

О.В. КОЗЯВКІНА

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

Шестидневное употребление биоактивной воды Нафтуса (БАВН) оказывает у крыс-самцов двойственный эффект на состояние вегетативной регуляции: у 57,5% - симпатотонический, а у 42,5% - ваготонический. При ваготоническом эффекте снижение индекса напряжения обусловлено снижением симпатического тонуса на 26% в сочетании с повышением на 39% вагусного тонуса и ваготоническим смещением состояния гуморального канала. Симпатотонический эффект БАВН характеризуется повышением на 48% симпатического тонуса, ассоциированным со снижением на 65% вагусного тонуса и симпатотоническим смещением на 20% состояния гуморального канала. Изменения вегетативной регуляции сопровождаются определенными изменениями ряда морфо-функциональных параметров надпочечников (массы, толщины фасцикулярной и ретикулярной зон, кортикостеронемии, экскреции 17-кетостероидов). Ваготонический эффект БАВН сопровождается повышением уровня калия в плазме и экскреции его с мочой и содержания натрия в эритроцитах. Симпатотонический эффект ассоциируется с уменьшением экскреции натрия с мочой в сочетании с тенденцией к снижению его концентрации в плазме при нормальном содержании в эритроцитах. Выявлена значительная ($R=0,66$) каноническая корреляция между параметрами вегетативной регуляции и эндокринными и метаболическими параметрами. Альтернативные вегетотропные эффекты БАВН сопровождаются противоположными изменениями содержания в тимусе лимфоцитов и телец Гассала и однонаправленными, но разновыраженными изменениями содержания макрофагов и эндотелиоцитов. Выявлена значительная ($R=0,67$) каноническая корреляционная связь между вегетативными параметрами и параметрами тимотограммы. Ваготонический эффект БАВН ассоциируется с увеличением массы селезенки и повышением содержания в спленоцитограмме плазмоцитов, фибробластов и эозинофилов в сочетании со снижением содержания ретикулоцитов. При симпатотоническом эффекте снижаются масса селезенки и содержание в ней нейтрофилов, но возрастает содержание в спленоцитограмме макрофагов. Каноническая корреляционная связь между вегетативными параметрами и параметрами спленоцитограммы очень сильная ($R=0,94$). Выявлена сильная ($R=0,79$) каноническая корреляция между вегетативными параметрами и иммунными параметрами крови. При этом иммунный радикал представляют В-лимфоциты, плазмоциты, базофилы, эозинофилы, сегментоядерные и палочкоядерные нейтрофилы, завершенность фагоцитоза нейтрофилов, фагоцитарная активность моноцитов, лейкоцитоз и общий лимфоцитоз. Методом дискриминантного анализа показано, что крысы-самцы трех групп - интактные и подверженные альтернативным вегетотропным эффектам БАВН, четко отличаются между собой не только по параметрам вегетативной регуляции, но и по 17 иммунным, 5 эндокринным и 2 метаболическим параметрам.

Ключевые слова: биоактивная вода Нафтуса, вегетативная регуляция, электролиты, адаптивные гормоны, иммунная система, крысы-самцы.

ВСТУП

У попередніх дослідженнях трускавецької наукової школи бальнеології встановлено, що курсове вживання біоактивної води Нафтуса (БАВН) чинить неоднозначні ефекти на стан вегетативної регуляції у жінок з гіперплазією щитовидної залози [3], дітей обох статей з дисфункцією нейроендокринно-імунного комплексу [7] та здорових щурів [4,21]. В останньому експерименті було відстежено супутні зміни низки ендокринних і імунних параметрів у щурів-самок [4]. Мета даного дослідження – проаналізувати вегетотропні ефекти БАВН та їх ендокринний, електролітний і імунний супроводи у щурів-самців.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Експеримент поставлено на 50 білих щурах-самцях лінії Wistar масою 240-280 г. З них 10 тварин не піддавались жодним впливам, складаючи контрольну групу, а інші 40 напоювались через зонд БАВН, взятою із свердловини 21-Н Трускавецького родовища, із розрахунку 1,5% від маси тіла одноразово щоденно впродовж шести днів. Наступного дня після завершення курсу напоювання у щурів обох груп брали пробу периферійної крові (шляхом надрізу кінчика хвоста) для аналізу лейкоцитограми. Через годину під легким ефірним наркозом впродовж 15-20 с реєстрували ЕКГ у II стандартному відведенні (вводячи голчасті електроди під шкіру лапок) з метою визначення параметрів варіаційної кардіоінтервалограми [1,2,19]. Потім щурів поміщали у індивідуальні камери з перфорованим дном для збору добової сечі, в якій визначали концентрації натрію і калію (методом полум'яної фотометрії [5]) та 17-кетостероїдів (колориметричним методом за реакцією з м-динітробензолом [5]), з наступним розрахунком їх добової екскреції.

Наступного дня тварин декапітували, збираючи при цьому кров, в плазмі якої визначали концентрації адаптивних гормонів – кортикостерону, тестостерону, тироксину і трийодтироніну (методом твердофазного імуноферментного аналізу [6]) та електролітів – кальцію (за реакцією з арсеназо III [5]), фосфатів (фосфат-молібдатним методом [5]), натрію і калію (методом полум'яної фотометрії [5]). Вміст натрію і калію визначали також у еритроцитах.

В цій же порції крові визначали параметри імунограми та фагоцитозу за тестами I і II рівнів ВООЗ [11,17,18]: відносний вміст в крові популяції Т-лімфоцитів (за тестом спонтанного розеткоутворення із еритроцитами барана), їх теофілінрезистентної і теофілінчутливої субпопуляції (за тестом чутливості розеткоутворення до теофіліну), реакцію бласттрансформації лімфоцитів з фітогемаглютиніном, вміст популяції В-лімфоцитів (за тестом комплементарного розеткоутворення із еритроцитами барана). Природні кілери ідентифікували як великі грануловмісні лімфоцити. Вміст 0-лімфоцитів розраховували балансовим методом. Про стан фагоцитарної функції нейтрофілів (мікрофагів) і моноцитів (макрофагів) судили за фагоцитарним індексом – відсотком клітин, що містять поглинені мікроби (культура *Staphylococcus aureus*), мікробним (фагоцитарним) числом – кількістю мікробів, поглинених одним фагоцитом, та індексом кіллінгу (перетравлення) – відсотком нежиттєздатних мікробів серед поглинутих.

Після забору крові видаляли селезінку, тимус і наднирники та зважували їх. З селезінки і тимуса робили мазки-відбитки для підрахунку сплено- і тимоцитогамі [12]. У зрізах наднирників вимірювали під мікроскопом товщину гломерулярної, фасцикулярної, ретикулярної і медулярної зон.

