

**ІНСТИТУТ ФІЗІОЛОГІЇ ім. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ НАН УКРАЇНИ
ЗАТ ЛІКУВАЛЬНО-ОЗДОРОВЧИХ ЗАКЛАДІВ
"ТРУСКАВЕЦЬКУРОРТ"
АСОЦІАЦІЯ УЧЕНИХ м. ТРУСКАВЦЯ**

**А. Л. ДРАНОВСЬКИЙ,
І. Л. ПОПОВИЧ**

**АДАПТОГЕННА БАЛЬНЕОФІТОТЕРАПІЯ
НА КУРОРТІ ТРУСКАВЕЦЬ**

**Дрогобич
ПОСВІТ
2010**

УДК 612.017.1:616.166.616-001.26-02

Рецензенти:

РАДЧЕНКО О.М., д.м.н., проф., завідувач кафедри внутрішньої медицини №2 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького МОН України;

РУЖИЛО С.В., д.м.н., завідувач кафедри здоров'я людини Дрогобицького державного педагогічного університету ім. Івана Франка МОН України;

БУЛЬБА А.Я., д.м.н., проф., керівник ТОВ "Діагностичний центр Алли Бульби"

Присвячується світлій пам'яті багатолітнього директора Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, засновника академічного відділу на курорті Трускавець академіка Костюка Платона Григоровича

Автори: А.Л. ДРАНОВСЬКИЙ, І.Л. ПОПОВИЧ

Адаптогенна бальнеофітотерапія на курорті Трускавець.-Дрогобич: Посвіт, 2010.- 203 с.

Видання рекомендовано до друку Вченою Радою Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України (протокол №8 від 17.06.2010 р.)

У монографії розвинено класичну концепцію загальних адаптаційних реакцій організму, в руслі якої охарактеризовано стан пристосувально захисних механізмів у осіб з дизадаптозом. Викладено власні дані про адаптогенну дію бальнеотерапії на курорті Трускавець, результати експериментальних і клініко-фізіологічних досліджень адаптогенних властивостей бальнеофітопрепаратів "Трускавецька кришталева з алое" і "Бальзам Трускавецький". Закладено підґрунтя адаптогенної бальнеофітотерапії.

Ключові слова: загальні адаптаційні реакції, бальнеофітотерапія, біоактивна вода Нафтуса, алое, бальнеофітоадаптоген "Бальзам Трускавецький".

Книга адресована спеціалістам медичної реабілітації, курортологам, фітотерапевтам, імунологам, ендокринологам.

УДК 612.017.1:616.166.616-001.26-02

ISBN-978-966-2248-56-2

© Драновський А.Л., Попович І.Л., 2010.

© Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, 2010.

© ЗАТ ЛОЗ "Трускавецькурорт", 2010.

© Асоціація учених м. Трускавця, 2010

ЗМІСТ		3
	ТРУСКАВЕЦЬКА НАУКОВА ШКОЛА БАЛЬНЕОЛОГІЇ	4
РОЗДІЛ 1.	ЗАГАЛЬНІ АДАПТАЦІЙНІ РЕАКЦІЇ ОРГАНІЗМУ І ІМУНІТЕТ	8
1.1.	Класична концепція загальних адаптаційних реакцій організму	8
1.2.	Екологічно зумовлені порушення основних адаптивних систем	12
1.3.	Особливості імунного статусу за різних типів загальних адаптаційних реакцій	18
РОЗДІЛ 2.	СТАН АДАПТАЦІЇ І ІМУНІТЕТУ У УЧАСНИКІВ ЛІКВІДАЦІЇ НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС	23
2.1.	Базові характеристики типів загальних адаптаційних реакцій організму	23
2.2.	Характеристики окремих ланок імунітету	25
2.3.	Виділення кластерів параметрів імунітету	33
2.4.	Конденсація інформаційного поля параметрів адаптації та імунітету	39
2.5.	Характеристичні параметри типу загальної адаптаційної реакції організму	45
РОЗДІЛ 3.	ЗВ'ЯЗКИ МІЖ ПАРАМЕТРАМИ АДАПТАЦІЇ І МЕТАБОЛІЗМУ ТА ІМУНІТЕТУ	55
3.1.	Адаптаційні чинники імунодисфункції	55
3.2.	Метаболічні і гормональні чинники імунодисфункції	64
РОЗДІЛ 4.	АДАПТОГЕННА ДІЯ БАЛЬНЕОТЕРАПІЇ НА КУРОРТІ ТРУСКАВЕЦЬ	89
4.1.	Медична реабілітація та бальнеотерапія	89
4.2.	Механізми імуномодуючої дії адаптивних гормонів	92
4.3.	Головні адаптивні залози	98
4.4.	Імунітет	104
4.5.	Клініка	106
4.6.	Адаптогенна природа клінічної ефективності	109
РОЗДІЛ 5.	ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ АДАПТОГЕННИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ БАЛЬНЕОФІТОПРЕПАРАТУ "ТРУСКАВЕЦЬКА КРИШТАЛЕВА З АЛОЕ"	111
5.1.	Алое як потенційний суб'єкт бальнеофітотерапії	111
5.2.	Порівняльне дослідження адаптогенних та імунотропних ефектів оздоровлювального напою «Трускавецька кришталева з алое» та біоактивної води «Нафтуса»	119
5.3.	Холеретично-абсорбційний, екскреторно-депураційний і адаптогенний ефекти	138
5.4.	Антиксенобіотичний, міотропний і гастротропний ефекти	146
РОЗДІЛ 6.	КЛІНІКО-ФІЗІОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ АДАПТОГЕННИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ БАЛЬНЕОФІТОПРЕПАРАТУ "ТРУСКАВЕЦЬКА КРИШТАЛЕВА З АЛОЕ"	155
6.1.	Факторний аналіз післяреабілітаційного стану	155
6.2.	Порівняльний аналіз ефективності двох реабілітаційних комплексів	157
6.3.	Дискримінантний аналіз особливостей ефектів двох реабілітаційних комплексів	169
РОЗДІЛ 7.	ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ І КЛІНІКО-ФІЗІОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ АДАПТОГЕННИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ БАЛЬНЕОФІТОПРЕПАРАТУ "БАЛЬЗАМ ТРУСКАВЕЦЬКИЙ"	172
7.1.	Профілактика стресорних пошкоджень захисно-приспосувальних систем у щурів	172
7.2.	Мінімізація проявів імунодисфункції у мешканців радіаційно забруднених теренів	176
7.3.	Дія на нейро-гормональну регуляцію у мешканців радіаційно забруднених теренів	188
ЗАКЛЮЧЕННЯ		193
ЛІТЕРАТУРА		195

ТРУСКАВЕЦЬКА НАУКОВА ШКОЛА БАЛЬНЕОЛОГІЇ

Попри майже двостолітню історію наукових досліджень бальнеочинників курорту Трускавець, започатковану львівським аптекарем і хіміком Теодором Торосевичем, вивчення їх складу і властивостей на академічному рівні розпочалося лише в 70-х роках минулого століття завдяки ентузіазму видатного вітчизняного ученого в галузі фізіології водно-сольового обміну проф. Єсипенка Б.Є. - завідувача однойменного відділу Інституту фізіології ім. О.О.Богомольця АН УРСР. Десятирічні дослідження в режимі наукових експедицій, із залученням лікарів курорту, увінчалися публікацією в 1981 р. монографії "Физиологическое действие минеральной воды Нафтуса", пізніше удостоєної галузевої всесоюзової премії. Вагомість і фундаментальність здобутків переконали директора Інституту фізіології академіка Костюка П.Г. в необхідності створення в цьому ж 1981 році першого (і останнього) на теренах СРСР і СНД академічного відділу по вивченню механізмів фізіологічної дії мінеральних вод, який очолив учень Єсипенка Б.Є. д.б.н. Яременко М.С. Унікальність відділу була ще й в тому, що він складався з двох частин - київської (с.н.с. Вавілова Г.Л., с.н.с. Кастрикін Т.Ф., м.н.с. Бутусова І.А., м.н.с. Харламова О.М., м.н.с. Прокопенко О.М.) та трускавецької (зав. Яременко М.С., м.н.с. Ясевич Г.П., ст. інженер Лахін П.В.) частин.

Цілком природно, що всі зусилля відділу було спрямовано на біоактивну воду Нафтуса. Підсумком першого етапу досліджень стала розробка оптимального режиму підігріву Нафтусі в бюветі, який забезпечував максимальне збереження її діуретичної і холеретичної властивостей, які тоді, згідно з концепцією проф. Єсипенка Б.Є., вважалися атрибутом її лікувальної дії. Вагомий внесок у цю розробку зробив Лахін П.В., за що був відзначений у 2004 р. Премією ім. Т. Торосевича.

У 1982 р. розпочав свою роботу у відділі с.н.с. Івасівка С.В., повернувшись у рідний дім після 11-річної плідотної роботи у Централізованій науково-дослідній лабораторії Львівського медичного інституту, в якій пройшов шлях від старшого лаборанта до завідувача, опублікував дві монографії по онкології, в яких відображені матеріали кандидатської і підготовленої до захисту докторської дисертації. Так сталося, що перед цим ВАК СРСР відмовив у видачі диплома доктора наук учителю Івасівки С.В. знаому онкологу Потопальському А.І. (майбутньому автору препарату "Україн", який виробляється в ... Австрії), тому, на знак протесту, його вірний учень відмовився від захисту вже надрукованої докторської і цілком переключився на дослідження Нафтусі.

У 1983 р. у відділ прийшли трускавецький лікар-лаборант Білас В.Р., дрогобицький лікар Баєв Є.Я., випускниця біологічного факультету Київського університету ім. Т.Г. Шевченка Ковбаснюк М.М. та заочний аспірант відділу фізіології кори головного мозку Інституту фізіології ім. О.О.Богомольця Попович І.Л., чим було завершено формування кадрового складу відділу.

Початок 80-х років минулого століття характеризувався бумом досліджень регуляторних поліпептидів гастроентеро-панкреатичної нейроендокринної системи (ГЕПЕС), з'явилися перші публікації про роль гормонів ГЕПЕС в механізмі дії питних мінеральних вод. Ця обставина і визначила головний напрямок досліджень відділу. Отримані результати, відображені в першій монографії відділу "Физиологические основы лечебного действия воды Нафтуса" (1989) та кандидатських дисертаціях Поповича І.Л. і Бутусової І.А., стали обґрунтуванням концепції Яременка М.С. про роль ГЕПЕС в механізмі дії води Нафтуса на травну систему. В руслі цієї концепції Поповичем І.Л. було зроблено перший крок до з'ясування механізму дії Нафтусі на кислотосекреторну функцію шлунка, поки що у здорових собак.

Інший напрямок досліджень стосувався з'ясування походження біологічно активних речовин води Нафтуса та об'єктів їх впливу. Численними експериментами *in vivo* і *in vitro* переконливо показано, що діючі начала Нафтусі утворюються внаслідок біотрансформації органічних речовин водоносної породи автохтонною мікрофлорою води, а точками їх прикладання є ферменти гепатоцитів, епітеліоцитів ниркових каналців і слизових травного тракту та ендокриноцитів ГЕПЕС. Отримані результати відображені в кандидатській дисертації Білас В.Р. і докторській - Івасівки С.В. та трьох монографіях: вже згаданий, а також "Біологічно активні речовини води Нафтуса, їх генез та механізми фізіологічної дії" (1997) та "Природа бальнеочинників води Нафтуса і суть її лікувально-профілактичної дії" (1999). На їх основі Івасівкою С.В. було сформульовано ксенобіотичну концепцію механізму дії Нафтусі. Суть концепції в тому, що органічні речовини води як чужерідні для організму, а отже, потенційно токсичні, активують системи їх знешкодження в печінці, нирках та інших органах, внаслідок чого підвищується як антитоксична, так і загальна опірність організму, а діуретичний і холеретичний ефекти є лише супутніми явищами цього процесу.

Тим часом, ще до завершення згаданих досліджень, в 1990 р. внаслідок дефіциту бюджетного фінансування відбулося розділення відділу. Київська його частина була реорганізована у бюджетний відділ фізіології водно-сольового обміну на чолі з Яременком М.С., а трускавецька - у госпрозрахункову лабораторію експериментальної бальнеології, завідувачем якої став тоді ще к.м.н. Івасівка С.В. Лише завдяки його вмілому менеджменту вдалося зберегти для курорту наукову установу. Рятівником

трускавецької науки стало російське виробниче об'єднання "Юганскнефтегаз", яке утримувало в селі Гута на Івано-Франківщині пансіонат (в даний час - резиденція Президента України), на території якого цілком випадково виявили родовище води, подібної до Нафтусі. Була укладена трирічна угода про дослідження складу і властивостей цієї води, яка дійсно виявилася аналогом Нафтусі.

В цей же період за ініціативи і консультативно-методичної допомоги Поповича І.Л. розпочалися різнопланові клініко-фізіологічні дослідження лікарів курорту. Передовсім, начмед санаторію "Весна" Флюнт І.С. освіжив і захистив виконану ще за Єсипенка Б.Є. на здорових собаках дисертацію про вплив Нафтусі на процеси водного обміну, які лежать в основі утворення і виділення сечі, секретії жовчі і травних соків та всмоктування. Ці ж процеси, але вже у урологічних і гастроентерологічних хворих, вивчав головний лікар санаторію "Кришталевий палац" Балановський В.П. Результати обидвох дисертаційних досліджень склали основний зміст монографії "Вода Нафтуса і водно-сольовий обмін" (1997).

Лікар цього ж санаторію Карпинець (Ружило) С.В., котра першою на курорті освоїла метод ехоскопії, застосувала його для з'ясування механізму впливу Нафтусі на моторику жовчевого міхура. Цю тему продовжила лікар СГК "Дніпро-Бескид" Бульба А.Я., зробивши акцент на клінічному аспекті. На основі отриманих даних було розроблено методики фармакологічної корекції холецистокінетичної дії Нафтусі, що підвищило ефективність лікування дискінезій і холециститів. Обидві дисертації увійшли у монографію "Жовчогінна дія води Нафтуса" (1997).

Паралельно продовжувались започатковані Поповичем І.Л. дослідження впливу Нафтусі на роботу шлунка як у собак (лікар ЦКП Тимочко О.Б.), так і у гастроентерологічних хворих (головний терапевт військового санаторію Перченко В.П.), результати яких ще більшою мірою наблизили нас до розуміння його механізму. Згодом обидві дисертації склали частину монографії "Біоактивна вода "Нафтуса" і шлунок" (2000).

В 1989 р. Поповичем І.Л. вперше виявлено, що тижневе вживання щурами Нафтусі суттєво пом'якшує пошкодження слизової шлунка, спричинені стресом. Цей факт, опублікований в матеріалах Всесоюзного з'їзду курортологів (Ташкент, 1989), і запатентований пізніше як "Спосіб профілактики ерозивно-виразкових пошкоджень шлунка", став наріжним каменем нової концепції механізму лікувально-профілактичної дії Нафтусі - адаптогенної стреслімітуючої, яка впродовж наступних 20 років наповнювалася новими експериментальними і клінічними даними і стала предметом докторської дисертації автора. Знаючи, що здатністю запобігати стресорні пошкодження шлунка володіють так звані адаптогени, еталоном яких вважається знаменитий жень-шень, автор разом із співробітниками провів низку порівняльних експериментів. Було показано, що адаптоген жень-шень, водночас із стреслімітуючими властивостями стосовно пошкоджень слизової шлунка і міокарда та пригнічення імунної системи, стимулює холерез і діурез, а Нафтуса, окрім холеретичного і діуретичного ефектів, володіє аналогічними з жень-шенем стреслімітуючими властивостями! Отже, Нафтуса, за суттю, є адаптогеном. Добре відомо, що адаптогени вважаються "ліками від усіх хвороб", тобто дія їх на організм неспецифічна і полягає у активації пристосувально-захисних механізмів організму, котрі вже безпосередньо запобігають чи пом'якшують дію на організм патогенних чинників соціальної, біологічної, хімічної, фізичної природи (психо-емоційний стрес, інфекція, токсини, холод, жара, гіпоксія, радіація тощо) або поборюють вже викликані ними захворювання. Саме завдяки своїм адаптогенним, а не сечо- і жовчегіним властивостям (які, до слова, проявляються лише у 2/3 хворих) Нафтуса лікує такі різні захворювання (урологічні, гастроентерологічні, ендокринно-обмінні, гематологічні, серцево-судинні тощо).

Новим імпульсом для активізації експериментальних досліджень стало відкриття в 1993 р. на базі лабораторії кафедр гістології, нормальної і патологічної фізіології та фармакології заснованого в 1992 р. Пукалом Б.М. Дрогобицького вільного медичного інституту ім. Юрія Дрогобича (до слова, першого українця-доктора медицини, ректора Болонського університету). По-перше, співробітники лабораторії стали за сумісництвом асистентами (в 1995 р. Івасівка С.В. завідував каф. патологічної, а Попович І.Л. - нормальної фізіології), а по-друге, до експериментів підключилися сумісники-асистенти - лікарі курорту. Двоє з них через кілька років захистили кандидатські дисертації. Ломейко С.М. під керівництвом Івасівки С.В. доказала сприятливий вплив води Нафтуса на гемопоез при радіаційному ураженні щурів, а Бариляк Л.Г. в руслі концепції Поповича І.Л. провела порівняльне експериментальне дослідження адаптогенних властивостей Нафтусі, жень-шеню і нового вітчизняного фітопрепарату "Бальзам Кримський", ідентифікувавши його як адаптогенний засіб, що засвідчено патентом. Водночас м.н.с. лабораторії Ковбаснюк М.М. провела під керівництвом Івасівки С.В. експериментальне дослідження антианемічних властивостей залізистих мінеральних вод курорту Східниця. Ці три експериментальні роботи започаткували ще один, як виявилось тепер, найпродуктивніший напрямок досліджень трускавецької наукової школи, номінований як бальнеофіторадіодефензіологія. Цей дещо громіздкий, але інформативний термін розшифровується як дослідження впливу засобів бальнео- і фітотерапії на захисно-пристосувальні системи організму, враженого радіацією.

Клініко-фізіологічні дослідження в даному напрямку стали можливими завдяки ентузіазму та організаторському хисту Алексєєва О.І. - начальника відкритого в 1993 р. санаторію МВС "Перлина Прикарпаття", одним із контингентів якого були учасники ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС ("ліквідатори"). Інший контингент потерпілих від чорнобильської катастрофи - мешканці радіаційно забруднених теренів - досліджувався на базі дитячого санаторію "Джерело" (головний лікар - Саранча С.М.) та СГК "Дніпро-Бескид" (голова правління - Чебаненко О.І.). За результатами широкомасштабних експериментальних і клініко-фізіологічних досліджень впродовж 1996-2010 рр захищено 10 кандидатських дисертацій (Алексєєв О.І., Величко Л.М., Ніщета І.В., Церковнюк А.В., Чебаненко Л.О., Прокопович Л.Н., Зав'ялова О.Р., Церковнюк Р.Г., Чапля М.М., Грінченко Б.В.) і 3 докторські (Флюнт І.С., Чебаненко Л.О., Бульба А.Я.), опубліковано 8 монографій (див. список). Готуються до захисту Саранча С.М. і Лужецький О.Г. Переконливо показано, що стандартний бальнеотерапевтичний комплекс, завдяки своїм адаптогенним властивостям, суттєво поліпшує стан пристосувально-захисних систем, що сприяє ліквідації чи зменшенню клініко-лабораторних проявів хронічних соматичних захворювань, підвищенню фізичної і розумової працездатності та поліпшенню загального стану організму. Ще ефективніший реабілітаційний комплекс, доповнений фітоадаптогенами. Так що є всі підстави вважати курорт Трускавець центром реабілітації потерпілих від наслідків чорнобильської катастрофи.

Повертаючись до минулого лабораторії, слід відзначити проведений нею за ініціативи і активної участі новопризначеного керівника ЗАТ "Трускавецькурорт" Аксентійчука Б.І. моніторингу фізіологічної активності води Нафтусі всіх 8 свердловин трускавецького родовища. Отримані результати (відображені в його дисертації та монографії) засвідчили, по-перше, що як органічна компонента складу Нафтусі, так і зумовлена нею фізіологічна активність вельми лабільні і коливаються в широких межах, аж до втрати активності. По-друге, кореляція між складом і активністю Нафтусі хоч і суттєва, але недостатньо тісна. Звідси витікає висновок про необхідність включення в практику режимних спостережень тестувань на експериментальних тваринах та *in vitro*, а не обмежуватися хімічними аналізами. Ця рекомендація досі не реалізована.

В 1996 р. завдяки поліпшенню стану економіки держави, а отже, і фінансування бюджетних закладів, лабораторія розширилась до статусу відділу. А ще раніше, у 1994 р., новоспечений доктор Івасівка С.В., маючи за плечима, крім медичної, ще й геологічну освіту, посів за сумісництвом посаду директора гідрогеологічної режимно-експлуатаційної станції (ГГРЕС). Це кадрове рішення Аксентійчука Б.І. щонайкраще відбилося на ефективності роботи обидвох установ, які вперше стали працювати скоординовано.

Відділ приступив до вирішення актуального завдання ЗАТ "Трускавецькурорт" - вибору оптимального способу очищення Нафтусі від аллохтонної (чужої, на відміну від автохтонної) мікрофлори - маркера її забруднення нечистотами. В експериментах на здорових щурах було показано, що як ультрафіолетове опромінення води, так і її фільтрація через мембранне сито однаково ефективно дезинфікують Нафтусю, не впливаючи **в цілому** негативно на її фізіологічну активність. Таке заключення досить дипломатичне, адже детальний аналіз результатів все ж виявляє втрату окремих імунотропних ефектів Нафтусі, що цілком очікувано в руслі концепції про роль мікрофлори як продуцента біологічно активних речовин і як антигенного подразника імунної системи макроорганізму. Отже, проблема захисту родовища від мікробного забруднення залишається актуальною, якщо йдеться про збереження первородних нативних властивостей Нафтусі. До слова, слід розглянути питання про можливість використання забрудненої Нафтусі в якості стреслімітуючої імунотропної біодобавки на тваринницьких фермах, що підвищить загальну опірність і зменшить смертність молодняка від кишечних інфекцій.

В 1998 р. Яременко М.С., Івасівка С.В. і Попович І.Л. стали лауреатами Премії ім. О.О Богомольця НАН України в галузі фізіології за дослідження властивостей Нафтусі. В цьому ж році, за нашим поданням, академік Костюк П.Г. видав наказ про створення при відділі госпрозрахункової науково-виробничої групи клінічної бальнеології та фітотерапії на чолі з Чебаненком О.І. Цим рішенням співробітництво відділу з лікарями курорту та викладачами розташованих на його території кафедр двох вузів отримало офіційний статус, що спростило процедури захисту дисертацій. За цей період співробітниками групи видано 16 монографій, захищено 12 кандидатських і 5 докторських дисертацій, доцентами стали Алексєєв О.І., Величко Л.М., Тимочко О.Б., Ковальчук Г.Я., професорами - Флюнт І.С., Чебаненко О.І., Бульба А.Я., зав. кафедри - Ружи́ло С.В.

В 1999 р. відділ приступив до широкомасштабних досліджень впливу Нафтусі на серцево-судинну систему та фізичну працездатність, експериментальних і клініко-фізіологічних. Останні проводились на базі санаторіїв "Каштан" і "Кришталевий палац". Отримано пріоритетні результати, відображені в монографіях "Актотропні ефекти бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець" (2003), "Фізіологічна активність сечової кислоти та її роль в механізмі дії води Нафтусі" (2004), "Бальнеокардіоангіологія" (2005) та докторських дисертаціях Аксентійчука Б.І. і Ружи́ло С.В.

В 2001 р. Івасівка С.В., скориставшись своїм львівським досвідом онкологічних досліджень, зініціював дослідження впливу Нафтусі на канцерогенез. Було встановлено, що профілактичне вживання здоровими щурами води значно гальмує ріст привитих їм трьох різних видів злоякісних пухлин. Гальмівний ефект спостерігається також і при вживанні Нафтусі з лікувальною метою, тобто після початку росту пухлин. Ці результати, вперше докладені на науковій конференції у 2002 р., були сприйняті курортологами як сенсація. Проте професор спокійно парирував, що результат був цілком очікуваний в руслі адаптогенної концепції механізму профілактичної та лікувальної дії Нафтусі. Отримані дані стали підставою для клініко-фізіологічних спостережень лікарем Ходак О.Л. за пацієнтами, котрі прибували на курорт після радикального лікування онкологічних захворювань різних органів, причому на свій страх і ризик, позаяк онкопатологія вважалася протипоказом для скерування на курорт. Результати засвідчили, що імунний статус онкологічних хворих, а отже, стан захисних механізмів, тією чи іншою мірою поліпшується або принаймі не змінюється, але аж ніяк не погіршується. Успішний захист дисертації в УкрНДІ медичної реабілітації став останнім аргументом для відкриття в дитячому санаторії "Джерело" спеціального відділення реабілітації.

Пропонована читачам монографія відображає ще одну розробку трускавецької наукової школи (віднедавна очоленої Поповичем І.Л.) - виготовлення на основі високодебитної, але фізіологічно малоактивної води "Трускавецька" оздоровлюючих напоїв шляхом додавання фітоадаптогенів - алое та 7 традиційних українських лікарських трав.

ЧЕБАНЕНКО О.І., д.м.н., проф., академік Європейської Академії проблем людини

СПИСОК МОНОГРАФІЙ Трускавецької наукової школи

1. Физиологические основы лечебного действия воды Нафтуса / Яременко М.С., Ивасивка С.В., Попович И.Л., Билас В.Р., Бутусова И.А. и др. - К.: Наук. думка, 1989.- 144 с.
2. Адаптогени і радіація. Застосування бальзаму "Кримський" - нового адаптогену - для реабілітації на курорті Трускавець потерпілих внаслідок чорнобильської катастрофи / Алексєєв О.І., Попович І.Л., Панасюк Є.М., Баріляк Л.Г., Саранча С.М. - К.: Наук. думка, 1996.- 126 с.
3. Івасівка С.В. Біологічно активні речовини води Нафтуса, їх генез та механізми фізіологічної дії.- К.: Наук. думка, 1997.- 112 с.
4. Вода Нафтуса і водно-сольовий обмін / Чебаненко О.І., Флюнт І.С., Попович І.Л., Балановський В.П., Лахін П.В. - К.: Наук. думка, 1997.- 141 с.
5. Жовчогінна дія води "Нафтуса" / Чебаненко О.І., Попович І.Л., Бульба А.Я., Ружи́ло С.В. - К.: Комп'ютерпрес, 1997.- 103 с.
6. Маркова О.О., Попович І.Л., Церковнюк А.В., Баріляк Л.Г. Адреналінова міокардіодистрофія і реактивність організму.- К.: Комп'ютерпрес, 1997.- 126 с.
7. Івасівка С.В., Попович І.Л., Аксентійчук Б.І., Білас В.Р. Природа бальнеочинників води Нафтуса і суть її лікувально-профілактичної дії.- Трускавець: Вид-во "Трускавецькурорт", 1999.- 125 с.
8. Біоактивна вода "Нафтуса" і шлунок. Нариси експериментальної та клінічної бальнеогастрології / Попович І.Л., Івасівка С.В., Флюнт І.С., Бутусова І.А. та ін. - К.: Комп'ютерпрес, 2000.- 234 с.
9. Загальні адаптаційні реакції і резистентність організму ліквідаторів аварії на ЧАЕС / Попович І.Л., Флюнт І.С., Аксентійчук Б.І. та ін.- К.: Комп'ютерпрес, 2000.- 117 с.
10. Чорнобиль, імунітет, нирки. Вплив факторів чорнобильської катастрофи на імунітет та уролітіаз і опортуністичні інфекції нирок / Флюнт І.С., Попович І.Л., Чебаненко Л.О., Чапля М.М., Білас В.Р. - К.: Комп'ютерпрес, 2001.- 210 с.
11. Бальнеофіторадіодефензіологія. Вплив лікувальних чинників курорту Трускавець на стан пристосувально-захисних систем осіб, потерпілих від наслідків Чорнобильської катастрофи / Флюнт І.С., Чебаненко О.І., Грінченко Б.В., Баріляк Л.Г., Попович І.Л.- К.: Комп'ютерпрес, 2002.-112 с.
12. Ружи́ло С.В., Церковнюк А.В., Попович І.Л. Актотропні ефекти бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець.- К.: Комп'ютерпрес, 2003.- 131 с.
13. Саногенетичні засади реабілітації на курорті Трускавець урологічних хворих чорнобильського контингенту / Попович І.Л., Флюнт І.С., Алексєєв О.І., Баріляк Л.Г., Білас В.Р. та ін.- К.: Комп'ютерпрес, 2003.-192 с.
14. Івасівка С.В., Попович І.Л., Аксентійчук Б.І., Флюнт І.С. Фізіологічна активність сечової кислоти та її роль в механізмі дії води Нафтуса.- К.: Комп'ютерпрес, 2004.- 163 с.
15. Реабілітація захисно-пристосувальних систем на курорті Трускавець / Чебаненко О.І., Флюнт І.С., Попович І.Л., Алексєєв О.І., Києнко В.М.- К.: ЮНЕСКО-СОЦІО, 2004.- 448 с.
16. Бальнеокардіоангіологія. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на серцево-судинну систему та фізичну працездатність / Попович І.Л., Ружи́ло С.В., Івасівка С.В., та ін.- К.: Комп'ютерпрес, 2005.- 239 с.
17. Чорнобиль, пристосувально-захисні системи, реабілітація. Адаптаційні, метаболічні, гемостазіо- і імунологічні аспекти діагностики та бальнео- і фітореабілітації на курорті Трускавець осіб, підданих дії чинників аварії на ЧАЕС / Костюк П.Г., Попович І.Л., Івасівка С.В., Прокопович Л.Н., Гучко Б.Я., Білас В.Р., Баріляк Л.Г. та ін.- К.: Комп'ютерпрес, 2006.- 348 с.
18. Чебаненко О.І., Чебаненко Л.О. Бальзами на чорнобильські рани.- К.: ЮНЕСКО-СОЦІО, 2007.- 428 с.

РОЗДІЛ 1

ЗАГАЛЬНІ АДАПТАЦІЙНІ РЕАКЦІЇ ОРГАНІЗМУ І ІМУНІТЕТ

1.1. Класична концепція загальних адаптаційних реакцій організму

Загальноновизнано, що нервова, ендокринна і імунна системи складають триаду головних систем регуляції, призначення яких полягає у підтриманні гомеостазу за умов несприятливих стосовно нього впливів ендогенних і екзогенних чинників фізичної, хімічної і біологічної природи. Можна говорити за існування триєдиної регуляторної системи організму. Саме тісний і безперервний функціональний взаємозв'язок нервової, гормональної і імунної систем, який базується на існуванні загальних і однотипних рецепторних структур, зумовлює високу адаптаційну здатність організму. З іншого боку, імунна система є невід'ємним складником функціонально цілісної контактної захисної системи ("системи чотирьох систем"), утвореної, окрім неї, системами гемостазу, комплемента і калікреїн-кініновою (Акмаев И.Г., 1990; Кузник Б.И. и др., 1985; Дранник Г.Н., 1989, 1999; Оэме П., 1989; Neuroimmunomodulation, 2000). З огляду на це, неможливо обійти увагою взаємозв'язки між імунною та іншими системами, пристосувально-захисними за своєю суттю. Почнемо із головних адаптивних ендокринних систем.

Масова донозологічна діагностика, проведена Казначеевым В.П. и др. (1980) з метою визначення ступеню адаптації організму до умов довкілля і виявлення випадків зниження захисно-пристосувальних можливостей організму, напруження чи недостатності адаптаційних механізмів, а також їх поломки з розвитком преморбідних станів і хронічних захворювань, дозволила їм виділити три групи осіб: 1) із задовільною адаптацією; 2) з недостатньою або незадовільною адаптацією; 3) з поломкою (зривом) адаптаційних механізмів і преморбідними станами або хронічними захворюваннями.

Баевский Р.М. и др. (1979,1989) запропонували класифікацію станів організму на межі норми і патології, яка базується на уявленні про рівень адаптованості організму до умов довкілля:

1. Стан задовільної адаптації до довкілля - властивий здоровій людині, котра живе в звичайних умовах, що відповідає фізіологічній нормі. По ступеню адаптації здоров'я розглядається як стан організму, який забезпечує досягнення ним функціонального оптимуму. Оптимальність адаптації, властива здоров'ю, проявляється у здатності зберігати в різних ситуаціях зрівноваженість з довкіллям при помірній "платі" за адаптацію.

Особлива фаза адаптації - 1а - спеціалізована адаптація, в результаті якої організм набуває підвищеної резистентності до конкретних діючих факторів. Подібна перебудова здійснюється на фоні суттєвого напруження посилено функціонуючого організму і змін деяких властивостей організму (наприклад, нестійкості до простудних захворювань спортсменів високої кваліфікації).

2. Стан функціонального напруження - це первинна оперативна реакція організму на дію стресорних факторів. Він характеризується мобілізацією функціональних резервів, підвищенням рівня функціонування його систем, посиленням узгодженості роботи різних органів і систем за рахунок централізації управління функціями. Адаптація короточасна.

3. Стан незадовільної адаптації до умов довкілля – характеризується зниженням функціональних можливостей організму, рівня функціонування біосистеми, неузгодженістю їх елементів, розвитком втоми. Це - результат перенапруження. Пристосування досягається шляхом змін функціональної активності окремих систем і відповідного напруження регуляторних механізмів (підвищення "плати" за адаптацію). Специфічні патологічні зміни відсутні, хоч оптимальний режим функціонування не забезпечується.

4. Стан зриву адаптації - включає в себе всі прояви дохвороби і початкових форм захворювань у здорових і хворих.

В цій же монографії автори вводять поняття "якість здоров'я", під котрим розуміють не наявність чи відсутність хвороби, а здатність даного організму компенсувати наявні у нього відхилення в інтересах виконання своїх соціальних і виробничих завдань. Іншими словами, "якість здоров'я" - це здатність організму адаптуватися до умов довкілля за рахунок використання своїх функціональних резервів. Виділені авторами чотири ступені адаптації розглядаються ними як чотири ступені здоров'я, чотири оцінки його "якості", чотири рівні функціональних можливостей або чотири "діагнози здоров'я". Кожен із наступних рівнів адаптації містить в собі щораз значніший ризик втрати працездатності, розвитку патології, яка діагностується клінічно. Тому метод донозологічної діагностики можна, на думку авторів, назвати також і прогностичним, позаяк він скерований на визначення ризику (прогнозу) порушення фізичного, психічного і соціального благополуччя людини.

Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б. і Уколова М.А. (1977, 1979, 1990), залишаючись на аналогічних вихідних засадах стосовно зумовленості здоров'я, хвороби і проміжних станів рівнем адаптації, дають свою оригінальну градацію. Автори відкрили існування, окрім класичної загальної адаптаційної реакції напруження (стресу), інших реакцій - тренування, спокійної та підвищеної активації і переактивації, кожна з котрих, в свою чергу, характеризується рівнем реактивності (відсутністю чи наявністю елементів

напруження). Реакція тренування має 3 стадії: орієнтування, перебудови і тренуваності. Стадія орієнтування, як і стадія тривоги стресу, формується через 6 годин і триває 1-2 доби після дії на організм слабого подразника. Але характер змін при цьому цілком інший. Так, якщо для стадії тривоги у щурів характерне зменшення тимуса майже вдвічі, звуження його коркової частини з вогнищевою чи тотальною гіпоплазією, з дегенерацією піроніфільних і малих лімфоцитів, збільшення числа тучних клітин в міждольовій сполучній тканині, зростання кількості тілець Гассалія в мозковій речовині тимуса, гіпоплазія лімфоїдної тканини лімфовузлів, стоншення їх м'якітних тяжів, розширення синусів, різке ослаблення піроніфілії цитоплазми, посилення макрофагальної реакції, збільшення числа тучних клітин, зменшення кількості і розмірів фолікулів селезінки, стирання грані між центром і поясом зрілих лімфоцитів, зміни білої крові у вигляді лейкоцитозу (більше 20 Г/л), анеозинофілії, лімфопенії (менше 45%), сегментоядерного нейтрофілозу, що в цілому класифікується як пригнічення тиміко-лімфоїдного апарату (тканини), то в стадії орієнтування тимус дещо (в 1,2-1,3 раза) збільшений, його мікрокартина нормальна (ширина коркової частини дольки вдвічі вужча за мозкову, піронінофільні гемоцитобласти локалізовані переважно по периферії коркової частини і на межі з мозковою, в котрій видні поодинокі тільця Гассалія), архітектоніка лімфовузлів теж відповідає нормі, в селезінці гермінативні центри лімфоїдних вузликів складаються переважно з лімфобластів, великих і середніх лімфоцитів, ширина гермінативних центрів переважає ширину корони зрілих лімфоцитів, що відповідає нормальній мікрокартині, вміст лейкоцитів в периферійній крові нормальний, число лімфоцитів - в межах нижньої половини зони норми (45-60%), сегментоядерних нейтрофілів - в межах верхньої половини зони норми, інших видів лейкоцитів - в межах норми.

При дослідженні ензімоцитохімічних показників лімфоцитів автори виявили, що для стадії тривоги характерно зниження активності СДГ і підвищення - ЛДГ, тоді як в стадії орієнтування ці показники знаходяться в межах нижньої половини зони норми.

Суттєві відмінності виявлені в реакції ендокринної системи щурів. В стадії тривоги значно збільшується кількість ацидофілів аденогіпофіза, товщина кори наднирників, виключно за рахунок пучкової зони (на 40%), секретуючої глюкокортикоїди, тоді як ширина секретуючої мінералокортикоїди клубочкової зони зменшується на 10%. Одночасно збільшуються ядра клітин, зменшується вміст аскорбінової кислоти і ліпідів, що відповідає підвищенню в крові удвічі рівня 11-ОКС. В стадії орієнтування розширення пучкової зони не спостерігається, як і звуження клубочкової, вміст в крові 11-ОКС зростає лише на 37%. Зміна співвідношення в крові калію і натрію на користь останнього непрямо свідчить, що не настає пригнічення секреції мінералокортикоїдів, на відміну від стадії тривоги.

Функція щитовидної залози щурів в стадії тривоги знижена, про що свідчить зменшення вмісту в крові білково-зв'язаного йоду (БЗЙ) в 3,5 рази, бутанол-екстрагованого йоду (БЕЙ) - в 4,5 рази, сплюснення тиреоїдного епітелію залози, явища каріолізу, інтенсивне забарвлення злушеного колоїду, десквамація епітелію в багатьох фоллікулах, злиття їх і збільшення розмірів. В стадії орієнтування БЗЙ і БЕЙ вірогідно не відрізняються від контролю, морфологічні ознаки пригнічення функції відсутні, а сама вона знаходиться в межах нижньої половини зони норми. При цьому в гіпофізі спостерігається тенденція до збільшення тиреотрофів з ознаками збільшення в них секреції.

Функція статевих залоз в стадії тривоги теж знижена: зменшена кількість гонадотропів в аденогіпофізі, порушується статевий цикл або з переважанням дієструса, або з різким переважанням активних фаз циклу, пригнічується сперматогенез. В стадії орієнтування у щурів гонадотропна активність гіпофіза - в межах нижньої половини зони норми, тривалість активних фаз статевих залоз - в межах норми, ознаки пригнічення сперматогенезу відсутні, що свідчить про помірну, нормальну активність статевих залоз.

При розвитку реакції тривоги відзначається підвищення коагуляційного потенціалу: майже вдвічі скорочується час реакції "К", в результаті чого на 20% скорочується загальний час згортання "Т". В фазі орієнтування має місце протилежна реакція системи згортання - гіпокоагуляція: більш, ніж вдвічі подовжується час утворення згустка "К". Оскільки час реакції "R" при цьому суттєво не змінюється, слід думати, що подовження на 70% "R+K" настає за рахунок активації протизгортальної системи. Знижуються також константи фібриногену Ма і Е.

Виявлені також відмінності в змінах метаболізму. Якщо в стадії тривоги різко зростає анаеробний і аеробний гліколіз, підвищується нагромадження макроергічних фосфатів, суттєво знижується вміст РНК і білка в мозку, печінці, селезінці, сім'яниках, то в стадії орієнтування відзначається незначне зниження гліколізу і вмісту макроергів, помірне зниження вмісту РНК і білка, тобто має місце незначне зниження інтенсивності процесів як катаболізму, так і анаболізму.

В стадії тривоги стресу в першу годину має місце різкий (на 70-90%) ріст збудливості ЦНС, котрий через добу змінюється таким же різким спадом її ("поза межним гальмуванням"). У той же час для стадії орієнтування характерне незначне (на 1/3) зниження збудливості ("оберігаюче гальмування"), що має місце як через 1 год, так і через 1 добу після дії слабких подразників. Отже, організм захищається гальмуванням з

обох сторін: від дії слабких, несуттєвих подразників - первинним охоронним гальмуванням; від переподразнення, виснаження і загибелі у випадку сильних подразників - вторинним позамежним гальмуванням.

Друга стадія реакції тренування - стадія "перебудови". Суть перебудови полягає у поступовому зниженні секреції глюкокортикоїдів і поступовому підвищенні - мінералокортикоїдів. При цьому має місце хвилюподібне підвищення активності захисних систем організму (тиміко-лімфатичної і сполучно-тканинної), порогу збудливості в мозку, нагромадження пластичного матеріалу внаслідок зниження рівня обміну.

Третя стадія - стадія "тренованості" - розвивається через місяць чи пізніше. При цьому тимус збільшений в 1,5 - 1,8 рази, параметри білої крові суттєво не змінюються порівняно з першою стадією, проте кількість лімфоцитів знаходиться біля верхньої межі норми, а сегментоядерних нейтрофілів - нижньої. Вміст глюкокортикоїдів падає до рівня середньої норми, мінералокортикоїдів - знаходиться в верхній половині зони норми, що супроводжується розширенням клубочкової зони кори наднирників з ознаками високої активності. Функціональна активність щитовидної залози залишається помірно підвищеною, а статевих залоз - в межах норми. В гіпофізі число гонадотропів і тиреотропів збільшене, ацидофілів - не змінено. Для системи згортання крові характерна гіпокоагуляція, дещо менше виражена, ніж в стадії орієнтування. В мозку і інших органах підвищений на 10-20% вміст білка і на 30-40% - РНК, що свідчить про переважання процесів анаболізму. В ЦНС продовжує переважати процес охоронного гальмування.

Як уже відзначалось, при стресі неспецифічна резистентність організму підвищена лише в короточасній стадії резистентності і досягається ціною пошкодження та великих енергозатрат. В стадії тривоги і особливо в стадії виснаження резистентність організму знижена. На відміну від цього, вже в стадії орієнтування реакції тренування настає деяке підвищення неспецифічної резистентності, наприклад, до пошкоджуючої дії протипухлинних хіміопрепаратів і опромінення в так званих терапевтичних дозах. Механізм такого підвищення полягає в зменшенні чутливості організму до подразників внаслідок зниження збудливості, зумовленого станом охоронного гальмування в ЦНС. Іншими словами, резистентність в стадії орієнтування має пасивний характер.

В стадії тренованості поряд з підвищенням пасивної резистентності настає підйом резистентності за рахунок істинного росту активності захисних систем організму, тобто підвищується і активна резистентність, зокрема протипухлинна.

Підтримання високої резистентності при реакції тренування можливе лише за умови систематичного повторення тренувальних впливів (вправ). Припинення таких впливів веде до швидкого зниження резистентності - детренованості, що зв'язано з низькими енергетичними тратами при реакції тренування.

Тепер охарактеризуємо ще одну загальну адаптаційну реакцію організму - реакцію активації, котра виникає на дію подразників середньої сили. Для цієї реакції, як і для реакції тренування і напруження (стресу), характерний свій комплекс змін в нейроендокринній системі, стадійність перебігу і певний рівень неспецифічної резистентності організму.

Реакція активації має дві стадії: первинної активації і стійкої активації. Перша стадія формується через 6 год після дії подразника середньої сили і тримається 1-2 доби. Характер змін про цьому кількісно і якісно відмінний і від стадії орієнтування реакції тренування, і від стадії тривоги реакції стресу. Так, тимус збільшений суттєво - в 2-2,5 рази порівняно з контролем, при цьому має місце істинна гіпертрофія, гіперплазія лімфоїдної тканини, розширення зони коркової речовини, котра місцями вдається в мозкову речовину. Відзначається гіпертрофія лімфатичних вузлів з гіперплазією лімфоїдних елементів; гіперплазія і гіпертрофія клітин ретикуло-ендотелію; плазматизація лімфоїдних елементів. Внаслідок підвищення мітотичної активності піронінофільних лімфоцитів потовщуються м'якотні тяжі і посилюється диференціювання перших до зрілих форм.

В селезінці відбувається збільшення розмірів ядер ретикулоцитів і формування з них мегакаріоцитів, кількість котрих підвищена. Гермінативні центри в лімфоїдних вузликах складаються переважно із лімфобластів, великих і середніх лімфоцитів. Змінюється співвідношення розмірів гермінативних центрів і поясу корони малих лімфоцитів на користь останніх. Все це свідчить про фізіологічну стимуляцію тиміко-лімфатичної системи.

Для співвідношення формених елементів білої крові характерний вміст лімфоцитів в межах верхньої половини зони норми і вище (60-80%), сегментоядерних нейтрофілів - в межах нижньої половини зони норми і нижче при нормальних показниках числа лейкоцитів, еозинофілів, паличок і моноцитів. В лімфоцитах значно підвищена активність СДГ і дещо знижена - ЛДГ.

Кора наднирників збільшена за рахунок клубочкової зони (на 70%), продукуючої мінералокортикоїди, тоді як глюкокортикоїдо-секретуюча пучкова зона, навпаки, зменшена на 50% (при цьому рівень в крові 11-ОКС не відрізняється від контрольного). Зміщення співвідношення в крові K/Na в сторону Na у поєднанні

зі збільшенням тимуса і лімфоцитозом свідчить про перевагу мінералокортикоїдної функції кори наднирників над глюкокортикоїдною.

Функція щитовидної залози підвищена (вміст в крові БЗЙ зростає в 1,7 раза, БЕЙ - 2,4 раза), але без проявів гіпертиреозу. Епітелій залози має циліндричну або кубічну форму, відзначається збільшення ядер тиреоцитів, кількості клітин, що діляться, їх розмірів. У більшості фоллікулів коллоїд рідкий, слабо фарбується. Кількість тиреотропів в гіпофізі збільшена.

Помірно підвищується активність статевих залоз: дещо збільшується тривалість активних фаз статевого циклу, підвищується гонадотропна активність гіпофіза. В сім'яниках спостерігається різна ступінь активації сперматогенезу.

При дослідженні коагуляційних властивостей крові виявлено скорочення на 30% часу реакції "R", що не відобразилося на загальному часі згортання Т, котрий залишився незмінним. Це свідчить про зрівноваженість функцій згортальної і протизгортальної систем.

Метаболічні зміни характеризуються активацією анаеробного і, особливо, аеробного гліколізу, інтенсифікацією глюконеогенезу, ростом вмісту РНК і білків в тканинах мозку, печінки, селезінки, тимуса, сім'яників, наднирників і в сироватці крові.

В ЦНС переважає помірне фізіологічне збудження, що проявляється в помірному підвищенні загальної рухової активності. Збудливість гіпоталамуса підвищена на 20-35%.

Друга стадія реакції активації - стадія "стійкої активації" - розвивається при систематичному повторенні подразнень середньої сили. Вона характеризується стійкою активацією захисних систем організму. Співвідношення формених елементів білої крові і гормональна характеристика стадії аналогічні попередній. Автори спочатку виділили в реакції активації дві зони - зону спокійної активації, котра лежить ближче до реакції тренування, і зону підвищеної активації - ближче до стресу. Пізніше ці зони були виділені в окремі реакції.

При розвитку реакції активації, як спокійної, так і підвищеної, вже в стадії первинної активації настає істинне підвищення активної резистентності організму: не за рахунок розвитку гальмування і зниження чутливості, а за рахунок істинного підйому активності захисних систем організму. Підвищення активної резистентності зберігається і набуває стійкості, стабільності в стадії стійкої активації, особливо підвищеної. Резистентність при реакції активації не тільки швидко підвищується і стійко тримається при повторенні активуючих впливів, але й характеризується післядією, тобто залишається підвищеною деякий час і після припинення впливів.

Отже, різні за біологічною силою подразники викликають якісно відмінні загальні адаптаційні реакції організму, які, в свою чергу, детермінують рівень неспецифічної резистентності. Проте характеристика резистентності, особливо в клінічному аспекті, не конкретизована авторами, що дає простір для розвитку їх концепції.

Численні обстеження авторів концепції та їх послідовників свідчать, що у молодих здорових людей, здорових людей середнього віку, дітей і частини здорових людей похилого віку в більшості випадків має місце реакція активації підвищена (частіше) або спокійна і рідше - реакція тренування без елементів напруження, тобто високих рівнів реактивності. При цих загальних адаптаційних реакціях діяльність ендокринних залоз гармонійна, стан центральної нервової системи - без явищ переподразнення чи пригнічення, працездатність висока, як і функціональна активність захисно-приспосовувальних механізмів, в тому числі імунних, що забезпечує високу резистентність організму і його здатність впоратися зі стресом. У людей, котрі скаржилися на стан фізичного і психічного дискомфорту, втомлюваність, зниження працездатності, періодичні болі в голові та ділянці серця, погані сон і апетит, підлеглість сезонним застудним захворюванням тощо при відсутності певного захворювання (нозологічного діагнозу) найчастіше зустрічалися або напружені, дисгармонічні реакції тренування і активації низьких рівнів реактивності (15%), або стрес високих рівнів реактивності (80%).

Звідси зроблено висновок, що загальні адаптаційні реакції тренування та активації без елементів напруження (високих рівнів реактивності) є неспецифічною основою норми, здоров'я, а реакції тренування і активації низьких рівнів реактивності (тобто з елементами напруження) та стрес високих рівнів реактивності є преморбідними, тобто такими, що містять в собі загрозу здоров'ю внаслідок неузгодженості роботи підсистем організму. Стрес низьких рівнів реактивності, а також його протилежність - реакція переактивації - розглядаються як неспецифічні основи хвороби ("симптоми хвороби взагалі" за Н.Сельє).

Обидва концептуальні підходи до оцінки стану здоров'я, попри всі відмінності, дають принципово подібні результати при масових обстеженнях працівників промислових підприємств. Так, за даними Гаркави Л.Х. и др. (1990), серед "практично здорових" людей преморбідні загальні адаптаційні реакції мали місце у 29,8% випадків (у 21,2% - напружені реакції тренування та активації, у 8,6% - хронічний стрес). З іншого боку, за даними Казначеева В.П. и др. (1980), в середовищі аналогічного контингенту частота випадків порушення механізмів адаптації складала 24,5%, в тому числі напруження адаптації -

10,8%, незадовільна адаптація - 7,1%, зрив адаптації - 7,1%. Правда, за іншими даними (Баевский Р.М., 1979) частість порушень досягає 52-80%.

З поняттям адаптації тісно зв'язані поняття реактивності і резистентності. Адо А.Д. (1973) і Данилова Л.Я. (1985) навчають, що реактивність - це властивість (здатність) організму як цілого відповідати змінам життєдіяльності на різні впливи оточуючого середовища. Термін реактивність у загальному вигляді означає механізм резистентності (стійкості) організму до шкідливих впливів середовища (дії патогенних агентів), оскільки різні зміни реактивності мають головним чином захисний (приспосувальний) характер. Біологічна (видова) або первинна реактивність визначається перш за все генетичними факторами і відображає здатність організму реагувати на різноманітні подразнення зміною життєдіяльності захисно-приспосувального характеру. На основі біологічної реактивності формується групова і індивідуальна; остання залежить також від умов зовнішнього середовища, в яких організм розвивається. Індивідуальна фізіологічна реактивність охоплює реакції здорового організму в сприятливих умовах існування (імунітет, реакція на дію факторів зовнішнього середовища в межах, котрі не порушують гомеостаз). Патологічна реактивність проявляється при дії на організм хвороботворних факторів і характеризується незвичайною формою реагування на відповідний подразник, обмеженістю адаптивних можливостей організму. Вона може бути як неспецифічною, так і специфічною, тобто імунологічною. Неспецифічна реактивність реалізується з допомогою ряду механізмів: стрес, парабіоз, фагоцитоз, біологічні бар'єри, зміна функціонального стану нервової системи. Становлення реактивності в філогенезі поєднується з появою механізмів активної адаптації до дії шкідливих факторів. Удосконалення в процесі еволюції механізмів реагування організму на різні впливи зовнішнього середовища, тобто реактивності, супроводжується розвитком захисно-приспосувальних механізмів, котрі визначають можливість збереження гомеостазу і активної життєдіяльності, незважаючи на зміни зовнішнього середовища.

З реактивністю тісно зв'язана резистентність, тобто стійкість організму до дії патогенних факторів, здатність чинити опір їм із збереженням при цьому без суттєвих змін гомеостазу (Данилова Л.Я., 1985). Як уже відзначалося, механізмом резистентності організму є його реактивність (Адо А.Д., 1973). Данилова Л.Я. (1985) розрізняє три ступені реактивності: I - чутливість; II - резистентність; III - терпимість (переносимість). Терпимість відрізняється від резистентності нездатністю організму вже підтримувати гомеостаз. У цьому стані організм слабо або зовсім не реагує на нові хвороботворні впливи. Резистентність поділяється на первинну (спадкову) і вторинну (набуту); пасивну, зв'язану з анатомо-фізіологічними особливостями організму, і активну, що виникає в результаті захисно-приспосувальних реакцій на дію пошкоджуючого фактора; специфічну і неспецифічну. Відносно двох останніх видів резистентності думки різних авторів дещо розходяться. Так, Меерсон Ф.З. (1981) під специфічною резистентністю організму розуміє стійкість його до конкретних патогенних факторів (гіпоксії, інтенсивних фізичних навантажень, низьких і високих температур тощо). А супутнє підвищення при цьому стійкості до деяких інших факторів називає феноменом перехресної резистентності, що є наслідком відносної специфічності фенотипної адаптації. Інші автори під специфічною резистентністю розуміють імунітет - процес, ініційований специфічними антигенними впливами, котрі викликають в кінцевій ланці утворення специфічних антитіл або сенсibilізованих лімфоцитів до даного антигену, а під неспецифічною - реакції захисних функцій відносно не тільки біологічних, але і інших факторів. Головною ефекторною ланкою неспецифічного захисту організму є системи мікро- і макрофагів, комплемента, пропердина, лізоцима, інтерферона, антимікробної стійкості шкіри і слизових оболонок (Сапов И.Л., Новиков В.С., 1984; Яковлев Г.М. и др., 1990). Проте такий поділ досить умовний, оскільки в умовах цілісного організму практично завжди неспецифічні і імунологічні реакції протікають поєднано, вони взаємозв'язані не тільки в часі, але і по суті (Горизонтов П.Д., 1981, 1981а; Корнева Е.А. и др., 1988).

Окремої уваги заслуговує концепція "неспецифічно підвищеної опірності", висунута Лазаревым Н.В. (1958) і розвинута Брехманом И.И. (1968) та Дардымовым И.В. (1976). Суть концепції полягає в тому, що при поступовому привчання організму до дії окремих несприятливих факторів зовнішнього середовища або при одноразовому введенні деяких лікарських препаратів виникає стан, що характеризується підвищеною резистентністю до дії дуже багатьох пошкоджуючих агентів (факторів) фізичної, хімічної і біологічної природи. Звідси ми робимо висновок, що під неспецифічною резистентністю слід розуміти стійкість організму одночасно до широкого набору патогенних факторів.

1.2. Екологічно зумовлені порушення основних адаптивних систем

Відомо, що прямим об'єктивним відображенням стану адаптації є рівень функціонування головних адаптивних систем: гіпоталамо-гіпофізарно-кортикоадреналової, -тиреоїдної, -гонадної і симпатoadреналової, а також ваго-інсулярної і ваго-глюкагонової (Баевский Р.М. и др., 1984; Виру А.А., 1981; Виру А.А., Кырге П.К., 1983; Меерсон Ф.З., 1973, 1981, 1984, 1988; Сапов И.Л., Новиков В.С., 1984; Сох Т.,

1981; Bloom S.R. et al., 1973). Наймасовішим контингентом осіб з дизадаптозом є потерпілі від наслідків чорнобильської катастрофи.

3-поміж адаптивних залоз потерпілих взагалі і дітей зокрема найпильнішу увагу дослідників привертає щитовидна залоза. Це пояснюється тим, що, по-перше, вона стала головною "мішенню" атаки радіонуклідів в "йодний" період (перші 2-2,5 міс) катастрофи, причому найвищі дози опромінення отримали саме діти як представники "критичної" групи населення (Авраменко О.І. та ін., 1994), а по-друге, пошкодження щитовидної залози вважається пусковим механізмом полігландулярних ендокринних зрушень (Василенко І.Я., 1987; Горбань Є.М., 1996).

Опромінення щитовидної залози є одним з найважливіших наслідків аварії на ЧАЕС. Практично все дитяче населення України отримало опромінення на рівні порядку кілька сГр, переважно 1-5 сГр, а в Житомирській, Київській і Чернігівській областях - 5-30 сГр (Чернобыльская катастрофа, 1995).

Тиреоїдний статус дуже важливий в дитинстві, тому що щитовидна залоза втягнута в фізичний і психологічний розвиток дитини. Стан щитовидної залози фактично відображує стан здоров'я дитини і прогноз його. Відомо, що діти з гіпертрофією залози частіше хворіють на інфекційні захворювання, у них вираженіші зміни у фізичному і статевому розвитку, частіші порушення діяльності серцево-судинної та нервової системи, нижчий індекс здоров'я (Дмитриев Е.Б. и др., 1997; Зубаренко А.В. и др., 1996; Пономаренко В.М. и др., 1992; Поберская В.А. и др., 1996).

В доаварійний період частість гіперплазій І-ІІ ст. коливалася в межах 15,5-51,5%, залежно від йодної ендемії, віку та інших факторів. За післяаварійний період масові обстеження дитячого населення контрольованих територій виявили гіперплазію І ст. в 31-35%, ІІ ст. в 15-23% випадків (Чернобыльская катастрофа, 1995).

За даними Авраменко О.І. та ін. (1994, 1997), серед дітей Київської обл. 1976-86 р.н. частість гіперплазій складає 62-77,5%. При цьому не виявлено кореляції між частістю вола і активністю інкорпорованого цезію-137, хоча можна відмітити, що при діапазоні активності 0-500 Бк/кг вона складала 50-60% у хлопців і 60-65% у дівчат, тоді як при перевищенні 500 Бк/кг - відповідно 90 і 100%. Також не було чіткої кореляції між частістю вола і щільністю забруднення території радіоцезієм, хоч деяка закономірність і пробивається: при щільності 0-1 Кі/кв.км частість складає 47-55%, 1-5 Кі/кв.км - 62%, 5-30 Кі/кв.км - 70%.

За іншими даними (Nikiforova N.V., 1997), частість зобу серед дітей - жителів забруднених теренів складає 18-54%, в тому числі в Київській обл. - 54%, Житомирській - 38%. При цьому на територіях зі щільністю цезію-137 0-15 Кі/кв.км вона складає біля 30% серед хлопців і 38% серед дівчат, тоді як при вищій щільності - відповідно 39 і 45%. З другого боку, серед дітей з активністю інкорпорованого радіонукліду 0-50 Бк/кг частість складає 30-38%, а при перевищенні 200 Бк/кг - 37-45%.

В Україні впродовж перших місяців після аварії у значній кількості дітей зони забруднення радіоїодом відмічалось підвищення в крові рівня T_4 і зниження - ТТГ, пропорційне дозовому навантаженню на щитовидну залозу і обернено пропорційне віку. Через 1-1,5 року рівень T_4 нормалізувався, як і ТТГ, залишаючись таким до 1992 року. Аналогічна картина спостерігалась в забруднених регіонах Брянської, Калузької та Гомельської областей (Пономаренко В.М., 1992; Тронько Н.Д. и др., 1993; Tronko N.D., 1997).

До інших висновків прийшли Яковлев О.О. та ін. (1994): по-перше, в 1991/92 р.р. у дітей 6-14 років з Чернігівської обл. рівні вільних T_3 і T_4 та загального T_3 залишалися вірогідно вищими, а ТТГ - дещо нижчим, ніж в контрольній групі з Полтавської обл.; по-друге, вірогідний зв'язок між рівнем гормонів і дозовим навантаженням на залозу не мав місця.

Аналогічні зміни мали місце і у ліквідаторів: через 3-6 місяців після аварії рівень T_4 перевищував середню норму на 41%, T_3 - на 37%, через 6-12 місяців - відповідно на 37% і 21%, тоді як через 1,5-3 роки відхилення не було вірогідним. Рівень ТТГ впродовж всього періоду залишався в межах норми (Афанасьєва Н.І. та ін., 1994). Проте, за даними Soushkevitch G. і Lyasko L. (1997), навіть через 4 роки після аварії рівень T_4 залишався підвищеним: у ліквідаторів, котрі отримали дозу до 50 мЗв, на 18%, в межах 50-110 мЗв - на 23%, при тенденції до підвищення T_3 і зниження - ТТГ.

За даними Шишкіної В.В. та ін. (1993), в 1993 р. сумарний тиреоїдний індекс у жителів забрудненого району Рівненщини, як і у ліквідаторів, в середньому не відрізнявся від контрольного, проте мали місце відхилення в обидві сторони при збереженні клінічного еутиреозу.

При дослідженні тиреоїдного статусу дітей північних районів Житомирської обл. Saiko A. et al. (1997) виявили субклінічний гіпертиреозидизм у 0,14%, гіпотиреозидизм - у 0,13%, базуючись на результатах вмісту в крові вільного T_4 і ТТГ. При цьому не знайдено кореляції їх частоти ні з активністю інкорпорованого ^{137}Cs , ні з щільністю забруднення ним території. Автори резонно зазначають, що слід шукати зв'язок в цьому плані з дозою ^{131}J . В іншій роботі (Nikiforova N.V. et al., 1997) не виявлено кореляції між екскрецією йоду з сечею і вмістом в крові вільного T_4 і ТТГ, між першою та об'ємом щитовидної залози.

При наявності вола має місце висока інтенсивність периферійного метаболізму тиреоїдних гормонів, що створює їх відносний дефіцит і може призвести до субклінічного або явного гіпотиреозу. У більшій половині обстежених вже в 1992 році була виявлена тенденція до зниження тиреоїдного індексу (Пономаренко А.М. та ін., 1996).

З досвіду спостережень за жертвами атомних бомбардувань і ядерних випробувань та пацієнтами, котрі отримували лікування радіоїодом, витікає, що мінімальний латентний період розвитку вузлів та гіпотиреозу у дітей, опромінених у віці до 10 років - 9 років, у дорослих - 15 років (Боцюрко В.І., 1994, 1995; Нейко В.М., Боцюрко В.І., 1995; Тронько Н.Д. и др., 1992, 1993). На жаль, цей прогноз починає здійснюватися.

Певне уявлення про стан щитовидної залози у потерпілого дитячого населення дає аналіз структури тиреоїдної патології серед тих, що прибувають на санаторно-курортне лікування. Так, за даними Дмитрієва І.Б. (1997) , на Одеських курортах евтиреоїдне воло займало 20,5%, дифузне токсичне - 31,4%, аутоімунний тиреоїдит - 24,3%, поєднання двох останніх станів - 23,8%. При цьому евтиреоз мав місце у 21%, гіпотиреоз - у 24%, гіпертиреоз - у 55%. Зубаренко А.В. и др. (1996) приводять наступні відповідні цифри: 41,2%; 12,0%; 38,9% і 7,9%. Поберская В.А. и др. (1990) виявили гіперплазію залози у 80,3% дітей, прибулих на курорт Євпаторію. На цьому ж курорті Каладзе Н.Н. и др. (1995) констатували наявність у дітей різних груп здоров'я як початкового і преклінічного гіпотиреоїдизму, так і гіпертиреоїдизму.

На відміну від гіпофізарно-тиреоїдної, зміни в інших адаптивних системах організму потерпілих висвітлені в літературі в значно меншій мірі. Встановлено, що у дітей в ранньому післяаварійному періоді (травень-червень 1986 р.) мало місце значне (в 2,5 рази) підвищення рівня кортизолу в крові; при цьому рівень АКТГ був у межах норми у 52% обстежених, підвищеним - у 23% і зниженим - у 25%. Через 4 роки гіперкортизолемія констатована лише у 27%, у більшості (55%) дітей рівень гормону нормалізувався, а ще у 18% навіть настигла гіпокортизолемія. При цьому клінічно зміни рівня кортизолу не проявлялися (Горбань Є.М., 1996) . За даними Зайцева В.А. и др. (1992) , в 1990 році у дітей Беларусі, котрі мешкали на теренах з рівнем забруднення цезієм-137 6-15 Кі/кв.км, вміст в плазмі АКТГ на 132% перевищував, а кортизолу був на 13% нижчим порівняно з відповідними показниками дітей з відносно "чистої" зони (<5 Кі/кв.км). Разом з тим, проживання на ще більш забрудненій території (16-40 Кі/кв.км) супроводжувалося таким же підвищеним (на 116%) рівнем АКТГ і нормальним - кортизолу. Автори розцінили ці дані як відображення зниження реактивності кори наднирників, позаяк коефіцієнт кортизол/АКТГ із ростом щільності забруднення зменшувався більш як вдвічі. Аналогічні висновки зробили Мітряєва Н.А. та ін. (1995), обстеживши в динаміці ліквідаторів. Так, якщо в 1986 році рівні АКТГ і кортизолу у 70% ліквідаторів були підвищені відповідно у 1,9 і 2,5 рази, то вже в 1989 році вони досягали контрольних, а в 1993/94 р.р. в 20% випадків наступала гіпокортизолемія. При цьому реакція наднирників як на фізичне навантаження, так і на інсулін була практично відсутня, що розцінено як прояв початку виснаження кори і зниження її функціональних резервів, а іншими словами - дизадаптозу. Фазні зміни глюкокортикоїдної функції - початкова активація з наступним виснаженням - констатовані у дітей Чорнобильської зони Пономаренком В.М. (1992) . При цьому мала місце активація мінералокортикоїдної функції. Цим же автором у хлопчиків виявлено підвищення рівня ФСГ, спряжене із зниженням рівня тестостерону. За даними Плехової О.І. та ін. (1994) , в 1994 році у хлопців 10-12 років, евакуйованих з Прип'яті в 1986 році, рівень кортизолу перевищував контрольний на 73%, тестостерону - на 55%. В групі 13-14-річних гіперкортизолемія (+42%) поєднувалася із зниженням рівня тестостерону на 75%. Аналогічні реципрокні відхилення (+138% і -45%) спостерігалися і у 15-17-річних підлітків. Водночас у хлопців та підлітків, відселених у 1990/91 р.р. з Овруцького району Житомирщини, гіперкортизолемія і гіпотестостеронемія виявилися менш вираженими. Тим не менше, у них втричі частіше, ніж серед школярів Харківщини, відмічали затримку статевого розвитку, на відміну від школярів з Прип'яті. Автори пов'язують це з порушенням обміну серотоніну.

Відомо, що гіпоталамус разом із ретикулярною формацією, гіпокампом, перегородкою і асоціативними зонами кори великих півкуль, утворює лімбіко-ретикулярний комплекс, який забезпечує інтеграцію психічних, вегетативних, ендокринних і соматичних функцій. Підлеглість перелічених структур впливу радіації зумовлює дезінтеграцію регуляторних механізмів, що призводить до зниження адаптаційних можливостей організму. Оцінка останніх у хворих з післярадіаційною енцефалопатією шляхом аналізу варіабільності серцевого ритму вперше проведена Поповою І.Ю. та ін. (1993) . Задовільний рівень адаптаційних можливостей констатовано лише у 8% ліквідаторів (поглинена доза - до 100 сГр) та 15% жителів 30-км зони радіоактивного забруднення (доза - до 13 сГр), напруження адаптаційних механізмів - відповідно у 45% і 85%, натомість незадовільний рівень адаптації спостерігався лише у 47% ліквідаторів.

В цілому по вибірці можна констатувати ослаблення як симпатичних (на 21%), так і вагусних (на 32-47%) регуляторних впливів, що в поєднанні із посиленням на 15% гуморального каналу регуляції проявляється у більш, ніж 2-разовому підвищенні індексу напруження Басєвського. При цьому при

переважанні симптомів враження кори характерне домінування відносного вкладу у варіабільність серцевого ритму повільних хвиль першого порядку та дихальних хвиль, які відображують стан відповідно стовбурових та підкіркових регуляторних механізмів. При симптомах враження підкірки констатовано підвищення амплітуди вкладу дихальних хвиль, натомість у хворих із домінуючою стовбуровою симптоматикою виявлено збільшення амплітуди повільних хвиль першого порядку.

Отже, у більшості ліквідаторів та жителів 30-км зони рівень адаптаційних можливостей знижений за рахунок порушення діяльності супрасегментарних вегетативних механізмів. Ці особи потенційно нестійкі до стресових ситуацій і потребують корекції регуляторних процесів.

Чеботарьова Л.Л. (1993) застосувала для оцінки функціонального стану вегетативної нервової системи метод викликаних симпатичних шкірних потенціалів (ВСШП), які відображують зв'язок еферентної ланки феномена шкірно-гальванічної реакції з функцією периферичного апарату симпатичного відділу ВНС. Вважається, що зміни вольтажу ВСШП зумовлені активацією потових залоз, контрольованих симпатичним відділом ВНС за участю заднього гіпоталамуса та ретикулярної формації стовбура мозку. Автор констатувала, що у 80% хворих з післярадіаційною енцефалопатією, спричиненою дозою до 60 сЗв, показники ВСШП відхиляються від нормальних параметрів переважно в бік значного зниження амплітуди і відносного подовження латентного періоду. Спостерігається значна ретро-каудальна дисфункція. Викладене дозволило дійти висновку, що у хворих переважає не ураження симпатичних постгангліонарних судомоторних волокон, а порушення інтегративних процесів у надсегментарних центрах, яке на периферії має вигляд вегетативних розладів.

Вміст в плазмі крові ліквідаторів катехоламінів вірогідно не відрізнявся від нормальних показників, проте можна зауважити, що у випадках опромінення в дозі, меншій ніж 5 сЗв, він складав 119% середньої норми для норадреналіну та 107% - для дофаміну, натомість доза в межах 5-11 сЗв асоціювалася із нижчими рівнями - відповідно 115% і 93% середньої норми. Разом з тим, коефіцієнт норадреналін/дофамін дозозалежно зростав - до 111% і 124% відповідно (Souchevitch G., Lyasko L., 1997).

Детальніше стан симпато-адреналової системи (САС) досліджений харківськими авторами (Бакай Т.С. та ін., 1993; Бакай Т.С., 1995), які спостерігали ліквідаторів 1986/87 р.р. (доза 17-45 сЗв) впродовж 8 років. У перші післяаварійні роки мала місце стійка активація САС при вираженішому напруженні у її медіаторній ланці. Так, у 30% обстежених добова екскреція з сечею норадреналіну перевищувала нормальну у 3,8 рази, адреналіну - у 3,9 рази, тобто були активовані як медіаторна, так і гормональна ланки; у 31% - активація першої (в 3,5 рази) поєднувалася із нормальним рівнем (91%) другої; ще у 17% констатовано підвищення екскреції адреналіну (у 5,9 рази) при дещо зниженому (77%) рівні норадреналіну. Разом з тим, у 15% ліквідаторів була виявлена гіпофункція САС, в більшій мірі її медіаторної ланки (53% середньої норми), ніж гормональної (75%). В рамки норми вкладалися показники лише 7% обстежених ліквідаторів. Через 6 років після аварії у 30% констатована гіперреактивність САС на ін'єкцію інсуліну (8-разовий ріст виділення адреналіну в поєднанні із збільшенням через 8 год норадреналіну у 2,6 рази); у 35% - гіпореактивність (на фоні високої базальної екскреції обидвох катехоламінів - відсутність їх реакції чи зниження екскреції норадреналіну через 8 год); у 27,5% реактивність мала парадоксальний характер (відсутність реакції адреналіну в поєднанні з 4,5-разовим раннім підйомом норадреналіну) і лише у 7,5% ліквідаторів - нормальний (4-разове зростання екскреції адреналіну при відсутності змін екскреції норадреналіну).

У відповідь на дозоване фізичне навантаження у 2/3 ліквідаторів екскреція катехоламінів спочатку наростала, а через 6 год - падала, що автори розцінюють як свідчення зниження реактивності САС. У 1/3 осіб знижений, але в межах норми, вихідний рівень адреналіну через 6 год вдвічі наростав, як в нормі, в той час як норадреналін знижувався в 4 рази замість того, щоб утримуватися на початковому рівні. Така реакція інтерпретується авторами як знижений тонус симпатичної нервової системи.

В іншій роботі Свиначенко А.В. і Бакай Т.С. (1996) приводять 5-річну динаміку добової екскреції катехоламінів у ліквідаторів, що отримали у 1986/87 р.р. дозу 1-30 сЗв. Якщо у 1990 році рівень адреналіну складав 390% середньої норми, а норадреналіну - 289%, то в наступні роки перший поступово знижувався до 371%, 327%, 195% і 176%, а другий - в 1991 році досягнув піку - 364%, після чого стрімко спадав до 166% і 149%, досягаючи у 1994 році рівня норми (95%). При цьому частість знижених показників норадреналіну складала 68%, підвищених - 32%, тобто за середньою "нормальною" цифрою приховується порушення функціонування медіаторної ланки САС.

В цій же роботі показано, що частість гіпертонічних гемодинамічних реакцій на дозоване фізичне навантаження знизилася із 71% у 1990 р. до 35% у 1994 р., що майже співпадає з контрольною групою (28%); при цьому зросли частоті як гіпотонічних (від 11% до 26,5% проти 10% в контролі), так і нормальних (від 11% до 32,5% проти 48% в групі контролю) реакцій. В 1994 р. переважали парасимпатичні судинні реакції на фоні виснаження САС.

При застосуванні інших методик оцінки стану ВНС (клініко-ортостатична проба, індекс Кердо) Свиначенком А.В. (1997) показано, що впродовж 1991-1995 р.р. мали місце фазні коливання її активності із загальним переважанням парасимпатикотонії. На тлі цих змін виявляються порушення реактивності ВНС (надмірне вегетативне забезпечення діяльності), котрі автор розглядає як механізм компенсації фонові вегетативної недостатності. Тривале існування дисбалансу вегетативної діяльності у осіб віком 40-55 років завершується зривом адаптаційних механізмів і призводить до формування стійкої парасимпатикотонії серед старших ліквідаторів, тоді як у ліквідаторів 25-39 років після нетривалого періоду пригнічення діяльності ВНС знову настає її активація, за рахунок мобілізації резервів. Так, якщо в 1991 р. спектр вегетативного гомеостазу у ліквідаторів обох вікових груп суттєво не відрізнявся (частість симпатикотонії складала 50,0% і 42,1%, парасимпатикотонії - 37,5% і 31,6%, нормотонії - 12,5% і 26,3% серед 25-39-річних і 40-55-річних відповідно), то у 1995 р. частість парасимпатикотонії серед молодих ліквідаторів скоротилася до 7,1%, натомість серед старших - зросла до 61,5%, що супроводжувалося реципрокними змінами частоти симпатикотонії і нормотонії: збільшенням відповідно до 64,3% і 28,6% та зменшенням до 30,8% і 7,7%. Отже, за висновком автора, характерною особливістю порушень функціонального стану ВНС при дії малих радіації (0,3-57 сГр) як одного з низки пошкоджуючих факторів при ліквідації аварії, є переважання парасимпатикотонії, яка у осіб, старших, ніж 40 років, має стійкий характер, а у молодшому віці компенсується надмірним вегетативним забезпеченням діяльності.

Сидорович Н.Г. и Татаурщикова Н.С. (1999) у ліквідаторів з дозою опромінення 5-15 сЗв констатували переважання парасимпатичних реакцій в базальному вегетативному тонусі в поєднанні із дезадаптивним типом реакції на ортостаз і підвищенням збудливості парасимпатичного відділу ВНС. Автори пов'язують це з пошкодженнями гіпоталамуса чинниками радіаційного стресу, тобто по суті - післярадіаційною енцефалопатією Ромоданова А.П., правда, чомусь ігноруючи пріоритет українських нейрофізіологів. Серед ліквідаторів з поглиненими дозами в межах 1-5 сЗв прослідковані три направлені зміни. У 62% переважали ознаки парасимпатичних реакцій в початковому тонусі, був відсутній дезадаптивний тип реакцій і відзначалось підвищення збудливості парасимпатичного відділу. У 24% переважання базальної парасимпатикотонії і наявність дезадаптації поєднувалося із зниженням вегетативної реактивності. У 14% хворих, навпаки, переважали симпатичні базальні реакції, мала місце дезадаптація і підвищена збудливість симпатичного відділу.

Серед ліквідаторів 1988-90 р.р. (доза 0,2-1 сЗв) в початковому вегетативному тонусі відзначалось переважання парасимпатичної реакції, відсутність дезадаптації та зниження вегетативної реактивності. В контрольній групі алергічних хворих переважання парасимпатичних реакцій поєднувалося із нормальним вегетативним забезпеченням ортостатичної реакції.

Через 8 років після аварії Алексеев О.І. та ін. (1994, 1995), визначаючи індекс Кердо, констатували серед ліквідаторів, котрі отримали дозу понад 10 сЗв, симпатотонію у 28,0%, ваготонію - у 59,8%; доза в межах 0,25-9,9 сЗв супроводжувалася вищою частістю симпатотонії (43,4%) та нормотонії (18,9%) і нижчою - ваготонії (37,7%). В пізніших повідомленнях цих авторів (Алексеев О.І., 1996; Шимонко І.Т., 1996) приведені інші цифри: симпатотонія - у 40,4% і 49,8%, ваготонія - у 39,5% і 29,4%, що, слід гадати, мало місце серед ліквідаторів з дозою опромінення в межах 0,25-9,9 сЗв. Шимонко І.Т. і Гребенюк О.В. (1996) констатують високу частість порушень вегетативного гомеостазу серед дітей 7-14 років чорнобильського контингенту: симпатотонію - у 51,7%, ваготонію - у 32,7%. В іншому дослідженні Гребенюк О.В. і Беруль А.Ф. (1994) виявили вегетодистонію у 57% дітей.

Застосувавши більш адекватний метод варіаційної кардіоінтервалографії (ВКІГ) в поєднанні з таблицями Вейна, Поберская В.А. и др. (1996) серед дітей курорту Євпаторія в 45,9% випадків відмічали симпатикотонічний тип регуляції, в 4,9% - ваготонічний, при цьому вегетативна реакція на фізичне навантаження більш, ніж у половини дітей здійснювалася за асимпатикотонічним чи гіперсимпатикотонічним типом.

До слова, аналогічна підвищена частість симпатикотонії (45,7%) в поєднанні з дещо меншим відхиленням від популяційної норми частоти ваготонії (12,9%), як і змінена вегетативна реактивність (у 36,4% - гіперсимпатикотонічна, у 14,5% - асимпатикотонічна) зареєстрована Поберской В.А. и Крадиновой Е.А. (1997) серед кардіологічно хворих дітей, мешканців "чистих" регіонів. Серед таких же дітей із склеродермією частість асимпатикотонії складала 42,6%, ваготонії - 37,7% (Доценко С.А., 1995).

Киеня А.И. и др. (1996) вивчали стан і реактивність вегетативної нервової системи у дитячого населення (8-13 років) м. Гомеля методом кардіоінтервалографії із застосуванням кліно-ортостатичної проби. За даними авторів, значна кількість обстежених дітей характеризувалась змінами як стану ВНС, так і її реактивності. Зокрема, у дівчаток стан ейтонії відзначено найчастіше (41,7%) серед 13-річних, тоді як серед дівчаток інших вікових груп частість ейтонії складала лише 31,0-36,8%. Звертає на себе увагу особливо низька її частість серед 9- і 12-річних (16,7% і 28,6% відповідно). У хлопчиків стан ейтонії серед 8-, 9- і 13-річних відзначено у 41,7-50,0%, натомість серед 12-річних - лише у 33,3%. Поряд з цим, у

більшості обстежених дівчаток виявлена симпатикотонія, найчастіше (62,0-83,3%) - серед 8-10-річних. Серед хлопчиків частість симпатикотонії складала 28,6-63,7%, в тому числі серед 9-10-річних - 58,3-63,7%. Випадки ваготонії виявлено серед 10-13-річних з частістю 5,5-16,7% у дівчаток та 14,6-16,7% - у хлопчиків. Звертає на себе увагу висока частість (28,6%) ваготонії серед 8-річних хлопчиків, натомість серед 8-9-річних дівчаток і 9-10-річних хлопчиків не виявлено жодного її випадку.

Стосовно реактивності ВНС нормальний її варіант констатовано у 33,3-34,5% 10-13-річних дівчаток та у 40,0-66,7% 8-9-річних. Серед хлопчиків мінімальна частість нормальної реактивності виявлена у 9-річних (15,4%), тоді як в інших вікових групах вона складала 36,6-57,1%. Майже половина 10-13-річних дівчаток характеризувалась гіперсимпатикотонічною реактивністю, тоді як частість її серед 8-9-річних була нижчою. Даний варіант реактивності ВНС серед хлопчиків усіх вікових груп складав 42,8-55,5%.

Асимпатикотонія серед дівчаток виявлена у 13,8-28,6%, з максимумом у 12-річних та мінімумом - у 9-річних. Серед 10-13-річних хлопчиків даний варіант реактивності виявлено у 11,1-18,2%, суттєво частіше (30,8%) він зустрічався серед 9-річних, натомість не виявлено жодного випадку асимпатикотонії серед 8-річних. Автори відзначають наявність різних поєднань варіантів стану і реактивності ВНС у однієї і тієї ж особи. При цьому виявлені віково-статеві розбіжності зміни стану ВНС. Зокрема, стан симпатикотонії частіший серед дівчаток всіх вікових груп, особливо серед 8-, 9-, 11- і 13-річних порівняно із хлопчиками. Частість ейтонії серед хлопчиків, навпаки, переважала таку серед дівчаток всіх вікових груп. Разом з тим, виявлені суттєві віково-статеві особливості порушення реактивності ВНС. Автори дійшли висновку, що діти 8-13-річного віку, жителі екологічно несприятливих теренів (поєднання забруднення радіонуклідами із підвищеним вмістом пестицидів, гербіцидів, нітратів, нітритів, важких металів та загазованістю) характеризуються низькою частістю нормальних варіантів стану ВНС і значною частістю симпатикотонії та гіперсимпатикотонічної реактивності.

Натомість Лукьянова Е.М. и др. (1995) в 1991 р. серед дітей 5-14 р., мешканців теренів з рівнем забруднення 5 Кі/км², з хронічною патологією органів травлення, констатували ВСД переважно парасимпатичного типу у 85,9 %. Величко Л.М. та ін. (1998) в дослідженні, проведеному на 1 рік пізніше з використанням методу ВКІГ, виявили переважання серед аналогічного контингенту школярів ваготонії (52%) в поєднанні із дещо зниженою частістю симпатотонії (11%). За свідченнями Гуляева Г.К. и др. (1995) , вегетативний тонус дітей з різними хронічними захворюваннями характеризується станом ваготонії і нормотонії, рідше - симпатотонії.

Серед дитячого населення радіаційно забруднених теренів з різними формами патології щитовидної залози частість симпатикотонії майже відповідає середньопопуляційній (20%), тоді як ваготонії - майже втричі перевищує таку (45%) (Зубаренко А.В. и др., 1996).

Про переважання частоти ваготонії (41%) в поєднанні із однаковою частістю (по 29,5%) симпато- і ейтонії серед дітей, мешканців радіаційно забруднених теренів, котрі прибули на курорт Трускавець, повідомив тоді ж Саранча С.М. (1998) . Нещодавно Шишкіна Н.В. (2001) серед 84 дітей обох статей віком 7-14 років, котрі прибули в Одесу із радіаційно забруднених зон для лікування хронічного гастродуоденіту, констатувала, за даними ВКІГ, ваготонію з гіперсимпатикотонічною реактивністю у 60 (71%), натомість ейтонію - лише у 29%. При оцінці вегетативного статусу за шкалою Вейна А.М. ваготонічна скерованість ВНС визначалася у 59 дітей, у решти - симпатикотонічна.

У хлопчиків-підлітків, евакуйованих із м. Прип'ять, на 8-му післяаварійному році виявлено достовірне зменшення добової екскреції норадреналіну (на жаль, цифри авторами не приведені) (Плехова О.І. та ін., 1994).

Досліджуючи стан симпато-адреналової системи у дітей, що проживають на забрудненій території Білорусі, Зайцев В.А. и др. (1992) констатували активацію її на III році після аварії, що проявлялося підвищенням екскреції з сечею адреналіну на 122-149%, норадреналіну - на 14-31%, їх метаболіту - ванілінмигдалевої кислоти - на 7-13%, в поєднанні із зниженням екскреції дофаміну на 41-66% і його метаболіту - гомованілінової кислоти - на 6-37%. Через рік активація гормональної ланки симпато-адреналової системи змінювалася на її функціональне виснаження (екскреція адреналіну складала лише 53-77% і ванілінмигдалевої кислоти - 87-91% рівня контролю). Медіаторна (норадреналінова) ланка залишалась на попередньому рівні (114-136% контрольного). При цьому поглиблювалось зниження екскреції дофаміну (до 20-35% норми) при практично нормальній (98-105% контролю) екскреції гомованілінової кислоти. В інтерпретації авторів, на III післяаварійному році мала місце стресорна реакція організму у вигляді мобілізації симпато-адреналової системи на фоні зниження її резервних можливостей, без суттєвого вкладу дозового навантаження, домінував психоемоційний фактор. Зміни екскреції дофаміну пов'язані із особливостями метаболізму в нирковій тканині L-ДОФА або із змінами транспортних властивостей клітинних мембран епітелію ниркових каналців. На IV році появилися ознаки функціонального виснаження симпато-адреналової системи, пов'язане із посиленням позанейронного (в печінці, кишківнику, легенях, шкірі) метаболізму L-ДОФА і зменшенням поступлення його в нирки. При

співставленні функціональних змін симпато-адреналової системи із щільністю забруднення території проживання ^{137}Cs (менше 5, 6-15 і 16-40 Ки/км^2) чітких закономірних зв'язків не виявлено, хоча звертає на себе увагу зростання екскреції дофаміну і норадреналіну із підвищенням рівня радіоактивності ґрунту.

Отже, реакція головних адаптивних систем організму на чинники Чорнобильської катастрофи має фазний характер: початкова їх мобілізація рано чи пізно трансформується у виснаження.

Бажан К.В. (1998) оцінювала стан компенсаторно-приспосувальних процесів у ліквідаторів з методологічної позиції, близької до запропонованої школою Баєвського Р.М. (1979, 1984). На основі визначення концентрацій в крові адаптивних гормонів - кортизолу, трийодтироніну, тироксину, інсуліну та компонентів ліпопероксидації автор констатувала у 36,42% обстежених ліквідаторів "синдром реалізованих компенсаторно-приспосувальних процесів", у 35,98% - "синдром ламання компенсаторно-приспосувальних процесів" (КПП), при якому спостерігалось підвищення досліджуваних показників, і у 27,60% - "синдром зламаних компенсаторно-приспосувальних процесів", при якому настає виснаження. Пацієнти першої групи були визнані практично здоровими. Клінічними еквівалентами синдрому ламання були: нейроциркуляторна дистонія, гіпертонічна хвороба I ст., хронічний гастрит зі збереженою секреторною та кислотоутворюючою функцією. Синдром зламаних КПП асоціювався із органічною патологією серцево-судинної і травної систем (хронічний персистуючий гепатит, виразкова хвороба шлунку і ДПК, ІХС, стенокардія напруги, II функціональний клас, гіпертонічна хвороба II ст.).

Попри статус практично здорових, ліквідатори першої групи характеризувалися підвищенням на 53% відносно контролю рівнем кортизолу, на 53% - трийодтироніну, на 46% - тиреотропіну, на 64% - соматотропіну та зниженням - тестостерону (на 40%) і гастрину (на 32%) при відсутності вірогідних відхилень вмісту тироксину (-8%), естрадіолу (-3%) і інсуліну (+15%).

Синдром ламання КПП характеризувався значно суттєвішою гіперкортизолемією (241% норми), в поєднанні з попередніми рівнями (стосовно першої групи) інших гормонів, правда, з тенденціями до дальшого підвищення трийодтироніну (160%), інсуліну (120%) та зниження тестостерону (57%) і гастрину (53%). Синдром зламаних КПП, навпаки, проявляється гіпокортизолемією (72% контролю) в поєднанні з поглибленням гіпотестостеронемії (45%) і гіпогастринемії (47%) при зниженні до контрольних рівнів решти досліджуваних гормонів. Слід відмітити послідовне зниження коефіцієнта тестостерон/естрадіол (3,29; 2,69 і 1,64 при нормі 5,32) за рахунок реципрокних змін його складників.

З другого боку, за даними Алексєєва О.І. та ін. (1996), в 1995 р. серед ліквідаторів класичний стрес констатовано лише у 2,3%, тоді як найчастішою (31,1%) була реакція переактивації, яка вважається патологічною і другою іпостассю стресу (Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А., 1990). Однією із ознак даної ЗАРО є абсолютне чи відносне (стосовно естрогенів) зниження рівня як андрогенів, так і глюкокортикоїдів. Це узгоджується із даними Бажан К.В. (1998). Ми схильні вважати, що синдром ламання КПП є корелятом стресу, а синдром зламаних КПП - реакції переактивації.

1.3. Особливості імунного статусу за різних типів загальних адаптаційних реакцій організму

Згідно з концепцією загальних адаптаційних реакцій організму (ЗАРО) Гаркави Л.Х., Квакиной Е.Б., Уколової М.А. (1990), між типами ЗАРО мають місце як кількісні, так і якісні відмінності, які, в свою чергу, відбиваються на неспецифічній резистентності організму. Одним із важливих проявів резистентності є імунітет, який забезпечує, зокрема, стійкість до інфекції і детермінує виникнення та перебіг хронічних інфекційно-запальних процесів. Проте автори концепції при характеристиці неспецифічної резистентності стану імунітету майже не приділили уваги. Були вагомими підстави припустити наявність суттєвих відмінностей в цьому плані між особами з різними типами ЗАРО, що пізніше блискуче показано дослідженнями Радченко О.М. (2004, 2006).

Нею з'ясовано, що найчастіше в обстежених хворих з патологією внутрішніх органів зустрічалась стрес-реакція ($31 \pm 1\%$). Характеристика імунної системи включала абсолютну та відносну лімфопенію, мінімальні абсолютні значення Т- і В-лімфоцитів, низький імунорегуляторний індекс, значну кількість істотних коефіцієнтів кореляції, супресивний тип імунограми. Формула розладів імунної системи – $\text{Л}_{\text{заг}}^{2-} \text{Тл}_{\text{заг}}^{2-}$, ЛТГ^{3+} , $\text{Вл}_{\text{заг}}^{2-}$. Ендокринна відповідь проявлялась у зменшенні (42%) чи зростанні (42%) рівня кортизолу. Синдром системної запальної відповіді за умов стрес-реакції характеризувався максимальною кількістю міжклітинних взаємодій та кореляційних зв'язків клітин-ефекторів запалення з білковими гострофазовими параметрами, високим рівнем серомукоїдів (маркер пошкодження) та низьким рівнем сілових кислот (маркер регенерації). Три ознаки напруження лейкограми зустрічались істотно частіше ($27 \pm 4\%$). З боку нервової системи спостерігались максимальні значення тривожності та пригніченості, незначна перевага симпатичної симптоматики. Гомеостаз стрес-реакції проявлявся перевагою гіперкоагуляційних процесів та активацією антикоагулянтної активності.

Протилежні характеристики стану усіх вивчених систем спостерігались у пацієнтів з реакціями спокійної та підвищеної активації ($21 \pm 6\%$ хворих).

Реакція спокійної активації характеризувалась істотно більшим рівнем лімфоцитів, низькими відносними значеннями їх субпопуляцій, більшою абсолютною кількістю В-лімфоцитів, максимальною кількістю істотних кореляційних зв'язків в матриці (26%), максимальною кількістю центрів фокусування, мінімальною потужністю та найвищою міцністю плеяди ($0,86 \pm 0,02$ од., істотно вище, ніж при стресі). Абсолютна кількість Т-лімфоцитів була більшою, ніж при стресі. Конфігурація імунограми відповідала нормальному типу (зростання нульових клітин, зменшення В-лімфоцитів та Т-супресорів). Жоден показник не відрізнявся від норми більше, ніж на 33% , що привело до відсутності формули розладів імунної системи. Реакція підвищеної активації супроводжувалась істотно більшими значеннями лімфоцитів, індексу адаптації, загальних Т-лімфоцитів, максимальним абсолютним рівнем В-лімфоцитів, істотно більшим, ніж при стресі, мінімальним індексом ефекторної відповіді, низьким лейко-Т-індексом (істотно менший, ніж при стресі). Кількість істотних коефіцієнтів кореляції склала 19% . Формула розладів імунної системи $L_{\text{заг}}^{2+}, IB^{2-}$. Конфігурація імунограми реакції підвищеної активації відповідала активаційному типу.

Міжгормональні відношення реакції спокійної активації характеризувались появою зв'язків гормонів щитовидної залози з індексом адаптації, оберненою кореляцією тиротропного гормону з індексом адаптації, відсутністю зв'язків кортизолу з гормонами щитовидної залози, зникненням кореляцій обох гормонів наднирників з абсолютними значеннями сегментоядерних нейтрофілів та лімфоцитів. Для реакції підвищеної активації були притаманні мінімальна кількість міжгормональних зв'язків, які утворювали плеяду найбільшої міцності, найвищий рівень 17-кортикостероїдів добової сечі, високий вміст тироксину та трийодтироніну.

На відміну від стресу реакція спокійної активації привела до зменшення тривожності, покращення психо-емоційного стану, збільшення апетиту, зростання активності парасимпатичної нервової системи, що наближує цей стан до вегетативної ейтонії. В осіб з підвищеною активацією були виявлені максимальні значення активності, оптимізму, працездатності, в той час як тривожність, пригніченість та втомлюваність були мінімальними.

У гемостазі хворих з реакціями активації можна виділити перевагу гіпокоагуляційних процесів. Запальна реакція при обох реакціях активації відзначалась невисокою кількістю нейтрофілів та моноцитів, високим рівнем сіалових кислот, які забезпечують захист слизових оболонок від пошкоджень та виступають маркером відновлення та резистентності організму, перевагою лише з однієї ознаки напруження лейкограми ($43 \pm 4\%$).

Хоча інший тип реакції – переактивація – зустрічався досить рідко ($5 \pm 1\%$ хворих), її характеристики відрізнялись від інших реакцій. У пацієнтів з реакцією переактивації спостерігались вищі від норми рівні лімфоцитів та індексу адаптації, найвищі кількість Т-лімфоцитів загальних, активних та імуnoreгуляторний індекс. Лейко-Т-індекс був істотно нижчим, ніж при усіх інших адаптаційних реакціях. Тільки реакція переактивації супроводжувалась відхиленням двох імунологічних параметрів більше ніж на 66% (III ступінь): $L_{\text{заг}}^{3+}, T_{\text{заг}}^{3+}, LTI^{2-}$. Форма імунограми реакції переактивації відповідала переактиваційному типу. Реакція переактивації характеризувалась найвищою концентрацією (у межах норми) кортизолу крові та істотно меншим рівнем тироксину, ніж при орієнтуванні та спокійній активації. Міжгормональні зв'язки реакції переактивації відрізнялись від інших типів адаптаційних реакцій: з'явилися обернені зв'язки кортизолу з обома гормонами щитовидної залози, індекс адаптації був пов'язаний з T_3 та T_4 протилежними за напрямком зв'язками, втратились кореляції кортизолу та тиротропного гормону з індексом адаптації. Переактивація супроводжувалась високою тривожністю, мінімальною активністю, найвищою агресивністю, максимальною перевагою активності симпатичної та найнижчим значенням парасимпатичної ланки порівняно з іншими типами адаптаційних реакцій. Особливістю запалення при реакції переактивації був дисбаланс деструктивних та регенеративних процесів.

Але крім раніше описаних типів адаптаційних реакцій, у $17 \pm 1\%$ хворих на хвороби внутрішніх органів Радченко О.М. виявила ще одну реакцію, яку назвала неповноцінною адаптацією. Основною скринінговою рисою реакції неповноцінної адаптації є лейкопенія периферійної крові. За цифровими даними реакція неповноцінної адаптації наближалась до стрес-реакції: низькі абсолютні значення загальних Т-лімфоцитів та В-лімфоцитів, чотири параметри мають другий ступінь відхилення від норми - Лейк $^{2-}, L_{\text{заг}}^{2-}, T_{\text{заг}}^{2-}, V_{\text{заг}}^{2-}$. За конфігурацією імунограми реакція неповноцінної адаптації була схожа на переактивацію (переактиваційний тип). За характеристиками кореляційних плеяд реакція неповноцінної адаптації відрізнялась від інших адаптаційних реакцій: кількість істотних зв'язків становила 13% , утворився лише один центр фокусування (В-лімфоцити). За використання моноклональних антитіл неповноцінна адаптація суттєво відрізнялась від інших адаптаційних реакцій низьким рівнем усіх субпопуляцій лімфоцитів, що можна трактувати як імуносупресію. З боку ендокринних залоз спостерігалось пригнічення секреції щитовидної залози (мінімальні рівні трийодтироніну та тироксину) та високий рівень кортизолу

крові. У хворих з реакцією неповноцінної адаптації були виявлені високі рівні як реактивної, так і особистісної тривожності, перевага симпатичної іннервації, невисока активність парасимпатичної ланки.

У хворих з реакцією неповноцінної адаптації спостерігалась лейкопенія, яка супроводжується пригніченням функціональної активності нейтрофілів та моноцитів, невисокий рівень СРБ і сіалових кислот та досить високий вміст серомукоїдів (істотно більший, ніж при СА) - маркерів деструктивних та дегенеративних процесів. У реакції неповноцінної адаптації спостерігається перевага гіпокоагуляції у фазах протромбіназоутворення і тромбіноутворення та гіперкоагуляція у фазі фібриноутворення.

Описана ще одна реакція – орієнтування, яка зустрічалась у $26 \pm 1\%$ хворих з патологією внутрішніх органів. За параметрами функціонування основних систем вона виявилась подібною як до стрес-реакції, так і до спокійної активації. У хворих з реакцією орієнтування спостерігалось зменшення ступенів відхилень параметрів імунотропних, формула розладів імунної системи - $В_{\text{Л}}^{\text{заг}^2}$. Показники імунотропних та її конфігурація були подібними до стресу (супресивний тип), спостерігалось 22% істотних кореляційних зв'язків, потужність плеяди їх зменшилась, а міцність істотно зросла. За кореляційними зв'язками між гормонами реакція орієнтування була також найбільш подібною до стресу, що проявлялось мінімальними значеннями кортизолу крові. Реактивна та особистісна тривожність у хворих з реакцією орієнтування були мінімальними серед усіх реакцій, симпатична стигматизація виявилась більшою, ніж при стресі. Реакція орієнтування за характером змін всіх досліджених параметрів запалення була подібною до стресу, хоча зміни були менш вираженими. Гомеостаз реакції орієнтування виявився подібним до реакції активації: показники протромбіназоутворення в переважній більшості не відрізнялись від норми, причому здовження активованого парціального тромбопластинового часу не спостерігалось. Системи природних антикоагулянтів та фібринолізу були частіше активовані.

Недавно Радченко О.М. (2009) показала, що загальні неспецифічні адаптаційні реакції відрізняються між собою за вмістом субпопуляції лімфоцитів. За рівнем $CD3^+$ -лімфоцитів ЗАРО чітко поділилися на дві групи: вміст Т-лімфоцитів був на нижній межі норми при стресі, спокійній і підвищеній активації та у верхній зоні норми - при реакціях орієнтування, переактивації та неповноцінній адаптації. Стрес-реакція та реакція неповноцінної адаптації супроводжуються низькою абсолютною кількістю $CD3^+$ (нижче фізіологічної норми), що може бути проявом імунної недостатності.

Максимальне абсолютне значення $CD4^+$ клітин було при реакціях підвищеної активації та переактивації, що асоціюється з найвищим (в межах верхньої зони норми) значенням імунорегуляторного індексу. Кількість $CD4^+$ клітин була менше норми у пацієнтів з реакціями стресу та неповноцінної адаптації. Допускається, що це може супроводжуватись порушеннями гуморального імунітету та зростанням активності супресорної ланки клітинного імунітету, підтвердженням чого є зниження імунорегуляторного індексу нижче норми.

Відносна кількість $CD8^+$ -клітин була найменшою при реакції спокійної активації та найбільшою – при неповноцінній адаптації. Абсолютна кількість $CD8^+$ -клітин була найменшою у пацієнтів із стрес-реакцією та неповноцінною адаптацією. Оскільки $CD8^+$ -лімфоцити регулюють діяльність В-клітин, нульових лімфоцитів, макрофагів, розпізнають антигени, керують якісним складом популяцій лімфоцитів, пригнічують реакції клітинного і гуморального імунітету, блокують Т-гелпери, сприяють толерантності, обмежують силу імунної відповіді за біологічними потребами [Сапін М.Р., Никитюк О.Б., 2000], то при стресі та неповноцінній адаптації такі ефекти клітинної ланки імунітету будуть низькими.

Відносний рівень $CD16^+$ -лімфоцитів був мінімальним при спокійній активації, найвищим – при переактивації. Стрес-реакція та неповноцінна адаптація супроводжувались найнижчим рівнем натуральних кілерів. Допускається, що протипухлинний та противірусний захисти можуть бути недостатніми у пацієнтів з стрес-реакцією та реакцією неповноцінної адаптації. Максимального протипухлинного імунітету слід очікувати у пацієнтів з реакцією переактивації, яка, за даними автора, характеризувалась найвищим рівнем клітин, які несуть на поверхні $CD16$ -рецептори. У хворих з пухлинами, ймовірно, буде найменша питома вага реакції переактивації і частий розвиток стрес-реакції та неповноцінної адаптації. Дійсно, визначення типу загальної неспецифічної адаптаційної реакції у хворих з онкологічною патологією показало, що лише в одного пацієнта з 72 розвинулась реакція переактивації (1%). Частота стрес-реакції була 56%, неповноцінної адаптації - 21%, орієнтування - 12%, спокійної активації - 10%.

Відсоток $CD22^+$ -клітин був найменшим у хворих з реакцією спокійної активації та найбільшим – у хворих з реакцією переактивації. Мінімальна абсолютна кількість В-лімфоцитів зустрічалась при стрес-реакції та неповноцінній адаптації.

Абсолютний рівень $CD25^+$ -клітин (активованих Т-лімфоцитів) був мінімальним у хворих з стрес-реакцією та неповноцінною адаптацією.

Викладене дало підставу для заключення, що реакції стресу та неповноцінної адаптації суттєво відрізняються від інших адаптаційних реакцій за низьким рівнем усіх субпопуляцій лімфоцитів, що можна трактувати як імуносупресію. Імунорегуляторний індекс може служити додатковою ознакою типу

адаптаційної реакції: низькі значення при стрес-реакції та неповноцінної адаптації, проміжні - при реакціях орієнтування, спокійної та підвищеної активації, найвищі – у хворих з реакцією переактивації (Радченко О.М., 2009).

Таким чином, кожна адаптаційна реакція супроводжується притаманними їй змінами основних регуляторних систем та процесів організму: імунної, ендокринної, нервової, запалення та гемостазу. Тому визначення типу адаптаційної реакції у клініці дозволить проводити скринінг стану цих систем, не використовуючи збільшення обсягу обстежень у клініці. У сучасних умовах у нашій країні та у всьому світі в амбулаторних умовах не у всіх хворих визначається імунограма з моноклональними антитілами чи рівень основних гормонів крові або коагулограма. Не заперечуючи важливість цих обстежень, автор стверджує, що визначення типу загальної неспецифічної адаптаційної реакції дозволяє оцінити стан імунної та нервової систем, секреції щитовидної залози та наднирників, основних проявів системної запальної відповіді та гемостазу. Багаторічний досвід показав, що загальні адаптаційні реакції можуть бути критеріями повної, часткової або неповноцінної ремісії, факторами медичного прогнозування, (досить висока чутливість та специфічність щодо функціональних змін серцево-судинної системи, печінки та нирок), дозволяють оцінити стан хворого та ступінь важкості хвороби, ефективність терапії в динаміці, визначити вплив медикаментів, ранжувати хворих та здорових осіб по групах, визначати стан здорової людини (Радченко О.М., 2006).

Як слушно зауважує Радченко О.М. (2006а), дотепер остаточно не визначено поняття "здоров'я", яке розглядається як стан відновлення гомеостазу (Муханкін А.Н., 2001), стан благополуччя (Баевський Р.М., 2000), здатність адаптуватись (Баевський Р.М., 1989), оптимальне функціонування органів та систем, рівновага з зовнішнім середовищем (Weber P., 1982), самоорганізація біологічної системи для оптимального виконання біологічних та соціальних функцій (Апанасенко Г.Л., 2002). Запропоновані різні класифікації здоров'я. Так, за Spitzer W. (1986) виділяється 5 станів: абсолютно здорові – практично здорові – перехідна зона – визначено хворі – передсмертний стан. За Баєвським Р.М. (2000) - чотири: стан фізіологічної норми – донозологічний стан - преморбідний стан – зрив механізмів адаптації. Однак чіткі критерії цих станів не встановлені, що утруднює їх використання у клініці. Для оцінки стану пропонується використовувати антропометрію, кардіоритмографію, психодіагностику, гематокрит, лейкоцитарну формулу, стан еритроциту, шість факторів симпат-адреналової системи, три значення тироїдної функції та активність супероксиддисмутази (Казин Э.М. и др., 2001). У інших дослідженнях стан здоров'я оцінюється тільки на основі якості життя (Оноприєв В.И. и др., 2001). Однак на практиці такі системи вимагають збільшення обсягу обстеження та залежать від суб'єктивних факторів. Тому з'явилась необхідність інакших підходів до якісної оцінки здоров'я (Муханкін А.И., 2001).

Виходячи із дефініції санології як науки про протидію хворобі на основі динамічного комплексу пристосувальних механізмів за умов впливу надмірного подразника, що повністю відповідає загальному адаптаційному синдрому, Радченко О.М. (2006) заключає, що поняття "здоров'я людини" можна визначити лише з позицій теорії адаптаційних реакцій. При цьому вона вважає, що механізми саногенезу включаються не лише за умов дії надмірного, але і будь-якого подразника, зумовлюють перебіг кожного процесу "передхвороба – хвороба – одужання", забезпечують здоров'я людини. Тому визначення стану здоров'я здорової та хворої людини неможливо без врахування типу загальної неспецифічної адаптаційної реакції.

Згідним автором проведено співставлення стану здоров'я з типом ЗАРО (стрес, орієнтування, спокійна та підвищена активація, переактивація, неповноцінна адаптація) у 137 здорових осіб та 859 - з хворобами внутрішніх органів до лікування.

Прийнявши положення, що функціональний стан фізіологічної норми характеризується пристосуванням до умов довкілля, підтримкою гомеостазу мінімальними зусиллями регуляторних систем (Апанасенко Г.Л., Попова Л.А., 1998; Баєвський Р.М., 1989; 2000), та що стану фізіологічної норми відповідає "безпечний рівень здоров'я" (Апанасенко Г.Л., Науменко Р.Г., 1988), коли не виявляються ендогенні фактори ризику та маніфестні форми хронічних хвороб, є низький ризик смерті (Апанасенко Г.Л., 2002), Радченко О.М. (2006) констатує, що такому стану фізіологічної норми (безпечного рівня здоров'я) відповідають ЗАРО спокійної та підвищеної активації високого та середнього рівнів реактивності, які об'єднані поняттям "еустрес". Вони характеризуються збалансованою роботою як регулювальних систем, так і органів-мішеней: у обстежених виявлялись низькі значення тривожності, агресивності, пригніченості, активна діяльність парасимпатичної ланки ВНС, мінімальні відхилення від норми імунологічних показників, максимальна секреція гормонів щитовидної залози та переважання нормокортизолемії, відсутні ознаки напруження лейкограми. Тому загальні неспецифічні адаптаційні реакції спокійної та підвищеної активації високого рівня реактивності без ознак напруження лейкограми автор вважає основою повного здоров'я – стану фізіологічної норми (за Баєвським Р.М., 2000) чи безпечного рівня здоров'я (за Апанасенко Г.Л., 2002). Такі реакції еустресу були виявлені у 78±3% здорових осіб та не виявлялись у хворих.

Іншим станом здоров'я вважається донозологічний стан, коли необхідна мобілізація функціональних ресурсів та напруження регуляторних систем [Апанасенко Г.Л., Попова Л.А., 1998; Баевський Р.М., 1989]. Йому відповідає III група здоров'я за Апанасенко Г.Л. [2002], в якій вже у 20–40% осіб виявляються хронічні соматичні хвороби. За даними Радченко О.М. [2006], цій категорії відповідає реакція орієнтування (тренування), яка не має ознак пошкодження регуляторних та інших систем. Однак ознаки подібності її до стресу з боку імунної та ендокринної систем та наявність проявів синдрому запалення не дають підстав вважати її фізіологічною для здорового організму та достатньою для подолання патологічного процесу. Реакція орієнтування спостерігалась у $12\pm 3\%$ здорових осіб. Серед хворих такому стану здоров'я відповідали ЗАРО активації низького рівня реактивності з ознаками напруження лейкограми та реакція орієнтування, які спостерігались лише у $32\pm 1\%$ обстежених. Реакції еустресу не виявлялись серед хворих з гнійними процесами та рідко - при позалікарняних пневмоніях ($5\pm 3\%$), ураженнях судин атеросклеротичного та діабетичного генезу ($14\pm 5\%$), гепатитах та цирозах печінки ($15\pm 6\%$).

Преморбідні стани характеризуються зниженням здатності організму до адаптації та розвитком специфічних патологічних змін на системному рівні [Баевський Р.М., 1989; 2000]. Такими є I–II групи здоров'я за Апанасенко Г.Л. [2002], в яких майже всі пацієнти мають хронічну соматичну патологію. Радченко О.М. [2006] вважає, що цим категоріям здоров'я відповідають ЗАРО стресу, переактивації і неповноцінної адаптації, які об'єднуються поняттям "дистрес". У таких пацієнтів вона спостерігала високі значення тривожності, агресивності, втомлюваності, низьку продукцію гормонів щитовидної залози та змінену секрецію кортизолу, пригнічення чи надмірну активацію імунної системи та запалення. Реакції дистресу виявлялись у $10\pm 3\%$ здорових осіб, що є свідченням недостатнього обстеження пацієнта або початком прояву патології. Серед хворих осіб реакції дистресу переважали ($68\pm 1\%$). У таких пацієнтів хвороби мали несприятливий перебіг, часто виникали ускладнення та побічні ефекти препаратів, пацієнти були резистентні до терапії, після одужання зберігались ознаки функціональної недостатності. За умов розвитку дистрес-реакцій існує висока ймовірність протеїнурії у хворих з хворобами нирок, вираженої печінкової недостатності у хворих на гепатити та цирози, недостатності кровообігу у хворих на стенокардію.

Отримані дані дали Радченко О.М. [2006] підставу висловити впевненість, що: основою валеології (санології) як науки може бути теорія загальних адаптаційних реакцій; здоров'я як самостійна соціально-медична категорія може бути кількісно та якісно охарактеризована за використанням загальних неспецифічних адаптаційних реакцій, які є апаратом для розробки та реалізації уявлення про суть здоров'я, кількісної оцінки здоров'я індивіда, розробки систем скринінгу та моніторингу за станом здоров'я населення, укріплення здоров'я особи, забезпечення первинної та вторинної профілактики. Увесь спектр станів здоров'я здорової людини доцільно поділяти на три групи: 1) фізіологічна норма - безпечний рівень здоров'я - реакції еустресу високого рівня реактивності; 2) донозологічні стани - реакції еустресу низького рівня реактивності та реакція орієнтування; 3) преморбідні стани - зрив механізмів адаптації - адаптаційні реакції дистресу. Для хворих осіб: 1) сприятливий перебіг патології - повна ремісія - реакції еустресу високого рівня реактивності; 2) невизначений перебіг хвороби - часткова ремісія - реакції еустресу низького рівня реактивності та реакція орієнтування; 3) важкий перебіг хвороби - відсутність ремісії - поганий прогноз - адаптаційні реакції дистресу.

РОЗДІЛ 2

СТАН АДАПТАЦІЇ І ІМУНІТЕТУ У УЧАСНИКІВ ЛІКВІДАЦІЇ НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС

Як свідчить огляд літератури, у попередніх дослідженнях стан адаптивних систем і системи імунітету у осіб, потерпілих від наслідків чорнобильської катастрофи, вивчались окремо, що не дає можливості дати інтегральну оцінку пристосувально-захисних систем та взаємозв'язків між їх елементами. Ця обставина і визначила тему нашого дослідження.

Об'єктом дослідження були 78 ліквідаторів аварії на ЧАЕС 1986-1987 рр віком 30-50 років, цілеспрямовано відібраних серед тих, котрі прибули на курорт Трускавець для лікування урологічних захворювань. За даними документів, сумарна ефективна доза опромінення складала від 10 до 25 сГр, що є найбільш характерною для даного контингенту (Алексеев О.І., 1995, 1996). Контрольну групу склали 20 донорів аналогічного віку.

2.1. Базові характеристики типів загальних адаптаційних реакцій організму

Типування ЗАРО здійснювали за лейкограмою периферійної крові згідно з класичною методикою Гаркави Л.Х., Квакиной Е.Б., Уколовой М.А. (1990), з незначною власною модифікацією. Типоутворюючою ознакою є відносний вміст лімфоцитів. Діапазон 21-27% свідчить за ЗАРО тренування, 28-33% - спокійної активації. Далі йде ЗАРО підвищеної активації, верхня межа для якої авторами чітко не вказана: 40-45%. Використавши число Фібоначчі (модуль Φ , "золота пропорція", складає 1,618), і виявивши, що співвідношення медіанних показників суміжних діапазонів лімфоцитозу рівне $\Phi^{0.5}$ (1,27), ми розрахували діапазон ЗАРО підвищеної активації: 34-43,5%. Слідуючи цій же логіці, ми виділили дві зони ЗАРО переактивації: помірної переактивації (44-54,5%) та вираженої переактивації (55-70%), а також дві зони стресу: помірний стрес (18-20%) та виражений стрес (13-17%). Проте надалі виявилось, що така деталізація надмірна і не підвищує інформативності, тому ми відмовилися від зонування. Згідно з авторами, ЗАРО вважається повноцінною (високих рівнів реактивності, ВРР) при знаходженні еозинофілів та паличкоядерних нейтрофілів в діапазоні 1-6%, моноцитів: 4-7%, лейкоцитів: 4-8 Г/л. Вихід за межі діапазонів розглядається як елемент напруження і свідчить про неповноцінність ЗАРО (низький рівень реактивності, НРР).

В якості характеристик типу ЗАРО розглядали також функціональний стан головних адаптивних залоз: щитовидної, кори наднирників та гонад. Про тиреоїдну функцію судили за вмістом в сироватці крові загального тироксину (T_4), який визначали імуноферментним методом з допомогою набору "EIA (Cobas Core)", глюкокортикоїдну - за добовою екскрецією з сечею сумарних 17-ОКС, андрогенну - сумарних 17-КС, які визначали методом спектрофотометрії (Балаховский И.С., 1987; Шевченко Н.Г., 1994), мінералокортикоїдну - за величиною Na/K-коефіцієнта плазми крові, визначаючи вміст катіонів методом полум'яної фотометрії (Балаховский И.С., 1987).

Базові характеристики лейкограми периферійної крові за різних типів ЗАРО приведені в табл 2.1.

Таблиця 2.1

Характеристика типоутворюючих компонент лейкограми при різних загальних адаптаційних реакціях організму

Загальна адаптаційна реакція	n		Лімфоцити, %	Лейкоцити, Г/л	Еозинофіли, %	Паличко-ядерні, %	Моноцити, %	Сегментоядерні, %
Переактивація	10	$X \pm m$	48,1 \pm 1,5	5,73 \pm 0,59	2,6 \pm 0,6	3,0 \pm 0,5	3,5 \pm 0,5	43,0 \pm 1,7
Підвищена активація НРР	28	$X \pm m$	38,6 \pm 0,4	5,84 \pm 0,26	3,5 \pm 0,5	3,5 \pm 0,3	2,6 \pm 0,2	51,8 \pm 0,8
Тренування НРР	4	$X \pm m$	24,0 \pm 1,2	7,20 \pm 0,60	1,8 \pm 0,5	5,5 \pm 0,6	2,0 \pm 0,4	66,8 \pm 1,0
Спокійна активація НРР	9	$X \pm m$	30,9 \pm 0,5	7,63 \pm 0,43	3,6 \pm 0,9	4,6 \pm 0,5	2,3 \pm 0,4	59,3 \pm 1,3
Тренування ВРР	5	$X \pm m$	23,0 \pm 0,7	4,45 \pm 0,07	3,5 \pm 0,2	5,0 \pm 0,4	5,5 \pm 0,7	63,0 \pm 0,7
Підвищена активація ВРР	16	$X \pm m$	38,8 \pm 0,8	5,74 \pm 0,34	2,9 \pm 0,4	2,9 \pm 0,3	4,3 \pm 0,2	51,1 \pm 1,0
Спокійна активація ВРР	6	$X \pm m$	30,3 \pm 0,8	6,07 \pm 0,58	3,5 \pm 0,8	2,8 \pm 0,6	5,3 \pm 0,4	51,7 \pm 2,4

Головною типоутворюючою компонентою ЗАРО, за визначенням, є рівень лімфоцитів, при цьому відмінності між однойменними ЗАРО різних типів реактивності відсутні. Стосовно пересічних величин так званих "елементів напруження" у випадках гармонійних (високих рівнів реактивності) ЗАРО порівняно із дизгармонійними (низьких рівнів реактивності) виявлено вищий рівень моноцитів для ЗАРО тренування та спокійної і підвищеної активації; вищий рівень еозинофілів і нижчий - пан-лейкоцитів (ЗАРО тренування), нижчий - паличкоядерних нейтрофілів і пан-лейкоцитів (ЗАРО спокійної активації).

Позаяк автори концепції ЗАРО не дають кількісної характеристики поняття "напруження", обмежуючись лише констатацією відхилення величин компонент лейкограми за межі встановлених діапазонів норми (лейкоцити: 4÷8 Г/л; еозинофіли і паличкоядерні нейтрофіли: 1÷6%; моноцити: 4÷7%), нами запропоновано оцінювати міру напруження низкою індексів.

По-перше, кількістю елементів напруження (тобто фактів виходу за межі вказаних діапазонів) як для індивідуума, так і пересічно для групи (типу). По-друге, індексом напруження (ІН) компонент лейкограми, обчислюваним за формулою:

$$ІН = (V/X-1)^2, \text{ де}$$

V - індивідуальна величина компоненти;

X - середня величина компоненти (пан-лейкоцити- 6 Г/л; еозинофіли і ПЯН: 3,5%; моноцити: 5,5%).

На основі ІН чотирьох компонент обчислювали інтегральний індекс напруження лейкограми (ІНЛ) за формулою:

$$ІНЛ = \Sigma (V/X-1)^2/4.$$

Результати квантифікації параметрів напруження ЗАРО шляхом застосування запропонованого методичного підходу відображені на табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Характеристика параметрів напруження лейкограми при різних загальних адаптаційних реакціях організму

Загальна адаптаційна реакція організму	n		Параметри напруження компонент лейкограми				
			лейкоцитів	еозинофілів	Паличко-ядерних	моноцитів	ІНЛ СКЕН
Переактивація	10	ІН КЕН	0,09±0,03 0,3	0,35±0,10 0,1	0,18±0,06 0	0,21±0,07 0,5	0,208 0,90
Підвищена активація НРР	28	ІН КЕН	0,05±0,01 0,107	0,49±0,11 0,214	0,18±0,04 0,036	0,33±0,04 0,857	0,263 1,21
Тренування НРР	4	ІН КЕН	0,07±0,05 0,25	0,31±0,12 0	0,43±0,21 0,25	0,42±0,10 1	0,308 1,50
Спокійна активація НРР	9	ІН КЕН	0,12±0,03 0,555	0,53±0,17 0,222	0,26±0,08 0	0,37±0,07 0,778	0,320 1,55
Тренування ВРР	5	ІН КЕН	0,07±0,01 0	0,02±0,01 0	0,25±0,11 0	0,06±0,01 0	0,100 0
Підвищена активація ВРР	16	ІН КЕН	0,05±0,01 0	0,24±0,05 0	0,17±0,05 0	0,07±0,01 0	0,133 0
Спокійна активація ВРР	6	ІН КЕН	0,05±0,02 0	0,24±0,09 0	0,18±0,07 0	0,03±0,01 0	0,125 0

Примітки: ІН - індекс напруження компонент лейкограми;

КЕН - кількість елементів напруження на одну лейкограму;

СКЕН - сумарна кількість елементів напруження на одну лейкограму;

ІНЛ - інтегральний індекс напруження лейкограми.

Видно, що ІНЛ для ЗАРО низьких рівнів реактивності (НРР) складають 0,263÷0,320 проти 0,100÷0,133 для ЗАРО високих рівнів реактивності (ВРР), тобто в 2-3 рази вищі. Іншими словами, ІНЛ є інверсною мірою рівня реактивності ЗАРО.

Стосовно окремих компонент лейкограми виявлено, що максимальний вклад у ІНЛ вносять еозинофіли, дещо менший - моноцити, ще менший - паличкоядерні нейтрофіли, тоді як девіація пан-лейкоцитів у випадках ЗАРО НРР не відрізняється від такої ВРР. Елементи напруження, відсутні за означенням при ВРР, при НРР зустрічаються в кількості 1-2, як правило, це моноцитопенія та еозинофілія або анеозинофілія.

Відзначимо, що реакція переактивації теж характеризується наявністю елементів напруження того ж порядку, що й при ЗАРО НРР.

Інший аспект базової характеристики ЗАРО - функціональний стан головних адаптивних залоз - відображено у табл. 2.3.

Таблиця 2.3

Характеристика функціонального стану головних адаптивних систем при різних загальних адаптаційних реакціях організму

Загальна адаптаційна реакція	n		17-КС сечі, мкМ/добу	17-ОКС сечі, мкМ/добу	Na/K-коефіцієнт плазми	Тироксин плазми, нМ/л
Переактивація	10	X±m %CH±m	41,1±0,6 79±1*	5,6±0,2 47±2*	36,2±0,3 121±1*	84,0±7,0 81±7*
Підвищена активація НРР	28	X±m %CH±m	49,7±1,0 95±2	8,7±0,2 73±2*	28,0±0,3 93±1*	148,4±2,4 143±2*
Тренування НРР	4	X±m %CH±m	49,7±2,8 95±5	12,0±1,3 100±10	28,7±2,0 96±6	88,1±10,2 85±9
Спокійна активація НРР	9	X±m %CH±m	61,2±1,0 117±2*	6,6±0,1 55±1*	35,6±0,6 119±2*	132,0±2,4 127±2*
Тренування ВРР	5	X±m %CH±m	49,6±2,3 95±4	12,7±0,8 105±6	27,4±0,8 91±3*	96,7±7,2 93±7
Підвищена активація ВРР	16	X±m %CH±m	49,9±1,9 96±4	8,1±0,4 67±3*	29,6±0,8 99±3	140,5±4,7 135±4*
Спокійна активація ВРР	6	X±m %CH±m	60,3±1,4 116±3*	6,7±0,2 56±2*	35,9±0,7 120±2*	128,7±4,0 124±4*

Виявлено, що особи із ЗАРО тренування характеризуються тироксинемією в межах 75÷104 нМ/л, тобто 72÷100% середньої норми (CH), екскрецією 17-ОКС в межах 10,4÷16,0 мкМ/добу (87÷133% CH), 17-КС: 42÷62 мкМ/добу (81÷119% CH), Na/K-коефіцієнтом плазми: 27÷30,5 (90÷102% CH). Для ЗАРО спокійної активації характерні: тироксинемія 120÷139 нМ/л (115÷134% CH), екскреція 17-ОКС 4,4÷9,0 мкМ/добу (37÷75% CH), 17-КС: 44÷65 мкМ/добу (85÷125% CH), Na/K-коефіцієнт: 31÷38 (103÷127% CH). Підвищена активація супроводжується зростанням тироксинемії до 146÷164 нМ/л (140÷158% CH), підвищенням екскреції 17-ОКС до 7,8÷16,8 мкМ/добу (65÷107% CH), зниженням Na/K-коефіцієнту до 27÷30,5 (90÷102% CH) при аналогічному рівні екскреції 17-КС: 45÷66 мкМ/добу (87÷127% CH). ЗАРО переактивації характеризується рівнем тироксину 77÷91 нМ/л (74÷88% CH), екскрецією 17-ОКС 4,8÷7,2 мкМ/добу (40÷60% CH), 17-КС: 34÷55 мкМ/добу (65÷106% CH), Na/K-коефіцієнтом 35÷37 (118÷124% CH).

Суттєвих відмінностей між ЗАРО різних рівнів реактивності (іншими словами - гармонійними і дизгармонійними) не виявлено, що узгоджується із авторською концепцією, за якою відмінності стосуються "гармонійності".

Проте автори концепції не конкретизують поняття "гармонійність", обмежившись вказівкою на узгодженість функціонування головних адаптивних залоз. З метою кількісного виразу гармонійності нами проведено аналіз кореляційних зв'язків між параметрами функціонального стану залоз і вмістом лімфоцитів при гармонійних і дизгармонійних ЗАРО підвищеної активації.

Констатовано, що при гармонійних ЗАРО відносний вміст лімфоцитів тісно корелює із роботою адаптивних залоз, при цьому кореляція із мінералокортикоїдною активністю пряма ($r=0,92$), а глюкокортикоїдною, андрогенною та тиреоїдною - інверсна ($r=-0,94$; $-0,98$ і $-0,99$ відповідно). Наявність елементів напруження в лейкограмі асоціюється із ослабленням зв'язку лімфоцитозу з тироксинемією ($r=-0,73$) і зниженням - з рівнем екскреції мінералокортикоїдів ($r=0,14$) і глюкокортикоїдів ($r=0,24$). Для кількісного виразу гармонійності нами вираховано середню величину коефіцієнту детермінації R (а не кореляції r , як рекомендують, з огляду на наявність різних знаків). Для гармонійних ЗАРО цей показник склав 0,918 проти 0,333 для дизгармонійних.

