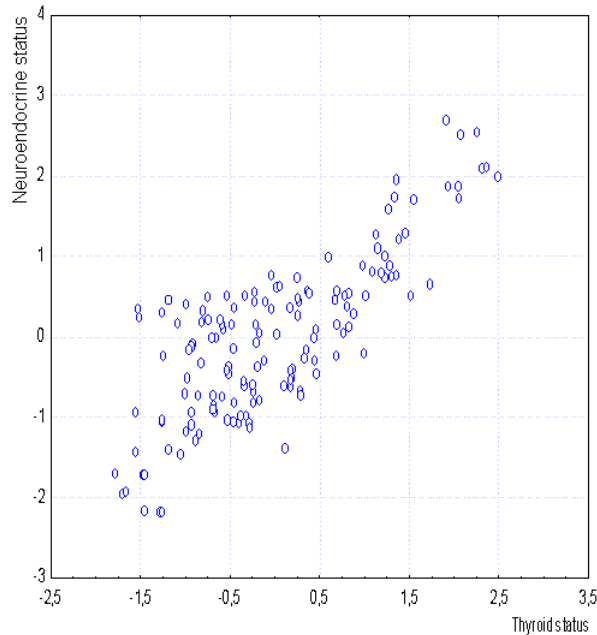


Рис. 13.2. Канонічна залежність між тироїдним (вісь X) та нейроендокринним (вісь Y) статусами

Найтисніші і водночас найчисленніші зв'язки з тироїдними гормонами виявлено для тестостерону і ЛГ. Тестостерон значуще пов'язаний із загальним T_4 ($r=0,67$), ТТГ ($r=0,45$), загальним T_3 ($r=0,27$) і вільним T_4 ($r=0,21$). Для ЛГ відповідні коефіцієнти становлять: 0,76; 0,31; 0,24 і 0,26. Індекс напруження Баєвського однаковою мірою корелює із загальними T_4 і T_3 ($r=0,29$). При цьому симпатичний тонус дещо сильніше пов'язаний з T_4 ($r=0,28$), ніж з T_3 ($r=0,22$), вагальний тонус – лише з T_4 ($r=-0,21$), а гуморальний канал (мода) – лише з T_3 ($r=-0,27$). Заслугує уваги також зв'язок моди з ТТГ ($r=0,16$). Кортизол корелює із T_4 прямо ($r=0,27$), а із T_3 інверсно ($r=-0,18$). Прогестерон і альдостерон значуще корелюють лише з ТТГ ($r=0,23$ і $-0,19$ відповідно). Процедура канонічного кореляційного аналізу засвідчує наявність сильного зв'язку між тироїдним і нейроендокринним статусами: $R=0,79$; $R^2=0,63$; $\chi^2_{(32)}=177$; $p<10^{-6}$.

Знаменно, що в наших експериментах над щурами-самцями теж була виявлена пряма кореляція кортикостерону із загальним тироксином ($r=0,47$) і інверсна – із загальним трийодтироніном ($r=-0,28$), а також останнього з модою ($r=-0,28$). До слова, тироксинемія корелює і з товщиною медулярної зони кори наднирників – джерела циркулюючих катехоламінів($r=0,28$).

Аналіз кореляційних зв'язків між зміними параметрів тироїдного і вегетативного та ендокринного статусів показав, що зміни ТТГ корелюють із змінами тестостерону ($r=0,61$), ЛГ ($r=0,57$), пролактину ($r=0,22$) і вегетативної реактивності ($r=0,17$), динаміка загального тироксину значуще пов'язана з динамікою ЛГ ($r=0,60$), тестостерону ($r=0,57$) і симпатичного тонусу ($r=0,17$), а зміни під впливом Нафтусі загального трийодтироніну – зі змінами кортизолу ($r=-0,49$). Канонічна залежність між ефектами води Нафтуся на тироїдний та нейроендокринний статуси, візуалізована на рис. 13.3, виявляється вельми сильною: $R=0,67$; $R^2=0,45$; $\chi^2_{(16)}=137$; $p<10^{-6}$.

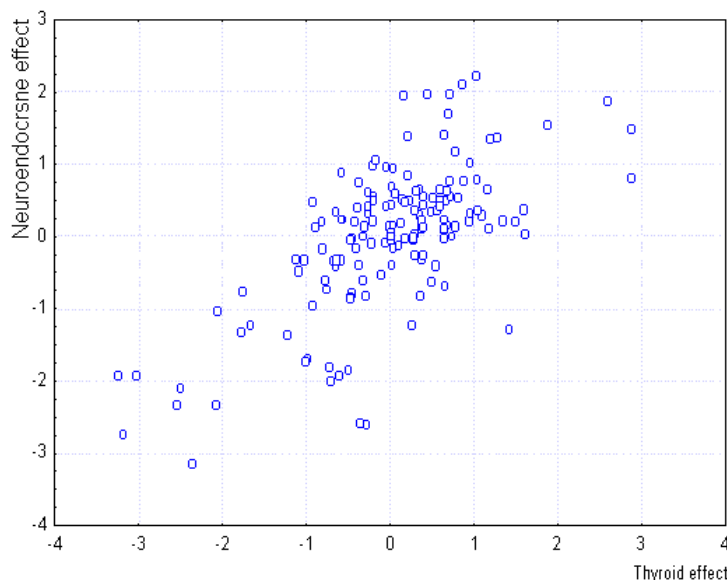


Рис. 13.3. Канонічна залежність між ефектами води Нафтуся на тироїдний (вісь X) та нейроендокринний (вісь Y) статуси

Знаменно, що в уже згаданому нашому експерименті коефіцієнт канонічної кореляції між тироїдним і нейроендокринним та електролітним статусами склав 0,657.

13.3. Супутні зміни параметрів імунного статусу за різних тиротропних ефектів БАВН

Передовсім відзначимо, що абсолютний вміст в крові лімфоцитів в цілому залишається стабільним. Це стосується також відносного вмісту популяції натуральних кілерів (CD16⁺-лімфоцитів) і субпопуляцій Т-кілерів та теофілінчутливих Т-лімфоцитів. Натомість відносний вміст інших субпопуляцій Т-лімфоцитів значуще змінюється (табл. 13.4). Зокрема, вміст „активних” Т-лімфоцитів значуще зростає на 8% (від 93% до 101% СН) за гальмівного ефекту Нафтусі. Початково знижений рівень теофілінрезистентних Т-лімфоцитів ще більше знижується як за гальмівного (на 17%), так і за помірного (на 9%) та значно (на 18%) стимулювальних тиротропних ефектів, тоді як мінімальний рівень у жінок, непілєглих тиротропному ефекту Нафтусі, залишається без змін. Подібний паттерн спостерігається і стосовно субпопуляції Т-гелперів/індукторів, проте зниження менш виражене: 8%, 5% і 10% відповідно.

Стосовно параметрів В-ланки імунного статусу (табл. 13.5) констатовано стабільність початково підвищених на 6÷18% рівнів В-лімфоцитів за всіх варіантів тиротропних ефектів. Не змінювались закономірно і рівні циркулюючих імунних комплексів, теж початково підвищених на 9÷28%.

Таблиця 13.4.

Динаміка параметрів Т- і кілерної ланок імунного статусу за різних тиротропних ефектів води Нафтуса

Тиротропний ефект	n	Параметр	Пан-лімфоцити, Г/л	Е _A -РУЛ, %	Е _{ТФР} -РУЛ, %	Е _{ТФЧ} -РУЛ, %	CD4 ⁺ CD3 ⁺ , %	CD8 ⁺ CD3 ⁺ , %	CD16 ⁺ , %
Гальмівний	30	Xi±m	1,59±0,11*	27,6±1,8	26,5±1,5*	19,4±1,8	26,0±0,9*	23,3±1,3	13,0±0,3*
		Xf±m	1,76±0,09	29,8±1,6	22,2±1,2*	19,5±1,8	24,0±0,6*	22,9±1,2	12,5±0,3*
		ΔX±m	+0,16±0,12	+2,3±1,1 [#]	-4,4±1,5 [#]	+0,2±1,6	-2,1±0,9	-0,3±1,2	-0,4±0,3
Нейтральний	31	Xi±m	1,95±0,10	34,2±2,0*	24,4±1,7*	22,5±2,0	24,4±0,9*	25,6±1,5	11,9±0,3*
		Xf±m	1,85±0,07	33,3±1,8	24,9±1,4*	21,6±1,6	24,8±0,7*	24,8±1,2	11,1±0,3*
		ΔX±m	-0,09±0,12	-0,9±1,7	+0,5±1,1	-0,9±2,0	+0,4±0,7	-0,8±1,5	-0,8±0,3 [#]
Помірно стимулюючий	53	Xi±m	1,88±0,07	27,7±1,4	26,0±1,3*	16,5±0,9*	26,4±0,7*	20,6±0,7*	12,4±0,2*
		Xf±m	1,86±0,08	29,1±1,4	23,7±1,1*	17,8±1,0*	25,0±0,6*	22,1±0,8*	12,4±0,2*
		ΔX±m	-0,03±0,08	+1,5±1,4	-2,3±1,1 [#]	+1,4±1,0	-1,3±0,5 [#]	+1,5±0,8	+0,1±0,2
Значно стимулюючий	31	Xi±m	1,95±0,12	25,5±1,5*	25,3±1,7*	14,7±1,3*	26,2±1,0*	20,1±0,9*	12,5±0,3*
		Xf±m	1,83±0,10	27,2±1,4	20,8±1,4*	16,8±1,4*	23,6±0,8*	21,1±1,1*	12,2±0,3*
		ΔX±m	-0,11±0,10	+1,8±1,3	-4,6±1,2 [#]	+2,0±1,1	-2,6±0,6 [#]	+0,9±0,9	-0,3±0,3
Норма	30	X±m	1,96±0,04	29,6±0,8	33,2±1,2	20,9±0,4	29,1±1,0	24,8±0,5	16,4±0,8

Таблиця 13.5.

Динаміка параметрів В-ланки імунного статусу за різних тиротропних ефектів води Нафтуса

Тиротропний ефект	n	Параметр	CD19 ⁺ , %	IgM, г/л	IgG, г/л	IgA, г/л	ЦІК, од.
Гальмівний	30	Xi±m	25,0±0,6*	1,22±0,08	14,4±0,9*	2,18±0,15	59±6
		Xf±m	24,3±0,7*	1,35±0,09	15,7±0,7*	2,17±0,16	69±7
		ΔX±m	-0,6±0,4	+0,12±0,09	+1,4±0,8	-0,02±0,15	+9±5
Нейтральний	31	Xi±m	25,6±0,7*	1,59±0,09*	16,0±1,3*	2,24±0,12*	67±9
		Xf±m	24,9±0,6*	1,87±0,09*	16,3±1,1*	2,60±0,15*	63±8
		ΔX±m	-0,7±0,6	+0,27±0,10 [#]	+0,4±1,0	+0,35±0,14 [#]	-3±6
Помірно стимулюючий	53	Xi±m	22,9±0,4	1,22±0,06	13,4±0,7*	2,26±0,14*	64±5
		Xf±m	23,2±0,4	1,27±0,06	15,8±0,8*	1,99±0,13	67±5
		ΔX±m	+0,3±0,3	+0,04±0,06	+2,4±0,7 [#]	-0,27±0,14	+3±4
Значно стимулюючий	31	Xi±m	24,4±0,6*	1,28±0,10	17,7±0,8*	2,24±0,17	69±9
		Xf±m	24,2±0,6*	1,46±0,09*	17,2±0,9*	2,14±0,19	67±6
		ΔX±m	-0,3±0,4	+0,18±0,08 [#]	-0,4±0,7	-0,11±0,11	-3±7
Норма	30	X±m	21,7±0,8	1,15±0,05	11,5±0,4	1,90±0,06	54±5

Вміст в сирватці імуноглобулінів М за нейтрального ефекту зростав на 17% (від 138% до 163% СН), а за значно стимулювального – на 14% (від 111% до 127% СН), тобто мало місце посилення гіперімуноглобулінемії, тоді як за інших двох варіантів тиротропних ефектів початково нормальні рівні IgM суттєво не зростали. Верхньопограничні рівні IgA, залишаючись без закономірних змін за гальмівного і значно стимулюючого ефектів Нафтусі, за нейтрального тиротропного ефекту зростають ще на 16% (від 118% до 137% СН), натомість за помірно стимулюючого – нормалізуються, знижуючись від 119% до 105% СН, тобто на 12%. Рівні IgG, початково максимально підвищені за нейтрального і значно стимулюючого ефектів, залишаються без суттєвих змін, натомість будучи підвищені меншою мірою, за помірно стимулюючого ефекту зростають на 18% (від 117% до 137% СН), а за гальмівного – на 10% (від 125% до 136% СН).

Вміст 0-лімфоцитів, розрахований балансным методом (норма: 5÷11%), в усіх групах виявився початково підвищеним до 12,5÷17,7%. Гальмівний тиротропний ефект супроводжувався дальшим підйомом їх рівня на 28%, нейтральний – лише на 15%, за помірно стимулювального ефекту зміни відсутні (-2%), проте значно стимулюючий ефект знову поєднувався з приростом 0-лімфоцитів на 13%.

При аналізі параметрів фагоцитарної функції нейтрофілів виявлено (табл. 13.6), що активність фагоцитозу, оцінена за фагоцитарним індексом, початково помірно знижена, за всіх варіантів тиротропних ефектів

зростає до середньої норми. Зокрема, за гальмівного ефекту – на 7% (від 93% до 100% СН), за нейтрального – на 6% (від 96% до 101% СН), за помірно стимулюючого – на 10% (від 93% до 102% СН), а за значно стимулюючого – на 13% (від 91% до 103% СН). Інтенсивність фагоцитозу, оцінена за кількістю мікробів, поглинутих одним мікрофагом, теж зростає, але різною мірою: що нижчий початковий рівень, то відчутніший приріст. Так, за гальмівного і нейтрального ефектів нормальні рівні зростають відповідно на 8% (від 94% до 101% СН) і 6% (від 99% до 105% СН), тоді знижена інтенсивність фагоцитозу за помірно стимулюючого ефекту зростає на 12% (від 85% до 95% СН), за значно стимулюючого – на 22% (від 80% до 98% СН).

Таблиця 13.6.

Динаміка параметрів фагоцитарної функції нейтрофілів за різних тиротропних ефектів води Нафтуса

Тиротропний ефект	n	Параметр	Лейкоцити загальні, Г/л	Нейтрофіли, %	Фагоцитарний індекс, %	Мікробне число, мікр./фаг.	Індекс кілінгу, %	БЦЗН, 10 ⁹ мікр/л
Гальмівний	30	Xi±m	4,92±0,18*	57,7±1,3	71,1±1,1*	7,5±0,3	60,5±2,4*	9,8±1,0*
		Xf±m	4,95±0,28*	55,2±1,5	76,3±1,0	8,1±0,3	55,9±2,1*	9,9±1,0*
		ΔX±m	+0,03±0,20	-2,5±1,7	+5,2±1,0 [#]	+0,6±0,2	-4,6±1,1 [#]	+0,1±0,8
Нейтральний	31	Xi±m	4,87±0,30*	57,2±1,5	73,6±0,9	7,9±0,3	57,7±1,6*	9,4±0,9*
		Xf±m	4,88±0,17*	56,5±1,6	77,7±0,7	8,4±0,3	61,2±1,6*	11,2±0,8
		ΔX±m	+0,01±0,27	-0,7±1,3	+4,1±0,9 [#]	+0,5±0,1 [#]	+3,5±0,3 [#]	+1,8±0,6 [#]
Помірно стимулюючий	53	Xi±m	4,74±0,15*	58,5±0,8	70,6±0,5*	6,8±0,1*	49,7±0,8*	6,6±0,3*
		Xf±m	5,18±0,16*	57,3±0,6	77,5±0,3	7,6±0,1	57,6±0,7*	9,9±0,3*
		ΔX±m	+0,45±0,15 [#]	-1,2±0,9	+6,9±0,5 [#]	+0,8±0,1 [#]	+7,9±0,2 [#]	+3,3±0,2 [#]
Значно стимулюючий	31	Xi±m	5,11±0,23	58,9±1,1	69,6±1,2*	6,4±0,2*	43,8±1,9*	5,9±0,4*
		Xf±m	5,54±0,27	56,0±1,4	78,6±1,1	7,8±0,3	59,5±2,0*	11,5±1,1
		ΔX±m	+0,43±0,20 [#]	-2,9±1,2 [#]	+9,0±0,8 [#]	+1,4±0,3 [#]	+15,7±1,0 [#]	+5,6±0,9 [#]
Норма	30	X±m	5,78±0,18	57,8±1,5	76,1±1,4	8,0±0,4	69,1±3,2	14,0±1,2

Натомість завершеність фагоцитозу, оцінена індексом кілінгу, тобто відсотком убитих мікробів серед поглинутих, проявляє цілком інший паттерн. Передовсім, її початковий рівень мінімально знижений у осіб, підлеглих гальмівному тиротропному ефекту, і регресує в кожній наступній групі. Далі, якщо гальмування тироїдної активності супроводжується дальшим зниженням індексу кілінгу на 8% (від 88% до 81% СН), то за відсутності змін СТІ спостерігаються мінімальні зміни (+6%) останнього, а стимуляція тироїдної активності асоціюється із суттєвим посиленням бактерицидності нейтрофілів – на 16% (від 72% до 83% СН) за помірного варіанту і на 36% (від 63% до 86% СН) – за значного варіанту стимуляції.

Інтегральний параметр – бактерицидна здатність нейтрофілів (БЦЗН), розрахована за формулою:

$$\text{БЦЗН} = \text{Лейкоцити} \cdot \text{Нейтрофіли} \cdot \text{ФІ} \cdot \text{МЧ} \cdot \text{ІК},$$

яка відображує кількість мікробів, знешкоджених нейтрофілами, що містяться в 1 л крові, будучи мінімально зниженою у осіб, підлеглих гальмівному тиротропному ефекту, залишається без змін. Аналогічний початковий рівень БЦЗН за нейтрального ефекту зростає на 19%. Натомість за обидвох варіантів стимулюючого ефекту при мінімальних стартових позиціях має місце суттєвий приріст БЦЗН – на 50% і 94% відповідно. Видно, що суттєвий внесок у приріст БЦЗН вносить як посилення фагоцитарної функції окремих нейтрофілів, так і збільшення їх абсолютної кількості. Це підтверджується коефіцієнтами кореляції БЦЗН як із ФІ ($r=0,35$), МЧ ($r=0,66$) і ІК ($r=0,50$), так і з лейкоцитозом ($r=0,53$).

Кореляційні зв'язки між параметрами тироїдного і імунного статусів виявились малочисельними і вельми слабкими. Зокрема, рівень загального Т₄ корелює з мікробним числом ($r=0,20$), індексом кілінгу ($r=0,18$), ІgА ($r=0,17$) та певною мірою з Е_А-РУЛ ($r=-0,13$), а вільного Т₄ – з ІgG ($r=0,19$). Загальний Т₃ дуже слабо пов'язаний лише з ІgG ($r=0,15$) і ІgА ($r=0,13$), а вільний Т₃ – з ІgМ ($r=0,14$) і Е_{ТФР}-РУЛ ($r=-0,14$). Рівень ТТГ корелює слабо лише з ІgG ($r=-0,18$) і Е_{ТФч}-РУЛ ($r=0,15$). Проте канонічний кореляційний зв'язок між тироїдним і імунним статусами виявляється помірної сили (рис. 13.4): $R=0,44$; $R^2=0,19$; $\chi^2_{(50)}=65$; $p=0,07$.

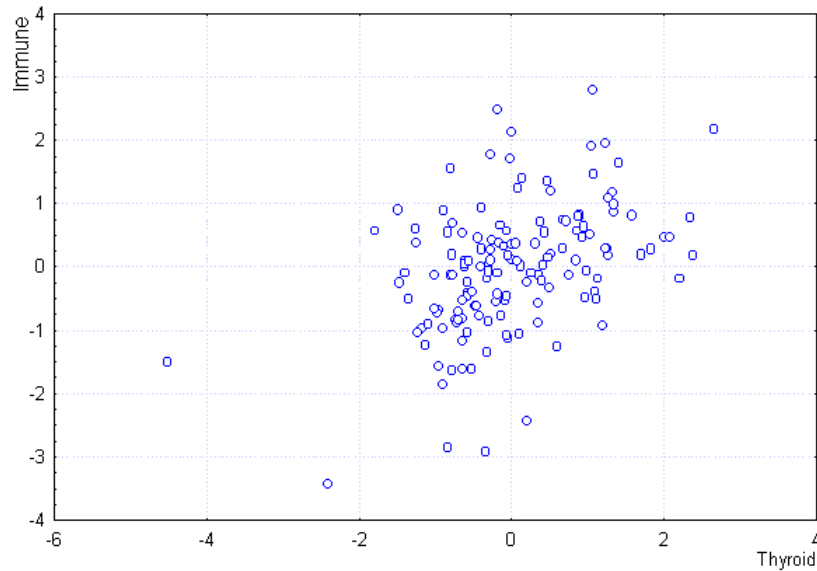


Рис. 13.4. Канонічна залежність між тироїдним (вісь X) та імунним (вісь Y) статусами

Тіснішими виявились зв'язки між змінами тироїдних і імунних параметрів (рис. 13.5).

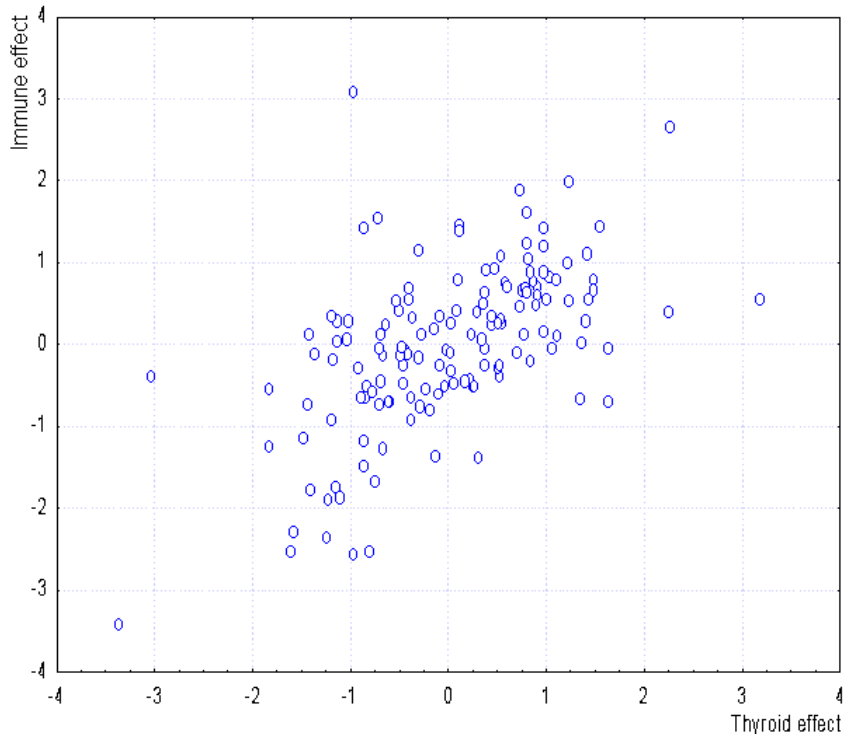


Рис. 13.5. Канонічна залежність між ефектами води Нафтуса на тироїдний (вісь X) та імунний (вісь Y) статуси

Зокрема, динаміка загального T_3 корелює з динамікою завершеності ($r=0,50$), активності ($r=0,27$) і інтенсивності ($r=0,24$) фагоцитозу. Для загального тироксину відповідні коефіцієнти складають 0,45; 0,26 і 0,19.

Зміни вільного тироксину пов'язані зі змінами Т-кілерів ($r=0,22$) і теофілінчутливих Т-лімфоцитів ($r=0,21$), а ТТГ – з динамікою активних Т-лімфоцитів ($r=-0,23$). У підсумку канонічна кореляція між динамікою тироїдного і імунного статусів сягає значної сили: $R=0,57$; $R^2=0,32$; $\chi^2_{(32)}=80$; $p<10^{-5}$.

Нагадаємо, що у щурів нами були виявлені значущі прямі зв'язки T_3 з лейкоцитозом ($r=0,37$), БЦЗН ($r=0,30$) і IgM ($r=0,23$) та інверсні – з рівнем натуральних кілерів ($r=-0,31$) і моноцитів ($r=-0,29$) та їх мікробним числом ($r=-0,29$). Міра тироїдно-імунної детермінації виявилась суттєво більшою ($R=0,759$).

Проте в експерименті рееструвались імунні параметри не лише крові, а й тимуса і селезінки, що, мабуть, й зумовило тісніші зв'язки.

Вважається, що параметри ацидогенезу шкіри характеризують загальну резистентність організму [Скорород Н.І., 1997; Струк З.Д. та ін., 2009], що і стало підставою для включення їх в батарею застосованих нами тестів. Виявлено (табл. 13.7), що резистентність шкіри до ерозування під впливом аплікації розчину луку у жінок трьох груп знаходиться в межах норми і суттєво не змінюється під впливом бальнеотерапії. Водночас у жінок другої групи початково знижена алкалорезистентність шкіри значуще підвищується до нижньої зони норми. Час нейтралізації шкірою нанесеного на неї лужного розчину у жінок цієї ж групи, будучи початково суттєво вкороченим, наприкінці бальнеотерапії значно подовжується понад норму. Натомість початково нормальна алкалонейтралізація прискорюється приблизно однаковою мірою як за гальмівного, так і за значно стимулюючого тиротропних ефектів Нафтусі, залишаючись стабільною за помірно стимулюючого ефекту.

Активна реакція шкіри при поступленні була дещо зміщена в бік алкалозу і суттєво не змінювалась після бальнеотерапії, за винятком її значно стимулюючого тиротропного ефекту, який супроводжувався нормалізацією рН шкіри.

Таблиця 13.7.

Динаміка параметрів ацидогенезу шкіри за різних тиротропних ефектів води Нафтуса

Тиротропний ефект	n	Параметр	Алкалорезистентність, ерозій/15 хв	Алкалонейтралізація, с	рН шкіри
Гальмівний	30	Xi±m	3,2±0,6	76±3	5,78±0,06*
		Xf±m	3,6±0,5	59±3*	5,79±0,07*
		ΔX±m	+0,4±0,8	-17±4 [#]	+0,02±0,07
Нейтральний	31	Xi±m	4,9±0,6*	62±2*	5,82±0,08*
		Xf±m	3,8±0,4	83±3*	5,71±0,05*
		ΔX±m	-1,1±0,4 [#]	+21±2 [#]	-0,12±0,09
Помірно стимулюючий	53	Xi±m	3,9±0,6	68±3	5,60±0,05*
		Xf±m	3,4±0,4	68±3	5,63±0,04*
		ΔX±m	-0,5±0,4	0±3	+0,03±0,05
Значно стимулюючий	31	Xi±m	2,9±0,2	79±4	5,68±0,08*
		Xf±m	3,4±0,4	64±4	5,50±0,07
		ΔX±m	+0,5±0,4	-15±6 [#]	-0,17±0,08 [#]
Норма	30	X±m	3,0±0,2	74±3	5,43±0,05

5.4. Супутні зміни клінічних симптомів за різних тиротропних ефектів БАВН

З-поміж клінічних симптомів для напівкількісного аналізу нами вибрані характерні для гіпотиреозу. Виявлено (табл. 13.8), що при поступленні загальна слабкість виражена мінімальною мірою у жінок, підлеглих гальмівному тиротропному ефекту, а максимально – у підлеглих значно стимулюючому ефекту бальнеотерапії, тоді як жінки двох інших груп посідають однакові проміжні позиції. Під впливом вживання Нафтусі вираженість слабості зменшувалась в усіх групах, то більшою мірою, що вираженішою була слабкість при поступленні. Майже аналогічний паттерн як початкового стану, так і його динаміки виявлено стосовно виразності головних болей.

Метеоризм і закрепи в цілому виражені дуже незначною мірою, як і їх динаміка. Натомість початково мінімальна виразність одутлості вірогідно наростає як за гальмівного, так і за значно стимулюючого тиротропних ефектів, тоді як у жінок двох інших груп із вищою стартовою одутлістю її дальший приріст статистично незначущий.

Таблиця 13.8.

Динаміка параметрів клінічного статусу за різних тиротропних ефектів води Нафтуса

Тиротропний ефект	n	Параметр	Слабкість, б	Головні болі, б	Метеоризм, б	Закрепи, б	Одутлість, б	Настрій, б
Гальмівний	30	Xi±m	0,13±0,04*	0,05±0,02	0,09±0,03*	0,11±0,03*	0,06±0,03	-0,10±0,28
		Xf±m	0,05±0,02*	0,04±0,02	0,07±0,03	0,10±0,03*	0,17±0,04*	+0,20±0,16
		ΔX±m	-0,09±0,03 [#]	-0,01±0,02	-0,02±0,02	-0,01±0,02	+0,11±0,03 [#]	+0,30±0,17

Нейтральний	31	Xi±m Xf±m ΔX±m	0,26±0,04 0,11±0,03 -0,15±0,03 [#]	0,28±0,04* 0,12±0,03* -0,16±0,03 [#]	0,20±0,04* 0,11±0,03* -0,09±0,02 [#]	0,15±0,04* 0,14±0,03* -0,02±0,02	0,26±0,04* 0,33±0,04* +0,07±0,04	-0,42±0,25 0,00±0,15 +0,42±0,15 [#]
Помірно стимулюючий	53	Xi±m Xf±m ΔX±m	0,24±0,03 0,12±0,03 -0,13±0,03 [#]	0,28±0,03* 0,13±0,03* -0,15±0,03 [#]	0,21±0,04* 0,13±0,03* -0,08±0,02 [#]	0,19±0,04* 0,15±0,04* -0,05±0,02 [#]	0,19±0,04* 0,24±0,04* +0,05±0,03	-0,23±0,21 -0,06±0,10 +0,17±0,15
Значно стимулюючий	31	Xi±m Xf±m ΔX±m	0,42±0,10 0,20±0,03 -0,22±0,09 [#]	0,46±0,10* 0,18±0,03* -0,28±0,09 [#]	0,19±0,05* 0,11±0,04* -0,08±0,02 [#]	0,24±0,05* 0,14±0,04* -0,10±0,03 [#]	0,10±0,04* 0,17±0,04* +0,07±0,02 [#]	-0,68±0,27* -0,13±0,17 +0,55±0,15

Стосовно настрою та його змін під впливом бальнеотерапії виявлена значна строкатість. Зокрема, жінки, підлеглі гальмівному чи помірно стимулюючому тиротропним ефектам, в цілому не схильні ні до депресії, ні до дратівливості, а після бальнеотерапії настрої їх суттєво не змінюється. Натомість як нейтральному, так і значно стимулюючому ефектам передують виражено пригнічений настрої, який під впливом Нафтусі практично цілком нормалізується.

13.5. Особливості гінекологічного статусу жінок, підлеглих різним тиротропним ефектам БАВН

Остання констеляція показників реєструвалась лише при поступленні, без оцінки їх динаміки. Виявлено (табл. 13.9), що жінки, підлеглі гальмівному тиротропному ефекту, характеризуються в цілому верхньопограничним розміром матки, відсутністю міоми, дещо збільшеним правим і нормального об'єму лівим яйником, враженими відчутним ехонегативним кистозом, значно вираженішим справа, двосторонньою слабовираженою мастопатією та помірною гіперплазією щитовидної залози квазінульової ехогенності.

Таблиця 13.9.

Початкові показники гінекологічного статусу за різних тиротропних ефектів води Нафтуся

Тиротроп. ефект	Об'єм матки, см ³	Міома, балів	Об'єм яйника, см ³		Кистоз яйника, балів		Мастопатія, балів		Щитовидна залоза	
			Справа	Зліва	Справа	Зліва	Справа	Зліва	Об'єм, см ³	Ехоген.
T- n=30	70 ±10*	0,10 ±0,07*	12,2 ±2,1	7,2 ±0,7	-1,37 ±0,38*	-0,64 ±0,34	-0,40 ±0,17*	-0,47 ±0,18*	23,7 ±1,1*	+0,07 ±0,28
T+ n=31	81 ±7*	0,53 ±0,19*	11,4 ±2,1	9,2 ±2,2	-0,77 ±0,38*	-0,45 ±0,32	-0,50 ±0,19*	-0,48 ±0,21*	25,5 ±1,2*	-0,30 ±0,28
T+ n=53	82 ±5*	0,51 ±0,14*	8,9 ±1,6	7,1 ±0,9	-0,25 ±0,18*	-0,15 ±0,16	-0,28 ±0,13*	-0,49 ±0,15*	23,1 ±0,9*	-0,19 ±0,20
T++ n=31	81 ±6*	0,35 ±0,17	8,1 ±1,1	7,1 ±1,1	-0,48 ±0,27	-0,19 ±0,21	-0,55 ±0,24*	-0,65 ±0,27*	26,0 ±1,1	-0,35 ±0,28
X±m Mn÷Mx	53±4 32÷74	0	9,1±0,8 3,7÷14,4	6,5±0,8 2,7÷10,3	0	0	0	0	13,5±0,4 9÷18	0

Жінки, непідлеглі змінам тироїдного статусу під впливом Нафтусі, характеризуються збільшеною в 1,5 р маткою, помірною міомою, верхньопограничними розмірами обох яйників, приблизно однаковою мірою вражених помірним кистозом, і знову ж двосторонньою слабовираженою мастопатією та помірною гіперплазією щитовидної залози зі схильністю до ехонегативності. Жінки, підлеглі помірно стимулюючому тиротропному ефекту, мають аналогічні з попередніми характеристики матки, лівосторонньої мастопатії і щитовидної залози, разом з тим виділяються цілком нормальними розмірами обидвох яйників, рідко вражених кистозом. Жінки, підлеглі значно стимулюючому тиротропному ефекту, відрізняються від попередніх більшою вираженістю мастопатії і меншою – міоми.

Скринінг кореляційних зв'язків між початковими параметрами тироїдного статусу – з одного боку, та параметрами, відображеними в табл. 13.7 - 13.9, з іншого боку, дав наступні знахідки. Рівень загального тироксину значуще корелює з вираженістю закрєпів ($r=-0,20$) і одутлості ($r=-0,19$), а трийодтироніну – з вираженістю мастопатії справа ($r=0,24$) і зліва ($r=0,18$) та міоми ($r=-0,16$), кількістю ерозій в тесті на алкалорезистентність ($r=-0,18$), часом алкалонейтралізації ($r=0,16$) та рН шкіри ($r=0,16$). Рівень вільного тироксину корелює з вираженістю міоми ($r=-0,17$), вільного трийодтироніну – з вираженістю метеоризму

($r=-0,16$), а ТТГ – з одутлістю ($r=0,20$). Канонічний кореляційний зв'язок між тироїдним і клінічним статусами виявляється помірної сили: $R=0,46$; $R^2=0,22$; $\chi^2_{(50)}=69$; $p=0,04$ (рис. 13.6).

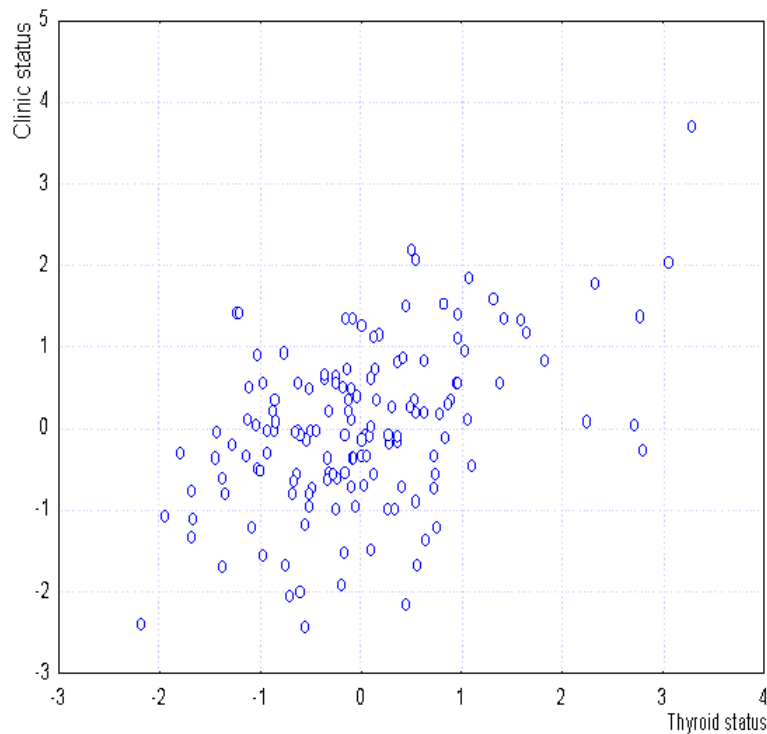


Рис. 13.6. Канонічна залежність між тироїдним (вісь X) та клінічним (вісь Y) статусами

Зі змінами під впливом бальнеотерапії рівня загального трийодтироніну значуще пов'язана динаміка головних болей ($r=-0,26$) і закрепів ($r=-0,23$), з останніми корелює також динаміка загального тироксину ($r=-0,18$). Динаміка вільного трийодтироніну на межі значущості пов'язана з динамікою настрою прямо ($r=0,15$), а з динамікою вираженості одутлості – інверсно ($r=-0,15$). До слова, остання значно корелює з динамікою прогестерону ($r=0,47$), що узгоджується з даними Фучко О.Л. та ін. [2009]. Канонічна кореляційна залежність між тиротропними і клінічними ефектами води Нафтуса оцінена як помірна: $R=0,37$; $R^2=0,14$; $\chi^2_{(25)}=38$; $p=0,04$ (рис. 13.7).

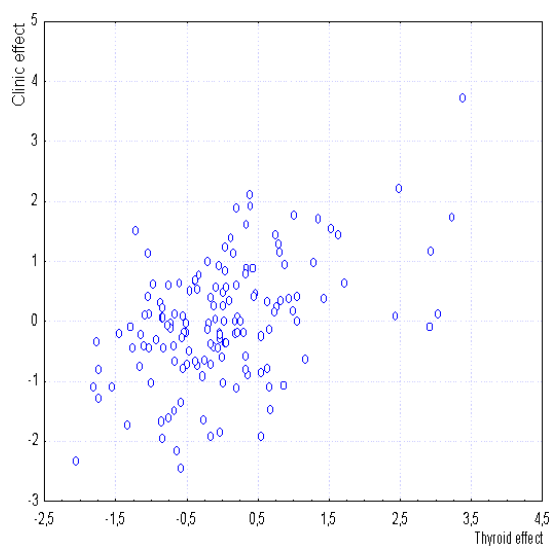


Рис. 13.7. Канонічна залежність між ефектами води Нафтуса на тироїдний (вісь X) та клінічний (вісь Y) статуси

13.6. Можливості прогнозування різних тиротропних ефектів БАВН

Одним із критеріїв закономірності (невипадковості) того чи іншого ефекту є його передбачуваність. Тому для з'ясування можливості передбачення виявлених тиротропних ефектів, спричинених біоактивною водою Нафтуса, констеляцію зареєстрованих при поступленні нейро-ендокринних, імунних та клінічних параметрів жінок, а також їх вік було піддано дискримінантному аналізу (метод forward stepwise). Програмою відібрано 24 (із 70 зареєстрованих) початкових параметри (6 нейро-ендокринних, 9 імунних і 9 клінічних), за сукупністю яких всі чотири групи жінок, підлеглі різним тиротропним ефектам, суттєво відрізняються одна від одної. Квадрат віддалі Mahalanobis як міра відмінності складає між групами гальмівного (Т-) і нейтрального (Т+-) ефектів 13,7 ($F=6,9$; $p<10^{-6}$), Т- і помірно стимулюючого (Т+) – 9,6 ($F=6,2$; $p<10^{-6}$), Т- і значно стимулюючого (Т++) – 10,8 ($F=5,5$; $p<10^{-6}$), Т+- і Т+ – 7,7 ($F=5,0$; $p<10^{-6}$), Т+- і Т++ – 14,8 ($F=7,6$; $p<10^{-6}$), Т+ і Т++ – 7,0 ($F=4,7$; $p<10^{-6}$). Потужність дискримінації за критерієм Wilks' Lambda: 0,097 (approx. $F_{(72)}=5,7$; $p<10^{-6}$).

Розпізнавальна (прогностична) інформація, що міститься у відібраних 24 провісниках (предикторах), конденсується у трьох канонічних дискримінантних радикалах. При цьому перший радикал містить 45,5% прогностичних можливостей, другий – 34,9%, а третій – решту 19,6%. Коефіцієнт канонічної кореляції (r^*) між групами і першим радикалом складає 0,79 (Wilks' Lambda=0,10; $\chi^2=301$; $p<10^{-6}$), другим радикалом – 0,75 (Wilks' Lambda=0,26; $\chi^2=175$; $p<10^{-6}$), третім радикалом – 0,65 (Wilks' Lambda=0,59; $\chi^2=69$; $p=10^{-6}$). Доли дисперсії, що пояснюються розподілом на групи, складають 0,62; 0,56 і 0,42 відповідно.

Факторна структура першого радикалу (табл. 13.10) формується позитивними навантаженнями від загального трийодтироніну ($r=0,43$) і натуральних кілерів ($r=0,15$) та негативними навантаженнями від одутлості ($r=-0,26$), ТТГ ($r=-0,25$), активної субпопуляції Т-лімфоцитів ($r=-0,21$), інтенсивності фагоцитозу ($r=-0,19$), Т-кілерів ($r=-0,16$) і моди ($r=-0,13$).

Таблиця 13.10.

Підсумки дискримінантного аналізу предикторів тиротропних ефектів води Нафтуса, пов'язаних з першим радикалом

N _Λ	Дискримінантна змінна та її норма	Ефект Параметр	Гальмівний	Нейтральний	Помірно стимулюючий	Значно стимулюючий	Критерії Wilks'
			n=30	n=31	n=53	n=31	
2.	Т ₃ загальний, нМ/л 2,10±0,09	X±m	1,57±0,08	1,02±0,08	1,00±0,03	1,49±0,09	Λ 0,479 F 20,6 p <10 ⁻⁶
		RCCDF1	2,10	2,10	2,10	2,10	
		RCCDF2	1,30	1,30	1,30	1,30	
		RCCDF3	0,87	0,87	0,87	0,87	
		CoeCF	33,3	25,7	26,3	31,1	
7.	CD16 ⁺ -Л, % 16,4±0,8	X±m	13,0±0,3	11,9±0,3	12,4±0,2	12,5±0,3	Λ 0,243 F 11,7 p <10 ⁻⁶
		RCCDF1	0,244	0,244	0,244	0,244	
		RCCDF2	-0,022	-0,022	-0,022	-0,022	
		RCCDF3	-0,371	-0,371	-0,371	-0,371	
		CoeCF	8,608	7,468	8,572	8,282	
4.	Одутлість, балів 0	X±m	0,06±0,03	0,26±0,04	0,19±0,04	0,10±0,04	Λ 0,336 F 15,4 p <10 ⁻⁶
		RCCDF1	-3,088	-3,088	-3,088	-3,088	
		RCCDF2	-0,184	-0,184	-0,184	-0,184	
		RCCDF3	-0,770	-0,770	-0,770	-0,770	
		CoeCF	-16,95	-7,66	-11,42	-18,15	
13.	ТТГ, мМО/л 1,90±0,15	X±m	3,05±0,35	4,15±0,56	4,06±0,36	1,91±0,21	Λ 0,156 F 8,49 p <10 ⁻⁶
		RCCDF1	-0,075	-0,075	-0,075	-0,075	
		RCCDF2	0,102	0,102	0,102	0,102	
		RCCDF3	-0,156	-0,156	-0,156	-0,156	
		CoeCF	2,280	2,209	2,235	1,765	
15.	E _Λ -РУЛ, % 29,6±0,8	X±m	27,6±1,8	34,2±2,0	27,7±1,4	25,5±1,5	Λ 0,140 F 7,84 p <10 ⁻⁶
		RCCDF1	-0,029	-0,029	-0,029	-0,029	
		RCCDF2	0,016	0,016	0,016	0,016	
		RCCDF3	0,002	0,002	0,002	0,002	
		CoeCF	0,709	0,781	0,708	0,655	

14.	Мікробне число нейтрофілів 8,0±0,4	X±m	7,5±0,3	7,9±0,3	6,8±0,1	6,4±0,2	Λ	0,148
		RCCDF1	-0,301	-0,301	-0,301	-0,301	F	8,13
		RCCDF2	0,057	0,057	0,057	0,057		
		RCCDF3	0,104	0,104	0,104	0,104		
		CoeCF	1,490	2,481	1,709	1,371	p	<10 ⁻⁶
8.	CD3 ⁺ CD8 ⁺ -Л, % 24,8±0,5	X±m	23,3±1,3	25,6±1,5	20,6±0,7	20,1±0,9	Λ	0,221
		RCCDF1	-0,055	0,244	0,244	0,244	F	11,0
		RCCDF2	0,023	-0,022	-0,022	-0,022		
		RCCDF3	0,033	-0,371	-0,371	-0,371		
		CoeCF	0,381	0,558	0,377	0,339	p	<10 ⁻⁶
23.	Мода ВКІМ, мс 900±10	X±m	892±22	920±18	902±12	866±16	Λ	0,101
		RCCDF1	-0,00066	-0,00066	-0,00066	-0,00066	F	5,92
		RCCDF2	0,0027	0,0027	0,0027	0,0027		
		RCCDF3	0,00074	0,00074	0,00074	0,00074		
		CoeCF	0,140	0,139	0,134	0,133	p	<10 ⁻⁶

Примітки:

9. N_Λ - порядковий номер дискримінантної змінної в загальній ієрархії.

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

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

12. CoeCF - коефіцієнти класифікуючих функцій.

З другим радикалом (табл. 13.11) пов'язані прямо індекс кілінгу (r=0,56), об'єм правого яйника (r=0,14) і рівень вільного трийодтироніну (r=0,10) та інверсно – головні болі (r=-0,42), вагальний тонус (r=-0,21), кистоз правого (r=-0,19) і лівого (r=-0,11) яйників і закрепи (r=-0,15).

Таблиця 13.11.

Підсумки дискримінантного аналізу предикторів тиротропних ефектів води Нафтуся, пов'язаних з другим радикалом

N _Λ	Дискримінантна змінна та її норма	Ефект	Гальмівний	Нейтральний	Помірно стимулюючий	Значно стимулюючий	Критерії Wilks'	
			Параметр	n=30	n=31	n=53		
1.	Індекс кілінгу нейтрофілів, % 69,7±3,2	X±m	60,5±2,4	57,7±1,6	49,7±0,8	43,8±1,9	Λ	0,688
		RCCDF1	-0,006	-0,006	-0,006	-0,006	F	21,1
		RCCDF2	0,072	0,072	0,072	0,072		
		RCCDF3	-0,013	-0,013	-0,013	-0,013		
		CoeCF	0,777	0,682	0,609	0,547	p	<10 ⁻⁶
17.	Об'єм правого яйника, см ³ 9,1±0,8	X±m	12,2±2,1	11,4±2,1	8,9±1,6	8,1±1,1	Λ	0,128
		RCCDF1	-0,0503	-0,0503	-0,0503	-0,0503	F	7,22
		RCCDF2	-0,0049	-0,0049	-0,0049	-0,0049		
		RCCDF3	0,0248	0,0248	0,0248	0,0248		
		CoeCF	0,508	0,701	0,576	0,539	p	<10 ⁻⁶
16.	T ₃ вільний, пМ/л 6,5±0,2	X±m	6,46±0,23	6,15±0,26	6,17±0,15	5,96±0,27	Λ	0,133
		RCCDF1	0,174	0,174	0,174	0,174	F	7,54
		RCCDF2	0,134	0,134	0,134	0,134		
		RCCDF3	-0,170	-0,170	-0,170	-0,170		
		CoeCF	7,873	6,947	7,392	7,310	p	<10 ⁻⁶
3.	Головні болі, балів 0	X±m	0,05±0,02	0,28±0,04	0,28±0,03	0,46±0,10	Λ	0,383
		RCCDF1	-0,566	-0,566	-0,566	-0,566	F	18,0
		RCCDF2	-2,553	-2,553	-2,553	-2,553		
		RCCDF3	2,675	2,675	2,675	2,675		
		CoeCF	6,115	14,38	11,68	16,87	p	<10 ⁻⁶
11.	Вагусний тонус, мс 113±3	X±m	104±6	108±4	127±6	129±10	Λ	0,174
		RCCDF1	0,007	0,007	0,007	0,007	F	9,41
		RCCDF2	-0,003	-0,003	-0,003	-0,003		
		RCCDF3	-0,002	-0,002	-0,002	-0,002		
		CoeCF	0,112	0,091	0,111	0,121	p	<10 ⁻⁶

18.	Кистоз правого яйника, балів 0	X±m	-1,37±0,38	-0,77±0,38	-0,25±0,18	-0,48±0,27	Λ	0,123		
		RCCDF1	-0,377	-0,377	-0,377	-0,377			F	6,95
		RCCDF2	-0,056	-0,056	-0,056	-0,056				
		RCCDF3	-0,027	-0,027	-0,027	-0,027				
		CoeCF	2,768	4,022	3,483	2,803				
9.	Закрепи, балів 0	X±m	0,11±0,03	0,15±0,04	0,19±0,04	0,24±0,05	Λ	0,201		
		RCCDF1	2,400	2,400	2,400	2,400			F	10,5
		RCCDF2	-0,186	-0,186	-0,186	-0,186				
		RCCDF3	-0,890	-0,890	-0,890	-0,890				
		CoeCF	-7,01	-15,34	-9,39	-6,92				
21.	Кистоз лівого яйника, балів 0	X±m	-0,64±0,34	-0,45±0,32	-0,15±0,16	-0,19±0,21	Λ	0,109		
		RCCDF1	0,216	0,216	0,216	0,216			F	6,28
		RCCDF2	0,049	0,049	0,049	0,049				
		RCCDF3	-0,180	-0,180	-0,180	-0,180				
		CoeCF	-1,922	-2,872	-2,237	-2,232				

Третій дискримінантний радикал (табл. 12.12) отримує факторні навантаження від рівнів В-лімфоцитів ($r=0,33$) і альдостерону ($r=0,28$) та об'єму щитовидної залози ($r=0,23$). Паттерн предикторів має непевний зигзагоподібний вигляд.