Статистична обробка проведена з використанням пакету програм "Statistica-5.5".

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Ваготонічний і симпатотонічний вегетотропні ефекти курсового вживання БАВН та їх ендокринний і електролітний супроводи. Загальноприйнято, що варіабільність ритму серця (коливання тривалостей кардіоінтервалів) відображує як активність різних ланок вегетативної нервової системи, так і вплив на систему кровообігу численних регуляторних механізмів (нервових, гормональних, гуморальних), а також ступінь напруження регуляторних систем, зумовлену активацією симпато-адреналової і гіпофізарно-адреналової систем у відповідь на будь-який стресорний вплив [1,2,19]. В руслі нашого дослідження вельми важливе положення, що активність симпатичної і вагальної ланок вегетативної нервової системи, оцінена за варіабільністю ритму серця, водночас стосується регуляції й інших іннервованих нею систем, зокрема імунної [22-25], не кажучи вже за ендокринну, травну, бронхо-легеневу тощо системи, адже як симпатичні, так і вагальні волокна, які взаємодіють з адренергічними і холінергічними рецепторами імунних, ендокринних, секреторних і гладком'язевих клітин, беруть початок від спільних нервових центрів.

Ще на ранніх етапах розвитку методу варіаційної кардіоінтервалометрії було доказано, що такий її параметр як мода (M_0 , величина найчастішого кардіоінтервалу) відображує стан гуморального каналу центральної регуляції синусового вузла, представленого циркулюючими катехоламінами, тиреоїдними гормонами, глюкозагом тощо; амплітуда моди (AM_0 , відсоток кардіоінтервалів, які відповідають значенню моди) відображує регуляторний вплив симпатичного відділу вегетативної нервової системи (симпатичний тонус), натомість вагальний тонус характеризується варіаційним розмахом (ΔX) – різницею між крайніми значеннями кардіоінтервалів [2].

Всі три параметри об'єднані Баєвським Р.М. [1,2] у так званий індекс напруження (стрес-індекс), який відображує загальний стан вегетативної регуляції (ейтонію, ваготонію чи симпатотонію).

Попович І.Л. [12] запропонував користуватись середньгеометричним індексу напруження, тобто його кубічним коренем (за кількістю елементів формули), що математично коректніше.

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

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

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

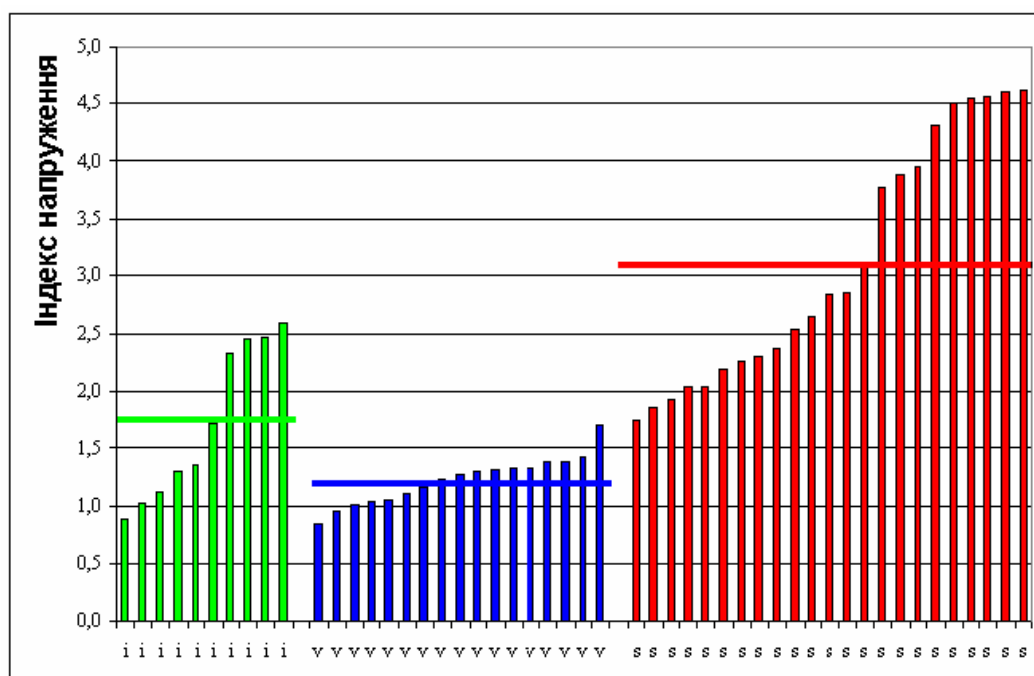


Рис. 1. Індивідуальні величини індексу напруження вегетативної регуляції у інтактних (i) щурів-самців та підлеглих ваготонічному (v) і симпатотонічному (s) ефектам біоактивної води Нафтуса

Зупинившись на першому підході, констатуємо, що на 57,5% щурів БАВН чинить симпатотонічний ефект, а на 42,5% - ваготонічний. Для кількісної оцінки вегетотропних ефектів застосовано запропоновані Поповичем І.Л. [12,13] індекси: індекс девіації I_D - долю дослідної величини від середньої контрольної, прийнятої за 1, та індекс d - евклідову віддаль дослідної величини від середньої контрольної, прийнятої за 0. Очевидно, що за однакового відсоткового відхилення від контрольного рівня двох параметрів воно фізіологічно суттєвіше для менш варіабільного параметра. Тому індекс d більш адекватно, ніж індекс I_D , характеризує відхилення параметра від норми, адже він враховує його варіабільність серед нормальних (контрольних, інтактних) осіб.

Виявлено (табл. 1), що за ваготонічного ефекту БАВН зниження індексу напруження зумовлено зниженням симпатичного тону на 26% в поєднанні з підвищенням на 39% вагального тону і ваготонічним зсувом стану гуморального каналу. Натомість симпатотонічний ефект БАВН

характеризується підвищенням на 48% симпатичного тону, асоційованим зі зниженням на 65% вагального тону і симпатотонічним зсувом на 20% стану гуморального каналу.

Таблиця 1. Альтернативні ефекти БАВН на параметри вегетативної регуляції

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

Примітки:

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

Враження про реципрокні зміни симпатичної і вагальної ланок вегетативної регуляції підтверджується кореляційним аналізом: коефіцієнт кореляції між АМо і ΔХ становить -0,90. Це узгоджується з положенням, що посилення симпатичних ефекторних впливів на β₁-адренорецептори постсинаптичних мембран супроводжується реципрокним ослабленням вагальних впливів на постсинаптичні мембрани через β₂- і, можливо, α₂-адренорецептори пресинаптичних мембран парасимпатичних терміналей, що зменшує вивільнення ними ацетилхоліну. І навпаки, посилення вагальних ефекторних впливів на постсинаптичні М-холінорецептори асоціюється з реципрокним ослабленням симпатичних впливів через М-холінорецептори пресинаптичних мембран адренергічних нервових закінчень шляхом гальмування вивільнення ними норадреналіну [15].