Між роботою окремих адаптивних залоз у випадках відсутності в лейкограмі елементів напруження виявлено тісну узгодженість, мірою якої є величина середнього коефіцієнта детермінації 0,863. Наявність елементів напруження асоціюється із ослабленням взаємозв'язків між функціями клубочкової зони кори наднирників і щитовидної залози (від $r=-0,91$ до $r=-0,73$) та між екскрецією мінералокортикоїдів і андрогенів (від $r=-0,86$ до $r=-0,54$), а також із сходженням нанівець - між глюкокортикоїдами і тироксином (від $r=0,96$ до $r=0,47$) та глюкокортикоїдами і андрогенами (від $r=0,93$ до $r=0,26$). Кількісним виразом цієї дизгармонії є зниження середньої величини R до 0,462.

Отже, загальні адаптаційні реакції різних типів та рівнів реактивності відрізняються між собою величинами параметрів, їх дисперсією та скорельованістю, які можуть бути оцінені кількісно.

2.2. Характеристики окремих ланок імунітету

Імунний статус оцінювали за тестами I і II рівнів згідно з меморандумом ВООЗ (1988), користуючись уніфікованими методиками.

Визначали наступні параметри Т-клітинної ланки: відносний та абсолютний вміст в крові популяції лімфоцитів, що спонтанно утворюють розетки із еритроцитами барана (Е-РУК) за Jondal M. et al.(1972) , їх високоактивної субпопуляції (за тестом "активного" розеткоутворення за Wybran J., Fudenberg H.H. (1971) - Еа-РУК, а також теофілінрезистентної і теофілінчутливої субпопуляцій (за тестом чутливості розеткоутворення до теофіліну за Limatibul S. et al.(1978), для функціональної оцінки ставили реакцію бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) з фітогеммаглютиніном (ФГА) за Самойловой Н.А. Паралельно визначали вміст клітин з фенотипами CD3, CD4, CD8 методом непрямой імунофлюоресцентної реакції зв'язування моноклональних антитіл (МкАТ) фірми ІКХ "Сорбент" (Московська обл.). В-клітинну ланку імунітету характеризували наступними параметрами: відносний та абсолютний вміст популяції CD19-клітин, сироваткова концентрація імуноглобулінів G, A, M (метод радіальної імунодифузії за Mancini G. et al. (1965) і циркуляційних імунних комплексів (ЦІК) (метод преципітації з поліетиленгліколем за Фроловым В.М., Рычневим В.Е., 1986). Природні киллери ідентифікували шляхом непрямой імунофлюоресцентної реакції з моноклональними антитілами до поверхневих антигенів CD16 з візуалізацією під люмінесцентним мікроскопом. Природну киллерну активність (ПКА) оцінювали в тесті лізису еритроцитів курки (ЕК) з додаванням до середовища інкубації 10% ембріональної телячої сироватки, антитілозалежну клітинну цитотоксичність (АЗКЦ) - в тесті лізису тих же клітин-мішеней з додаванням гіперімунної до ЕК сироватки кролика, як це описано Гордиенко С.М. (1983). Співвідношення клітин-ефекторів і клітин-мішеней та час інкубації в обидвох випадках складали 10:1 і 4 год.

Про стан фагоцитарної ланки імунітету та неспецифічного захисту судили за наступними параметрами: активністю лізоциму сироватки, оцінюваною в тесті бактеріолізу *Micr. lysodeiteticus* (нефелометричний метод в модифікації Шубика В.М. и Левина М.Я. (1985)), і комплемента, оцінюваною за 50%-ним гемолізом (Пастер Е.У., 1989), вмістом нейтрофілів з експресованими поверхневими рецепторами до Fc IgG і C3b (за реакцією розеткоутворення із зимозаном, з навантаженням відповідно анти-Fc-антитілами і комплементом), фагоцитарним індексом, мікробним числом, індексами киллінгу та бактерицидності, активністю мієлопероксидази, спонтанним і активованим зимозаном НСТ-тестом, лізосомально-катіонним тестом, фагоцитарною і мікробною ємністю стосовно *Staph. aureus*, окремо для мікрофагів (нейтрофілів) та макрофагів (моноцитів).

З метою порівняльної оцінки різні параметри піддавалися спеціальній обробці за розробленим Поповичем І.Л. (2003) алгоритмом. Спочатку для кожного показника обчислювалось середнє значення (X), його стандартне відхилення (σ) та коефіцієнт варіації (C_v):

$$C_v = \sigma/X.$$

Існує рекомендація характеризувати параметри імунітету коефіцієнтом зміни норми (КЗН) Новикова Д.К. (1987), тобто відношенням показника обстежуваної особи (X) до нормального, точніше референтного (R). Не змінюючи суті, ми переіменували КЗН у індекс девіації I_D :

$$I_D = X/R$$

При цьому необхідно враховувати "біологічний" знак показника, наприклад, підвищення вмісту 0-лімфоцитів, тобто функціонально неповноцінних, свідчить за ослаблення, переважно, Т-ланки імунітету. Виходячи з цього, у відповідних формулах "негативні" показники розміщуються в знаменнику.

Прийнято вважати (Передерій В.Г. и др., 1995), що зниження показника в межах 1%-33% від нормального свідчить про імунодефіцит I ступеню, в межах 34%-66% - II ст., 67%-100% - III ст., тоді як аналогічні відхилення в протилежний бік - про гіперфункцію відповідного ступеню. За іншою версією, допустимими є відхилення в межах 7% (Майданник В.Г., 1994) чи 10% (Караулов А.В. и др., 2002).

Недоліком викладеного методу є неврахування вагомості кожного конкретного параметра імунного статусу. Цього недоліку позбавлений наступний метод (Славин М.Б., 1989).

Суть цього методу полягає у вираженні відхилення кожного параметра від референтної величини нормованою евклідовою віддаллю (d) за формулою:

$$d = (X - R)/\sigma$$

Формула легко трансформується у зручніший варіант:

$$d = (I_D - 1)/C_v$$

При цьому знову ж слід брати до уваги "біологічний" знак параметра.

За шкалою, розробленою Поповичем І.Л. та ін. (2003) та уточненою Прокоповичем Л.Н. та Бульбою А.Я. (2004), ідеальною з точки зору норми величиною $d \in 0$, допустимі відхилення в межах $\pm 0,53$, відхилення в межах $|0,53-1,29|$ кваліфікується ними як дуже слабке (Ia ст.), $|1,30-1,77|$ - слабке (Iб ст.), $|1,78-2,15|$ - середнє (IIa ст.), $|2,16-2,52|$ - більше від середнього (IIб ст.), $|2,53-2,94|$ - сильне (IIIa ст.), понад - дуже сильне (IIIб ст.).

З метою інтегральної оцінки стану окремих ланок захисних сил організму Поповичем І.Л.(2003) розроблена спеціальна статистична методика.

В першому наближенні інтегральне оцінювання (I) може бути обмежене обчисленням середнього геометричного сукупності I_D :

$$I = (I_1 \cdot I_2 \cdot \dots \cdot I_n)^{1/n},$$

як практикувалося нами в попередніх дослідженнях (Попович І.Л. та ін., 2000).

Пізніше було показано, що адекватнішим є усереднений інтегральний індекс D, який вираховується із індексів d окремих ознак:

$$D = (\sum d^2/n)^{0.5}$$

Переходимо до характеристики стану окремих ланок систем антибактеріального захисту у осіб із різними типами ЗАРО. Розпочнемо із мікрофагоцитарної ланки.

Абсолютний вміст пан-нейтрофілів (табл. 2.4) виявлено зниженим до рівня Ia ст. у хворих із ЗАРО переактивації, натомість за умов реакції тренування і спокійної активації НРР має місце нейтрофіліоз Ia ст. У осіб решти типів ЗАРО даний параметр знаходиться в нижній зоні норми.

Таблиця 2.4

Характеристика стану мікрофагоцитарної ланки імунітету при різних загальних адаптаційних реакціях організму

ЗАРО	n		Нейтрофіли, Г/л	$C_{3b}R^+$ -H, %	FcIgGR ⁺ -H, %	НСТТс, %	НСТТа, %	ЛКТ, од.	МПО, од.
Переактивація	10	X±m	2,65±0,32	54,5±3,4	70,2±3,8	14,7±2,9	37,9±1,3	1,44±0,05	2,42±0,05
		I _D ±m	0,72±0,09	0,79±0,05	0,86±0,05	0,89±0,13	0,95±0,03	0,86±0,03	0,93±0,02
		d±m	-0,72±0,22	-1,23±0,29	-0,85±0,27	-0,20±0,24	-0,47±0,30	-0,82±0,17	-0,43±0,12
Підвищена активація НРР	28	X±m	3,21±0,16	51,4±1,5	68,7±1,4	17,4±1,3	37,3±0,5	1,38±0,02	2,39±0,02
		I _D ±m	0,87±0,04	0,75±0,02	0,84±0,02	0,65±0,05	0,93±0,01	0,83±0,01	0,92±0,01
		d±m	-0,33±0,11	-1,49±0,13	-0,96±0,10	-0,64±0,09	-0,59±0,11	-1,02±0,08	-0,50±0,05
Тренування НРР	4	X±m	5,24±0,52	48,5±1,3	66,7±1,5	20,3±3,2	36,3±1,2	1,33±0,02	2,35±0,02
		I _D ±m	1,42±0,14	0,70±0,02	0,81±0,02	0,51±0,07	0,91±0,03	0,80±0,01	0,90±0,01
		d±m	1,06±0,36	-1,74±0,11	-1,10±0,11	-0,89±0,12	-0,83±0,27	-1,20±0,06	-0,58±0,05
Спокійна активація НРР	9	X±m	4,88±0,31	55,3±1,7	73,1±1,3	11,1±1,3	39,7±0,5	1,43±0,03	2,45±0,02
		I _D ±m	1,32±0,08	0,80±0,02	0,89±0,02	0,96±0,10	0,99±0,01	0,86±0,02	0,94±0,01
		d±m	0,81±0,21	-1,16±0,14	-0,65±0,09	-0,07±0,18	-0,06±0,10	-0,83±0,10	-0,36±0,05
Тренування ВРР	5	X±m	3,07±0,03	57,1±0,2	74,8±0,14	8,2±0,1	40,8±0,04	1,46±0,01	2,47±0,01
		I _D ±m	0,83±0,01	0,83±0,01	0,91±0,01	1,19±0,02	1,02±0,01	0,87±0,01	0,95±0,01
		d±m	-0,43±0,02	-1,01±0,02	-0,52±0,01	0,34±0,03	0,19±0,01	-0,74±0,01	-0,31±0,01
Підвищена активація ВРР	16	X±m	3,18±0,23	58,7±1,5	75,5±1,1	9,7±0,8	40,2±0,3	1,49±0,03	2,49±0,02
		I _D ±m	0,86±0,06	0,85±0,02	0,92±0,01	1,09±0,07	1,01±0,01	0,89±0,02	0,95±0,01
		d±m	-0,36±0,16	-0,88±0,13	-0,47±0,08	0,15±0,12	0,04±0,07	-0,64±0,09	-0,27±0,04
Спокійна активація ВРР	6	X±m	3,30±0,33	67,5±1,9	81,2±1,2	9,3±0,8	40,2±0,6	1,64±0,03	2,59±0,02
		I _D ±m	0,89±0,09	0,98±0,03	0,99±0,02	1,09±0,09	1,01±0,02	0,98±0,02	0,99±0,01
		d±m	-0,27±0,22	-0,12±0,16	-0,07±0,09	0,16±0,17	0,05±0,14	-0,09±0,11	-0,04±0,05

Продовження таблиці 2.

ЗАРО			ФІН, %	ФЧН, мікр./фаг.	ІКН, %	ІБЦН, %	ФЄН, Г/л	МЄН, Г/л	БЦЗН, Г/л
Переактивація	10	X±m	58,5±4,8	7,2±0,4	34,5±2,3	19,8±1,8	1,86±0,42	11,8±2,1	3,80±0,60
		I _D ±m	0,77±0,06	0,90±0,05	0,50±0,03	0,38±0,03	0,66±0,15	0,52±0,09	0,32±0,05
		d±m	-1,35±0,37	-0,43±0,21	-1,80±0,12	-1,82±0,10	-0,85±0,38	-1,05±0,21	-1,26±0,09
Підвищена активація НРР	28	X±m	55,5±1,9	6,0±0,3	37,5±1,7	20,6±0,9	1,83±0,11	10,9±0,9	4,12±0,36
		I _D ±m	0,73±0,03	0,75±0,03	0,54±0,02	0,39±0,02	0,65±0,04	0,49±0,04	0,35±0,03
		d±m	-1,58±0,14	-1,05±0,15	-1,65±0,09	-1,78±0,05	-0,89±0,10	-1,14±0,09	-1,21±0,06
Тренування НРР	4	X±m	52,3±1,9	6,8±0,7	35,5±3,6	18,6±2,1	2,97±0,31	18,7±3,8	6,43±1,08
		I _D ±m	0,69±0,03	0,84±0,10	0,51±0,05	0,35±0,04	1,06±0,11	0,83±0,17	0,54±0,09
		d±m	-1,83±0,14	-0,67±0,40	-1,75±0,19	-1,89±0,12	0,14±0,28	-0,37±0,38	-0,85±0,17
Спокійна активація НРР	9	X±m	61,1±2,0	6,3±0,5	44,4±3,6	27,0±2,1	2,63±0,29	19,2±2,4	8,16±1,04
		I _D ±m	0,80±0,03	0,79±0,07	0,64±0,05	0,51±0,04	0,94±0,10	0,85±0,11	0,69±0,09
		d±m	-1,15±0,15	-0,89±0,28	-1,28±0,19	-1,42±0,12	-0,17±0,26	-0,32±0,24	-0,57±0,16
Тренування ВРР	5	X±m	63,5±0,2	8,5±0,2	60,0±0,2	38,1±0,1	2,06±0,06	16,6±0,5	9,95±0,31
		I _D ±m	0,83±0,01	1,06±0,03	0,87±0,01	0,72±0,01	0,73±0,02	0,74±0,02	0,84±0,03
		d±m	-0,97±0,02	0,27±0,12	-0,47±0,01	-0,81±0,01	-0,68±0,05	-0,58±0,05	-0,29±0,05
Підвищена активація ВРР	16	X±m	64,9±1,7	7,8±0,3	53,1±2,0	34,3±1,3	2,24±0,16	16,1±1,3	8,44±0,68
		I _D ±m	0,85±0,02	0,98±0,04	0,77±0,03	0,65±0,03	0,80±0,06	0,72±0,06	0,71±0,06
		d±m	-0,86±0,13	-0,10±0,18	-0,83±0,11	-1,01±0,07	-0,51±0,14	-0,62±0,13	-0,53±0,11

Спокійна активація BPP	6	X±m	74,8±2,1	8,0±0,2	68,6±2,1	51,3±2,1	2,44±0,26	20,0±2,5	13,96±2,03
		I _p ±m	0,98±0,03	1,00±0,02	0,99±0,03	0,98±0,04	0,87±0,09	0,89±0,11	1,18±0,17
		d±m	-0,10±0,16	0±0,09	-0,03±0,11	-0,07±0,12	-0,33±0,24	-0,24±0,25	0,34±0,32

Відносний вміст нейтрофілів, які експресують на своїй поверхні C_{3b}-рецептори, відповідальні за фіксацію мікробів, в межах норми виявлено лише у осіб із ЗАРО спокійної активації BPP. Дефіцит Іа ст. констатовано за умов ЗАРО підвищеної активації і тренування BPP та спокійної активації НРР. Рівень даного параметра у хворих в стані переактивації знаходиться на межі між Іа і Іб ст., тоді як при ЗАРО підвищеної активації і тренування НРР - в діапазоні Іб ст.

Вміст нейтрофілів з експресованими поверхневими рецепторами до Fc-фрагмента IgG, відповідальними за поглинання фіксованих мікробів, знаходиться в межах норми у осіб із всіма трьома гармонійними ЗАРО, натомість дизгармонійні ЗАРО та реакція переактивації характеризуються дефіцитом даного параметра Іа ст. Як спонтанний, так і активований зимозаном тести з нітросинім тетразолієм, а також активність мієлопероксидази, які характеризують стан кисеньзалежних механізмів бактерицидності, виявлено відхиленими від норми в межах Іа ст. лише у хворих із дизгармонійними ЗАРО підвищеної активації і тренування. Натомість лізосомально-катіонний тест, який відображує стан кисеньнезалежних механізмів бактерицидності, цілком нормальний лише у осіб із гармонійною ЗАРО спокійної активації і на нижній межі зони норми - підвищеної активації, а у хворих решти груп знаходиться в межах дефіциту Іа ст.

Фагоцитарний індекс нейтрофілів, як характеристика активності фагоцитозу, цілком нормальний у осіб із гармонійною ЗАРО спокійної активації, пригнічений до рівня Іа ст. за умов підвищеної активації і тренування BPP та спокійної активації НРР та до рівня Іб ст. - переактивації та підвищеної активації і тренування НРР.

Інтенсивність фагоцитозу, репрезентована фагоцитарним числом нейтрофілів, виявлена в межах норми як за умов гармонійних ЗАРО, так і переактивації, тоді як за умов дизгармонійних ЗАРО має місце дефіцит Іа ст.

Доля фагоцитів-мікрофагів, які містять убиті мікроби - індекс кіллінгу - цілком в нормі при ЗАРО спокійної активації BPP, на нижній межі діапазону норми - при гармонійній реакції тренування, в межах дефіциту Іа ст. - при гармонійній ЗАРО підвищеної активації, на межі між Іа і Іб ст. - при дизгармонійній ЗАРО спокійної активації, в діапазоні Іб ст. - при дизгармонійних реакціях підвищеної активації і тренування, тоді як реакція переактивації характеризується дефіцитом Іа ст.

Ще глибше пригнічення констатовано стосовно індексу бактерицидності - долі нейтрофілів, які містять убиті мікроби. Так, зниження до рівня Іа ст. має місце як при реакції переактивації, так і дизгармонійних ЗАРО тренування і підвищеної активації. Реакція спокійної активації НРР характеризується дефіцитом Іб ст., а гармонійні реакції тренування і підвищеної активації - Іа ст. І лише у осіб із ЗАРО спокійної активації BPP даний параметр цілком нормальний.

Абсолютний вміст в крові нейтрофілів, які містять поглинені мікроби - фагоцитарна ємність - в межах норми у осіб чотирьох груп із семи, а у решти - знижена до рівня верхньої зони Іа ст. Сказане, в принципі, стосується і мікробної ємності нейтрофілів - кількості мікробів, поглинених мікрофагами.

Інтегральний параметр - бактерицидна здатність нейтрофілів, який відображує кількість мікробів, поглинених і убитих нейтрофілами, у осіб із гармонійними ЗАРО знаходиться в зоні норми, а за умов ЗАРО спокійної активації НРР - на нижній межі. Дизгармонійна реакція тренування характеризується зниженням до середини зони Іа ст., тоді як ЗАРО підвищеної активації і переактивації - до межі між Іа і Іб ст. дефіциту.

Абсолютний вміст іншого суб'єкту фагоцитозу - моноцитів - виявлено зниженим до рівня Іа ст. у хворих усіх груп, за винятком приналежних до ЗАРО спокійної активації BPP (табл. 2.5).

Фагоцитарний індекс моноцитів, на відміну від такого нейтрофілів, знаходиться, як правило, у верхній зоні норми, а у осіб із ЗАРО тренування НРР навіть констатовано підвищення до межі між Іа і Іб ст. Натомість інтенсивність фагоцитозу макрофагами знаходиться в нижній зоні норми за умов реакції переактивації і дизгармонійних ЗАРО, та цілком нормальна - за умов гармонійних ЗАРО. Абсолютний вміст в крові макрофагів в 5 групах знижений до рівня Іа ст., а у осіб із гармонійними ЗАРО тренування і спокійної активації - в межах норми. Мікробна ємність макрофагів виявлена в межах норми лише у осіб останньої групи, на нижній межі норми - за умов ЗАРО тренування BPP, зниженою до рівня Іб ст. - у хворих із гармонійною ЗАРО підвищеної активації і переактивації, Іа ст. - із дизгармонійними ЗАРО.

Активність лізоциму, джерелом якого є моноцити, так і нейтрофіли, пригнічена максимально - до рівня Іб ст. - за умов реакцій переактивації і підвищеної активації НРР. У хворих із ЗАРО тренування НРР і підвищеної активації BPP активність знижена до рівня Іа ст., спокійної активації НРР і тренування BPP - Іб ст., і лише у осіб із гармонійною ЗАРО спокійної активації - в межах норми.

Активність ще одного опсоніна - комплемента - знаходиться в нижній зоні норми у осіб більшості типів ЗАРО чи опускається дещо нижче від нижньої межі за умов дизгармонійних ЗАРО підвищеної активації та тренування.

Таблиця 2.5

Характеристика стану макрофагоцитарної ланки імунітету та неспецифічного захисту при різних загальних адаптаційних реакціях організму

ЗАРО	n		Моноцити, Г/л	ФІМ, %	ФЧМ, мікр./фаг.	ФЄМ, Г/л	МЄМ, Г/л	Лізоцим, нМ/л	Комплект, СН ₅₀
Пере- активація	10	X±m	0,19±0,03	57,7±4,3	8,4±0,8	0,11±0,02	0,93±0,20	147±9	45,2±4,1
		I _D ±m	0,55±0,08	1,08±0,08	0,73±0,07	0,59±0,10	0,43±0,09	0,62±0,04	0,75±0,07
		d±m	-0,83±0,16	0,33±0,34	-0,30±0,07	-0,68±0,17	-1,60±0,26	-2,29±0,24	-0,56±0,15
Підвищена активація НРР	28	X±m	0,15±0,02	56,1±2,4	6,3±0,5	0,09±0,01	0,54±0,09	142±4	43,0±3,8
		I _D ±m	0,43±0,04	1,05±0,04	0,55±0,05	0,46±0,06	0,25±0,04	0,60±0,02	0,72±0,06
		d±m	-1,05±0,08	0,21±0,19	-0,51±0,05	-0,91±0,09	-2,11±0,12	-2,40±0,10	-0,64±0,14
Тренування НРР	4	X±m	0,14±0,03	70,5±5,1	7,5±1,8	0,10±0,02	0,77±0,27	159±16	36,3±9,9
		I _D ±m	0,41±0,08	1,32±0,09	0,66±0,15	0,54±0,11	0,35±0,13	0,67±0,07	0,60±0,16
		d±m	-1,09±0,15	1,33±0,40	-0,38±0,17	-0,77±0,19	-1,81±0,35	-1,99±0,40	-0,89±0,37
Спокійна активація НРР	9	X±m	0,18±0,03	59,9±5,6	7,1±0,9	0,09±0,01	0,70±0,13	174±7	46,3±9,1
		I _D ±m	0,50±0,08	1,12±0,10	0,62±0,08	0,50±0,06	0,33±0,06	0,74±0,03	0,77±0,15
		d±m	-0,93±0,15	0,50±0,44	-0,42±0,09	-0,83±0,10	-1,90±0,17	-1,58±0,18	-0,52±0,34
Тренування ВРР	5	X±m	0,21±0,07	50,0±10,3	12,1±0,4	0,13±0,06	1,70±0,76	177±3	48,5±2,9
		I _D ±m	0,58±0,21	0,94±0,19	1,05±0,04	0,75±0,30	0,79±0,35	0,75±0,01	0,81±0,05
		d±m	-0,77±0,38	-0,27±0,80	0,06±0,04	-0,42±0,50	-0,60±0,99	-1,52±0,07	-0,43±0,11
Підвищена активація ВРР	16	X±m	0,17±0,02	60,2±3,4	10,4±0,7	0,10±0,02	1,04±0,18	158±6	47,6±5,3
		I _D ±m	0,47±0,07	1,13±0,06	0,91±0,06	0,53±0,08	0,48±0,08	0,67±0,02	0,79 ±0,09
		d±m	-0,98±0,13	0,52±0,25	-0,10±0,07	-0,79±0,14	-1,46±0,24	-1,99±0,14	-0,47±0,20
Спокійна активація ВРР	6	X±m	0,33±0,06	56,1±3,5	11,5±0,4	0,18±0,02	2,14±0,36	231±11	55,0±5,3
		I _D ±m	0,95±0,16	1,05±0,07	1,00±0,04	0,97±0,13	0,99±0,17	0,98±0,05	0,92±0,09
		d±m	-0,10±0,29	0,20±0,28	0±0,04	-0,05±0,22	-0,03±0,47	-0,12±0,28	-0,19±0,20

Абсолютний вміст пан-лімфоцитів за умов реакції переактивації складає 2,75±0,28 Г/л або 140±14% середньої норми (СН), що відповідає лімфоцитозу Іб ст. Лімфоцитоз Іа ст. констатовано за умов дизгармонійної ЗАРО спокійної активації: 2,35±0,12 Г/л або 120±6% СН (d=+0,75±0,24). ЗАРО підвищеної активації як низьких, так і високих рівнів реактивності характеризуються пограничним лімфоцитозом: 2,25±0,10 Г/л або 115±5% і 114±6% СН відповідно; індекси d=+0,56±0,19 і +0,51±0,22.

За умов гармонійної ЗАРО спокійної активації вміст пан-лімфоцитів знаходиться в межах звуженої норми: 1,89±0,12 Г/л або 96±6% СН (d=-0,14±0,24). Натомість для ЗАРО тренування НРР характерна погранична лімфопенія: 1,70±0,13 Г/л або 87±6% СН (d=-0,50±0,24), яка за умов ВРР переходить у лімфопенію на межі Іб і Іа ст: 1,02±0,02 Г/л або 52±1% СН (d=-1,79±0,05).

Порівняльний аналіз відносного рівня Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій (табл. 2.6) свідчить, що максимальний дефіцит лімфоцитів, які експресують CD3-рецептори, має місце за умов реакції переактивації. Дещо менша Т-лімфопенія, але на цьому ж рівні Іа ст., виявлена для обидвох типів ЗАРО підвищеної активації та тренування ВРР.

Погранична Т-лімфопенія констатована у випадках дизгармонійних ЗАРО тренування і спокійної активації, тоді як у осіб, приналежних до гармонійної ЗАРО спокійної активації, відносний вміст CD3-лімфоцитів цілком нормальний. Рівень субпопуляції Т-хелперів/індукторів, які експресують CD3- і CD4-рецептори був цілком нормальним за умов як гармонійних ЗАРО спокійної і підвищеної активації, так і переактивації. ЗАРО спокійної активації НРР та тренування ВРР характеризуються рівнем даної субпопуляції у верхній, а підвищеної активації НРР - у нижній зоні норми, і лише дизгармонійна реакція тренування супроводжується дефіцитом Іа ст.

Стосовно субпопуляції "активних" Т-лімфоцитів максимальний дефіцит - на межі між Іа і Іб ст. - виявлено за умов переактивації і гармонійного тренування; в межах Іб ст. - обидвох ЗАРО підвищеної активації; Іа ст. - дизгармонійних реакцій тренування і спокійної активації, натомість гармонійна ЗАРО спокійної активації супроводжується нормальним відносним вмістом даної субпопуляції.

Рівень теофілінрезистентної субпопуляції суттєво зниженим (в межах Іа ст.) констатовано за умов дизгармонійних ЗАРО тренування і підвищеної активації, переактивації та гармонійної підвищеної активації, натомість решта ЗАРО асоціюються із нормальним рівнем даної субпопуляції.

Ще одна субпопуляція Т-лімфоцитів - теофілінчутлива - виявлена суттєво зниженою лише за умов ЗАРО тренування ВРР, пограничною - за умов переактивації і дизгармонійної спокійної активації, в межах норми - у осіб решти 4 груп.

Таблиця 2.6

Характеристика стану Т-ланки імунітету (відносні показники) при різних загальних адаптаційних реакціях організму

ЗАРО	n		CD3-Л, %	CD4-Л, %	Еа- РУЛ, %	Е _{ТФЧ} -РУЛ, %	Е _{ТФР} -РУЛ, %	0-лімф., %	РБТЛ, %
Переактивація	10	X±m	48,9±1,7	36,6±2,1	16,1±1,4	17,6±1,2	28,0±2,2	17,8±1,8	47,2±2,2
		I _p ±m	0,90±0,03	1,03±0,06	0,54±0,05	0,84±0,06	0,84±0,07	0,25±0,02	0,72±0,03
		d±m	-0,95±0,29	0,15±0,28	-1,80±0,19	-0,67±0,24	-0,69±0,30	-1,42±0,04	-1,42±0,18
Підвищена активація НРР	28	X±m	49,5±1,0	32,2±1,4	18,4±0,8	19,8±1,0	26,7±1,1	17,4±1,4	46,2±1,7
		I _p ±m	0,91±0,02	0,91±0,04	0,62±0,03	0,95±0,05	0,81±0,03	0,26±0,02	0,71±0,03
		d±m	-0,86±0,17	-0,45±0,20	-1,49±0,11	-0,23±0,19	-0,86±0,15	-1,41±0,04	-1,50±0,13
Тренування НРР	4	X±m	51,0±2,2	27,5±3,4	21,7±1,1	23,5±1,8	25,3±2,8	25,1±4,1	46,8±2,8
		I _p ±m	0,94±0,04	0,77±0,10	0,74±0,04	1,12±0,09	0,76±0,08	0,18±0,03	0,72±0,04
		d±m	-0,60±0,37	-1,09±0,47	-1,04±0,15	0,53±0,37	-1,05±0,37	-1,56±0,04	-1,46±0,22
Спокійна активація НРР	9	X±m	50,9±1,4	37,8±1,9	20,4±1,3	17,7±1,2	30,8±1,6	9,7±1,7	49,6±2,4
		I _p ±m	0,93±0,03	1,06±0,05	0,69±0,04	0,85±0,06	0,93±0,05	0,46±0,07	0,76±0,04
		d±m	-0,63±0,25	0,31±0,25	-1,22±0,17	-0,66±0,25	-0,32±0,21	-1,02±0,13	-1,24±0,19
Тренування ВРР	5	X±m	49,6±2,7	38,8±2,2	16,5±2,0	16,5±0,7	30,0±3,6	16,3±3,9	42,5±2,5
		I _p ±m	0,91±0,04	1,09±0,06	0,56±0,07	0,79±0,03	0,90±0,11	0,27±0,04	0,65±0,04
		d±m	-0,85±0,42	0,45±0,29	-1,74±0,27	-0,89±0,14	-0,42±0,47	-1,38±0,09	-1,79±0,19
Підвищена активація ВРР	16	X±m	49,4±1,6	34,9±1,4	18,3±1,4	18,3±1,0	27,8±1,8	14,4±1,9	41,6±2,7
		I _p ±m	0,91±0,03	0,98±0,04	0,62±0,05	0,88±0,05	0,84±0,05	0,31±0,03	0,64±0,04
		d±m	-0,88±0,28	-0,08±0,19	-1,51±0,18	-0,53±0,21	-0,71±0,23	-1,30±0,07	-1,87±0,21
Спокійна активація ВРР	6	X±m	54,3±0,8	35,6±0,8	29,0±1,2	20,8±0,6	32,7±1,0	4,5±1,2	61,8±3,4
		I _p ±m	1,00±0,02	1,00±0,02	0,98±0,04	1,00±0,03	0,98±0,03	0,99±0,10	0,95±0,05
		d±m	-0,04±0,14	0,02±0,11	-0,08±0,16	-0,01±0,12	-0,07±0,13	-0,02±0,18	-0,27±0,27

Натомість реакція бласттрансформації Т-лімфоцитів на фітогемагглютинін в межах норми здійснюється лише у осіб з гармонійною ЗАРО спокійної активації; у хворих, приналежних до гармонійних ЗАРО підвищеної активації і тренування цей параметр знижений до рівня Іа ст., дизгармонійних ЗАРО цих типів та переактивації - Іб ст., спокійної активації НРР - Іа ст.

З огляду на те, що 0-лімфоцити - це, головним чином, незрілі Т-лімфоцити і/або такі, що втратили свої поверхневі CD3-рецептори, їх вміст доречно проаналізувати саме в даній констеляції субпопуляцій. При цьому слід враховувати їх "негативний фізіологічний знак", як і стосовно спонтанного тесту із нітросинім тетразолієм. Максимальний рівень неповноцінних Т-лімфоцитів виявлено за умов ЗАРО тренування НРР, дещо нижчий, але в межах цієї ж Іб ст. - переактивації, підвищеної активації обидвох рівнів реактивності і тренування ВРР. ЗАРО спокійної активації асоціюються із дуже слабкою мірою відхилення від норми чи відсутністю відхилення.

Абсолютний вміст Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій при різних типах ЗАРО відображено в табл. 2.7.

Видно, що рівень як популяції в цілому, так і субпопуляцій гелперів/індукторів та теофілінрезистентних Т-лімфоцитів підвищений за умов реакції переактивації, знаходиться на верхній межі норми - ЗАРО спокійної активації НРР, в межах норми - ЗАРО підвищеної активації обидвох рівнів реактивності та спокійної активації ВРР, знижені - при ЗАРО тренування обидвох рівнів реактивності.

Абсолютний вміст "активних" Т-лімфоцитів різко виділяється у осіб із ЗАРО тренування ВРР (дефіцит Іа ст.); зниження до рівня Іа ст. має місце при ЗАРО тренування НРР, підвищеної активації ВРР і переактивації, а у решти випадках констатовано норму.

Теофілінчутлива субпопуляція Т-лімфоцитів теж мінімальна за умов гармонійного тренування (Іб ст.), що дисонує з іншими типами ЗАРО, які характеризуються нормальним абсолютним вмістом таких лімфоцитів.

Таблиця 2.7

Характеристика стану Т-ланки імунітету (абсолютні показники) при різних загальних адаптаційних реакціях організму

ЗАРО	n		CD3-Л, Г/л	CD4-Л, Г/л	Еа-ПУЛ, Г/л	Е _{ТФР} -ПУЛ, Г/л	Е _{ТФЧ} -ПУЛ, Г/л
Переактивація	10	X±m I _D ±m d±m	1,36±0,16 1,28±0,13 0,95±0,46	1,02±0,14 1,46±0,20 1,30±0,58	0,45±0,05 0,77±0,09 -0,65±0,25	0,80±0,13 1,22±0,12 0,70±0,40	0,49±0,05 1,19±0,10 0,53±0,32
Підвищена активація НРР	28	X±m I _D ±m d±m	1,11±0,05 1,04±0,05 0,14±0,17	0,72±0,04 1,02±0,06 0,07±0,16	0,42±0,03 0,72±0,05 -0,39±0,13	0,60±0,03 0,91±0,05 -0,27±0,15	0,45±0,03 1,09±0,08 0,26±0,22
Тренування НРР	4	X±m I _D ±m d±m	0,86±0,06 0,81±0,06 -0,67±0,21	0,46±0,06 0,66±0,08 -0,95±0,23	0,37±0,03 0,63±0,06 -1,01±0,16	0,42±0,05 0,66±0,07 -1,08±0,23	0,40±0,04 0,97±0,10 -0,09±0,28
Спокійна активація НРР	9	X±m I _D ±m d±m	1,20±0,08 1,12±0,08 0,43±0,27	0,90±0,08 1,28±0,12 0,80±0,33	0,48±0,04 0,83±0,07 -0,47±0,20	0,73±0,07 1,13±0,11 0,40±0,33	0,41±0,04 1,01±0,08 0,03±0,24
Тренування ВРР	5	X±m I _D ±m d±m	0,50±0,02 0,47±0,02 -1,83±0,06	0,39±0,02 0,56±0,02 -1,23±0,05	0,17±0,02 0,28±0,03 -1,98±0,08	0,30±0,03 0,47±0,05 -1,67±0,14	0,17±0,01 0,41±0,01 -1,66±0,02
Підвищена активація ВРР	16	X±m I _D ±m d±m	1,10±0,07 1,03±0,07 0,10±0,23	0,79±0,06 1,13±0,09 0,36±0,25	0,41±0,04 0,71±0,07 -0,80±0,20	0,63±0,06 0,97±0,09 -0,11±0,28	0,40±0,03 0,98±0,07 -0,04±0,19
Спокійна активація ВРР	6	X±m I _D ±m d±m	1,02±0,07 0,96±0,06 -0,15±0,22	0,67±0,05 0,96±0,06 -0,12±0,18	0,55±0,04 0,94±0,08 -0,16±0,21	0,62±0,04 0,95±0,07 -0,17±0,21	0,39±0,03 0,96±0,07 -0,12±0,19

Параметри кіллерної ланки імунітету (табл. 2.8) виявились максимально пригніченими у хворих із ЗАРО переактивації - інтегральний індекс D складає -1,22.

Таблиця 2.8

Характеристика стану кіллерної ланки імунітету при різних загальних адаптаційних реакціях організму

ЗАРО	n		CD8-Л, %	CD16-Л, %	ПКА, %	АЗЦ, %
Переактивація	10	X±m I _D ±m d±m	21,6±1,0 0,87±0,04 -0,82±0,24	2,5±0,3 0,17±0,02 -1,31±0,03	3,9±0,4 0,13±0,01 -1,16±0,02	8,9±1,3 0,28±0,04 -1,48±0,08
Підвищена активація НРР	28	X±m I _D ±m d±m	23,1±0,7 0,93±0,03 -0,44±0,19	5,5±0,5 0,37±0,04 -0,99±0,06	9,3±1,2 0,32±0,04 -0,92±0,05	22,2±1,6 0,69±0,05 -0,64±0,10
Тренування НРР	4	X±m I _D ±m d±m	25,8±1,4 1,04±0,06 0,25±0,37	3,0±0,5 0,20±0,03 -1,25±0,05	4,5±0,4 0,15±0,02 -1,13±0,02	9,8±0,8 0,30±0,03 -1,43±0,05
Спокійна активація НРР	9	X±m I _D ±m d±m	22,0±1,0 0,89±0,04 -0,72±0,26	9,9±1,0 0,66±0,07 -0,53±0,11	19,1±2,7 0,65±0,09 -0,47±0,12	33,1±1,5 1,03±0,04 0,05±0,09
Тренування ВРР	5	X±m I _D ±m d±m	21,0±1,0 0,85±0,04 -0,97±0,25	3,3±0,5 0,22±0,03 -1,23±0,05	5,4±0,7 0,19±0,03 -1,09±0,03	10,2±1,0 0,32±0,03 -1,40±0,06
Підвищена активація ВРР	16	X±m I _D ±m d±m	22,1±0,9 0,89±0,04 -0,68±0,23	6,9±0,9 0,46±0,06 -0,84±0,10	12,0±2,0 0,41±0,07 -0,79±0,09	25,4±2,5 0,79±0,08 -0,44±0,16
Спокійна активація ВРР	6	X±m I _D ±m d±m	24,3±0,4 0,98±0,02 -0,13±0,11	14,7±0,7 0,98±0,05 -0,03±0,08	28,2±1,8 0,96±0,06 -0,05±0,08	32,3±1,0 1,00±0,03 0±0,07

При цьому рівень натуральних кіллерів, які експресують CD16-рецептори, і зумовленої ними природної кіллерної активності (антитіланезалежної цитотоксичності) знижені до рівня Іб і Іа ст. відповідно, антитіланезалежної цитотоксичності (АЗЦ) - Іб ст., Т-кіллерів, які експресують CD8-рецептори, до рівня Іа ст.

Близький стан перелічених параметрів має місце і за умов ЗАРО тренування ВРР (D=-1,18). ЗАРО тренування НРР супроводжується пригніченням в цій же мірі перших трьох параметрів, натомість рівень Т-кіллерів - в межах норми (D=-1,10). Реакції підвищеної активації обидвох рівнів реактивності характеризуються приблизно однаковими інтегральними індексами D (-0,78 і -0,70), проте дизгармонійна реакція супроводжується нормальним вмістом Т-кіллерів, а гармонійна - нормальним вмістом АЗЦ. За умов дизгармонійної ЗАРО спокійної активації величина індексу D знаходиться на нижній межі зони норми (-0,50), тоді як гармонійна реакція цього типу характеризується цілком нормальними параметрами.

Інтегральний стан В-ланки (табл. 2.9), на противагу попереднім, виявлено в тій чи іншій мірі активованим за різних типів ЗАРО. Максимально підвищеним є рівень ЦІК середніх розмірів - ІІб ст., що має місце за умов дизгармонійних реакцій підвищеної активації і тренування та переактивації. Дизгармонійна ЗАРО спокійної активації та гармонійна - підвищеної активації характеризуються рівнем середньомолекулярних ЦІК на межі між ІІб і ІІа ст. З ними різко дисонують гармонійні ЗАРО тренування - Іа ст. та спокійної активації - в межах норми. Подібний паттерн виявлено і стосовно ЦІК дрібних розмірів та, до певної міри, ІgА.

Таблиця 2.9

Характеристика стану В-ланки імунітету при різних загальних адаптаційних реакціях організму

ЗАРО	n		CD19-Л, %	CD19-Л, Г/л	IgM, г/л	IgG, г/л	IgA, г/л	ЦІКкр., г/л	ЦІК сер., г/л	ЦІКдр., г/л
Переактивація	10	X±m	21,6±0,6	0,59±0,05	1,44±0,09	8,5±0,6	3,41±0,31	2,49±0,39	3,02±0,36	4,05±0,47
		I _p ±m	1,06±0,03	1,46±0,13	1,37±0,08	0,68±0,05	1,82±0,16	1,71±0,27	3,68±0,44	2,91±0,34
		d±m	0,65±0,33	1,77±0,49	1,89±0,42	-0,97±0,14	4,10±0,83	1,83±0,70	6,95±1,13	4,95±0,87
Підвищена активація НРР	28	X±m	21,8±0,4	0,49±0,02	1,42±0,05	10,3±0,6	3,13±0,15	2,31±0,20	2,54±0,19	3,38±0,25
		I _p ±m	1,07±0,02	1,22±0,05	1,35±0,05	0,83±0,05	1,66±0,08	1,59±0,14	3,09±0,23	2,43±0,18
		d±m	0,75±0,19	0,84±0,20	1,78±0,25	-0,53±0,14	3,33±0,39	1,52±0,35	5,42±0,60	3,72±0,46
Тренування НРР	4	X±m	18,7±1,0	0,32±0,03	1,33±0,11	8,3±2,0	3,58±0,62	2,89±0,58	3,15±0,81	4,17±1,05
		I _p ±m	0,92±0,05	0,79±0,07	1,26±0,10	0,67±0,16	1,90±0,33	1,98±0,48	3,84±0,99	3,00±0,76
		d±m	-0,83±0,42	-0,81±0,25	1,36±0,53	-1,02±0,60	4,53±1,65	2,54±1,25	7,35±2,57	5,17±1,96
Спокійна активація НРР	9	X±m	20,6±0,6	0,48±0,02	1,34±0,07	10,0±0,7	2,82±0,16	2,64±0,45	1,88±0,25	2,64±0,30
		I _p ±m	1,02±0,03	1,20±0,05	1,27±0,07	0,80±0,06	1,50±0,09	1,81±0,31	2,29±0,31	1,90±0,21
		d±m	0,18±0,32	0,78±0,19	1,40±0,35	-0,62±0,18	2,52±0,44	2,09±0,80	3,35±0,79	2,34±0,56
Тренування ВРР	5	X±m	20,6±0,3	0,21±0,01	1,41±0,14	7,7±0,6	2,84±0,22	3,26±0,49	1,09±0,15	1,77±0,27
		I _p ±m	1,02±0,01	0,53±0,01	1,34±0,14	0,62±0,05	1,51±0,12	2,24±0,33	1,33±0,19	1,27±0,20
		d±m	0,16±0,15	-1,81±0,02	1,74±0,71	-1,17±0,15	2,57±0,60	3,20±0,86	0,85±0,48	0,71±0,51
Підвищена активація ВРР	16	X±m	21,6±0,5	0,48±0,03	1,41±0,08	9,4±0,6	2,90±0,09	2,98±0,32	1,74±0,15	2,52±0,17
		I _p ±m	1,07±0,02	1,21±0,07	1,35±0,08	0,76±0,05	1,54±0,05	2,04±0,22	2,13±0,18	1,81±0,12
		d±m	0,69±0,24	0,79±0,27	1,77±0,41	-0,75±0,15	2,73±0,23	2,70±0,56	2,92±0,47	2,11±0,32
Спокійна активація ВРР	6	X±m	20,9±0,7	0,39±0,03	1,16±0,04	12,0±0,6	1,78±0,23	1,83±0,37	0,87±0,09	1,48±0,10
		I _p ±m	1,03±0,03	0,99±0,07	1,10±0,04	0,96±0,05	0,95±0,12	1,25±0,26	1,07±0,11	1,07±0,07
		d±m	0,30±0,35	-0,05±0,28	0,55±0,20	-0,12±0,14	-0,27±0,60	0,65±0,67	0,17±0,29	0,18±0,19

Натомість рівень крупномолекулярних ЦІК максимальний (ІІб ст.) у осіб із ЗАРО тренування ВРР, в межах ІІа ст. - із ЗАРО підвищеної активації ВРР та тренування НРР, Іб ст. - спокійної активації НРР, а дизгармонійна підвищена активація і переактивація асоціюються із помірним підвищенням цього параметра (Іб і Іа ст. відповідно). І лише за умов гармонійної ЗАРО спокійної активації він знаходиться на верхній межі норми.

Рівень ІgМ в більшості груп знаходиться в межах ІІа ст. активізації, в групах дизгармонійних ЗАРО тренування і спокійної активації - Іб ст., тоді як за умов гармонійної ЗАРО спокійної активації - знову на верхній межі норми.

Абсолютний вміст В-лімфоцитів, які експресують CD19-рецептори, виявлено максимально підвищеним - до межі між ІІа і Іб ст. - при переактивації; до рівня Іа ст. - при ЗАРО підвищеної активації обидвох рівнів реактивності та спокійної активації НРР. Гармонійна реакція спокійної активації - знову із нормальним рівнем параметра. Разом з тим, ЗАРО тренування обидвох рівнів реактивності супроводжуються В-лімфоцитопенією. Відносний вміст В-лімфоцитів знаходиться або в межах норми, або лише в незначній мірі переходить ці межі в обидвох напрямках.

Різко дисонує із параметрами В-ланки рівень ІgG. При цьому максимальний дефіцит - на рівні нижньої зони Іа ст. - виявлено при ЗАРО тренування ВРР; в межах середньої зони Іа ст. - при ЗАРО тренування НРР і переактивації; на нижній межі діапазону норми - при дизгармонійних ЗАРО підвищеної і спокійної активації, тоді як цілковиту норму - при гармонійній реакції спокійної активації.

2.3. Виділення кластерів параметрів імунітету

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

На першому етапі методом Single Linkage (за програмою "Statistica") визначено оптимальну кількість кластерів (рис. 2.1).

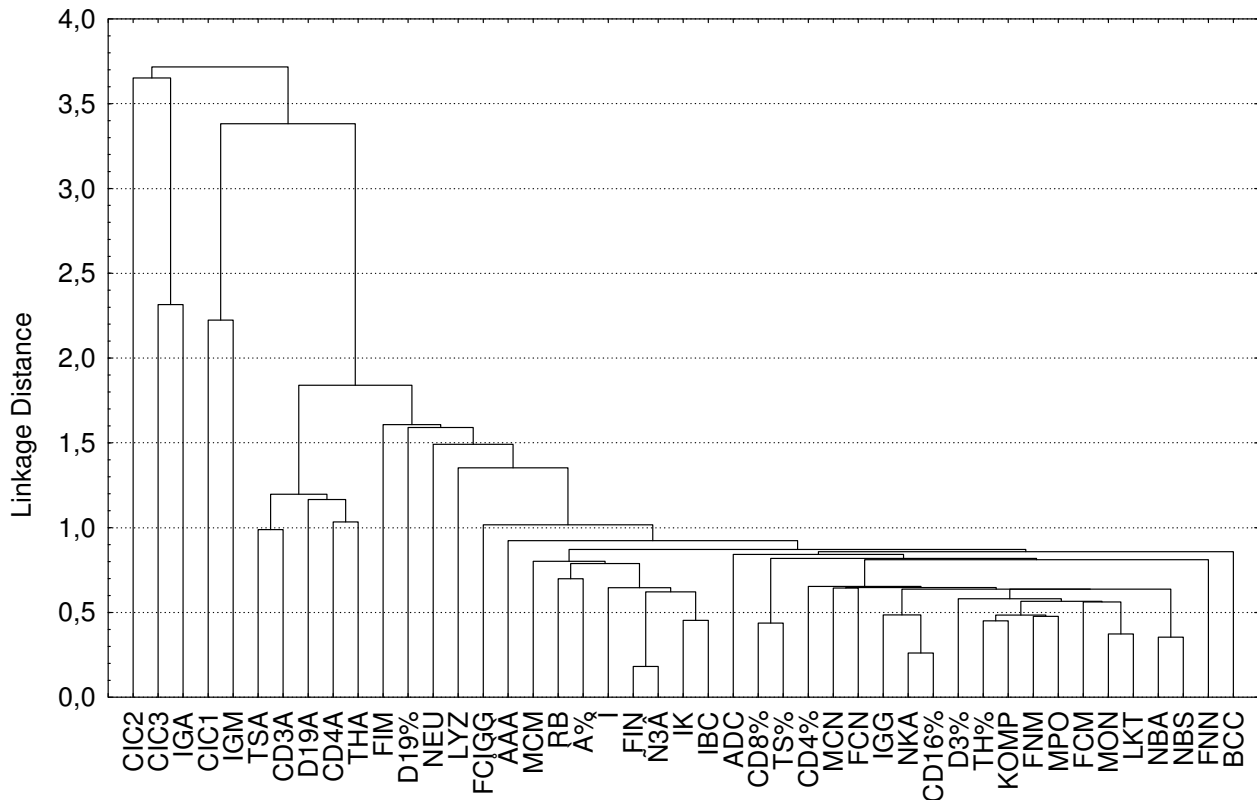


Рис. 2.1. Деревовидна діаграма для 45 змінних (метод Single Linkage, віддалі Евкліда)

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

Із врахованих 45 параметрів семи типів ЗАРО створено 10 кластерів. До першого кластеру увійшло 3 параметри, евклідові віддалі до яких від респективного центру кластера знаходяться в інтервалі $0,15 \div 0,37$; до другого - 3 ($0,27 \div 0,49$); до третього - 5 ($0,22 \div 0,47$); до четвертого - 7 ($0,14 \div 0,61$); до п'ятого - 5 ($0,13 \div 0,30$); до шостого - 8 ($0,13 \div 0,26$); до сьомого - 2 ($0,42$); до восьмого - 3 ($0,46 \div 1,05$); до дев'ятого - 4 ($0,18 \div 0,42$) і до десятого - 5 ($0,11 \div 0,31$). Евклідові віддалі між кластерами відображені в табл. 2.10. Отже, кластеризація проведена цілком коректно.

Таблиця 2.10

Евклідові віддалі між кластерами

ЗАРО	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5	No. 6	No. 7	No. 8	No. 9	No. 10
No. 1	0,000									
No. 2	0,674	0,000								
No. 3	1,170	0,727	0,000							
No. 4	0,947	0,861	0,699	0,000						
No. 5	1,132	1,105	0,743	0,780	0,000					
No. 6	1,171	1,060	0,597	0,546	0,360	0,000				
No. 7	2,151	1,922	2,266	2,062	2,753	2,560	0,000			
No. 8	3,668	3,422	3,936	3,945	4,492	4,360	2,233	0,00		
No. 9	1,719	1,682	1,186	1,309	0,659	0,774	3,329	5,06	0,00	
No. 10	1,650	1,644	1,151	1,083	0,643	0,621	3,126	4,97	0,43	0,00

Це підтверджується також дисперсійним аналізом (табл. 2.11). Долі різних типів ЗАРО в дисперсії, пояснюваній розподілом параметрів на кластери, знаходяться в діапазоні 94,8÷87,5%, за винятком гармонійної реакції спокійної активації, яка складає лише 61,5%. Коефіцієнти канонічної кореляції: 0,974÷0,935 і 0,784 відповідно.

Таблиця 2.11

Підсумки дисперсійного аналізу

ЗАРО	Sb^2	k-1	Sw^2	n-k	η^2	r^*	F	p
Переактивація	136,49	9	7,66	35	0,947	0,973	69,3	1,21E-19
Підвищена активація НРР	91,67	9	6,73	35	0,932	0,965	53,0	9,49E-18
Тренування НРР	150,16	9	8,35	35	0,947	0,973	69,9	1,04E-19
Спокійна активація НРР	49,55	9	4,91	35	0,910	0,954	39,2	1,12E-15
Тренування ВРР	45,75	9	6,56	35	0,875	0,935	27,1	3,16E-13
Підвищена активація ВРР	52,69	9	2,90	35	0,948	0,974	70,7	8,73E-20
Спокійна активація ВРР	1,04	9	0,65	35	0,615	0,784	6,2	3,34E-05

Sb^2 – міжгрупова (between) дисперсія;

Sw^2 – внутрішньогрупова (within) дисперсія;

n – кількість параметрів;

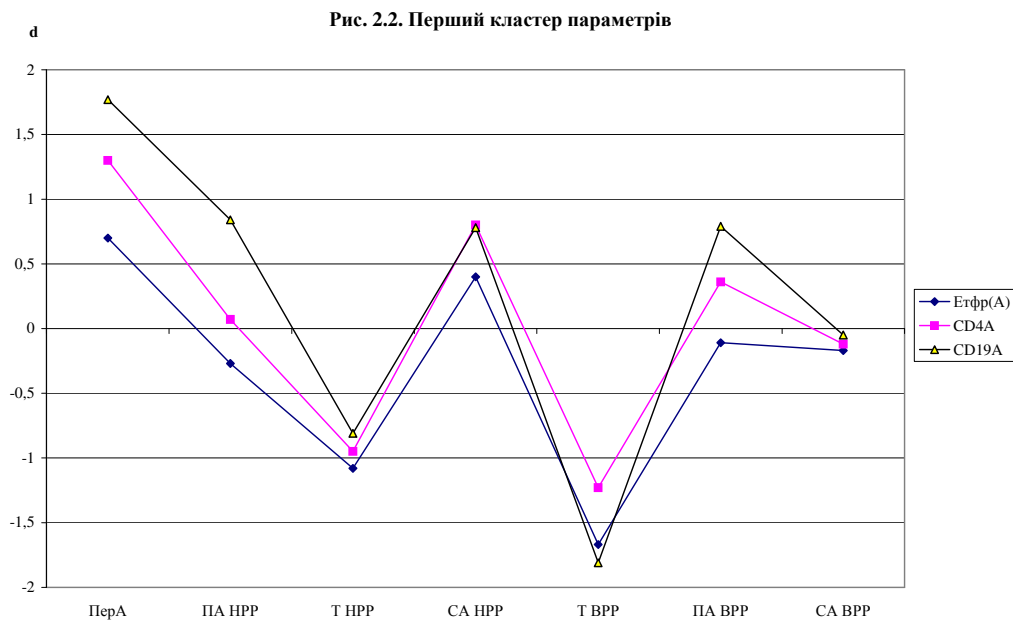
k – кількість кластерів (груп);

$\eta^2 = Sb^2/(Sb^2+Sw^2)$;

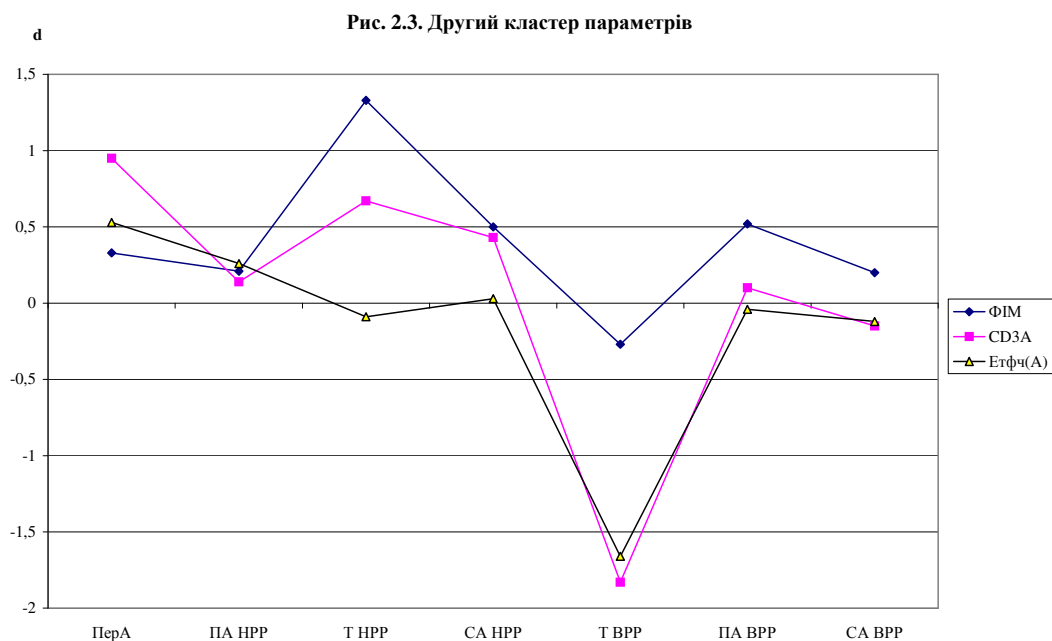
$r^* = \eta$;

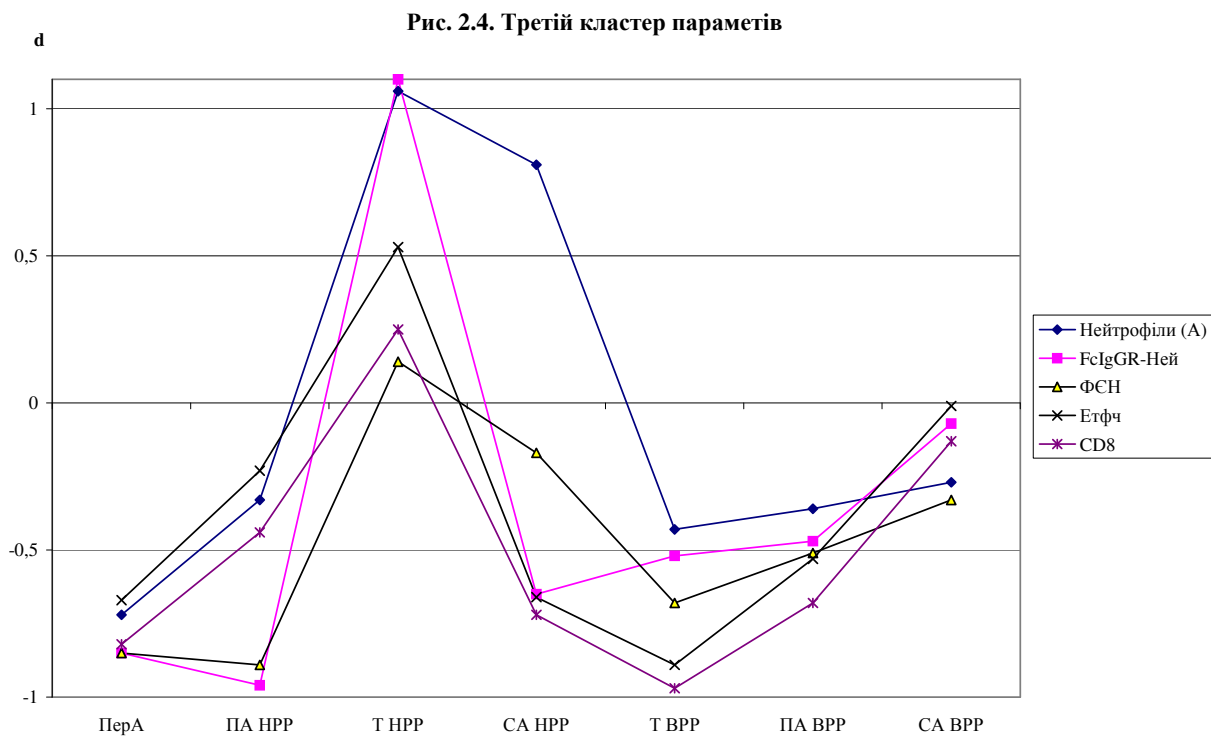
$F = [Sb^2(n-k)]/[Sw^2(k-1)]$.

У перший кластер (рис. 2.2) включено абсолютний вміст Т-гелперів/індукторів, теофілінчутливих Т-лімфоцитів та В-лімфоцитів. Видно, що даний паттерн має фазний характер із максимумом індексів d (пересічно $+1,26 \pm 0,31$) за реакції переактивації, наступним зниженням до $+0,21 \pm 0,33$ і $-0,95 \pm 0,08$, вторинним підйомом до $+0,66 \pm 0,13$ і мінімумом ($-1,57 \pm 0,17$) за гармонійної реакції тренування, після чого параметри переміщуються у зону норми, досягаючи пересічно величин $+0,35 \pm 0,26$ і $-0,11 \pm 0,03$.



Другий кластер (рис. 2.3), який об'єднує абсолютний вміст популяції Т-лімфоцитів і їх теофілінчутливої субпопуляції, а також фагоцитарний індекс моноцитів-макрофагів, характеризується, як і перший, максимумом за реакції переактивації ($+0,60 \pm 0,18$), який уступає ($+0,20 \pm 0,03$; $+0,64 \pm 0,41$ і $+0,32 \pm 0,15$) знижується до мінімуму ($-1,25 \pm 0,49$) знову ж за гармонійної реакції тренування з наступною нормалізацією ($+0,19 \pm 0,17$ і $-0,02 \pm 0,11$).

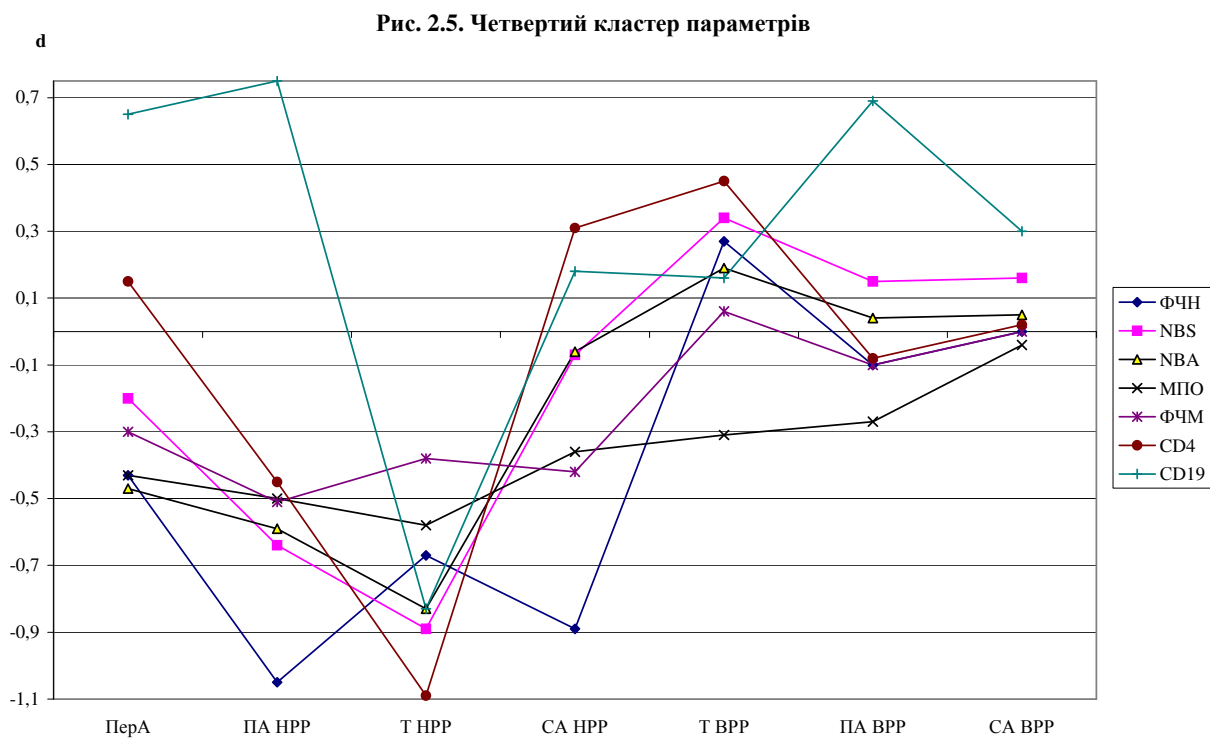




Третій кластер (рис. 2.4), який включає в себе відносний вміст теофілінчутливих Т-лімфоцитів і Т-кіллерів, а також абсолютний вміст пан-нейтрофілів, долю в них нейтрофілів, які експресують FcIgG-рецептори, і абсолютний вміст фагоцитуючих нейтрофілів, характеризується максимумом ($+0,62 \pm 0,20$) за дизгармонійної реакції тренування, тоді як інші ЗАРО мають пересічні величини d на рівні дефіциту Іа ст. (переактивація: $-0,78 \pm 0,04$; підвищена активація НРР: $-0,57 \pm 0,15$; тренування ВРР: $-0,70 \pm 0,10$) чи норми (підвищена активація ВРР: $-0,51 \pm 0,05$; спокійна активація НРР: $-0,28 \pm 0,29$; спокійна активація ВРР: $-0,16 \pm 0,06$).

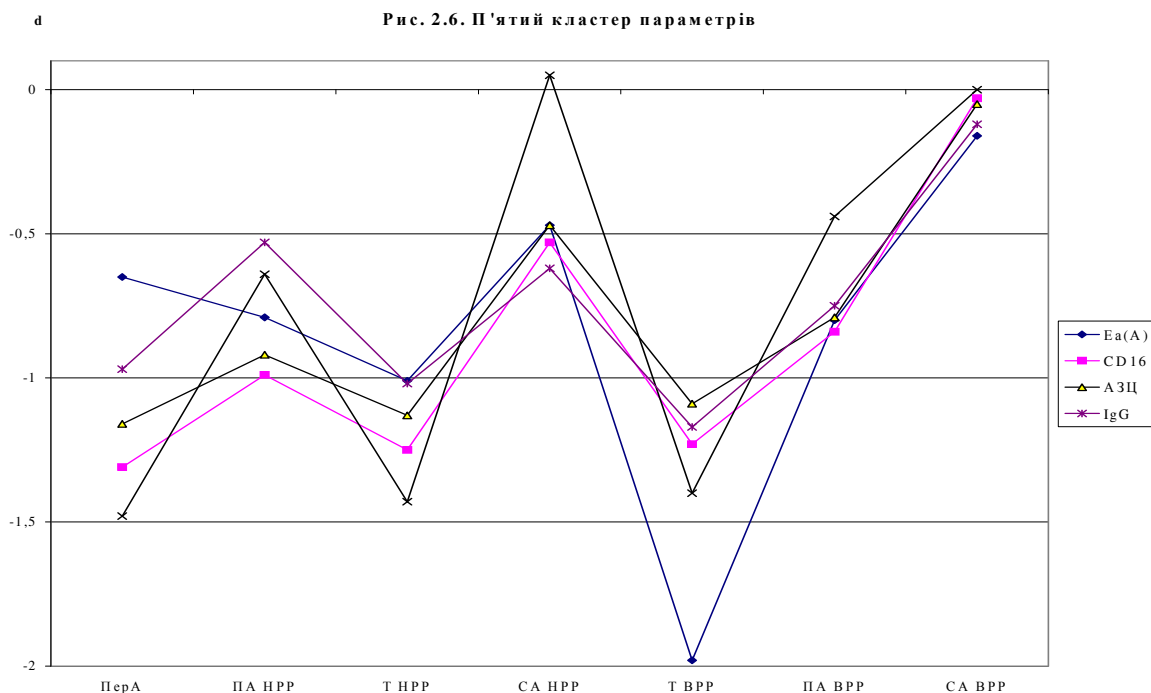
Четвертий кластер (рис. 2.5) об'єднує відносний вміст В-лімфоцитів і Т-гелперів/індукторів - з одного боку, фагоцитарні числа макрофагів і мікрофагів та параметри кисеньзалежних механізмів бактерицидності останніх - з іншого боку.

Паттерн цього кластера характеризується мінімумом ($-0,75 \pm 0,09$) за дизгармонійної реакції тренування,

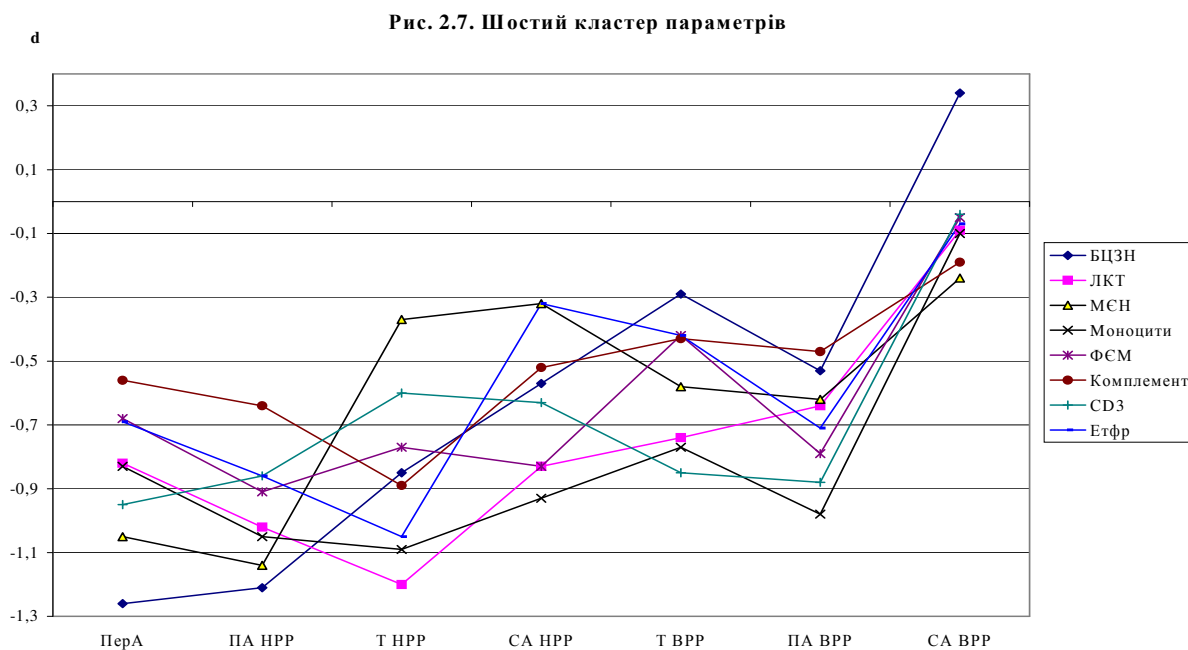


тоді як пересічні величини d інших ЗАРО знаходяться в зоні норми (переактивація: $-0,15 \pm 0,16$; підвищена активація HPP: $-0,43 \pm 0,21$; BPP: $+0,05 \pm 0,12$; спокійна активація HPP: $-0,19 \pm 0,15$; BPP: $+0,07 \pm 0,05$; тренування BPP: $+0,17 \pm 0,09$).

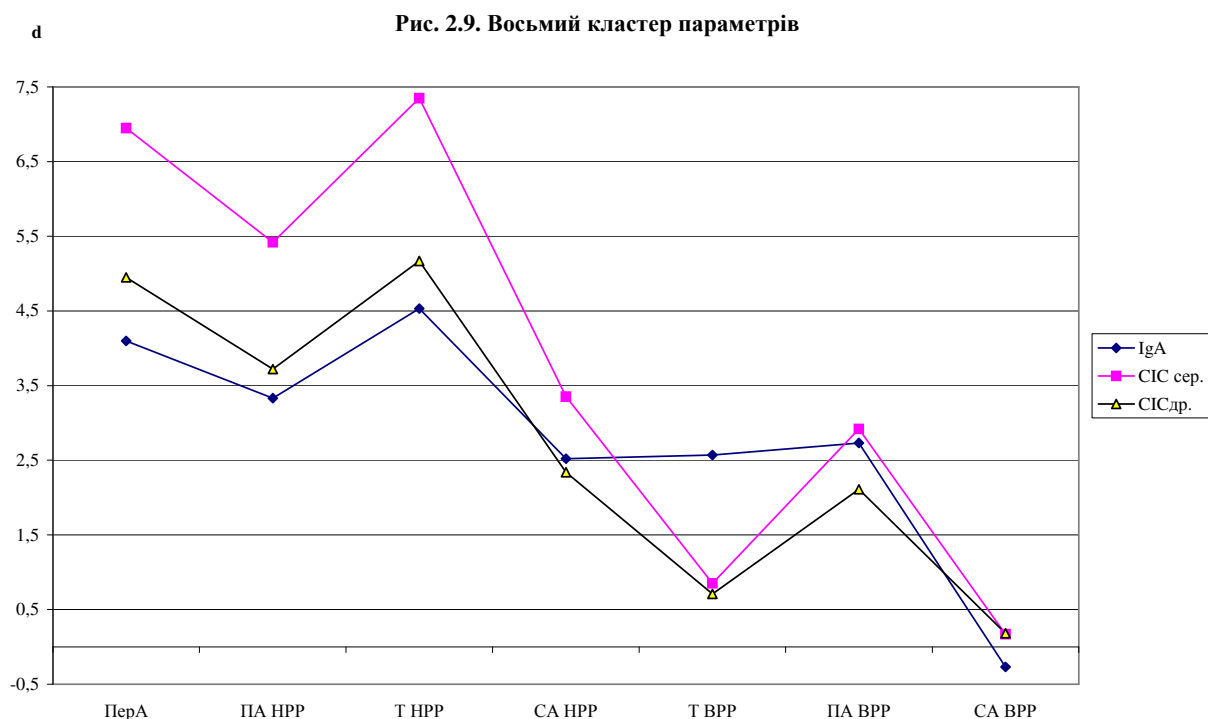
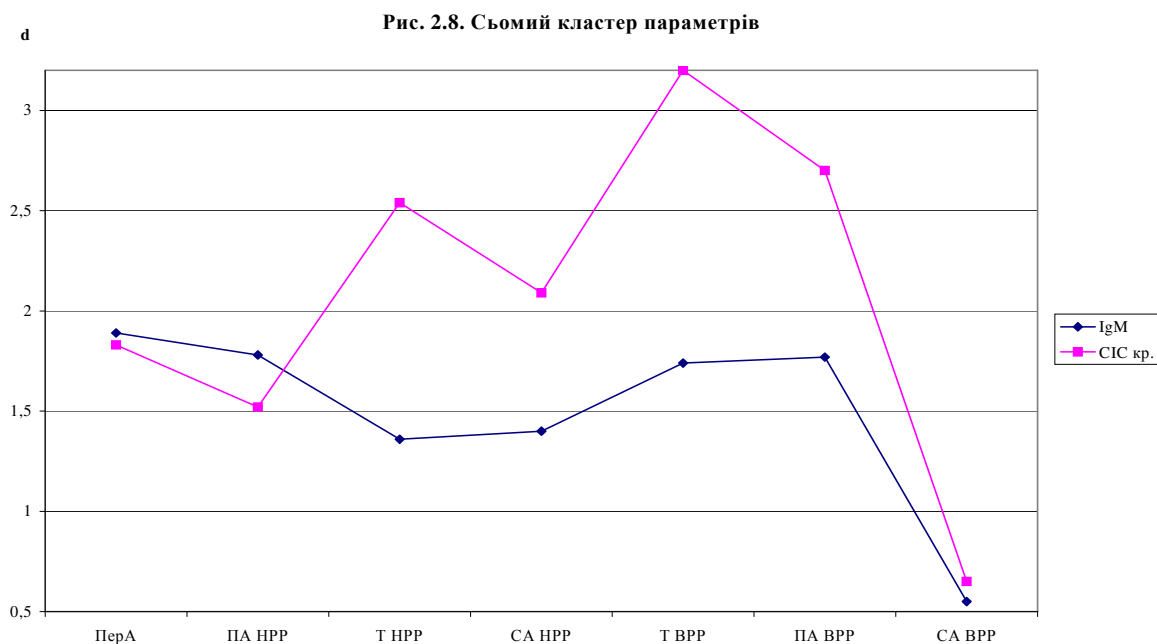
Паттерн п'ятого кластера, у котрий увійшли параметри кіллерної ланки імунітету, а також концентрація IgG і абсолютний вміст "активних" Т-лімфоцитів, має вигляд синусоїди (рис. 2.6). При цьому близькі пересічні значення d мають місце у випадках ЗАРО переактивації та тренування HPP і BPP ($-1,11 \pm 0,14$; $-1,16 \pm 0,08$ і $-1,37 \pm 0,16$ відповідно), підвищеної активації HPP і BPP та спокійної активації HPP ($-0,77 \pm 0,08$; $-0,72 \pm 0,07$ і $-0,41 \pm 0,12$ відповідно), тоді як гармонійна ЗАРО спокійної активації характеризується оптимумом ($-0,07 \pm 0,03$).



Найчисленніший за кількістю параметрів (вісім) шостий кластер (рис. 2.7) характеризується коливаннями їх величин d в межах нижньої зони норми та Іа ст. за всіх типів ЗАРО, за винятком гармонійної спокійної активації.

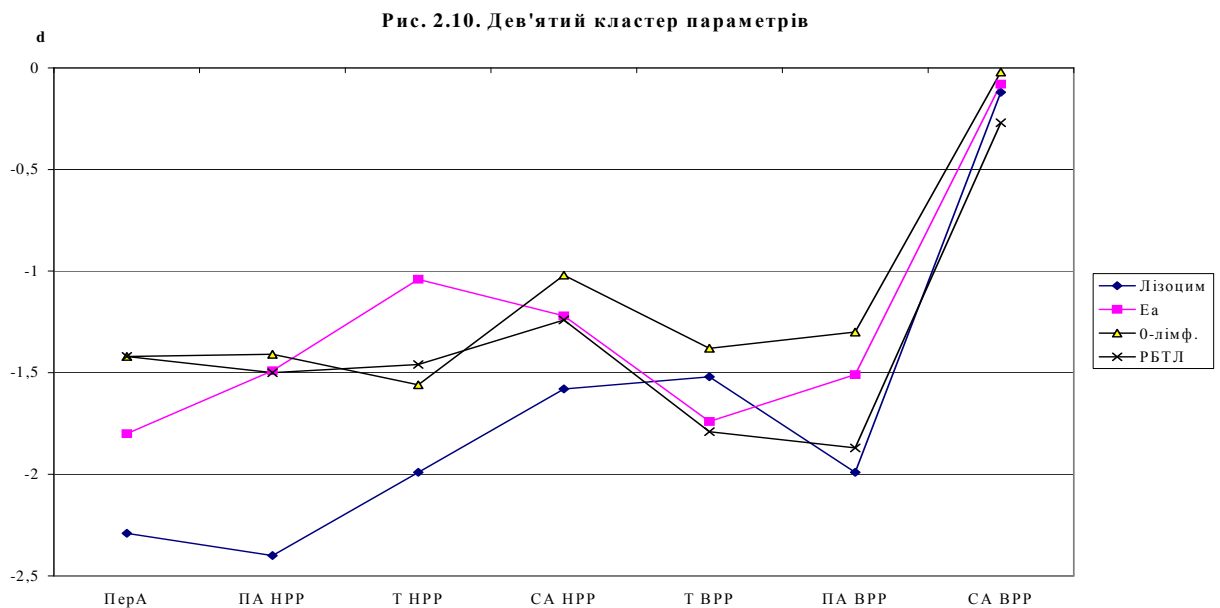


У цьому кластері (рис. 2.8) виявилося лише два параметри В-ланки, об'єднаних за ознакою монотонного підвищення їх рівня за всіх ЗАРО і досягнення верхньої межі норми за гармонійної реакції спокійної активації.

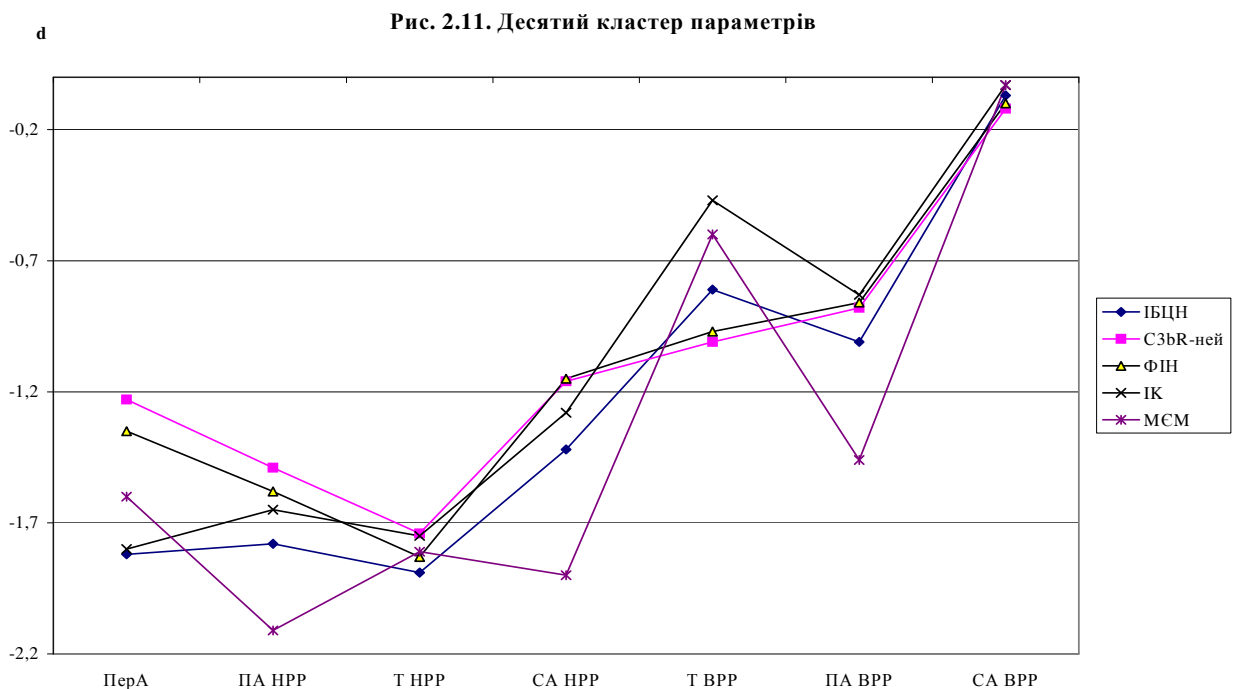


Для восьмого кластера (рис. 2.9) характерна загальна тенденція до зниження параметрів В-ланки від різко вираженої (IIIб ст.) міри активації (ЗАРО переактивації, підвищеної активації і тренування НРР) до IIIа ст. (ЗАРО спокійної активації НРР і підвищеної активації ВРР), далі - до межі між Ia і Ib ст. (тренування ВРР) із досягненням зони норми за гармонійної спокійної активації.

Паттерн дев'ятого кластера (рис. 2.10), що об'єднує функціональні параметри Т-ланки і лізоцим, характеризується поступовим зменшенням міри депресії від ЗАРО переактивації ($-1,73 \pm 0,20$) до дизгармонійної спокійної активації ($-1,26 \pm 0,11$) з наступним їх поглибленням до $-1,61 \pm 0,10$ і $-1,67 \pm 0,16$ за гармонійних ЗАРО тренування та підвищеної активації і досягненням зони норми за гармонійної реакції спокійної активації.



Подібним до попереднього за загальною тенденцією, але відмінним за деталями, є паттерн параметрів десятого кластера (рис. 2.11), які стосуються фагоцитозу. Зокрема, максимальна депресія має місце за дизгармонійних реакцій підвищеної активації і тренування ($-1,72 \pm 0,11$ і $-1,80 \pm 0,03$ відповідно), але не переактивації ($-1,56 \pm 0,12$).



Отже, лише гармонійна загальна адаптаційна реакція спокійної активації супроводжується нормальними параметрами імунітету і неспецифічного захисту, тоді як стосовно інших станів адаптації дійти однозначних висновків на основі проведеного аналізу неможливо. Це спонукало нас продовжити аналіз з використанням інших методичних підходів.

2.4. Конденсація інформаційного поля параметрів адаптації та імунітету

Згідно з теорією факторного аналізу (Kim J.O., Mueller Ch.W., 1989), вважається, що спостережувані параметри (змінні) є лінійною комбінацією деяких латентних (гіпотетичних, неспостережуваних) факторів. Іншими словами, фактори - це гіпотетичні, такі, що безпосередньо не вимірюються, приховані змінні, в термінах яких описуються вимірювані змінні. Деякі із факторів допускаються спільними для двох і більше змінних, інші - характерні для кожного параметру окремо. Характерні (унікальні) фактори ортогональні

один до одного, тобто не вносять вкладу у коваріацію між змінними. Іншими словами, лише загальні фактори, кількість яких значно менша від кількості змінних, вносять вклад у коваріацію між ними. Можна точно ідентифікувати латентну факторну структуру шляхом дослідження результуючої коваріаційної матриці. На практиці неможливо отримати точну структуру факторної моделі, можна лише знайти оцінки параметрів факторної структури. Тому, за принципом *postulate of parsimony*, приймають модель з мінімальним числом загальних факторів.

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

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

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

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

В n -мірному факторному просторі перша ГК являє собою представництво точок (даних) вздовж вибраної головної осі, вона відтворює максимальну долю дисперсії експериментальних даних. Якщо описувати кожен точку в новій системі координат, то втрати інформації не відбувається. У випадку лінійного зв'язку між змінними перша ГК вміщує всю інформацію для опису кожної точки, якщо ж змінні незалежні, то головна вісь відсутня, і аналіз ГК не сприяє навіть мінімальному стисненню результатів спостереження. За наявності більш-менш тісного зв'язку між змінними решта інформації міститься у наступних ГК, при цьому вісь другої ГК перпендикулярна до осі першої ГК і вздовж неї розташована менша частина даних, тобто друга ГК відтворює наступну за величиною долю дисперсії; ще менше інформації міститься вздовж осі третьої ГК, перпендикулярної до перших двох, і т.д. Вважається, що для вивчення факторної структури досліджуваного поля можна обмежитися розглядом такої кількості ГК, сумарний вклад яких у загальну дисперсію вихідних даних перевищує $2/3$.

Факторна структура вважається найпростішою, якщо всі змінні мають одиничну факторну складність, тобто коли кожна змінна має ненульове навантаження лише на один загальний фактор. Якщо факторів не менше двох, то кожен рядок містить лише один ненульовий елемент, кожен стовбець має кілька нулів, для кожної пари стовбців нульові елементи не співпадають. Проте така проста структура для реальних даних недосяжна. Простота структури визначена, якщо для кожного фактора існує не менше трьох змінних, які мають на цей фактор значне навантаження. Первинні факторні навантаження - це проєкції змінних на осі n -мірного простору (n =числу факторів), тобто навантаження визначаються при опусканні перпендикуляра із даної точки на первинні ортогональні осі. Проста факторна структура отримується, коли всі значення змінних лежать на цих осях. В ортогональному випадку проста структура задається множиною точок, які мають ненульові навантаження лише на один фактор (вісь). Проєкція ненульова, якщо кут між скупченням точок відмінний від прямого. Отже, можна допустити, що скупчення точок знаходиться на первинних осях, або що проєкції точок на вторинних осях - нульові.

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

представлені в табл. 2.12, свідчать за взаємну незалежність факторів, тобто ортогональність факторів практично зберігається.

Таблиця 2.12

Кореляції між косокутними факторами (кластери змінних із одиничним навантаженням)

Фактор	1	2	3	4	5	6	7	8
1	1,00							
2	-0,10	1,00						
3	0,15	-0,05	1,00					
4	0,24	0,06	0,21	1,00				
5	0,25	0,03	-0,07	-0,03	1,00			
6	0,56	-0,07	-0,05	0,17	0,16	1,00		
7	0,13	0,34	0,15	0,39	-0,04	0,20	1,00	
8	0,40	0,09	0,06	-0,37	-0,25	-0,33	-0,22	1,00

З метою знаходження матриці факторного відображення, найближчої до найпростішої ідеальної структури, проводиться процедура ортогональної ротації методами quartimax, varimax і equamax. Varimax - метод отримання ортогонального розв'язку, що зводиться до спрощення факторної структури з використанням критерія мінімізації стовбця матриці факторного відображення; quartimax - критерій отримання ортогонального розв'язку, що зводиться до спрощення опису рядків матриці, а equamax - поєднує властивості обидвох перших, тому ми зупинили свій вибір саме на методі equamax.

Водночас факторний аналіз використано нами в якості евристичного методу виділення кластерів серед зареєстрованих даних, оскільки знайдені структури розглядаються як гіпотези, що відображують в отриманих даних деякі тенденції до скупчення змінних в кластери (табл. 2.13)

Таблиця 2.13

Кореляції кластерів (CI) змінних (косокутних факторів) з вторинними (S) та первинними (P) факторами

	CI1	CI2	CI3	CI4	CI5	CI6	CI7	CI8
S1	0,70	-0,12	0,01	0,28	0,33	0,64	0,15	-0,58
S2	0,11	0,35	0,26	0,51	-0,11	0,06	0,62	0,17
S3	0,71	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
S4	0,00	0,93	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
S5	0,00	0,00	0,97	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
S6	0,00	0,00	0,00	0,81	0,00	0,00	0,00	0,00
S7	0,00	0,00	0,00	0,00	0,94	0,00	0,00	0,00
P1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,77	0,00	0,00
P2	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,77	0,00
P3	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,80

Підсумок факторного аналізу методом ГК поля змінних відображено на табл. 2.14, яка є, за суттю, матрицею факторного відображення, елементами якої є факторні навантаження - коефіцієнти кореляції між факторами (ГК) і змінними.

Таблиця 2.14

Факторні навантаження (Equamax normalized). Кластери навантажень, котрі детермінують косокутні фактори для ієрархічного аналізу (метод principal components)

Змінна	ГК ₁	ГК ₂	ГК ₃	ГК ₄	ГК ₅	ГК ₆	ГК ₇	ГК ₈
Активність мієлопероксидази нейтрофілів	0,94							
Фагоцитарний індекс нейтрофілів	0,94							
FcIgGR ⁺ -нейтрофіли	0,94							
C _{3b} R ⁺ -нейтрофіли	0,93							
Лізосомально-катіонний тест нейтрофілів	0,90							
Спонтанний тест з нітросинім тетразолієм	0,88							
Функціональний резерв фагоцитозу нейтрофілів	0,86							
Активованний тест з нітросинім тетразолієм	0,84							
Мікробна сміть мікрофагів	0,72							
Бактерицидна здатність нейтрофілів	0,70							
Фагоцитарне число моноцитів	0,68							
Фагоцитарне число нейтрофілів	0,67							

Індекс бактерицидності нейтрофілів	0,65							
Індекс адаптації Поповича	0,55							
Na/K- коефіцієнт плазми	0,37							
Активність комплементу	0,14							
Пан-лімфоцити (абсолютний вміст)		0,98						
CD3 - лімфоцити (абсолютний вміст)		0,96						
CD19 - лімфоцити (абсолютний вміст)		0,91						
Реакція бласттрансформації лімфоцитів (абсолютна)		0,87						
Теофілінрезистентні лімфоцити (абсолютний вміст)		0,86						
CD4- лімфоцити (абсолютний вміст)		0,86						
Теофілінчутливі лімфоцити (абсолютний вміст)		0,77						
"Активні" Т- лімфоцити (абсолютний вміст)		0,77						
Лейкоцити		0,75						
Нейтрофіли (відносний вміст)			0,82					
Нейтрофіли (абсолютний вміст)			0,81					
Сегментоядерні нейтрофіли (відносний вміст)			0,76					
Пан-лімфоцити (відносний вміст)			0,73					
Паличкоядерні нейтрофіли (відносний вміст)			0,67					
Екскреція з сечею 17-оксикортикостероїдів			0,62					
Фагоцитарна ємність нейтрофілів			0,58					
CD19- лімфоцити (відносний вміст)			0,53					
Антитілазалежна цитотоксичність				0,87				
CD16-лімфоцити (відносний вміст)				0,87				
Екскреція з сечею 17-кетостероїдів				0,86				
Природна кіллерна активність				0,85				
Тироксин плазми				0,62				
CD4/CD8-коефіцієнт					0,93			
CD4-лімфоцити (відносний вміст)					0,90			
Коефіцієнт ТФР/ТФЧ					0,90			
Теофілінчутливі лімфоцити (відносний вміст)					0,79			
Фагоцитарний індекс моноцитів					0,32			
Індекс напруження еозинофілів					0,30			
Макрофагоцитарна ємність						0,86		
Моноцити (абсолютний вміст)						0,84		
Моноцити (відносні)						0,83		
Індекс напруження моноцитів						0,79		
Мікробна ємність макрофагів						0,74		
Індекс кіллінгу нейтрофілів						0,48		
Імуноглобуліни М							0,94	
CD3-лімфоцити (відносний вміст)							0,94	
Теофілінрезистентні лімфоцити (відносний вміст)							0,80	
CD8-лімфоцити (відносний вміст)							0,70	
Реакція бласттрансформації лімфоцитів							0,61	
0-лімфоцити (відносний вміст)							0,60	
Активність лізоциму							0,58	
"Активні" Т- лімфоцити (відносний вміст)							0,53	
Імуноглобуліни G							0,41	
Імуноглобуліни A								0,74
Циркулюючі імунні комплекси малих розмірів								0,68
Циркулюючі імунні комплекси великих розмірів								0,67
Циркулюючі імунні комплекси середніх розмірів								0,64
Індекс напруження паличкоядерних нейтрофілів								0,45
Індекс напруження лейкоцитів								0,44
Еозинофіли (відносний вміст)								0,36
Власне число	15,2	9,6	7,0	5,3	4,4	3,8	3,1	2,2
Доля відтворюваної дисперсії, %	23,0	14,5	10,5	8,1	6,7	5,8	4,7	3,4
Кумулятивна доля відтворюваної дисперсії, %	23,0	37,5	48,1	56,1	62,8	68,7	73,3	76,7

Графічним методом Scree-test Cattell - за моментом виходу графіка величин власних чисел на плато - відібрано для подальшого аналізу вісім ГК, кумулятивна доля котрих у поясненні сумарної дисперсії поля 66 параметрів складає 76,7%.

Перша ГК, за означенням, відтворює максимальну долю варіабельності інформаційного поля - 23,0%. Вона пов'язана із 16 параметрами, в тому числі суттєво ($r > 0,70$) - із 10. Всі вони стосуються виключно здатності нейтрофілів фіксувати, поглинати і знешкоджувати мікроби. Окрім того, тут виявлено показник інтенсивності фагоцитозу моноцитів та активність комплементу - одного із опсонінів. Із переліченими параметрами антибактеріального захисту поєднані індекс адаптації Поповича та мінералокортикоїдна активність.

Друга ГК пояснює 14,5% дисперсії і пов'язана із 9 параметрами, які стосуються абсолютного вмісту загальних лімфоцитів та їх Т- і В-популяцій, а також лейкоцитів в цілому.

Третя ГК поглинає 10,5% дисперсії і стосується, з одного боку, вмісту нейтрофілів та В-лімфоцитів, а з іншого - глюкокортикоїдної функції.

Натомість четверта ГК (8,1% дисперсії) пов'язана з параметрами кіллерної ланки імунітету та андрогенною і тиреоїдною функціями адаптивних залоз.

П'ята ГК (6,7% дисперсії) стосується так званих імунорегуляторних індексів, разом з котрими виявилися фагоцитарний індекс моноцитів та індекс напруження еозинофілів лейкограми.

Решта параметрів моноцитів-макрофагів, а також індекс кілінгу нейтрофілів-мікрофагів об'єднані у шостій ГК, яка пояснює 5,8% дисперсії.

Сьома ГК поглинає 4,7% дисперсії, об'єднуючи, по-перше, параметри відносного вмісту та активності субпопуляцій Т-лімфоцитів, по-друге, гуморальних факторів антибактеріального захисту, джерелами яких є В-лімфоцити (IgG M і G) та нейтрофіли і моноцити (лізоцим).

Нарешті, восьма ГК (3,4% дисперсії) об'єднує решту параметрів В-ланки, а також індекси напруження двох компонент лейкограми.

Подібність аналізу ГК і факторного аналізу в тім, що в обох методах відбувається скорочення даних і вони застосовуються при дослідженні взаємозалежності змінних. Проте ГК, на відміну від загальних факторів, не пояснюють кореляції, а лише дисперсію; у випадку некорельованих змінних головних компонент не існує, тобто всі вони рівноправні, кожній з них відповідає однакова доля дисперсії.

Таблиця 2.15

Факторні навантаження (Equamax normalized). Кластери навантажень, котрі детермінують косокутні фактори для ієрархічного аналізу (метод maximum likelihood)

Змінна	F ₁	F ₂	F ₃	F ₄	F ₅	F ₆	F ₇	F ₈
Активність мієлопероксидази нейтрофілів	0,97							
Фагоцитарний індекс нейтрофілів	0,97							
C _{3b} R ⁺ -нейтрофіли	0,96							
FcIgGR ⁺ -нейтрофіли	0,95							
Лізосомально-катіонний тест нейтрофілів	0,93							
Спонтанний тест з нітросинім тетразолієм	0,79							
Функціональний резерв фагоцитозу нейтрофілів	0,76							
Активованій тест з нітросинім тетразолієм	0,76							
Мікробна сміть мікрофагів	0,62							
Індекс бактерицидності нейтрофілів	0,61							
Бактерицидна здатність нейтрофілів	0,60							
Фагоцитарне число моноцитів	0,53							
Фагоцитарне число нейтрофілів	0,52							
Активність лізоциму	0,50							
Індекс адаптації Поповича	0,49							
Активність комплементу	0,18							
Пан-лімфоцити (абсолютний вміст)		0,96						
CD3 - лімфоцити (абсолютний вміст)		0,95						
CD19 - лімфоцити (абсолютний вміст)		0,90						
CD4- лімфоцити (абсолютний вміст)		0,85						
Реакція бласттрансформації лімфоцитів (абсолютна)		0,84						
Теофілінрезистентні лімфоцити (абсолютний вміст)		0,84						
Теофілінчутливі лімфоцити (абсолютний вміст)		0,76						
"Активні" Т- лімфоцити (абсолютний вміст)		0,73						
Лейкоцити		0,71						
Na/K- коефіцієнт плазми		0,24						
CD3-лімфоцити (відносний вміст)			0,95					
Імуноглобуліни М			0,94					
Теофілінрезистентні лімфоцити (відносний вміст)			0,80					

CD8-лімфоцити (відносний вміст)			0,72					
0-лімфоцити (відносний вміст)			0,59					
Реакція бласттрансформації лімфоцитів			0,48					
"Активні" Т- лімфоцити (відносний вміст)			0,43					
Імуноглобуліни G			0,34					
CD4/CD8-коефіцієнт				0,92				
CD4-лімфоцити (відносний вміст)				0,89				
Коефіцієнт ТФР/ТФЧ				0,88				
Теофілінчутливі лімфоцити (відносний вміст)				0,76				
Фагоцитарний індекс моноцитів				0,22				
Індекс напруження еозинофілів				0,22				
Нейтрофіли (абсолютний вміст)					0,85			
Нейтрофіли (відносний вміст)					0,82			
Сегментоядерні нейтрофіли (відносний вміст)					0,78			
Пан-лімфоцити (відносний вміст)					0,70			
Паличкоядерні нейтрофіли (відносний вміст)					0,58			
Фагоцитарна ємність нейтрофілів					0,54			
Екскреція з сечею 17-оксикортикостероїдів					0,48			
CD19- лімфоцити (відносний вміст)					0,42			
Індекс напруження паличкоядерних нейтрофілів					0,35			
Індекс напруження лейкоцитів					0,30			
CD16-лімфоцити (відносний вміст)						0,90		
Природна кіллерна активність						0,89		
Екскреція з сечею 17-кетостероїдів						0,82		
Антитілазалежна цитотоксичність						0,77		
Тироксин плазми						0,48		
Моноцити (абсолютний вміст)							0,86	
Моноцити (відносні)							0,83	
Макрофагоцитарна ємність							0,82	
Індекс напруження моноцитів							0,78	
Мікробна ємність макрофагів							0,73	
Індекс кіллінгу нейтрофілів							0,48	
Циркулюючі імунні комплекси малих розмірів								0,83
Циркулюючі імунні комплекси середніх розмірів								0,79
Імуноглобуліни A								0,74
Циркулюючі імунні комплекси великих розмірів								0,47
Еозинофіли (відносний вміст)								0,20
Власне число	13,5	8,7	6,5	4,5	4,5	3,3	3,2	1,8
Доля відтворюваної дисперсії, %	20,4	13,2	9,9	6,9	6,8	5,0	4,9	2,8
Кумулятивна доля відтворюваної дисперсії, %	20,4	33,6	43,5	50,4	57,2	62,3	67,2	69,9

Далі, факторний аналіз представляє коваріаційну структуру в термінах гіпотетичної моделі, при цьому аналіз ГК скорочує дані шляхом використання кількох лінійних комбінацій спостережуваних змінних, чим відкидає необхідність введення гіпотетичної моделі, що уможливорює пояснення кореляцій в термінах невеликого числа факторів. При цьому латентна факторна структура залишається "річчю в собі", тобто недоступною свідомості.

Таблиця 2.16

Кореляції між косокутними факторами (кластери змінних із одиничним навантаженням)

Фактор	1 (1)	2 (2)	3 (7)	4 (5)	5 (3)	6 (4)	7 (6)	8 (8)
1 (1)	1,00							
2 (2)	-0,03	1,00						
3 (7)	0,17	0,32	1,00					
4 (5)	0,27	0,03	-0,04	1,00				
5 (3)	0,07	-0,04	0,17	-0,10	1,00			
6 (4)	0,28	0,06	0,41	-0,01	0,19	1,00		
7 (6)	0,58	-0,08	0,21	0,18	-0,11	0,17	1,00	
8 (8)	0,56	-0,02	0,26	0,28	-0,07	0,38	0,29	1,00

Стосовно конкретних відмінностей між підсумками аналізу ГК і факторів слід відзначити, передовсім, те, що сукупність восьми факторів пояснює 69,9% кореляцій, тоді як восьми ГК - 76,7% дисперсії. Далі, за складом змінних перші дві і восьма ГК майже цілком співпадають з відповідними за порядком факторами, разом з тим F₃ відповідає ГК₇, F₄ - ГК₅, F₅ - ГК₃, F₆ - ГК₄, F₇ - ГК₆ (табл. 2.14). Таке зміщення слід враховувати при співставленні кореляцій між косокутними факторами (табл. 2.16 і 2.12) та кореляцій кластерів змінних з вторинними та первинними факторами (табл. 2.17 і 2.13). Як бачимо, відповідні коефіцієнти практично співпадають.

Таблиця 2.17

Кореляції кластерів (C1) змінних (косокутних факторів) з вторинними (S) та первинними (P) факторами

	C11	C12	C13	C14	C15	C16	C17	C18
S1	0,78	-0,07	0,20	0,35	-0,07	0,31	0,63	0,65
S2	0,08	0,31	0,62	-0,14	0,30	0,51	0,00	0,19
S3	0,62	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
S4	0,00	0,95	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
S5	0,00	0,00	0,76	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
S6	0,00	0,00	0,00	0,93	0,00	0,00	0,00	0,00
S7	0,00	0,00	0,00	0,00	0,95	0,00	0,00	0,00
P1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,80	0,00	0,00
P2	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,78	0,00
P3	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,74

Отже, 3/4 дисперсії інформації про стан пристосувально-захисних механізмів обстеженого контингенту, яка міститься у 66 зареєстрованих параметрах-змінних, може бути сконденсована у восьми головних компонентах чи факторах, тобто може бути пояснена обмеженим числом їх лінійних комбінацій.

2.5. Характеристичні параметри типу загальної адаптаційної реакції організму

З метою виявлення параметрів лейкограми, адаптивних залоз та імунітету, констеляція яких характерна для кожного із семи типів ЗАРО, наявне інформаційне поле було піддано дискримінантному аналізу (метод forward stepwise) (Klecka W.R., 1989). Для включення в модель (табл.2.18) програмою відібрано 26 параметрів (в порядку зниження критерію Λ): вміст в крові лімфоцитів у % (LF), тироксину (T₄), індекс бактерицидності нейтрофілів (IBC), Na/K-коефіцієнт плазми, антитілазалежна цитотоксичність (AZ), вміст нейтрофілів у % (N), реакція бласттрансформації лімфоцитів у % (RBT), вміст у % еозинофілів (E) і моноцитів (M), екскреція з сечею 17-OXS та 17-KS, вміст CD16-лімфоцитів у %, індекс напруження еозинофілів (ES), вміст у % теофілінорезистентних (TH) і "активних" (TA) Т-лімфоцитів, фагоцитарне число моноцитів (FNM), бактерицидна здатність мікрофагів (BCC), вміст лейкоцитів (LEU), CD4-лімфоцитів в Г/л (CD4A), теофілінчувливих Т-лімфоцитів у % (TS), В-лімфоцитів в Г/л (CD19A), 0-лімфоцитів у % (OL), індекс напруження моноцитів (MS), активність лізоциму (LYZ), індекс напруження лейкоцитів (LEUS) та вміст у % паличкоядерних нейтрофілів (P).

Таблиця 2.18

Discriminant Function Analysis Summary

Step 26, N of vars in model: 26; Grouping: GARO (7 grps)

Wilks' Lambda: ,00002 ; approx. F (156)=9,92; p<0,0000

	Wilks' Lambda	Partial		F-remove		1-Toler. (R-Sqr.)
		Lambda	(6,46)	p-level	Toler.	
LF	,000030	,541369	6,49497	,000052	,124713	,875287
T4	,000040	,404577	11,28316	,000000	,229872	,770128
IBC	,000022	,739868	2,69554	,025107	,242778	,757222
NA_K	,000034	,475055	8,47182	,000003	,129774	,870226
AZ	,000019	,858473	1,26392	,292550	,345747	,654253
N	,000029	,544749	6,40709	,000059	,066698	,933302
RBT	,000020	,820550	1,67665	,148258	,413444	,586556
E	,000024	,668405	3,80343	,003687	,205891	,794109
M	,000025	,642899	4,25849	,001717	,115014	,884986
OXS	,000024	,672166	3,73924	,004112	,091554	,908446
KS	,000025	,635555	4,39628	,001367	,101251	,898749

CD16	,000023	,700918	3,27137	,009186	,127636	,872364
ES	,000021	,750553	2,54802	,032537	,591905	,408095
TH	,000021	,749032	2,56877	,031371	,059452	,940548
TA	,885681	,98957	,443503	,526852	,47314	,000018
FNM	,000022	,724824	2,91061	,017220	,220300	,779700
BCC	,000023	,700009	3,28557	,008963	,069561	,930439
LEU	,000026	,610781	4,88557	,000616	,040359	,959641
CD4A	,000022	,738949	2,70842	,024546	,049424	,950576
TS	,000021	,772447	2,25850	,054108	,234729	,765271
CD19a	,718147	3,00895	,014500	,079782	,92021	,000022
OL	,000021	,760745	2,41118	,041385	,060863	,939137
MS	,000020	,798455	1,93521	,095122	,171872	,828128
LYZ	,000019	,834740	1,51783	,193619	,304132	,695868
LEUS	,000019	,861545	1,23207	,307603	,592912	,407088
P	,000018	,878639	1,05895	,400742	,472645	,527354

За сукупністю відібраних змінних стани пристосувально-захисних систем осіб усіх семи груп суттєво відрізняються між собою (табл. 2.19).

Таблиця 2.19

Squared Mahalanobis Distances

	SA	HAL	TL	QAL	HAH	QAH	TH
SA	0,000	52,986	361,742	101,197	53,080	201,1088	416,285
HAL	52,9869	0,0000	303,4276	84,3308	22,3878	173,170	354,498
TL	361,742	303,4276	0,0000	173,1918	269,275	82,8062	
QAL	101,197	84,3308	173,1918	0,0000	88,871	229,1673	
HAH	53,080	22,3878	323,6481	85,6388	139,690	324,482	
QAH	201,108	173,1700	269,2759	88,8711	139,690	0,000	257,712
TH	416,286	354,4989	82,8062	229,1673	324,481	257,711	0,000

F-values; df = 26,46

	SA	HAL	TL	QAL	HAH	QAH	TH
SA		8,912	20,282	10,680	7,440	16,108	28,726
HAL	8,912		20,415	12,969	5,380	18,205	30,775
TL	20,282	20,415		9,416	20,162	12,581	3,537
QAL	10,680	12,969	9,416		11,134	6,814	15,228
HAH	7,440	5,380	20,162	11,134		13,053	25,534
QAH	16,108	18,205	12,581	6,814	13,053		14,271
TH	28,726	30,775	3,537	15,228	25,534	14,271	

p-levels

	SA	HAL	TL	QAL	HAH	QAH	TH
SA			,0000	,0000	,0000	,0000	,0000
HAL	,0000			,0000	,0000	,0000	,0000
TL	,0000	,0000			,0000	,0000	,0001
QAL	,0000	,0000	,0000			,0000	,0000
HAH	,0000	,0000	,0000	,0000			,0000
QAH	,0000	,0000	,0000	,0000	,0000		,0000
TH	,0000	,0000	,0001	,0000	,0000	,0000	

В табл. 2.20 відображено ранжування дискримінантних можливостей відібраних змінних за величиною Λ .

Таблиця 2.20

Summary of Stepwise Analysis

Var	Step	F to E/R	df1	df2	p-level	N ₂ of	Lambda	F-value	df 1	df 2	p-level
LF-(E)	1	76,76	6	71	,000	1,00	,1336	76,76	6	71	,0000
T4-(E)	2	43,699	6	70	,0000	2,000	,0281	57,875	12	140	0,0000
IBC-(E)	3	37,804	6	69	,0000	3,000	,0066	53,389	18	196	0,0000
NA_K-(E)	4	30,615	6	68	,0000	4,000	,0018	51,127	24	238	0,0000
AZ-(E)	5	4,566	6	67	,0006	5,000	,0013	38,780	30	270	0,0000
N-(E)	6	3,768	6	66	,0028	6,000	,0009	31,636	36	293	0,0000
RBT-(E)	7	3,414	6	65	,0054	7,000	,0007	27,069	42	308	0,0000
E-(E)	8	2,993	6	64	,0122	8,000	,0006	23,827	48	319	0,0000

M-(E)	9	3,260	6	63	,0074	9,000	,0004	21,627	54	326,	0,0000
OKS-(E)	10	1,911	6	62	,0931	10,000	,0004	19,496	60	330,	0,0000
KS-(E)	11	3,634	6	61	,0038	11,000	,0003	18,421	66	332,	0,0000
CD16-(E)	12	2,957	6	60	,0135	12,000	,0002	17,389	72	332,	0,0000
ES-(E)	13	1,945	6	59	,0884	13,000	,0002	16,257	78	331,	0,0000
TH-(E)	14	2,263	6	58	,0497	14,000	,0001	15,413	84	330,	0,0000
TA-(E)	15	1,826	6	57	,1102	15,000	,0001	14,585	90	327,	0,0000
FNM-(E)	16	1,633	6	56	,1551	16,000	,0001	13,828	96	324,	0,0000
BCC-(E)	17	1,940	6	55	,0905	17,000	,0001	13,254	102	321,	0,0000
LEU-(E)	18	3,069	6	54	,0117	18,000	,0001	13,030	108	317,	0,0000
CD4A-(E)	19	1,416	6	53	,2260	19,000	,0001	12,454	114	312,	0,0000
TS-(E)	20	2,395	6	52	,0406	20,000	,0000	12,178	120	308,	0,0000
CD19A-(E)	21	1,589	6	51	,1694	21,000	,0000	11,754	126	303,	0,0000
OL-(E)	22	1,407	6	50	,2304	22,000	,0000	11,332	132	298,	0,0000
MS-(E)	23	1,389	6	49	,2381	23,000	,0000	10,947	138	294,	0,0000
LYZ-(E)	24	1,579	6	48	,1736	24,000	,0000	10,642	144	288,	0,0000
LEUS-(E)	25	1,214	6	47	,3158	25,000	,0000	10,284	150	283,	0,0000
P-(E)	26	1,059	6	46	,4007	26,000	,0000	9,920	156	278,	0,0000

Далі 26-мірний простір **дискримінантних змінних** трансформується у 6-мірний простір **канонічних дискримінантних функцій** (канонічних змінних), кожна з яких є лінійною комбінацією дискримінантних змінних (табл. 2.21).

Оцінка реальної корисності дискримінантної функції дана за коефіцієнтом канонічної кореляції (r^*) - міри зв'язку, ступеня залежності між групами і дискримінантною функцією. За означенням, перша канонічна дискримінантна функція володіє максимальною дискримінуючою (розрізняючою, розпізнаючою) здатністю. Її доля дисперсії, яка пояснюється розподілом на групи, складає 0,971. Друга функція забезпечує максимальне розрізнення після першої (доля дисперсії - 0,899), третя - після другої ($r^{*2}=0,852$), четверта - 0,808; п'ята - 0,640 та шоста - 0,469.

Таблиця 2.21

Chi-Square Tests with Successive Roots Removed

	Eigen value	Canonicl R	Wilks' Lambda	Chi-Sqr	d	p-level
0	33,295	,9853	,0000	668,05	156	0,0000
1	8,877	,9480	,0005	454,19	125	0,0000
2	5,742	,9229	,0054	315,63	96	,0000
3	4,214	,8990	,0366	200,18	69	,0000
4	1,787	,8008	,1907	100,27	44	,0000
5	,882	,6845	,5314	38,25	21	,0121

Згідно з теорією дискримінантного аналізу, замість перевірки статистичної значущості самої дискримінантної функції розглядається **залишкова дискримінантна здатність** системи до визначення цієї функції. Залишкова дискримінантна здатність - це здатність змінних розрізняти групи, якщо виключити інформацію, отриману з допомогою раніше обчислених функцій. Оберненою мірою розбіжностей між групами за кількома дискримінантними змінними є Λ -статистика Wilks'. Дуже малі величини Wilks' Λ свідчать за високе розрізнення, тобто добре розділення центрів груп і сильну відмінність між собою стосовно ступеня розкиду всередині груп. Високий рівень значущості для кожної групи, обчислений за тестом χ^2 , свідчить, що результати отримано із генеральної сукупності з розбіжностями між групами і що функції статистично значущі.

При оцінці реальної корисності дискримінантних функцій за відносним %-ним вмістом - долею власного числа в їх сумі, виявляється (табл. 2.22), що перша функція містить 60,8% дискримінантних можливостей, друга - 16,2%, третя - 10,5%, четверта - 7,7%, п'ята - 3,3%, шоста - 1,6%.

Таблиця 2.22

Raw Coefficients for Canonical Variables

	Root 1	Root 2	Root 3	Root 4	Root 5	Root 6
LF	-,294	,041	-,375	-,457	,38	,08
T4	-,085	-,033	,038	,025	,03	-,02
IBC	,092	-,020	,078	-,061	,15	,13
NA_K	,139	-,706	-,618	-,133	,32	-,26
AZ	-,052	-,026	-,024	,005	,07	,03
N	,001	,166	-,107	-,414	,46	,05
RBT	,023	-,008	-,028	-,038	-,07	-,00

E	,204	,127	-,104	-,466	,40	-,17
M	-,091	-,283	,126	-1,363	,47	-1,08
OKS	,895	-,678	-,984	-,481	,28	-,31
KS	,300	,043	-,160	-,085	,03	-,08
CD16	-,373	-,346	,133	-,193	-,07	-,12
ES	-1,137	,156	-,656	,631	-,05	-,60
TH	-,140	,046	,162	,008	,19	-,30
TA	-,008	-,053	-,069	,033	-,03	,08
FNM	,037	,239	-,048	-,230	,27	,27
BCC	-,278	-,339	,260	,100	-,66	-,55
LEU	,772	,449	-1,011	1,378	,68	1,80
CD4A	-2,484	-1,891	-,171	-8,509	-2,31	4,99
TS	-,061	-,045	,057	-,151	-,08	,23
CD19A	-5,087	,313	8,558	-2,341	4,65	-20,23
OL	-,101	-,049	,144	-,197	,05	-,19
MS	-1,488	-1,109	,639	-2,019	-,22	-8,06
LYZ	,032	,001	,003	,007	,00	,00
LEUS	-,485	-3,382	,932	-4,305	2,12	-7,32
Constant	-2,773	22,975	42,404	65,126	-68,66	17,45
Eigenval	33,295	8,877	5,742	4,214	1,79	,88
Cum.Prop	,608	,770	,874	,951	,98	1,00

В цій же таблиці приведені нестандартизовані (біжучі) коефіцієнти канонікальних змінних, а в табл. 2.23 - стандартизовані (нормовані) коефіцієнти. Коефіцієнт в нестандартизованій формі дає інформацію про **абсолютний** вклад даної змінної у значення дискримінаційної функції, натомість стандартизовані коефіцієнти відображають **відносний** вклад змінної, незалежний від одиниці виміру. Вони дають змогу виявляти ті змінні, які вносять найбільший вклад у значення дискримінаційної функції.

Таблиця 2.23

Standardized Coefficients for Canonical Variables

	Root 1	Root 2	Root 3	Root 4	Root 5	Root 6
LF	-,823	,116	-1,049	-1,279	1,062	,227
T4	-1,332	-,522	,600	,397	,450	-,353
IBC	,479	-,102	,402	-,316	,785	,694
NA_K	,293	-1,494	-1,307	-,281	,683	-,545
AZ	-,388	-,193	-,175	,036	,519	,253
N	,004	,780	-,501	-1,939	2,162	,247
RBT	,200	-,070	-,240	-,327	-,630	-,030
E	,434	,270	-,221	-,989	,852	-,372
M	-,107	-,331	,147	-1,591	,543	-1,258
OKS	1,118	-,846	-1,229	-,600	,345	-,386
KS	1,644	,235	-,872	-,467	,144	-,436
CD16	-1,046	-,970	,372	-,541	-,203	-,347
ES	-,505	,069	-,291	,280	-,022	-1,879
TA	-,037	-,237	-,309	,149	-,144	,336
FNM	,099	,631	-,126	-,609	,723	,706
BCC	-,706	-,860	,660	,254	-1,684	-1,402
LEU	1,075	,626	-1,408	1,918	,948	2,501
CD4A	-,627	-,478	-,043	-2,149	-,582	1,261
TS	-,257	-,187	,238	-,635	-,327	,959
CD19A	-,554	,034	,932	-,255	,507	-2,204
OL	-,714	-,345	1,016	-1,393	,333	-1,428
LYZ	,728	,025	,070	,150	,081	,059
LEUS	-,032	-,222	,061	-,283	,139	-,480
P	,331	,087	,125	-,101	-,120	-,491
Eigenval	33,295	8,877	5,742	4,214	1,787	,882
Cum.Prop	,608	,770	,874	,951	,984	1,000

В табл. 2.24 приведені **повні структурні коефіцієнти** - коефіцієнти кореляції між дискримінантними функціями і змінними. Структурний коефіцієнт показує, наскільки тісно зв'язані змінні і дискримінантні функції, тобто яка доля інформації про дискримінантну функцію закладена у цій змінній. З огляду на значущі коефіцієнти функції можна інтерпретувати наступним чином. Перша - характеризує відносний вміст лімфоцитів в лейкоцитограмі, тобто кардинальний типотворюючий параметр ЗАРО. Друга функція найтісніше інверсно пов'язана із параметрами бактеріцидності нейтрофілів і лізоцимом сироватки та вмістом натуральних кіллерів - з одного боку, та мінералокортикоїдною (інверсно) і глюкокортикоїдною

(прямо) функціями - з іншого. Третя функція теж пов'язана із індексом бактерицидності, але прямо, що асоціюється з інверсною кореляцією з мінералокортикоїдною функцією та прямою - з тиреоїдною і глюкокортикоїдною функціями. Четверта функція, як і перша, негативно корелює із лімфоцитами, разом з тим має місце зв'язок з моноцитами, індексом їх напруження і фагоцитарним числом; проте найтісніше вона пов'язана з тиреоїдною функцією, в меншій мірі - з андрогенною, що асоціюється із антитілазалежною цитотоксичністю. Останній параметр разом з нейтрофіліозом в найбільшій мірі характеризують п'яту функцію, котра, своєю чергою, прямо корелює із тиреоїдною і андрогенною функціями. Натомість шоста функція не корелює суттєво з жодним параметром.

Таблиця 2.24

Factor Structure Matrix. Correlations Variables - Canonical Roots (Pooled-within-groups correlations)

Var	Root 1	Root 2	Root 3	Root 4	Root 5	Root 6
LF	-,400	,052	-,236	-,398	-,295	-,005
T4	-,125	-,029	,400	,474	,328	-,099
IBC	,127	-,457	,414	-,240	,113	,132
NA_K	,000	-,423	-,481	-,201	,059	-,048
AZ	-,028	-,233	,140	,295	,394	,036
N	,221	,114	,044	,246	,363	,129
RBT	,021	-,156	-,053	,100	-,197	-,092
E	-,004	-,020	,035	,047	,035	-,191
M	,048	-,147	,206	-,324	-,063	-,040
OKS	,164	,327	,297	,093	-,105	,033
KS	,071	-,217	,061	,306	,319	-,061
CD16	,021	-,347	,123	,224	,155	,044
ES	-,030	,011	-,059	,122	,018	-,069
TH	,022	-,092	-,003	-,020	,050	-,106
TA	,045	-,188	,041	,152	-,145	,167
FNM	,059	-,117	,136	-,270	,040	,154
BCC	,120	-,291	,189	-,082	,156	,200
LEU	,010	-,051	-,138	,164	,152	,191
CD4A	-,079	-,069	-,158	-,074	,120	,002
TS	,008	,006	,013	,120	-,170	,205
CD19A	-,133	-,032	-,142	-,013	,035	,052
OL	-,008	,206	-,046	-,019	-,137	,139
MS	-,012	,116	-,174	,275	-,001	-,095
LYZ	,102	-,300	,068	-,009	-,050	,013
LEUS	,014	-,015	-,124	-,011	,117	-,072
P	,076	,075	-,066	,085	,092	-,061

Сума добутків нестандартизованих коефіцієнтів на значення дискримінантних змінних разом із константою дають значення дискримінантної функції для кожної особи (табл. 2.25). Значення дискримінантних функцій визначають точку в просторі дискримінантних функцій.

Таблиця 2.25

Unstandardized Canonical Scores

	Group	Root 1	Root 2	Root 3	Root 4	Root 5	Root 6
1	HAL	-2,741	1,441	-,560	1,795	-2,252	-,956
2	HAL	-2,723	1,894	1,843	2,331	,130	-1,927
3	HAL	-3,987	1,559	,681	1,998	1,096	-1,492
4	HAL	-2,180	-,087	1,676	1,143	1,537	,415
5	HAL	-2,903	2,812	-,137	,695	-1,391	-1,451
6	HAL	-2,827	-1,496	,430	1,233	-1,179	-,872
7	HAL	-1,764	2,306	1,245	1,262	-,532	-,403
8	HAL	-2,703	1,215	1,589	1,002	,742	-,260
9	HAL	-2,855	1,642	2,140	1,138	-,972	-,082
10	HAL	-3,381	1,848	1,312	1,680	-,961	-,166
11	HAL	-3,561	2,066	1,540	1,695	-1,115	-,390
12	HAL	-3,258	,864	,327	1,461	,049	,795
13	HAL	-4,332	,531	,476	1,936	,564	-1,096
14	HAL	-2,855	2,918	,572	,142	-,771	,082
15	HAL	-3,704	1,474	,595	3,046	-,047	1,279
16	HAL	-3,294	1,968	-,221	2,530	,241	-1,231
17	HAL	-2,891	2,312	-,347	1,908	-,570	-,139
18	HAL	-3,517	2,412	1,691	,162	,299	-1,326
19	HAL	-3,035	2,526	,605	1,055	-1,302	-,498
20	HAL	-4,891	1,366	1,107	3,246	-1,877	-1,070

21	HAL	-3,949	2,070	-,552	2,677	-,577	-1,823
22	HAL	-1,522	,682	-,020	1,603	,232	-,792
23	HAL	-3,242	2,105	-,618	,685	-,998	2,162
24	HAL	-4,035	1,409	,609	1,299	-2,034	,389
25	HAL	-2,494	1,906	-,062	2,385	-,479	-,177
26	HAL	-5,695	1,612	2,163	-,120	-,274	-,002
27	HAL	-3,061	2,036	1,190	1,171	-1,998	-2,543
28	HAL	-2,470	1,931	1,629	2,105	,060	1,535
29	SA	-2,373	,395	-3,645	-2,089	1,073	-1,980
30	SA	-5,059	1,624	-4,523	-1,898	-2,439	-,509
31	SA	-3,189	-1,470	-3,352	-2,500	-1,618	-,212
32	SA	-2,880	-,264	-3,015	-4,004	-2,464	-,607
33	SA	-4,687	-,955	-2,260	-2,464	,158	,235
34	SA	-4,873	,207	-4,376	-3,676	,007	-,545
35	SA	-5,049	,744	-5,504	-4,166	-1,166	1,594
36	SA	-4,429	-,542	-2,537	-,579	-,226	1,421
37	SA	-2,990	,174	-4,013	-5,461	-1,047	-,930
38	SA	-5,291	-1,392	-6,205	-4,676	-2,416	-,514
39	TL	11,319	3,270	-3,759	1,835	-1,444	1,242
40	TL	11,071	2,336	-2,208	1,963	-,639	1,567
41	TL	13,525	4,720	-2,720	1,812	-1,157	2,424
42	TL	14,301	6,212	-2,194	1,931	-2,489	4,634
43	QAL	1,502	-1,532	-,292	-,108	2,195	-,109
44	QAL	3,244	-2,321	-3,853	2,662	3,997	-,332
45	QAL	1,842	-3,817	-3,195	,752	2,725	-1,352
46	QAL	2,470	-,968	-1,918	2,956	1,225	-,415
47	QAL	2,956	-,532	-4,183	2,683	2,403	-,143
48	QAL	1,184	-1,383	-4,971	1,758	2,981	-,795
49	QAL	2,829	-3,049	-2,876	3,144	2,850	-,740
50	QAL	4,794	-4,104	-3,226	2,058	2,100	,776
51	QAL	5,653	-2,958	-3,107	,886	1,809	-,925
52	HAH	-3,447	,932	1,814	-1,356	,371	1,302
53	HAH	-3,111	,177	2,403	-2,466	2,292	1,021
54	HAH	-3,473	,226	1,657	-1,536	1,630	,227
55	HAH	-1,294	-1,033	1,372	-,660	,489	2,060
56	HAH	-2,716	-,176	1,341	-,857	1,764	-,490
57	HAH	-2,271	,368	2,948	-1,985	1,876	,734
58	HAH	-2,037	-,798	1,516	,613	1,125	1,283
59	HAH	-3,548	-1,190	1,264	-2,110	1,069	1,768
60	HAH	-2,129	,588	4,608	-1,591	1,722	-,239
61	HAH	-2,316	-1,379	,405	-2,586	,687	1,087
62	HAH	-1,429	-1,457	1,426	-2,905	1,869	,469
63	HAH	-2,861	,657	3,447	-2,328	,690	,030
64	HAH	-2,488	,396	2,447	-2,689	1,218	2,964
65	HAH	-3,515	-2,073	3,527	-2,070	,085	2,101
66	HAH	-3,539	-1,353	2,662	-,118	,401	2,001
67	HAH	-1,942	1,420	1,862	,140	1,228	,034
68	QAH	3,894	-6,936	,753	-,354	1,128	,565
69	QAH	4,342	-8,475	2,264	1,589	-2,808	,660
70	QAH	4,718	-8,048	,616	,338	-,664	1,006
71	QAH	3,217	-9,047	2,771	1,397	-3,585	-,385
72	QAH	4,685	-8,064	1,906	-,181	-2,294	-,238
73	QAH	5,466	-8,442	1,756	1,054	-3,776	-1,296
74	TH	12,976	2,857	2,280	-2,888	,901	-1,080
75	TH	14,944	2,759	2,652	-3,336	-,336	-2,553
76	TH	13,465	2,938	2,625	-2,408	,474	-1,395
77	TH	14,304	2,504	2,295	-3,817	,016	-2,197
78	TH	14,104	2,930	2,411	-2,968	,392	-1,181

Means of Canonical Variables

Root 1	Root 2	Root 3	Root 4	Root 5	Root 6	
SA	-4,082	-,148	-3,943	-3,151	-1,014	-,205
HAL	-3,210	1,619	,747	1,545	-,514	-,430
TL	12,554	4,135	-2,720	1,885	-1,432	2,467
QAL	2,942	-2,296	-3,069	1,866	2,476	-,448
HAH	-2,632	-,293	2,169	-1,532	1,157	1,022
QAH	4,387	-8,169	1,678	,640	-2,000	,052
TH	13,959	2,798	2,452	-3,084	,289	-1,681

Дані табл. 2.25 візуалізовані на площині перших трьох функцій (радикалів) (рис.2.12).