Таблиця 12.12.

Підсумки дискримінантного аналізу клінічних предикторів тиротропних ефектів БАВН, пов'язаних з третім радикалом чи не пов'язаних з жодним з них

N _Λ	Дискримінантна змінна та її норма	Ефект Параметр	Гальмівний	Нейтральний	Помірно стимулюючий	Значно стимулюючий	Критерії Wilks'			
			n=30	n=31	n=53	n=31				
5.	CD19 ⁺ -Л, % 21,7±0,8	X±m	25,0±0,6	25,6±0,7	22,9±0,4	24,4±0,6	Λ	0,295		
		RCCDF1	0,002	0,002	0,002	0,002			F	13,9
		RCCDF2	0,102	0,102	0,102	0,102				
		RCCDF3	0,218	0,218	0,218	0,218				
		CoeCF	2,512	2,592	2,090	2,476				
6.	Альдостерон, нг/л 85±7	X±m	95±4	110±4	98±3	108±4	Λ	0,268		
		RCCDF1	-0,013	-0,013	-0,013	-0,013			F	12,6
		RCCDF2	0,003	0,003	0,003	0,003				
		RCCDF3	0,019	0,019	0,019	0,019				
		CoeCF	0,241	0,301	0,241	0,254				
12.	Об'єм щитовидної залози, см ³ 13,5±0,4	X±m	23,7±1,1	25,5±1,2	23,1±0,9	26,0±1,1	Λ	0,165		
		RCCDF1	-0,023	-0,023	-0,023	-0,023			F	8,93
		RCCDF2	-0,039	-0,039	-0,039	-0,039				
		RCCDF3	0,078	0,078	0,078	0,078				
		CoeCF	-0,133	0,080	-0,051	0,074				
22.	Пан-лімфоцити, Г/л 1,96±0,04	X±m	1,59±0,11	1,95±0,10	1,88±0,07	1,95±0,12	Λ	0,104		
		RCCDF1	-0,351	-0,351	-0,351	-0,351			F	6,12
		RCCDF2	-0,458	-0,458	-0,458	-0,458				
		RCCDF3	-0,019	-0,019	-0,019	-0,019				
		CoeCF	9,83	11,58	11,54	11,08				
10.	Мастопатія справа, балів 0	X±m	-0,40±0,17	-0,50±0,19	-0,28±0,13	-0,55±0,24	Λ	0,185		
		RCCDF1	0,103	0,103	0,103	0,103			F	9,98
		RCCDF2	-0,056	-0,056	-0,056	-0,056				
		RCCDF3	-0,650	-0,650	-0,650	-0,650				
		CoeCF	-0,726	-1,666	-0,272	-1,331				
20.	Мастопатія зліва, балів 0	X±m	-0,47±0,18	-0,48±0,21	-0,49±0,15	-0,65±0,27	Λ	0,133		
		RCCDF1	-0,275	-0,275	-0,275	-0,275			F	6,48
		RCCDF2	-0,103	-0,103	-0,103	-0,103				
		RCCDF3	0,417	0,417	0,417	0,417				
		CoeCF	-1,166	0,301	-0,791	-0,419				
19.	ЦК, од. 54±5	X±m	59±6	67±9	64±5	69±9	Λ	0,118		
		RCCDF1	0,0028	0,0028	0,0028	0,0028			F	6,71
		RCCDF2	-0,0032	-0,0032	-0,0032	-0,0032				
		RCCDF3	0,0062	0,0062	0,0062	0,0062				
		CoeCF	0,087	0,089	0,087	0,105				

24.	IgA, г/л 1,90±0,06	X±m RCCDF1 RCCDF2 RCCDF3 CoeCF	2,18±0,15 -0,118 -0,263 -0,134 -0,462	2,24±0,12 -0,118 -0,263 -0,134 0,146	2,26±0,14 -0,118 -0,263 -0,134 0,489	2,24±0,17 -0,118 -0,263 -0,134 0,128	Λ	0,097
		ConDF1	0,858	0,858	0,858	0,858	F	5,75
		ConDF2	-9,12	-9,12	-9,12	-9,12	p	<10 ⁻⁶
		ConDF3	-6,13	-6,13	-6,13	-6,13		
		ConCF	-276,9	-273,3	-247,9	-256,6		
		Root 1	+1,15	-2,04	-0,31	+1,41		
		Root 2	+1,89	+0,48	-0,70	-1,09		
		Root 3	-0,23	+0,84	-0,93	+1,00		

Примітки:

1. ConDF - константи дискримінантних функцій.
2. ConCF - константи класифікуючих функцій.
3. Root - середні величини канонічних змінних.

Шляхом сумування добутків індивідуальних величин предикторів на нестандартизовані коефіцієнти для канонічних дискримінантних функцій (RCCDF) та їх констант (ConCF) були обчислені індивідуальні нестандартизовані величини канонічних радикалів цих предикторів, що уможливило їх візуалізацію у 2D-просторі. Добре видно (рис. 13.8), що вздовж осі першого радикалу крайню ліву позицію займає кластер жінок, у яких Нафтуся спричиняє нейтральний тиротропний ефект (величина центроїду: -2,0). Проміжну позицію (центроїд: -0,3) посідають жінки, підлеглі помірно стимулюючому тиротропному ефекту, натомість в крайній правій зоні осі локалізовані кластери жінок, підлеглих екстремальним ефектам – гальмівному і значно стимулюючому, проте з практично однаковими центроїдами (+1,1 і +1,4).

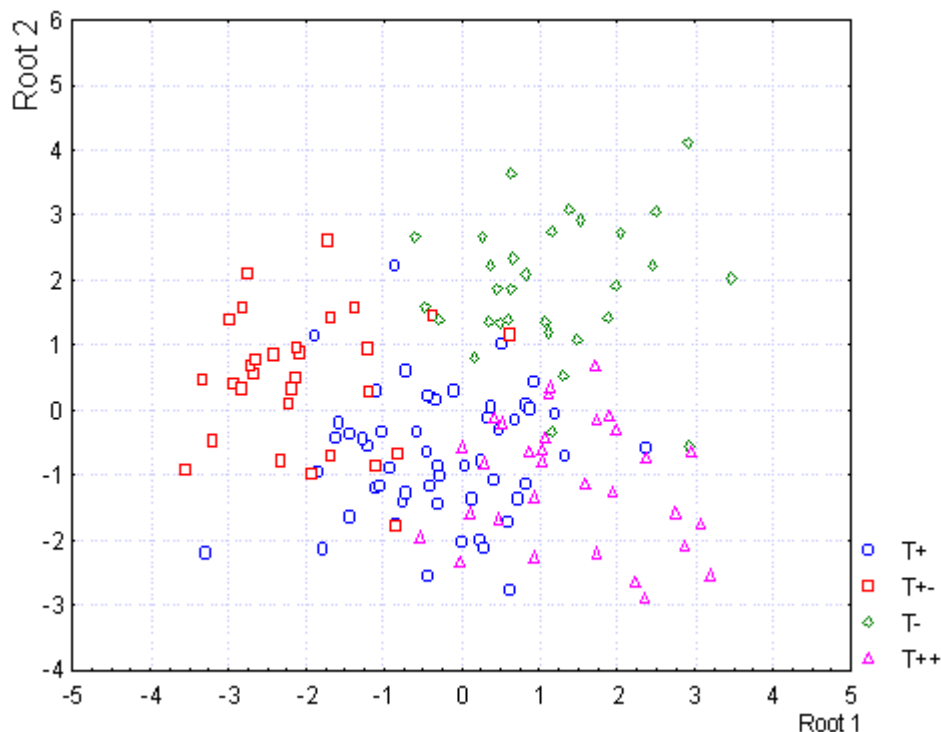


Рис. 13.8. Індивідуальні нестандартизовані величини першого і другого радикалів початкових показників жінок з різними тиротропними ефектами води Нафтуся

Такий патерн початкового стану відображує ситуацію, що нейтральному тиротропному ефекту передують мінімальні величини позитивних провісників і максимальні - негативних, а як гальмівний, так і значно стимулюючий ефекти провіщають приблизно однакові максимальні позитивні і мінімальні негативні

предиктори, за проміжного становища провісників помірно стимулюючого ефекту (табл. 5.10). Проте кластери гальмівного і значно стимулюючого ефектів чітко розмежуються вздовж осі другого радикалу (центроїди: +1,9 і -1,1 відповідно), а між ними розташовані кластери нейтрального і помірно стимулюючого ефектів (центроїди: +0,5 і -0,7 відповідно). Такий патерн відображує ранжування предикторів, пов'язаних з цим радикалом (табл. 5.11): для гальмівного тиротропного ефекту позитивні провісники максимальні, а для значно стимулюючого – мінімальні, відповідно негативні провісники змінюються протилежним чином.

Вздовж осі третього радикалу (рис. 13.9) розмежування кластерів нечітке, що зумовлено його слабкою прогностичною здатністю.

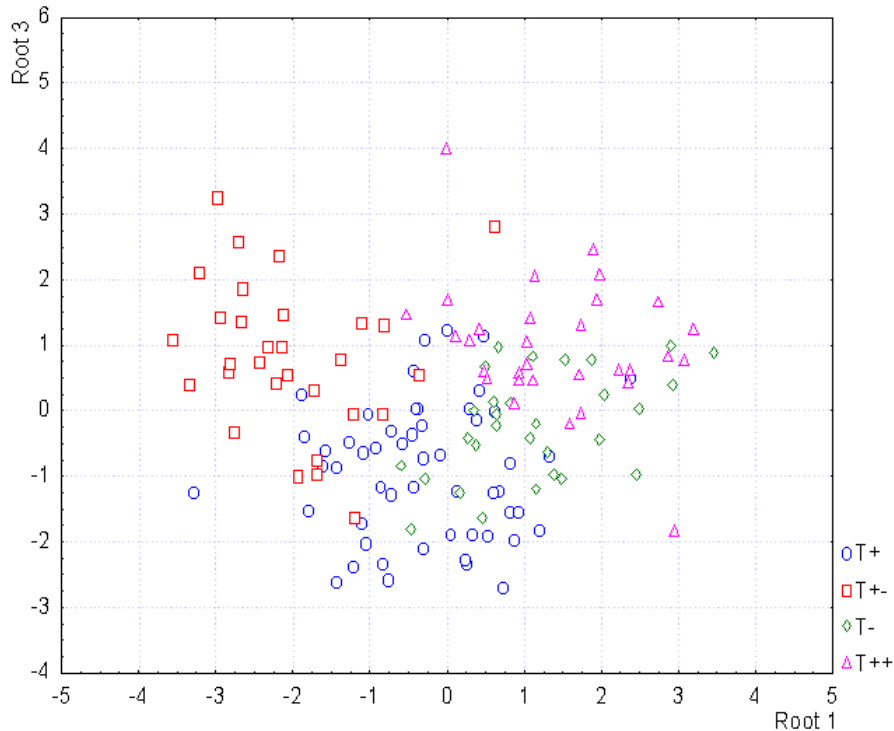


Рис. 13.9. Індивідуальні нестандартизовані величини першого і третього радикалів початкових показників жінок з різними тиротропними ефектами води Нафтуса

Кінцева мета дискримінантного аналізу – прогнозування варіанту тиротропного ефекту БАВН для конкретної особи – досягається з допомогою класифікуючих (прогностичних) дискримінантних функцій. Об'єкт відноситься до групи із максимальним значенням функції, яке обчислюється шляхом сумування добутків індивідуальних величин предикторів на коефіцієнти класифікуючих функцій (CoeCF) та їх константи (ConCF).

Як видно на рис. 13.8 і 13.9, гальмівний тиротропний ефект ретроспективно прогнозується з точністю 86,7% (4 помилки на 30 жінок), нейтральний – 80,6% (6 помилок на 31 особу), помірно стимулюючий – 86,8% (7 помилок на 53 жінки), значно стимулюючий – 93,5% (2 помилки на 31 жінку). Загальна точність прогнозу становить 86,9%.

Аналогічна точність прогнозу показана Бульбою А.Я. [2007] і Фучко О.Л. [2010] – 90,6% і 94% відповідно, причому за дещо іншими предикторами. Отже, характер поліваріантний вплив біоактивної води Нафтуса на функціональний стан щитовидної залози має закономірний характер і зумовлений індивідуальною реактивністю організму, яка проявляється особливостями стану нейроендокринно-імуного комплексу.

ВИСНОВКИ

1. Курсове вживання біоактивної води Нафтуса жінками з хронічною ендокринно-гінекологічною патологією чинить поліваріантні тиротропні ефекти: у 20,7% - гальмівний, у 21,4% - нейтральний, у 36,5% -

помірно і у 21,4% - значно стимулюючий.

2. Виявлено значущі канонічні кореляційні зв'язки між спричиненими бальнеотерапією змінами тироїдного статусу, з одного боку, та нейроендокринного ($R=0,67$), імунного ($R=0,57$) і клінічного ($R=0,37$) статусів – з іншого боку.

3. Показана можливість прогнозування типу тиротропного ефекту за сукупністю початкових параметрів організму з точністю 80,6–93,5%.

РОЗДІЛ 14

СУПУТНІ ЗМІНИ ПАРАМЕТРІВ ЛІПІДНОГО І ЕЛЕКТРОЛІТНОГО ОБМІНІВ ЗА РІЗНИХ ТИРОТРОПНИХ ЕФЕКТІВ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ У ЖІНОК З ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ

Під другим клініко-фізіологічним спостереженням знаходились 29 жінок віком 29-67 років з гіперплазією щитовидної залози в поєднанні з хронічним безкам'яним холециститом в фазі ремісії. При поступленні визначали вміст в плазмі крові параметрів тироїдного статусу - тироксину, трийодтироніну і тиротропного гормону (методом твердофазного імуоферментного аналізу з використанням аналізатора "Tecan", Oesterreich і відповідних наборів реагентів ЗАТ "Алкор Био", СПб., РФ) та ліпідного спектру плазми: загальний холестерин (прямим методом за реакцією Златкіса-Зака) і вміст його в складі α -ліпопротеїдів (ензиматичним методом Hiller G. [1987] після преципітації не α -ліпопротеїдів за допомогою декстрансульфату/Mg²⁺), пре- β -ліпопротеїдів (розраховували за рівнем триацилгліцеридів, визначених метаперіодатним методом) та β -ліпопротеїдів (розраховували за різницею між загальним холестерином і холестерином в складі α - і пре- β -ліпопротеїдів). В цій же порції плазми визначали вміст уратів (уриказним методом), кальцію (за реакцією з арсеназо III), магнію (за реакцією з колгаміте) і фосфатів (фосфат-молібдатним методом), згідно з інструкціями [Горячковский А.М., 1998]. У суспензії тіней еритроцитів визначали активність Na,K-, Ca- і Mg- АТФаз – за приростом неорганічного фосфату в супернатанті відповідного середовища інкубації, як це описано Макаренко Е.В. [1987].

Після трижневого курсу пиття біоактивної води Нафтуса (3 мл/кг, кімнатної температури, за 60 хв до їжі тричі денно) перелічені тести повторювали.

Отримані величини параметрів порівнювали з референтними, отриманими при обстеженні практично здорових жінок.

14.1. Факторний аналіз показників тироїдного статусу і метаболізму ліпідів та електролітів до і після бальнеотерапії

З метою конденсації інформації, що міститься у зареєстрованих показниках тироїдного статусу і метаболізму, нами застосовано факторний аналіз (метод головних компонент). З огляду на те, що кожна ГК об'єднує у собі показники, максимально пов'язані між собою і мінімально пов'язані з іншими показниками, тобто ГК є, по суті, кластерами, факторний аналіз водночас використано нами в якості евристичного методу виділення серед зареєстрованих даних кластерів.

Підсумки факторного аналізу методом ГК відображено у табл. 14.1. Програмою виявлено сім ГК, кумулятивна доля яких у поясненні сумарної дисперсії інформаційного поля 25 параметрів, зареєстрованих до бальнеотерапії, становить 90,6%, а після неї - 91,3%.

Як бачимо, перша ГК, за визначенням, поглинає максимальну долю варіабільності – рівно третину. Знаменно, що чільне місце у ієрархії факторних навантажень посідає саме сумарний тироїдний індекс – ключовий об'єкт даного дослідження. Значущі ($r \geq 0,70$) факторні навантаження дають, окрім, природно, трийодтироніну і тироксину, також холестерин α -ліпопротеїдів і коефіцієнт атерогенності Клімова, причому за відсутності суттєвих відмінностей як між актуальними і нормованими за віком показниками, так і між показниками до і після бальнеотерапії. Саме така локалізація у матриці холестерину α -ліпопротеїдів і коефіцієнту атерогенності пояснюється дуже тісним прямим зв'язком ($r=0,90 \div 0,82$) з сумарним тироїдним індексом першого і тісним інверсним зв'язком ($r=-0,71 \div 0,69$) – другого параметра. Натомість факторне навантаження тиротропного гормону на першу ГК під впливом бальнеотерапії дещо зменшується, за рахунок ослаблення інверсних зв'язків ТТГ з тироїдними гормонами ($r=-0,64 \div 0,61$ і $-0,46 \div 0,55$ до і після бальнеотерапії відповідно). Значно відчутніший вплив чинить бальнеотерапія на зв'язки з елементами першої ГК активності Na,K-АТФази. Зокрема, коефіцієнти кореляції останньої з тироїдними гормонами зростають від $0,23 \div 0,26$ до $0,43 \div 0,26$, з холестерином α -ліпопротеїдів - від $0,30$ до $0,49 \div 0,52$, з коефіцієнтом атерогенності - від $-0,22$ до $-0,38 \div -0,40$. Відображенням цього є зростання факторного навантаження активності Na,K-АТФази на першу ГК від слабкого до значного. Разом з тим, факторне навантаження магнійемії зростає від помірного до сильного.

Таблиця 14.1.

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

Параметр	ГК 1	ГК 2	ГК 3	ГК 4	ГК 5	ГК 6	ГК 7
Сумарний тироїдний індекс	-0,969						
	-0,950						
Трийодтиронін	-0,966						
	-0,941						
Тироксин	-0,961						
	-0,948			0,285			
Холестерин α -ліпопротеїдів (нормований)	-0,944						
	-0,928						
Холестерин α -ліпопротеїдів (актуальний)	-0,942						
	-0,925	0,257					
Коефіцієнт атерогенності Клімова (нормований)	0,807	0,323	0,442				
	0,818	0,254	0,397				
Коефіцієнт атерогенності Клімова (актуальний)	0,802	0,329	0,450				
	0,807	0,275	0,401				
Тиротропний гормон	0,720	-0,360	0,337				
	0,642	-0,579	0,285				
Холестерин β -ліпопротеїдів (актуальний)		0,957					
		0,921					
Холестерин β -ліпопротеїдів (нормований)		0,949					
		0,939	-0,277				
Холестерин загальний (актуальний)		0,952					
		0,961					
Холестерин загальний (нормований)		0,916					
		0,946					
Холестерин пре- β -ліпопротеїдів (нормований)			0,928				
		-0,253	0,899				
Холестерин пре- β -ліпопротеїдів (актуальний)			0,920				
	0,260		0,921				
Фосфатемія				0,920		-0,093	
				0,260		0,871	
Са-АТФ-аза еритроцитів		-0,314			0,784		-0,013
	-0,267		-0,283	0,487	0,212		0,563
Вік				0,270	0,705		-0,032
	0,267				-0,251		0,786
Кальційемія	-0,350			0,366	0,577	0,303	
				-0,920	0,083		
Mg-АТФ-аза еритроцитів	0,354			-0,356	-0,512	-0,417	
				0,688	0,120		
Урикемія актуальна	0,272		0,381		0,061	-0,813	
					0,944	-0,001	
Урикемія нормована	0,290		0,383		-0,029	-0,794	
					0,941	-0,053	
Na,K-АТФ-аза еритроцитів	-0,222						0,855
	-0,570						0,517
Магнійемія	-0,480		-0,266				0,637
	-0,713	-0,283		-0,330			0,072
Доля поглиненої дисперсії, %	33,6	20,1	11,6	10,7	5,8	4,9	3,9
	33,3	20,7	11,0	8,4	7,2	6,3	4,4
Кумулятивна доля поглиненої дисперсії, %	33,6	53,7	65,3	76,0	81,8	86,7	90,6
	33,3	54,0	65,0	73,4	80,6	86,9	91,3

Це зумовлено підвищенням коефіцієнтів кореляції магнійемії з тироїдними гормонами від $0,41 \div 0,47$ до $0,60 \div 0,66$, з холестеринемією α -ліпопротеїдів - від $0,50 \div 0,51$ до $0,62 \div 0,63$, з коефіцієнтом атерогенності - від $-0,52$ до $-0,67 \div -0,68$.

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

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

Попри те, що четверта ГК поглинає майже однакові долі дисперсії до і після бальнеотерапії, склад пов'язаних з нею показників різний. Зокрема, до бальнеотерапії ця ГК характеризує, головним чином, фосфатемію, отримуючи від неї сильне факторне навантаження, та, значно меншою мірою, кальційемію, яка корелює з фосфатемією помірно прямо ($r = 0,41$). Звідси випливає припущення, що в даній ситуації рівні в плазмі фосфатів і кальцію перебувають під регуляторним впливом **кальцитоніну**, який, як відомо, знижує обидва параметри. Таке ж, як і кальційемія, помірне за силою, але протилежне за характером навантаження дає на ГК активність Mg-АТФази, яка інверсно корелює з кальційемією ($r = -0,57$) і фосфатемією ($r = -0,24$). Натомість **після** бальнеотерапії ГК репрезентує, передовсім, кальційемію, тоді як факторне навантаження від фосфатемії редукується до слабого. При цьому зв'язок між фосфатемією і кальційемією реверсується у від'ємний ($r = -0,26$), що, мабуть, зумовлено переходом їх під різноскерований вплив **паратирину**. Значне позитивне навантаження дає активність Mg-АТФази, яка знову інверсно корелює з кальційемією ($r = -0,48$), та активність Са-АТФази, теж пов'язана з кальційемією інверсно ($r = -0,27$). Крім того, помірне негативне навантаження на цю ГК дає магнійемія, прямо пов'язана з кальційемією ($r = 0,38$) та інверсно - з активністю Mg-АТФази ($r = -0,41$).

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

На наступному етапі проведено факторний аналіз ефектів бальнеотерапії на параметри тироїдного статусу і метаболізму ліпідів та електролітів. Виявлено (табл. 14.2), що 9/10 інформації про ефекти міститься у семи ГК. При цьому майже третину дисперсії інформаційного поля пояснює перша ГК, яка репрезентує тиротропні ефекти бальнеотерапії і супутні зміни холестерину α -ліпопротеїдів та коефіцієнту атерогенності, пов'язані з тиротропними ефектами (коефіцієнти кореляції становлять $0,75 \div 0,82$ і $-0,57 \div -0,74$ відповідно). Разом з тим, помірні факторні навантаження чинять на цю ГК зміни холестерину β -ліпопротеїдів, які теж пов'язані з тиротропними ефектами бальнеотерапії ($r = -0,44 \div -0,63$), і активності Са-АТФази, пов'язані зі змінами рівня холестерину α -ліпопротеїдів ($r = 0,42 \div 0,43$).

Таблиця 14.2.

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

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

Друга ГК відображує зміни, головним чином, вмісту холестерину пре- β -ліпопротеїдів, та, меншою мірою, пов'язані з ними зміни урикемії ($r=-0,44 \div -0,46$), активності Са-АТФази ($r=-0,29 \div -0,30$), ТТГ ($r=0,28 \div 0,30$) і кальційемії ($r=-0,23 \div -0,24$). Третя ГК отримує основні факторні навантаження від змін рівнів загального холестерину і холестерину β -ліпопротеїдів, які тісно взаємопов'язані ($r=0,82 \div 0,83$). Значне навантаження на цю ГК дає також зміна коефіцієнту атерогенності, що цілком очікувано з огляду на її зв'язок з динамікою холестерину β -ліпопротеїдів ($r=0,76 \div 0,77$), а також зміни рівня ТТГ і активності Na,K-АТФази, які корелюють з очільниками ГК помірно ($r=-0,29 \div -0,34$ і $0,28 \div 0,29$ відповідно). Четверта ГК відображує динаміку фосфатемії і, певною мірою, урикемії, слабо пов'язаної з нею ($r=-0,24 \div -0,25$). П'ята ГК отримує значуще факторне навантаження лише від динаміки ТТГ. При цьому помірне навантаження на неї дає динаміка кальційемії і активності Са-АТФази, пов'язаної з динамікою ТТГ ($r=-0,45$). Шоста ГК репрезентує, головним чином, динаміку магнійемії і, певною мірою, урикемії. Нарешті, сьома ГК отримує пограничне за значущістю навантаження від динаміки активності Na,K-АТФази та помірне – від такої Mg-АТФази і Са-АТФази, які, своєю чергою, пов'язані з нею ($r=0,30$ і $0,24$ відповідно).

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

4.2. Варіанти тиротропних ефектів бальнеотерапії та їх метаболічний супровід

Якщо на площині координат вздовж осі X відкласти індивідуальні величини СТІ до бальнеотерапії, а вздовж осі Y – після неї (рис. 14.1), або зміни СТІ (рис. 14.2), то за розміщенням точки відносно бісектриси (або нуля) можна оцінити як характер, так і вираженість тиротропного ефекту бальнеотерапії у кожної

особи. Як видно на обидвох рисунках, у 15 (52%) жінок СТІ під впливом бальнеотерапії зростає на $0,11 \div 0,66$ од. або на $9 \div 194\%$ (пересічно на $68 \pm 15\%$), що кваліфіковано як стимулюючий тиротропний ефект.

$$STI_f = 0,314 + 0,717 * STI_i$$

Correlation: $r = 0,74$

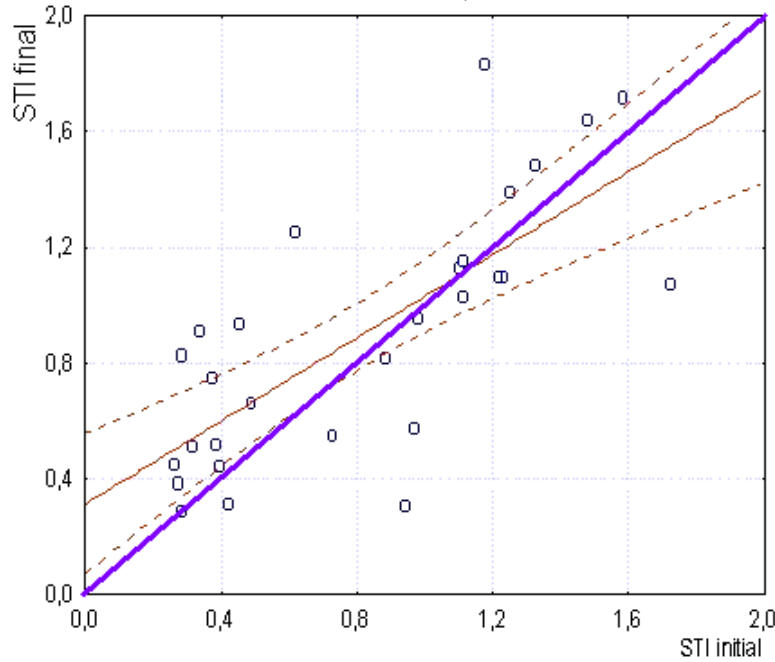


Рис. 14.1. Початкові (вісь X) і кінцеві (вісь Y) величини сумарного тиреоїдного індексу

$$\Delta STI = 0,314 - 0,283 * STI_i$$

Correlation: $r = -0,40$

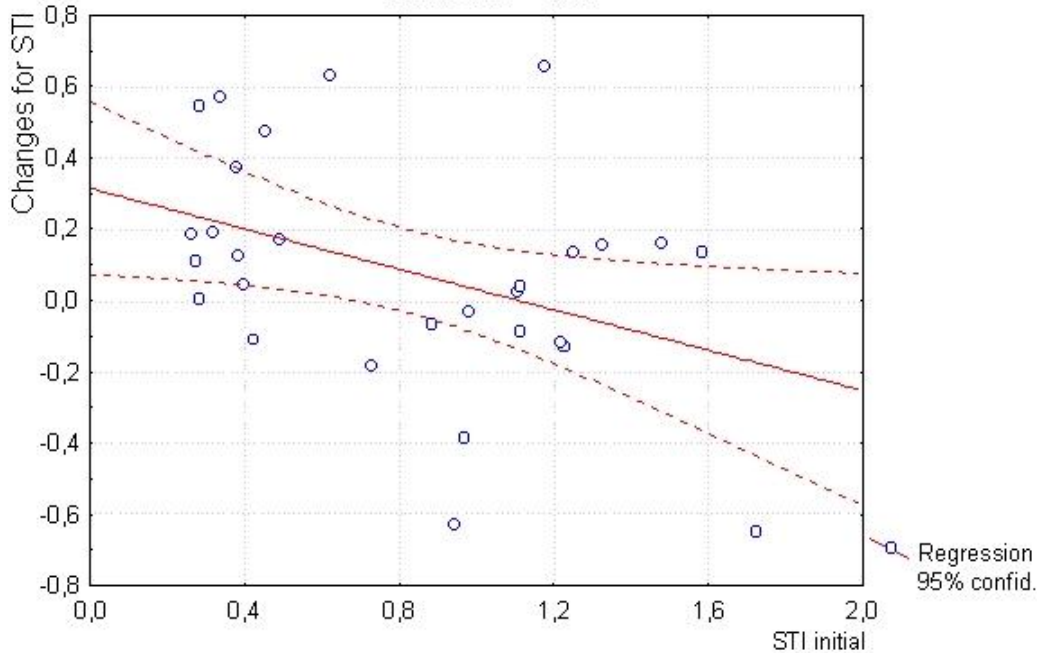


Рис. 14.2. Залежність змін сумарного тиреоїдного індексу (вісь Y) від його початкових величин (вісь X)

У 5 (17%) осіб зміни СТІ коливаються в діапазоні $+0,05 \div -0,03$ од., тобто тиротропний ефект є квазінульовий (нейтральний). Натомість у 9 (31%) спостережуваних СТІ знижується на $0,07 \div 0,65$ од. або на $7 \div 67\%$ (пересічно на $26 \pm 7\%$), що свідчить за гальмівний тиротропний ефект біоактивної води Нафтуса.

Видно також, що реакція тироїдного статусу на дію Нафтусі, в принципі, підлягає закону початкового рівня, проте лише помірно, про що свідчить коефіцієнт кореляції між початковими рівнями СТІ і його змінами внаслідок бальнеотерапії ($r=0,40$). Дійсно, з-поміж 14 жінок з початково зниженим СТІ ($<0,8$ од.) у 10 він підвищувався, проте у 2 суттєво не змінювався, а ще у 2 гіпотиреоз поглиблювався. Початковий еутироїдний статус 8 осіб зберігався після бальнеотерапії у 5, переходив у гіпотиреоз у 2 та у гіпертиреоз – у однієї жінки. З іншого боку, з-поміж 7 жінок з початковим гіпертиреозом ($СТІ>1,2$ од.) зниження СТІ констатовано лише у 3, тоді як у 4 гіпертиреоз продовжував наростати. Між початковими рівнями обох тироїдних гормонів виявлено дуже тісний зв'язок (рис. 14.3). Він зберігався і після бальнеотерапії ($r=0,94$).

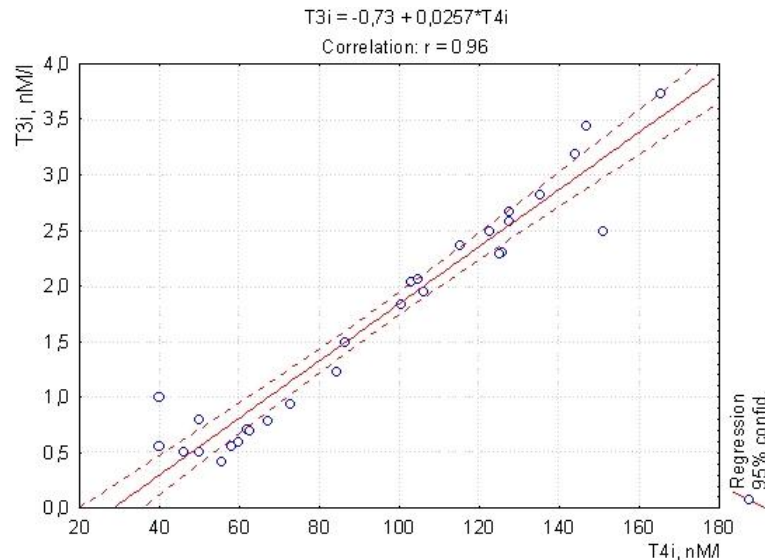


Рис. 14.3. Зв'язок між початковими рівнями тироксину (вісь X) і трийодтироніну (вісь Y)

Зміни тироксину і трийодтироніну, спричинені курсом питної бальнеотерапії, теж виявились дуже тісно пов'язаними (рис. 14.4).

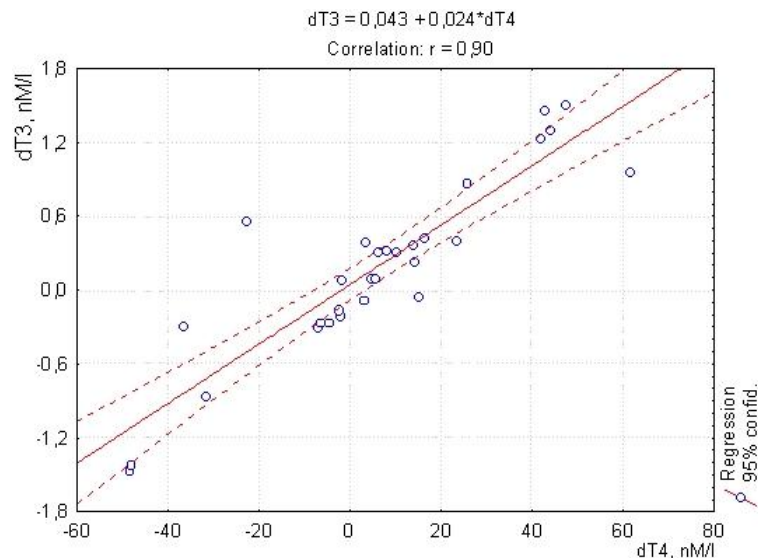


Рис. 14.4. Зв'язок між змінами рівнів тироксину (вісь X) і трийодтироніну (вісь Y) під впливом бальнеотерапії

Для наступного етапу аналізу було сформовано три групи жінок (табл. 14.3).

Таблиця 14.3.

Динаміка параметрів тироїдного статусу за різних тиротропних ефектів води Нафтуся

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

Примітки:

1. Xi - початкові, Xf - кінцеві параметри, ΔX - їх прямі різниці.

2. Параметри, значуще відмінні від нормальних, позначені*, значущі ефекти (прямі різниці) позначені #.

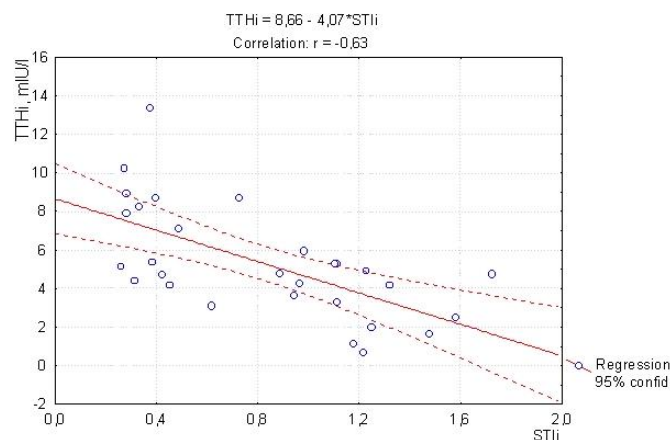
#.

Якщо судити за середніми цифрами, приведеними у табл. 14.3, то гальмівний тиротропний ефект бальнеотерапії характеризується зниженням СТІ та трийодтироніну і тироксину від середньої зони норми до нижньої; за нейтрального тиротропного ефекту параметри тироїдного статусу залишаються у нижній зоні норми; натомість стимулюючий тиротропний ефект характеризується переміщенням цих параметрів від нижньої зони норми до середньої.

Рис. 14.5 ілюструє зв'язки до і після бальнеотерапії між СТІ і тиротропним гормоном (ТТГ), а рис. 14.6 – між T₃, T₄ і ТТГ.

Як бачимо, при поступленні рівень ТТГ був підвищеним, крім практично у всіх (у 13 із 14) жінок з гіпотиреозом, ще й у 5 із 8 з евтиреозом та у 3 із 7 – з гіпертиреозом. В цілому виявлено вельми значний негативний зворотний зв'язок між ТТГ і СТІ (рис. 14.5) та між ТТГ і тироїдними гормонами (рис. 14.6). Після бальнеотерапії початково підвищений у 72% жінок рівень ТТГ залишається бути вищим від верхньої межі норми у 55%, закономірно знижуючись лише за нейтрального тиротропного ефекту. При цьому негативний зворотний зв'язок послаблюється до градації помірного.

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



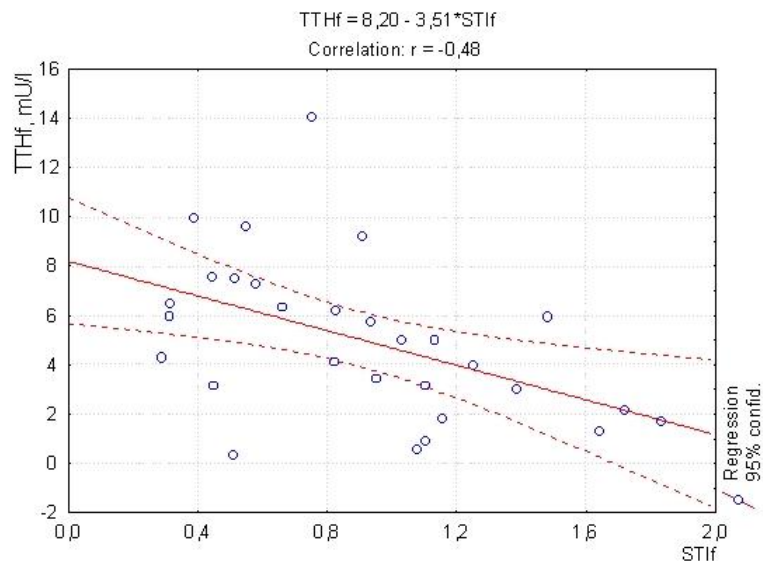
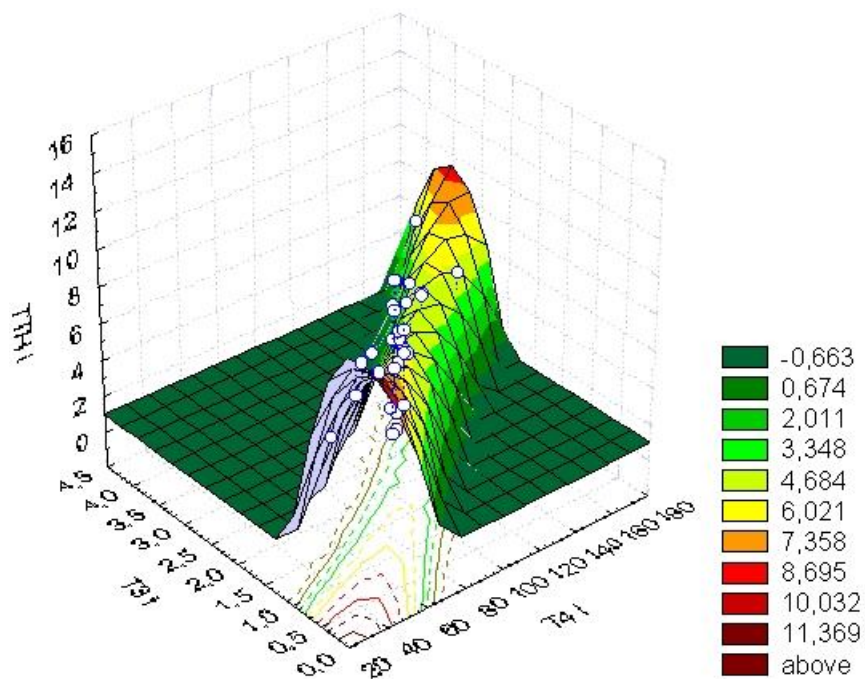
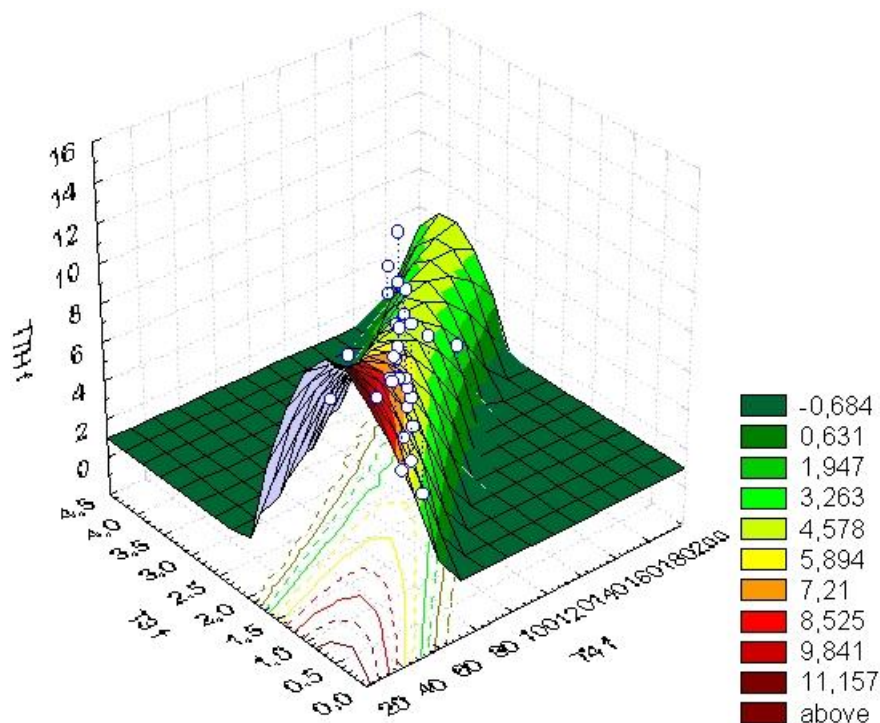


Рис. 14.5. Зв'язки між початковими (зверху) і кінцевими (знизу) величинами сумарного тиреоїдного індексу і тиротропного гормону



$TTHi = 8,0 - 2,27 \cdot T3i + 0,012 \cdot T4i$; $R = 0,64$; $F_{(2,3)} = 8,9$; $p = 0,001$



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

Рис. 14.6. Зв'язки між початковими (i) і кінцевими (f) рівнями тироксину (вісь X), трийодтироніну (вісь Y) і тиротропного гормону (вісь Z)

Виявлено (табл. 14.4), що гальмівний тиротропний ефект бальнеотерапії супроводжується значущим зниженням на 12% вмісту холестерину в складі α -ліпопротеїдів, так що ця фракція, початково нижньопогранична, опускається за нижню межу вікової норми. Нижньопограничний рівень холестерину β -ліпопротеїдів суттєво не змінюється, як і значно підвищений рівень холестерину пре- β -ліпопротеїдів, так що початково помірно підвищений коефіцієнт атерогенності стає ще вищим. Тобто, гальмівний тиротропний ефект бальнеотерапії є водночас проатерогенним.

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

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

Таблиця 14.4.

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

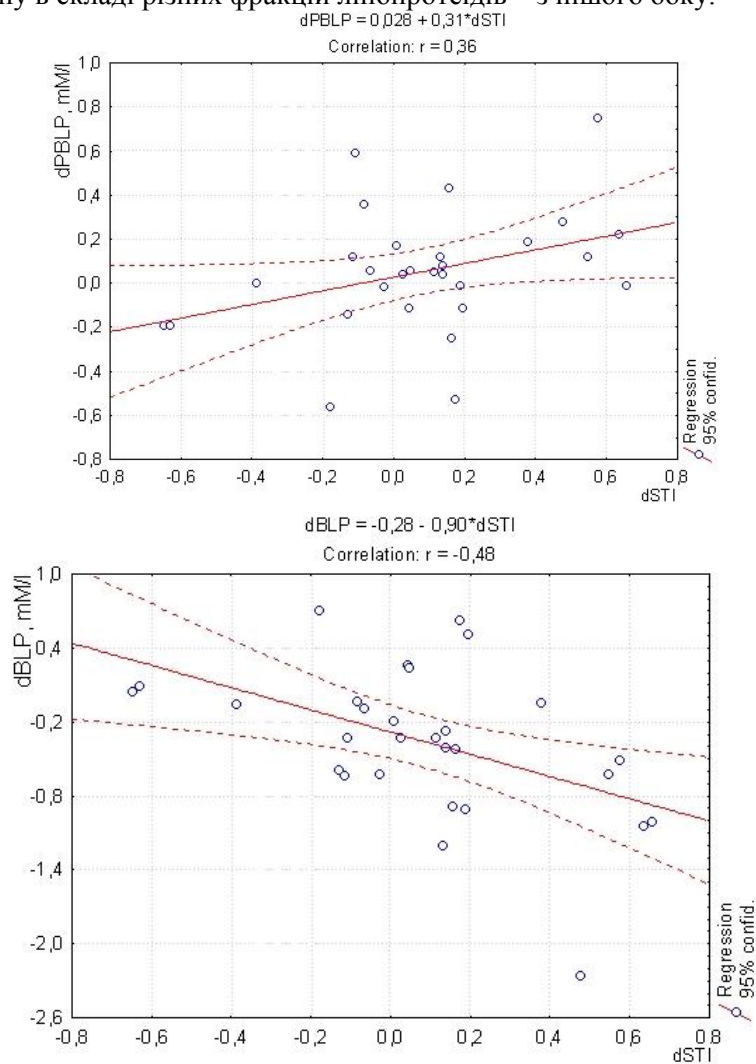
Тиротропний ефект	n	Параметр	Триацил-гліцериди мМ/л	ХС пре- β -ліпопротеїдів, мМ/л	ХС β -ліпопротеїдів, мМ/л	ХС α -ліпопротеїдів, мМ/л	Коефіцієнт атерогенності Клімова	Урати, мкМ/л
Гальмівний	9	$X_i \pm m$	2,24 \pm 0,44*	0,72 \pm 0,15*	3,04 \pm 0,26	1,40 \pm 0,09	2,74 \pm 0,21*	274 \pm 32
		$X_f \pm m$	2,29 \pm 0,40*	0,73 \pm 0,14*	2,94 \pm 0,21	1,23 \pm 0,09*	3,06 \pm 0,19*	262 \pm 27
		$\Delta X \pm m$	+0,05 \pm 0,35	+0,01 \pm 0,11	-0,10 \pm 0,13	-0,17 \pm 0,04 [#]	+0,32 \pm 0,18	-12 \pm 31

Нейтральний	5	Xi±m Xf±m ΔX±m	1,36±0,23 1,48±0,24 +0,12±0,14	0,44±0,08 0,47±0,08 +0,03±0,04	2,99±0,40 2,86±0,27 -0,13±0,17	1,28±0,15 1,33±0,13 +0,05±0,04	2,77±0,40 2,57±0,29 -0,20±0,16	270±6* 293±11 +23±9 [#]
Стимулюючий	15	Xi±m Xf±m ΔX±m	1,98±0,32* 2,29±0,39* +0,30±0,23	0,66±0,11* 0,75±0,13* +0,09±0,07	2,85±0,28 2,26±0,29* -0,59±0,18 [#]	1,18±0,10* 1,31±0,11 +0,13±0,05 [#]	3,42±0,40* 2,69±0,38 -0,73±0,21 [#]	302±21 305±15 +3±18
Рефер. норма	29	X±m	1,26±0,03	0,41±0,01	3,32±0,05	1,53±0,01	2,22±0,02	289±3

Продовження таблиці 14.4.