Величина Мо, своєю чергою, тісно прямо корелює з ΔХ (r=0,88) і інверсно – з АМо (r=-0,76).

Ендокринний і електролітний супроводи вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса. Виявлені суттєві зміни вегетативної регуляції супроводжуються певними змінами низки морфо-функціональних параметрів наднирників (табл. 2).

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

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

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

З огляду на загальновідомі факти, що паратирин підвищує рівень в плазмі кальцію і знижує рівень фосфатів, а кальцитонін знижує рівні обидвох електролітів, Попович І.Л. [12] запропонував індекси паратиринової і кальцитонінової активності, обчислювані за рівнями в плазмі цих електролітів.

Таблиця 2. Особливості стану морфо-функціональних параметрів наднирників за альтернативних вегетотропних ефектів БАВН

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

Таблиця 3. Особливості стану деяких ендокринних і електролітних параметрів за альтернативних вегетотропних ефектів БАВН

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

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

Аналіз особливостей стану параметрів обміну натрію і калію за альтернативних вегетотропних ефектів БАВН виявив (табл. 4), що ваготонічний ефект супроводжується підвищенням рівня калію в

плазмі і екскреції його з сечею за відсутності змін вмісту калію в еритроцитах. Натомість в еритроцитах підвищується вміст натрію, тоді як ні концентрація його в плазмі, ні екскреція з сечею не змінюються. Симпатотонічний ефект БАВН асоціюється зі зменшенням екскреції натрію з сечею в поєднанні з тенденцією до зниження його концентрації в плазмі за нормального вмісту в еритроцитах. При цьому всі три параметри обміну калію не відрізняються від контрольних.

Таблиця 4. Особливості стану параметрів обміну натрію і калію за альтернативних вегетотропних ефектів БАВН

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

З метою оцінки сили зв'язку між параметрами вегетативної регуляції – з одного боку, і ендокринними і метаболічними параметрами - з іншого боку, було проведено процедуру канонічного кореляційного аналізу. Програмою виділено два канонічні корені (рис. 2).

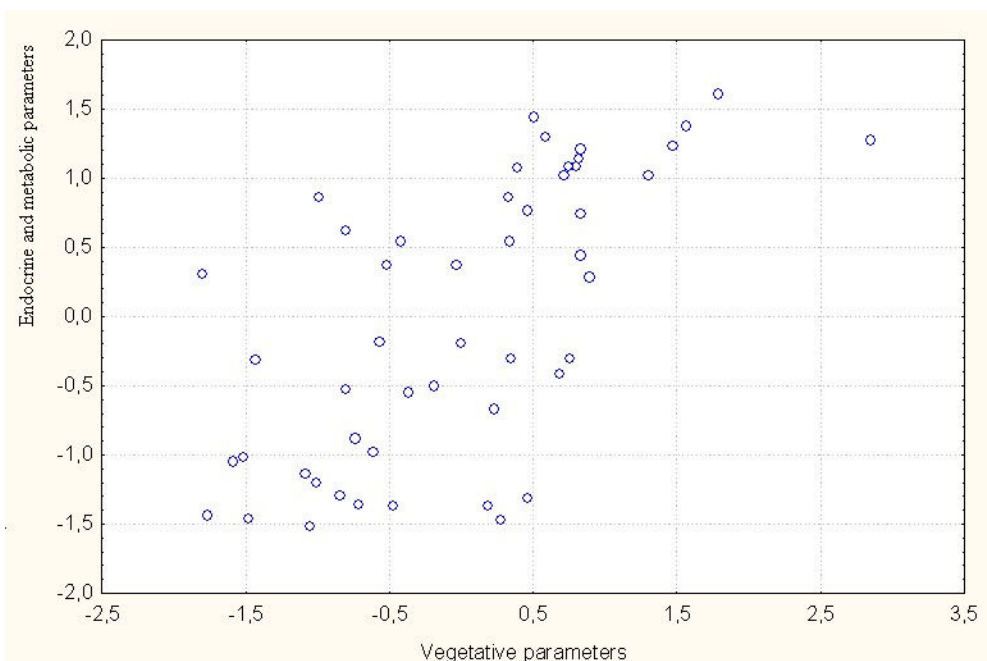


Рис. 2. Канонічна кореляція між вегетативними (вісь X) і ендокринними та метаболічними (вісь Y) параметрами щурів-самців

Вегетативний канонічний корінь отримує негативне факторне навантаження від АМо ($r=-0,97$) і позитивні – від ΔX ($r=0,88$) і Мо ($r=0,65$). Ендокринно-метаболічний корінь представлений масою наднирників ($r=0,54$), товщиною гломерулярної ($r=0,53$) і фасцикулярної ($r=0,33$) зон їх кори,

екскрецією з сечею 17-кетостероїдів ($r=0,33$), а також рівнями в плазмі калію ($r=0,59$), кальцію ($r=0,41$) і натрію ($r=0,31$). Канонічна кореляція між радикалами виявилась значною: $R=0,66$; $\chi^2_{(27)}=41$; $p=0,04$.

Імунний супровід вегетотропних ефектів БАВН. Маса центрального органу імунітету – тимуса – зростає однаковою мірою за обидвох типів вегетотропних ефектів БАВН (табл. 5). Натомість вміст в тимоцитогамі лімфоцитів – її мажорного елемента – проявляє протилежні тенденції: до зростання – за ваготонічного в до зниження – за симпатотонічного ефекту. Протилежні зміни виявлено і стосовно тілець Гассалья, вміст яких за ваготонічного ефекту знижується значуще, а за симпатотонічного – проявляє тенденцію до росту.

Рівні інших двох елементів тимоцитогамі змінюються односкеровано, але різною мірою. Зокрема, приріст вмісту в тимусі макрофагів відчутніший за симпатотонічного ефекту, а падіння вмісту ендотеліоцитів глибше за ваготонічного ефекту БАВН.