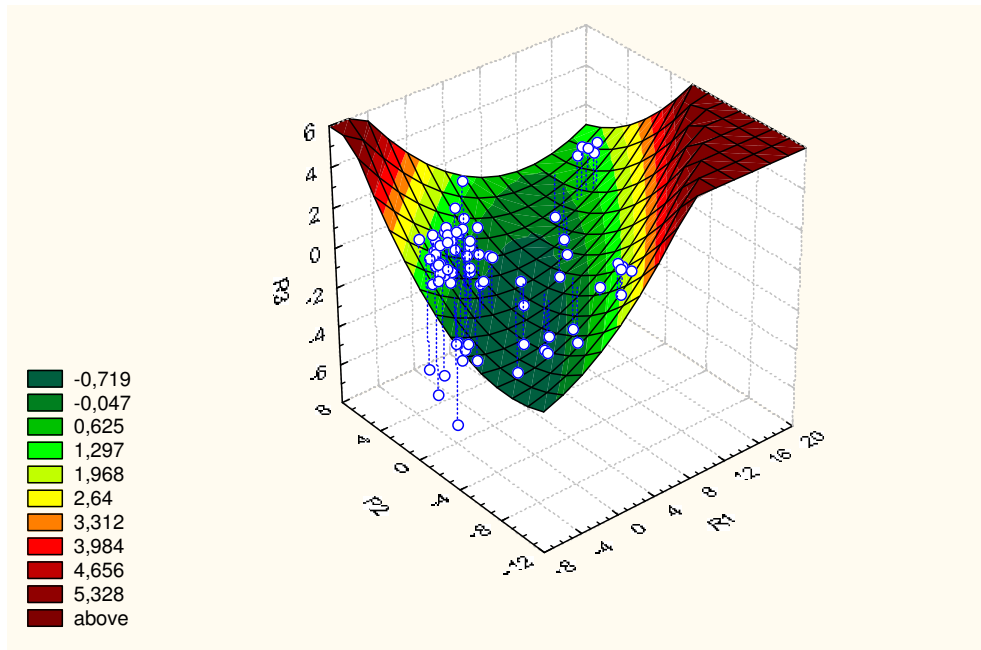


Рис. 2.12. Діаграма розсіювання нестандартизованих канонікальних величин перших трьох коренів інформаційного поля обстеженого контингенту осіб

До аналогічних висновків приводить розгляд локалізації центроїдів, тобто "найбільш типового розташування" кожної групи, яке обчислюється за груповими середніми (табл. 2.25, рис. 2.13).

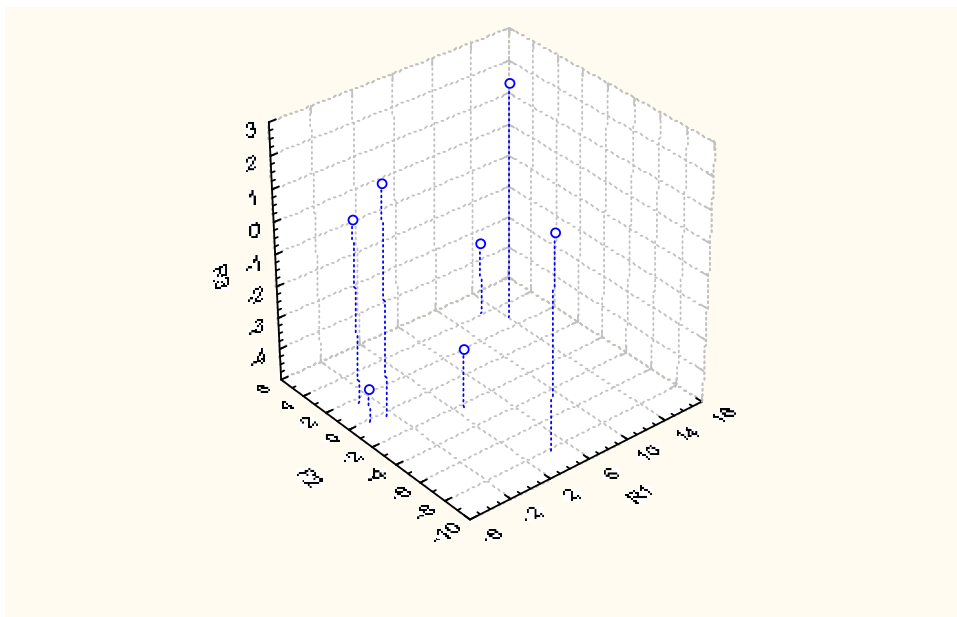


Рис. 2.13. Діаграма розсіювання середніх канонікальних величин перших трьох радикалів інформаційного поля осіб з різними ЗАРО

Рис. 2.14. Діаграма розсіювання нестандартизованих канонічних значень I і III радикалів інформаційного поля осіб з різними типами ЗАРО

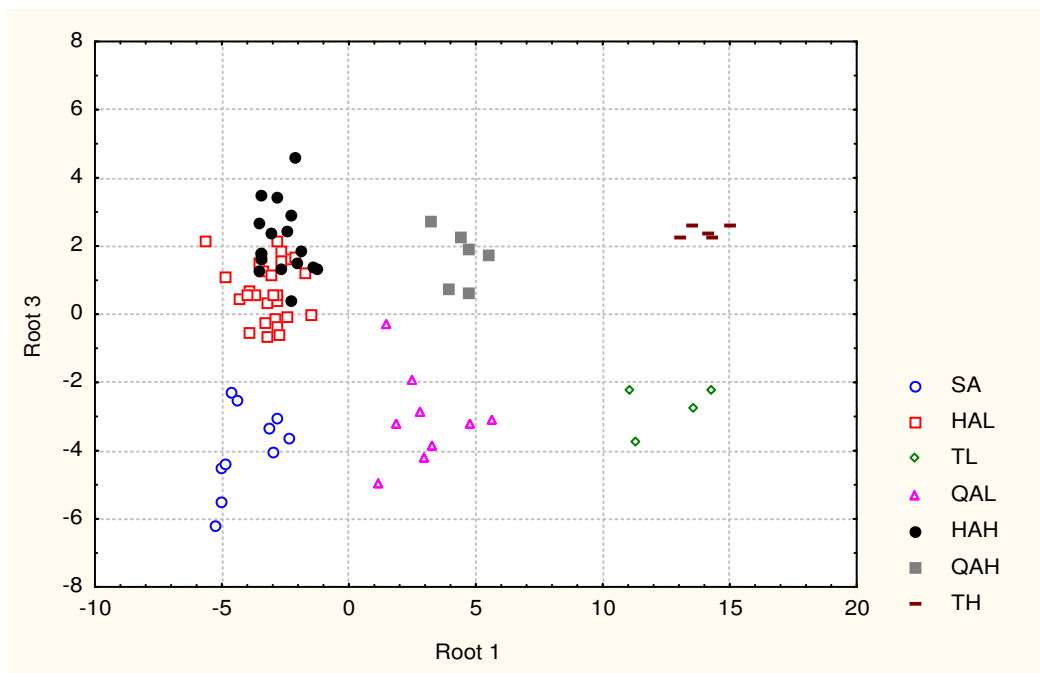


Рис. 2.14 особливо вдало унаочнює поняття високих і низьких рівнів реактивності, введене в науковий обіг авторами методу оцінки ЗАРО за лейкограмою периферійної крові, але яке досі не було візуалізоване.

Отже, розбіжності між типами ЗАРО вичерпно пояснюються 26 параметрами, з-поміж яких 8 стосуються лейкоцитограми, 4 - адаптивних залоз, 5 - фагоцитарної ланки імунітету і неспецифічного захисту, 6 - Т-клітинної, 2 - кіллерної та 1 - В-клітинної ланок імунітету. Інформація, що міститься в цих параметрах, може бути сконденсована у шести, а по суті - у трьох функціях-радикалах. Іншими словами, відібрані 26 параметрів можуть бути використані для ідентифікації того чи іншого типу ЗАРО. Ця мета дискримінантного аналізу реалізується з допомогою класифікуючих (дискримінантних) функцій - особливих лінійних комбінацій для кожної групи, які максимізують розбіжності між групами і мінімізують дисперсію всередині груп (табл. 2.26).

Таблиця 2.26

Classification Functions; grouping: GARO

	SA p=,128	HAL p=,359	TL p=,051	QAL p=,115	HAH p=,205	QAH p=,078	TH p=,064
LF	123,654	119,736	116,236	120,183	121,112	116,636	116,417
T4	3,041	3,227	1,580	2,780	3,233	2,864	1,721
IBC	12,829	12,998	14,365	13,778	13,835	3,860	14,931
NA_K	138,325	133,895	135,358	140,799	135,022	140,802	135,586
AZ	,356	,204	-,568	,284	,342	-,053	-,774
N	89,623	87,692	88,083	88,700	89,344	85,684	89,941
RBT	2,519	2,183	2,665	2,233	2,162	2,551	2,642
E	105,077	103,046	105,910	105,252	104,621	102,997	109,219
M	219,065	213,147	206,543	214,189	217,223	215,367	219,494
OKS	261,521	254,439	268,944	267,031	256,343	266,830	270,161
KS	27,745	26,965	32,079	29,307	27,021	28,678	32,419
CD16	45,831	44,601	37,024	42,877	45,529	45,499	38,998
ES	-26,089	-26,808	-43,537	-31,845	-31,593	-38,368	-49,462
TH	12,070	12,994	9,292	11,912	12,909	11,198	11,417
TA	4,676	4,375	4,610	4,708	4,326	4,820	3,781
FNM	38,805	38,031	39,830	38,248	39,083	35,863	39,825
BCC	-75,597	-74,956	-82,051	-78,275	-76,318	72,883	-79,993
LEU	-59,234	-56,101	-34,245	-46,808	-58,445	-56,968	-52,117
CD4A	745,411	696,860	667,231	679,926	728,377	709,877	682,987
TS	9,174	8,506	7,914	7,802	9,304	8,893	7,851

CD19	195,331	227,465	54,734	175,817	221,702	179,183	194,970
OL	30,383	30,023	27,159	29,125	30,677	29,886	29,660
MS	443,403	435,364	383,069	426,964	431,679	433,772	428,858
LYZ	-1,053	-,977	-,479	-,785	-,967	-,754	-,457
LEUS	541,384	521,842	477,851	533,620	535,508	549,344	541,897
P	-3,659	-3,242	-,714	-2,664	-3,520	-1,988	1,590
Const	-10565,8	-10046,7	-10134,5	-10509,8	-10322,3	-10241,6	-10477

Коефіцієнти класифікуючих функцій не стандартизовані, тому не інтерпретуються. Об'єкт відноситься до групи із максимальним значенням функції, обчислюваним шляхом сумування добуток величин змінних на коефіцієнти класифікуючих функцій та константи. В нашому випадку досягнена 97,4%-на коректність класифікації об'єктів, тобто ідентифікації суб'єктів (табл. 2.27).

Таблиця 2.27

Classification Matrix

Rows: Observed classifications

Columns: Predicted classifications

	Percent	SA	HAL	TL	QAL	HAH	QAH	TH
SA	100,0	10	0	0	0	0	0	0
HAL	96,4	0	27	0	0	1	0	0
TL	100,0	0	0	4	0	0	0	0
QAL	100,0	0	0	0	9	0	0	0
HAH	93,8	0	1	0	0	15	0	0
QAH	100,0	0	0	0	0	0	6	0
TH	100,0	0	0	0	0	0	0	5
Total	97,4	10	28	4	9	16	6	5

Підсумком дискримінантного аналізу є оптимальна (з огляду на співвідношення інформативність/кількість) цифрова характеристика параметрів різних типів загальних адаптаційних реакцій організму, їх ранжування та квантифікація (табл. 2.28).

Таблиця 2.28

Параметри лейкограми та функціонального стану адаптивних систем, відібрані методом дискримінантного аналізу, які визначають приналежність до певного типу загальної адаптаційної реакції організму

Загальна адаптаційна реакція	n		Лімфоцити, %	Тироксин, нМ/л	Na/K- коефіцієнт	Еозинофіли, %	Моноцити, %	17-ОКС сечі, мкМ/добу
Переактивація (1,30)	10	X±m	48,1±1,5	84,0±7,0	36,2±0,3	2,6±0,6	3,5±0,5	5,6±0,2
Підвищена активація HPP (1,65)	28	X±m	38,6±0,4	148,4±2,4	28,0±0,3	3,5±0,5	2,6±0,2	8,7±0,2
Тренування HPP (2,1)	4	X±m	24,0±1,2	88,1±10,2	28,7±2,0	1,8±0,5	2,0±0,4	12,0±1,3
Спокійна активація HPP (2,67)	9	X±m	30,9±0,5	132,0±2,4	35,6±0,6	3,6±0,9	2,3±0,4	6,6±0,1
Тренування BPP (4,3)	5	X±m	23,0±0,7	96,7±7,2	27,4±0,8	3,5±0,2	5,5±0,7	12,7±0,8
Підвищена активація BPP (5,5)	16	X±m	38,8±0,8	140,5±4,7	29,6±0,8	2,9±0,4	4,3±0,2	8,1±0,4
Спокійна активація BPP (7)	6	X±m	30,3±0,8	128,7±4,0	35,9±0,7	3,5±0,8	5,3±0,4	6,7±0,2

Продовження таблиці 2.28

Загальна адаптаційна реакція	n		17-КС сечі, мкМ/добу	Напруж. еозинофілів	Лейкоцити, Г/л	Напруж. Лейкоцитів	Напруж. моноцитів	Паличко-ядерні, %
Переактивація (1,30)	10	X±m	41,1±0,6	0,35±0,10	5,73±0,59	0,09±0,03	0,21±0,07	3,0±0,5
Підвищена активація HPP (1,65)	28	X±m	49,7±1,0	0,49±0,11	5,84±0,26	0,05±0,01	0,33±0,04	3,5±0,3
Тренування	4	X±m	49,7±2,8	0,31±0,12	7,20±0,60	0,07±0,05	0,42±0,10	5,5±0,6

HPP (2,1)								
Спокійна активація HPP (2,67)	9	X±m	61,2±1,0	0,53±0,17	7,63±0,43	0,12±0,03	0,37±0,07	4,6±0,5
Тренування BPP (4,3)	5	X±m	49,6±2,3	0,02±0,01	4,45±0,07	0,07±0,01	0,06±0,01	5,0±0,4
Підвищена активація BPP (5,5)	16	X±m	49,9±1,9	0,24±0,05	5,74±0,34	0,05±0,01	0,07±0,01	2,9±0,3
Спокійна активація BPP (7)	6	X±m	60,3±1,4	0,24±0,09	6,07±0,58	0,05±0,02	0,03±0,01	2,8±0,6

При цьому прелімінарна квантифікація відкорегована, з використанням формули:

$$IAP = 7\Phi^{(1-R)/2},$$

де Φ - число Фібоначчі (1,618);

R - ранг ЗАРО;

7 - умовна максимальна величина індексу, присвоєна ЗАРО спокійної активації BPP.

РОЗДІЛ 3

ЗВ'ЯЗКИ МІЖ ПАРАМЕТРАМИ АДАПТАЦІЇ І МЕТАБОЛІЗМУ ТА ІМУНІТЕТУ

3.1. Адаптаційні чинники імунодисфункції

На першому етапі канонічного кореляційного аналізу було з'ясовано зв'язки між констеляцією чотирьох маркерів функціонального стану адаптивних залоз, з одного боку, та набором десяти параметрів лейкограми периферійної крові - з іншого. З-поміж параметрів першого (правого) комплексу виявлено інверсну лінійну кореляцію між глюкокортикоїдною і мінералокортикоїдною ($r=-0,78$) та мінералокортикоїдною і тиреоїдною ($r=-0,49$) функціями, а також пряму кореляцію між тиреоїдною і андрогенною функціями ($r=0,45$). В другій (лівій) групі констатована наявність наступних пар суттєвих зв'язків: моноцити - індекс напруження (ІН) моноцитів ($r=-0,88$); лімфоцити - СЯН ($r=-0,86$); ПЯН - лейкоцити ($r=0,43$); ПЯН - ІН ПЯН ($r=0,43$); лімфоцити - ПЯН ($r=-0,42$); ІН ПЯН - ІН лейкоцитів ($r=0,36$); ПЯН - СЯН ($r=0,34$); лейкоцити - ІН лейкоцитів ($r=0,33$); лейкоцити - ІН ПЯН ($r=0,30$); ІН лейкоцитів - ІН моноцитів ($r=0,30$). З-поміж міжгрупових зв'язків виявлено кореляцію 17-КС із лімфоцитами ($r=-0,58$); СЯН ($r=0,47$) і лейкоцитами ($r=0,30$) та 17-ОКС - із СЯН ($r=0,54$); лімфоцитами ($r=-0,53$) і ПЯН ($r=0,31$).

Інформація як гормональної констеляції, так і лейкограми структурується в чотири радикали. При цьому перший гормональний радикал корелює із 17-КС ($r=-0,60$) і 17-ОКС ($r=-0,56$), а аналогічний радикал лейкограми - із лімфоцитами ($r=0,997$); СЯН ($r=-0,87$) і ПЯН ($r=-0,45$). У підсумку коефіцієнт канонічної кореляції (r^*) між першими радикалами, добутими із параметрів функціонального стану адаптивних залоз і лейкоцитограми периферійної крові, складає 0,961 ($\chi^2=217$; Λ Prime=0,044; $p<10^{-6}$). Зв'язок візуалізовано на рис. 3.1.

Друга група радикалів формується за участю 17-ОКС ($r=-0,65$); Na/K-коефіцієнта плазми ($r=0,60$); 17-КС ($r=0,58$) і тироксину ($r=0,39$) - з одного боку, та лейкоцитів ($r=0,45$) - з іншого. Проте канонічна кореляція між цією парою значно слабша ($r^*=0,518$; $\chi^2=39$; Λ Prime=0,57; $p=0,059$). Решта дві пари радикалів не заслуговують на увагу ($r^*=0,39$ і $0,28$ відповідно).

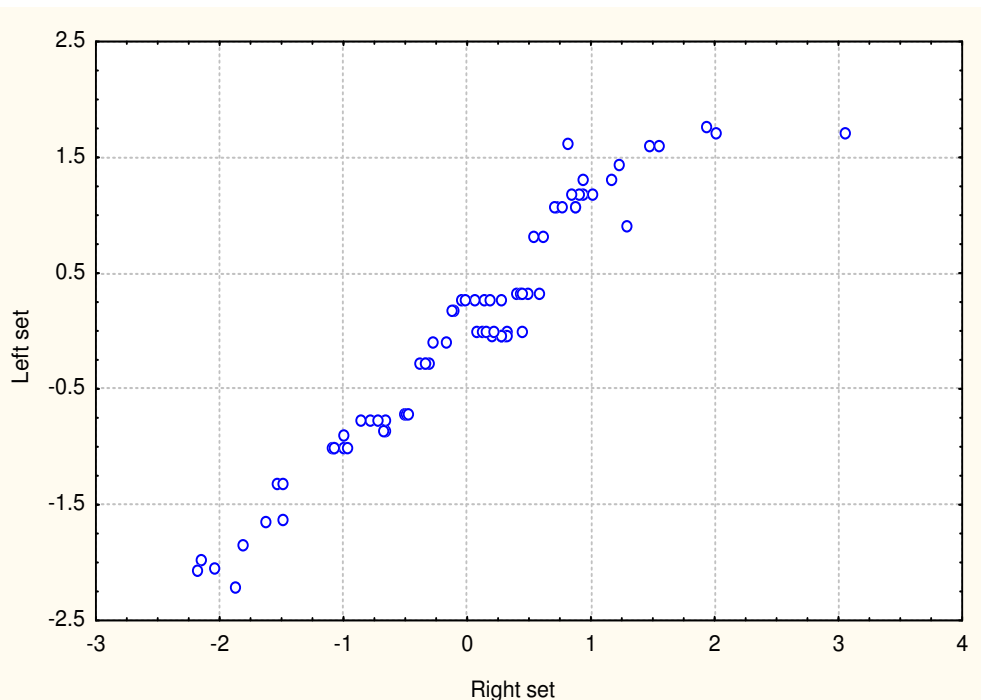


Рис. 3.1. Канонічний кореляційний зв'язок між параметрами адаптивних залоз (вісь абсцис) та лейкограми (вісь ординат)

Отже, функціональний стан головних адаптивних залоз на 92% детермінує лейкоцитограму периферійної крові, яка є адекватним відображенням загальної адаптаційної реакції організму.

Наступний етап було присвячено дослідженню зв'язків ІАП як кількісного виразу ЗАРО із функціональним станом адаптивних залоз та лейкограмою. З-поміж гормональних маркерів виявлено суттєву кореляцію лише із 17-КС ($r=0,32$). Коефіцієнт канонічної кореляції між гормональним радикалом та ІАП складає 0,389 ($\chi^2=12$; Λ Prime=0,85; $p=0,016$), тобто дана констеляція адаптивних гормонів детермінує величину ІАП лише на 15% (рис. 3.2).

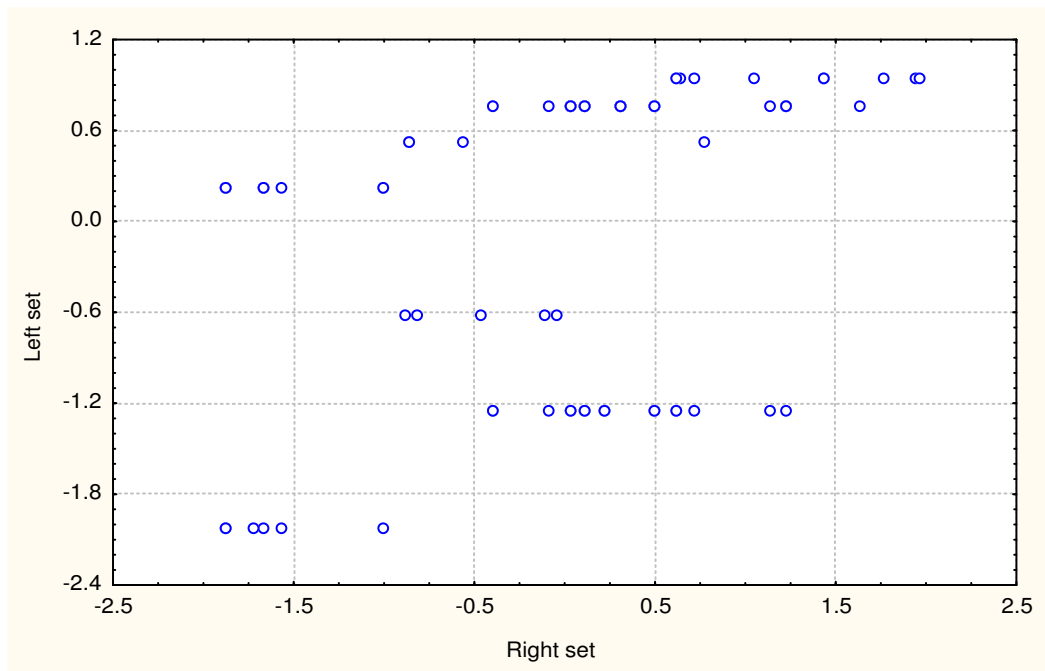


Рис. 3.2. Канонікальний кореляційний зв'язок між індексом адаптації Поповича (вісь абсцис) та параметрами адаптивних залоз (вісь ординат)

Натомість зв'язок ІАП із лейкоцитограмою виявився значно тіснішим: $r^*=0,752$ ($\chi^2=59$; Λ Prime=0,43; $p<10^{-6}$), за рахунок кореляції із моноцитами ($r=0,56$), ІН моноцитів ($r=-0,52$) та лімфоцитами ($r=-0,33$). При цьому факторна структура радикала визначається рівнем моноцитів ($r=-0,75$), їх ІН ($r=0,69$), лімфоцитозом ($r=0,44$), а також ІН еозинофілів ($r=0,30$). Залежність між ІАП та лейкограмою унаочнена на рис. 3.3.

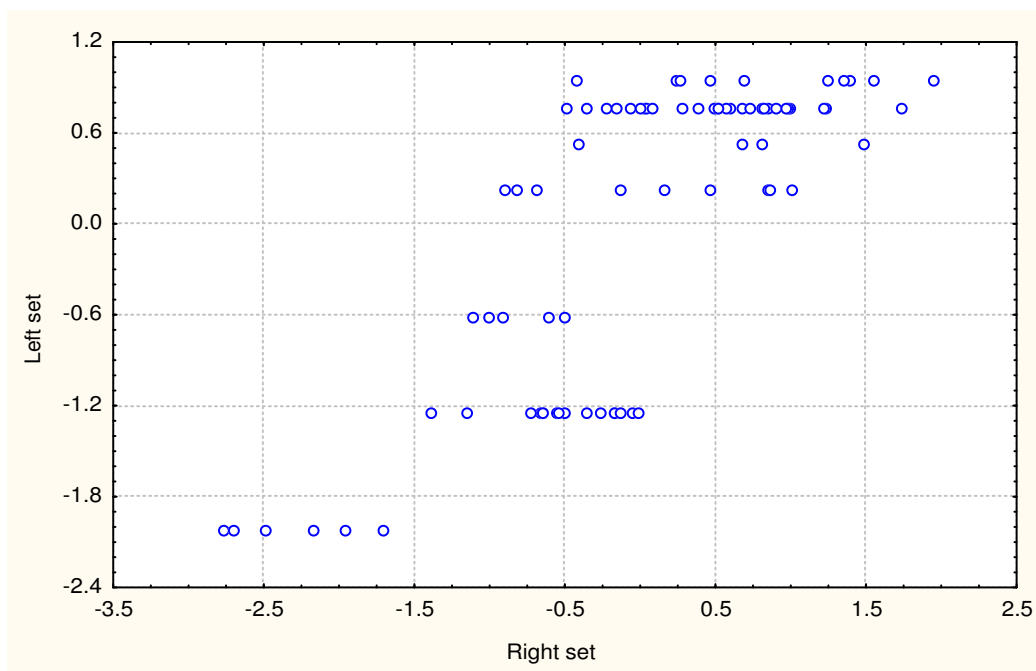


Рис 3.3. Канонікальний кореляційний зв'язок між індексом адаптації Поповича (вісь абсцис) та параметрами лейкограми (вісь ординат)

Об'єднання в один блок чотирьох параметрів адаптивних залоз та десяти параметрів лейкограми збільшує коефіцієнт канонічної кореляції цієї констеляції із ІАП лише до 0,871 ($\chi^2=65$; Λ Prime=0,39; $p<10^{-6}$). Радикал даного інформаційного поля корелює із моноцитами ($r=-0,72$); ІН моноцитів ($r=0,66$); лімфоцитами ($r=0,42$); 17-КС ($r=-0,41$) та ІН еозинофілів ($r=0,29$) і детермінує величину ІАП на 61% (рис. 4.4)

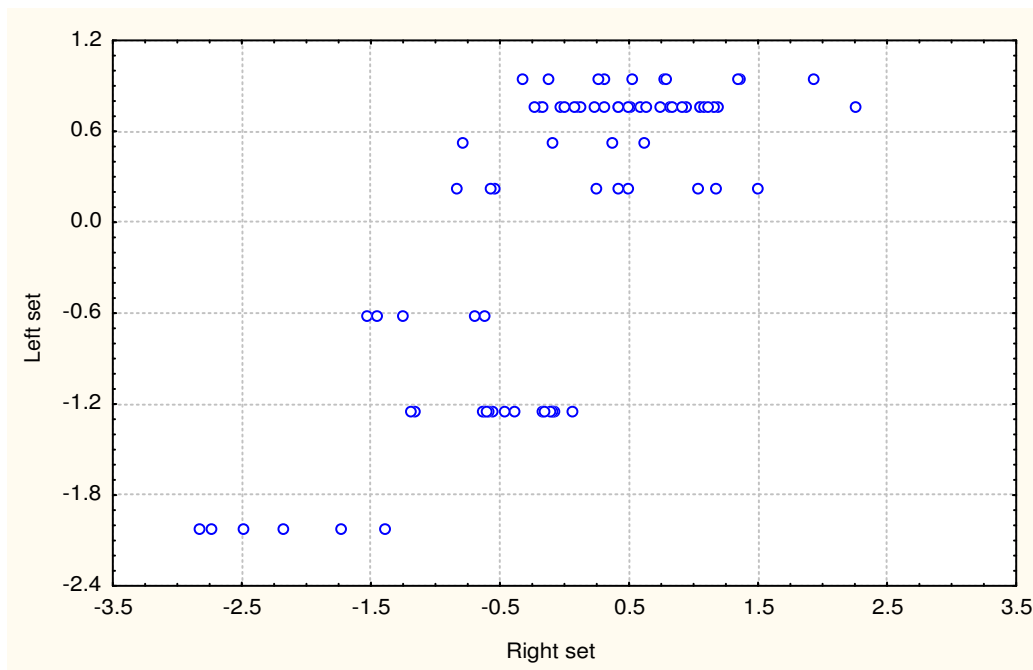


Рис 3.4. Канонікальний кореляційний зв'язок між індексом адаптації (вісь абсцис) та параметрами адаптивних залоз і лейкограми (вісь ординат)

Рівняння регресії для обчислення ІАП має вигляд:

$$\text{ІАП} = 0,454 + 0,474 \cdot M - 1,733 \cdot \text{ІНМ} + 0,06 \cdot (17\text{-КС}) - 0,043 \cdot \text{Лф}$$

$$R^2=0,448; F_{(4,73)}=14,9; p<10^{-5}$$

Далі досліджено зв'язки ІАП з вісьмома параметрами В-ланки імунітету. Виявлено його інверсну кореляцію із вмістом в сироватці ЦІК середніх ($r=-0,53$) і дрібних ($r=-0,49$) розмірів та IgA ($r=-0,40$). Коефіцієнти кореляції з даними параметрами радикала ІАП (факторна структура) складають відповідно 0,74; 0,69 і 0,56, а із абсолютним В-лімфоцитозом: 0,34.

У підсумку величина ІАП визначається станом В-ланки імунітету на 51% ($r^*=0,714$; $\chi^2=51$; Λ Prime=0,49; $p<10^{-4}$), що візуалізується на рис. 3.5.

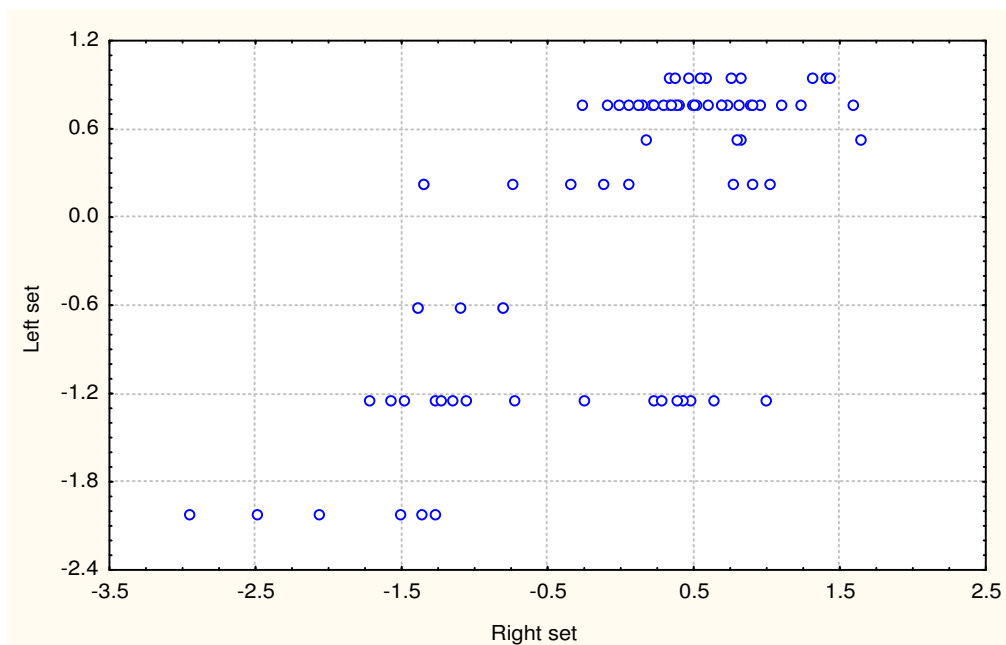


Рис 3.5. Канонікальний кореляційний зв'язок між індексом адаптації (вісь абсцис) та параметрами В-ланки імунітету (вісь ординат)

З-поміж 20 параметрів кіллерної та Т-ланок імунітету суттєві зв'язки з ІАП констатовані з натуральними кіллерами ($r=0,48$), зумовленою ними природною кіллерною активністю ($r=0,46$), а також антитілазалежною цитотоксичністю ($r=0,34$) - з одного боку, і вмістом "активних" Т-лімфоцитів ($r=0,32$) та 0-лімфоцитів ($r=-0,35$) - з іншого. Для факторної структури відповідні коефіцієнти складають: -0,72; -0,69;

-0,50; -0,48; 0,53; стосовно абсолютного вмісту пан-лімфоцитів: 0,38; $E_{\text{ТФЧ-РУЛ}}$: 0,33. Коефіцієнт канонічної кореляції складає 0,665 ($\chi^2=38,6$; Λ Prime=0,56; $p=0,008$). Це ілюструє рис. 3.6.

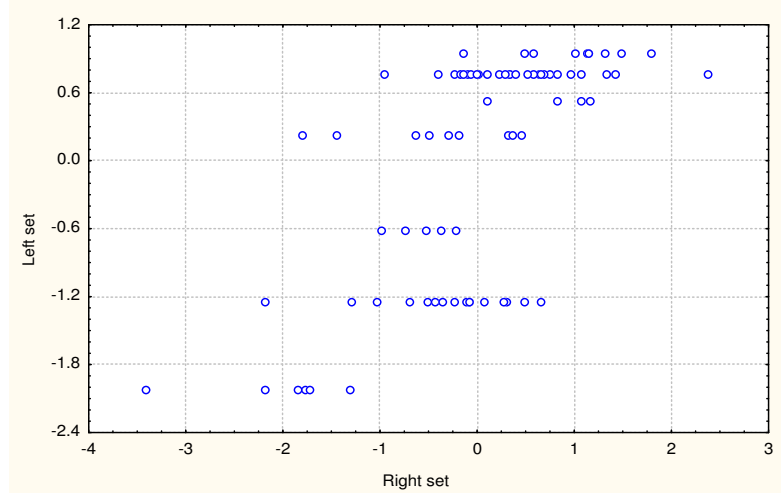


Рис 3.6. Канонікальний кореляційний зв'язок між індексом адаптації (вісь абсцис) та параметрами Т- і кіллерної ланок імунітету (вісь ординат)

З-поміж 23 визначуваних параметрів фагоцитарної ланки імунітету та неспецифічного захисту ІАП значуще корелює із 18, в тому числі тісно із індексами клінінгу ($r=0,76$) і бактерицидності ($r=0,84$) нейтрофілів та їх бактерицидною здатністю ($r=0,71$); посередньо - із мікробною ємністю моноцитів ($r=0,60$), їх фагоцитарним числом ($r=0,55$) та кількістю моноцитів ($r=0,51$), активністю лізоциму сироватки ($r=0,54$), фагоцитарним індексом нейтрофілів ($r=0,51$), вмістом нейтрофілів, які експресують C_{3b} -рецептори ($r=0,51$); слабо - із вмістом нейтрофілів, які експресують FcIgG-рецептори ($r=0,49$), активністю в нейтрофілах мієлопероксидази ($r=0,50$), лізосомально-катіонного тесту ($r=0,50$) та тестів з нітросинім тетразолієм, причому з активованим - прямо ($r=0,445$), а із спонтанним - інверсно ($r=-0,47$), а також похідним від двох останніх показником функціонального резерву мікрофагів ($r=0,49$). До переліку параметрів із слабким зв'язком із ІАП належать також вміст в крові макрофагів ($r=0,47$), фагоцитарне (мікробне) число нейтрофілів ($r=0,44$) та їх мікробна ємність ($r=0,38$).

Коефіцієнт канонічної кореляції ІАП із даною захисною системою складає 0,881 ($\chi^2=96$; Λ Prime=0,22; $p<10^{-6}$). Сила взаємозв'язку ілюструється на рис. 3.7.

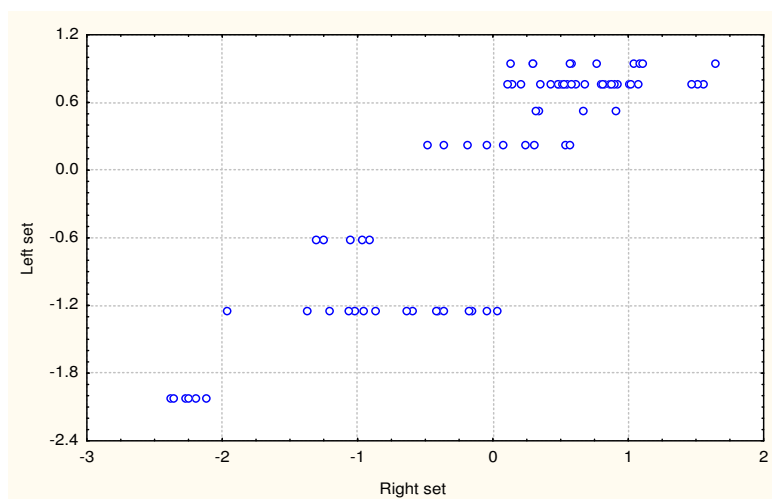


Рис 3.7. Канонікальний кореляційний зв'язок між індексом адаптації (вісь абсцис) та параметрами фагоцитозу і неспецифічного захисту (вісь ординат)

Базуючись на отриманих результатах канонічного аналізу, на заключному етапі було сформовано констеляцію із параметрів кожної системи, які найтісніше корелюють із величиною ІАП, а саме (в порядку зменшення модуля коефіцієнта кореляції із радикалом ІАП): індекс бактерицидності нейтрофілів ($r=-0,96$), їх бактерицидна здатність ($r=-0,81$), мікробна ємність моноцитів ($r=-0,69$), відносний вміст моноцитів ($r=-0,65$), активність лізоциму ($r=-0,62$), вміст ЦІК середніх розмірів ($r=0,61$), індекс напруження моноцитів ($r=0,60$), вміст натуральних кіллерів ($r=-0,55$), IgA ($r=0,46$), 0-лімфоцитів ($r=0,41$), пан-лімфоцитів ($r=0,38$), E_a -РУЛ ($r=-0,36$) та екскреція 17-КС ($r=-0,36$).

У підсумку величина r^* складає 0,871 ($\chi^2=98$; Λ Prime=0,24; $p<10^{-6}$). Іншими словами, величина ІАП на 76% детермінується констеляцією 13 параметрів пристосувально-захисних систем (рис. 3.8).

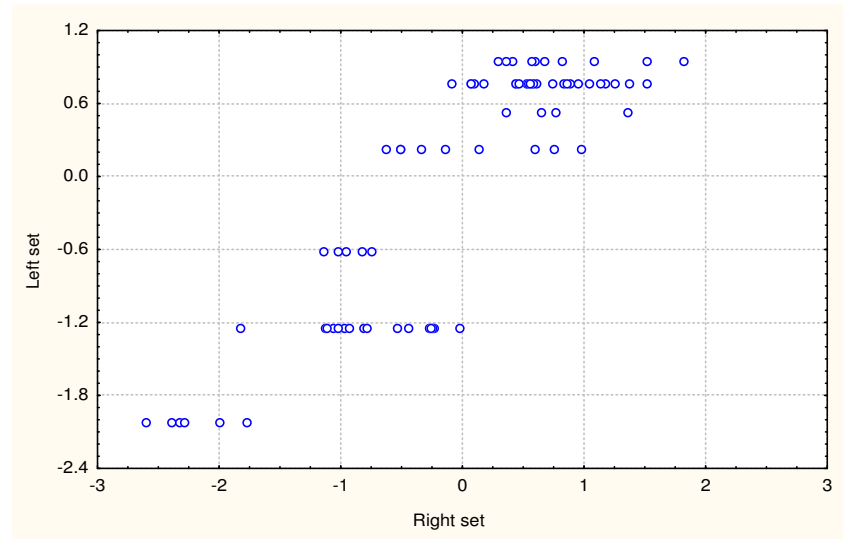


Рис 3.8. Канонікальний кореляційний зв'язок між ІАП (вісь абсцис) та параметрами адаптивних залоз, лейкограми, імунітету і неспецифічного захисту (вісь ординат)

Обмежившись вісьмома із них, ми склали рівняння множинної регресії для обчислення ІАП:

$$\text{ІАП} = 0,02 - 0,119 \cdot \text{ІБЦН} - 0,034 \cdot \text{БЦЗН} + 0,331 \cdot \text{МСМ} - 0,008 \cdot \text{Ліз} - 2,42 \cdot \text{ЦІКсер} + 1,78 \cdot \text{ЦІКдр} + 0,092 \cdot \text{CD16} + 0,05 \cdot \text{ФЧН}$$

$$R^2 = 0,744; F_{(8,69)} = 25; p < 10^{-5}.$$

Рис. 3.9. Детермінація індексом адаптації індексу d ІБЦН

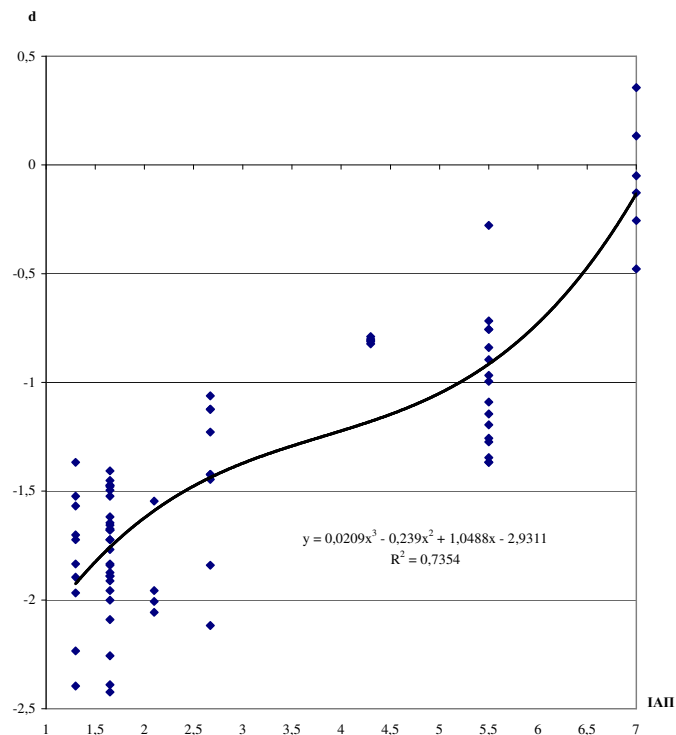
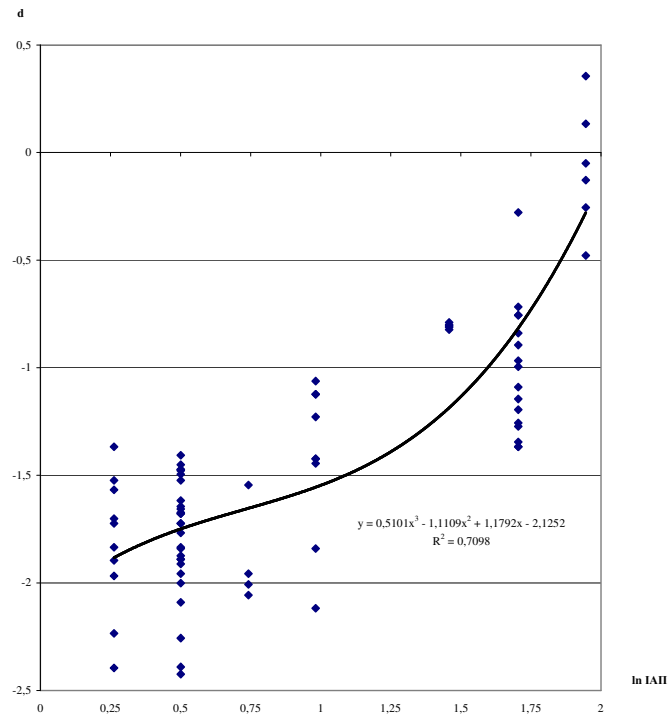


Рис. 3.10. Детермінація натуральним логарифмом індексу адаптації індексу d ІБЦН



Проаналізуємо тепер детальніше зв'язки ІАП із відібраними параметрами. Почнемо із індексу бактерицидності нейтрофілів. Графічний аналіз демонструє неухильний ріст ІБЦН в міру підвищення величини ІАП (рис. 3.9). Дещо зручнішим для сприйняття є графік, на якому по осі абсцис відкладені натуральні логарифми ІАП, що вирівнює інтервали між окремими типами ЗАРО (рис. 3.10).

Тому на наступних графіках в якості аргумента використано саме $\ln IAP$, а в якості функцій застосовані індекси d відхилення від норми відібраних параметрів імунітету та неспецифічного захисту.

Рис. 3.11 демонструє прямі зв'язки ІАП, а рис. 3.12 - інверсні.

Рис. 3.11. Детермінація $\ln IAP$ індексів d параметрів імунітету та неспецифічного захисту

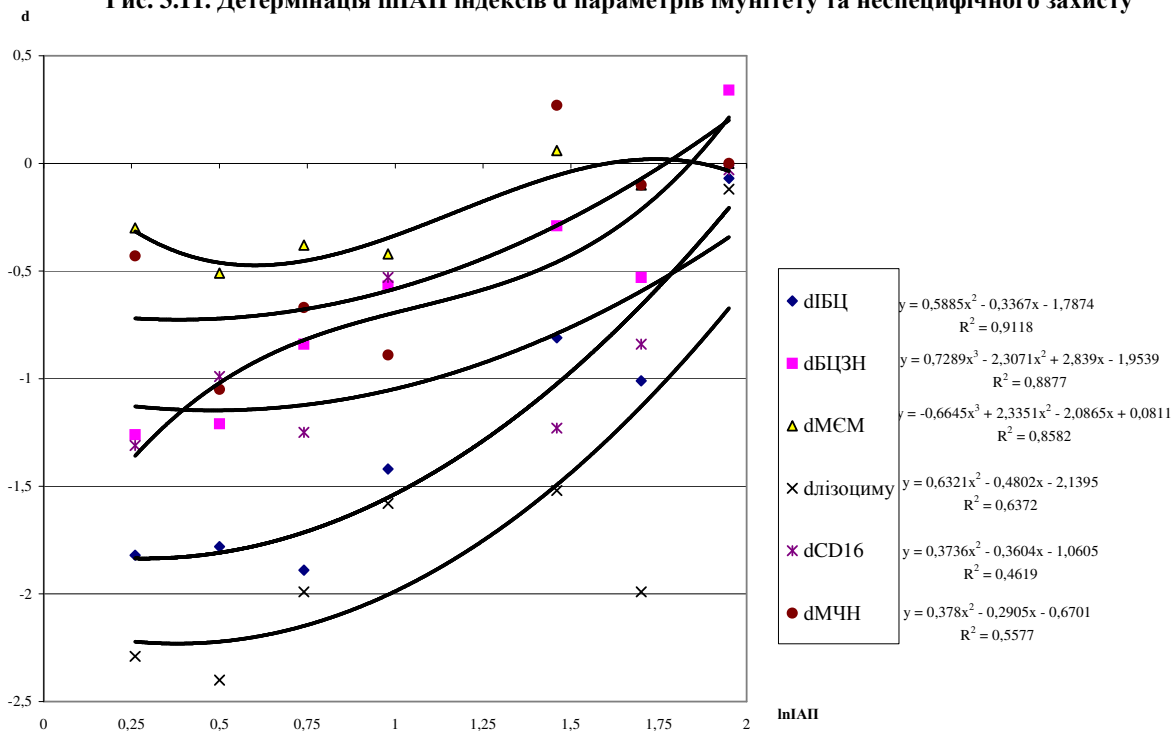
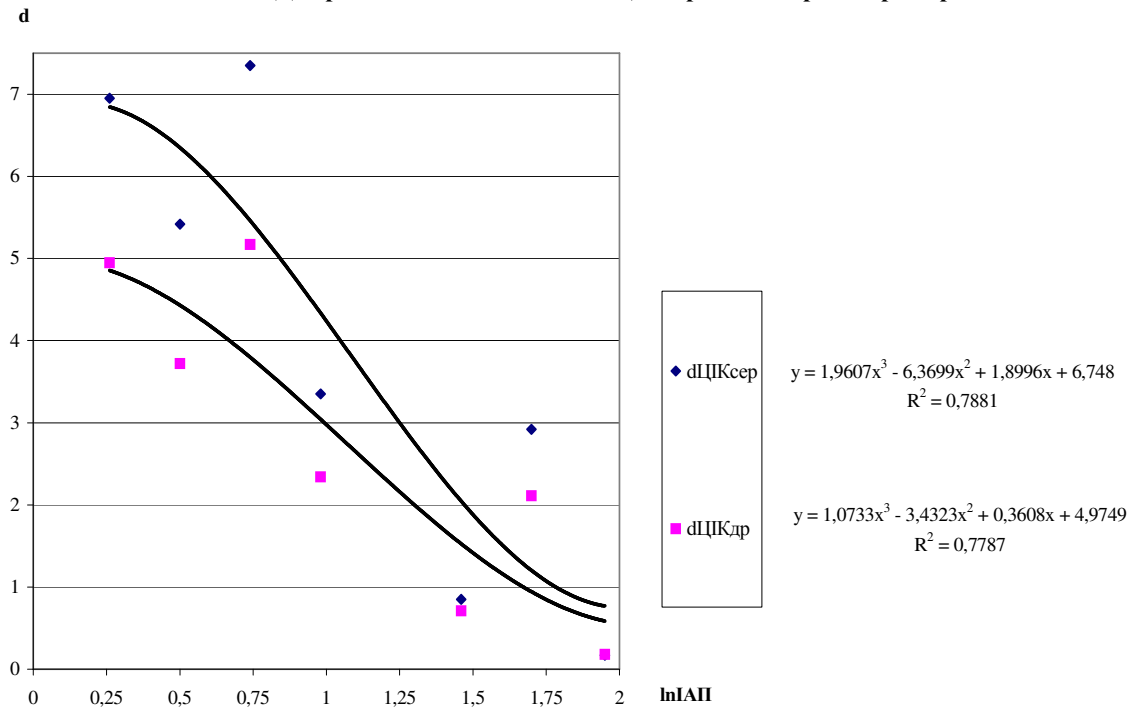


Рис. 3. 12. Детермінація lnІАП індексів d ЦІК середніх та дрібних розмірів



На завершення візуалізовано поверхневу залежність ІАП (вісь Z) від двох найвагоміших аргументів - ІБЦ (вісь X) і МСМ (вісь Y) (рис. 3.13) з виведенням рівняння множинної регресії із взаємодією:

$$\text{ІАП} = -0,084 + 0,039 \cdot \text{ІБЦ} + 1,28 \cdot \text{МСМ} + 0,002 \cdot \text{ІБЦ}^2 - 0,206 \cdot \text{МСМ}^2 - 0,014 \cdot \text{ІБЦ} \cdot \text{МСМ}$$

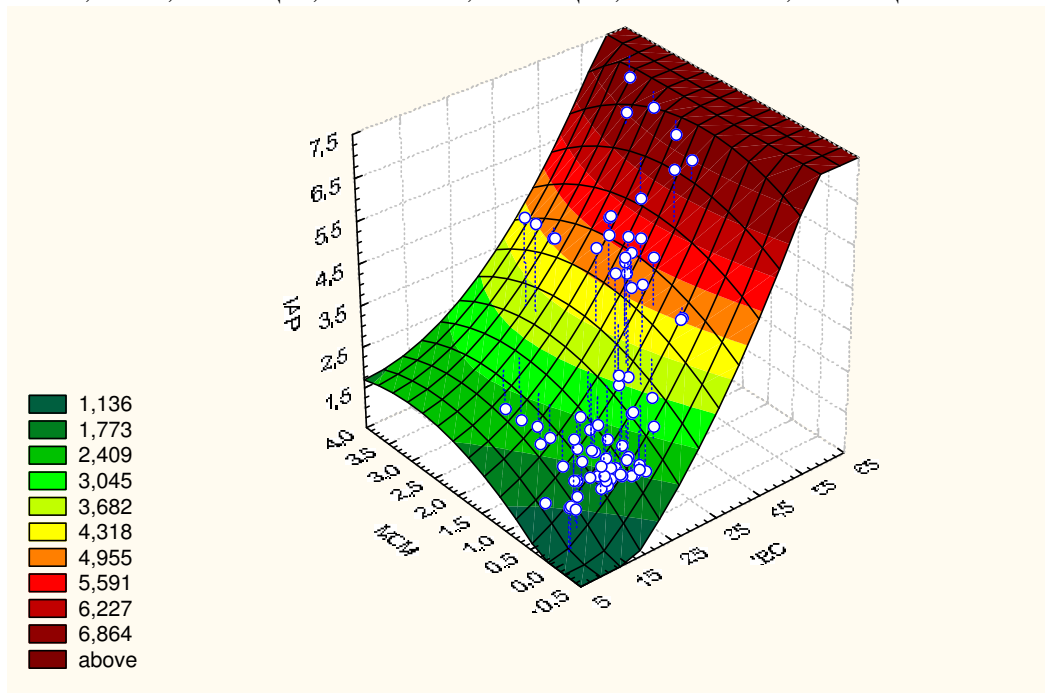


Рис 3.13. Поверхнева залежність між ІАП, ІБЦ та МСМ

З метою з'ясування ролі взаємодії різних параметрів у детермінації величини ІАП проведено парціальний кореляційний аналіз (табл. 3.1).

Таблиця 3.1.

Парціальні коефіцієнти кореляції між індексом адаптації та параметрами пристосувально-захисних систем організму

у	x ₁	x ₂	R _{yx₁}	R _{x₁x₂}	R _{yx₂}	x ₂ R _{yx₁}	x ₁ R _{yx₂}
ІАП	17-КС	Лф	0,317	-0,583	-0,33	0,162	-0,188
ІАП	17-КС	М	0,317	-0,024	0,565	0,401	0,604
ІАП	17-КС	Ms	0,317	0,048	-0,519	0,4	-0,564
ІАП	Лф	М	-0,33	-0,082	0,565	-0,345	0,572
ІАП	Лф	Ms	-0,33	-0,03	-0,519	-0,404	-0,561
ІАП	М	Ms	0,565	-0,884	-0,519	0,266	-0,051
ІАП	ІБЦ	ВЦЗН	0,839	0,81	0,706	0,643	0,083
ІАП	ІБЦ	МСМ	0,839	0,63	0,603	0,741	0,176
ІАП	ІБЦ	Ліз	0,839	0,68	0,538	0,766	-0,082
ІАП	ІБЦ	ЦІКсер	0,839	-0,598	-0,531	0,768	-0,067
ІАП	ІБЦ	CD16	0,839	0,451	0,481	0,795	0,211
ІАП	ВЦЗН	МСМ	0,706	0,728	0,603	0,488	0,183
ІАП	ВЦЗН	Ліз	0,706	0,658	0,538	0,555	0,138
ІАП	ВЦЗН	ЦІКсер	0,706	-0,476	-0,531	0,608	-0,313
ІАП	ВЦЗН	CD16	0,706	0,445	0,481	0,627	0,263
ІАП	МСМ	Ліз	0,603	0,432	0,538	0,487	0,386
ІАП	МСМ	ЦІКсер	0,603	-0,363	-0,531	0,52	-0,42
ІАП	МСМ	CD16	0,603	0,281	0,481	0,556	0,407
ІАП	Ліз	ЦІКсер	0,538	-0,611	-0,531	0,318	-0,303
ІАП	Ліз	CD16	0,538	0,451	0,481	0,41	0,317
ІАП	ЦІКсер	CD16	-0,531	-0,309	0,481	-0,459	0,393

Виявлено, що сила зв'язку між ІАП та 17-КС за умов постійного вмісту в лейкограмі моноцитів чи стабільного індексу їх напруження майже не змінюється, натомість за умов незмінного рівня лімфоцитозу сходять нанівець. Такої ж долі очікує зв'язок ІАП-моноцити за умов постійної величини ІН моноцитів лейкограми. Зв'язок ІАП-ІБЦ суттєво слабше лише за умов постійної величини БЦЗН. Своєю чергою, кореляція ІАП-БЦЗН суттєво залежить від рівня МСМ та лізоциму (але не ЦІК середніх розмірів та рівня CD16-лімфоцитів). Аналогічна роль взаємодії має місце для пар ІАП-МСМ (від лізоциму), ІАП-лізоцим (від ЦІК і натуральних кіллерів).

З іншого боку, за умов постійної величини ІБЦ чи БЦЗН зв'язки ІАП із всіма параметрами сходять нанівець, а при постійній активності лізоциму - суттєво послаблюються. Це свідчить за ключову роль зв'язків ІАП саме із параметрами механізмів бактерицидності (кисеньзалежних і кисеньнезалежних).

Отже, індекс адаптації Поповича адекватно відображує стан пристосувально-захисних систем організму за різних типів його загальних адаптаційних реакцій.

Інший аспект канонічного аналізу стосується зв'язків 15 параметрів ЗАРО (4 - маркерів стану адаптивних залоз, 10 - елементів лейкоцитограми і індексів їх напруження, а також ІАП) - з одного боку (Right Set), та параметрів окремих ланок імунітету і неспецифічного захисту - з іншого боку (Left Set).

В-ланка імунітету. Параметри ЗАРО і даної ланки структуруються на 8 радикалів. При цьому І радикал суттєво пов'язаний із вмістом лейкоцитів ($r=0,78$), лімфоцитів ($r=0,46$), СЯН ($r=-0,44$) та екскрецією 17-ОКС ($r=-0,38$). ІІ радикал корелює із ІАП ($r=0,84$), моноцитами ($r=0,60$) та їх ІН ($r=-0,50$); ІІІ - із ІН ПЯН ($r=0,60$), 17-ОКС ($r=0,42$), ІН лейкоцитів ($r=0,40$), тироксинемією ($r=-0,38$) та вмістом ПЯН ($r=0,30$). З іншого боку І радикал В-ланки тісно пов'язаний із абсолютним вмістом CD19-лімфоцитів ($r=0,90$); ІІ - із концентрацією IgA ($r=-0,59$) та ЦІК середніх ($r=-0,68$) і дрібних ($r=-0,62$) розмірів; ІІІ - із рівнем ЦІК великих розмірів ($r=0,74$), відносним вмістом CD19-лімфоцитів ($r=-0,52$), IgA ($r=0,49$) та IgG ($r=-0,40$).

Коефіцієнт канонічної кореляції між першою парою радикалів складає 0,986 ($\chi^2=413$; Λ Prime=0,002; $p<10^{-6}$). Іншими словами, стан адаптації детермінує стан В-ланки імунітету на 97%, що ілюструється рис. 4.14. Для другої пари радикалів $r^*=0,794$ ($\chi^2=180$; Λ Prime=0,06; $p<10^{-5}$), для третьої: 0,691 ($\chi^2=116$; Λ Prime=0,17; $p=0,003$), тоді як зв'язки решти п'яти пар несуттєві.

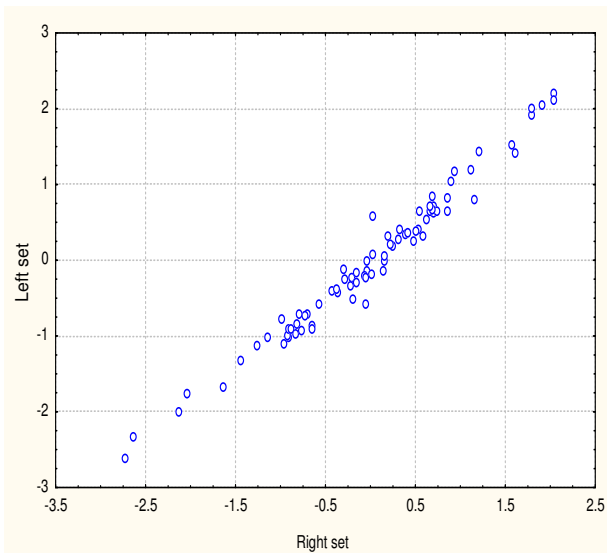


Рис 3.14. Канонікальний кореляційний зв'язок між параметрами адаптації (вісь абсцис) та В-ланки імунітету (вісь ординат)

Т- і кіллерна ланки імунітету. Факторна структура включає 15 пар радикалів, проте суттєва кореляція має місце лише між 4 парами. Перша пара засвідчує, що стан адаптації детермінує стан даних ланок імунітету на 98% ($r^* = 0,988$; $\chi^2 = 702$; $\Lambda \text{ Prime} = 10^{-5}$; $p < 10^{-6}$). Це положення візуалізоване на рис. 3.15.

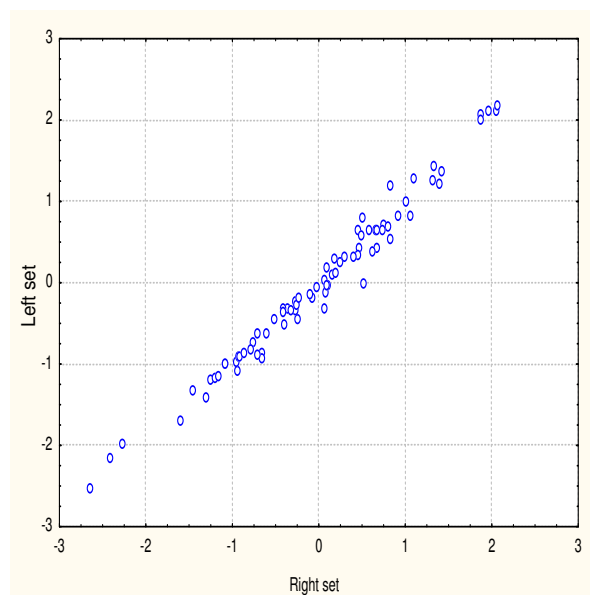


Рис 3.15. Канонікальний кореляційний зв'язок між параметрами адаптації (вісь абсцис) та Т- і кіллерної ланок імунітету (вісь ординат)

При цьому імунний радикал пов'язаний із абсолютним вмістом пан-лімфоцитів ($r = 0,97$), популяції CD3-лімфоцитів ($r = 0,91$), теофілінрезистентної ($r = 0,77$) і теофілінчутливої ($r = 0,76$) субпопуляцій та абсолютною величиною РБТЛ ($r = 0,83$).

Другий радикал характеризує кіллерну ланку, будучи пов'язаним із вмістом CD16-лімфоцитів ($r = 0,92$), природною кіллерною активністю ($r = 0,92$) і антитілазалежною цитотоксичністю ($r = 0,75$), а також вмістом 0-лімфоцитів ($r = -0,53$). Його канонікальна кореляція з другим адаптаційним радикалом складає 0,953 ($\chi^2 = 478$; $\Lambda \text{ Prime} = 0,0003$; $p < 10^{-6}$).

Фагоцитарна ланка імунітету та неспецифічний захист. Параметри структуровані у 15 пар радикалів, з-поміж них суттєва канонікальна кореляція має місце між п'ятьма. При цьому перший радикал характеризує відносний ($r = -0,87$) і абсолютний ($r = -0,92$) вміст нейтрофілів, їх фагоцитарну ($r = -0,58$) і мікробну ($r = -0,60$) ємність та бактерицидну здатність ($r = -0,36$). Третій радикал пов'язаний, в основному, із абсолютним вмістом моноцитів ($r = 0,85$), макрофагів ($r = 0,75$) і їх мікробною ємністю ($r = 0,75$) - з одного боку, та інтенсивними параметрами мікрофагів: ІБЦ ($r = 0,65$), ІК ($r = 0,60$), ФЧ ($r = 0,42$), а також лізоцимом ($r = 0,50$) - з іншого боку. Другий та четвертий радикали не мають достатньо тісних зв'язків із параметрами даної ланки.

Коефіцієнти канонічної кореляції для перших п'яти пар радикалів складають відповідно 0,997; 0,994; 0,990; 0,948 і 0,851 ($\chi^2=1187 \div 266$; $p < 10^{-6} \div 0,005$). Для ілюстрації зв'язку обмежимося першою парою радикалів (рис. 3.16).

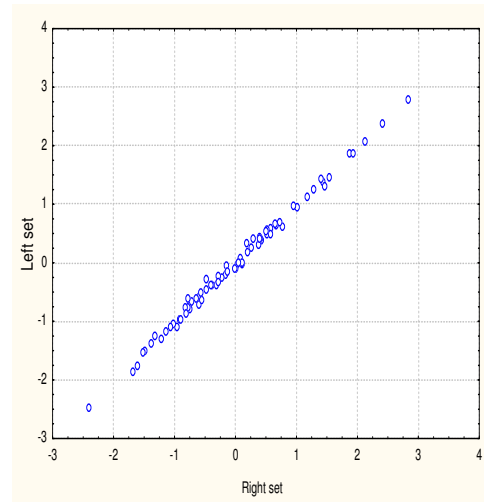


Рис 3.16. Канонічний кореляційний зв'язок між параметрами адаптації (вісь абсцис) та фагоцитозу і неспецифічного захисту (вісь ординат)

Отже, параметри ЗАРО тісно корелюють із параметрами антибактеріальних захисних систем, що відображує патогенетичні зв'язки між станом адаптації і резистентності організму.

3.2. Метаболічні і гормональні чинники імунодисфункції

Спочатку методом канонічного аналізу проаналізовано залежність Т-ланки в цілому від метаболічних і гормональних чинників. Виявлено (рис. 3.17), що коефіцієнт канонічної кореляції між першою парою коренів метаболічно-гормональних і Т-клітинних параметрів складає 0,986 ($\chi^2=541$; Λ Prime $< 10^{-3}$; $p < 10^{-3}$). При цьому перший метаболічно-гормональний корінь вірогідно корелює із загальною антипротеазною активністю плазми ($r=-0,91$), урикемією ($r=0,40$), активністю каталази ($r=0,35$) і пізньою постпрандіальною гіперглікемією ($r=0,34$). Заслугує на увагу кореляція із активністю СОД ($r=0,29$) та ІАП ($r=0,26$).

І корінь параметрів Т-клітинної ланки імунітету репрезентується, передовсім, відносним рівнем CD3-лімфоцитів ($r=0,94$) та їх теофілінрезистентної субпопуляції ($r=0,82$), абсолютним рівнем останніх ($r=0,51$), відносним рівнем теофілінчутливих Т-лімфоцитів ($r=0,46$), РБТЛ ($r=0,45$), "активних" Т-лімфоцитів ($r=0,42$), CD4-лімфоцитів ($r=0,29$), абсолютним - CD3-лімфоцитів ($r=0,34$) теофілінчутливих ($r=0,28$) і "активних" ($r=0,28$) Т-лімфоцитів.

Канонічна кореляція між другою парою радикалів складає 0,924 ($\chi^2=386$; Λ Prime $< 10^{-3}$; $p=0,018$). При цьому другий метаболічно-гормональний корінь корелює, передовсім, із параметрами ОГТТ: базальною глікемією ($r=-0,58$), пізньою ($r=-0,51$) і ранньою ($r=-0,37$) постпрандіальною гіперглікемією, а також урикемією ($r=0,44$), активністю АсТ ($r=0,39$) і рівнем МДА ($r=-0,34$). Другий корінь Т-ланки імунітету представлений абсолютним вмістом теофілінчутливих Т-лімфоцитів ($r=0,30$) та РБТЛ ($r=-0,28$).

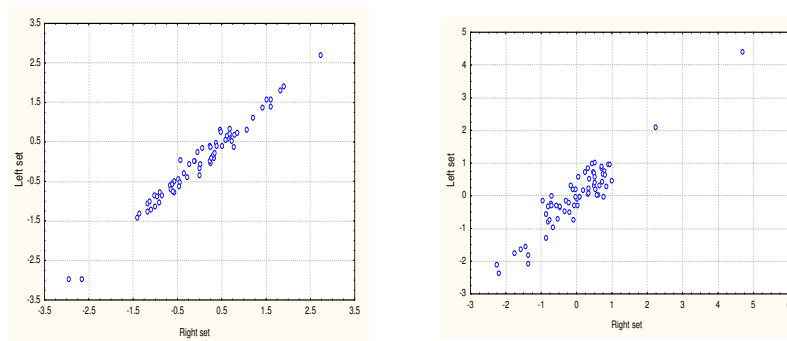


Рис. 3.17. Канонічна залежність стану Т-ланки імунітету (вісь Y) від метаболічно-гормональних чинників (вісь X)

На наступному етапі методом множинної регресії отримано рівняння для обчислення величин конкретних параметрів Т-ланки, детермінованих метаболічно-гормональними параметрами. Видно, що **відносний** вміст CD3-лімфоцитів детермінується, головним чином (на 92%), загальною антипротеазною активністю плазми і урикемією (табл. 3.2, рис. 3.18).

Таблиця 3.2

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічно-гормональних детермінаторів відносного вмісту CD3-лімфоцитів

Незалежні (детермінуючі) змінні	r	b	±m	t	p
Загальна антипротеазна активність	-0,91	-12,2	0,92	13,2	<10 ⁻⁶
Сечова кислота	0,49	5,47	2,72	2,0	0,049
Каталаза	0,34	0,006	0,005	1,1	0,26
Індекс адаптації Поповича	0,33	0,22	0,23	0,9	0,35
		a=75,5	3,3	22,7	<10 ⁻⁶

Стандартна похибка для залежної змінної: $\pm 2,1\%$; $R=0,923$; $R^2=0,851$; $F_{(5,6)}=69,9$; $p<10^{-5}$

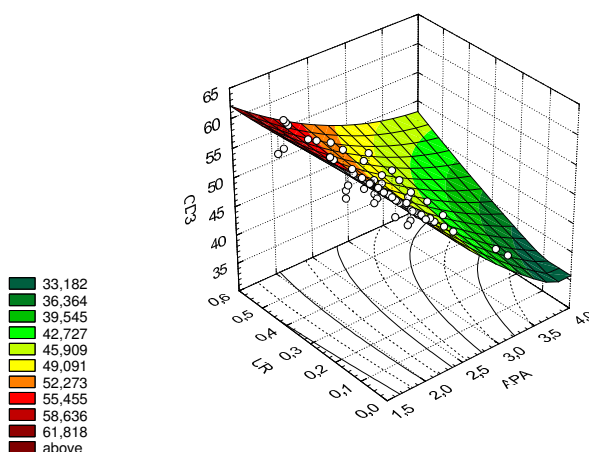


Рис. 3.18. Залежність відносного вмісту CD3-лімфоцитів від загальної антипротеазної активності (APA) та урикемії (UR)

Натомість **абсолютний** вміст CD3-лімфоцитів (табл. 3.3) детермінується метаболічними факторами лише на 33%, при цьому вклад їх приблизно однаковий.

Таблиця 3.3

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічних детермінаторів абсолютного вмісту CD3-лімфоцитів

Незалежні (детермінуючі) змінні	r	b	±m	t	p
Амілаза	-0,36	-0,012	0,005	2,1	0,036
Загальна антипротеазна активність	-0,35	-0,296	0,118	2,5	0,015
Сечова кислота	0,34	0,28	0,41	0,7	0,50
Креатинін	0,30	0,009	0,005	1,7	0,09
Холестерин пребета- і бета-ЛПІ	0,29	0,065	0,051	1,3	0,21
Сечовина	0,29	-0,024	0,043	0,6	0,58
		a=1,19	0,44	2,7	0,009

Стандартна похибка для залежної змінної: $\pm 0,30$ Г/л; $R=0,572$; $R^2=0,327$; $F_{(6,6)}=4,9$; $p<10^{-3}$

Відносний вміст субпопуляції CD4-лімфоцитів слабо (на 22%), але вірогідно визначається пізньою постпрандіальною гіперглікемічною реакцією ОГТТ та базальним рівнем пребета- і бета-ліпопротеїдів і глікемії (табл. 3.4, рис. 3.19).

Таблиця 3.4

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічно-гормональних детермінаторів відносного вмісту CD4-лімфоцитів

Незалежні (детермінуючі) змінні	r	b	±m	t	p
Гіперглікемічна реакція через 2,5 год	0,35	0,096	0,045	2,1	0,037
Пребета- і бета-ліпопротеїди	-0,33	-0,232	0,094	2,5	0,016
Базальна глікемія	-0,24	-2,28	1,61	1,4	0,16
		a=40,6	10,0	4,1	<0,001

Стандартна похибка для залежної змінної: $\pm 6,5\%$; $R=0,468$; $R^2=0,219$; $F_{(3,6)}=5,9$; $p=0,002$

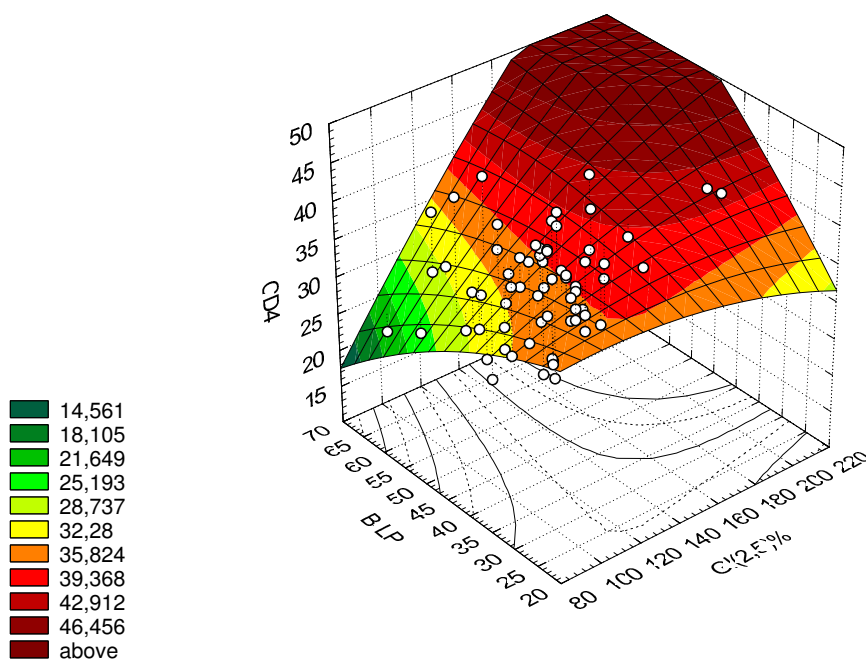


Рис. 3.19. Залежність відносного вмісту CD4-лімфоцитів від пізньої гіперглікемічної реакції та рівня бета-ліпопротеїдів

Аналогічна міра детермінації абсолютного рівня CD4-лімфоцитів пов'язана із пізньою постпрандіальною гіперглікемічною реакцією та глюкокортикоїдною функцією (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічно-гормональних детермінаторів абсолютного вмісту CD4-лімфоцитів

Незалежні (детермінуючі) змінні	r	b	$\pm m$	t	p
Гіперглікемічна реакція через 2,5 год	0,38	0,0052	0,0018	2,9	0,004
Екскреція з сечею 17-ОКС	-0,33	-0,0384	0,0156	2,5	0,017
		a=0,50	0,26	1,93	0,058

Стандартна похибка для залежної змінної: $\pm 0,26$ Г/л; $R=0,464$; $R^2=0,215$; $F_{(2,6)}=8,8$; $p<10^{-3}$

Відносний рівень субпопуляції "активних" Т-лімфоцитів на 35% визначається констеляцією п'яти метаболічних параметрів (табл. 3.6), з-поміж яких можна відмітити загальну антипротеазну активність і активність СОД (рис. 3.20).

Абсолютний вміст "активних" Т-лімфоцитів детермінується на 25% пізньою постпрандіальною гіперглікемічною реакцією ОГТТ та базальною активністю лужної фосфатази (табл. 3.7, рис. 3.21).

Таблиця 3.6

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічних детермінаторів відносного вмісту "активних" Т-лімфоцитів

Незалежні (детермінуючі) змінні	r	b	$\pm m$	t	p
Загальна антипротеазна активність	-0,35	-3,68	1,41	2,6	0,012
Аланінова трансаміназа	-0,35	-1,86	3,73	0,5	0,62
Аспарагінова трансаміназа	-0,34	-9,87	5,50	1,8	0,08
Супероксиддисмутаза	0,33	0,070	0,033	2,1	0,04
Малоновий діальдегід	0,28	0,051	0,022	2,3	0,02
		a=22,4	4,7	4,8	$<10^{-4}$

Стандартна похибка для залежної змінної: $\pm 3,9\%$; $R=0,590$; $R^2=0,348$; $F_{(5,6)}=6,5$; $p<10^{-4}$

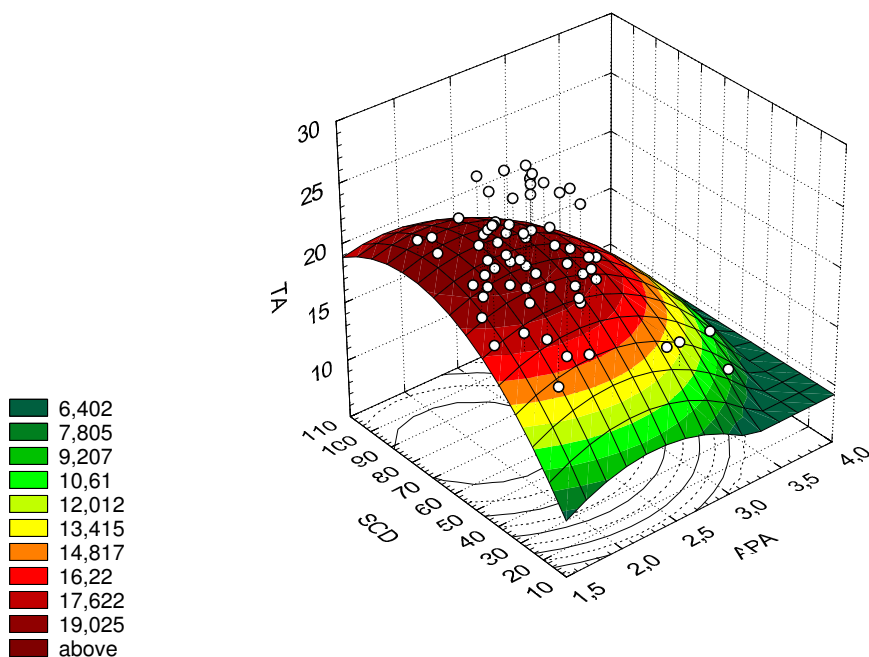


Рис. 3.20. Залежність відносного вмісту "активних" Т-лімфоцитів від загальної антипротеазної активності та активності супероксиддисмутази

Таблиця 3.7

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічно-гормональних детермінаторів абсолютного вмісту «активних» Т-лімфоцитів

Незалежні (детермінуючі) змінні	r	b	±m	t	p
Гіперглікемічна реакція через 2,5 год	0,40	0,0030	0,0009	3,4	0,001
Лужна фосфатаза	0,28	0,0615	0,0344	1,8	0,08
Сечова кислота	0,24	0,252	-0,157	1,6	0,11
		a=-0,05	0,11	0,5	0,65

Стандартна похибка для залежної змінної: $\pm 0,13$ Г/л; $R=0,497$; $R^2=0,246$; $F_{(3,6)}=6,88$; $p<10^{-3}$

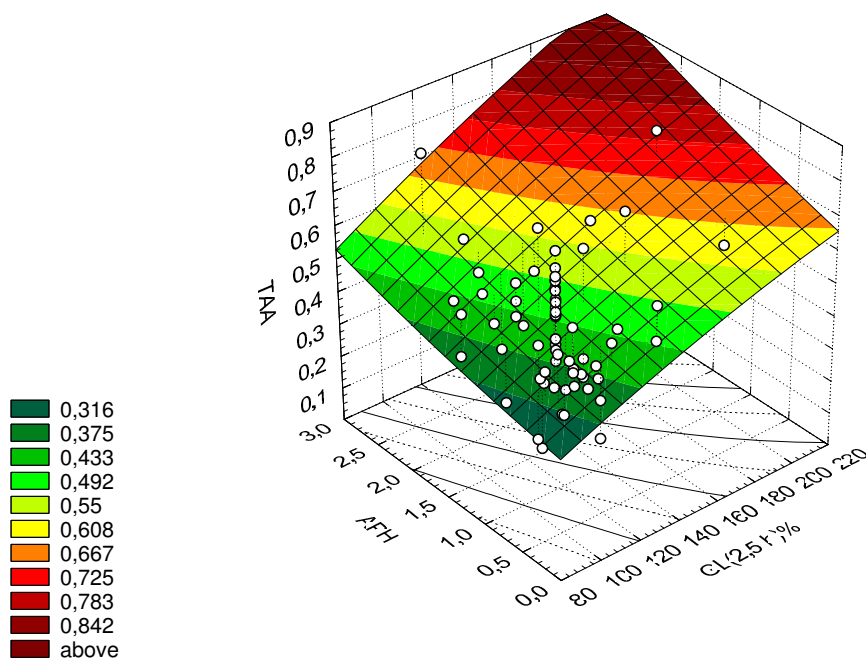


Рис. 3.21. Залежність абсолютного вмісту "активних" Т-лімфоцитів від пізньої гіперглікемічної реакції та активності лужної фосфатази

Відносний вміст теофілінрезистентних Т-лімфоцитів на 68% визначається констеляцією п'яти метаболічно-гормональних параметрів (табл. 3.8), з-поміж котрих найбільший вклад вносять загальна антипротеазна активність, активність каталази та індекс адаптації Поповича (рис. 3.22, 3.23)

Таблиця 3.8

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічно-гормональних детермінаторів відносного вмісту теофілінрезистентних Т-лімфоцитів

Незалежні (детермінуючі) змінні	r	b	±m	t	p
Загальна антипротеазна активність	-0,77	-11,8	1,6	7,3	<10 ⁻⁶
Каталаза	0,37	0,015	0,008	1,8	0,08
Індекс адаптації Поповича	0,40	0,68	0,40	1,7	0,097
Гіперглікемічна реакція через 2,5 год	0,33	0,072	0,025	2,9	0,005
Сечова кислота	0,28	-2,07	4,76	0,4	0,66
		a=44,5	6,2	7,2	<10 ⁻⁶

Стандартна похибка для залежної змінної: $\pm 3,7\%$; $R=0,825$; $R^2=0,680$; $F_{(5,6)}=25,9$; $p<10^{-5}$

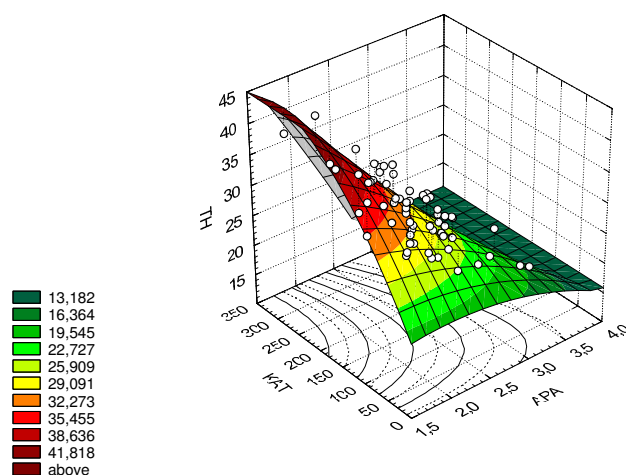


Рис. 3.22. Залежність відносного вмісту теофілінрезистентних (Th) Т-лімфоцитів від загальної антипротеазної активності та активності каталази

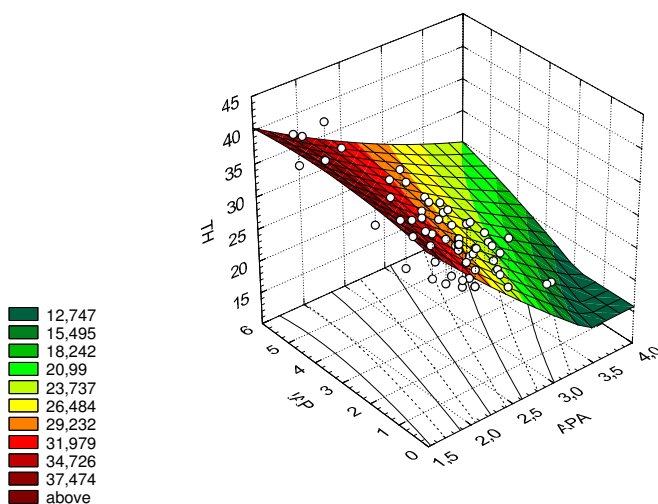


Рис. 3.23. Залежність відносного вмісту теофілінрезистентних (Th) Т-лімфоцитів від загальної антипротеазної активності та індексу адаптації

Абсолютний вміст даної субпопуляції детермінований лише на 24% (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічних детермінаторів абсолютного вмісту теофілінрезистентних Т-лімфоцитів

Незалежні (детермінуючі) змінні	r	b	±m	t	p
Загальна антипротеазна активність	-0,48	-0,305	0,086	3,6	<0,001
Сечова кислота	0,30	0,259	0,281	0,9	0,36
		a=1,30	0,25	5,2	<10 ⁻⁵

Стандартна похибка для залежної змінної: $\pm 0,22$ Г/л; $R=0,491$; $R^2=0,241$; $F_{(2,6)}=10,2$; $p<0,001$

Відносний вміст теофілінчутливої субпопуляції Т-лімфоцитів на 65% підлеглий гальмівному впливу загальної антипротеазної активності та стимулювальному - вмісту в плазмі сечової кислоти, пребета- і бета-ліпопротеїдів і глюкози (рис. 3.24, табл. 3.10)

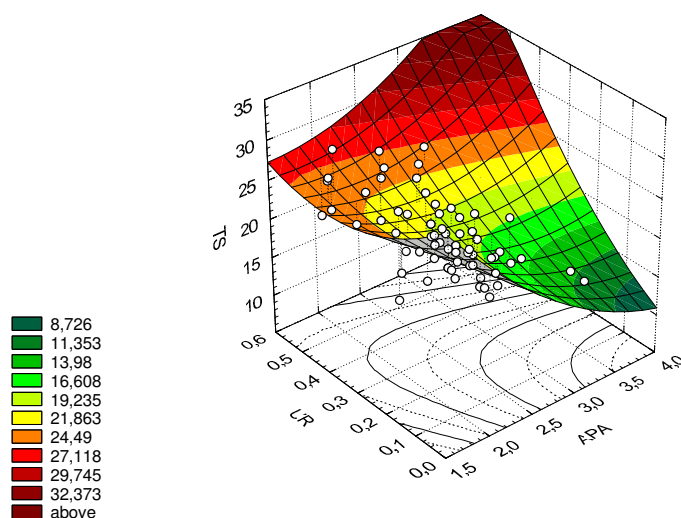


Рис. 3.24. Залежність відносного вмісту теофілінчутливих (Ts) Т-лімфоцитів від загальної антипротеазної активності та урикемії

Таблиця 3.10

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічних детермінаторів відносного вмісту теофілінчутливих Т-лімфоцитів

Незалежні (детермінуючі) змінні	r	b	±m	t	p
Загальна антипротеазна активність	-0,50	-4,52	1,39	3,3	0,002
Сечова кислота	0,45	10,5	4,8	2,2	0,031
Пребета- і бета-ліпопротеїди	0,34	0,116	0,053	2,2	0,034
Базальна глікемія	0,25	2,16	0,86	2,5	0,015
		a=14,5	5,6	2,6	0,012

Стандартна похибка для залежної змінної: $\pm 3,6\%$; $R=0,651$; $R^2=0,424$; $F_{(4,6)}=11,4$; $p<10^{-5}$

Аналогічна міра детермінації (64%) абсолютного рівня теофілінчутливих Т-лімфоцитів пов'язана із прямим впливом урикемії, холестерину в складі пребета- і бета-ліпопротеїдів, креатиніну і сечовини плазми та інверсним - активності амілази і антипротеаз (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічних детермінаторів абсолютного вмісту теофілінчутливих Т-лімфоцитів

Незалежні (детермінуючі) змінні	r	b	±m	t	p
Сечова кислота	0,44	0,309	0,177	1,7	0,09
Амілаза	-0,38	-0,0053	0,0024	2,2	0,029
Холестерин пребета- і бета-ЛП	0,36	0,035	0,022	1,6	0,12
Креатинін	0,35	0,005	0,002	2,2	0,028
Загальна антипротеазна активність	-0,33	-0,108	0,051	2,1	0,038
Сечовина	0,32	-0,02	0,02	0,9	0,35
		a=0,28	0,19	1,5	0,14

Стандартна похибка для залежної змінної: $\pm 0,13$ Г/л; $R=0,636$; $R^2=0,404$; $F_{(6,6)}=6,8$; $p<10^{-4}$

Нарешті, реакція бласттрансформації Т-лімфоцитів на ФГА визначається, з одного боку, гальмівним впливом антипротеаз, а з іншого - активуючим впливом, передовсім, каталази і гамма-глобулінів (табл. 3.12, рис. 3.25, 3.26)

Таблиця 3.12

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічно-гормональних детермінаторів реакції бласттрансформації Т-лімфоцитів

Незалежні (детермінуючі) змінні	r	b	±m	t	p
Загальна антипротеазна активність	-0,42	-7,5	2,6	2,9	0,005
Каталаза	0,40	0,020	0,018	1,1	0,27
Гамма-глобуліни	0,40	0,344	0,315	1,1	0,28
Загальний білок	0,34	0,339	0,162	2,1	0,041
Псевдохолінестераза	0,30	0,043	0,020	2,1	0,037
Пізня постпрандіальна гіперглікемія	0,27	1,62	1,37	1,2	0,24
		a=20,2	14,5	1,4	0,17

Стандартна похибка для залежної змінної: $\pm 7,1\%$; $R=0,647$; $R^2=0,418$; $F_{(6,6)}=7,2$; $p<10^{-5}$

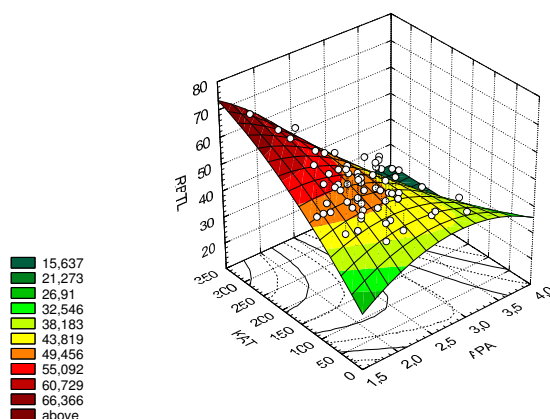


Рис. 3.25. Залежність реакції бласттрансформації Т-лімфоцитів від загальної антипротеазної активності та активності каталази

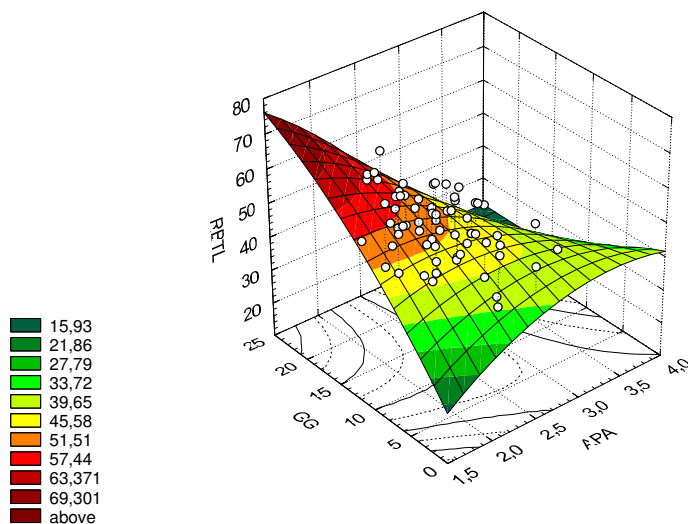


Рис. 3.26. Залежність реакції бласттрансформації Т-лімфоцитів від загальної антипротеазної активності та рівня в плазмі гамма-глобулінів

Канонікальний аналіз зв'язку між кіллерною ланкою імунітету та метаболічно-гормональними чинниками виявляє теж дві пари коренів. Перша пара з боку детермінуючих параметрів представлена

екскрецією 17-КС ($r=0,89$), індексом адаптації Поповича ($r=0,39$), активністю каталази ($r=0,32$) і γ -імуноглобулінемією ($r=0,27$), а з боку детермінованих - рівнем натуральних кіллерів ($r=0,975$), природної кіллерної активності ($r=0,96$) і антитілазалежної цитотоксичності ($r=0,86$). Коефіцієнт канонічної кореляції складає 0,968 ($\chi^2=277$; Λ Prime=0,003; $p<10^{-3}$). Друга пара представлена відповідно загальною антипротеазною активністю ($r=0,70$), урикемією ($r=-0,51$), активністю СОД ($r=-0,36$) і рівнем малонового діальдегіду ($r=0,31$) та рівнем Т-кіллерів ($r=-0,87$). При цьому $r^*=0,881$; $\chi^2=149$; Λ Prime=0,041; $p=0,001$. Залежність візуалізована на рис. 3.27.

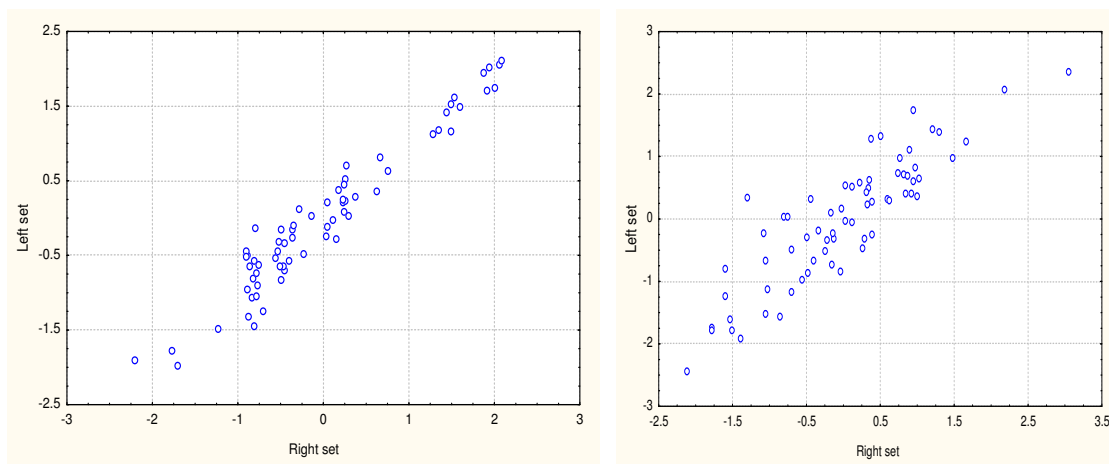


Рис. 3.27. Канонікальна залежність стану кіллерної ланки імунітету (вісь Y) від метаболічно-гормональних чинників (вісь X)

За даними регресивного аналізу, рівень Т-кіллерів на 53% детермінується гальмівним впливом антипротеаз і стимулюючим - урикемії, а також пребета- і бета-ліпопротеїдів і супероксиддисмутази (табл. 3.13, рис. 3.28).

Таблиця 3.13

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічних детермінаторів рівня Т-кіллерів

Незалежні (детермінуючі) змінні	r	b	$\pm m$	T	p
Загальна антипротеазна активність	-0,66	-5,35	1,00	5,3	$<10^{-6}$
Сечова кислота	0,50	5,99	3,37	1,8	0,08
Пребета- і бета-ліпопротеїди	0,31	0,087	0,038	2,3	0,026
Супероксиддисмутаза	0,26	0,026	0,021	1,2	0,22
		a=28,6	3,7	7,7	$<10^{-6}$

Стандартна похибка для залежної змінної: $\pm 2,5\%$; $R=0,728$; $R^2=0,530$; $F_{(4,6)}=17,5$; $p<10^{-5}$

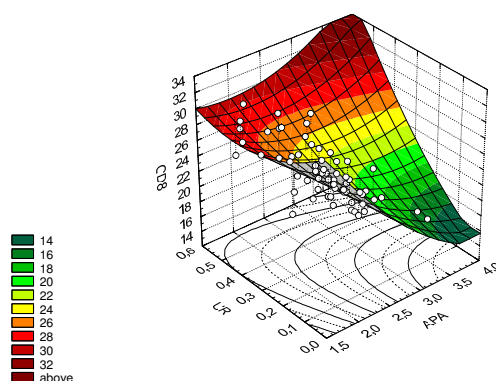


Рис. 3.28. Залежність вмісту CD8-лімфоцитів від загальної антипротеазної активності та урикемії

Рівень натуральних кіллерів на 79% визначається прямим впливом андрогенних і тиреоїдних гормонів та каталази (табл. 3.14, рис. 3.29).

Таблиця 3.14

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічно-гормональних детермінаторів рівня натуральних кіллерів

Незалежні (детермінуючі) змінні	r	b	±m	t	p
17-КС сечі	0,85	0,350	0,034	10,1	<10 ⁻⁶
Трийодтиронін	0,50	2,50	1,90	2,1	0,039
Індекс адаптації Поповича	0,39	0,669	0,184	3,6	<0,001
Каталаза	0,32	0,007	0,004	1,7	0,09
		a=-18,5	2,00	9,3	<10 ⁻⁶

Стандартна похибка для залежної змінної: ±1,76%; R=0,891; R²=0,794; F_(4,6)=59,7; p<10⁻⁵

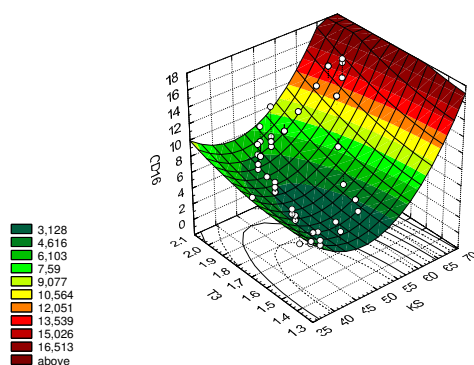


Рис. 3.29. Залежність вмісту CD16-лімфоцитів від екскреції з сечею 17-КС та вмісту в плазмі Т3

Дані адаптивні гормони детермінують також природну кіллерну активність на 81% (табл. 3.15, рис. 3.30) і антиілазалежну цитотоксичність на 74% (табл. 3.16, рис. 3.31).

Таблиця 3.15

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічно-гормональних детермінаторів природної кіллерної активності

Незалежні (детермінуючі) змінні	r	b	±m	t	p
17-КС сечі	0,84	0,667	0,069	9,6	<10 ⁻⁶
Трийодтиронін	0,46	5,50	2,41	2,3	0,026
Індекс адаптації Поповича	0,39	1,48	0,36	4,1	<0,001
Каталаза	0,32	0,009	0,008	1,1	0,29
17-ОКС сечі	-0,29	-0,79	0,21	3,7	<0,001
		a=-31,1	4,2	7,4	<10 ⁻⁶

Стандартна похибка для залежної змінної: ±3,5%; R=0,900; R²=0,810; F_(5,6)=51,8; p<10⁻⁵

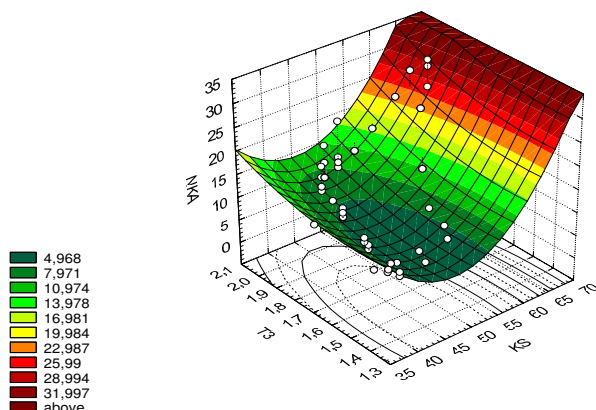


Рис. 3.30. Залежність натуральної кіллерної активності від екскреції з сечею 17-КС та вмісту в плазмі Т3

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічно-гормональних детермінаторів антитілазалежної цитотоксичності

Незалежні (детермінуючі) змінні	r	b	±m	t	p
17-КС сечі	0,75	0,65	0,11	6,0	$<10^{-6}$
Трийодтиронін	0,68	19,4	3,9	4,9	$<10^{-3}$
Сечовина	-0,34	-0,84	0,51	1,7	0,10
Малоновий диальдегід	0,32	0,052	0,033	1,5	0,13
Індекс адаптації Поповича	0,30	1,62	0,58	2,8	0,007
		a=-48,6	7,7	6,3	$<10^{-6}$

Стандартна похибка для залежної змінної: $\pm 5,6\%$; $R=0,863$; $R^2=0,744$; $F_{(5,6)}=35,5$; $p<10^{-5}$

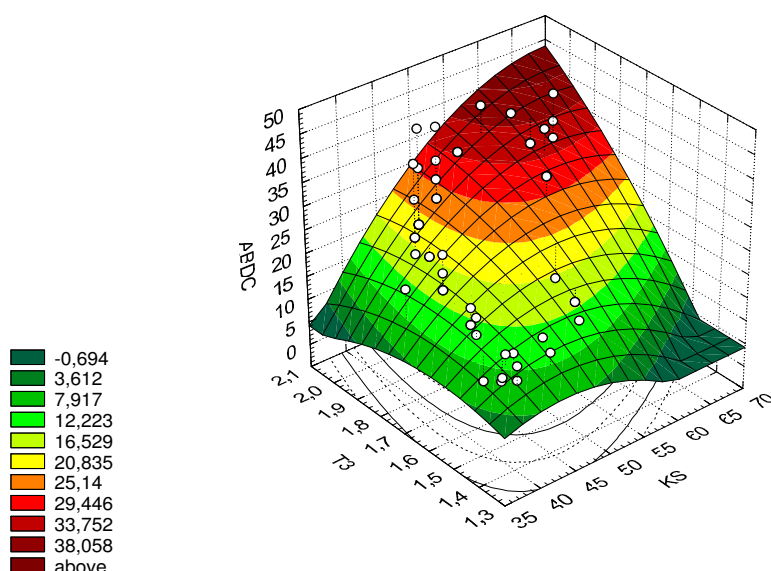


Рис. 3.31. Залежність антитілазалежної цитотоксичності (ABDC) від екскреції з сечею 17-КС та вмісту в плазмі T_3

Факторна структура канонічної залежності стану В-ланки імунітету від метаболічно-гормональних чинників складніша порівняно з Т- і К-ланками: виявлено три пари канонічних коренів.

При цьому перша пара з боку детермінуючих факторів представлена антипротеазною активністю ($r=-0,89$), урикемією ($r=0,45$), активністю каталази ($r=0,40$), γ -глобулінемією ($r=0,40$), пізньою постпрандіальною гіперглікемією ($r=0,33$) і активністю супероксиддисмутази ($r=0,31$), а з боку детермінованих параметрів - рівнем IgM ($r=-0,95$), IgG ($r=0,57$) і відносним вмістом В-лімфоцитів ($r=-0,23$). Коефіцієнт канонічної кореляції між коренями першої пари складає $0,975$ ($\chi^2=464$; Λ Prime $<10^{-3}$; $p<10^{-3}$). Другу пару коренів репрезентують відповідно γ -глобулінемія ($r=0,82$), загальна протеїнемія ($r=0,51$), трийодтиронінемія ($r=0,35$) і базальна глікемія ($r=0,33$) та імуноглобулінемія G ($r=0,80$) і відносний рівень В-лімфоцитів ($r=0,22$). При цьому $r^*=0,949$; $\chi^2=329$; Λ Prime $=0,001$; $p<10^{-3}$. Третю пару канонічних коренів з боку метаболічно-гормональних факторів складають: пізня гіперглікемічна реакція ($r=0,43$), активність лужної фосфатази ($r=0,38$) і АсТ ($r=-0,36$), а з боку В-ланки - рівень IgA ($r=-0,47$), середніх ($r=-0,46$) і дрібних ($r=-0,44$) ЦІК та абсолютний вміст В-лімфоцитів ($r=0,24$). Коефіцієнт $r^*=0,843$ ($\chi^2=227$; Λ Prime $=0,006$; $p=0,043$). Викладене візуалізовано на рис 3.32.

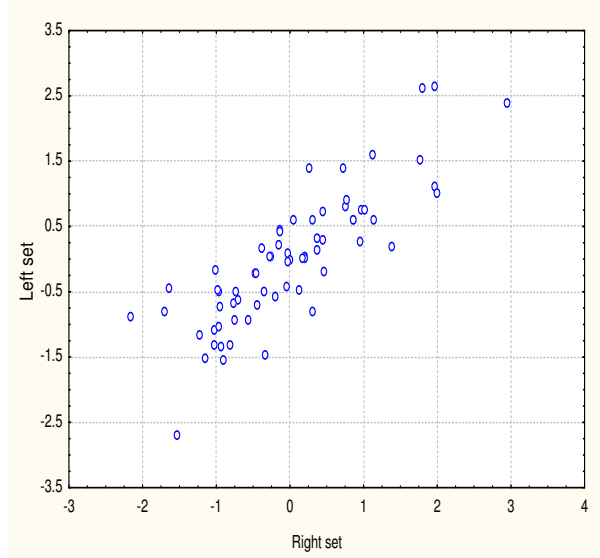
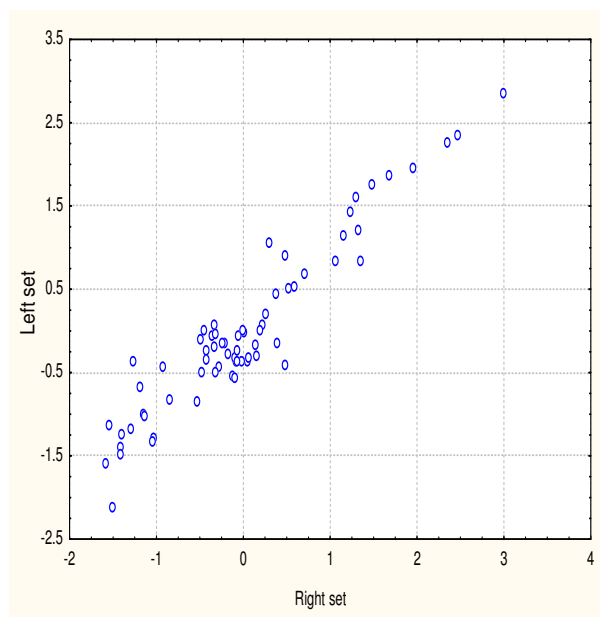
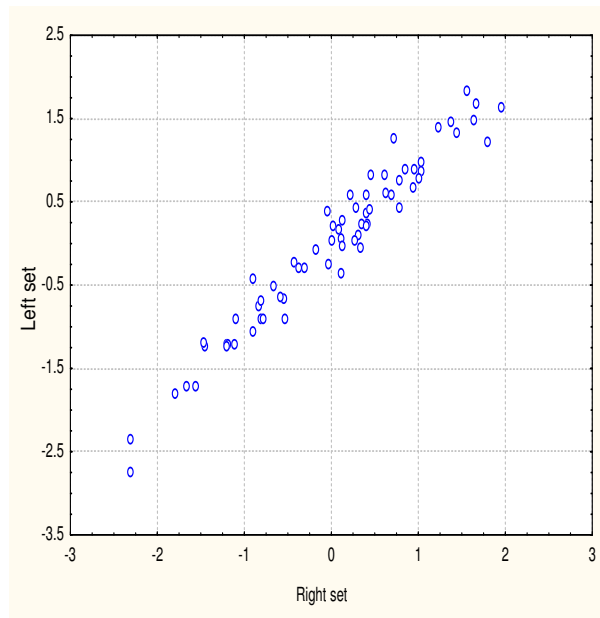


Рис. 3.32. Канонікальна залежність стану В-ланки імунітету (вісь Y) від метаболічно-гормональних чинників (вісь X)

За даними регресивного аналізу (табл. 3.17, рис. 3.33), відносний вміст В-лімфоцитів детермінується метаболічними факторами лише на 23%, при цьому негативно - холестерином α -ліпопротеїдів і молекулами середньої маси та позитивно - рівнем малонового диальдегіду і загального білка.

Таблиця 3.17

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічних детермінаторів відносного вмісту В-лімфоцитів

Незалежні (детермінуючі) змінні	r	b	$\pm m$	t	p
Холестерин альфа-ліпопротеїдів	-0,33	-1,73	0,72	2,4	0,02
Малоновий диальдегід	0,28	0,012	0,011	1,1	0,29
Загальний білок	0,26	0,055	0,039	1,4	0,17
Молекули середньої маси	-0,23	-0,004	0,002	2,1	0,035
		a=21,1	3,3	6,3	$<10^{-6}$

Стандартна похибка для залежної змінної: $\pm 1,8\%$; $R=0,480$; $R^2=0,230$; $F_{(4,6)}=4,6$; $p=0,002$

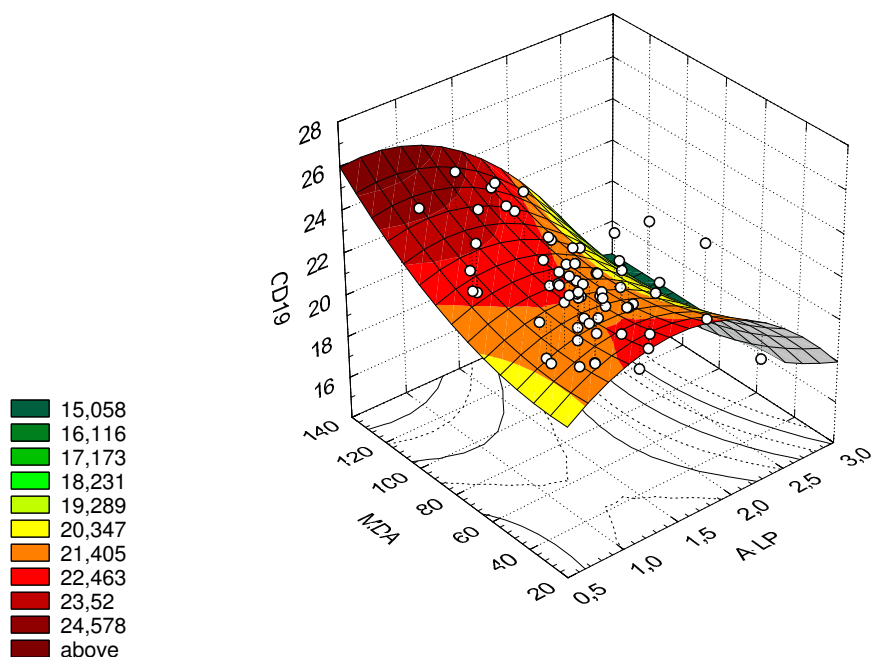


Рис. 3.33. Залежність відносного вмісту В-лімфоцитів від концентрації в плазмі холестерину альфа-ліпопротеїдів та малонового диальдегіду

Абсолютний вміст В-лімфоцитів детермінується теж слабо (на 23%), при цьому позитивно - рівнем креатиніну і сечовини плазми, негативно - рівнем екскреції з сечею 17-КС і активності амілази плазми (табл. 3.18, рис. 3.34).

Таблиця 3.18

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічно-гормональних детермінаторів абсолютного вмісту В-лімфоцитів

Незалежні (детермінуючі) змінні	r	b	$\pm m$	t	p
Креатинін	0,36	0,003	0,002	1,3	0,19
17-ОКС сечі	-0,30	-0,015	0,007	2,2	0,03
Сечовина	0,30	0,003	0,016	0,2	0,85
Амілаза	-0,29	-0,004	0,002	1,8	0,08
		a=0,446	0,147	3,0	0,004

Стандартна похибка для залежної змінної: $\pm 0,12$ Г/л; $R=0,483$; $R^2=0,233$; $F_{(4,6)}=4,7$; $p=0,002$

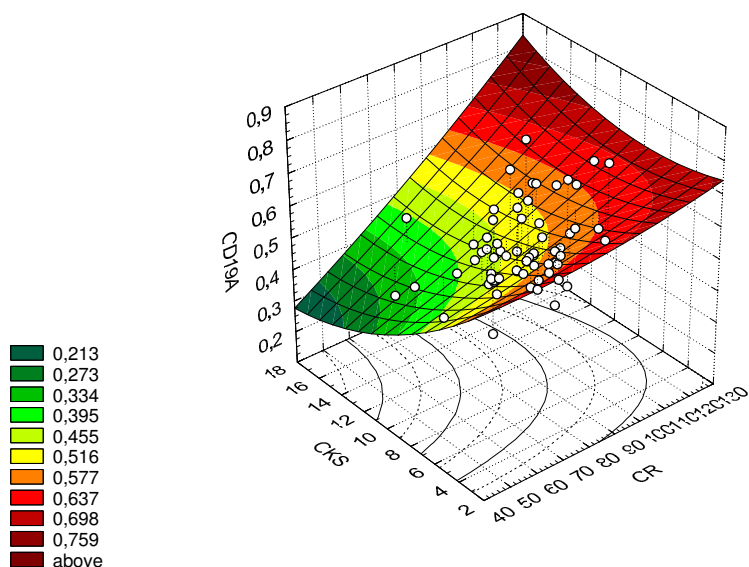


Рис. 3.34. Залежність абсолютного вмісту В-лімфоцитів від концентрації в плазмі креатиніну та екскреції з сечею 17-ОКС

Концентрація в плазмі IgG, цілком очевидно, тісно зв'язана із вмістом в ній γ - і β -глобулінів, а також - пізньою постпрандіальною гіперглікемією і α -ліпопротеїдемією (табл. 4.19, рис. 4.35, 4.36).

Таблиця 3.19

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічно-гормональних детермінаторів рівня IgG

Незалежні (детермінуючі) змінні	r	b	$\pm m$	t	p
Гамма-глобуліни	0,86	0,634	0,061	10,5	$<10^{-6}$
Бета-глобуліни	0,40	0,049	0,086	0,6	0,57
Пізня постпрандіальна гіперглікемія	0,38	0,391	0,266	1,5	0,15
Холестерин альфа-ліпопротеїдів	-0,34	-1,03	0,54	1,9	0,06
		a=1,44	1,70	0,8	0,40

Стандартна похибка для залежної змінної: $\pm 1,4$ г/л; $R=0,875$; $R^2=0,766$; $F_{(4,6)}=50,7$; $p<10^{-5}$

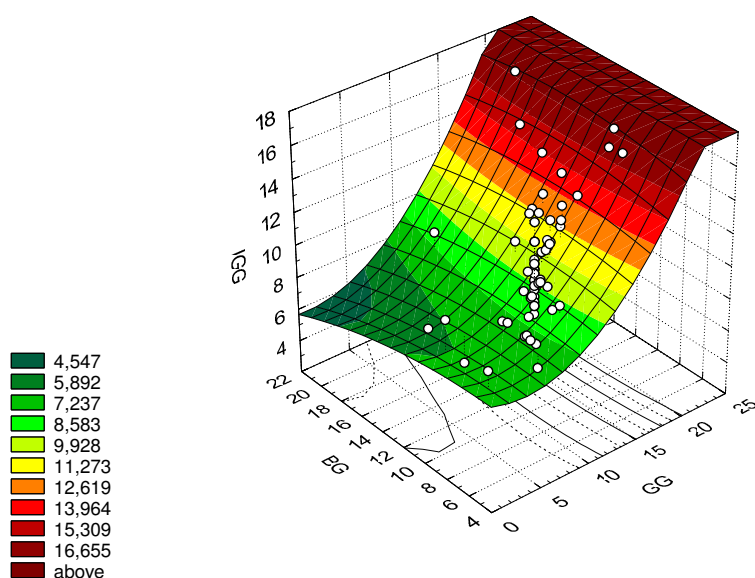


Рис. 3.35. Залежність рівня IgG від концентрації в плазмі гамма- і бета-глобулінів

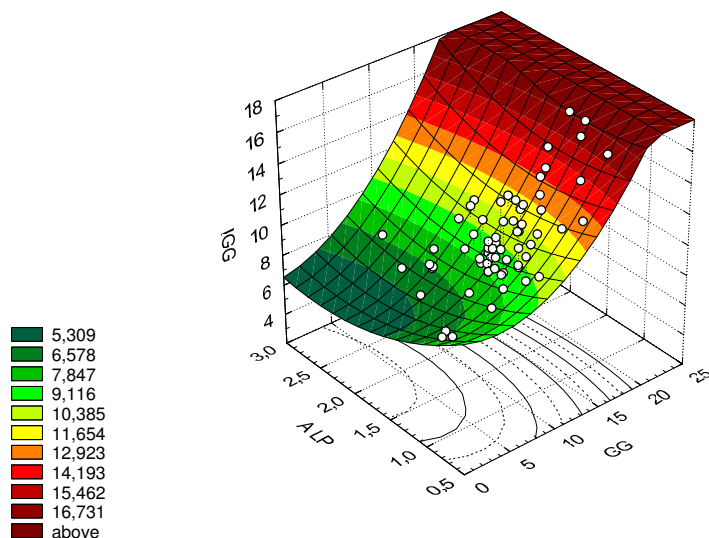


Рис. 3.36. Залежність рівня IgG від концентрації в плазмі гамма-глобулінів і альфа-ліпопротеїдів

Імуноглобулінемія А лише на 32% детермінується загальною холестеринемією, активністю каталази і лужної фосфатази та екскрецією з сечею 17-КС (табл. 3.20, рис. 4.37).

Таблиця 3.20

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічно-гормональних детермінаторів рівня IgA

Незалежні (детермінуючі) змінні	r	b	$\pm m$	t	p
Холестерин	0,35	0,310	0,093	3,2	0,002
Каталаза	-0,26	0,002	0,001	1,3	0,21
17-КС	-0,25	-0,026	0,011	2,5	0,017
Лужна фосфатаза	-0,27	-0,549	0,16	3,4	0,001
		a=3,81	0,74	5,2	<10 ⁻⁵

Стандартна похибка для залежної змінної: $\pm 0,63$ г/л $R=0,569$; $R^2=0,324$; $F_{(4,6)}=7,4$; $p<10^{-4}$

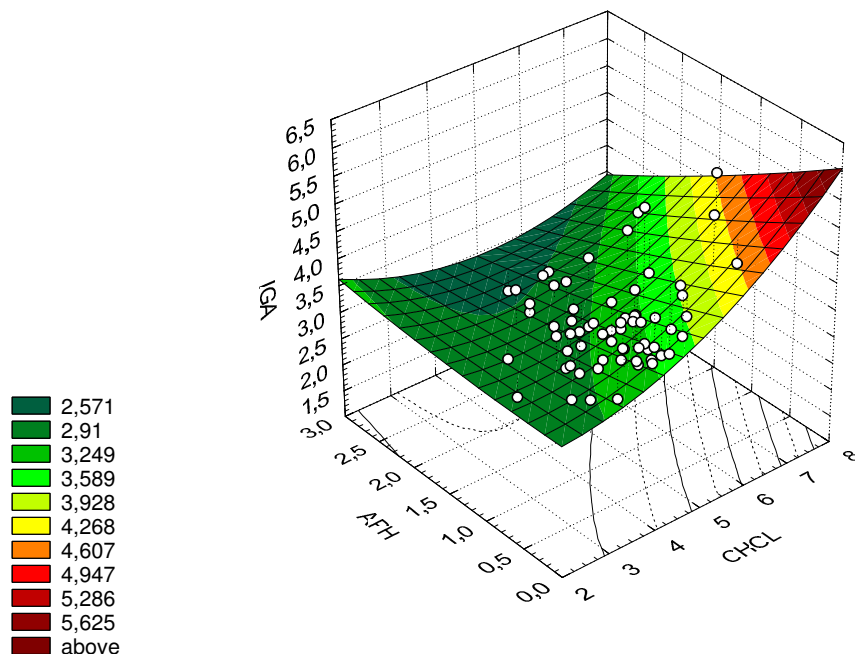


Рис. 3.37. Залежність рівня IgA від концентрації в плазмі холестерину та активності лужної фосфатази (APH)

Рівень IgM суттєво пов'язаний із 5 метаболічно-гормональними параметрами, в найбільшій мірі - із активністю антипротеаз та урикемією (табл. 3.21, рис. 3.38) і детермінується ними на 42%.

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічно-гормональних детермінаторів рівня IgM

Незалежні (детермінуючі) змінні	r	b	±m	t	p
Загальна антипротеазна активність	0,90	0,609	0,052	11,7	<10 ⁻⁶
Сечова кислота	-0,49	-0,303	0,153	1,98	0,052
Каталаза	-0,35	-0,0004	0,0003	1,3	0,21
Індекс адаптації Поповича	-0,31	-0,008	0,012	0,6	0,53
Супероксиддисмутаза	-0,29	-0,001	0,001	0,6	0,55
		a=0,138	0,187	0,7	0,46

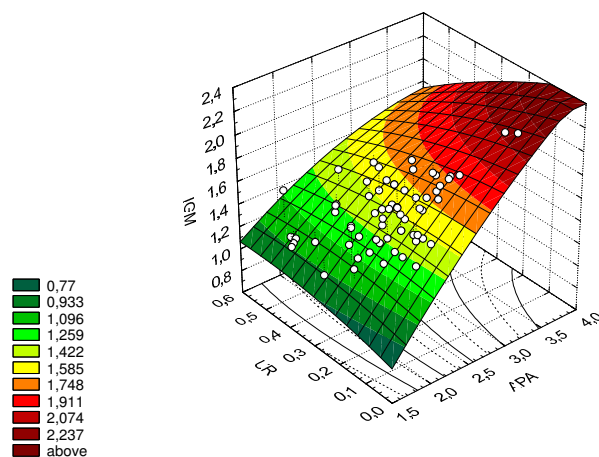
Стандартна похибка для залежної змінної: $\pm 0,12$ г/л; $R=0,908$; $R^2=0,823$; $F_{(5,6)}=56,7$; $p<10^{-5}$ 

Рис. 3.38. Залежність рівня IgM від загальної антипротеазної активності та концентрації в плазмі уратів

Суттєвих зв'язків рівня крупних ЦІК з метаболічно-гормональними параметрами не виявлено. Натомість рівень середніх ЦІК суттєво пов'язаний із холестеринемією і екскрецією з сечею 17-КС (табл. 3.22, рис. 3.39)

Таблиця 3.22

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічно-гормональних детермінаторів рівня середніх циркулюючих імунних комплексів

Незалежні (детермінуючі) змінні	r	b	±m	t	p
Холестерин	0,38	0,454	0,140	3,2	0,002
17-КС сечі	-0,24	-0,030	0,016	1,90	0,06
		a=1,71	1,06	1,6	0,11

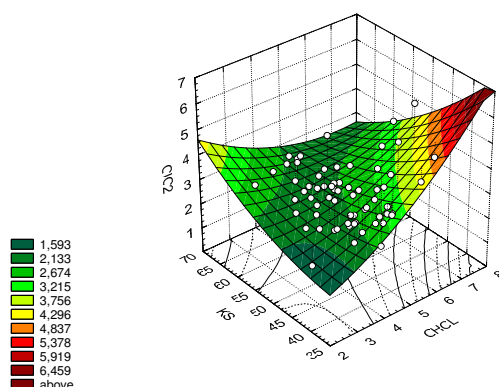
Стандартна похибка для залежної змінної: $\pm 0,97$ г/л; $R=0,434$; $R^2=0,189$; $F_{(2,6)}=7,4$; $p=0,001$ 

Рис. 3.39. Залежність рівня середньомолекулярних ЦІК від концентрації в плазмі загального холестерину та екскреції з сечею 17-КС

Сказане стосується також дрібних ЦІК (табл. 3.23, рис. 3.40).