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

На рис. 14.7 візуалізовано кореляційні зв'язки між динамікою сумарного тиротропного індексу – з одного боку, і рівнів холестерину в складі різних фракцій ліпопротеїдів – з іншого боку.



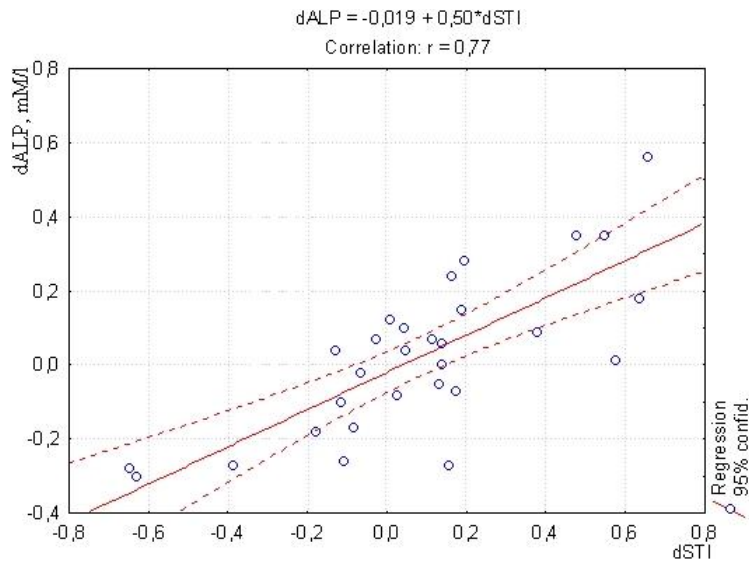
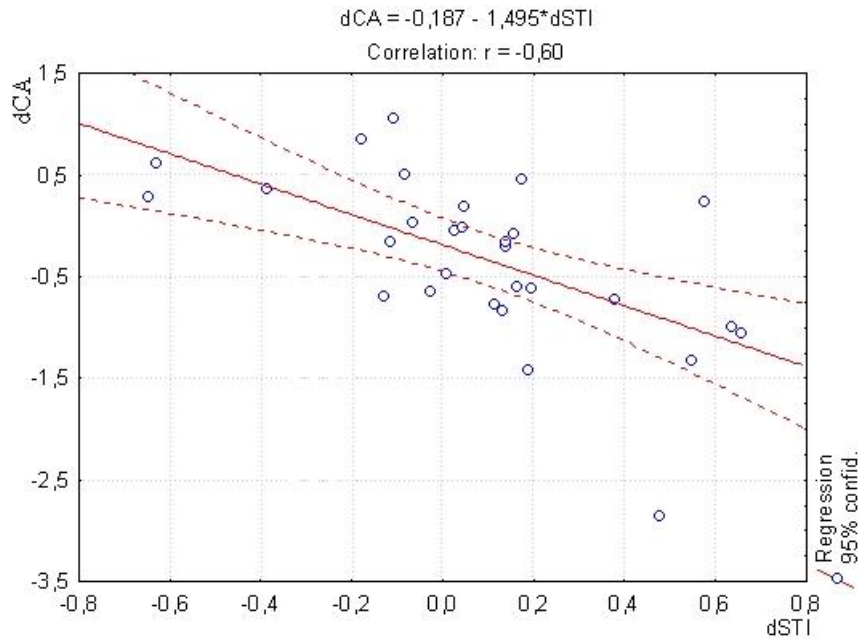


Рис. 14.7. Зв'язки між змінами сумарного тиреоїдного індексу (вісь X) і рівнів холестерину в складі ліпопротеїдів різної щільності (осі Y)

Видно, що зміни внаслідок бальнеотерапії тиреоїдного статусу сильно прямо пов'язані зі змінами вмісту холестерину в складі ліпопротеїдів високої щільності та значно інверсно – з динамікою вмісту холестерину в складі ліпопротеїдів низької щільності, тоді як зі змінами вмісту холестерину в складі ліпопротеїдів дуже низької щільності кореляція пряма, але вельми помірна і до того ж на межі значущості (для вибірки із 29 осіб критичне значення $|r| \geq 0,37$).



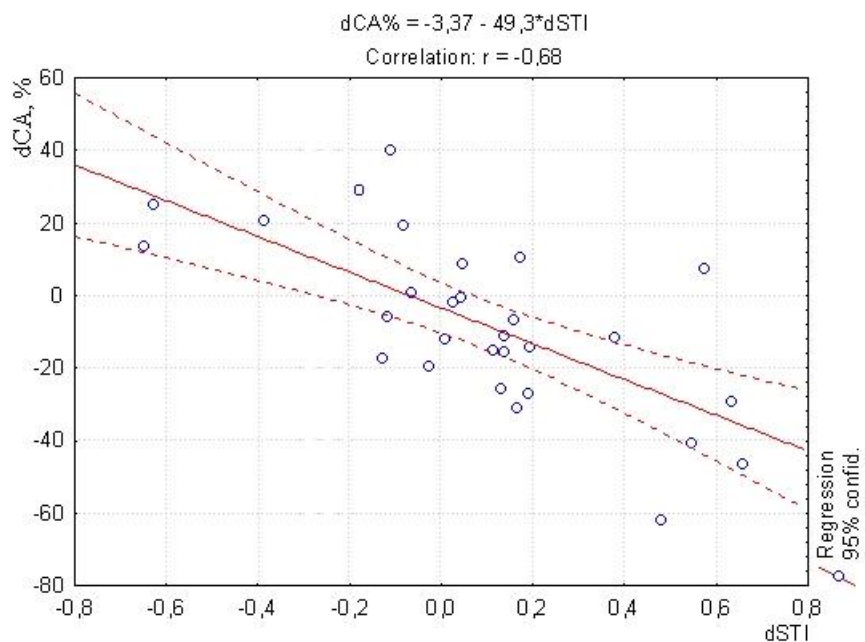


Рис. 14.8. Зв'язки між змінами сумарного тироїдного індексу (вісь X) і коефіцієнтів атерогенності (осі Y)

У підсумку динаміка коефіцієнту атерогенності виявляється пов'язаною з динамікою сумарного тироїдного індексу інверсно, але за силою дещо слабше, ніж динаміка антиатерогенних ліпопротеїдів (рис. 14.8). Коефіцієнт кореляції зростає від $-0,60$ до $-0,68$ при врахуванні динаміки коефіцієнту атерогенності, нормованого за віком. Виявлено, що обидва тироїдні гормони неоднаково впливають на атерогенність (рис. 14.9, 14.10).

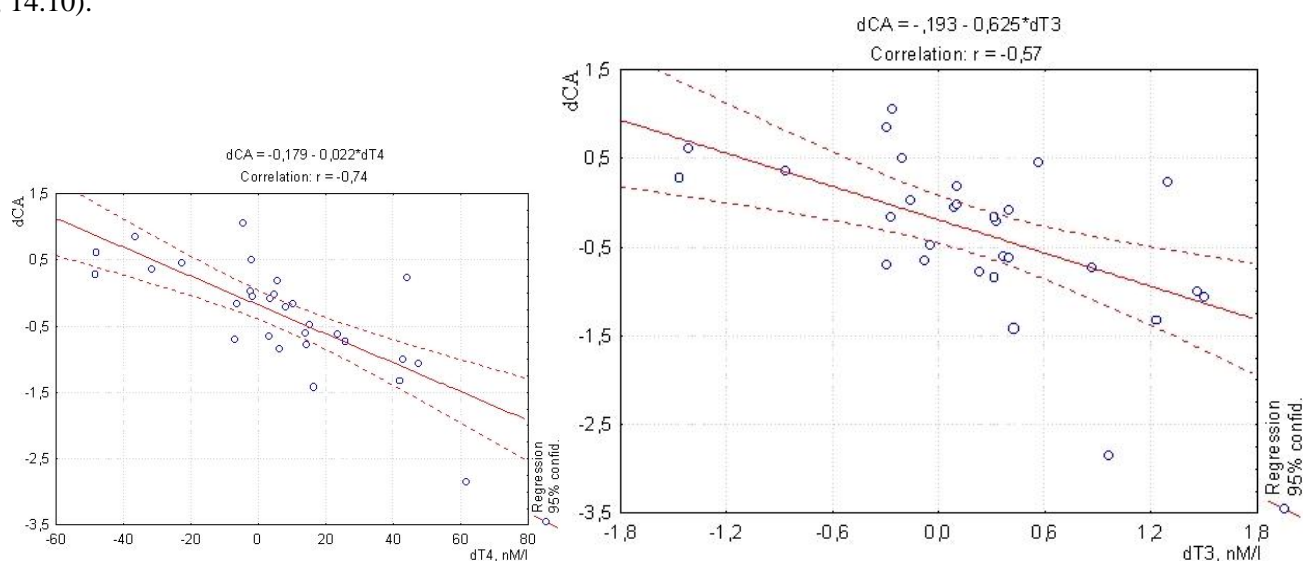


Рис. 14.9. Зв'язки між змінами рівнів окремих тироїдних гормонів (осі X) і КА (осі Y)

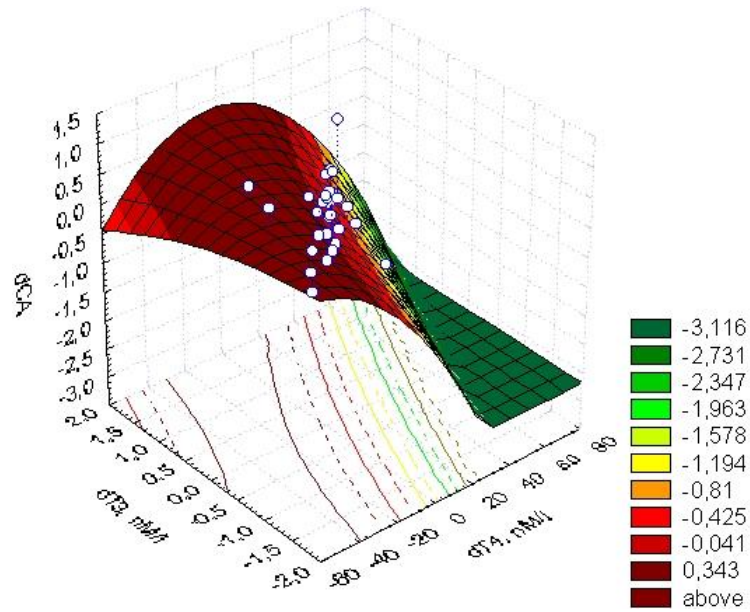
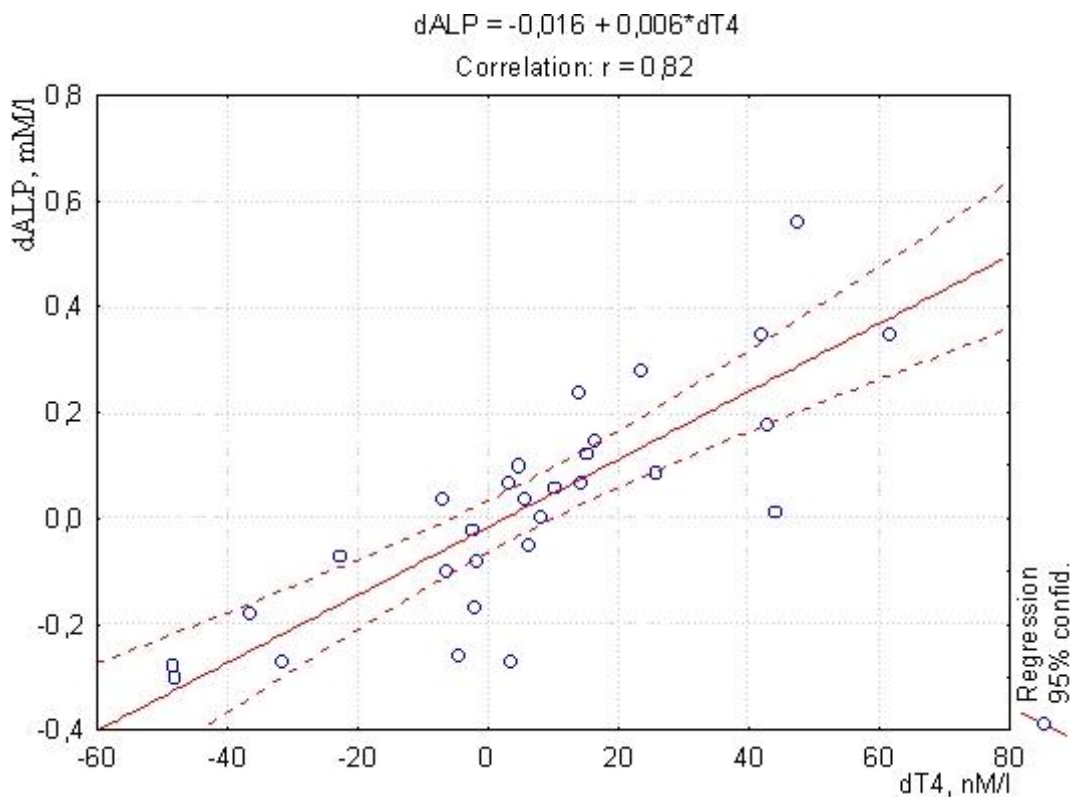


Рис. 14.10. Зв'язок між змінами рівнів тироксину (вісь X), трийодтироніну (вісь Y) і коефіцієнту атерогенності (вісь Z)

З даних кореляційного аналізу, відображених на рис. 14.11-14.13, випливає, що дещо сильніший вплив на атерогенність тироксину порівняно з таким трийодтироніну зумовлений відмінностями їх ефектів на вміст холестерину в складі саме β -ліпопротеїдів.



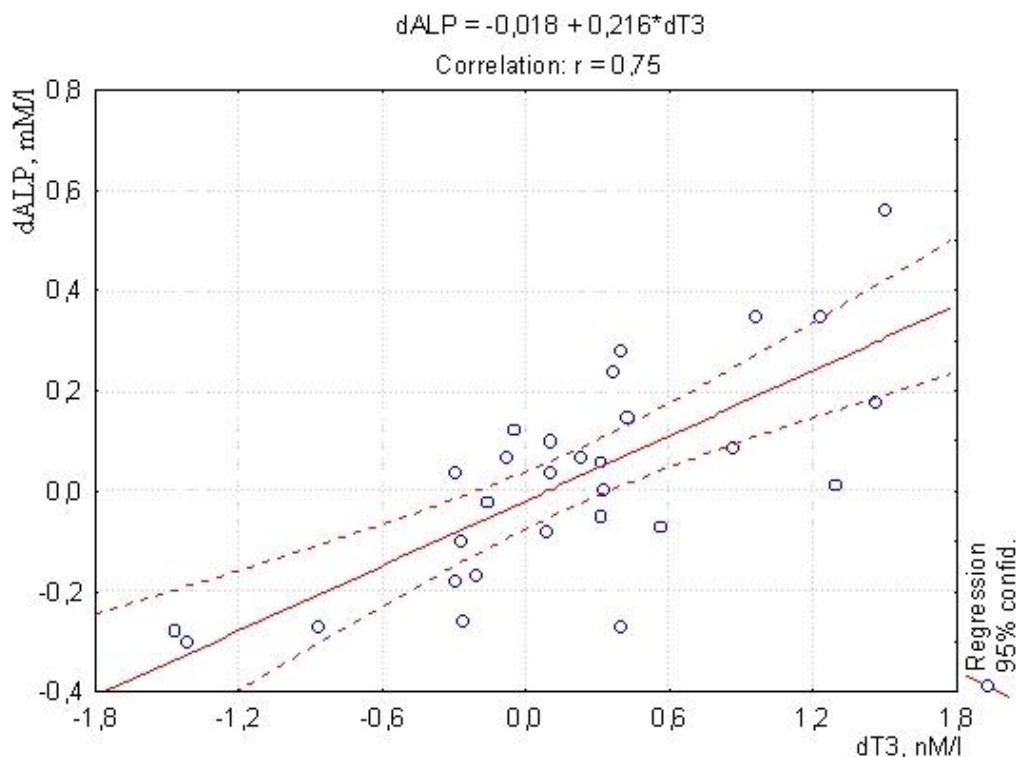
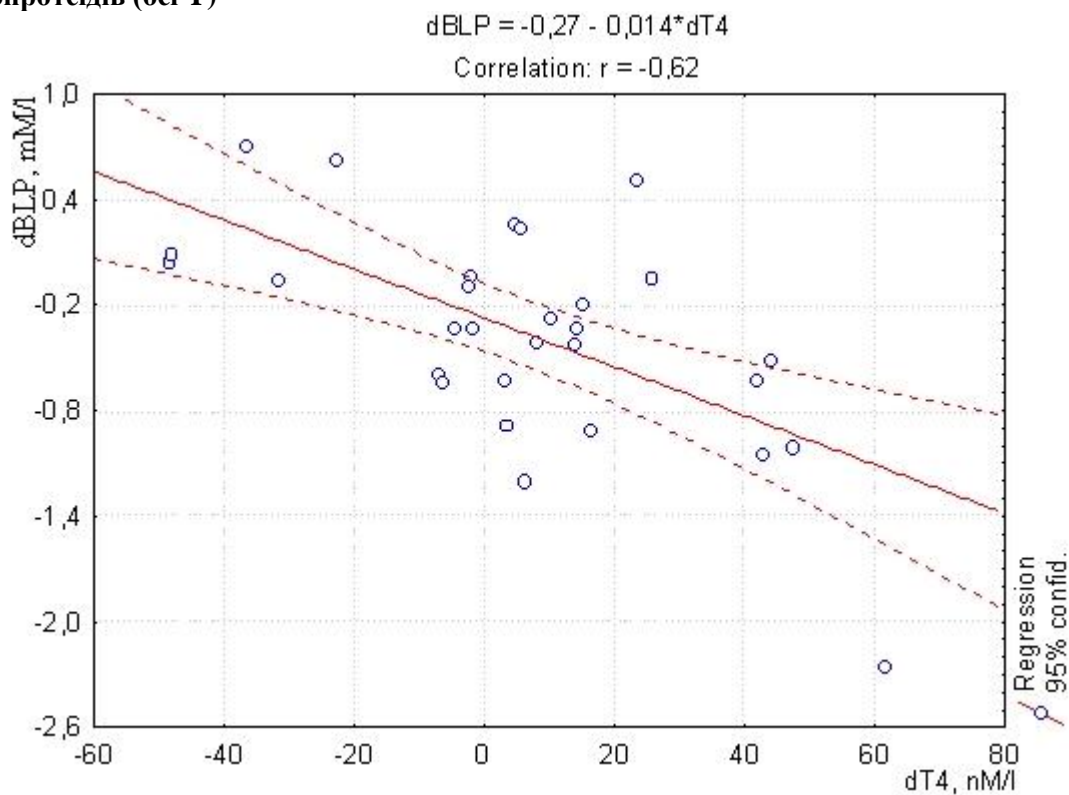


Рис. 6.11. Зв'язки між змінами рівнів окремих тиреоїдних гормонів (осі X) і холестерину α -ліпопротеїдів (осі Y)



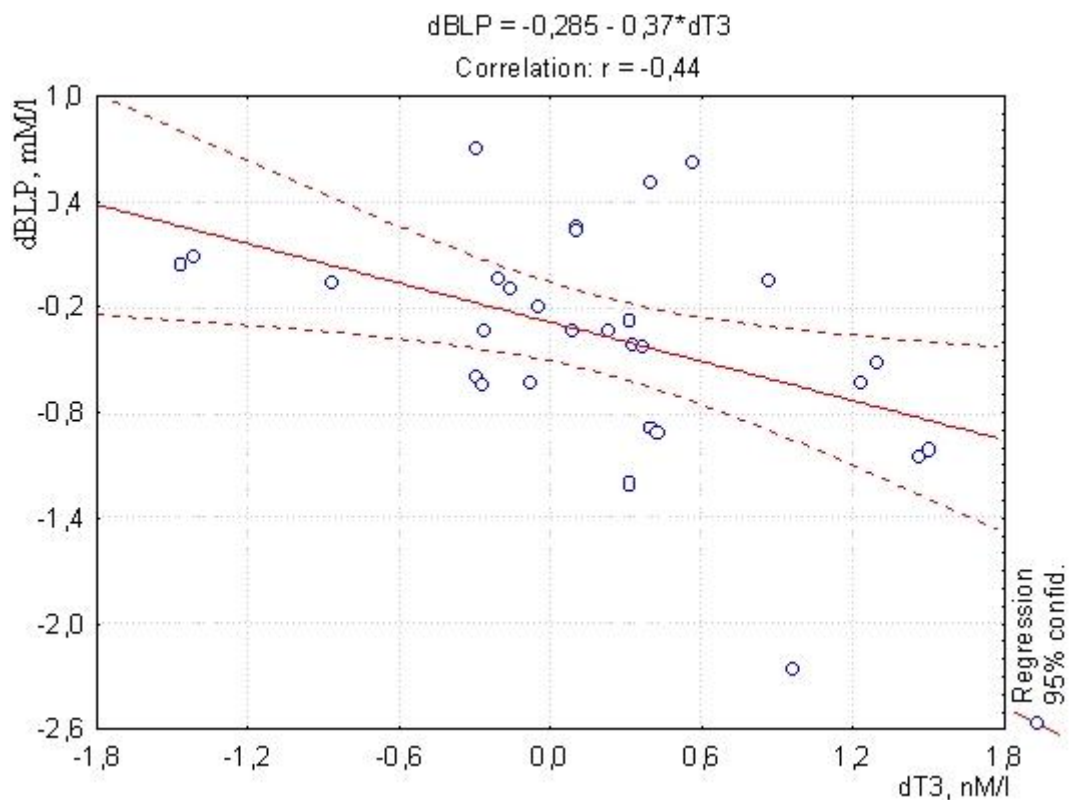
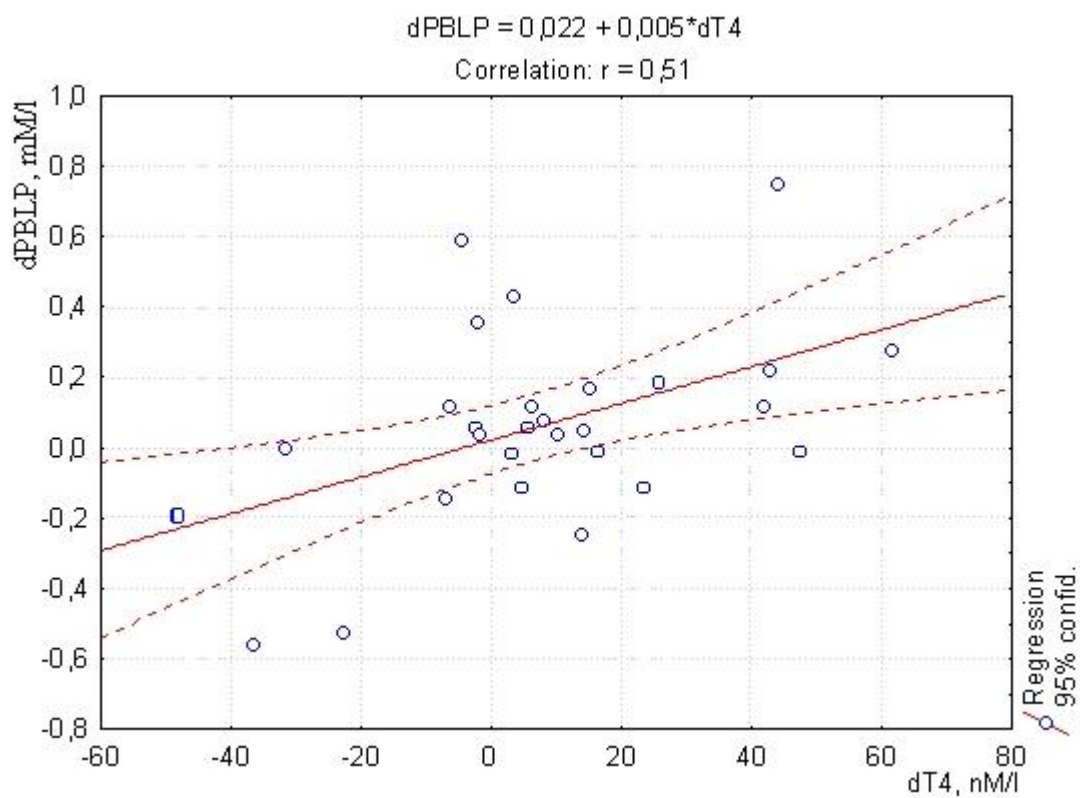


Рис. 6.12. Зв'язки між змінами рівнів окремих тироїдних гормонів (осі X) і холестерину β -ліпопротеїдів (осі Y)



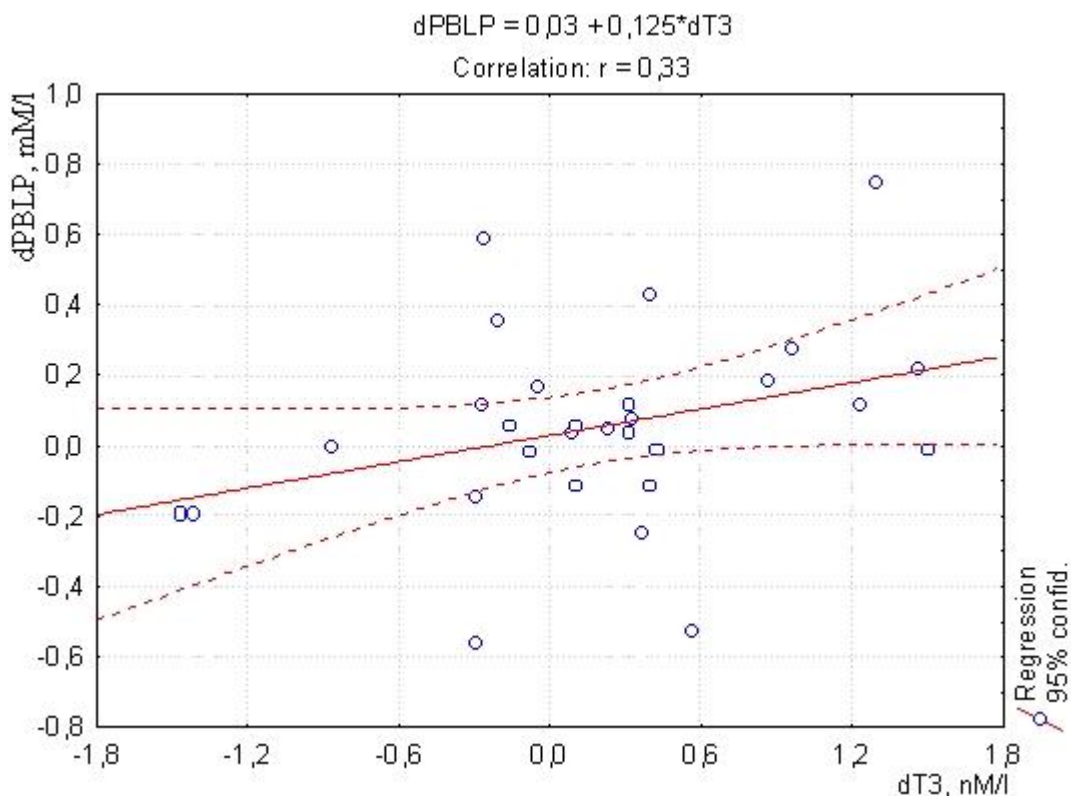


Рис. 6.13. Зв'язки між змінами рівнів окремих тироїдних гормонів (осі X) і холестерину пре- β -ліпопротеїдів (осі Y)

Квазінормальні рівні урикемії залишаються стабільними як за гальмівного, так і за стимулюючого тиротропних ефектів, а за нейтрального ефекту констатовано її значущий підйом на 8,5% в межах норми.

При аналізі супутньої динаміки катіонзалежних АТФази тіней еритроцитів виявлено (табл. 14.5), що гальмівний тиротропний ефект супроводжується нормалізуючим зниженням на 27% активності Na,K-АТФази (від 141% середньої норми, СН до 103% СН) в поєднанні з дальшим пригніченням на 31% зниженої активності Са-АТФази (від 64% СН до 44% СН), тоді як активність Mg-АТФази залишається у верхній зоні норми. За відсутності змін тироїдного статусу не змінюються суттєво і активності всіх трьох АТФази. Разом з тим, їх динаміка відсутня і за стимулюючого тиротропного ефекту бальнеотерапії.

Таблиця 14.5.

Супутні зміни параметрів обміну електролітів за різних тиротропних ефектів води Нафтуся

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

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

Скринінг кореляційних зв'язків між сумарним тироїдним індексом – з одного боку, і неліпідними метаболічними параметрами – з іншого, виявив при поступленні інверсну кореляцію з активністю Mg-АТФази ($r=-0,31$) і урикемією ($r=-0,30$) та пряму – з магнійемією ($r=0,46$), кальційемією ($r=0,34$) і активністю Na,K-АТФази ($r=0,26$), а також паратириноюю активністю ($r=0,32$), обчислену за співвідношенням Ca/P. Канонічна кореляція між початковим тироїдним статусом і неліпідними параметрами метаболізму, візуалізована на рис. 14.14, виявилася вельми значною: $R=0,62$; $\chi^2_{(6)}=11,5$; $p=0,07$.

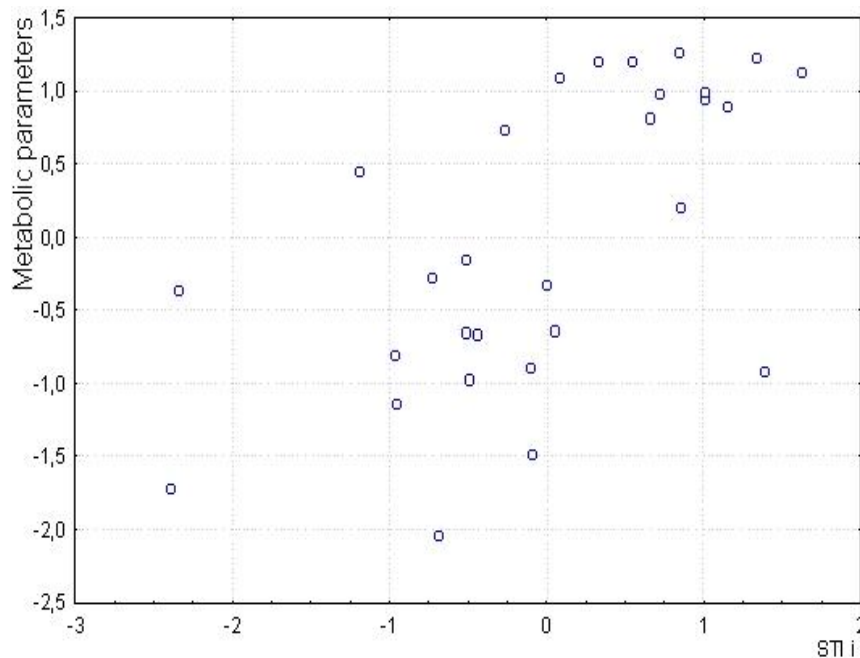


Рис. 14.14. Канонічний кореляційний зв'язок між початковими сумарним тироїдним індексом (вісь X) і неліпідними метаболічними параметрами (вісь Y)

Зв'язок описується рівнянням:

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

Після курсу питної бальнеотерапії сходили нанівець зв'язки сумарного тироїдного індексу з активністю Mg-АТФази ($r=-0,14$) і урикемією ($r=-0,05$), дещо послаблювалася кореляція з кальційемією ($r=0,26$), натомість дещо посилювалася – з фосфатемією ($r=-0,26$ проти $-0,18$ при поступленні), так що зв'язок з паратириноюю активністю залишився на попередньому рівні ($r=0,39$). Разом з тим, суттєво посилювалися зв'язки сумарного тироїдного індексу з активністю Na,K-АТФази ($r=0,46$) і з магнійемією ($r=0,65$). У підсумку канонічна кореляція між кінцевим тироїдним статусом і неліпідними параметрами метаболізму, візуалізована на рис. 14.15, виявилася дещо сильнішою: $R=0,68$; $\chi^2_{(5)}=15,2$; $p=0,01$.

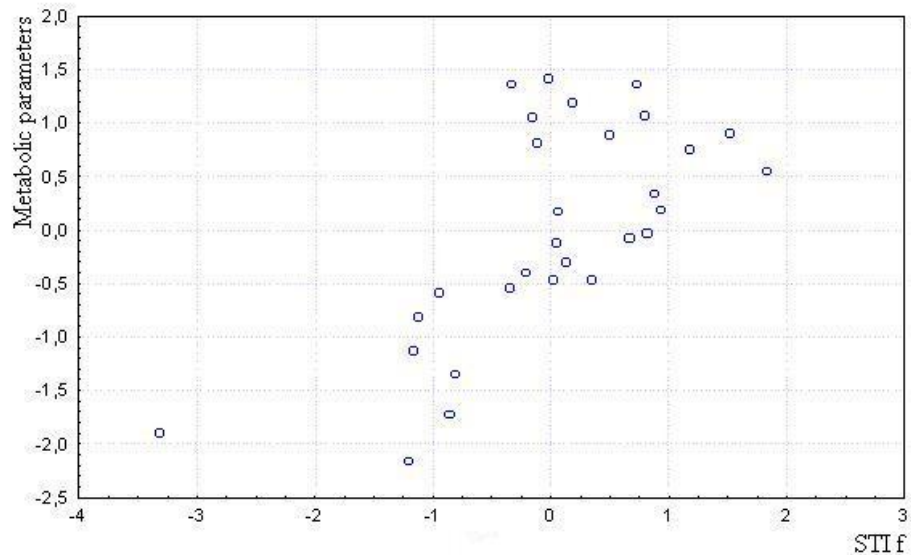


Рис. 14.15. Канонічний кореляційний зв'язок між кінцевими сумарним тироїдним індексом (вісь X) і неліпідними метаболічними параметрами (вісь Y)

Рівняння зв'язку між параметрами має такий вигляд:

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

При аналізі зв'язків між динамікою тироїдних гормонів – з одного боку, і неліпідних метаболічних параметрів – з іншого, виявлено лише слабкі зв'язки між змінами внаслідок бальнеотерапії рівня T_3 і кальційемії ($r=0,27$) та активності Na,K-АТФази ($r=0,27$) і, певною мірою, Mg-АТФази ($r=0,13$), а також між змінами рівня T_4 і активності Ca-АТФази ($r=0,20$) та, певною мірою, урикемії ($r=-0,13$). Тим не менше, канонічна кореляція між сетами виявилась вельми значною: $R=0,58$; $\chi^2_{(10)}=11,6$; $p=0,31$ (рис. 14.16).

Зв'язок між змінами параметрів описується рівнянням:

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

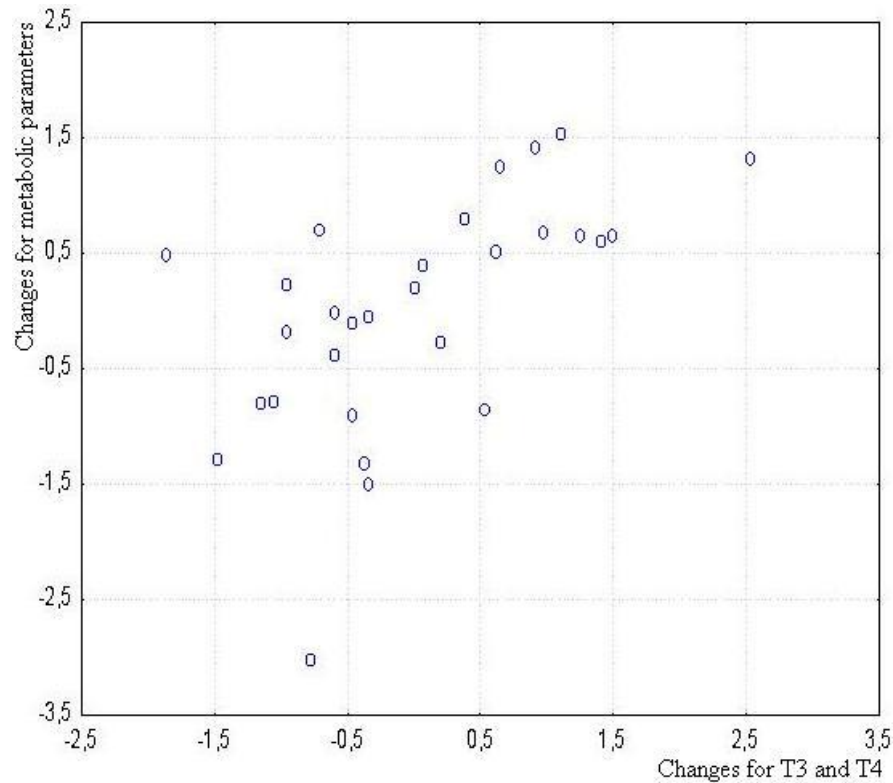


Рис. 14.16. Канонічний кореляційний зв'язок між змінами рівнів тироїдних гормонів (вісь X) і неліпідних метаболічних параметрів (вісь Y)

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

Детальніший аналіз дозволив виявити, що слабкий лінійний зв'язок ($r=0,26$) і відповідно слабкий коефіцієнт детермінації ($r^2=0,07$) між змінами сумарного тироїдного індексу і активності Na,K-АТФази значно точніше апроксимується кривою третього порядку (рис. 14.17).

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

При цьому квазінульовим змінам СТІ відповідають квазінульові зміни активності Na,K-АТФази, а гальмування тироїдної функції супроводжується зниженням активності цього ензиму. Натомість за активації тироїдної функції активність ензиму теж зростає, але лише до досягнення певного рівня СТІ, після чого тироїдні гормони дозозалежно гальмують активність Na,K-АТФази тіней еритроцитів. Це узгоджується з даними нашого експерименту на щурах про аналогічний зв'язок між СТІ і K/Na-коефіцієнтом еритроцитів.

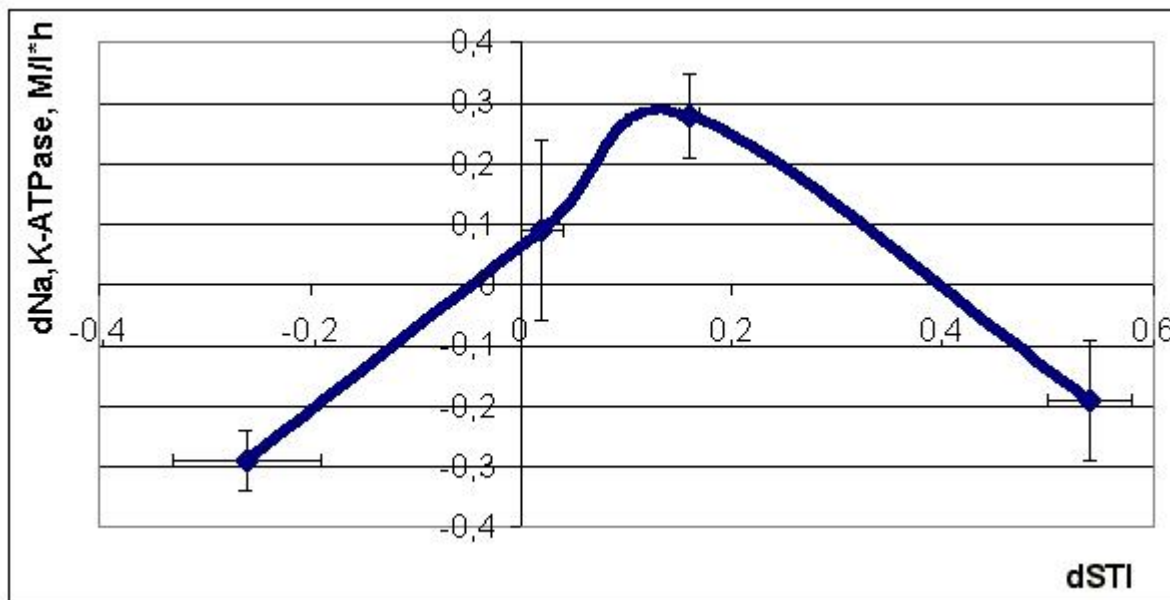
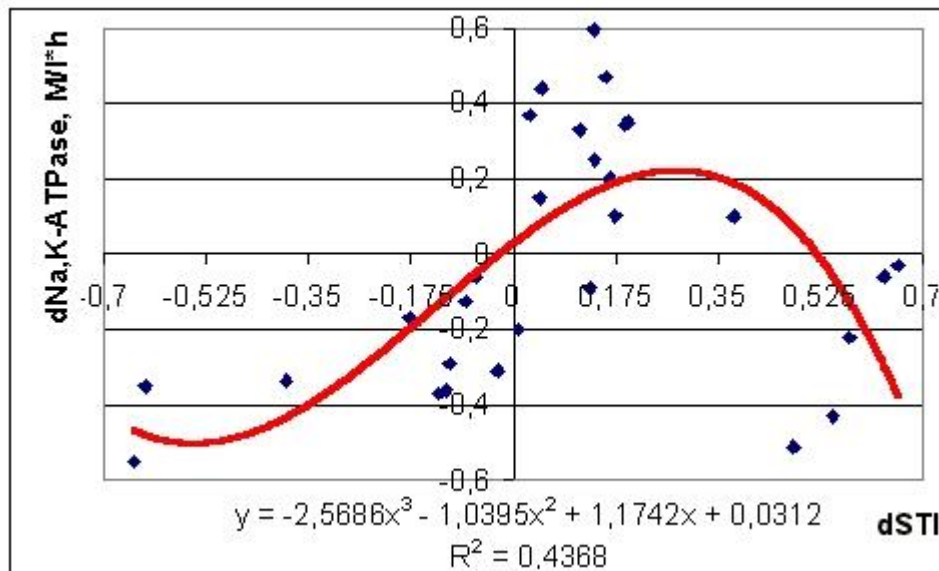


Рис. 6.17. Нелінійний зв'язок між змінами внаслідок бальнеотерапії сумарного тиреоїдного індексу (вісь X) і активності Na,K-АТФази (вісь Y)

З метою виявлення параметрів, зміни яких є характерними для різних тиротропних ефектів бальнеотерапії, застосовано дискримінантний (розпізнавальний) аналіз (метод forward stepwise) змін всіх зареєстрованих параметрів. Програмою відібрано п'ять параметрів (табл. 14.6). Розпізнавальна інформація цих параметрів сконденсована у двох канонічних дискримінантних коренях. Перший з них містить 93% дискримінантних можливостей ($R=0,90$; Wilks' $\Lambda=0,15$; $\chi^2=46$; $p=10^{-6}$), а другий – лише 7% ($R=0,48$; Wilks' $\Lambda=0,77$; $\chi^2=6,2$; $p=0,18$).

При цьому мажорний корінь, судячи за структурними коефіцієнтами, репрезентує прямим чином зміни рівнів трийодтироніну ($r=0,65$) і тироксину ($r=0,50$) та інверсним чином і меншою мірою – зміни коефіцієнту атерогенності ($r=-0,35$). Натомість мінорний корінь відображує оберненим чином зміни рівня ТТГ ($r=-0,73$). Разом з тим, зміни активності Na,K-АТФази майже однаково пов'язані як з першим ($r=0,31$), так і з другим ($r=0,39$) коренями, що, мабуть, зумовлено двофазним характером динаміки цього ензиму стосовно динаміки сумарного тиреоїдного індексу.

Таблиця 14.6.

Підсумки дискримінантного аналізу характерних для різних тиротропних ефектів бальнеотерапії змін тиреоїдних і метаболічних параметрів

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

Примітки:

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

На площині двох дискримінантних канонічних коренів (рис. 14.18) групи-кластери жінок, підлеглих різним тиротропним ефектам бальнеотерапії, досить чітко розмежовані. Видно, що вздовж осі першого кореня жінки, підлеглі гальмівному тиротропному ефекту, посідають виключно від'ємну зону (центроїд кластера: -2,75), що відображує зниження рівнів T₃ і T₄ та активності Na,K-ATФази в поєднанні з підвищенням коефіцієнту атерогенності. Квазінульовим змінам сумарного тиреоїдного індексу відповідає квазінульова локалізація кластера (центроїд: -0,10) нейтрального тиротропного ефекту, а розміщення жінок, підлеглих стимулюючому тиротропному ефекту, у позитивній зоні осі (центроїд: +1,68), відображує підвищення рівнів тиреоїдних гормонів і зниження коефіцієнту атерогенності. Вздовж осі другого кореня ареали екстремальних кластерів не розмежовані (центроїди: -0,25 і -0,22 для гальмівного і стимулюючого ефектів відповідно), тоді як кластер нейтрального тиротропного ефекту знаходиться помітно вище (центроїд: +1,13). Така диспозиція відображує зниження у жінок останнього кластера рівня ТТГ та відсутність його закономірної динаміки у жінок обох екстремальних кластерів.

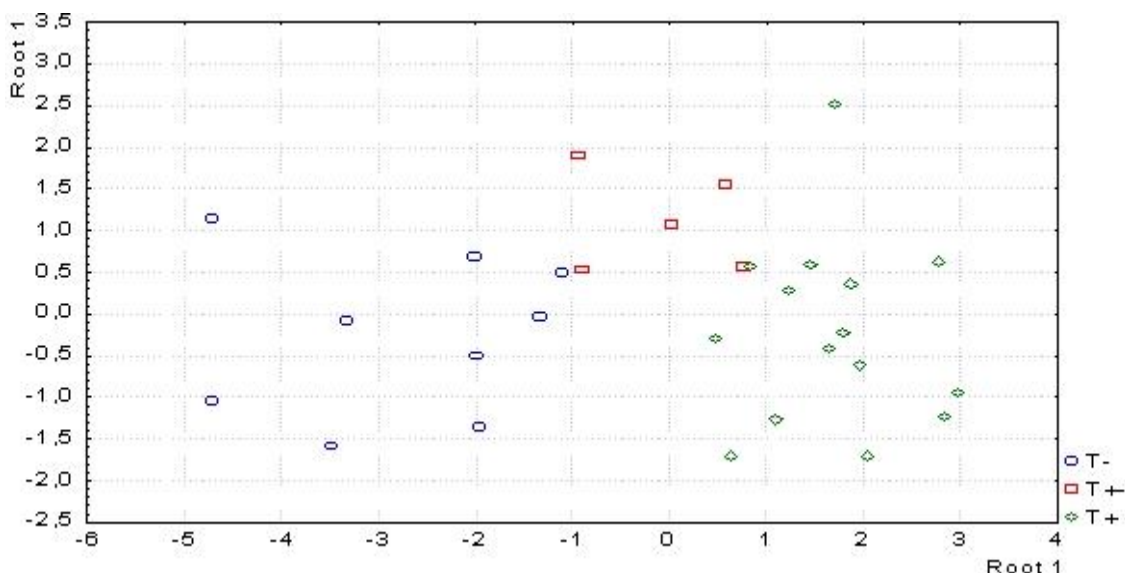


Рис. 14.18. Індивідуальні величини радикалів змін тиреоїдних і метаболічних параметрів, характерних для різних тиротропних ефектів бальнеотерапії

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

Якщо ж не враховувати завідомо дискримінуючих змін рівнів T_3 і T_4 , то і тоді тиротропні ефекти піддаються розпізнаванню за іншим набором дискримінантних змінних (табл. 14.6).