Таблиця 5. Особливості стану параметрів тимуса і тимоцитогамі за альтернативних вегетотропних ефектів БАВН

Параметр		Контроль (n=10)	Ефект біоактивної води Нафтуса	
			Ваготонічний (n=17)	Симпатотонічний (n=23)
Маса тимуса, мг	X±m	74±5	86±6	87±4
	I _D ±m	1	1,16±0,07*	1,17±0,05*
	d±m	0	+0,72±0,34*	+0,73±0,23*
Індекс маси тимуса, мг/г маси тіла	X±m	0,29±0,02	0,33±0,01	0,35±0,01*
	I _D ±m	1	1,16±0,07*	1,19±0,06*
	d±m	0	+0,68±0,29*	+0,84±0,27*
Лімфоцити, %	X±m	54,8±1,0	56,4±0,9	53,2±1,0 [#]
	I _D ±m	1	1,03±0,02	0,97±0,02 [#]
	d±m	0	+0,50±0,27	-0,50±0,30 [#]
Лімфобласти, %	X±m	5,5±0,2	5,5±0,2	5,3±0,2
	I _D ±m	1	1,00±0,03	0,96±0,03
	d±m	0	0,00±0,34	-0,45±0,34
Епітеліоцити, %	X±m	20,4±0,8	20,3±0,7	20,7±0,5
	I _D ±m	1	0,99±0,03	1,01±0,02
	d±m	0	-0,06±0,26	+0,11±0,19
Тільця Гассалья, %	X±m	1,90±0,29	1,44±0,18	2,15±0,18 [#]
	I _D ±m	1	0,76±0,10*	1,13±0,10 [#]
	d±m	0	-0,51±0,20*	+0,28±0,20 [#]
Макрофаги, %	X±m	4,7±0,2	5,6±0,3*	6,5±0,4*
	I _D ±m	1	1,18±0,07*	1,39±0,08* [#]
	d±m	0	+1,28±0,48*	+2,70±0,50* [#]
Ретикулоцити, %	X±m	5,3±0,6	5,4±0,5	5,6±0,4
	I _D ±m	1	1,01±0,10	1,05±0,07
	d±m	0	+0,04±0,26	+0,14±0,18
Ендотеліоцити, %	X±m	7,4±0,4	5,4±0,3*	6,7±0,3
	I _D ±m	1	0,73±0,05*	0,90±0,04* [#]
	d±m	0	-1,45±0,26*	-0,55±0,24* [#]

Решта елементів тимоцитогамі – лімфобласти, епітеліоцити і ретикулоцити – невіддільні суттєвим впливам БАВН.

Канонічний кореляційний зв'язок між вегетативними параметрами і параметрами тимоцитогамі виявився значним за силою: $R=0,67$; $\chi^2_{(18)}=31$; $p=0,03$ (рис. 3). Вегетативний канонічний радикал представлений найбільшою мірою гуморальним каналом ($r=0,86$), менші за модулем і протилежні за характером факторні навантаження на радикал дають вагальний ($r=0,74$) і симпатичний ($r=-0,66$) тонути. Тимусний канонічний радикал отримує негативні навантаження від відносної маси вилочкової залози ($r=-0,53$) та рівнів в ній макрофагів ($r=-0,57$), тілець Гассалья ($r=-0,48$) і ендотеліоцитів ($r=-0,32$), натомість позитивні факторні навантаження на радикал дають лімфобласти ($r=0,47$) і лімфоцити ($r=0,33$).

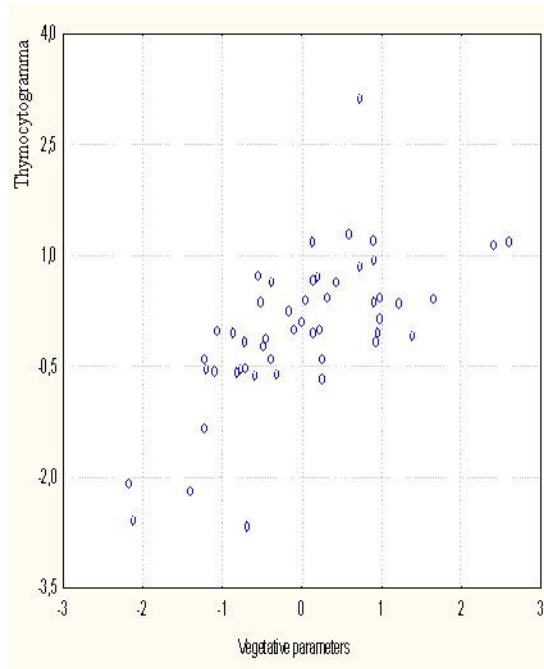


Рис. 3. Канонічна кореляція між вегетативними параметрами (вісь X) і параметрами тимоцитограми (вісь Y) щурів-самців

Таблиця 6. Особливості стану параметрів селезінки і спленоцитограми за альтернативних вегетотропних ефектів БАВН

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

Маса, особливо відносна, іншого центрального імунного органу – селезінки – проявляє протилежні тенденції до змін за альтернативних вегетотропних ефектів БАВН: до збільшення – за ваготонічного та до зменшення – за симпатотонічного (табл. 6).

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

Виявлено дуже сильний канонічний кореляційний зв'язок між вегетативними параметрами і параметрами спленоцитогамі: $R=0,94$; $\chi^2_{(18)}=114$; $p<10^{-6}$ (рис. 4).

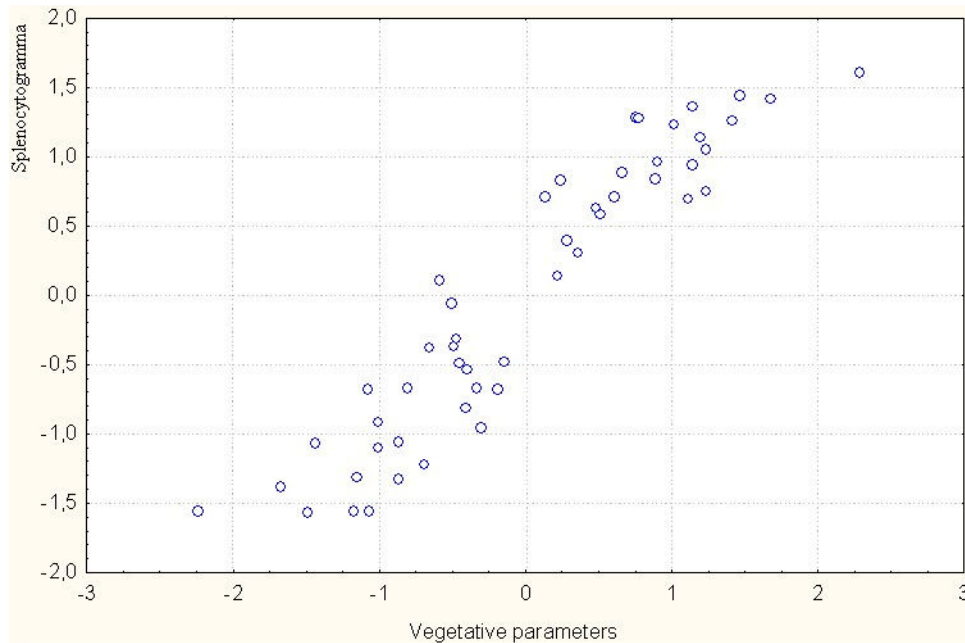


Рис. 4. Канонічна кореляція між вегетативними параметрами (вісь X) і параметрами спленоцитогамі (вісь Y) щурів-самців

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

Супутні зміни імунних параметрів периферійної крові розпочнемо аналізувати з лейкоцитогамі. Виявлено (табл. 7), що ваготонічний ефект БАВН супроводжується незначним, але значущим підвищенням вмісту в крові лейкоцитів. При цьому серед формених елементів лейкоцитогамі значущі зміни відносного вмісту виявлено лише стосовно еозинофілів (підвищення) і базофілів (зниження). За симпатотонічного ефекту БАВН загальний вміст лейкоцитів не відрізняється від контролю, разом з тим, значуще знижується відносний вміст лімфоцитів і підвищується відносний вміст моноцитів.