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічно-гормональних детермінаторів рівня дрібних циркулюючих імунних комплексів

Незалежні (детермінуючі) змінні	r	b	±m	t	p
Холестерин	0,40	0,589	0,175	3,4	0,001
17-КС сечі	-0,26	-0,041	0,020	2,1	0,039
		a=2,49	1,32	1,88	0,064

Стандартна похибка для залежної змінної: $\pm 1,22$ г/л; $R=0,454$; $R^2=0,206$; $F_{(2,6)}=8,3$; $p<0,001$

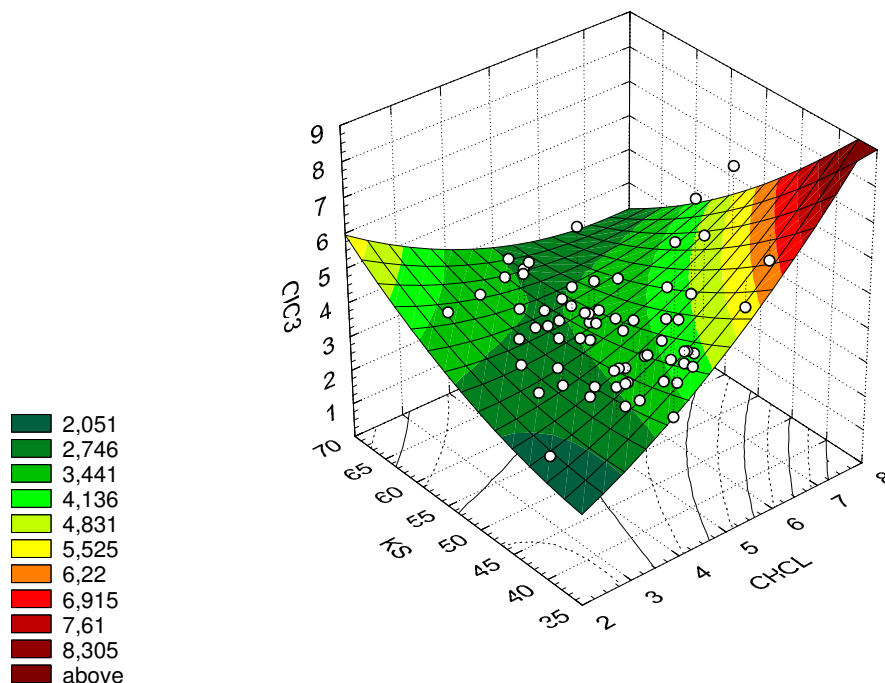


Рис. 3.40. Залежність рівня дрібномолекулярних ЦІК від концентрації в плазмі загального холестерину та екскреції з сечею 17-КС

Інтегральний стан фагоцитарної ланки імунітету і неспецифічного захисту теж детермінується констеляцією метаболічно-гормональних параметрів.

Канонікальний аналіз виявляє три пари радикалів (рис. 3.41). Перша пара представлена, з одного боку, рівнем малонового діальдегіду ($r=0,40$), андрогенної ($r=0,33$) і тиреоїдної ($r=0,29$) функцій, активністю амілази ($r=-0,31$), білірубінемією ($r=-0,28$) та пізньою постпрандіальною гіперглікемічною реакцією ($r=0,28$), а з іншого - рівнем фібрoneктину ($r=-0,44$), активністю комплемента ($r=0,41$) і інтенсивністю фагоцитозу ($r=-0,26$). Канонікальна кореляція між коренями складає $0,885$ ($\chi^2=398$; $\Lambda \text{ Prime}<10^{-3}$; $p=0,017$).

Друга пара коренів з боку метаболічно-гормональних параметрів репрезентована знову ж рівнем андрогенної функції ($r=0,40$), індексом адаптації Поповича ($r=0,35$), активністю каталази ($r=0,30$) і антипротеаз ($r=-0,28$) та ліпідемією ($r=-0,28$), а з іншого боку - бактерицидною здатністю нейтрофілів ($r=0,63$), активністю лізоциму ($r=0,41$) і інтенсивністю фагоцитозу ($r=0,33$). Проте канонікальна кореляція - на межі значущості ($r^*=0,851$; $\chi^2=331$; $\Lambda \text{ Prime}<10^{-3}$; $p=0,085$).

Третя пара канонікальних коренів представлена з боку детермінуючих параметрів активністю АсТ ($r=-0,48$), холестерином в складі α -ліпопротеїдів ($r=-0,42$), пізньою постпрандіальною гіперглікемічною реакцією ($r=0,40$) і активністю СОД ($r=0,27$), а з боку детермінованих - тими ж, що й в першій парі, при цьому вклад в факторну структуру даного кореня фібрoneктину і інтенсивності фагоцитозу дещо вагомійший ($r=-0,54$ і $-0,31$), а комплемента - реверсований ($r=-0,46$). Канонікальна кореляція між коренями третьої пари, за означенням, ще слабша ($r^*=0,838$), до того ж - статистично незначуща ($\chi^2=275$; $\Lambda \text{ Prime}=0,002$; $p=0,20$), так що не заслуговує візуалізації.

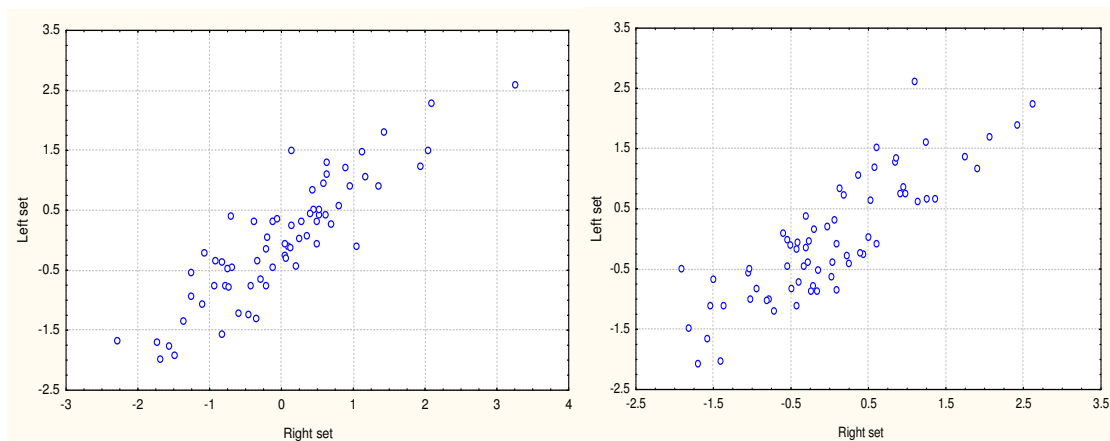


Рис. 3.41. Канонікальна залежність стану фагоцитарної ланки імунітету і неспецифічного захисту (вісь Y) від метаболічно-гормональних чинників (вісь X)

Виявлена канонікальна кореляція узгоджується із слабкою метаболічно-гормональною детермінованістю параметрів фагоцитозу і неспецифічного захисту порівняно із параметрами Т-, К- і В-ланок імунітету. Зокрема, активність фагоцитозу (доля нейтрофілів, які поглинають мікроби) визначається лише на 22% (табл. 3.24), при цьому провідна роль належить ранній постпрандіальній гіперглікемії як маркеру гормонального балансу та антиоксидантному індексу, який відображує баланс між активністю антиоксидантних ферментів та рівнем продуктів пероксидації (рис. 3.42).

Таблиця 3.24

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічно-гормональних детермінаторів активності фагоцитозу

Незалежні (детермінуючі) змінні	r	b	$\pm m$	t	p
Рання постпрандіальна гіперглікемія	-0,38	-5,21	1,93	2,7	0,009
Креатинінемія	0,26	0,201	0,096	2,1	0,04
Антиоксидантний індекс	-0,27	-3,10	2,25	1,4	0,17
		a=83,6	14,8	5,4	$<10^{-6}$

Стандартна похибка для залежної змінної: $\pm 9,0\%$; $R=0,472$; $R^2=0,223$; $F_{(3,6)}=6,0$; $p=0,001$

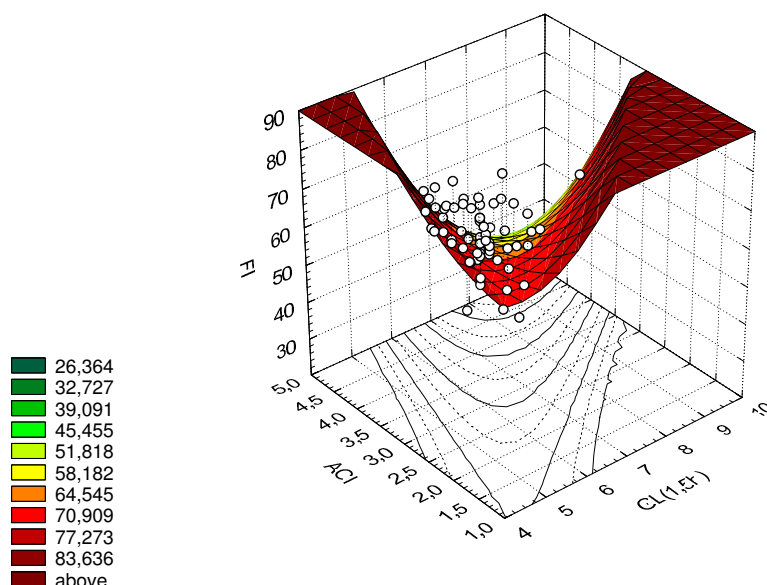


Рис. 3.42. Залежність фагоцитарного індексу нейтрофілів від ранньої постпрандіальної гіперглікемії та антиоксидантного індексу кров

Завершеність фагоцитозу (доля мікрофагів, які містять убиті мікроби) теж слабо детермінована (табл. 3.25) і найтісніше пов'язана із малоновим диальдегідом (прямо) і холестерином (інверсно) (рис. 3.43).

Таблиця 3.25

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічно-гормональних детермінаторів завершеності фагоцитозу

Незалежні (детермінуючі) змінні	r	b	±m	t	p
Малоновий диальдегід	0,39	0,172	0,061	2,8	0,007
Холестерин	-0,26	-1,49	1,63	0,9	0,36
Креатинін	-0,25	-0,148	0,178	0,8	0,41
Сечовина	-0,26	-0,159	1,48	0,1	0,91
		a=50,3	12,5	4,0	<0,001

Стандартна похибка для залежної змінної: $\pm 7,2\%$; $R=0,498$; $R^2=0,248$; $F_{(3,6)}=6,9$; $p<0,001$

Таблиця 3.26

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічно-гормональних детермінаторів індексу бактерицидності нейтрофілів

Незалежні (детермінуючі) змінні	r	b	±m	t	p
Малоновий диальдегід	0,40	0,119	0,041	2,9	0,005
Рання гіперглікемічна реакція	-0,29	-0,149	0,054	2,3	0,023
Холестерин	-0,26	-1,55	1,07	1,4	0,15
		a=49,0	12,8	3,8	<0,001

Стандартна похибка для залежної змінної: $\pm 7,2\%$; $R=0,498$; $R^2=0,248$; $F_{(3,6)}=6,9$; $p<0,001$

Індекс бактерицидності (доля нейтрофілів, які містять убиті мікроби) детермінується дещо в більшій мірі, ніж індекс кіллінгу (25% проти 20,5%) (табл. 3.26, рис. 3.44).

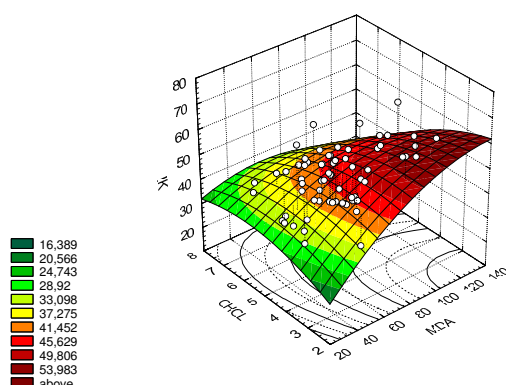


Рис. 3.43. Залежність індексу кіллінгу нейтрофілів від рівня малонового диальдегіду та холестерину

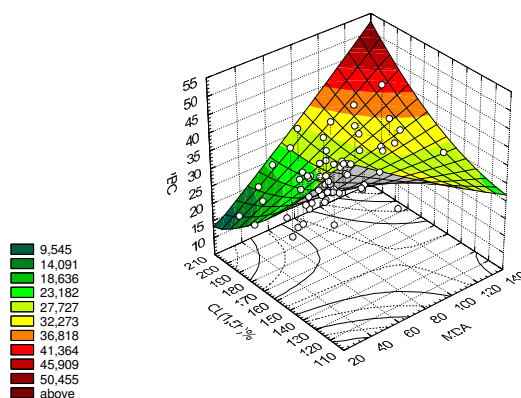


Рис. 3.44. Залежність індексу бактерицидності нейтрофілів від концентрації в плазмі малонового диальдегіду та ранньої постпрандіальної гіперглікемічної реакції

Аналогічна міра детермінованості констатована і для інтенсивності фагоцитозу (кількості мікробів, поглинутих одним фагоцитом) (табл. 3.27, рис. 3.45).

Таблиця 3.27

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічно-гормональних детермінаторів інтенсивності фагоцитозу нейтрофілів

Незалежні (детермінуючі) змінні	R	b	$\pm m$	t	p
Рання постпрандіальна гіперглікемія	-0,35	-0,852	0,319	2,7	0,01
Холестерин пребета- і бета-ліпопротеїдів	-0,23	-0,518	0,22	2,4	0,02
Трийодтиронін	-0,23	-1,59	0,83	1,91	0,06
Пізня постпрандіальна гіперглікемія	-0,24	-0,293	0,273	1,1	0,29
		a=17,8	2,5	7,1	$<10^{-6}$

Стандартна похибка для залежної змінної: $\pm 1,4$ бактерій/фагоцит; $R=0,500$; $R^2=0,250$; $F_{(4,6)}=5,2$; $p<0,001$

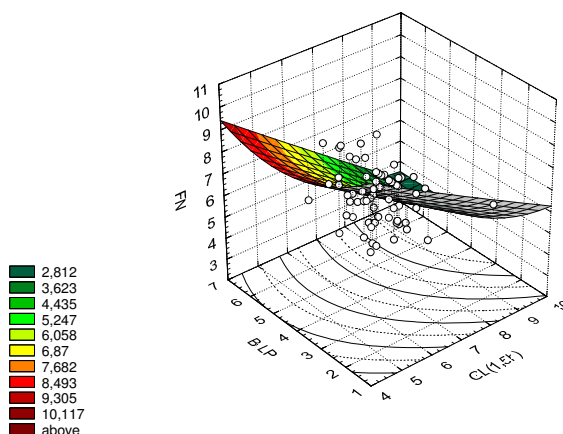


Рис. 3.45. Залежність фагоцитарного числа нейтрофілів від ранньої постпрандіальної гіперглікемії та холестерину пребета- і бета-ліпопротеїдів

Бактерицидна здатність нейтрофілів (кількість мікробів, убитих нейтрофілами, що містяться в 1 л крові), розрахована на основі перелічених параметрів фагоцитозу та абсолютного нейтрофільозу, суттєво корелює лише із екскрецією андрогенів та на межі значущості - із індексом адаптації і ранньою постпрандіальною гіперглікемією, детермінуючись їх констеляцією на 24,5% (табл. 3.36, рис.3.30, 3.31).

Таблиця 3.36

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічно-гормональних детермінаторів бактерицидної здатності нейтрофілів

Незалежні (детермінуючі) змінні	r	b	$\pm m$	t	p
17-КС сечі	0,35	0,128	0,046	2,8	0,007
Індекс адаптації Поповича	0,25	0,40	0,29	1,4	0,17
Рання постпрандіальна гіперглікемія	-0,23	-1,30	0,57	2,3	0,025
Загальний холестерин	-0,19	-0,66	0,40	1,6	0,11
		a=9,77	4,69	2,09	0,041

Стандартна похибка для залежної змінної: $\pm 2,77$ Г/л; $R=0,494$; $R^2=0,244$; $F_{(4,6)}=5,0$; $p=0,001$

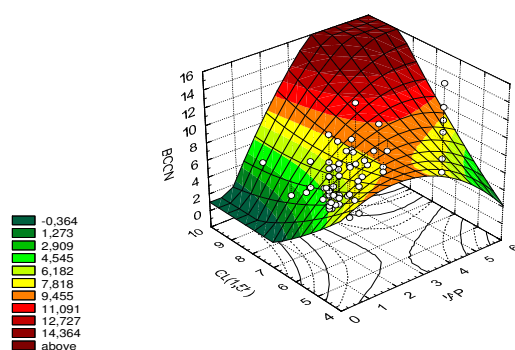


Рис. 3.46. Залежність бактерицидної здатності нейтрофілів від індексу адаптації та ранньої постпрандіальної гіперглікемії

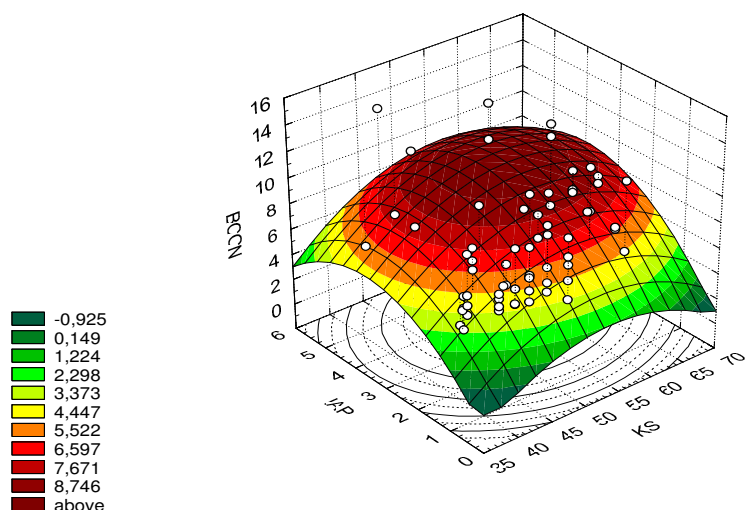


Рис. 3.47. Залежність бактеріцидної здатності нейтрофілів від індексу адаптації та екскреції 17-КС

Наступну групу складають параметри неспецифічного захисту, тісно пов'язані із фагоцитозом як опсоніни. Виявлено, що активність лізоциму детермінується інверсно активністю антипротеаз і холестеринемією та прямо - гормональною констеляцією, маркером якої є пізня постпрандіальна гіперглікемічна реакція, і активністю СОД (табл. 3.29, рис. 3.48-3.50).

Таблиця 3.29

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічно-гормональних детермінаторів активності лізоциму

Незалежні (детермінуючі) змінні	r	b	±m	t	p
Загальна антипротеазна активність	-0,44	-26,4	7,7	3,4	0,001
Пізня гіперглікемічна реакція	0,32	0,304	0,143	2,1	0,038
Супероксиддисмутаза	0,31	0,24	0,18	1,3	0,19
Загальний холестерин	-0,28	-6,12	3,19	1,92	0,06
		a=193	37	5,2	<10 ⁻⁵

Стандартна похибка для залежної змінної: ± 21 нМ/л; $R=0,581$; $R^2=0,338$; $F_{(4,6)}=7,9$; $p<10^{-4}$

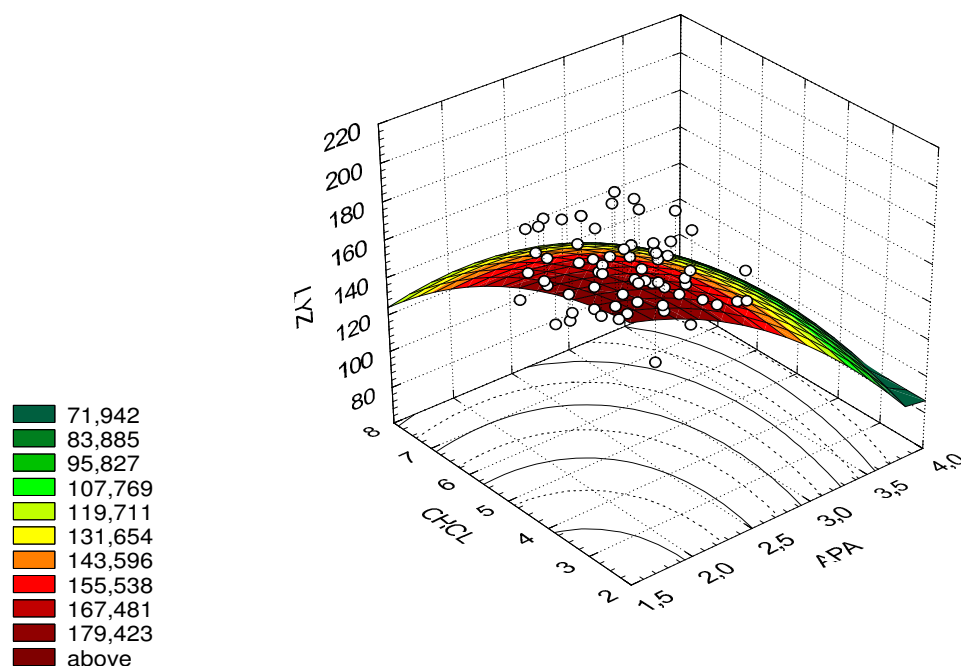


Рис. 3.48. Залежність активності лізоциму від загальної антипротеазної активності плазми та концентрації в плазмі загального холестерину

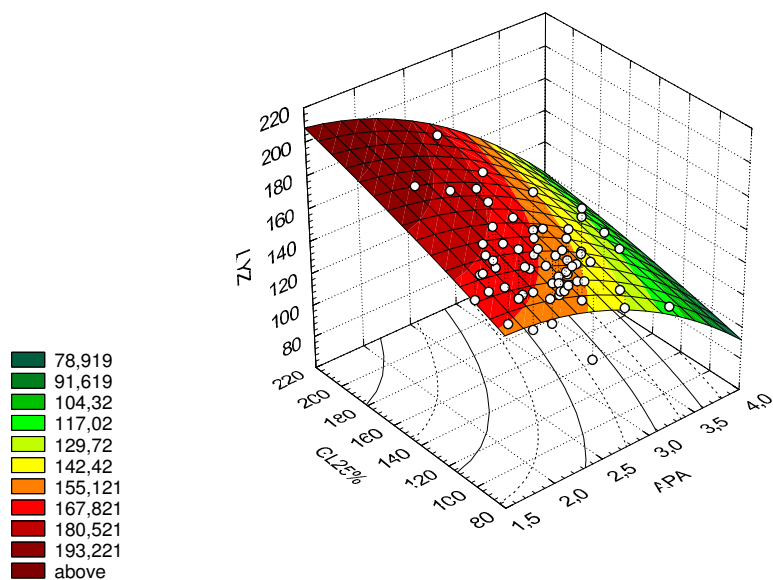


Рис. 3.49. Залежність активності лізоциму від загальної антипротеазної активності плазми та пізньої постпрандіальної гіперглікемічної реакції

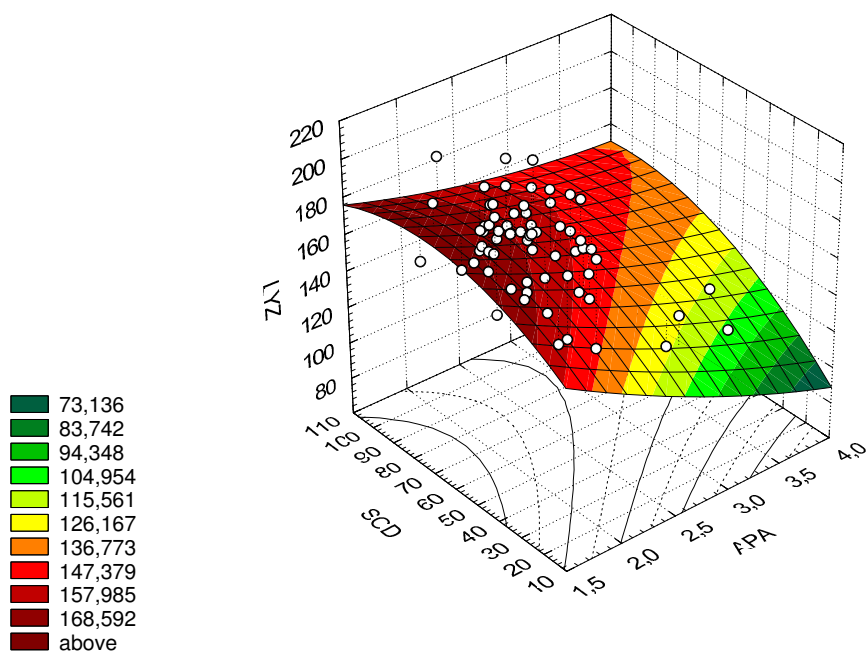


Рис. 3.50. Залежність активності лізоциму від загальної антипротеазної активності плазми та активності суперосиддисмутази еритроцитів

Активність комплемента слабко, але значуще визначається активностями псевдохолінестерази та аспарагінової і аланінової трансаміназ (табл. 3.30, рис. 3.51).

Таблиця 3.30

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічно-гормональних детермінаторів активності комплемента

Незалежні (детермінуючі) змінні	r	b	$\pm m$	t	p
Аланінова трансаміназа	0,41	55,8	22,4	2,5	0,015
Псевдохолінестераза	0,40	0,140	0,044	3,2	0,002
Аспарагінова трансаміназа	0,30	4,8	14,8	0,3	0,74
		a=12,4	6,7	1,85	0,07

Стандартна похибка для залежної змінної: $\pm 16 \text{ CH}_{50}$; $R=0,534$; $R^2=0,285$; $F_{(3,6)}=8,4$; $p<10^{-4}$

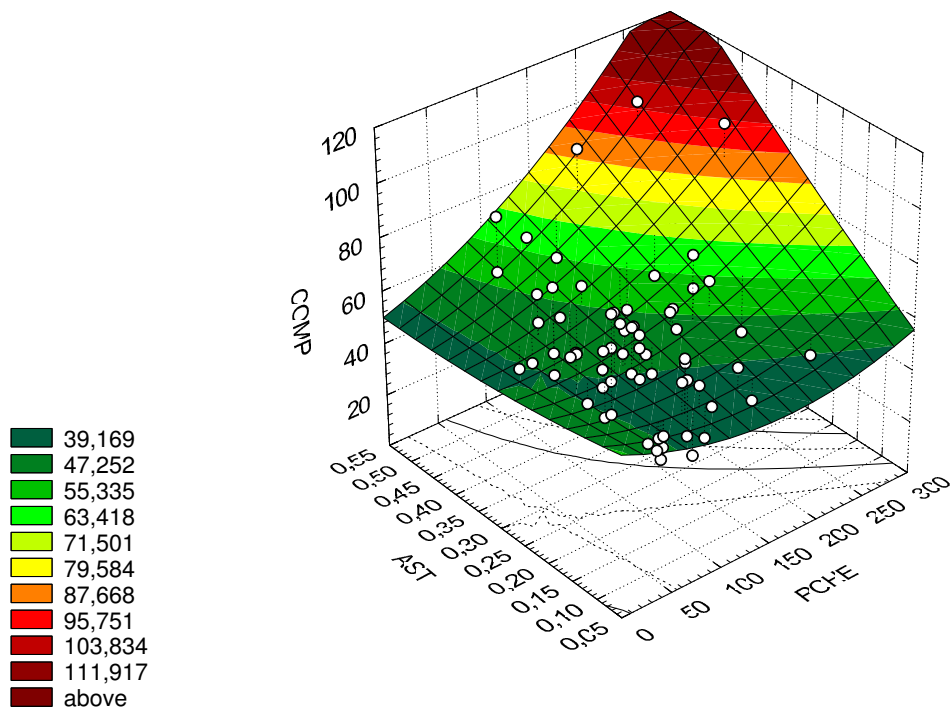


Рис. 3.51. Залежність активності комплемента від активності псевдохолінестерази та аспарагінової трансамінази плазми

При порівняльному аналізі коефіцієнтів детермінації констатовано, що дуже сильно (модулі коефіцієнтів множинної кореляції $>0,90$) підлеглі впливу метаболічно-гормональних чинників відносний вміст Т-лімфоцитів, концентрація IgM та природна киллерна активність. Сильна ($R=0,71 \div 0,90$) залежність виявлена для натуральних киллерів, IgG, антитілазалежної цитотоксичності, теофілінрезистентних Т-лімфоцитів і Т-кіллерів. Детермінація середньої міри ($R=0,51 \div 0,70$) має місце стосовно відносного і абсолютного вмісту теофілінчутливих Т-лімфоцитів, реакції бласттрансформації Т-лімфоцитів на ФГА, відносного вмісту субпопуляції "активних" Т-лімфоцитів, активності лізоциму, абсолютного вмісту Т-популяції, рівня IgA і комплемента. Решта 12 параметрів детермінуються метаболічно-гормональними чинниками слабо ($R=0,31 \div 0,50$), але закономірно. Лише для рівня крупних ЦІК не виявлено значущого зв'язку ні з метаболічним, ні з гормональним параметрами.

В руслі обговорення відзначимо, передовсім, що нами підтверджено факт підвищення у ліквідаторів загальної антипротеазної активності (ЗАПА) плазми крові, вперше виявлений Клименко В.И. та Любарец В.Ф. (1993) у пацієнтів із цього контингенту, хворих на хронічний гастрит або гепатит. Це супроводжувалось підвищенням активності як швидко-, так і повільнореагуючого інгібіторів калікреїну. Загальновідомо про притаманність ліквідаторам імунодисфункції. Проте співставлення проявів останньої із ЗАПА проведене нами вперше.

Як свідчать отримані результати, найбільше кореляційних зв'язків з параметрами імунітету виявлено стосовно саме ЗАПА: вона інверсно корелює із відносним вмістом популяції Т-лімфоцитів ($r=-0,91$), їх теофілінрезистентної ($r=-0,77$), теофілінчутливої ($r=-0,50$) і "активної" субпопуляцій, Т-кіллерів ($r=-0,66$), реакцією бласттрансформації Т-лімфоцитів на ФГА ($r=-0,42$), активністю лізоциму плазми ($r=-0,44$) та прямо - із рівнем в ній IgM ($r=0,90$). Це узгоджується із даними літератури про участь інгібіторів протеїназ в імунних реакціях. Відомо, що α_2 -макроглобулін модулює протеїназозалежні реакції лімфоцитів на мітогени, лектини, чужерідні антигени і лімфокіни, зв'язує останні, пригнічує "оксидативний вибух" нейтрофілів та їх протеїнази (Travis J., Salvesen G.S., 1983; Братчик А.М. и др., 1993). Виявлено поєднання підвищення активності α_2 -макроглобуліну, α_1 -антитрипсину і ЗАПА плазми з одного боку, із зниженням абсолютного вмісту загальних Т-лімфоцитів, їх Т γ - і Т μ -субпопуляцій, загальних В-лімфоцитів та підвищенням рівня IgM - з іншого боку у вагітних і породіль, хворих на інсулінзалежний цукровий діабет (Нізова Н.М. та ін., 1994). У хворих на деформуючий остеоартроз і ревматоїдний артрит має місце пряма залежність між кініновою (БАЕЕ-естеразною) активністю плазми і активністю лізоциму та інверсна - із рівнями IgG, A, M (Григорьева В.Д. и др., 1980).

Виявлене нами раніше у даного контингенту зниження концентрації в плазмі дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду (Попович І.Л. та ін., 2003) суперечить положенням про активізацію перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), по-перше, у хворих на калькульозний і безкам'яний хронічний пієлонефрит не лише в фазі активного запалення, а й латентного процесу та ремісії (Голованов С.А., Дрожжева В.В., 1995; Голод Е.А. і др., 1995; Жмуров В.А. і др., 2000; Овчинников А.А. і др., 1996; Цветчих В.Е. і др., 1999), а по-друге, у різних контингентів потерпілих від наслідків аварії на ЧАЕС: мешканців радіаційно забруднених теренів і ліквідаторів, як практично здорових, так і з різними соматичними захворюваннями (Антипкін Ю.Г. та ін., 1998; Барабой В.А., 1996). Тим не менше, саме пригнічення ПОЛ може бути одним із механізмів підвищення ЗАПА, адже відомо про здатність продуктів ПОЛ інактивувати α_1 -інгібітор протеїназ (Братчик А.М. і др., 1993). Своєю чергою, зниження рівня продуктів ПОЛ зумовлене, мабуть, зменшенням їх генерації мікрофагами, фагоцитарна активність яких у ліквідаторів суттєво знижена (Попович І.Л. та ін., 2003). Ще одним механізмом підвищення ЗАПА можна вважати зменшення вивільнення із фагоцитів в плазму мієлопероксидази, поряд із катіонними білками і лізоцимом, позаяк мієлопероксидаза теж інактивує α_1 -інгібітор протеїназ (Братчик А.М. і др., 1993).

З іншого боку, зниження активності, завершеності і інтенсивності фагоцитозу закономірно пов'язане із ослабленням гіпоглікемізуючої дії інсуліну і/або посиленням активності факторів, які зумовлюють гіперглікемію. Такими, як відомо, є глюкагон, катехоламіни, тиреоїди, глюкокортикоїди, соматотропін тощо. Величина пізньої гіперглікемічної реакції слабопозитивно корелює із вмістом "активної" і гелперної субпопуляції Т-лімфоцитів та IgG. Екскреція 17-ОКС слабонегативно корелює із вмістом Т-гелперів і В-лімфоцитів та природною кіллерною активністю. Натомість екскреція 17-КС і рівень в плазмі трийодтироніну пов'язані з останнім параметром та іншими, що характеризують кіллерну ланку, позитивно і сильно чи посередньо.

Наступним, за чисельністю кореляційних зв'язків, детермінатором імунодисфункції є рівень в плазмі холестерину (ХС). Виявлено слабкі, але значущі інверсні зв'язки загального ХС з ІБЦ ($r=-0,26$) і активністю лізоциму ($r=-0,28$), ХС в складі пре- β - і β -ліпопротеїдів - із відносним вмістом CD4-лімфоцитів ($r=-0,33$) і інтенсивністю фагоцитозу ($r=-0,23$); ХС в складі α -ліпопротеїдів - із відносним вмістом В-лімфоцитів ($r=-0,33$) і IgG ($r=-0,34$). Прямі кореляційні зв'язки виявлено між загальним ХС і фібронектином ($r=0,44$), ХС в складі пре- β - і β -ліпопротеїдів і абсолютним вмістом Т-лімфоцитів ($r=0,29$), відносним ($r=0,34$) і абсолютним ($r=0,36$) вмістом теофілінчутливих Т-лімфоцитів; відносним вмістом Т-кіллерів ($r=0,31$); IgA ($r=0,35$), рівнем дрібних ($r=0,40$) і середніх ($r=0,38$) ЦІК.

Виявлені нами кореляційні зв'язки лежать в руслі концепції про функціональне спряження структури ліпідної компоненти мембран лімфоцитів із системою імунітету і протеолізу (фібринолізу) (Братчик А.М. і др., 1993). Згідно із цією концепцією, переважання в мембрані лімфоцитів нейтральних фосфоліпідів проявляється депресією лімфоцитарної ланки імунітету і інгібуванням фібринолізу, натомість переважання кислих фосфоліпідів (фосфатидилетаноламіну) асоціюється із активізацією даних параметрів. Так, при загостренні хронічного гнійного бронхіту в мембранах лімфоцитів починають переважати фракції фосфоліпідів, що містять велику кількість насичених жирних кислот із електронейтральною полярною головкою їх молекули, тоді як фракція електронегативного фосфатидилетаноламіну зменшується. Наслідком таких змін ліпідного спектру лімфоцитарних мембран може бути щільніше упакування молекул даних фосфоліпідів в мембрані лімфоцитів, що призводить до підвищення її ригідності і зниження проникності для речовин та іонів, а також до обмеження латеральної рухливості рецепторів, посилення окиснювальних реакцій і послаблення антиоксидантного захисту. Підвищення вмісту в мембранах лімфоцитів тригліцеридів при загостренні хронічного гнійного бронхіту, на думку авторів, пов'язано із дифузією їх в мембрану при підвищенні рівня ліпідів в плазмі крові. Натомість в періоді ремісії хронічного бронхіту в мембранах лімфоцитів зростає вміст фосфатидилетаноламіну, повертаючись до нормального рівня. Цей фосфоліпід містить велику кількість ненасичених жирних кислот і має слабконегативний заряд полярної головки в молекулі. Наслідком таких змін може бути підвищення проникності цитолемми, активності мембранозв'язаних ферментів і антиоксидантної активності. При цьому фосфатидилхоліни можуть бути задіяні у синтез фосфатидилетаноламінів.

Майданник В.Г. (1995) дослідив стан ліпідного спектру мембран лімфоцитів у хворих на пієлонефрит. Ним показано, що у хворих в активній фазі має місце збільшення рівня вільного ХС (до 28% проти 21% у здорових), реципрокне зниження ефірів ХС (до 33% проти 49%) за несуттєвих змін вільних жирних кислот і тригліцеридів, підвищення вмісту фосфоліпідів (ФЛ) (до 32% проти 20%) за рахунок фракції фосфатидилхоліну (ФХ) (до 51% проти 28%) та фосфатидилетаноламіну (ФЕА) (до 33% проти 26%), попри зниження фракцій лізофосфатидилхоліну (ЛФА) (до 1% проти 9%) і фосфатидилінозиту (ФІ) (до 17% проти 36%). За хронічного процесу калькульозного пієлонефриту міра підвищення вільного ХС аналогічна (до 27%), як і міра зниження його ефірів (до 37%), за нормальних рівнів вільних жирних кислот (6%) і

тригліцеридів (5%). Загальний вміст фосфоліпідів залишається на тому ж рівні, що й при гострому перебігу, проте рівень ЛФХ і ФІ зростає (до 15% і 46% відповідно), а ФХ і ФА - знижується (до 19% і 20% відповідно). Якщо за даними автора розрахувати пропонований нами індекс: $(\text{ЛФХ} \cdot \text{ФІ} / \text{ФХ} \cdot \text{ФЕА})^{0,25}$, то за гострого перебігу пієлонефриту він складе 0,32, а за хронічного - 1,16 проти 0,81 у здорових. Це підтверджує думку Майданника В.Г. (1995), що зміни ліпідного спектру мембран лімфоцитів пов'язані тільки з активністю пієлонефритичного процесу. Автор вважає, що за наявності активності мікробно-запального процесу в нирках у мембранах лімфоцитів накопичується вільний холестерин (ВХ), який визначає ряд важливих фізико-хімічних їх властивостей. Відомо, що збільшення вмісту ВХ в мембранах сприяє зменшенню їх мікров'язкості і текучості; протилежний ефект мають ФЛ, які утворюють гідрофобну "рідку" матрицю мембран лімфоцитів (Ляшенко В.А. и др., 1988). При гострому перебігу пієлонефриту накопичення ВХ поєднується із компенсаторним збільшенням вмісту ФЛ, так що співвідношення ВХ/ФЛ практично не змінюється, чим підтримується структурно-функціональний гомеостаз. Натомість при хронізації пієлонефритичного процесу накопичення ФЛ в мембранах лімфоцитів відбувається інтенсивніше, ніж ВХ, тобто співвідношення ВХ/ФЛ зменшується. Це призводить до лабілізації мембран, зменшення їх в'язкості, значної зміни рухливості білкових молекул і зв'язаних з ними мембранних рецепторів, спричиняючи функціональний імунodefіцит (Петров Р.М. и др., 1983).

Зміни співвідношення різних форм ФЛ, залежні від характеру перебігу запального процесу, на думку Майданника В.Г. (1995), є результатом порушення ензиматичних реакцій обміну ФЛ в мембранах лімфоцитів внаслідок інтенсифікації ПОЛ. Зокрема, збільшення вмісту ФХ і ФЕА на тлі зменшення фосфатидилінозиту при гострому запаленні відображає процес прискорення реакції метилювання і перетворення ФЕА в ФХ. Це може сприяти переміщенню фосфоліпідних структур в мембрані лімфоцитів. При хронізації процесу ФХ і ФЕА, які містять легкоокислювальні неестерифіковані жирні кислоти, швидко окислюються, і вміст цих ФЛ зменшується, змінюючи в'язкість мембран лімфоцитів та їх проникність. Накопичення ЛФХ при хронічному пієлонефриті, зумовлене відщепленням (під впливом фосфоліпази А) від ФЛ жирних кислот, вказує на глибокі зміни структури мембран лімфоцитів і може мати важливе патогенетичне значення з огляду на значну мембранолітичну дію ЛФХ (підвищення проникності мембран, пригнічення транспорту електронів в мітохондріях тощо). Ще одним наслідком інтенсифікації ПОЛ є підвищення вмісту в мембранах пентадеканової, пальмітинової і стеаринової кислот та зниження - олеїнової, лінолевої і, особливо, арахідонової кислот, що призводить до підвищення в 1,5 раза індексу насиченості.

На основі отриманих результатів Майданник В.Г. (1995) дійшов висновку, що у хворих на пієлонефрит змінюється ліпідний, фосфоліпідний і жирнокислотний склад мембран лімфоцитів. Такі зміни супроводжуються пошкодженням цілісності мембран, зменшенням їх в'язкості, зростанням текучості і лабілізації, переміщенням фосфоліпідних і білкових структур, які виконують роль мембранних рецепторів, а в кінцевому підсумку - порушенням функціональних можливостей лімфоцитів, формуванням Т-клітинного імунodefіциту.

За даними Овчинникова А.А. и др. (1996), у пацієнтів із хронічним вторинним (переважно на тлі аномалій нирок, рідше - уролітіазу) пієлонефритом в активній фазі, котрі отримували додатково есенціале-форте, відчутніші, порівняно із контролем, сприятливі зміни депресованої фагоцитарної активності нейтрофілів і лімфопенії супроводжувались нормалізацією зниженого вмісту в мембранах **еритроцитів** фосфатидилхоліну, підвищеного - фосфатидилетаноламіну і фосфатидил-серину та наближенням до норми підвищеного вмісту лізофосфатидилхоліну. З іншого боку, підвищений рівень ефірів холестерину наростає ще в більшій мірі, як і нормальний рівень вільного холестерину, що поєднувалось із падінням нижче від норми підвищеного рівня сфінгомієліну. Це супроводжувалося зниженням рівня екскреції з сечею лізофосфатидилхоліну, фосфатидилхоліну і ефірів холестерину. Такі зміни інтерпретуються авторами як стабілізуюча дія есенціале-форте на структуру цитомембран як **еритроцитів**, так і **ниркової** тканини.

Подібні порушення ліпідного складу мембран **еритроцитів** були підтверджені пізніше Жмуровим В.А. и др. (2000). Автори виявили також підвищення в 1,8-3 рази вмісту дієнових кон'югатів і в 2,9-4 рази - шиффових основ за нормального рівня малонового діальдегіду і α -токоферолу.

Односкеровані зміни ліпідного спектру цитомембран лімфоцитів, еритроцитів і ниркової тканини свідчать за їх універсальний характер, що узгоджується із теорією функціональних блоків (Ивашкин В.Т. и др., 1990).

З іншого боку, рівень мембранного холестерину лімфоцитів тісно пов'язаний із вмістом ліпопротеїнів в плазмі крові, а модифікація цього рівня лежить в основі регуляції активності лімфоцитів ліпопротеїнами, що зумовлено присутністю на лімфоцитах (і моноцитах) специфічних рецепторів до β -ліпопротеїнів, через які опосередковується поступлення в клітини екзогенного холестерину. Останній вважається комітогенним фактором. Доценко Э.А. и др. (2003) показали, що у хворих на артеріальну гіпертензію з рівнем холестеринемії понад 7,3 мМ/л РБТЛ на ФГА суттєво перевищує таку у хворих з рівнем холестерину в

сироватці нижчим, ніж 5,2 мМ/л ($50,4 \pm 4,0\%$ проти $32,5 \pm 4,2\%$). Авторами виявлено **позитивний** кореляційний зв'язок між рівнем ХС та β -ЛПП і силою проліферативної відповіді на ФГА.

Відомо також і про пригнічення ліпопротеїнами атерогенних класів ФГА-індукованої проліферації лімфоцитів у хворих на гіпотиреоз, ІХС та літніх людей з атеросклерозом, що пояснюють гіпотезу про присутність серед β -ЛПП сироватки крові специфічного підкласу інгібіторів (LDL-In) проліферативної активності лімфоцитів. Припускається, що супресорний ефект LDL-In пов'язаний із співвідношенням числа Т-лімфоцитів і макрофагів: він максимальний за умов їх приблизної рівності (?) (цит. за: Доценко Э.А. и др., 2003). За нашими даними (Попович І.Л. та ін., 2003), таке співвідношення максимальне (12,1) саме в фазі ремісії калькульозного пієлонефриту, коли мають місце негативні зв'язки РБТЛ з ХС як пре- β - і β -ЛПП ($r = -0,45$), так і α -ЛПП ($r = -0,62$), воно на 12% нижче (10,7) при асептичному уролітіазі, що асоціюється із ослабленням інгібіторного ефекту ($r = -0,02$ і $-0,33$ відповідно), і мінімальне (9,7) - в латентній фазі, коли інгібіторний ефект ліпопротеїнів реверсується у стимулювальний: коефіцієнт кореляції РБТЛ із ХС пре- β - і β -ЛПП складає $+0,31$. Із ХС α -ЛПП - $+0,21$. В активній фазі аналогічне низьке (10,0) співвідношення Т-лімфоцити/макрофаги супроводжується стимулювальним ефектом на РБТЛ з боку ХС α -ЛПП ($r = 0,39$) за відності такого - ХС пре- β - і β -ЛПП ($r = -0,08$).

Відомо про суттєві розбіжності й інших параметрів Т-ланки між особами з гіпо- і гіперхолестеринемією. Так, у здорових мужчин (середній вік 46 років) з нижчим рівнем холестерину констатовано вірогідно нижчий рівень загальних Т-лімфоцитів і $CD8^+$ -клітин та тенденцію до зниження $CD4^+$ -клітин. У дітей, котрі отримували впродовж півроку гіпохолестеринову дієту, на тлі значного зниження сироваткового холестерину знижувався рівень $CD3^+$, $CD4^+$ і $CD8^+$ -лімфоцитів. У пацієнтів з різною соматичною патологією та практично здорових людей зростання вмісту в сироватці загального холестерину від 4,6 мМ/л до 9,2 мМ/л супроводжувалося підвищенням рівня популяції Т-лімфоцитів від 58,9% до 64,8% і субпопуляції Т-гелперів - від 36,3% до 41,3%, проте така тенденція не спостерігалась для "активних" Т-лімфоцитів і Т-супресорів. Натомість рівень В-лімфоцитів мав тенденцію до зниження при рості холестеринемії (цит. за: Доценко Э.А. и др., 2003). Проте за іншими даними, приведеними в цьому огляді, рівень β -ліпопротеїнів позитивно корелює з рівнями як Т-лімфоцитів ($r = 0,66$), так і В-лімфоцитів ($r = 0,70$), а також IgM ($r = 0,54$) і ЦІК ($r = 0,71$).

На нашому матеріалі підтверджено положення як про прямий зв'язок вмісту холестерину β -ліпопротеїнів з вмістом $CD3^+$ і $CD8^+$ -лімфоцитів та ЦІК, так і про його відсутність стосовно вмісту "активних" Т-лімфоцитів. Вміст В-лімфоцитів і IgG виявлені пов'язаними інверсно з холестерином α -ліпопротеїнів. Разом з тим, не виявлено прямого зв'язку стосовно Т-гелперів і IgM та констатовано його наявність стосовно теофілінчутливих Т-лімфоцитів (супресорів) і IgA.

Наші результати доповнюють положення про пригнічення β -ліпопротеїнами фагоцитозу і активації окиснювальних систем **макрофагів** (Доценко Э.А. и др., 2003) даними про інгібіторну дію холестерину на інтенсивність і завершеність фагоцитозу **мікрофагів**, а також на активність лізоциму, джерелом якого є макрофаги і мікрофаги.

З огляду на схильність обстеженого нами контингенту до гіпохолестеринемії, отримані дані про зв'язки останньої з параметрами імунітету вписуються у концепції про гіпохолестеринемію як одну з універсальних ланок патогенезу дизадаптації, запалення, канцерогенезу, атеросклерозу тощо (Афони́на Г.Б., 2000; Доценко Э.А. и др., 2003; Панчишин Ю.М., 2003; Панчишин М.В., Жакун І.Б., 2005; Радченко О.М., 2004).

Сечова кислота, як нами показано, прямо детермінує відносний вміст популяції Т-лімфоцитів ($r = 0,49$), їх теофілінчутливої субпопуляції ($r = 0,45$) і Т-кіллерів ($r = 0,50$) та інверсно - рівень IgM ($r = -0,49$), що підтверджує думку про неї як біохімічний аналог метилксантинів, зокрема теофіліну, з їх широким спектром фізіологічної активності, в тому числі імунотропної (Аксентійчук Б.І., 2004; Івасівка С.В. та ін., 2004).

РОЗДІЛ 4

АДАПТОГЕННА ДІЯ БАЛЬНЕОТЕРАПІЇ НА КУРОРТІ ТРУСКАВЕЦЬ

4.1. Медична реабілітація та бальнеотерапія

Реабілітація (відновлення) в радіаційній медицині визначається як система міроприємств, скерованих на попередження розвитку патології у підлеглих опроміненню, ефективне оздоровлення і лікування потерпілих, збереження працездатності, відновлення її порушень, повернення хворих та інвалідів до праці, покращення показників якості життя.

В Україні сформована система реабілітаційних служб, що включає в себе три ланки: поліклінічну, представлену кабінетами фізіотерапії, психотерапії, лікувальної фізкультури тощо; стаціонарну у вигляді реабілітаційних відділень і спеціальних лікарень; санаторно-курортну, в котрій виділені окремі санаторії і організовані спеціалізовані відділення при санаторіях загальної сітки.

Найбільш перспективним напрямком реабілітації вважається використання немедикаментозних засобів, котрі можна згрупувати в наступні види: кліматотерапія, лікувальна фізкультура, лікувальне харчування, водолікування, теплолікування, апаратна фізіотерапія, рефлексотерапія, фітотерапія, психотерапія. Як бачимо, всі без винятку види немедикаментозної терапії входять в комплекс лікувальних чинників кожного кліматичного і бальнеологічного курорту.

Патогенетичною основою застосування природних факторів є їх здатність суттєво впливати на рівень пристосувально-захисних реакцій організму, його стійкість до несприятливих впливів, екстремальних ситуацій, сприяти розвитку функціональних можливостей життєво важливих систем, покращенню обмінних процесів, терморегуляційної та інших функцій. Загальним для дії природних факторів є їх відносна неспецифічність, тобто здатність викликати подібні ефекти, кількісна сторона яких багато де в чому залежить від вихідного функціонального стану систем організму: при збереженні механізмів компенсації природні фактори, як правило, виявляють нормалізуючу дію або стимулюють потенціальні можливості організму чи переводять їх на економічніший режим роботи. Реалізація цієї дії настає шляхом активації гіпофіз-адреналової, вегетативної нервової та інших систем.

Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. (1990) - автори концепції про управління резистентністю організму методом виклику фізіологічних антистресорних адаптаційних реакцій, беручи до уваги, що значна кількість людей перебуває у "третьому", преморбідному стані, вважають, що цей метод доцільно широко впровадити в практику всіляких профілакторіїв і різноманітних закладів санаторно-курортного типу. На їх думку, головне, що вигідно відрізняє санаторно-курортне лікування від будь-якого іншого, це неспецифічна оздоровлююча дія різних курортних факторів: клімату, дієти, відпочинку, розваг, прогулянок тощо. За даними авторів, головне завдання санаторно-курортного лікування - оздоровити людину, підвищити її стійкість, опірність - виконується далеко не завжди, що зумовлено невикористанням цілеспрямованого підвищення резистентності шляхом контрольованого дозування впливів.

На аналогічних позиціях стоять Боголюбов В.М. і Зубкова С.М (1995), котрі в експерименті показали можливості використання лікувальних фізичних чинників (мікрохвиль, імпульсного постійного струму, імпульсного інфрачервоного лазерного випромінювання) в якості активних адаптогенів. Адаптогенна дія питних мінеральних вод Кавказу продемонстрована в експериментах Полушиной Н.Д (1991). Зазначимо, що Меерсоном Ф.З. (1993) введено в обіг термін "Адаптаційна медицина".

В даному контексті заслуговує на увагу положення, що найважливішим етапом диспансеризації осіб, підданих радіаційному впливу, є їх оздоровлення. Обов'язковому щорічному оздоровленню підлягають всі контингенти населення, потерпілого від наслідків аварії на ЧАЕС, як страждаючі на соматичні захворювання, так і "практично здорові".

Методологічною базою цього положення є напрямок у використанні лікувальних фізичних факторів - фізіосанація, започаткований Улащиком В.С. (1992), тобто проведення її здоровим людям, що проживають в несприятливих радіоекологічних умовах, з метою підвищення стійкості і опірності організму до несприятливих впливів довкілля, нормалізації діяльності важливих функціональних систем, відновлення гомеостазу, підвищення імунологічного захисту, стимуляції компенсаторно-пристосувальних процесів в організмі. До слова, аналогічну мету переслідує інший напрямок - застосування адаптогенів та інших речовин (Брехман І.І., 1987; Малюк В.І. і др., 1994).

Найгрунтовніше дослідження впливу природних факторів (геліотерапії на курорті Євпаторія) на стан головних адаптивних залоз - щитовидної і кори наднирників - у дітей різних груп здоров'я, що проживають в регіонах радіоактивного забруднення, проведене Каладзе Н.Н. і др. (1995).

Одеські курортологи (Дмитрієв І.Б., 1997; Дмитриев И.Б., 1997) порівнювали вплив загальноприйнятого комплексного санаторно-курортного реабілітаційного лікування (аеротерапія, бальнеотерапія, ЛФК,

фітотерапія, вітамінотерапія) і доповненого ультрафонофорезом тимогену на тиреоїдний статус дітей віком 7-14 років з патологією щитовидної залози (аутоімунний тиреоїдит, дифузний токсичний зоб), зумовленою проживанням на забруднених радіонуклідами теренах. Виявлено, що у дітей контрольної групи, які отримували традиційний реабілітаційний комплекс, достовірних змін тиреоїдного статусу не наступало, еутиреоїдний стан безпосередньо після терапії констатовано лише у 24% випадків, через рік - у 22%. Водночас у дітей основної групи, хворих на аутоімунний тиреоїдит, було встановлено збільшення рівнів T_3 і T_4 , а у хворих на дифузний токсичний зоб та з поєднанням обох хвороб - зменшення рівня гормонів, що в кінцевому результаті приводило до нормалізації тиреоїдного статусу у 78% випадків, через 1 рік еутиреоз зберігався у 75% дітей. Частість гіпертиреоїдного стану в контрольній групі залишалася на початковому рівні (56%), тоді як в основній - знижувалася до 15%; гіпотиреоз з початкової частоти 24% в контрольній групі залишався на цьому ж рівні (20% і 22%), а в основній - знижувався до 7% і 9% зразу ж і через 1 рік після реабілітаційної терапії.

У дітей з кардіопатіями в умовах курорту виявлено, що після використання пелоїдотерапії наступала нормалізація вихідно знижених рівнів T_3 і T_4 , а гальваногрязі нормалізували функцію кори наднирників. Це свідчить як про неспецифічний характер порушень адаптивних систем, так і про неспецифічність нормалізуючої дії на них різних факторів.

Динаміка вегетативного тону під впливом санаторно-курортного лікування вивчена одеськими та кримськими дослідниками. За даними В.А. Поберской и др. (1996), у дітей шкільного віку, котрі переїхали на нове місце проживання з радіаційно забруднених регіонів України і Білорусі, під впливом санаторно-курортного лікування в Євпаторії, що включало дієту, клімато- і бальнеогрязеві процедури, лікувальну гімнастику і інгаляційну терапію, наступали зміни показників кардіоінтервалографії, скерованість та вираженість яких залежала від початкового стану вегетативного тону та складу лікувального комплексу. Так, після курсового застосування грязевих аплікацій у дітей з симпатикотонією суттєво знижувався індекс напруження за рахунок зростання варіаційного розмаху та величини моди при незначному підвищенні її амплітуди, в той час як у дітей з ейтонією вірогідних змін не виявлено. В цілому констатовано формування відносної рівноваги симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи у 48% хворих, зменшення ступеню вираженості симпатичних впливів. Причому, сприятливий вплив грязевих процедур спостерігався як у дітей з тиреоїдною патологією, так і при відсутності структурних змін щитовидної залози. На 20% знизилася частота дітей із зміненою вегетативною реактивністю за асимпатикотонічним типом, внаслідок формування нормотонічної реакції, що свідчить про сприятливу динаміку цього показника.

Під впливом курсового застосування грязевих аплікацій в поєднанні з хлоридними натрієвими ваннами ефект на стан вегетативної нервової системи виявився ще сприятливішим. Так, зниження індексу напруження у дітей з симпатикотонією супроводжувалося не тільки зростанням варіаційного розмаху і величини моди, а й зниженням її амплітуди, тобто одночасно підвищувався парасимпатичний тонус і знижувався симпатичний. Виявлено зменшення частоти асимпатикотонічного типу вегетативної реактивності з 38% до 21%, вдвічі частіше реєстрували формування гіперсимпатикотонічного типу вегетативної реактивності (з 12% до 26,5%), що свідчить за розвиток компенсаторних механізмів в процесі лікування.

За даними Зубаренко В.А. и др. (1996), у дітей 7-15 років з захворюваннями щитовидної залози, які мешкають на територіях, забруднених радіонуклідами, реакція вегетативної нервової системи на санаторно-курортне лікування в Одесі з включенням курсу електросну носила різноспрямований характер, залежно від вихідного типу вегетативної регуляції. У хворих з симпатикотонією відмічалася зниження індекса напруження за рахунок зниження амплітуди моди і збільшення варіаційного розмаху. У 43% дітей з початковою ваготонією формувалася відносна рівновага вегетативної нервової системи, при цьому індекс напруження зростав втричі, а величина гіперсимпатикотонічної реактивності знижувалася в 1,8 раза, переходячи в нормальні діапазони.

Дмитрієв І.Б. (1997) показав, що у дітей віком 7-14 років з патологією щитовидної залози, котрі проживають на радіаційно забруднених територіях, в результаті застосування загальноприйнятих методів реабілітації в санаторіях Одеси ваготонічна направленість вегетативної регуляції з перевагою гіперсимпатикотонічного типу вегетативної реактивності достовірно не змінювалася, частість дітей з нормотонічною вегетативною реактивністю значно не зростала. Через рік частість нормальної реактивності залишалася на рівні 43%, ваготонічного типу - 39%, симпатикотонічного - 18%. Додаткове застосування електросну у дітей з початковою ваготонією, котрі складали більшість, приводило до зменшення варіаційного розмаху і підвищення амплітуди моди, що дало підвищення індекса напруження. При цьому знижувалася вегетативна реактивність, що свідчило про формування відносної рівноваги вегетативної нервової системи і перехід до діапазону нормотонічної вегетативної реактивності. У хворих з симпатикотонічним настроєм застосування електросну сприяло зниженню напруги регуляторних

механізмів (індексу напруження) за рахунок росту активності парасимпатичної ланки та зменшення впливу симпатичного відділу. При цьому мало місце підвищення вегетативної реактивності. В результаті частість дітей з нормотонічним типом вегетативної реакції досягала 70%. Через 1 рік після реабілітації частість нормотонії зберігалася майже на такому ж рівні (68%) при ваготонічному типі регуляції у 12%, симпатикотонічному - у 20% дітей.

Отже, можна констатувати, що і стосовно вегетативного гомеостазу дія санаторно-курортних факторів неспецифічна і має нормалізуючий характер.

Низка досліджень присвячена вивченню динаміки імунного статусу та неспецифічного захисту у дітей з радіаційно контрольованих теренів під впливом санаторно-курортного лікування. В проведеному Каладзе Н.Н. и др. (1995) показано, що під впливом щадного кліматолікування на курорті Євпаторія у всі сезони року у дітей I групи здоров'я вірогідно наростає число Т-лімфоцитів. Кількість В-лімфоцитів суттєво не змінювалася. Знижений рівень Т-хелперів підвищувався. Вміст Т-супресорів не виходив за межі вікової норми, що забезпечувало гальмування включення В-лімфоцитів в проліферацію і диференціювання, вироблення антитіл різних класів. Рівень IgA значно знижувався. Середній рівень IgG і М трохи підвищувався взимку. Вміст ЦІК, комплемента, лізоциму не змінювався у всі періоди року. У дітей другої групи здоров'я вміст Т-лімфоцитів вірогідно підвищувався, водночас із вірогідним підвищенням зниженого рівня В-лімфоцитів. Із субпопуляцій в найбільшій мірі реагували Т-хелпери, нагромадження котрих відбувалося впродовж всіх сезонів. Рівень Т-супресорів - в межах вікової норми. З боку гуморального імунітету констатовано значне зниження рівня IgA, G M до нормалізації. Аналогічна динаміка спостерігалася і з боку IgG. Вміст IgM, дещо підвищений взимку і весною, не виходив за межі вікової норми влітку і восени. Помірне зниження Т- і В-лімфоцитів, швидке відновлення вмісту Т-хелперів, високий рівень Т-супресорів, котрі гальмують антитілоутворення, забезпечувало низький рівень ЦІК в кінці санаторно-курортного лікування. Відновлення зниженого вмісту лізоциму не наступало лише взимку, але забезпечувалося в усі інші сезони. Вірогідно зростав вміст комплемента у всі сезони року. У дітей III групи здоров'я початково низький рівень Т-лімфоцитів істотно зростав весною, влітку і восени, залишаючись на попередніх значеннях взимку. Не наступало відновлення вмісту В-лімфоцитів у дітей взимку і весною. Зростання Т-хелперів теж не призводило до відновлення їх вмісту. Окрім літніх місяців, стабільно високий рівень Т-супресорів спостерігався в усі інші сезони, незначно знижуючись при виписці дітей із санаторію. Знижений рівень Т-лімфоцитів, зміна співвідношення субпопуляцій зумовлювали стійку гіперпродукцію IgG і М, ЦІК із найсприятливішою динамікою весною, влітку і восени. Не наступало відновлення низького рівня лізоциму взимку. Середні значення рівня комплемента не виходили за межі даних контрольної групи.

В цілому результати досліджень дали підстави Каладзе Н.Н. и др. (1995) стверджувати можливість лікування та оздоровлення дітей із зон радіонуклідного забруднення на приморському курорті в усі періоди пори року. При цьому особливу увагу слід звертати на зимовий сезон, що вимагає проведення заходів щодо зниження проявів дизадаптації, і літній - коли слід проводити ретельно дозовану кліматотерапію, запобігаючи цим негативні наслідки надмірної інсоляції.

За даними одеських авторів, в результаті проведення загальноприйнятої санаторно-курортної реабілітації (клімато-, талассо-, фітотерапія, ЛФК) початковий дисбаланс імунної системи у дітей з патологією щитовидної залози, зумовлений факторами аварії на ЧАЕС, зберігався. Лише додаткове застосування ультрафонофорезу тимогену на ділянку селезінки чи електрофорезу дибазолу на шийно-комірцеву зону сприяло відновленню функціональної активності Т-клітинної ланки імунітету, підвищенню загальної кількості Т-лімфоцитів, збільшенню кількості субпопуляцій Т-хелперів і -супресорів. Поряд з цим, відзначали нормалізацію вмісту В-лімфоцитів і рівнів імуноглобулінів, стимуляцію зниженої неспецифічної резистентності, що проявлялося у збільшенні кількості активних фагоцитів та фагоцитарного індексу.

Порівняльне дослідження Зубарева В.Л. и др. (1995) теж свідчить про недостатню ефективність традиційної курортної терапії в Євпаторії в плані відновлення імунітету та неспецифічного захисту. Так, у дітей віком 8-14 років з хронічним пієлонефритом, котрий супроводжувався зниженою активністю лізоциму крові, гіпоімуноглобулінемією А і М, тенденцією до зниження IgG, в результаті курсу клімато-, талассо-, фізіо- і питної бальнеотерапії активність лізоциму підвищувалася на 17%, вміст IgA - на 27%, IgM - на 31%, IgG - на 15%. Додаткове застосування електрогрязевих процедур сприяло підвищенню названих показників відповідно на 31%, 31%, 25%, 36%. Це супроводжувалося значно кращими клінічними наслідками лікування: значне покращення мало місце відповідно у 12,5% і 43%, покращення - у 29% і 57%.

Отже, аналіз літератури свідчить про загалом сприятливий вплив природних чинників на стан пристосувально-захисних систем потерпілих від наслідків чорнобильської катастрофи, проте ефективність реабілітації недостатньо висока, що є стимулом для розширення арсеналу засобів відновлювального лікування.

4.2. Механізми імуномодулюючої дії адаптивних гормонів

Історично зумовлено, що серед гормонів-імуномодуляторів найпильніша увага приділена кортикостероїдам. Безпосередні учні Selye Н., базуючись на активності гіпоталамо-питуїтарно-адrenalової осі, виділяють хронічні гіпер- і гіпоактиваційні стани (Chrousos G.P., 1997). Із підвищеною активністю осі асоціюються наступні стани: хронічний стрес, гіпертироїдизм, синдром Кушінга, вагітність (останній триместр), цукровий діабет, надмірні фізичні навантаження, хронічний активний алкоголізм, алкогольна і наркотична абстиненція, "функціональні" гастроінтестинальні захворювання, нервова анорексія, недостатнє харчування, меланхолічна депресія, паніка, психосоціальний "short stature", нав'язливі ідеї, сексуальні травми дитинства. Із зниженою активністю осі асоційовані стани: після хронічного стресу, після припинення глюкокортикоїдної терапії, наднирникова недостатність, після розлучення, гіпотирозидизм, передменструальний синдром напруження, клімактерична депресія, атипова (сезонна) депресія, нікотинова абстиненція, фіброміалгія, ревматоїдний артрит, синдром хронічної втоми.

Berczi I. (1998), базуючись на даних, що гіпофізектомовані щурі страждають від глибокого загального імунодефіциту, який можна усунути введенням СТГ чи пролактину, але не інших тропних гормонів гіпофіза (більше того, АКТГ антагонізує відновлюючій здатності перших), класифікує гормони на імуностимуляторні (СТГ, пролактин), імуносупресорні (АКТГ-адrenalова вісь) і імуномодуляторні (статеві стероїди). Проте Корнева Е.А. и др. (1998) виявили дозозалежні відносини між рівнем глюкокортикоїдів та реактивністю імунної системи: гідрокортизон в фізіологічній дозі (3 мг/кг) підвищує, а в фармакологічній (50 мг/кг) – знижує імунну відповідь.

Глюкокортикоїди вважаються найсильнішими природними протизапальними препаратами з вираженим імунодепресивним ефектом (Дранник Г.Н., 1989, 1999; Клиническая иммунология, 1998). При важкому стресі або при тривалій дії помірних стресорних навантажень, коли в крові підвищується рівень глюкокортикоїдів, функції імунної системи можуть суттєво змінюватися. При цьому знижуються показник $CD4^+/CD8^+$, вміст в слині sIgA, інтенсивність проліферативної відповіді лімфоцитів на антигени і мітогени, пригнічуються функції неспецифічного імунітету. Крім того, глюкокортикоїди модулюють практично всі функції макрофагів: знижують рівень вільнорадикального окислення, активність протеолітичних ферментів, фосфоліпази, продукцію цитокінів. Разом з тим, вони практично не впливають на функції К- і NK-клітин, а також цитотоксичних лімфоцитів (Клиническая иммунология, 1998). Правда, в іншому місці цього ж керівництва для лікарів-імунологів (с. 92) сказано, що стрес супроводжується зниженням цитотоксичної і киллерної функції Т-лімфоцитів, як і активності NK-клітин, тобто противірусного, протимікробного і протипухлинного імунітету. Проте ці суперечності не випадкові, позаяк ефект глюкокортикоїдів (як і стресорів) не лише дозозалежний, а й фазний, більше того, детермінується віком та генетичним статусом. Це добре ілюструється моніторингом імунного статусу у людей після апендектомії. Так, впродовж першої доби після операційного стресу у всіх спостережуваних відмічена Т-лімфопенія із нейтрофіліозом. Ці зміни нормалізувалися самостійно через 3-4 дні за винятком тесту на функціональний стан лімфоцитів, який залишався зниженим у половини осіб до 10 днів, а у другої половини – до місяця. Отже, стресова реакція супроводжується фазними змінами імунного статусу, вираженість яких має індивідуальні особливості; початковий період гострого стресу характеризується значним зниженням протиінфекційного і протипухлинного імунітету, потім настає фаза короточасної гіперактивності імунної відповіді, небезпечної щодо розвитку аутоімунних та алергічних захворювань; хронічний стрес неминуче призводить до вторинного імунодефіциту, небезпечного стосовно онкологічних, аутоімунних, інфекційних захворювань чи загострення хронічної патології; припинення стресу на певному етапі може привести до відновлення імунного статусу.

Значно детальніше імуномодулююча дія кортикостероїдів узагальнена Дранником Г.Н. (1989, 1999). Вони знижують загальну кількість лімфоцитів, виводячи їх з циркуляції, та еозинофілів, посилюючи їх апоптоз. При цьому гальмується проліферація, викликана мітогенами, цитотоксичність, продукція ІЛ-2, тоді як зростає – ІЛ-4, пригнічується експресія рецепторів для ІЛ-2, здатність фіксувати Fc-фрагменти IgG, IgM. Важливо, що Т-супресори на два порядки чутливіші до гідрокортизону, ніж Т-гелпери, завдяки чому підтримання постійного їх співвідношення здійснюється через регуляцію вмісту перших. Вміст В-лімфоцитів в крові під впливом глюкокортикоїдів теж зменшується, але в меншій мірі, ніж Т-лімфоцитів, внаслідок блокади їх міграції із кісткового мозку в зародкові центри периферійних лімфоїдних органів. При цьому вміст IgA в сироватці дозозалежно підвищується, а в слині – знижується, тоді як рівень IgG підвищується в обидвох середовищах. Цитотоксичність NK-клітин під впливом глюкокортикоїдів дозозалежно знижується за рахунок гальмування адгезії ефекторних клітин до клітин-мішеней. Гідрокортизон гальмує фагоцитарну функцію мікрофагів, залежну як від комплемента, так і від вільних радикалів кисню. Разом з тим, захисні функції макрофагів при цьому посилюються.

Клітинні механізми дії глюкокортикоїдів полягають у гальмуванні транскрипції прозапальних генів та посиленні – протизапальних (Дранник Г.Н., 1999).

Однією із недавно відкритих сторін механізму імуномодуючої дії глюкокортикоїдів є гальмування NO-синтази, а отже, утворення NO макрофагами (Дранник Г.Н., 1999; Szabo C, 1998). Відомо, що NO, подібно до вільних радикалів кисню, відіграє у різних процесах як фізіологічну, так і патологічну роль, що в здоровому організмі збалансовано також завдяки натрій-уретичному фактору, який підтримує захисну дію NO попри гальмування його потенційно цитотоксичних ефектів (Chatterjee P.K. et al., 1999).

Серед численних ефектів NO слід мати на увазі його прозапальну дію (яка реалізується через збільшення тканинного кровоплину, ексудації плазми, хемотаксису еозинофілів та посилення проліферації T₂-гелперів), а також імуномодуючу (Дранник Г.Н., 1999). Roozendaal R. et al. (1999) показали, що NO може модулювати баланс між експресією T₁- і T₂-гелперами цитокінів шляхом селективного і персистентного гальмування експресії γ-інтерферону ц-ГМФ-незалежним механізмом. Так, в присутності NO виявляється 50%-не гальмування секреції T-лімфоцитами, стимульованими антигенами, прозапальних цитокінів IL-4 та IL-5, а також γ-інтерферону, але не IL-2. При цьому гальмування секреції IL-4, IL-5 відвертається інгібітором гуанілциклази, тобто є ц-ГМФ-залежним, тоді як гальмування продукції γ-інтерферону опосередковане додатковими механізмами, зокрема ослабленням нагромадження РНК через вплив на транскрипцію. Це гальмування має місце і через 24 години після експозиції Т-клітин з донатором NO, коли генерація NO більше не виявляється. За цих умов секреція IL-5 гальмується менш відчутно, а IL-4 - зовсім ні. Після 24-годинної преінкубації з донатором NO гальмується також секреція IL-2, хоча це непрямо залежить від NO.

Макрофаги, активовані вірусом герпеса, проявляють антивірусну активність, асоційовану з високою продукцією NO, на відміну від неактивованих, резидентних макрофагів. Інгібітор NO-синтази (L-NMA) дозозалежно погіршує антивірусну активність, співвідносно з редукцією в культуральному середовищі NO. Дія інгібітора реверсується додаванням L-аргініну. Ці дані доводять, що NO може бути відповідальним за описану активність макрофагів (Benencia F., Courreges M.C., 1999). Про це ж свідчать дані, з одного боку, Fleming S. et al. (1999), згідно з якими спричинене IL-10 гальмування продукції NO макрофагами, стимульованими γ-інтерфероном, поєднується із зниженням їх бактерицидності, а з другого – Hoft D. et al. (2000) про гальмування інтрацелюлярної реплікації Protozoa в інфікованих макрофагах, спряжене з індукцією продукції ними NO, зумовленою T₁ - (але не T₂)-гелперами, котрі секретують γ-інтерферон, а також Eze M. et al. (2000) про це ж стосовно бруцел. До слова, через посередництво того ж γ-інтерферона, як детермінатора бактерицидності (St-Denis A. et al., 1999), здійснюється активація макрофагів субпопуляцією CD8⁺-лімфоцитів (Gurlo T. et al., 1999). З другого боку, опосередковані цими цитотоксичними Т-лімфоцитами клітинні імунні механізми можуть відігравати в контролі деяких інфекцій важливішу роль, ніж фагоцитоз (Eze M.O. et al., 2000).

Показано (Kipper-Galperin M. et al., 1999), що один із андрогенів (DHEA) має імуномодуючу активність, ефективно захищає тварин від ряду вірусних, бактеріальних і паразитарних інфекцій. Зумовлене віком його зниження має відношення до імуносенесценції – старечого імунодефіциту. Вираженими імуномодуючими властивостями володіє пролактин: при фізіологічних і супрафізіологічних концентраціях підвищує цитотоксичність CD56⁺- та CD16⁺-лімфоцитів, синтез і секрецію γ-інтерферону моноцитами, їх лімфокін-активовану кілерну активність (Matera L. et al., 1999, 2000).

В той же час у щурів асоційоване із стресом підвищення концентрації в плазмі катехоламінів супроводжується значним підвищенням вмісту в крові загальних Т-лімфоцитів, їх CD5⁺, CD4⁺, CD8⁺ субпопуляцій та підвищенням їх здатності до проліферації у відповідь на Con A або IL-2 (Santoni G. et al., 1999). У людей біль, поряд з підвищенням концентрації в плазмі адреналіну і кортизолу, підвищує вміст CD56⁺-лімфоцитів та активність NK-клітин (Greisen J. et al., 1999). Разом з тим, підвищення рівня кортикостерону асоціюється із підвищенням рівня автоантитіл (Shanks N. et al., 1999).

За даними Bergman M. et al. (1999), в пробах крові здорових добровольців адреналін зменшував стимульований ліпополісахаридом синтез прозапальних цитокінів (тумор-некротизуючого фактору α - на 62,5%, IL-6 – на 39%, IL-1β - на 40%) і збільшував на 77,8% - протизапального IL-10. У крові пацієнтів з пролонгованим сепсисом, який супроводжується гіперкатехоламінемією, виявлено зниження TNF-α на 67,2%, IL-6 – на 32,9% при відсутності відхилень вмісту IL-10 та IL-1β. У осіб із септичним шоком адреналін *ex vivo* не модулював рівня IL-10 і IL-6, а TNF-α - знижував лише на 36,4%, разом з тим, продукцію IL-1β знижував вдвічі більше, ніж у волонтерів (на 73%). Змінена відповідь септичної крові на катехоламіни, на думку авторів, може бути зумовлена зміненою реактивністю лейкоцитів під впливом тривалої хвороби. На нашу думку, при цьому має місце десенситизація адренорецепторів лейкоцитів внаслідок пролонгованої гіперкатехоламінемії.

На тлі новітніх публікацій не виглядає архаїчним автореферат докторської дисертації Анна-Гельдыевой А.Г. (1963), де показано, що введення тваринам (кролики і мурчаки) адреналіну чи ефедрину супроводжувалося лейкоцитозом і стимуляцією фагоцитозу. Знаменно, що після вироблення умовного рефлексу аналогічні ефекти умовного подразника супроводжувалися симпатикотропними медіаторними змінами крові. Натомість введення пілокарпіну супроводжувалося лейкопенією і пригніченням фагоцитарної активності. На фоні вакцинації або виробленої умовнорефлекторної стимуляції фагоцитозу ін'єкція холіноміметика викликала не пригнічувальну, а стимуляційну фагоцитарну реакцію. З іншого боку, електробольове подразнення шкіри лапки супроводжувалося лейкоцитозом і пригніченням фагоцитозу (попри добре відому за цих обставин активацію симпатико-адреналової системи). Автору вдалося виробити умовнорефлекторне пригнічення фагоцитозу і лімфопенію. Введення адреналіну мурчакам з виробленим умовним рефлексом при електробольовому подразненні викликало інверсну інгібіторну реакцію фагоцитозу і лейкопенію. На думку автора, інверсія реакцій на безумовні подразники є наслідком впливу системи стереотипних відносин, що склалися в корі головного мозку, яка цілком змінює характер реакцій на наступне подразнення другого порядку. В інших серіях показано, що фагоцитарна активність знижується як при загальному гальмуванні ЦНС (аміталнатрієвий сон), так і при генералізованому збудженні (камфорна епілесія), проте в першому випадку розвивається лейкопенія, а в другому - лейкоцитоз.

Результати експериментів були підтверджені клінічними спостереженнями. Так, у хворих на психопатії, які супроводжувалися низькою фагоцитарною активністю, ін'єкція адреналіну підвищувала її, тоді як пілокарпіну - ще більше знижувала. У хворих на екзему підвищена фагоцитарна активність супроводжується симпатикотропними ефектами їх крові на ізольоване серце жаби, натомість пригнічення фагоцитозу асоціюється із парасимпатикотропними ефектами. Разом з тим, у хворих на лускатий лишай знижена фагоцитарна активність поєднується із симпатикотропним ефектом крові, а телерентгенотерапія (!) спричиняє тенденцію до нормалізації фагоцитозу разом із ослабленням симпатикотропного ефекту крові на ізольоване серце жаби.

В плані нашого викладу неможливо обминути монографію Денисенко П.П. (1980), в якій ціла глава присвячена регуляції імунологічного захисту холіно- і адренотропними препаратами. Автором показано, що у мишей активація М-холінореактивних систем ареколіном чи пілокарпіном підвищує титр сироваткових гемаглютинінів, тоді як їх блокада метацином чи атропіном гальмує підвищення антитілогенезу у відповідь на антигенне подразнення; разом з тим високі дози М-холінолітиків стимулюють імунологічний процес. Виявилося, що імуностимулююча дія М-холіноміметиків зумовлена збудженням периферійних, але не центральних М-холінореактивних систем. Натомість саме центральні N-холінореактивні системи відіграють провідну роль у активації антитілогенезу. Автор висловив припущення, що в регуляції інтенсивності утворення гемаглютинінів 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 гемаглютинінів 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 -адренолітиків 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 симпатотропних речовин 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) індіферентна, то повторні введення впродовж 2 чи 6 діб спричиняють зниження БАС, очевидно, внаслідок розвитку стресорної реакції. Тому в кожній серії дослідів контролем служили тварини, яким вводили фізрозчин в аналогічні терміни, що й фармакони. Тестування проводили через 2 год, на 3-й і 7-й дні після щоденного введення препаратів. Виявлено, що помірне збудження М-холінореактивних систем ареколіном чи пілокарпіном через 2 год підвищує БАС на 10-15%, після 2-денного введення малих доз БАС не

відрізняється від контрольної (тобто не відвертається її стресорне зниження), натомість великі дози її пригнічують на 20-25%. Після 6-денного курсу доза 5 мг/кг значно підвищує БАС, тоді як вдвічі більша - знижує чи нівелює. Через 2 год після введення периферійних М-холінолітиків атропіну чи метацину БАС відчутно підвищується, натомість центральний М-холінолітик амізил неефективний. 6-денний курс атропіну підвищує, а метацину та амізилу - знижує БАС. Активуюча дія ареколіну не змінюється на фоні блокади центральних М-холінорецепторів, але усувається попередньою блокадою периферійних М-холінорецепторів.

Отже, провідна роль у регуляції БАС належить периферійним М-холінореактивним системам. Скерованість і вираженість впливу на БАС N-холінореактивних систем залежить від ступеню, тривалості і розповсюдження їх виключення. Активуюча дія на БАС нікотину реалізується лише за відсутності блокади периферійних N-холінорецепторів; блокада ж центральних N-холінорецепторів не лише не перешкоджала, а сприяла прояву активуючого ефекту нікотину. Разом з тим, останній не проявляється на фоні блокади периферійних М-холінорецепторів.

6-денне введення 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 синапсотропного середника залежить від вихідного стану функціональної активності і переважання на даний момент холін- чи адренергічної систем.

Механізм імуномодулюючої дії симпато-адреналової системи стає зрозумілим в світлі присутності на поверхні лімфоцитів адренорецепторів та сучасних даних про безпосередню адренергічну іннервацію тимуса (Cavallotti C. et al., 1999; Vizi E., 1998). Важливо, що з віком вміст в тимусі норадреналіну збільшується, а нейропептиду Y - зменшується.

В даний час розвивається концепція про зв'язок між імунною і класичною нейро-ендокринною системами (Berczi I., 1998; Hofland L.J. et al., 2000). Передовсім це стосується тимуса. Показано, що тимічні пептиди здійснюють важливі регуляторні ефекти не лише в імунній, а й в нейро-ендокринній системі, підлягаючи, в свою чергу, контролю гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової осі та інших ендокринних залоз. Зокрема, продукція тималіну регулюється рядом гормонів, в тому числі соматотропіном і тиреоїдними. Крім того, гормони і нейропептиди чинять на тимічні епітеліоцити плеїотрофічну дію, яка полягає у модуляції експресії цитокератину, росту клітин і продукції ними екстрацелюлярних матриксних білків. З другого боку, тимічні пептиди регулюють вивільнення гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової осі і можуть діяти прямо на мішені ендокринних залоз цієї осі, модулюючи активність гонадної системи. Тималін може модулювати сенсорні функції периферійних нервів, включаючи ті, що стосуються сприйняття болю. Залежно від дози, тималін індукуює чи редукує гіпералгію стосовно механічних і термальних ноцицепторів і цим репрезентує важливість взаємодії між імунною, ендокринною і нервовою системами (Dardenne M., 1999).

Однією із спільних ланок імунної і нейро-ендокринної систем є соматостатин. Окрім добре відомих його інгібіторних впливів на ендокриноцити, що продукують соматотропін, а також гормони гастроентеропанкреатичної ендокринної системи, недавно виявлено двофазні ефекти соматостатину 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 нових 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 тиреоглобуліну, імуноглобуліну А, адже за даних умов одночасно розгальмовується секреція і проліферація імунних клітин.

По-новому бачиться і факт, що розвиток реакції активації передуює покращенню психічного стану хворих на шизофренію, маніакально-депресивний психоз, інволюційний психоз, неврози, вторинні енцефаліти (Гаркави Л.Х. и др., 1990). Адже одним із головних проявів ЗАРО активації є зниження рівня глюкокортикоїдів. Недавно показано (Guidi L. et al., 1999), що підвищення рівня кортизолу плазми у студентів, зумовлене академічним стресом, поєднується, з одного боку, з редукцією проліферації лімфоцитів, продукції інтерлейкіну-2, вмісту CD19⁺-лімфоцитів, а з другого боку - з несприятливими

психологічними показниками (Profile of Mood States), тобто стану емоцій і настрою. Разом з тим, за даних умов ні відносний вміст CD16⁺-лімфоцитів, ні рівень нейропептиду Y не відрізнялись від базальних.

Відома підлеглість психічним порушенням натуральної кілінгової функції імунної системи. Так, пацієнти в стані депресії демонструють низьку активність NK-клітин, яка інверсно корелює з інтенсивністю депресії і може бути реверсована селективним інгібітором зворотного захоплення (re-uptake) серотоніну в поєднанні із клінічним покращенням. Цей феномен відсутній у пацієнтів з шизофренією і паркінсонізмом, в котрих не спостерігається редукція NK-активності, а отже, не може бути продемонстрований ефект на NK-клітини під час специфічного лікування блокаторами чи агоністами допаміну. Отже, зниження активності натуральних кіллерів зумовлене порушеннями в серотонін- але не допамінергічних шляхах ЦНС (Mizurichin A. et al., 1999).

З другого боку, причиною депресії може бути гіперпродукція цитокінів (IL-1, TNF- α , γ -інтерферону) макрофагами, стимульованими естрогенами (Дранник Г.Н., 1999). Позаяк виявлений нами низький коефіцієнт атерогенності у ліквідаторів є непрямым свідченням (маркером) їх естрогенізації, зрозумілим стає механізм характерної для них депресії, яка супроводжується невмотивованою тривогою, апатією, сонливістю, погіршенням пам'яті, підвищеною втомлюваністю, м'язевою слабкістю. Перелічені симптоми об'єднують у так званий "синдром підвищеної втомлюваності" (синонім: нейроімуноендокринний синдром), який, в свою чергу, на думку Дранника Г.Н. (1999), є етапом розвитку "синдрому хронічної втоми і імунної дисфункції", характерною ознакою якого є хронічна втома, непідлегла відпочинку, що приводить врешті-решт до значного зниження розумової і фізичної працездатності.

Як вже було відзначено, резистентність організму до несприятливих чинників довкілля фізичної, хімічної та біологічної природи визначається типом його загальної адаптаційної реакції на їх дію. Суть такої реакції полягає у зміні функціонального стану головних адаптивних залоз: кори наднирників, гонад, щитовидної залози та систем: симпатико-адреналової і ваго-інсулярної. Завдяки дослідженням Гаркави Л.Х., Квакиной Е.Б. та Уколовой М.А (1997,1979,1990) відомо, що залежно від біологічної сили чинника та реактивності організму реакції адаптивних залоз та систем суттєво відрізняються між собою, як за вираженістю змін їх функцій, так і за гармонійністю цих змін. Та чи інша гормональна констеляція позначається як тип загальної адаптаційної реакції.

Стосовно зв'язку між адаптацією і резистентністю клінічні дані, викладені в монографії цих же авторів, обмежуються констатацією розрізнених фактів. Зокрема, у осіб із стресом, переактивацією, напруженими реакціями тренування і активації хронічний обструктивний бронхіт перебігав значно важче, ніж у осіб з реакціями тренування і активації без елементів напруження в лейкограмі. У останніх швидше відновлювалася легенева вентиляція, зникали катаральні явища, зменшувалася інтоксикація, а згодом наступала тривала ремісія, тоді як у випадках стресу не лише не було лікувального ефекту від традиційної терапії, а процес прогресував з розвитком астми. Позитивна динаміка ішемічної хвороби серця, бронхіальної астми, хронічних неспецифічних захворювань легень супроводжується переходом із стресу в реакції тренування і активації, тоді як негативна - переходом у глибокий стрес. Ускладнений перебіг травматичної хвороби, в тому числі із інфекційно-гнійними явищами, поєднується із тридцятиденним стресом, тоді як у випадках виходу із стресу на 19-ту добу після травми з переходом в реакцію активації ускладнень не спостерігали. Показана кореляційна залежність між характером ЗАРО, з одного боку, та тривалістю захворювання, частістю загострень, важкістю процесу, інтенсивністю болю - з другого, у жінок з хронічними неспецифічними рецидивуючими сальпінго-офоритами. Схильність даного контингенту до запальних захворювань верхніх дихальних шляхів залежить від несприятливих ЗАРО, котрі відображають зниження неспецифічної резистентності і ослаблення компенсаторно-приспосувальних можливостей організму. Ефект лікування корелював зі зміною характеру ЗАРО: при початковій частоті несприятливих реакцій $60,8 \pm 3,8\%$ доля їх у групі з частковим клінічним ефектом знижувалася до $28,5 \pm 7,8\%$, тоді як повне одужання поєднувалося лише із фізіологічними реакціями спокійної або підвищеної активації. Досягнення лікувального ефекту супроводжувалося нормалізацією функціональної активності лімфоцитів за рахунок відновлення їх ензимної активності і перерозподілу субпопуляцій Т-лімфоцитів в бік збільшення Т-гелперів. У хворих з раком стан імунітету суттєво поліпшується при розвитку реакцій тренування і активації порівняно із стресом. Найменші значення Т- і В-лімфоцитів і альбуміно-глобулінового коефіцієнта та найбільше - фібриногену відмічалися при стресі, протилежні співвідношення - при реакції активації, особливо підвищеної. Цікаво, що найкращий ефект лікування туберкульозу асоціювався з розвитком у хворих ЗАРО саме спокійної активації.

Цілеспрямоване викликання реакції активації підвищує резистентність хворих до операційного стресу, зменшує частість гнійних ускладнень із 12,5% до 2,7%. Найчастіше ускладнення розвивалися у хворих, оперованих в стані гострого і хронічного стресу.

Дослідження впливу характеру ЗАРО на перебіг післяопераційного періоду у онкологічних хворих показали, що у всіх них після пневмонектомії чи резекції легень розвивався гострий стрес, який на 5-й день починав переходити в напружені реакції тренування і активації. Якщо ж стрес утримувався довше, то надалі в усіх випадках спостерігались бронхо-плевральні ускладнення. Найсприятливіший перебіг післяопераційного періоду відзначається при спокійній та підвищеній активації, а небажаними є як стрес, так і переактивація.

Коломиевский М.Л. (1982) відзначив відповідність між вмістом лімфоцитів та клінічним станом хворих на ішемічну хворобу серця. Так, якщо у здорових він складав пересічно 34,0%, то у осіб, котрі потрапили в лікарню із стенокардією - 18,2%, із інфарктом без летального висліді - 15,7%, із інфарктом, що завершився смертю - 13,5%, при цьому в останніх випадках різка лімфопенія (14,6%) зберігалася за 1-3 дні до смерті, натомість у випадках, коли хворі виживали, лімфопенія редукувалася (23,4%), до аналогічного рівня (22,7%) відновлювався вміст лімфоцитів і у хворих після купірування приступу стенокардії. Групування хворих за ЗАРО показало, що у випадках стенокардії початкова частість реакції стресу складала 64%, напруженого тренування - 25%, напруженої активації - 10,5%, покращення стану супроводжувалося зниженням долі стресу до 34% і відповідним підвищенням долі тренування до 39% і, особливо, активації до 27%. У нелетальних випадках інфаркту адаптаційний профіль практично не відрізнявся від такого при стенокардії, як при поступленні (стрес - 61%, тренування - 23%, активація - 16%), так і після полегшення (33%, 38% і 29% відповідно). Натомість серед померлих від інфаркту при поступленні констатовано стрес у 82%.

Воробьев Л.П. и Бусарова Г.А. (1993) у 35% хворих з гострою пневмонією констатували стрес, ще у 59% - неповноцінні ЗАРО тренування і активації. При виписці частість стресу складала лише 4,5%, неповноцінних - ЗАРО - 64,5%, гармонійних - 31% проти 6% при поступленні. Автори показали, що характер ЗАРО чинить вплив на швидкість одужання: зтяжкому перебігу пневмонії передувала висока частість стресу (67%) і низька (11%) - реакцій активації, натомість швидкому - навпаки (19% і 43%). Серед хворих, котрі поступили при ЗАРО стресу, хронізація процесу розвивалася у 26%, тоді як при реакції активації - у 19%, тренування - у 11%. Додаткове застосування для лікування фізіотерапії збільшує кратність зниження частоти стресу при виписці з 2,8 р. до 4,4 р., а сумісне застосування фізіотерапії і ЛФК - до 5,7 раза.

На вельми сприятливий вплив ЛФК, в т.ч. дозованого бігу, на адаптаційні реакції хворих на хронічні неспецифічні захворювання легень вказують Клапчук В.В. и Хмелевская Г.А. (1988).

Отже, попри те, що одним із найважливіших атрибутів резистентності організму є стан його імунітету, автори концепції ЗАРО та їх послідовники при оцінці резистентності саме цьому аспекту майже не приділили уваги, зробивши акцент на клінічній картині та стійкості до радіації та канцерогенезу. Тому наші дослідження були скеровані на виявлення особливостей імунного статусу у осіб з різними типами загальних адаптаційних реакцій.

Показано (Попович І.Л. та ін., 2003; Флюнт І.С., 2003) існування ланцюга закономірних причинно-наслідкових зв'язків: післярадіаційна енцефалопатія – дизадаптоз – імунодисфункція – пієлонефрит – дисфункція нирок – клінічні прояви. Іншими словами, були проаналізовані окремі ланки патогенезу обтяження уролітіазу пієлонефритом. Звідси логічно випливає положення, що ключовою ланкою зворотного процесу – саногенезу – повинна бути ліквідація чи мінімізація дизадаптозу. Це, своєю чергою, зумовлює відновлення механізмів антибактеріального захисту, передовсім імунних, спричинивши як наслідок стихання запального процесу, що сприяє відновленню ниркових функцій і в кінцевому підсумку – зменшенню вираженості клінічних проявів захворювання.

Головним завданням бальнеотерапії є підвищення резистентності організму, як загальної, так і імунної, з метою профілактики обтяження асептичного уролітіазу пієлонефритом, метафілактики рецидивів у хворих в фазі ремісії, поглиблення і пролонгації останньої, пригнічення латентного запального процесу. Важлива роль відводиться дренажу сечовивідних шляхів (вимивання слизу, мікробів, продуктів їх розпаду, кристалів солей і дрібних конкрементів) завдяки посиленню кровообігу в нирках, покращенню тонусу чашечко-мисочкової системи, прискоренню діурезу, дезінтоксикації організму, шляхом збільшення екскреції азотистих шлаків, нормалізації електролітного обміну, зниженню літогенності сечі.

Актуальною є нормалізація гіперкоагуляції і гіпокортицизму, типових для пієлонефриту. Останнім часом акцентується увага на необхідності пригнічення у хворих на пієлонефрит вільнорадикального окиснення, підвищення протеолітичної активності крові.

Згідно з адаптогенною концепцією механізму лікувально-профілактичної дії головного фактора курорту Трускавець - біоактивної води Нафтуся, існує реальна можливість впливу бальнеотерапії на перелічені ланки патогенезу хронічного пієлонефриту.

Розглянемо, передовсім, адаптогенну дію бальнеотерапевтичного комплексу.

4.3. Головні адаптивні залози

За Гаркави Л.Х. и др. (1990), адаптогенами слід вважати усі подразники і впливи, котрі при дії на організм здатні викликати ту чи іншу ЗАРО. Адаптогенні властивості показані 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 "неспецифічно підвищеної опірності" організму до впливу несприятливих факторів довкілля фізичної, хімічної та біологічної природи (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).

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

Еталоном адаптогенів вважається жень-шень, цілющі властивості якого відомі біля п'яти тисячоліть. Продемонстровано здатність препаратів із жень-шеню підвищувати опірність організму до охолодження, перегрівання, іонізувального опромінення, гіпоксії, інтоксикації (стрихніном, морфіном, хлоралгідратом, уретаном, мединалом, етиловим спиртом, бензолом, тетраетилсвинцем, фенілгідразиним, трикрезилфосфатом, перхлоратом), інфекції, тобто несприятливих чинників фізичної, хімічної і біологічної природи. Окрім того, препарати жень-шеню обмежують стресорну реакцію на них. 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).

Дослідженнями трускавецької наукової школи бальнеології показано, що біоактивна вода Нафтуса теж володіє низкою властивостей адаптогенів. До появи адаптогенної концепції довгий час вважалось, 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. Флюнт 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., Флюнт І.С. та ін., 1997) і холеретичного (Чебаненко О.І., Попович І.Л. та ін., 1997) ефектів Нафтусі, котрі 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 загальною 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.И. та ін., 1995; Стеценко Г.І., Бейда П.А., 1995; Чебаненко О.І., Флюнт І.С. та ін., 1997; Чебаненко О.І., Попович І.Л. та ін., 1997; Івасівка С.В. та ін., 1999; Курортна реабілітація, 1999; Попович І.Л. та ін., 2003; Чебаненко О.І. та ін., 2004). В результаті подальших пошуків механізмів впливу води Нафтуса на організм трускавецькою науковою школою було сформульовано ксенобіотико-адаптогенну концепцію (Попович І.Л., Івасівка С.В., 1990; Івасівка С.В. та ін., 1990; Попович І.Л. и др., 1990; Попович І.Л., 2001).

Згідно з цією концепцією, 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. 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 досліджень, можна стверджувати, що водам типу Нафтуса притаманні адаптогенні властивості. Так, описана адреноміметична (симпатоміметична) дія рослинних адаптогенів (Дардымов И.В., 1976; Алексеев О.И., 1996). Аналогічні ефекти відомі і для Нафтусі. Це - збільшення сили і частоти скорочення ізольованого серця, мідріаз ізольованого ока, вазоконстрикція серцево-судинного апарату жаби, зниження тонуусу гладеньких м'язів відрізка тонкого кишківника щеняти, пригнічення спонтанної скоротливої активності гладеньких м'язів сліпої кишки мурчака. До адреноміметичних можуть бути віднесені такі ефекти, як стимуляція вільного окислення в мітохондріях

гепатоцитів щура, гальмування активності АТФаз епітелію ізольованого жовчового міхура жаби, всмоктування глюкози в ізольованому шлуночку собаки (Есипенко Б.Е., 1981; Яременко М.С. и др., 1989; Івасівка С.В. та ін., 1994, 1997, 1998, 1999), оскільки аналогічні ефекти викликають і катехоламіни. Так як в складі Нафтусі присутній органічний азот в кількості до 1 мг/л, більша частина котрого (64%) входить до складу амінів, а в складі амінів ідентифіковані феноли, це дало змогу зробити припущення, що субстратом адреноміметичних ефектів Нафтусі, мабуть, є речовини типу фенілалкіламінів (пірокатехінів), до яких належать і катехоламіни. Методом полярографії в складі Нафтусі виявлено катехоламіни в кількості 0,8 мкг/л (Яременко М.С. и др., 1989), що співрозмірно з вмістом їх в крові людини і тварин.

Як відомо, результатом дії класичних адаптогенів і рослинних поліфенольних сполук є збільшення екскреції з сечею катехоламінів, 17-КС і 17-КГС, 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) під впливом триразового прийому Нафтусі. Непрямим свідченням активації кори наднирників є також 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. 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 хворими показали, що курсове вживання Нафтусі у дозі 2,2-2,9% викликало зниження даного коефіцієнту в денній сечі на 11%, в нічній - на 9,2%; доза 1,1-2,2% знижувала його лише вночі (на 4,8%), а доза, менша ніж 0,8% була неефективна (Чебаненко О.І. та ін., 1997). Подібні зміни як у щурів, так і людей спричиняв класичний адаптоген жень-шень і рослинний поліфенольний препарат "Бальзам Кримський" при паралельних дослідженнях (Адаптогени і радіація, 1996).

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

Одним із аспектів опірності організму є стійкість його до гіпоксії, холоду, іонізувального випромінювання та інших стресорів. Показано, що під впливом Нафтусі продовжується "час виживання" в умовах розрідження повітря (Попович І.Л. та ін., 1995). Підвищується стійкість до радіації, про що свідчить менша вираженість лейкопенії, лімфопенії, анемії і швидше їх відновлення після опромінення щурів (Івасівка С.В. та ін., 1999). Курсове вживання Нафтусі частково або повністю попереджує ерозивно-виразкові ушкодження слизової шлунку, дистрофічно-некротичні зміни міокарду та лімфопенію, викликані іммобілізаційно-холодовим стресом (Попович І.Л. та ін., 2000).

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 трускавецької бальнеологічної школи (Чебаненко О.І. та ін., 1997; Попович І.Л., 2000).

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

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.

Нами в 1990 році висунута, а в подальшому розвинута 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 гастро-ентеро-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 (ОР) води властивостей ксенобіотиків. Тривале надходження в організм ОР-ксенобіотиків у складі Нафтусі як потенційно токсичних агентів активує мікросомальну монооксигеназну та каналцеву секреторно-транспортну системи детоксикації та екскреції як самих ОР (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 антитоксична 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 ОР 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 Уголевим О.М., 1978), і класичною гіпоталамо-гіпофізарною системою, котрий реалізується через вивільнення з ентєральних ендокриноцитів низки 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, в свою чергу, чинять регуляторний вплив на основні системи організму (імунну, травну, сечовидільну, кровотворну тощо) і підвищують його загальну опірність, в тому числі стресостійкість. А саме в цьому і полягає лікувально-профілактична дія води Нафтуса.

Невід'ємним атрибутом адаптогенів є їх антиоксидантні властивості (Барабой В.А. и др., 1991, 1997). Розвиваючи викладену концепцію, ми показали (Попович І.Л. та ін., 2000), що у щурів 5-денне вживання Нафтусі спричиняє збільшення на 170% екскреції з сечею андрогенів та зменшення на 27% - глюкокортикоїдів, що поєднується із антиоксидантним ефектом - зниженням на 30% вмісту в сироватці продуктів ліпопероксидації (дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду) і підвищенням на 213% активності супероксиддисмутази еритроцитів.

В табл. 4.1. наведені конкретні параметри, в табл. 4.2 – їх співвідношення із нормальними, виражені I_p .

Таблиця 4.1

Вплив бальнеотерапії на параметри функціонального стану головних адаптивних залоз

№	Група КПН (n)	Показник	Х	m	Донори (20)		КПН, фаза ремісії (40)		Латентна фаза КПН (20)		Активна фаза КПН (10)	
							П	К	П	К	П	К
1.	Екскреція 17-ОКС, мкМ/д	X	12,0	0,7	8,1	0,3*	8,4	0,3*	8,2	0,5*	10,5	7,5
2.	Екскреція 17-КС, мкМ/д	X	52,1	1,7	51,0	1,2	53,8	1,0	48,6	1,7	49,3	49,0
3.	T ₄ плазми, нМ/л	X	104	5	130	4*	136	3*	126	7	136	131
4.	T ₃ плазми, нМ/л	X	2,15	0,12	1,82	0,03*	1,86	0,03*	1,80	0,05*	1,83	1,83
5.	ТТГ плазми, мО/л	X	1,70	0,20	1,84	0,09	1,69	0,08	1,76	0,08	1,88	1,72
6.	Na/K плазми	X	29,9	0,9	31,1	0,9	31,3	0,7	30,3	0,9	29,7	30,1
		m									1,1	0,7

Примітка. Параметри, вірогідно відмінні від нормальних, позначені *.

Переходимо безпосередньо до аналізу впливу бальнеотерапії на функціональний стан головних адаптивних залоз – щитовидної, кори наднирників і гонад - спостережуваних нами ліквідаторів,

розділених на групи, сформовані на засадах фази патологічного процесу (калькульозного пієлонефриту). Хворі отримували стандартний бальнеотерапевтичний комплекс, який включає пиття води Нафтуса, аплікації озокериту, мінеральні купелі, ЛФК, дієту.

Таблиця 4.2

Вплив бальнеотерапії на індекси функціонального стану головних адаптивних залоз

№	Група КПП (n)	Показник	КПП, фаза ремісії (40)		Латентна фаза КПП (20)		Активна фаза КПП (10)	
			П	К	П	К	П	К
1.	Екскреція 17-ОКС	I _D m	0,676 0,028*	0,699 0,026*	0,683 0,044*	0,667 0,047*	0,876 0,036*	0,626 0,030*#
2.	Екскреція 17-КС	I _D m	0,980 0,024	1,033 0,020#	0,934 0,033	0,979 0,041	0,947 0,034	0,941 0,054
3.	T ₄ плазми	I _D m	1,253 0,042*	1,312 0,031*	1,216 0,068*	1,189 0,061*	1,309 0,091*	1,257 0,051*
4.	T ₃ плазми	I _D m	0,846 0,014*	0,865 0,015*	0,837 0,023*	0,823 0,023	0,851 0,037	0,853 0,023
5.	ТТГ плазми	I _D m	1,079 0,054	0,994 0,047	1,035 0,047	1,106 0,053	1,012 0,035	1,076 0,041
6.	Na/K плазми	I _D m	1,036 0,022	1,046 0,024	1,010 0,029	1,037 0,028	0,991 0,038	1,007 0,025

Примітка. Тут і надалі вірогідні розбіжності між кінцевими (К) і початковими (П) показниками показані #.

Виявлено, що глюкокортикоїдна функція, початково знижена в мінімальній мірі у хворих з активним процесом, під впливом бальнеотерапії продовжує знижуватися, натомість вираженіший гіпоглюкокортицизм у ліквідаторів двох інших груп не проявляє динаміки. Це узгоджується як із вже згадуваними експериментальними даними, так і із спостереженнями Бульби А.Я., Саранчі С.М. (2001) та Грінченка Б.В. (2001), проведеними над школярами, мешканцями радіаційно забруднених теренів. Так, близький до норми I_D в одній із груп падав від 0,92 до 0,77, тоді як відчутніше знижений суттєво не змінювався (0,84 і 0,82; 0,823 і 0,904). Разом з тим, у дітей з мінімальним рівнем екскреції 17-ОКС спостерігався її приріст від 0,77 до 0,89. Іншими словами, серед даного контингенту чіткіше спрацьовує “закон початкового рівня”, що свідчить про збереження в більшій мірі, ніж у ліквідаторів, механізмів гомеостазу.

До аналогічного висновку про роль гомеостатичних механізмів у характері реакції глюкокортикоїдної функції наднирників на бальнеотерапію ми приходимо після аналізу цифрового матеріалу, наведеного Бажан К.В. у її монографії (1998).

Так, якщо у ліквідаторів аварії на ЧАЕС із хронічною серцево-судинною та гастро-ентерологічною патологією курс бішофітних ванн спричиняв нормалізацію як гіперкортизолемії (від 1,46 до 1,02), так і гіпокортизолемії (від 0,85 до 1,02), то у осіб з аналогічною нозологією, але підлеглих несприятливим чинникам іншої природи (десинхроноз внаслідок вахтового режиму праці) спостерігалась нормалізація лише гіперглюкокортицизму (I_D – 1,80 і 1,05), але не гіпоглюкокортицизму (0,49 і 0,58 відповідно). Із результатів інших спостережень Бажан К.В. (1998) витікає, що бальнеотерапія на курорті Миргород у ліквідаторів з гіпокортизолемією практично нівелює її вираженість (від 0,65 до 1,09), натомість гіперкортизолемія у осіб з синдромами ламання чи реалізованих компенсаторно-приспосувальних процесів нормалізується лише частково: I_D знижується відповідно від 2,69 до 1,78 та від 1,77 до 1,63. Тут же вельми доречно згадати роботу Григорьевой В.Д. и др. (1985) про нормалізацію зниженого рівня 11-ОКС крові (ріст I_D від 0,84 до 0,99) в кінці курсу ДМХ-терапії хворих на хронічний пієлонефрит. Міщук В.Г. (2001) показав, що курсове пиття вод курорту Моршин сприяє як зниженню підвищеного рівня кортизолу у хворих на хронічні гастрити, так і тенденції до підвищення – зниженого.

Переходимо до аналізу динаміки екскреції метаболітів андрогенів (табл.4.1, 4.2). Початковий рівень останніх, на відміну від метаболітів глюкокортикоїдів, констатований нами близьким до норми в усіх групах ліквідаторів. Не виявлено і вірогідних змін під впливом бальнеотерапії, за винятком осіб в фазі ремісії. Бульба А.Я., Саранча С.М. (2001) і Грінченко Б.В. (2001) у школярів, мешканців радіаційно забруднених теренів, за даних умов відзначили подальший приріст початково підвищеної екскреції 17-КС: I_D в окремих групах збільшувався від 1,11 до 1,18; від 1,13 до 1,18; від 1,133 до 1,188, і лише в одній – залишався на рівні 1,17. Нагадаємо, що у щурів пиття Нафтусі спричиняло збільшення екскреції 17-КС в 2,7 раза. Отже, бальнеоефект на андрогенну функцію залежить від вікової і видової реактивності, а також фази патологічного процесу.

Na/K-коефіцієнт плазми, як маркер мінералокортикоїдної функції, початково констатований нормальним із схильністю до підвищення. Це узгоджується із даними інших авторів, зокрема Коваленка О.М. (1996), котрий, відзначивши у ліквідаторів дещо вищий порівняно із здоровими мужчинами рівень альдостерону плазми, не виявив статистичної вірогідності розбіжностей, та Бажан К.В. (1998), котра теж констатувала лише тенденцію до гіперальдостеронемії у осіб, підлеглих хронічному стресу. Бальнеотерапія, як видно на табл. 4.1 і 4.2, не впливала на мінералокортикоїдну функцію в жодній із груп ліквідаторів.

Стосовно параметрів тиреоїдної функції нами теж не виявлено суттєвої динаміки, хоча й можна відзначити тенденцію до зниження підвищеного рівня T_4 в поєднанні із реципрокними змінами ТТГ у ліквідаторів з латентним і активним запальним процесом. Натомість особи в фазі ремісії відреагували на бальнеотерапію подальшим ростом гіпертироксинемії, асоційованим із зниженням рівня ТТГ. Подібні різноскеровані реакції на курс бальнеотерапії на курорті Трускавець параметрів тиреоїдної функції спостерігала Бульба А.Я. (2002) у жінок з гіперплазією щитовидної залози. Автор підкреслює, що виявлені нею бальнеореакції в тій чи іншій мірі підлягають “закону початкового рівня”. Бажан К.В. (1998) на курорті Миргород в цьому ж руслі констатувала зміни T_4 і T_3 у ліквідаторів. Зокрема у хворих із синдромом зламаних компенсаторно-приспосувальних процесів (КПП) знижені рівні T_4 і T_3 нормалізувалися (I_D зростає відповідно від 0,79 до 0,97 і від 0,79 до 1,05), у випадках синдрому ламання КПП виявлено нормалізацію гіпертрийодтироніемії при збереженні зниженого рівня T_4 , тоді як у осіб із синдромом реалізованих КПП I_D T_4 зростає від 0,58 до 1,07 в поєднанні із зниженням I_D T_3 від 1,74 до 0,77. Курс бішофітних ванн, за даними цього ж автора, не впливає суттєво на підвищений чи нормальний рівень T_4 , а гіпертрийодтироніємія хоч і знижується, але не нормалізується.

У вже цитованій роботі Міщука В.Г. (1986) йдеться про стимуляцію зниженої функції щитовидної залози у хворих на хронічні гастрити під впливом курсу бальнеотерапії на курорті Моршин.

Отже, як наші власні, так літературні дані свідчать про те, що бальнеореакції функціональних параметрів залоз, відповідальних за адаптацію, не лише різновиріжені, але й різноскеровані. З метою інтегральної оцінки реакцій на бальнеотерапію головних адаптивних систем нами застосовано індекс адаптації Поповича (ІАП) як кількісний критерій стану загальної адаптаційної реакції організму.

Як свідчать результати, відображені в табл. 4.3, ІАП зростає в усіх групах ліквідаторів, що є наслідком поліпшення адаптаційного профілю: зниження частоти песимальних ЗАРО (ПА НРР і переактивації) та підвищення оптимальних ЗАРО (ПА і СА ВРР) за відсутності суттєвих змін частоти проміжних типів.

При цьому звертають на себе увагу особливості адаптогенної дії бальнеотерапії, зумовлені початковою фазою процесу. Так, хворі із активним запаленням, яке асоціюється із мінімальним пересічним ІАП, слабо реагують на адаптогенні впливи, частість серед них песимальних ЗАРО майже не змінюється. Натомість найвідчутніші сприятливі зміни відзначено у випадках латентного запалення.

Таблиця 4. 3

Вплив бальнеотерапії на загальні адаптаційні реакції організму (ЗАРО)

№	Група КПП (n)		Донори (20)	КПП, фаза ремісії (40)		Латентна фаза КПП (20)		Активна фаза КПП (10)	
				П	К	П	К	П	К
1.	Переактивація	Р	0	15,0	2,5	25,0	20,0	20,0	10,0
		Ф	0	0,795*	0,318#	1,047*	0,927*	0,927*	0,644
2.	ПА НРР	Р	0	40,0	30,0	60,0	30,0	70,0	70,0
		Ф	0	1,369*	1,159*	1,772*	1,159*#	1,982*	1,982*
3.	Т НРР	Р	0	7,5	5,0	10,0	15,0	10,0	0
		Ф	0	0,555*	0,451*	0,644*	0,795*	0,644*	0
4.	СА НРР	Р	0	20,0	30,0	5,0	15,0	0	0
		Ф	0	0,927*	1,159*	0,451	0,795*	0	0
5.	Т ВРР	Р	20,0	0	2,5	0	0	0	0
		Ф	0,925	0*	0,318*	0*	0*	0*	0*
6.	ПА ВРР	Р	65,0	15,0	17,5	0	20,0	0	20,0
		Ф	1,793	0,795*	0,863*	0	0,927*#	0	0,927*#
7.	СА ВРР	Р	15,0	2,5	12,5	0	0	0	0
		Ф	0,795	0,318*	0,723	0*	0*	0*	0*

8.	Груповий ІАП, од. ГКУ	X m	5,49 0,15	2,47 0,26*	3,29 0,32*#	1,61 0,12*	2,55 0,36*#	1,46 0,09*	2,19 0,56*
----	--------------------------	--------	--------------	---------------	----------------	---------------	----------------	---------------	---------------

Примітка. Приведено частоти в % (P) та в рад (φ): $\varphi = 2\arcsin(P/100)^{0,5}$

В основі підвищення ІАП лежать не стільки зміни функціональної активності адаптивних залоз, які незначні, скільки гармонізація їх функцій, вірніше зменшення міри дизгармонії. Математичним виразом відзначених сприятливих змін, як нами вперше показано (Попович І.Л. та ін., 2000), є дальше посилення скорельованості між параметрами клубочкової зони кори наднирників і щитовидної залози, екскрецією мінералокортикоїдів і андрогенів, а також формування кореляції між 17-ОКС і T_4 та 17-ОКС і 17-КС.

Разом з тим, слід відзначити, що попри сприятливі зміни, повної нормалізації стану адаптації, судячи за ІАП, досягти не вдається. Такий стан речей можна пояснити глибокими порушеннями регуляторних гомеостатичних механізмів (реактивності) осіб спостережуваного контингенту і/або недостатньо сильними адаптогенними властивостями застосованих бальнеочинників.

На користь першого припущення свідчать результати спостережень за школярами, мешканцями радіаційно забруднених теренів (Бульба А.Я., Саранча С.М., 2001; Грінченко Б.В., 2001). Показано, що під впливом стандартного бальнеотерапевтичного комплексу середньогрупові ІАП зростають від 2,19 до 3,33; від 2,18 до 3,71; від 1,91 до 2,91; від 1,95 до 3,33, тобто нормалізуються в більшій мірі.

В прелімінарному дослідженні (Церковнюк Р.Г., 2001) проаналізовано вплив бальнеотерапії на ЗАРО ліквідаторів аварії на ЧАЕС, котрі прибували на реабілітацію та лікування. Виявлено, що серед осіб із початковою реакцією ПА НРР, найхарактернішою для даного контингенту (39%), позитивні зрушення констатовано у 77,4%, при цьому у 41,8% патологічна реакція трансформувалася у преморбідну, а у 29,1% - у оптимальні. Середній ІАП зріс із 1,3 до 3,1. Серед ліквідаторів із початковою реакцією переактивації (частість 30%) бальнеотерапія спричинила сприятливий ефект у 45,4%, виявилася неефективною у 40,9%, а у 13,6% випадків стан адаптації навіть трохи погіршився. Проте в цілому ІАП зріс із 1,7 до 2,9. Початкова реакція тренування НРР у 44,8% досягла оптимальних рівнів, ще у 17,2% поліпшилась, залишившись незмінною у 34,5%. ІАП в цілому зріс із 2,1 до 3,8. Ще одна преморбідна ЗАРО - спокійної активації НРР - трансформувалася у оптимальні у 42,1% осіб, не змінилася - у 22,8%, разом з тим, погіршилася у 33,3%. Але і в даному випадку в цілому можна констатувати адаптогенний ефект: ІАП зріс із 2,7 до 3,8. Нарешті, із 12 ліквідаторів, котрі поступили на лікування в стані хронічного стресу, у 8 розвинулися оптимальні ЗАРО, у 2 - змін не відбулося, а ще у 2 стан адаптації дещо погіршився. В цілому ІАП зріс із 3,4 до 5,0.

Отже, у ліквідаторів аварії на ЧАЕС, котрі прибувають на курорт із патологічними і преморбідними ЗАРО, індекс адаптації Поповича в цілому зростав пересічно на 1,1-1,8 бала (41-135%), що слід трактувати як прояв адаптогенної дії бальнеотерапевтичного комплексу.

На наступному етапі проаналізовано динаміку ІАП та інших параметрів ЗАРО сумісно із параметрами імунітету та неспецифічного захисту. На жаль, в даній вибірці не виявилось осіб із хронічним стресом.

Стосовно динаміки ІАП прелімінарні дані, в принципі, підтвердилися (рис. 4.1).

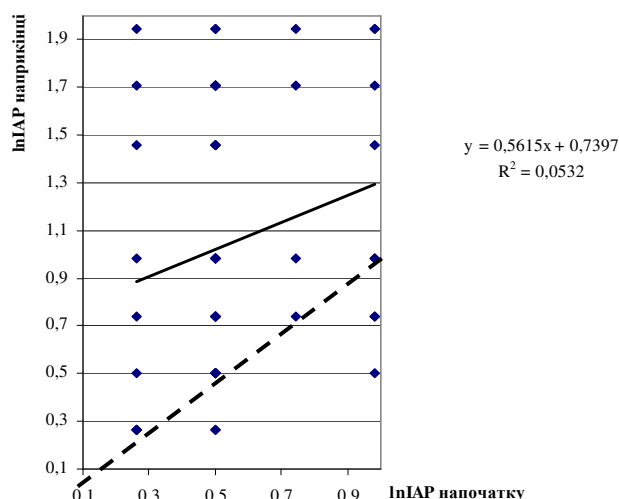


Рис. 4.1. Вплив бальнеотерапії на стан адаптації осіб з різними типами ЗАРО

Видно, що кінцеві величини $\ln \text{ІАП}$ (вісь ординат), як правило, знаходяться над бісектрисою, що відображає позитивну динаміку стану адаптації. При цьому у осіб із початковою ЗАРО переактивації ІАП зростає із 1,30 до $2,84 \pm 0,65$ ($p < 0,001$); у ліквідаторів із ЗАРО ПА НРР (1,65) пересічний ІАП досягає $3,24 \pm 0,34$ ($p < 0,01$); стан хворих із початковою ЗАРО тренування НРР теж поліпшується: ІАП зростає з 2,1 до $4,32 \pm 1,16$ ($p > 0,05$); нарешті, для осіб, які прибули на реабілітацію в стані СА НРР, індекс адаптації зростає з 2,67 до $3,89 \pm 0,71$ ($p < 0,01$) за критерієм U.

Позитивна динаміка ІАП осіб з початковою ЗАРО переактивації супроводжується підвищенням знижених параметрів тиреоїдної, глюкокортикоїдної і андрогенної функцій в поєднанні із тенденцією до нормалізації підвищеної мінералокортикоїдної функції (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Динаміка параметрів лейкограми та функціонального стану адаптивних систем, які визначають приналежність до певного типу загальної адаптаційної реакції організму

Початкова ЗАРО	n		Лімфоцити, %	Тироксин, нМ/л	Na/K- коефіцієнт	Еозинофіли, %	Моноцити, %	17-ОКС сечі, мкМ/добу
Переактивація	10	П	$48,1 \pm 1,5$	$84,0 \pm 7,0$	$36,2 \pm 0,3$	$2,6 \pm 0,6$	$3,5 \pm 0,5$	$5,6 \pm 0,2$
		К	$36,7 \pm 2,8\#$	$112,8 \pm 7,4\#$	$32,7 \pm 1,2\#$	$2,9 \pm 0,5$	$3,5 \pm 0,5$	$7,9 \pm 0,8\#$
Підвищена активація РР	28	П	$38,6 \pm 0,4$	$148,4 \pm 2,4$	$28,0 \pm 0,3$	$3,5 \pm 0,5$	$2,6 \pm 0,2$	$8,7 \pm 0,2$
		К	$33,4 \pm 1,7\#$	$120,1 \pm 6,1\#$	$30,8 \pm 0,9\#$	$2,8 \pm 0,4$	$3,4 \pm 0,3\#$	$9,0 \pm 0,5$
Тренування НРР	4	П	$24,0 \pm 1,2$	$88,1 \pm 9,2$	$28,7 \pm 2,0$	$1,8 \pm 0,5$	$2,0 \pm 0,4$	$12,0 \pm 1,3$
		К	$32,0 \pm 3,3\#$	$114,6 \pm 6,8\#$	$35,2 \pm 1,2\#$	$1,5 \pm 0,3$	$4,0 \pm 0,4\#$	$7,4 \pm 0,8\#$
Спокійна активація НРР	9	П	$30,9 \pm 0,5$	$132,0 \pm 2,4$	$35,6 \pm 0,6$	$3,6 \pm 0,9$	$2,3 \pm 0,4$	$6,6 \pm 0,1$
		К	$29,9 \pm 2,0$	$119,9 \pm 8,7$	$31,8 \pm 1,6\#$	$3,0 \pm 0,6$	$3,6 \pm 0,6$	$9,2 \pm 0,9\#$

Продовження таблиці 4.4

Початкова ЗАРО	n		17-КС сечі, мкМ/добу	Напруж. еозинофілів	Лейкоцити, Г/л	Напруж. лейкоцитів	Напруж. моноцитів	Паличко- ядерні, %
Переактивація	10	П	$41,1 \pm 0,6$	$0,35 \pm 0,10$	$5,73 \pm 0,59$	$0,09 \pm 0,03$	$0,21 \pm 0,07$	$3,0 \pm 0,5$
		К	$48,9 \pm 2,3\#$	$0,38 \pm 0,09$	$5,90 \pm 0,44$	$0,07 \pm 0,01$	$0,22 \pm 0,06$	$3,8 \pm 0,3$
Підвищена активація НРР	28	П	$49,7 \pm 1,0$	$0,49 \pm 0,11$	$5,84 \pm 0,26$	$0,05 \pm 0,01$	$0,33 \pm 0,04$	$3,5 \pm 0,3$
		К	$51,2 \pm 1,3$	$0,40 \pm 0,10$	$6,09 \pm 0,30$	$0,07 \pm 0,01$	$0,24 \pm 0,04$	$3,7 \pm 0,3$
Тренування НРР	4	П	$49,7 \pm 2,8$	$0,31 \pm 0,12$	$7,20 \pm 0,60$	$0,07 \pm 0,05$	$0,42 \pm 0,10$	$5,5 \pm 0,6$
		К	$53,0 \pm 4,2$	$0,35 \pm 0,09$	$5,95 \pm 1,05$	$0,09 \pm 0,04$	$0,09 \pm 0,04\#$	$4,2 \pm 0,8$
Спокійна активація НРР	9	П	$61,2 \pm 1,0$	$0,53 \pm 0,12$	$7,63 \pm 0,43$	$0,12 \pm 0,03$	$0,37 \pm 0,07$	$4,6 \pm 0,5$
		К	$53,4 \pm 2,1\#$	$0,25 \pm 0,05\#$	$6,82 \pm 0,47$	$0,07 \pm 0,03$	$0,24 \pm 0,07$	$3,8 \pm 0,4$

Натомість зростання ІАП у осіб з ЗАРО ПА НРР асоціюється із зниженням підвищеного рівня тироксинемії та нормалізацією зниженої мінералокортикоїдної функції, а також моноцитопенії; при цьому має місце тенденція до нормалізації індексу напруження моноцитів лейкограми.

Сприятливі зміни ІАП у осіб з початковою ЗАРО тренування НРР супроводжується сприятливими змінами знижених тиреоїдної і мінералокортикоїдної та підвищеної - глюкокортикоїдної функцій в поєднанні із нормалізацією вмісту моноцитів та індексу їх напруження.

Нарешті, у ліквідаторів із початковою ЗАРО СА НРР констатовано сприятливі зміни підвищених мінералокортикоїдної і андрогенної функцій та зниженої - глюкокортикоїдної функції в поєднанні із зниженням індексу напруження еозинофілів лейкограми.

4.4. Імунітет

Песимальний стан адаптації у осіб із ЗАРО переактивації асоціюється із найвираженішою імунодисфункцією: середньоквадратична величина інтегрального індексу D_{13} складає -1,45, що відповідає Іб ст. Підвищення ІАП супроводжується збільшенням D до -1,05, тобто зменшенням міри імунодисфункції до Іа ст. При цьому (табл. 4.5, 4.6) міра депресії активності лізоциму зменшується від Іб до Іа ст., бактерицидності нейтрофілів і рівня "активних" Т-лімфоцитів - від Іа до Іб ст., антитілазалежної цитотоксичності і рівня натуральних кіллерів - від Іб до Іа ст., теофілінчутливих Т-лімфоцитів - від Іа ст. до нижньої межі діапазону норми за цілковитої нормалізації відносної нейтропенії, натомість абсолютний В-лімфоцитоз із Іб ст. сходять нанівець. Суттєво зменшується дефіцит бактерицидної здатності нейтрофілів, залишаючись все ж в межах Іа ст. Разом з тим, відсутня динаміка вмісту 0-лімфоцитів і РБТЛ (в межах Іб ст.), теофілінрезистентних Т-лімфоцитів (в межах Іа ст.) та фагоцитарного числа моноцитів (в межах норми).

Поліпшення стану адаптації у осіб із ЗАРО підвищеної активації НРР йде співрозмірно із поліпшенням стану захисних систем: величина D зростає від -1,24 до -0,97, що відображає зменшення міри імунодисфункції в межах Іа ст. Це досягається за рахунок підйому лізоциму від Іб до Іб ст., ІБЦН - від Іа до Іб ст., Еа-РУЛ - від Іб до Іа ст, ліквідацією як Іа ст. дефіциту Е_{ТФР}-РУЛ, так і Іа ст. надлишку CD19-лімфоцитів.