Таблиця 14.6.

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

N _Λ r	Дискримінантна змінна	Ефект Парам-р	T-	T±	T+	Критерії Wilks'	
			n=9	n=5	n=15		
1. 0,52 0,23	Нормований коефіцієнт атерогенності, %CH	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	+14±6 0,095 0,033 0,268	-5±5 0,095 0,033 0,063	-21±5 0,095 0,033 -0,089	Λ F p	0,54 10,9 <10 ⁻³
2. -0,37 0,35	<i>Активність Na,K-ATФази, М/л*год</i>	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	-0,29±0,05 -2,65 1,48 -5,02	+0,09±0,15 -2,65 1,48 3,44	+0,09±0,08 -2,65 1,48 4,80	Λ F p	0,30 10,4 <10 ⁻⁵
3. 0,04 -0,82	Тиротропний гормон, мМО/л	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	+0,2±0,8 -0,170 -0,611 -0,729	-2,2±0,5 -0,170 -0,611 -1,003	-0,1±0,5 -0,170 -0,611 -0,065	Λ F p	0,25 7,9 <10 ⁻⁵
5. 0,23 0,49	Нормований холестерин β-ліпопротеїдів, %CH	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	-3±4 -0,057 -0,024 -0,232	-3±5 -0,057 -0,024 -0,115	-18±6 -0,057 -0,024 -0,019	Λ F p	0,20 5,4 <10 ⁻⁴
4. -0,10 -0,14	<i>Нормований холестерин пре-β-ліпопротеїдів, %CH</i>	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	-1±26 -0,010 0,001 -0,029	+6±12 -0,010 0,001 -0,001	+26±18 -0,010 0,001 0,010	Λ F p	0,23 6,2 <10 ⁻⁴

	ConDF1	0,122	0,122	0,122
	ConDF2	-0,173	-0,173	-0,173
	ConCF	-4,06	-2,84	-2,13
	Root 1	+2,37	-0,18	-1,36
	Root 2	-0,17	+0,98	-0,22

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

Розмежування кластерів на площині обох коренів теж досить чітке (рис. 14.19), хоч і з меншою точністю стосовно нейтрального тиротропного ефекту, коректність розпізнавання якого зменшується до 60,0% (2 помилки на 5 жінок), тоді як два інших кластери ефектів і в даному випадку розпізнаються з одиничними помилками.

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

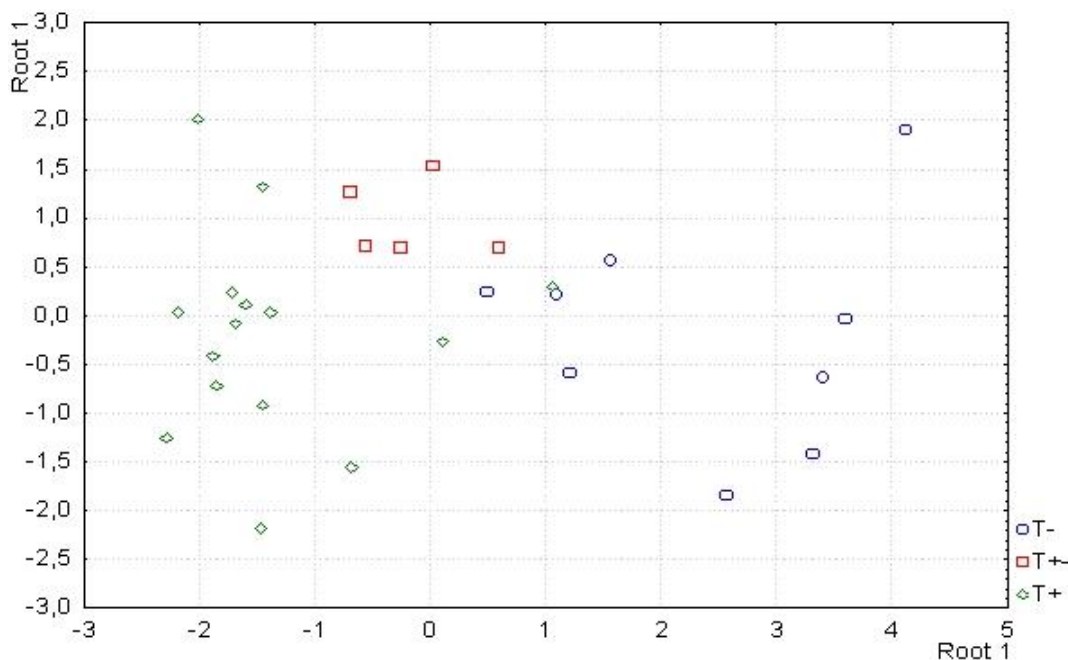


Рис. 14.19. Індивідуальні величини радикалів змін метаболічних параметрів, характерних для різних тиротропних ефектів бальнеотерапії

14.3. Прогнозування тиротропних ефектів бальнеотерапії

Процедура дискримінантного аналізу дозволила виявити серед зареєстрованих початкових параметрів ті, за сукупністю яких можна передбачити характер тиротропного ефекту бальнеотерапії. Такими провісниками (предикторами) виявилися: вік, два параметри тироїдного статусу і п'ять метаболічних параметрів (табл. 14.6).

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

Таблиця 14.6.

Підсумки дискримінантного аналізу провісників різних тиротропних ефектів бальнеотерапії

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

Тим не менше, індивідуальні величини радикалів предикторів різних тиротропних ефектів бальнеотерапії чітко розмежовані у інформаційному просторі (рис. 14.20). Розміщення жінок, підлеглих нейтральному тиротропному ефекту бальнеотерапії, у крайній правій зоні осі першого радикалу відображує факт, що їм притаманні **мінімальні** для вибірки початкові величини негативно корелюючих з першим радикалом активності Mg-ATФази, віку і нормованого за віком холестерину пре-β-ліпопротеїдів та **максимальні** величини тиротропного гормону, пов'язаного з першим радикалом позитивно. Натомість позитивному тиротропному ефекту, кластер якого має проміжну локалізацію, передують **проміжні** для вибірки значення цих провісників, а негативному – **максимальні** (ТТГ - мінімальні).

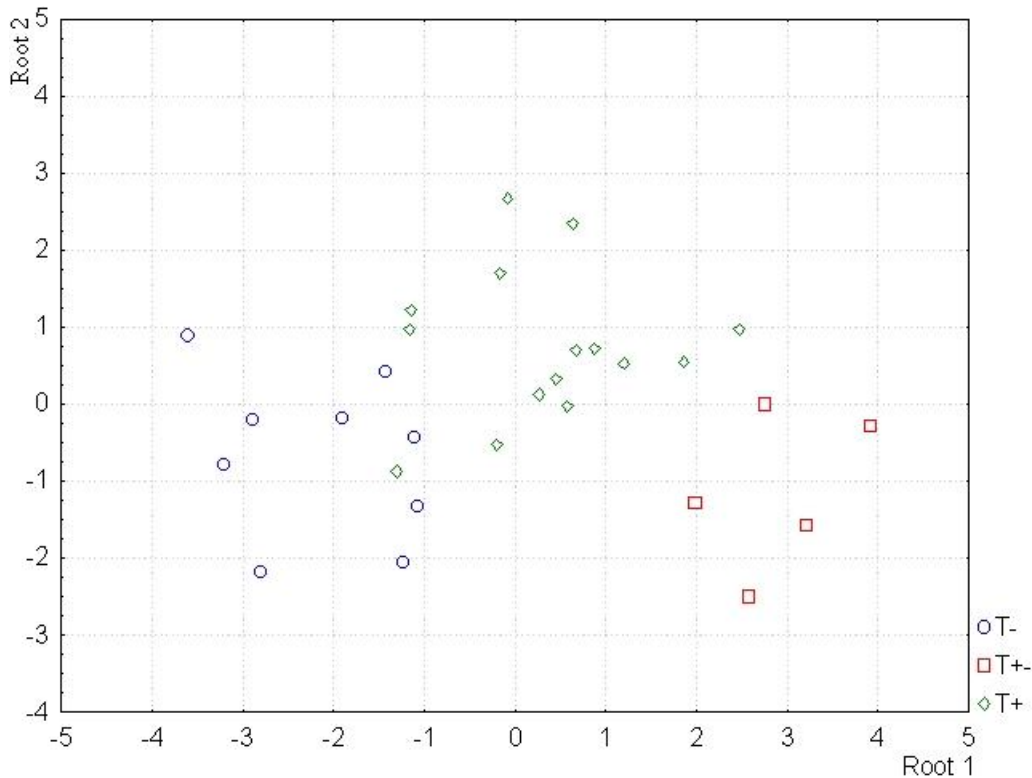


Рис. 14.20. Індивідуальні величини радикалів параметрів-провісників різних тиротропних ефектів бальнеотерапії

Вздовж осі другого радикалу кластери ефектів T_{\pm} і T_{-} практично не розмежовані, тоді як кластер T_{+} посідає вищу позицію. Це відображує максимальні початкові величини коефіцієнта атерогенності і урикемії та мінімальні - холестерину β -ліпопротеїдів і тироксину у жінок, підлеглих стимулюючому тиротропному ефекту бальнеотерапії, за відсутності суттєвих відмінностей за цими провісниками (за винятком тироксину) між жінками двох інших кластерів.

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

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

Виявляється, що передбачити можна не лише **характер**, але і (з певною точністю) **вираженість** тиротропного ефекту бальнеотерапії. Це реалізується за візуалізованим на рис. 14.21 рівнянням множинної регресії:

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

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

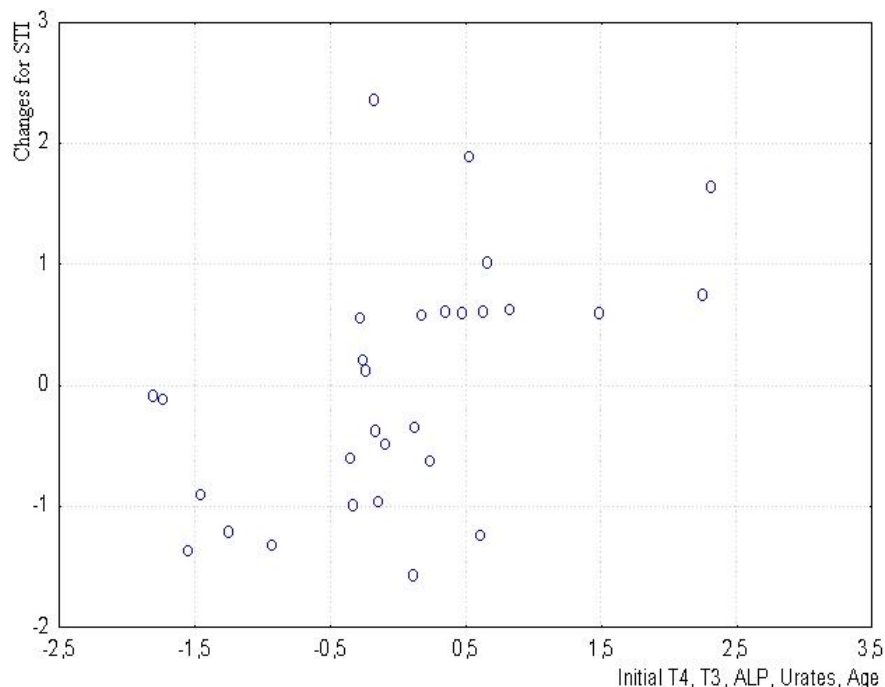


Рис. 14.21. Канонічний кореляційний зв'язок між віком, початковими рівнями тироїдних гормонів, холестерину α -ліпопротеїдів і уратів (вісь X) та змінами внаслідок бальнеотерапії сумарного тироїдного індексу (вісь Y)

Передбачуваність розмаїття тиротропних ефектів є свідченням їх закономірної зумовленості (кондиціонування) особливостями реактивності організму, проявами яких є активність Mg-АТФази, параметри тироїдного статусу і ліпідного спектру плазми, урикемія, а також вік.

ВИСНОВКИ

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

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

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

ПОЛІВАРІАНТНІСТЬ ТИРОТРОПНИХ ЕФЕКТІВ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ У ЧОЛОВІКІВ, ЇХ НЕЙРОЕНДОКРИННО-ІМУННИЙ СУПРОВІД ТА МОЖЛИВІСТЬ ПРОГНОЗУВАННЯ

В попередніх розділах нами показано, що курсове вживання біоактивної води Нафтуса (БАВН) чинить поліваріантний тиротропний ефект у здорових щурів обох статей та жінок з різними хронічними захворюваннями, що супроводжується змінами показників нейроендокринно-імуного комплексу. З'ясовано, що характер **курсowego** тиротропного ефекту зумовлений низкою початкових нейрогормональних, метаболічних, імуних, гемодинамічних та клінічних показників і піддається надійному прогнозуванню за їх сукупністю. Разом з тим, залишався нез'ясованим **терміновий** тиротропний ефект БАВН, тобто зміни тироїдної функції незабаром після вживання лікувальної води, як і його нейроендокринно-імуний акомпанемент, що й стало метою наступного дослідження.

При поступленні на курорт Трускавець для відновного лікування хронічного безкам'яного холециститу в фазі ремісії проведено клініко-фізіологічне спостереження за 32 чоловіками віком 25-60 років. В базальному періоді реєстрували електрокардіограму у II ст. відведенні (апаратно-програмним комплексом „КардиоЛаб+ВСР” в-ва „ХАИ-МЕДИКА”, Харків) з метою оцінки параметрів варіабельності серцевого ритму (ВСР) і практично зразу ж – базальну ЕЕГ (апаратно-програмним комплексом „НейроКом” цього ж в-ва) уніполярно у 16 відведеннях за міжнародною системою “10-20” з референтними електродами А та Ref на китицях вух [Porovych I.L. et al., 2013, 2014]. Після цього вимірювали електроопір точок акупунктури P_g(ND), TR(X), MC(AVL) і G8Dg (метод Фоля, прилад серії ”Медісса” [Губицький В.Й. та ін., 2013]) та реєстрували електрокінетичний показник клітинних ядер букального епітелію (методом мікроелектрофорезу на приладі “Биотест”, Харків [Шкорбатов Ю.Г. и др., 1995]). На завершення забирали з ліктьової вени пробу крові для підрахунку лейкоцитограми і лейкоцитарного індексу адаптації Поповича [2000], оцінки фагоцитарної функції нейтрофілів стосовно музейної культури *Staphylococcus aureus* та визначення рівня в плазмі загального **трийодтироніну**, а також тестостерону і кортизолу (методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням аналізатора „Tecan”, Oesterreich і набору реагентів ЗАО „Алкор Био”, СПб., РФ) та натрію і калію (методом полум'яної фотометрії) з наступним обчисленням мінералокортикоїдної активності за відношенням Na/K.

Після цього пацієнт живив БАВН (3 мл/кг, t⁰ 18-20°C), а ще через 75-85 хв (коли пацієнти курорту зазвичай приймають їжу) проводили повторне тестування.

Тиротропний ефект, а також супутні зміни показників нейроендокринно-імуного комплексу оцінено методом прямих різниць. Застосовано статистичні методи варіаційного, кореляційного, множинно-регресивного, канонічного і дискримінантного аналізів з використанням пакету програм „Statistica 5.5” за алгоритмом Поповича І.Л. [2011].

15.1. Варіанти термінових тиротропних ефектів та тироїдно-невральні взаємозв'язки

Констатовано (рис. 14.1), що в базальному періоді рівень загального трийодтироніну (T₃) у 30 осіб знаходився в діапазоні 1,49÷3,01 нМ/л, який вкладається у діапазон норми: 1,1÷3,1 нМ/л, і лише у 2 виявлено незначне перевищення верхньої межі (до 3,21 і 3,64 нМ/л). Через 75-85 хв після вживання БАВН у 8 осіб рівень T₃ знижувався пересічно на 0,26±0,06 нМ/л або 12±2% (p=0,02), від 2,26±0,18 нМ/л до 1,99±0,17 нМ/л. Натомість у інших 7 пацієнтів, навпаки, виявлено приріст індивідуальних рівнів T₃ пересічно на 0,34±0,04 нМ/л або 21±3% (p<0,001), від 1,63±0,05 нМ/л до 1,97±0,03 нМ/л. Разом з тим, у більшості (17) випадків рівень T₃ залишався стабільним: середні величини 2,22±0,13 нМ/л і 2,21±0,13 нМ/л до і після вживання БАВН, середня різниця -0,01±0,02 нМ/л або 0±1%. Отже, БАВН чинить у 25% обстежених гальмівний (T⁻), а у 22% - стимулюючий (T⁺) терміновий тиротропний ефект (TE), не впливаючи суттєво (квазінульовий ефект, T[±]) на тироїдну функцію у 53% пацієнтів.

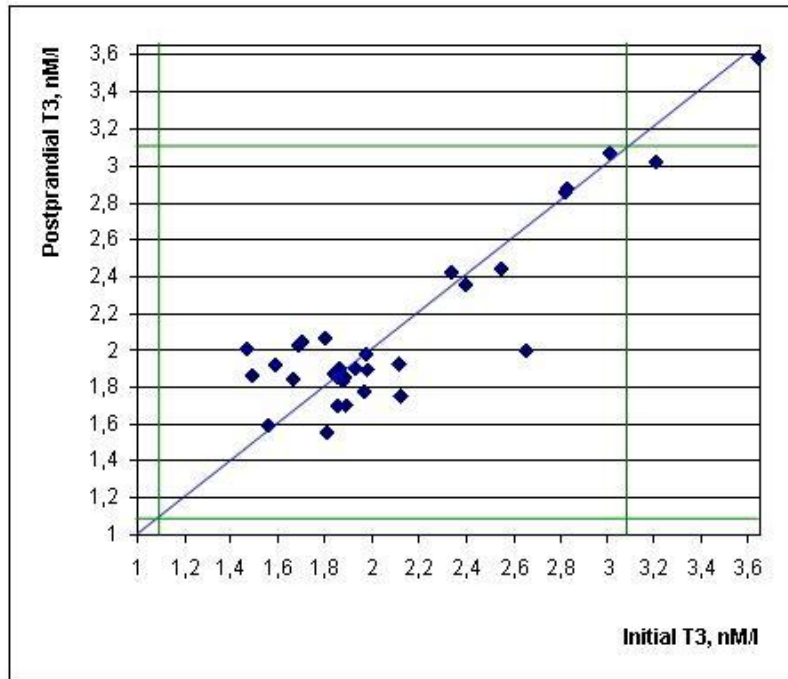


Рис. 15.1. Індивідуальні рівні трийодтироніну натще (вісь X) і через 75-85 хв після вживання БАВН (вісь Y). Зеленими лініями виділено зону норми.

Відомо, що щитовидна залоза отримує постгангліонарні адренергічні волокна від верхнього, середнього і нижнього шийних вузлів та холінергічні волокна блукаючого, під'язичного і язикоглоткового нервів [Ажипа Я.И., 1979], через які здійснюється пряма нервова регуляція тироїдної функції, проте вегетативні нерви, а також циркулюючі катехоламіни відіграють меншу роль, ніж тиреотропін [Кандор В.И., 2002]. Своєю чергою, як тиреотрофи аденогіпофіза, так і сегментарні та бульбарні симпатичні і парасимпатичні ядра знаходяться під регуляторним впливом гіпоталамуса. Гіпоталамус же пов'язаний афферентними шляхами з супрасегментарними і субкортикальними структурами та окремими полями кори великих півкуль, через котрі отримує інформацію від будь-якої частини організму [Ажипа Я.И., 1979], зокрема від слизової травного тракту, з котрою контактує випита БАВН. Принципово доказано [Жигалина М.С. и др., 2009], що пиття водно-солевих розчинів чи навіть знаходження їх в ротовій порожнині чинить терміновий вплив на параметри ВСР, при цьому вираженість і навіть характер вегетотропного ефекту зумовлені як концентрацією і температурою подразника, так і базальним станом вегетативного балансу. Раніше показано, що у практично здорових чоловіків через 1,5 год після пиття БАВН теж розвивається поліваріантний вегетотропний ефект, характер якого кондиціонується базальним станом нейроендокринно-імунного комплексу. Звідси впливає гіпотеза, що виявлені в даному дослідженні поліваріантні тиротропні ефекти БАВН реалізуються через різноскеровані зміни (чи їх відсутність у випадках квазінульового тиротропного ефекту) показників нервової регуляції.

Але спочатку проаналізуємо кореляцію між базальним рівнем в плазмі T_3 і показниками ВСР, які відображують активність симпатичних і парасимпатичних регуляторних структур різних рівнів, а потім – показниками ЕЕГ. Скринінг кореляційних зв'язків між базальними величинами T_3 – з одного боку, та показників ВСР – з іншого, виявив значущі (для вибірки із 32 осіб критична величина $|r| > 0,35$ при $p < 0,05$ і $> 0,46$ при $p < 0,01$) чи пограничні позитивні зв'язки T_3 з M_0 ($r=0,44$), pNN_{50} ($r=0,33$), $RMSSD$ ($r=0,32$), $HF\%$ ($r=0,32$), HF ($r=0,25$) та негативні – з частотою ритму ($r=-0,48$), $ULF\%$ ($r=-0,27$), $LFnu$ ($r=-0,44$), LF/HF ($r=-0,37$), $LF\%$ ($r=-0,28$), але не з AM_0 ($r=-0,16$). Тим не менше, останній показник виявився включеним у модель регресивного аналізу з покроковим виключенням, тоді як M_0 , HR , LF/HF і $LF\%$ не увійшли до неї (табл. 15.1). Канонічна кореляція оцінюється як сильна (рис. 15.2).

Таблиця 15.1. Підсумок регресивного аналізу зв'язку між базальними величинами T_3 і показників ВСР

	Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	$t_{(24)}$	p-level
Interception			3,9244	0,9216	4,26	0,0003
RMSSD, ms	1,0335	0,4777	0,0271	0,0125	2,16	0,0407
pNN ₅₀ , %	2,0012	0,6095	0,0661	0,0201	3,28	0,0031
HF, ms ²	-2,4402	0,6886	-0,0017	0,0005	-3,54	0,0017
ULF, %	-0,5064	0,1513	-0,0423	0,0126	-3,35	0,0027
HF, %	-0,9344	0,3746	-0,0353	0,0141	-2,49	0,0199
LFnu, %	-1,0328	0,2759	-0,0323	0,0086	-3,74	0,0010
AMo, %	0,4133	0,2193	0,0121	0,0064	1,88	0,0716

$R=0,777$; $R^2=0,604$; Adjusted $R^2=0,489$; $F_{(7,2)}=5,2$; $\chi^2_{(7)}=24,6$; $p=0,001$

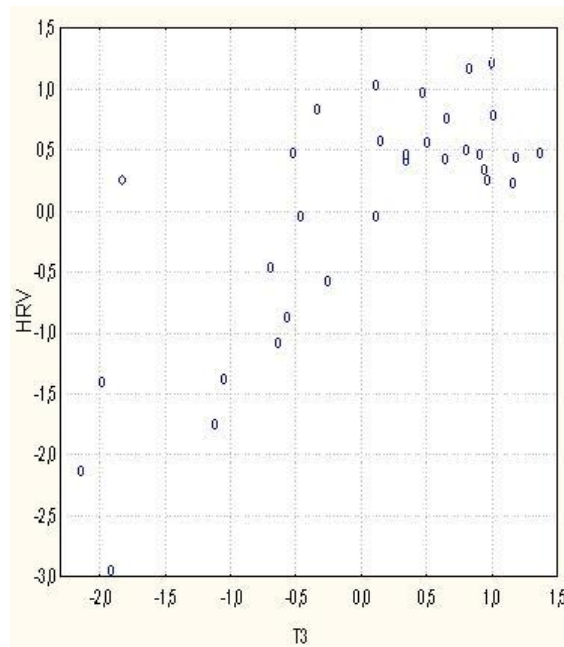


Рис. 15.2. Канонічний кореляційний зв'язок між базальними величинами загального трийодтироніну (вісь X) і показників ВСР (вісь Y)

Нагадаємо, що з-поміж так званих показників Баєвського (первісних або класичних) амплітуда моди вважається маркером симпатичного тону, а варіаційний розмах – загального [Баевский Р.М., Иванов Г.Г., 2001]. Близькими до варіаційного розмаху є часові (Time Domain) показники ВСР [Heart Rate Variability, 1996]: SDNN, RMSSD, pNN₅₀. Натомість фізіологічна інтерпретація спектральних (Frequency Domain) показників ВСР неоднозначна. На думку одних авторів, потужність дуже низькочастотної (VLF) компоненти ВСР відображує гуморальну регуляцію (ренін-ангіотензин-альдостеронова система, циркулюючі катехоламіни, системи терморегуляції [Котельников С.А. и др., 2002]), церебральні ерготропні впливи на підлеглі рівні, вплив вищих вегетативних центрів на серцево-судинний підкірковий центр, стан нейро-гуморального і метаболічного рівнів регуляції і може використовуватися як надійний маркер ступеня зв'язку автономних (сегментарних) рівнів регуляції кровообігу з надсегментарними, в тому числі з гіпофізарно-гіпоталамічним і кірковим рівнями [Баевский Р.М., Иванов Г.Г., 2001; Михайлов В.М., 2000], натомість інші автори [Коркушко О.В. и др., 2005; 2009] пов'язують цей параметр з симпатичною активністю. Менш неоднозначною є інтерпретація низькочастотної (LF) компоненти ВСР: вважається, що вона в **нормалізованій** формі характеризує стан симпатичного відділу ВНС, зокрема системи регуляції судинного тону [Баевский Р.М., Иванов Г.Г., 2001; Heart Rate Variability, 1996], і/або симпто-парасимпатичну модуляцію барорефлекторної природи [Коркушко О.В. и др., 2005; 2009; Котельников С.А. и др., 2002]. Інтерпретація високочастотної (HF) компоненти ВСР однозначна як маркера парасимпатичної

активності [Баевский Р.М., Иванов Г.Г., 2001; Михайлов В.М., 2000; Коркушко О.В. и др., 2005; 2009]. Натомість інтерпретація ультранизкочастотної (ULF) компоненти в доступній нам літературі досі відсутня.

Нами вкотре підтверджено добре відомий факт, що між **вагальними** і **симпатичними** параметрами (а отже, і генеруючими їх структурами) існують тісні реципрокні взаємозв'язки (табл. 15.2).

Таблиця 15.2. Матриця кореляційних зв'язків між деякими базальними показниками ВСП

Parameters	AMo	LFnu	pNN ₅₀	RMSSD	HF
AMo	1,00				
LFnu	0,40	1,00			
pNN ₅₀	-0,65	-0,69	1,00		
RMSSD	-0,75	-0,69	0,93	1,00	
HF	-0,64	-0,71	0,98	0,94	1,00
ULF%	0,08	-0,03	-0,16	-0,15	-0,17

Така реципрокність, констатована нами раніше як у людей, так і у щурів, базується на фактах, що посилення симпатичних ефекторних впливів на β_1 -адренорецептори постсинаптичних мембран супроводжується реципрокним послабленням вагальних впливів на постсинаптичні мембрани через β_2 - і, можливо, α_2 -адренорецептори пресинаптичних мембран парасимпатичних терміналей, що зменшує вивільнення ними ацетилхоліну. І навпаки, посилення вагальних ефекторних впливів на постсинаптичні М-холінорецептори асоційоване із реципрокним послабленням симпатичних впливів через М-холінорецептори пресинаптичних мембран адренергічних нервових закінчень шляхом гальмування вивільнення ними норадреналіну (цит за: [Ткаченко Б.И. и др., 1998]).

Згідно з сучасними поглядами, нейрони медулярних (каудального і вентрального) ядер шва, котрі містять **тиротропін-релізінг гормон** (ТТРГ), чинять стимулюючий вплив на дорзальне моторне ядро **вагального** нерва. ТТРГ-синтезуючі нейрони мають зв'язки з ядром солітарного тракту, яке, своєю чергою, через афферентні волокна блукаючого нерва отримує сенсорну інформацію від рецепторів слизової травного тракту [огляд: Shubert M.I., 2010]. Тому ми свідомо розмістили на рис. 15.2 Т₃ по осі Х, тобто розглядаємо його в якості аргумента (факторної ознаки), натомість вагальні і симпатичні маркери – в якості функції (результативної ознаки). Все ж, мабуть, тироїдно-вегетативні зв'язки мають рівноправний **двосторонній** характер. Останнє припущення стосується і кортико-тироїдних взаємозв'язків. З одного боку, ще у 1971 р. Амигаровой М.Г. (цит. за: Кортикальная регуляция ... [1980], с. 198) було встановлено, що під впливом позитивного умовного оборонного сигналу секреція щитовидної залози у собак стимулюється, а під впливом гальмівного – затримується. З іншого боку, в фундаментальному керівництві “Физиология эндокринной системы” приведено положення, що тироїдні гормони рефлекторно або безпосередньо впливають на стан клітин центральної нервової системи, особливо на відділи проміжного мозку, а також на задню та передню долі гілофіза, і вже через них проявляють свою периферійну дію [Ажипа Я.И., 1979, с. 153-154].

Крос-кореляційним аналізом нами виявлено, що базальний рівень Т₃ погранично значуще пов'язаний з відносною спектральною щільністю потужності (СЩП) δ -ритму ЕЕГ у відведеннях F8 ($r=0,34$), T3 ($r=0,33$), T6 ($r=0,32$), F7 ($r=0,31$), T5 ($r=0,30$), але не F4 ($r=0,09$), θ -ритму у відведеннях P4 ($r=0,30$) і T4 ($r=0,25$), β -ритму у відведеннях T3 ($r=-0,25$) і F8 ($r=-0,25$) та α -ритму у відведенні O1 ($r=0,20$). У модель регресивного аналізу з покроковим виключенням увійшли 5 показників (табл. 15.3, рис. 15.3).

Таблиця 15.3. Підсумок регресивного аналізу зв'язку між базальними показниками Т₃ і ЕЕГ

	Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	t ₍₂₆₎	p-level
Interception			1,773	0,268	6,61	0,000001
T3- δ , %	1,412	0,404	0,048	0,014	3,49	0,001721
T5- δ , %	-0,496	0,305	-0,020	0,012	-1,62	0,116604
T4- θ , %	0,707	0,188	0,112	0,030	3,75	0,000897
O1- α , %	-0,516	0,172	-0,015	0,005	-3,00	0,005823
F4- δ , %	-1,172	0,296	-0,036	0,009	-3,96	0,000514

$$R=0,699; R^2=0,489; \text{Adjusted RI}=0,391; F_{(5,3)}=4,98; \chi^2_{(5)}=18,5; p=0,002$$

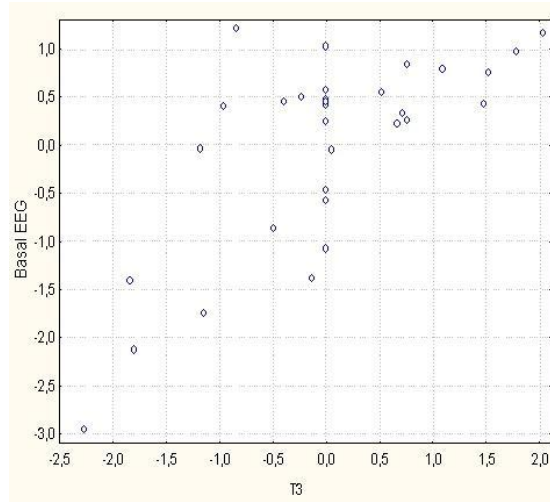


Рис. 15.3. Канонічний кореляційний зв'язок між базальними величинами загального трийодтироніну (вісь X) і показниками EEG (вісь Y)

При проведенні процедури регресивного аналізу з покроковим виключенням зі **всіма** показниками ВСР і EEG у модель увійшли по 4 показники вегетативної регуляції і коркової нейродинаміки (табл. 15.4, рис. 15.4).

Таблиця 15.4. Підсумок регресивного аналізу зв'язку між базальними величинами T_3 і нейрофізіологічних показників

	Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	$t_{(23)}$	p-level
Interception			2,1296	0,7472	2,85	0,009
LFnu, %	-0,476	0,185	-0,0149	0,0058	-2,57	0,017
T_3 - δ , %	1,008	0,325	0,0340	0,0110	3,10	0,005
pNN ₅₀ , %	1,283	0,586	0,0424	0,0194	2,19	0,039
ULF, %	-0,257	0,134	-0,0215	0,0112	-1,92	0,068
T_4 - θ , %	0,362	0,161	0,0573	0,0255	2,25	0,035
T_3 - β , %	0,302	0,216	0,0087	0,0063	1,40	0,175
HF, msec ²	-1,336	0,609	-0,0009	0,0004	-2,19	0,039
F4- δ , %	-0,736	0,257	-0,0228	0,0079	-2,87	0,009

$$R=0,802; R^2=0,643; \text{Adjusted } R^2=0,519; F_{(8,2)}=5,2; \chi^2_{(8)}=26,8; p<0,001$$

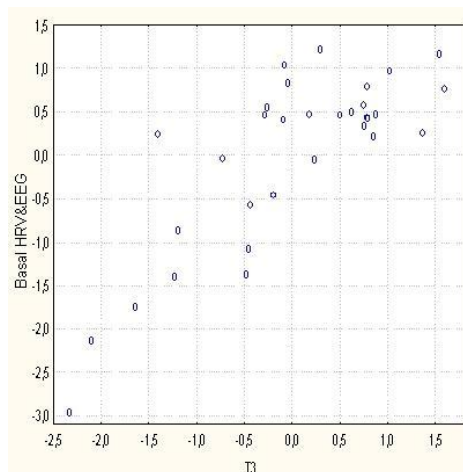


Рис. 15.4. Канонічний кореляційний зв'язок між базальними величинами загального трийодтироніну (вісь X) і нейрофізіологічних показників (вісь Y)

При цьому негативні факторні навантаження на канонічний радикал чинять LFn ν ($r^*=-0,54$), ULF% ($r^*=-0,34$), T $_3$ - β ($r^*=-0,34$), а позитивні - T $_3$ - δ ($r^*=0,41$), pNN $_{50}$ ($r^*=0,41$), T $_4$ - θ ($r^*=0,32$), HF ($r^*=0,31$) і F $_4$ - δ ($r^*=0,11$).

Отож, з позицій **тироїдно-невральних причинно-наслідкових** зв'язків нам уявляється наступна картина: в базальних умовах трийодтиронін **гальмує симпатичні** і реципрокно стимулює парасимпатичні ядра, що супроводжується пригніченням β -ритму у лівій передньо-скроневої зоні і активацією δ -ритму в цій же зоні і правій медіальній лобній зоні та θ -ритму у правій передньо-скроневої зоні. Якщо ж зайняти альтернативну **неврально-тироїдну** позицію, то виходить, що рівень в плазмі трийодтироніну підлягає up-regulation парасимпатичними ядрами і структурами (лімбічними?), котрі генерують δ - і θ -ритми, та down-regulation симпатичними ядрами і структурами, котрі генерують β -ритм. Це ніби-то суперечить класичному положенню, що тироїдні гормони підвищують симпатичний тонус і/або чинять пермісивний вплив на ефекти катехоламінів, а стимуляція симпатичного нерва активує секрецію тироїдних гормонів [Ажипа Я.И., 1979], але узгоджується з сучасними даними, що гіпертиреоз призводить до **зниження** концентрації катехоламінів в крові, тоді як при гіпотиреозі їх концентрація зростає [Кандор В.И., 2002]. А втім, в нашому спостереженні маємо справу лише з евтиреозом, так що про суперечності не йдеться.

15.2. Тироїдно-ендокринно-імунні взаємозв'язки

З огляду на те, що трийодтиронін є елементом нейроендокринно-імунного комплексу, слід проаналізувати його зв'язки із зареєстрованими ендокринними показниками. З тестостероном і кортизолом зв'язок T $_3$ виявився слабким ($r=0,28$ і $-0,27$ відповідно), а з мінералокортикоїдною активністю, оціненою за Na/K-коефіцієнтом плазми, значним ($r=-0,55$). При цьому T $_3$ пов'язаний з рівнем калію (рис. 15.5), але не натрію.

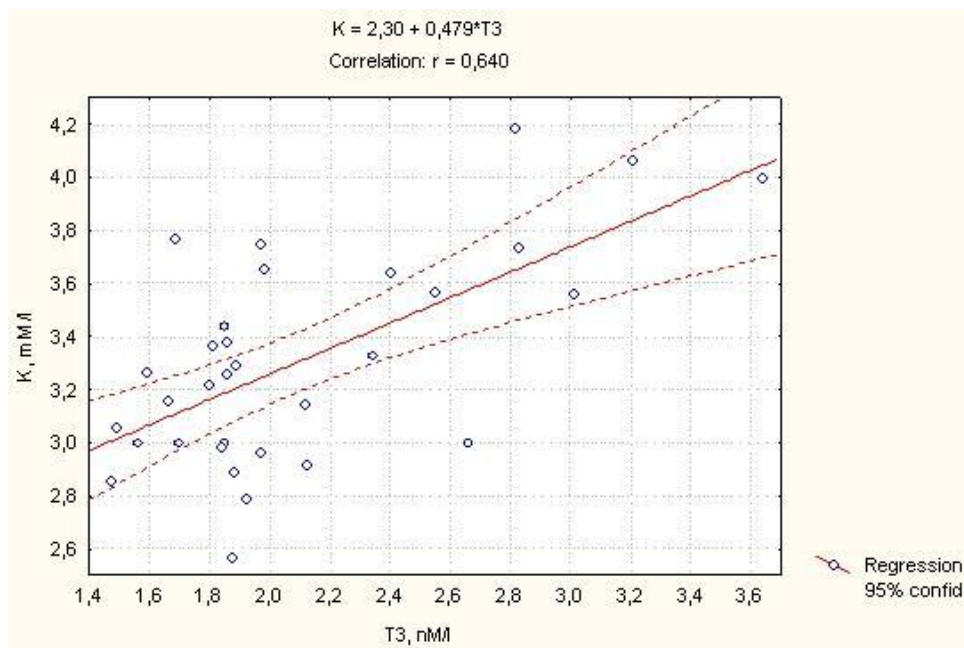


Рис. 15.5. Кореляційний зв'язок між базальними величинами загального трийодтироніну (вісь X) і калійемії (вісь Y)

Відомо, що індекс адаптації, запропонований Поповичем І.Л. [2000] на основі лейкоцитарної формули, відображує рівні адаптивних гормонів і їх співвідношення, що недавно підтверджено [Barylyak L.G. et al., 2013]. Тому цілком очікувано в даному дослідженні виявлено значну позитивну кореляцію між T $_3$ і цим інтегральним гормональним маркером (рис. 15.6).

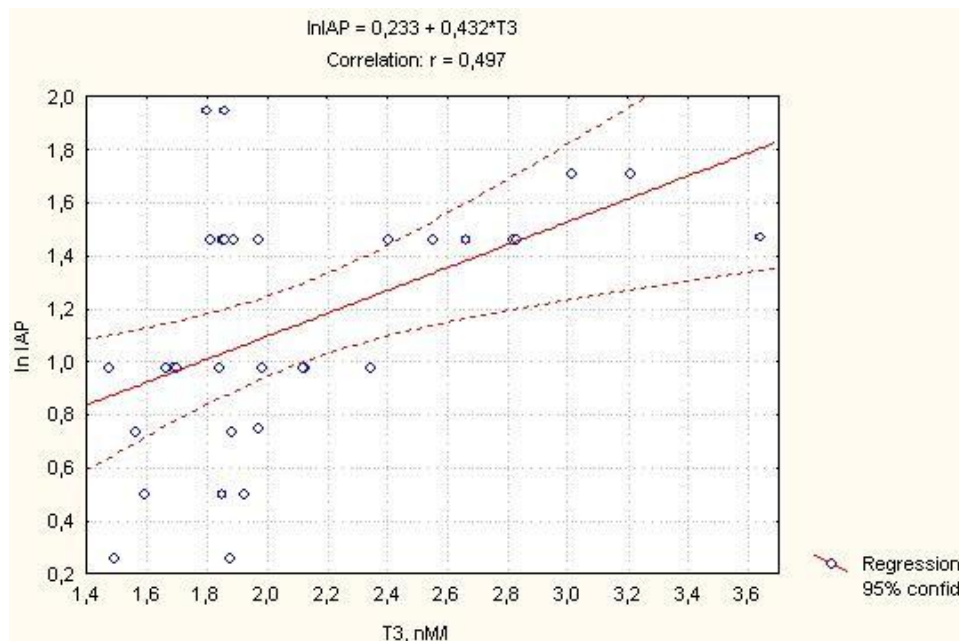


Рис. 15.6. Кореляційний зв'язок між базальними величинами загального трийодтироніну (вісь X) і натуральним логарифмом індексу адаптації Поповича (вісь Y)

Стосовно ж елементів лейкоцитограми погранично значущий зв'язок з T_3 виявлено лише для паличкоядерних нейтрофілів ($r = -0,31$).

З-поміж трьох параметрів фагоцитарної функції нейтрофілів найтісніше пов'язаним з T_3 виявився індекс кілінгу (рис. 15.7), який характеризує **завершеність** фагоцитозу за долею (у %) нейтрофілів, котрі містять убиті мікроби. Зв'язок мікробного(фагоцитарного) числа (міри **інтенсивності** фагоцитозу) з T_3 слабкий ($r = 0,28$), а фагоцитарного індексу як міри **активності** фагоцитозу – зовсім нікчемний.

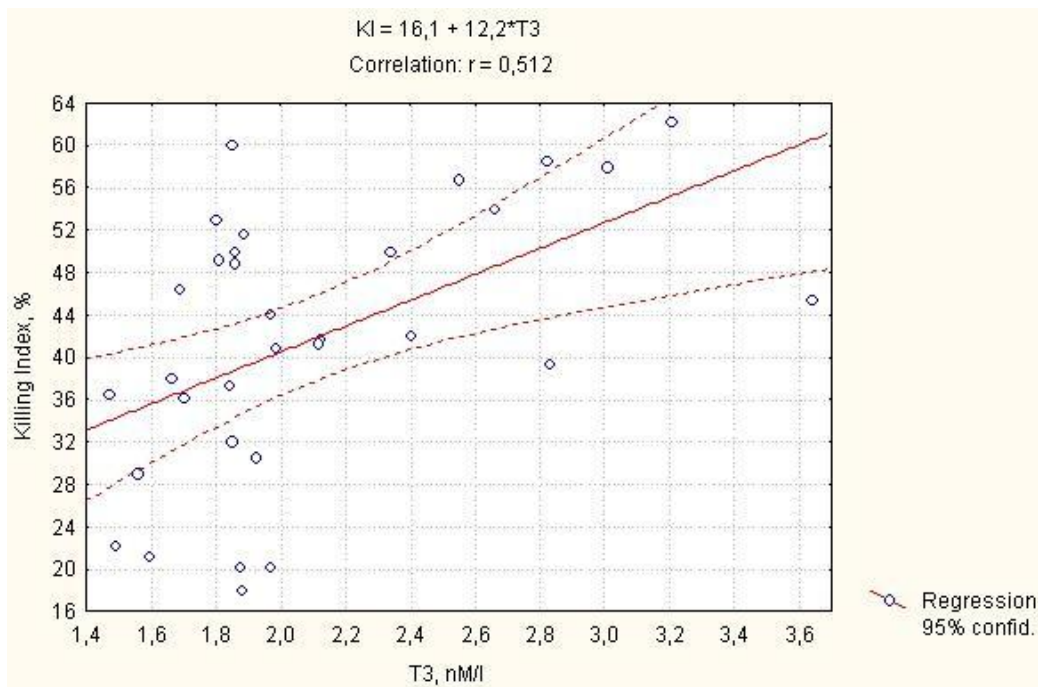


Рис. 15.7. Кореляційний зв'язок між базальними величинами загального трийодтироніну (вісь X) і індексом кілінгу нейтрофілів (вісь Y)

В ресурсі MEDLINE (search: thyroid immunity phagocytose) ми виявили лише **одну стару** роботу [Liu W.K., Ng T.V., 1991], в якій показано, що гіпотирозидизм, індукований 6-тижневим вживанням з питною

водою метимазолу, зменшує здатність альвеолярних макрофагів щурів-самок поглинати і вбивати дріжджі, а також продукувати фактор некрозу пухлин у відповідь на ліпополісахариди.

Цікаво, що з-поміж чотирьох пар точок акупунктури (AP), електричний опір (ER) котрих рееструвався, значуща кореляція з T_3 виявлена саме для тих, що вважаються репрезентантами імунної системи - MC(AVL) [Губицький В.Й. та ін., 2013], при цьому дещо сильніша зліва ($r=-0,36$ проти $-0,32$ справа). Проте у підсумкову регресивну модель (табл. 15.5) увійшла точка G8Dg зліва, що характеризує „енергетичну рівновагу”(?), попри нікчемний коефіцієнт кореляції з T_3 ($r=-0,05$).

Таблиця 15.5. Підсумок регресивного аналізу зв'язку між базальними величинами T_3 і ендокринно-імунних показників

	Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	$t_{(24)}$	p-level
Interception			-3,581	2,077	-1,72	0,098
K^+ plasma, mM/l	0,477	0,142	0,6370	0,1902	3,35	0,003
ln IA by Popovych	0,186	0,137	0,2134	0,1575	1,35	0,188
Microbial Number	0,426	0,120	0,0530	0,0149	3,56	0,002
Testosterone, nM/l	0,161	0,111	0,0096	0,0066	1,44	0,162
Stab Neutrophils, %	-0,436	0,114	-0,0592	0,0154	-3,83	0,001
Cortisol, nM/l	-0,160	0,147	-0,0003	0,0002	-1,09	0,288
ER AP G8 Left, un.	0,170	0,117	0,0453	0,0312	1,45	0,159

$$R=0,856; R^2=0,732; \text{Adjusted } R^2=0,654; F_{(7,2)}=9,4; \chi^2_{(7)}=34,9; p<10^{-5}$$

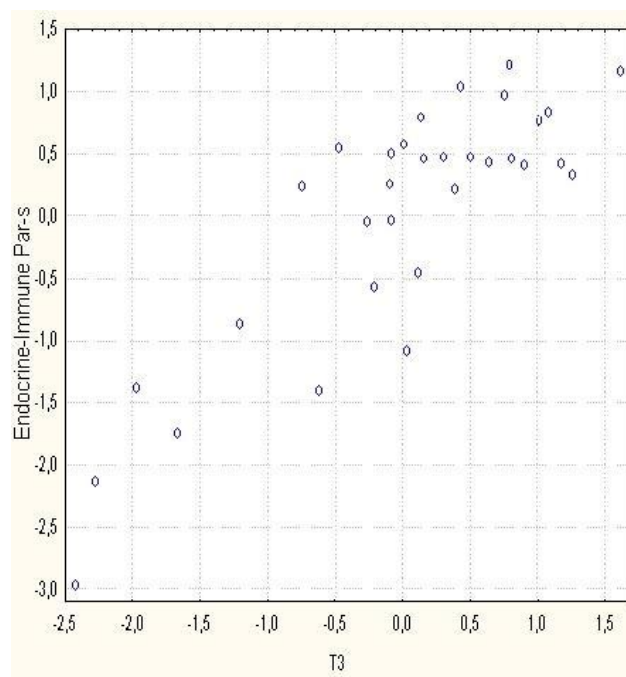


Рис. 15.8. Канонічний кореляційний зв'язок між базальними величинами загального трийодтироніну (вісь X) і показників ендокринно-імунного комплексу (вісь Y)

Канонічна кореляція між T_3 і ендокринно-імунним комплексом виявилася вельми сильною (рис. 15.8). При цьому на ендокринно-імунний радикал позитивні навантаження чинять: калійемія як інверсний маркер мінералокортикоїдної активності ($r^*=0,75$), індекс адаптації Поповича як маркер гормональної констеляції ($r^*=0,58$), мікробне число як міра інтенсивності фагоцитозу ($r^*=0,33$) і тестостеронемія ($r^*=0,32$), натомість негативні факторні навантаження радикал отримує від паличкаядерного нейтрофільозу ($r^*=-0,37$) і кортизолемії ($r^*=-0,31$), а також електроопору точки акупунктури G8Dg зліва ($r^*=-0,06$).