Стосовно супутніх змін параметрів фагоцитозу моноцитів і нейтрофілів периферійної крові виявлено (табл. 8), що ваготонічний ефект БАВН супроводжується незначним зниженням активності фагоцитозу (фагоцитарного індексу) моноцитів в поєднанні з більш відчутним підвищенням його інтенсивності (мікробного числа), тоді як за симпатотонічного ефекту фагоцитарний індекс макрофагів знижується дещо більшою мірою, а підвищення мікробного числа суттєво менш виражене порівняно з таким за ваготонічного ефекту БАВН. За ваготонічного ефекту значуще знижуються як активність, так і інтенсивність фагоцитозу нейтрофілів/мікрофагів, тоді як за симпатотонічного ефекту БАВН перший параметр знижується лише у вигляді тенденції, а другий – меншою мірою. Натомість завершеність фагоцитозу мікрофагів залишається стабільною за обидвох типів ваготропних ефектів.

Таблиця 7. Особливості стану параметрів лейкоцитограми периферійної крові за альтернативних вегетотропних ефектів БАВН

Параметр		Контроль (n=10)	Ефект біоактивної води Нафтуса	
			Ваготонічний (n=17)	Симпатотонічний (n=23)
Лейкоцити, Г/л	X±m	9,76±0,54	10,64±0,40	9,80±0,51
	I _D ±m	1	1,09±0,04*	1,00±0,05
	d±m	0	+0,51±0,23*	+0,02±0,30
Лімфоцити, %	X±m	61,9±1,5	60,8±1,3	59,0±1,3
	I _D ±m	1	0,98±0,02	0,95±0,02*
	d±m	0	-0,23±0,29	-0,62±0,29*
Моноцити, %	X±m	4,2±0,7	4,9±0,4	5,4±0,4
	I _D ±m	1	1,18±0,10	1,27±0,10*
	d±m	0	+0,32±0,18	+0,50±0,18*
Еозинофіли, %	X±m	3,1±0,6	4,5±0,5	3,6±0,4
	I _D ±m	1	1,44±0,18*	1,15±0,12
	d±m	0	+0,76±0,31*	+0,26±0,20
Паличкоядерні нейтрофіли, %	X±m	3,3±0,2	3,1±0,2	3,5±0,3
	I _D ±m	1	0,93±0,06	1,07±0,08
	d±m	0	-0,36±0,30	+0,33±0,37
Сегментоядерні нейтрофіли, %	X±m	27,2±1,7	26,6±1,1	28,4±1,0
	I _D ±m	1	0,98±0,04	1,04±0,04
	d±m	0	-0,11±0,20	+0,21±0,19
Базофіли, %	X±m	0,30±0,15	0,12±0,08	0,17±0,07
	I _D ±m	1	0,39±0,27*	0,58±0,27
	d±m	0	-0,38±0,17*	-0,26±0,17

Таблиця 8. Особливості стану параметрів фагоцитозу моноцитів і нейтрофілів периферійної крові за альтернативних вегетотропних ефектів БАВН

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

Абсолютний вміст в периферійній крові лімфоцитів значуще не змінюється за жодного вегетотропного ефекту БАВН (табл. 9). Серед елементів імунітограми найвідчутніші зміни за ваготонічного ефекту виявлено стосовно 0-лімфоцитів, відносний вміст яких зростає. При цьому відповідно знижується відносний вміст Т-кілерів, натуральних кілерів і В-лімфоцитів разом з тенденцією до зниження вмісту Т-гелперів і плазмочитів. Знижується також мітогенна здатність Т-лімфоцитів. Отже, ваготонічний ефект супроводжується зниженням чи тенденцією до зниження вмісту в крові та активності всіх популяцій лімфоцитів, які експресують диференціюючі поверхневі рецептори, в поєднанні з підвищенням вмісту лімфоцитів, які ці рецептори не експресують або втратили. Симпатотонічний ефект БАВН теж супроводжується підвищенням вмісту 0-лімфоцитів, але значуще меншою мірою, ніж ваготонічний ефект. Відповідно популяції Т-лімфоцитів і НК-лімфоцитів проявляють лише тенденцію до зниження, а рівень В-лімфоцитів не відрізняється від контрольного. При цьому активність Т-лімфоцитів, оцінена за їх здатністю трансформуватися у

лімфобласти, залишається без змін, а трансформація В-лімфоцитів у плазмоцити проявляє тенденцію до зростання.

Таблиця 9. Особливості стану параметрів імуноцитограми периферійної крові за альтернативних вегетотропних ефектів БАВН

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

Канонічна кореляція між вегетативними параметрами і імунними параметрами крові виявилась сильною: $R=0,79$; $\chi^2_{(30)}=77$; $p<10^{-5}$ (рис. 5).

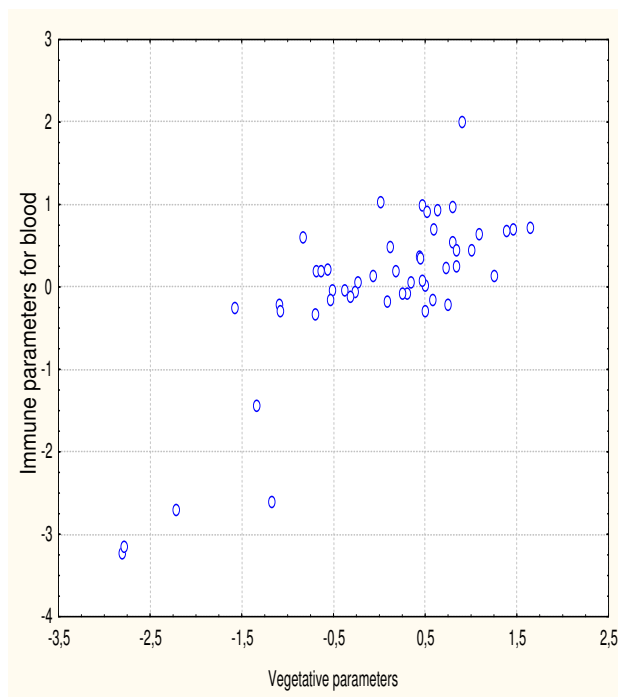


Рис. 5. Канонічна кореляція між вегетативними параметрами (вісь X) і імунними параметрами крові (вісь Y) щурів-самців