Таблиця 4.5

Динаміка параметрів імунітету, які визначають приналежність до певного типу загальної адаптаційної реакції організму

Початкова ЗАРО	n		ІБЦН, %	АЗЦ, %	Нейтрофіли, %	РБТЛ, %	CD16-Л, %	Е _{ТФР} -РУЛ, %	Еа-РУЛ, %
Переактивація	10	П К	19,8±1,8* 28,4±3,2*#	8,9±1,3* 18,1±3,0*#	46,0±1,9* 56,8±2,9#	47,2±2,2* 47,3±2,4*	2,5±0,3* 5,6±1,2*#	28,0±2,2* 27,6±1,4*	16,1±1,4* 19,7±1,4*
Підвищена активація	28	П К	20,6±0,9* 28,1±1,8*#	22,2±1,6* 20,6±2,1*	55,0±0,8* 60,7±2,0#	46,2±1,7* 48,0±1,2*	5,5±0,5* 5,5±0,7*	26,7±1,1* 29,1±0,9*	18,4±0,8* 20,6±0,8*
Тренування	4	П К	18,6±2,1* 33,6±4,7*#	9,8±0,8* 21,0±4,9*#	72,5±1,8* 58,8±4,4#	46,8±2,8* 48,5±7,7*	3,0±0,5* 7,9±2,1*#	25,3±2,8* 28,8±2,0	21,7±1,1* 20,3±1,2*
Спокійна активація	9	П К	27,0±2,1* 36,0±3,9*#	33,1±1,5* 23,9±3,5*#	63,9±1,4* 63,1±2,4*	49,6±2,4* 55,5±2,4*	9,9±1,0* 7,3±1,5*	30,8±1,6 32,3±1,4	20,4±1,3* 24,4±1,2*#

Продовження таблиці 4.5

Початкова ЗАРО	n		ФЧМ, мікр./фаг.	БЦЗН, Г/л	Е _{ТФЧ} -РУЛ, %	CD19-Л, Г/л	0-лімф., %	Лізоцим, нМ/л
Переактивація	10	П К	8,4±0,8* 9,5±0,7	3,80±0,60* 7,17±1,02*#	17,6±1,2* 18,5±1,2	0,59±0,05* 0,45±0,04#	17,8±1,8* 17,0±2,1*	147±9* 164±10*
Підвищена активація	28	П К	6,3±0,5* 9,0±0,5*#	4,12±0,36* 7,56±0,66*#	19,8±1,0 19,7±0,8	0,49±0,02* 0,42±0,02#	17,4±1,4* 15,9±1,4*	142±4* 167±5*#
Тренування	4	П К	7,5±1,8* 9,5±1,4	6,43±1,08* 7,89±0,44*	23,5±1,8 18,8±2,3	0,32±0,03* 0,44±0,04#	25,1±4,1* 13,0±3,2*#	159±16* 176±19*
Спокійна активація	9	П К	7,1±0,9 10,1±0,6#	8,16±1,02* 11,36±1,10#	17,7±1,2* 19,1±1,0	0,48±0,02* 0,41±0,03#	9,7±1,7* 11,4±2,2*	174±5* 193±7*#

Таблиця 4.6

Динаміка індексів d параметрів імунітету, які визначають приналежність до певного типу загальної адаптаційної реакції організму

Початкова ЗАРО	n		ІБЦН	АЗЦ	Нейтрофіли	РБТЛ	CD16-Л	Е _{ТФР} -РУЛ	Еа-РУЛ
Переактивація	10	П К	-1,82±0,10 ^{Іа} -1,35±0,19 ^{Іб}	-1,48±0,08 ^{Іб} -0,90±0,19 ^{Іа}	-1,43±0,22 ^{Іб} -0,12±0,35 ^{Іб}	-1,42±0,18 ^{Іб} -1,41±0,19 ^{Іб}	-1,31±0,03 ^{Іб} -0,98±0,13 ^{Іа}	-0,69±0,30 ^{Іа} -0,74±0,18 ^{Іа}	-1,80±0,19 ^{Іа} -1,31±0,19 ^{Іб}
Підвищена активація	28	П К	-1,78±0,05 ^{Іа} -1,36±0,10 ^{Іб}	-0,64±0,10 ^{Іа} -0,74±0,13 ^{Іа}	-0,34±0,10 ^{Іб} 0,35±0,24 ^{Іб}	-1,50±0,13 ^{Іб} -1,36±0,10 ^{Іб}	-0,99±0,06 ^{Іа} -0,99±0,07 ^{Іа}	-0,86±0,15 ^{Іа} -0,56±0,12 ^{Іб}	-1,49±0,11 ^{Іб} -1,20±0,11 ^{Іа}
Тренування	4	П К	-1,89±0,12 ^{Іа} -1,06±0,26 ^{Іа}	-1,43±0,05 ^{Іб} -0,71±0,31 ^{Іа}	1,78±0,22 ^{Іа} 0,11±0,52 ^{Іб}	-1,46±0,22 ^{Іа} -1,32±0,61 ^{Іб}	-1,25±0,05 ^{Іа} -0,74±0,22 ^{Іа}	-1,05±0,37 ^{Іа} -0,59±0,26 ^{Іа}	-1,04±0,15 ^{Іа} -1,24±0,42 ^{Іа}
Спокійна активація	9	П К	-1,42±0,12 ^{Іб} -0,92±0,19 ^{Іа}	0,05±0,09 ^{Іб} -0,53±0,22 ^{Іб}	0,74±0,17 ^{Іа} 0,64±0,29 ^{Іа}	-1,24±0,19 ^{Іа} -0,77±0,19 ^{Іа}	-0,53±0,11 ^{Іа} -0,81±0,16 ^{Іа}	-0,32±0,21 ^{Іб} -0,13±0,19 ^{Іб}	-1,22±0,17 ^{Іа} -0,69±0,16 ^{Іа}

Продовження таблиці 4.6

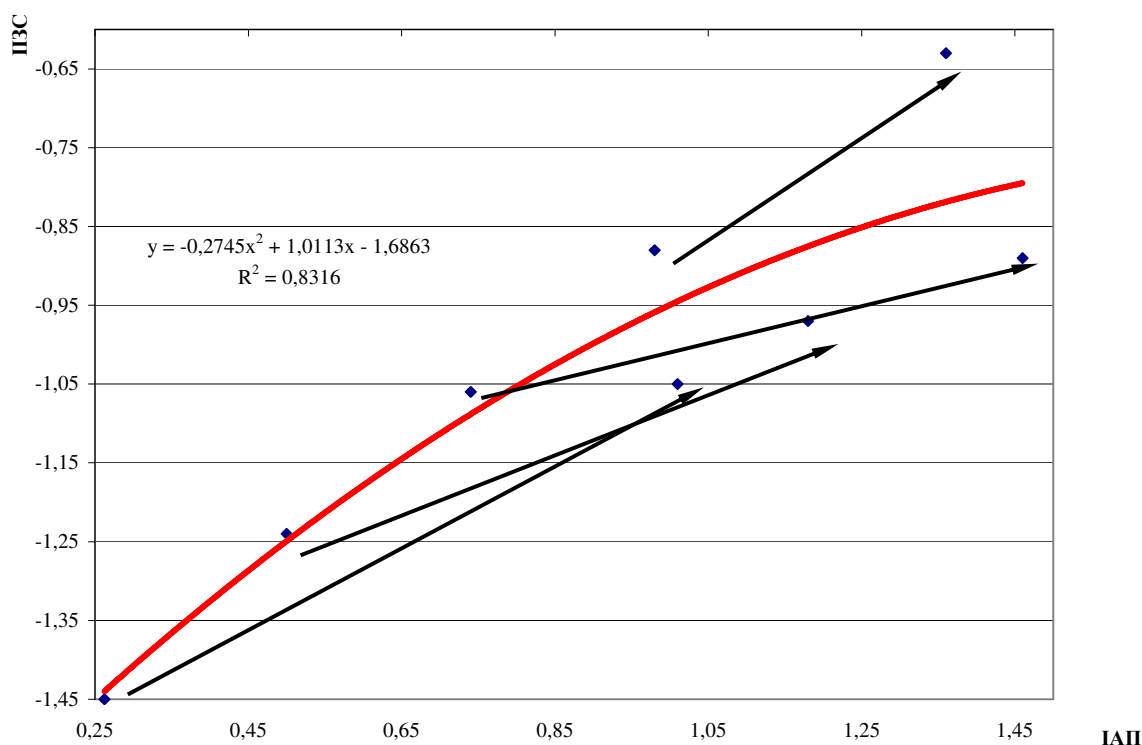
Початкова ЗАРО	n		ФЧМ	БЦЗН	Е _{ТФЧ} -РУЛ	CD19-Л	0-лімф.	Лізоцим
Переактивація	10	П К	-0,30±0,07 ^{Іб} -0,19±0,06 ^{Іб}	-1,26±0,09 ^{Іа} -0,73±0,16 ^{Іа}	-0,67±0,24 ^{Іа} -0,50±0,24 ^{Іб}	1,77±0,49 ^{Іб} 0,44±0,43 ^{Іб}	-1,42±0,04 ^{Іб} -1,41±0,04 ^{Іб}	-2,29±0,24 ^{Іб} -1,86±0,25 ^{Іа}
Підвищена активація	28	П К	-0,51±0,05 ^{Іб} -0,24±0,05 ^{Іб}	-1,21±0,06 ^{Іа} -0,67±0,10 ^{Іа}	-0,23±0,19 ^{Іб} -0,25±0,16 ^{Іб}	0,84±0,20 ^{Іа} 0,18±0,24 ^{Іб}	-1,41±0,04 ^{Іб} -1,37±0,04 ^{Іб}	-2,40±0,10 ^{Іб} -1,76±0,13 ^{Іб}
Тренування	4	П К	-0,38±0,17 ^{Іб} -0,19±0,13 ^{Іб}	-0,85±0,17 ^{Іа} -0,62±0,07 ^{Іа}	0,53±0,37 ^{Іб} -0,44±0,47 ^{Іб}	-0,81±0,25 ^{Іа} 0,38±0,47 ^{Іб}	-1,56±0,04 ^{Іб} -1,24±0,03 ^{Іа}	-1,99±0,40 ^{Іа} -1,53±0,50 ^{Іб}
Спокійна активація	9	П К	-0,42±0,09 ^{Іб} -0,13±0,06 ^{Іб}	-0,57±0,16 ^{Іа} -0,07±0,17 ^{Іб}	-0,66±0,25 ^{Іа} -0,37±0,20 ^{Іб}	0,78±0,19 ^{Іа} 0,13±0,24 ^{Іб}	-1,02±0,13 ^{Іа} -1,16±0,02 ^{Іа}	-1,58±0,10 ^{Іб} -1,11±0,20 ^{Іа}

Як і в попередній групі, зменшується дефіцит БЦЗН в межах Іа ст. Разом з тим, залишаються без суттєвих змін в межах Іб ст. 0-лімфоцити і РБТЛ, Іа ст. - АЗЦ і CD16-лімфоцити, в межах норми - вміст нейтрофілів, Е_{ТФЧ}-РУЛ та інтенсивність фагоцитозу моноцитів.

Поліпшення стану захисних систем осіб із початковою ЗАРО тренування НРР відбувається теж в межах Іа ст.: індекс D зростає від -1,06 до -0,89. Цим він завдячує, передовсім, переміщенням параметрів активності лізоциму, бактерицидності нейтрофілів та їх відносного вмісту від Іа до Іб, Іа та 0 ст. дефіциту відповідно, АЗЦ і 0-лімфоцитів - від Іб до Іа ст., нормалізацією вмісту В-лімфоцитів та зменшенням в

межах Іа ст. дефіциту натуральних кіллерів і $E_{TФР}$ -РУЛ за відсутності змін в межах Іб ст. - РБТЛ, Іа ст. - Еа-РУЛ і БЦЗН, в межах норми - решти двох параметрів.

Нарешті, мінімально виражена імунодисфункція у осіб із ЗАРО спокійної активації НРР під впливом бальнеотерапії мінімізується далі: індекс D зростає від -0,88 до -0,63, тобто майже до нижньої межі зони норми. Знову найвідчутніша динаміка стосується параметрів бактерицидності: активності лізоциму та ІБЦН (від Іб до Іа ст.), БЦЗН, а також $E_{TФЧ}$ -РУЛ і В-лімфоцитів (від Іа ст. до норми). Мають місце сприятливі зміни в межах Іа ст. РБТЛ і вмісту Еа-РУЛ за відсутності динаміки вмісту CD16 і 0-лімфоцитів та нейтрофілів. В межах зони норми залишаються решта три параметри, при цьому несприятлива динаміка антитілазалежної цитотоксичності компенсується сприятливими змінами інтенсивності фагоцитозу моноцитів та вмісту теофілінрезистентних Т-лімфоцитів.



Отже, під впливом бальнеотерапії мінімізація імунодисфункції (у вигляді дефіциту Т- і кіллерної ланок імунітету та фагоцитозу і неспецифічного антибактеріального захисту в поєднанні із активацією В-ланки імунітету) асоціюється із мінімізацією дизадаптозу (у вигляді відхилень від норми параметрів функціонального стану адаптивних ендокринних залоз та їх маркерів - елементів лейкограми периферійної крові). Іншими словами, імуномодулювальна дія бальнеотерапії детермінується її адаптогенною дією. Це положення ілюструється рис. 5.2.

4.5. Клініка

З метою кількісної оцінки (квантифікації) клінічних проявів захворювань була використана шкала Harrington E.C. (1965), за якою відсутність ознаки оцінюється в 0 балів, дуже слабка вираженість – 0,1; слабка вираженість – 0,285; середня - 0,5; більше середньої, але не сильна – 0,715; сильна вираженість – 0,9 і дуже сильна вираженість ознаки – 1 балом. Такий статистичний підхід, очевидно, значно інформативніший і коректніший від традиційного, за яким вираженість ознаки оцінюється “шкільними” балами, не кажучи вже за клінічну оцінку в формі частоти симптомів.

Згідно з концепцією школи Ромоданова А.П. (1993), клінічними проявами післярадіаційної енцефалопатії є дратівливість, порушення сну, підвищена втомлюваність, загальна слабкість, метеочутливість, метеолабільність, лабільність емоційної сфери та настрою, зниження пам'яті і потенції. Комплексна оцінка названих симптомів дала підстави констатувати у переважної більшості (61,5%) обстежених ліквідаторів слабку вираженість післярадіаційної енцефалопатії, у 23,9% - середню, ще у 13,3% - дуже слабку і лише у 1,5% - більше середньої, але не сильну вираженість. Пересічний індекс

енцефалопатії за шкалою Harrington E.C. (індекс Н) склав 0,315. Це узгоджується із порівняно низькою сумарною ефективною дозою опромінення обстеженого контингенту (10-25 сГр).

Больовий синдром, який включав болі в поперековій і епігастральній ділянках, як спонтанну, так і при пальпації, виявлено у 98,3% ліквідаторів, проте у переважної більшості (54,0%) він був виражений дуже слабо, ще у 30,0% - слабо, натомість середня і більша від середньої вираженість відзначена лише у 6,6% і 7,6% обстежених відповідно. Пересічний індекс больового синдрому складає 0,228.

Дизуричні прояви констатовано у 95,7% хворих, в тому числі дуже слабо виражені – у 41,3%, слабо виражені – у 45,9%, середньо виражені – у 8,6%, що дало середню величину дизуричного індексу 0,215.

Диспепсичний синдром (нудота, блювання, відрижка, печія, здуття) мав місце у 93,7% ліквідаторів, проте був дуже слабо виражений у 59,3% і слабо виражений – ще у 34,4%, так що величина пересічного індексу – лише 0,157.

Верифікація основного діагнозу у урологічних хворих проведена на основі даних ультразвукографії. При цьому дотримувались рекомендованих ультразвукографічних критеріїв пієлонефриту (Петров Д.А., Игнашин Н.С., 1998). По-перше, зменшення розмірів нирки і її об'єму, нерівність контура. По-друге, стоншення паренхіми нирки, як вогнищеве, так і тотальне. По-третє, підвищення ехогенності паренхіми за рахунок склерозу та її неоднорідність. По-четверте, розширення або деформація чашечко-мискової системи в цілому (калікопієлоектазія) чи розширення окремих чашечок (каліоектазія), ущільнення і неоднорідність стінок, нечіткість диференціювання синуса від паренхіми. Автори відзначають, що наявності характерної ультразвукографічної картини достатньо для постановки діагнозу хронічного пієлонефриту.

Крюков Н.Н. і Дорман Е.С. (2000) показали, що інформативність відносного об'єму ниркового синуса (V_c/V) вища за такі абсолютних об'ємів нирки (V) та її синуса (V_c), позаяк вони в значній мірі визначаються ростом і масою тіла пацієнта. За даними авторів, у хворих віком 40-60 років із хронічним пієлонефритом об'єм враженої нирки (V) зменшений пересічно на 13%, натомість об'єм синуса (V_c) - збільшений на 12%, так що індекс V_c/V перевищував середньонормальний на 41%. В той же час об'єм миски (V_l) знаходився в межах норми. Паренхіматозно-мисковий індекс (відношення товщини паренхіми і миски) складав в середньому 65% від нормального, натомість медулярно-паренхіматозний індекс перевищував нормальний на 18%, а нирково-паренхіматозний - на 19%.

З метою виявлення фази супутнього пієлонефриту визначали ступінь бактерійурії (методом дворазового секторного посіву (Приказ № 535, 1985), лейкоцитурії, еритроцитурії та протеїнурії (проби Нечипоренка та Каковського-Аддіса), а також ультразвукографічні критерії (Крюков Н.Н., Дорман Е.С., 2000; Петров Д.А., Игнашин Н.С., 1998).

Взявши до уваги кількісно-якісну характеристику лейкоцитурії в тесті Нечипоренка як виражену при вмісті лейкоцитів понад 60 тис./мл, помірну – в межах 20-60 тис./мл, незначну – в межах 4-20 тис./мл (Пулатов А.Т., 1990) при загальноприйнятій нормі до 2 тис./мл, і використавши шкалу Harrington E.C. (1965), ми розробили власну шкалу лейкоцитурії: 0,715 бала – понад $60 \cdot 10^6$ /л; 0,5 бала – $(20-60) \cdot 10^6$ /л; 0,285 бала – $(4-20) \cdot 10^6$ /л; 0,1 бала – $(2-4) \cdot 10^6$ /л; 0 балів – менше, ніж $2 \cdot 10^6$ /л. Еритроцитурія, за аналогією, квантифікується наступним чином: менша, ніж 10^6 /л – 0 балів; в межах $(1-2) \cdot 10^6$ /л – 0,1 бала; $(2,1-10) \cdot 10^6$ /л – 0,285 бала; $(10,1-30) \cdot 10^6$ /л – 0,5 бала; понад $30 \cdot 10^6$ /л – 0,715 бала. Для побудови шкали бактерійурії ми скористалися градацією Мельман Н.Я. (1983): істинна – при виявленні понад 10^5 КУО/мл; критична – в межах $2 \cdot 10^4$ - 10^5 КУО/мл, низька – до $2 \cdot 10^4$ КУО/мл. В нашій інтерпретації бактерійурія понад 10^9 КУО/л квантифікується на 0,9 бала, в межах $(0,3-1,0) \cdot 10^9$ КУО/л – на 0,715 балів, погранична (10^8 /л) - на 0,5 балів, на 0,285 бала – $(0,2-0,5) \cdot 10^8$ /л, на 0,1 бала – $(0,01-0,1) \cdot 10^8$ /л, на 0 балів – менше, ніж $0,01 \cdot 10^8$ /л.

Зазвичай клінічна ефективність в курортологічних дослідженнях оцінюється за динамікою частоти окремих симптомів. Це властиво, природно, і попереднім дослідженням, виконаним на курорті Трускавець. Так, в якості обґрунтування тези про позитивні зміни головних клінічних проявів захворювань приводяться дані про зникнення чи зменшення болю в поперековій ділянці у 91,7% осіб, головного болю – у 75,1%, загальної слабкості, підвищеної втомлюваності – у 88%, болючості при пальпації в ділянці нирок – у 82,4%, симптому Пастернацького – у 84,3% хворих (Алексеев А.И. и др., 1994). За іншими даними цієї ж групи авторів (Алексеев О.І. та ін., 1995), біль припинився у 48%, зменшився – у 32% ліквідаторів; дизурія – відповідно у 49% і 43%.

Розуміючи низьку інформативність такого методичного підходу до оцінки ефективності курортної реабілітації, в наступній монографії Алексеев О.І. та ін. (1995), застосували метод бальної оцінки, затверджений МОЗ України у 1990 р. Згідно з ним, виражений ступінь зміни функціонального і лабораторного показника чи виражена ознака хвороби оцінюється трьома балами, помірний – двома, легкий – одним балом, відсутність ознаки чи змін показника – нулем. Стан хворого характеризує сума балів, а частка від ділення початкової суми на кінцеву складає коефіцієнт ефективності лікування. Експертним шляхом встановлена наступна градація (Дриневский Н.П. и др., 1993): >2 – “значне покращення”; $1,99 \div 1,20$ – покращення”; $1,19 \div 1,06$ – “незначне покращення”; $1,05 \div 0,95$ – “без змін”; $<0,95$ – “погіршення”. За даною

методикою оцінки, серед осіб чорнобильського контингенту, хворих на хронічний пієлонефрит, після лікування на курорті Трускавець значне покращення авторами констатоване у 15,7%; покращення – у 54,0%; незначне покращення – у 9,3%; без змін – у 21,0%. Стосовно хворих на уролітіаз відповідні цифри складають 24,2%; 39,0%; 10,8% і 26,0%.

На нашу думку, математично коректнішою і більш прийнятною є шкала Harrington E.C., передовсім з огляду на можливість одномасштабної оцінки клінічних ознак і лабораторних показників. Це впливає з того, що індекс вираженості ознаки Н і індекс Т Лося-Сердюка є взаємно доповнювальними: $H = 1 - T$.

Стосовно клінічних ознак індекс Т правомірно номінувати як індекс збереження норми, на протизагу індексу Н як індексу патології. Обчисливши середнє геометричне вираженості всіх врахованих синдромів, в тому числі сечового, отримуємо інтегральний індекс патології чи норми.

Застосувавши викладений методичний підхід, ми провели кількісну оцінку клінічної ефективності бальнеотерапії трьох груп ліквідаторів (табл.4.7).

Таблиця 4.7

Вплив бальнеотерапії на вираженість головних клінічних синдромів

№	Група КПН (n)	Синдром	КПН, фаза ремісії (40)		Латентна фаза КПН (20)		Активна фаза КПН (10)	
			П	К	П	К	П	К
1.	Енцефалопатії	Н	0,288	0,246	0,308	0,280	0,435	0,412
		Т	0,712	0,754	0,693	0,719	0,565	0,588
2.	Диспепсичний	Н	0,140	0,097	0,173	0,118	0,195	0,145
		Т	0,860	0,903	0,827	0,882	0,805	0,855
3.	Больовий	Н	0,161	0,126	0,167	0,141	0,615	0,162
		Т	0,839	0,873	0,833	0,858	0,385	0,838
4.	Дизуричний	Н	0,153	0,057	0,284	0,107	0,326	0,187
		Т	0,847	0,943	0,716	0,893	0,674	0,813
5.	Сечовий	Н	0,053	0,034	0,280	0,054	0,471	0,216
		Т	0,947	0,966	0,720	0,946	0,529	0,784
6.	Інтегральні індекси	ІІІ	0,159	0,112	0,242	0,140	0,408	0,224
		ІІВ	0,841	0,888	0,758	0,860	0,592	0,776

Примітки:

1. Н – індекс Harrington патології (вираженості ознаки).
2. Т – індекс Лося-Сердюка збереження норми.

Видно, що максимальний інтегральний індекс патології (відповідно мінімальний – індекс Лося-Сердюка) зареєстровано, природно, в групі ліквідаторів з активним КПН. При цьому максимально вираженим виявляється больовий синдром, II ранг посідає сечовий, III – синдром енцефалопатії, IV – дизуричний і останній – диспепсичний синдром. З другого боку, больовий синдром з найвищою ефективністю (3,80 р) і стихає під впливом бальнеотерапії, менш виражене, але все ж “значне покращення” (2,18 р) констатоване для сечового синдрому, просто “покращення (1,74 р) – для дизуричного. Мінімально виражений диспепсичний синдром за підлеглістю лікувальному впливу посідає передостанній ранг (1,34 р). Разом з тим, третій за вираженістю синдром енцефалопатії виявився найбільш торпідним: коефіцієнт ефективності склав лише 1,06, розмістившись якраз на межі між критеріями “незначне покращення” і “без змін”. Це узгоджується із положенням про незворотні, більше того – прогресивні порушення ЦНС у даного контингенту пацієнтів (Ромоданов А.П. та ін., 1993). Дотримуючись традиційної оцінки, “значне покращення” можна констатувати у 4 хворих, “покращення” – у 6. Середньогруповий інтегральний індекс патології під впливом бальнеотерапії зменшився в 1,82 р (відповідно в тій же мірі зріс інтегральний індекс валідності), тобто ефективність лікування відповідає критерію “покращення”.

Пересічний інтегральний індекс патології в групі ліквідаторів, хворих на латентний КПН, констатовано нижчим в 1,68 р, ця кратність, до слова, досить близька (104%) до числа Фібоначчі (1,618). Забігаючи наперед, відзначимо, що в третій групі хворих ІІІ нижчий, ніж в другій, в 1,52 р, що складає 94% від Ф, а співвідношення ІІІ першої і третьої груп складає 2,57, тобто 98% від Φ^2 . З огляду на зв'язок числа Ф з індексом адаптації, з одного боку, та детермінацію останнім стану імунітету, сечового синдрому та ниркових функцій – з іншого боку, виявлені нами співвідношення інтегральних індексів патології для різних фаз калькульозного пієлонефриту сприймаються як цілком закономірні.

Повертаючись до аналізу клінічної картини та її динаміки у хворих на латентний КПН, відзначимо, що максимальну початкову вираженість проявляє синдром енцефалопатії і він же в мінімальній мірі піддається редукції (1,10 – “незначне покращення”). Другі ранги як за вираженістю, так і за підлеглістю лікуванню (2,65 – “значне покращення”) посідає дизуричний синдром. Ледь-ледь менше вираженим виявився сечовий синдром, проте під впливом бальнеотерапії він практично цілком редукується. Майже однакова вираженість диспепсичного і больового синдромів поєднується із близькими коефіцієнтами ефективності їх ліквідації, які відповідають критерію “покращення”, складаючи відповідно 1,47 і 1,19. В цілому “значне

покращення” констатовано у 25% , “покращення” – у 70%, “незначне покращення” – у 5% хворих. Середньогруповий ІПІ зменшився в тій же мірі, що і в попередній групі (в 1,73 р).

Нарешті, ліквідатори, котрі поступили на реабілітацію в фазі ремісії калькульозного пієлонефриту чи з асептичним уролітіазом, характеризувалися, як правило, дуже слабо вираженими синдромами, за винятком енцефалопатії, яка посідала наступний ступінь шкали Harrington E.C. Знову ж констатовано в'ялість динаміки проявів енцефалопатії (1,17 – “незначне покращення”). Коефіцієнти ефективності ліквідації больового, диспепсичного і сечового синдромів склали відповідно 1,28; 1,44 і 1,56 (“покращення”), тоді як дизуричного – 2,68. В цілому “значне покращення” настало у 5%, “покращення” – у 40%, “незначне покращення” – у 55% осіб. Середньогруповий ІПІ зменшився в 1,42 р, що знову ж відповідає критерію “покращення”.

Отже, стандартний бальнеотерапевтичний комплекс курорту Трускавець спричиняє “значне покращення” загального клінічного стану у 15,7%, “покращення” – у 51,4%, “незначне покращення” – у 32,9% ліквідаторів аварії на ЧАЕС. При цьому коефіцієнт ефективності редукції окремих синдромів, як правило, тим вищий, чим вираженіший той чи інший синдром при поступленні, що відповідає “законові початкового рівня”. Разом з тим, прояви енцефалопатії, початково порівняно достатньо виражені, піддаються лікувальному впливу незначно.

З боку еритроциту суттєвої динаміки не виявлено. Так, рівень еритроцитів у переважної більшості ліквідаторів залишався в нижній зоні розширеної норми, незалежно від фази захворювання, складаючи (в Т/л): у випадках активного процесу $3,88 \pm 0,08$ і $3,89 \pm 0,08$; латентного – $3,84 \pm 0,04$ і $3,95 \pm 0,05$; ремісії – $3,92 \pm 0,04$ і $3,99 \pm 0,04$ на початку і наприкінці бальнеотерапії відповідно. Викладене цілком стосується і динаміки рівня гемоглобіну, точніше її відсутності: $126,5 \pm 2,9$ і $126,2 \pm 3,8$; $125,9 \pm 2,1$ і $128,8 \pm 1,7$; $128,1 \pm 1,6$ і $131,3 \pm 1,3$ г/л відповідно.

Динаміка артеріального тиску відбувалась за “законом початкового рівня”, що узгоджується із адаптогенною амбівалентно-еквілібраторною концепцією. Зокрема, незалежно від нозоформи, частість знижених і підвищених показників АТ знизилась від 22,2% до 11,1%, натомість в межах належних величин – зросла від 77,8% до 89,9%.

4.6. Адаптогенна природа клінічної ефективності

Даний підрозділ присвячений розвитку висунутого в попередньому положення про закономірний зв'язок між клінічною динамікою, з одного боку, та індукованими бальнеочинниками курорту змінами стану пристосувально-захисних механізмів. При аналізі сумісної динаміки, спричиненої бальнеотерапією, індексів адаптації (ІАП) та інтегральних індексів збереження норми (ІЗН) в трьох спостережуваних групах ліквідаторів виявлено, що у хворих, котрі поступили на лікування в активній фазі КПН, має місце поєднання мінімальних ІАП (1,46) та ІЗН (0,592). Під впливом бальнеотерапії підвищення ІАП до 2,19 супроводжується ростом ІЗН до 0,776. Така ж за скерованістю, але менш крута динаміка обох індексів спостерігається у ліквідаторів, котрі поступили в фазі латентного процесу: збільшення ІАП від 1,61 до 2,55 асоціюється із ростом ІЗН від 0,758 до 0,860. Нарешті у випадках фази ремісії чи асептичного уролітіазу кут нахилу вектора ще менший, проте характер динаміки залишається незмінним: поліпшення впливу адаптивних гормонів на клінічний стан хворого опосередковується через захисні системи організму, передовсім імунну. Стан адаптації (від 2,46 до 3,29) супроводжується поліпшенням клінічного стану ліквідаторів (від 0,841 до 0,888). В цілому, прийнявши ІАП в якості факторної ознаки, а ІЗН – в якості результативної, можна констатувати, що стан адаптації прямо визначає стан валідності особи на 88,0%. Іншими словами, покращення клінічного стану хворого в значній мірі визначається адаптогенною дією бальнеотерапевтичного комплексу.

В табл. 4.8 зібрано індекси Т Лося-Сердюка, які характеризують стан тієї чи іншої ланки імунітету, та доповнювальні до них індекси Н Harrington, які відображують модуль вираженості відхилення ланки від норми, тобто імунодисфункцію. На їх основі обчислені інтегральні індекси імунного статусу (ІІС) та імунодисфункції (ІІД) як середньгеометричні індексів Т і Н стану чотирьох ланок імунітету у хворих трьох груп на початку і наприкінці бальнеотерапії, з наступним співставленням їх із відповідними інтегральними індексами збереження норми.

Таблиця 4.8

Вплив бальнеотерапії на стан окремих ланок імунітету та імунний статус в цілому

№	Група КПН (n)	І	Н	КПН, фаза ремісії (40)		Латентна фаза КПН (20)		Активна фаза КПН (10)	
				П	К	П	К	П	К
1.	Фагоцитарна	18	Н Т	0,201 0,799	0,172 0,828	0,245 0,755	0,188 0,812	0,565 0,435	0,240 0,760

2.	Т-клітинна	9	Н Т	0,145 0,855	0,097 0,903	0,322 0,677	0,157 0,843	0,336 0,664	0,196 0,804
3.	В-клітинна	9	Н Т	0,242 0,758	0,239 0,761	0,373 0,627	0,223 0,777	0,472 0,527	0,233 0,767
4.	Кіллерна	3	Н Т	0,154 0,846	0,081 0,919	0,224 0,776	0,127 0,873	0,223 0,777	0,135 0,865
5.	Інтегральні індекси	39	ІІД ІІС	0,197 0,803	0,171 0,829	0,298 0,702	0,186 0,813	0,490 0,510	0,222 0,778

Примітки:

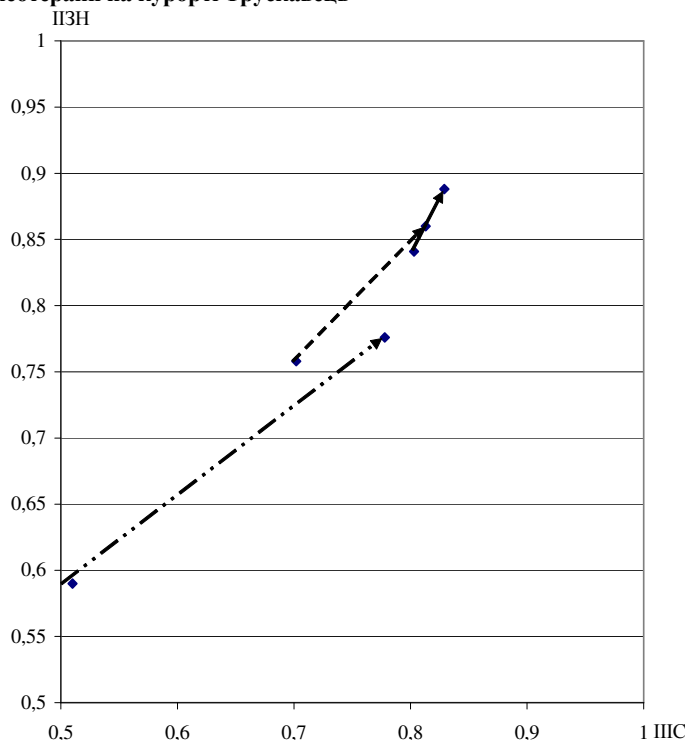
І – кількість врахованих показників.

Н – індекс Harrington вираженості відхилення ланки від норми.

Т – індекс Лося-Сердюка стану ланки (доля норми).

Як бачимо на рис. 4.4, відчутне зміщення вектора імунного статусу в напрямку нормалізації асоціюється з співрозмірним поліпшенням клінічного стану хворих на активний КПН. Динаміка хворих на латентний КПН, тобто з кращих стартових позицій, менш відчутна, проте має чітке скерування до точки з координатами 1;1. Нарешті, в третій групі, початково максимально наближеній до норми-мети, динаміка обох індексів мінімальна. Складається враження, що існує гранична точка координатної площини, до якої бальнеотерапія спроможна довести стан імунітету та валідності пацієнта, незалежно від його початкового стану (стартової позиції).

Рис. 4. 4. Сумісна динаміка інтегрального індексу Т імунного статусу (ІІС) та інтегрального індексу Т збереження норми (ІІН) ліквідаторів в результаті бальнеотерапії на курорті Трускавець



Звідси витікає пропозиція оцінювати ефективність клініко-імунологічної реабілітації не за абсолютним чи відносним приростом інтегральних індексів валідності і імунітету, а за мірою наближення точки (стану) на площині координат до норми, якою є точка з координатами 1;1. Дійсно, незначні зміщення на площині параметрів осіб з початково найбільш наближеним до норми станом здоров'я аж ніяк не є свідченням низької ефективності бальнеотерапевтичного комплексу.

Отже, наслідком адаптогенної дії бальнеочинників курорту Трускавець є зменшення вираженості дисгармонії у функціонуванні головних адаптивних систем, тобто пом'якшення дизадаптозу, що супроводжується сприятливими змінами метаболічних процесів, пов'язаних з діяльністю антибактеріальних захисних систем.

РОЗДІЛ 5

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ АДАПТОГЕННИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ БАЛЬНЕОФІТОПРЕПАРАТУ "ТРУСКАВЕЦЬКА КРИШТАЛЕВА З АЛОЕ"

5.1. Алое як потенційний суб'єкт бальнеофітотерапії

Згідно з концепцією трускавецької наукової школи бальнеології, суть лікувально-профілактичної дії питних мінеральних вод полягає у активації ними пристосувально-захисних систем організму. Звідси випливає, що одним із методів підвищення активності мінеральних вод може бути їх сумісне застосування із фітоадаптогенами. Одним із них є розроблений в 1953 р. Філатовим В.П. екстракт алое, який має певні переваги перед іншими засобами адаптогенної спрямованості. Встановлена його практична нешкідливість, відсутність тератогенних, ембріотоксичних, анафілоктогенних і алергізуючих властивостей. Він не викликає явища звикання, патологічної сенсibiliзації, не володіє гістаміноподібним ефектом, підвищує антитоксичну функцію печінки. Препарат пройшов тривалу перевірку (більше 40 років) не тільки у нашій країні, але і у 19 країнах світу по лінії "Медекспорту" як адаптоген-біорегулятор, стимулятор захисних систем організму, який володіє антиоксидантними, імуномодуючими, антисклеротичними, мембраностабілізуючими властивостями, здатністю знижувати побічну дію специфічних лікарських речовин (Соловйова В.П. та ін., 2002).

Зупинимось детальніше на характеристиці алое.

Історичний екскурс. Для початку приведемо розширені цитати із "Методичних рекомендацій до застосування Алое Вера Гель" (2003). Алое деревовидне (столітник, *Aloe arborescens*) – це багаторічна вічнозелена рослина родини лілійних. Стебло у неї дерев'янисте, кільчасте, листки чергові, мечоподібно видовжені, м'ясисті з восковидним нальотом та шипуватими краями. Квіти оранжеві, зібрані в суцвіття китицю. Рослина належить до класу ксерофітів (до якого належать також кактуси, агава, молочаї) – рослин, стійких до тривалої посухи в умовах перегрівання. На сьогодні алое вирощують в Індії, Китаї, Центральній та Південній Америці, в країнах Карибського басейну, Мексиці, Техасі, Флориді та деяких інших тропічних і субтропічних країнах.

Саме слово *Aloe* походить від арабського *alloe* або араміського *halal*, що означає "гірка блискуча речовина". Народна медицина використовує цілющі властивості *Aloe vera* щонайменше 5 тис. років. Знайдені зображення рослини *Aloe vera* на стінах єгипетських гробниць, датованих четвертим тисячоліттям до нашої ери. Вважається, що єгиптяни цінували алое за його лікувальні властивості. Цю рослину приносили як дарунок під час ритуалу поховання фараонів. Шкіра жінок індійського племені майя довго залишалась ніжною та еластичною саме завдяки алое. Сотні років тому мешканці Африки підвішували над входом до помешкання пучки алое як оберіг від злих духів та символ надії, добра та вдачі для мешканців дому. Мексиканці здавна поміщають глиняні горщики або вази з рослиною алое біля дверей будинків. Алое повинно викликати у людини, що входить в дім, добрі почуття та хороші наміри.

Перші відомості про фармакологічне застосування алое дійшли до нас у вигляді написів на шумерських глиняних табличках (1750 р. до н.е.) та у *Papyrus Ebers* – єгипетському медичному трактаті (1550 рік до н.е.). В VI ст. до н. е. арабські купці познайомили інші частини світу, в тому числі Персію, Індію, Тибет та Малайзію з послаблюючим середником *Aloe vera*. Олександр Македонський завоював острів Сокору, що розташований біля східного узбережжя Африки, саме для плантацій алое, сік якого експортувався в багато країн світу. В роботах Галена (201-131 р. до н.е.) є свідчення про те, що алое використовували як внутрішнє та зовнішнє, ним лікували жовтяницю, виразки, рани та використовували як послаблююче. Гален включав алое в "еліксир довголіття". В Новому Заповіті алое згадується в 19 главі "Євангелія від Івана": "39. Прийшов також і Никодим, що раніше приходив до Ісуса вночі, і приніс склад зі смирни та алое, близько літрів ста. 40. І так вони взяли тіло Ісуса і обвили його пеленами з благовоніями, як звичайно ховають Іудеїв". Тут очевидно йде мова про антисептичні та ароматичні властивості алое, що використовувались широко при бальзамуванні. Цельс (63-14 р. до н.е.) призначав алое як жовчогінне та послаблююче, а також використовував його антисептичні властивості при перев'язках. В Китаї алое використовували як протигельмінтний засіб, а також при венеричних захворюваннях. В довіднику "Про використання ліків в давні часи на Русі" є вказівки про використання соку з алое, приготованого разом з райськими яблучками, як послаблюючого засобу. Вино з сабуру використовували як відхаркуючий та жовчогінний засіб. В X ст. з'являються вказівки про алое в англосаксонських, а в XII ст. - в німецьких лікувальних довідниках.

Араби вважали алое символом терпіння, позаяк воно дуже довго не в'яне (терпіння арабською "сабр", звідси походить назва згущеного соку алое "сабур"). Широко використовував з лікувальною метою сабур Ібн-Сіна (980-1037 рр.). Він виділяв сокотрійський, аравійський та звичайний (самаджанський) сабур,

визнаючи найкращі властивості за першим. Ібн-Сіна вказує на широкий терапевтичний діапазон сабуру, який "...з медом прикладають до слідів від удару, ... з вином прикладають при випадінні волосся, і це перешкоджає його випадінню, видаляє жовчні надлишки, ... допомагає від болю голови, є корисним при виразках, меланхолії, болях у шлунку, відкриває затор у печінці і знімає жовтяницю, він помічний при ранах, що довго не гояться, допомагає при болях у суглобах..."(Ібн-Сіна. Канон лікувальної науки.-Ташкент, 1956).

Середньовічні першовідкривачі Марко Поло та Христофор Колумб писали про лікувальне застосування алое. Саме іспанським монахам ордену єзуїтів, що супроводжували дослідників у їх подорожах, приписується місія поширення алое з Іспанії та Португалії в країни Нового Світу.

У трактаті XVIII ст. Нестора Максимовича-Амбодика "Опис цілющих рослин, що в лікуванні використовуються" детально описана ботанічна природа алое, місця його культивування, методи добування сабуру, використання його з лікувальною метою як послаблюючого та жовчогінного засобу, який також посилює кровообіг, "розбиває густу та клейку мокроту".

Беручи до уваги те, що використання алое як засобу народної медицини при певних захворюваннях прослідковується в багатьох стародавніх культурах, між якими часто не існує прямого зв'язку, можна вважати, що ця рослина дійсно володіє певними цілющими властивостями.

Хімічний склад. Відомості про хімічний склад *Aloe vera* (*Aloe barbadensis*) узагальнені у низці монографій, довідників та статей (Гаммерман О.С., 1990; Гейдж Д., 1996; Марченко В.А., 2000; Метод. рекомендації, 2003; Kuzuya H., 2001). Лікувальну речовину алое отримують із соку клітин, які розташовані в нижній частині грубої зовнішньої шкірки рослини. Після висушування, очистки та пресування із цього соку утворюється тверда гірка маса – сабур. Вона містить смоли, антрахінони та антраглікозиди. Кристалічні антраглікозиди сабуру називають алоєнін. Головним складником алоїну є антрахіноглікозид барбалоїн (алое-емодин). Його метаболітом є алоє-емодин-9-антрон. Вміст води в желе сягає 96%, воно містить антраглікозиди, алоїн, алоезин (до 15%), алоє-емодин (1,66%), наталоїн, гомонаталоїн, рабарберон, смолисті речовини (до 20%) та сліди ефірних масел.

Shen Z. et al. (2002) показали, що *Aloe arborescens* і *Aloe hereroensis* містить високі концентрації метаболітів фенольних дериватів і антрахінонів, як от барбалоїн, гомонаталоїн, алоєрезин, алоєнін. Так, у молодих листках *Aloe hereroensis* вміст 4 антрахінонів досягає 44,9% сухої ваги ексудату. Вміст вищий у молодих листках, у верхній частині листка, ніж у нижній, в центральній, ніж у крайовій частинах. Спеціальний розподіл антрахінонів – це стратегія хімічного самозахисту.

Із листя *Aloe arborescens* виділено два лектини. Перший – P₂ – має молекулярну масу (м.м.) біля 18 кД, складається із двох субодиниць (альфа і бета) і містить понад 18% нейтральних вуглеводів. Менша субодиниця (альфа) має м.м. біля 7,5 кД, а більша (бета) – біля 10,5 кД. Інший лектин – S₁ – має м.м. біля 24 кД, складається із двох гамма-субодиниць і містить понад 50% нейтральних вуглеводів. Цікавою особливістю амінокислотного складу цих лектинів є висока пропорція кислих амінокислот, як от аспарагінова і глутамінова, і низька пропорція метіоніну і гістидину (Suzuki I. et al., 1979). Пізніше Yoshimoto R. et al. (1987) із *Aloe arborescens* Miller виділили лектин – ATF1011. Манноза-вмісний лектин, який є неглікозильованим гомодимером з м.м. 26 кДа, виявлений Ooi L.S. et al. (1998) у *Aloe arborescens* (родина Liliaceae), а також представників родин Amaryllidaceae, Orchidaceae. Koike T. et al. (1995) із листя *Aloe arborescens* (Kidachi Aloe) виділили лектин з м.м. біля 35 кДа, який складається із великої субодиниці м.м. 9,2 кДа і двох окремих пептидів з м.м. 5,5 і 2,3 кДа.

Matsuda H. et al. (1990) виявили стильбени (рапонтигенін, піцеатаннол, резвератрол), нафталеновий глюкозид (торакризон 8-О-бета-D-глюкопіранозид) і стильбеніві глюкозиди галлати (рапонтицини). Lee C.K. et al. (1999) показали, що *Aloe vera* гель містить низькомолекулярні імунomodulatory (G₁, C₂, F₁). Ro J.Y. et al. (2000) екстрагували з алое глікопротеїн – альпроген. Norton S.J. et al. (1990) в листі *Aloe vera* виявлено ензими гліюксаза I (основний білок) і гліюксалаза II (кислотний білок), аналогічні таким тварин та інших рослин.

Pugh N. et al. (2001) виділили із комерційного соку *Aloe vera* алоєрид – високомолекулярний полісахарид, що містить глюкозу, галактозу, маннозу і арабінозу.

Peng S.Y. et al. (1991) та Zhang L. et al. Tizard R. (1996) показали, що екстракт із паренхіми *Aloe barbadensis* Miller містить довголанцюговий полідисперсний бета(1,4)-ланцюговий маннан-полімер із рандомними О-ацетильними групами, названий ацеманнаном або каррисином. Ацеманнан є його головною вуглеводною фракцією.

До складу алое входять також такі неорганічні йони як натрій, калій, хлор, кальцій, магній, цинк та фосфор. Органічні речовини алое містять глюкозу, протеїни, триацилгліцериди, саліцилову кислоту. *Aloe vera* gel містить більше 200 складових, включаючи 20 мінералів, 18 амінокислот, в тому числі незамінні амінокислоти, фолієву кислоту, комплексний набір вітамінів і ін. (Метод. рекомендації, 2003).

Фізіологічні властивості. Відомо, що тканинні препарати за Філатовим В.П. (суспензія плаценти і алое) чинять імуномодуючий ефект на загальний і місцевий неспецифічний імунітет хворих на легеневий туберкульоз (Нерсисян О.Н., Богатырева Е.В., 1990), ревматизм (Чалая А.Ф., 1984) та інші захворювання (Kucharska E., 1980).

Дегтяренко Т.В. и др. (1989) показали, що екстракт алое, як і інші біорегулятори (пелоїдодистиллят, ФіБС, торфот, екстракт плаценти) володіють імуномодуючою дією на первинну гуморальну імунну відповідь і не збільшують гіперсенситивної реакції повільного типу. Скерованість імунотропної дії залежить від стану імунної реактивності організму і виду препарату. Ці препарати показані для попередження і лікування імунодефіцитних і імунопатологічних станів організму.

За даними Козина Ю.И. і Чернявського В.И. (1991), у пацієнтів із активним кавернозним туберкульозом нирок зміни в показниках клітинного і гуморального імунітету, а також мононуклеарно-фагоцитарної системи після лікування мали місце в групах, що отримували біогенні стимулятори – екстракт алое, скловидне тіло, плазмол, ФіБС та імунорегулюючі засоби – піперазин та амніоцен. Разом з тим, самі біогенні стимулятори не в змозі чинити відчутний ефект на імунологічні показники. Включення піперазину адипінату та ін'єкцій амніоцену у комплекс антибіотичної і хемотерапії приносить значуще поліпшення показників клітинного імунітету і функції мононуклеарно-фагоцитарної системи, котра найбільш пригнічена у пацієнтів із активним деструктивним нефротуберкульозом.

Алое, як і інші біогенні стимулятори (пірогенал, ФіБС, скловидне тіло), інтенсифікує ефект грізеофульвіну на фагоцитарну активність нейтрофілів (оцінену за абсорбцією і ензимною бактерицидністю) людей, хворих на рубромікоз (Белуха У.К. и др., 1989) та бронхіальну астму (Shida T. et al., 1985, Yagi A. et al., 1987).

Hart't L.A. et al. (1990) відзначають, що у традиційній медицині Південно-Східної Азії терапевтична цінність гелю із листя *Aloe vera* для запальних захворювань має хорошу репутацію.

Aloe vera застосовується для лікування багатьох захворювань імунної системи. Гіркий жовтий сік *Aloe vera* стимулює відновлення параметрів клітинної імунної відповіді і фагоцитозу у мишей, імуносупресованих мишачою лімфоною L5178Y. З іншого боку, гуморальний імунітет не відновлювався. У здорових мишей екстракт спричиняє стимуляцію специфічної і неспецифічної відповідей (Oropco-Barocio A., 1999).

Womble D. et Helderman J.H. (1988) відзначають, що цілюща сила приписувалася в якості характерної риси гелю із *Aloe vera* впродовж століть. За їх даними, активний інгредієнт – ацеманнан – не посилюючи імунної відповіді лімфоцитів на сингенні антигени, суттєво збільшував аллоантигенну відповідь у дозозалежній манері ($2,6 \cdot 10^{-7}$ - $2,6 \cdot 10^{-9}$ М). Цей ефект ацеманнану проявляється як специфічна відповідь. Інкубація з ацеманнаном дозволяє моноцитам передавати стимули для збільшення відповіді Т-клітин на лектин. Отже, ацеманнан – активний інгредієнт *Aloe vera* – є важливим імуностимулятором, який збільшує відповідь лімфоцитів на аллоантиген. Припускають, що механізм включає посилення вивільнення моноцитами ІЛ-1 під егідою аллоантигена. Цей механізм може пояснити частково спостережувану здатність ацеманнану анулювати вірусну інфекцію у тварин і людей.

На думку Djeraba A. et Quere P. (2000), ацеманнан, ізольований із *Aloe vera*, може використовуватися як ефективний ад'ювант при вакцинації проти деяких вірусних захворювань у птахів. Продемонстровано швидкий і тривалий праймінг-ефект на макрофагальну відповідь *in vitro* після його дом'язевої інокуляції курчат. У відповідь на гамма-інтерферон *in vitro* моноцити від курчат, котрі отримували ацеманнан, проявляли значне прискорення продукції NO з 3-го по 9-ий день після інокуляції (п.і.), але слабкий ефект на експресію поверхневого антигену клітинами МНС II на 3-ий день п.і. Стимулюючий ефект ацеманнану спостерігався також стосовно спонтанної та індукційної продукції NO спленоцитами, але лише на 3-й день п.і. В той же час спленоцити проявляли значно вищу здатність до проліферації у відповідь на Т-мітоген ФГА. *In vivo* здатність продукувати NO, оцінена за рівнем в сироватці суми $\text{NO}_2 + \text{NO}_3^-$ після дводенного введення ЛПС, збільшувалась максимально на 3-9-й дні п.і. Отже, ацеманнан, введений в м'яз, здатен ефективно і довготривало підвищувати активаційну здатність макрофагів системних імунних компартментів (зокрема, крові і селезінки), особливо продукцію NO. Ці результати запевнюють краще розуміння ад'ювантної активності ацеманнану при вірусних і пухлинних захворюваннях.

За даними Qiu Z. et al. (2000), виділений із *Aloe barbadensis* і модифікований целюлозою полісахарид, що містить маннозу (в основному), активує у мишей макрофаги і стимулює ріст фібробластів, попереджує індуковану УФ-опроміненням (В) імуносупресію, визначену контактною гіперсенситивністю. Ця активність *in vivo* корелює із інгібіторною активністю *in vitro* щодо вивільнення альфа-фактору некрозу пухлин (TNF-альфа) клітинами епідермоїдної карциноми людини (KB).

Як свідчать Ro J.Y. et al. (2000), альпроген значно гальмує вивільнення медіатора, який спричиняє активацію легневих мастоцитів мурчака. Альпроген значно зменшує вивільнення гістаміну і лейкотрієну та цілком блокує вхід Ca^{2+} під час активації мастоцитів. Активності протеїнкінази С і фосфоліпази D

знижуються альпрогеном дозозалежно. Він інгібує багато сигналів, блокуючи вхід Ca^{2+} , який спричинений активацією мастоцитів специфічними реакціями антиген-антитіло, а за цим слідує гальмування вивільнення гістаміну і лейкотрієну.

Алоерид збільшує експресію NF- κ B люциферази моноцитами людини до рівня 50% від максимального ефекту ЛПС. Алоерид індукує експресію м-RHK, яка кодує IL-1 β та TNF- α , до рівнів, еквівалентним таким, що спостерігаються у клітинах, максимально активованих ЛПС. Ацеманнан в дозі 200 мкг/мл дає лише незначну активацію люциферази макрофагів, зумовлену, як виявилось, слідовими домішками алоериду. Хоч алоерид складає лише 0,015% сухої ваги соку алое, його здатність активувати макрофаги цілком визначає активність сирого соку (N. Pugh, 2001).

Стильбени (рапонтигенін, піцеатаннол, резвератрол), нафталеновий глюкозид (торакризон 8-O- β -D-глюкопіранозид) і стильбенові глюкозиди галлати (рапонтигенини) проявляють інгібіторну активність щодо продукції NO макрофагами, активованими ЛПС (IC_{50} =11-69 мкМ), мабуть, через гальмування індукції iNOS. Групи -OH і -OCH₃ бензенового кільця є есенціальними для прояву активності. Тоді як глюкозидна частина молекули редукує активність, альфа,бета-подвійний зв'язок не впливає на неї. Є припущення, що виділений із алое алое-емодин 1-O- β -D-глюкопіранозид має аналогічну здатність (Matsuda H. et al., 2000).

Важливі лікувальні властивості ацеманнана: прискорення загоєння ран, імуностимуляція, антиканцерогенний і антивірусний ефекти, на думку Zhang L. et Tizard I.R. (1996), здійснюються плюрипотентними ефекторними клітинами, якими є макрофаги. Ацеманнан стимулює продукцію макрофагами миші цитокінів, вивільнення NO, експресію поверхневих молекул, а також морфологічні зміни. Продукція IL-6 і TNF- α залежна від дози ацеманнана. NO-продукція, морфологічні зміни клітин і експресія поверхневих антигенів збільшуються у відповідь на стимуляцію сумішшю ацеманнана і гамма-інтерферону. Ці результати навіюють думку, що ацеманнан може діяти, принаймні, через активацію макрофагів.

Як показали Karaca K. et al. (1995), у відповідь на ацеманнан культури клітин нормальної курячої селезінки і лінійних клітин HD11 продукують NO. Жоден із типів клітин не продукує у виявлених кількостях NO у відповідь на аналогічні концентрації дріжджового маннату – іншого комплексного карбогідрату. NO-продукція дозозалежна і інгібується NG-метил-L-аргініном - інгібітором NOS, а також при преінкубації ацеманнана з конканаваліном А, теж дозозалежно. Отже, індукований ацеманнаном синтез NO може бути опосередкований через маннозні рецептори макрофагів, а активація макрофагів може бути відповідальна за деякі імуномодуляторні ефекти ацеманнана у курей.

Peng S.Y. et al. (1991) виявили здатність ацеманнану ініціювати продукцію фагоцитами монокінів, які підтримують антитілазалежну цитотоксичність і стимулюють бластогенез тимоцитів. Введений в очередину самок мишей з імплантованою підшкірно саркомою Norman, ацеманнан сприяв виживанню 40% із них, тоді як в контролі смертність була 100%-ною на 20-46-й день. Пухлини у лікованих тварин проявляли васкулярну конгестію, набряк, інфільтрацію сегментоядерними нейтрофілами і фокуси центрального некрозу з геморагією і периферійним фіброзом. Ацеманнан-стимульований синтез монокінів, як от IL-1 і TNF- α , у підсумку ініціює імунну атаку, некроз і регресію імплантованої саркоми у мишей.

Низькомолекулярні імуномодулятори (G_1 , C_2 , F_1), виділені з алое, відновлюють ультрафіолет-B-супресовану допоміжну функцію епідермальних клітин Langerhans'a *in vitro* та *in vivo*. Так, аплікація препарату на щойно опромінену поголену шкіру миші дозозалежно редукує супресію контактної сенситизації до 52-87% проти 41% в контролі. Препарат не проявляє неспецифічної стимуляторної активності щодо контактної гіперчутливості. Превенція UVB-індукованої імуносупресії в шкірі реалізується через відновлення пошкоджень епідермальних клітин Langerhans'a (Lee C.K. et al., 1999).

За даними Stuart R.W. et al. (1997) маннозильований альбумін сироватки бика посилює респіраторний вибух, фагоцитоз і кіллінг *Candida albicans* перитонеальними макрофагами миші. Регуляція функції макрофагів асоційована із зв'язуванням цього альбуміну із їх маннозними рецепторами. 10-хвилинна інкубація резидентних перитонеальних макрофагів із ацеманнаном вдвічі збільшує їх респіраторний вибух, підвищує фагоцитарну активність до 45% (проти 25% в контролі), індекс кіллінгу – до 38% (проти 0-5% в контролі). Після 60-хвилинної інкубації індекс кіллінгу дріжджів досягав 98%.

Показано, що низькомолекулярні складові водного екстракту гелю інгібують вивільнення активних форм кисню (ROS) РМА-стимульованими поліморфноядерними нейтрофілами людини. Ці сполуки інгібують ROS-залежні екстрацелюлярні ефекти нейтрофілів, як от гемоліз. Здатність нейтрофілів до фагоцитозу і кіллінгу мікроорганізмів на інтрацелюлярному рівні не підлегла впливу сполук алое. Інгібіторна активність низькомолекулярних сполук проявляється в найбільшій мірі щодо РМА-індукованої продукції ROS, але вона антагонізується Ca^{2+} -іонофором (A23187). Цей ефект є непрямим результатом зменшення інтрацелюлярного вмісту вільних іонів Ca^{2+} (Hart't L.A. et al., 1990).

Vargas F. et al. (2002) показали, що алое-емодин, як і інші антрахінони (емодин і реїн), чинить *in vitro* фототоксичний ефект, що проявляється у фотогемолітичному та ліпід-фото-пероксидаційному тестах.

Гальмування фотогемолізу при додаванні супероксиддисмутази, відновленого глутатіону, азиду натрію чи бутильованого гідроксиданізолу свідчить за участь у його механізмі синглетного кисню і стабільних фотопродуктів.

S₁-лектин має сильну гемаглютинативну активність, а P₂-лектин – не лише останню, а й мітогенну активність стосовно лімфоцитів, преципітатформує реактивність із сироватковими протеїнами, зокрема альфа₂-макроглобуліном, а також здатність активувати компонент C₃ комплементу за альтернативним шляхом (Suzuki I. et al., 1979).

За Gauntt J. et al. (2000), поліманноза, виділена із *Aloe barbadensis*, і введена мишам, зараженим вірусом Coxsackie, не редує титру вірусу в міокарді і не поліпшує індуковані ним кардіопатологічні зміни під час гострого міокардиту. Однак цей модифікатор біологічної відповіді значуще підвищує титр антивірусних антитіл, продукованих під час гострої інфекції. Одночасна інтраперитонеальна інокуляція препарату (0,5 мг/кг) та вірусу значуще підвищує ELISA титри антивірусних антитіл і пропорцію мишей з цими титрами порівняно із подібними параметрами тварин, лише інфікованих. Отже, поліманноза із *Aloe barbadensis* може імунопотенціювати продукцію антитіл проти епітопів білків капсули пікорнавірусів, і це наводить на думку, що вона має бути корисна для підвищення титру антитіл проти інших ентеровірусів при натуральному інфікуванні і вакцинації поліовірусами.

За даними Koike T. et al. (1995) та Ooi L.S. et al. (1998), манноза-вмісний лектин із *Aloe Vera* проявляє гемаглютинуючу активність щодо кролячих, але не людських та баранячих еритроцитів, а також сильну мітогенну активність стосовно лімфоцитів миші. Індукцію бласттрансформації лімфоцитів здійснює також екстракт полісахаридів *Aloe vahombe* із Мадагаскару (Ralamboranto I. et al., 1987).

Як свідчать Byeon S.W. et al. (1998), УФ-опромінення шкіри супресує індукцію опосередкованих Т-клітинами відповідей, зокрема, контактної і уповільненої гіперчутливості, внаслідок пошкодження функції імунітетів шкіри і спричинення вивільнення імунорегуляторних цитокінів. Екстракт із гелю *Aloe barbadensis* попереджує таку фотосупресію. Позаяк регуляція контактної гіперсенситивності і відповідей гіперсенситивності уповільненого типу (ГУТ) відрізняються, постають питання: протекція зумовлена одиничними чи множинними агентами алое і який механізм попередження супресії імунітету ГУТ? Здатність *Aloe vera* відвертати супресію контактної гіперчутливості швидко сходить нанівець після обробки. Натомість агенти, що захищають проти системної супресії ГУТ у відповідь на *Candida albicans*, стабільні в часі. Олігосахариди, приготовані із очищених полісахаридів алое, відвертають супресію ГУТ *in vivo* і редуують підйом IL-10, спостережуваний в епідермісі миші, опромінену УФ. Для оцінки ефекту екстракту алое на кератиноцити останні піддавались УФО і оброблялись впродовж 1 год олігосахаридами алое. Через добу супернатант культури збирали і впорскували мишам. Супернатант із УФ-опромінених кератиноцитів супресує індукцію відповідей ГУТ, тоді як олігосахариди редуують підйом IL-10 і блокують супресивну активність супернатанту. Ці результати показують, що алое містить множинні імунопротективні фактори і що олігосахариди алое можуть відвертати ультрафіолетову індукцію супресії ГУТ через редукцію імуносупресивних цитокінів кератиноцитів.

В низці публікацій йдеться про протиракові властивості алое. Зокрема за даними Corsi M.M. et al. (1998), *Aloe vera* уповільнює ріст клітин асцитної гепатоми Yoshida AH-130, введених в плевру щурів. Oronzo-Barocio A. et al. (1999) показали, що гіркий жовтий сік *Aloe vera* стимулює відновлення імунних параметрів клітинної імунної відповіді і фагоцитозу у мишей, імуносупресованих мишачою лімфою L5178Y. З іншого боку, гуморальний імунітет не відновлювався. У здорових мишей екстракт спричиняє стимуляцію специфічної і неспецифічної відповідей.

За Wang Z. et al. (2001), полісахариди алое, введені впродовж 10 днів мишам із саркомою 180, редуують її масу, а також продовжують життя мишей з гепатомою 22. Полісахариди алое посилюють також антитуморний ефект CTX, ADM і FU, пом'якшують побічні ефекти хемотерапії, підвищують рівень IL-2 і TNF-альфа в сироватці мишей обох груп.

Lissoni P. et al. (1998) вважають, що можливість натуральної терапії раку підтверджується прогресом у знаннях імунобіології пухлин. Або цитокіни, як от IL-2, або нейрогормони, як от пінеальний індол мелатонін, можуть активувати антиканцерний імунітет. Імуномодуючі субстанції виділені також із рослин, зокрема *Aloe vera*. Серед пацієнтів із раком легень, ШКТ, молочних залоз та гліобластою мозку, котрі лікувались мелатоніном в комбінації із настійкою *Aloe vera* (1 мл 2 р/день), частковий ефект отримано у 2 із 24 проти жодного випадку після монотерапії; стабілізація хвороби досягнена у 12 із 24 проти 7 із 26. Отже, частість непрогресуючих пацієнтів (PR+SD) вища (14 із 24 проти 7 із 26), як і відсоток 1-річного виживання (9 із 24 проти 4 із 26). Натуральна терапія раку мелатоніном разом із екстрактом *Aloe vera* може справляти деякий терапевтичний ефект, принаймні у вигляді стабілізації хвороби і підвищення виживання, у пацієнтів із солідними пухлинами, для котрих жодна інша стандартна терапія неефективна.

Як показано Yoshimoto R. et al. (1987), немітогенний стосовно Т-клітин лектин (ATF1011), виділений із *Aloe arborescens* Miller, зв'язуючись на поверхні клітини пухлини (MM102), посилює продукцію

антитринітрофеніл-антитіл спленоцитами миші, коли вона була попередньо імунізована цими раковими клітинами, зв'язаними із тринітрофенілом. Аллореактивна цитотоксична Т-клітинна відповідь теж посилювалась при зв'язуванні лектину на поверхні аллосимуляторних клітин. Ці посилені відповіді, мабуть, опосередковані через активацію гелперних Т-клітин, розпізнаючих лектин як носія білка. Кіллерні Т-клітини були індуковані проти антигена лектину. Коли лектин вводили в пухлину, виявляли індукцію цитотоксичних ефекторних клітин. Припускають, що лектин зв'язується із мембраною ракової клітини і активує Т-клітини, специфічні для носіїв лектину *in situ*, що призводить до посилення індукції системного антитуморного імунітету.

Ще один аспект фізіологічної активності препаратів алое стосується травної системи. За Penissi A.B. et al. (2003), Aloe vera, як і флавоноїди та секвітерпенові лактони, має гастроінтестинальну цитопротективну активність, що зумовлено стимуляцією продукції слизу та гальмуванням вивільнення із інтестинальних тучних клітин гістаміну і серотоніну, тобто прозапальних медіаторів.

З огляду на загальновизнану роль в ульцерогенезі бактерій *Helicobacter pylori* необхідно згадати дані Wang H.H. et al. (1998), що алое-емодин знижує активність ариламін-N-ацетилтрансферази цих мікробів. Гальмування стадії росту *H. pylori* демонструє, що алое-емодин проявляє дозозалежне пригнічення росту бактеріальної культури.

Відомі наступні ефекти Aloe vera gel: активація регенераційних процесів епітеліальної тканини, покращення моторики шлунково-кишкового каналу та нормалізація всмоктування, нормалізація сну, покращення самопочуття. Ефективність Aloe vera у лікуванні захворювань шлунку, зокрема виразкової хвороби, за рахунок цитопротекторного впливу алое на слизову оболонку шлунку показана у клінічних дослідженнях. Aloe vera покращує загоєння ран та пригнічує запалення. Регенеративні властивості алое, мабуть, зумовлені присутністю бета-ситостеролу, який володіє здатністю стимулювати ангиогенез. Протизапальні властивості пов'язані із бактерицидними властивостями алое стосовно *S. pyogenes*, *S. aureus* st., *E. coli*, *Ps. aeruginosa*.

Kai M. et al. (2002) показали, що алое-емодин-антрон значуще дозозалежно збільшує проникність слизової товстої кишки щурів для карбоксифлуоресцину. Цей ефект пригнічується стабілізатором тучних клітин (кетотифеном) і антагоністом H₁-рецепторів (пириламином), але не H₂-рецепторів (циметидином). Стимулюючий ефект гальмується також інгібітором протеїнкінази C. Посилення проникності супроводжується зменшенням різниці потенціалів і коротколанцюгового струму, тоді як електричний опір мембрани залишається постійним впродовж експерименту. Автори дійшли висновку, що алое-емодин-антрон є кандидатом в ефективні прискорювачі абсорбції без пошкодження мембрани і цитотоксичності. Вони припускають, що препарат стимулює мастоцити слизової товстої кишки до вивільнення гістаміну, який зв'язується із H₁-рецепторами, спряженими із інтрацелюлярною протеїнкіназою C, що у підсумку підвищує проникність водорозчинних і малопроникливих речовин шляхом відкриття непроникних вузлів (tight junctions) мембран.

Алое-емодин-антрон пригнічує кишкову Na,K-АТФазу *in vitro* та демонструє підвищення парацелюлярної проникливості слизової оболонки щурів *in vivo* (цит. за Метод. рекомендації, 2003).

Відомо, що рослинні добавки взаємодіють із фармацевтиками, як от bromelain, cayenne, chamomile, feverfew, dong quai, eleutherococcus (Seberian ginseng), garlic, ginkgo, ginger, ginseng, licorice, senna – із аспірином; kava, St. John's wort, chamomile, valerian – із депресантами ЦНС. В цьому плані виявлено інтерференцію алое із кортикостероїдами, подібно до такої ephedra, ginseng, rhubarb, cascara sagrada, licorice, senna (Abebe W., 2003).

В цілому Aloe vera має наступні лікувальні ефекти: дезінтоксикаційний, антибактерійний, противірусний, протигрибковий, анальгетичний, противиразковий, антистресорний, адаптогенний, регенеруючий, протиалергічний, імуномодуючий, регулюючий обмін речовин, проносний, жовчогінний (Метод. рекомендації, 2003).

Вода "Трускавецька", на відміну від знаменитої "Нафтусі", вважається цілком позбавленою фізіологічної активності і віднесена до розряду столових вод. Приведені дані літератури дають підстави очікувати суттєві прояви фізіологічної активності столової води "Трускавецька" після збагачення її екстрактом алое.

Характеристика оздоровлювального напою "Трускавецька кришталева з алое". Рецепт створення нового лікувально-профілактичного напою є оптимальним варіантом поєднання натуральної мінеральної води "Трускавецька кришталева" з екстрактом із листя алое (Отчет о НИР УкрНИИ МРиК, 2000).

Вибрана мінеральна вода (прісна, прозора, без кольору, без запаху) відноситься до групи гідрокарбонатних магнієво-кальцієвид вод, слабо мінералізована, за величиною рН нейтральна (7,05-7,1). Вміст таких біологічно активних компонентів як йод, бром, радон, залізо, кремній, бор не досягає активного значення. Вода вільна від радіоактивних речовин (радій, уран), а вміст свинцю, селену, кадмію, міді, цинку,

ванадію, хрому, ртуті, а також фенолів не перевищує ГДК, регламентованих ДСТУ 878-93. Санітарно-хімічний склад води задовільний. Нітрит-, нітрат-іони та іони амонію не виявлені.

Наведена характеристика води дозволяє здійснити її збагачення. Екстракт алое містить 40 життєво важливих біологічно активних сполук в оптимальному співвідношенні, що і визначає універсальність його оздоровлювальної дії і забезпечує широкий спектр активації і регуляції функціональних захисних систем організму. В складі твердого осаду екстракту алое міститься 0,42% органічних і 0,26% мінеральних речовин (Отчет о НИР УкрНИИ МРиК, 2000).

Кількісно визначені кремній, алюміній, магній, кальцій, залізо, кобальт, титан, хром, мідь, фосфор, натрій, барій, цинк (14 елементів). Найбільш цінними компонентами в складі екстракту алое є 18 амінокислот, в тому числі незамінні. Кількісно ідентифіковані: аспарагінова, серин, глутамінова, пролін, гліцин, аланін, валін, метіонін, ізолейцин, лейцин, тирозин, фенілаланін, гістидин, аргінін, цистин, триптофан. Препарат містить також 19 біологічно активних карбонових кислот, флавоноїди, вітаміни (В₁, В₂, В₆, В₁₂, РР). Можливість використання екстракту алое для отримання цілющого напою досить переконлива.

В Українському Державному Центрі стандартизації і контролю якості природних та преформованих ресурсів (м. Одеса) проведені багатoproфільні дослідження комбінованого напою за обов'язковою програмою УкрСЕПРО Держстандарту України і згідно "Методичних рекомендацій щодо доклінічного дослідження мінеральних вод з метою вивчення їхньої специфічної активності та безпеки" (1999), затверджених Державним науково-експериментальним центром лікарських речовин МОЗ України.

Згідно звіту (Отчет о НИР УкрНИИ МРиК, 2000), позитивний результат був отриманий на початковому етапі обов'язкових досліджень фізико-хімічної характеристики напою і мікробіологічного статусу.

За усіма параметрами (мінералізація, макрокомпонентний склад, санітарно-хімічні показники, склад нормованих компонентів) напій відповідає мінеральній воді "Трускавецька кришталева".

При задовільному санітарно-біологічному стані напою встановлено високий ступінь бактерицидності. Спостерігається стабільність усіх показників впродовж 6 місяців зберігання.

Найбільшу цінність для характеристики цілющого напою представляють фізіологічні дослідження нешкідливості, біологічної активності і фармакологічного спрямування дії, а також визначення медичних показань для проведення клінічної апробації і подальшого практичного застосування.

Нешкідливість досліджуваного напою практично підтвердилася на усіх етапах фармако-фізіологічних досліджень, як загальної дії (стандартний набір показників), так і функціонального стану органів (печінка, нирки – традиційні органи-мішені) при вивченні мінеральних вод. Патологічних реакцій у експериментальних тварин не спостерігалось.

Збагачений напій чітко стимулює антитоксичну функцію печінки, що вірогідно встановлено на класичній моделі довготривалості гексеналового сну. Тривалість сну скоротилася на 67%, активність мікросомальної системи печінки зросла в 3 рази. Вивчена також функція жовчовиведення при застосуванні напою. Встановлено суттєве збільшення кількості виділеної жовчі, вмісту в ній жовчних кислот і холестерину, при цьому літогенний індекс жовчі практично залишається без змін.

Мінеральна вода "Трускавецька кришталева", збагачена екстрактом алое, показала також стимулюючу дію на функцію нирок: в 3 рази збільшується об'єм добового діурезу. Приріст діурезу зумовлений збільшенням в 2 рази швидкості фільтрації первинної сечі в ниркових клубочках, при цьому залишається без змін каналцева реабсорбція води.

Наявність протекторних і антистресових властивостей чітко встановлено на моделі холодово-іммобілізаційної виразки шлунка. Відтворювали виразку шлунка у піддослідних тварин на фоні попереднього 2-х тижневого напоювання. У контрольній групі у всіх тварин важкість стресових пошкоджень слизової оболонки шлунка оцінювалася по бальній шкалі в 3 бали (множинні виразки), частість уражень складала 83%, а індекс ульceraції (за формулою Шаталова) рівний 14,75. У групі тварин, які отримували збагачену екстрактом алое мінеральну воду (14 днів введення напою), у всіх тварин виразки на слизовій шлунка були відсутні, відмічені тільки поодинокі ерозії, гіперемія слизової, важкість пошкоджень по бальній шкалі оцінена на 1 бал, у зв'язку з відсутністю виразок не вираховувався виразковий індекс.

Отже, згідно з результатами доклінічних досліджень, напій володіє стреспротекторними, імуностимулюючими і гепатозахисними властивостями з чітко вираженою бактерицидною дією, нешкідливий при тривалому вживанні.

Виявлені властивості досліджуваного напою стали науковим обґрунтуванням для його клінічної апробації як лікувально-профілактичного продукту.

Результати проведених в УкрНДІ медичної реабілітації і курортології досліджень (Отчет о НИР УкрНИИ МРиК, 2000) свідчать про сприятливий вплив напою на клінічний перебіг захворювань - ознаки больового, диспепсичного та астеничного синдромів. Зокрема, у всіх 16 хворих основної та у 4 із 8

контрольної груп, які скаржилися на болі в області печінки, в процесі лікування вони зникли; у абсолютної більшості зникла або значно зменшилась болючість в епігастрії та лівому підребер'ї.

Позитивною була і динаміка диспепсичних явищ. Якщо при поступленні у більш як третини хворих відмічали характерні для диспепсичного синдрому гіркі чи кислі відрижки, то при виписці на відрижки скаржилися тільки 2 хворих основної групи. Із 7 хворих, в яких при поступленні спостерігалась печія, при виписці дані явища збереглися лише у 3 пацієнтів основної групи та в 1 - контрольної.

В абсолютної більшості пацієнтів в процесі лікування зникли відчуття гіркоти в роті, нудоти та здуття кишківника. Порушення роботи шлунково-кишкового тракту у вигляді закрепів відмічалось при поступленні у більшій частини обстежених, а при виписці діяльність кишківника відновились у всіх хворих, котрі отримували лікувально-профілактичний напій, натомість у 2 пацієнтів контрольної групи помірно виражені закрепи збереглися.

Особливо ефективним виявилось застосування лікувально-профілактичного напою при астенічному синдромі, основні прояви якого відмічали у більшості пацієнтів при поступленні. В процесі лікування всі хворі основної групи відмітили підвищення працездатності, зникнення слабкості та підвищеної втомлюваності, тоді як 2 хворих контрольної групи відмічали збереження даних явищ на момент виписки. Третина хворих, в яких до лікування спостерігалась емоційна лабільність та серцебиття при хвилюванні відмітили зменшення вираженості даних явищ при отриманні лікувально-профілактичного напою.

Дані об'єктивного дослідження також свідчать про сприятливий вплив обох комплексів на гепато-біліарну систему: у більшості хворих в процесі лікування зменшились або нормалізувались розміри печінки, зменшилась її пальпаторна болючість, вираженість симптомів Ортнера, болючість в точці Кера.

Проведені дослідження впливу одноразового прийому лікувально-профілактичного напою на процеси жовчоутворення та жовчовиділення, за даними ультразвукового дослідження (УЗД), дозволили встановити особливості впливу напиту з алое на процеси холекінезу. У 1/4 хворих (4 хворих) з УЗД-ознаками гіпотонії жовчного міхура (об'єм більше 100 см³, довжина – більше 11 мм, ширина – більше 3,5 мм), а також у 2 з явищами нормотонії, досліджуваний напій через 60 або 90 хвилин після його вживання сприяв скороченню жовчного міхура на 1/3-1/2 від початкових розмірів.

Дослідження функціонального стану печінки свідчать за сприятливий вплив обох комплексів: у 2 хворих відмічено зниження активності АлТ та нормалізація АсТ, а також амілази у 2 хворих з панкреатичною гіперсекрецією.

У 6 пацієнтів з ознаками сольового діатезу в процесі застосування прийому лікувально-профілактичного напою з алое на основі мінеральної води “Трускавецька кришталева” відмічено зменшення дизуричних явищ, а також збільшення дірезу.

При дослідженні динаміки показників імунологічної реактивності відмічена м'яка імунонормалізуюча дія досліджуваного напою, що проявляється, в першу чергу, в стимуляції Т-системи імунітету, показників неспецифічної резистентності, а також в деякій обмеженості активності автоімунних процесів.

Результати проведених досліджень, на думку авторів (Отчет о НИР УкрНИИ МРиК, 2000), свідчать про сприятливий вплив напою на стан імунного гомеостазу, передовсім про його імуностимулюючу та імунонормалізуючу дію. Відмічена тенденція до обмеження автоімунних процесів у хворих з вихідним підвищенням вмісту антитіл до тканин печінки та нирок.

В цілому, це свідчить про доцільність використання лікувально-профілактичного напою у відновлювальному лікуванні хворих з дисфункцією імунітету.

Отже, застосування лікувально-профілактичного напою з алое, приготовленого на основі мінеральної води “Трускавецька кришталева”, у абсолютної більшості хворих сприяє зменшенню клінічних ознак хвороби, нормалізації функціонального стану органів травної системи (печінки, жовчевивідних шляхів та підшлункової залози), сечовиділення, а також відновленню імунного гомеостазу.

При всій повазі до наших одеських колег ми змушені констатувати недостатньо високий методичний рівень проведених досліджень, як і недостатню чисельність обстежених, так що поглиблене і розширене дослідження лікувально-профілактичного напою залишається актуальним.

5.2. ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ АДАПТОГЕННИХ І ІМУНОТРОПНИХ ЕФЕКТІВ ОЗДОРОВЛЮВАЛЬНОГО НАПОЮ "ТРУСКАВЕЦЬКА КРИШТАЛЕВА З АЛОЕ" ТА БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ

Метою даного дослідження було виявлення спектру фізіологічної активності нового оздоровлювального напою "Трускавецька кришталева з алое" в порівнянні з такою біоактивною водою Нафтуса Трускавецького родовища. Для досягнення мети необхідно було вирішити два завдання: провести порівняльне експериментальне дослідження напою і біоактивної води Нафтуса, використавши класичні тести на діуретичну, салуретичну та холеретичну активність; порівняти фізіологічну активність обидвох факторів за новітніми тестами, розробленими трускавецькою науковою школою бальнеології (імуномодуляційна, антиоксидантна, антиксенотична, гастропротективна дія).

Адаптогенні, метаболічні та імунотропні ефекти. Дослідження проведене згідно із парадигмою Трускавецької наукової школи бальнеології (Івасівка С.В. та ін., 1999; Костюк П.Г. та ін., 2006; Попович І.Л. та ін., 2003). В експерименті використано 28 щурів-самок лінії Wistar масою 0,20-0,24 кг, розділених на 3 рівноцінні групи. Тварини першої (контрольної) групи навантажувалися інтрагастрально через зонд водопровідною водою в дозі 1,5% від маси тіла 2 рази на день з інтервалом 5 годин впродовж 5 днів; другої (еталонної) групи - нативною біоактивною водою Нафтуса (св. 21-Н); третьої (дослідної) - комерційною водою "Трускавецька кришталева, збагачена алое" виробництва ТзОВ "Акваріус" (Трускавець).

Фізіологічну активність об'єктів дослідження оцінювали за впливом їх курсового прийому, передовсім, на параметри загальної адаптаційної реакції - функцію кори наднирників, масу селезінки та виличкової залози (тимуса), згідно з сучасною адаптогенною концепцією механізму лікувально-профілактичної дії біоактивної води "Нафтуса" (Ковальчук Г.Я., 2006; Костюк П.Г. та ін., 2006; Попович І.Л. та ін., 2003).

При цьому в перший день після завершення курсу напоювання щурам вводили інтрагастрально водопровідну воду в дозі 20 мл/кг і поміщали їх в індивідуальні плексигласові станки на 2 години для збору сечі. Реєстрували об'єм сечі, визначали вміст в ній натрію і калію методом полум'яної фотометрії. На другий день збирали сечу впродовж 10 год, в котрій визначали вміст 17-КС спектрофотометричним методом за кольоровою реакцією з м-динітробензолом (Горячковский А.М., 1998). На третій день брали пробі периферійної крові для підрахунку вмісту лейкоцитів і оцінки лейкограми.

З метою оцінки метаболічних ефектів на четвертий день щурів декапітували, збирали кров, в сироватці котрої визначали вміст альбумінів, глобулінів, сечовини, креатиніну, холестерину в складі ліпопротеїнів різної щільності, молекул середньої маси, активність альфа-амілази, АлТ, АсТ уніфікованими методами (Базарнова М.А., 1988; Горячковский А.М., 1998; Меньшиков В.В. и др., 1987).

Про стан ліпопероксидації судили за вмістом в плазмі крові її продуктів: дієнових кон'югатів (ДК) ліпідів, який визначали шляхом спектрофотометрії гептанової фази їх екстракту (Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И., 1983), і малонового діальдегіду (МДА), який визначали в тесті з тіобарбітуровою кислотою (Андреева Л.И. и др., 1988), та активністю ферментів антиоксидантного захисту: супероксиддисмутази (СОД) еритроцитів, оцінюваною за ступенем гальмування відновлення нітросинього тетразолію в присутності N-метилфеназонію метасульфата і НАД*Н (Дубинина Е.Е. и др., 1988; Макаренко Е.В., 1988), і каталази сироватки, оцінюваною за швидкістю розкладання перекису водню (Королюк М.А. и др., 1988).

Для оцінки лімфопроліферативного ефекту вирізали селезінку і тимус, зважували їх, готували мазки-відбитки для підрахунку сплено- та тимоцитограми (Базарнова М.А., 1988). Зважували також наднирники.

Різновираженість і різноспрямованість відхилень від контролю окремих показників функціонального стану організму, як свідчить досвід Трускавецької наукової школи бальнеології, утруднює навіть якісну (квалітативну) оцінку активності, не кажучи вже про кількісну (квантитативну) оцінку, яка вимагає обчислення інтегрального індекса. Оптимальним виходом із даної ситуації є застосування статистичних методів інтегральної оцінки, розробленої Поповичем І.Л. та ін. (2003).

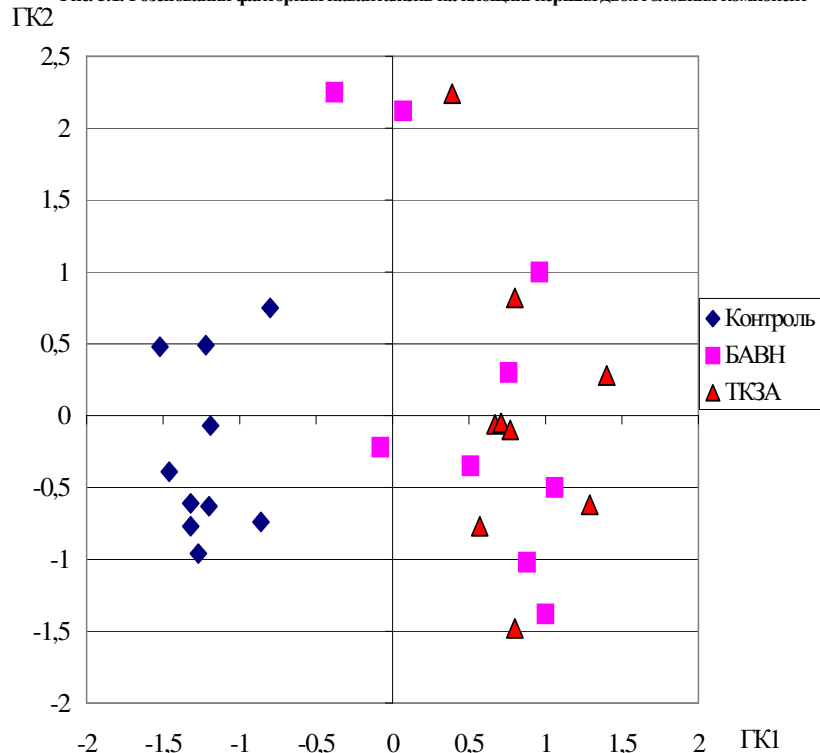
На першому етапі з метою оцінки інформативності метаболічних, гормональних і імунних показників та їх взаємозв'язків інформаційне поле піддано факторному аналізу. Графічним методом Scree-test Cattell - за моментом виходу графіка величин власних чисел на плато - відібрано для подальшого аналізу вісім головних компонент (ГК). Водночас факторний аналіз використано нами в якості евристичного методу виділення кластерів серед зареєстрованих даних, оскільки знайдені структури розглядаються як гіпотези, що відображують в отриманих даних деякі тенденції до скупчення змінних в кластери.

Підсумок факторного аналізу поля змінних методом ГК відображено на табл. 5.1, яка є, по суті, матрицею факторного відображення, елементами якої є факторні навантаження - коефіцієнти кореляції між факторами (ГК) і змінними.

Перша ГК, за означенням, відтворює максимальну долю варіабельності інформаційного поля - 22,1%. Вона об'єднує 24 тісно пов'язані між собою параметри, які характеризують, з одного боку, стан метаболізму (12 параметрів), а з іншого - нелімфоїдні елементи спленоцитограми (6 параметрів), лімфоїдні елементи

тимоцитограми (5 параметрів), а також відносний вміст в лейкоцитограмі крові паличкоядерних нейтрофілів. Звертає на себе увагу практично однакова інформативність, судячи за факторними навантаженнями, як масових індексів імунних клітин, так і їх відносних рівнів в сплено- та тимоцитограмах. Друга ГК пояснює 12,7% мінливості і об'єднує, передовсім, масу тимуса і абсолютний вміст в ньому лімфоцитів, лімфобластів, пролімфоцитів, ретикулоцитів, ендотеліоцитів та епітеліоцитів, а також відносний і абсолютний вміст в селезінці макрофагів. Третя ГК (9,9% дисперсії) стосується абсолютного вмісту в крові лейкоцитів та їх окремих форм, з якими тісно пов'язані бактерицидна здатність нейтрофілів, а також альбумінемія і рівень холестерину плазми в складі альфа-ліпопротеїнів. Четверта ГК пояснює 7,4% мінливості і об'єднує, з одного боку, плазмоцити, лімфобласти і лімфоцити селезінки, а з іншого - масу наднирників. П'ята ГК (6,4% дисперсії) об'єднує нелімфоїдні елементи спленоцитограми та активність каталази плазми. Шоста ГК (6,2% мінливості) засвідчує взаємозв'язок макрофагів і епітеліоцитів тимуса. Сьома ГК пояснює 4,9% дисперсії інформаційного поля, об'єднуючи в собі відносні параметри лейкоцитограми крові. Нарешті, восьма ГК (4,6% мінливості) включає в себе ретикулоцити і ендотеліоцити тимоцитограми, моноцити лейкоцитограми крові та абсолютний вміст лімфоцитів в селезінці.

Рис. 5.1. Розсіювання факторних навантажень на площині перших двох головних компонент



Візуалізація (рис. 5.1) індивідуальних факторних навантажень на площині перших двох ГК, які разом пояснюють третину дисперсії інформації, демонструє, по-перше, чітке розмежування за 65 параметрами метаболізму, спленоцито- і тимоцитограми між контрольними і дослідними щурами, а по-друге - взаємопроникнення, тобто відсутність різниці за сукупністю зареєстрованих параметрів між щурами еталонної і апробовуваної дослідних груп. При цьому розмежування проявляється по осі саме першої ГК: пересічна величина факторного навантаження контрольної групи складає $-1,22 \pm 0,07$ проти $+0,53 \pm 0,18$ і $+0,82 \pm 0,11$ в еталонній групі та групі порівняння відповідно. Натомість відповідні величини для другої ГК складають $-0,25 \pm 0,19$; $+0,24 \pm 0,43$ і $+0,03 \pm 0,35$.

Таблиця 5.1.

Факторні навантаження (після ротації методом Equamax normalized). Кластери навантажень, котрі детермінують косокутні фактори для ієрархічного аналізу

Змінна	F 1	F 2	F 3	F 4	F 5	F 6	F 7	F 8
Молекули середньої маси	0,90							
Сечовина	0,85							
Амілаза	0,83							
Аспартатамінотрансфераза	0,67							
Плазмоцити тимуса	0,67							

Креатинін	0,65							
Малоновий диальдегід	0,65							
Аланінамінотрансфераза	0,63							
Паличкаядерні нейтрофіли крові	0,63							
Дієнові кон'югати	0,62							
Еозинофіли селезінки	0,60							
Супероксиддисмутаза	0,60							
Лімфоцити тимуса	0,59							
Моноцити селезінки	0,58							
Холестерин пребета- і бета-ліпопротеїнів	0,58							
Моноцити селезінки, МІ	0,57							
Еозинофіли селезінки, МІ	0,56							
Лімфобласти тимуса	0,56							
Загальні ліпіди	0,55							
17-кетостероїди сечі	0,53							
Плазмоцити тимуса, МІ	0,53							
Нейтрофіли селезінки, МІ	0,52							
Пролімфоцити тимуса	0,51							
Маса селезінки	0,41							
Маса тимуса		0,95						
Лімфоцити тимуса, МІ		0,94						
Лімфобласти тимуса, МІ		0,88						
Ретикулоцити тимуса, МІ		0,85						
Ендотеліоцити тимуса, МІ		0,78						
Епітеліоцити тимуса, МІ		0,70						
Макрофаги селезінки, МІ		0,62						
Пролімфоцити тимуса, МІ		0,61						
Макрофаги селезінки		0,52						
Лейкоцити крові			0,81					
Сегментоядерні нейтрофіли крові, абс			0,79					
Паличкаядерні нейтрофіли крові, абс			0,72					
Лімфоцити крові, абс			0,69					
Еозинофіли крові, абс			0,68					
Бактерицидна здатність нейтрофілів крові			0,66					
Альбуміни			0,61					
Холестерин альфа-ліпопротеїдів			0,60					
Моноцити крові, абс			0,56					
Плазмоцити селезінки, МІ				0,79				
Плазмоцити селезінки				0,76				
Лімфобласти селезінки, МІ				0,73				
Маса наднирників				0,67				
Лімфоцити селезінки				0,63				
Лімфобласти селезінки				0,57				
Фібробласти селезінки, МІ					0,79			
Фібробласти селезінки					0,73			
Ретикулоцити селезінки, МІ					0,66			
Ретикулоцити селезінки					0,58			
Каталаза					0,57			
Нейтрофіли селезінки					0,52			
Макрофаги тимуса						0,80		
Епітеліоцити тимуса						0,75		
Макрофаги тимуса, МІ						0,68		
Сегментоядерні нейтрофіли крові							0,69	
Натуральні кіллери крові							0,61	
Лімфоцити крові							0,60	
Еозинофіли крові							0,57	
Натуральні кіллери крові, абс							0,56	
Ретикулоцити тимуса								0,78
Ендотеліоцити тимуса								0,73
Моноцити крові								0,49
Лімфоцити селезінки, МІ								0,44
Доля відтворюваної дисперсії (%)	22,1	12,7	9,9	7,4	6,4	6,2	4,9	4,6
Кумулятивна доля відтворюваної дисперсії (%)	22,1	34,8	44,7	52,0	58,4	64,7	69,5	74,1

Ще одним підсумком факторного аналізу є виявлення одного загального (вторинного) фактора, який об'єднує низку параметрів, з-поміж яких суттєві навантаження несуть: абсолютний вміст натуральних кіллерів (0,64) та сегментоядерних нейтрофілів (0,58) крові і фібробластів селезінки (0,52), відносний вміст моноцитів крові (-0,51), екскреція з сечею 17-КС (0,50), масовий індекс ретикулоцитів селезінки (0,49) і

макрофагів (0,48) та епітеліоцитів (0,45) тимуса, загальний рівень лейкоцитів крові (0,48), рівень лімфоцитів селезінки (-0,43), мінералокортикоїдна активність (-0,42), рівень в крові альбумінів (0,38) і молекул середньої маси (0,35), абсолютний вміст в крові лімфоцитів (0,34) та в селезінці - моноцитів (0,33), бактерицидна здатність нейтрофілів крові (0,31) і відносний вміст в тимусі ендотеліоцитів (-0,30).

Отже, 74,1% дисперсії інформації про стан метаболізму, кори наднирників та клітинний склад крові, селезінки і тимуса, яка міститься у 105 параметрах-змінних, конденсується у восьми головних компонентах, тобто може бути пояснена обмеженим числом їх лінійних комбінацій. За сукупністю всіх метаболічно-гормонально-імунних параметрів виявлено розбіжність між конт-рольною і обидвома дослідними групами та відсутність значущої різниці між останніми.

Адаптогенні ефекти. При порівняльному дослідженні ефектів ТКЗА та БАВН на деякі морфо-функціональні прояви загальної адаптаційної реакції виявлено наступне (табл. 5.2, 5.3). Обидва чинники не впливають на масу наднирників, проте спричиняють збільшення маси селезінки і тимуса, при цьому стосовно першого лімфоїдного органу проліферативний ефект ТКЗА дещо переважає такий БАВН, а другого - поступається перед БАВН, але незначуще. Лише стосовно збільшення екскреції з сечею метаболітів андрогенів, як маркера функціонального стану ретикулярного шару кори наднирників, ефект ТКЗА значуще поступається такому БАВН.

Таблиця 5.2.

Порівняльна характеристика адаптогенних ефектів води "Трускавецька кришталева, збагачена алое"

Група	Водопровідна вода (контроль)	Вода "Трускавецька" (порівняння)	Біоактивна вода "Нафтуса" (еталон)
Показник (n)	(10)	(9)	(9)
Маса тіла, г	229±9	221±8	222±10
Маса наднирників, мг	39±2	38±2	40±1
Маса селезінки, мг	578±49	722±35*	689±55
Маса тимуса, мг	75±10	120±18	125±20*
Екскреція 17-КС, нМ/10год	45±5	81±5*#	128±10*

Примітка. Вірогідна розбіжність з контролем позначена *, з еталоном - #.

Інтегральний адаптогенний ефект, обчислений як середньгеометричне чотирьох індексів I_D параметрів загальної адаптаційної реакції (контроль=1), складає для ТКЗА 1,34 проти 1,57 для БАВН, тобто 85% від останньої.

Таблиця 5.3.

Порівняльна інтегральна оцінка адаптогенних ефектів

Група	Cv	ТКЗА		БАВН	
Показник		I_D	d	I_D	D
Маса наднирників	0,073	0,97 0,02	-0,50 0,35	1,02 0,01	+0,25 0,21
Маса селезінки	0,232	1,25 0,06*	+1,04 0,26*	1,19 0,09*	+0,80 0,39*
Маса тимуса	0,636	1,49 0,25	+0,75 0,40	1,75 0,36*	+1,16 0,55*
Екскреція 17-КС	0,483	1,79 0,12*#	+1,71 0,25*#	2,86 0,21*	+3,99 0,46*

При застосуванні для інтегральної оцінки більш адекватних індексів d їх середньквадратична величина (контроль=0) для ТКЗА досягає лише 49% такої для БАВН: +1,04 проти +2,12.

Отже, вода "Трускавецька кришталева, збагачена алое", чинить на організм здорових щурів суттєвий адаптогенний ефект, який, проте, поступається перед таким біоактивної води Нафтуса.

Метаболічні ефекти. Дослідженням впливу на параметри білково-азотистого обміну (табл. 5.4, 5.5) виявлено неефективність обидвох чинників стосовно рівня в плазмі альбумінів, незначне підвищення - глобулінів, помірне - креатиніну і АлТ та виражене - сечовини, АсТ, середньо-молекулярних поліпептидів (МСМ) і амілази, при цьому на останній параметр ефект ТКЗА значуще переважає такий БАВН.

Інтегральний анаболічно-катаболічний ефект, обчислений за I_D , складає для групи порівняння 1,60 проти 1,53 для еталонної групи. Не виявлено суттєвих розбіжностей і при застосуванні індексів d: +2,29 проти +2,15.

Таблиця 5.4.

Порівняльна характеристика ефектів води "Трускавецька кришталева, збагачена алое" на білково-азотистий обмін

Група	Водопровідна вода (контроль)	Вода "Трускавецька" (порівняння)	Біоактивна вода "Нафтуса" (еталон)
Показник (n)	(10)	(9)	(9)

Альбуміни, г/л	17,6±1,3	20,1±2,6	16,0±2,5
Глобуліни, г/л	16,5±0,8	19,2±0,9*	18,9±0,8*
Сечовина, мМ/л	1,19±0,08	1,89±0,09*	1,92±0,11*
Креатинін, мкМ/л	26,5±3,3	37,7±1,7*	38,1±2,7*
АлТ, мкМ/год*л	72±14	124±8*	132±15*
АсТ, мкМ/год*л	49±12	106±8*	102±10*
Амілаза, г/год*л	92±6	169±5*#	141±7*
МСМ, од	446±14	912±10*	933±14*

Таблиця 5.5.

Порівняльна інтегральна оцінка ефектів на білково-азотистий обмін

Група Показник	Cv	ТКЗА		БАВН	
		I _D	d	I _D	D
Альбуміни	0,371	1,14 0,15	+0,41 0,42	0,90 0,14	-0,27 0,41
Глобуліни	0,216	1,16 0,07*	+0,71 0,32*	1,14 0,05*	+0,62 0,20*
Сечовина	0,267	1,59 0,07*	+2,23 0,28*	1,62 0,09*	+2,34 0,34*
Креатинін	0,287	1,42 0,06*	+1,43 0,21*	1,44 0,10*	+1,49 0,35*
АлТ	0,434	1,74 0,11*	+1,63 0,25*	1,85 0,21*	+1,87 0,46*
АсТ	0,489	2,18 0,17*	+2,59 0,37*	2,11 0,20*	+2,44 0,45*
Амілаза	0,281	1,83 0,06*#	+3,37 0,22*#	1,53 0,07*	+2,16 0,30*
МСМ	0,314	2,05 0,02*	+3,70 0,08*	2,10 0,03*	+3,86 0,11*

Отже, обидва чинники приблизно однаковою мірою стимулюють процеси як анаболізму, так і катаболізму білків.

Стосовно вмісту параметрів ліпідного обміну (табл. 5.6, 5.7) констатовано тенденцію до підвищення загальної ліпідемії та значуще підвищення рівня холестерину в складі пребета- і бета-ліпопротеїнів, дещо вираженіше в еталонній групі.

Таблиця 5.6.

Порівняльна характеристика ефектів води "Трускавецька кришталева, збагачена алое" на ліпідний обмін

Група	Водопровідна вода (контроль)	Вода "Трускавецька" (порівняння)	Біоактивна вода "Нафтуся" (еталон)
Показник (n)	(10)	(9)	(9)
Загальні ліпіди, г/л	2,13±0,11	2,45±0,17	2,46±0,20
ХС ЛП НДНЦ, мМ/л	1,06±0,14	1,33±0,11*	1,49±0,15*
ХС ЛП ВЩ, мМ/л	0,80±0,02	0,78±0,02	0,80±0,02

Таблиця 5.7.

Порівняльна інтегральна оцінка ефектів на ліпідний обмін

Група Показник	Cv	ТКЗА		БАВН	
		I _D	D	I _D	D
Загальні ліпіди	0,212	1,15 0,08	+0,71 0,37	1,15 0,09	+0,72 0,44
Холестерин ЛП НДНЦ	0,342	1,25 0,10*	+0,74 0,30*	1,39 0,14*	+1,15 0,41*
Холестерин ЛП ВЩ	0,085	0,98 0,03	-0,27 0,34	1,01 0,03	+0,13 0,36

На рівень холестерину в складі альфа-ліпопротеїнів ТКЗА закономірно не впливає, тоді як БАВН спричиняє слабку тенденцію до підвищення. З врахуванням "від'ємного біологічного знаку" останнього параметра навіть ці несуттєві розбіжності стосовно інтегрального ліпідотропного ефекту нівелюються: індекси I_D складають 1,14 і 1,17, а індекси D: +0,61 і +0,78 для групи порівняння і еталонної відповідно. Отже, обидва чинники приблизно однаковою мірою спричиняють незначний атерогенний ефект.

Натомість вплив на ліпопероксидацію може бути охарактеризований як сприятливий (табл. 5.8, 5.9). Це твердження базується на даних про суттєве зниження концентрації в плазмі первинних і проміжних продуктів перекисного окиснення ліпідів в поєднанні із підвищенням активності СОД, дещо відчутнішим в еталонній групі, за відсутності змін активності каталази. Антиоксидантно-прооксидантний індекс,

обчислений із врахуванням "від'ємного біологічного знаку" продуктів ліпопероксидації, при застосуванні І_p складає для ТКЗА 1,31 проти 1,39 для БАВН; порівняння за D дає дещо відчутнішу різницю: +1,05 проти +1,29 відповідно.

Таблиця 5.8.

Порівняльна характеристика ефектів води "Трускавецька кришталева, збагачена алое" на ліпопероксидацію

Група	Водопровідна вода (контроль)	Вода "Трускавецька" (порівняння)	Біоактивна вода "Нафтуса" (еталон)
Показник (n)	(10)	(9)	(9)
Супероксиддисмутаза, од/мл	48±10	90±13*	107±19*
Каталаза, пкат/мл	34,7±4,8	29,8±3,3	33,0±1,9
Дієнові кон'югати, E ²³² /мл	1,87±0,06	1,41±0,08*	1,43±0,13*
Малоновий діальдегід, нМ/мл	64,6±2,9	47,5±2,5*	47,5±5,2*

Таблиця 5.9.

Порівняльна інтегральна оцінка антиоксидантних ефектів

Група	Cv	ТКЗА		БАВН	
Показник		I _p	D	I _p	D
Супероксиддисмутаза	0,608	1,87 0,28*	+1,55 0,49*	2,21 0,39*	+2,15 0,70*
Каталаза	0,337	0,86 0,10	-0,43 0,30	0,95 0,06	-0,15 0,17
Дієнові кон'югати	0,221	0,75 0,04*	-1,08 0,20*	0,76 0,07*	-1,04 0,30*
Малоновий діальдегід	0,256	0,74 0,04*	-1,01 0,15*	0,74 0,08*	-1,01 0,31*

Отже, напій ТКЗА володіє антиоксидантними властивостями, лише дещо слабшими від таких БАВН.

З метою пошуку параметрів адаптації і метаболізму, за сукупністю ефектів на які ТКЗА і БАВН суттєві відрізняються між собою, проведено процедуру дискримінантного аналізу (метод forward stepwise).

Таблиця 5.10.

Discriminant Function Analysis Summary

Step 11, N of vars in model: 11; Grouping: CL (2 grps)

Wilks' Lambda: 0,01125 approx. F (11,6)=47,960 p< 0,0001

	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove (1,6)	p-level	Toler.	1-Toler (R-sqr.)
KS	,016643	,675686	2,8799	,140618	,317800	,682200
SOD	,273009	,041190	139,6660	,000022	,019865	,980135
MMM	,083080	,135355	38,3279	,000818	,064592	,935408
DK	,087011	,129239	40,4256	,000710	,101655	,898345
ADR	,082172	,136851	37,8433	,000846	,093188	,906812
AMYL	,097866	,114905	46,2170	,000496	,036845	,963155
AST	,070622	,159232	31,6809	,001345	,052326	,947674
KAT	,017429	,645210	3,2993	,119214	,404814	,595186
ALT	,019262	,583794	4,2776	,084093	,161812	,838188
ALB	,017261	,651502	3,2095	,123396	,301919	,698081
SPL	,014939	,752723	1,9711	,209922	,485357	,514643

Variables currently not in the model

Df for all F-tests: 1,5

	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F to enter	p-level	Toler.	1-Toler (R-sqr.)
T	,011160	,992418	,038201	,852735	,319287	,680713
MDA	,010998	,978003	,112458	,750975	,142049	,857951
BLP	,009481	,843071	,930696	,378990	,603977	,396023
ALP	,011178	,993985	,030255	,868737	,114284	,885716

Із інформаційного поля 15 параметрів-змінних програмою включено у модель 11 (табл. 5.10): 17-кетостероїди сечі (KS), супероксиддисмутаза (SOD), середньомолекулярні поліпептиди (MMM), дієнові кон'югати (DK), масу наднирників (ADR), активність амілази (AMYL), АсТ (AST), каталази (KAT), АлТ

(ALT), альбуміни (ALB) та масу селезінки (SPL). Віддаль Mahalanobis, як міра розбіжностей між групами-кластерами, складає 18,8 ($F=48$; $p<10^{-4}$).

Ранжування і квантифікація розділяючих можливостей відібраних змінних за величиною Lambda приведені у табл. 5.11.

Таблиця 5.11.

Summary of Stepwise Analysis

	Step	F to entr/rem	df 1	df 2	p-level	No. of vars. in	Lambda	F-value	df 1	df 2	p-level
KS	1	19,109	1	16	,00047	1	,455725	19,10892	1	16	,000475
SOD	2	4,6870	1	15	,04692	2	,347227	14,09973	2	15	,000359
MMM	3	4,2048	1	14	,05952	3	,267027	12,80972	3	14	,000266
DK	4	4,8290	1	13	,04671	4	,194702	13,44214	4	13	,000150
ADR	5	5,6709	1	12	,03468	5	,132219	15,75171	5	12	,000065
AMYL	6	3,4695	1	11	,08941	6	,100515	16,40600	6	11	,000066
AST	7	28,599	1	10	,00032	7	,026041	53,43015	7	10	,000000
KAT	8	1,9106	1	9	,20023	8	,021481	51,24733	8	9	,000001
ALT	9	1,4456	1	8	,26362	9	,018193	47,96907	9	8	,000005
ALB	10	1,5246	1	7	,25675	10	,014939	46,15588	10	7	,000020
SPL	11	1,97106	1	6	,209922	11	,011245	47,95984	11	6	,000061

15-мірний простір дискримінантних змінних надалі трансформовано у канонічну дискримінантну функцію (радикал). Коефіцієнт канонічної кореляції r^* , як міра зв'язку між двома дослідними групами і радикалом, складає 0,994 ($\text{Lambda Wilks}'=0,11$; $\text{Shi square}^2=47$; $p<10^{-5}$), а доля дисперсії, яка пояснюється розділенням груп (η^2), рівна 0,988.

В таблиці 5.12 приведені нестандартизовані (біжучі) коефіцієнти канонікальних змінних і стандартизовані (нормовані) коефіцієнти. Коефіцієнт в нестандартизованій формі дає інформацію про **абсолютний** вклад даної змінної у значення дискримінантної функції, натомість стандартизовані коефіцієнти відображають **відносний** вклад змінної, незалежний від одиниці виміру. Вони дають змогу виявляти ті змінні, які вносять найбільший вклад у значення дискримінаційної функції. В цій же таблиці приведені **повні структурні коефіцієнти** - коефіцієнти кореляції між дискримінантною функцією і змінними. Структурний коефіцієнт показує, наскільки тісно зв'язані змінні і дискримінантна функція, тобто яка доля інформації про дискримінантну функцію закладена у цій змінній.

Таблиця 5.12.

Коефіцієнти для змінних, включених у модель

Variable	Raw Coefficients	Standardized Coefficients	Factor Structure Matrix
KS	-,0438	-1,01592	-,116546
SOD	-,1416	-6,98671	-,018558
MMM	-,1021	-3,67946	-,032968
DK	-9,0925	-2,94335	-,003300
ADR	-,6770	-3,06068	-,049212
AMYL	,2735	4,92906	,086333
AST	,1486	4,03120	,006949
KAT	-,1148	-,94148	-,021770
ALT	-,0448	-1,61289	-,012207
ALB	-,1399	-1,08046	,030677
SPL	,0051	,71782	,013525
Constant	128,7189	-	-
Eigenval	87,9264	87,92638	-
Cum.Prop	1,0000	1,00000	-

Сума добутків нестандартизованих коефіцієнтів на значення дискримінантних змінних разом із константою дають значення дискримінантної функції для кожного щура (табл.6.13). Іншими словами, відібрані 11 параметрів можуть бути використані для ідентифікації біологічно активного напою.

Таблиця 5.13.

Classification Functions; grouping: CL

	N p=0,50	Tr p=0,50
KS	6,2	5,46
SOD	19,7	17,16
MMM	15,0	13,24
DK	1298,5	1137,75

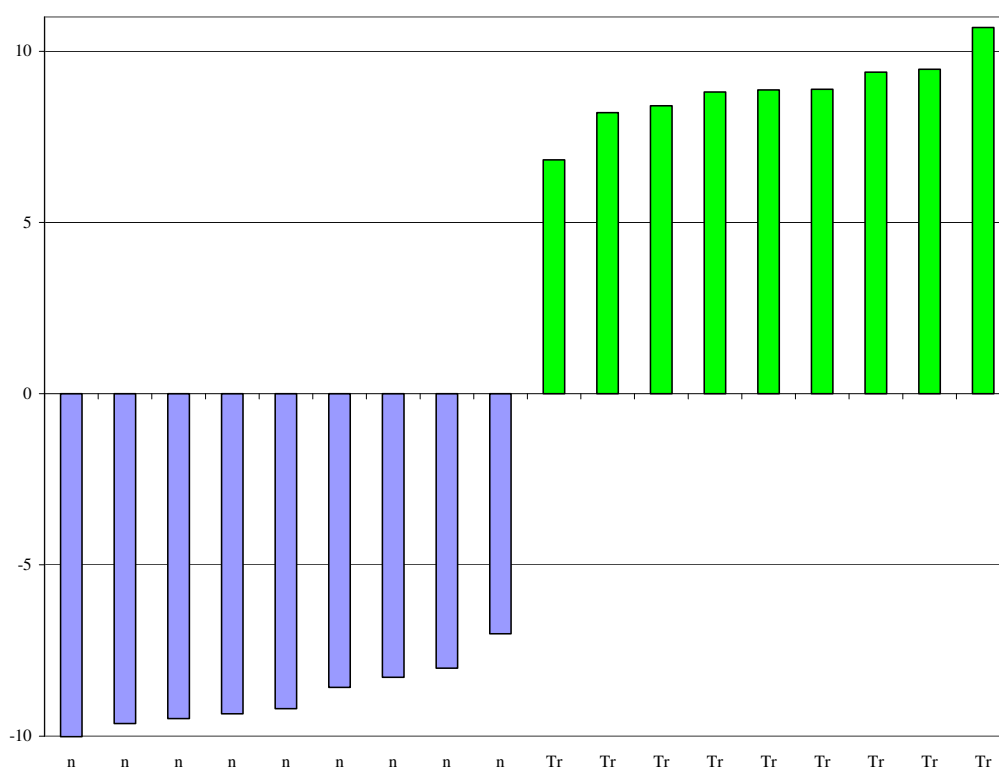
ADR	96,4	84,44
AMYL	-36,3	-31,44
AST	-20,2	-17,54
KAT	13,9	11,90
ALT	6,3	5,54
ALB	20,0	17,49
SPL	-,6	-,54

Constant -10239 -7963

Ця мета дискримінантного аналізу реалізується з допомогою класифікуючих (дискримінантних) функцій - особливих лінійних комбінацій для кожної групи, які максимізують розбіжності між групами і мінімізують дисперсію всередині груп. Коефіцієнти класифікуючих функцій не стандартизовані, тому не інтерпретуються. Об'єкт відноситься до групи із максимальним значенням функції, обчислюваним шляхом сумування добутків величин змінних на коефіцієнти класифікуючих функцій та константи.

Як видно на рис. 5.2, величини радикалів (дискримінантної функції) щурів, котрі отримували ТКЗА і БАВН, мають протилежні знаки.

Рис. 5.2. Нестандартизовані величини радикала адаптаційно-метаболических параметрів щурів, котрі отримували БАВН (n) та ТКЗА (Tr)



Отже, розбіжності між адаптогенно-метаболическими ефектами порівнюваних чинників вичерпно пояснюються 11 параметрами, з-поміж них 3 стосуються загальної адаптаційної реакції, 3 - ліпопероксидації, 3 - ферментемії, а також альбумінемії і рівня середньомолекулярних поліпептидів.

Імунотропні ефекти. Про імунотропні ефекти досліджуваних біологічно активних рідин судили за їх впливом на відносний та абсолютний вміст в периферійній крові, селезінці і тимусі лімфоїдно-фагоцитарно-ретикуло-ендотеліальних формених елементів.

Лейкоцитограма. Визначення лейкоцитарної формули крові, попри свою рутинність і позірну примітивність, зберігає стале положення одного із обов'язкових методів клінічних і експериментальних досліджень, позаяк гематологічні показники відображують інтегральні характеристики всіх гомеостатичних систем організму. Експериментальними і клінічними дослідженнями (Гаркави Л.Х. и др., 1990; 1998; Костюк П.Г. та ін., 2006; Попович І.Л. та ін., 2000, 2003, 2003; Радченко О.М., 2004) доказано, що лейкограма є дзеркалом загальних (неспецифічних) адаптаційних реакцій, котрі реалізуються триєдиною нейро-ендокринно-імунною системою, і лежать в основі неспецифічної резистентності організму до несприятливих чинників фізичної, хімічної і біологічної природи.

З огляду на те, що лейкоцитарна формула являє собою замкнену систему відносно визначеної в нормі кількості різних форм лейкоцитів, безперечно перспективним видається аналіз лейкограми з позицій теорії інформації (Автандилов Г.Г., 1990; Shannon C., 1963). Інформаційний аналіз лейкограми дозволяє з допомогою узагальнених індексів оцінити стан морфо-функціональних пристосувально-захисних систем, інформація про які міститься у лейкоцитарній формулі.

Інформаційний аналіз лейкограми (табл. 5. 14) проведено, використавши рівняння Shannon C. (1963) для обчислення величини Н - ентропії сукупності ймовірностей (синоніми: інформаційна ентропія, невизначеність):

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

де і - кількість груп (форм) лейкоцитів;

р - доля і-ї групи лейкоцитів у лейкоцитограмі.

Таблиця 5.14.

Порівняльна характеристика ефектів води “Трускавецька кришталева, збагачена алое” на лейкограму периферійної крові щурів

Група	Водопровідна вода (контроль)	Вода “Трускавецька” (порівняння)	Біоактивна вода “Нафтуса” (еталон)
Показник (n)	(10)	(9)	(9)
Лейкоцити, Г/л	14,0±1,2	21,5±2,3*	19,7±2,2*
ВГВ лімфоцити, %	3,2±0,3	2,7±0,4	3,2±0,5
Еозинофіли, %	1,8±0,3	1,4±0,2	1,3±0,3
Паличкоядерні, %	2,1±0,2	1,2±0,1*	1,4±0,2*
Сегментоядерні, %	33,2 ±1,3	35,8±3,0	38,8±2,2*
Моноцити, %	4,4±0,3	3,4±0,4	3,0±0,4*
Лімфоцити, %	58,5±1,4	58,2±2,8	55,4±1,9

В контрольній групі величина Н склала 1,399; під впливом ТКЗА Н знижується на 6% - до 1,313, як і під впливом БАВН (до 1,321), що свідчить за збільшення **абсолютної** організації даної морфо-функціональної системи (Г.Г. Автандилов, 1990), під якою розуміють реалізовану в цій системі невизначеність.

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

$$h = H/H_{\max};$$

$$H_{\max} = \log_2 n$$

Для оцінки міри **відносної** організації системи обчислено коефіцієнт надмірності R:

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

Коефіцієнт надмірності показує долю морфо-функціональної інформації, надмірної порівняно із оптимальною. Ця доля забезпечує резервну надійність, збільшує адаптаційні і компенсаторні можливості системи (Автандилов Г.Г., 1990).

Під впливом ТКЗА коефіцієнт надмірності досягає 43,4% проти 39,7% в контрольній групі щурів, тобто адаптаційно-компенсаторні можливості системи зростають на 9%. Інформаційний показник впливу (ІПВ), обчислений за рівнянням:

$$ІПВ = 1 - H_b/H_k,$$

де H_b - ентропія в дослідній групі;

H_k - ентропія в контрольній групі,

складає для ТКЗА +0,062. За цими критеріями апробовуваний засіб зовсім не поступається перед еталонним (R=43,1%; ІПВ=+0,056).

При аналізі конкретних величин лейкоцитограми виявлено (табл. 6.14), що у контрольних щурів вміст лімфоцитів коливається в межах 54-63%, при цьому великі грануловмісні лімфоцити (ВГЛ) складають 2-4%. Відносний вміст сегментоядерних нейтрофілів (СЯН) знаходиться в діапазоні 29-37%, паличкоядерних нейтрофілів (ПЯН) - 1,5-2,5%, еозинофілів - 1-3%, моноцитів - 3,5-5,5%. Загальний вміст лейкоцитів коливається в межах 10,4-17,6 Г/л. Отримані дані узгоджуються із літературними (Грінченко Б.В. та ін., 2005а,б; Івасівка С.В. та ін., 1999; Радченко О.М., 2004; Чапля М.М. та ін., 2004).

Обидва чинники неефективні стосовно **відносного** рівня лімфоцитів, в однаковій мірі спричиняють тенденцію до зниження еозинофілів та значуще зниження рівня ПЯН. Разом з тим, ТКЗА зумовлює лише тенденцію до підвищення СЯН і зниження - моноцитів, тоді як під впливом БАВН ці тенденції стають закономірностями. Відносний вміст ВГЛ, які не включались у інформаційний аналіз, під впливом БАВН

зовсім не змінюється, а ТКЗА спричиняє незначну тенденцію до їх зниження. Позаяк загальний вміст лейкоцитів в обидвох дослідних групах значуще зростає: під впливом ТКЗА на 54%, БАВН - на 41% (табл. 6.14), **абсолютний** вміст (табл. 6.15, 6.16) еозинофілів і моноцитів виявляється у верхній зоні діапазону норми (контролю), а ПЯН - у нижній. Під впливом ТКЗА вміст лімфоцитів в цілому підвищується суттєво, дещо переважаючи такий ефект БАВН, натомість популяція ВГЛ зростає лише у вигляді тенденції, тоді як БАВН спричиняє значуще підвищення цієї популяції лімфоцитів. Вміст СЯН однаково суттєво підвищується в обидвох дослідних групах, а бактерицидна здатність нейтрофілів (БЦЗН) практично не змінюється, що зумовлено зниженням показників активності, інтенсивності і завершеності фагоцитозу.

Таблиця 5. 15.

Порівняльна характеристика ефектів води “Трускавецька кришталева, збагачена алое” на абсолютний вміст компонентів лейкограми та бактерицидну здатність нейтрофілів периферійної крові щурів

Група	Водопровідна вода (контроль)	Вода “Трускавецька” (порівняння)	Біоактивна вода “Нафтуса” (еталон)
Показник (n)	(10)	(9)	(9)
Еозинофіли, Г/л	0,25±0,05	0,31±0,05	0,28±0,09
Паличкоядерні, Г/л	0,30±0,05	0,25±0,03	0,30±0,06
Сегментоядерні, Г/л	4,72±0,51	7,89±1,20*	7,60±0,96*
Моноцити, Г/л	0,59±0,03	0,72±0,12	0,61±0,14
Лімфоцити, Г/л	8,24±0,55	12,53±1,39*	10,93±1,12*
ВГВ лімфоцити, Г/л	0,44±0,04	0,58±0,10	0,66±0,10*
БЦЗН, Г/л	23,3±3,4	19,8±3,7	22,4±4,1

Таблиця 5.16.

Порівняльна інтегральна оцінка ефектів на абсолютний вміст різних форм лейкоцитів та бактерицидної здатності нейтрофілів

Група	Cv	ТКЗА		БАВН	
Показник		I _p	d	I _p	d
Еозинофіли	0,679	1,24 0,21	+0,36 0,31	1,11 0,34	+0,17 0,50
Паличкоядерні нейтрофіли	0,504	0,84 0,08	-0,32 0,17	0,99 0,20	-0,02 0,39
Сегментоядерні нейтрофіли	0,460	1,67 0,26*	+1,46 0,55*	1,61 0,20*	+1,32 0,44*
Моноцити	0,482	1,22 0,19	+0,45 0,40	1,04 0,24	+0,07 0,49
Лімфоцити в цілому	0,359	1,52 0,17*	+1,45 0,47*	1,33 0,15*	+0,91 0,43*
ВГВ лімфоцити (натуральні кіллери)	0,548	1,30 0,24	+0,56 0,44	1,50 0,23*	+0,91 0,43*
Бактерицидна здатність нейтрофілів	0,506	0,85 0,16	-0,30 0,31	0,96 0,18	-0,07 0,35

Дискримінантний аналіз не виявив **жодного** відносного чи абсолютного (А) показника лейкоцитограми крові, за яким щурі еталонної дослідної групи значуще відрізняються від таких групи порівняння (табл. 5.17).

Таблиця 5.17.

Підсумки дискримінантного аналізу лейкоцитограми крові

Variables currently not in the model

Df for all F-tests: 1,16

	Wilks Lambda	Partial Lambda	F to enter	p-level	Toler.	1-Toler. (R-Sqr.)
BCC	,986051	,986051	,226345	,640678	1,0000	0,000000
LEU	,981082	,981082	,308519	,586273	1,0000	0,000000
PA	,972121	,972121	,458850	,507839	1,0000	0,000000
P	,944444	,944444	,941177	,346413	1,0000	0,000000
SA	,997724	,997724	,036499	,850892	1,0000	0,000000
S	,968764	,968764	,515898	,482954	1,0000	0,000000
EA	,993392	,993392	,106431	,748472	1,0000	0,000000
E	,993289	,993289	,108108	,746572	1,0000	0,000000
MA	,979283	,979283	,338478	,568816	1,0000	0,000000
M	,964602	,964602	,587156	,454678	1,0000	0,000000
LA	,956904	,956904	,720591	,408472	1,0000	0,000000

L	,941437	,941437	,995300	,333300	1,0000	0,000000
NKA	,984389	,984389	,253744	,621316	1,0000	0,000000
NK	,952015	,952015	,806452	,382486	1,0000	0,000000

Спленоцитограма. При гістологічному дослідженні мазків-відбитків селезінки (сплено-цитограми) контрольних тварин констатовано, що 61-73% клітин складають лімфоцити, 4-7% - лімфобласти, 3-4,5% - плазмоцити, 3-5% - макрофаги, локалізовані переважно в зоні **білої** пульпи, ретикулоцити - 2-4,5% і фібробласти - 1-2%, розміщені в **капсулі** лімфатичних фолікулів, а також нейтрофіли - 9-17%, еозинофіли - 0-1% і моноцити 0,5-2%, що складають основу **червоної** пульпи селезінки.

Аналіз клітинного складу селезінки щурів дослідних груп свідчить (табл. 5.18), що ТКЗА значуще знижує відносний вміст головного елемента спленоцитограми - лімфоцитів, тоді як БАВН спричиняє лише тенденцію до зниження останніх.

Таблиця 5.18.

Порівняльна характеристика ефектів води “Трускавецька кришталева, збагачена алое” на сплено-цитограму

Група	Водопровідна вода (контроль)	Вода “Трускавецька” (порівняння)	Біоактивна вода “Нафтуса” (еталон)
Показник (n)	(10)	(9)	(9)
Лімфоцити, %	67,1±2,0	59,6±1,6*#	63,4±0,8
Лімфобласти, %	5,5±0,6	3,8±0,3*	3,0±0,3*
Плазмоцити, %	3,6±0,3	3,8±0,3	3,4±0,5
Макрофаги, %	4,1±0,4	3,7±0,5	4,2±0,5
Нейтрофіли, %	13,1±1,4	18,1±1,2*	15,2±1,5
Еозинофіли, %	0,3±0,2	3,4±0,4*	2,2±0,6*
Моноцити, %	1,4±0,3	2,9±0,4*	3,2±0,4*
Ретикулоцити, %	3,3±0,4	2,6±0,4	3,4±0,4
Фібробласти, %	1,6±0,2	2,1±0,3	2,0±0,3

Натомість рівень другого за чисельністю елемента - нейтрофілів - під впливом ТКЗА значуще підвищується, знову ж при тенденції до його підвищення під впливом БАВН. Обидва чинники приблизно в однаковій мірі знижують рівень лімфобластів і підвищують - моноцитів та, особливо, еозинофілів. На вміст в спленоцитограмі плазмоцитів, макрофагів, ретикулоцитів і фібробластів жоден із чинників значуще не впливає.

Відносна ентропія спленоцитограми під впливом ТКЗА зростає на 15% (до 0,629 проти 0,546 в контролі), відповідно коефіцієнт надмірності знижується на 18% (до 37,1% проти 45,4% в контролі), а інформаційний показник впливу негативний: -0,152. За переліченими параметрами ефективність ТКЗА переважає таку БАВН, для якої відповідні величини складають 0,599 (h), 40,1% (R) і -0,0965 (ПІВ).

Обчислення масових індексів елементів спленоцитограми, що враховує збільшення маси селезінки, дозволяє більш адекватно оцінити спленотропні ефекти обидвох чинників (табл. 5.19, 5.20). Виявлено, що ТКЗА спричиняє значуще збільшення абсолютного вмісту в селезінці плазмоцитів, асоційоване із значущим зменшенням вмісту лімфобластів і тенденцією до збільшення вмісту лімфоцитів. З огляду на наявність кореляції між відносним ($r=0,40$) і, особливо, абсолютним ($r=0,51$) вмістом в селезінці лімфобластів і плазмоцитів, ми інтерпретуємо ці зміни як реакцію трансформації В-лімфоцитів селезінки, під впливом стимуляції імунотропними компонентами ТКЗА, у лімфобласти з наступним перетворенням останніх у плазмоцити - продуценти імуноглобулінів, рівень яких в крові, як показано раніше, підвищується на 16%.