При розгляді зв'язків з T_3 **всіх** зареєстрованих показників нейроендокринно-імунного комплексу у модель було включено шість (табл. 15.6, рис. 15.9).

Таблиця 15.6. Підсумок регресивного аналізу зв'язку між базальними величинами T_3 і нейроендокринно-імунних показників

	Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	t ₍₂₅₎	p-level
Interception			-0,9394	0,5154	-1,82	0,0804
K ⁺ plasma, mM/l	0,501	0,127	0,6692	0,1698	3,94	0,0006
IA by Popovych, ln	0,194	0,127	0,2226	0,1460	1,52	0,1399
pNN ₅₀ , %	1,207	0,517	0,0398	0,0171	2,34	0,0278
Stab Neutrophiles, %	-0,263	0,113	-0,0357	0,0153	-2,32	0,0285
Microbial Number	0,401	0,104	0,0499	0,0130	3,86	0,0007
PS HF HRV, msec ²	-1,052	0,507	-0,0007	0,0003	-2,07	0,0485

R=0,862; R²=0,743; Adjusted R²=0,681; F_(6,3)=12,0; $\chi^2_{(6)}$ =36,4; p<10⁻⁵

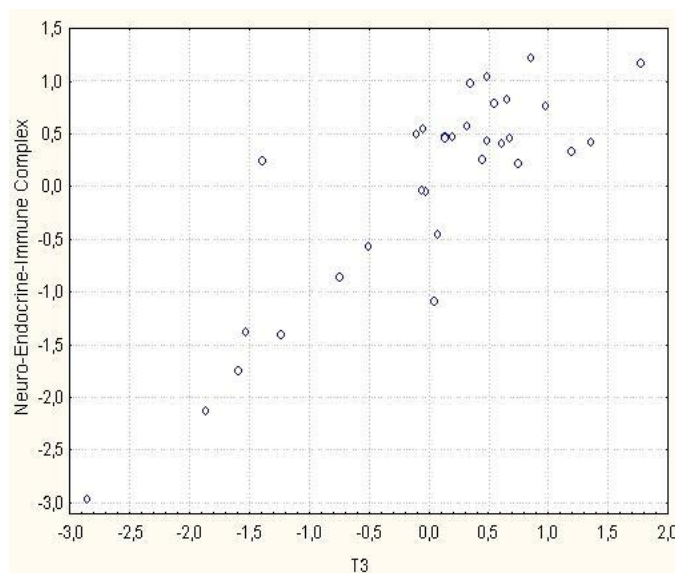


Рис. 15.9. Канонічний кореляційний зв'язок між базальними величинами загального трийодтироніну (вісь X) і показників нейроендокринно-імуного комплексу (вісь Y)

На чільних позиціях за силою зв'язку знову виявились калійемія ($r^*=0,74$) і індекс адаптації Поповича ($r^*=0,58$), наступні місця посіли вагальні маркери pNN₅₀ ($r^*=0,38$) і HF ($r^*=0,29$), інтенсивність фагоцитозу ($r^*=0,33$) та паличкоядерний нейтрофіліоз ($r^*=-0,36$). Отож, базальний рівень трийодтироніну детермінує стан нейроендокринно-імуного комплексу на 74%.

15.3. Нейроендокринно-імуний супровід тиротропних ефектів

Саме час перейти до аналізу супутних змін тих же показників за різних термінових тиротропних ефектів БАВН. Виявлено (табл. 15.6), що гальмівний ТЕ супроводжується тенденцією до підвищення маркера симпатичного тону в поєднанні з тенденцією до зниження маркера вагального тону, тобто симпатотонічним зсувом вегетативної регуляції, проте лише у форматі тенденції. Натомість як при квазінульовому, так і стимулюючому ТЕ зміни і зовсім незначущі. З-поміж часових показників ВСР помітні супутні зміни виявлено стосовно лише SDNN. Цей індикатор сумарного впливу вегетативної регуляції (симпато-парасимпатичної модуляції) знижується як за стимулюючого (на 21%) ТЕ, так і за гальмівного (на 14%), не змінюючись за квазінульового ТЕ. Загальна потужність спектру ВСР, яка відображує сумарний абсолютний рівень активності регуляторних систем, за стимулюючого ТЕ знижується на 42%, а за гальмівного ТЕ проявляє тенденцію до зниження на 26%, не змінюючись за квазінульового ТЕ (табл. 15.7). **Абсолютні** потужності дуже низькочастотної і низькочастотної компонент спектру ВСР за альтернативних ТЕ проявляють більш-менш однакові тенденції до зниження. Натомість потужність високочастотної компоненти проявляє тенденцію до зниження лише за стимулюючого ТЕ, а потужність ультранизькочастотної компоненти проявляє різноскеровані тенденції до змін за різноскерованих ТЕ.

Таблиця 15.6. Супутні зміни показників Баєвського і часових показників варіабельності ритму серця за різних термінових тиротропних ефектів БАВН

Тиротропний ефект (п) Показник	Гальмівний (8)			Квазінульовий (17)			Стимулюючий (7)		
	До	Після	Ефект	До	Після	Ефект	До	Після	Ефект
Мода (Mo), мс	900 ±57	856 ±74	-44 ±35	815 ±34	838 ±36	+23 ±16	743 ±67	686 ±48	-57 ±40
Амплітуда моди (AMo), %	44,9 ±4,7	51,5 ±5,2	+6,6 ±3,4	54,9 ±4,7	50,3 ±3,5	-4,6 ±2,7	54,1 ±7,6	57,6 ±6,7	+3,4 ±3,1
Варіаційний розмах (ΔX), мс	204 ±25	174 ±26	-30 ±18	176 ±20	182 ±18	+6 ±13	182 ±29	167 ±25	-15 ±17
Індекс вегетативного балансу (AMo/ΔX)	269 ±59	374 ±81	+105 ±67	444 ±87	401 ±95	-43 ±69	398 ±108	425 ±96	+27 ±51
Вегетативний показник ритму (1/Mo•ΔX)	6,6 ±1,3	9,2 ±2,4	+2,6 ±1,8	9,1 ±1,2	9,3 ±2,2	+0,2 ±1,7	9,7 ±2,3	10,2 ±1,5	+0,5 ±1,0
Показник адекватності процесів регуляції (AMo/Mo)	53 ±8	68 ±13	+15 ±8	71 ±7	62 ±5	-9 ±5	79 ±13	87 ±12	+6 ±7
Стрес-індекс (AMo/2•Mo•ΔX)	164 42	268 85	+104 71	288 58	252 64	-36 49	307 101	319 74	+12 46
SDNN, мс	44 ±7	37 ±7	-6 ±5	39 ±5	40 ±5	+1 ±2	42 ±9	33 ±6	-9 ±4*
RMSSD, мс	26 ±5	24 ±6	-2 ±2	27 ±5	30 ±7	+3 ±2	28 ±9	18 ±3	-10 ±6
pNN ₅₀ , %	6 ±3	8 ±4	+2 ±2	10 ±4	10 ±5	0 ±1	10 ±7	2 ±1	-8 ±5
Коефіцієнт варіації (Cv), %	4,7 ±0,6	4,2 ±0,4	-0,5 ±0,5	4,6 ±0,5	4,7 ±0,5	+0,1 ±0,3	5,5 ±0,9	4,9 ±0,9	-0,6 ±0,6
Триангулярний індекс (HRV TI)	10,6 ±2,0	8,5 ±1,1	-2,1 ±1,3	8,7 ±1,0	9,4 ±1,0	+0,7 ±0,6	9,5 ±1,7	8,6 ±1,8	-0,9 ±0,6
Серцевий ритм (HR), уд/хв	67,6 ±4,3	72,4 ±6,8	+4,8 ±3,0	72,5 ±3,0	71,5 ±2,9	-1,0 ±1,2	82,5 ±8,0	86,1 ±5,7	+3,6 ±4,0

Примітка. Тут і надалі приведені середні величини і їх стандартні похибки до і після вживання БАВН та її ефекти (прямі різниці), **значущі** (p<0,05) серед яких позначені *.

Таблиця 15.7. Супутні зміни спектральних показників та індексів варіабельності ритму серця за різних термінових тиротропних ефектів БАВН

Тиротропний ефект (п) Показник	Гальмівний (8)			Квазінульовий (17)			Стимулюючий (7)		
	До	Після	Ефект	До	Після	Ефект	До	Після	Ефект
Загальна потужність спектру (ПС) ВСР (TP), мс ²	2232 ±775	1662 ±598	-570 ±545	1761 ±395	1842 ±453	+81 ±194	2179 ±803	1266 ±473	-914 ±419*
ПС ультранизкочастотної компоненти ВСР (ULF), мс ²	161 ±109	229 ±141	+68 ±126	77 ±20	52 ±15	-25 ±19	104 ±27	61 ±53	-44 ±62
ПС дуже низкочастотної компоненти ВСР (VLF), мс ²	1152 ±521	689 ±210	-463 ±479	631 ±124	525 ±85	-106 ±101	827 ±264	479 ±177	-348 ±197
ПС низкочастотної компо- ненти ВСР (LF), мс ²	594 ±207	468 ±148	-126 ±171	565 ±118	604 ±130	+39 ±107	540 ±259	482 ±137	-158 ±181
ПС високочастотної компо- ненти ВСР (HF), мс ²	325 ±122	275 ±122	-50 ±42	487 ±213	661 ±336	+173 ±136	608 ±355	244 ±135	-364 ±229
ПС ультранизкочастотної компоненти ВСР (ULF), %	3,4 ±1,6	10,3 ±2,8	+6,9 ±2,5*	5,1 ±1,2	3,9 ±1,0	-1,2 ±1,2	8,0 ±3,9	2,4 ±1,4	-5,6 ±4,6
ПС дуже низкочастотної компоненти ВСР (VLF), %	50,0 ±6,5	46,5 ±3,3	-3,5 ±6,7	44,0 ±4,4	37,8 ±3,5	-6,2 ±2,8*	43,4 ±7,2	41,4 ±6,3	-2,0 ±8,2
ПС низкочастотної компо- ненти ВСР (LF), %	30,1 ±4,4	29,6 ±3,6	-0,5 ±6,1	32,6 ±3,3	36,2 ±3,5	+3,6 ±2,8	30,5 ±5,8	41,2 ±6,3	+10,7 ±7,3
ПС високочастотної компо- ненти ВСР (HF), %	16,5 ±4,1	13,6 ±2,1	-2,9 ±3,1	18,2 ±3,7	22,0 ±4,8	+3,8 ±2,7	18,1 ±5,8	14,9 ±3,0	-3,1 ±4,0
Симпто-вагальний баланс (LF/HF)	2,9 ±1,0	3,2 ±1,1	+0,3 ±0,4	2,8 ±0,4	3,6 ±0,8	+0,8 ±0,6	3,0 ±0,9	5,0 ±2,0	+2,0 ±1,2
Нормалізована ПС LF комп. 100•LF/(LF+HF), %	65 ±5	68 ±5	+2 ±5	67 ±4	65 ±5	-2 ±3	66 ±7	73 ±6	+7 ±3*
Індекс централізації (VLF+LF)/HF	8,6 ±3,0	7,6 ±2,0	-1,0 ±1,6	7,8 ±1,4	7,2 ±1,5	-0,6 ±1,2	9,9 ±4,4	12,9 ±7,6	+3,0 ±4,0

Стосовно **відносних** спектральних показників ВСР, в т.ч. індексів, то патерн змін ULF компоненти виявився значно чіткішим щодо реципрокності, зміни VLF компоненти за квазінульового ТЕ стали

значущими, а зміни LF компоненти та індекса LF/HF прогресивно зростали від гальмівного ТЕ до стимулюючого.

Скринінг кореляційних зв'язків між змінами T_3 – з одного боку, та показників ВСП – з іншого, виявив найтісніші зв'язки динаміки T_3 з динамікою СП ULF компоненти: $r=-0,46$ стосовно абсолютної потужності і $r=-0,52$ стосовно відносної (рис. 15.10). Протилежна за характером кореляція виявлена стосовно динаміки відносної потужності LF компоненти ВСП ($r=0,43$), тоді як стосовно динаміки індексу LF/HF зв'язок незначущий ($r=0,27$). Звідси випливає наше припущення, що динаміка ULF компоненти відображає динаміку активності нервових структур, котрі чинять гальмівний вплив на вивільнення T_3 , натомість симпатичні регуляторні структури, репрезентовані LF компонентою, стимулюють вивільнення T_3 . Це узгоджується з класичним положенням, що стимуляція симпатичного нерва активує секрецію тиреоїдних гормонів [Ажипа Я.И., 1979]. Разом з тим, має право на існування і альтернативне трактування: рефлекторні зміни рівня T_3 спричиняють конкордантні зміни симпатичного тону і дискордантні - нервових структур, репрезентованих СП ULF компоненти ВСП.

З огляду на громіздкість цифрового матеріалу щодо ЕЕГ (64 параметри) обмежимося розглядом відносної спектральної щільності потужності (Power Spectral Density) лише θ -ритму, динаміка якого в низці локусів виявилась значуще прямо пов'язаною з динамікою T_3 , а також δ -ритму у локусі Р3.

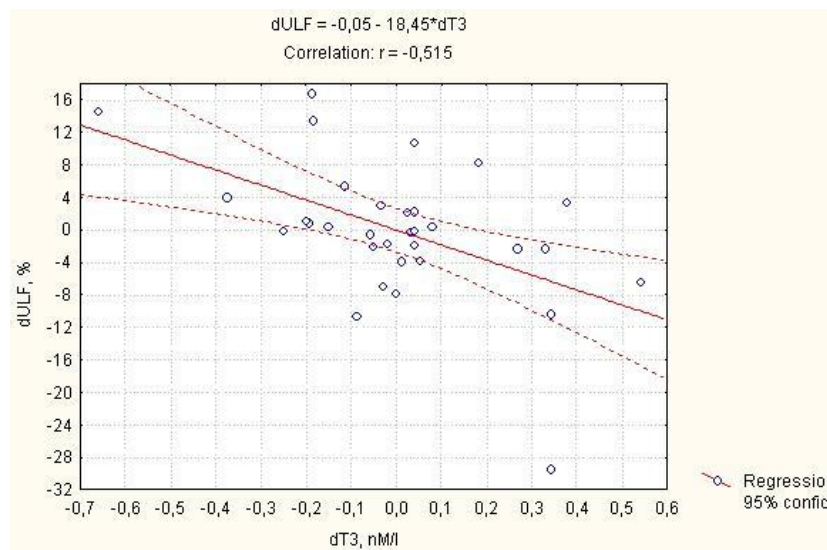


Рис. 15.10. Кореляційний зв'язок між змінами під впливом БАВН загального трийодтироніну (вісь X) і відносної потужності ультранизькочастотної компоненти ВСП (вісь Y)

Таблиця 15.8. Супутні зміни відносної (у %) спектральної щільності потужності θ -ритму базальної ЕЕГ за різних термінових тиротропних ефектів БАВН

Тиротропний ефект (n) Локус	Гальмівний (8)			Квазінульовий (17)			Стимулюючий (7)		
	До	Після	Ефект	До	Після	Ефект	До	Після	Ефект
T4 $r=0,47$	8,8 $\pm 0,9$	8,4 $\pm 1,9$	-0,4 $\pm 1,7$	11,9 $\pm 1,0$	9,5 $\pm 1,4$	-2,5 $\pm 0,9^*$	6,7 $\pm 1,2$	12,6 $\pm 3,0$	+5,9 $\pm 3,0$
F3 $r=0,45$	10,5 $\pm 1,9$	8,4 $\pm 1,9$	-2,1 $\pm 1,0^*$	11,9 $\pm 1,1$	10,0 $\pm 1,2$	-2,0 $\pm 0,9^*$	11,6 $\pm 1,9$	13,5 $\pm 0,9$	+1,9 $\pm 2,5$
Fp1 $r=0,37$	8,8 $\pm 1,4$	8,3 $\pm 2,4$	-0,5 $\pm 2,0$	9,6 $\pm 1,2$	8,4 $\pm 1,4$	-1,2 $\pm 0,7$	7,5 $\pm 1,9$	12,0 $\pm 2,7$	+4,5 $\pm 3,6$
Fp2 $r=0,37$	7,7 $\pm 1,1$	8,3 $\pm 2,4$	+0,6 $\pm 1,5$	8,6 $\pm 1,0$	7,8 $\pm 1,1$	-0,8 $\pm 1,2$	6,7 $\pm 2,4$	10,1 $\pm 1,2$	+3,4 $\pm 2,3$
P4 $r=0,35$	8,2 $\pm 1,4$	7,7 $\pm 1,8$	-0,5 $\pm 1,2$	10,2 $\pm 1,0$	8,1 $\pm 1,1$	-2,1 $\pm 1,1$	5,9 $\pm 0,6$	7,9 $\pm 1,7$	+2,0 $\pm 2,0$

Примітка. Для кожного локуса приведено коефіцієнт кореляції між змінами СЦП і T_3 .

Як бачимо (табл. 15.8, 15.9), зміни рівня в плазмі T_3 найтісніше пов'язані зі змінами СЦП θ -ритму у правій передньо-скроневої зони (рис. 15.11) та у лівій медіальній лобній зоні.

Таблиця 15.9. Супутні зміни відносної (у %) спектральної щільності потужності θ -ритму базальної ЕЕГ за різних термінових тиротропних ефектів БАВН

Тиротропний ефект (n) Локус	Гальмівний (8)			Квазінульовий (17)			Стимулюючий (7)		
	До	Після	Ефект	До	Після	Ефект	До	Після	Ефект
F7 r=0,28	7,8 ±1,7	9,1 ±3,7	+1,2 ±2,8	8,1 ±0,9	8,8 ±1,5	+0,7 ±0,8	8,9 ±1,9	13,0 ±2,7	+4,1 ±3,1
F8 r=0,28	6,7 ±1,1	9,4 ±3,0	+2,7 ±3,2	10,1 ±1,0	10,6 ±1,6	+0,6 ±1,0	7,8 ±2,4	15,2 ±3,9	+7,4 ±5,1
C3 r=0,28	11,6 ±2,3	10,4 ±2,0	-1,2 ±1,4	12,3 ±0,7	10,5 ±1,3	-1,8 ±0,9*	12,2 ±1,9	13,2 ±1,9	+1,0 ±3,3
C4 r=0,27	9,1 ±2,0	8,8 ±1,2	-0,3 ±1,3	13,4 ±1,2	9,7 ±1,2	-3,7 ±1,2*	10,1 ±1,7	13,2 ±2,0	+3,1 ±3,3
O2 r=0,21	6,2 ±1,3	7,9 ±2,2	+1,7 ±1,3	5,0 ±0,7	6,3 ±1,0	+1,3 ±1,3	3,9 ±0,9	7,1 ±1,0	+3,2 ±1,5*
T3 r=0,20	8,4 ±1,7	8,6 ±2,2	+0,2 ±2,0	9,9 ±1,2	8,2 ±1,2	-1,7 ±1,4	8,0 ±1,5	9,7 ±1,7	+1,7 ±1,9
F4 r=0,15	9,7 ±2,5	9,8 ±1,8	+0,1 ±2,0	13,0 ±1,3	11,3 ±1,3	-1,6 ±1,1	11,7 ±2,7	12,3 ±1,3	+0,6 ±2,2
T6 r=0,12	5,8 ±0,6	7,6 ±1,7	+1,8 ±1,5	8,5 ±1,0	8,0 ±1,0	-0,4 ±1,1	6,2 ±1,6	8,3 ±0,9	+2,2 ±1,1
T5 r=0,07	9,8 ±1,7	12,7 ±2,8	+2,9 ±2,8	9,5 ±1,6	9,2 ±1,4	-0,2 ±2,2	6,8 ±1,2	9,8 ±1,4	+3,0 ±2,5
O1 r=0,04	7,5 ±0,9	9,4 ±2,0	+1,9 ±1,5	7,1 ±1,2	7,8 ±1,3	+0,7 ±2,0	6,6 ±1,7	9,5 ±2,4	+2,9 ±2,7
P3 r=-0,01	7,0 ±1,7	9,0 ±1,3	+2,1 ±1,2	10,7 ±1,0	8,5 ±1,1	-2,2 ±1,2	8,8 ±1,5	9,2 ±1,7	+0,4 ±1,6
P3- δ r=-0,29	15,6 ±4,7	25,4 ±7,2	+9,9 ±4,2*	24,2 ±3,5	16,9 ±3,0	-7,2 ±3,4*	18,6 ±5,6	15,1 ±3,4	-3,4 ±5,7

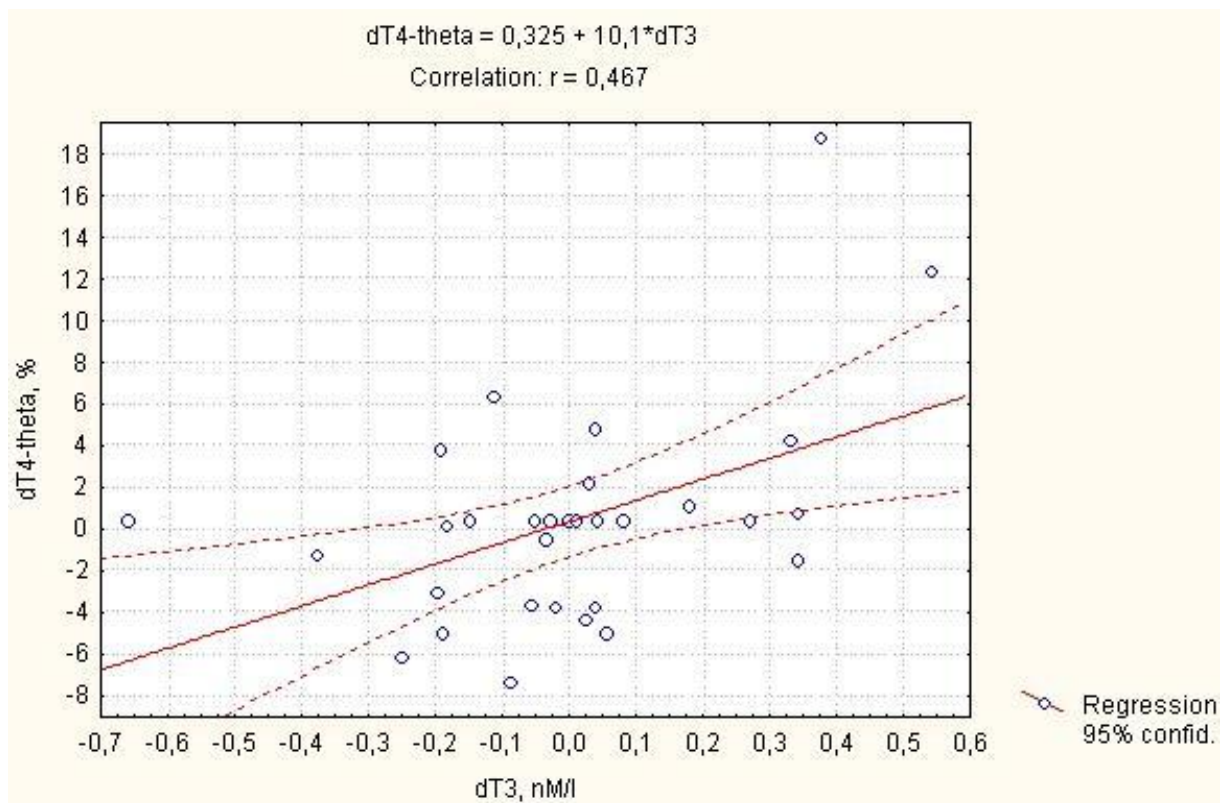


Рис. 15.11. Кореляційний зв'язок між змінами під впливом БАВН загального трийодтироніну (вісь X) і відносної потужності θ -ритму в локусі T4 (вісь Y)

Разом з тим, динаміка СЩП δ -ритму у локусі P3 корелює з динамікою T₃ слабо і **інверсно**. Проте саме вона, а також ультранизькочастотна компонента ВСП виявились включеними у модель (табл. 15.10).

Таблиця 15.10. Підсумок регресивного аналізу зв'язку між динамікою T_3 і показників ЕЕГ та ВСР

	Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	$t_{(24)}$	p-level
Interception			0,037	0,042	0,89	0,3842
d PS ULF %	-0,678	0,136	-0,019	0,004	-4,99	0,00004
d PSD Fp2- θ %	-0,284	0,224	-0,016	0,012	-1,27	0,2162
d PSD F3- θ %	0,766	0,268	0,048	0,017	2,86	0,0086
d PSD F8- θ %	0,288	0,144	0,010	0,005	2,00	0,0571
d PSD C4- θ %	0,322	0,145	0,014	0,006	2,22	0,0358
d PSD P3- θ %	-0,683	0,188	-0,043	0,012	-3,64	0,0013
d PSD P3- δ %	0,293	0,171	0,006	0,003	1,71	0,0994

$$R=0,823; R^2=0,678; \text{Adjusted } R^2=0,584; F_{(7,2)}=7,2; \chi^2_{(7)}=30; p<10^{-3}$$

В цілому, зміни під впливом БАВН рівня в плазмі трийодтироніну детермінують зміни нейродинаміки, судячи за квадратом коефіцієнта канонічної кореляції, на 68% (рис. 15.12).

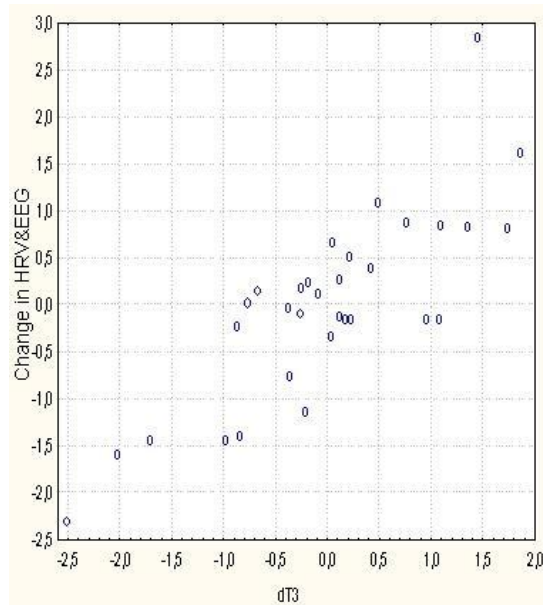


Рис. 15.12. Канонічний кореляційний зв'язок між змінами під впливом БАВН загального трийодтироніну (вісь X) і нейрофізіологічних показників (вісь Y)

Стосовно ендокринної компоненти нейроендокринно-імунного комплексу значущий зв'язок виявлено між змінами рівнів в плазмі T_3 і натрію (табл. 15.11, рис. 15.13), який певною мірою відображає мінералокортикоїдну активність, джерелами котрої є, передовсім, альдостерон і, меншою мірою, кортизол, динаміка якого теж відповідає динаміці мінералокортикоїдної активності.

Таблиця 15.11. Супутні зміни ендокринних показників за різних тиротропних ефектів БАВН

Тиротропний ефект (п)	Гальмівний (8)			Квазінульовий (17)			Стимулюючий (7)		
	До	Після	Ефект	До	Після	Ефект	До	Після	Ефект
Натрій, мМ/л	134,6 ±0,8	136,7 ±2,1	+2,1 ±2,1	135,1 ±1,0	134,0 ±1,0	-1,1 ±0,9	137,8 ±1,6	134,2 ±1,8	-3,6 ±1,9
Калій, мМ/л	3,27 ±0,14	3,24 ±0,09	-0,03 ±0,10	3,37 ±0,11	3,31 ±0,10	-0,07 ±0,08	3,12 ±0,14	3,11 ±0,13	-0,01 ±0,10
Мінералокортикоїдна активність (Na/K), од.	41,6 ±1,6	42,4 ±1,2	+0,8 ±1,2	40,7 ±1,3	41,2 ±1,4	+0,5 ±0,9	44,7 ±1,9	43,6 ±1,8	-1,1 ±1,3
Кортизол, нМ/л	534 ±88	569 ±122	+35 ±112	601 ±94	590 ±81	-11 ±58	797 ±212	743 ±148	-51 ±110
Тестостерон, нМ/л	28,0 ±3,7	25,2 ±3,0	-2,8 ±2,4	20,4 ±1,9	28,9 ±2,2	+8,6 ±1,9*	21,6 ±2,8	23,3 ±2,8	+1,7 ±2,6

Коефіцієнт **лінійної** кореляції між змінами рівнів T_3 і тестостерону становить лише 0,24, натомість при апроксимації зв'язку кривою **другого** порядку він зростає до 0,47 (рис. 15.14).

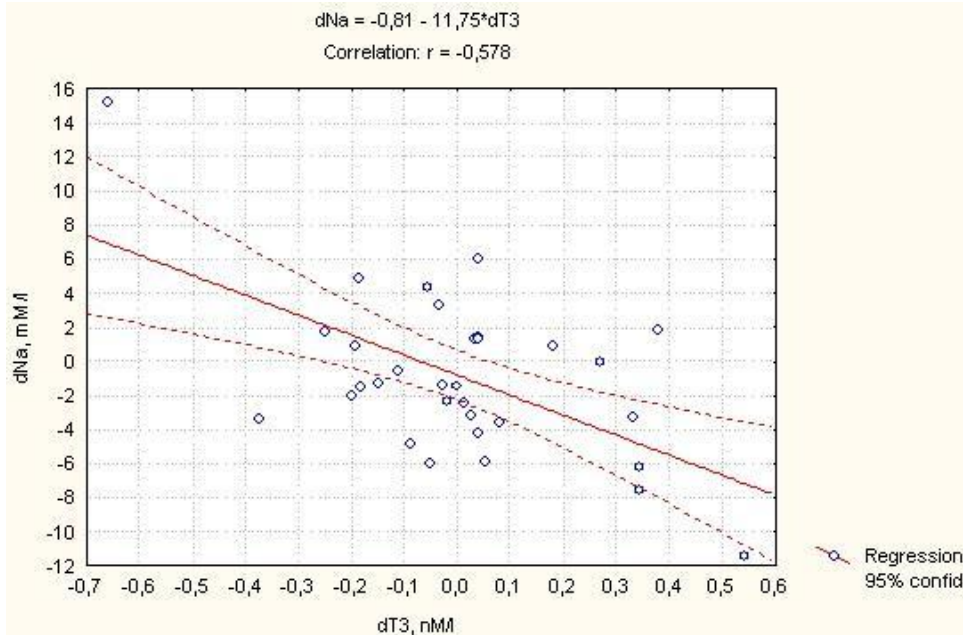


Рис. 15.13. Кореляційний зв'язок між змінами під впливом БАВН загального трийодтироніну (вісь X) і натріємії (вісь Y)

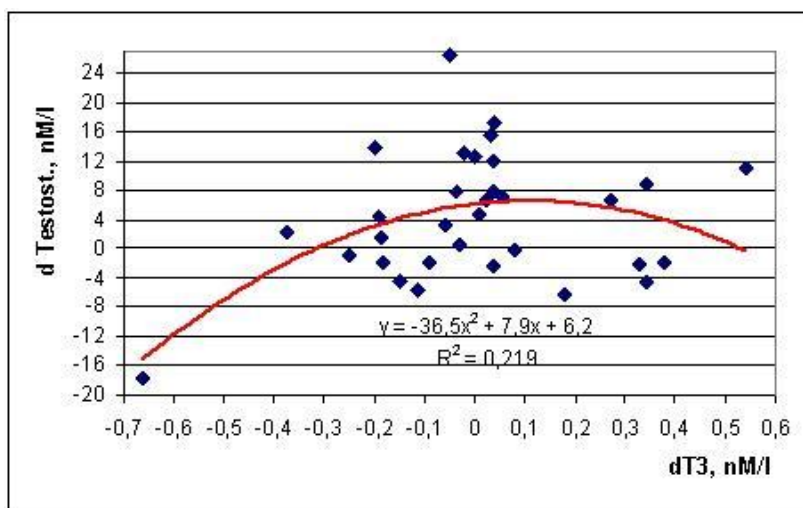


Рис. 15.14. Кореляційний зв'язок між змінами під впливом БАВН загального трийодтироніну (вісь X) і тестостерону (вісь Y)

Складається враження, що як за відсутності суттєвих змін під впливом БАВН рівня T_3 , так і при його підвищенні рівень тестостерону підвищується, натомість гальмівний тиротропний ефект БАВН супроводжується зниженням тестостеронемії. Це, в принципі, узгоджується з результатами недавнього дослідження наших колег-трускавчан [Драновський А.Л. та ін., 2013].

З-поміж показників лейкоцитограми (табл. 15.12) значущі супутні зміни виявлено стосовно відносного рівня моноцитів: незначне зниження за квазінульового тиротропного ефекту і таке ж незначне підвищення як за гальмівного, так і за стимулюючого ефектів. Дещо подібний патерн має місце і щодо динаміки паличкоядерних нейтрофілів і дзеркальний – щодо сегментоядерних нейтрофілів. Як наслідок, лейкоцитарний індекс адаптації Поповича, закономірно не змінюючись за квазінульового тиротропного ефекту БАВН, знижується як при підвищенні, так і при зниженні рівня T_3 . Аналогічний патерн виявлено і стосовно індексу кілінгу мікробів нейтрофілами – кардинального показника фагоцитозу, що, до слова, підтверджує інформативність індексу адаптації Поповича.

Таблиця 15.12. Супутні зміни показників лейкоцитограми і фагоцитозу нейтрофілів за різних термінових тиротропних ефектів БАВН

Тиротропний ефект (n) Показник	Гальмівний (8)			Квазінульовий (17)			Стимулюючий (7)		
	До	Після	Ефект	До	Після	Ефект	До	Після	Ефект
Індекс адаптації Поповича, ln од.	1,34 ±0,11	1,16 ±0,15	-0,18 ±0,08*	1,12 ±0,12	1,05 ±0,10	-0,08 ±0,10	0,95 ±0,20	0,78 ±0,14	-0,17 ±0,14
Моноцити, %	6,4 ±0,4	6,8 ±0,3	+0,4 ±0,15*	7,6 ±0,4	7,0 ±0,4	-0,6 ±0,25*	6,5 ±0,5	7,1 ±0,5	+0,6 ±0,2*
Лімфоцити, %	28,1 ±0,9	28,9 ±0,9	+0,8 ±0,4	28,7 ±1,0	29,0 ±1,1	+0,3 ±0,6	29,1 ±1,8	29,8 ±2,7	+0,7 ±1,1
Еозинофіли, %	3,7 ±0,3	3,6 ±0,3	-0,1 ±0,2	3,5 ±0,2	3,4 ±0,2	-0,1 ±0,2	4,1 ±0,4	4,5 ±0,7	+0,4 ±0,3
Паличкоядерні нейтрофіли, %	5,3 ±1,4	6,9 ±1,4	+1,6 ±1,6	4,8 ±0,8	4,4 ±0,8	-0,4 ±0,6	9,5 ±1,2	11,0 ±1,9	+1,5 ±1,4
Сегментоядерні нейтрофіли, %	56,6 ±1,5	53,9 ±2,1	-2,7 ±1,8	55,4 ±1,6	56,1 ±1,4	+0,7 ±1,1	50,8 ±2,0	47,6 ±4,9	-3,2 ±2,6
Фагоцитарний індекс, %	82,1 ±1,8	81,5 ±1,4	-0,6 ±0,5	84,0 ±1,0	84,8 ±1,0	+0,8 ±0,4	80,5 ±2,0	84,5 ±1,1	+4,0 ±1,6*
Фагоцитарне число, мікробів/фагоцит	16,3 ±1,3	14,7 ±1,2	-1,6 ±0,8	15,4 ±1,2	15,1 ±0,9	-0,3 ±0,6	15,4 ±1,5	15,0 ±0,8	-0,4 ±1,3
Індекс кілінгу мікробів, %	49,5 ±4,8	45,8 ±4,8	-3,6 ±1,2*	40,3 ±2,8	41,2 ±3,2	+0,9 ±1,7	36,2 ±4,4	32,8 ±4,4	-3,4 ±2,6

Разом з тим, зміни активності фагоцитозу пов'язані зі змінами T_3 прямо (рис. 15.15).

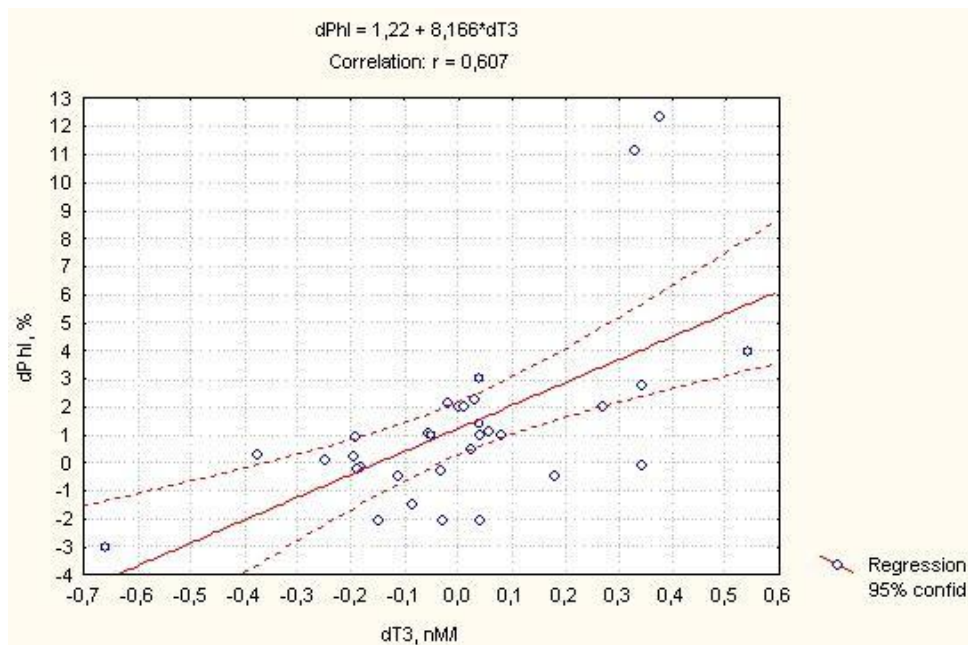


Рис. 15.15. Кореляційний зв'язок між змінами під впливом БАВН загального трийодтироніну (вісь X) і фагоцитарного індексу нейтрофілів (вісь Y)

З-поміж зареєстрованих чотирьох пар точок акупунктури динаміка їх електричного опору (табл. 15.13) корелює значуще з динамікою T_3 лише в точці P_g(ND) справа ($r=0,41$), яка, як вважається, характеризує активність **нервової** системи. Знаменно, що саме цей показник було включено у модель тироїдно-нейроендокринно-імунної динаміки (табл. 15.14, рис. 15.16).

Таблиця 15.13. Супутні зміни біофізичних показників за різних тиротропних ефектів БАВН

Тиротропний ефект (n) Електроопір	Гальмівний (8)			Квазінульовий (17)			Стимулюючий (7)		
	До	Після	Ефект	До	Після	Ефект	До	Після	Ефект
ТА P _g (ND) справа, од.	59,2 ±0,6	58,1 ±0,7	-1,1 ±0,5*	59,8 ±0,4	58,5 ±0,6	-1,3 ±0,6*	59,6 ±0,8	61,1 ±1,1	+1,5 ±0,8
ТА P _g (ND) зліва, од.	59,2 ±0,4	58,4 ±0,6	-0,8 ±0,6	59,8 ±0,4	58,7 ±0,7	-1,2 ±0,6	60,3 ±0,9	61,8 ±1,6	+1,4 ±1,0
ТА TR(X) справа, од.	59,6 ±0,4	58,7 ±0,4	-0,9 ±0,4*	60,2 ±0,3	58,6 ±0,5	-1,5 ±0,6*	60,0 ±0,6	60,8 ±1,0	+0,8 ±0,7
ТА TR(X) зліва, од.	59,4 ±0,6	58,2 ±0,5	-1,1 ±0,4*	59,7 ±0,4	58,2 ±0,5	-1,5 ±0,6*	59,8 ±0,8	60,4 ±1,0	+0,6 ±0,6

ТА МС(AVL) справа, од.	59,2 ±0,3	58,3 ±0,6	-0,9 ±0,5	59,6 ±0,3	58,7 ±0,7	-0,9 ±0,6	60,3 ±0,8	61,6 ±1,7	+1,3 ±1,0
ТА МС(AVL) зліва, од.	59,0 ±0,5	58,1 ±0,7	-0,9 ±0,6	59,3 ±0,4	58,7 ±0,7	-0,6 ±0,7	60,3 ±0,9	61,7 ±1,6	+1,4 ±0,9
ТА G8Dg справа, од.	59,5 ±0,8	58,4 ±0,7	-1,1 ±0,4*	59,7 ±0,4	58,3 ±0,5	-1,4 ±0,5*	60,0 ±1,0	59,9 ±0,7	-0,2 ±1,0
ТА G8Dg зліва, од.	61,6 ±0,6	60,8 ±0,9	-0,8 ±0,5	61,6 ±0,4	59,9 ±0,6	-1,7 ±0,6*	62,6 ±1,2	61,7 ±1,1	-0,9 ±1,3
Електрокінетичний показ- ник ядер епітеліоцитів, %	42 ±3	42 ±2	0 ±2	47 ±3	47 ±3	0 ±1	57 ±6	60 ±4	+2 ±4

Таблиця 15.14. Підсумок регресивного аналізу зв'язку між динамікою T_3 і показників нейроендокринно-імуного комплексу

	Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	$t_{(26)}$	p-level
Intercpt			-0,0654	0,0317	-2,06	0,049
d PS ULF, %	-0,3681	0,1301	-0,0103	0,0036	-2,83	0,009
d PS LF, %	0,2861	0,1264	0,0045	0,0020	2,26	0,032
d PhI, %	0,3843	0,1307	0,0285	0,0097	2,94	0,007
d ER Pg(ND)r, un.	0,1949	0,1161	0,0194	0,0116	1,68	0,105
d PSD F8-0, %	0,2502	0,1273	0,0087	0,0044	1,97	0,060

$$R=0,835; R^2=0,697; \text{Adjusted } R^2=0,639; F_{(5,3)}=12,0; \chi^2_{(5)}=33; p<10^{-5}$$

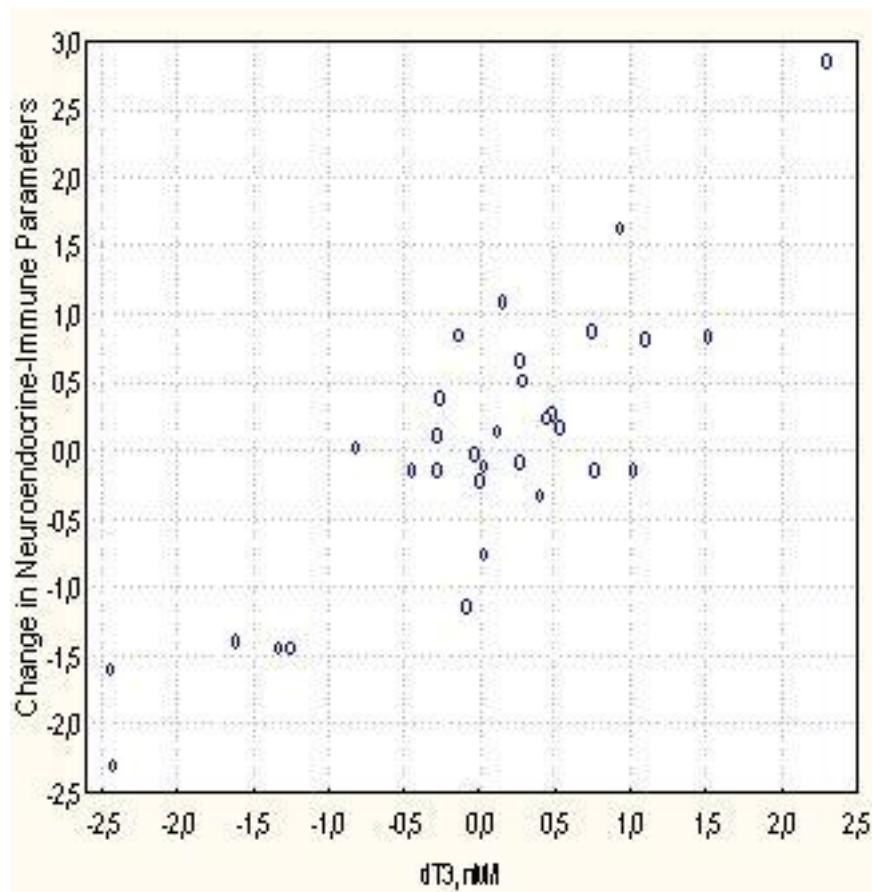


Рис. 15.16. Канонічний кореляційний зв'язок між змінами під впливом БАВН загального трийодтироніну (вісь X) і нейроендокринно-імуних показників (вісь Y)

Застосування дискримінантного (розпізнавального) аналізу уможливило виявлення тих показників (дискримінантних змінних), за сукупністю змін яких всі три тиротропні ефекти БАВН значуще між собою відрізняються. Методом forward stepwise виділено 16 розпізнавальних (класифікуючих) показників (табл. 15.15, 15.16).

Таблиця 15.15. Підсумки дискримінантного аналізу нейроендокринно-імунного аккомпанементу термінових тиротропних ефектів біоактивної води Нафтуса у чоловіків (показники, пов'язані з першим радикалом)

r	Динаміка дискримінантної змінної	Ефект Параметр	T ⁰ (n=17)	T ⁺ (n=7)	T ⁻ (n=8)	Критерії Wilks'	
			KK=100%	KK=100%	KK=100%		
2. -0,19	Тестостерон, нМ/л	X±m	+8,6±1,8	+1,7±2,6	-2,8±2,4	Λ	0,430
		RCCDF1	-1,666	-1,666	-1,666	F	7,3
		RCCDF2	-0,098	-0,098	-0,098	p	<10 ⁻⁴
		CoeCF	0,993	-0,100	-0,383		
6. -0,13	СЩП P3-α, %	X±m	+4,5±1,0	-1,1±3,9	-5,1±2,6	Λ	0,094
		RCCDF1	-0,306	-0,306	-0,306	F	9,0
		RCCDF2	-0,049	-0,049	-0,049	p	<10 ⁻⁶
		CoeCF	1,284	0,125	-1,254		
8. -0,09	Індекс кілінгу нейтрофілів, %	X±m	+0,9±1,7	-3,4±2,6	-3,6±1,2	Λ	0,046
		RCCDF1	-0,083	-0,083	-0,083	F	10,1
		RCCDF2	-0,112	-0,112	-0,112	p	<10 ⁻⁶
		CoeCF	0,300	-0,654	-0,380		
12. -0,08	СЩП C4-β, %	X±m	+6,8±3,7	-5,3±6,6	-4,7±3,4	Λ	0,016
		RCCDF1	-0,076	-0,076	-0,076	F	10,4
		RCCDF2	-0,008	-0,008	-0,008	p	<10 ⁻⁶
		CoeCF	0,343	0,082	-0,292		
16. -0,08	СП HF ВРС, %	X±m	+3,8±2,7	-3,1±4,0	-2,9±3,1	Λ	0,008
		RCCDF1	-0,065	-0,065	-0,065	F	8,9
		RCCDF2	0,061	0,061	0,061	p	<10 ⁻⁶
		CoeCF	0,058	0,276	-0,484		
10. -0,03	Частота θ-ритму Hz	X±m	-0,1±0,4	-0,2±0,1	-0,5±0,6	Λ	0,031
		RCCDF1	-1,298	-1,298	-1,298	F	9,3
		RCCDF2	-0,433	-0,433	-0,433	p	<10 ⁻⁶
		CoeCF	7,909	1,524	-2,843		
15. 0,14	Показник адекватності процесів регуляції, од.	X±m	-9±5	+6±7	+15±8	Λ	0,010
		RCCDF1	0,036	0,036	0,036	F	9,1
		RCCDF2	-0,033	-0,033	-0,033	p	<10 ⁻⁶
		CoeCF	-0,074	-0,187	0,230		
5. 0,14	Моноцити, %	X±m	-0,6±0,2	+0,6±0,2	+0,4±0,2	Λ	0,123
		RCCDF1	1,374	1,374	1,374	F	9,3
		RCCDF2	1,132	1,132	1,132	p	<10 ⁻⁶
		CoeCF	-8,745	2,375	2,581		
13. 0,03	Лімфоцити, %	X±m	+0,3±0,6	+0,7±1,2	+0,8±0,4	Λ	0,013
		RCCDF1	-0,280	-0,280	-0,280	F	10,2
		RCCDF2	-0,099	-0,099	-0,099	p	<10 ⁻⁶
		CoeCF	1,059	-0,357	-1,262		
r* ₁ =0,96; Wilks' Λ=0,008; χ ² ₍₃₂₎ =104; p<10 ⁻⁶ r* ₂ =0,94; Wilks' Λ=0,111; χ ² ₍₁₅₎ =47; p<10 ⁻⁴	ConDF1	1,465	1,465	1,465	D _(1,2) =55;		
	ConDF2	-0,283	-0,283	-0,283	F=7; p<10 ⁻³		
	ConCF	-10,81	-17,83	-11,73	D _(1,3) =76;		
	Root 1	-2,7	+0,1	+5,6	F=11; p<10 ⁻⁴		
	Root 2	-1,4	+5,1	-1,5	D _(2,3) =81; F=8; p<10 ⁻³		

- Примітки.** 1. N_Λ - порядковий номер дискримінантної змінної в загальній ієрархії.
2. r – структурний коефіцієнт (кореляція між дискримінантною змінною і канонічним радикалом).
3. X±m - середнє значення змінної та її стандартна похибка.
4. RCCDF - нестандартизований коефіцієнт для канонічної дискримінантної функції (канонічної змінної).
5. CoeCF - коефіцієнт класифікуючої функції.
6. ConDF - константа дискримінантної функції.
7. ConCF - константа класифікуючої функції.
8. Root - середня величина канонічної змінної.
9. r* - коефіцієнт канонічної кореляції між групами і дискримінантною функцією.
10. D – квадрат віддалі Mahalanobis між групами.