При цьому вегетативний канонічний радикал отримує негативне факторне навантаження від симпатичного тону (r=-0,72) та позитивні – від вагального тону (r=0,72) і гуморального каналу (r=0,74). З іншого боку, імунний радикал периферійної крові репрезентований інверсним чином В-лімфоцитами (r=-0,57), базофілами (r=-0,37), сегментоядерними (r=-0,33) і паличкоядерними (r=-0,26) нейтрофілами та плазмочитами (r=-0,26); а позитивні факторні навантаження на імунний радикал чинять: фагоцитарний індекс моноцитів (r=0,36), лейкоцитоз (r=0,31), рівні еозинофілів (r=0,27) і загальних лімфоцитів (r=0,22) та завершеність фагоцитозу нейтрофілів (r=0,21).

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

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

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

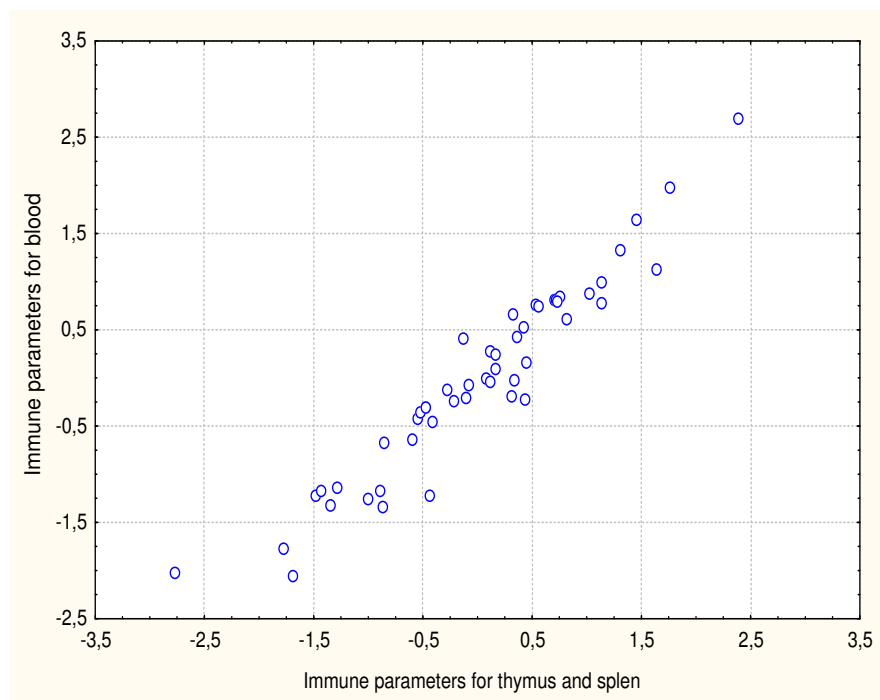


Рис. 6. Канонічна кореляція між імунними параметрами тимуса та селезінки (вісь X) і імунними параметрами крові (вісь Y) щурів-самців

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

З метою оцінки посередницької ролі ендокринних чинників у впливі вегетативної нервової системи на параметри імунітету проведено канонічний кореляційний аналіз зв'язку між ендокринними параметрами, котрі значуще змінюються за вегетотропних ефектів БАВН, з одного боку, і імунними параметрами – з іншого боку. Виявлено, що між сетами існує тісний зв'язок: R=0,89; $\chi^2_{(112)}=146$; p=0,017 (рис. 7). В даному випадку ендокринний канонічний радикал представлений прямим чином відносною масою наднирників (r=0,49), товщиною їх фасцикулярної (r=0,63), гломерулярної (r=0,44) і ретикулярної (r=0,36) зон, екскрецією 17-кетостероїдів (r=0,34), а також тригліцероліном (r=0,49), та інверсним чином - кортикостеронемією (r=-0,14).

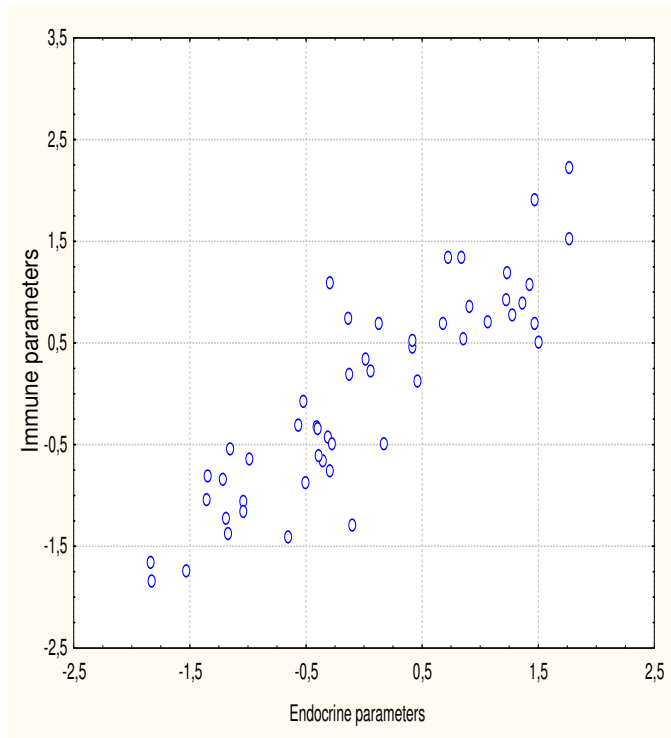


Рис. 7. Канонічна кореляція між ендокринними (вісь X) і імунними (вісь Y) параметрами щурів-самців

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

Аналогічною мірою імунний статус пов'язаний і з параметрами обміну електролітів, підлеглих вегетативній регуляції: $R=0,93$; $\chi^2_{(60)}=162$; $p<10^{-6}$ (рис. 8).