Таблиця 5.19.

Порівняльна характеристика ефектів води “Трускавецька кришталева, збагачена алое” на вміст в селезінці окремих клітин

Група	Водопровідна вода (контроль)	Вода “Трускавецька” (порівняння)	Біоактивна вода “Нафтуса” (еталон)
Масовий індекс (n)	(10)	(9)	(9)
Лімфоцити	387±35	430±26	436±33
Лімфобласти	32,4±4,6	26,7±1,6#	20,3±2,2*
Плазмоцити	21,1±3,0	27,3±2,4	23,1±3,9
Макрофаги	23,7±2,8	26,7±4,2	30,0±4,6
Нейтрофіли	75,4±10,6	128,9±10,1*	113,0±15,1*
Еозинофіли	1,74±0,90	24,7±3,5*	15,7±4,9*
Моноцити	8,45±2,0	20,5±2,6*	22,7±3,9*
Ретикулоцити	18,9±2,5	18,7±3,1	23,6±3,0
Фібробласти	9,5±1,7	15,2±2,1*	13,0±1,7

Порівняльна інтегральна оцінка спленотропних ефектів

Група Показник	Cv	ТКЗА		БАВН	
		I _D	d	I _D	d
Лімфоцити	0,234	1,11 0,07	+0,48 0,29	1,13 0,09	+0,54 0,37
Лімфобласти	0,405	0,83 0,05*#	-0,43 0,12*#	0,63 0,07*	-0,92 0,16*
Плазмоцити	0,406	1,30 0,12*	+0,73 0,28*	1,10 0,18	+0,24 0,45
Макрофаги	0,441	1,13 0,18	+0,29 0,40	1,27 0,19	+0,60 0,44
Нейтрофіли	0,405	1,71 0,13*	+1,75 0,33*	1,50 0,20*	+1,23 0,49*
Еозинофіли	1,025	14,2 2,0*	+12,9 1,9*	9,0 2,8*	+7,8 2,8*
Моноцити	0,668	2,66 0,43*	+2,48 0,64*	2,69 0,46*	+2,53 0,69*
Ретикулоцити	0,428	0,99 0,16	-0,03 0,38	1,25 0,16	+0,59 0,37
Фібробласти	0,525	1,61 0,29*	+1,16 0,55*	1,37 0,17*	+0,71 0,33*

Стимулювальний ефект ТКЗА на лімфоїдні елементи селезінки (з врахуванням "від'ємного фізіологічного знаку" лімфобластів) складає за індексом I_D 1,20; а за індексом D₃: +0,56, що суттєво не відрізняється від такого БАВН: 1,25 і +0,63 відповідно.

Стосовно елементів спленоцитограми, здатних до фагоцитозу, звертає на себе увагу, передовсім, **драстичне** підвищення абсолютного вмісту еозинофілів, а також, в меншій мірі, моноцитів і нейтрофілів, але не макрофагів. З огляду на здатність фібробластів секретувати фібрoneктин - один із опсонінів, цей елемент спленоцитограми теж врахований нами при обчисленні фагоцитуючих індексів селезінки. Усереднений із 4 показників (без еозинофілів) індекс D виявлено рівним 1,70, а D₄: +1,63, що практично ідентично таким еталону: 1,63 і +1,48 відповідно.

На вміст ретикулоцитів - елементів строми - обидва чинники значуще не впливають.

Отже, ТКЗА активує проліферацію в селезінці як лімфоїдних (в меншій мірі), так і фагоцитуючих (в більшій мірі) клітин, але не ретикулоцитів. Обидва спленотропні ефекти аналогічні таким еталону - БАВН.

Дискримінантний аналіз виявив 6 параметрів спленоцитограми, дія на котрі ТКЗА і БАВН значуще відрізняється, а саме, за ранжиром (табл. 5.21, 5.22): масові індекси лімфобластів (BLAS), фібробластів (FAS), ретикулоцитів (RAS) та відносні вмісти еозинофілів (ES), моноцитів (MONS) і нейтрофілів (NS). Решта 10 параметрів-змінних в модель не включені. Розбіжність між групою порівняння і еталонною, оцінена за віддаллю Mahalanobis, складає 3,6. Доля дисперсії, пояснювана розділенням на групи, складає 0,76 (F=5,9; p=0,006; Shi square²=18,7; Wilks' Lambda=0,237; p=0,005).

Таблиця 5.21.

Підсумки дискримінантного аналізу спленоцитограми

Discriminant Function Analysis Summary

Step 6, N of vars in model: 6; Grouping: CL (2 grps)

Wilks' Lambda: 0,23669 approx. F (6,11)=5,9124; p< 0,0056

	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove (1,11)	p-level	Toler.	1-Toler. (R-Sqr.)
BLAS	,409743	,577650	8,04267	,016199	,714856	,285144
ES	,490153	,482886	11,77971	,005602	,381063	,618937
FAS	,484031	,488994	11,49518	,006030	,277413	,722587
RAS	,437864	,540552	9,34958	,010896	,436530	,563470
MONS	,293683	,805931	2,64882	,131905	,400608	,599392
NS	,270852	,873866	1,58774	,233725	,512986	,487014

Variables currently not in the model

Df for all F-tests: 1,10

	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F to enter	1-Toler.	p-level	Toler. (R-Sqr.)
SPL	,233627	,987065	,131042	,724886	,434900	,565100
LS	,236007	,997124	,028839	,868539	,320906	,679094
BLS	,236625	,999733	,002666	,959836	,218167	,781833
PLAS	,231389	,977612	,229002	,642555	,580644	,419356
PLS	,230804	,975141	,254932	,624563	,516407	,483593
MACAS	,225766	,953855	,483777	,502559	,792250	,207750
MACS	,226765	,958077	,437572	,523246	,866685	,133315
NAS	,234343	,990092	,100070	,758249	,155086	,844914
EAS	,224458	,948327	,544882	,477382	,051305	,948695
RS	,232995	,984396	,158511	,698899	,176001	,823999

Таблиця 5.22.

Summary of Stepwise Analysis

	F to Step	entr/rem	df 1	df 2	No. of p-level	vars. in	Lambda	F-value	df 1	df 2	p-level
BLAS	1	5,6338	1	16	,03047	1	,73958	5,6338	1	16	,0305
ES	2	2,2701	1	15	,15265	2	,642365	4,1756	2	15	,0362
FAS	3	4,4874	1	14	,05251	3	,486445	4,9267	3	14	,0153
RAS	4	7,7864	1	13	,01530	4	,304227	7,4328	4	13	,0024
MONS	5	1,4787	1	12	,24735	5	,270852	6,4609	5	12	,0039
NS	6	1,5877	1	11	,23372	6	,236688	5,9124	6	11	,0056

Вся розділяюча інформація сконденсована у одному радикалі. Про вклад окремих параметрів-змінних можна судити за даними табл. 5.23. Знаменно, що радикал спленоцитограми значуще корелює із абсолютним вмістом в селезінці лімфобластів - маркерів антигенної стимуляції лімфоцитів, слід гадати, В-популяції. Заслугує на увагу близька до значущої кореляція радикалу із відносним вмістом в спленоцитограми еозинофілів.

Таблиця 5.23.

Коефіцієнти для змінних, включених у модель

Variable	Raw Coefficients	Standardized Coefficients	Factor Structure Matrix
BLAS	-0,15355	-0,87978	-0,330
ES	-0,86773	-1,33335	-0,235
FAS	-0,22775	-1,55346	-0,098
RAS	0,12901	1,17425	0,160
MONS	-0,59749	-0,79665	0,025
NS	-0,13498	-0,56756	-0,133
Constant	10,73738	-	-
Eigenval	3,22497	3,22497	-
Cum.Prop	1,00000	1,00000	-

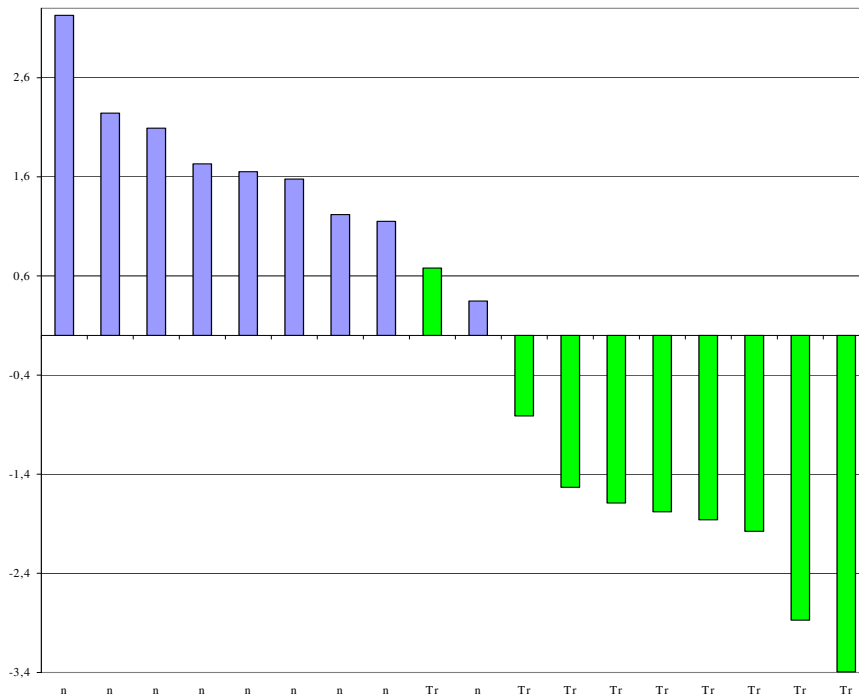
Величини радикалів шурів групи порівняння і еталонної відрізняються кардинально: в першій групі вони, за одним винятком, негативні, натомість у другій - виключно позитивні (рис. 5.3), тобто коректність ретроспективної класифікації складає 94,4%. Іншими словами, застосувавши класифікаційні функції (табл. 5.24), можна із високою долею ймовірності ретроспективно відрізнити спленоцитотропні ефекти ТКЗА і БАВН.

Таблиця 5.24.

Classification Functions; grouping: CL

	N p=0,50	Tr p=0,50
BLAS	1,380	1,900
ES	7,658	10,597
FAS	1,998	2,769
RAS	-0,725	-1,161
MONS	9,451	11,474
NS	2,840	3,297
Constant	-65,58	-101,94

Рис. 5.3. Нестандартизовані величини радикала параметрів спленоцитограми щурів, котрі отримували БАВН (n) та ТКЗА (Tr)



Тимоцитограма. У щурів контрольної групи (табл. 5.25) клітинність головного елемента - лімфоцитів (за означенням, Т-популяції), компактно локалізованих у кірковій речовині, коливається в діапазоні 76,5-82,6%, пролімфоцитів - 4-6%, їх оточують макрофаги (1-2,5%), ретикулоцити (2,5-4,5%), епітеліоцити (1,5-2,0%), а також лімфобласти (2,5-4,0%), розміщені переважно у субкапсулярній зоні, і продукти їх трансформації - плазмоцити (2,0-4,5%). Ендо-теліоцити, розміщені біля гемокапілярів, складають 2-3% клітин тимоцитограми.

Таблиця 5.25.

Порівняльна характеристика ефектів води “Трускавецька кришталева, збагачена алое” на тимоцитограму

Група	Водопровідна вода (контроль)	Вода “Трускавецька” (порівняння)	Біоактивна вода “Нафтуса” (еталон)
Показник (n)	(10)	(9)	(9)
Лімфоцити, %	79,4±1,0	73,4±1,6*	76,6±1,9
Пролімфоцити, %	4,8±0,5	6,3±0,7	6,3±0,8
Лімфобласти, %	3,3±0,3	4,6±0,2*	4,4±0,4*
Плазмоцити, %	3,1±0,4	7,4±0,8*#	4,9±0,7*
Ретикулоцити, %	3,6±0,3	3,2±0,4	2,7±0,2*
Епітеліоцити, %	1,8±0,1	1,9±0,4	1,7±0,3
Ендотеліоцити, %	2,3±0,2	1,7±0,2*	1,7±0,2*
Макрофаги, %	1,7±0,3	1,4±0,4	1,8±0,3

Під впливом ТКЗА відносний вміст лімфоцитів значуще зменшується за рахунок, слід гадати, перетворення їх, під впливом антигенної стимуляції, у лімфобласти, а останніх - у плазмоцити. Це супроводжується тенденцією до підвищення рівня попередників Т-лімфоцитів. Рівень ретикулоцитів і епітеліоцитів, а також макрофагів суттєво не змінюється, разом з тим, значуще знижується відносний вміст в тимоцитограмі ендотеліоцитів.

У підсумку відносний рівень ентропії тимоцитограми зростає на 17% (до 0,505 проти 0,431 в контролі), тобто інформаційний показник впливу ТКЗА на тимоцитограму негативний: -0,170. Відповідно параметри в еталонній групі щурів суттєво менші, складаючи відповідно 0,467 (h), 53,3% (R) і -0,083 (ППВ).

Аналіз ефектів біоактивних рідин на абсолютний вміст в тимусі окремих клітинних елементів (табл. 6.26, 6.27) виявив, передовсім, значуще вираженіший проліферативний вплив ТКЗА на плазмоцити порівняно з таким БАВН. Збільшення вмісту лімфобластів і пролімфоцитів констатоване приблизно однаковим в обидвох групах. Натомість вміст лімфоцитів значуще збільшується лише під впливом БАВН. В цілому активація проліферації чотирьох лімфоїдних елементів тимуса з боку ТКЗА дещо переважає таку з боку БАВН: індекси D₄ складають +1,85 і +1,46 відповідно.

Реципрокні ефекти виявлено стосовно фагоцитуючих елементів - макрофагів і ендотеліоцитів: їх вміст в тимусі під впливом ТКЗА практично не змінюється, тоді як БАВН спричиняє підвищення до верхньої межі контрольного рівня ендотеліоцитів та понад неї - макрофагів. Індекси D_2 складають +0,16 і +0,64 відповідно.

Таблиця 5.26.

Порівняльна характеристика ефектів води “Трускавецька кришталева, збагачена алое” на вміст в тимусі окремих клітин

Група	Водопровідна вода (контроль)	Вода “Трускавецька” (порівняння)	Біоактивна вода “Нафтуса” (еталон)
Масовий індекс (n)	(10)	(9)	(9)
Лімфоцити	11,43±1,84	16,03±3,18	20,13±3,70*
Пролімфоцити	0,76±0,16	1,31±0,21*	1,31±0,16*
Лімфобласти	0,51±0,11	0,95±0,16*	1,00±0,18*
Плазмоцити	0,49±0,13	1,55±0,17*#	1,08±0,14*
Ретикулоцити	0,49±0,08	0,71±0,18	0,70±0,20
Епітеліоцити	0,26±0,05	0,40±0,10	0,41±0,11
Ендотеліоцити	0,31±0,04	0,33±0,06	0,41±0,10
Макрофаги	0,25±0,05	0,29±0,06	0,40±0,07*

Таблиця 5.27.

Порівняльна інтегральна оцінка тимотропних ефектів

Група Показник	Cv	ТКЗА		БАВН	
		I _p	d	I _p	d
Лімфоцити	0,682	1,40 0,27	+0,59 0,41	1,76 0,36*	+1,12 0,53*
Пролімфоцити	0,545	1,73 0,30*	+1,34 0,55*	1,73 0,22*	+1,33 0,40*
Лімфобласти	0,611	1,85 0,32*	+1,39 0,52*	1,97 0,35*	+1,58 0,57*
Плазмоцити	0,695	3,15 0,35*#	+3,10 0,50*#	2,20 0,28*	+1,73 0,41*
Ретикулоцити	0,763	1,44 0,37	+0,58 0,49	1,42 0,40	+0,55 0,52
Епітеліоцити	0,904	1,50 0,38	+0,55 0,42	1,57 0,43	+0,63 0,48
Ендотеліоцити	0,628	1,08 0,19	+0,12 0,30	1,35 0,35	+0,56 0,55
Макрофаги	0,838	1,16 0,24	+0,20 0,29	1,60 0,28*	+0,72 0,34*

Чисельність клітин епітеліо-ретикулярного каркасу в обидвох групах збільшується лише до верхньої межі контрольного рівня (D_2 =+0,57 і +0,59 відповідно).

Отже, ТКЗА чинить на лімфоїдні елементи тимуса відчутний проліферативний ефект, переважаючи такий з боку БАВН, спричиняє тенденцію до збільшення чисельності клітин епітеліо-ретикулярного каркасу, аналогічну такий БАВН, разом з тим, не впливає, на відміну від БАВН, на вміст в тимусі фагоцитуючих клітин.

Дискримінантний аналіз (табл. 5.28, 5.29) виявив лише два параметри, які чітко розділяють тимотропні ефекти ТКЗА і БАВН: відносний вміст плазмоцитів (PLT) і пролімфоцитів (PRLT). Віддаль Mahalanobis як міра розбіжностей складає 1,43 ($F=3,85$; $p=0,045$), доля дисперсії, пояснювана розділенням на групи, рівна 0,339 (Wilks' Lambda=0,661; $\text{Shi square}^2=6,21$; $p=0,045$).

Таблиця 5.28.

Підсумки дискримінантного аналізу тимоцитограми

Step 2, N of vars in model: 2; Grouping: CL (2 grps)

Wilks' Lambda: 0,66101 approx. $F(2,15)=3,8463$; $p<0,0448$

	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove (1,15)	p-level	Toler.	1-Toler. (R-Sqr.)
PLT	1,0000	,661009	7,692590	,014197	,689514	,310486
PRLT	,73876	,894748	1,764500	,203921	,689514	,310486

Variables currently not in the model

Df for all F-tests: 1,14

	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F to enter	p-level	Toler.	1-Toler. (R-Sqr.)
T	,651624	,985802	,201629	,660282	,620636	,379364
LAT	,646538	,978107	,313356	,584474	,554427	,445573
LT	,650142	,983561	,233999	,636053	,341142	,658858
PRLAT	,660793	,999674	,004566	,947082	,899869	,100131
BLAT	,660940	,999897	,001448	,970184	,763811	,236189
BLT	,655552	,991745	,116539	,737889	,809608	,190392
RAT	,660574	,999342	,009214	,924888	,632128	,367872
RT	,622622	,941927	,863145	,368603	,926697	,073303
EPIAT	,655923	,992306	,108544	,746685	,870207	,129793
EPIT	,639376	,967274	,473669	,502549	,965809	,034191
ENAT	,639957	,968151	,460548	,508431	,690174	,309826
ENT	,657767	,995097	,068986	,796644	,984170	,015830
MAAT	,657386	,994519	,077150	,785257	,936266	,063734
MAT	,655356	,991448	,120767	,733373	,981319	,018681
PLAT	,660953	,999916	,001173	,973168	,729342	,270658

Таблиця 5.29.

Summary of Stepwise Analysis

	Step	F to entr/rem	df 1	df 2	p-level	No. of vars. in	Lambda	F-value	df 1	df 2	p-level
PLT	1	5,6577	1	16	,03017	1	,73876	5,6577	1	16	,030176
PRLT	2	1,7645	1	15	,20392	2	,66101	3,8463	2	15	,044828

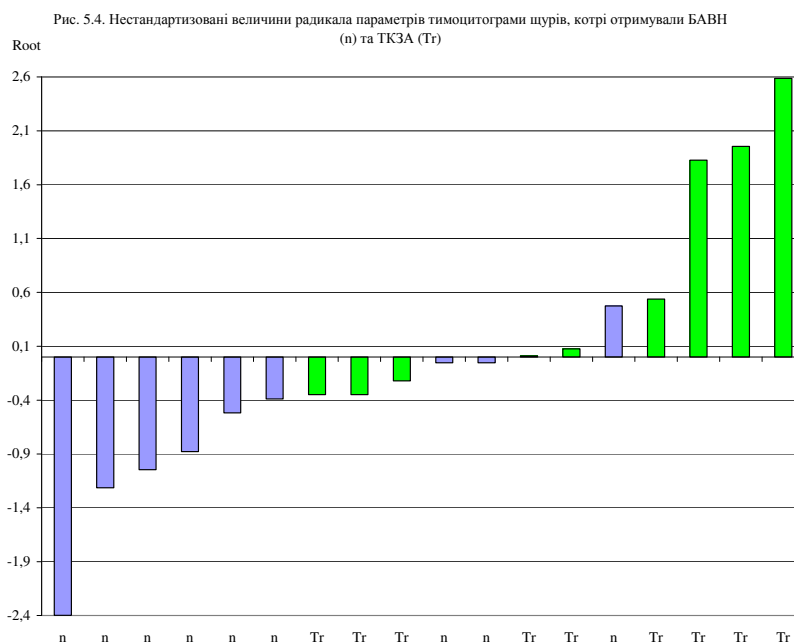
Вся розділяюча інформація сконденсована у одному радикалі, який тісно корелює із рівнем плазмоцитів (табл. 6.30).

Таблиця 5.30.

Коефіцієнти для змінних, включених у модель

	Raw Coefficients	Standardized Coefficients	Factor Structure Matrix
PLT	0,52840	1,204283	0,830
PRLT	-0,29642	-0,671042	-0,000
Constant	-1,38113	-	-
Eigenval	0,51284	0,512839	-
Cum.Prop	1,00000	1,000000	-

Нестандартизовані величини радикала тимомітограми шурів групи порівняння, як правило, позитивні, натомість еталонної групи - майже виключно негативні (рис 5.4).



В цілому коректність ретроспективної класифікації, проведеної шляхом обчислення класифікаційних функцій (табл. 5.31), не дуже висока (77,8%).

Таблиця 5.31.

Classification Functions; grouping: CL

	N p=0,50	Tr p=0,50
PLT	0,37303	1,08654
PRLT	1,02651	0,62625
Constant	-4,85562	-6,72062

На рис. 5.5 візуалізовано порівняльні інформаційні ефекти обидвох чинників на цитограми лейкоцитів периферійної крові селезінки і тимуса. Видно, що впливи як ТКЗА, так і БАВН на ентропію лейкоцитограми позитивні, а сплено- і тимоцитограми - негативні. Прийнято вважати (Г.Г. Автандилов, 1990), що наростання ентропії (resp. зниження коефіцієнту надмірності) свідчить за неадекватність реагування морфо-функціональної системи на екзогенні впливи і перехід її до преморбідного чи патологічного стану.

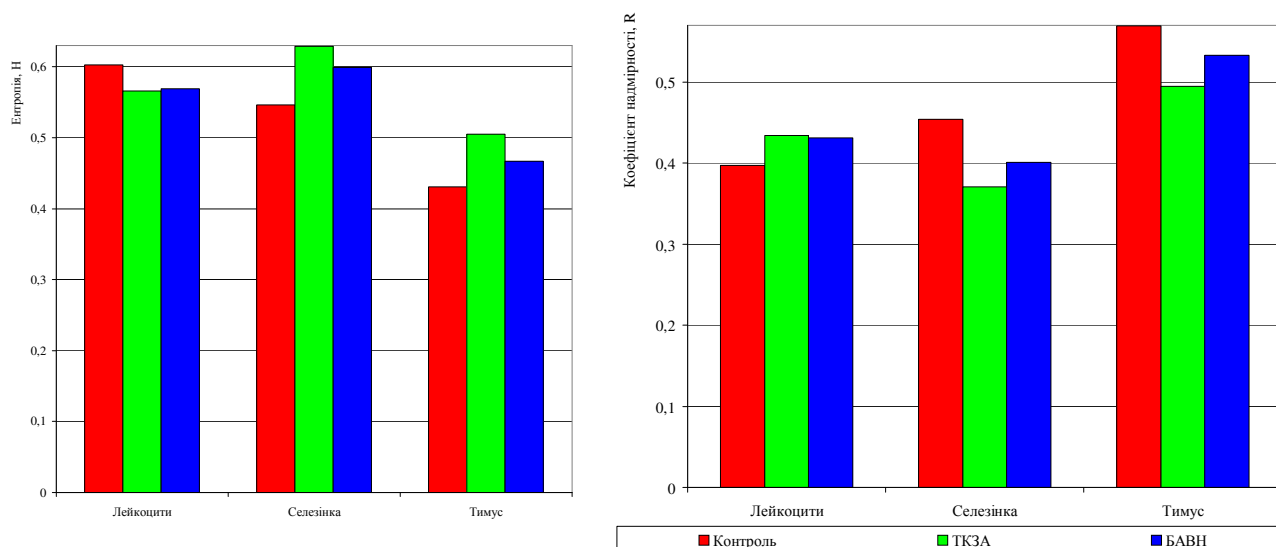


Рис. 5.5. Інформаційні ефекти на імуноциторами ТКЗА і БАВН

За альтернативної інтерпретації (Юшковська О.Г., 2001), наростання ентропії, наприклад, під впливом бігових тренувань, може вказувати як на неповноцінність пристосувальних механізмів, так і на **значну біологічну силу** (і/або тривалість дії) подразників. В обох випадках є потреба щодо залучення значних резервів гомеостатичних систем.

З врахуванням даних про активацію адаптивних систем і метаболізму, ми схильні інтерпретувати зростання ентропії сплено- і тимоцитограми (зі зниженням в них структурного запасу) як мобілізацію резервних захисних механізмів, обтяжену, проте, небезпекою зриву компенсаторно-перерозподільювальних адаптаційних реакцій.

На заключному етапі проведено відбір параметрів адаптації, метаболізму та імунітету, за сукупністю яких шурі контрольної і обидвох дослідних груп суттєво відрізняються між собою. Іншими словами, проведено селекцію характеристичних параметрів. Програмою forward stepwise включено у модель 14 параметрів (табл. 5.32).

Таблиця 5. 32.

Підсумки дискримінантного аналізу параметрів адаптації, метаболізму та імунітету

Step 14, N of vars in model: 14; Grouping: CL (3 grps)

Wilks' Lambda: 0,00057 approx. F (28,24)=35,034; p<0,0000

	Wilks Lambda	Partial Lambda	F to (2,12)	p-level	Toler.	1-Toler. (R-Sqr.)
MMM	,006634	,085966	63,7946	,000000	,129364	,870636
KS	,000685	,832101	1,21066	,331937	,536320	,463680
SOD	,001263	,451648	7,28467	,008488	,201451	,798549
AMYL	,001114	,512111	5,71621	,018038	,305143	,694857

MONS	,001268	,449796	7,33938	,008281	,269812	,730188
PLT	,000571	,998334	,01001	,990047	,327749	,672251
KAT	,001049	,543784	5,03379	,025856	,255178	,744822
BLP	,001049	,543911	5,03122	,025892	,260050	,739950
DK	,001113	,512609	5,70482	,018143	,059932	,940068
MDA	,001129	,505230	5,87577	,016632	,058166	,941834
LT	,000706	,807682	1,42866	,277615	,389386	,610614
ALB	,000696	,820013	1,31696	,304036	,424942	,575058
ES	,000682	,836417	1,17345	,342403	,397256	,602744
NS	,000667	,855469	1,01370	,391945	,453062	,546938

Серед них 8 метаболічних: рівень в плазмі молекул середньої маси (MMM), активність цілком СОД (SOD), амілази (AMYL), каталази (KAT), концентрація холестерину в складі бета-ліпопротеїнів (BLP), дієнових кон'югатів (DK), малонового диальдегіду (MDA) і альбумінів (ALB); екскреція з сечею 17-кетостероїдів (KS); 3 параметри спленоцитограми: відносний рівень моноцитів (MONS), еозинофілів (ES) і нейтрофілів (NS); 2 параметри тимоцитограми: відносний рівень плазмоцитів (PLT) і лімфоцитів (LT).

За констеляцією відібраних змінних всі три групи суттєво відрізняються між собою. Так, віддал Mahalanobis між контрольними щурами і тими, що отримували ТКЗА, складає 36 ($F=194$; $p<10^{-6}$); BAHN - 39 ($F=223$; $p<10^{-6}$); між тваринами групи порівняння і еталонною - 5,8 ($F=4,6$; $p=0,006$).

Звертає на себе увагу (табл. 6.33), що в ряду дискримінуючих параметрів чільні місця посідають показники метаболізму та екскреції 17-КС, тоді як імунні параметри із 5 відібраних знаходяться в кінці переліку. Це навіює думку про метаболічно-гормональну детермінацію параметрів імунітету, що підтверджується кореляційним аналізом.

Зокрема, рівень моноцитів спленоцитограми прямо пов'язаний із екскрецією 17-КС ($r=0,58$), активністю АлТ ($r=0,58$), АсТ ($r=0,46$), амілази ($r=0,37$), СОД ($r=0,29$), рівнем сечовини ($r=0,58$), МСМ ($r=0,54$), креатиніну ($r=0,47$), холестерину в складі бета-ліпопротеїнів ($r=0,46$), загальних ліпідів ($r=0,34$) та інверсно - із активністю каталази ($r=-0,40$), рівнем малонового диальдегіду ($r=-0,46$) і дієнових кон'югатів ($r=-0,32$). Еозинофілія селезінки прямо детермінується рівнем МСМ ($r=0,71$) і сечовини ($r=0,50$), активності амілази ($r=0,61$), АсТ ($r=0,58$), АлТ ($r=0,33$), екскреції 17-КС ($r=0,36$) та інверсно - рівнем дієнових кон'югатів ($r=-0,41$). Вміст в спленоцитограмі нейтрофілів пов'язаний прямо із активністю СОД ($r=0,48$), амілази ($r=0,34$) і АсТ ($r=0,30$), концентрацією в плазмі сечовини ($r=0,39$) і МСМ ($r=0,38$) та інверсно - із рівнем дієнових кон'югатів ($r=-0,30$). Вміст в тимоцитограмі пролімфоцитів детермінується прямо активністю СОД ($r=0,52$), амілази ($r=0,40$), АлТ ($r=0,34$), АсТ ($r=0,29$), концентрацією в плазмі сечовини ($r=0,46$), креатиніну ($r=0,40$), ліпідів ($r=0,35$), МСМ ($r=0,30$), екскрецією 17-КС ($r=0,31$) та інверсно - альбумінемією ($r=-0,29$). Натомість детермінація вмісту в тимусі лімфоцитів виключно інверсна. При цьому в найбільшій мірі вона зумовлена активністю амілази ($r=-0,52$), а також концентрацією ліпідів ($r=-0,49$), сечовини ($r=-0,39$), холестерину бета-ліпопротеїнів ($r=-0,37$), креатиніну ($r=-0,36$), МСМ ($r=-0,35$), активністю АлТ ($r=-0,30$) і СОД ($r=-0,29$) та екскрецією 17-КС ($r=-0,32$).

Таблиця 5.33.

Summary of Stepwise Analysis

	Step	F to entr/rem	df 1	df 2	p-level	No. of vars. in	Lambda	F-value	df 1	df 2	p-level
MMM	1	486,30	2	25	,00000	1	,025060	486,29	2	25	,000000
KS	2	12,142	2	24	,00022	2	,012456	95,519	4	48	,000000
SOD	3	5,2652	2	23	,01310	3	,008544	75,274	6	46	,000000
AMYL	4	4,6720	2	22	,02036	4	,005997	65,521	8	44	,000000
MONS	5	3,9787	2	21	,03426	5	,004349	59,486	10	42	,000000
PLT	6	2,8104	2	20	,08402	6	,003395	53,874	12	40	,000000
KAT	7	2,7868	2	19	,08683	7	,002625	0,2631	14	38	,000000
BLP	8	2,1896	2	18	,14088	8	,002111	46,717	16	36	,000000
DK	9	1,6788	2	17	,21610	9	,001763	43,095	18	34	,000000
MDA	10	4,4602	2	16	,02887	10	,001132	45,954	20	32	,000000
LT	11	1,4145	2	15	,27367	11	,000952	42,823	22	30	,000000
ALB	12	1,4106	2	14	,27662	12	,000793	40,271	24	28	,000000
ES	13	1,2280	2	13	,32471	13	,000667	37,728	26	26	,000000
NS	14	1,0137	2	12	,39194	14	,000570	35,033	28	24	,000000

14-мірний інформаційний простір дискримінантних змінних може бути сконденсований у двомірний простір канонічних дискримінантних функцій, кожна з яких є лінійною комбінацією відібраних дискримінантних змінних. При цьому коефіцієнт канонічної кореляції r^* між першою дискримінантною функцією (радикалом) і трьома групами щурів складає 0,998, а її доля дисперсії, пояснювана розподілом на

групи - 0,997 ($Shi^2=138$; Wilks' Lambda=0,00057; $p<10^{-6}$). Для другого радикалу відповідні цифри складають 0,901 і 0,812 ($Shi^2=31$; Wilks' Lambda=0,188; $p=0,003$). Перший радикал містить 98,7% дискримінантних можливостей і значуще корелює із рівнем середньомолекулярних поліпептидів, тоді як на другий радикал припадає лише 1,3% розділяючої здатності, суттєво пов'язаної із екскрецією з сечею 17-КС, активністю амілази плазми і рівнем плазмоцитів тимоцитограми (табл. 5.34).

Індивідуальні величини обидвох радикалів, що являють собою суми добутків нестан-дартизованих коефіцієнтів на дискримінантні змінні плюс константа, візуалізовані на рис. 5.6. Видно чітке розмежування по осі першого (домінуючого) радикалу контрольних щурів (Root1=-22,9) та дослідних, індивідуальні і середні величини яких дуже близькі (група порівняння: +11,5; еталонна група: +14,0). Розбіжності між дослідними групами виявляються лише по осі другого (мінорного) радикалу, середня величина якого складає для ТКЗА: -2,53, для БАВН: +2,36.

Таблиця 5.34.

Коефіцієнти для змінних, включених у модель

	Raw Coefficients		Standardized Coefficie.		Factor Structure Matrix	
	Root 1	Root 2	Root 1	Root 2	Root 1	Root 2
MMM	,0674	,01364	2,6189	,52973	,343987	-,064543
KS	,0226	,01692	,4644	,34750	,084258	,433378
SOD	,0292	,02689	1,2705	1,17068	,032696	,059431
AMYL	-,0021	-,07620	-,0379	-1,40261	,093175	-,353065
MONS	1,1616	-,38113	1,3713	-,44996	,041917	-,002090
PLT	-,0333	-,01537	-,0659	-,03043	,041491	-,285054
KAT	,1120	,04601	1,2556	,51588	-,007656	,061454
BLP	-6,3390	-,62358	-1,3211	-,12996	,037074	,022011
DK	9,8957	1,96541	2,8113	,55835	-,044154	,036072
MDA	-,2577	,01849	-2,9149	,20915	-,042157	,021660
LT	-,1483	,03315	-,6900	,15421	-,025505	,149764
ALB	,0968	-,01635	,6444	-,10884	,000862	-,129077
ES	,1350	-,54365	,1704	-,68662	,054694	-,225734
NS	-,0036	-,14454	-,0158	-,62655	,024171	-,101409
Constant	-48,3738	-6,74447	-	-	-	-
Eigenval	328,6307	4,31910	328,6307	4,31910	-	-
Cum.Prop	,9870	1,00000	,9870	1,00000	-	-

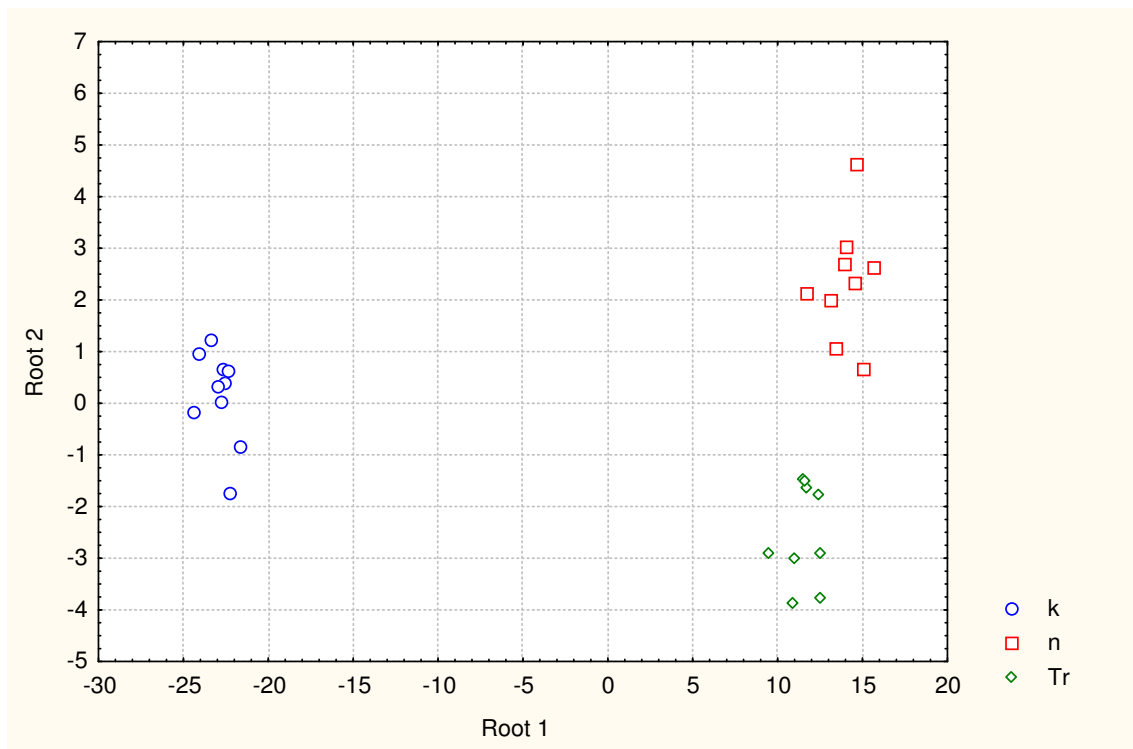


Рис. 5.6. Нестандартизовані величини двох радикалів параметрів адаптації, метаболізму та імунітету щурів контрольних (k) і тих, котрі отримували БАВН (n) та ТКЗА (Tr)

Тим не менше, класифікуючі функції (табл. 5.35), які максимізують розбіжності між групами і мінімізують дисперсію всередині групи, дозволяють із 100%-ною точністю ідентифікувати ретроспективно групову приналежність кожної тварини. Тим самим нами виявлено 14 метаболічно-гормонально-імунних параметрів, підлеглих значущо різновираженим ефектам досліджуваних біологічно активних рідин.

Таблиця 5.35.

Classification Functions; grouping: CL

	K p=0,36	N p=0,32	Tr p=0,32
MMM	1,895	4,41	4,18
KS	0,453	1,33	1,19
SOD	0,972	2,11	1,91
AMYL	-0,583	-0,83	-0,45
MONS	36,086	78,15	77,12
PLT	12,368	11,10	11,26
KAT	4,158	8,40	7,89
BLP	-166,33	-401,83	-383,0
DK	311,777	681,59	647,35
MDA	-6,485	-15,96	-15,41
LT	5,258	-0,15	0,06
ALB	2,600	6,14	5,98
ES	-10,958	-7,17	-4,85
NS	-0,276	-0,73	-0,01
Constant	-803,9	-2442,9	-2258,2

5.3. Холеретично-абсорбційний, екскреторно-депураційний та адаптогенний ефекти

Для оцінки перелічених ефектів проведено два експерименти. В першому із них було задіяно 24 щурів-самки лінії Wistar, з них 9 отримували щоденно впродовж 3 тижнів через зонд біоактивну воду Нафтуса (св. 21-Н) в дозі 15 мл/кг при вільному доступі до неї ж, налітої в поїлки. 9 тварин вживали досліджуваний напій - комерційну воду "Трускавецька кришталева з алое" (ТКЗА) виробництва ТЗОВ "Акваріус" (Трускавець). Решта 6 щурів служили контролем, отримуючи за аналогічною схемою водопровідну воду.

Після завершення курсу збирали добову сечу, брали пробу крові із хвоста, підраховували лейкоцитограму, визначали в обидвох біорідинах концентрацію креатиніну і сечової кислоти, в сечі - натрію і калію (Горячковский А.М., 1998; Меньшиков В.В. и др., 1987). Потім під уретановим наркозом робили лапаротомію, канюлювали жовчевивідну протоку для збору жовчі і перфузували дуодено-єюнальний відрізок тонкої кишки дистильованою водою для визначення її абсорбції, як це описано Івасівкою С.В. та ін. (2004). Концентрацію в жовчі холестерину та холатів визначали уніфікованими методами (Горячковский А.М., 1998). Після завершення 30-хвилинного гострого досліду щурів декапітували, забирали печінку, перфузовану петлю тонкого кишківника і наднирники, зважували їх, а також готували мазки-відбитки наднирника для морфометричного аналізу зон його кори.

В другому експерименті задіяно 32 щурів лінії Wistar обох статей масою 370-415 г, розділених на три групи. Тривалість курсу напоювання - 2 тижні. Після завершення курсу тварин знову поміщали у плексигласові клітки, збирали добову сечу, визначали в ній концентрацію іонів натрію і калію методом полум'яної фотометрії, кальцію - методом рефлометрії з використанням арсеназо III, магнію - з використанням колгаміте, уратів - уриказним методом і креатиніну - за реакцією Яффе (метод Поппера) (Горячковский А.М., 1998; Меньшиков В.В. и др., 1987). Із надрізаного кінчика хвоста брали пробу крові для визначення концентрації креатиніну і сечової кислоти (Горячковский А.М., 1998; Меньшиков В.В. и др., 1987). На основі отриманих даних розраховували швидкість гломерулярної фільтрації, каналцевої реабсорбції води, діурезу, салурезу та літогенність сечі (Ковальчук Г.Я., 2006).

Ефекти на жовчевиділення та ентероабсорбцію води. У контрольних щурів маса печінки коливалась в межах 5,8-6,5 г, швидкість виділення жовчі - 3,7-9,1 мкл/хв, екскреції з жовчю холестерину - 3,7-7,3 мкг/хв, секреції жовчних кислот - 29-64 мкл/хв, всмоктування перфузованої води - 15,42 мкл/хв*г кишки. Ці дані узгоджуються із отриманими в нашій лабораторії в попередніх дослідженнях (Івасівка С.В. та ін., 2004; Ковальчук Г.Я., 2006).

Тритижневе напоювання тварин водою ТКЗА (табл. 6.36) спричиняє незначне, але закономірне збільшення маси печінки, що супроводжується прискоренням абсолютного холерезу на 48%, а питомого, тобто розрахованого на 1 г печінки, - на 39%.

Таблиця 5.36.

Порівняльне дослідження ефектів на параметри холерезу і ентеральної абсорбції води у щурів

Група	Водопровідна вода (контроль)	Вода "Трускавецька" (порівняння)	Біоактивна вода Нафтуся (еталон)
Параметр (n)	(6)	(9)	(9)
Маса тіла, г	225±13	221±6	224±5
Маса печінки, г	6,17±0,12	6,56±0,14*	6,64±0,14*
Холерез, мкл/хв	6,4±0,9	9,5±0,2*	10,1±0,5*
мкл/хв*г печінки	1,04±0,14	1,45±0,05*	1,52±0,07*
Холестерин жовчі, г/л	0,88±0,05	1,01±0,07	1,02±0,07
Холати жовчі, г/л	7,35±0,36	8,27±0,57	8,98±0,63*
Холато-холестериновий коефіцієнт	8,48±0,44	8,36±0,63	9,06±0,80
Екскреція холестерину, мкг/хв	5,5±0,6	9,6±0,7*	10,2±0,8*
мкг/хв*г печінки	0,90±0,11	1,46±0,11*	1,54±0,12*
Секреція холатів, мкг/хв	46,5±5,7	77,7±4,2*	91,1±5,0*
мкг/хв*г печінки	7,64±1,09	11,82±0,50*#	13,68±0,73*
Ентеральна абсорбція води, мкл/хв*г кишки	28,7±4,5	27,9±4,6	27,2±3,4

Примітка. Вірогідна розбіжність з контролем позначена *, з еталоном - #.

При цьому в жовчі підвищується концентрація як холестерину (на 15%), так і холатів (на 13%), що у підсумку дає приріст абсолютного дебіту холестерину на 75%, холатів - на 67%, а питомого дебіту - відповідно на 62% і 55% (табл. 5.37).

Таблиця 5.37.

Порівняльна інтегральна оцінка холеретичних ефектів

Група Показник	Cv	ТКЗА		БАВН	
		I _D	d	I _D	d
Маса печінки	0,069	1,06 0,02*	+0,85 0,35*	1,08 0,02*	+1,02 0,30*
Холерез питомий	0,243	1,39 0,04*	+1,81 0,21*	1,46 0,07*	+2,12 0,32*
Екскреція холестерину питома	0,334	1,62 0,12*	+2,05 0,39*	1,72 0,13*	+2,36 0,43*
Секреція холатів питома	0,354	1,55 0,06*#	+1,73 0,20*#	1,79 0,10*	+2,50 0,30*
Ентеральна абсорбція води	0,429	0,97 0,16	-0,07 0,39	0,95 0,12	-0,13 0,29

Прискорення виділення жовчі (геср. - води) асоціюється із тенденцією до уповільнення всмоктування води слизовою тонкою кишкою, що узгоджується із припущенням про можливе гальмування реабсорбції води слизовою жовчевивідних шляхів в якості допоміжного механізму холеретичного ефекту за рахунок дуктуляції фракції жовчі (Івасівка С.В. та ін., 1999).

Інтегральний холеретичний ефект, розрахований за величинами I_D, з врахуванням "від'ємного фізіологічного знаку" ентероабсорбції, складає 1,31, а індекс D₅: +1,50, тобто 95% і 80% відповідних величин щурів еталонної групи (1,39 і +1,86). Це зумовлено, передовсім, значуще слабшим стимулюючим ефектом ТКЗА на секрецію холатів, тоді як ослаблення ефектів інших параметрів має характер лише тенденції.

Реєстрація деяких параметрів екскреторно-депураційної функції нирок у контрольних щурів (табл. 5.38) засвідчила коливання урикемії в межах 270-330 мкМ/л, креатинінемії - 112-118 мкМ/л, добової екскреції з сечею сечової кислоти - 4-10 мкМ, креатиніну - 8-14 мкМ, натрію - 0,20-0,80 мМ, калію - 0,45-1,20 мМ, а добовий діурез складав 3,0-8,0 мл.

Таблиця 5.38.

Порівняльне дослідження ефектів на параметри екскреторно-депураційної функції нирок у щурів

Група	Водопровідна вода (контроль)	Вода "Трускавецька" (порівняння)	Біоактивна вода "Нафтуся" (еталон)
Параметр (n)	(6)	(9)	(9)
Маса тіла, г	225±13	221±6	224±5
Концентрація в плазмі			
Сечової кислоти, мкМ/л	300±10	308±11	310±12
Креатиніну, мкМ/л	115±1	111±1*	112±1*
Добова екскреція			
Сечі, мл	5,6±1,0	8,6±0,8*	9,0±1,0*

Уратів, мкМ	7,1±1,0	10,6±1,3*	10,7±1,4*
Креатиніну, мкМ	11,0±0,9	13,2±0,5*	13,3±0,6*
Натрію, мМ	0,48±0,10	0,47±0,11	0,45±0,12
Калію, мМ	0,83±0,13	1,23±0,14*	1,28±0,16*

Під впливом ТКЗА незначно, але вірогідно знижується концентрація в плазмі креатиніну в поєднанні із відчутним збільшенням його екскреції з сечею. Значно зростає екскреція сечової кислоти, проте рівень її в плазмі суттєво не змінюється, проявляючи тенденцію до підвищення. Констатовано також значний калійуретичний ефект, співрозмірний із діуретичним, разом з тим, екскреція натрію залишається без змін.

З огляду на те, що зниження концентрації в плазмі азотистих метаболітів засвідчує активацію очищення від них через виділення з сечею, тобто показники креатинінемії і урикемії слід враховувати із "від'ємним фізіологічним знаком", обчислення екскреторно-депураційного ефекту ТКЗА за індексом I_D дає величину 1,22, а за індексом D_7 : +0,97. Це практично співпадає із інтегральними ефектами БАВН: 1,23 і +1,04 відповідно (табл. 5.39).

Таблиця 5.39.

Порівняльна інтегральна оцінка екскреторно-депураційних ефектів

Група	Cv	ТКЗА		БАВН	
		I_D	d	I_D	d
Урикемія	0,104	1,03 0,04	+0,25 0,37	1,04 0,04	+0,34 0,39
Креатинінемія	0,026	0,97 0,01*	-1,10 0,32*	0,97 0,01*	-1,09 0,33*
Діурез	0,422	1,54 0,15*	+1,27 0,36*	1,61 0,17*	+1,44 0,41*
Урикозурия	0,457	1,49 0,19*	+1,07 0,41*	1,51 0,20*	+1,12 0,43*
Креатинінурия	0,166	1,20 0,05*	+1,21 0,29*	1,21 0,05*	+1,25 0,30*
Натрійурия	0,665	0,98 0,22	-0,03 0,34	0,95 0,25	-0,08 0,38
Калійурия	0,430	1,48 0,16*	+1,12 0,38*	1,54 0,19*	+1,26 0,44*

Адаптогенні ефекти. Лейкоцитограма периферійної крові (табл. 4.40) під впливом ТКЗА суттєво не змінюється, хоч можна відзначити тенденцію до зниження рівня всіх елементів, асоційоване із підвищенням СЯН. Відносна ентропія (Г.Г. Автандилов, 1990; С. Shannon, 1963) складає 0,537 проти 0,555 в контрольній групі, коефіцієнти надмірності - відповідно 46,3% і 44,5%. Аналогічний незначний інформаційний вплив на лейкоцитограму чинить і БАВН: $h=0,541$; $R=45,9\%$.

Таблиця 5.40.

Порівняльне дослідження ефектів на параметри лейкоцитограми периферійної крові у щурів

Група	Водопровідна вода (контроль)	Вода "Трускавецька" (порівняння)	Біоактивна вода Нафтуса (еталон)
Параметр (п)	(6)	(9)	(9)
Лейкоцити, Г/л	9,36±1,24	12,17±1,38	11,56±1,35
Базофіли, %	0,20±0,06	0,10±0,05	0,18±0,08
Еозинофіли, %	1,77±0,41	1,24±0,07	1,24±0,07
Паличкоядерні, %	3,60±0,76	3,13±0,31	3,20±0,30
Сегментоядерні, %	34,6±3,2	39,1±1,5	38,8±2,0
Моноцити, %	2,93±0,47	2,51±0,23	2,51±0,22
Лімфоцити, %	56,9±3,2	54,0±1,4	54,0±1,8

Абсолютний вміст в крові (табл. 5.41, 5.42) еозинофілів і ПЯН залишається без змін, моноцитів - проявляє тенденцію до підвищення, а СЯН і лімфоцитів - підвищується значуще.

Таблиця 5.41.

Порівняльне дослідження ефектів на абсолютний вміст у периферійній крові окремих форм лейкоцитів

Група	Водопровідна вода (контроль)	Вода "Трускавецька" (порівняння)	Біоактивна вода Нафтуса (еталон)
Параметр (п)	(6)	(9)	(9)
Базофіли, Г/л	0,02±0,01	0,01±0,01	0,02±0,01
Еозинофіли, Г/л	0,15±0,03	0,15±0,02	0,15±0,02
Паличкоядерні, Г/л	0,39±0,18	0,37±0,05	0,35±0,04

Сегментоядерні, Г/л	3,49±0,87	4,86±0,67	4,53±0,60
Моноцити, Г/л	0,26±0,05	0,30±0,05	0,29±0,05
Лімфоцити, Г/л	5,06±0,68	6,48±0,58	6,22±0,73

Таблиця 5.42.

Порівняльна інтегральна оцінка лейкоцитарних ефектів

Група	Cv	ТКЗА		БАВН	
		I _D	d	I _D	d
Базофіли	1,477	0,40 0,18*	-0,41 0,15*	0,87 0,47	-0,09 0,32
Еозинофіли	0,432	1,04 0,15	+0,10 0,35	0,99 0,15	-0,01 0,35
Паличкоядерні	0,651	0,95 0,13	-0,08 0,19	0,91 0,11	-0,13 0,17
Сегментоядерні	0,474	1,39 0,18*	+0,83 0,40*	1,30 0,17	+0,63 0,36
Моноцити	0,464	1,18 0,18	+0,39 0,39	1,14 0,19	+0,30 0,40
Лімфоцити	0,360	1,28 0,13*	+0,78 0,37*	1,23 0,14	+0,64 0,40

Окремого аналізу потребує базофілія. Формально за пересічними величинами можна констатувати зниження як відносного, так і абсолютного вмісту в крові базофілів. Проте з огляду на те, що в мазках двох контрольних щурів із шести, в шести із дев'яти щурів групи порівняння та у п'яти із дев'яти - в еталонній групі базофіли не виявляються, а у решти їх рівень складає лише 0,3%, до отриманих цифр слід відноситись обережно.

За впливом на абсолютний вміст окремих форм лейкоцитів ТКЗА навіть дещо переважає БАВН, але не значуще.

Стосовно впливу ТКЗА на параметри загальної адаптаційної реакції (табл. 6.43, 6.44) виявлено помірне збільшення маси наднирників, що супроводжується потовщенням всіх трьох зон кори, в мінімальній мірі - сітчастої, в максимальній - клубочкової. Морфологічні зміни кори наднирників асоціюються із підвищенням їх мінералокортикоїдної активності, оціненої за К/Na-коефіцієнтом добової сечі та збільшенням маси селезінки, але не тимуса. Адаптогенний ефект, оцінений за сукупністю змін елементів загальної адаптаційної реакції організму, складає 1,29 за індексами I_D та +1,40 за індексами D, що практично не відрізняється від дії БАВН (1,26 і +1,25 відповідно).

Таблиця 5.43.

Порівняльне дослідження ефектів на параметри загальної адаптаційної реакції щурів

Група	Водопровідна вода (контроль)	Вода "Трускавецька" (порівняння)	Біоактивна вода Нафтуса (еталон)
Параметр (п)	(6)	(9)	(9)
Маса тіла, г	225±13	221±6	224±5
Маса тимуса, мг	59±9	64±6	58±6
Маса селезінки, мг	470±37	698±45*	627±16*
Маса наднирників, мг	43±3	53±4*	52±4
Мінералокортикоїдна активність, (K/Na) ^{0,5}	1,57±0,30	2,49±0,43	2,71±0,44*
Товщина зон наднирника, мкм			
Гломерулярної	172±9	228±15*	227±13*
Фасцикулярної	263±10	324±17*	323±14*
Ретикулярної	28±1	32±1*	32±1*

Таблиця 5.44.

Порівняльна інтегральна оцінка адаптогенних ефектів

Група	Cv	ТКЗА		БАВН	
		I _D	d	I _D	d
Маса тимуса	0,327	1,09 0,11	+0,27 0,34	0,98 0,11	-0,06 0,33
Маса селезінки	0,214	1,49 0,07*#	+2,27 0,30*#	1,33 0,03*	+1,56 0,16*
Маса наднирників	0,309	1,24 0,11*	+0,79 0,37*	1,22 0,10*	+0,71 0,33*
Мінералокортикоїдна активність	0,571	1,59 0,28*	+0,76 0,36*	1,72 0,34*	+0,93 0,42*
Гломерулярна зона	0,219	1,32 0,09*	+1,65 0,45*	1,32 0,08*	+1,62 0,38*

Фасцикулярна зона	0,165	1,23 0,06*	+1,56 0,43*	1,23 0,05*	+1,54 0,36*
Ретикулярна зона	0,102	1,13 0,04*	+1,47 0,40*	1,13 0,03*	+1,44 0,34*

Пошук характеристичних параметрів процесів холерезу, екскреції та адаптації, підлеглих дії біоактивних рідин, виявив 6 (табл. 5.45, 5.46): питому швидкість виділення жовчі (BILE) і екскреції з жовцю холестерину (CHD), рівень паличкоядерної нейтрофілів лейкоцитограми (P), екскрецію з сечею креатиніну (CRU), ентеральну абсорбцію води (ABS) і масу селезінки (SPL).

Таблиця 5.45.

Підсумки дискримінантного аналізу параметрів холерезу, екскреції та адаптації

Step 6, N of vars in model: 6; Grouping: CL (3 grps)

Wilks' Lambda: 0,09177 approx. F (12,32)=6,1362; p< 0,0000

	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove (2,16)	p-level	Toler.	1-Toler. (R-Sqr.)
BILE	,161986	,566510	6,12156	,010609	,370743	,629257
P	,295865	,310164	17,79282	,000086	,242900	,757100
CRU	,178610	,513783	7,57076	,004856	,487430	,512570
ABS	,166836	,550043	6,54432	,008379	,488722	,511278
SPL	,144023	,637168	4,55555	,027167	,784549	,215451
CHD	,118928	,771613	2,36789	,125660	,572418	,427582

Таблиця 5.46.

Summary of Stepwise Analysis

	Step	F to entr/rem	f 1	df 2	p-level	No. of vars. in	Lambda	F-value	df 1	df 2	p-level
BILE	1	8,4268	2	21	,0021	1	,5548	8,4268	2	21	,0021
P	2	5,8174	2	20	,0102	2	,3507	6,8854	4	40	,0003
CRU	3	4,5740	2	19	,0239	3	,2367	6,6831	6	38	,0001
ABS	4	3,6612	2	18	,0463	4	,1683	6,4695	8	36	,0000
SPL	5	3,5277	2	17	,0523	5	,1189	6,4591	10	34	,0000
CHD	6	2,3679	2	16	,1257	6	,0918	6,1362	12	32	,0000

За констеляцією відібраних параметрів шурі обидвох дослідних груп значуще відрізняються від контрольних тварин: віддаль Mahalanobis (D_M) для ТКЗА складає 6,7 ($F=17,9$; $p<10^{-5}$), для БАВН - 6,87 ($F=18,5$; $p<10^{-5}$), натомість різниця між самими дослідними групами несуттєва: $D_M=0,82$; $F=0,35$; $p=0,90$.

Розділяюча інформація згущена у двох радикалах (табл. 5.47), при цьому перший містить 98,6% дискримінантних можливостей ($r^*=0,95$; $\text{Lambda Wilks}'=0,09$; $\text{Shi}^2=44,2$; $p<10^{-4}$) і суттєво прямо пов'язаний із холерезом та екскрецією з жовцю холестерину, натомість другий - лише 1,4% ($r^*=0,33$; $\text{Lambda Wilks}'=0,89$; $\text{Shi}^2=2,2$; $p=0,82$), корелюючи з тими ж параметрами, але інверсно, а також прямо тісно - із масою селезінки.

Таблиця 5.47.

Коефіцієнти для змінних, включених у модель

Variable	Raw Coefficients		Standardized Coefficients		Factor Structure Matrix	
	Root 1	Root 2	Root 1	Root 2	Root 1	Root 2
BILE	,16179	-,08497	1,12283	-,589674	,300988	-,354377
P	-1,47485	,17830	-1,77799	,214949	-,056302	-,080456
CRU	-1,22576	,15194	-1,05368	,130614	-,191993	,036927
ABS	-2,81679	,11090	-1,01316	,039890	-,015320	,074622
SPL	1,10783	1,56349	,64309	,907598	,232477	,886898
CHD	,06830	,00150	,66701	,014667	,291771	-,301325
Constant	-2,97970	-1,88345	-	-	-	-
Eigenval	8,68530	,12513	8,68530	,125127	-	-
Cum.Prop	,98580	1,00	,98580	1,00	-	-

Величини першого радикала (рис. 6.7) контрольних шурів виключно негативні і складають пересічно - $4,8\pm0,6$, натомість дослідних - позитивні і практично не відрізняються: $1,54\pm0,21$ в групі порівняння та $1,65\pm0,28$ - в еталонній групі. Деяка відмінність між дослідними групами виявляється по осі другого радикалу: $+0,39\pm0,39$ для ТКЗА і $-0,38\pm0,25$ - для БАВН, але вона незначуща внаслідок взаємопроникнення точок (шурів).

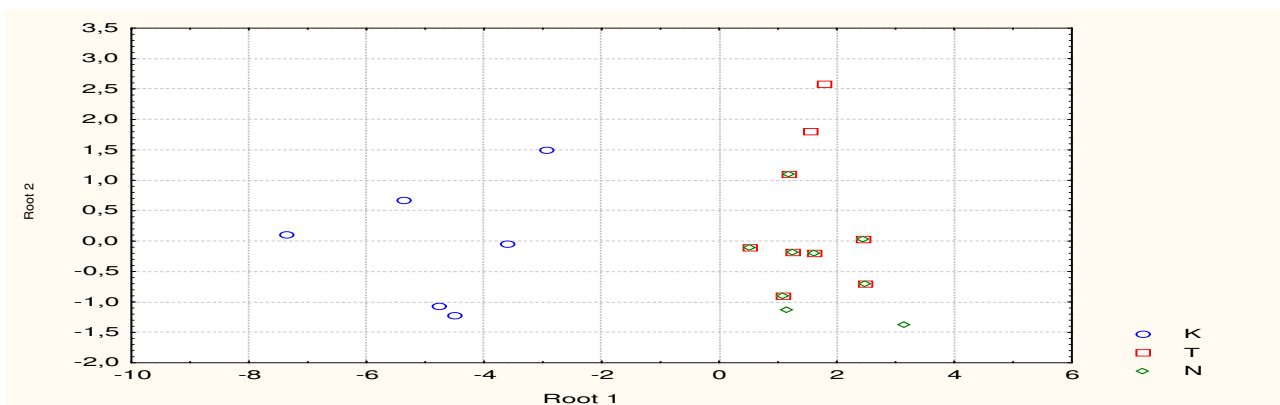


Рис. 5.7. Нестандартизовані канонікальні радикали параметрів холерезу, екскреції і адаптації щурів контрольних (К) та напоюваних ТКЗА (Т) і БАВН (N)

Тому класифікаційні функції (табл. 5.48) уможливають 100%-ну ідентифікацію лише контрольних щурів, натомість стосовно БАВН коректність складає 78%, а ТКЗА - лише 44%.

Таблиця 5.48.

Classification Functions; grouping: CL

	K p=0,25	T p=0,375	N p=0,375
BILE	-,0377	,9497	1,0323
P	5,8828	-3,3540	-3,6519
CRU	9,1101	1,4348	1,1844
ABS	15,2634	-2,4687	-2,8622
SPL	2,9543	10,5633	9,4902
CHD	-,0447	,3869	,3933
Constant	-32,86	-41,86	-40,92

Отже, тритижневе вживання води "Трускавецька кришталева, збагачена алое" чинить суттєві ефекти на виділення жовчі і її головних компонентів, екскрецію з сечею уратів, креатиніну і калію та параметри загальної адаптаційної реакції організму, які в цілому не поступаються таким біоактивної води Нафтуса.

Екскреторні і депураційні ефекти. В даному експерименті використано старих щурів, тварини вживали ту чи іншу воду із поїлок ad libitum, тривалість курсу пиття складала два тижні. Попри ці відмінності експериментального дизайну, підтверджено (табл. 5.49, 5.50) діуретичний, калій-, креатинін- і урикозуричний ефекти ТКЗА.

Таблиця 5.49.

Порівняльне дослідження ефектів на параметри добової сечі у щурів

Група	Водопровідна вода (контроль)	Вода "Трускавецька" (порівняння)	Біоактивна вода Нафтуса (еталон)
Параметр (n)	(7)	(8)	(17)
Маса тіла, г	391±14	384±14	383±6
Виділення за добу			
Сечі, мл	6,5±0,6	7,4±0,4	8,2±0,4*
Натрію, мкМ	1887±284	1232±114*	1515±119
Калію, мкМ	1747±88	2145±157*	2243±166*
Кальцію, мкМ	82±9	260±90*	301±78*
Магнію, мкМ	170±17	837±195*	679±186*
Уратів, мкМ	18,5±2,2	34,6±2,8*	36,4±1,2*
Креатиніну, мкМ	35,7±3,1	55,0±5,3*	62,3±4,4*

Таблиця 5.50.

Порівняльна інтегральна оцінка екскреторних ефектів

Група	Cv	ТКЗА		БАВН	
Виділення за добу		I _D	d	I _D	d
Сечі	0,222	1,14 0,06	+0,61 0,28	1,26 0,06	+1,19 0,28
Натрію	0,365	0,65 0,06	-0,95 0,17	0,80 0,06	-0,54 0,17
Калію	0,275	1,23 0,09	+0,84 0,33	1,29 0,09	+1,04 0,35
Кальцію	1,138	3,17 1,10	+1,91 0,97	3,68 0,96	+2,35 0,84

Магнію	1,151	4,92 1,15	+3,41 0,86	3,99 1,07	+2,60 0,79
Уратів	0,290	1,87 0,15	+3,00 0,52	1,97 0,06	+3,33 0,22
Креатиніну	0,340	1,54 0,15	+1,60 0,44	1,75 0,12	+2,20 0,36

Разом з тим, ретенція натрію, виявлена в попередньому експерименті лише як тенденція, в даному досліді констатована закономірною. Це свідчить за підвищення мінералокортикоїдної активності на 30%. Вперше виявлено дуже відчутну стимуляцію екскреції магнію, що переважає таку кальцію, а отже - знижує Са/Мg-коефіцієнт як один із маркерів літогенності сечі. Стосовно активації діурезу, екскреції калію, кальцію, уратів і креатиніну ТКЗА несуттєво поступається перед БАВН, натомість дещо переважає останню за магнійурезом, ретенцією натрію та зумовлюючою її мінералокортикоїдною активністю. В цілому інтегральні індекси I_D та D_7 екскреторних ефектів обидвох біоактивних рідин дуже близькі: 1,70 і 1,82 та +2,04 і +2,13 відповідно для ТКЗА і БАВН.

Таблиця 5.51.

Порівняльне дослідження депураційних ефектів у щурів

Група	Водопровідна вода (контроль)	Вода "Трускавецька" (порівняння)	Біоактивна вода Нафтуса (еталон)
Параметр (п)	(7)	(8)	(17)
Гломерулярна фільтрація, мл/100г*д	76,7±7,5	128,8±8,3*	144,6±10,3*
Канальцева реабсорбція, мл/100г*д	75,0±7,4	126,8±8,3*	142,5±10,3*
Креатинінемія, МкМ/л	120±2	110±3*	113±2*
Урикемія, МкМ/л	276±10	333±25*	340±15*

Таблиця 5.52.

Порівняльна інтегральна оцінка депураційних ефектів

Група	Cv	ТКЗА		БАВН	
Параметр		I_D	d	I_D	d
Гломерулярна фільтрація	0,345	1,71 0,11	+2,06 0,32	1,92 0,14	+2,67 0,40
Канальцева реабсорбція	0,349	1,69 0,11	+1,98 0,32	1,90 0,14	+2,58 0,39
Креатинінемія	0,073	0,92 0,03	-1,14 0,35	0,94 0,02	-0,84 0,22
Урикемія	0,197	1,21 0,09	+1,05 0,49	1,23 0,06	+1,18 0,28

Збільшення добового діурезу досягається внаслідок переважаючого зростання гломерулярної фільтрації над таким канальцевою реабсорбції води в нирках (табл. 5.51, 5.52). Останній ефект зумовлений, очевидно, мінералокортикоїдами. Діуретична дія супроводжується активацією очищення крові від креатиніну, разом з тим рівень урикемії наростає попри прискорення екскреції сечової кислоти з сечею. Депураційний ефект, обчислений за індексами d чотирьох параметрів, для ТКЗА позитивний (+0,36), а для БАВН - негативний (-0,23), проте обидва знаходяться в діапазоні нормальних коливань.

Отже, обидві біоактивні рідини однаковою мірою активують екскреторно-депураційну функцію нирок.

Дискримінантний аналіз виявляє лише три характеристичні параметри (табл. 5.53, 5.54): урикозурію (U), креатинінемію (CRP) і натрійурію (Na).

Таблиця 5.53.

Підсумки дискримінантного аналізу екскреторних і депураційних ефектів

Step 3, N of vars in model: 3; Grouping: CL (3 grps)
Wilks' Lambda: 0,19957 approx. F (6,54)=11,146; p< 0,0000

	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove (2,27)	p-level	Toler.	1-Toler. (R-Sqr.)
U	,698774	,285599	33,76906	,000000	,905555	,094445
CRP	,260717	,765462	4,13640	,027100	,904842	,095158
Na	,219251	,910233	1,33137	,280906	,998233	,001767

Variables currently not in the model

Df for all F-tests: 2,26

	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F to enter	p-level	Toler.	1-Toler. (R-Sqr.)
D	,195727	,980749	,255174	,776700	,664760	,335240

K	,196205	,983143	,222902	,801707	,719269	,280731
Ca	,198464	,994464	,072373	,930371	,963797	,036203
MG	,193060	,967381	,438350	,649780	,909809	,090191
CR	,194098	,972583	,366470	,696700	,629487	,370513
UP	,199513	,999717	,003679	,996329	,894959	,105041
GF	,191893	,961534	,520060	,600540	,649061	,350939
MKA	,196818	,986213	,181734	,834873	,526548	,473452

Таблиця 5.54.

Summary of Stepwise Analysis

	Step	F to entr/rem	df 1	df 2	p-level	No. of vars. in	Lambda	F-value	df 1	df 2	p-level
U	1	35,7257	2	29	,000000	1	,28869	35,7257	2	29	,000000
CRP	2	4,43438	2	28	,021232	2	,21925	15,8990	4	56	,000000
Na	3	1,33137	2	27	,280906	3	,19956	11,1463	6	54	,000000

Інформація про ці параметри сконденсована у двох радикалах (табл. 6.55). Перший з них містить 97,5% дискримінантних можливостей ($r^*=0,88$; Lambda Wilks'=0,199; $Shi^2=45,1$; $p<10^{-6}$) і репрезентує урикозурію, другий - лише 2,5% ($r^*=0,29$; Lambda Wilks'=0,91; $Shi^2=2,5$; $p=0,29$) і пов'язаний, передовсім, із натрійурією, а також із креатинінемією і, знову ж, з урикозурією, але інверсно.

Таблиця 5.55.

Коефіцієнти для змінних, включених у модель

Variable	Raw Coefficients		Standardized Coefficients		Factor Structure Matrix	
	Root 1	Root 2	Root 1	Root 2	Root 1	Root 2
U	,772515	-,24092	,999233	-,311623	,825773	-,465868
CRP	-,071999	-,06007	-,555107	-,463111	-,242051	-,533261
NA	-,001754	-,00629	-,218792	-,784668	-,185088	-,774679
Constant	2,457005	11,32741	-	-	-	-
Eigenval	3,583530	,09322	3,583530	,093216	-	-
Cum.Prop	,974647	1,00	,974647	1,00	-	-

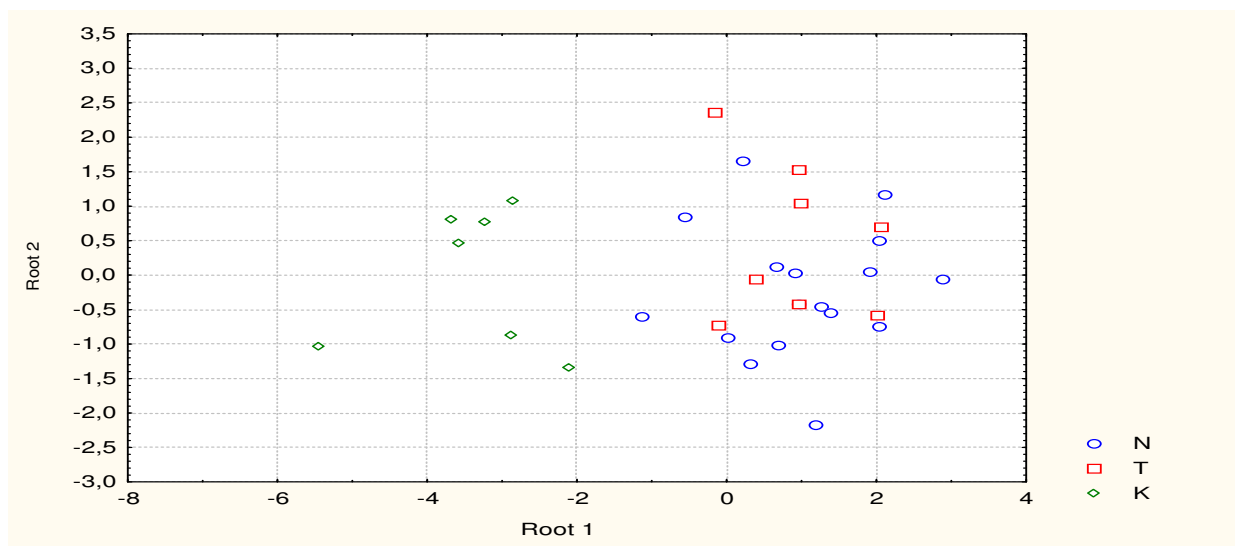


Рис. 5.8. Нестандартизовані канонікальні радикали екскреторно-депураційних параметрів щурів контрольних (K) та напоюваних ТКЗА (T) і БАВН (N)

Величини першого радикалу (рис. 5.8) контрольних щурів виключно від'ємні (пересічно складають - 3,4) і чітко розмежовуються по його осі із тваринами контрольних груп, котрі, своєю чергою, перемішуються між собою ($0,88\pm0,30$ і $0,99\pm0,25$ для ТКЗА і БАВН відповідно). Як і в попередньому експерименті, деяка відмінність має місце по осі другого радикалу ($+0,48\pm0,39$ і $-0,22\pm0,23$ відповідно), але вона незначуща. Віддаль Mahalanobis, як кількісна міра відмінностей, складає між контрольною групою і групою порівняння 4,53 ($F=21$; $p<10^{-6}$), а еталонною - 4,62 ($F=29$; $p<10^{-6}$); натомість між обидвома дослідними групами - лише 0,75 ($F=0,8$; $p=0,48$).

Classification Functions; grouping: CL

	N p=0,53	T p=0,25	K p=0,22
U	2,372	2,117	-1,071
CRP	1,793	1,759	2,097
Na	,028	,024	,035
Constant	-118,76	-111,79	-133,37

Класифікаційні функції (табл. 6.56) дозволяють ретроспективно ідентифікувати контрольних щурів з точністю 100%, тих, котрі вживали БАВН - 94% (1 помилка), проте стосовно ТКЗА коректність складає лише 25%.

Отже, вода "Трускавецька кришталева, збагачена алое" і за умов вільного двотижневого вживання чинить екскреторно-депураційні ефекти, які суттєво не відрізняються від таких біоактивної води Нафтуса.

5.4. Антисексенобіотичний, міотропний і гастротропний ефекти

На заключному етапі порівняльних досліджень проведено ще два експерименти. В першому з них використано 28 щурів обох статей. Дизайн цього експерименту був аналогічним попередньому. На другий день після завершення 3-тижневого курсу брали проби крові для визначення активності супероксиддисмутази, збирали сечу впродовж 10 год для визначення екскреції 17-КС, після чого під нембуталовим наркозом (30 мг/кг внутрішньо-очеревинно) накладали лігатуру на воротаря шлунку. Через 4 год щурів декапітували, після перев'язки стравоходу видаляли шлунок, вміст якого через надріз переміщали в градуйовану пробірку та центрифугували для отримання чистого шлункового соку. Вимірювали об'єм соку, його рН (скляним електродом), вміст пепсину (за перетравленням білків людської плазми). Шлунок розрізали по великій кривизні і оцінювали ерозивно-виразкові пошкодження його слизової (І.Л. Попович та ін., 2000).

В другому експерименті дослідження проведене на 92 щурах обох статей масою 200-240 г, теж розділених на 3 групи. Тривалість напоювання - 5 днів, двічі на день з перервами 5 годин. Оцінювали вплив об'єктів дослідження на основні системи захисту організму від ксенобіотиків - мікосомальну монооксигеназну і каналцеву секреторно-транспортну, виходячи з нової концепції механізму лікувально-профілактичної дії Нафтусі (С.В. Івасівка та ін., 1999), а також на скорочення ізольованої *v. portae* - один із класичних тест-об'єктів, запроваджений Б.Є. Єсипенком і В.І. Накиком (1981). При цьому в перший день після завершення курсу напоювання щурам вводили інтрагастрально водопровідну воду в дозі 20 мл/кг, а інтраперитонеально - фенолрот в дозі 1 мг/кг, розчинений в 2 мл дистильованої води, і поміщали їх в індивідуальні плексигласові станки на 2 години для збору сечі. Наприкінці другої години форсували залишкове випорожнення сечового міхура. Реєстрували об'єм сечі, визначали вміст в ній фенолроту методом спектрофотометрії при довжині хвилі 262 нм. На другий день впорскували щурам в порожнину очеревини розчин нембуталу в дозі 25 мг/кг і визначали тривалість сну в боковому положенні (С.В. Івасівка та ін., 1999). Після пробудження щурів повторно наркотизували (доза 45 мг/кг), розтинали черевну порожнину, на центральний та периферійний кінці ворітної вени накладали лігатури, до котрих прив'язували металеві кільця з метою подальшої фіксації препарату в термостатованій ванночці. Вилучена вена відпрепаровувалась від навколишніх тканин під біокулярною лупою. Отриманий гладеньком'язовий препарат вміщували в термостатовану ванночку з проточним розчином Кребса для теплокровних і піддавали вихідному пасивному розтягуванню з силою 400-700 дин. Розчин Кребса подавався за допомогою перистальтичного насоса, стабілізація температурного режиму забезпечувалась теплообмінником Лібіха та ультратермостатом типу ИТИ-2 в межах 33-34°C впродовж всього процесу дослідження. Скоротливу активність реєстрували за допомогою механотрона 6МХ4С і записували на самописці КСП-4 (М.С. Яременко и др., 1989).

У щурів контрольної групи тривалість сну, спричиненого ін'єкцією нембуталу, знаходилась в межах 82-136 хв, а з сечею впродовж 2 годин виділялось 57-65% ін'єктованого фенолроту. ТКЗА суттєво вкорочує час наркотичної дії нембуталу (табл. 5.57, 5.58), що свідчить за прискорення його гідроксилювання в мікосомах, головним чином, гепатоцитів, зумовлене, своєю чергою, індукцією біосинтезу монооксигеназ. З іншого боку, прискорення виділення фенолроту вказує на активізацію процесів секреції останнього епітелієм дистальних каналців нирок, теж зумовлену індукцією біосинтезу мембранних транспортних білків (С.В. Івасівка та ін., 1999).

Таблиця 5.57.

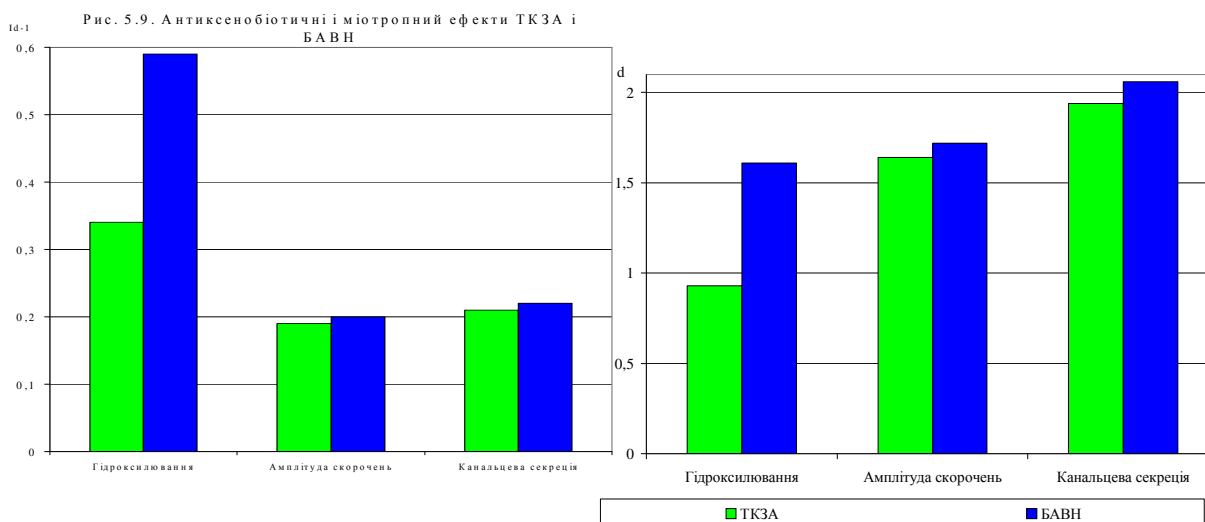
Порівняльне дослідження антиксенобіотичних і міотропних ефектів у щурів

Група	Водопровідна вода (контроль)	Вода “Трускавецька кришталева з алое” (порівняння)	Біоактивна вода Нафтуса (еталон)
Параметр (n)	(22)	(35)	(35)
Нембуталовий сон, хв	109±9	81±3*#	69±4*
Канальцева секреція, %/2 год	61,0±1,4	73,7±1,3*	74,4±1,3*
Амплітуда скорочень v. portae, %	100±2,5	119±2,5*	120±2,5*

Таблиця 5.58.

Порівняльна інтегральна оцінка антиксенобіотичних і міотропних ефектів

№	Група	Cv	ТКЗА		БАВН	
	Параметр		I _D	D	I _D	D
1	Мікросомальне гідроксильовання	0,366	1,34 0,06*#	+0,93 0,15*#	1,59 0,09*	+1,61 0,25*
2	Канальцева секреція	0,107	1,21 0,02*	+1,94 0,21*	1,22 0,02*	+2,06 0,22*
3	Амплітуда скорочень v. portae	0,118	1,19 0,03*	+1,64 0,21*	1,20 0,03*	+1,72 0,22*



Іншими словами ТКЗА активізує обидві головні системи елімінації ксенобіотиків - мікросомальну монооксигеназну і канальцеву секреторно-транспортну, тобто чинить антиксенобіотичний ефект (рис. 5.9). Виразність його, обчислена за I_D, складає 1,27, а за D₂: +1,52. Антиксенобіотичний ефект ТКЗА поступається такому БАВН на 18% за рахунок значно слабшого стимулюючого впливу на мікросомальне гідроксильовання, тоді як на канальцеву секрецію впливи обидвох біоактивних рідин аналогічні.

Ще один класичний ефект БАВН - збільшення амплітуди скорочень ізольованої ворітної вени щура (Яременко М.С. и др., 1989) - цілком відтворюється ТКЗА.

В заключному експерименті через 4 години після перев'язки воротаря із 10 контрольних щурів у 8 виявляли пошкодження слизової шлунку, в тому числі у 7 - крапчасті ерозії і виразки числом від 1 до 8 загальною довжиною 1-8 мм, ще у одного щура виявлялись лише ерозії, разом з тим, у 2 тварин видимих пошкоджень слизової не було.

Таблиця 5.59.

Порівняльна характеристика гастропротективного ефекту води “Трускавецька кришталева, збагачена алое”

Група	Водопровідна вода (контроль)	Вода “Трускавецька кришталева з алое” (порівняння)	Біоактивна вода Нафтуса (еталон)
Показник (n)	(10)	(8)	(10)
Частість пошкоджень, %	80±13	50±18	50±16
Частість ульceraції, %	70±15	37,5±18	40±16
Важкість пошкоджень, балів	2,0±0,39	0,87±0,35*	0,90±0,31*

Кількість виразок на шкура	2,20±0,78	0,50±0,27*	0,50±0,22*
Довжина виразок, мм	2,6±0,8	0,6±0,4*	0,8±0,3*
Груповий індекс ульцерації	5,60	2,12	2,20

Якщо застосувати шкалу, згідно з якою важкість пошкоджень слизової оцінюється у 4 бали за наявності 5 і більше виразок, 3 бали - у випадках 3-4 виразок, 2 бали - 1-2 виразок, 1 бал - при виявленні лише ерозій та 0 балів - за відсутності видимих пошкоджень, то у контрольних щурів цей критерій знаходиться в діапазоні 0-4 бали, складаючи пересічно 2,0±0,39 бала.

Груповий індекс ульцерації (ГІУ) обчислювали за формулою (Маркова О.О. та ін., 1997):

$GIU = A + 2B/D + C/D$, де

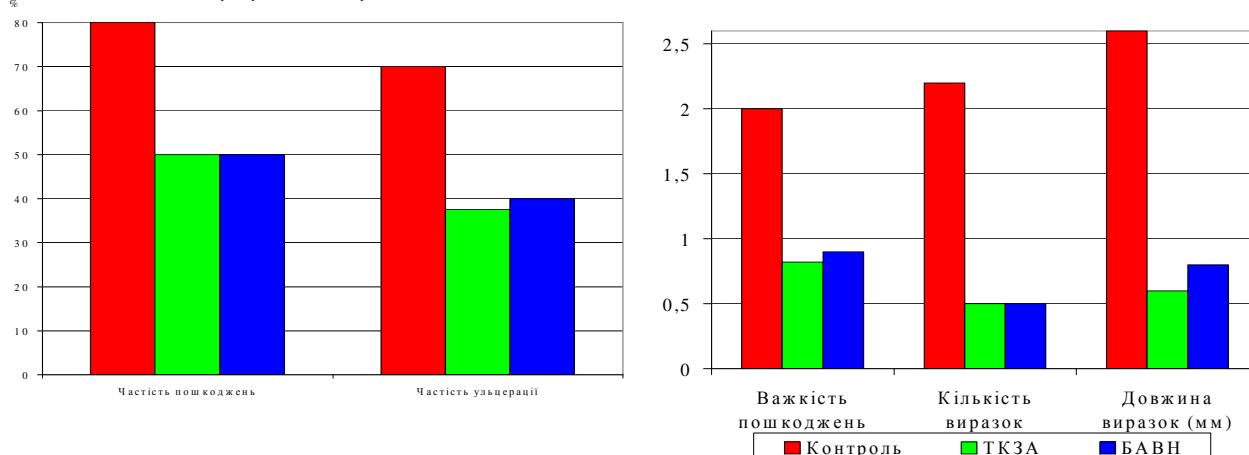
A - середньогруповий бал важкості пошкоджень;

B - кількість тварин і з виразками;

C - кількість виразок на групу;

D - кількість тварин у групі.

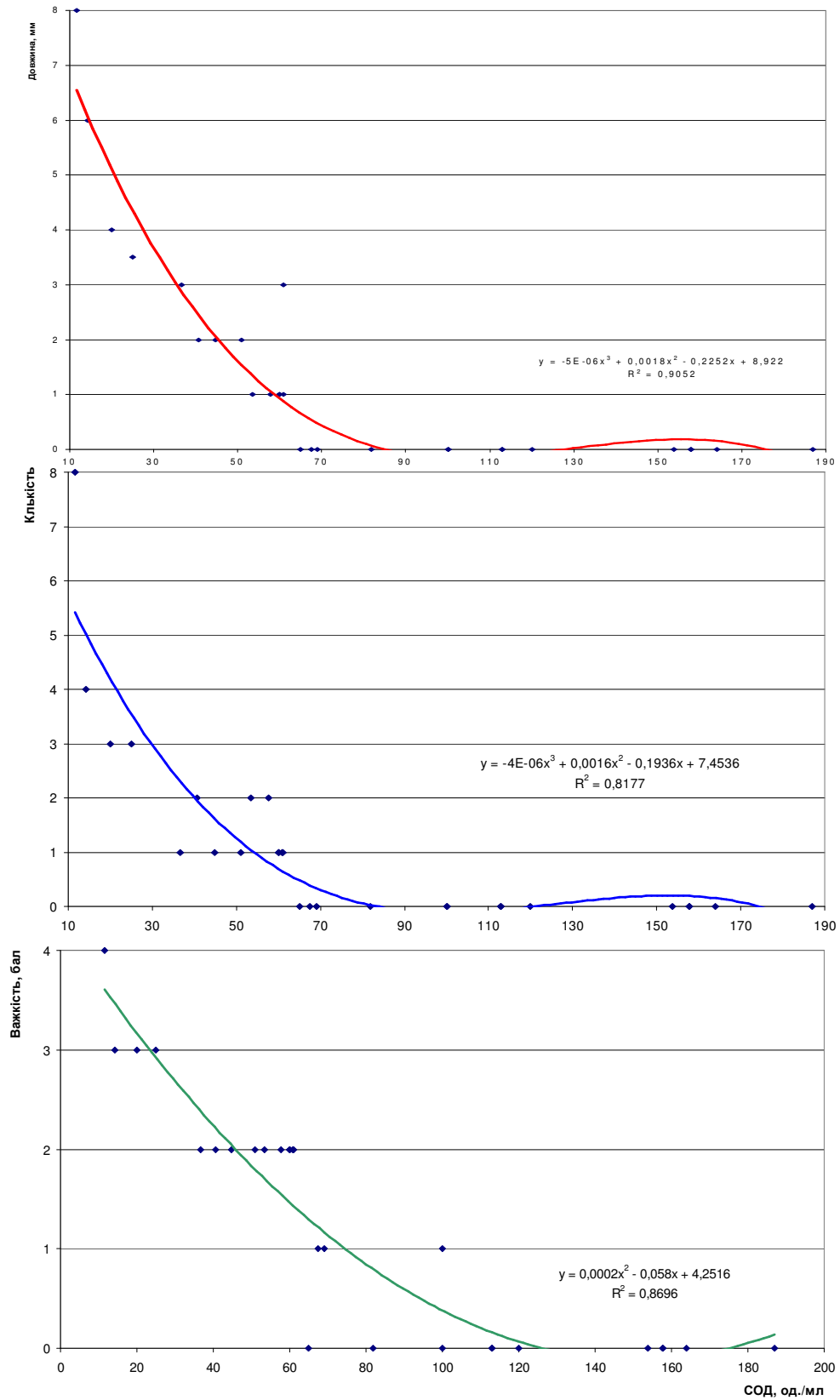
Рис. 5.10. Гастропротективні ефекти ТКЗА і БАВН



В контрольній групі ГІУ складає 5,6. Після 4-тижневого вживання ТКЗА (табл. 5.59, рис. 5.10) лігатура пілоруса спричиняє появу 1-2 виразок довжиною 1-3 мм лише у 3 щурів із 8, ще у однієї тварини виявлено ерозії, так що ГІУ склав всього 2,12. Іншими словами, індекс гастропротективного ефекту - 2,64, як і після курсового вживання БАВН.

Грунтуючись на отриманих раніше даних про зв'язок гастропротективного ефекту БАВН із її здатністю підвищувати активність супероксиддисмутази (СОД) еритроцитів і екскрецію із сечею 17-кетостероїдів (Маркова О.О. та ін., 1997; Попович І.Л. та ін., 2000), перелічені параметри реєструвалися у щурів усіх трьох груп перед процедурою наркозу і перев'язки воротаря. Констатовано, що ТКЗА підвищує активність СОД до 94±14 од/мл проти 48±10 од/мл в контролі та екскрецію 17-КС до 79±5 нМ/10 год проти 45±5 нМ/10 год в контролі. За першим ефектом ТКЗА майже не поступається перед БАВН (101±18 од/мл), натомість за другим - суттєво слабша (118±5 нМ/10 год).

Рис. 5.11. Залежність між активністю СОД та показниками пошкодження шлунка



Кореляційний аналіз засвідчує наявність інверсних слабких зв'язків між екскрецією з сечею метаболітів андрогенів, з одного боку, та кількістю виразок ($r=-0,38$), їх загальною довжиною ($r=-0,31$) і важкістю пошкоджень слизової шлунка ($r=-0,35$) - з іншого боку. Натомість зв'язки перелічених параметрів із активністю СОД значно сильніші: коефіцієнт лінійної кореляції із кількістю виразок складає $-0,66$, із їх загальною довжиною: $-0,70$, із важкістю пошкоджень: $-0,86$. Інверсна залежність між активністю СОД та показниками пошкодження слизової шлунка точніше апроксимується кривими другого-третього порядків (рис. 5.11).

Разом з тим, гастропротективний ефект ТКЗА, аналогічний такому БАВН, зовсім не пов'язаний із її впливом на параметри шлункової секреції (табл. 6.60).

Таблиця 5.60.

Порівняльна характеристика ефектів води “Трускавецька кришталева, збагачена алое” на секреторну функцію шлунка (за умов перев'язки воротаря)

Група	Водопровідна вода (контроль)	Вода “Трускавецька кришталева з алое” (порівняння)	Біоактивна вода Нафтуса (еталон)
Показник (n)	(10)	(8)	(10)
Секреція соку, мл/4год*200 г	2,84±0,22	4,14±0,48*	3,58±0,38
Концентрація H^+ , мМ/л	70±10	70±19	43±9*
Концентрація пепсину, мг/л	187±39	166±12	196±41

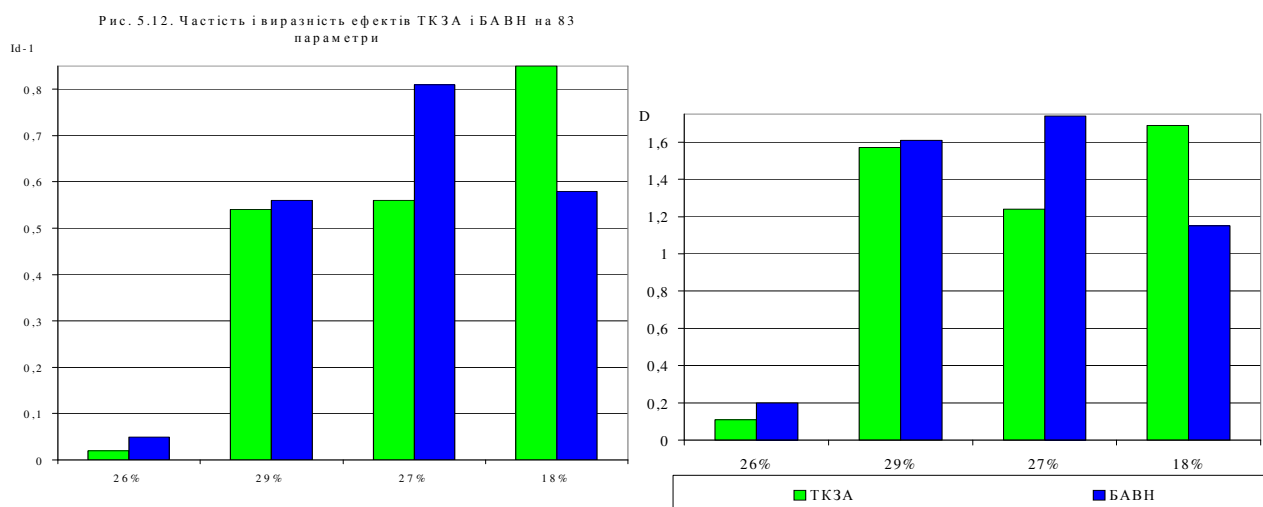
Дійсно, у щурів, котрі вживали ТКЗА, напруження секреції виявилось на 46 % вищим, ніж у контрольних, тоді як в еталонній групі сокогінний ефект склав лише 26%. Концентрація в шлунковому соці вільної кислоти в групі порівняння цілком не змінюється, тоді як в еталонній групі знижується на 39%, що узгоджується з відомими експериментальними і клінічними даними про кислотоінгібіторну дію БАВН (Попович І.Л. та ін., 2000). Концентрація пепсину - іншого агресивного фактора, здатного спричинити пошкодження слизової, закономірно не відрізняється у щурів контрольної і обидвох дослідних груп.

Отже, ТКЗА за умов перев'язки воротаря шлунку відчутно мінімізує ерозивно-виразкові пошкодження гастральної слизової, що супроводжується збільшенням секреції соку без суттєвих змін концентрації в ньому соляної кислоти і пепсину.

В якості резюме зареєстровані 83 параметри за їх виразністю відносно контрольних та співвідношенням таких в групі порівняння і еталонній згруповано у чотири кластери (рис. 5.12).

Виявлено, що на 22 параметри (8 - лейкоцитограми, 5 - метаболізму, 4 - сплено- і тимоцитограми, 2 - адаптації, а також урикемію, натрійурію і ентероабсорбцію води) жодна із біологічно активних рідин суттєво не впливають: пересічні величини I_D складають $1,02\pm0,04$ і $1,05\pm0,03$, а D_{22} : $+0,11\pm0,08$ і $+0,20\pm0,06$ для ТКЗА і БАВН відповідно.

За 24 ефектами (10 - екскреторно-депураційні, 4 - метаболічні, 4 - адаптогенні, 4 - тимо- і спленотропні, а також міотропний і гастропротективний) ТКЗА виявилася практично рівноцінною із БАВН, про що свідчать пересічні індекси I_D : $1,54\pm0,09$ і $1,56\pm0,09$ та D_{24} : $+1,57\pm0,16$ і $+1,61\pm0,16$ відповідно.



За ефектами на 22 параметри (7 - екскреторно-депураційні, 5 - гепатотропні, 5 - лімфомієлотропні, 3 - метаболічні і 2 - адаптогенні) апробовуваний напій значуще поступається еталонному: за I_D на $25\pm5\%$ ($1,56\pm0,09$ проти $1,81\pm0,12$), а за D_{22} - на $0,50\pm0,09$ σ ($+1,24\pm0,13$ проти $+1,74\pm0,17$).

Разом з тим, дія ТКЗА на інші 15 параметрів (7 - селезінки і тимуса, 4 - лейкоцитограми, 2 - метаболізму, а також на екскрецію магнію і натрію) переважає таку БАНН: за I_D на $27 \pm 8\%$ ($1,85 \pm 0,28$ проти $1,58 \pm 0,21$), а за D_{14} - на $0,54 \pm 0,10 \sigma$ ($+1,69 \pm 0,27$ проти $+1,15 \pm 0,19$).

Отже, за 55% врахованих тестів вода "Трускавецька кришталева, збагачена алое" суттєво не відрізняється від біоактивної води Нафтуса Трускавецького родовища, за 27% - значуще їй поступається, натомість за 18% - переважає еталон.

Передовсім, вважаємо за необхідне співставити наші результати із отриманими іншими авторами, котрі досліджували фізіологічну активність води Нафтуса.

В дослідженнях Ковальчук Г.Я. (1997, 2001, 2006) показано, що курсове напоювання щурів нативною Нафтусею, забрудненою аллохтонною мікрофлорою, викликає суттєве підвищення вмісту в крові лімфоїдних елементів, особливо великих грануловмісних лімфоцитів (натуральних кіллерів). В цілому імунний індекс крові зростає на 48%. Маса селезінки під впливом Нафтусі теж суттєво зростає. При цьому вміст в ній різних клітинних елементів змінюється в різній мірі. Серед лімфоїдних клітин найбільший приріст відмічено для лімфоцитів. На думку автора, при цьому зростає переважно популяція В-лімфоцитів, котрі трансформуються в плазмоцити, вміст котрих теж зростає. На користь цього припущення свідчать дані про підвищення рівня сироваткових глобулінів і дані Есипенко Б.Е. (1981) про суттєве підвищення вмісту в сироватці саме гамма-глобулінів - продуктів плазмоцитів. Відсутність змін масового індекса лімфобластів, як і зниження їх відносного вмісту в спленоцитограмі, пояснено трансформацією їх у зрілі лімфоцити. Вплив Нафтусі на вміст в селезінці фагоцитуючих клітин виявився ще відчутнішим порівняно з лімфотропним. Особливо вражаючим було збільшення вмісту моноцитів та їх наступників - макрофагів. Суттєво зростає також вміст нейтрофілів. Щодо інших потенційних мікрофагів - еозинофілів, то їх 8-разовий приріст, на думку автора, не слід переоцінювати з огляду на мізерну лепту в фагоцитарній ємності крові, тим більше, що в крові вміст еозинофілів не змінювався. Вміст в селезінці клітин стромы, передовсім фібробластів, теж зростає. Маса іншого імунного органу - тимуса - зростала під впливом Нафтусі ще в більшій мірі, ніж селезінки. Пропорційно до неї зростає масовий індекс лімфоїдних елементів, тоді як приріст плазмоцитів перевершує, а макрофагів - відстає стосовно маси органу. Вміст клітин епітеліального ретикулуму під впливом нативної води зростає так само, як і імунокомпетентних.

Отже, в нашому дослідженні підтверджено встановлені раніше факти стимуляції імунної системи.

Результати дослідження впливу Нафтусі на фагоцитоз нейтрофілів, проведене вперше Ковальчук Г.Я. (2006), виявились неоднозначними. З одного боку, загальний вміст нейтрофілів в крові, її фагоцитарна ємність (вміст фагоцитуючих нейтрофілів), мікробна ємність (кількість поглинутих нейтрофілами мікробів) зростали, а з другого боку, фагоцитарний індекс (активність фагоцитозу), фагоцитарне число (інтенсивність фагоцитозу), і особливо індекс перетравлення (завершеність фагоцитозу) - зменшувалися. У підсумку, бактерицидна здатність нейтрофілів щурів, напоюваних Нафтусею, практично не відрізнялась від такої контрольних.

Дослідження стану ліпопероксидації показало, що під впливом нативної "Нафтусі" суттєво знижується вміст в крові продуктів перекисного окислення ліпідів і підвищується активність супероксид-дисмутази - ферменту антиоксидантного захисту без зміни активності каталази. Це свідчить про самостійну антиоксидантну дію води, що корінним чином суперечить твердженню про прооксидантні властивості Нафтусі (Пукавский К.В., Тымочко М.Ф., 1987, 1988). З іншого боку, саме антиоксидантна дія води може розглядатися як основа її стреслімітуючого та радіопротективного ефектів. Антиоксидантний індекс нативної води, вирахований за вже згаданим принципом, внаслідок фільтрації зменшувався лише на 11%. Опромінення ж Нафтусі зовсім не впливало на її антиоксидантні властивості.

Під впливом Нафтусі вміст в сироватці загальних ліпідів не змінювався, а холестерину - лише проявляв тенденцію до збільшення за рахунок його фракції, зв'язаної з бета-ліпопротеїдами.

Рівень загального білка сироватки суттєво не змінювався, але при цьому вміст альбумінів падав, а глобулінів - зростає, так що А/Г-коефіцієнт значно зменшується. Це узгоджується з даними Б.Е. Есипенко (1981) про підвищення за даних умов вмісту бета- і гамма-глобулінів і нашими про збільшення вмісту в селезінці плазмоцитів - продуцентів імуноглобулінів. Розпад альбумінів поєднується із підвищенням вмісту сечовини, і в ще більшій мірі - молекул середньої маси. Отже, має місце активація катаболізму.

З огляду на те, що у щурів головним гормоном пучкової зони кори наднирників є кортикостерон, якому притаманна, поряд з глюкокортикоїдною, відчутна мінералокортикоїдна активність, в якості маркера секреції кортикостерону цілком можливе використання співвідношення K^+ і Na^+ сечі. Показано, що Нафтуса суттєво зменшує цей показник. Це узгоджується з відомою стреслімітуючою дією води.

Значне збільшення екскреції 17-кетостероїдів - метаболітів андрогенів - з огляду на виключно адреналове їх походження у самок свідчить про активацію сітчастої зони кори наднирників. Зрозуміло, що за умов вживання Нафтусі суттєво зростає андрогено-кортикостероновий індекс (АКІ), що характерно для розвитку загальної адаптаційної реакції активації (Л.Х. Гаркави и др., 1990, 1998). Додатковим доказом

розвитку саме реакції активації є збільшення маси лімфоїдної тканини, передовсім тимуса і селезінки, а також вмісту лімфоцитів крові.

Якщо використати класичний коефіцієнт атерогенності Клімова, то виявиться, що під впливом Нафтусі він зростає на 19%. З огляду на роль у синтезі альфа-ліпопротеїдів естрогенів можна припустити, що має місце гальмування секреції цих гормонів у щурів-самок.

Виявлено, що екскреція 17-КС позитивно корелює з вмістом в сироватці молекул середньої маси, сечовини та креатиніну з одного боку, і трансаміназ та амілази - з іншого. Це можна інтерпретувати як прояв активації андрогенами процесів катаболізму та анаболізму білків і нуклеотидів. За анаболічний вплив на лімфоїдну тканину свідчить позитивна кореляція з масою селезінки і тимуса та вмістом в першій моноцитів, в другому - пролімфоцитів і макрофагів, а також натуральних кіллерів та загальних лімфоцитів в крові. Це узгоджується з концепцією Гаркави Л.Х. и др. (1990, 1998), що загальна адаптаційна реакція активації супроводжується збільшенням секреції статевих гормонів та маси тиміко-лімфоїдної тканини. При цьому секреція глюкокортикоїдів зменшується.

В світлі даних про здатність кортикостероїдів індукувати біосинтез *de novo* ферментів відмічене нами явище гіперамілаземії, гіперАлТемії та гіперАсТемії слід розглядати не як прояв цитолізу, а як вихід їх з клітин внаслідок надмірного накопичення. Підвищення вмісту бета-ліпопротеїдів теж вписується в класичну картину ефектів андрогенів.

Нарешті, є всі підстави розглядати триразове підвищення активності супероксиддисмутази еритроцитів як наслідок індукції її біосинтезу з боку кортикостероїдів, які відомі і як антиоксиданти. Природно, що це поєднується з реципрокним зниженням на 1/3 вмісту в сироватці продуктів ліпопероксидації та 1,5-разовим підвищенням антиоксидантного індексу крові.

Зниження вмісту в сироватці загального білірубіну, тісно зв'язане з підвищенням екскреції 17-КС, можна трактувати як наслідок індукції кортикостероїдами УДФ-глюкуранилтрансферази, яка трансформує його у зв'язану форму з наступною екскрецією з жовчю (плин якої, до того ж, прискорюється), так і як наслідок гальмування гемолізу еритроцитів у селезінці. Останнє, в свою чергу, можна пов'язати з підвищенням стійкості еритроцитів до гемолізу, тісно пов'язане, як відомо, із станом ліпопероксидації їх цитолемми.

Наявність вірогідної позитивної кореляції АОІ з вмістом в сироватці молекул середньої маси, сечовини, креатиніну і холестерину, свідчить про антиоксидантну дію останніх. До речі, це стосується і молекул кортикостероїдів.

Суттєву позитивну кореляцію АОІ із відносним вмістом в тимусі пролімфоцитів (в поєднанні із збільшенням маси тимуса), масою селезінки, вмістом в ній нейтрофілів, як і негативну кореляцію з рядом показників фагоцитозу та сплено- і тимоцитограми, ми розглядаємо як прояви ефектів кортикостероїдів, хоча й не виключаємо ймовірності безпосереднього впливу на імуногенез продуктів ліпопероксидації, а також білірубіну.

Детальний аналіз кореляційних зв'язків активності супероксиддисмутази еритроцитів як головного детермінанта АОІ крові виявив її позитивну кореляцію з вмістом в тимусі пролімфоцитів і лімфобластів, в селезінці - нейтрофілів і моноцитів, та негативну кореляцію з величиною фагоцитарного індексу нейтрофілів крові, вмістом в ній еозинофілів, в селезінці - ретикулоцитів, в тимусі - епітеліоцитів. Виявлені зв'язки можуть бути як причинно-наслідкові, так і відображати вплив андрогенів і кортикостерону, позаяк має місце кореляція з їх маркерами - діурезом, концентрацією в сечі калію, екскрецією з сечею 17-КС.

При аналізі зв'язків первинних продуктів ЛПО виявлена вірогідна позитивна кореляція з фагоцитарним індексом і фагоцитарним (мікробним) числом нейтрофілів крові, вмістом в ній паличок, еозинофілів і моноцитів, в селезінці - лімфобластів, в тимусі - ретикулоцитів в поєднанні із негативною кореляцією з відносним вмістом в крові нейтрофілів і натуральних кіллерів, а в селезінці - нейтрофілів, еозинофілів і моноцитів.

Аналогічні зв'язки притаманні і проміжним продуктам ЛПО, що цілком закономірно, позаяк взаємозв'язок ДК і МДА дуже тісний. Наявність саме негативною кореляції між вмістом в крові продуктів ліпопероксидації та трансаміназ і амілази ще раз заперечує цитоліз і/або підвищення пермеабільності мембран клітин як механізм підвищення вмісту цих ферментів в сироватці.

З огляду на факт зниження під впливом Нафтусі вмісту в крові продуктів ЛПО саме з ним можна пов'язати зниження активності фагоцитозу його завершеності. Таке припущення узгоджується з положенням про ключову роль у бактерицидності макрофагів активних форм кисню, маркерами яких є продукти ЛПО.

Враховуючи детермінованість генерації активних форм кисню активністю супероксиддисмутази, Ковальчук Г.Я. (2006) було проаналізовано її зв'язок з індексом бактерицидності нейтрофілів. Виявлено, що спочатку ріст активності СОД супроводжується зниженням ІБЦ, проте з дальшим ростом СОД останній починає теж підвищуватись, майже досягаючи контрольного рівня. Виходячи з класичних уявлень, що

центральну роль в бактерицидності мікрофагів відіграє супероксид-аніон-радикал, пошкоджуючи ліпіди мембран та ДНК бактерій *per se*, або через продукцію інших активних форм кисню - пероксиду водню, гідроксил-радикалу і синглетного кисню, автор припускає, що мінімальна генерація активних форм кисню має місце при активності СОД в межах 58-67 од/мл. Зниження активності СОД на 25-41% супроводжується підвищенням вмісту супероксид-аніон-радикалів внаслідок ослаблення їх дисмутації до пероксиду водню. З другого боку, дальше підвищення активності СОД на 58-149%, створюючи надлишок пероксиду водню, призводить до генерації гідроксил-радикалу та синглетного кисню в результаті зокрема реакції Габер-Вейса. В обох випадках має місце підвищення вмісту тих чи інших форм активних форм кисню, а отже і киснезалежної бактерицидності фагоцитів.

Паралельно із нашими у відділі експериментальної бальнеології проводились піонерські експериментальні дослідження превентивних та лікувальних ефектів води Нафтуся на канцерогенез.

Отримані експериментальні дані засвідчують, що вода Нафтуся не лише не викликає прискорення темпу росту перевивних пухлин, але зумовлює чітку тенденцію до його гальмування. Максимальне гальмування росту карциноми Герена, саркоми 45 і лімфосаркоми Пліса забезпечується курсовим примусовим поїнням щурів Нафтусею в дозі 1,5 % м.т. (еквівалентна тій, що призначається людям), превентивно 21 день перед трансплантацією і 17 днів після. Розпочате через 7 днів після прищеплення 10-денне курсове поїння в тій же дозі забезпечує дещо нижчий гальмівний ефект для всіх перевивних пухлин, тоді як довільне споживання Нафтусі щурами-пухлиноносіями для підтримки водного балансу організму супроводжується незначним пригнічення пухлинного росту.

Таким чином, максимальний протипухлинний ефект Нафтусі зумовлений її тривалим ритмічним надходженням в організм, що підтверджує провідну роль індукції детоксикаційних систем її органічними речовинами-ксенобіотиками в розгортанні загальної адаптаційної реакції організму (Івасівка С.В. та ін., 2004, 2005; Ходак О.Л. та ін., 2002, 2003).

Встановлено, що потужність секреторно-транспортної системи нирок, оцінена згідно інтенсивності секреції фенолроту, віддзеркалює протипухлинну дію Нафтусі. Дворазове підсилення виведення цього барвника стосовно інтактних тварин і в 1,6 рази щодо контролю зареєстроване у щурів із саркомою 45, котрих примусово поїли Нафтусею. Аналогічне поїння щурів з карциномою Герена забезпечує вірогідний приріст секреції фенолроту лише стосовно інтактних тварин. У контрольних і дослідних щурів з лімфосаркомою Пліса інтенсивність секреції фенолроту зросла вдвічі стосовно інтактних. Проте, у контрольній групі індукція секреторного транспорту в нирках зумовлена виключно ендогенними індукторами, зокрема продуктами розпаду пухлинної тканини, а в дослідних групах в якості індуктора підключаються гідрофільні органічні речовини води Нафтуся і їх роль полягає в пришвидшенні детоксикації організму від продуктів катаболізму, який превалує в організмі пухлиноносіїв. Останнє узгоджується зі змінами в системі червоної крові. Суттєве зниження чисельності еритроцитів і вмісту гемоглобіну у всіх контрольних щурів, незалежно від природи пухлини, зумовлене загальною інтоксикацією організму.

Максимальна стимуляція Нафтусею детоксикаційних систем перед прищепленням досліджуваних пухлин забезпечує вірогідне збільшення чисельності червонокривців в 1,2 р. у всіх пухлиноносіїв, незалежно від природи пухлини. 10-денне примусове поїння щурів Нафтусею через 7 днів після прищеплення пухлини запобігає розвитку еритропенії при карциномі Герена і лімфосаркомі Пліса. У щурів з саркомою 45 спостерігається тенденція до відновлення популяції червонокривців, їх чисельність зросла в 1,2 р. стосовно контролю. Вільний доступ до автопоїлок з Нафтусею впродовж 10 днів після 7-денного лат-періоду є ефективним лише при лімфосаркомі Пліса.

Вміст гемоглобіну є вірогідно вищим стосовно контролю у всіх дослідних щурів із саркомою 45 і лімфосаркомою Пліса, незалежно від способу споживання "Нафтусі". У всіх дослідних щурів із карциномою Герена вміст гемоглобіну ідентичний контрольній величині.

Відомо, що індукція цитохрому Р-450 у 12-палій кишці супроводжується активацією всмоктування харчового заліза, зв'язування з трансферином і засвоєння на синтез гемоглобіну. Гідрофобні органічні речовини Нафтусі є потенційними індукторами мікросомальних монооксигеназ ентероцитів. Разом з тим встановлено, що Нафтусі властива виражена трофічна дія на тонкий кишечник щурів, що включає гіперплазію і гіпертрофію ендокринних клітин дванадцятипалої кишки і їх збагачення аргірофільними гранулами.

Автори правомірно стверджують, що активація синтезу гемоглобіну у дослідних щурів з перевивними пухлинами саркомою 45 і лімфосаркомою Пліса зумовлена місцевою адаптаційною реакцією, що включає активацію ентероцитів і кишечних ендокриноцитів органічними речовинами Нафтусі. Разом з тим, ентероцити щурів з карциномою Герена є, мабуть, філогенетично чутливі до ендотоксинів цієї пухлини епітеліального походження, що гальмує дію Нафтусі.

Суттєвий лейкоцитоз щурів всіх контрольних груп є базовою захисною реакцією при пухлинному рості і зумовлений у щурів з карциномою Герена виключно зменшенням масової частки тимуса, у щурів з лімфосаркомою Пліса вірогідним збільшенням чисельності мієлокаріоцитів, а виснаження кісткового мозку і тимуса у щурів із саркомою 45 компенсується гіпертрофією селезінки, її масова частка зросла вдвічі.

Інакше кажучи, загальна інтоксикація організму при пухлинному рості спричинює суттєву дисгармонію мієлоїдної і лімфоїдної тканин в продукуванні імункомпетентних клітин, що дозволяє перевивним пухлинам будь-якої природи “уникати” ефективного імунного нагляду.

Превентивне поїння щурів Нафтусею найкраще в нормує чисельність лейкоцитів після трансплантації їм пухлин.

Двократне збільшення чисельності лейкоцитів у щурів цієї групи із саркомою 45 зумовлене суттєвою активацією проліферативних процесів у кістковому мозку (чисельність мієлокаріоцитів вірогідно зросла в 1,3 р.) при збереженні масової частки тимуса і селезінки в межах норми. У щурів аналогічної групи із лімфосаркомою Пліса помірний лейкоцитоз супроводжується вірогідним приростом чисельності мієлокаріоцитів і масової частки тимуса, тоді як у щурів з карциномою Герена проліферативні процеси в тимусі пригнічені (масова частка зменшена в 1,8 р. щодо норми), однак простежується тенденція до збільшення чисельності мієлокаріоцитів і масової частки селезінки.

Таким чином, здатність Нафтусі стимулювати гемопоєз при згаданому курсовому навантаженні запобігає його виснаженню при пухлинному рості.

10-денне примусове поїння всіх пухлиноносіїв Нафтусею, як і вільний доступ до автопоїлок з цією водою, розпочаті через 7 днів після інокуляції відповідних пухлин, дещо слабше ліквідують напруження у центральних і периферичних органах імуногенезу, внаслідок чого чисельність лейкоцитів у відповідних дослідних групах така ж, як і у контрольних тварин, незалежно від типу пухлини.

Крім цього, застосування Нафтусі вірогідно відновлює здатність лімфоцитів до бласттрансформації.

Таким чином, певне підвищення імункомпетентності організму щурів-пухлиноносіїв є одним із механізмів гальмівної дії Нафтусі на неопластичний процес.

Ступінь гіпертрофії наднирників залежить, перш за все, від природи перевивної пухлини. Нафтуса регулює їх ріст лише у щурів з лімфосаркомою Пліса.

Отримані дані переконливо засвідчують перевагу анаболічних процесів у щурів-пухлиноносіїв, котрих поїли Нафтусею, що правомірно розцінювати як суттєву перебудову клітинного метаболізму, внаслідок додаткового залучення енергії і пластичного матеріалу, завдяки запуску процесу індукції органічними речовинами-ксенобіотиками цієї води.

Враховуючи деякі розбіжності в характеристиках антиоксидантної резистентності організму, його імунологічної компетентності і активності місцевих адаптаційних реакцій при різних типах пухлин, правомірно припустити, що Нафтуса підтримує оптимальне для кожного типу досліджуваних пухлин співвідношення нетрансформованої форми ксенобіотиків та кількісний і якісний склад їх метаболітів, чим забезпечує оптимальне поєднання детоксикаційного та імунотимізуючого ефекту, а отже, і суттєву протипухлинну дію.

Таким чином, протипухлинна дія води Нафтуса ґрунтується на здатності її органічних речовин-ксенобіотиків запускати загальну адаптаційну реакцію організму. Активність індивідуальних складових цієї реакції визначається природою перевивної пухлини.

Це дозволило автору констатувати, що Нафтуса викликає помірне гальмування росту перевивних пухлин. Максимальне гальмування забезпечується курсовим примусовим напоюванням щурів Нафтусею в дозі 1,5% м.т. (еквівалентна тій, що призначається людям) превентивно 21 день перед трансплантацією і впродовж всього дослідження. Протипухлинний ефект Нафтусі зумовлений її тривалим ритмічним надходженням в організм, що підтверджує провідну роль індукції детоксикаційних систем органічними речовинами-ксенобіотиками мінеральної води в розгортанні загальної адаптаційної реакції організму. Потужність секреторно-транспортної системи нирок віддзеркалює протипухлинну дію Нафтусі.

Отримані дані про протипухлинну дію Нафтусі, розглянуті сумісно із проведеними даними літератури про аналогічні властивості препаратів Aloe vera, відкривають заманливу перспективу дослідження антипухлинної активності напою “Трускавецька кришталева з алое”.

РОЗДІЛ 6

КЛІНІКО-ФІЗІОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ АДАПТОГЕННИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ БАЛЬНЕОФІТОПРЕПАРАТУ "ТРУСКАВЕЦЬКА КРИШТАЛЕВА З АЛОЕ"

Результати експериментального дослідження, викладені в попередньому розділі, дали підставу для клініко-фізіологічного дослідження адаптогенних ефектів бальнеофітопрепарату "Трускавецька кришталева з алое". Виходячи з концепції Брехмана І.І. (1968), що ефект адаптогену краще проявляється на патологічно зміненому тлі, в якості об'єкта дослідження було вибрано 69 мужчин 30-50 років з дизадаптозом - неспецифічною основою наявного у них хронічного захворювання (пієлонефриту в стадії латентного процесу). Формування основної і еталонної груп здійснювалося в міру поступлення хворих на реабілітаційне лікування на курорт Трускавець за результатами первинного обстеження з таким розрахунком, щоби обидві групи були приблизно рівноцінними. Члени еталонної групи отримували стандартний бальнеотерапевтичний комплекс, тоді як в основній групі замість біоактивної води "Нафтуса" призначали напій "Трускавецька кришталева з алое". Наприкінці тритижневого курсу бальнеофітотерапії проводили повторне обстеження. Референтні показники отримані внаслідок обстеження 20 здорових донорів аналогічного віку.

Предмет дослідження - імунний і метаболічно-гормональний статуси, гемостаз і еритроцити, а також рутинні клініко-лабораторні показники, згідно з методологічним підходом трускавецької наукової школи бальнеології та фітотерапії.

6.1. Факторний аналіз післяреабілітаційного стану

На першому етапі обробки результатів з метою конденсації інформації про стан організму після курсу бальнеофітотерапії матриця зареєстрованих параметрів (змінних) була піддана факторному аналізу методом головних компонент (ГК).

Підсумок факторного аналізу методом ГК поля змінних відображено на табл. 6.1.

Таблиця 6.1.

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

Змінна	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10
Мікробна ємність моноцитів	0,88									-0,29
Моноцити	0,82									
Індекс кілінгу нейтрофілів	0,76									
Моноцити (абсолютний вміст)	0,75				-0,30					
Амілаза	0,61	-0,34								
Молекули середньої маси сечі	-0,56				-0,35					
Холестерин загальний	-0,56			-0,33	-0,50					
Бактерицидна здатність нейтрофілів	0,53		0,52							-0,48
Пан-лімфоцити (абсолютний вміст)	-0,53	0,50								
Аланінамінотрансфераза	-0,46						0,33	0,32		
Малоновий діальдегід	0,43	0,38								
Супероксиддисмутаза	0,41									0,39
Гемоглобін		0,76								
Еритроцити		0,70								
Сечовина плазми		0,56								
Еозинофіли		0,55								
Лужна фосфатаза		0,53								
Активованій час рекальцифікації плазми	-0,45	-0,49				-0,41				
Креатинінемія	-0,46	0,47								
Амілаза сечі		-0,46				-0,42				
Альфа-1-глобуліни		-0,44			0,38	0,30				
Нейтрофіли (абсолютний вміст)			0,88							
Нейтрофіли сегментоядерні		-0,32	0,71							
Пан-лімфоцити	-0,47		-0,69							
Паличкоядерні нейтрофіли			0,59							0,31
Бактерійурія			-0,43	-0,42	0,32					
"Активні" Т-лімфоцити			0,40							-0,35
Реакція бласттрансформації лімфоцитів на ФГА			0,40			0,39				0,36
Лізоцим				0,73						
Циркулюючі імунні комплекси				-0,68						
Білірубінемія				-0,67						
Комплемент			-0,33	0,57						0,35

Лейкоцитурія			-0,40	-0,50						
Холестерин бета-ліпопротеїдів	-0,44			-0,48	-0,36					
Ліпіди загальні				-0,47			0,33			
Каталаза				0,46						
Гамма-глобуліни					0,79					
Імуноглобулін G					0,75				0,37	
Холестерин альфа-ліпопротеїдів	-0,39				-0,56					
Альфа-2-глобуліни					0,54			0,30		
Тромбоцити		0,35			-0,52			0,31		
Бета-глобуліни			-0,36		0,45					
Фібриноген А				0,36	-0,44			0,32		
С-реактивний білок	0,37				0,41					
Сечовина сечі						-0,83				
Креатинін сечі						-0,74				
Пізня гіперглікемічна реакція ОТТГ			0,33			0,70			-0,30	
Урати сечі	0,32	0,40				0,54				
Рання гіперглікемічна реакція ОТТГ	-0,46					0,48				
Молекули середньої маси				-0,37	-0,41					
Тимолова проба				-0,30	-0,36			0,29		
Толерантність плазми до гепарину							0,66			
CD19-лімфоцити							-0,65			
Альбуміни					-0,33		-0,65			
Урикемія						-0,34	0,60			
Теофілінрезистентні Т-лімфоцити				0,50			0,57			
Імуноглобулін А				-0,40			-0,54		-0,52	
Імуноглобулін М				-0,41			-0,53		-0,52	
Ретикулоцити	-0,40	0,38					-0,48			
Швидкість зсідання еритроцитів		-0,40					-0,47	0,32		-0,32
Аспаратамінотрансфераза			-0,38			-0,40	0,44			
Дієнові кон'югати				0,26	0,26		-0,30			
CD16-лімфоцити								0,76		
Природна кіллерна активність								0,74		
Антигілазалежна цитотоксичність								0,70		
Екскреція І7-КС			0,53					0,63		
Індекс адаптації Поповича	0,33							0,56		
Еритроцитурія								-0,56		
Трийодтиронін	-0,43							0,48		
Екскреція І7-ОКС	0,38					0,30	-0,32	-0,47	0,29	
Теофілінчутливі Т-лімфоцити									0,93	
CD8-лімфоцити									0,90	
Імунорегуляторний індекс									-0,81	
CD4-лімфоцити				0,37			0,34		-0,68	
Протромбіновий індекс						0,36			0,54	
Фагоцитарний індекс моноцитів	0,34					0,30			0,46	
Мінералокортикоїдна активність (Na/K плазми)			0,33			-0,34	0,40	0,33	-0,44	
Глікемія натще									0,43	
Гематокрит						-0,36			0,40	-0,29
Фагоцитарний індекс нейтрофілів	0,30								-0,76	
Мікробне число нейтрофілів	0,30								-0,75	
Мікробне число моноцитів									-0,72	
Фібриноген Б		0,28			0,32					-0,59
Псевдохолінестераза						0,43		0,40		0,46
Доля відтворюваної дисперсії (%)	13,3	9,1	8,4	7,4	6,3	5,7	4,8	4,4	4,2	3,8
Кумулятивна доля відтворюваної дисперсії (%)	13,3	22,4	30,8	38,2	44,5	50,2	55,0	59,4	63,6	67,5

Встановлено, що перша ГК пояснює 13,3% дисперсії і пов'язана із 12 параметрами, в тому числі із 4 - суттєво ($r \geq 0,70$). Максимальне факторне навантаження на дану ГК дає бактерицидна здатність моноцитів, природною є локалізація в її складі параметрів вмісту в крові моноцитів. Інший блок складають індекс кіллінгу нейтрофілів і їх бактерицидна здатність. Малоновий диальдегід і супероксиддисмутаза репрезентують тут кисеньзалежний механізм бактерицидності як маркери генерації фагоцитами активних форм кисню, про що свідчать їх прямі зв'язки з індексом кіллінгу ($r=0,60$ і $0,38$ відповідно). Пряма кореляція з останнім ($r=0,32$) виявлена і для амілази. Натомість АлТ ($r=-0,34$), холестерин ($r=-0,50$) і молекули середньої маси сечі ($r=-0,56$), а також абсолютний вміст в крові лімфоцитів є корелятами чинників, що пригнічують бактерицидність нейтрофілів і моноцитів. Отже перша ГК може бути інтерпретована як бактерицидність нейтрофілів і моноцитів та модулюючі її чинники. Друга ГК поглинає 9,1% дисперсії і стосується, передовсім, параметрів еритроциту - гемоглобіну і еритроцитів, з якими корелюють сечовина ($r=0,36$ і $0,32$), еозинофіли ($r=0,35$ і $0,35$), активований час рекальцифікації плазми ($r=-0,34$ і $-0,38$), амілаза

сечі ($r=-0,34$ і $-0,38$) та, малою мірою, лужна фосфатаза ($r=0,22$ і $0,29$) і креатинін ($r=0,30$ і $0,20$). Локалізація в даній ГК альфа-1-глобулінів пояснюється їх зв'язками з лужною фосфатазою ($r=-0,36$) і еозинофілами ($r=-0,33$). Третя ГК пояснює 8,4% мінливості і отримує основні навантаження з боку мажорних елементів лейкоцитограми. Рівень "активних" Т-лімфоцитів пов'язаний з такими СЯН ($r=0,36$) і лімфоцитів ($r=-0,30$), а РБТЛ на ФГА - з ПЯН ($r=0,41$) і абсолютним нейтрофіліозом ($r=0,38$). Бактеріурія, своєю чергою, інверсно корелює з РБТЛ ($r=-0,44$), E_A -РУЛ ($r=-0,34$) і абсолютним нейтрофіліозом ($r=-0,27$). Четверта ГК (7,4% дисперсії) об'єднує активність лізоциму - представника кисеньнезалежного механізму бактерицидності, комплемента та, інверсним чином, циркулюючі імунні комплекс мікробних антигенів з антитілами проти них. Перелічені чинники антибактеріального захисту, своєю чергою, пов'язані з рівнем білірубину ($r=-0,33$, $-0,40$ і $0,39$ відповідно), лізоцим і ЦІК - з холестерином бета-ліпопротеїдів ($r=-0,49$ і $0,44$), загальними ліпідами ($r=-0,40$ і $0,27$) та каталазою ($r=0,25$ і $-0,40$), комплемент - з каталазою ($r=0,36$). Локалізація тут лейкоцитурії пояснюється її інверсною залежністю від активності лізоциму ($r=-0,61$). Отже, дана ГК інтерпретується як кисеньнезалежний механізм бактерицидності та його метаболічні кореляти. П'ята ГК (6,3% дисперсії) конденсує інформацію про рівні фракцій глобулінів і пов'язаних з ними рівні С-реактивного білка (корелює з альфа-2-глобуліном: $r=0,35$ і гамма-глобуліном: $r=0,29$), холестерину альфа-ліпопротеїдів (корелює з IgG: $r=-0,44$ і гамма-глобуліном: $r=-0,40$), тромбоцитів (корелює з IgG: $r=-0,43$ і гамма-глобуліном: $r=-0,34$) та фібриногену А (корелює з альфа-2-глобуліном: $r=-0,25$ і гамма-глобуліном: $r=-0,25$), тобто репрезентує захисні білки. Шоста ГК (5,7% мінливості) відображає концентрації в сечі азотистих метаболітів, які пов'язані, з одного боку, з рівнем в плазмі молекул середньої маси ($r=0,28$; $0,32$ і $-0,38$ стосовно креатиніну, сечовини і уратів відповідно), а з іншого боку - з виразністю як ранньої (через 1,5 год), так і пізньої (через 2,5 год) гіперглікемічної реакції на пероральне вживання глюкози ($r=-0,52$ і $-0,41$ та $-0,57$ і $-0,37$ стосовно сечовини і креатиніну). Сьома ГК пояснює 4,8% дисперсії і отримує найбільше навантаження від толерантності плазми до гепарину, яка, своєю чергою, пов'язана з урикемією ($r=0,54$) і рівнем В-лімфоцитів ($r=-0,41$). Восьма ГК (4,4% мінливості) об'єднує параметри кілерної ланки імунітету та адаптації, які взаємозв'язані. Зокрема, рівень натуральних кілерів корелює з екскрецією 17-кетостероїдів ($r=0,59$) і індексом адаптації Поповича ($r=0,39$), для природної кілерної активності відповідні цифри складають $0,58$ і $0,39$, для антитілазалежної цитотоксичності: $0,49$ і $0,40$. Остання корелює ще й з трийодтироніном ($r=0,38$) і екскрецією 17-оксикортикостероїдів ($r=-0,28$). Неочікувана, на перший погляд, локалізація в складі даної ГК еритроцитурії пояснюється її зв'язками з 17-КС ($r=-0,47$), T_3 ($r=-0,40$) і 17-ОКС ($r=0,38$). Дев'ята ГК пояснює 4,2% дисперсії, зумовленої субпопуляціями Т-лімфоцитів, передовсім Т-кілерів, які корелюють з макрофагальною активністю моноцитів ($r=0,42$ і $0,39$), протромбіновим індексом ($r=0,42$ і $0,36$), гематокритом ($r=0,30$ і $0,32$) та глікемією ($r=0,30$ і $0,32$ для $E_{TФЧ}$ -РУЛ і CD_8 відповідно). Т-гелпери корелюють з глікемією ($r=-0,30$) і мінералокортикоїдною активністю ($r=0,31$). Нарешті, десята ГК (3,8% дисперсії) отримує навантаження від параметрів фагоцитозу нейтрофілів/мікрофагів і моноцитів/макрофагів, з якими пов'язані рівень фібриногену Б і активність псевдохолінестерази плазми. При цьому перший чинник корелює з ними прямо ($r=0,36$; $0,39$ і $0,37$), тоді як другий - інверсно ($r=-0,30$; $-0,54$ і $-0,52$).