Таблиця 15.16. Підсумки дискримінантного аналізу нейроендокринно-імуного аккомпанементу термінових тиротропних ефектів біоактивної води Нафтуса у чоловіків (показники, пов'язані з другим радикалом)

N_{Δ} Γ	Динаміка дискри- мінантної змінної	Ефект Параметр	T^0 (n=17)	T^+ (n=7)	T^- (n=8)	Критерії	
			KK=100%	KK=100%	KK=100%	Wilks'	
1. 0,25	Фагоцитарний індекс нейтрофілів, %	$X \pm m$	+0,8±0,4	+4,0±1,6	-0,6±0,5	Λ	0,663
		RCCDF1	0,078	0,078	0,078	F	7,4
		RCCDF2	0,485	0,485	0,485	p	0,003
		CoeCF	-1,283	2,073	-0,666		
7. 0,20	СЦП T4- θ , %	$X \pm m$	-2,5±0,9	+5,9±3,0	-0,4±0,7	Λ	0,074
		RCCDF1	0,104	0,104	0,104	F	8,8
		RCCDF2	0,018	0,018	0,018	p	<10 ⁻⁶
		CoeCF	0,315	0,718	1,174		
14. 0,13	СЦП F3- θ , %	$X \pm m$	-2,0±0,9	+1,9±2,5	-2,1±1,0	Λ	0,011
		RCCDF1	0,134	0,134	0,134	F	9,6
		RCCDF2	0,237	0,237	0,237	p	<10 ⁻⁶
		CoeCF	-2,088	-0,181	-0,994		
11. 0,09	СЦП Fp2- α , %	$X \pm m$	+0,2±3,3	+5,9±5,6	-4,8±2,1	Λ	0,025
		RCCDF1	-0,210	-0,210	-0,210	F	9,2
		RCCDF2	-0,038	-0,038	-0,038	p	<10 ⁻⁶
		CoeCF	1,326	0,499	-0,415		
4. -0,17	pNN ₅₀ , %	$X \pm m$	0±1	-8±5	+1±2	Λ	0,172
		RCCDF1	0,221	0,221	0,221	F	9,2
		RCCDF2	-0,202	-0,202	-0,202	p	<10 ⁻⁶
		CoeCF	-0,519	-1,215	1,334		
3. -0,15	СП ULF ВРС, %	$X \pm m$	-1,2±1,2	-5,5±4,6	+6,9±2,5	Λ	0,304
		RCCDF1	-0,066	-0,066	-0,066	F	7,3
		RCCDF2	-0,157	-0,157	-0,157	p	<10 ⁻⁵
		CoeCF	0,647	-0,550	0,113		
9. -0,09	СЦП T4- α , %	$X \pm m$	+0,3±2,2	-5,2±3,7	+0,6±4,0	Λ	0,038
		RCCDF1	0,368	0,368	0,368	F	9,7
		RCCDF2	-0,024	-0,024	-0,024	p	<10 ⁻⁶
		CoeCF	-1,895	-1,036	1,165		
$r^*_1=0,96$; Wilks' $\Lambda=0,008$; $\chi^2_{(32)}=104$; $p<10^{-6}$ $r^*_2=0,94$; Wilks' $\Lambda=0,111$; $\chi^2_{(15)}=47$; $p<10^{-4}$		ConDF1	1,465	1,465	1,465	D ₍₁₋₂₎ =55;	
		ConDF2	-0,283	-0,283	-0,283	F=7; $p<10^{-3}$	
		ConCF	-10,81	-17,83	-11,73	D ₍₁₋₃₎ =76;	
		Root 1	-2,7	+0,1	+5,6	F=11; $p<10^{-4}$	
		Root 2	-1,4	+5,1	-1,5	D ₍₂₋₃₎ =81; F=8; $p<10^{-3}$	

Розпізнавальна інформація згущена у двох канонічних коренях. Перший корінь містить 62% дискримінантних можливостей, другий - 38%. Внаслідок візуалізації індивідуальних нестандартизованих величин коренів виявлено (рис. 15.17), що вздовж осі I кореня особи, невідлеглі змінам T₃ (кластер T±), розміщуються у зоні негативних значень (центроїд: -2,7). Кластер T+ посідає квазінульову позицію (центроїд: +0,1), а кластер T- локалізується у зоні позитивних значень (центроїд: +5,6). Така диспозиція відображує факти, що за відсутності змін T₃ прямо корелюючі з коренем показник адекватності процесів вегетативної регуляції і моноцитоз зменшуються, а лімфоцитоз не змінюється, натомість інверсно корелюючі з коренем тестостеронемія та потужність α -ритму ЕЕГ у відведенні P3 і β -ритму у відведенні C4 зростають за тенденції до збільшення відносної потужності високочастотної компоненти ВРС і відсутності змін частоти θ -ритму та індексу завершеності фагоцитозу нейтрофілів. Негативний тиротропний ефект

супроводжується протилежними до нейтрального ефекту змінами цих параметрів, а їх зміни за позитивного тиротропного ефекту мають проміжний характер.

Вздовж осі II кореня особи кластера T+ посідають позитивну зону (центроїд: +5,1), тоді як два інших кластери розміщені у негативній зоні і практично не відрізняються між собою за центроїдами (-1,4 і -1,5 для кластерів T± і T- відповідно). Це відображує підвищення за T+-ефекту позитивно корелюючих з коренем фагоцитарного індексу нейтрофілів і потужності θ -ритму у відведенні T4 разом з тенденцією до її підвищення у відведенні F3 та α -ритму у відведенні Fp2 в поєднанні зі зниженням негативно корелюючих з II коренем потужності α -ритму у відведенні T4, відносної потужності ультранизькочастотної компоненти ВРС і параметра ВРС pNN₅₀. Водночас як за T±, так і T-ефектів зміни пов'язаних з цим коренем параметрів мають, як правило, протилежний характер і суттєво між собою не відрізняються.

В цілому всі три кластери осіб, підлеглих різним тиротропним ефектам БАВН, у інформаційному просторі двох дискримінантних коренів чітко розмежовані (рис. 15.17), що документується величинами квадратів віддалі Mahalanobis (D^2_M) між супутніми змінами розпізнавальних нейро-ендокринно-імунних показників (табл. 15.15, 15.16).

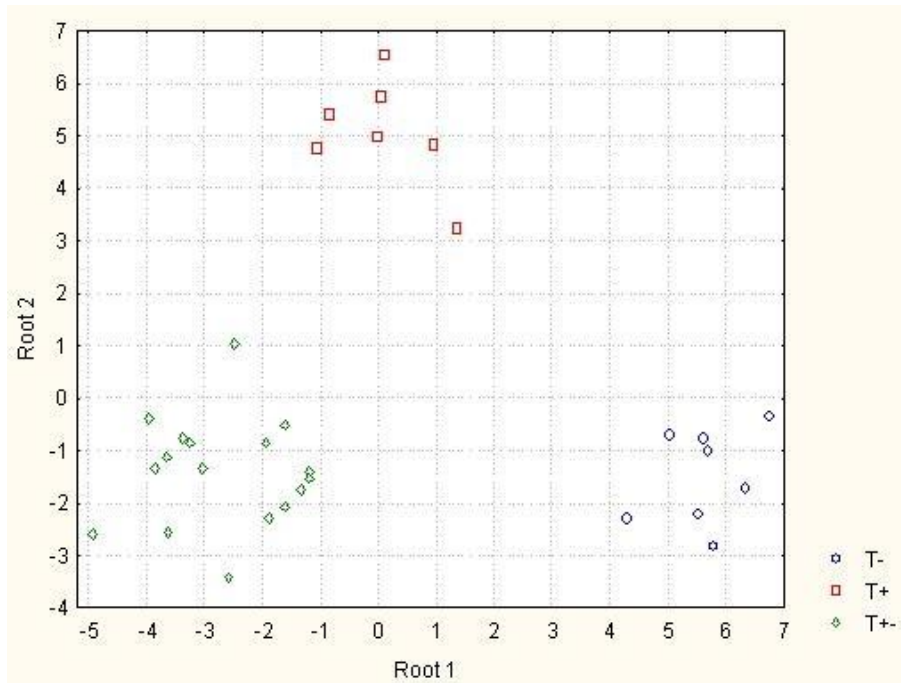


Рис. 15.17. Індивідуальні нестандартизовані величини радикалів змін розпізнавальних показників у осіб з різними змінами під впливом БАВН загального трийодтироніну

Скринінг кореляційних зв'язків між зміною рівня T_3 - з одного боку, та зареєстрованими початковими показниками осіб - з іншого боку, виявив помірну інверсну кореляцію, передовсім, із початковим рівнем самого T_3 ($r=-0,41$), що узгоджується із “законом початкового рівня”. Разом з тим, динаміка T_3 корелює негативно, в порядку зменшення, з початковими рівнями M_0 ($r=-0,37$), сегментоядерного нейтрофілозу ($r=-0,34$), тестостеронемії ($r=-0,32$), індексу кілінгу ($r=-0,31$), PSD T4- θ ($r=-0,30$) і O2- θ ($r=-0,28$), натомість позитивно - з початковими рівнями частоти ритму ($r=0,39$), показника адекватності процесів регуляції ($r=0,37$), паличкоядерного нейтрофілозу ($r=0,37$) і електрокінетичного показника ядер епітеліоцитів щоти (ЕКІ BEN) ($r=0,33$) – маркера біологічного віку [28]. У модель включено лише 5 початкових показників, причому без трийодтироніну (?). Взяті у сукупності, вони зумовлюють **кількісні** зміни T_3 під впливом БАВН на 50% (табл. 15.17, рис. 15.18).

Таблиця 15.17. Підсумок регресивного аналізу зв'язку між динамікою T_3 і початковими показниками нейроендокринно-імунного комплексу

	Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	$t_{(26)}$	p-level
Interception			0,9345	0,3354	2,79	0,010
Testosterone, nM/l	-0,3370	0,1406	-0,0090	0,0037	-2,40	0,024
EKI BEN, %	0,3964	0,1431	0,0075	0,0027	2,77	0,010
SN Neutrophils, %	-0,3884	0,1446	-0,0153	0,0057	-2,69	0,012
PSD T4- θ , %	-0,2205	0,1451	-0,0155	0,0102	-1,52	0,141
PSD O2- θ , %	-0,2159	0,1473	-0,0210	0,0144	-1,47	0,155

$R=0,706$; $R^2=0,498$; Adjusted $R^2=0,402$; $F_{(5,3)}=5,2$; $\chi^2_{(5)}=19$; $p=0,002$; Std.Error of estimate: 0,18 nM/l

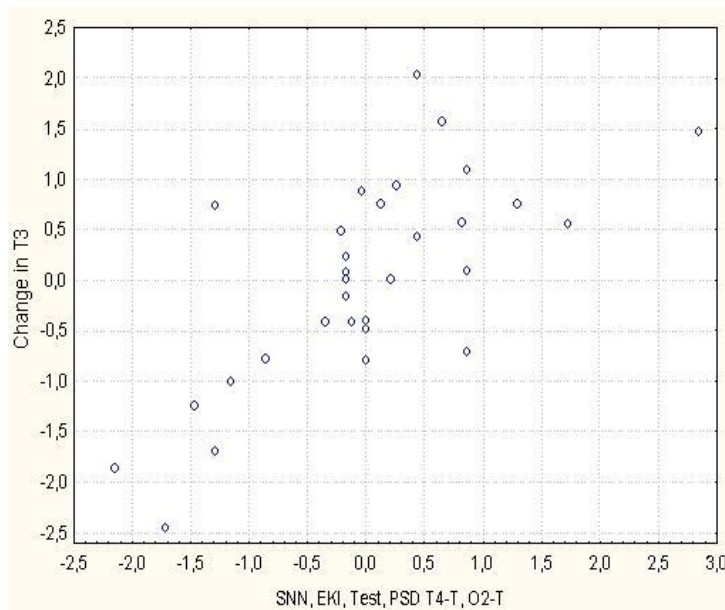


Рис. 15.18. Канонічний кореляційний зв'язок між показниками-предикторами і змінами під впливом БАВН загального трийодтироніну

15.4. Прогнозування варіантів термінових тиротропних ефектів

Процедура дискримінантного аналізу, підсумки якого приведені у табл. 15.18 і 15.19 та візуалізовані на рис. 15.19, виявила 25 початкових показників в якості провісників (предикторів) того чи іншого **характеру** тиротропного ефекту.

Таблиця 15.18. Підсумки дискримінантного аналізу предикторів (пов'язаних з першим радикалом) термінових тиротропних ефектів біоактивної води Нафтуса

N_{Λ} r	Дискримінантна змінна	Ефект	T^+	T^-	T^0	Критерії Wilks'
		Параметр	n=7	n=8	n=17	
15.	Трийодтиронін, nM/l	$X \pm m$	1,63±0,05	2,26±0,18	2,22±0,13	Λ 0,010
		RCCDF1	5,365	5,365	5,365	F 8,87
		RCCDF2	7,728	7,728	7,728	p <10 ⁻⁶
		CoeCF	904	1298	1131	
11.	PSD T5- α , %	$X \pm m$	24±4	29±6	30±5	Λ 0,041
		RCCDF1	-0,005	-0,005	-0,005	F 6,83
		RCCDF2	1,210	1,210	1,210	p <10 ⁻⁶
		CoeCF	90,5	108,4	81,9	
17.	PSD O2- α , %	$X \pm m$	37±5	43±10	42±7	Λ 0,003
		RCCDF1	-0,282	-0,282	-0,282	F 12,86
		RCCDF2	0,558	0,558	0,558	p <10 ⁻⁶
		CoeCF	26,9	20,8	8,44	

20.	PSD O2- θ , %	X \pm m	3,9 \pm 0,9	6,2 \pm 1,3	5,0 \pm 0,7	Λ	0,001
		RCCDF1	-5,836	-5,836	-5,836	F	13,93
		RCCDF2	1,817	1,817	1,817	p	<10 ⁻⁶
		CoeCF	-170	-444	-486		
2.	PSD T4- θ , %	X \pm m	6,7 \pm 1,2	8,8 \pm 0,9	11,9 \pm 1,0	Λ	0,568
		RCCDF1	4,341	4,341	4,341	F	4,58
		RCCDF2	-0,165	-0,165	-0,165	p	0,003
		CoeCF	209,9	431,5	437,0		
7.	Фагоцитарний індекс нейтрофілів, %	X \pm m	80,5 \pm 2,0	82,1 \pm 1,8	84,0 \pm 1,0	Λ	0,169
		RCCDF1	2,046	2,046	2,046	F	4,70
		RCCDF2	-0,225	-0,225	-0,225	p	<10 ⁻⁴
		CoeCF	96,2	198,4	204,3		
1.	Паличкоядерні нейтрофіли, %	X \pm m	9,5 \pm 1,2	5,3 \pm 1,4	4,8 \pm 0,8	Λ	0,762
		RCCDF1	-2,145	-2,145	-2,145	F	4,54
		RCCDF2	1,279	1,279	1,279	p	0,019
		CoeCF	0,45	-91,0	-119,9		
16.	PSD P4- β , %	X \pm m	44 \pm 4	33 \pm 5	29 \pm 3	Λ	0,007
		RCCDF1	-0,243	-0,243	-0,243	F	9,30
		RCCDF2	0,888	0,888	0,888	p	<10 ⁻⁶
		CoeCF	58,5	59,3	39,8		
8.	Мінералокортикоїдна активність (Na/K)	X \pm m	44,7 \pm 1,9	41,6 \pm 1,6	40,7 \pm 1,3	Λ	0,140
		RCCDF1	2,018	2,018	2,018	F	4,59
		RCCDF2	0,746	0,746	0,746	p	<10 ⁻⁴
		CoeCF	155,5	270,9	255,4		
5.	PS LF HRV, msec ²	X \pm m	640 \pm 259	594 \pm 207	565 \pm 118	Λ	0,260
		RCCDF1	-0,056	-0,056	-0,056	F	4,80
		RCCDF2	0,012	0,012	0,012	p	<10 ⁻⁴
		CoeCF	-1,93	-4,60	-4,93		
13.	Коефіцієнт варіації, %	X \pm m	5,5 \pm 0,9	4,7 \pm 0,6	4,6 \pm 0,5	Λ	0,018
		RCCDF1	-7,854	-7,854	-7,854	F	8,21
		RCCDF2	-7,717	-7,717	-7,717	p	<10 ⁻⁶
		CoeCF	-950	-1472	-1306		
19.	Індекс централізації (VLF+LF)/HF	X \pm m	9,9 \pm 4,4	8,6 \pm 3,0	7,8 \pm 1,4	Λ	0,002
		RCCDF1	-0,241	-0,241	-0,241	F	13,97
		RCCDF2	0,227	0,227	0,227	p	<10 ⁻⁶
		CoeCF	4,62	-4,40	-9,49		

Таблиця 15.19. Підсумки дискримінантного аналізу предикторів (пов'язаних з другим радикалом) термінових тиротропних ефектів біоактивної води Нафтуса

N _A r	Дискримінантна змінна	Ефект Параметр	T ⁺	T ⁻	T ⁰	Критерії Wilks'	
			n=7	n=8	n=17		
9.	Тестостерон, nM/l	X \pm m	21,6 \pm 2,8	28,0 \pm 3,7	20,4 \pm 1,9	Λ	0,118
		RCCDF1	0,353	0,353	0,353	F	4,46
		RCCDF2	-0,033	-0,033	-0,033	p	<10 ⁻⁴
		CoeCF	15,9	33,6	34,5		
22.	PS VLF HRV, msec ²	X \pm m	827 \pm 264	1152 \pm 521	631 \pm 124	Λ	0,0004
		RCCDF1	-0,022	-0,022	-0,022	F	20,67
		RCCDF2	0,005	0,005	0,005	p	<10 ⁻⁶
		CoeCF	-0,61	-1,60	-1,77		
25.	PS ULF HRV, msec ²	X \pm m	104 \pm 27	161 \pm 109	77 \pm 20	Λ	0,0001
		RCCDF1	-0,033	-0,033	-0,033	F	42,81
		RCCDF2	0,009	0,009	0,009	p	<10 ⁻⁶
		CoeCF	-1,63	-3,20	-3,42		
14.	Total Power HRV, msec ²	X \pm m	2179 \pm 803	2232 \pm 775	1761 \pm 395	Λ	0,012
		RCCDF1	0,016	0,016	0,016	F	8,80
		RCCDF2	-0,0004	-0,0004	-0,0004	p	<10 ⁻⁶
		CoeCF	0,77	1,60	1,58		
23.	PSD F7- β , %	X \pm m	40 \pm 4	44 \pm 9	40 \pm 5	Λ	0,0003
		RCCDF1	0,731	0,731	0,731	F	26,01
		RCCDF2	-0,237	-0,237	-0,237	p	<10 ⁻⁶
		CoeCF	22,6	56,8	62,3		
21.	PSD O1- β , %	X \pm m	47 \pm 8	43 \pm 6	32 \pm 6	Λ	0,001
		RCCDF1	-1,229	-1,229	-1,229	F	13,57
		RCCDF2	0,349	0,349	0,349	p	<10 ⁻⁶
		CoeCF	-38,7	-96,8	-105		
4.	Вік, років	X \pm m	39,7 \pm 5,3	51,5 \pm 2,8	44,6 \pm 3,0	Λ	0,310
		RCCDF1	0,237	0,237	0,237	F	5,17
		RCCDF2	-0,065	-0,065	-0,065	p	<10 ⁻⁴
		CoeCF	5,7	17,0	18,5		

24.	Показник адекватності процесів регуляції (АМо/Мо)	X±m	80±17	53±8	71±7	Λ	0,002
		RCCDF1	-0,303	-0,303	-0,303	F	32,26
		RCCDF2	0,091	0,091	0,091	p	<10 ⁻⁶
		CoeCF	-10,8	-25,1	-27,2		
12.	Амплітуда моди (АМо) ВРС, %	X±m	54,1±7,6	44,9±4,8	54,9±4,7	Λ	0,030
		RCCDF1	-0,969	-0,969	-0,969	F	7,15
		RCCDF2	-0,494	-0,494	-0,494	p	<10 ⁻⁶
		CoeCF	-81,9	-139,4	-129,0		
6.	PSD Fp2-δ, %	X±m	27±12	19±7	25±7	Λ	0,217
		RCCDF1	-0,529	-0,529	-0,529	F	4,59
		RCCDF2	-0,155	-0,155	-0,155	p	<10 ⁻⁴
		CoeCF	-37,3	-66,9	-63,8		
10.	PSD F7-α, %	X±m	31±4	23±	30±4	Λ	0,094
		RCCDF1	-0,884	-0,8684	-0,884	F	4,51
		RCCDF2	-1,166	-1,166	-1,166	p	<10 ⁻⁴
		CoeCF	-127,5	-190,7	-165,6		
3.	PSD T6-θ, %	X±m	6,2±1,6	5,8±0,6	8,5±1,0	Λ	0,469
		RCCDF1	-3,720	-3,720	-3,720	F	4,15
		RCCDF2	-1,014	-1,014	-1,014	p	0,002
		CoeCF	-246,8	-454,1	-433,5		
18.	ЕШО ТА Pg(ND)r, од.	X±m	59,6±0,7	59,2±0,6	59,8±0,4	Λ	0,002
		RCCDF1	0,743	0,743	0,743	F	13,97
		RCCDF2	0,431	0,431	0,431	p	<10 ⁻⁶
		CoeCF	114	159	150		
$r_{(1)}^{*2}=0,999$; Wilks' $\Lambda=2\cdot 10^{-3}$; $\chi_{(50)}^2=183$; $p<10^{-6}$ $r_{(2)}^{*2}=0,994$; Wilks' $\Lambda=0,011$; $\chi_{(24)}^2=77$; $p<10^{-6}$	ConDF1	-90,8	-90,8	-90,8	D ₍₁₋₂₎ =3190;		
	ConDF2	-69,8	-69,8	-69,8	F=71; p<10 ⁻⁴		
	ConCF	-5908	-10993	-9424	D ₍₁₋₃₎ =3042;		
	Root 1	-40,6	+11,1	+11,5	F=92; p<10 ⁻⁴		
	Root 2	-0,1	+14,9	-7,0	D ₍₂₋₃₎ =528; F=18; p=0,002		

Прогностична інформація сконденсована у двох радикалах: у першому – 85%, у другому – 15%. Видно (рис. 15.19), що кластер осіб, підлеглих позитивному тиротропному ефекту БАВН, посідає вздовж осі першого радикалу негативну зону (центроїд: -40,6), драстично відмежовуючись від осіб двох інших кластерів, центроїди яких практично співпадають (+11,1 і +11,5).

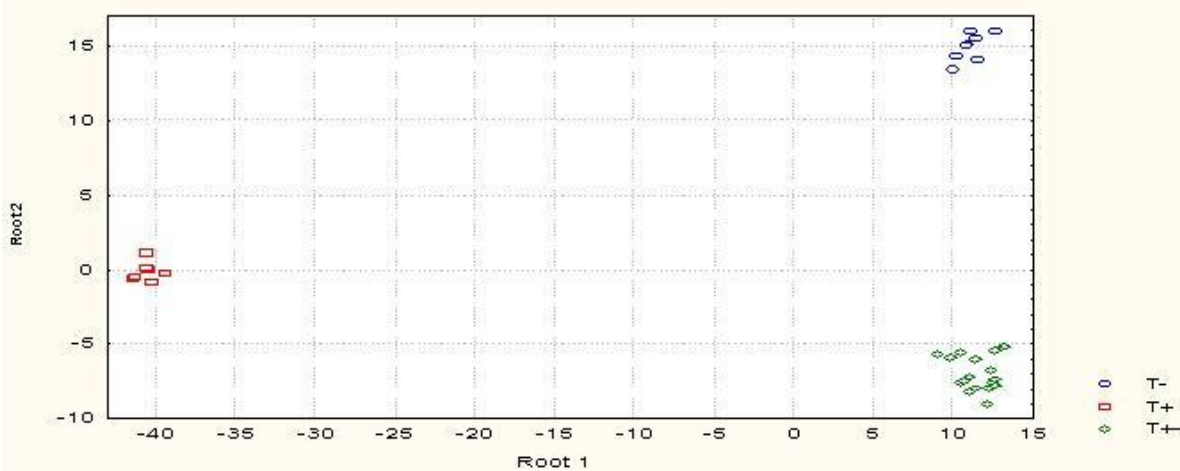


Рис. 15.19. Індивідуальні нестандартизовані величини радикалів показників-предикторів у осіб з різними змінами під впливом БАВН загального трийодтироніну (МСА)

Це відображує зареєстровані у осіб кластера T⁺ мінімальні для контингенту початкові величини T₃, щільності спектральної потужності α-ритму в локусах T5 і O2 та θ-ритму в локусах T4 і O2 і фагоцитарного індексу в поєднанні з максимальними величинами паличкаоядерного нейтрофілюзу, мінералокортикоїдної активності, щільності спектральної потужності β-ритму в локусі P4 і двох маркерів вагального тону, а також індексу централізації вегетативної регуляції, тоді як у осіб двох інших кластерів ці параметри суттєво вищі чи нижчі і приблизно однакові (табл. 15.18).

Натомість вздовж осі другого радикалу топ-позицію (центроїд: +14,9) посідають особи, підлеглі гальмівному тиротропному ефекту, що відображує максимальні для контингенту початкові величини тестостеронемії, загальної потужності ВРС та абсолютної потужності дуже низько і вкрай низько частотних компонентів спектру, щільності спектральної потужності β-ритму в локусі F7, а також віку в поєднанні з

мінімальними величинами маркерів симпатичного тону показника адекватності процесів регуляції і амплітуди моди, щільності спектральної потужності δ -ритму в локусі Fp2, α -ритму в локусі F7 і θ -ритму в локусі T6, а також електрошкірного опору в “невральній” точці акупунктури Pg(ND) справа. Особи, підлеглі квазінульовому тиротропному ефекту, характеризуються, як правило, мінімальними (resp. максимальними) величинами перелічених предикторів, а підлеглі позитивному тиротропному ефекту – проміжними, що відповідає центроїдам їх кластерів: -7,0 і -0,1 відповідно.

В цілому на площині обидвох радикалів (рис. 15.19) всі три групи-кластери дуже чітко розмежовані, наслідком чого є можливість **безпомилкового (!)** прогнозу характеру тиротропного ефекту БАВН шляхом обчислення класифікаційних функцій на основі індивідуальних величин показників-предикторів та коефіцієнтів класифікуючих функцій і їх констант.

Виникає логічне запитання: який же механізм виявленого нами поліваріантного тиротропного ефекту Нафтусі? Відомо, що в слизовій шлунково-кишкового тракту наявні клітини, котрі містять тироліберин [Morley J.E. et al., 1977; Климов П.К., 1986] та АКТГ [Grube D., 1982]. Позаяк джерелом АКТГ, поряд із гастрином, є G-клітини, можна припустити, що діючі фактори Нафтусі, активуючи вивільнення гастрину, як це показано раніше [Попович І.Л. та ін., 2000], одночасно спричиняють підвищення рівня в крові АКТГ, який, своєю чергою, через гальмування вивільнення ТТГ [Vale W. et al., 1983], в підсумку призводить до гальмівного тиротропного ефекту. У випадках активації вивільнення тироліберину ендокриноцитами шлунково-кишкового тракту розвиваються стимулювальні тиротропні ефекти Нафтусі. Нарешті, за умов співрозмірного вивільнення як АКТГ, так і тироліберину результатом їх інтерференції є нейтральний тиротропний ефект, вірніше відсутність останнього. Все ж залишається відкритим питання, чому у, здавалося б, однакових здорових щурів реалізується певний паттерн? Слід гадати, це зумовлено індивідуальною реактивністю, як це показано стосовно хворих жінок і чоловіків, у котрих характер тиротропного ефекту Нафтусі піддається надійному прогнозуванню за низкою початкових функціонально-морфологічних показників-предикторів.

ВИСНОВКИ

1. Виявлено поліваріантний характер термінового ефекту вживання біоактивної води Нафтуса на рівень в плазмі загального трийодтироніну.
2. Показано, що кожен тип тиротропного ефекту супроводжується характерними змінами показників нейроендокринно-імунного комплексу.
3. Продемонстровано можливість безпомилкового прогнозу типу термінового тиротропного ефекту за купністю низки початкових показників-провісників.

ЗАКЛЮЧЕННЯ

Передовсім, наші дані узгоджуються, в принципі, із загальноприйнятим положенням про асоціацію гіпотирозидизму із атерогенним профілем плазми, тоді як гіпертирозидизм асоціюється із антиатерогенним профілем, а відновлення еутирозидизму супроводжується редукцією дисліпідемії.

Так, Frank N. et al. [2005] показали, що 8-тижневе згодовування здоровим коням L-тироксину спричиняє зниження концентрації в плазмі ТАГ та загального ХС і ХС пре- β -ЛП. За даними Jatwa R. et Kar A. [2006], у **самок** щурів індуковане гіперхолестеринемічною дієтою (ГХЕД) зниження сироваткового рівня тироїдних гормонів супроводжується зниженням рівня ХС α -ЛП і підвищенням концентрації інших ліпідів сироватки. Однак введення α_1 -адреноблокатора теразозину впродовж 15 днів до ГХЕД реверсує як тироїдний статус, так і тироїдзалежні параметри, що навіть думку про те, що цей фармакон може діяти через зміни тироїдних функцій. У **самців** щурів індуковане високожирною дієтою (ВЖД) і/або антитироїдним фармаконом карбімазолем підвищення рівня в плазмі ТАГ, вільних жирних кислот, фосфоліпідів, загального ХС та ХС пре- β - і β -ЛП в поєднанні із зниженням ХС α -ЛП супроводжується зниженням рівнів T_3 , T_4 і тестостерону та підвищенням - ТТГ. З іншого боку, тирогенно активний алкалоїд піперин при одночасному вживанні із ВЖД редукує вміст в плазмі всіх ліпідів, за винятком ХС α -ЛП, рівень якого значуще підвищується, що асоціюється із підвищенням вмісту в плазмі рівнів T_3 , T_4 , тестостерону та зниженням - ТТГ до норми [Vijayakumar R.S. et al., 2006]. Підвищення сироваткового холестерину у щурів, індуковане коназолами, теж асоціюється із зниженням рівнів T_3 і T_4 [Hester S.D. et al., 2006].

Grover G.J. et al. [2005] показали, що зниження рівня в крові загального ХС і підвищення ліпопротеїну(a) під впливом тироїдних гормонів опосередковане β -субтипом тироїдних рецепторів, тоді як

серцевий ритм контролюється через рецептори α -субтипу. T_3 знижує рівень холестерину без тахікардії, діючи селективно на $T\beta_1$ -рецептори печінки, спряжені із НМГ-СаА-редуктазою гепатоцитів [Sasaki S. et al., 2006]. GC-1 - агоніст тироїдних рецепторів β -субтипу - редукував рівень ХС на 25%, а ТАГ - на 75% у евтироїдних мишей, які перебували на жировій дієті, чим пом'якшував індуковану дієтою гіперхолестеринемію. Механізм дії полягає у посиленні експресії гепатоцитами рецепторів ліпопротеїну A_1 , стимуляції активності 7α -холестерол-гідроксилази та збільшенні екскреції з калом жовчних кислот [Johansson L. et al., 2005].

Результати експериментальних досліджень підтверджуються і доповнюються даними клініко-фізіологічних спостережень. Проте слід брати до уваги думку, що гіпо- і гіпертироїдні моделі у щурів не репрезентують гіпо- і гіпертироїдизм у людей [Ozkan Y. et al., 2005].

Порівняно із контролем, пацієнти із субклінічним гіпотироїдизмом мають вищий рівень загального ХС, ХС β -ЛП, ТАГ і аполіпопротеїну В [Beyhan Z. et al., 2006; Erem C., 2006; Iqbal A. et al., 2006; Milionis N.J. et al., 2005; Orzechowska-Pawilojc A. et al., 2005; Ozcan O. et al., 2005; Sasaki S. et al., 2006; Tokinaga K. et al., 2006]. Стосовно рівня аполіпопротеїну A_1 дані неоднозначні: він нижчий, ніж у здорових [Iqbal A. et al., 2006] чи значуще не відрізняється [Beyhan Z. et al., 2006], а гострий гіпотироїдизм у хворих на тироїдну карциному, зумовлений відміною тироксинової терапії, веде до значущого підвищення рівнів як ТАГ, загального ХС, ХС β -ЛП, так і α -ЛП [Chrisoulidou A. et al., 2006].

За даними Shavdatuashvili T. [2005], жінки з **явним** гіпотироїдизмом мають значуще вищі, ніж евтироїдальні, рівні ТАГ, загального ХС і ХС β -ЛП, а із **субклінічним** гіпотироїдизмом - демонструють менш відчутні зміни.

Низький рівень вільного T_4 асоціюється із проявами метаболічного синдрому, зокрема гіпертригліцеридемією і гіпоальфа-ліпопротеїнемією, а також ожирінням, гіперглікемією і гіпертензією. Що більша кількість проявів синдрому має місце, то нижчий рівень вільного T_4 [Lin S.Y. et al., 2005].

Натомість хворі на ІХС з **гіпертироїдизмом** і низьким рівнем ХС як атерогенних, так і антиатерогенних ліпопротеїнів демонструють знижений рівень апопротеїну A_1 (як у хворих на ІХС) і апопротеїну В (втричі нижчий, ніж у хворих на ІХС). У пацієнтів з гіпертироїдизмом, попри низькі рівні ХС α -ЛП і апопротеїну A_1 , антиатерогенні властивості ліпопротеїнового профілю, можливо, детермінуються дуже низьким індексом АпоВ/ A_1 , індукованим тироїдними гормонами, і можуть бути пояснені впливом тироїдних гормонів на експресію генів, що кодують ці апопротеїни [Соколов Е.И. и др., 2006].

У хворих на ІХС із субклінічним гіпотироїдизмом терапія L-тироксинам зменшує порушення ліпідного профілю плазми [Fadeyev V.V. et al., 2006], редукує рівень ХС β -ЛП [Mann K., Janssen O.E., 2006]. Ефективність корекції ліпідного профілю плазми у хворих на клінічний гіпотироїдизм значуще не відрізняється при застосуванні монотерапії тироксином чи комбінованої терапії тироксином і трийодтироніном [Grozinsky-Glasberg S. et al., 2006]. За іншими даними, у осіб обох статей із субклінічним гіпотироїдизмом після річного вживання L-тироксину спостерігалась значуща редукція рівня аполіпопротеїну В, а вміст в сироватці загального ХС і ХС β -ЛП зменшувався, проте лише у тих осіб, у котрих рівень ТТГ опускався до інтервалу $2,0 \pm 0,2$ мМО/л [Iqbal A. et al., 2006].

Натомість Merchante-Alfaro A.A. et al. [2006] показали, що 40-тижнева терапія L-тироксинам хворих (переважно жінок) із субклінічним гіпотироїдизмом, нормалізуючи підвищений рівень ТТГ, значуще не поліпшує ліпідний профіль плазми. За даними Beyhan Z. et al. [2006], у пацієнтів із субклінічним гіпотироїдизмом вживання впродовж біля 4 місяців L-тироксину в цілому не вплинуло на біохімічні ризик-фактори, і лише у пацієнтів із рівнем ТТГ понад 10 мМО/л відзначено зниження ХС β -ЛП від 131% до 106% рівня норми.

Наступні літературні джерела підтверджують отримані нами результати кореляційного аналізу. Так, у жінок з явним гіпотироїдизмом значно підвищені рівні ТАГ, загального ХС і ХС β -ЛП інверсно корелюють із fT_4 [Shavdatuashvili T., 2005]. У осіб обох статей із нормальним рівнем в сироватці вільного T_4 має місце значуща кореляція його із ТАГ і індексом маси тіла, але не з ХС α -ЛП [Lin S.Y. et al., 2005].

Натомість у пацієнтів із нервовою анорексією, яка супроводжується підвищеним рівнем загального ХС, ХС β - і α -ЛП, аполіпопротеїнів A_1 , В, C_2 , C_3 та активності холестерол-естертрансферази, не виявлено кореляції між рівнями холестерину і тироїдних гормонів [Ohwada R. et al., 2006]. У жінок із нервовою булімією виявлено значуще підвищені рівні ХС і ТАГ, але аналогічні із здоровими рівні вільних T_3 і T_4 [Monteleone P. et al., 2005].

За даними Reinehr T. et al. [2006], рівні ТТГ і вільного T_3 у дітей з ожирінням значуще вищі від таких у дітей з нормальною масою тіла, натомість стосовно вільного T_4 розбіжності відсутні; ліпіди не корелюють із

тироїдними гормонами. Ліпіди, fT_3 і fT_4 не відрізняються значуще у дітей з підвищеними і нормальними рівнями ТТГ. Втрата маси тіла (внаслідок м'язевих тренувань і дієти) веде до значущої редукції рівня ТТГ і fT_3 , натомість відсутність змін маси тіла асоціюється із відсутністю значущих змін тироїдних гормонів. Автори дійшли висновку, що позаяк у ожирілих дітей fT_3 і ТТГ помірно підвищені, а втрата маси тіла веде до їх редукції, підйом цих гормонів видається швидше супроводом ожиріння, ніж його причиною.

За даними Doberenz J. et al. [2006], у вагітних свиноматок нормальні рівні в плазмі тироїдних гормонів супроводжуються нормальними рівнями холестерину, ТАГ, а також нестерифікованих жирних кислот і кетонів тіл. Виявлено [Seidlova-Wuttke D. et al., 2005], що у оваріоектомованих самок щурів 3-тижневе введення бензофенону-2, який володіє естрогенною активністю, знижує рівень в сироватці ХС β -ЛПП і α -ЛПП та розмір малого естроген-регульованого депо жиру в задній лапці, що супроводжується зниженням T_4 , але не T_3 і ТТГ.

Показано, що у пацієнтів з гіпо- і гіпертироїдизмом рівень антиатерогенного гормону адипонектину позитивно корелює із рівнем ХС α -ЛПП та негативно - з індексом маси тіла, але не з рівнями тироїдних гормонів [Altinova A.E. et al., 2006]. У хворих з гіпертироїдизмом сироватковий рівень ггреліну - орексигенного пептиду - на 40% нижчий від такого у здорових евтироїдних осіб і корелює значуще **негативно** із fT_3 і fT_4 та позитивно - із ТТГ за відсутності зв'язків із ліпідними параметрами і масою тіла. В іншому спостереженні цієї групи авторів рівень ггреліну корелює негативно із рівнями ТАГ, загального ХС і ХС в складі пре- β - і β -ліпопротеїнів та **позитивно** - із рівнями вільних T_3 і T_4 . У евтироїдних осіб ггрелін корелює негативно як із ТАГ, ХС пре- β -ЛПП, так і з рівнями вільних T_3 і T_4 [Altinova A.E. et al., 2006a].

Стосовно гормонального супроводу наші дані тією чи іншою мірою узгоджуються з даними Бульби А.А. [2007] і Фучко О.Л. [2010], отриманими на подібному контингенті жінок. Ними виявлено, що активуючий тиротропний ефект Нафтусі супроводжується нормалізацією помірно зниженого початково рівня ФСГ, тоді як за відсутності суттєвих змін T_3 залишається стабільним аналогічний рівень ФСГ. Гальмівний тиротропний ефект асоціюється із збереженням початково помірно підвищеного рівня цього гормону. Верхньопограничний початковий рівень пролактину за активуючого тиротропного ефекту трансформується у гіперпролактинемію, тоді як за квазінульового ефекту залишається біля верхньої межі норми. Максимально виражена гіперпролактинемія за гальмівного тиротропного ефекту проявляє лише тенденцію до зниження. Гальмівний тиротропний ефект Нафтусі супроводжується тенденцією до зниження підвищеного рівня ЛГ, тоді як активуючий тиротропний ефект асоціюється з тенденцією до його підвищення, а квазінульовий - характеризується стабільністю і ЛГ. Гіпертестостеронемія, прямо тісно пов'язана з гіпер-ЛГ-емією, демонструє також і аналогічну з ЛГ динаміку. Натомість рівень кортизолу, знаходячись при поступленні у верхній зоні норми, демонстрував динаміку, протилежну такій T_3 : знижувався за активуючого і підвищувався за гальмівного тиротропного ефектів, не змінюючись за квазінульового. Рівень альдостерону, початково нормальний в усіх групах, таким і залишався наприкінці бальнеотерапії, суттєво не змінюючись. Як бачимо, мають місце як узгодження, так і розходження результатів, що можна пояснити відмінностями вікового складу і нозологічної характеристики.

Тепер стосовно імунного супроводу тиротропних ефектів. У спостереженні Фучко О.Л. [2010] ні відносні, ні абсолютні рівні загальних лімфоцитів, як нормальні, так і підвищені чи знижені, значуще не змінювалися за жодного типу тиротропного ефекту. Аналогічна нечутливість початково нормального або помірно зниженого абсолютного рівня пан-лімфоцитів до впливу Нафтусі за різних її тиротропних ефектів констатована в спостереженні Бульби А.Я. [2008]. За даними Фучко О.Л. [2010] з-поміж субпопуляцій Т-лімфоцитів значуще змінюються лише "активні" Т-лімфоцити, рівень яких зростає як за активуючого, так і за гальмівного ефектів, при цьому в першому випадку зменшується дефіцит субпопуляції, а другому – відбувається переміщення її рівня з нижньої зони норми у верхню. Натомість за квазінульового ефекту початково підвищений рівень "активних" Т-лімфоцитів залишається без суттєвих змін. Натомість Бульба А.Я. [2008] констатувала нормальний вміст даної субпопуляції, не підлеглий впливу Нафтусі за жодного типу тиротропного ефекту. Рівні інших субпопуляцій Т-лімфоцитів, за одними даними [Фучко О.Л., 2010], закономірно не змінювалися за жодного тиротропного ефекту, залишаючись тією чи іншою мірою зниженими. Натомість у іншого контингенту, за аналогічної ареактивності більшості субпопуляцій, було виявлено супутне з активацією тироїдної функції дальше зниження нижньопограничного рівня CD4-лімфоцитів і поглиблення дефіциту теофілінрезистентних Т-лімфоцитів [Бульба А.Я., 2008]. Рівень натуральних кілерів в спостереженнях Фучко О.Л. [2010] залишався стабільно слабо зниженим за всіх тиротропних ефектів, на відміну від даних Бульби А.Я. [2008] про дальше поглиблення їх дефіциту за гальмівного ефекту.

Рівень В-лімфоцитів, початково підвищений у контингенту, спостережуваному Фучко О.Л. [2010], за активуючого ефекту знижувався значуще, а за інших ефектів – лише у вигляді тенденції. Натомість як у жінок іншого контингенту [Бульба А.Я., 2008] він залишався стабільно нормальним. Початково підвищені рівні імуноглобулінів всіх класів проявляли тенденцію до дальшого росту (частіше) або залишалися стабільними (рідше) незалежно від типу тиротропного ефекту [Фучко О.Л., 2010]. Подібну, але дещо чіткішу картину виявила і Бульба А.Я. [2008]. Початково нормальні рівні ЦІК, за даними Фучко О.Л. [2010], за активуючого ефекту зростали помірно, а за гальмівного – значно. Подібні зміни, але менш чіткі, виявлені також Бульбою А.Я. [2008] в спостереженні за іншим контингентом жінок.