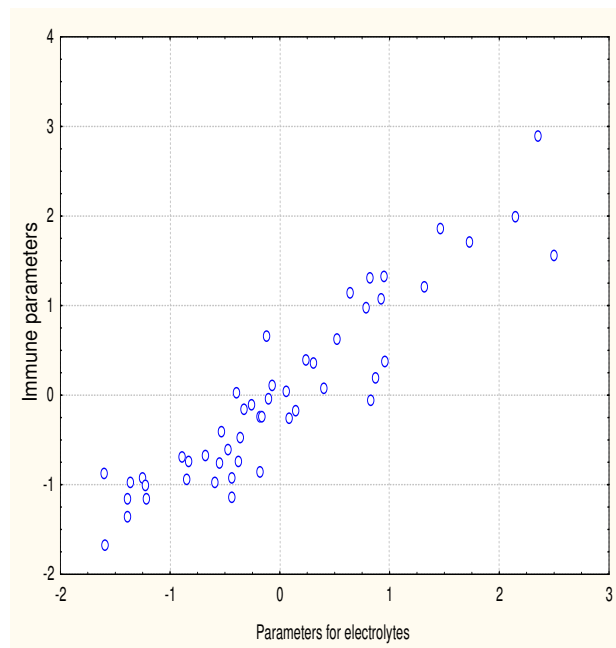


Рис. 8. Канонічна кореляція між параметрами обміну електролітів (вісь X) і імунними параметрами (вісь Y) щурів-самців

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

Із викладеного випливає припущення, що виявлені нами зміни імунних параметрів є наслідком як прямих регуляторних впливів вегетативної нервової системи на імуніцити, так і впливу на них гормонів кори наднирників, щитовидної і паращитовидної залоз, діяльність яких, своєю чергою, підлегла вегетативній регуляції. При цьому свою імунomodуючу роль відіграють кальцій, калій і, можливо, натрій, обмін яких теж підлеглий нейроендокринній регуляції. Це узгоджується з концепцією нейроендокринно-імунного комплексу [10,12-14, 16,22-25].

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

Для досягнення задекларованої мети спочатку було проведено скринінг кореляційних зв'язків між кожною окремою ланкою вегетативної регуляції - з одного боку, і ендокринними, електролітними та імунними параметрами - з іншого боку. Потім, відібравши параметри, які корелюють з вегетативними параметрами значуще (для статистичної вибірки із 50 тварин $\ln|t|>0,28$ при $p<0,05$) чи близько до значущості, обчислювали коефіцієнти канонічної кореляції кожного із трьох елементів вегетативної регуляції з констеляціями параметрів з негативними чи позитивними зв'язками.

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

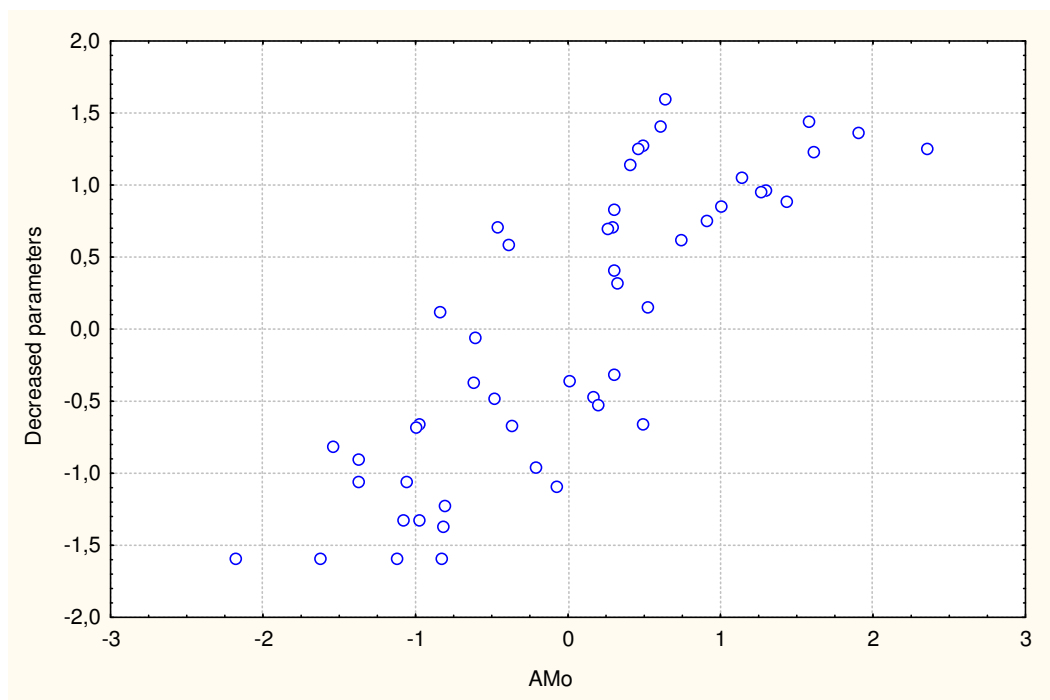


Рис. 9. Канонічна кореляція між симпатичним тонусом (вісь X) і параметрами щурів-самців, підлеглими його негативному впливу (вісь Y)

Отже, дана ендокринно-електролітно-імунна констеляція підлегла негативному (інгібіторному) симпатичному впливу, який на 68% детермінує спричинені БАВН інверсні зміни параметрів, про що свідчить високий коефіцієнт канонічної кореляції: $R=0,83$; $\chi^2_{(17)}=45$; $p<10^{-3}$ (рис. 9).

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

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

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

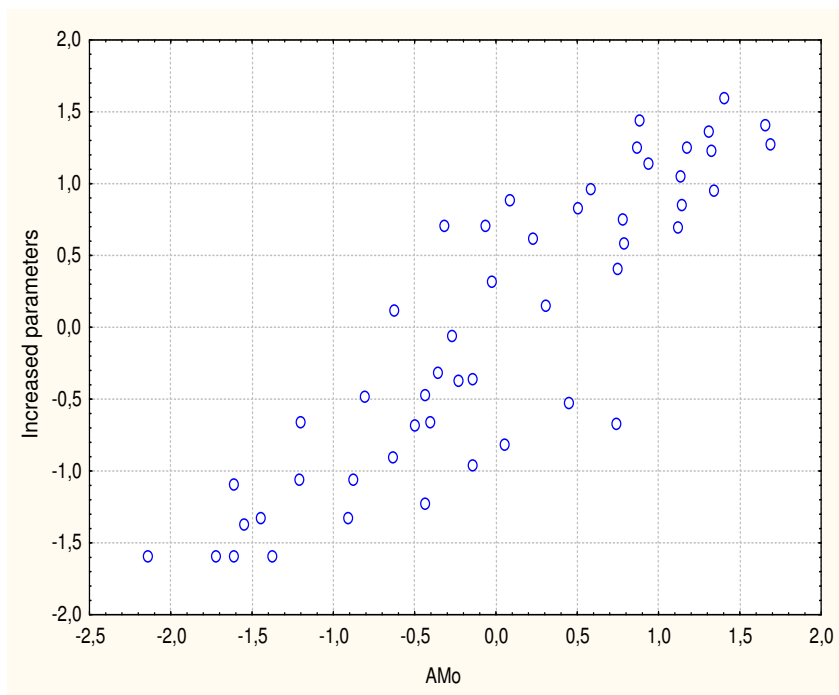


Рис. 10. Канонічна кореляція між симпатичним тонутом (вісь X) і параметрами щурів-самців, підлеглими його позитивному впливу (вісь Y)