Отже, понад 2/3 інформації, що міститься у післяреабілітаційних параметрах захисно-приспосувальних систем та метаболізму, може бути сконденсована у десяти головних компонентах-кластерах, в межах кожного з яких локалізуються параметри, об'єднані причинно-наслідковими функціонально-регуляторними зв'язками.

6.2. Порівняльний аналіз ефективності двох реабілітаційних комплексів

На першому етапі порівняльного аналізу 74 параметри було розподілено на 8 блоків за принципом суттєвої відмінності змін параметрів чи їх відсутності.

Перший блок (табл. 6.2) склали два імунні і два метаболічні параметри, три з яких початково були значно підвищеними, а внаслідок реабілітації із застосуванням стандартного бальнеотерапевтичного комплексу, прийнятого за еталон, знижувалися. З огляду на інверсну кореляцію рівня ЦІК з низкою параметрів антибактеріального захисту: активністю лізоциму ($r=-0,45$), мікробним числом моноцитів ($r=-0,41$) і нейтрофілів ($r=-0,40$), його зниження оцінюється як сприятливий ефект бальнеотерапії. Сказане стосується і динаміки рівня молекул середньої маси (МСМ) в плазмі і, особливо, сечі - загальноприйнятих маркерів ендогенної інтоксикації. При цьому виявлено інверсну кореляцію МСМ сечі з індексом кілінгу нейтрофілів ($r=-0,66$), їх бактерицидною здатністю ($r=-0,48$) і такою моноцитів ($r=-0,41$).

Реверсія сприятливих ефектів еталону

№	Група		Донори	Основна	Еталонна
	Показник (n)		20	35	34
1.	Циркулюючі імунні комплекси, од.	П К	54±4	118±8 137±6	116±7 83±3
2.	Пан-лімфоцити, Г/л	П К	1,96±0,11	2,26±0,11 2,43±0,09	2,28±0,09 2,18±0,11
3.	МСМ плазми, од. екстинк.	П К	0,22±0,01	0,51±0,02 0,54±0,03	0,54±0,02 0,51±0,02
4.	МСМ сечі, од. екстинк.	П К	0,39±0,03	1,19±0,04 1,32±0,01	1,20±0,03 1,04±0,06

Група (n)		Основна (35)		Еталонна (34)	
Показник		П	К	П	К
ЦІК (Cv=0,417)	I _D	2,185	2,537	2,148	1,537
	d	+2,84	+3,69	+2,75	+1,29
Пан-лімфоцити (Cv=0,199)	I _D	1,153	1,240	1,163	1,112
	d	+0,59	+0,93	+0,63	+0,43
МСМ плазми (Cv=0,269)	I _D	2,391	2,512	2,530	2,337
	d	+5,17	+5,62	+5,69	+5,12
МСМ сечі (Cv=0,300)	I _D	3,04	3,35	3,06	2,65
	d	+6,80	+7,83	+6,87	+5,50
Інтегральний індекс патології	D	3,85	4,52	3,98	3,08
	m	1,35	1,46	1,41	1,30
Інтегральний ефект реабілітації	ΔD		+0,67		-0,90
	m		0,16		0,31

Зменшення міри абсолютного пан-лімфоцитозу, який прямо корелює з ЦІК ($r=0,33$) та інверсно - з інтенсивністю ($r=-0,32$) і завершеністю ($r=-0,36$) фагоцитозу нейтрофілів та бактерицидною здатністю моноцитів ($r=-0,39$), нами теж трактується як сприятливий ефект.

У підсумку інтегральний індекс патології, розрахований за параметрами цього блоку, в еталонній групі суттєво знижується, натомість в основній - такою ж мірою зростає, що дає підставу трактувати дію тестованого напою як реверсія сприятливих ефектів еталону: від $+0,90\pm0,31$ до $-0,67\pm0,16$, при цьому пряма різниця ефективності відносно еталону складає $-1,57\pm0,46$.

Другий блок ефектів (табл. 6.3) очолює комплемент, точніше його динаміка. Попри традиційне трактування комплемента як опсоніна, нами виявлена негативна кореляція його активності з інтенсивністю фагоцитозу нейтрофілів ($r=-0,38$) і моноцитів ($r=-0,37$) та рівнем "активних" Т-лімфоцитів ($r=-0,26$), що дає нам підстави вважати тенденцію до зниження його підвищеного рівня в еталонній групі як сприятливий ефект.

Сказане стосується також вкорочення початково подовженого активованого каоліном часу рекальцифікації плазми як маркера першої фази коагуляційного гомеостазу, який інверсно корелює з індексом кіллінгу нейтрофілів ($r=-0,35$) і фагоцитарним індексом моноцитів ($r=-0,52$). Зниження початково нормального рівня фібриногену А - маркера третьої фази коагуляційного гомеостазу - теж є сприятливим ефектом, позаяк фібриноген А інверсно корелює з рівнем "активних" Т-лімфоцитів ($r=-0,42$), IgG ($r=-0,26$) і бактерицидною здатністю нейтрофілів ($r=-0,29$) та прямо - з активністю комплемента ($r=0,52$). В цьому ж руслі нами трактується вкорочення початково подовженого часу толерантності плазми до гепарину як маркера антикоагуляції, з огляду на його інверсну кореляцію з інтенсивністю фагоцитозу нейтрофілів ($r=-0,40$) і моноцитів ($r=-0,40$), а також рівнем В-лімфоцитів ($r=-0,41$).

Виявлене нами поєднання сприятливих змін активності комплемента і параметрів коагуляції лежить в руслі концепції Кузника Б.И. и др. (1985) і Дранника Г.Н. (1989) про функціональний реципрокний зв'язок між імунітетом і гомеостазом, який здійснюється через макрофаги, тромбоцити і ендотеліоцити судинної стінки та продуковані ними комплемент, фібрoneктин, простагландини і лейкотрієни. В попередніх роботах нами було виявлено поєднання у ліквідаторів аварії на ЧАЕС з урологічною патологією імунодисфункції і коагулопатії (Флюнт І.С. та ін., 2001; Попович І.Л. та ін., 2003).

З іншого боку, активність комплемента (який, за суттю, є каскадом протеаз) корелює з активністю трансаміназ - АлТ ($r=0,31$) і АсТ ($r=0,38$).

Таблиця 6.3.

Нівелювання сприятливих гальмівних ефектів еталону

№	Група		Донори	Основна	Еталонна
	Показник (n)		20	35	34
1.	Комплемент, CH ₅₀	П К	40,0±4,0	43,0±3,0 47,3±4,2	46,2±3,8 40,1±2,0
2.	Активований час рекальцифікації плазми, с	П К	60±3	78±3 81±4	75±4 69±3
3.	Фібриноген А, г/л	П К	3,00±0,26	2,78±0,18 2,94±0,19	3,22±0,19 2,56±0,12
4.	Толерантність плазми до гепарину, хв	П К	5,3±0,5	6,4±0,4 7,0±0,3	7,2±0,5 6,0±0,3
5.	Креатинін, мкМ/л	П К	79±3	83±2 84±1	83±2 78±2
6.	Аланінамінотрансфераза, мкМ/г*л	П К	0,39±0,04	0,32±0,03 0,35±0,02	0,36±0,03 0,26±0,02
7.	Аспаратамінотрансфераза, мкМ/г*л	П К	0,28±0,03	0,22±0,02 0,25±0,02	0,27±0,02 0,23±0,02
8.	Ліпіди загальні, г/л	П К	5,75±0,27	6,76±0,22 6,98±0,23	6,66±0,27 6,01±0,24
9.	Холестерин пребета- і бета-ЛП, мМ/л	П К	3,90±0,20	3,20±0,12 3,42±0,09	3,31±0,10 2,81±0,13
10.	Холестерин альфа-ЛП, мМ/л	П К	1,30±0,07	1,39±0,05 1,43±0,05	1,43±0,06 1,32±0,07
11.	Рання гіперглікемічна реакція, %	П К	138±4	170±3 170±3	166±4 157±5
12.	Амілаза сечі, мг/с*л	П К	27±3	46±4 45±4	51±4 38±4

Група (n)		Основна (35)		Еталонна (34)	
Показник		П	К	П	К
Комплемент (Cv=0,445)	I _D d	1,075 +0,17	1,182 +0,41	1,155 +0,35	1,003 +0,01
Активов. час рекальцифікації плазми (Cv=0,267)	I _D d	1,300 +1,12	1,350 +1,31	1,250 +0,94	1,150 +0,56
Фібриноген А (Cv=0,380)	I _D d	0,927 -0,19	0,980 -0,05	1,073 +0,19	0,853 -0,39
Толерантність плазми до гепарину (Cv=0,405)	I _D d	1,208 +0,51	1,321 +0,79	1,358 +0,88	1,132 +0,33
Креатинін (Cv=0,142)	I _D d	1,051 +0,36	1,063 +0,45	1,051 +0,36	0,987 -0,09
Аланінамінотрансфераза (Cv=0,496)	I _D d	0,821 -0,36	0,897 -0,21	0,923 -0,16	0,667 -0,67
Аспаратамінотрансфераза (Cv=0,428)	I _D d	0,786 -0,50	0,893 -0,25	0,964 -0,08	0,821 -0,42
Ліпіди загальні (Cv=0,214)	I _D d	1,176 +0,82	1,214 +1,00	1,158 +0,74	1,045 +0,21
Холестерин пребета- і Бета-ЛП (Cv=0,250)	I _D d	0,821 -0,72	0,877 -0,49	0,849 -0,60	0,721 -1,12
Холестерин Альфа-ЛП (Cv=0,242)	I _D d	1,069 +0,29	1,100 +0,41	1,100 +0,41	1,015 +0,06
Рання гіперглікемічна реакція (Cv=0,130)	I _D d	1,232 +1,78	1,232 +1,78	1,203 +1,56	1,138 +1,06
Амілаза сечі (Cv=0,474)	I _D d	1,704 +1,48	1,667 +1,41	1,889 +1,87	1,407 +0,86
Інтегральний індекс патології	D m	+0,40 0,23	+0,55 0,21	+0,54 0,20	+0,03 0,18
Інтегральний ефект реабілітації	ΔD m		+0,15 0,03		-0,51 0,05

Тому зниження їх активності слід трактувати як сприятливий ефект бальнеотерапії. Додатковим доказом на користь цього твердження є інверсна кореляція АлТ з індексом кілліну нейтрофілів ($r=-0,34$) і бактерицидною здатністю моноцитів ($r=-0,34$) та пряма - з бактерійурією ($r=0,32$) і МСМ плазми ($r=0,35$), а також інверсна кореляція АсТ з реакцією бласттрансформації Т-лімфоцитів (РБТЛ) на ФГА ($r=-0,36$).

Сприятливою є нормалізація підвищеного рівня загальних ліпідів, який інверсно корелює з РБТЛ ($r=-0,35$) і лізоцимом ($r=-0,40$), а також холестерину в складі альфа-ліпопротеїнів, який інверсно корелює з кілінговою активністю нейтрофілів ($r=-0,40$) та рівнями IgG ($r=-0,44$), В-лімфоцитів ($r=-0,32$) і "активних" Т-лімфоцитів ($r=-0,31$). Вміст холестерину в складі пребета- і бета-ліпопротеїдів, початково знижений, внаслідок бальнеотерапії знижується ще більшою мірою, проте такий ефект цілком сприятливий стосовно антибактеріального захисту з огляду на інверсну кореляцію цього параметра з лізоцимом ($r=-0,49$), бактерицидною здатністю моноцитів ($r=-0,46$) і індексом кілінгу нейтрофілів ($r=-0,40$). Крім того, холестерин неальфа-ліпопротеїдів пов'язаний прямо з ЦІК ($r=0,54$) і інверсно - з рівнем Т-гелперів ($r=-0,38$), що додатково свідчить за сприятливий характер його зниження. Інверсна кореляція креатинінемії з індексом кілінгу нейтрофілів ($r=-0,36$) і бактерицидною здатністю моноцитів ($r=-0,39$) дає підстави аналогічно оцінити її незначну динаміку.

Рання (через 1,5 год після перорального вживання глюкози) гіперглікемічна реакція - маркер співвідношення гіпер- і гіпоглікемізуючих чинників - початково була суттєво підвищена, а внаслідок бальнеотерапії цілком нормалізувалась. Про сприятливий характер такого ефекту свідчить інверсна кореляція цього тесту з бактерицидною здатністю моноцитів ($r=-0,43$) і нейтрофілів ($r=-0,37$) та пряма - з рівнем МСМ сечі ($r=0,62$). Аналогічно підвищена активність амілази сечі внаслідок бальнеотерапії мінімізується, що знову трактується як сприятливий ефект, позаяк даний параметр інверсно корелює з перетравлюючою здатністю нейтрофілів ($r=-0,34$), фагоцитарною активністю моноцитів ($r=-0,30$), рівнями В-лімфоцитів ($r=-0,31$) і "активних" Т-лімфоцитів ($r=-0,28$) та прямо - з маркерами ендогенної інтоксикації МСМ ($r=0,46$) сечовою кислотою ($r=0,33$) плазми.

У підсумку стандартної бальнеотерапії початково підвищений інтегральний індекс патології практично сходить нанівець, знижуючись в еталонній групі на $0,51\pm0,05$ од. Натомість в основній групі розглянені параметри змінюються протилежним чином (комплемент, тромбопластиноутворення, антикоагуляція, АсТ, ліпіди, холестерин неальфа-ЛПП) чи залишаються без суттєвих змін (фібриноутворення, АлТ, креатинін, холестерин альфа-ЛПП, гіперглікемічна реакція, амілазурия), так що у підсумку інтегральний індекс патології навіть дещо наростає - на $0,15\pm0,03$ од. Викладене дає підставу трактувати дію тестованого напою як нівелювання сприятливих гальмівних ефектів еталону, при цьому пряма різниця ефективності відносно еталону складає $-0,66\pm0,04$.

Третій блок (табл. 6.4) об'єднує, передовсім, клітинні та гуморальні механізми антибактеріального захисту - фагоцитоз мікрофагів/нейтрофілів і макрофагів/моноцитів, лізоцим, гамма-глобуліни та їх компоненту - IgG. Іншу констеляцію імунних параметрів складають рівні "активних" і теофілін-резистентних Т-лімфоцитів та CD3⁺CD8⁺-лімфоцитів (Т-кілерів). Перші з них прямо корелюють з бактерицидною здатністю мікрофагів ($r=0,57$) і інтенсивністю фагоцитозу макрофагів ($r=0,30$), другі - з бактерицидною здатністю макрофагів ($r=0,29$) і лізоцимом ($r=0,46$), треті - з активністю фагоцитозу макрофагів ($r=0,42$) і IgG. Наслідком функціонування антибактеріальних механізмів є зменшення бактеріурії, яка інверсно корелює з лізоцимом ($r=-0,45$), "активними" Т-лімфоцитами ($r=-0,34$) і бактерицидною здатністю мікрофагів ($r=-0,30$), а також лейкоцитурії, стосовно якої виявлена аналогічна кореляція з лізоцимом ($r=-0,61$) і БЦЗН ($r=-0,42$), а також мікробним числом макрофагів ($r=-0,28$).

Згадані параметри, початково тією чи іншою мірою знижені, під впливом еталонного бальнеотерапевтичного комплексу мінімізуються чи практично нормалізуються. Такі вельми сприятливі зміни супроводжуються підвищенням початково нормальних активностей антиоксидантних ферментів супероксиддисмутази (несуттєво) і каталази (суттєво) в поєднанні з нормалізацією зниженого рівня первинних продуктів ліпопероксидації, які корелюють відповідно з індексом кілінгу мікрофагів ($r=0,38$), лізоцимом ($r=0,25$) і IgG ($r=0,31$).

Деяке наростання нормальної пізньої (через 2,5 год) гіперглікемічної реакції ми трактуємо як сприятливий ефект, позаяк цей параметр прямо корелює з лізоцимом ($r=0,40$), а також РБТЛ ($r=0,49$) і рівнем Т-гелперів ($r=0,32$). Аналогічно оцінюємо і підвищення концентрації в сечі сечовини, яка прямо корелює з БЦЗН ($r=0,29$).

Отже, в еталонній групі пригнічення параметрів антибактеріального захисту та їх метаболічного супроводу сходить нанівець. Натомість в основній групі зміни практично відсутні. Значить, апробований засіб нівелює сприятливі активуючі ефекти еталону (різниця складає $-0,34\pm0,03$).

Нівелювання сприятливих активуючих ефектів еталону

№	Група		Донори	Основна	Еталонна
	Показник (n)		20	35	34
1.	Еа-РУЛ, %	П К	29,6±1,6	19,1±0,8 19,8±0,6	17,9±0,8 21,3±0,7
2.	Е _{ТФР} -РУЛ, %	П К	33,2±1,7	27,4±1,0 31,8±1,0	28,1±1,2 30,5±0,8
3.	CD3 ⁺ CD8 ⁺ -лімфоцити, %	П К	24,8±0,9	22,7±0,6 22,3±0,7	22,3±0,6 23,4±0,4
4.	IgG, г/л	П К	11,5±0,5	9,4±0,5 10,0±0,4	9,4±0,6 10,9±0,5
5.	γ-глобуліни, г/л	П К	13,9±1,1	12,1±0,7 13,3±0,6	12,0±0,7 13,8±0,7
6.	Мікробне число нейт- рофілів, бакт./фагоцит	П К	8,0±0,3	6,5±0,3 6,4±0,3	7,1±0,3 7,7±0,2
7.	Індекс кіллінгу нейтрофілів, %	П К	69,1±3,8	42,6±1,8 44,9±1,6	42,8±2,2 50,1±2,2
8.	Бактерицидна здатність нейтрофілів, Г/л	П К	11,8±1,3	5,9±0,5 7,5±0,6	6,2±0,6 8,7±0,6
9.	Мікробне число моно- цитів, бактерій/фагоцит	П К	11,1±0,9	7,5±0,5 7,3±0,6	8,6±0,6 10,0±0,4
10.	Лізоцим, нМ/л	П К	236±7	156±4 164±4	152±5 175±3
11.	Супероксиддисмутаза, од/мл	П К	62,0±4,0	67,2±3,0 65,7±2,9	63,6±3,2 68,6±3,1
12.	Каталаза, нМ/год*мл	П К	125±13	150±11 148±11	142±12 173±13
13.	Дієнові кон'югати, E ²³² /мл	П К	1,90±0,12	1,56±0,06 1,54±0,07	1,54±0,07 1,71±0,09
14.	Пізня гіперглікемічна реакція, %	П К	116±6	119±4 123±5	112±4 123±4
15.	Сечовина сечі, мм/л	П К	327±14	473±16 470±11	457±15 484±21

Група (n)		Основна (35)		Еталонна (34)	
Показник		П	К	П	К
Еа-РУЛ (Cv=0,223)	I _D d	0,645 -1,59	0,669 -1,48	0,605 -1,77	0,720 -1,26
Е _{ТФР} -РУЛ (Cv=0,200)	I _D d	0,914 -0,43	0,958 -0,21	0,846 -0,76	0,933 -0,33
CD3 ⁺ CD8 ⁺ -лімфоцити (Cv=0,151)	I _D d	0,915 -0,56	0,899 -0,67	0,899 -0,67	0,944 -0,37
IgG (Cv=0,231)	I _D d	0,817 -0,79	0,870 -0,56	0,817 -0,79	0,948 -0,23
γ-глобуліни (Cv=0,308)	I _D d	0,871 -0,42	0,957 -0,14	0,863 -0,44	0,993 -0,02
Мікробне число нейтрофілів (Cv=0,228)	I _D d	0,813 -0,82	0,800 -0,88	0,887 -0,49	0,963 -0,16
Індекс кіллінгу нейтрофілів (Cv=0,260)	I _D d	0,616 -1,48	0,650 -1,35	0,619 -1,46	0,725 -1,06
Бактерицидна здатність нейт- рофілів (Cv=0,500)	I _D d	0,503 -0,99	0,634 -0,73	0,529 -0,94	0,734 -0,53
Мікробне число моноцитів (Cv=0,414)	I _D d	0,676 -0,78	0,658 -0,83	0,775 -0,54	0,901 -0,24
Лізоцим (Cv=0,148)	I _D d	0,661 -2,29	0,695 -2,06	0,644 -2,41	0,742 -1,75
Супероксиддисмутаза (Cv=0,286)	I _D d	1,084 +0,29	1,060 +0,21	1,026 +0,09	1,106 +0,37
Каталаза (Cv=0,458)	I _D d	1,200 +0,44	1,184 +0,40	1,136 +0,30	1,384 +0,84

Дієнові кон'югати (Cv=0,279)	I _D d	0,821 -0,64	0,811 -0,68	0,811 -0,68	0,900 -0,36
Пізня гіперглікемічна реакція (Cv=0,221)	I _D d	1,026 +0,12	1,060 +0,27	0,966 -0,16	1,060 +0,27
Сечовина сечі (Cv=0,196)	I _D d	1,446 +2,28	1,437 +2,23	1,398 +2,03	1,480 +2,45
Інтегральний індекс патології	D m	-0,51 0,27	-0,43 0,26	-0,58 0,26	-0,16 0,25
Інтегральний ефект реабілітації	ΔD m		+0,08 0,04		+0,42 0,03

Четвертий блок (рис. 6.5) формують параметри, початкові рівні яких займають пограничні позиції (верхню чи нижню зони норми), а під впливом стандартної бальнеотерапії проявляють тенденцію до зростання. Це стосується, передовсім, макрофагоцитарного індекса і теофілінчутливих Т-лімфоцитів, рівень яких корелює з ним ($r=0,39$) та IgG ($r=0,40$). Сприятливий характер нормалізації рівня альбумінів і активності амілази пояснюється їх кореляцією з рівнем В-лімфоцитів ($r=0,37$) і індексом кілінгу ($r=0,31$) та бактерицидною здатністю макрофагів ($r=0,44$), рівнем "активних" Т-лімфоцитів ($r=0,31$) і індексом кілінгу ($r=0,32$) відповідно. Підвищення активності лужної фосфатази корелює з підвищенням рівня гемоглобіну ($r=0,29$). Нарешті, мінімізація зниженої екскреції глюкокортикоїдів теж сприятлива, позаяк корелює з бактерицидною здатністю макрофагів ($r=0,38$). У підсумку інтегральний індекс патології, мінімально виражений, цілком нівелюється. Натомість в основній групі він зміщується в протилежний, несприятливий бік, тобто має місце реверсія слабопозитивного ефекту еталону. Ріниця ж виявляється вельми значною: $-0,55 \pm 0,04$.

Таблиця 6.5.

Реверсія слабопозитивного ефекту еталону

№	Група		Донори	Основна	Еталонна
	Показник (n)		20	35	34
1.	Е _{тфч} -РУЛ, %	П К	20,9±1,1	19,1±0,8 17,9±0,8	18,5±0,7 19,5±0,6
2.	Макрофагоцитарний індекс, %	П К	53,5±2,9	58,1±2,4 53,7±2,8	59,0±2,4 62,1±2,2
2.	Альбуміни, г/л	П К	41,9±1,6	39,0±1,2 36,1±1,1	38,0±1,0 40,4±1,2
4.	α -амілаза, г/год*л	П К	22,0±1,8	21,2±1,3 19,3±1,4	18,0±1,1 20,7±1,4
5.	Лужна фосфатаза, мкМ/год*л	П К	0,90±0,12	0,94±0,09 0,82±0,08	1,02±0,11 1,22±0,10
6.	17-ОКС сечі, мкМ/добу	П К	12,0±0,7	8,2±0,3 7,7±0,2	7,9±0,3 8,7±0,4

Група (n)		Основна (35)		Еталонна (34)	
Показник		П	К	П	К
Е _{тфч} -РУЛ (Cv=0,233)	I _D d	0,914 -0,37	0,856 -0,62	0,885 -0,49	0,933 -0,29
Макрофагоцитарний індекс (Cv=0,252)	I _D d	1,086 +0,34	1,004 +0,01	1,103 +0,41	1,161 +0,64
Альбуміни (Cv= 0,174)	I _D d	0,931 -0,40	0,862 -0,80	0,907 -0,53	0,964 -0,21
α -амілаза, (Cv=0,373)	I _D d	0,963 -0,10	0,877 -0,33	0,818 -0,49	0,941 -0,16
Лужна фосфатаза (Cv=0,373)	I _D d	1,044 +0,08	0,911 -0,15	1,133 +0,23	1,356 +0,60
17-ОКС сечі (Cv=0,256)	I _D d	0,683 -1,24	0,642 -1,40	0,658 -1,33	0,725 -1,07
Інтегральний індекс патології	D m	-0,28 0,11	-0,55 0,22	-0,37 0,25	-0,08 0,26
Інтегральний ефект реабілітації	ΔD m		-0,27 0,03		+0,29 0,03

Спільна неефективність стосовно імунітету і еритрону

№	Група		Донори	Основна	Еталонна
	Показник (n)		20	35	34
1.	CD19 ⁺ -лімфоцити, %	П К	20,3±0,4	21,5±0,3 21,2±0,4	21,4±0,4 21,6±0,3
2.	CD16 ⁺ -лімфоцити, %	П К	14,9±2,1	6,43±0,67 8,00±0,60	5,46±0,61 8,11±0,66
3.	Природна кілерна активність, %	П К	29,4±4,9	11,2±1,4 14,2±1,3	9,3±1,2 14,5±1,4
4.	Моноцити, Г/л	П К	0,35±0,04	0,17±0,02 0,19±0,02	0,17±0,02 0,20±0,02
5.	Мікробна ємність моноцитів, Г/л	П К	2,08±0,36	0,76±0,13 0,78±0,12	0,90±0,12 1,34±0,17
6.	α1-глобуліни, г/л	П К	2,93±0,14	5,81±0,19 5,83±0,26	5,56±0,22 5,72±0,16
7.	Тимолова проба, од.	П К	2,00±0,22	2,17±0,18 2,32±0,20	2,27±0,19 2,20±0,17
8.	С-реактивний білок, од.	П К	1,00±0,13	1,69±0,15 1,53±0,14	1,97±0,19 1,76±0,15
9.	Шв. зсід. еритроц., мм/год	П К	5,5±1,0	8,4±0,9 7,1±0,8	7,8±1,1 7,2±0,6
10.	Протромбіновий індекс, %	П К	97,5±2,4	93,0±1,7 93,1±1,9	91,4±1,9 93,1±1,4
11.	Еритроцити, Т/л	П К	4,55±0,06	3,91±0,04 3,96±0,04	3,87±0,04 3,96±0,04
12.	Гемоглобін, г/л	П К	158±3	127±1 129±2	127±2 130±1
13.	Ретикулоцити, %	П К	0,69±0,06	0,47±0,04 0,44±0,02	0,50±0,03 0,55±0,04

Група (n)		Основна (35)		Еталонна (34)	
Показник		П	К	П	К
CD19 ⁺ -лімфоцити (Cv=0,096)	I _D d	1,059 +0,62	1,044 +0,46	1,054 +0,56	1,064 +0,67
CD16 ⁺ -лімфоцити (Cv=0,549)	I _D d	0,432 -1,04	0,537 -0,84	0,366 -1,15	0,544 -0,83
Природна кілерна активність (Cv=0,645)	I _D d	0,381 -0,96	0,483 -0,80	0,316 -1,06	0,493 -0,79
Моноцити (Cv=0,533)	I _D d	0,486 -0,96	0,543 -0,86	0,486 -0,96	0,571 -0,80
Мікробна ємність моноцитів (Cv=0,855)	I _D d	0,365 -0,74	0,375 -0,73	0,433 -0,66	0,642 -0,42
α1-глобуліни (Cv=0,215)	I _D d	1,983 +4,57	1,990 +4,60	1,898 +4,17	1,952 +4,43
Тимолова проба (Cv=0,493)	I _D d	1,085 +0,17	1,160 +0,32	1,135 +0,27	1,050 +0,10
С-реактивний білок (Cv=0,561)	I _D d	1,69 +1,23	1,53 +0,94	1,97 +1,73	1,76 +1,35
Шв. зсідання еритроц. (Cv=0,778)	I _D d	1,527 +0,68	1,291 +0,38	1,418 +0,54	1,309 +0,40
Протромбіновий індекс (Cv=0,110)	I _D D	0,954 -0,42	0,955 -0,41	0,937 -0,57	0,955 -0,41
Еритроцити (Cv=0,058)	I _D d	0,859 -2,43	0,870 -2,23	0,851 -2,58	0,870 -2,23
Гемоглобін (Cv=0,072)	I _D d	0,804 -2,73	0,816 -2,55	0,804 -2,73	0,823 -2,46
Ретикулоцити (Cv=0,403)	I _D d	0,681 -0,79	0,638 -0,90	0,725 -0,68	0,798 -0,50

П'ятий блок (табл. 6.6) містить параметри імунітету та еритрону, об'єднані на принципі відсутності суттєвих змін внаслідок реабілітації як в еталонній, так і в основній групах. Це стосується як початково

нормальних параметрів: рівня В-лімфоцитів, тимолової проби, швидкості зсідання еритроцитів і протромбінового індексу, так і знижених: рівня натуральних кілерів, їх активності, моноцитів, їх мікробної ємності (бактерицидної здатності), еритроцитів, гемоглобіну і ретикулоцитів та підвищених: альфа-1-глобулінів і С-реактивного білка.

В шостому блоці (табл. 6.7) об'єднані метаболічні і гормональні параметри, які теж не підлеглі впливу жодного реабілітаційного комплексу: знижені рівні глюкози, білірубину, сечової кислоти і трийодтироніну крові та креатиніну сечі, а також нормальні рівні сечовини крові і екскреції з сечею метаболітів андрогенів.

Таблиця 6.7.

Спільна метаболічна і гормональна неефективність

№	Група		Донори	Основна	Еталонна
	Показник (n)		20	35	34
1.	Глікемія натще, мМ/л	П К	4,44±0,18	3,60±0,13 3,65±0,12	3,64±0,06 3,59±0,03
2.	17-кетостероїди сечі, мкМ/добу	П К	52,0±1,8	51,5±1,3 53,2±1,4	48,9±1,2 51,8±1,2
3.	Трийодтиронін, нМ/л	П К	2,15±0,06	1,83±0,03 1,87±0,02	1,81±0,04 1,80±0,03
4.	Білірубін, мкМ/л	П К	14,5±1,3	10,5±0,7 11,3±0,5	9,7±0,6 9,5±0,5
5.	Сечовина, мМ/л	П К	5,4±0,3	5,5±0,3 5,5±0,2	5,6±0,2 5,5±0,2
6.	Сечова кислота, мМ/л	П К	0,39±0,04	0,27±0,02 0,29±0,02	0,27±0,02 0,25±0,02
7.	Креатинін сечі, мМ/л	П К	9,43±0,50	5,94±0,20 6,45±0,24	6,09±0,24 5,99±0,28

Група (n)		Основна (35)		Еталонна (34)	
Показник		П	К	П	К
Глікемія натще (Cv=0,493)	I _D	0,811	0,822	0,820	0,809
	d	-1,06	-1,00	-1,01	-1,07
17-кетостероїди сечі (Cv=0,152)	I _D	0,990	1,023	0,940	0,996
	d	-0,06	+0,15	-0,39	-0,03
Трийодтиронін (Cv=0,115)	I _D	0,851	0,870	0,842	0,837
	d	-1,29	-1,13	-1,37	-1,41
Білірубін загальний (Cv=0,415)	I _D	0,724	0,779	0,669	0,655
	d	-0,66	-0,53	-0,80	-0,83
Сечовина (Cv=0,258)	I _D	1,019	1,009	1,037	1,019
	d	+0,07	+0,04	+0,14	+0,07
Сечова кислота (Cv=0,413)	I _D	0,692	0,744	0,679	0,641
	d	-0,75	-0,62	-0,78	-0,87
Креатинін сечі (Cv=0,231)	I _D	0,630	0,684	0,646	0,635
	d	-1,60	-1,37	-1,53	-1,58

В табл. 6.8 зблоковано параметри, початково відхилені від норми, які внаслідок реабілітації цілком чи частково нормалізуються, причому практично однаковою мірою в обидвох групах. Найвідчутніший нормалізуючий ефект відзначено стосовно зниженої антитілазалежної цитотоксичності та підвищених рівнів імуноглобулінів А і М. Про сприятливий характер зниження імуноглобулінів цих класів свідчить їх негативна кореляція з лізоцимом ($r=-0,34$ і $-0,35$) і активністю фагоцитозу макрофагів ($r=-0,36$ і $-0,37$). Міра пригнічення мітогенної активності Т-лімфоцитів внаслідок реабілітації суттєво зменшується, все ж не досягаючи нижньої межі норми.

Підвищення дещо зниженого рівня малонового діальдегіду ми трактуємо як сприятливий ефект, адже цей маркер генерації вільних форм кисню вельми тісно корелює з залежною від них клінінговою активністю мікрофагів ($r=0,60$), а також з активністю фагоцитозу макрофагів ($r=0,34$) і рівнем В-лімфоцитів ($r=0,37$).

Еквівалентність нормалізуючого ефекту

№	Група		Донори	Основна	Еталонна
	Показник (n)		20	35	34
1.	РБТЛ на ФГА, %	П К	65,2±2,8	45,9±1,4 51,1±1,1	45,5±1,7 50,5±1,2
2.	Антитілазалежна цитотоксичність, %	П К	32,3±3,5	22,4±1,8 30,4±1,8	21,0±1,8 28,6±1,6
3.	Нейтрофіли, Г/л	П К	3,70±0,31	3,57±0,18 4,07±0,23	3,29±0,21 3,75±0,16
4.	Малоновий диальдегід, нМ/мл	П К	77,5±5,9	71,3±3,9 78,8±4,7	68,2±4,4 80,5±4,4
5.	IgA, г/л	П К	1,90±0,08	2,37±0,08 2,17±0,08	2,35±0,08 2,16±0,04
6.	IgM, г/л	П К	1,15±0,06	1,41±0,05 1,29±0,05	1,40±0,05 1,28±0,03

Група (n)		Основна (35)		Еталонна (34)	
Показник		П	К	П	К
РБТЛ на ФГА (Cv=0,165)	I _D d	0,704 -1,79	0,784 -1,31	0,698 -1,83	0,775 -1,37
Антитілазалежна цитотоксичність (Cv=0,416)	I _D d	0,693 -0,74	0,941 -0,14	0,650 -0,84	0,885 -0,27
Нейтрофіли (Cv=0,350)	I _D d	0,965 -0,10	1,100 +0,29	0,889 -0,32	1,014 +0,04
Малоновий диальдегід (Cv=0,336)	I _D d	0,920 -0,24	1,017 +0,05	0,880 -0,36	1,039 +0,12
IgA (Cv=0,188)	I _D d	1,247 +1,32	1,142 +0,76	1,237 +1,26	1,137 +0,73
IgM (Cv=0,182)	I _D d	1,226 +1,24	1,122 +0,67	1,217 +1,19	1,113 +0,62
Інтегральний індекс патології	D m	-0,90 0,27	-0,42 0,24	-0,97 0,24	-0,47 0,27
Інтегральний ефект реабілітації	ΔD m		+0,48 0,05		+0,50 0,03

При обчисленні інтегрального індекса патології рівні імуноглобулінів враховували з від'ємним "біологічним" знаком. У підсумку констатовано досягнення нижньої межі норми даного блоку параметрів в обидвох групах, тобто еквівалентність їх нормалізуючого ефекту.

В останньому блоці зібрано параметри, які під впливом стандартного бальнеотерапевтичного комплексу суттєво не змінюються, натомість при застосуванні апробовуваного засобу зростають.

Це стосується, передовсім, мінімізації пригнічення фагоцитарної активності мікрофагів, що супроводжується переміщенням рівня Т-гелперів з нижньої зони норми у верхню. Дана субпопуляція лімфоцитів корелює прямо з лізоцимом ($r=0,40$) і індексом кілінгу мікрофагів ($r=0,24$) та інверсно - з лейкоцитурією ($r=-0,30$) і бактерійурією ($r=-0,25$). Дальше нарощення початкової гіпер-альфа-2-глобулінемії трактується нами як сприятливий ефект з огляду на позитивну кореляцію даної фракції глобулінів з бактерицидною здатністю нейтрофілів ($r=0,35$), а також - з рівнем В-лімфоцитів ($r=0,28$) і IgG ($r=0,37$). Така ж наша оцінка підвищення початково нормального рівня бета-глобулінів, які корелюють з двома останніми параметрами ($r=0,27$ і $0,28$ відповідно), а також з фагоцитарною активністю мікрофагів ($r=0,26$). Сприятливим ефектом є нормалізація зниженої активності псевдохолінестерази, яка корелює з РБТЛ ($r=0,41$), як і підвищення Na/K-коефіцієнта плазми - маркера мінералокортикоїдної активності, що корелює з лізоцимом ($r=0,33$) і бактерицидною здатністю нейтрофілів ($r=0,35$).

Зміни параметрів гемостазу трактуються з позитивного боку з огляду їх прямих зв'язки з параметрами імунітету. Зокрема, тромбоцитів - з Т-гелперами ($r=0,24$), гематокриту - з Т-кілерами ($r=0,30$) і мікробним числом мікрофагів ($r=0,29$), фібриногену Б - з ним же ($r=0,39$) і мікробним числом макрофагів ($r=0,37$).

Ініціація стимулюючого ефекту

№	Група		Донори	Основна	Еталонна
	Показник (n)		20	35	34
1.	CD3 ⁺ CD4 ⁺ -лімфоцити, %	П К	35,5±1,6	33,5±1,2 38,5±1,2	35,0±1,2 35,6±1,1
2.	Фагоцитарний індекс нейтрофілів, %	П К	76,1±2,5	58,9±1,6 62,3±1,4	59,8±1,6 60,4±0,9
3.	α2-глобуліни, Г/л	П К	6,60±0,29	8,33±0,27 9,51±0,28	8,70±0,31 9,10±0,34
4.	β-глобуліни, Г/л	П К	9,75±0,57	9,86±0,33 11,60±0,54	10,92±0,54 10,32±0,24
5.	Псевдохолінестераза, мкМ/с*л	П К	153±14	104±7 134±9	118±9 113±9
6.	Na/K-коефіцієнт плазми	П К	30,0±0,7	30,5±0,6 31,8±0,6	30,8±0,7 30,1±0,6
7.	Тромбоцити, Г/л	П К	300±15	280±11 317±12	289±11 296±9
8.	Гематокрит, %	П К	43,9±1,2	47,3±1,0 49,6±0,9	48,3±1,0 47,9±0,9
9.	Фібриноген Б, од.	П К	1,00±0,11	1,76±0,10 1,75±0,11	1,84±0,10 1,59±0,10
10.	Сечова кислота сечі, мМ/л	П К	2,11±0,15	3,12±0,16 3,48±0,19	3,44±0,20 3,55±0,18

Група (n)		Основна (35)		Еталонна (34)	
Показник		П	К	П	К
CD3 ⁺ CD4 ⁺ -лімфоцити (Cv=0,199)	I _D d	0,944 -0,28	1,085 +0,42	0,986 -0,07	1,003 +0,01
Фагоцитарний індекс нейтрофілів (Cv=0,143)	I _D d	0,774 -1,58	0,819 -1,27	0,786 -1,50	0,794 -1,44
α2-глобуліни (Cv=0,199)	I _D d	1,262 +1,32	1,441 +2,22	1,318 +1,60	1,379 +1,90
β-глобуліни (Cv=0,238)	I _D d	1,011 +0,05	1,190 +0,80	1,126 +0,53	1,058 +0,25
Псевдохолінестераза (Cv=0,423)	I _D d	0,680 -0,76	0,876 -0,29	0,771 -0,54	0,739 -0,62
Na/K-коефіцієнт плазми (Cv=0,131)	I _D d	1,017 +0,13	1,060 +0,46	1,027 +0,20	1,003 +0,03
Тромбоцити (Cv=0,221)	I _D d	0,933 -0,30	1,057 +0,26	0,963 -0,17	0,987 -0,06
Гематокрит (Cv=0,120)	I _D d	1,077 +0,65	1,130 +1,08	1,110 +0,83	1,091 +0,76
Фібриноген Б (Cv=0,299)	I _D d	1,760 +2,54	1,750 +2,51	1,840 +2,81	1,590 +1,97
Сечова кислота сечі (Cv=0,322)	I _D d	1,479 +1,49	1,649 +2,02	1,630 +1,96	1,682 +2,12
Інтегральний індекс патології	D m	+0,33 0,38	+0,82 0,37	+0,56 0,40	+0,49 0,37
Інтегральний ефект реабілітації	ΔD m		+0,50 0,08		-0,07 0,10

Правда, рівень фібриногену Б в основній групі залишається без змін, натомість знижується в еталонній, що, проте, в руслі міжгрупових відмінностей.

В цьому ж руслі - нарощення початково підвищеної концентрації в сечі сечової кислоти, яка корелює прямо з рівнями В-лімфоцитів ($r=0,39$), "активних" Т-лімфоцитів ($r=0,46$) та індексом кілінгу мікрофагів ($r=0,26$).

З врахуванням "біологічного" знаку, інтегральний ефект апробованого реабілітаційного комплексу складає $0,50\pm0,08$ од., на відміну від неефективності в цьому руслі еталону. Пряма різниця ефективності складає $+0,57\pm0,07$.

Викладене можна візуалізувати у вигляді двох паттернів. Перший (рис. 6.1) відображає блоки реальних ефектів порівнювальних реабілітаційних комплексів.

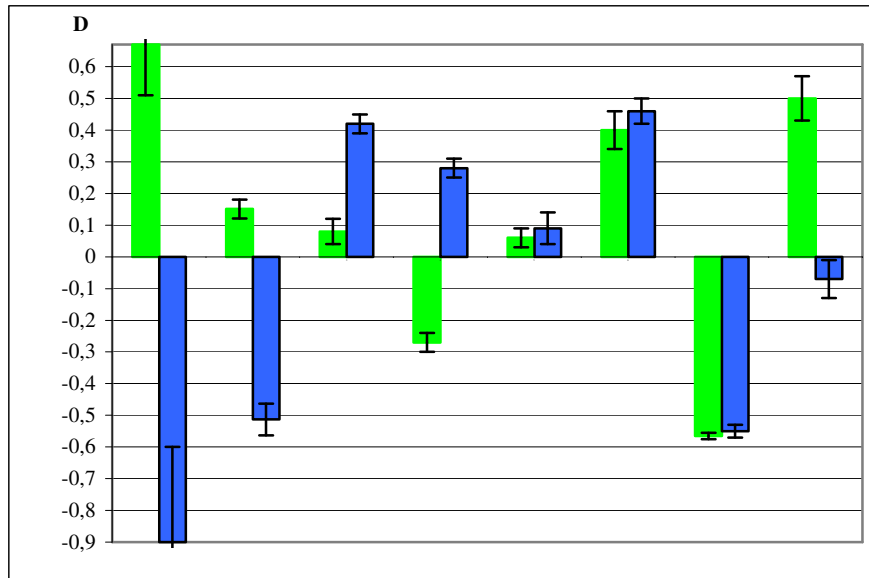


Рис. 6.1. Реальні ефекти двох реабілітаційних комплексів на блоки параметрів імунітету, гемостазу, еритроцитів та їх метаболічно-гормонального супроводу

Якщо ж об'єднати перші три блоки та шостий і сьомий, з врахуванням "біологічного" знаку ефекту, отримаємо другий паттерн ефектів в аспекті їх сприятливості стосовно захисних систем організму (рис. 6.2). Констатовано, що стосовно 31 параметра (42,5% реєстрованих) тестований комплекс практично неефективний, тоді як еталонний комплекс чинить на них відчутний сприятливий ефект. На 6 параметрів (8,2%) ефекти комплексів незначні, але різноскеровані, при цьому з боку еталонного - в позитивному напрямку, а з боку апробовуваного - в негативному. Стосовно 20 (27,4%) параметрів обидва комплекси однаково неефективні, а ще 6 (8,2%) - чинять однаково сприятливі впливи. І лише стосовно 10 параметрів (13,7%) оздоровлювальний напій ефективніший від Нафтусі, яка на них практично не впливає.

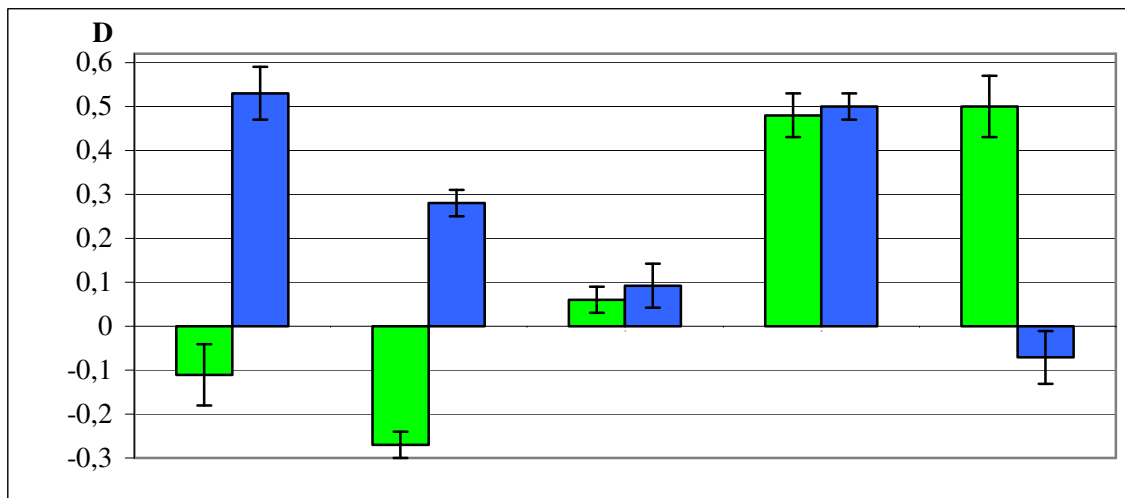


Рис. 6.2. Біологічні ефекти двох реабілітаційних комплексів на блоки параметрів імунітету, гемостазу, еритроцитів та їх метаболічно-гормонального супроводу

На рис. 6.3 візуалізовано прямі різниці між ефектами обох реабілітаційних комплексів, які ще наочніше демонструють особливості їх дії та беззаперечну перевагу еталону.

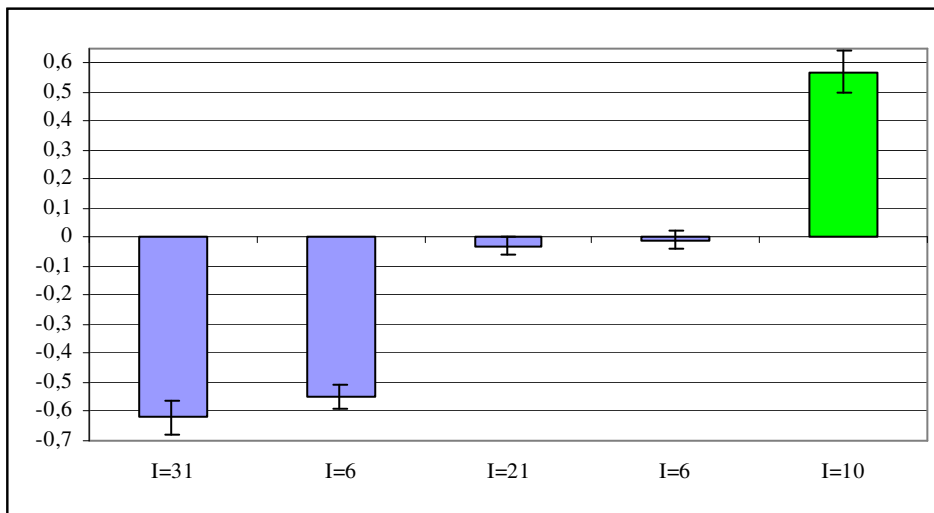


Рис. 6.3. Різниця між ефектами двох реабілітаційних комплексів на блоки параметрів імунітету, гемостазу, еритронону та їх метаболічно-гормонального супроводу

В руслі нашої концепції адаптогенної природи бальнеофітотерапії окремої уваги заслуговує аналіз динаміка індексу адаптації Поповича (ІАП). При поступленні на реабілітацію патологічні загальні адаптаційні реакції організму (ЗАРО) виявлено у 72,5% хворих: переактивацію (ІАП - 1,31) у 18,8% і дизгармонійну підвищену активацію (ІАП - 1,66) у 53,6%; преморбідні ЗАРО - у 21,7%, а оптимальні ЗАРО - лише у 5,8% осіб, що характеризує наявність у обстеженого контингенту дизадаптозу як неспецифічної патогенетичної основи хронічного захворювання.

Про зв'язок дизадаптозу з імунодефіцитом свідчить пряма кореляція ІАП з бактерицидною здатністю макрофагів ($r=0,38$) і мікрофагів ($r=0,34$), рівнем натуральних кілерів ($r=0,39$), їх активністю ($r=0,39$) і антилізалежною цитотоксичністю ($r=0,40$), концентрацією IgG ($r=0,29$) і альфа-2-глобулінів ($r=0,58$). Слід відзначити інверсну кореляцію ІАП з МСМ сечі ($r=-0,44$), що свідчить за зв'язок дизадаптозу з ендogenous інтоксикацією. Аналогічна кореляція ІАП з ранньою гіперглікемічною реакцією на вживання глюкози ($r=-0,44$) вказує на роль дизадаптозу у порушенні балансу гормональної регуляції гомеостазу глікемії.

Внаслідок застосування стандартного бальнеотерапевтичного комплексу у 27 хворих еталонної групи з патологічними ЗАРО ІАП підвищився пересічно $31,56 \pm 0,10$ до $2,80 \pm 0,20$, а у 23 хворих основної групи - з $1,58 \pm 0,11$ до $2,86 \pm 0,22$, тобто адаптогенні ефекти обидвох комплексів практично однакові. У осіб з преморбідними ЗАРО ІАП підвищився в еталонній групі з $2,57 \pm 0,11$ до $4,97 \pm 0,96$, тобто досяг зони оптимальних ЗАРО, тоді як в основній групі ІАП зріс меншою мірою - з $2,45 \pm 0,09$ до $3,51 \pm 0,56$. Отже, стосовно преморбідного стану адаптації адаптогенний ефект апробованого засобу дещо поступається такому еталону: $+1,05 \pm 0,51$ проти $2,40 \pm 0,98$. Ще у двох осіб в кожній групі оптимальний стан адаптації (ІАП - 5,51) залишався на цьому ж рівні. В цілому пересічний ІАП зріс в еталонній групі з $1,94 \pm 0,17$ до $3,28 \pm 0,35$, а в основній - з $2,06 \pm 0,16$ до $3,24 \pm 0,29$, тобто адаптогенні ефекти обидвох реабілітаційних комплексів практично однакові.

Яка ж роль розглянутих ефектів у поліпшенні клінічного стану хворих?

При поступленні спостережуваний контингент характеризувався наявністю бактерійурії у 74% осіб, при цьому дуже слабо виражена (0,1 б за шкалою, запропонованою нами раніше на принципі шкали Harrington) - у 19%, слабо виражена (0,285 б) - у 19%, виражена посередньо (0,5 б) - у 22% та значно (0,715 б) - у 14% хворих. Частість лейкоцитурії склала 43,5% (14,5%; 23%; 8% і 8% відповідно), а еритроцитурії - 62% (у 48% - дуже слабо і у 14% - слабо вираженої).

Судячи за даними кореляційного аналізу, факторами мінімізації бактерійурії є: лізоцим ($r=-0,45$), мітогенна активність Т-лімфоцитів ($r=-0,44$), рівень їх теофілінрезистентної ($r=-0,37$) і "активної" ($r=-0,34$) субпопуляцій, бактерицидна здатність мікрофагів ($r=-0,30$), альбумінемія ($r=-0,32$) та активність антикоагулянтних систем ($r=-0,27$). Натомість посилюють бактерійурію білірубін ($r=0,35$), АлТ ($r=0,32$) та імуноглобуліни А ($r=0,28$) і М ($r=0,27$). Останні є також факторами лейкоцитурії ($r=0,43$ і $0,42$ відповідно), разом з пан-лімфоцитозом ($r=0,28$), а зниженню її сприяють: лізоцим ($r=-0,61$), бактерицидна здатність мікрофагів ($r=-0,42$) і макрофагів ($r=-0,30$), теофілінрезистентна ($r=-0,48$) і CD4 ($r=-0,30$) субпопуляції Т-лімфоцитів, а також їх мітогенна активність ($r=-0,26$). З еритроцитурією негативно корелюють: андрогенна ($r=-0,47$), тироїдна ($r=-0,40$) і мінералокортикоїдна ($r=-0,26$) активність, АлТ ($r=-0,27$), а також абсолютний вміст нейтрофілів ($r=-0,35$) і пан-лімфоцитів ($r=-0,29$). Посилюють еритроцитурію глюкокортикоїди ($r=0,38$), амілаза ($r=0,31$), глікемія ($r=0,26$), а також тромбопластиноутворення ($r=0,26$).

Цифрові дані показників сечового синдрому та їх динаміки внаслідок застосування двох схем реабілітації приведені в табл.6.10. Вони свідчать про дещо вираженіший ефект еталонного комплексу на бактеріюрію, а апробованого - на еритроцитурію, проте відмінності не суттєві, як і стосовно інтегрального ефекту на сечовий синдром.

Таблиця 6.10

Порівняльна характеристика бальнеоефектів на показники сечового синдрому

№	Група		Донори	Основна	Еталонна
	Показник (n)		20	35	34
1.	Еритроцитурія, тис/мл	П К	0,50±0,04	1,37±0,22 1,08±0,15	1,26±0,13 1,21±0,14
2.	Лейкоцитурія, тис/мл	П К	1,00±0,07	5,37±1,32 1,51±0,30	5,49±2,22 1,09±0,21
3.	Бактеріюрія, тис КУО/мл	П К	0,25±0,02	101±27 18±5	144±51 20±15

№	Група		Донори	Основна	Еталонна
	Показник (n)		20	35	34
1.	Еритроцитурія, балів	П К	0	0,094±0,018 0,059±0,013	0,084±0,014 0,089±0,016
2.	Лейкоцитурія, балів	П К	0	0,122±0,028 0,025±0,012	0,118±0,030 0,017±0,012
3.	Бактеріюрія, балів	П К	0	0,293±0,044 0,125±0,030	0,277±0,043 0,061±0,027
4	Сечовий синдром, балів	П К	0	0,170±0,062 0,070±0,028	0,160±0,059 0,056±0,021

6.3. Дискримінантний аналіз особливостей ефектів двох реабілітаційних комплексів

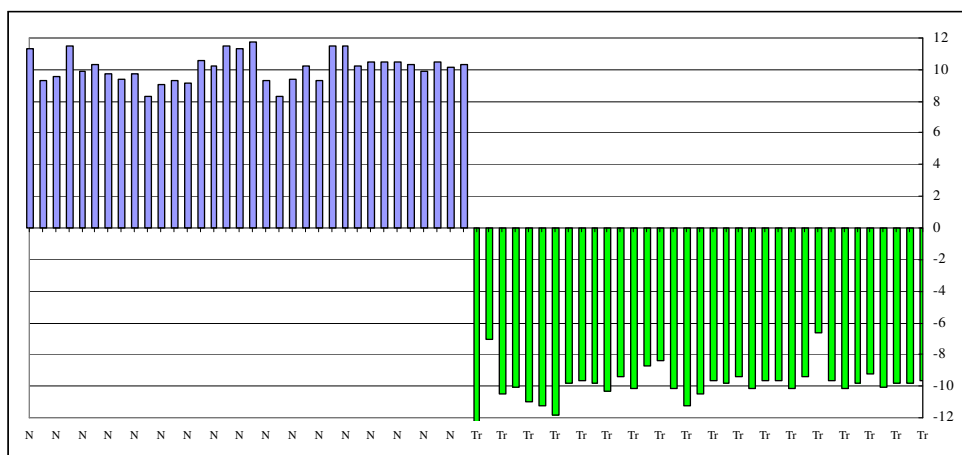
З метою виявлення кінцевих параметрів стану захисних систем та їх гормонально-метаболічного забезпечення, констеляція яких характерна для основної і еталонної груп хворих, тобто характеризує ефекти, за якими "Трускавецька кришталева з алое" відмінна від "Нафтусі", наявне інформаційне поле було піддано дискримінантному аналізу (метод forward stepwise). Для включення в модель програмою відібрано 34 параметри (в дужках - критерій інформативності Lambda), в тому числі 9 імунних: циркулюючі імунні комплекси (0,501), фагоцитарний індекс нейтрофілів (0,347), комплемент (0,287), фагоцитарний індекс моноцитів (0,247), відносний вміст теофілінрезистентних Т-лімфоцитів (0,211), мікробне число моноцитів (0,089), абсолютний вміст пан-лімфоцитів (0,046), відносний вміст CD19-лімфоцитів (0,044) і теофілінчутливих Т-лімфоцитів (0,039); 5 параметрів гемостазу і еритроциту: толерантність плазми до гепарину (0,159), рівень ретикулоцитів (0,070), фібриногену Б (0,052) і А (0,010), активований час рекальцифікації плазми (0,012); 15 метаболічних параметрів крові: АлТ (0,417), лужна фосфатаза (0,185), холестерин альфа-ліпопротеїдів (0,128), молекули середньої маси (0,097), тимолова проба (0,077), амілаза (0,062), альфа-2-глобуліни (0,055), малоновий диальдегід (0,037), білірубін (0,032), каталаза (0,029), холестерин бета-ліпопротеїдів (0,024), альфа-1-глобуліни (0,022), псевдохолінестераза (0,019), альбуміни (0,010) та триодтиронін (0,048); 3 метаболічні параметри сечі: концентрація сечової кислоти (0,112), креатиніну (0,084) і молекул середньої маси (0,035), а також 2 параметри сечового синдрому: еритроцитурія (0,143) і лейкоцитурія (0,010).

За сукупністю відібраних змінних групи різко відрізняються між собою: квадрат віддалі Mahalanobis складає 411 ($F=103$; $p<10^{-6}$).

Трансформація 34-мірного простору **дискримінантних змінних** у одномірний простір **канонічної дискримінантної функції** уможливиле візуалізацію кожного хворого (рис. 6.4).

Видно, що хворі еталонної групи, котрі отримували в складі реабілітаційного комплексу біоактивну воду Нафтуса, характеризуються виключно позитивними величинами радикалу (пересічно +10,1), натомість хворі основної групи, котрим призначали разом з озокеритом і мінеральними купелями напій "Трускавецька кришталева з алое", демонструють виключно негативні радикали (пересічно -9,8).

Рис. 6.4. Нестандартизовані величини радикалу імунних, метаболічно-гормональних і сечових параметрів осіб еталонної (N) і основної (Tr) груп після бальнеотерапії



Отже, розбіжності між групами вичерпно пояснюються 34 параметрами імунітету, гемостазу, еритроциту, сечового синдрому та їх гормонально-метаболічного супроводу. Інформація, що міститься в цих параметрах, може бути сконденсована у єдиному радикалі. Іншими словами, відібрані 34 параметри можуть бути використані для розпізнання післялікувального кластера (групи спостереження), до якого належить конкретний об'єкт спостереження. Ця мета дискримінантного аналізу реалізується з допомогою класифікуючих (дискримінантних) функцій для кожної групи, які максимізують розбіжності між групами і мінімізують дисперсію всередині груп (табл. 6.10).

Таблиця 6.10.

Класифікаційні дискримінантні функції

Показник	Група	
	Еталонна	Основна
Циркулюючі імунні комплекси	-13,79	-7,76
Аланінова трансаміназа	-2926	-2643
Фагоцитарний індекс нейтрофілів	-56,7	-39,5
Комплемент	18,9	19,4
Фагоцитарний індекс моноцитів	14,9	12,8
Теофілінрезистентні Т-лімфоцити	90,7	85,3
Лужна фосфатаза	1158	900
Толерантність плазми до гепарину	19,4	31,2
Еритроцитурія	-439	-413
Холестерин альфа-ліпопротеїнів	-1088	-789
Урати сечі	254	325
Молекули середньої маси	1,13	1,11
Мікробне число моноцитів	172	153
Креатинін сечі	1,59	72,9
Тимолова проба	155	108
Ретикулоцити	191	173
Амілаза	61,3	50,3
Альфа-2-глобуліни	160	115
Фібриноген Б	4,55	-36,6
Трийодтиронін	-656	-365
Пан-лімфоцити (абсолютний вміст)	420	272
CD19-лімфоцити	77	50
Теофілінчутливі Т-лімфоцити	38	26
Малоновий диальдегід	13,1	9,4
Молекули середньої маси сечі	3,04	2,58
Білірубін	95	74
Каталаза	-1,88	-1,04
Холестерин бета-ліпопротеїнів	61	52
Альфа-1-глобуліни	156	198
Псевдохолінестераза	-2,95	-1,88
Активованний час рекальцифікації плазми	29,5	24,4
Лейкоцитурія	468	438
Фібриноген А	137	118
Альбуміни	-0,61	0,73
Константа	-9393	-8902

В нашому випадку досягнена абсолютна апостеріорна ймовірність і 100%-на коректність класифікації (ідентифікації) суб'єктів реабілітації. Іншими словами, за сукупністю відібраних параметрів можна, шляхом обчислення індивідуальних класифікуючих функцій, безпомилково розпізнати основну чи еталонну групу, тобто за ефектом - застосований для конкретного хворого комплекс бальнеотерапії.

Отже, бальнеофітопрепарат "Трускавецька кришталева з алое", ідентифікований в експериментах на здорових щурах як адаптоген, співрозмірний за активністю з біоактивною водою Нафтуся, в клініко-фізіологічному спостереженні за хворими на хронічний калькульозний пієлонефрит підтвердив свої адаптогенні властивості, які проявляються у сприятливих змінах проявів дизадаптозу, дизметаболізму, імунодисфункції, коагулопатії, анемії та сечового синдрому, проте в цілому слабші порівняно з такими стандартного бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець.

РОЗДІЛ 7

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ І КЛІНІКО-ФІЗІОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ АДАПТОГЕННИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ БАЛЬНЕОФІТОПРЕПАРАТУ "БАЛЬЗАМ ТРУСКАВЕЦЬКИЙ"

Після досягнення амеліорації активності води "Трускавецька кришталева" шляхом збагачення її алоє ми поставили перед собою мету потенціювати фізіологічну активність води "Трускавецька" шляхом збагачення її біоактивними речовинами семи головних лікарських рослин України (табл. 7.1): м'яти перцевої, звіробою, деревію, полину гіркого, ромашки лікарської, подорожника великого і кропиви дводомної (Чекман І.С., 2003).

Таблиця 7.1

Фармацевтично-терапевтична характеристика фітосировини, використаної для приготування бальзаму "Трускавецький"

Назва	Виробник	Лікувальна дія	Показання	Протипоказання	Хімічний склад
Подорожника великого листя	ЗАТ фармацевтична Фірма "Віола"	Відхаркувальний засіб	Захворювання дихальних шляхів; анацидні гастрити; хронічні коліти; зовнішньо для прискорення загоювання ран	Підвищена індивідуальна чутливість	Алкалоїди, аскорбінова к-та, вітамін К, гіркоти, глікозиди, дубильні р-ни, каротин, пектини, полісахариди, флавоноїди
Звіробою трава	ЗАТ фармацевтична Фірма "Віола"	В'яжучий, антисептичний засіб	Дискінезії жовчних шляхів; гепатити; холецистити; гострі і хронічні коліти; проноси; метеоризм; гіпоацидний гастрит; гінгівіти; стоматити	Підвищена індивідуальна чутливість; гіпертонічна хвороба	Антоціани, аскорбінова к-та, барвники, біометали, глікозиди, дубильні р-ни, ефірна олія, каротин, катехіни, сапоніни, смолисті р-ни, фітостерин, флавоноїди
Полину гіркого трава	ЗАТ фармацевтична Фірма "Віола"	Гіркота для збудження апетиту і покращення секреторної діяльності органів травлення	Анорексія гіпоацидний гастрит	Підвищена індивідуальна чутливість; жовчнокам'яна хвороба	Вітаміни групи В і С, білкові, дубильні, слизисті і смолисті р-ни, ефірна олія, каротин, органічні к-ти
Кропиви листя	ЗАТ фармацевтична Фірма "Віола"	Гемостатичний засіб	Легеневі кровотечі; ниркові кровотечі; маткові кровотечі; кишкові кровотечі;	Ранній дитячий вік (до 12 років); підвищена індивідуальна чутливість	Біометали, вітаміни С, В ₁ , В ₂ , глікозиди, дубильні р-ни, каротиноїди, органічні к-ти, пантотенова к-та
Деревію трава	ЗАТ фармацевтична Фірма "Віола"	Антигеморагічний засіб; засіб, що впливає на тканинний обмін	Маткові кровотечі; запальні процеси	Ранній дитячий вік (до 12 років); підвищена індивідуальна чутливість	Ефірна олія, гіркоти, дубильні і смолисті р-ни, каротин, органічні к-ти, сесквітерпени, флавоноїди
Ромашки квіти	ЗАТ фармацевтична Фірма "Віола"	Проти запальний засіб; спазмолітичний засіб	Кишкові розлади	Ранній дитячий вік (до 12 років); підвищена індивідуальна чутливість;	Апігенін-глікозиди, вітаміни, ефірна олія, кумаринові сполуки, органічні к-ти, полісахариди, холін
М'яти перцевої листя	ЗАТ "Ліктрави"	Засіб, що подразнює нервові закінчення	Захворювання шлунково-кишкового тракту; гепатити; холецистити; холангіт; жовчнокам'яна хвороба;	Ранній дитячий вік (до 3 років); підвищена індивідуальна чутливість	Біометали, гіркоти, ефір валеріанової к-ти, ефір оцтової к-ти, ефірна олія, каротин, органічні к-ти, таніни, флавоноїди

На першому етапі проведено експеримент на щурах, а на другому - клініко-фізіологічне спостереження.

7.1. Профілактика стресорних пошкоджень у щурів

Позаяк одним із головних атрибутів фізіологічної активності фітопрепарату є його адаптогенна здатність, яка проявляється, передовсім, у обмеженні чи відверненні патологічних проявів стресу, ключовим стало дослідження саме стреслімітуючої дії тестованого фітопрепарату.

Суб'єкт дослідження: бальзам, названий "Трускавецький". Для виготовлення бальзаму спочатку змішували медичний етиловий спирт міцністю 96° із водою "Трускавецька" (свердловина 16-РК) у співвідношенні 1:1,4 для досягнення міцності 40°, після чого впродовж 14 днів настоювали (у темряві, при кімнатній температурі, без доступу повітря) перелічені зілля, взяті у однакових масах, у пропорції 1:10. На завершальному етапі настоянку відфільтровували і зберігали у закритій посудині із темного скла.

Об'єкт дослідження: 58 білих щурів обох статей лінії Wistar масою 200-250 г, розділених на 4 групи: умовно інтактну, контрольну, дослідну і еталонну.

Дизайн дослідження. Тварини першої групи практично не піддавались стресуючим впливам, отримуючи лише через зонд водопровідну воду із розрахунку 2% від маси тіла одноразово щоденно впродовж семи днів. Наступного дня після закінчення курсу напоювання спочатку брали пробу периферійної крові (шляхом надрізу кінчика хвоста), в якій підраховували лейкоцитограну, оцінювали активність, інтенсивність і завершеність фагоцитозу Staph. aureus нейтрофілами і моноцитами, визначали відносний вміст великих гранулоцитів лімфоцитів (натуральних кіллерів), їх активність, теофілінрезистентної і теофілінчутливої субпопуляції Т-лімфоцитів та популяції В-лімфоцитів. Після забору крові під легким ефірним наркозом реєстрували ЕКГ, вводячи голчасті електроди під шкіру лапок, з наступним розрахунком параметрів варіаційної кардіоінтервалограми: амплітуди моди (АМо) і варіаційного розмаху (ΔХ) - корелятив симпатичного і вагального тонусів відповідно. Експеримент завершували декапітацією тварин з метою збору максимально можливої кількості крові, яку розділяли у дві пробірки для отримання шляхом центрифугування сироватки і плазми. В біорідинах визначали концентрацію кортизолу і тироксину (імуноферментним методом) та кальцію (за реакцією з арсеназо III), калію і натрію (метод полум'яної фотометрії). Окрім крові, у тварин видаляли селезінку, тимус і шлунок. З імунних органів робили мазки-відбитки для підрахунку сплено- і тимоцитограну відповідно. Шлунок розрізали по великій кривизні, монтували його на гастроліуміноскоп і під лупою оцінювали ерозивно-виразкові пошкодження.

Тварини контрольної групи після курсу напоювання водопровідною водою (ВВ) піддавались водно-іммерсійному стресу (ВІС) за методикою Nakamura J. et al. (1984) в модифікації Поповича І.Л. (2007), котра полягає у скороченні тривалості перебування щурів в холодній воді (t° 20-21° С) від 8 до 4 годин. Наступного дня проводили тестування, як це описано вище. Щурі дослідної групи отримували замість водопровідної води бальзам "Трускавецький" за аналогічною схемою, після чого слідував ВІС і тести. В еталонній групі давали щурам настоянку жень-шеню (в-ва "Лубнихімфарм") в дозі 0,5 мл/кг, розчинений у водопровідній воді такого ж об'єму, як і в попередніх групах.

Констатовано (табл. 7.2), що на наступний день після "надзвичайного" впливу у контрольних тварин підвищується рівень в крові кортизолу (на 47%), мінералокортикоїдна активність (на 13%) і симпатичний тонус (на 12%), тоді як рівень тироксину проявляє тенденцію до зниження (на 7%).

Таблиця 7.2

Ефекти бальзаму "Трускавецький" на параметри стресреалізуючих і стреслімітуючих систем щурів

Група (вплив)	Параметр	Кортизол, нМ/л	МКА (Na/K)	Симпатотонус (АМо), %	СВІ (Ca/K)	Ваготонус (ΔХ), мс	Тироксин, нМ/л
Інтактна (забір крові) n=10	X±m	48±5	33,3±2,1	58,3±8,5	0,81±0,09	42±14	68±7
	I _D ±m	1,00±0,11	1,00±0,06	1,00±0,14	1,00±0,12	1,00±0,32	1,00±0,10
	d±m	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32
Контрольна (ВВ+ВІС) n=30	X±m	70±6*	37,6±1,6*	65,3±3,9	0,97±0,07*	29±5*	63±4
	I _D ±m	1,47±0,13	1,13±0,05	1,12±0,07	1,20±0,09	0,68±0,11	0,93±0,05
	d±m	+1,40±0,39	+0,66±0,24	+0,26±0,15	+0,53±0,24	-0,31±0,11	-0,22±0,15
Дослідна (ФТ+ВІС) n=9	X±m	50±4	37,2±2,6	57,3±5,7	1,00±0,10	30±5*	61±7
	I _D ±m	1,05±0,09	1,12±0,08	0,98±0,10	1,24±0,13	0,70±0,11	0,91±0,10
	d±m	+0,16±0,26	+0,59±0,40	-0,04±0,21	+0,64±0,34	-0,30±0,11	-0,29±0,32
Еталонна (Ж+ВІС) n=9	X±m	44±2	34,2±4,9	67,0±9,0	0,75±0,16#	32±12	61±4
	I _D ±m	0,93±0,04	1,03±0,15	1,15±0,15	0,93±0,20	0,75±0,25	0,91±0,06
	d±m	-0,22±0,13	+0,14±0,76	+0,32±0,33	-0,18±0,52	-0,24±0,28	-0,29±0,18
Досл.-еталон	p	ns	ns	ns	ns	ns	ns

Примітки. 1. Показники, що вірогідно відрізняються від таких інтактної групи, позначені *.

2. Показники, що вірогідно відрізняються від таких контрольної групи, позначені #.

3. p - вірогідність розбіжностей між показниками дослідної і еталонної груп.

Водночас знижується вагальний тонус (на 32%), тобто симпато-вагусний баланс зміщується в бік стресреалізуючої системи. Додатковим свідченням є підвищення Ca/K-коефіцієнту плазми (на 20%). Отже, розвивається типова картина загальної адаптаційної реакції напруження - стресу. Інтегральний індекс стану нейро-ендокринних систем (НЕС), розрахований як середньгеометричне індексів девіації

перелічених параметрів з врахуванням їх "фізіологічного знаку", складає 1,23, а при використанні сигмальних відхилень (d): +0,69. Жень-шень практично цілком відвертає відхилення НЕС (1,07 і +0,17 відповідно), тоді як тестований бальзам - лише мінімізує їх (до 1,14 і +0,40 відповідно).

Описані нейро-ендокринні прояви стресу супроводжуються типовими змінами лейкоцитограми периферійної крові (табл. 7.3): лімфопенією, еозинопенією і моноцитопенією за реципрокного підвищення вмісту сегментоядерних (СЯН) і паличкоядерних (ПЯН) нейтрофілів та тенденції до лейкоцитозу, так що інтегральні індекси відхилення лейкограми досягають 1,23 і +1,16. Бальзам зменшує їх до 1,14 і +0,47, тоді як жень-шень цілком попереджує стресорні відхилення лейкограми (1,01 і -0,16 відповідно).

Таблиця 7.3

Ефекти бальзаму "Трускавецький" на параметри лейкоцитограми периферійної крові щурів

Група (вплив)	Пара-метр	Лімфоцити, %	Еозинофіли, %	Моноцити, %	СЯН, %	ПЯН, %	Лейкоцити, %
Інтактна (забір крові) n=10	X±m	51,8±1,5	4,90±0,72	6,20±0,72	34,7±1,1	2,20±0,25	13,8±2,1
	I _D ±m	1,00±0,03	1,00±0,15	1,00±0,12	1,00±0,03	1,00±0,11	1,00±0,15
	d±m	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32
Контрольна (ВВ+ВІС) n=30	X±m	45,9±0,9*	3,35±0,34*	5,15±0,28*	42,4±1,0*	2,85±0,35	15,4±0,9
	I _D ±m	0,89±0,02	0,68±0,07	0,83±0,04	1,22±0,03	1,30±0,16	1,12±0,06
	d±m	-1,26±0,19	-0,68±0,15	-0,46±0,12	+2,25±0,31	+0,82±0,45	+0,25±0,13
Дослідна (ФТ+ВІС) n=9	X±m	51,1±1,8#	3,44±0,70*	5,67±0,60	37,0±1,8#	2,67±0,23	14,9±1,7
	I _D ±m	0,99±0,03	0,70±0,14	0,91±0,10	1,07±0,05	1,21±0,11	1,08±0,12
	d±m	-0,15±0,37	-0,64±0,30	-0,23±0,26	+0,68±0,54	+0,59±0,30	+0,17±0,25
Еталонна (Ж+ВІС) n=9	X±m	53,9±1,1#	4,33±0,99	5,56±0,73	34,1±1,5#	2,00±0,33	13,6±0,8
	I _D ±m	1,04±0,02	0,88±0,20	0,90±0,12	0,98±0,04	0,91±0,15	0,99±0,06
	d±m	+0,44±0,24	-0,25±0,43	-0,28±0,32	-0,17±0,44	-0,25±0,42	-0,03±0,12
Досл.-еталон		ns	ns	ns	ns	ns	ns

Розвиток стресу проявляється наступними змінами імунотриграми (табл. 7.4): зниженням природної кілерної активності лімфоцитів (на 25%) і індексу кілінгу нейтрофілів (на 17%) в поєднанні із підвищенням фагоцитарного індексу моноцитів (на 10%), а також імунорегуляторного індексу, тобто гіпосупресією, за рахунок, головним чином, зниження вмісту Т-супресорів та, в меншій мірі, підвищення Т-гелперів. У підсумку інтегральні індекси стресорної імунодисфункції досягають 1,22 і +1,14. Бальзам мінімізує їх (до 1,12 і +0,91), тоді як жень-шень навіть реверсує (до 0,96 і -0,38).

Таблиця 7.4

Ефекти бальзаму "Трускавецький" на параметри імунотриграми периферійної крові щурів

Група (вплив)	Пара-метр	ІКН, %	FIM, %	NKA, %	Th, %	Ts, %	IRI
Інтактна (забір крові) n=10	X±m	47,5±2,9	5,8±0,5	40,0±1,8	29,7±0,3	15,3±1,1	2,04±0,15
	I _D ±m	1,00±0,06	1,00±0,09	1,00±0,04	1,00±0,01	1,00±0,07	1,00±0,07
	d±m	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,31	0,00±0,32	0,00±0,32
Контрольна (ВВ+ВІС) n=30	X±m	39,6±1,8*	6,4±0,3	29,8±0,6*	31,3±0,5*	12,9±0,5*	2,53±0,11*
	I _D ±m	0,83±0,04	1,10±0,05	0,75±0,02	1,05±0,02	0,84±0,03	1,24±0,05
	d±m	-0,85±0,19	+0,34±0,17	-1,81±0,11	+1,88±0,57	-0,67±0,14	+1,05±0,23
Дослідна (ФТ+ВІС) n=9	X±m	42,6±4,2	5,4±0,7	31,7±3,5*	31,7±1,0*	13,4±1,2	2,48±0,20*
	I _D ±m	0,90±0,09	0,92±0,13	0,79±0,09	1,07±0,03	0,88±0,08	1,22±0,10
	d±m	-0,53±0,45	-0,27±0,43	-1,48±0,62	+2,36±1,15	-0,52±0,33	+0,94±0,44
Еталонна (Ж+ВІС) n=9	X±m	46,1±2,8	4,1±0,5*#	38,8±4,6	30,9±0,8	14,0±1,1	2,32±0,21
	I _D ±m	0,97±0,06	0,70±0,09	0,97±0,11	1,04±0,03	0,92±0,07	1,14±0,10
	d±m	-0,15±0,30	-1,00±0,30	-0,22±0,81	1,43±1,01	-0,36±0,31	+0,60±0,44
Досл.-еталон	p	ns	ns	ns	ns	ns	ns

Ще один класичний прояв реакції стресу - інволюція тиміко-лімфоїдної тканини - супроводжується підвищенням вмісту в тимоцитограмі макрофагів і в спленоцитограмі - ретикулоцитів (табл. 7.5), так що інтегральні індекси тимо-спленоцитограми складають відповідно 1,17 і +0,57. Стосовно них стреслімітуючий ефект бальзаму виявився навіть сильнішим від такого жень-шеню (1,03 і +0,27 проти 1,08 і +0,57 відповідно).

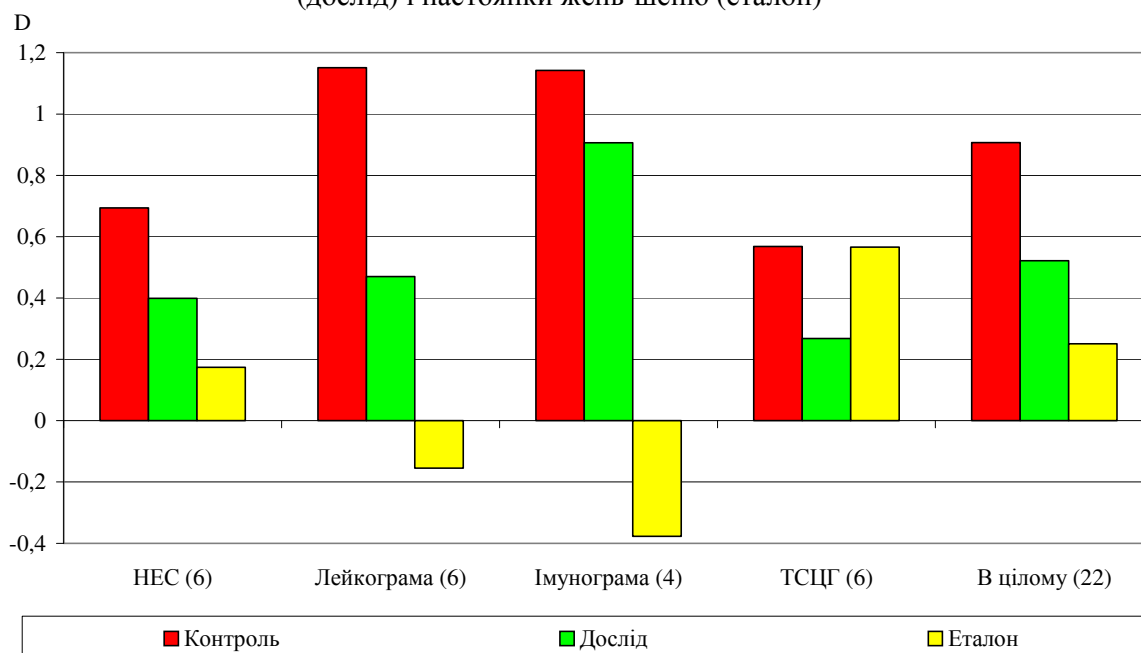
Ефекти бальзаму "Трускавецький" на параметри тимусу і селезінки щурів

Група (вплив)	Пара-метр	Тимус і тимоцитограма (%)				Селезінка, мг	Ретикулоцити селезінки, %
		Маса, мг	Лімфобласти	Макрофаги	Ретикулоцити		
Інтактна (забір крові) n=10	X±m	144±9	7,5±1,0	5,4±0,5	4,2±0,7	773±58	2,7±0,2
	I _p ±m	1,00±0,07	1,00±0,13	1,00±0,09	1,00±0,18	1,00±0,08	1,00±0,08
	d±m	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32
Контрольна (BB+BIC) n=30	X±m	131±5*	6,2±0,3*	6,9±0,3*	3,7±0,3	686±25*	3,1±0,2*
	I _p ±m	0,91±0,04	0,83±0,04	1,27±0,06	0,89±0,06	0,89±0,03	1,18±0,06
	d±m	-0,41±0,18	-0,42±0,09	+0,94±0,22	-0,20±0,12	-0,47±0,13	+0,67±0,24
Дослідна (ФТ+BIC) n=9	X±m	149±22	7,3±0,5	5,9±0,5	4,5±0,6	660±42*	2,8±0,4
	I _p ±m	1,04±0,15	0,97±0,06	1,09±0,10	1,09±0,14	0,85±0,05	1,03±0,14
	d±m	+0,18±0,73	-0,08±0,15	+0,31±0,32	+0,16±0,24	-0,61±0,23	+0,12±0,55
Еталонна (Ж+BIC) n=9	X±m	122±11	7,3±0,6	6,5±0,3*	5,2±0,5*#	732±57	3,4±0,4
	I _p ±m	0,85±0,08	0,97±0,08	1,21±0,06	1,24±0,11	0,95±0,07	1,27±0,16
	d±m	-0,74±0,38	-0,08±0,19	+0,71±0,20	+0,43±0,20	-0,22±0,31	+1,00±0,61
Досл.-еталон	p	ns	ns	ns	ns	ns	ns

Порівняльні стреслімітуючі ефекти фітопрепаратів (за індексами D) візуалізовані на рис. 7.1.

В цілому, з врахуванням 22 параметрів, жень-шень обмежує нейро-ендокринно-імунні прояви стресу на 72%, а апробовуваний бальзам - на 42%.

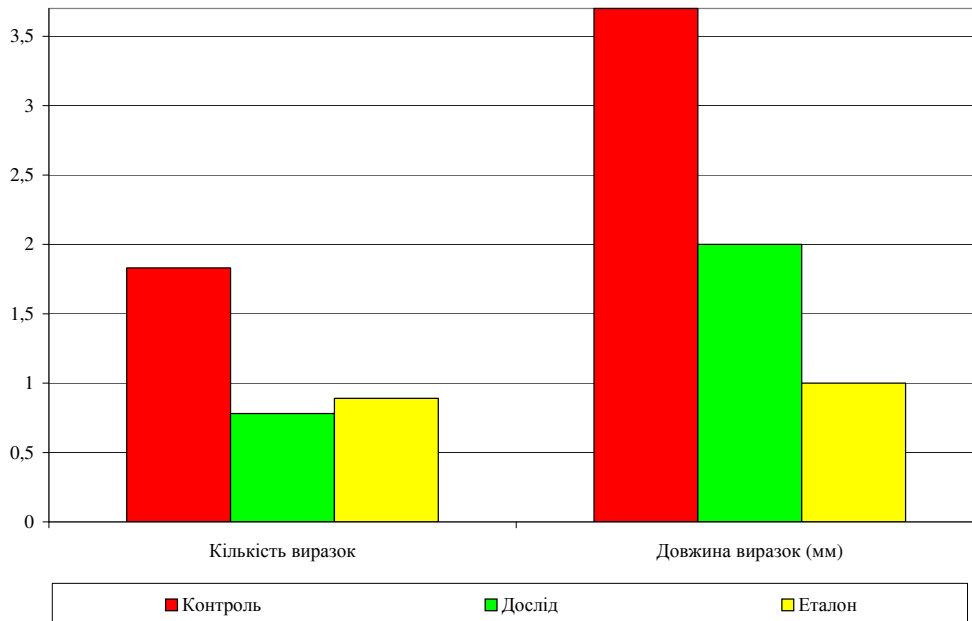
Рис. 7.1. Порівняльні стреслімітуючі ефекти бальзаму "Трускавецький" (дослід) і настоянки жень-шеню (еталон)



Стосовно захисту від стресорної ulcerації слизової шлунку бальзам теж поступається перед жень-шенем, зменшуючи загальну довжину виразок від $3,7 \pm 0,7$ мм до $2,0 \pm 1,0$ мм, тоді як еталонний фітоадаптоген - до $1,0 \pm 0,3$ мм (рис. 7.2).

Отже, новий фітотерапевтичний препарат - бальзам "Трускавецький" - в умовах водно-імерсійного стресу у щурів чинить суттєвий протективний лімітуючий ефект стосовно параметрів нейро-ендокринно-імунної системи та слизової шлунку, тобто є фітоадаптогеном, поступаючись все ж перед класичним фітоадаптогеном жень-шенем.

Рис. 7.2. Порівняльні гастро-протективні ефекти бальзаму "Трускавецький" (дослід) і настоянки жень-шеню (еталон)



7.2. Мінімізація проявів імунодисфункції і дизадаптозу

Об'єкт дослідження: 80 дітей обох статей віком 12-17 років, мешканців радіаційно забруднених теренів, з хронічними захворюваннями органів травлення (гастрити, холециститу та їх поєднання), котрі лікувались на курорті Трускавець. Після первинного тестування щоденний контингент із 10-14 осіб розділяли на дві групи, приблизно рівноцінні за статеві-віковим складом та інтегральним імунним статусом, так що у підсумку було сформовано контрольну групу (38 осіб) і дослідну (42 особи). Пацієнти контрольної групи отримували стандартний бальнеотерапевтичний комплекс (СБТК): щоденне пиття біоактивної води Нафтуся (12-13 мл/кг за добу, 18-20°C, тричі на день, за 1 год до їжі); мінеральні купелі (концентрація $\text{Cl-SO}_4\text{-Na-Mg}$ солі 20-30 г/л, t° - 36-37°C, тривалість 8-10 хв) через день; аплікації озокериту на поперекову ділянку (45°C, експозиція 30 хв, через день); дієта №5, ЛФК (РР - II-III), тоді як в дослідній групі призначали додатково бальзам "Трускавецький" (попередньо деалкоголізований) по 5 мл за 1 год до їжі тричі денно впродовж 2 тижнів. На другий день після завершення курсу проводили повторне тестування.

Для отримання референтних показників обстежили в цей період 30 здорових дітей обох статей аналогічного віку, мешканців Трускавця.

Предмет дослідження: імунний статус, який оцінювали за тестами I і II рівнів, користуючись уніфікованими методиками.

Визначали наступні параметри Т-клітинної ланки: вміст в крові популяції лімфоцитів, що спонтанно утворюють розетки із еритроцитами барана за Jondal M. et al. (1972), їх високоактивної субпопуляції - Еа-РУЛ (за тестом "активного" розеткоутворення за Wybran J. et Fudenberg H., 1971), теофілінрезистентної ($E_{\text{ТФР}}$) і теофілінчутливої ($E_{\text{ТФЧ}}$) субпопуляцій (за тестом чутливості розеткоутворення до теофіліну за Limatibul S. et al., 1978), CD3^+ - та $\text{CD3}^+\text{CD4}^+$ -лімфоцитів (гелперів/індукторів) - методом непрямої імунофлюоресцентної реакції зв'язування моноклональних антитіл фірми ІКХ "Сорбент" з візуалізацією під люмінесцентним мікроскопом [4], для функціональної оцінки ставили реакцію бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) з фітогемаглютиніном (ФГА) за Самойлової Н.А. (1995). Кіллерну ланку оцінено за вмістом $\text{CD3}^+\text{CD8}^+$ -лімфоцитів (Т-кіллерів), CD16 -лімфоцитів (натуральних кіллерів), природною кіллерною активністю (ПКА) та антитілазалежною клітинною цитотоксичністю (АЗКЦ), оціненою методом Гордиенко С.М. (1983).

В-клітинну ланку імунітету характеризували такі параметри: відносний вміст популяції CD19^+ -лімфоцитів, сироваткова концентрація імуноглобулінів G, A, M (метод радіальної імунодифузії за Mancini G. et al., 1965) і циркулювальних імунних комплексів (ЦІК)). Про стан фагоцитарної ланки судили за наступними параметрами: активністю лізоциму сироватки, оцінюваною в тесті бактеріолізу *Micrococcus lysodeikticus*, фагоцитарним індексом, мікробним числом, індексом кілінгу нейтрофілами *Staph. aureus*.

Для отримання референтних показників обстежили 30 здорових дітей аналогічного віку, жителів Трускавця.

Ретроспективно, після оцінки інтегрального початкового стану Т- і кіллерної ланок, обидві групи пацієнтів було розділено на дві підгрупи: І - із зниженими показниками, а ІІ - із показниками в межах норми. Таким чином склались "Т-, К-дефіцитна" група А (61 особа) і "Т-, К-нормальна" група Б (19 осіб). Доцільність такого поділу ґрунтується на положенні про зумовленість імунотропних ефектів початковими рівнями імунних параметрів, що вписується у класичний "закон початкового рівня" Wilder J. (1968).

Т- і кіллерна ланки імунітету. Виявлено (табл. 7.6), що початково знижений рівень популяції Т-лімфоцитів в І контрольній підгрупі зростає пересічно на 7,0%, тоді як в ІІ дослідній - на 12,1%.

Таблиця 7.6

Особливості ефектів терапії на показники Т- ланки імунітету

Підгрупа		Здорові	Контрольна І	Основна І	Контрольна ІІ	Основна ІІ	Ефект	Група		
Показник	n	30	30	31	8	11		А	Б	ΣЕф
								61	19	
CD3 ⁺ -лімфоцити, %	П К	59,6±1,2	52,9±0,8* 56,6±0,8*#	52,0±0,8* 58,3±0,9#	62,2±1,4 56,2±2,6	60,5±2,1 58,4±2,3	Е _к Е _д Е _ф	1,070 1,121 1,048	0,904 0,965 1,068	1,058
CD4 ⁺ -лімфоцити, %	П К	33,6±0,9	29,1±0,7* 31,0±0,7*	28,9±0,6* 33,5±1,0#	34,8±1,6 30,7±2,0	33,8±1,3 32,7±1,5	Е _к Е _д Е _ф	1,065 1,159 1,088	0,882 0,967 1,097	1,092
Е _{ТФР} -РУЛ, %	П К	42,0±1,8	32,5±1,1* 36,8±1,4*#	31,8±1,1* 41,4±1,8#	44,9±2,8 35,8±3,0#	42,7±2,7 40,0±3,1	Е _к Е _д Е _ф	1,132 1,302 1,150	0,797 0,937 1,175	1,163
Е _а -РУЛ, %	П К	24,2±0,7	20,7±0,4* 22,4±0,5*#	20,3±0,4* 23,8±0,6#	25,9±1,0 21,8±1,6#	25,0±1,1 23,5±1,3	Е _к Е _д Е _ф	1,082 1,172 1,084	0,842 0,940 1,116	1,100
РБТЛ на ФГА, %	П К	52,3±1,0	48,5±0,7* 50,0±0,9	47,8±0,7* 52,1±1,1#	56,5±1,7* 49,2±2,6#	55,5±1,9 52,0±2,2	Е _к Е _д Е _ф	1,031 1,090 1,057	0,871 0,937 1,076	1,066
Е _{ТФЧ} -РУЛ, %	П К	19,3±1,1	19,2±1,3 20,1±0,7	18,4±1,0 18,4±1,1	20,4±1,4 19,0±2,0	20,0±1,1 19,1±1,8	Е _к Е _д Е _ф	1,047 1,000 0,955	0,931 0,955 1,026	0,990
								ΣЕ _к	1,054	0,891
								ΣЕ _д	1,137	0,965
								ΣЕ _ф	1,079	1,083
										1,081

Примітки. 1. * - показники, вірогідно відмінні від нормальних.

2. # - вірогідна розбіжність між початковими (П) і кінцевими (К) груповими показниками.

3. А - особи із початково зниженими, Б - із початково нормальними показниками.

4. Ефект - відношення величин кінцевих показників до початкових в контрольних (Е_к) і дослідних (Е_д) підгрупах.

5. Е_ф - ефект фітокомпозиції, розрахований за формулою: $E_f = E_d/E_k$.

6. ΣЕ_ф - сумарний ефект фітокомпозиції як середня її ефектів в групах А і Б.

Ефект фітокомпозиції (Е_ф) per se, розрахований за принципом Webb L. (1965), складає для групи А +4,8%. З іншого боку, початково нормальний рівень CD3⁺-клітин в ІІ контрольній підгрупі знижується на 9,6%, а в ІІ дослідній - лише на 3,5%, тобто самостійний ефект фітокомпозиції в групі Б знову має стимулювальний характер (+6,8%). Отже, в цілому для контингенту бальзам "Трускавецький" діє на вміст загальних Т-лімфоцитів стимулювально (+5,8%), незалежно від його початкового рівня.

Знижений рівень субпопуляції Т-гелперів/індукторів під впливом СБТК зростає на 6,5%, а за умови доповнення його бальзамом - на 15,9%, тобто стимулювальний ефект останнього складає 8,8%. Майже аналогічний Е_ф (+9,7%) констатовано в групі Б: бальзам "Трускавецький" практично цілком відвертає зниження нормального рівня CD4⁺-клітин, спричинене СБТК. Близькі кількісно і аналогічні якісно ефекти бальзаму зареєстровано і стосовно рівнів "активних" Т-лімфоцитів.

На знижену проліферативну реактивність Т-лімфоцитів СБТК суттєво не впливає, знижуючи на 12,9% таку, що знаходиться у верхній зоні діапазону норми. Додаткове застосування бальзаму значуще підвищує знижену РБТЛ і майже цілком відвертає зниження нормальної РБТЛ, тобто бальзам спричиняє per se мітогенний ефект, практично незалежний від початкового рівня реактивності на ФГА: +5,7% і +7,6% за

зниженої і нормальної РБТЛ відповідно.

Максимальний стимулювальний ефект бальзаму зареєстровано стосовно вмісту теофілінрезистентної субпопуляції Т-лімфоцитів, котра, своєю чергою, найчутливіша до впливу СБТК. Зокрема, знижений рівень $E_{\text{ТФР-клітин}}$ в І контрольній підгрупі підвищується на 13,2%, натомість нормальний рівень в ІІ контрольній підгрупі - знижується на 19,3%. Бальзам потенціює стимулювальний ефект СБТК до +30,2% і мінімізує інгібіторний до -6,3%, тобто *per se* чинить приблизно однакові стимулювальні ефекти за різних початкових рівнів $E_{\text{ТФР-РУЛ}}$ (+15,0% і +17,5%). З іншого боку, на рівень теофілінчутливих Т-лімфоцитів ні СБТК, ні доповнений бальзамом, суттєво не впливають.

Стимулювальний ефект СБТК на загальний стан Т-ланки у осіб із Т-імунодефіцитом складає всього +5,4%, додаткове застосування бальзаму підвищує цей ефект до +13,7%, тобто самостійний ефект бальзаму складає +7,9%. З іншого боку, бальзам мінімізує депресорний ефект СБТК на початково нормальний інтегральний стан Т-ланки від -10,9% до -3,5%, що всідчить за його самостійний стимулювальний ефект величиною +8,3%. В цілому для контингенту стимулювальний ефект бальзаму "Трускавецький" на Т-ланку імунітету складає +8,1%.

З метою візуалізації ефектів на параметри Т-ланки останні, згідно із алгоритмом Трускавецької наукової школи бальнеології, були трансформовані у долі норми (I_D) та сигмальні відхилення (d) від норми. Видно (табл. 7.7, рис. 7.3), що в І контрольній підгрупі під впливом СБТК 5 параметрів із 6 переміщуються із зони дефіциту Іа ст. до нижньої межі діапазону норми, і лише рівень теофілінчутливої субпопуляції суттєво не змінюється.

Таблиця 7.7

Особливості ефектів терапії на індекси відхилення від норми Т-ланки імунітету

Підгрупа (n)		Контрольна І (30)		Основна І (31)		Контрольна ІІ (8)		Основна ІІ (11)	
Показник (Cv)		Початок	Кінець	Початок	Кінець	Початок	Кінець	Початок	Кінець
CD3 ⁺ - Л (0,103)	I_D d	0,89±0,01 -1,08±0,13	0,95±0,01 -0,48±0,13	0,87±0,01 -1,22±0,13	0,98±0,02 -0,22±0,15	1,04±0,02 +0,42±0,23	0,94±0,05 -0,54±0,45	1,01±0,04 +0,14±0,33	0,98±0,04 -0,19±0,36
CD4 ⁺ - Л (0,150)	I_D d	0,86±0,02 -0,90±0,14	0,92±0,02 -0,52±0,14	0,86±0,02 -0,95±0,13	1,00±0,03 -0,02±0,20	1,04±0,05 +0,24±0,31	0,91±0,06 -0,58±0,41	1,01±0,04 +0,05±0,26	0,97±0,05 -0,18±0,30
$E_{\text{ТФР-РУЛ}}$ (0,239)	I_D d	0,77±0,03 -0,95±0,11	0,88±0,03 -0,52±0,14	0,76±0,03 -1,02±0,11	0,98±0,04 -0,06±0,18	1,07±0,07 +0,29±0,28	0,85±0,07 -0,62±0,30	1,02±0,06 +0,07±0,27	0,95±0,07 -0,20±0,31
E_a -РУЛ (0,152)	I_D d	0,86±0,02 -0,95±0,10	0,92±0,02 -0,50±0,14	0,84±0,02 -1,06±0,11	0,98±0,03 -0,10±0,18	1,07±0,04 +0,45±0,27	0,90±0,04 -0,65±0,30	1,03±0,05 +0,22±0,31	0,97±0,05 -0,19±0,36
РБТЛ (0,112)	I_D d	0,93±0,01 -0,65±0,12	0,96±0,02 -0,39±0,15	0,91±0,01 -0,76±0,12	0,99±0,02 -0,04±0,19	1,08±0,03 +0,71±0,28	0,94±0,05 -0,52±0,44	1,06±0,04 +0,54±0,32	0,99±0,04 -0,05±0,37
$E_{\text{ТФЧ-РУЛ}}$ (0,292)	I_D d	0,99±0,07 -0,02±0,24	1,04±0,04 +0,14±0,12	0,95±0,05 -0,16±0,18	0,95±0,06 -0,17±0,20	1,06±0,07 +0,19±0,24	0,99±0,11 -0,05±0,36	1,04±0,06 +0,13±0,20	0,99±0,09 -0,04±0,32
Т-ланка в цілому	T_6 D_6	0,884 -0,837	0,931 -0,446	0,878 -0,922	0,997 -0,076	1,039 +0,406	0,924 -0,533	1,016 +0,242	0,978 -0,156

Додаткове застосування бальзаму "Трускавецький" спричиняє практично цілковиту нормалізацію знижених в такій же мірі параметрів, не впливаючи на нормальний рівень субпопуляції супресорів. Інтегральний індекс D_6 стану Т-ланки в І контрольній підгрупі зростає на 0,39 σ , а в ІІ дослідній - на 0,85 σ , отже, ефект бальзаму *per se* складає +0,46 σ . З іншого боку, за умов початково нормального стану Т-ланки (табл. 7.7, рис. 7.4) в ІІ контрольній підгрупі ті ж параметри переміщуються із верхньої зони діапазону норми до нижньої, знову ж за відсутності суттєвої динаміки початково нормального рівня теофілінчутливої субпопуляції Т-лімфоцитів. Бальзам "Трускавецький" мінімізує депресію до рівня середньої зони норми: від -0,94 σ до -0,40 σ , тобто його самостійний стимулювальний ефект складає +0,54 σ . Отже, незалежно від початкового стану Т-ланки імунітету, бальзам "Трускавецький" чинить на неї стимулювальну дію, величина якої складає +0,50 σ .

Рис. 7.3. Вплив терапії на профілі параметрів Т-ланки осіб І групи

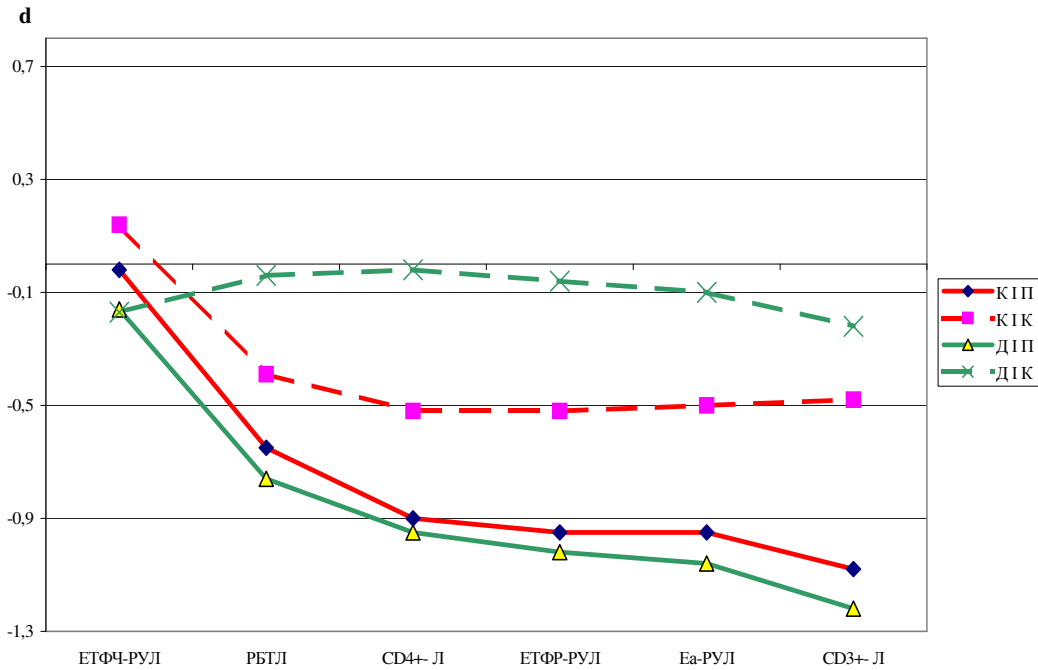
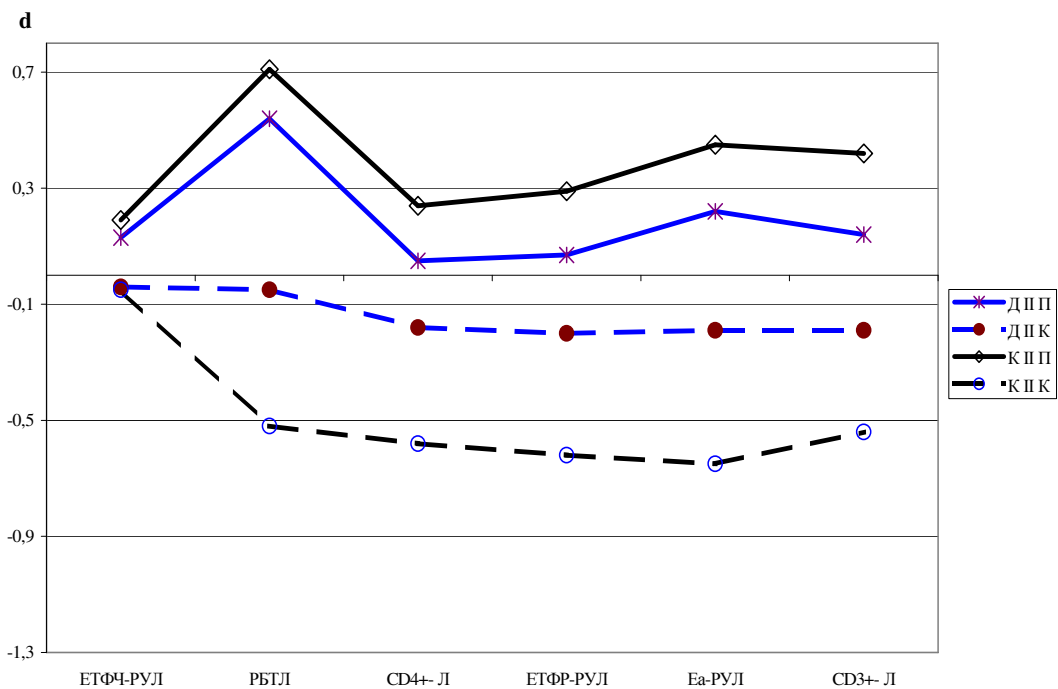


Рис. 7.4. Вплив терапії на профілі параметрів Т-ланки осіб ІІ групи



З-поміж параметрів кіллерної ланки (табл. 7.8, 8.9; рис. 7.5, 8.6) під впливом СБТК рівень натуральних кіллерів підвищується на 14,3% - від нижньої зони норми до середньої; в поєднанні із бальзамом стимулювальний ефект посилюється до +24,6% - до верхньої зони норми, що свідчить за самостійний ефект бальзаму +9,1%. В групі Б із рівнем CD16⁺-клітин на верхній межі норми констатовано зниження його на 21,7% (до середньої зони норми) за контрольних умов, та лише на 6,1% - за умов додаткового вживання бальзаму, тобто останній per se чинить стимулювальний ефект +19,8%.

Природна кіллерна активність (ПКА), зумовлена CD16⁺-лімфоцитами, будучи суттєво зниженою в групі А, в контрольній підгрупі підвищується на 21,2%, не досягаючи, все ж, нижньої межі норми, натомість в дослідній підгрупі стимулювальний ефект складає +32,5%, завдяки ефекту бальзаму per se +9,3%; що сприяє майже повній нормалізації ПКА. З іншого боку, бальзам суттєво пом'якшує

несприятливий ефект СБТК на ПКА в групі Б, зменшуючи виразність зниження від -18,9% до -9,5%, що зумовлено його самостійним стимулювальним ефектом +11,6%.

Таблиця 7.8

Особливості ефектів терапії на показники кіллерної ланки імунітету

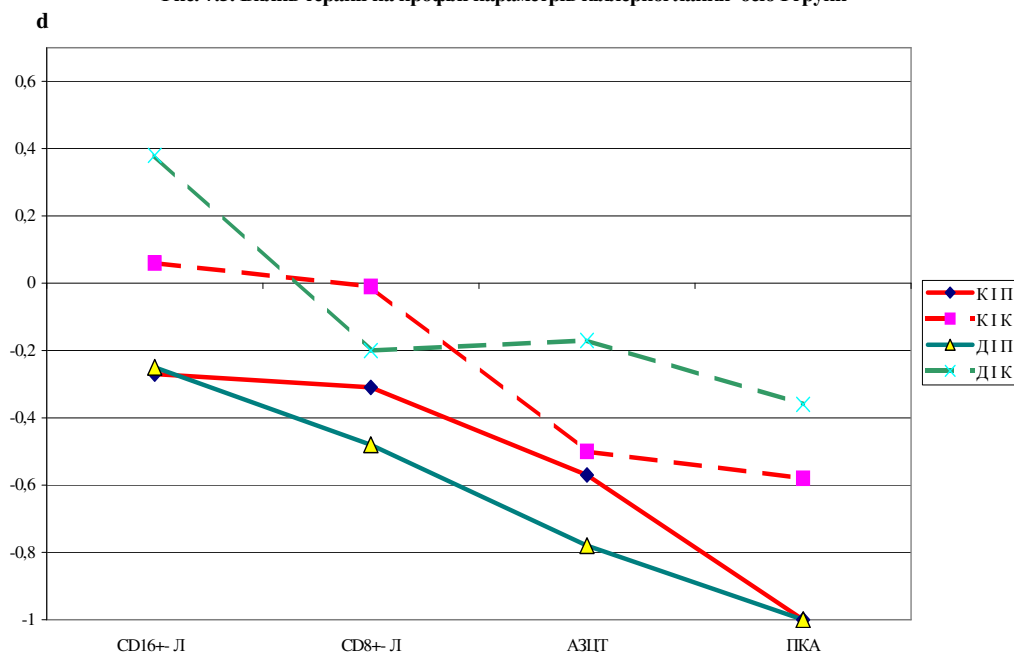
Підгрупа		Здорові	Контрольна I	Основна I	Контрольна II	Основна II	Ефект	Група		
Показник	n	30	30	31	8	11		А	Б	ΣЕф
CD16 ⁺ -лімфоцити, %	П К	15,6±1,0	14,0±1,1 16,0±0,9	14,2±1,0 17,7±1,3#	19,4±2,2 15,2±2,0	17,9±0,9 16,8±1,7	Е _К Е _Д Е _Ф	1,143 1,246 1,091	0,783 0,939 1,198	1,143
Природна кіллерна активність, %	П К	24,2±1,5	16,0±1,1* 19,4±0,9*#	16,0±0,9* 21,2±1,1#	22,8±1,5 18,5±3,0	22,1±1,5 20,0±2,3	Е _К Е _Д Е _Ф	1,212 1,325 1,093	0,811 0,905 1,116	1,104
Антитілазалежна цитотоксичність, %	П К	25,8±1,5	20,8±1,0* 21,5±1,3*	19,0±0,8* 24,3±1,7#	25,8±3,2 24,1±3,0	25,2±2,1 25,6±1,7	Е _К Е _Д Е _Ф	1,034 1,279 1,237	0,934 1,016 1,088	1,160
CD8 ⁺ -лімфоцити, %	П К	24,7±0,8	23,4±1,0 24,7±0,5	22,7±0,7 23,9±0,8	25,9±0,8 23,7±1,6	25,3±1,0 24,3±1,5	Е _К Е _Д Е _Ф	1,056 1,053 0,997	0,915 0,960 1,050	1,023
							ΣЕ _К ΣЕ _Д ΣЕ _Ф	1,109 1,221 1,101	0,858 0,954 1,112	1,106

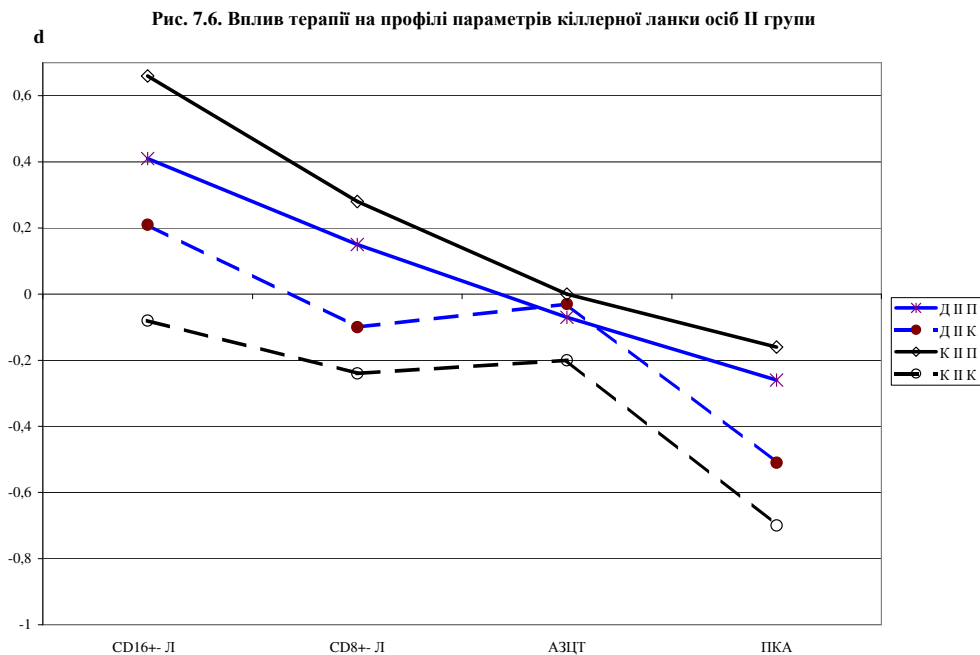
Таблиця 7.9

Особливості ефектів терапії на індекси відхилення від норми кіллерної ланки імунітету

Підгрупа (n)		Контрольна I (30)		Основна I (31)		Контрольна II (8)		Основна II (11)	
Показник (Cv)		Початок	Кінець	Початок	Кінець	Початок	Кінець	Початок	Кінець
CD16 ⁺ - Л (0,366)	I _D d	0,90±0,0 -0,27±0,1	1,02±0,0 +0,06±0,1	0,91±0,0 -0,25±0,1	1,14±0,0 +0,38±0,2	1,24±0,1 +0,66±0,3	0,97±0,1 -0,08±0,3	1,15±0,0 +0,41±0,1	1,08±0,1 +0,21±0,3
ПКА (0,329)	I _D d	0,66±0,0 -1,00±0,1	0,80±0,0 -0,58±0,1	0,66±0,0 -1,00±0,1	0,88±0,0 -0,36±0,1	0,94±0,0 -0,16±0,1	0,76±0,1 -0,70±0,3	0,91±0,0 -0,26±0,1	0,83±0,1 -0,51±0,2
АЗЦТ (0,339)	I _D d	0,81±0,0 -0,57±0,1	0,83±0,0 -0,50±0,1	0,74±0,0 -0,78±0,0	0,94±0,0 -0,17±0,2	1,00±0,1 0,00±0,3	0,93±0,1 -0,20±0,3	0,98±0,0 -0,07±0,2	0,99±0,0 -0,03±0,1
CD8 ⁺ - Л (0,170)	I _D d	0,95±0,0 -0,31±0,2	1,00±0,0 -0,01±0,1	0,92±0,0 -0,48±0,1	0,97±0,0 -0,20±0,1	1,05±0,0 +0,28±0,2	0,96±0,0 -0,24±0,3	1,03±0,0 +0,15±0,2	0,98±0,0 -0,10±0,3
К-ланка в цілому	K ₄ D ₄	0,82 -0,61	0,90 -0,38	0,80 -0,68	0,97 -0,11	1,05 +0,34	0,90 -0,38	1,01 +0,17	0,96 -0,23

Рис. 7.5. Вплив терапії на профілі параметрів кіллерної ланки осіб I групи





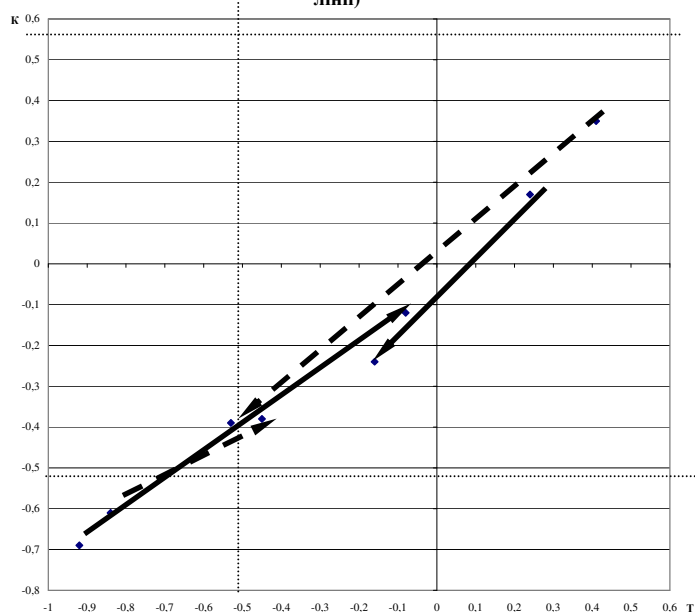
На знижену антитілазалежну цитотоксичність (АЗЦТ) СБТК практично не впливає, натомість бальзам спричиняє її нормалізацію, підвищуючи *per se* на 23,7%. Нормальна АЗЦТ суттєво не змінюється ні в контрольній, ні в дослідній підгрупах.

Рівень Т-кіллерів виявився в межах звуженої норми в усіх чотирьох підгрупах і суттєво не змінювався під впливом як СБТК, так і доповненого бальзамом.

На інтегральний стан кіллерної ланки осіб "дефіцитної" групи А бальзам чинить самостійний стимулювальний ефект +10,1%, посилюючи ефект СБТК від +10,9% до 22,1%; аналогічний ефект бальзаму *per se* (+11,2%) мінімізує гальмівну дію СБТК у осіб "нормальної" групи Б від -14,2% до -4,6%. При цьому інтегральний індекс D_4 в I контрольній підгрупі переміщується із зони дефіциту Ia ст. у нижню зону норми, натомість в підгрупах групи Б переміщення здійснюється у протилежному напрямку - від верхньої зони норми до нижньої. В обох випадках бальзам чинить практично однакові стимулювальні ефекти: +0,34 σ і +0,32 σ відповідно.

Висловлене візуалізовано на рис. 7.7.

Рис. 7.7. Маршрути індексів D Т- і К-ланок імунітету під впливом стандартної бальнеотерапії (штрихові лінії) та доповненого бальзамом "Трускавецький" (суцільні лінії)



В- і фагоцитарна ланки імунитету. Виявлено (табл. 7.9, 8.10, рис. 7.8), що у дітей групи А (з дефіцитом Т- і К-ланок) 4 початкові параметри В-ланки із 5 знаходяться в межах норми і суттєво не змінюються ні в контрольній, ні в основній підгрупах.