Фучко О.Л. [2010] виявила прямі зв'язки вільного трийодтироніну з лейкоцитозом ($r=0,29$), абсолютним ($r=0,40$) і відносним ($r=0,24$) вмістом пан-лімфоцитів та інверсні – з рівнями ЦІК ($r=-0,22$), CD16-лімфоцитів ($r=-0,21$) і популяції Т-лімфоцитів ($r=-0,16$). Рівень вільного тироксину значуще пов'язаний з “активними” Т-лімфоцитами ($r=0,25$), IgA ($r=0,23$), IgG ($r=0,18$), а також з ЦІК ($r=-0,19$). Цим автором виявлена значна канонічна кореляція між тироїдним і імунним статусами ($R=0,54$). Показано, що зміни рівня вільного трийодтироніну значуще пов'язані зі змінами рівнів “активних” ($r=0,33$), теофілінрезистентних ($r=0,18$) і CD4- ($r=0,17$) лімфоцитів та абсолютного вмісту пан-лімфоцитів ($r=0,18$). Проте численніші і сильніші зв'язки має динаміка вільного тироксину: прямі – з динамікою CD8- ($r=0,37$) і теофілінчутливих ($r=0,37$) Т-лімфоцитів; інверсні – зі змінами IgA ($r=-0,23$), ЦІК ($r=-0,22$) і CD4-лімфоцитів ($r=-0,21$). Рівень ТТГ змінюється, як правило, різноскеровано зі змінами “активних” Т-лімфоцитів ($r=-0,28$) і односкеровано – з динамікою ЦІК ($r=-0,19$). Канонічна кореляція між тиротропними і імунотропними ефектами Нафтусі знову констатована значною ($R=0,54$). Бульбою А.Я. [2008] тироїдно-імунні зв'язки обчислювались на основі середньогрупових, а не індивідуальних показників, тому їх значно вищі значення не зовсім коректні.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ажипа Я.И. Нервы желез внутренней секреции и медиаторы крови в регуляции эндокринных функций // Физиология эндокринной системы. В серии: Руководство по физиологии.-Л.: Наука, 1979.- С. 555-637.
2. Акмаев И.Г. Современные представления о взаимодействиях регулирующих систем: нервной, эндокринной и иммунной // Успехи физиологических наук.-1996.-27, №1.-С. 3-20
3. Алексеев А.И., Орлов О.Б., Шимонко И.Т. Трускавец – жемчужина Прикарпатья.- К.: Наукова думка, 1999.- 185 с.
4. Алексеев О.И., Шимонко И.Т., Орлов О.Б. Лечение и реабилитация на курортах Трускавец и Сходница.- К.: Здоров'я, 1994.- 176 с.
5. Алексеев О.И. Перебіг процесів адаптації під час курортної реабілітації у хворих, що зазнали дії радіоактивного опромінення // Мед. реабіл., курортол., фізіотер.- 1996.- № 4.- С. 8-11.
6. Алексеев О.И., Радисюк М.И., Шимонко И.Т. Радиация. Санаторно-курортная реабилитация.- К.: Наукова думка, 1995.- 94 с.
7. Алиев Н.Д., Тагдиси Д.Г., Мамедов Я.Д. Механизмы терапевтического действия нафталана.- Баку: Азернешр, 1983.- 192 с.
8. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения // Ультразвуковая и функциональная диагностика.-2001.-№3.-С. 106-127.
9. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) // Вестник аритмологии.-2001.-№24.-С. 65-87.
10. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе.- М.:Наука,1984.-221с.
11. Базарнова М.А. Цитологическое исследование пунктатов селезёнки // Руководство к практическим занятиям по клинической лабораторной диагностике.- К.: Вища школа, 1988.- С. 263-264.
12. Балановський В.П., Попович І.Л., Карпинець (Ружило) С.В. Про амбівалентно-еквілібраторний характер дії лікувальної води Нафтуса на організм людини // Доп. АН України. Мат., прир., техн. науки.- 1993.- № 3.- С. 154-158.
13. Бальнеокардіоангіологія / За ред. І.Л. Поповича, С.В. Ружило, С.В. Івасівки, Б.І. Аксентійчука.-К.: Комп'ютерпрес, 2005.- 229 с.
14. Барабой В.А. Биологическое действие растительных фенольных соединений.- К.: Наукова думка, 1976.- 260 с.
15. Барабой В.А. Растительные фенолы и здоровье человека.- М.: Наука, 1984.- 160 с.
16. Барабой В.А., Резніков О.Г. Фізіологія, біохімія і психологія стресу.-К.: Інтерсервіс, 2013.-314 с.
17. Барияк Л.Г., Бабилук Р.В., Попович І.Л., Королишин Т.А., Нестерова Л.Ф. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на стійкість до гіпоксії у дітей з дисфункцією нейроендокринно-імунного комплексу // Медична гідрологія та реабілітація.- 2011.-9, №4.-С. 4-38.
18. Барияк Л.Г., Фучко О.Л., Романський І.Ю. Факторний аналіз впливу біоактивної води Нафтуса на метаболічний, ендокринний, імунний і гемодинамічний статуси жінок, хворих на хронічний холецистит в поєднанні з гіперплазією щитовидної залози // Медична гідрологія та реабілітація.- 2010.-8, №2.- С. 30-34.
19. Білас В.Р., Попович І.Л. Роль мікрофлори та органічних речовин води Нафтуса у її модульовальному впливі на нейроендокринно-імунний комплекс та метаболізм // Медична гідрологія та реабілітація.- 2009.-7, №1.- С. 68-102.
20. Біоактивна вода "Нафтуса" і шлунок / За ред. Поповича І.Л., Івасівки С.В., Флюнта І.С., Перченка В.П.-К: Комп'ютерпрес, 2000.-234 с.
21. Боголюбов В.М., Зубкова С.М. Адаптивные изменения в организме при действии физических факторов // Мед. реабіл., курортол., фізіотер.- 1995.- № 1.- С. 5-9.
22. Брехман И.И. Введение в валеологию - науку о здоровье.- Л.: Наука, 1987.- 125 с.
23. Брехман И.И. Жень-шень.- Л.: Медгиз, 1957.- 182 с.
24. Брехман И.И. Элеутерококк.- Л.: Наука, 1968.- 186 с.
25. Бульба А.Я. Імунний супровід тиротропних ефектів бальнеотерапії на курорті Трускавець у жінок з гіперплазією щитовидної залози // Медична гідрологія та реабілітація.- 2008.-6, №3.- С. 60-65.
26. Бульба А.Я. Типи тиротропних ефектів бальнеотерапії на курорті Трускавець, їх нейро-ендокринні і клінічні супутники та предиктори у жінок з гіперплазією щитовидної залози // Медична гідрологія та реабілітація.- 2007.- 5, №2.- С. 30-45.
27. Бульба А.Я., Гучко Б.Я., Барияк Л.Г. Взаємозв'язки між параметрами ліпідного та ендокринного статусів у жінок з гіперплазією щитовидної залози, котрі перебувають на курорт Трускавець // Трускавецький бальнеологічний альманах: Мат. V конф. Асоціації учених, (Трускавець, 7 вересня 2007 р.).- Трускавець, 2007.- С. 149-174.
28. Величко Л.М., Грінченко Б.В., Чебаненко Л.О. та ін. Вегетативний гомеостаз у школярів з радіаційно контрольованих територій і вплив на нього реабілітації на курорті Трускавець // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія.- 1998.- 1(1).- С. 67-75.
29. Вісьтак Г.И. Взаимосвязи между параметрами вегетативного и эндокринно-иммунного статусов у женщин с хронической эндокринно-гинекологической патологией // XI чтения В.В. Подвысоцкого: Буллетень матеріалів наукової конференції (24-25 мая 2012 года).- Одесса: УкрНИИ медицини транспорту, 2012.- С. 22-23.
30. Вісьтак Г.І. Взаємозв'язки між вегетотропними та ендокринними, імунотропними і клінічними ефектами біоактивної води Нафтуса у жінок з гіперплазією щитовидної залози // Медична гідрологія та реабілітація.- 2012.-10, №2.- С. 37-66.
31. Вісьтак Г.І. Вплив біоактивної води Нафтуса на вегетативну регуляцію і кору наднирників у щурів-самок // Мат. VI пленуму т-ва патофізіологів України та наук.-практ. конф. "Актуальні питання експериментальної та клінічної патофізіології" (Вінниця, 23-25 вересня 2014 р.).-Вінниця, 2014.-С.9.
32. Вісьтак Г.І. Ендокринний та імунний супровід поліваріантних вегетотонічних ефектів біоактивної води Нафтуса у жінок // Медична гідрологія та реабілітація.-2009.-7, №3.-С. 81-85.
33. Вісьтак Г.І. Поліваріантність вегетотонічних ефектів біоактивної води Нафтуса та їх гемодинамічний супровід // Медична гідрологія та реабілітація.-2009.-7, №2.-С. 88-91.

34. Вісьтак Г.І. Поліваріантність ефектів біоактивної води Нафтуса на вегетативну реактивність, їх ендокринний і імунний супровід та можливість прогнозування // Медична гідрологія та реабілітація.- 2009.- 7, №4.- С. 43-50.
35. Вісьтак Г.І. Поліваріантність ефектів біоактивної води Нафтуса на вегетативну реактивність та можливість її прогнозування // Мат. 2-ї наук.-практ. конфер. "Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм" (Тернопіль, 5-6 листопада 2009 р.): Здобутки клінічної і експериментальної медицини.-2009.- №2 (11).-С. 117-118.
36. Вісьтак Г.І. Прогнозування ефектів біоактивної води Нафтуса на вегетативний гомеостаз у жінок з гінекологічно-ендокринною патологією // Здобутки клінічної і експериментальної медицини.-2009.-№2(11).-С. 86-90.
37. Вісьтак Г.І., Маркевич Р.О. Поліваріантність ефектів біоактивної води Нафтуса на вегетативну реактивність, їх ендокринний і імунний супровід та можливість прогнозування // Медична гідрологія та реабілітація.- 2009.- 7, №4.- С. 43-50.
38. Вісьтак Г.І., Попович І.Л. Вегетотропні ефекти біоактивної води Нафтуса та їх ендокринний і імунний супроводи у шурів-самок // Медична гідрологія та реабілітація.- 2011.-9, №2.- С. 39-57.
39. Вісьтак Г.І., Попович І.Л., Маркевич О.Р., Маркевич Р.О. Поліваріантність вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса та їх ендокринний супровід у жінок // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія.-2010.-№1(49).- С. 97-102.
40. Гаркави Л.Х., Квакіна Е.Б., Кузьменко Т.С. Антистрессорные реакции и активационная терапия. - М.: Имедис, 1998. - 654 с.
41. Гаркави Л.Х., Квакіна Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. - Ростов н/Д: Изд-во Ростов. ун-та, 3-изд. дополн.- 1990.- 224 с.
42. Гоженко А.И. Очерки теории болезни.-Одесса, 2010.- 24 с.
43. Гоженко А.И. Патогенез и саногенез современной теории болезни // Бюллетень VI читань ім. В.В. Підвисоцького: наук. конф. 31 травня-1 червня 2007 р.: тези доп.-Одеса, 2007.- С. 8-11.
44. Гоженко А.И. Саногенез – теоретическая основа медицинской реабилитации // Актуальные проблемы биофизической медицины: Матер. V междунар. симпоз-ма.- К., 2007.- С. 46-47.
45. Гоженко А.И. Саногенез: теория и практика // Бюллетень V читань ім. В.В. Підвисоцького: наук. конф. 25-26 травня 2006 р.: тези доп.-Одеса, 2006.- С. 5-7.
46. Гоженко А.И., Гоженко Е.А. Саногенез – теоретическая основа медицинской реабилитации // Медична гідрологія та реабілітація.- 2007.- 5, №2.- С. 4-7.
47. Гоженко А.И. Дизрегуляция як основа патофізіології гомеостазу // Клінічна та експериментальна патологія.-2004.-3,№2.- С. 191-193.
48. Горячковский А.М. Клиническая биохимия.- Одесса: Астропринт, 1998.- 603 с.
49. Губицький В.Й., Гуменна О.П., Баріляк Л.Г., Болюх В.В., Попович І.Л., Малючкова Р.В. Електрошкірний опір точок акупунктури корелює з деякими параметрами нейро-ендокринно-імунного комплексу // Медична гідрологія та реабілітація.- 2013.- 11, №2.- С. 4-12.
50. Гумега М.Д., Левицький А.Б., Попович І.Л. Бальнеогастроентерологія.-К.: ЮНЕСКО-СОЦЮ, 2011.-243 с.
51. Дардымов И.В. Женьшень, элеутерококк (К механизму биологического действия). - М.: Наука, 1976. - 189 с.
52. Драновський А.Л., Бабелюк В.С., Попович А.І., Краєвий В.О., Флюнт В.Р. Термінові ефекти біоактивної води Нафтуса на рівень тестостеронемії та супутні зміни деяких фізіологічних параметрів у здорових чоловіків // Здоров'я чоловіка.- 2013.-4(47).-С. 161-163.
53. Эндокринология / За ред. А.С. Єфімова.- К.: Вища школа, 2004.- 494 с.
54. Есипенко Б.Е. Физиологическое действие минеральной воды "Нафтуса".-К.:Наукова думка,1981.-216 с.
55. Жигалина М.С., Гоженко Е.А., Гоженко А.И. Реакция вегетативной нервной системы в ответ на полоскание полости рта водой различной температуры // Медична гідрологія та реабілітація.- 2009.- 7, №4.- С. 98-104.
56. Ивасивка С.В., Ломейко С.Н., Ковбаснюк М.Н. Влияние лечебной воды Нафтуса на лейкопоз у крыс после облучения // Тр. междунар. н. конф.- Кишинев, 1995.- С. 59-60.
57. Ивасивка С.В., Ломейко С.Н., Ковбаснюк М.Н. Восстановление пострадиационной тромбоцитопении у крыс под влиянием лечебной воды Нафтуса // Тр. междунар. н. конф.- Кишинев, 1995.- С. 58-59.
58. Ивасивка С.В., Попович И.Л., Яременко М.С., Ковбаснюк М.Н. Минеральная вода Нафтуса как ксенобиотик // Физиол. журн.- 1990.- 36, № 3.- С. 40-45.
59. Ильевич Н.В., Лисяный Н.И., Янчий Р.И. Антитела и регуляция функций организма.-К.: Наук. думка, 1986.-248 с.
60. Иммунологические методы / Под ред. Г. Фримеля: Пер. с нем.- М.: Медицина, 1987.- 472 с.
61. Иммунохимическая диагностика в акушерстве и гинекологии.-НПП " мТм".-26 с.
62. Инструкция по применению набора реагентов для иммуноферментного определения гормонов в крови человека. - СПб.: ЗАО "Алкор Био", 2000.
63. Івасівка С.В. Біологічно активні речовини води Нафтуса, їх генез та механізми фізіологічної дії.- К.: Наукова думка, 1997.- 110 с.
64. Івасівка С.В. Механізми фізіологічної дії лікувальної води Нафтуса і її окремих компонентів: Автореф. дис. ... докт. мед. наук.- Одеса, 1994.- 47 с.
65. Івасівка С.В., Ковбаснюк М.М. Розгортання загальної адаптаційної реакції під впливом води Нафтуса як механізм гальмування росту карциноми Герена у шурів // Медична гідрологія та реабілітація.-2009.-7,№1.-С. 56-67.
66. Івасівка С.В., Ковбаснюк М.М., Білас В.Р., Ходак О.Л. Вплив бальнеотерапії на ріст лімфосаркоми Пліса // Медична гідрологія та реабілітація.-2004.-2,№2.-С. 52-57.
67. Івасівка С.В., Ковбаснюк М.М., Білас В.Р., Ходак О.Л. Вплив води Нафтуса на експериментальні пухлини у шурів // Медична гідрологія та реабілітація.-2005.-3,№2.-С. 60-67.
68. Івасівка С.В., Ковбаснюк М.М., Файда О.І. Радіопротекторна дія мінеральної води Нафтуса // Реабілітація та лікування в санаторно-курортних умовах.- Доп. н.-практ. конф.- Трускавець, 1996.- С. 16-18.

69. Івасівка С.В., Попович І.Л. Ксенобіотичні ефекти органічних речовин, вилучених з води Нафтуся, та мікробних метаболітів озокериту // Проблеми патології в експерименті та клініці: Наук. роботи Дрогобицького мед. ін-ту.- Т. XV.- Дрогобич, 1994.- С. 3-6.
70. Івасівка С.В., Попович І.Л., Аксентійчук Б.І., Білас В.Р. Природа бальнеочинників води Нафтуся і суть її лікувально-профілактичної дії.- Трускавець, 1999.- 125 с.
71. Івасівка С.В., Попович І.Л., Аксентійчук Б.І., Флонт І.С. Бальнеосанація - нова сфера діяльності курорту Трускавець // Міжнародний конгрес "Проблеми інформатизації рекреаційної та туристичної діяльності в Україні: Перспективи культурного та економічного розвитку" (Трускавець, 23-28 травня 2000 р.).- Львів: Державний НДІ інформаційної інфраструктури, 2000.- С. 15-16.
72. Івасівка С.В., Попович І.Л., Аксентійчук Б.І., Флонт І.С. Фізіологічна активність сечової кислоти та її роль в механізмі дії води Нафтуся.- К.: Комп'ютерпрес, 2004.- 163 с.
73. Івасівка С.В., Попович І.Л., Гучко Б.Я. Еволюція концепції лікувально-профілактичної дії води "Нафтуся" // Фізичні чинники в медичній реабілітації: Матер. І національного конгресу фізіотерапевтів і курортологів України (Хмельник, 13-14 травня 1998 р.).- Хмельник, 1998.- С. 56-58.
74. Кандор В.И. Физиологические эффекты тиреоидных гормонов и механизмы их действия // Клиническая эндокринология: руководство (3-е изд.)/ Под ред. Н.Т. Старковой.- СПб.: Питер, 2002.- С. 127-131.
75. Каплан Е.А., Цыренжапова О.Д., Шантанова Л.Н. Оптимизация адаптивных процессов организма.- М.: Наука, 1990.- 94 с.
76. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз.- СПб: Питер Прес, 1995.- 304 с.
77. Климов П.К. Физиологическое значение пептидов мозга для деятельности пищеварительной системы.- Л.: Наука, 1986.- 256 с.
78. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. А.В. Караулова.- М.: МИА, 2002.- 651 с.
79. Клінічна лабораторна діагностика / За ред. А.Г. Базарнової, З.П. Гетте.- К.: Вища школа, 1994.-423 с.
80. Козьякіна Н.В. Варіанти тиротропних ефектів біоактивної води Нафтуся та їх ліпідний супровід // Медична гідрологія та реабілітація.- 2008.- 6, №3.- С. 115-122.
81. Козьякіна Н.В. Варіанти тиротропних і ліпідних ефектів біоактивної води "Нафтуся": Мат. 1-ї наук.-практ. конф. "Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм" (Тернопіль, 6-7 листопада 2008 р.) // Здобутки клінічної і експериментальної медицини.- 2008.- №2 (9).- С. 127.
82. Козьякіна Н.В. Вплив біоактивної води „Нафтуся” на тироїдний статус та його нейроендокринний, метаболічний і імунний акомпанемент у щурів-самок // Матер. V наук.-практ. конф. „Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм” (Тернопіль, 1-2 листопада 2012 р.): Здобутки клінічної і експериментальної медицини.-2012.-№2 (17).- С. 184.
83. Козьякіна Н.В. Імунний акомпанемент поліваріантних тиротропних ефектів біоактивної води Нафтуся у щурів // Медична гідрологія та реабілітація.- 2009.-7, №2.- С. 27-39.
84. Козьякіна Н.В. Нейро-ендокринний та електролітний акомпанемент поліваріантних тиротропних ефектів біоактивної води Нафтуся // Медична гідрологія та реабілітація.- 2009.-7, №1.- С. 51-55.
85. Козьякіна Н.В. Поліваріантні тиротропні ефекти біоактивної води Нафтуся у щурів та їх імунний акомпанемент // Мат. 2-ї наук.-практ. конф. "Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм" (Тернопіль, 5-6 листопада 2009 р.): Здобутки клінічної і експериментальної медицини.- 2009.- №2 (11).- С. 128.
86. Козьякіна Н.В. Поліваріантність термінових тиротропних ефектів біоактивної води Нафтуся, їх нейро-ендокринно-імунний супровід і прогнозування // Медицина XXI століття: Матер. наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнародною участю (Харків, 29 листопада 2012 р.).- Харків, 2012.- С. 45-46.
87. Козьякіна Н.В. Поліваріантність тиротропних ефектів біоактивної води Нафтуся у жінок з хронічною ендокринно-гінекологічною патологією, їх нейроендокринно-імунний і клінічний супроводи та можливості прогнозування // Матер. наук.-практ. конф. молодих вчених „Інноваційні технології реабілітації в санаторно-курортній справі” (Одеса, 26-27 квітня 2012 р.).-Одеса, 2012.- С. 18-20.
88. Козьякіна Н.В. Поліваріантність тиротропних ефектів біоактивної води Нафтуся у жінок з хронічною ендокринно-гінекологічною патологією, їх нейро-ендокринно-імунний і клінічний супроводи та можливості прогнозування // Медична гідрологія та реабілітація.- 2011.-9, №2.- С. 4-22.
89. Козьякіна Н.В. Тиротропні ефекти біоактивної води Нафтуся у щурів-самок та їх метаболічний, нейроендокринний і імунний супроводи // Медична гідрологія та реабілітація.-2012.-10, №4.- С. 91-113.
90. Козьякіна Н.В., Баріляк Л.Г., Янчій О.Р., Фучко О.Л. Тиротропні ефекти води Нафтуся, їх вегетативний прояв і можливість прогнозування // Фізіол. журн.-2013.-59, №6.-С. 81-87.
91. Козьякіна Н.В., Гоженко А.І., Баріляк Л.Г., Королишин Т.А., Попович І.Л. Поліваріантність термінових тиротропних ефектів біоактивної води Нафтуся, їх нейроендокринно-імунний супровід та можливість прогнозування // Медична гідрологія та реабілітація.- 2013.-11, №4.- С. 27-54.
92. Козьякіна О.В. Вегетотропні ефекти біоактивної води Нафтуся у дітей з дисфункцією нейроендокринно-імунного комплексу, їх ендокринно-імунний супровід та можливість прогнозу // Інноваційні технології реабілітації в санаторно-курортній справі: Матер. наук.-практ. міжнар. конф. Молодих вчених (Одеса, 26-27 квітня 2012 р.).- Одеса, 2012.- С. 16-18.
93. Козьякіна О.В. Вегетотропні ефекти біоактивної води Нафтуся у щурів-самців та їх ендокринний, електролітний і імунний супроводи // Медична гідрологія та реабілітація.-2012.-10, №3.- С. 65-92.
94. Козьякіна О.В. Вегетотропні ефекти біоактивної води Нафтуся у дітей з дисфункцією нейроендокринно-імунного комплексу, їх ендокринно-імунний супровід та можливість прогнозування // Медична гідрологія та реабілітація.- 2011.-9, №2.- С. 24-39.
95. Козьякіна О.В. Особливості постстрессового імунного статусу у щурів з альтернативними типами дострессового вегетативного гомеостазу, індукованими біоактивною водою Нафтуся // Мат. 2-ї наук.-практ. конф. "Актуальні питання

- патології за умов дії надзвичайних факторів на організм" (Тернопіль, 5-6 листопада 2009 р.): Здобутки клінічної і експериментальної медицини. - 2009.- №2 (11).- С. 129-130.
96. Козьявкіна О.В. Поліваріантність термінових вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса, їх нейро-ендокринно-імунний супровід і прогнозування // Медицина XXI століття: Матер. наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнародною участю (Харків, 29 листопада 2012 р.).- Харків, 2012.- С. 44-45.
 97. Козьявкіна О.В. Постстресові зміни нейро-ендокринного статусу та метаболізму у щурів з різними типами початкового вегетативного гомеостазу, індукованими біоактивною водою Нафтуса // Медична гідрологія та реабілітація.- 2009.- 7, №1.- С. 42-50.
 98. Козьявкіна О.В. Стан постстресових параметрів вегетативного гомеостазу та ендокринного, метаболічного і імунного статусів і зв'язки між ними у щурів з альтернативними типами достресового вегетативного гомеостазу, індукованими біоактивною водою Нафтуса // Медична гідрологія та реабілітація.- 2009.- 7, №2.- С. 40-56.
 99. Козьявкіна О.В., Баріляк Л.Г. Двоїсті вегетотропні ефекти біоактивної води "Нафтуса" і можливості їх прогнозу у щурів // Мат. 1-ї наук.-практ. конф. "Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм" (Тернопіль, 6-7 листопада 2008 р.): Здобутки клінічної і експериментальної медицини.- 2008.- №2 (9).- С. 127-128.
 100. Козьявкіна О.В., Козьявкіна Н.В., Баріляк Л.Г., Попович І.Л. Невральна регуляція фагоцитозу у здорових чоловіків // Мат. VI науково-практичної конференції "Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм" (Тернопіль, 31 жовтня-1 листопада 2013 р.): Здобутки клінічної і експериментальної медицини.-2013.- 2(19).- С. 250.
 101. Козьявкіна О.В., Козьявкіна Н.В., Козьявкін В.І., Попович І.Л. Роль ЦНС і ВНС в регуляції фагоцитозу у здорових чоловіків // Мат. научно-практ. конфер. с междунар. участ. "Информационные технологии в неврологии, психиатрии, эпилептологии и медицинской статистике" (Киев, 17-18 октября 2013 р.): Клин. информат. и Телемед.-2014.-10.-С. 153-154.
 102. Коляда Т.И., Волянский Ю.Л., Васильев Н.В., Мальцев В.И. Адаптационный синдром и иммунитет.- Харьков: Основа, 1995.- 368 с.
 103. Коркушко О.В., Писарук А.В., Шатило В.Б. Значение анализа вариабельности ритма сердца в кардиологии: возрастные аспекты // Кровообіг та гемостаз.-2009.-№1-2.-С. 127-139.
 104. Коркушко О.В., Шатило В.Б., Писарук А.В. и др. Методы анализа и возрастные нормы вариабельности ритма сердца (Методические рекомендации) / УкрНИИ геронтологии АМН Украины.- К., 2005.-35 с.
 105. Корнева Е.А., Лесникова М.П., Яковлева Е.Э. Молекулярно-биологические аспекты изучения взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной системы // Проблемы и перспективы современной иммунологии. Методологический анализ.- Новосибирск: Наука, 1988.- С. 87-100.
 106. Корнева Е.А., Рыбакина Е.Г., Фомичева Е.Е. и др. Иммуномодулирующие эффекты интерлейкина 1 и глюкокортикоидных гормонов как взаимодействующих звеньев в нейроиммунорегуляторной цепи // Int. J. Immunorehabilitat.-1998.-№10.-С. 38-48.
 107. Корнева Е.А., Шхинек Э.К. Гормоны и иммунная система.-Л.: Наука, 1988.-251 с.
 108. Корнева Е.А., Шхинек Э.К., Фролов Б.А. и др. Нейроэндокринные механизмы регуляции функций иммунной системы // Иммунофизиология / Под ред. Е.А. Корневой.-СПб.: Наука, 1993.-684 с.
 109. Кортикальная регуляция висцеральных функций / Беллер Н.Н., Болондинский В.К., Захаржевский В.Б., Ониско О.Г., Пастухов В.А., Сергеева И.В., Багаев В.А., Кузнецова Э.К., Матросова Е.М. –Л.: Наука, 1980.-272 с.
 110. Костюк П.Г. Предисловие к монографии: Березовский В.А., Дейнега В.Г. Физиологические механизмы саногенных эффектов горного климата.-К.: Наук. Думка, 1988.- С. 3-4.
 111. Костюк П.Г., Василенко В.Х. Предисловие к монографии: Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам.- М.: Медицина, 1988.- С. 3-4.
 112. Котельников С.А., Ноздрачев А.Д., Одинак М.М., Шустов Е.Б., Коваленко И.Ю., Давиденко В.Ю. Вариабельность ритма сердца: представления о механизмах // Физиология человека.-2002.-28,№1.-С. 130-143.
 113. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы.-М.: Медицина, 1997.-450 с.
 114. Крыжановский Г.Н., Магаев С.В., Макаров С.В. Нейроиммунопатология.-М.: Медицина, 1997.-283 с.
 115. Лабораторна діагностика імунних порушень в клініці: Методичні рекомендації / Тернопільський мед. ін-т ім. І. Я. Горбачевського / Єлішин А.В., Бугай Б.Г., Хабарова Н.А. та ін.- Тернопіль, 1995.- 20 с.
 116. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В.В. Меньшикова.-М.: Медицина,1987.-368 с.
 117. Лаповець Л.Є., Луцик Б.Д. Посібник з лабораторної імунології.- Львів, 2002.- 173 с.
 118. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунограмма в клинической практике.- М.: Наука, 1990.- 224 с.
 119. Левкут (Баріляк) Л.Г. Експериментальне дослідження адаптогенних властивостей бальзаму "Кримський": Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- Львів, 1994.- 17 с.
 120. Лупандин А.В. О роли катехоламинергических синапсов в механизме формирования адаптации при участии полифенольных адаптогенов // Физиол. ж. СССР.- 1989.- 75, № 8.- С. 1082-1088.
 121. Макаренко Е.В. АТФазная активность эритроцитов при хронических заболеваниях печени и желудка // Лаб. дело.- 1987.-№2.-С. 14-17.
 122. Марков И.И., Дуновец В.Н. Влияние воды «Нафтуса» №1 на экскрецию с мочой 17-КС, 17-КГС, катехоламинов и 5-ОИУК у больных хроническим гастритом и язвенной болезнью // Диагностика и лечение заболеваний органов пищеварения в санаторно-курортных условиях.- Трускавец, 1971.- С. 66-68.
 123. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге.- Новосибирск: Наука, 1983.- 237 с.
 124. Маянский Д.Н. Клетки Купфера и система мононуклеарных фагоцитов.- Новосибирск: Наука, 1981.-172 с.
 125. Медведев В.И. Адаптация человека.-СПб.: Институт мозга человека РАН, 2003.-584 с.
 126. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения метода.-Иваново,2000.-200 с.
 127. Моїсеєнко Є.В. Механізми дизадаптації та комплексна патогенетична корекція порушень функціональних систем людини в Антарктиці: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук: спец. 14.03.04 "Патологічна фізіологія".-К., 2008.-58 с.

128. Моїсеєнко Є.В., Стежка В.А. Напруженість адаптаційних реакцій людини в Антарктиці // Експер. і клініч. мед.-2008.-№2.- С. 102-106.
129. Мойбенко А.А. Системные и молекулярно-генетические механизмы кардиопротекции // Фізіол. журн.- 2011.- 57, № 5.- С. 51-54.
130. Мойбенко А.А., Досенко В.Е., Пархоменко А.Н. и др. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца.-К.: Наук. думка, 2008.-518 с.
131. Основы физиологии человека.- Т.1 / Под. ред. Б.И. Ткаченко.- СПб.: 1994.-567 с.
132. Передерий В.Г., Земсков А.М., Бычкова Н.Г., Земсков В.М. Иммуный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений.- К.: Здоров'я, 1995.- 211 с.
133. Перченко В.П., Ружилю С.В., Кіт С.І. та ін. Варіанти термінових реакцій вегетативної нервової системи на вживання води Нафтуса // Укр. бальнеол. журн.-1998.-1,№3.- С. 67-69.
134. Пинчук В.Г., Глузман Д.В. Иммуноцитохимия и моноклональные антитела в онкогематологии.-К.: Наук. думка, 1990.-230 с.
135. Попович И.Л., Ивасивка С.В., Ясевич А.П. и др. Защитное действие органических веществ воды нафтуса на эрозивно-язвенные повреждения слизистой оболочки желудка у крыс при иммобилизационно-холодовом стрессе // Физиол. журн.- 1990.- 36, № 4.- С. 68-76.
136. Попович И.Л., Стеценко Г.И., Ивасивка С.В. Ксенобиотико-адаптогенная концепция механизма действия питьевых лечебных вод // Актуальные проблемы медицины и биологии.- Т. 1.- К., 1990.- С. 227-236.
137. Попович И.Л., Флюнт И.С., Стеценко Г.И. Лечебные воды типа Нафтуса как адаптогены // Функциональные резервы и адаптация.- Мат. Всесоюз. научн. конф. (Киев, 13-15 ноября 1990 г.).- К., 1990.- С. 370-372.
138. Попович И.Л. Адаптогенна амбівалентно-еквілібраторна теорія механізму лікувально-профілактичної дії біоактивної води Нафтуса // Актуальні проблеми застосування мінеральних вод у медичній практиці.- Матер. наук-практ. конф. з міжнародною участю (Трускавець, Моршин, 23-25 жовтня 2001 р.).- Т. 2.- Мед. реабіл., курортол., фізіотер.- 2001.- №3 (дод.).- С. 69-73.
139. Попович І.Л. Вплив курсового вживання біоактивної води Нафтуса на вегетативну регуляцію у щурів в базальному та постстресовому періодах // Медична гідрологія та реабілітація.- 2008.- 6, №2.- С. 79-83.
140. Попович І.Л. Ксенобіотико-адаптогенна концепція механізму лікувально-профілактичної дії води Нафтуса // Мат. XV з'їзду Укр. фізіол. товариства (Донецьк, 12-15 травня 1998 р.): Фізіол. журн.- 1998.- 44, № 3.- С. 334.
141. Попович І. Нова концепція механізму лікувально-профілактичної дії води "Нафтуса": Мат. VII Конгресу світової федерації українських лікарських товариств (Ужгород, Україна, 16-20 серпня 1998 р.) // Українські медичні вісті.- 1998.- Т. 2.- Ч. I.- №1-2 (59-60).- С. 210.
142. Попович І.Л. Стреслімітуючий адаптогенний механізм біологічної та лікувальної активності води Нафтуса.-К.: "Видавничий дім "Комп'ютерпрес", 2011.-300 с.
143. Попович І.Л., Бариліак Л.Г. Вплив курсового вживання біоактивної води Нафтуса на рівень стресу у жінок з ендокринно-гінекологічною патологією // Медична гідрологія та реабілітація.-2009.-7, №3.-С. 100-118.
144. Попович І.Л., Вісстак (Маркевич) Г.І., Гумега М.Д. Ружилю С.В. Вегетотропні ефекти біоактивної води Нафтуса та їх нейроендокринно-імунний, метаболічний і гемодинамічний супроводи.-К.: ЮНЕСКО-СОЦІО, 2014.-162 с.
145. Попович І.Л., Козьяквіна Н.В. Метаболічний супровід тиротропних ефектів біоактивної води Нафтуса у жінок з гіперплазією щитовидної залози // Медична гідрологія та реабілітація.- 2012.- 10, №4.- С. 114-138.
146. Попович І.Л., Козьяквіна О.В. Термінові вегетотропні ефекти біоактивної води Нафтуса та їх нейро-ендокринно-імунний супровід у практично здорових чоловіків // Медична гідрологія та реабілітація.-2012.-10, №3.-С. 31-64.
147. Попович І.Л., Флюнт І.С., Алексєєв О.І. та ін. Саногенетичні засади реабілітації на курорті Трускавець урологічних хворих чорнобильського контингенту.- К.: Комп'ютерпрес, 2003.- 192 с.
148. Попович І.Л. Концепція нейро-ендокринно-імунного комплексу (обзор) // Медична гідрологія та реабілітація.-2009.-7, №2.-С. 9-18.
149. Попович І.Л., Козьяквіна Н.В., Козьяквіна О.В., Корольшын Т.А., Лукович Ю.С., Бариліак Л.Г. Взаимоотношения между параметрами variability ритма сердца и фоновой ЭЭГ-активности у мужчин // Мат. XIX з'їзду Українського фізіологічного т-ва ім. П.Г. Костюка з міжнар. уч., присв. 90-річчю від дня народження академіка П.Г. Костюка.- Фізіол. журн.-2014.-60, №3 (дод.).-С. 251-252.
150. Радченко О.М. Адаптаційні реакції в клініці внутрішніх хвороб.- Львів: Ліга-Прес, 2004.- 232 с.
151. Радченко О.М. Визначення стану організму в хворих з патологією нирок // Медична гідрологія та реабілітація.- 2009.- 7, №1.- С. 29-32.
152. Радченко О.М. Загальні адаптаційні реакції у визначенні стану здоров'я // Медична гідрологія та реабілітація.- 2006.- 4, №2.- С. 72-74.
153. Радченко О.М. Загальні адаптаційні реакції у хворих літнього віку з патологією шлунка і дванадцятипалої кишки// Медична гідрологія та реабілітація.- 2007.- 5, №3.- С. 4-6.
154. Радченко О.М. Значення адаптаційних реакцій для внутрішньої патології // Медична гідрологія та реабілітація.- 2006.- 4, №1.- С. 62-65.
155. Радченко О.М. Значення визначення адаптаційних процесів у хворих з гострою та хронічною бронхо-легеневою патологією // Медична гідрологія та реабілітація.- 2009.- 7, №4.- С. 66-71.
156. Радченко О.М. Клітинний імунітет за умов різних типів адаптаційних реакцій // Медична гідрологія та реабілітація.- 2009.- 7, №3.- С. 57-60.
157. Радченко О.М. Оптимізація санаторно-курортної реабілітації з використанням концепції загальних неспецифічних адаптаційних реакцій // Медична гідрологія та реабілітація.- 2008.- 6, №1.- С. 11-13.
158. Радченко О.М. Характеристика адаптаційних реакцій у хворих з ураженням печінки // Медична гідрологія та реабілітація.- 2010.- 8, №1.- С. 55-59.

159. Радченко О.М., Кондратюк М.О., Зенін В.В., Деркач З.В. Загальні адаптаційні реакції в здорових осіб // Медична гідрологія та реабілітація.- 2010.- 8, №3.- С. 67-68.
160. Резников А.Г. Методы определения гормонов: Справочное пособие.- К.: Наукова думка, 1980. - 400 с.
161. Резников О.Г. Механізми розвитку функціональної патології репродукції та адаптації в ранньому онтогенезі // Журнал АМН України.-1998.-4,№2.-С. 216-233.
162. Резников А.Г. Эндокринологические механизмы стресса // Міжнародний ендокринологічний журнал.-2007.-№17.-С. 103-111.
163. Резников О.Г. Ганс Сельє і концепція стресу (до сторіччя з дня народження) // Журнал АМН України.-2007.-№1.-С. 175-183.
164. Резников О.Г., Носенко Н.Д. Перинатальна стресова модифікація реактивності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи (ГГНС) // Фізіол. журн.-2000.-46, №2.-С. 146-158.
165. Резников А.Г., Носенко Н.Д., Тарасенко Л.В. и др. Ранние и отдаленные нейроэндокринные эффекты пренатального стресса у самцов и самок крыс // Пробл. эндокринологии.-2000.-№1.-С. 30-34.
166. Резников О.Г., Сініцин П.В., Тарасенко Л.В. Реакція гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи на норадренергічну та гормональну стимуляцію у пренатально стресованих шурів // Нейрофізіологія.-1999.-№31.- С. 131-137.
167. Резников О.Г., Сініцин П.В., Тарасенко Л.В. Вікові та статеві особливості норадренергічної реактивності гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи у пренатально стресованих шурів // Доп. НАН України.-2001.-№1.-С. 177-180.
168. Резников А.Г., Пишак В.П., Носенко Н.Д. Пренатальный стресс и нейроэндокринная патология.-Чернівці: Медакадемія, 2004.- 351 с.
169. Руководство по аллергологии и клинической иммунологии / Федосеева В.Н., Порядин Г.В., Ковальчук Л.В. и др.- Львов, 1997.- 304 с.
170. Саратиков А.С., Краснов Е.А. Родиола розовая – ценное лекарственное растение (золотой корень).- Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1987.- 254 с.
171. Соколов Е.И., Метельская В.А., Перова Н.В., Щукина Г.Н. Гормональная регуляция метаболизма липопротеинов: роль в патогенезе ишемической болезни сердца // Кардиология.- 2006.- 46, № 7.- С. 4-9.
172. Справочное пособие по интерпретации данных лабораторных диагностических исследований / Чеботарев Э.Д., Яковлев А.А., Старчак Н.М., Пуцева Т.А.-К., 1998.-16 с.
173. Стеценко Г.І., Бейда П.А. Чорнобиль, здоров'я, курорт.- Трускавець, 1995.- 69 с.
174. Ткаченко Б.И., Евлахов В.И., Шалковская Л.Н. Механизмы потенциации тормозных парасимпатических влияний на сердце при сочетанной стимуляции его вегетативных нервов // Экспер. і кліні. фізіол. та біохім.-1998.-1(1).- С. 31-44.
175. Учакин П.Н., Учакина О.Н., Тобин Б.В., Ершов Ф.И. Нейроэндокринная иммуномодуляция // Вестн. Росс АМН.- 2007.- №9.-С.26-32.
176. Учитель И.Я. Макрофаги в иммунитете.-М.: Медицина, 1978.-199 с.
177. Флюнт І.С. Роль захисно-присосувальних систем в патогенезі захворювань нирок у ліквідаторів аварії на ЧАЕС: Автореф. дис. ... докт. мед. наук / 14.03.04 - патологічна фізіологія / Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України.- К., 2003.- 40 с.
178. Фрейдлин И.С. Система мононуклеарных фагоцитов.-М.: Медицина, 1984.-271 с.
179. Фролов В.М., Рычнев В.Е. Исследование циркулирующих иммунных комплексов: диагностическое и прогностическое значение // Лаборат. дело.- 1986.- №3.- С. 159-161.
180. Фучко О.Л. Супутні зміни імунного статусу у жінок, хворих на хронічний холецистит, за різних тиротропних ефектів біоактивної води Нафтуса та можливість їх прогнозування // Медична гідрологія та реабілітація.- 2010.-8, №3.- С. 69-78.
181. Фучко О.Л., Богдан М.Ф., Флюнт В.Р. та ін. Гормональні механізми поліваріантного впливу біоактивної води Нафтуса на одутлість // Медична гідрологія та реабілітація.- 2009.- 7, №4.- С. 33-36.
182. Фучко О.Л., Бульба А.Я. Типи тиротропних ефектів бальнеотерапії на курорті Трускавець у жінок з гіперплазією щитовидної залози та супутні зміни параметрів ліпідного і електролітного обмінів // Медична гідрологія та реабілітація.- 2008.- 6, №3.- С. 51-59.
183. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы.-М.: ВИНТИ РАН.- 2005.-428 с.
184. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология.- М.: Изд-во ВНИРО, 1995.- 219 с.
185. Хвороби дезадаптації в практиці відновлювальної медицини / За ред. Лободи М.В., Бабова К.Д., Стеблюка В.В.- К.: НАУ, 2004.- 200 с.
186. Чебаненко О.І., Попович І.Л., Бульба А.Я., Ружило С.В., Перченко В.П. Жовчогінна дія води "Нафтуса".- К.: Комп'ютерпрес, 1997.- 103 с.
187. Чебаненко О.І., Флюнт І.С., Попович І.Л., Балановський В.П., Лахін П.В. Вода Нафтуса і водно-сольовий обмін.-К.: Наукова думка, 1997.- 141 с.
188. Чебаненко О.І., Флюнт І.С., Попович І.Л. та ін. Реабілітація захисно-присосувальних систем на курорті Трускавець.- К.: ЮНЕСКО-СОЦІО, 2004.- 448 с.
189. Чебаненко О.І., Чебаненко Л.О., Попович І.Л. Поліваріантність бальнеоефектів чинників курорту Трускавець та їх прогнозування.-К.: ЮНЕСКО-СОЦІО, 2012.-496 с.
190. Чебаненко О.І., Бульба А.Я., Чебаненко Л.О., Бариляк Л.Г., Попович І.Л. Вплив біоактивної води Нафтуса на щитовидну залозу та супутні зміни нейроендокринно-імунного комплексу.-К.: ЮНЕСКО-СОЦІО, 2015.-263 с.
191. Чорнобиль, пристосувально-захисні системи, реабілітація / За ред. Костюка П.Г., Поповича І.Л., Івасівки С.В.- К.: Комп'ютерпрес, 2006.- 348 с.
192. Шанин С.Н., Рыбакина Е.Г., Фомичева Е.Е. и др. Иммунопротективные эффекты фитопрепаратов-адаптогенов при стрессе // Int. J. Immunorehabilit.-1999.-№11.-С. 48-57.
193. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография.- М., 1993.- 347 с.
194. Шкорбатов Ю.Г., Колупаева Т.В., Шахбазов В.Г., Пустовойт П.А. О связи электрокинетических свойств ядер клеток

- человека с некоторыми физиологическими параметрами // Физиология человека.-1995.-21,№2.- С. 25-27.
195. Шубик В.М. Иммунологические исследования в радиационной гигиене.- М.: Энергоатомиздат, 1987.- 143 с.
196. Эгарт Ф.М. Заболевания щитовидной железы. Гипотиреоз // Клиническая эндокринология: Рук-во / Под ред. Н. Т. Старковой.- СПб: Питер, 2002.- С. 150-164.
197. Яковлев Г.М., Новиков В.С., Хавинсон В.Х. Резистентность, стресс, регуляция.- Л.: Наука, 1990.- 238 с.
198. Яременко М.С., Ивасивка С.В., Попович И.Л. и др. Физиологические основы лечебного действия воды Нафтуся.- К.: Наукова думка, 1989.- 144 с.
199. Ясевич А.П. Исследование химической природы органических веществ и условий их изменения в минеральной воде Нафтуся : Автореф. дис. ... канд. хим. наук.- Ростов н/Д, 1982.- 22 с.
200. Alaniz R.C., Thomas S.A., Perez-Melgosa M., Mueller K., Palmiter R.D., Wilson C.B. Dopamine beta-hydroxylase deficiency impairs cellular immunity // Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A.-1999.-96.-P. 2274-2278.
201. Altinova A.E., Toruner F.B., Akturk M. et al. Adiponectin levels and cardiovascular risk factors in hypothyroidism and hyperthyroidism // Clin. Endocrinol. (Oxf.).- 2006.- 65(4).- P. 530-535.
202. Altinova A.E., Toruner F.B., Akturk M. et al. Reduced serum acylated ghrelin levels in patients with hyperthyroidism // Horm. Res.- 2006.- 65(6).- P. 295-599.
203. Asl S.Z., Brojeni N.K., Ghasemi A.et al. Alterations in osmotic fragility of the red blood cells in hypo- and hyperthyroid patients // J. Endocrinol. Invest. 2009.- 32(1).- P. 28-32.
204. Atsuta J., Plitt J., Bochner B.S., Schleimer R.P. Inhibition of VCAM-1 expression in human bronchial epithelial cells by glucocorticoids // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.- 1999.-20.-P. 643-650.
205. Balle M., X. Bornas, M. Tortella-Feliu et al. Resting parietal EEG asymmetry and cardiac vagal tone predict attentional control // Biol. Psychol.-2013.-93 (2).-P. 257-261.
206. Barylyak L.G., Malyuchkova R.V., Tolstanov O.K., Tymochko O.B., Hryvna R.F., Uhryn M.R. Comparative estimation of informativeness of luucocytary index of adaptation by Garkavi and by Popovych // Медична гідрологія та реабілітація.- 2013.- 11, №1.- С. 5-20.
207. Bellinger D.L., Lorton D., Hamill R.W., Felten S.Y., Felten D.L. Acetylcholinesterase staining and choline acetyltransferase activity in the young adult rat splen: lack of evidence for cholinergic innervation // Brain, Behav., Immun.-1993.-7.-P. 191-204.
208. Benschop R.J. Effects of β -adrenergic blockade on immunologic and cardiovascular changes induced by mental stress // Circulation.-1994.-89.-P. 762-769.
209. Berthoud H.R., Powley T.L. Characterization of vagal innervation to the celiac, suprarenal and mesenteric ganglia // J. Auton. Nerv. Syst.-1993.-42.-P. 153-169.
210. Beutler B. The Toll-like receptors: analysis by forward genetic methods // Immunogenetics.-2005.-57.-P. 385-392.
211. Beyhan Z., Erturk K., Uckaya G. et al. Restoration of euthyroidism does not improve cardiovascular risk factors in patients with subclinical hypothyroidism in the short term // J. Endocrinol. Invest.- 2006.- 29(6).- P. 505-510.
212. Bhargava M., Runvon M.R., Smirnov D. et al. Triiodo-l-thyronine rapidly stimulates alveolar fluid clearance in normal and hyperoxia-injured lungs // Am. J. Respir. Crit. Care. Med.- 2008.- 178(5).- P. 506-512.
213. Bizhanova A., Kopp P. Minireview: The sodium-iodide symporter NIS and pendrin in iodide homeostasis of the thyroid // Endocrinology. 2009.- 150(3).- P. 1084-1090.
214. Bornstein S.R. Impaired adrenal stress response in Toll-like receptor 2-deficient mice // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.- 2004.-101.-P. 16695-16700.
215. Borovikova L.V., Ivanova S., Zhang M., Yang H., Botchkina G.I., Watkins L.R., Wang H., Abumrad N., Eaton J.W., Tracey K.J. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin // Nature.-2000.-405.-P. 458-462.
216. Braverman L.E., Vagenakis A.G. Щитовидная железа // Эндокринные проявления системных заболеваний.- М.: Медицина, 1982.- С. 231-255.
217. Brown R., Li Z., Nirula R., Janz L., Falk J., Nance D.M., Dyck D.G., Greenburg A.H. Suppression splenic macrophage interleukin-1 secretion following intracerebroventricular injection of interleukin-1 β : Evidence for pituitary-adrenal sympathetic control // Cell. Immunol.-1991.-132.-P. 84-93.
218. Bulloch K., Moore R.Y. Innervation of the thymus gland by brain stem and spinal cord mouse and rat // Am. J. Anat.-1981.-162.-P. 157-166.
219. Bulloch K., Pomerantz W. Autonomic nervous system innervation of thymic related lymphoid tissue in wild-type and nude mice // J. Comp. Neurology.-1984.-228.-P. 57-68.
220. Burnstock G. Autonomic neurotransmission: 60 years since Henry Dale // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.-2009.-49.-P. 1-30.
221. Butts C.L., Bowers E., Horn E.C., Shukair S.A., Belyavskaya E., Tonelli E., Sternberg E.M. Inhibitory effects of progesterone differ in dendritic cells from female and male rodents // Gend. Med.-2008.-5.-P. 434-447.
222. Cahn B.R., Polish J. Psychological bulletin meditation states and traits: EEG, ERP and neuroimaging studies // Psychol. Bull.- 2006.-132.-P. 180-211.
223. Callahan T.A., Moynihan J.A. The effects of chemical sympathectomy on T-cell cytokine responses are not mediated by altered peritoneal exudate cell function or an inflammatory response // Brain Behav. Immun.-2002.-16.-P. 33-45.
224. Cano G., Sved A.F., Rinaman L., Rabin B.S., Card J.P. Characterization of the central nervous system innervation of the rat spleen using viral transneuronal tracing // J. Comp. Neurol.-2001.-439.-P. 1-18.
225. Chakravarty S., Herkenham M. Toll-like receptor 4 on nonhematopoietic cells sustains CNS inflammation during endotoxemia, independent of systemic cytokines // J. Neurosci.-2005.-25.-P. 1778-1796.
226. Chelmicka-Schorr E., Checinski M., Arnason B.G. Chemical sympathectomy augments the severity of experimental allergic encephalomyelitis // J. Neuroimmunol.-1988.-17.-P. 347-350.
227. Chen H.H., Itoh M., Sun W., Miki T., Takeuchi Y. Localization of sympathetic and parasympathetic neurons innervating pancreas and spleen in the cat // J. Auton. Nerv. Syst.-1996.-59.-P. 12-16.