Таблиця 7.9

Особливості реакцій на терапію показників В-ланки імунитету

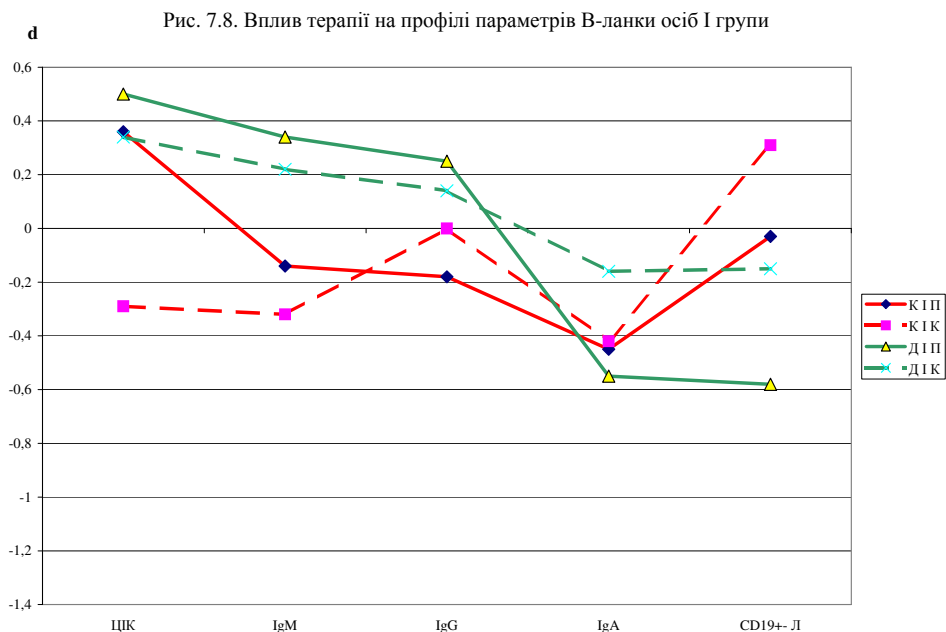
Підгрупа	n	Здорові	Контрольна I	Основна I	Контрольна II	Основна II	Ефект	Група		ΣЕф
								А	Б	
Показник		30	30	31	8	11		61	19	
CD19 ⁺ - лімфоцити, %	П	27,6±0,6	27,5±0,5	26,0±0,6	28,7±0,5	27,0±0,9	Е _к	1,033	0,979	1,019
	К		28,4±0,3	27,2±0,4	28,1±0,6	27,1±1,3	Е _д	1,046	1,004	
							Е _ф	1,013	1,025	
IgG, г/л	П	11,8±1,2	10,7±1,1	13,4±1,3	12,1±2,7	12,3±1,7	Е _к	1,103	0,901	0,984
	К		11,8±1,2	12,7±0,9	10,9±3,4	12,5±2,3	Е _д	0,948	1,016	
							Е _ф	0,859	1,128	
IgA, г/л	П	1,90±0,18	1,43±0,13*	1,34±0,15*	1,21±0,18*	1,27±0,12*	Е _к	1,028	1,174	1,010
	К		1,47±0,16	1,73±0,16	1,42±0,19	1,21±0,22*	Е _д	1,291	0,953	
							Е _ф	1,256	0,812	
IgM, г/л	П	1,15±0,11	1,07±0,10	1,33±0,14	1,06±0,11	1,45±0,21	Е _к	0,916	1,057	0,951
	К		0,98±0,07	1,27±0,09	1,12±0,15	1,33±0,22	Е _д	0,955	0,917	
							Е _ф	1,042	0,868	
ЦІК, од	П	44±4	52±5	55±5	55±9	55±5	Е _к	0,731	0,982	1,126
	К		38±3#	51±4	54±7	54±4	Е _д	0,927	0,982	
							Е _ф	1,268	1,000	
								ΣЕ _к	1,015	1,016
								ΣЕ _д	0,974	
								ΣЕ _ф	0,959	

Таблиця 7.10

Особливості реакцій на терапію індексів відхилення від норми В-ланки імунитету

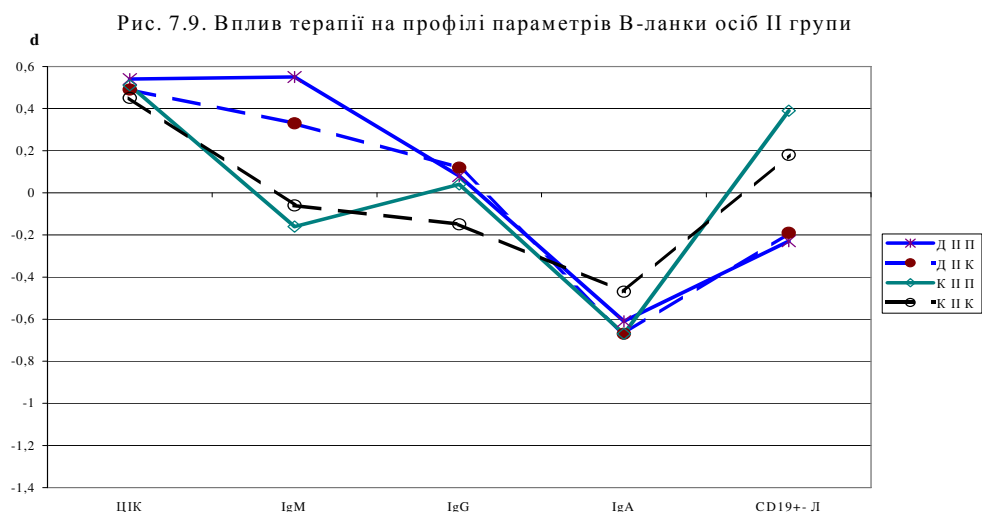
Підгрупа (n)		Контрольна I (30)		Основна I (31)		Контрольна II (11)		Основна II (8)	
		Початок	Кінець	Початок	Кінець	Початок	Кінець	Початок	Кінець
CD19 ⁺ - Л (0,097)	I _D	1,00±0,02	1,03±0,01	0,94±0,02	0,99±0,02	1,04±0,02	1,02±0,02	0,98±0,03	0,98±0,05
	d	-0,03±0,18	+0,31±0,12	-0,58±0,22	-0,15±0,16	+0,39±0,17	+0,18±0,21	-0,23±0,33	-0,19±0,47
IgG (0,536)	I _D	0,90±0,09	1,00±0,10	1,13±0,11	1,07±0,08	1,02±0,23	0,92±0,29	1,04±0,15	1,06±0,20
	d	-0,18±0,17	0,00±0,19	+0,25±0,21	+0,14±0,14	+0,04±0,43	-0,15±0,54	+0,08±0,27	+0,12±0,37
IgA (0,538)	I _D	0,75±0,07	0,77±0,08	0,70±0,08	0,91±0,08	0,64±0,10	0,75±0,10	0,67±0,06	0,64±0,12
	d	-0,45±0,12	-0,42±0,15	-0,55±0,15	-0,16±0,16	-0,67±0,18	-0,47±0,19	-0,61±0,12	-0,67±0,22
IgM (0,473)	I _D	0,93±0,09	0,85±0,06	1,16±0,12	1,10±0,07	0,92±0,09	0,97±0,13	1,26±0,18	1,16±0,19
	d	-0,14±0,18	-0,32±0,12	+0,34±0,25	+0,22±0,15	-0,16±0,20	-0,06±0,27	+0,55±0,38	+0,33±0,40
ЦІК (0,483)	I _D	1,17±0,12	0,86±0,06	1,24±0,12	1,16±0,08	1,25±0,21	1,22±0,16	1,26±0,11	1,24±0,08
	d	+0,36±0,26	-0,29±0,13	+0,50±0,26	+0,34±0,17	+0,51±0,43	+0,45±0,34	+0,54±0,23	+0,49±0,17
В-ланка в цілому	B ₅	0,940	0,897	1,013	1,042	0,952	0,964	1,016	0,991
	D ₅	-0,159	-0,231	-0,205	+0,164	-0,110	-0,049	+0,187	-0,156

При цьому вміст В-лімфоцитів проявляє тенденцію до підвищення (на 3,3% і 4,6% в контролі і досліді відповідно), а IgM - до зниження (відповідно на 8,4% і 4,5%), так що ефект бальзаму *рег се* практично відсутній. Натомість тенденції змін IgG різноскеровані, отже, бальзам як такий знижує його рівень на 14,1%. Рівень ЦІК в контрольній підгрупі переміщується від верхньої зони норми у нижню, тоді як у дослідній - залишається у верхній зоні, що свідчить за стимулювальний ефект бальзаму *рег се* (+26,8%). Початково знижений параметр В-ланки - рівень IgA - під впливом СБТК практично не змінюється, тоді як додаткове призначення бальзаму майже повністю нормалізує гіпоімунглобулінемію А, що теж вказує на його самостійний стимулювальний ефект (+25,6%).



Отже, у дітей групи А бальзам "Трускавецький" *per se* на початково нормальні рівні В-лімфоцитів і ІgM суттєво не впливає, рівень ІgG знижує, ЦІК - підвищує, як і початково знижений рівень ІgA. Інтегральний стан В-ланки в контролі ледь знижується (на 4,7%), а в досліді - дещо підвищується (на 2,5%), так що стимулювальний ефект бальзаму на В-ланку складає 7,6%.

У дітей групи Б (з нормальним станом Т- і К-ланок) початковий інтегральний стан В-ланки теж знаходився в межах норми. Разом з тим, реакції окремих його параметрів на терапію мали деякі відмінності від таких в групі А (табл. 7.9, 8.10, рис. 7.9). Зокрема, гіпоімунглобулінемія А в контролі нормалізується, підвищуючись на 17,4%, натомість в досліді проявляє тенденцію до дальшого зниження на 4,7%, що свідчить за знижувальний ефект бальзаму *per se* (на 18,8%).



Дещо менший знижувальний ефект (-13,2%) бальзам чинить і на початково нормальний рівень ІgM, реверсуючи стимулювальну тенденцію (+5,7%) з боку СБТК. Натомість на нормальний рівень ІgG бальзам діє стимулювально (+12,7%), відвертаючи знижувальну тенденцію (-9,9%) з боку СБТК. Нарешті, початково нормальні рівні В-лімфоцитів і ЦІК суттєво не змінюються ні в контрольній, ні в дослідній підгрупах, а отже, не підлеглі і впливу бальзаму *per se*. Інтегральний стан В-ланки теж практично не змінюється, що зумовлено різноскерованими зсувами окремих її параметрів.

Фагоцитарна ланка імунітету, на відміну від В-ланки, виявилась пригніченою у дітей обидвох груп. Стосовно дітей із одночасно пригніченими Т- і К-ланками (група А) констатовано (табл. 7.11, 8.12, рис. 7.10), що найбільшою мірою пригнічена активність фагоцитозу (до рівня нижньої зони Іб ст.), меншою мірою - його інтенсивність і завершеність, а також активність лізоциму слини (на межі між Іа і Іб ст.), тоді як активність лізоциму плазми виявилась в межах норми.

Таблиця 7.11

Особливості реакцій на терапію показників фагоцитарної ланки імунітету

Підгрупа	n	Здорові	Контрольна I	Основна I	Контрольна II	Основна II	Ефект	Група		ΣЕф
								А	Б	
Показник		30	30	31	8	11		61	19	
Фагоцитарний індекс, %	П К	73,5±2,1	54,8±1,8* 65,4±1,5*#	55,3±1,8* 68,4±1,7#	57,8±1,8* 67,5±3,0#	54,2±1,4 62,0±2,9*#	Е _к	1,193	1,168	1,008
							Е _д	1,237	1,144	
							Е _ф	1,037	0,979	
Мікробне число, бактерій/фагоцит	П К	7,0±0,3	4,1±0,2* 6,6±0,3#	4,5±0,2* 7,2±0,3#	4,5±0,5* 7,4±0,6#	4,3±0,3* 6,0±0,6#	Е _к	1,610	1,644	0,919
							Е _д	1,600	1,395	
							Е _ф	0,994	0,849	
Індекс кіллінгу, %	П К	68,6±2,9	52,2±2,3* 58,8±1,6*#	51,6±2,5* 61,2±1,7*#	55,0±2,7* 59,2±3,2*	50,8±1,5* 56,3±2,4*	Е _к	1,126	1,076	1,041
							Е _д	1,186	1,108	
							Е _ф	1,053	1,030	
Бактерицидна здатність нейтрофілів, Г/л	П К	12,1±1,2	3,6±0,4* 8,2±0,6*#	4,1±0,4* 11,9±1,0#	4,1±0,6* 8,25±1,2*#	4,0±0,6* 7,3±1,3*#	Е _к	2,278	2,012	1,075
							Е _д	2,902	1,825	
							Е _ф	1,274	0,907	
Лізоцим плазми, мг/л	П К	10,9±0,9	9,9±0,8 10,8±0,9	12,0±1,0 11,7±0,7	10,8±2,0 10,1 ±2,5	11,3±1,3 11,4±1,8	Е _к	1,091	0,935	0,982
							Е _д	0,975	1,009	
							Е _ф	0,894	1,079	
Лізоцим слини, мг/л	П К	181±6	139±5* 169±5#	147±4* 175±5#	140±11* 181±11#	142±7* 163±10	Е _к	1,216	1,293	0,932
							Е _д	1,190	1,148	
							Е _ф	0,979	0,888	
							ΣЕ _к	1,367	1,309	0,991
							ΣЕ _д	1,411	1,246	
							ΣЕ _ф	1,032	0,952	

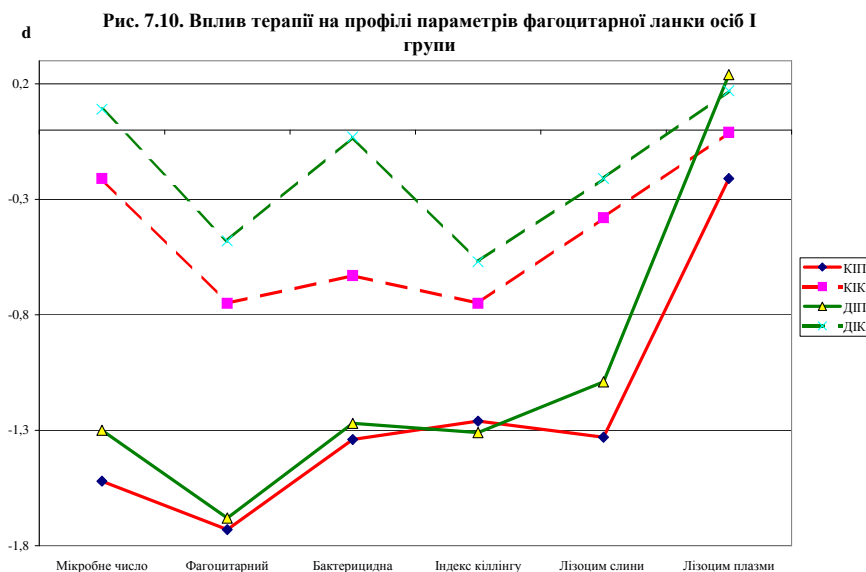
Таблиця 7.12

Особливості реакцій на терапію індексів відхилення від норми фагоцитарної ланки імунітету

Підгрупа (n)		Контрольна I (30)		Основна I (31)		Контрольна II (11)		Основна II (8)	
Показник (Cv)		Початок	Кінець	Початок	Кінець	Початок	Кінець	Початок	Кінець
ФІ (0,147)	I _D d	0,75±0,02 -1,73±0,16	0,89±0,02 -0,75±0,14	0,75±0,02 -1,68±0,16	0,93±0,02 -0,48±0,15	0,79±0,02 -1,45±0,17	0,92±0,04 -0,56±0,28	0,74±0,02 -1,79±0,13	0,84±0,04 -1,06±0,27
МЧ (0,273)	I _D d	0,59±0,03 -1,52±0,11	0,94±0,05 -0,21±0,17	0,64±0,03 -1,30±0,11	1,02±0,05 +0,09±0,18	0,64±0,07 -1,31±0,24	1,06±0,08 +0,24±0,30	0,61±0,05 -1,43±0,18	0,85±0,08 -0,54±0,30
ІК (0,190)	I _D d	0,76±0,03 -1,26±0,18	0,86±0,02 -0,75±0,12	0,75±0,04 -1,31±0,19	0,89±0,03 -0,57±0,13	0,80±0,04 -1,04±0,21	0,86±0,05 -0,72±0,24	0,74±0,02 -1,37±0,12	0,82±0,04 -0,94±0,19
БЦЗН (0,520)	I _D d	0,30±0,03 -1,34±0,06	0,67±0,05 -0,63±0,10	0,34±0,03 -1,27±0,06	0,99±0,08 -0,03±0,15	0,34±0,05 -1,27±0,09	0,68±0,10 -0,61±0,20	0,33±0,05 -1,29±0,10	0,60±0,10 -0,76±0,20
Лізоцим плазми (0,446)	I _D d	0,91±0,07 -0,21±0,16	0,99±0,08 -0,01±0,18	1,11±0,10 +0,24±0,22	1,08±0,06 +0,17±0,14	0,99±0,19 -0,02±0,42	0,92±0,24 -0,17±0,53	1,04±0,12 +0,08±0,27	1,04±0,16 +0,10±0,37
Лізоцим слини (0,170)	I _D d	0,77±0,03 -1,33±0,16	0,93±0,03 -0,38±0,15	0,81±0,02 -1,09±0,13	0,96±0,03 -0,21±0,17	0,77±0,06 -1,31±0,34	1,00±0,06 -0,01±0,34	0,78±0,04 -1,25±0,22	0,90±0,06 -0,56±0,34
Ф-ланка в цілому	Φ ₆ D ₆	0,643 -1,323	0,873 -0,533	0,692 -1,223	0,976 -0,306	0,687 -1,171	0,898 -0,443	0,669 -1,313	0,831 -0,728

Під впливом СБТК фагоцитарний індекс підвищується на 19,3%, а за додаткового вживання бальзаму - на 23,7%, тобто ефект останнього per se складає 3,7%. Дещо відчутніше (+5,3%) впливає бальзам на індекс кіллінгу, збільшуючи міру його підвищення від 12,6% до 18,6%. Разом з тим, мікробне число підвищується однаковою мірою як в контрольній, так і в дослідній підгрупах (на 61% і 60% відповідно), досягаючи зони норми. Бактерицидна здатність нейтрофілів (БЦЗН) - кількість мікробів, яку здатні знешкодити нейтрофіли, що містяться в 1 л крові - в контрольній підгрупі дітей зростає на 128%, не досягаючи все ж нижньої межі норми, тоді як в дослідній підгрупі вона повністю нормалізується (приріст 190%). Звідси легко розрахувати, що бальзам per se підвищує БЦЗН на 27,4%. Натомість на активність лізоциму слини бальзам

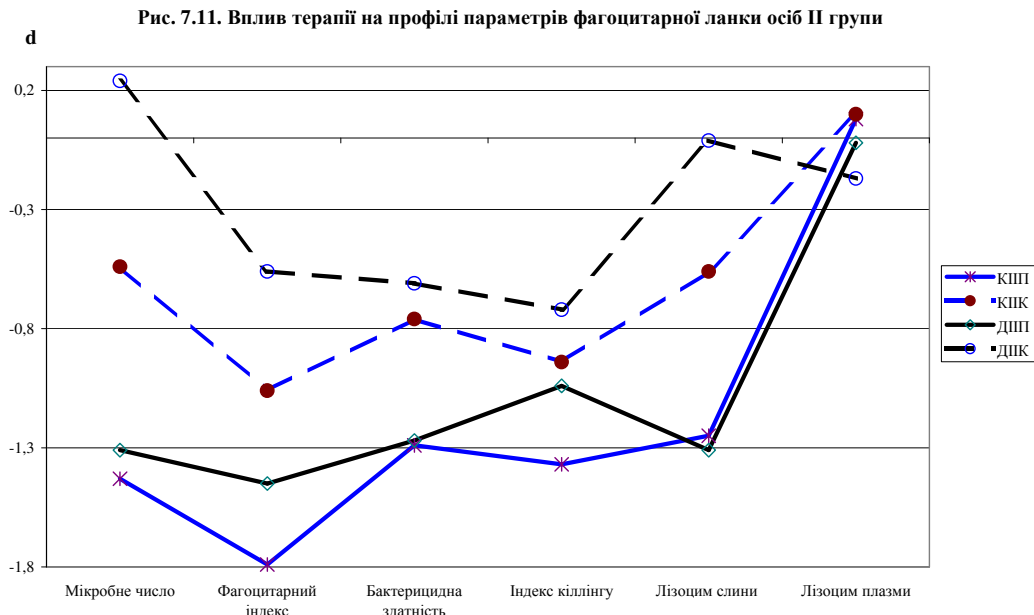
самостійно практично не впливає, а на лізоцим плазми має інгібіторну дію (-10,6%), зводячи нанівець помірну стимулювальну дію СБТК.



З огляду на різноскеровані ефекти на окремі параметри фагоцитарної ланки її інтегральний стан в дослідній підгрупі поліпшується на 41,1% проти 36,7% в контрольній, тобто самостійний стимулювальний ефект бальзаму складає всього 3,2%.

Початковий профіль фагоцитарної ланки у дітей із нормальним станом Т- і К-ланок (група Б) практично нагадує такий групи А (табл. 7.11, 7.12, рис. 7.11). Проте його зміни під впливом терапії суттєво відрізняються.

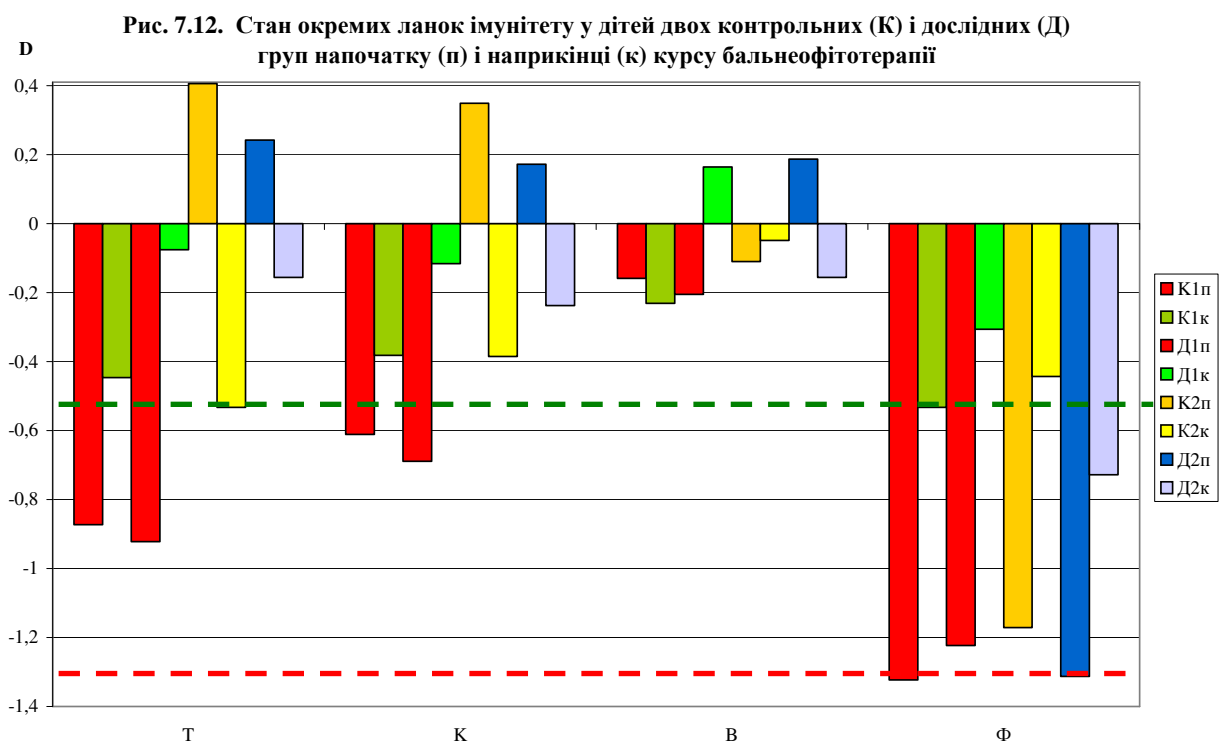
Передовсім, додаткове вживання бальзаму зменшує міру підвищення інтенсивності фагоцитозу від 64,4% до 39,5%, тобто бальзам per se гальмує його на 14,1%. Водночас ні на активність, ні на завершеність



фагоцитозу бальзам суттєво не впливає, так що його інгібіторний ефект per se на БЦЗН складає лише 9,3%. Разом з тим, бальзам зменшує приріст активності лізоциму слини від 29,3% до 14,8%, тобто гальмує її на 11,2%. Натомість на активність лізоциму плазми бальзам чинить слабкий стимулювальний ефект (+7,9%), відвертаючи гальмівну тенденцію з боку СБТК. В цілому ж на стан фагоцитарної ланки бальзам per se чинить слабкий гальмівний ефект (-4,8%), обмежуючи міру його поліпшення від 30,9% до 24,6%.

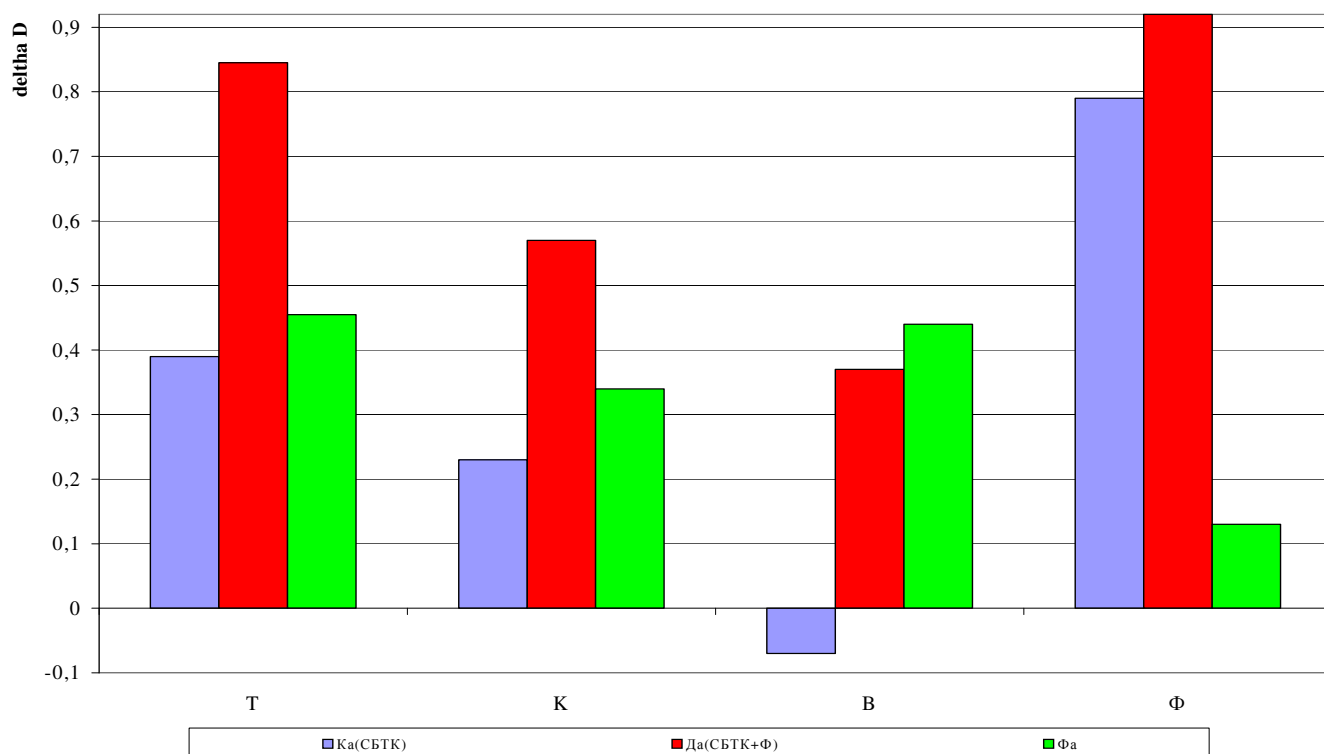
На рис. 7.12 сконцентровано підсумки порівняльного аналізу імунотропних ефектів СБТК (контроль) і доповненого бальзамом "Трускавецький" (дослід) у дітей з початково різними імунними профілями: дефіцит Т-, кіллерної (К) і фагоцитарної (Ф) ланок за нормального стану В-ланки (1) та нормальний стан

Т-, К- і В-ланок в поєднанні із дефіцитом Ф-ланки (2).



Чітко видно як кількісні, так і якісні імунотропні ефекти, а також їх відсутність. Зокрема, внаслідок лікування в першій контрольній підгрупі стан Т-ланки переміщується із середньої зони дефіциту Іа ст. у нижню межу норми, тоді як в дослідній групі з аналогічним початковим станом настає цілкова нормалізація, тобто дрейф до середини зони норми. За іншого початкового стану у дітей другої контрольної

Рис. 7.13. Порівняльні ефекти (за різницями індексів D) стандартного бальнеотерапевтичного комплексу (СБТК) і доповненого фітокомпозицією (Ф), а також Ф per se на стан окремих ланок імунітету дітей "дефіцитної" (А) групи



підгрупи під впливом СБТК відбувається опускання індексу D Т-ланки від верхньої зони норми до її нижньої межі, тобто має місце суттєвий інгібіторний ефект, але в межах норми. Доповнення СБТК

фітопрепаратом мінімізує таку його дію на Т-ланку. Сказане, в принципі, прийнятне і для характеристики ефектів на кіллерну ланку, тобто бальзам посилює стимулювальну дію СБТК на дефіцитний стан і послаблює його гальмувальну дію на нормальний стан.

На стан В-ланки СБТК практично не впливає в обидвох контрольних підгрупах. Додаткове вживання бальзаму реверсує ефекти СБТК, проте лише в межах середньої зони норми. При цьому в першій дослідній підгрупі ця реверсія має стимулювальний характер, натомість в другій - гальмівний.

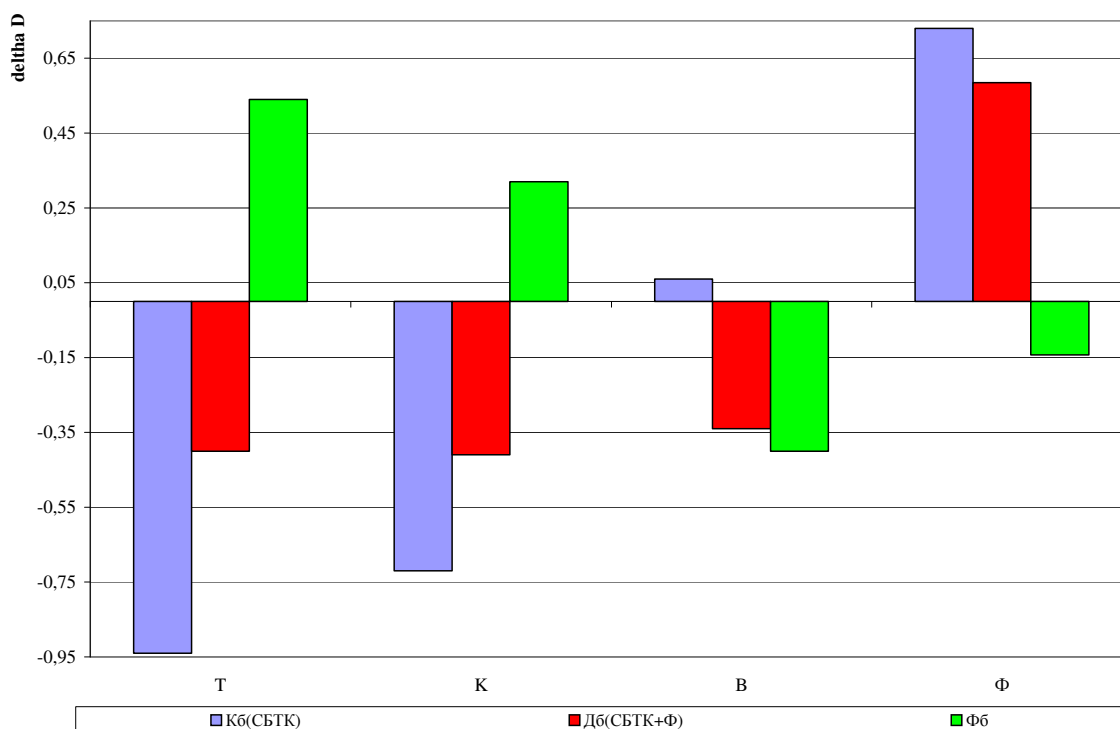
Стан фагоцитарної ланки в обидвох контрольних підгрупах суттєво поліпшується, переміщуючись із нижньої зони дефіциту Іа ст. до нижньої межі норми. Додаткове вживання бальзаму у дітей із одночасним дефіцитом Т- і К-ланок посилює, натомість за умов нормального їх стану - послаблює сприятливі зміни фагоцитарної ланки.

Позаяк початкові стани окремих ланок в різних підгрупах дещо відмінні, точніше про імунотропні ефекти двох лікувальних комплексів, а разом і самостійний ефект бальзаму, можна судити за різницями інтегральних індексів D. Виявлено (рис. 7.13), що у дітей "дефіцитної" (А) групи стан Т-ланки в контрольній підгрупі поліпшується на 0,39σ, тоді як в дослідній - на 0,85σ, тобто самостійний стимулювальний ефект фітокомпозиції складає 0,46σ.

В дещо меншій мірі (+0,34σ) стимулює бальзам і кіллерну ланку, посилюючи ефект СБТК від +0,23σ до +0,57σ. На В-ланку фітокомпозиція теж чинить самостійний відчутний стимулювальний ефект (+0,44σ), реверсуючи гальмівну тенденцію СБТК (від -0,07σ до +0,37σ). Водночас максимальний в цьому плані приріст індексу D фагоцитарної ланки (+0,79σ) з допомогою бальзаму вдається збільшити лише до 0,92σ, що свідчить за його слабкий стимулювальний ефект per se (+0,13σ).

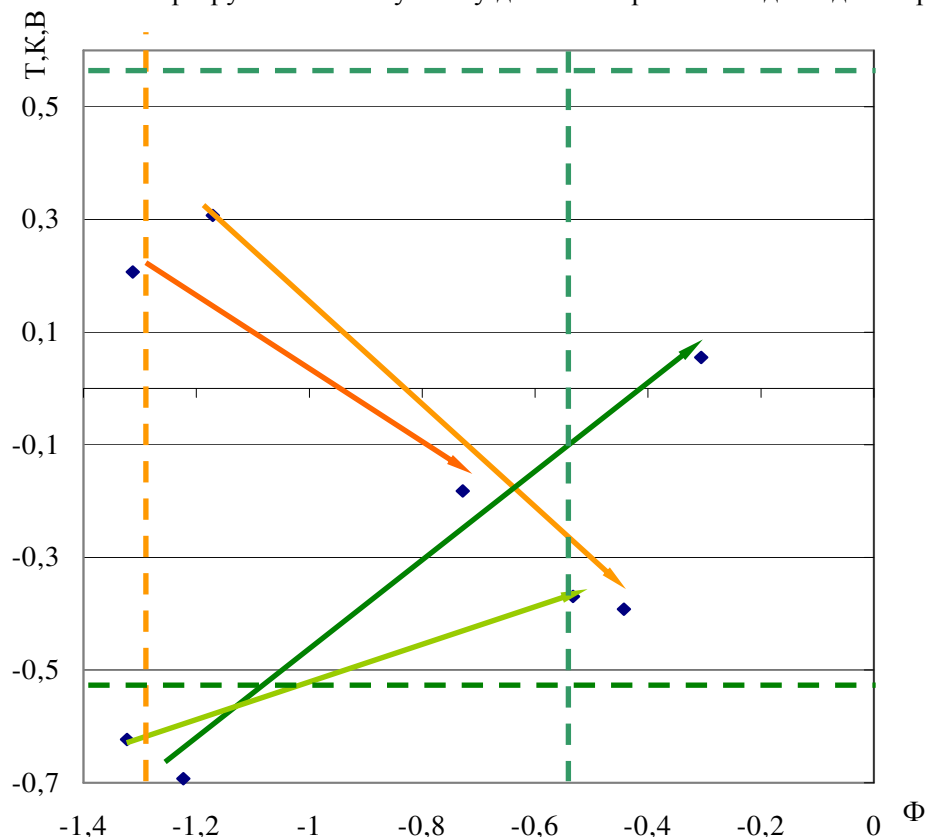
У дітей імунологічно "нормальної" (Б) групи (рис. 7.14) фітокомпозиція обмежує інгібіторну дію СБТК на Т-ланку від -0,94σ до -0,40σ, а на К-ланку - від -0,73σ до -0,41σ, що свідчить за її самостійні стимулювальні ефекти, які складають +0,54σ і +0,32σ відповідно. Натомість на фагоцитарну ланку і, особливо, В-ланку ефект бальзаму per se має інгібіторний характер (-0,17σ і -0,40σ відповідно). При цьому бальзам реверсує стимулювальну тенденцію впливу СБТК на В-ланку і дещо обмежує відчутну активацію фагоцитарної ланки.

Рис. 7.14. Порівняльні ефекти (за різницями індексів D) стандартного бальнеотерапевтичного комплексу (СБТК) і доведеного фітокомпозицією (Ф), а також Ф per se на стан окремих ланок імунітету дітей "нормальної" (Б) групи



З огляду на мінімальні зміни В-ланки та однотипні зміни Т- і К-ланок всі вони були об'єднані у один імунний блок (Т,К,В), що уможливило візуалізацію маршрутів станів імунітету дітей різних груп (рис. 7.15).

Рис. 7.15. Маршрути станів імунітету дітей контрольних і дослідних груп



Отже, бальзам "Трускавецький", вживаний на тлі стандартного бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець, у дітей з поєднаним дефіцитом Т-, кіллерної і фагоцитарної ланок імунітету за нормального стану В-ланки чинить на них стимулювальний імунотропний ефект. Водночас у дітей з початково нормальним станом Т-, К- і В-ланок та пригніченим фагоцитозом стимулювальна дія фітокомпозиції виявлена стосовно лише Т- і К-ланок, тоді як на В- і фагоцитарну ланки ефект гальмівний.

7.3. Дія на нейро-гормональну регуляцію

З огляду на підлеглисть імунного статусу нейро-гормональній регуляції нами на цьому ж контингенті досліджено стан і динаміку головних адаптивних нейро-ендокринних систем. Вегетативний статус оцінювали методом варіаційної кардіоінтервалометрії за Баевским Р.М. (1984), користуючись установкою "Кардіо" (Київ). З-поміж параметрів гормонального статусу визначали вміст в плазмі тиротропного гормону, тотального тироксину і трийодтироніну, кортизолу і альдостерону. Застосовано метод твердофазного імуноферментного аналізу з використанням відповідних наборів реагентів ЗАТ "Алкор Біо" (СПб., РФ) та аналізатора "Tecan" (Österreich).

Передовсім, з'ясовано (табл. 7.13), що обстежений контингент характеризується в цілому підвищеним симпатичним тонусом в поєднанні з тенденцією до зниження вагального тонусу за нормального стану гуморального каналу вегетативної регуляції, так що вегетативний гомеостаз виявляється зсунутим в бік симпатотонії на 17-33%. Симпатотонія асоційована з нормальним рівнем кортизолу і незначно, але вірогідно, підвищеним (на 15-25%) - альдостерону. Наші дані, в принципі, узгоджуються з літературними (Києня А.И. и др., 1996; Пономаренко В.М. и др., 1996; Костюк П.Г. та ін., 2006).

Таблиця 7.13.

Порівняльні ефекти бальнеотерапії і бальнеофітотерапії на показники нейро-ендокринної регуляції

Підгрупа	n	Здорові	Контрольна I	Основна I	Контрольна II	Основна II	Ефект	Група	
Показник		30	30	31	8	11		А	Б
Симпатичний тонус (АМо), %	П К	22,6±1,6	36,3±2,2* 34,0±1,8*	36,5±2,2* 39,4±2,3*	37,9±4,4* 37,7±4,2*	37,7±1,7* 43,9±2,4*#	Е _К Е _О Е _Ф	0,937 1,079 1,152	0,995 1,164 1,170
Кортизол, Мкг/л	П К	165±8	173±9 184±9	174±8 158±9	161±16 178±16	163±9 139±10*	Е _К Е _О Е _Ф	1,064 0,908 0,853	1,106 0,853 0,771
Вагальний тонус (ΔХ), мс	П К	320±20	299±24 324±26	307±20 258±22*	257±31 349±29*	235±25* 208±26*	Е _К Е _О Е _Ф	1,084 0,840 0,775	1,358 0,885 0,652
Гуморальний канал (Мо), мс	П К	800±30	852±30 895±32*	841±23 835±25	799±20 941±61*#	775±28 843±36	Е _К Е _О Е _Ф	1,050 0,993 0,946	1,178 1,088 0,923
Альдостерон, нг/л	П К	85±7	98±3 118±2*#	99±3 124±3*#	106±3 121±5*#	102±2* 113±4*#	Е _К Е _О Е _Ф	1,204 1,253 1,040	1,142 1,108 0,970

Таблиця 7.14.

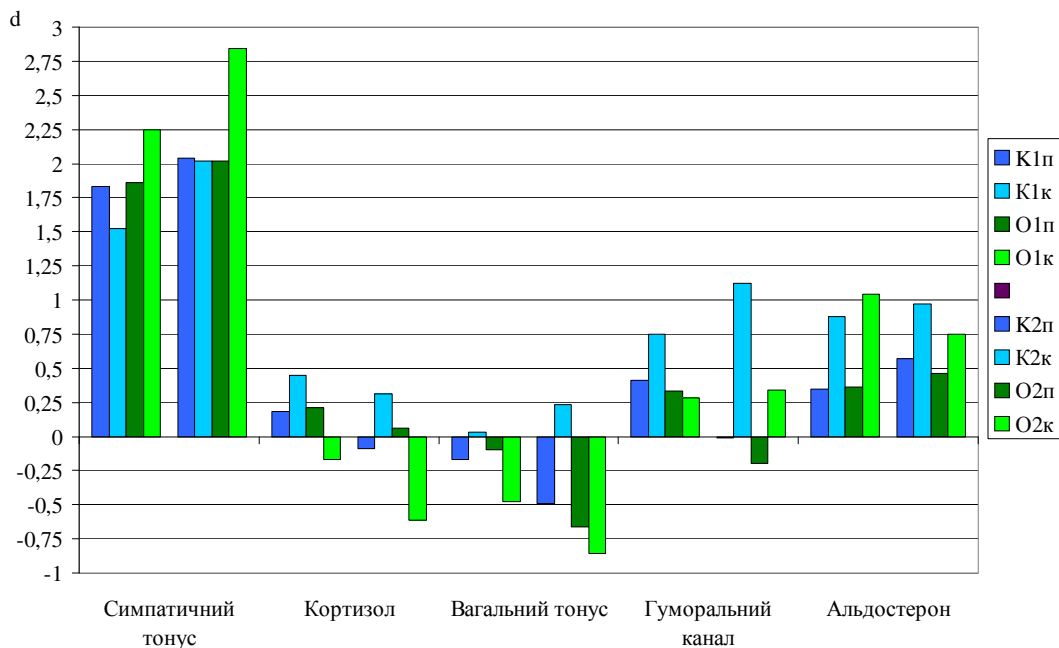
Порівняльні ефекти бальнеотерапії і бальнеофітотерапії на індекси відхилення від норми показників нейро-ендокринної регуляції

Підгрупа (n)		Контрольна I (30)		Основна I (31)		Контрольна II (8)		Основна II (11)	
Показник (Сv)		Початок	Кінець	Початок	Кінець	Початок	Кінець	Початок	Кінець
Симпатичний тонус (0,331)	I _D d	1,60±0,10 +1,83±0,30	1,50±0,08 +1,52±0,24	1,62±0,09 +1,86±0,27	1,75±0,10 +2,25±0,31	1,68±0,20 +2,04±0,59	1,67±0,18 +2,02±0,56	1,67±0,08 +2,02±0,23	1,94±0,10 +2,84±0,29
Кортизол (0,258)	I _D d	1,05±0,06 +0,18±0,22	1,12±0,05 +0,45±0,21	1,06±0,05 +0,21±0,18	0,96±0,06 -0,17±0,22	0,98±0,10 -0,09±0,38	1,08±0,10 +0,31±0,39	0,99±0,05 +0,06±0,20	0,84±0,06 -0,61±0,24
Вагальний тонус (0,405)	I _D d	0,93±0,08 -0,17±0,19	1,01±0,08 +0,03±0,20	0,96±0,06 -0,10±0,15	0,81±0,07 -0,48±0,17	0,80±0,10 -0,49±0,24	1,09±0,10 +0,23±0,22	0,73±0,08 -0,66±0,19	0,65±0,08 -0,86±0,20
Гуморальний канал (0,158)	I _D d	1,06±0,04 +0,41±0,23	1,12±0,04 +0,75±0,25	1,05±0,03 +0,33±0,18	1,04±0,04 +0,28±0,19	1,00±0,02 -0,01±0,16	1,18±0,08 +1,12±0,51	0,97±0,03 -0,20±0,22	1,05±0,04 +0,34±0,28
Альдостерон (0,441)	I _D d	1,15±0,03 +0,35±0,08	1,39±0,03 +0,88±0,07	1,16±0,03 +0,36±0,08	1,46±0,03 +1,04±0,08	1,25±0,04 +0,57±0,08	1,43±0,07 +0,97±0,15	1,20±0,02 +0,46±0,06	1,33±0,06 +0,75±0,12

Під впливом СБТК (табл. 7.13, 7.14, рис. 7.16, 7.17) у дітей з відсутністю імунodefіциту (група контрольна I) симпатичний тонус проявляє слабку тенденцію до зниження, натомість вагальний тонус - до підвищення, що вкупі з ваготонічним зсувом гуморального каналу дає зниження індексу вегетативного балансу від 1,18 до 1,10 або від +1,03σ до +0,76σ. Натомість підвищений рівень альдостерону стає ще вищим, а тенденція до гіперкортизолемії трансформується у закономірність.

Додаткове вживання фітокомпозиції спричиняє протилежні ефекти на вегетативний гомеостаз: симпатичний тонус наростає, вагальний - знижується, за відсутності суттєвих змін гуморального каналу, так що індекс вегетативного гомеостазу підвищується від 1,17 до 1,28 або від +1,06σ до +1,32σ. Динаміка кортизолемії реверсується, а рівень альдостерону проявляє тенденцію до росту.

Рис. 7.16. Стан окремих регуляторних систем у дітей двох контрольних (К) і основних (О) груп напочатку (П) і наприкінці (К) курсу бальнеофітотерапії



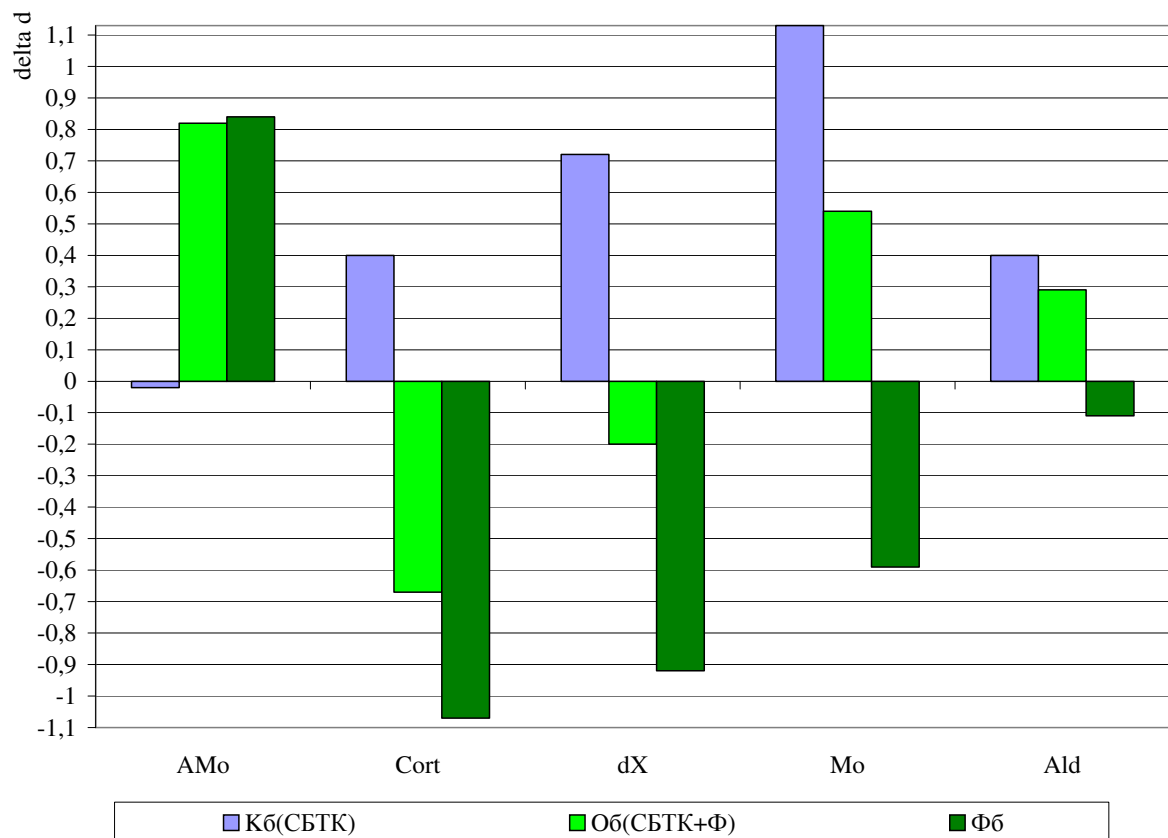
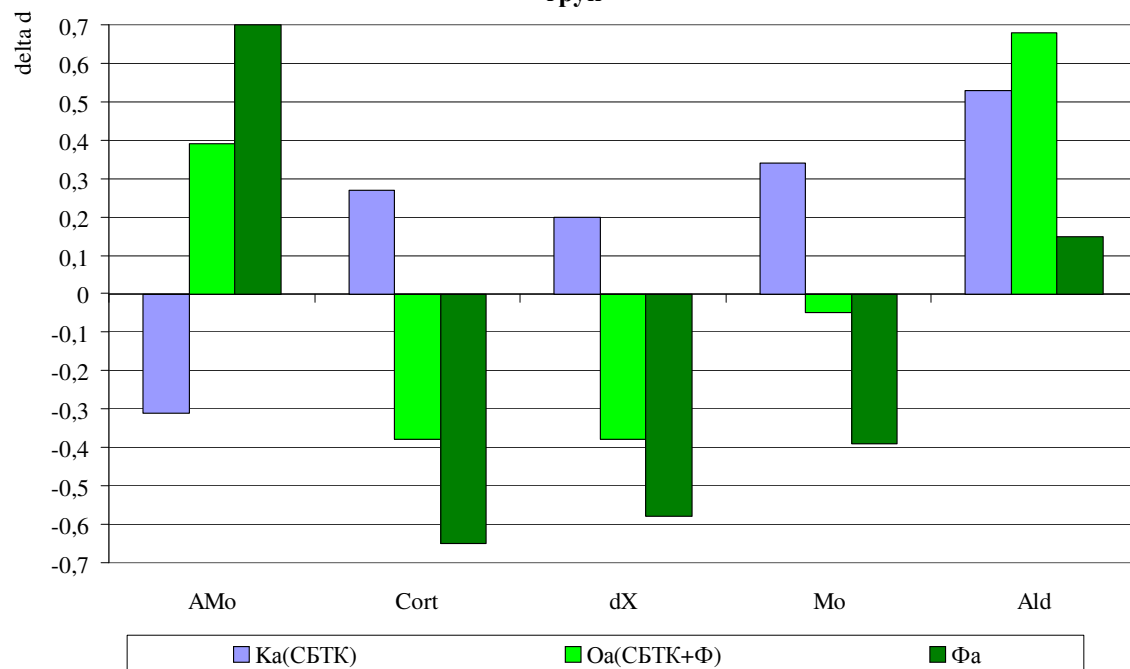
Розрахунок ефекту фітокомпозиції *per se* свідчить, що вона підвищує симпатичний тонус на 15,2% в поєднанні зі зниженням вагального тонусу на 22,5% і стану гуморального каналу - на 5,4%. При цьому рівень кортизолу знижується на 14,7% за відсутності суттєвого ефекту на альдостеронемію (+4,0%).

У дітей з відсутністю імунodefіциту СБТК не впливає на симпатичний тонус, натомість суттєво підвищує до рівня норми - вагальний і спричиняє ваготонічний зсув початково нормального стану гуморального каналу. У підсумку індекс вегетативного гомеостазу знижується від 1,28 до 1,09 або від +1,21σ до +0,96σ.

Під впливом бальнеотерапії, з одного боку, значно підвищується симпатичний тонус, а з іншого - відбувається ваготонічний зсув гуморального каналу, що за відсутності суттєвих змін вагального тонусу призводить до посилення індексу початкової симпатотонії від 1,33 до 1,49 або від +1,23σ до +1,70σ. Це поєднується із суттєвим зниженням рівня кортизолу за збереження незначної гіперальдостеронемії.

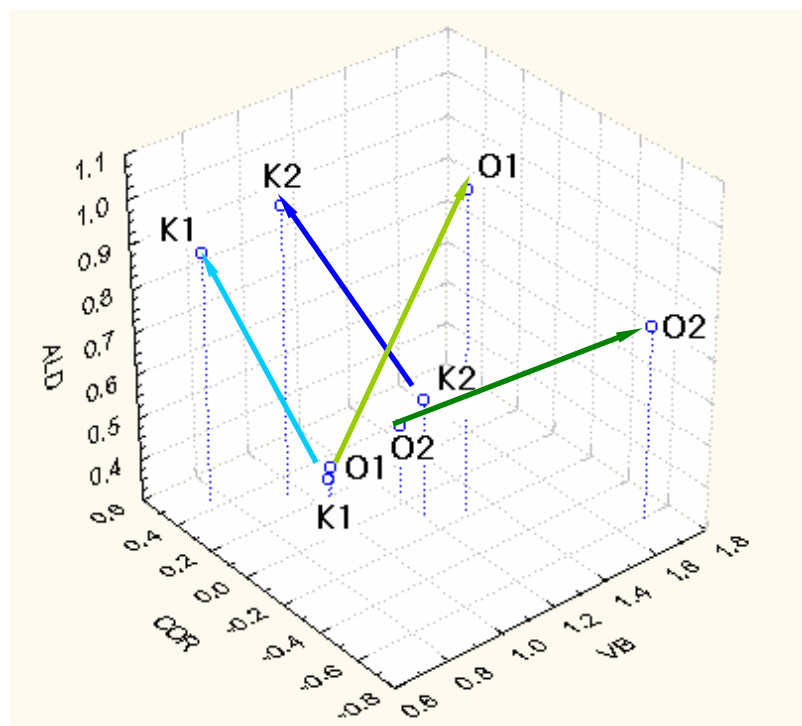
Розраховані ефекти фітокомпозиції *per se* засвідчують її здатність підвищувати симпатичний тонус на 17,0%, знижуючи при цьому вагальний тонус на 22,9% і стан гуморального каналу - на 7,7%. Самостійний інгібаторний ефект фітокомпозиції на рівень кортизолу складає -22,9%, тоді як стосовно альдостерону - лише -3,0%.

**Рис. 7.17. Порівняльні ефекти (за різницями індексів d) стандартного
бальнеотерапевтичного комплексу (СБТК) і доповненого
фітокомпозицією (Ф), а також Ф per se на показники нейро-
гормональної регуляції дітей "імунодефіцитної" (А) та "нормальної" (Б)
груп**



Стан нейро-ендокринної регуляції та його динаміка візуалізовані на рис. 7.18 у 3D-просторі

Рис. 7.18. Маршрути параметрів нейро-ендокринної регуляції, спричинені бальнео- (К) і бальнеофітотерапією (О), у дітей з імунodefіцитом (1) та без нього (2)



Отже, СБТК спричиняє слабкий ваготонічний ефект, що узгоджується з експериментальними даними (Попович І.Л., 2008) про ефект Нафтусі - головної компоненти СБТК. Фітокомпозиція, навпаки, проявляє симпатотонічні властивості, що узгоджується з даними про симпатоміметичні властивості поліфенолів - головної компоненти фітопрепаратів, які реалізуються шляхом гальмування катехол-о-метилтрансферази (Барабой В.А., 1976; Лупандин А.В., 1989). Гальмування глюкокортикоїдної функції кори наднирників узгоджується з концепцією про стреслімітуючі властивості фітоадаптогенів (Лупандин А.В., 1989; Костюк П.Г. та ін., 2006).

Отримані результати експериментальних і клініко-фізіологічних досліджень бальзаму "Трускавецький" переконливо свідчать про наявність у нього адаптогенних властивостей, які, як показано нами, є основою саногенезу.

ЗАКЛЮЧЕННЯ

В першому розділі детально охарактеризовано класичну концепцію загальних адаптаційних реакцій організму (ЗАРО) Гаркави Л.Х., Квакиной Е.Б., Уколовой М.А. (1990, 1998), розвинену Радченко О.М. (2000-2009). В руслі цієї концепції викладено дані літератури про екологічно зумовлені порушення основних адаптивних систем - кортикоадrenalової, тиреоїдної і вегетативної нервової, а також охарактеризовано особливості імунного статусу за різних типів ЗАРО.

В другому розділі на основі власних клініко-фізіологічних спостережень за учасниками ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС (ліквідаторами), котрі проходили реабілітацію на курорті Трускавець, поглиблено і розширено концепцію ЗАРО. По-перше, конкретизовано поняття "напруження лейкоцитограми" і "гармонійність ЗАРО" шляхом запровадження їх кількісної оцінки за інтегральним індексом напруження, який виявився в 2-3 р вищим за дизгармонійних ЗАРО порівняно із гармонійними, а також за мірою детермінації гормональними параметрами параметрів лейкоцитограми, яка за гармонійних ЗАРО дуже сильна, натомість за дизгармонійних - помірна. По-друге, методом дискримінантного аналізу виявлено констеляцію параметрів лейкоцитограми, адаптивних залоз і імунітету, що вичерпно пояснюють розбіжності між типами ЗАРО. Це уможливило візуалізацію 7 типів ЗАРО у 2D- і 3D-просторах канонічних дискримінантних радикалів, які містять інформацію про характеристичні параметри ЗАРО. По-третє, запропоновано кількісну оцінку типів ЗАРО за авторським індексом адаптації, шкала якого побудована на основі числа Фібоначчі.

В третьому розділі методом канонічного кореляційного аналізу продемонстровано, по-перше, що констеляція 4 параметрів адаптивних залоз дуже тісно детермінує констеляцію 10 параметрів лейкоцитограми. По-друге, доказано, що авторський індекс адаптації тісно пов'язаний як з лейкоцитарно-гормональними параметрами ЗАРО, так і з параметрами імунітету, тобто адекватно відображує стан пристосувально-захисних механізмів. Шляхом обчислення коефіцієнтів множинної кореляції виявлено зв'язки різної сили між імунними і гормонально-метаболічними параметрами.

В четвертому розділі, після стислого викладу даних літератури про вплив природних чинників на стан пристосувально-захисних систем осіб, потерпілих від наслідків чорнобильської катастрофи, та про механізми імуномодуючої дії адаптивних гормонів приведено результати власних досліджень впливу стандартного бальнеотерапевтичного комплексу (СБТК) курорту Трускавець, основу якого складає пиття біоактивної води Нафтуся (поряд з аплікаціями озокериту і мінеральними купелями), на функціональний стан головних адаптивних залоз, імунітету та клінічні прояви хронічного калькульозного пієлонефриту, неспецифічною патогенетичною основою якого є дизадаптоз і імунодисфункція, у ліквідаторів. Показано, що наслідком адаптогенної дії СБТК є зменшення вираженості дизгармонії у функціонуванні головних адаптивних систем, тобто пом'якшення дизадаптозу, що супроводжується сприятливими змінами метаболічних процесів, пов'язаних з діяльністю антибактеріальних систем. Продemonстровано, що під впливом бальнеотерапії мінімізація імунодисфункції (у вигляді дефіциту Т-, кілерної і фагоцитарної ланок імунітету в поєднанні з активацією В-ланки) асоціюється із мінімізацією дизадаптозу (у вигляді відхилень від норми параметрів адаптивних залоз та їх маркерів - елементів лейкоцитограми). Іншими словами, імуномодульовальна дія СБТК детермінується його адаптогенною дією. Редукція дизадаптозу і імунодисфункції, своєю чергою, спричиняє поліпшення клінічного стану хворих. Отже, адаптогенна дія бальнеотерапії лежить в основі саногенезу.

В наступних розділах, в руслі концепції трускавецької наукової школи про можливість посилення адаптогенної дії СБТК шляхом додаткового застосування фітоадаптогенів (жень-шеню, фітокомпозицій "Бальзам Кримський" і "Бальзам Бітнера"), викладеної в низці монографій, представлено результати власних експериментальних і клініко-фізіологічних досліджень оздоровлювального напою "Трускавецька кришталева, збагачена алое" і фітокомпозиції "Бальзам Трускавецький".

Зокрема, в п'ятому розділі проведено кількісну оцінку фізіологічної активності напою у порівнянні із водою Нафтуся як еталону. В експериментах на здорових щурах, застосувавши статистичний метод багатомірного аналізу, вперше здійснено інтегральні кількісні оцінки раніше відомих проявів фізіологічної активності води Нафтуся: діуретично-салуретичного, холеретичного, мієло- і лімфопроліферативного, анаболічно-катаболічного, антиоксидантного, адаптогенного, гастропротективного.

Шляхом порівняльного вивчення показано, що досліджуваний напій чинить на організм низку ефектів, подібних до таких еталону. Обчислення інтегральних індексів окремих ефектів свідчить, що вплив напою "Трускавецька кришталева, збагачена алое" на стан адаптації, салурез, холерез, обмін ліпідів і уратів поступається такому еталону. При цьому середньоквадратичний індекс активності напою, що охоплює 24 параметри із 69 врахованих, складає 82,5% від такого води "Нафтусі" (1,62 проти 1,97). Вплив об'єкта дослідження на білково-азотистий обмін, ліпопероксидацію, клітинний склад гемо-лімфатичного вузла, антибактеріальну активність нейтрофілів крові та пошкодження слизової шлунка за умов перев'язки

воротаря практично рівноцінний дії біоактивної води Нафтуса. Індекс, який узагальнює 27 параметрів, складає 1,70 і 1,57 відповідно. Натомість на вміст лейкоцитів в периферійній крові, клітинність селезінки та шлункову секрецію напій "Трускавецька кришталева, збагачена алое" діє відчутніше, ніж еталон: індекс активності складає 1,22 проти 0,93, тобто 131% від еталону.

Отже, застосування екстракту алое дає змогу перетворити високодебітну, але малоактивну мінеральну воду "Трускавецька кришталева" у високоефективний оздоровлювальний напій, індекс фізіологічної активності якого, обчислений на основі 69 врахованих параметрів, складає 1,58 проти 1,60 такого біоактивної води Нафтуса трускавецького родовища.

В клініко-фізіологічному спостереженні за хворими на хронічний калькульозний пієлонефрит, результати якого викладено в шостому розділі, бальнеофітопрепарат "Трускавецька кришталева з алое", ідентифікований в експериментах на здорових щурах як адаптоген, співрозмірний за активністю з біоактивною водою Нафтуса, підтвердив свої адаптогенні властивості. Вони проявляються у сприятливих змінах проявів дизадаптозу, дизметаболізму, імунодисфункції, коагулопатії, анемії та сечового синдрому, проте в цілому слабші порівняно з такими стандартного бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець. Констатовано, що стосовно 31 параметра (42,5% реєстрованих) тестований комплекс практично неефективний, тоді як еталонний комплекс чинить на них відчутний сприятливий ефект. На 6 параметрів (8,2%) ефекти комплексів незначні, але різноскеровані, при цьому з боку еталонного - в позитивному напрямку, а з боку апробовуваного - в негативному. Стосовно 20 (27,4%) параметрів обидва комплекси однаково неефективні, а ще 6 (8,2%) - чинять однаково сприятливі впливи. І лише стосовно 10 параметрів (13,7%) оздоровлювальний напій ефективніший від Нафтусі, яка на них практично не впливає.

В останньому розділі викладено результати дослідження нового бальнеофітотерапевтичного препарату - бальзам "Трускавецький". В експерименті показано, що в умовах водно-імерсійного стресу у щурів препарат чинить суттєвий протективний лімітуючий ефект стосовно параметрів нейро-ендокринно-іммунної системи та слизової шлунку, тобто є адаптогеном, поступаючись все ж перед класичним фітоадаптогеном жень-шенем. Адаптогенні властивості проявились і у мешканців радіаційно забруднених теренів, причому відчутніше у осіб з вираженішою імунодисфункцією, що узгоджується з класичною концепцією про більшу ефективність адаптогенів на патологічно зміненому тлі.

Монографія є спробою створення саногенетичного підґрунтя адаптогенної бальнеофітотерапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
2. Адо А.Д. Общие вопросы учения о реактивности организма // Патологическая физиология / ред. А.Д.Адо и Л.М.Ишимова. – М.: Медицина, 1973. – С.100-125.
3. Акмаев И.Г. Взаимодействие основных регуляторных систем (нервной, эндокринной и иммунной) и клиническая манифестация их нарушений // Клин.мед.- 1990.- № 8.- С. 7-12.
4. Аксентійчук Б.І., Попович І.Л., Киенко В.М. Роль сечової кислоти у ефектах бальнеотерапії на курорті Трускавець на фагоцитарну ланку імунітету та неспецифічний захист // Медична гідрологія та реабілітація.- 2003.- 1, №2.- С. 26-34.
5. Алексеев А.И., Саранча С.Н., Левкут Л.Г., Попович И.Л. Потенцирование адаптогенного действия лечебных факторов курорта Трускавец бальзамом "Крымский" // Лечение и реабилитация больных на бальнеологических курортах: Тез. докл. науч.-практ. конф., посв. 10-летию сан. "Молдова" (Трускавец, июль 1994 г.).- Трускавец, 1994.- С. 46-47.
6. Алексеев О.І. Експериментальне і клініко-фізіологічне обґрунтування застосування бальзаму "Кримський" для реабілітації на курорті Трускавець потерпілих в результаті Чорнобильської катастрофи: Автореф. дис. ... канд. мед. Наукова- Львів, 1996.- 25 с.
7. Алексеев О.І. Перебіг процесів адаптації під час курортної реабілітації у хворих, що зазнали дії радіоактивного опромінення // Мед. реабіл., курортол., фізіотер.- 1996.- № 4.- С. 8-11.
8. Алексеев О.І., Барияк Л.Г., Баєв Є.Я., Попович І.Л. Дослідження впливу бальзаму "Кримський" на серцево-судинну систему // Реабілітація та лікування в санаторно-курортних умовах: Тези доп. Наукова-практ. конф. - Трускавець, 1996.- С. 6-8.
9. Алексеев О.І., Величко Л.М., Білас В.Р., Саранча С.М. Зв'язок між типом лейкограми крові та станом неспецифічного захисту організму дітей та підлітків // Мед. реабіл., курортол., фізіотер.- 1998.- № 1 (13).- С. 58-59.
10. Алексеев О.І., Грінченко Б.В., Радисюк М.І., Луців М.Ф., Попович І.Л. Модуляція бальзамом "Кримський" впливу бальнеотерапії на курорті Трускавець на обмін речовин у ліквідаторів аварії на ЧАЕС // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія.- Т.2.- Львів, 1997.- С.53-55.
11. Алексеев О.І., Панасюк Є.М., Попович І.Л., Барияк Л.Г., Білас В.Р., Баєв Є.Я. Експериментальне і клініко-фізіологічне обґрунтування застосування бальзаму "Кримський" для підвищення ефективності реабілітації на курорті Трускавець потерпілих від Чорнобильської катастрофи // Медична реабілітація потерпілих внаслідок чорнобильської катастрофи: Тези доп. н.-практ. конф. (Трускавець, травень 1996 р.).- Трускавець, 1996.- С. 75-76.
12. Алексеев О.І., Радисюк М.І., Шимонко І.Т. Радіація. Санаторно-курортна реабілітація.- К.: Наукова думка, 1995.- 94 с.
13. Алексеев О.І., Ружилюк С.В., Попович І.Л. Вплив бальзаму "Кримський" на постпрандіальне скорочення жовчного міхура у осіб з гіпокінетичною дискінезією// Експериментальна та клінічна фізіологія: 36. наук. праць до 100-річчя каф. фізіології (Львів, 10-14 жовтня 1995 р.).- Львів, 1995.- С. 83-84.
14. Алексеев О.І., Саранча С.М., Попович І.Л. Вплив лікування на курорті Трускавець на імунітет і неспецифічну опірність у осіб, проживаючих в зоні радіоактивного контролю // Перспективи відновлювального лікування та актуальні питання санаторно-курортного оздоровлення: Тези доп. н.-пр. конф., присв. 25-річчю сан. "Південний Буг" МВС України (Хмельник, листопад 1995 р.).- Вінниця, 1995.- С. 21-22.
15. Алексеев О.І., Стечик В.І., Петровський О.Б. та ін. Застосування біорезонансної інформотерапії для підвищення ефективності відновлення бактеріцидної здатності крові урологічних хворих в умовах бальнеотерапії на курорті Трускавець // Нетрадиційні методи діагностики і лікування в курортній практиці: Матер. Укр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю.- (Київ, 9-11 жовтня 1997 р.).- К., 1997.- С. 58-59.
16. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело.- 1988.- № 11.- С. 41-43.
17. Анна-Гельдыева А.Г. Нейрогуморальная регуляция фагоцитарной активности лейкоцитов крови (экспериментально-клинические исследования): Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук.- Ашхабад, 1963.- 26 с.
18. Афанасьєва Н.І., Ткаченко Г.І., Астап'єва О.М. та ін. Критерії формування "групи ризику" виникнення захворювань щитовидної залози серед ліквідаторів аварії на ЧАЕС // УРЖ.- 1994.- 1.- С. 14-16.
19. Баевский Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии.- М.: Медицина, 1979.- 298 с.
20. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе.- М.: Наука, 1984.- 221 с.
21. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе.- М.: Наука, 1984.- 221 с.
22. Бажан К.В. Природні чинники в лікуванні пацієнтів, що зазнали впливу екстремальних факторів.- Полтава: Полтава, 1998.- 208 с.
23. Базарнова М.А. Цитологическое исследование пунктатов селезенки // Руководство к практическим занятиям по клинической лабораторной диагностике.- К.: Вища школа, 1988.- С. 263-264.
24. Бакай Т.С. Вплив малих доз іонізуючої радіації на показники адренергічної регуляції при фізичному навантаженні: Автореф. дис. ... канд. біол. наук.- К., 1995.- 20 с.
25. Бакай Т.С., Митряева Н.А., Губский В.И. Симпато-адреналовая система ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в разные сроки после аварии // УРЖ.- 1993.- 1, № 3.- С. 157-160.
26. Балановський В.П., Попович І.Л., Карпинець С.В. Про амбівалентно-еквілібаторний характер дії лікувальної води Нафтуся на організм людини // Доп. АН України. Мат., прир., техн. науки.- 1993.- № 3.- С. 154-158.
27. Балаховский И.С. Гормоны. Неорганические вещества // Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В.В. Меньшикова.- М.: Медицина, 1987.- С. 250-276.
28. Балаховский И.С. Липиды // Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В.В. Меньшикова.- М.: Медицина, 1987.- С. 240-249.
29. Балаховский И.С. Углеводы и родственные соединения // Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В.В. Меньшикова.- М.: Медицина, 1987.- С. 230-240.
30. Барабой В.А. Биологические эффекты у животных. Изменение биофизических и биохимических показателей жизненно важных систем организма. Изменения показателей функций эндокринной системы // Чернобыльская катастрофа.- К.: Наукова думка, 1995.- С. 263- 269.
31. Барабой В.А. Биологическое действие растительных фенольных соединений.- К.: Наукова думка, 1976.- 260 с.
32. Барабой В.А. Биологическое действие растительных фенольных соединений.- К.: Наукова думка, 1976.- 260 с.

33. Барабой В.А. Изменения биофизических и биохимических показателей жизненно важных систем организма // Чернобыльская катастрофа.- К.: Наукова думка, 1995.- С. 263-267.
34. Барабой В.А. Изменения показателей функции эндокринной системы // Чернобыльская катастрофа.- К.: Наукова думка, 1995.- С. 267-269.
35. Барабой В.А. Патогенез медицинских последствий радиационных катастроф.- К., 1996.- 23 с.
36. Барабой В.А. Радиобіологія малих доз та низьких інтенсивностей // Курортна реабілітація потерпілих від чорнобильської катастрофи.- К.: Здоров'я, 1999.- С. 9-17.
37. Барабой В.А. Растительные фенолы и здоровье человека.- М.: Наука, 1984.- 160 с.
38. Барабой В.А. Чернобыль: 10 лет спустя. Медицинские последствия радиационных катастроф.- К.: Чернобыльінтерінформ, 1996.- 187 с.
39. Барабой В.А., Олійник С.А., Білокінь Ю.М. та ін. Динаміка процесів перекисного окислення ліпідів у крові і органах шурів в умовах максимального фізичного навантаження та фракціонованого опромінення в низьких дозах // Доповіді НАН України, 1995.- № 7.- С. 127-129.
40. Барабой В.А., Ялкупт С.І. Фармакологічний захист від тривалої дії низькоінтенсивного опромінення // УРЖ.- 1994.- 2, вип. 2.- С. 115-118.
41. Барабой В.А., Ятченко О.О. Харчові продукти та добавки з антирадіаційною активністю (радіологічне обґрунтування їх застосування) // УРЖ.- 1997.- 5, вип. 2.- С. 184-188.
42. Белуха У.К., Бидрат М.С., Лукьянова А.С. Всесторонняя оценка фагоцитарной активности нейтрофилов крови у пациентов с рубромикозом, леченных гризеофульвином и низоралом // Вестн. дерматол. венерол. – 1989. – №1. – С. 50-52.
43. Боголюбов В.М., Зубкова С.М. Адаптивные изменения в организме при действии физических факторов // Мед. реабил., курортол., фізіотер.- 1995.- № 1.- С. 5-9.
44. Боцюрко В.І. Віддалені наслідки впливу інкорпорованого радіоактивного йоду на ендокринну систему в умовах ендемічної місцевості // Лік. справа. -1995.- № 3-4.- С. 29-31.
45. Братчик А.М., Веремеенко К.М., Бокарев И.М., Ена Я.М. Клинические проблемы фибринолиза. -К.: Здоров'я, 1993. -344 с.
46. Брехман И.И. Введение в валеологию - науку о здоровье.- Л.: Наука, 1987.- 125 с.
47. Брехман И.И. Элеутерококк.- Л.: Наука, 1968.- 186 с.
48. Бульба А.Я., Саранча С.М. Вплив бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець із застосуванням амаранту багрянцю на пристосувально-захисні механізми школярів, мешканців радіаційно забруднених теренів // Укр.бальнеол.журн.- 2001.-№ 3.- С. 45-54.
49. Василенко И.Я. Поражение продуктами ядерного деления: метаболизм, клиника, патогенез // Врач. дело.- 1987.- № 8.- С. 4-11.
50. Величко Л.М., Грінченко Б.В., Чебаненко Л.О., Попович І.Л., Саранча С.М., Ружило С.В., Чапля М.М. 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.
51. Виру А.А. Гормональные механизмы адаптации и тренировки.- Л.: Наука, 1981.- 155 с.
52. Виру А.А., Кырге П.К. Гормоны и спортивная работоспособность.- М.: Ф и С, 1983.- 159 с.
53. Вихоть Н.Е., Пастер Е.У. Факторы естественной резистентности // Иммунология: Практикум.- К.: Выща школа, 1989.- С. 265-298.
54. Воробьев Л.П., Бусарова Г.А. Адаптационные реакции у больных острой пневмонией //Лік. справа.- 1993.- № 1.- С. 47-51.
55. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело.- 1983.- № 3.- С. 33-36.
56. Гаммерман О.С., 1990
57. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. - Ростов н/Д: Изд-во Ростов. ун-та, 3-изд. дополн.- 1990. - 224 с.
58. Гейдж Д. Аллоэ – ваш зеленый друг. – Одесса: Аспект, 1996. – 127 с.
59. Горбань С.М. Ендокринна система в умовах дії низьких доз іонізуючого випромінювання // УРЖ. -1996.- 4.- С. 96-103.
60. Гордиенко С.М. Приемлемый для клинической практики метод оценки активности естественных и антителозависимых киллерных клеток // Лаб. дело.- 1983.- № 9.- С. 45-48.
61. Горизонтов П.Д. Стресс. Система крови в механизме гомеостаза. Стресс и болезни // Гомеостаз. - М.: Медицина, 1981. - С.538-573.
62. Горячковский А.М. Клиническая биохимия.- Одесса: Астропринт, 1998.- 608 с.
63. Гребенюк О.В., Беруль А.Ф. (1994)
64. Григорьева В.Д., Царфис П.Г., Герасименко В.Н. и др. Применение низкочастотного и постоянного магнитных полей у больных деформирующим остеоартрозом и ревматоидным артритом // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры.- М.: Медицина, 1980.-- № 4.- С.29-35.
65. Грінченко Б.В. Порівняльне дослідження впливу фітоадаптогенів жень-шеню і бальзаму "Кримський" на ефективність стимулюючої дії бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець на стан адаптації та працездатності // Укр. бальнеол. журн.- 2001.- № 3.- С. 41-44.
66. Грінченко Б.В. Фітоадаптогени як засоби підвищення ефективності імунотропічної дії бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець // Учені Трускавця - жертвам Чорнобиля.-Тези доп. членів асоціації учених м. Трускавця на конф., присвяч. 15-річчю чорнобильської катастрофи та 20-річчю від. експериментальної бальнеології (3 травня 2001 р.).- Трускавець, 2001.- С. 27-29.
67. Грінченко Б.В., Алексєєв О.І., Гарванко С.В. Порівняльне дослідження впливу фітоадаптогенів жень-шеню і бальзаму "Кримський" на імунотропічну дію бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець // Укр. бальнеол. журн.- 2001.- № 4.- С. 41-47.
68. Грінченко Б.В., Попович І.Л., Гучко Б.Я., Білас В.Р. Порівняльне дослідження впливу фітоадаптогенів на зміни метаболізму у шурів, зумовлені малою дозою ¹³⁷Cs і хронічним зоосоціальним стресом // Медична гідрологія та реабілітація.- 2005.- 3, №4.- С. 65-74.
69. Грінченко Б.В., Попович І.Л., Гучко Б.Я., Білас В.Р. Порівняльне дослідження впливу фітоадаптогенів на зміни мієлолімфоїдної тканини у шурів, зумовлені малою дозою ¹³⁷Cs і хронічним зоосоціальним стресом // Медична гідрологія та реабілітація.- 2005.- 3, №2.- С. 74-84.

70. Гуляев Г.К., Даутова Р.Ю., Каминская Т.А. и др. Некоторые особенности клиники и санаторно-курортного лечения детей из зоны радионуклидного загрязнения // Вестн. физиотер. и курортол.- 1995.- № 3.- С. 9-10.
71. Данилова Л.Я. Реактивность и ее роль в патологии // Патологическая физиология / ред. Н.Н.Зайко. - К.: Вища школа, 1985.- С. 73-83.
72. Дардымов И.В. Женьшень, элеутерококк (К механизму биологического действия). - М.: Наука, 1976. - 189 с.
73. Дегтяренко Т.В. и др. (1989)
74. Денисенко П.П. Роль холинореактивных систем в регуляторных процессах.- М.: Медицина, 1980.- 296 с.
75. Дмитриев И.Б., Зубаренко А.В., Павлова Е.С. и др. Иммунореабилитация детей с аутоиммунным тиреоидитом из районов радионуклидного загрязнения // Мед. реабил., курортол., физиотер.- 1997.- № 3.- С. 44-47.
76. Дмитриев И.Б., Зубаренко А.В., Павлова Е.С. и др. Реабилитация детей с патологией щитовидной железы, пострадавших в результате аварии на ЧАЭС // Мед. реабил., курортол., физиотер.- 1997.- № 4.- С. 48-49.
77. Дмитрієв І.Б. Фізичні фактори в комплексній реабілітації дітей з патологією щитовидної залози, що потерпіли внаслідок аварії на ЧАЕС: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- Одеса, 1997.-14 с.
78. Доценко С.А. Эффективность санаторно-курортного лечения детей с различными формами склеродермии в зависимости от адаптационно-приспособительных реакций организма // Мед. реабил., курортол., физиотер.- 1995.- № 2-3.- С. 21-25.
79. Доценко Э.А., Юпатов Г.И., Чиркин А.А. Холестерин и липопротеины низкой плотности как эндогенные иммуномодуляторы // Иммунол., аллергол., инфектология.- 2003.- №3.- С. 6-15.
80. Дранник Г.Н. Иммунонефрология.- К.: Здоров'я, 1989.- 184 с.
81. Дриневский Н.П., Голубова Т.Ф., Лысенко Б.И. и др., Критерии эффективности оздоровления и санаторно-курортного лечения детей из зон с радионуклидным загрязнением: Метод. рекомендации / / УкрНИИ детской курортологии и физиотерапии.- К., 1993.- 25 с.
82. Дубинина Е.Е., Ефимова Л.Ф., Софронова Л.Н., Геронимус А.Л. Сравнительный анализ активности супероксиддисмутазы и каталазы эритроцитов и цельной крови у новорожденных детей при хронической гипоксии // Лаб. дело.- 1988.- №8.- С. 16-19.
83. Есипенко Б.Е. Физиологическое действие минеральной воды "Нафтуся".- К.: Наукова думка, 1981.- 216 с.
84. Зайцев В.А., Балаклеевская В.Г., Петренко С.В. О функциональном состоянии гипоталамо-кортикоадреналовой системы адаптации детей Беларуси, живущих в условиях действия малых доз радиации после аварии на ЧАЭС // Радиобиология.- 1992.-32, вып. 4.- С. 483-487.
85. Зубаренко А.В., Доценко С.А., Полбщак Т.В. Реабилитация детей с заболеваниями щитовидной железы, проживающих в районах, подвергшихся радионуклидному загрязнению // Мед. реабил., курортол., физиотер.- 1996.- № 2.- С. 31-35.
86. Івасівка С.В., Попович І.Л., Аксентійчук Б.І., Білас В.Р. Природа бальнеочинників води Нафтуся і суть її лікувально-профілактичної дії.- Трускавець: Трускавецькурорт, 1999.- 125 с.
87. Івасівка С.В., Попович І.Л., Аксентійчук Б.І., Флюнт І.С. Фізіологічна активність сечової кислоти та її роль в механізмі дії води Нафтуся.- К.: Комп'ютерпрес, 2004.- 163 с.
88. Казначеев В.П., Баевский Р.М., Берсенева А.П. Донозоологическая диагностика в практике массовых обследований населения.- М.: Медицина, 1980.- 207 с.
89. Каладзе Н.Н., Богадельников И.В., Любчик В.Н., Сакун Н.В. Гелиотерапия у детей различных групп здоровья, проживающих в регионах радионуклидного загрязнения (Сообщение 2) // Вест. физиотер. и курортол.- 1995.- № 3.- С. 5-8.
90. Каплан Е.А., Цыренжапова О.Д., Шантанова Л.Н. Оптимизация адаптивных процессов организма.- М.: Наука, 1990.- 94 с.
91. Караулов А.В. Клиническая иммунология и аллергология - М.: МИА, 2002.- 651 с.
92. Киеня А.И., Рудницкая А.С., Заика Э.М., Ермолицкая Н.М. Исследование состояния и реактивности вегетативной нервной системы у детей, проживающих на территории с периодическим радиологическим контролем // Чернобыль: экология и здоровье.-Гомель,1996.- № 1.- С. 25-29.
93. Клапчук В.В., Хмелевская Г.А. Адаптационные реакции больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких // Врач. дело. - 1988.- № 9.- С. 80-82.
94. Клименко В.И., Любарец Т.Ф. Кининовая система крови у лиц, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения в результате аварии на ЧАЭС //Лік. справа.- 1993.- № 5-6.- С. 42-45.
95. Коваленко О.М. Гормональні та вегетативні зрушення у учасників ліквідації аварії на ЧАЕС // УРЖ.- 1996.- 4.- С. 65-69.
96. Ковальчук Г.Я., Белз В.П., Городецька І.В., Іванців Н.М. Вплив дезінфекції біоактивної води "Нафтуся" на її імунотропну дію // Укр. бальнеол. журн.- 2001.- № 4.- С. 29-35.
97. Ковальчук Г.Я., Попович І.Л., Івасівка С.В. Нові прояви бальнеоактивності лікувальної води Нафтуся // VII Україн. біохім. з'їзд (Тези доп.).- Ч. III.- К., 1997.- С.40.
98. Козин Ю.И., Чернявский В.И. Иммуномодуляция у пациентов с кавернозным туберкулезом почки пиперазина адипинатом и амниоценом // Пробл. туберк. – 1991. – №6. – С. 29-32.
99. Коломиевский М.Л. Адаптационные реакции у больных ИБС // Клин. мед.- 1982.- № 7.- С. 32-35.
100. Коляда Т.И., Волянский Ю.Л., Васильев Н.В., Мальцев В.И. Адаптационный синдром и иммунитет.- Харьков: Основа, 1995.- 368 с.
101. 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.
102. Королюк М.А., Иванова М.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело.- 1988.- №1.- С. 16-19.
103. Костюк П.Г., Попович І.Л., Івасівка С.В. та ін., Чорнобиль, пристосуально-захисні системи, реабілітація. Адаптаційні, метаболічні, гемостазіо- і імунологічні аспекти діагностики та бальнео- і фітореабілітації на курорті Трускавець осіб, підданих дії чинників аварії на ЧАЕС, - К.: Комп'ютерпрес, 2006.- 348 с.
104. Крюков Н.Н., Дорман Е.С. Ультразвуковые критерии хронического пиелонефрита // Урология.- 2000.- № 2.- С. 15-17.
105. Кузник Б.И., Васильев М.В., Цыбиков Н.Н. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма.- М.: Медицина, 1985.- 320 с.
106. Курортна реабілітація потерпілих від чорнобильської катастрофи / За ред. С.В. Івасівки, В.Н. Корзуна, Г.І. Стеценка.- К.: Здоров'я, 1999.- 108 с.
107. Лазарев Н.В. Состояние неспецифически повышенной сопротивляемости и онкологии // Мат.конф.по проблеме

- профілактики, лічення рака і пошука протипоракових засадів із дальневосточного лікарського сировини.- Владивосток, 1963.- С. 3-11.
108. Майданник В.Г. Анатомо-фізіологічні особливості органів і систем дитячого організму // Медицина дитинства.- Т. 1 / За ред. П.С. Мошчак.- К., Здоров'я.- 1994.- С. 187-238.
 109. Макаренко Е.В. Комплексное определение активности супероксиддисмутазы и глутатионредуктазы в эритроцитах у больных с хроническими заболеваниями печени // Лаб. дело.- 1988.- № 11.- С. 48-50.
 110. Малюк В.И., Репецкая А.Г., Федоров В.И. и др. Радиомодифицирующие свойства лапчатки прямостоячей и тысячелистника // Чернобыль и здоровье населения.- Тез. докл. н.-практ. конф.- Т. 2.- К., 1994.- С. 124-125.
 111. Маркова О.О., Попович И.Л., Церковнюк А.В., Бариляк Л.Г. Адреналінова міокардіодистрофія і реактивність організму.- К.:Комп'ютерпрес, 1997.-126 с.
 112. Марченко В.А. Руководство по фитотерапии. – СПб., 2000. – 579 с.
 113. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: концепция долговременной адаптации.- М.: Дело, 1993.- 138 с.
 114. Меерсон Ф.З. Адаптация к стрессорным ситуациям и стресс-лимитирующие системы организма // Физиология адаптационных процессов. Руководство по физиологии.- М.: Наука, 1986.- С. 521-621.
 115. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам.- М.: Медицина, 1988.- 253 с.
 116. Меншиков В.В., Справочник / Лабораторные методы исследования в клинике. - М.: Медицина, 1987. -368 с..
 117. Мишук А.В., Мишук В.Г. Динамика иммунологической реактивности организма у больных с некоторыми заболеваниями органов пищеварения под влиянием минеральных вод курорта Моршин // Санаторно-курортное лечение больных заболеваниями органов пищеварения.- Тез. докл. Всесоюз. н.-пр. конф.- Моршин, 1986.- С. 33-34.
 118. Мітрянєва Н.А., Ішханова М.А., Бакай Г.С., Губський В.І. Адаптивні системи регуляції у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС (за даними 7-річного спостереження) // УРЖ.- 1995.- 3, вип. 3.- С. 213-218.
 119. Нейко Є.М., Боцюрко В.І. Показники захворюваності у осіб з інкорпорованим радіоактивним йодом // Лік. справа.- 1995.- № 7-8.- С. 64-67.
 120. Нерсисян О.Н., Богатырева Е.В. Влияние хемотерапии в сочетании с использованием тканевых препаратов на неспецифический иммунитет у пациентов с легочным туберкулезом // Пробл. туберк. – 1990. – №1. – С. 28-31.
 121. Нізова Н.М., Муравська О.М., Скрипник Н.М. Стан імунної та протеаз-інгібіторної систем у породіль, хворих на цукровий діабет // Педіатрія, акушерство і гінекологія.- К.: Укрмедінформ, 1994, №1.- С. 58-60.
 122. Новиков Д.К., Новикова Д.И. Клеточные методы иммунодиагностики.- Мн.,1987.- 222 с.
 123. Оэме П. Общественная значимость современных медицинских исследований // Патол. физиол.- 1989.- № 4.- С. 3-6.
 124. Передерий В.Г., Земсков А.М., Бычкова Н.Г., Земсков В.М. Иммунный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений.- К.: Здоров'я, 1995.- 211 с.
 125. Петров Д.А., Игнашин Н.С. Ультразвуковые методы в диагностике и лечении пиелонефрита // Урология.- 1998.- № 5.- С. 48-51.
 126. Плехова О.І., Голобородько А.В., Хижняк О.О., Череватова С.Х. Особливості гормональної регуляції статевих дозрівання хлопчиків підлітків, відселених із зон підвищеної радіації // УРЖ.- 1994.- 2.- С. 226-228.
 127. Поберская В.А., Крадинова Е.А. Применение локального вакуумного массажа в лечении детей с кардиальной патологией // Мед. реабил., курортол., физиотер.- 1997.- № 4.- С. 14-18.
 128. Полушина Н.Д. Гормональные механизмы первичной профилактики гастродуоденальной язвы при действии питьевых минеральных вод: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.- Пятигорск, 1993.- 47 с.
 129. Пономаренко В.М., Нагорная А.М., Щербатый А.И., Полищук В.Н. Чернобыль... Здоровье детей.- К., 1996.- 253 с.
 130. Попова І.Ю., Степаненко І.В., Лихачова Т.А. Адаптаційні можливості організму людей // Післярадіаційна енцефалопатія. Експериментальні дослідження та клінічні спостереження / За ред. А.П. Ромоданова.- К.: УНДІНХ, 1993.- С. 116-126.
 131. Попович И.Л., Ивасивка С.В. Профилактика экспериментального языкообразования минеральной водой "Нафтуса" // IX Всесоюзный съезд физиотерапевтов и куртологов.- Т. 1.- М., 1989.- С. 69-70.
 132. Попович И.Л., Ивасивка С.В., Аксентийчук Б.И., Ковбаснюк М.Н. Активация процессов выделения лечебными водами типа нафтуса как проявление защитной реакции организма на ксенобиотики // Патофизиология органов и систем. Типовые патологические процессы (экспериментальные и клинические аспекты): Тез. докл. I Российского Конгресса по патофизиологии (Москва, 17-19 октября 1996 г.).- М.: РГМУ, 1996.- С. 129.
 133. Попович И.Л., Ивасивка С.В., Ясевич А.П., Гавдяк М.В., Билык И.И. 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.
 134. Попович И.Л., Стеценко Г.И. Индуцирование неспецифических адаптационных реакций организма курортными факторами // Тез. докл. V съезда физиотерапевтов и куртологов Украины (Одесса, октябрь 1991 г.).- Одесса, 1991.- С. 196-197.
 135. 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.
 136. 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.
 137. 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.
 138. Попович І.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. реабил., курортол., фізіотер.- 2001.- № 3 (дод.).- С. 69-73.
 139. Попович І.Л. Валеологічні засади застосування води "Нафтуса" для реабілітації потерпілих від аварії на ЧАЕС // Діагностика та профілактика негативних наслідків радіації: Мат. 3-го симпозіуму (Київ, 16-17 грудня 1997 р.).- К., 1997.- С. 183-184.
 140. Попович І.Л. Ксенобиотико-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.Л., Аксентійчук Б.І., Києнко В.М. Імунотропна дія бальнеочинників курорту Трускавець // Медична гідрологія та реабілітація.- 2003.- 1, №1.- С. 4-12.
 142. Попович І.Л., Алексєєв О.І., Саранча С.М., Бариляк Л.Г., Грінченко Б.В. Вплив природних лікувальних засобів на

- приспосовувально-захисні механізми опроміненого організму // Курортна реабілітація потерпілих від чорнобильської катастрофи.- К.: Здоров'я, 1999.- С. 80-95.
143. Попович І.Л., Величко Л.М., Чебаненко Л.О. Стан здоров'я дітей та підлітків, що проживають на радіаційно забруднених теренах України, і його санаторно-курортна реабілітація // Укр. бальнеол. журн.- 1998.- 1, № 1.- С. 7-23.
 144. Попович І.Л., Івасівка С.В. Ксенобіотично-адаптогенна гіпотеза механізму дії питних мінеральних вод // Актуальні питання санаторно-курортного лікування: Мат. научн.-практ. конф., посвященної 25-літтю базового санаторія "Сонячне Закарпаття" і 45-літтю Ужгородського державного університету.- Ужгород, 1990.- С. 33-34.
 145. Попович І.Л., Івасівка С.В., Аксентійчук Б.І., Ковбаснюк М.М., Білас В.Р. Активізація органічними речовинами лікувальних вод типу "Нафтуся" систем захисту організму від чужерідних агентів // Мед. реаб., курортол., фізіотер.- 1996.- № 3 (7).- С. 30-36.
 146. Попович І.Л., Івасівка С.В., Флюнт І.С. та ін. Біоактивна вода "Нафтуся" і шлунок.- К: Комп'ютерпрес, 2000.- 234 с.
 147. Попович І.Л., Павка Р.М., Саранча С.М., Левкут Л.Г. Індукція стану неспецифічно підвищеної резистентності організму тривалим вживанням води "Нафтуся" // XIV з'їзд Українського фізіологічного т-ва ім. І.П. Павлова: Тези доп.- К, 1994.- С. 286-287.
 148. Попович І.Л., Саранча С.М., Алексєєв О.І. та ін. Вплив реабілітації на курорті Трускавець на показники гемато-імунного статусу організму, підданого дії малих доз радіації // Галицький лікар. вісник.- 1995.- 2, № 1.- С. 28-31.
 149. Попович І.Л., Стеценко Г.І. Теоретичні обґрунтування можливого застосування води типу "Нафтуся" при радіаційному ураженні організму // Проблеми санаторно-курортної реабілітації уражених в результаті Чорнобильської аварії на курортах Трускавець і Східниця: Матер. наук.-практ. конф. (Трускавець, липень 1991 р.).- Трускавець, 1992.- С. 27-28.
 150. Попович І.Л., Флюнт І.С. Концепція віталітету як методологічна основа оцінки загального стану здоров'я та ефективності бальнеотерапії, бальнеореабілітації і бальнеосанації // Актуальні проблеми застосування мінеральних вод у медичній практиці.- Матер. наук.-практ. конф. з міжнародною участю (Трускавець, Моршин, 23-25 жовтня 2001 р.).- Т. 1.- Мед. реабіл., курортол., фізіотер.- 2001.- № 3 (дод.).- С. 232-233.
 151. 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.
 152. Попович І.Л., Флюнт І.С., Ніщета І.В. та ін. Загальні адаптаційні реакції і резистентність організму ліквідаторів аварії на ЧАЕС.- К.: Комп'ютерпрес, 2000.- 117 с.
 153. Радченко О.М. Адаптаційні процеси у хворих на бронхолегеневу патологію // Буковинський медичний вісник. - 2003. - 7, № 1. - С. 158 - 162.
 154. Радченко О.М. Адаптаційні реакції в клініці внутрішніх хвороб.- Львів: Ліга-Прес, 2004.- 232 с.
 155. Радченко О.М. Використання адаптаційних реакцій для визначення перебігу хронічної патології // Вісник Вінницького державного медичного університету.-2003.- 1, № 1.-С.211.
 156. Радченко О.М. Виявлення адаптаційних реакцій у хворих з патологією нирок // Вісник проблем біології і медицини. - 2002. - № 11-12. - С. 12 - 16.
 157. Радченко О.М. Добові та річні ритми загальних неспецифічних адаптаційних реакцій // Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія. -2001.- 28, №4.- С. 6 -8.
 158. Радченко О.М. Загальні адаптаційні реакції при ремісії хронічних неспецифічних хвороб органів дихання // Львівський медичний часопис (AML). - 1999.- № 2.-С. 14-18.
 159. Радченко О.М. Загальні адаптаційні реакції у хворих з патологією щитовидної залози // Укр. медичний альманах. - 2002. - № 5. - С. 118 - 121.
 160. Радченко О.М. Загальні неспецифічні адаптаційні реакції у хворих з негоспітальною пневмонією // Укр. медичний часопис. - 2003. - 35, №3. - С. 116-118.
 161. Радченко О.М. Загальні неспецифічні адаптаційні реакції у хворих з патологією шлунка та дванадцятипалої кишки // Практична медицина. - 2003. - 9, №3.-С.37-39.
 162. Радченко О.М. Роль реакцій неповноцінної адаптації та переактивації у внутрішній патології // 36. наукових праць співробітників КМАПО.- К., 2003., - С. 288 - 293.
 163. Радченко О.М. Тип адаптаційної реакції як критерій стану хворого з хірургічною патологією // Врачебная практика. - 2001. - № 6. - С. 59 - 62.
 164. Радченко О.М. Тривожність та тип загальної неспецифічної адаптаційної реакції у хворих з внутрішньою патологією // Укр. вісник психоневрології. -Харків, 2003. - Т. 11, вип. 2 (35). - С. 60 - 62.
 165. Радченко О.М., Жакун В.М. Психо-емоційний стан та тип загальної неспецифічної адаптаційної реакції // Укр. медичний альманах. - 2003. - №1. -С. 99 - 101
 166. Радченко О.М., Кореляційні зв'язки між морфометричними показниками імунотропних органів, надниркових залоз і клітинами периферійної крові при різних типах адаптаційних реакцій в експерименті // Фізіол. журн.- 2000.- 46, №3.- С. 22-25.
 167. Радченко О.М., Королюк О.Я., Сироїд Н.В. Особливості перебігу цукрового діабету при різних типах загальних неспецифічних адаптаційних реакцій // Галицький лікарський вісник. - 2003. - 10, № 3. - С. 68 - 72.
 168. Радченко О.М., Панчишин М.В., Королюк О.Я. Загальні неспецифічні адаптаційні реакції та параметри клітинного імунітету // Експерим. фізіол. та клін. біохімія. - 2003. - № 3. - С. 72 - 78.
 169. Ромоданов А.П. Стан головного мозку при внутрішньому опроміненні малими дозами радіонуклідів та при хронічній променевої хворобі (дискусійні питання та шляхи їх вирішення) // Післярадіаційна енцефалопатія. Експериментальні дослідження та клінічні спостереження / За ред. А.П. Ромоданова.- К.: УНДІНХ, 1993.- С. 5-17.
 170. Ромоданов А.П., Винницький О.Р. Ураження головного мозку при променевої хворобі легкого ступеня // Лік. справа. - 1993.- № 1.- С. 10-16.
 171. Сапин М.Р., Бахмет А.А. Клеточный состав и некоторые особенности цитоархитектоники лимфоидных образований почечной лоханки и мочеточника у людей зрелого возраста // Урол. и нефрол. - 1995.- № 1.- С. 18-21.
 172. Сапов И.Л., Новиков В.С. Неспецифические механизмы адаптации человека. - Л.: Наука, 1984. - 146 с.
 173. Саранча С.М. Вплив комплексної бальнеотерапії із застосуванням амаранту багряного на віталітет школярів - мешканців радіаційно забруднених теренів // Укр. бальнеол. журн.- 1998.- 1, № 4.- С. 29-36.
 174. Саратиков А.С., Краснов Е.А. Родиола розовая – ценное лекарственное растение (золотой корень).- Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1987.- 254 с.
 175. Свинаренко А.В., Бакай Т.С. Стан периферійного кровообігу на тлі дисбалансу симпато-адреналової системи у ліквідаторів

аварії на ЧАЕС // УРЖ.- 1996.- 4, вип. 1.- С. 50-51.

176. Сидорович Н.Г., Татаурщикова Н.С. Некоторые особенности дезадапционного синдрома, сформированного после неблагоприятного воздействия факторов радиационной катастрофы // Int. J. Immunorehabilit.- 1999.- № 11.- С. 198-202.
177. Славин М.Б. Методы системного анализа в медицинских исследованиях. - М.: Медицина, 1989. - 304 с.
178. Соколов Е.И., Клиническая иммунология. Руководство для врачей - М.: Медицина, 1998.- 272 с.
179. Соловйова В.П., Нікіпелова О.М., Сухіна Є.М. Новий оздоровлюючий на- пій – мінеральна вода “Трускавецька кришталева, з екстрактом алое” // Укр. бальнеол. журн. – 2002. – № 3. – С. 37-39.
180. Стеценко Г.І., Бейда П.А., Чорнобиль, здоров'я, курорт.- Трускавець, 1995.- 69 с.
181. Тронько Н.Д., Корнюшенко Н.П., Безверхая Т.П. Неопухолевые лучевые поражения щитовидной железы (обзор литературы) // Лік. справа.- 1993.- № 8.- С. 5-13.
182. Уголев А.М. Энтеринавая (кишечная гормональная) система.- Л.: Наука, 1978.- 314 с.
183. Улащик В.С. Последствия аварии на ЧАЭС и лечебные физические факторы // Вопр. курортол.- 1992.- № 1.- С. 59-64.
184. Флюнт И.С. Характеристики гемостаза и эритронов и их взаимосвязи с показателями иммунитета и метаболизма у ликвидаторов аварии на ЧАЭС // Весці Нацыянальнай Акадэміі навук Беларусі. Серыя біялагічных навук.- 2001.- № 2.- С. 115-118.
185. Флюнт И.С., Попович И.Л., Ницета И.В. Общие адаптационные реакции и резистентность организма ликвидаторов аварии на ЧАЭС // Медико-социальная экспертиза и реабилитация.- Вып.3.Ч.2.- Мн., 2001.- С. 182-187.
186. Флюнт И.С. Взаємозв'язки між показниками сечового синдрому, ниркових функцій та імунітету у ліквідаторів аварії на ЧАЕС з різними формами урологічної патології // Acta med. Leopold.- 2002.- 8, №3.- С.60-66.
187. Флюнт И.С. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на метаболізм та гемостаз в урологічних хворих // Галицьк. лікарськ. вісн. - 2000. - 7, № 3. - С. 117-119.
188. Флюнт И.С. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на природну кілерну активність та антигілозалежну клітинну цитотоксичність у ліквідаторів аварії на ЧАЕС з урологічною патологією // Експер. та клін. фізіол. і біохім.- 2002.- № 4 (20).- С. 99-103.
189. Флюнт И.С. Імуномодуюча природа саногенезу калькульозного пієлонефриту під впливом бальнеотерапії на курорті "Трускавець" // Експерим. та клін. фізіол. і біохім.- 2002.- № 2 (18).- С. 107-115.
190. Флюнт И.С. Інтегральна оцінка імуномодулювальної дії мінеральної води Нафтуса як складової частини бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець // Фармац. журн.- 2003.- № 2.- С. 97-101.
191. Флюнт И.С. Інтегральна оцінка імуномодулюючої дії бальнеотерапії на курорті "Трускавець" при різних формах урологічної патології в ліквідаторів аварії на ЧАЕС // Експерим. та клін. фізіол. і біохім.- 2002.- № 3 (19).- С. 114-117.
192. Флюнт И.С. Метаболічні чинники імунної дисфункції у ліквідаторів аварії на ЧАЕС, котрі реабілітуються на курорті Трускавець // Мед. реабіл., курортол., фізіотер.- 2000.- № 2 (22).- С. 12-16.
193. Флюнт И.С. Роль захисно-приспосувальних систем в патогенезі захворювань нирок у ліквідаторів аварії на ЧАЕС: Автореф. дис. ... докт. мед. наук / 14.03.04 - патологічна фізіологія / Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України.- К., 2003.- 40 с.
194. Флюнт И.С. Чапля М.М. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на імунний статус урологічних хворих // Імунологія та алергологія.- 2000.- № 1.- С. 92-95.
195. Флюнт И.С., Грінченко Б.В., Попович І.Л. Бальзами "Кримський" та Бітнера як засоби підвищення ефективності імуномодулюючої дії бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець // Фармац. журн.- 2001.- № 5.- С. 94-99.
196. Флюнт И.С., Гумег М.Д., Попович І.Л., Ружило С.В. Варіанти гастро-ренальних відносин після вживання біоактивної води Нафтуса та їх механізми // Експерим. та клін. фізіол. і біохім. – 2001. – № 4 (16). – С. 72-82.
197. Флюнт И.С., Грінченко Б.В., Попович І.Л. Бальзами "Кримський" та Бітнера як засоби підвищення ефективності імуномодулюючої дії бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець // Фармац. журн.- 2001.- № 5.- С. 94-99.
198. Флюнт И.С., Грінченко Б.В., Попович І.Л. Імуномодулюючі ефекти фітоадаптогенів "Бальзам Кримський" та "Настойка жень-шеню" на фоні бальнеотерапії на курорті Трускавець // Фармац. журн.- 2002.- № 6.- С. 80-83.
199. Флюнт И.С., Попович І.Л., Ницета И.В. Новий підхід до ранжування та квантифікації загальних адаптаційних реакцій організму // Експер. та клін. фізіол. і біохім.- 2002.- № 1(17).- С. 76-81.
200. Флюнт И.С., Попович І.Л., Церковнюк Р.Г. Взаємозв'язки між станом адаптації та окремими ланками імунної системи у ліквідаторів аварії на ЧАЕС з різними формами урологічної патології // Мед. реабіл., курортол., фізіотер.- 2002.- № 3 (31).- С. 13-15.
201. Флюнт И.С., Чапля М.М. Показники імунного статусу, що детермінують виникнення та перебіг хронічного пієлонефриту у ліквідаторів аварії на ЧАЕС, хворих на уролітіаз // Буковинський медичний вісник.- 2002.- 6, №1.- 126-131.
202. Флюнт И.С., Чапля М.М., Попович І.Л., Прийма Б.Г. Характеристика взаємозв'язків між параметрами контактних захисних систем організму у ліквідаторів аварії на ЧАЕС з урологічною патологією, котрі перебувають на курорті Трускавець // Експерим. та клін. фізіол. і біохім.- 2001.- № 3(15).- С. 95-101.
203. Флюнт И.С., Чебаненко Л.О., Лукецький О.Г., Попович І.Л. Стреслімітуюча дія бальзаму "Трускавецький" (експериментальне дослідження) // Фармацевт. журн.- 2008, №3.- С. 108-113.
204. Флюнт И.С., Чебаненко Л.О., Чапля М.М. та ін. Особливості стану захисних сил організму у різних категорій урологічних хворих, котрі перебувають на курорті Трускавець // Експерим. та клін. фізіол. і біохім.- 1999.- № 4 (8).- С. 111-116.
205. Фролов В.М., Рычнев В.Е. Исследование циркулирующих иммунных комплексов: диагностическое и прогностическое значение // Лаборат. дело.- 1986.- №3.- С. 159-161.
206. Ходак О.Л. Вплив "Нафтусі" на організм щурів з карциномою Герена // Укр. бальнеол. журн. – 2002 – № 3. – С. 78-80.
207. Ходак О.Л. Експериментальна бальнеотерапія щурів з саркомою 45 // Медична реабіліт., курортол., фізіотер. – 2003. – № 3. – С. 26-27.
208. Ходак О.Л., Івасівка С.В., Ковбаснюк М.М., Білас В.Р. Експериментальна бальнеотерапія щурів з саркомою 45: Науково-практична конференція "Лікувальні фізичні чинники та здоров'я людини" (Одеса, 27-28 травня 2003 р.) // Мед. реабіліт., курортол., фізіотер. – 2003. – № 2 (дод.). – С. 49.
209. Цветчих В.Е., Султанбаев В.Р., Бердичевский Б.А. и др. Эндоваскулярное облучение крови гелий-неоновым лазером больных хроническим пиелонефритом // Урология.- 1999.- № 6.- С. 13-15.
210. Церковнюк Р.Г., Ницета И.В. Адаптогенная природа стимулирующей дії бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець на фагоцитарну ланку імунітету // Укр. бальнеол. журн.- 2001.- № 3.- С. 63-66.
211. Чалай А.Ф. Использование иммуномодулирующих препаратов в комплексном лечении детей с различными формами

ревматизма // Педиатрия. – 1984. – №5. – С. 43-45.

209. Чапля М.М. Клінічний аналіз самостійних і поєднаних імунотропних ефектів факторів чорнобильської катастрофи // Медична гідрологія та реабілітація.- 2004.- 2, № 3.- С. 18-28,
210. Чебаненко О.І., Попович І.Л., Бульба А.Я. та ін. Жовчогінна дія води "Нафтуся".- К.: Комп'ютерпрес, 1997.- 103 с.
211. Чебаненко О.І., Флюнт І.С., Попович І.Л. та ін. Вода Нафтуся і водно-солевий обмін.-К.:Наукова думка, 1997.- 141 с.
212. Чеботарьова Л.Л. Аналіз викликаних симпатичних шкірних потенціалів // Післярадіаційна енцефалопатія. Експериментальні дослідження та клінічні спостереження / За ред. А.П. Ромоданова.- К.: УНДІНХ, 1993.- С. 171-181.
213. Чернобыльская катастрофа / Под ред. В.Г. Барьяхтара.- К.: Наукова думка, 1995.- 559 с.
214. Шевченко Н.Г. Методи визначення вмісту показників ліпідного обміну // Клінічна лабораторна діагностика / За ред. А.Г. Базарної, З.П. Гетте. – К.: Вища школа, 1994. – С. 146-168.
215. Шимонко І.Т., Гребенюк О.В., Сивохи́п І.С. Використання бальнеологічних факторів при реабілітації дітей, які зазнали впливу малих доз радіації // Проблеми санаторно-курортної реабілітації уражених в результаті Чорнобильської аварії на курортах Трускавець і Східниця.- Мат. наук.-пр. конф.- Трускавець, 1992.- С. 35-37.
216. Шишкіна Н.В. Эффективность санаторно-курортного лечения больных хроническим гастродуоденитом детей, постоянно проживающих в зоне радионуклидного загрязнения, с учетом адаптационно-приспособительных механизмов организма // Мед. реаб., курортол., физиотер.- 2001.- № 4 (28).- С. 10-13.
217. Шишкіна В.В., Чеботарьова Е.Д., Зам'ятін С.С., Власенко О.О. Гіпофізарно-тиреоїдні взаємовідношення у ліквідаторів аварії на ЧАЕС та обмеженої групи населення із забрудненого радіонуклідами р-ну Рівненської обл. // УРЖ. -1993.- 1, вип. 4.- С. 239-241.
218. Шубик В.М., Левин М.Я. Иммуитет и здоровье спортсменов.- М.: ФиС, 1985.- 175 с.
219. Юшковська О.Г. Використання теорії інформації для вивчення пристосувальних реакцій в організмі спортсменів // Мед. реабіл., курортол., фізіотер.- 2001.- №1 (25).- С. 40-43.
220. Яковлев Г.М., Новиков В.С., Хавинсон В.Х. Резистентность, стресс, регуляция.- Л.: Наука, 1990.- 238 с.
221. Яковлев О.О., Белікова Н.М., Бобильова О.О. та ін. Морфофункціональний стан тиреоїдної системи дітей з Чернігівської обл. після опромінення щитовидної залози внаслідок аварії на ЧАЕС // УРЖ. -1994.- 2,вип. 1.- С. 11-13.
222. Яременко М.С., Івасивка С.В., Попович І.Л. и др. Физиологические основы лечебного действия воды Нафтуся.- К.: Наукова думка, 1989.- 144 с.
223. Abebe W. An overview of herbal supplement utilization with particular emphasis on possible interactions with dental drugs and oral manifestations // J. Dent. Hyg. – 2003. – Vol.77, № 1. – P. 37-46.
224. Benencia F., Courreges M.C. Nitric oxide and macrophage antiviral extrinsic activity //Immunology.-1999.-98,N3.-P.363-370.
225. Berczi I. The stress concept and neuroimmunoregulation in modern biology // Stress of life: from molecules to man / Ed. By P. Csermely.- Annals of the NYAS.- Vol. 851.- 1998.- P. 3-12.
226. Berczi I., Bertok L., Chow D.A. Natural Immunity and Neuroimmune Host Defense//Neuroimmunomodulation. Perspectives at the new millennium / Ed. by A. Conti et al.- Ann. NYAS.- Vol. 917.- NY, 2000.- P. 248-257.
227. Bergmann M., Gornikiewicz A., Sautner T. et al. Attenuation of catecholamine-induced immunosuppression in whole blood from patients with sepsis // Shock.- 1999.- 12, № 6.- P. 421-427.
228. Bloom S.R., Daniel P.M., Johnston D.I., Ogawa O., Pratt O.E. Release of glukagon, induced by stress // Q.J. Exp. Physiol. - 1973. - 58, N 1. - P.99-108.
229. Byeon S.W. et al. (1998)
230. Cavallotti C., Artico M., Cavallotti D. Occurrence of adrenergic nerve fibers and of noradrenaline in thymus gland of juvenile and aged rats //Immunol. Lett.-1999.-70,N1.-P.53-62.
231. Chatterjee P.K., Hawsworth G.M., McLay J.S. Cytokine-stimulated nitric oxide production in the human renal proximal tubule and its modulation by natriuretic peptides: A novel immunomodulatory mechanism? //Exp. Nephrol.-1999.-7,N5-6.-P.438-448.
232. Chrousos G.P. Stressors, stress and neuroendocrine integration of the adaptive response.-The 1997 Hans Selye memorial lecture //Stress of life: from molecules to man / Ed. By P. Csermely.- Annals of the NYAS.- Vol. 851.- 1998.- P. 311-335.
233. Chrousos G.P. The Stress Response and Immune Function: Clinical Implications: Novera H. Spector Lecture //Neuroimmunomodulation. Perspectives at the new millennium / Ed. by A. Conti et al.- Ann. NYAS.- Vol. 917.- NY, 2000.- P.38-67.
234. Corsi M.M., Bertelli A.A., Gaja G. et al. The therapeutic potential of Aloe Vera in tumor-bearing rats // Int. J. Tissue React. – 1998. – Vol.20, № 4. – P. 115-118.
235. Cox T. Стресс. /Пер. с англ.- М.: Медицина, 1981. - 216 с.
236. Dardenne M. Role of thymic peptides as transmitters between the neuroendocrine and immune systems //Ann. Med.-1999.-31, Suppl.2.-P.34-39.
237. Djeraba A., Quere P. In vivo macrophage activation in chickens with Acemannan, a complex carbohydrate extracted from Aloe vera // Int. J. Immunopharmacol. – 2000. – Vol.22, № 5. – P. 365-372.
238. Eze M.O., Yuan L., Crawford R.M. et al. Effects of opsonization and gamma interferon on growth of Brucella melitensis 16M in mouse peritoneal macrophages in vitro // Infect. Immun.- 2000.- 68, № 1.- P. 257-263.
239. Ferone D., van Hagen P.M., Colao A. et al. Somatostatin receptors in the thymus //Ann. Med.-1999.-31,Suppl.2.-P.28-33.
240. Fleming S.D., Leenen P.J., Freed J.H., Campbell P.A. Surfactant interleukin-10 inhibits listericidal activity by primary macrophages // J. Leukoc. Biol.- 1999.- 66,N6.- P. 961-967.
241. Gauntt C.J., Wood H.J., Mc Daniel H.R., Mc Analley B.H. Aloe polymannose enhances anti-coxsackievirus antibody titres in mice // Phytother. Res. – 2000. – Vol.14, № 4. – P. 261-266.
242. Greisen J., Hokland M., Grofte T. et al. Acute pain induces an instant increase in natural killer cell cytotoxicity in humans and this response is abolished by local anaesthesia // Br. J. Anaesth.- 1999.- 83, N2.- P. 235-240.
243. Guidi L., Triccerri A., Vangeli M. et al. Neuropeptide Y plasma levels and immunological changes during academic stress //Neuropsychobiology.-1999.-40,N4.-P.188-195.
244. Gurlo T., Kawamura K., von Grafenstein H. Role of inflammatory infiltrate in activation and effector function of cloned islet reactive nonobese diabetic CD8+ T cells: involvement of a nitric oxide-dependent pathway //J. Immunol.-1999.-163,N11.-P.5770-5780.
245. Hart't L.A., Nibbering P.H., van den Barselaar M.T. et al. Effects of low molecular constituents from Aloe vera gel on oxidative metabolism and cytotoxic and bactericidal activities of human neutrophils // Int. J. Immunopharmacol. – 1990. – Vol.12, № 4. – P. 427-434.
246. Hofland L.J., van Hagen P.M., Lamberts S.W. Functional role of somatostatin receptors in neuroendocrine and immune cells //Ann.

247. Hoft D.F., Schnapp A.R., Eickhoff C.S., Roodman S.T. Involvement of CD4 (+) Th1 cells in systemic immunity protective against primary and secondary challenges with *Trypanosoma cruzi* // *Infect. Immun.* - 2000.- 68, № 1.- P. 197-204.
248. 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.
249. Kai M., Hayashi K., Kaida I. et al. Permeation-enhancing effect of aloe-emodin anthrone on water-soluble and poorly permeable compounds in rat colonic mucosa // *Biol. Pharm. Bull.* - 2002. - Vol.25, № 12. - P. 1608-1613.
250. Karaca K., Sharma J.M., Nordgren R. Nitric oxide production by chicken macrophages activated by Acemannan, a complex carbohydrate extracted from Aloe vera // *Int. J. Immunopharmacol.* - 1995. - Vol.17, № 3. - P. 183-188.
251. Kim J.O., Mueller Ch. W. Factor analysis: statistical methods and practical issues (eleventh printing, 1986) // Факторный, дискриминантный и кластерный анализ: Пер. с англ./ Под ред. И.С.Енюкова.- М.: Финансы и статистика, 1989.- С.5-77.
252. Kipper-Galperin M., Galilly R., Danenberg H.D., Brenner T. Dehydroepiandrosterone selectively inhibits production of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 in astrocytes // *Int. J. Dev. Neurosci.* - 1999.- 17, № 8.- P. 765-775.
253. Klecka W.R. Discriminant Analysis (Seventh Printing, 1986) // Факторный, дискриминантный и кластерный анализ: Пер. с англ./ Под ред. И.С. Енюкова.- М.: Финансы и статистика, 1989.- С. 78-138.
254. Koike T., Beppu H., Kuzuya H. et al. A 35 kDa mannose-binding lectin with hemagglutinating and mitogenic activities from "Kidachi Aloe" (Aloe arborescens Miller var. natalensis Berger) // *J. Biochem. (Tokyo).* - 1995. - Vol.118, № 6. - P. 1205-1210.
255. Kucharska E. Effect of biostymine on various immunological processes // *Ann. Acad. Med. Stetin.* - 1980. - Vol.26. - P. 369-386.
256. Kuzuya H., Tamai I., Beppu H. et al. Determination of aloenin, barbaloin and isobarbaloin in aloe species by micellar electrokinetic chromatography // *J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. Appl.* - 2001. - Vol.752, № 1. - P. 91-97.
257. Lee C.K., Han S.S., Shin Y.K. et al. Prevention of ultraviolet radiation-induced suppression of contact hypersensitivity by Aloe vera gel components // *Int. J. Immunopharmacol.* - 1999. - № 21(5). - P. 303-310.
258. Levite M. Nerve-Driven Immunity: The Direct Effects of Neurotransmitters on T-Cell Function // *Neuroimmunomodulation. Perspectives at the new millennium* / Ed. by A. Conti et al.- Ann. NYAS.- Vol. 917.- NY, 2000.- P. 307-321.
259. 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.
260. Lissoni P., Giani L., Zerbini S. et al. Biotherapy with the pineal immunomodulating hormone melatonin versus melatonin plus aloe vera in untreatable advanced solid neoplasms // *Nat. Immun.* - 1998. - Vol.16, № 1. - P. 27-33.
261. Mancini G., Carbonasa A., Heremans J. Immunochemical quantitation of antigens by simple radial immunodiffusion // *Immunochimistry.* - 1965.- №1.- P. 235-264.
262. Matera L., Contarini M., Bellone G. et al. Up-modulation of interferon-gamma mediates the enhancement of spontaneous cytotoxicity in prolactin-activated natural killer cells // *Immunology.* - 1999.-98,N3.-P.386-392.
263. Matera L., Geuna M., Pastore C. et al. Expression of prolactin and prolactin receptors by non - Hodgkin's lymphoma cells // *Int. J. Cancer.* - 2000.- 85, № 1.- P. 124-130.
264. Matsuda H., Kageura T., Morikawa T. et al. Effects of stilbene constituents from rhubarb on nitric oxide production in lipopolysaccharide-activated macrophages // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 2000. - Vol.10, № 4. - P. 323-327.
265. Mizruchin A., Gold I., Krasnov I. et al. Comparison of the effects of dopaminergic and serotonergic activity of the immune system // *J. Neuro-immunology.* - 1999.-101,N2.-P.201-204.
266. Nikiforova N.V., Nedozhdny A.V., Semushina S.V. et al. Findings of the Chernobyl Sasakawa Health and Medical Cooperation Project: goiter and iodine around Chernobyl // *Chernobyl: A Decade: Proceedings the Fifth Chernobyl Sasakawa Medical Cooperation Symposium, Kiev, Ukraine, 14-15 Oktober 1996* / Edit. by Yamashita S., Shibata Y.- Amsterdam: Elsevier, 1997.- P. 85-92.
267. Norton S.J., Talses V., Yuan W.J., Principato G.B. Glyoxalase I and glyoxalase II from Aloe vera: purification, characterization and comparison with animal glyoxalases // *Biochem. Int.* - 1990. - Vol.22, № 3. - P. 411-418.
268. Ooi L.S., Wang H., Ng T.B., Ooi V.E. Isolation and characterization of a mannose-binding lectin from leaves of the Chinese daffodil *Narcissus tazetta* // *Biochem. Cell. Biol.* - 1998. - Vol.76, № 4. - P. 601-608.
269. Oronzo-Barocio A., Zaitseva G., Chavez-Anaya A., et al. Modulation of Immune Response of BALB/Mice Bearing Lymphoma L5178Y Treated with Bitter Yellow Juice of Aloe vera (L) in vivo // *Russ. J Immunol.* - 1999. - Vol.4, № 1. - P. 43-50.
270. Peng S.Y., Norman J., Curtin G. et al. Decreased mortality of Norman murine sarcoma in mice treated with the immunomodulator Acemannan // *Mol. Biother.* - 1991. - Vol.3, № 2. - P. 79-87.
271. Penissi A.B., Rudolph M.I., Piezzi R.S. Role of mast cells in gastrointestinal mucosal defense // *Biocell.* - 2003. - Vol.27, № 2. - P. 163-172.
272. Pugh N., Ross S.A., El Sohly M.A., Pasco D.S. Characterization of Aloeride, a new high-molecular-weight polysaccharide from Aloe vera with potent immunostimulatory activity // *J. Agric. Food. Chem.* - 2001. - Vol.49, № 2. - P. 1030-1034.
273. Qiu Z., Jones K., Wylie M. et al. Aloe barbadensis polysaccharide with immunoregulatory activity // *Planta Med.* - 2000. - Vol.66, № 2. - P. 152-156.
274. Ralamboranto L., Rakotovo L.H., Coulanges P. et al. Induction of lymphoblastic transformation by a polysaccharide extract of a native Madagascar plant Aloe vahombe: ALVA // *Arch. Inst. Pasteur, Madagascar.* - 1987. - Vol.53, № 1. - P. 227-231.
275. Ro J.Y., Lee B.C., Kim J.Y. et al. Inhibitory mechanism of aloe single component (alprogen) on mediator release in guinea pig lung mast cells activated with specific antigen-antibody reactions // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 2000. - Vol.292, № 1. - P. 114-121.
276. Roosendaal R., Vellenga E., Postma D.S. et al. Nitric oxide selectively decreases interferon-gamma expression by activated human T lymphocytes via a cGMP-independent mechanism // *Immunology.* - 1999. - Vol. 98, № 3. - P.393-399.
277. Saiko A.S., Goncharenko O.E., Daniliuk V.V. et al. Findings of the Chernobyl Sasakawa Health and Medical Cooperation Project: abnormal thyroid echodensity and autoimmune thyroid diseases around Chernobyl // *Chernobyl: A Decade: Proceedings the Fifth Chernobyl Sasakawa Medical Cooperation Symposium, Kiev, Ukraine, 14-15 Oktober 1996* / Edit. by Yamashita S., Shibata Y.- Amsterdam: Elsevier, 1997.- P. 73-84.
278. Santoni G., Cantalamessa F., Spreghini E. et al. Alterations of T cell distribution and functions in prenatally cypermethrin exposed rats: possible involvement of catecholamines // *Toxicology.* - 1999.- 138, № 3.- P. 175-187.
279. Schauenstein K., Felsner P., Rinner I. et al. In Vivo Immunomodulation by Peripheral Adrenergic and Cholinergic Agonists/Antagonists in Rat and Mouse Models // *Neuroimmunomodulation. Perspectives at the new millennium* / Ed. by A. Conti et al.- Ann. NYAS.- Vol. 917.- NY, 2000.- P. 618-627.
280. Shanks N., Moore P.M., Perks P., Lightman S.L. Alterations in hypothalamic-pituitary-adrenal function correlated with the onset of murine SLE in MRL +/+ and lpr/lpr mice // *Brain Behav. Immun.* - 1999. - 13, № 4.- P. 348-360.

281. Shannon C. Работы по теории информатики и кибернетики. / Пер. с англ.- М. : Из-во иностр. лит.,1963.- 329 с.
282. Shen Z., Li J., Hu Z. Distribution of anthraquinones in leaves of two Aloe species and their defence strategy // Ying Yong Sheng Tai Xue Bao. – 2002. – Vol.13, № 11. – P. 1381-1384.
- Shida T., Yagi A., Nishimura H., Nishioka I. Effect of Aloe extract on peripheral phagocytosis in adult bronchial asthma // Planta Med. – 1985. – № 3. – P. 273-275.
283. Yagi A., Shida T., Nishimura H. Effect of amino acids in Aloe extract on phagocytosis by peripheral neutrophil in adult bronchial asthma // Arerugi. – 1987. – Vol.36, № 12. – P. 1094-1101.
- Souchkaevitch G., Lyasko L. Investigation of the impact of radiation dose on hormones biologically active metabolites and immunoglobulins in Chernobyl accident recovery workers // Radiation Injury and the Chernobyl Catastrophe: International Consortium for Research on the Health Effects of Radiation / Edit. by Dainiak N., Schull W.J., Karkanitsa L., Aleinikova O.A.- Miamisburg: Alpha Med Press, 1997.- P. 151-154.
284. St-Denis A., Caouras V., Gervais F., Descoteaux A. Role of protein kinase C-alpha in the control of infection by intracellular pathogens in macrophages // J. Immunol.- 1999.- 163, № 10.- P. 5505-5511
285. Stuart R.W., Lefkowitz D.L., Lincoln J.A. et al. Upregulation of phagocytosis and candidicidal activity of macrophages exposed to the immunostimulant aceman- nan // Int. J. Immunopharmacol. – 1997. – Vol.19, № 2. – P. 75-82.
286. Suzuki I., Saito H., Inoue S. et al. Purification and characterization of two lectins from Aloe arborescens Mill // J. Biochem. (Tokyo). – 1979. – Vol.85, № 1. – P. 163-171.
287. Tronko N.D. Summary of the 10-years observation of thyroid disorders among Ukrainian children who were exposed to ionizing radiation after the Chernobyl disaster: tasks for the future // Chernobyl: A Decade: Proceedings the Fifth Chernobyl Sasakawa Medical Cooperation Symposium, Kiev, Ukraine, 14-15 Oktober 1996 / Edit. by Yamashita S., Shibata Y.- Amsterdam: Elsevier, 1997.- P. 11-14.
288. Vargas F., Fraile G., Velasquez M. et al. Studies on the photostability and phototoxicity of aloe-emodin, emodin and rhein // Pharmazie. – 2002. – Vol.57, № 6. – P. 399-404.
289. Wang H., Actor J.K., Indrigo J. et al. Asian and Siberian ginseng as a potential modulator of immune function: an in vitro cytokine study using mouse macrophages // Clin. Chim. Acta.- 2003.- 327(1-2).- P. 123-128.
290. Wang M., Guilbert L.J., Ling L. et al. Immunomodulating activity of CVT-E002, a proprietary extract from North American ginseng (Panax quinquefolium) // J. Pharm. Pharmacol.- 2001.- 53(11).- P. 1515-1523.
291. Webb L. Ингибиторы ферментов и метаболизма / Пер. с англ.- М.: Мир, 1966.- 862 с.
292. Wilder J.F. Stimulus and response: the low of initial value.- Bristol: J. Wright and Sons Ltd., 1967.- 352 p.
293. Womble D. et Helderman J.H., 1988
294. Wybran J., Fudenberg H.H. Rosette formation, a test for cellular immunity // Trans. Assoc. Am. Physicians.- 1971.- 84.- P. 239-247.
295. Yoshimoto R., Kondoh N., Isawa M., Hamuro J. Plant lectin, ATF1011, on the tumor cell surface augments tumor-specific immunity through activation of T cells specific for the lectin // Cancer Immunol. Immunother. – 1987. – Vol.25, № 1. – P. 25-30.
296. Zhang L., Tizard I.R. Activation of a mouse macrophage cell line by acemannan: the major carbohydrate fraction from Aloe vera gel // Immunopharmacology. – 1996. – Vol.35, № 2. – P. 119-128.
- 297.