228. Chen G. Suppression of HMGB1 release by stearyl lysophosphatidylcholine : an additional mechanism for therapeutic effects in experimental sepsis // *J. Lipid Res.*-2005.-46.-P. 623-627.
229. Chrisoulidou A., Pazaitou-Panayiotou K., Kaprara A. et al. Effects of thyroxine withdrawal in biochemical parameters and cardiac function and structure in patients with differentiated thyroid cancer // *Minerva Endocrinol.*- 2006.- 31(2).- P. 173-178.
230. Cook D.N., Pisetsky D.S., Schwartz D.A. Toll-like receptors in the pathogenesis of human disease // *Nature Immunol.*-2004.-5.-P. 975-979.
231. Critchley H.D. Neural mechanisms of autonomic, affective, and cognitive integration // *J. Comp. Neurol.*-2005.- 493.-P. 154-166.
232. Critchley H.D. The human cortex responds to an interoceptive challenge // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*-2004.- 101.-P. 6333-6334.
233. Critchley H.D., Mathias C.J., Josephs O., O'Doherty J., Zanini S., Dewar B.K., Cipolotti L., Shallice T., Dolan R.J. Human cingulate cortex and autonomic control: converging neuroimaging and clinical evidence // *Brain.*-2003.-126.-P. 2139-2152.
234. Cronstein B.N., Kimmel S.C., Levin R.I., Martiniuk F., Weissmann G. A mechanism for the antiinflammatory effects of corticosteroids: the glucocorticoid receptor regulates leukocyte adhesion to endothelial cells and expression of endothelial-leukocyte adhesion molecule 1 and intercellular adhesion molecule 1 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*- 1992.-89.-P. 9991-9995.
235. Czura S.J., Tracey K.J. Autonomic neural regulation of immunity // *J. Intern. Med.*-2005.-257,№2.-P. 156-166.
236. Dale H.H. Chemical transmission of the effects of nerve impulses // *Brit. J. Med.*-1934.-1.-P. 835-841.
237. Davis P.J., Zhou M, Davis F.B. et al. Mini-review: Cell surface receptor for thyroid hormone and nongenomic regulation of ion fluxes in excitable cells // *Physiol. Behav.* 2009.-.
238. Denes A., Boldogkoi Z., Uherezky G., Hornyak A., Rusvai M., Palkovits M., Kovacs K.J. Central autonomic control of the bone marrow: multisynaptic tract tracing by recombinant pseudorabies virus // *Neuroscience.*-2005.-134.- P. 947-963.
239. DeRijk R.. Exercise and circadian rhythm-induced variations in plasma cortisol differentially regulate interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6, and tumour necrosis factor- α (TNF α) production in humans: high sensitivity of TNF α and resistance of IL-6 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*- 1997.-82.-P. 2182-2191.
240. DeRijk R.H., Eskandari F., Sternberg E.M. Corticosteroid resistance in a subpopulation of multiple sclerosis patients as measured by ex vivo dexamethasone inhibition of LPS induced IL-6 production // *J Neuroimmunol.*-2004.-151.-P. 180-188.
241. DeRijk R.H., Sternberg E.M. A human glucocorticoid receptor gene variant that increases the stability of the glucocorticoid receptor β -isoform mRNA is associated with rheumatoid arthritis // *J Rheumatol.*-2001.-28.-P. 2383-2388.
242. Doberenz J., Birkenfeld C., Kluge I.L., Eder K. Effects of L-carnitine supplementation in pregnant sows on plasma concentrations of insulin-like growth factors, various hormones and metabolites and chorion characteristics // *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl).*- 2006.- 90 (11-12).- P. 487-499.
243. Drennan M.B. Toll-like receptor 2-deficient mice succumb to *Mycobacterium tuberculosis* infection // *Am. J. Pathol.*- 2004.-164.-P. 49-57.
244. Eisenberger N.I., Inagaki T.K., Rameson L.T., Mashai M.N., Irwin M.R. An fMRI study of cytokine-induced depressed mood and social pain: the role of sex differences // *Neuroimage.*-2009.-47.-P. 881-890.
245. Elenkov I.J., Wilder R.I., Chrousos G.P., Vizi E.S. The sympathetic nerve – an integrative interface between two supersystems: the brain and immune system // *Pharmacol. Rev.*-2000.-52.-P. 595-638.
246. Erem C. Blood coagulation, fibrinolytic activity and lipid profile in subclinical thyroid disease: subclinical hyperthyroidism increases plasma factor X activity // *Clin Endocrinol (Oxf).*- 2006.- 64(3).- P. 323-329.
247. Fadeyev V.V., Sytch J., Kalashnikov V. et al. Levothyroxine replacement therapy in patients with subclinical hypothyroidism and coronary artery disease // *Endocr. Pract.*- 2006.- 12(1).- P. 5-17.
248. Felten D.L. Neural influence on immune responses: underlying suppositions and basic principles of neural-immune signaling // *Prog. Brain Res.*-2000.-122.-P. 381-389.
249. Felten D.L., Felten S.Y., Carlson S.L., Olschowka J.A., Livnat S. Noradrenergic and peptidergic innervation of lymphoid tissue // *J. Immunol.*-1985.-135, №2.-P. 755-766.
250. Franceschini D., Orr-Urtreger A., Yu W., Mackey L.Y., Bond R.A., Armstrong D., Patrick J.W., Beaudet A.L., De Biasi M. Altered baroreflex responses in alpha7 deficient mice // *Behav. Brain Res.*-2000.-113.- P. 3-10.
251. Frank N., Sommadahl C.S., Eiler H. et al. Effects of oral administration of levothyroxine sodium on concentrations of plasma lipids, concentration and composition of very-low-density lipoproteins, and glucose dynamics in healthy adult mares // *Am. J. Vet. Res.*- 2005.- 66(6).- P. 1032-1038.
252. Ghosh S., May M.J., Kopp E.B. NF- κ B and Rel proteins: evolutionarily conserved mediators of immune responses // *Annu. Rev. Immunol.*-1998.-16.-P. 225-260.
253. Gianaros P.J., Van der Veen F.M., Jennings J.R. Regional cerebral blood flow correlates with heart periodic and high-frequency heart periodic variability during working-memory tasks: implications for the cortical and subcortical regulation of cardiac autonomic activity // *Psychophysiol.*-20004.-4.-P. 521-530.
254. Glaser R., Kiecolt-Glaser J.K. Stress-induced immune dysfunction: implications for health // *Nature Rev. Immunol.*-2005.-5.-P. 243-251.
255. Goehler L.E., Gaykema R.P.A., Hansen M.K., Anderson K., Maier S.F., Watkins L.R. Vagal immune-to-brain communication: a visceral chemosensory pathway // *Auton. Neurosci.*-2000.-85.-P. 49-59.
256. Gosain A., Jones S.B., Shankar R., Gamelli R.L., DiPietro L.A. Norepinephrine modulates the inflammatory and proliferative phases of wound healing // *J. Trauma.*-2005.-60.-P. 736-744.
257. Grover G.J., Mellstrom K., Malm J. Development of the thyroid hormone receptor beta-subtype agonist KB-141; a strategy for body weight reduction and lipid lowering with minimal cardiac side effects // *Cardiovasc. Drug. Rev.*- 2005.- 23(2).- P. 133-148.
258. Groves D.A., Brown V.J. Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects // *Neurosci Biobehav Rev.*-2005.-P. 493-500.
259. Grozinsky-Glasberg S., Fraser A., Nahshoni E. et al. Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*- 2006.- 91(7).- P. 2592-2599.

260. Grube D. Die endokrinen Zellen des Verdauungsapparats (Uebersicht) // *Klin. Wschr.*- 1982.- 60, №5.- S. 213-227.
261. Haass M., Kubler W. Nicotine and sympathetic neurotransmission // *Cardiovasc. Drugs Ther.*-1997.-10.- P. 657-665.
262. Haensel A., Mils P.J., Nelesen R.A., Ziegler M.G., Dimsdale J.E. The relationship between heart rate variability and inflammatory markers in cardiovascular diseases // *Psychoneuroendocrinology.*-2008.-33.-P. 1305-1312.
263. Hasko G., Elenkov I.J., Kvetan V., Vizi E.S. Differential effect of selective block of α_2 -adrenoreceptors on plasma levels of tumour necrosis factor- α , interleukin-6 and corticosterone induced by bacterial lipopolysaccharide in mice // *J. Endocrinol.*-1995.-144.-P. 457-462.
264. Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. Task Force of ESC and NASPE // *Circulation.*- 1996.- 93, № 5.- P. 1043-1065.
265. Hester S.D., Wolf D.C., Nesnow S., Thai S.F. Transcriptional profiles in liver from rats treated with tumoregenic and nontumoregenic triazole conazole fungicides: Propiconazole, triadimefon and myclobutanil // *Toxicol. Pathol.*- 2006.- 34 (7).- P. 879-894.
266. Henderson L.A., Gandevia S.C., Macefield V.G. Somatotopic organization of the processing of muscle and cutaneous pain in the left and right insula cortex: a single-trial fMRI study // *Pain.*-2007.-128.-P. 20-30.
267. Henning R.J., Khall I.R., Levy M.N. Vagal stimulation attenuates sympathetic enhancement of left ventricular function // *Am. J. Physiol.*- 1991.- 258 (Pt 2, №5).- P. 1470-1475.
268. Hermoso M.A., Matsuguchi T., Smoak K., Cidlowski J.A. Glucocorticoids and tumour necrosis factor α cooperatively regulate Toll-like receptor 2 gene expression // *Mol. Cell. Biol.*- 2004.-24.- P. 4743-4756.
269. Hiller G. Test for the quantitative determination of HDL cholesterol in EDTA plasma with Reflotron ® // *Klin. Chem.*- 1987.-33.-P. 895-898.
270. Hoover D.B., Isaacs E.R., Jacques F., Hoard J.L., Page P., Armour J.A. Localization of multiple neurotransmitters in surgically derived specimens of human atrial ganglia // *Neuroscience.*-2009.-164.-P. 1170-1179.
271. Huston J.M., Rosas-Ballina M., Xue X., Dowling O., Ochani K., Ochani M., Yeboah M.M., Chatterjee P.K., Tracey K.J., Metz C.N. Cholinergic neural signals to the spleen down-regulate leukocyte trafficking via CD11b // *J. Immunol.*-2009.-183 (1).-P. 552-559.
272. Ignatowski T.A., Gallant S., Spengler R.N. Temporal regulation by adrenergic receptor stimulation of macrophage (M phi)-derived tumor necrosis factor (TNF) production post-LPS challenge // *J. Neuroimmunol.*-1996.-65.- P. 107-117.
273. Imai S., Tokunaga Y., Maeda T., Kikkawa M., Hukuda S. Calcitonin gene-related peptide, substance P, and tyrosine hydroxylase-immunoreactive innervation of rat bone marrows: an immunohistochemical and ultrastructural investigation on possible efferent and afferent mechanisms // *J. Orthop. Res.*-1997.-15.- P. 133-140.
274. Iqbal A., Jorde R., Figenschau Y. Serum lipid levels in relation to serum thyroid-stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromso Study // *J. Intern. Med.*- 2006.- 260 (1).- P.53-61.
275. Jatwa R., Kar A. Cardio-protective role of terazosin is possibly mediated through alteration in thyroid function // *Eur. J. Pharmacol.*- 2006.- 551 (1-3).- P. 87-91.
276. Jetschmann J.U. Expression and *in vivo* modulation of α - and β -adrenoceptors on human natural killer (CD16⁺) cells // *J. Neuroimmunol.*-1997.-74.-P. 159-164.
277. Johansson L., Rudling M., Scanlan T.S. et al. Selective thyroid receptor modulation by GC-1 reduces serum lipids and stimulates steps of reverse cholesterol transport in euthyroid mice. // *Proc. Nati. Acad. Sci. USA.*- 2005.- 102(29).- P. 10297-10302.
278. Johnson J.D. Adrenergic receptors mediate stress-induced elevation in extracellular Hsp72 // *J. Appl. Physiol.*-2005.-99.-P. 1789-1795.
279. Jondal M., Holm G., Wigzell H. Surface markers on human T and B lymphocytes. I. A large population of lymphocytes forming nonimmune rosettes with sheep red blood cells // *J. Exp. Med.*- 1972.- 136, № 2.- P. 207-215.
280. Jonge de W.J. Stimulation of the vagus nerve attenuates macrophage activation by activating the Jak2-STAT3 signalling pathway // *Nature Immunol.*-2005.-6.-P. 844-851.
281. Jurysta F., P. Van de Borne, P.-F. Migeotte et al. A study of the dynamic interactions між sleep EEG and heart rate variability in healthy young men // *Clin. Neurophysiol.*-2003.-114, N 11.- P. 2146-2155.
282. Jurysta F., P. Van de Borne, J.-P. Lanquart et al. Progressive aging does not alter the interactions between autonomic cardiac activity and delta EEG power // *Clin. Neurophysiol.*-2005.- 116.- P. 871-877.
283. Kavelaars A. Regulated expression of alpha-1 adrenergic receptors in the immune system // *Brain Behav. Immun.*-2002.-16.- P. 799-807.
284. Kawashima K., Fujii T. Expression of non-neuronal acetylcholine in lymphocytes and its contribution to regulation of immune function // *Front. Biosci.*-2004.-9.-P. 2063-2085.
285. Kennedy S.L., Nickerson M., Campisi J., Jonson J.D., Smith T.P., Sharkey C., Fleshner M.J. Splenic norepinephrine depletion following acute stress suppresses *in vivo* antibody response // *J. Neuroimmunol.*-2005.-165 (1-2).-P. 150-160.
286. Kim J.O., Mueller Ch. W. Factor analysis: statistical methods and practical issues (Elevent printing, 1986) // Факторный, дискриминантный и кластерный анализ: Пер. с англ. / Под ред. И.С. Енюкова.- М.: Финансы и статистика, 1989.- С.5-77.
287. Клецка 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.
288. Kobilka B.K. cDNA for the human β_2 -adrenergic receptor: a protein with multiple membrane-spanning domains and encoded by a gene whose chromosomal location is shared with that of the receptor for platelet-derived growth factor // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*-1987.-84.-P. 46-50.
289. Kohm A.P., Sanders V.M. Norepinephrine and beta-2-adrenergic receptor stimulation regulate CD4⁺ T and B lymphocyte function *in vitro* and *in vivo* // *Pharmacol. Rev.*-2001.-53.- P. 487-525.
290. Kozyavkin V.I., Kozyavkina N.V., Kozyavkina O.V., Gordiyevych M.S., Lysovykh V.I., Voloshyn T.V., Popovych I.L., Zukow W. Effect of spine biomechanical correction Kozyavkin's method (INRS) on components of muscle tone in children with spastic form of cerebral palsy and its possible prediction // *J. of Education, Health and Sport.*- 2015.-5, №1.- P. 11-30.

291. Kozyavkin V.I., Kozyavkina O.V., Kozyavkina N.V., Gordiyevych M.S., Lysovych V.I., Voloshyn T.V., Zukow W., Popovych I.L. Estimation of effectiveness of spine biomechanical correction Kozyavkin method (INRS) in children with spastic form of cerebral palsy // Journal of Education, Health and Sport.-2015.-5, №2.-P. 208-217.
292. Kozyavkina N.V. Variantes of thyrotropic effectes of bioactive water Naftussya and its lipid accompaniment // International Scientific Congress and 61-st Session of the General Assembly of the World Federation of Hydrotherapy and Climatotherapy (FEMTEC). Congress materials (China, November 26-28, 2008).- P. 221-222.
293. Kozyavkina N.V., Popovych I.L., Zukow W. Metabolic accompaniment of thyrotropic effects of bioactive water Naftussya at the women with thyroid hyperplasia // Journal of Health Sciences.-2013.-3, №5.-P. 409-424.
294. Kozyavkina O.V., Barylyak L.G. Ambivalent vegetotropic effects of bioactive water Naftussya and opportunity of their forecasting at rats // International Scientific Congress and 61-st Session of the General Assembly of the World Federation of Hydrotherapy and Climatotherapy (FEMTEC). Congress materials (China, November 26-28, 2008).- P. 223-224.
295. Kozyavkina O.V., Barylyak L.G. Ambivalent vegetotropic effects of bioactive water Naftussya and opportunity of their forecasting in rats // Медична гідрологія та реабілітація.-2008.-6, №3.-С. 123-127.
296. Kozyavkina O.V., Popovych I.L., Zukow W. Immediate vegetotropic effects of bioactive water Naftussya and those neuro-endocrine-immune accompaniment in healthy men // Journal of Health Sciences.-2013.-3, №5.-P. 391-408.
297. Kozyavkina O.V., Vis'tak H.I., Popovych I.L. Factor, canonical and discriminant analysis of vegetotropic effects and accompanying changes for thyroide, metabolic and haemodynamic parameters at the women, caused by bioactive water Naftussya // Медична гідрологія та реабілітація.-2013.-11, №3.-С. 4-28.
298. Kurkowski R., Kummer W., Heym C. Substance P-immunoreactive nerve fibers in tracheobronchial lymph nodes of the guinea pig: origin, ultrastructure and coexistence with other peptides // Peptides.-1990.-11.- P. 13-20.
299. Lane R.D., McRae K., Reiman E.M., Chen K., Ahern G.L., Thayer J.F. Neural correlates of heart rate variability during emotion // Neuroimage.-2009a.-44.-P. 213-222.
300. Lane R.D., Wager T.D. The new field of brain-body medicine: what we have learned and where are we headed? // Neuroimage.-2009b.-47.-P. 1135-1140.
301. Lang K., Drell T.L., Niggemann B., Zanker K.S., Entschladen F. Neurotransmitters regulate the migration and cytotoxicity in natural killer cells // Immunol. Lett.-2003.-90.-P. 165-172.
302. Le Tulzo Y. Hemorrhage increases cytokine expression in lung mononuclear cells in mice: involvement of catecholamines in nuclear factor- κ B regulation and cytokine expresion // J. Clin. Invest.-1997.-99.-P. 1516-1524.
303. Limatibul S., Shore A., Dosch H.M., Gelfand E.W. Theophylline modulation of E-rosette formation: an indicator of T-cell maturation // Clin. Exp. Immunol.- 1978.- 33, № 3.- P. 503-513.
304. Lin S.Y., Wang Y.Y., Liu P.H. et al. Lower serum free thyroxine levels are associated with metabolic syndrome in a Chinese population // Metabolism.- 2005.- 54(11).- P. 1524-1528.
305. Liu W.K., Ng T.V. Effect of methimazole-induced hypothyroidism on alveolar macrophages // Virchows Arch. B. Cell. Pathol. Incl. Mol. Pathol.-1991.-60,№1.- P. 21-26.
306. Lotze M.T., Tracey K.J. Hight-mobility group box 1 protein (HMGB1): nuclear weapon in the immune arsenal // Nature Rev. Immunol.-2005.-5.-P. 331-342.
307. Ma W. Dexamethasone inhibits IL-12p40 production in lipopolysaccharide-stimulated human monocytic cells by downregulating the activity of c-Jun N-terminal kinase, the activation protein-1, and NF- κ B transcription factors // J. Immunol.- 2004.-172.-P. 318-330.
308. MacGrattan P.A., Brown J.H., Brown O.M. Parasympathetic effects on in vivo rat heart can bee modulated through an alpha-adrenergic receptors // Circ. Res.- 1987.- 60,№4.- P. 465-471.
309. MacNeil B.J., Jansen A.H., Janz L.J., Greenberg A.H., Nance D.M. Peripheral endotoxin increases splenic sympathetic nerve activity via central prostaglandin synthesis.-Am. J. Physiol.-1997.-273.- R. 609-R. 614.
310. Madden K.S., Felten S.Y., Felten D.L., Sundaresh P.R., Livnat S. Sympathetic neural modulation of the immune system. I. Depression of T cell immunity *in vivo* and *in vitro* following chemical sympathectomy // Brain, Behav., Immun.-1989.-3.- P. 72-89.
311. Madden K.S., Sanders V.M., Felten D.L. Catecholamine influences and sympathetic neural modulation of immune responsiveness // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.-1995.-35.-P. 417-448.
312. Maestroni G.J., Mazzola P. Langerhans cells β 2-adrenoreceptors: role in migration, cytokine production, Th priming and contact hypersensitivity // J. Neuroimmunol.-2003.-144.-P. 91-99.
313. Maier S.F., Goehler L.E., Fleshner M., Watkins L.R. The role of the vagus nerve in cytokine-to-brain communication // Ann. N.Y. Acad. Sci.-1998.-840.- P. 289-300.
314. Mancini G., Carbonasa A., Heremans J. Immunochemical quantitation of antigens by simple radial immunodiffusion // Immunochemistry.- 1965.- №1.- P. 235-264.
315. Mann K., Janssen O.E. Subclinical hypothyroidism - what level of TSH is an indication for substitution? // MMW Fortschr. Med.-2006.- 148(9).- P. 26-29.
316. Matthews S.C., Paulus M.P., Simmons A.N. et al. Functional subdivision with anterior cingulate cortex and their relationship to autonomic nervous system function // Neuroimage.-2004.-22, №3.-P. 1151-1156.
317. Matyszak MK, Citterio S, Rescigno M, Ricciardi-Castagnoli P. Differential effects of corticosteroids during different stages of dendritic cell maturation // Eur. J. Immunol.- 2000.-30.-P. 1233-1242.
318. Meltzer J.C., Mac Neil B.J., Sanders V., Pylypas S., Jansen A.H., Greenberg A.H., Nance D.M. Stress-induced supression of in vivo splenic cytokine production in the rat by neural and hormonal mechanisms // Brain, Behav., Immun.-2004.-18.- P. 262-273.
319. Merchante-Alfaro A.A., Civera-Andres M., Atienzar-Herraez N. et al. Effects of levothyroxine replacement on lipid profile in patients with mild subclinical hypothyroidism // Med. Clin. (Barc).- 2006.- 126(7) .- P. 246-249.
320. Metz-Boutigue M.H., Kieffer A.E., Goumon Y., Aunis D. Innate immunity: involvement of new neuropeptides // Trends Microbiol.-2003.-11.-P. 585-592.

321. Migini F., Streccioni V., Amanta F. Autonomic innervation of immune organs and neuroimmune modulation // *Auton. Autacoid. Pharmacol.*-2005.-23.-P. 1-25.
322. Milionis H.J., Tambaki A.P., Kanioglou C.N. et al. Thyroid substitution therapy induces high-density lipoprotein-associated platelet-activating factor-acetylhydrolase in patients with subclinical hypothyroidism: a potential antiatherogenic effect // *Thyroid.*-2005.- 15(5).- P.455-460.
323. Miyamasu M. Glucocorticoids inhibit chemokine generation by human eosinophils // *J. Allergy Clin. Immunol.*-1998.-101.-P. 75–83.
324. Monteleone P., Santonastaso P., Pannuto M. et al. Enhanced serum cholesterol and triglyceride levels in bulimia nervosa: relationships to psychiatric comorbidity, psychopathology and hormonal variables // *Psychiatry Res.*- 2005.- 134(3).- P. 267-273.
325. Morley J.E., Garvin T.J., Pekary A.E., Herchman J.M. Thyrotropin-releasing hormone in the gastrointestinal tract // *Biochem. Biophys. Res. Comm.*- 1977.-79.-P. 314-318.
326. Moak J.P., Goldstein D.S., Eldadah B.A., Saleem A., Holmes C. Supine low frequency power of heart rate variability reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervation // *Heart Rhythm.*-2007.-4.-P. 1523-1529.
327. Moayeri M., Webster J.I., Wiggins J.F., Leppla S.H., Sternberg E.M. Endocrine perturbation increases susceptibility of mice to anthrax lethal toxin // *Infect. Immun.*- 2005.-73.-P. 4238–4244.
328. Mueller M.J., Seitz H.J. Thyroid hormone action on intermediary metabolism. Part II: Lipid metabolism in hypo- and hyperthyroidism // *Klin. Wschr.*- 1984.- 62, №2.- S. 49-55.
329. Murray S.E. Overproduction of corticotropin-releasing hormone blocks germinal center formation: role of corticosterone and impaired follicular dendritic cell networks // *J. Neuroimmunol.*-2004.-156.-P. 31–41.
330. Nance D.M., Burns J. Innervation of the spleen in the rat: evidence for absence of afferent innervation // *Brain, Behav., Immun.*-1989.-3.-P. 281-290.
331. Nance D.M., Hopkins D.A., Bieger D. Re-investigation of the innervation of the thymus gland in mice and rats // *Brain, Behav., Immun.*-1987.-1.-P. 134-147.
332. Nance D.M., Mac Neil B.J. Immunoregulation by the sympathetic nervous system.-Elsevier: London, 2001.- P. 121-131.
333. Nance D.M., Sanders V.M. Autonomic innervation and regulation of immune system (1987-2007) // *Brain, Behav., Immun.*-2007.-21, №6.-P. 736-745.
334. Nijijima A. Electrophysiological study on the vagal innervation of the adrenal gland in the rat // *J. Auton. Nerv. Syst.*-1992.-41.-P. 87-92.
335. Noguchi H., Sakaguchi T., Sato M. Physiological effects of sudden change in illuminance during dark-adapted state // *Appl. Human Sci.*-1999.-18,№3.- P. 109-114.
336. Oberbeck R. Adrenergic modulation of survival and cellular immune functions during polymicrobial sepsis // *Neuroimmunomodulation* // 2004.-11.-P. 214-223.
337. O'Connor M.F., Irwin M.R., Wellisch D.K. When grief heats up: pro-inflammatory cytokines predict brain activation // *Neuroimage.*-2009.-47.-P. 891-896.
338. Ogawa S. Molecular determinants of crosstalk between nuclear receptors and Toll-like receptors // *Cell.*- 2005.-122.-P. 707–721.
339. Ohira H. Imaging brain and immune association accompanying cognitive appraisal of an acute stressor // *Neuroimage.*-2006.-39.-P. 500-514.
340. Ohira H. Regulation of natural killer cell distribution by prefrontal cortex during stochastic learning // *Neuroimage.*-2009.-47.-P. 897-907.
341. Ohtake Y., Hamada T., Murata T. et al. The association between autonomic response status and the changes in EEG activity during mental arithmetic task // *Rinsho Byori.*-2007.-55,№12.- P. 1075-1079.
342. Ohwada R., Hotta M., Oikawa S., Takano K. Etiology of hypercholesterolemia in patients with anorexia nervosa // *Int. J. Eat. Disord.*- 2006.- 39(7).- P. 598-601.
343. Olson J.K., Miller S.D. Microglia initiate central nervous system innate and adaptive immune responses through multiple TLRs // *J. Immunol.*-2004.-173.-P. 3916-3924.
344. Oppenheimer S.M., Kedem G., Martin W.M. Left-insular cortex lesions perturb cardiac autonomic tone in humans // *Clin. Auton. Res.*-1996.- 6.-P.131-140.
345. Orzechowska-Pawilojc A., Lewczuk A., Sworczak K. The influence of thyroid hormones on homocysteine and atherosclerotic vascular disease // *Endokrynol. Pol.*- 2005.- 56(2) .- P. 194-202.
346. Ozcan O., Cakir E., Yaman H. et al. The effects of thyroxine replacement on the levels of serum asymmetric dimethylarginine (ADMA) and other biochemical cardiovascular risk markers in patients with subclinical hypothyroidism // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*.- 2005.- 63(2).- P. 203-206.
347. Ozkan Y., Donder E., Guney H., Baydas G. Changes in plasma homocysteine levels of rats with experimentally induced hypothyroidism and hyperthyroidism // *Neuro. Endocrinol. Lett.*- 2005.- 26(5).- P.536-540.
348. Papanicolaou D.A., Tsigos C., Oldfield E.H., Chrousos G.P. Acute glucocorticoid deficiency is associated with plasma elevation of interleukin-6: does the latter participate in the symptomatology of the steroid withdrawal syndrome and adrenal insufficiency? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*-1996.-81.-P. 2303-2306.
349. Polovynko I.S., Zayats' L.M., Zukow W., Popovych I.L. Neuro-endocrine-immune relationships by chronic stress at male rats // *Journal of Health Sciences.*-2013.-3, №12.-P. 365-374.
350. Pongratz G., MacAlecs J.W., Conrad D.H., Erbe R.S., Haas K.M., Sanders V.M. The level of IgE produced by a B cells is regulated by norepinephrine in a p38 MAPK-and CD23-dependent Manner // *J. Immunol.*-2006.-177.- P. 2926-2938.
351. Popovych I.L., Kozyavkina O.V., Kozyavkina N.V., Korolyshyn T.A., Lukovych Yu.S., Barylyak L.G. Correlation between Indices of the Heart Rate Variability and Parameters of Ongoing EEG in Patients Suffering from Chronic Renal Pathology // *Neurophysiology.*-2014.-46,№2.- P. 139-148.
352. Popovych I.L., Lukovych Yu.S., Korolyshyn T.A., Barylyak L.G., Kovalska L.B., Zukow W. Relationship between the parameters heart rate variability and background EEG activity in healthy men // *Journal of Health Sciences.*-2013.-3, №4.-P. 217-240.

353. Popovych I.L., Vis'tak H.I., Kozyavkina O.V. Vegetotropic effects and accompanying changes for metabolic parameters caused by bioactive water Naftussya at the women // VIII Международный симпозиум "Актуальные проблемы биофизической медицины" (Киев, 14-17 мая 2014 г.).-К., 2014.- С. 101-103.
354. Popovych I.L., Zukow W., Krugliy Ye.Z., Korolyshyn T.A., Petrov V.A. Implication of harmony conception for quantitative estimation of perfection of living organisms // Journal of Health Sciences.-2013.-3, №9.-P. 369-389.
355. Prinsloo G.E., Rauch H.G., Karpul D., Derman W.E. The effect of a Single Session of Short Duration Heart Rate Variability Biofeedback on EEG: A Pilot Study // Appl. Psychophysiol. Biofeedback.-2013.- 38,№1.-P. 45-56.
356. Pype J.L. Expression of monocyte chemotactic protein (MCP)-1, MCP-2, and MCP-3 by human airway smooth-muscle cells. Modulation by corticosteroids and T-helper 2 cytokines // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.-1999.-21.-P.528-536.
357. Reinehr T., de Sousa G., Andler W. Hyperthyrotropinemia in obese children is reversible after weight loss and is not related to lipids // J. Clin. Endocrinol. Metab.- 2006.- 91(8).-P. 3088-3091.
358. Reyes-Reyna S., Stegall T., Krolick K.A. Muscle responds to an antibody reactive with the acetylcholine receptor by upregulating monocyte chemoattractant protein 1: a chemokine with the potential to influence the severity and course of experimental myasthenia gravis // J. Immunol.-2002.-169.-P. 1579-1586.
359. Richards D.F., Fernandez M., Caulfield J., Hawrylowicz C.M. Glucocorticoids drive human CD8+T cell differentiation towards a phenotype with high IL-10 and reduced IL-4, IL-5 and IL-13 production // Eur. J. Immunol.-2000.-30.-P. 2344-2354.
360. Romeo H.E., Fink T., Yanaihara N., Weihe E. Distribution and relative proportion of neuropeptide Y and proenkephalin-containing noradrenergic neurones in rat superior cervical ganglion: separate projections to submaxillary lymph nodes // Peptides.-1994.-15.-P. 1479-1487.
361. Rosas-Ballina M., Ochani M., Parrish W.R., Ochani K., Harris Y.T., Huston J.M., Chavan S., Tracey K.J. Splenic nerve is required for cholinergic anti-inflammatory pathway control of TNF in endotoxemia // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.-2008.-105.-P. 11008-11013.
362. Rosas-Ballina M., Tracey K.J. Cholinergic control of inflammation // J. Int. Med.-2009.-265.-P. 663-679.
363. Rosenkranz M.A., Busse W.W., Johnston T., Swenson C.A., Crisafi G.M., Jacson M.M., Bosch J.A., Sheridan J.F., Davidson R.J. Neural circuitry underlying the interaction between emotion and asthma symptom exacerbation // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.-2005.-102.-P. 13319-13324.
364. Sacedon R., Vicente A., Varas A., Jimenez E., Zapata A.G. Early differentiation of thymic dendritic cells in the absence of glucocorticoids // J. Neuroimmunol.-1999.-94.-P. 103-108.
365. Saeed R.W., Varma S., Peng-Nemeroff T., Sherry B., Balakhaneh D., Huston J., Tracey K.J., Al-Abed Y., Metz C.N. Cholinergic stimulation blocks endothelial cell activation and leukocyte recruitment during inflammation // J. Exp. Med.-2005.-201.- P. 1113-1123.
366. Sanders V.M., Kasprowicz D.J., Kohm A.P., Swanson M.A. Neurotransmitters receptors on lymphocytes and other lymphoid cells // Psychoneuroendocrinology. 3rd edn. 2. San Diego, CA: Academic Press.-2001.- P. 161-196.
367. Sanders V.M., Kasprowicz D.J., Swanson-Mungerson M.A., Podojil J.R., Kohm A.P. Adaptive immunity in mice lacking beta2-adrenergic receptor // Brain, Behav., Immun.-2003.-17.- P. 55-67.
368. Sanders V.M., Munson A.E. Norepinephrine and the antibody response // Pharmacol. Rew.-1985.-37,№3.- P. 229-248.
369. Sanders V.M., Straub R.H. Norepinephrine, beta-adrenergic receptor, and immunity // Brain, Behav., Immun.-2002.-16.- P. 290-332.
370. Sasaki S., Kawai K., Honjo Y., Nakamura H. Thyroid hormones and lipid metabolism // Nippon Rinsho.- 2006.- 64 (12). P.- 2323-2329.
371. Scapin S., Leoni S., Spagnuolo S. et al. Short-term effects of thyroid hormones on Na⁺/K⁺-ATPase activity of chick embryo hepatocytes during development: focus on signal transduction // Am. J. Physiol. Cell. Physiol. 2009.- 296, (1).- P4-12.
372. Seidlova-Wuttke D., Jarry H., Christoffel J. et al. Effects of bisphenol-A (BPA), dibutylphthalate (DBP), benzophenone-2 (BP2), procymidone (Proc), and linurone (Lin) on fat tissue, a variety of hormones and metabolic parameters: a 3 months comparison with effects of oestradiol (E2) in ovariectomized (ovx) rats // Toxicology.- 2005.- 213(1-2).- P.13-24.
373. Schafer M.K., Eiden L.E., Weihe E. Cholinergic neurons and terminal fields revealed by immunohistochemistry for vesicular acetylcholine transporter. II. The peripheral nervous system // Neuroscience.-1998.-84.-P. 361-376.
374. Scheinman R.I., Gualberto A., Jewell C.M., Cidowski J.A., Baldwin A.S. Jr. Characterization of mechanisms involved in transrepression of NF-κB by activated glucocorticoid receptors // Mol. Cell. Biol.-1995.-15.-P. 943-953.
375. Schwarz H., Villiger P.M., von Kempis J., Lotz M. Neuropeptide Y is an inducible gene in the human immune system // J. Neuroimmunol.-1994.-51.-P. 53-61.
376. Sewell W.A., Scurr L.L., Orphanides H., Kinder S., Ludowyke R.I. Induction of interleukin-4 and interleukin-5 expression in mast cells is inhibited by glucocorticoids // Clin. Diagn. Lab. Immunol.-1998.-5.-P. 18-23.
377. Shaudatuashvili T. Lipoprotein profile and endothelial function in patients with subclinical and overt hypothyroidism // Georgian. Med. News.- 2005.- 129.- P. 57-60.
378. Sherwani F.A., Parwez I. Plasma thyroxine and cortisol profiles and gill and kidney Na⁺/K⁺-ATPase and SDH activities during acclimation of the catfish *Heteropneustes fossilis* (bloch) to higher salinity, with special reference to the effects of exogenous cortisol on hypo-osmoregulatory ability of the catfish // Zoolog. Sci.- 2008.- 25(2).- P. 164-171.
379. Shubert M.I. Gastric secretion // Curr. Opin. Gastroenterol.-2010.-26,№6.- P. 598-603.
380. Shepherd A.J., Beresford L.J., Bell E.B., Miyan J.A. Mobilization of specific T cells from lymph nodes in contact sensitivity requires substance P // J. Neuroimmunol.-2005.-164.- P. 115-123.
381. Shuto T. Glucocorticoids synergistically enhance nontypeable *Haemophilus influenzae*-induced Toll-like receptor 2 expression via a negative cross-talk with p38 MAP kinase // J. Biol. Chem.-2002.-277.-P. 17263-17270.
382. Silverman M.N., Heim C.M., Nater U.M., Marques A.H., Sternberg E.M. Neuroendocrine and immune contributors to fatigue // P.M. R.-2010.-2(5).-P. 338-346.

383. Silverman M.N., Miller A.H., Biron C.A., Pearce B.D. Characterization of an interleukin-6- and adrenocorticotropin-dependent, immune-to-adrenal pathway during viral infection // *Endocrinology*.-2004.-145.-P. 3580–3589.
384. Singh A. Lymphocyte subset responses to exercise and glucocorticoid suppression in healthy men // *Med. Sci. Sports Exerc.*- 1996.-28.-P. 822–828.
385. Skok M.V., Voitenko L.P., Voitenko S.V., Lykhmus E.Y., Kalashnik E.N., Litvin T.I., Tzartos S.J., Skok V.I. Alpha subunit composition of nicotinic acetylcholine receptors in the rat autonomic ganglia neurons as determined with subunit-specific anti-alpha (181-192) peptide antibodies // *Neuroscience*.-1999.-93.-P. 1427-1436.
386. Sternberg E.M. Neural-immune interactions in health and disease // *J. Clin. Invest.*-1997.-100.-P. 2641-2647.
387. Sternberg E.M. Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific response to pathogens // *Nat. Rev. Immunol.* // 2006.-6(4).-P. 318-328.
388. Straub R.H., Shaller T., Miller L.E. Neurotransmitters of the sympathetic nerve terminal are powerful chemoattractants for monocytes // *J. Leukoc. Biol.*-2000.-67.-P. 553-558.
389. Straub R.H., Shaller T., Miller L.E., von Horsten S., Jessop D.S., Falk W., Schölmerich J. Neuropeptide Y cotransmission with norepinephrine in the sympathetic nerve-macrophage interplay // *J. Neurochem.*-2000.-75.-P. 2464-2471.
390. Straub R.H., Wiest R., Strauch U.G., Härle P., Schölmerich J. The role of the sympathetic nervous system in intestinal inflammation // *Gut*.-2006.-55.-P. 1640-1649.
391. Steinman L. Elaborate interactions between the immune and nervous systems // *Nature Immunol.*-2004.-5.-P. 575–581.
392. Subhani A.R., Likun X., Saeed Malik A. Association of autonomic nervous system and EEG scalp potential during playing 2D Grand Turismo 5 // *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*-2012.- P. 3420-3423.
393. Takeuchi O., Hoshino K., Akira S. Cutting edge: TLR2-deficient and MyD88-deficient mice are highly susceptible to *Staphylococcus aureus* infection // *J. Immunol.*- 2000.-165.-P. 5392–5396.
394. Tang X., Dworkin B.R. The dmNTS is not the source of increased blood pressure variability in baroreflex denervated rats // *Auton. Neurosci.*-2009.-148 (1-2).-P. 21-27.
395. Ter Horst G.J., Postrema F. Forebrain parasympathetic control of heart activity: retrograde transneuronal viral labeling in rats // *Am. J. Physiol.*-1997.-273.-H2926-H2930.
396. Thayer J.F., Fischer J.E. Heart rate variability, overnight urinary norepinephrine and C-reactive protein: evidence for the cholinergic anti-inflammatory pathway in healthy human adults // *J. Int. Med.*-2009.-265.-P. 439-447.
397. Thayer J.F., Hansen A.L., Johnsen B.H. Non-invasive assessment of autonomic influences on the heart: impedance cardiography and heart rate variability // Luecken L.J., Gallo L.C., editors. *Handbook of Physiological Research Methods in Health Psychology*. Sage Publications: Newbury Park, CA, 2008.-P. 183-209.
398. Thayer J.F., Lane R.D. Claude Bernard and the heart-brain connection: further elaboration of a model of neurovisceral integration // *Neurosci. Biobehav. Rev.*-2009.-33.-P. 81-88.
399. Thayer J.F., Sternberg E.M. Neural aspects of immunomodulation: Focus on the vagus nerve // *Brain Behav. Immun.*-2010.-24(8).-P. 1223-1228.
400. Tiinanen S., A. Määttä, M. Silverhuth et al. HRV and EEG based indicators of stress in children with Asperger syndrome in audio-visual stimulus test // *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*- 2011.- P. 2021-2024.
401. Tokinaga K., Oeda T., Suzuki Y., Matsushima Y. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) might cause high elevations of creatine phosphokinase (CK) in patients with unnoticed hypothyroidism // *Endocr. J.*- 2006.- 53(3).- P. 401-405.
402. Tolkunov D., Rubin D., Mujica-Parodi L.R. Power spectrum scale invariance quantifies limbic dysregulation in trait anxious adults using fMRI: adapting methods optimized for characterizing autonomic dysregulation to neural dynamic timeseries // *Neuroimage.*-2010.-50 (1).- P. 72-82.
403. Towers R. High levels of glucocorticoid receptors in patients with active Crohn's disease may predict steroid resistance // *Clin. Exp. Immunol.*- 2005.-141.-P. 357–362.
404. Tracey K.J. The inflammatory reflex // *Nature*.-2002.-420.-853-859.
405. Tracey K.J. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway // *J. Clin. Invest.*-2007.-117(2).-P. 289-296.
406. Tracey K.J. Reflex control of immunity // *Nat. Rev. Immunol.*-2009.-9(6).-P. 418-428.
407. Tracey K.J. Understanding immunity requires more than immunology // *Nature Immunology*.-2010.-11(7).-P. 561-564.
408. Trotter R.N., Stornetta R.L., Guyenet P.G., Roberts M.R. Transneuronal mapping of the CNS network controlling sympathetic outflow to the rat thymus // *Auton. Neurosci.*-2007.-139.-P. 9-20.
409. Vale W., Rivier C., Brown M.R. et al. Chemical and biological characterization of corticotropin releasing factor // *Recent progress in hormone research* / Ed.: R.O. Greep.- NY, 1983.- 39.- P. 245-270.
410. Van der Poll T., Jansen J., Endert E., Sauerwein H.P., van Deventer S.J. Noradrenaline inhibits lipopolysaccharide-induced tumour necrosis factor and intralukin 6 production in human whole blood // *Infect. Immun.*-1994.-62.-P. 2046-2050.
411. Van der Zanden E.P., Boeckstaens G.E., De Jonge W.J. The vagus nerve as a modulator of intestinal inflammation // *Neurogastroenterol Motil.*-2009.-21.-P. 6-17.
412. Vijayakumar R.S., Nalini N. Piperine, an active principle from *Piper nigrum*, modulates hormonal and apo lipoprotein profiles in hyperlipidemic rats // *J. Basic. Clin. Physiol. Pharmacol.*- 2006.- 17(2).- P. 71-86.
413. Vis'tak H.I., Kozyavkina O.V., Popovych I.L., Zukow W. Vegetotropic effects of bioactive water Naftussya spa Truskavets' and their thyroide, metabolic and haemodynamic accompaniments at the women // *Journal of Health Sciences*.-2013.-3, №10.-P. 557-582.
414. Vriend C.Y., Zuo L., Dyck D.G., Nance D.M., Greenberg A.H. Central administration of interleukin-1 beta increases norepinephrine turnover in the spleen // *Brain Res. Bull.*-1993.-31.-P. 39-42.
415. Wahbeh H., Oken B.S. Peak High-Frequency HRV and Peak Alpha Frequency Higher in PTSD // *Appl. Psychophysiol. Biofeedback*.-2013.-38 (1).- P. 57-69.
416. Wan W., Wetmore L., Sorensen C.M., Greenberg A.H., Nance D.M. Neural and biochemical mediators of endotoxin and stress-induced c-fos expression in the rat brain // *Brain Res. Bull.*-1994.-34.- P. 7-14.

417. Wang H., Yu M., Ochani M., Amella C.A., Tanovic M., Susarla S., Li J.H., Wang H., Yang H., Ulloa I., Al-Abed Y., Czura C.J., Tracey K.J. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is essential regulator of inflammation // *Nature*.-2003.-421.- P. 384-388.
418. Watkins L.R., Maier S.F. Implications of immune-to-brain communication for sickness and pain // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*.-1999.-96.-P. 7710-7713.
419. Webster J.I. Anthrax lethal factor represses glucocorticoid and progesterone receptor activity // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*.- 2003.-100.-P. 5706–5711.
420. Webster J.I., Tonelli L., Sternberg E.M. Neuroendocrine regulation of immunity // *Annu. Rev. Immunol*.-2002.-20.-P. 125-163.
421. Weihe E., Schulz B., Hartschuh W., Anlauf M., Schafer C.H., Eiden L.E. Coexpression of cholinergic and noradrenergic phenotypes in human and nonhuman autonomic nervous system // *J. Comp. Neurol*.-2005.-492.-P. 370-379.
422. Weiss T., Straube T., Boettcher J., Hecht H., Spohn D., Miltner W.H.R. Brain activation upon selective stimulation of cutaneous C- and A δ -fibers // *Neuroimage*.-2008.-41.-P. 1372-1381.
423. Wiersinga W.M. The role of thyroid hormone nuclear receptors in the heart: evidence from pharmacological approaches // *Heart Fail. Rev*.- 2008.- P.
424. Woiciechowsky C. Sympathetic activation triggers systemic interleukin-10 release in immunodepression induced by brain injury // *Nature Med*.-1998.-4.-P. 808-813.
425. Woltman A.M., Massacrier C., de Fijter J.W., Caux C., van Kooten C. Corticosteroids prevent generation of CD34⁺-derived dermal dendritic cells but do not inhibit Langerhans cell development // *J. Immunol*.-2002.-168.-P. 6181-6188.
426. Yang E.V., Bane C.M., MacCallum R.C., Kiecolt-Glaser J.K., J.K., Malarkey W.B., Glaser R. Stress-related modulation of matrix metalloproteinase expression // *J. Neuroimmunol*.-2002.-133.-P. 144-150.
427. Yang E.V., Bane C.M., MacCallum R.C. Reversing established sepsis with antagonists of endogenous high-mobility group box 1 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*.-2004.-101.-P. 296-301.
428. Yi-Yuan Tang, Yinghua Ma, Yaxin Fan et al. Central and autonomic nervous system interaction is altered by short-term meditation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*.- 2009.-106,№.22.- P. 8865-8870.
429. Yoon S.Y., Kim H.W., Roh D.H., Kwon Y.B., Han H.J., Beitz A.J., Lee J.H. Intrathecal clonidine suppresses zymosan-induced peripheral leukocyte migration in a mouse air pouch model via activation of spinal muscarinic type 2 receptors and sympathoadrenal medullary activity // *Neuropharmacology*.-2006.-51.- P. 829-837.
430. Young-Chang P.A., Takahiro U., Takako M. et al. The Influence of Acupressure at Extra 1 Acupuncture Point on the Spectral Entropy of the EEG and the LF/HF Ratio of Heart Rate Variability // *Evid. Based Complement. Alternat. Med*.-2011.- 503698.

ISBN 975-966-2995-78-7
УДК 615.838:616.43/618.8-097
ББК 53.54

Наукове видання

**О.В. КОЗЯВКІНА,
Н.В. КОЗЯВКІНА,
О.А. ГОЖЕНКО,
А.І. ГОЖЕНКО,
Л.Г. БАРИЛЯК,
І.І. ПОПОВИЧ**

БІОАКТИВНА ВОДА НАФТУСЯ І НЕЙРОЕНДОКРИННО-ІМУННИЙ КОМПЛЕКС

Комп'ютерний набір і верстка – Ігор Попович

Підписано до друку 05.07.2015 р.

**Формат А4. Папір друк. №2. Гарнітура Таймс
Ум. др. арк. – 43,2. Наклад 300 прим.**

*Друк СПД ФО Гурба П.В.
«Плеяда»
м.Трускавець 03247 69941*