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

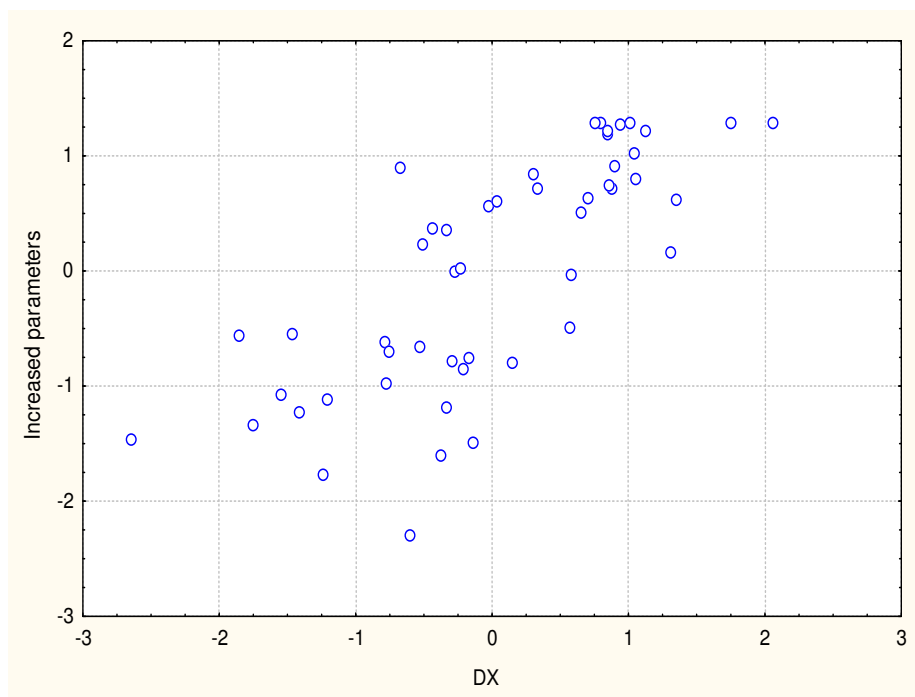


Рис. 11. Канонічна кореляція між вагальним тонутом (вісь X) і параметрами щурів-самців, підлеглими його позитивному впливу (вісь Y)

Зокрема, вагальний тонус корелює позитивно з калійемією ($r=0,30$), кальційемією ($r=0,30$) і натрійемією ($r=0,23$), масою наднирників ($r=0,35$) і товщиною її клубочкової зони ($r=0,33$), масою селезінки ($r=0,42$) і вмістом в ній лімфоцитів ($r=0,31$) та нейтрофілів ($r=0,24$), вмістом в тимусі лімфобластів ($r=0,27$), в крові – лейкоцитів ($r=0,27$), а також з індексом клілінгу нейтрофілів ($r=0,33$) і фагоцитарним індексом моноцитів ($r=0,23$) крові. В цілому канонічний кореляційний зв'язок з констеляцією перелічених параметрів дещо слабший порівняно з таким симпатичного тону: $R=0,76$; $\chi^2_{(15)}=35$; $p=0,003$ (рис. 11). Відповідно і менша (57%) міра детермінації вагальним тонусом односкерованих змін цих параметрів під впливом БАВН.

Серед параметрів, підлеглих гальмівному впливу вагального тону, домінують макрофаги селезінки ($r=-0,83$), значно поступаються за силою зв'язку тільця Гассаля ($r=-0,32$), макрофаги ($r=-0,28$) і ендотеліоцити ($r=-0,28$) тимуса, плазмацити ($r=-0,28$) та паличкоядерні ($r=-0,24$) і сегментоядерні ($r=-0,23$) нейтрофіли крові. Констатовано сильну канонічну кореляцію між вагальним тонусом і даною констеляцією параметрів: $R=0,87$; $\chi^2_{(8)}=61$; $p<10^{-4}$ (рис. 12).

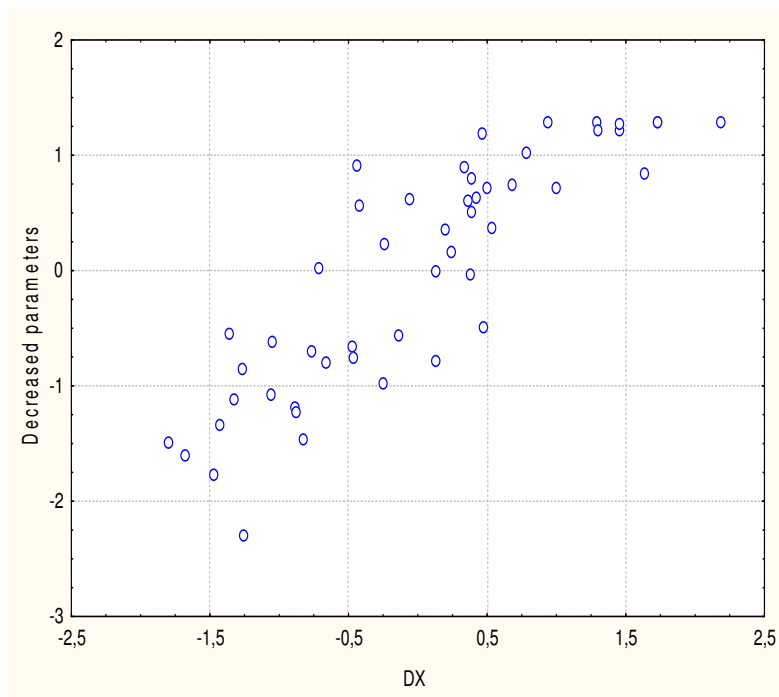


Рис. 12. Канонічна кореляція між вагальним тонусом (вісь X) і параметрами щурів-самців, підлеглими його негативному впливу (вісь Y)

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

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

Канонічна кореляція між гуморальним каналом вегетативної регуляції і даною констеляцією параметрів слабша порівняно з попередніми, але теж сильна: $R=0,73$; $\chi^2_{(9)}=33,5$; $p=10^{-4}$ (рис. 13). Це ж стосується і міри детермінації, яка складає лише 62%.

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

У підсумку канонічна кореляція між гуморальним каналом і даною констеляцією параметрів виявляється вельми сильною: $R=0,81$; $\chi^2_{(7)}=48$; $p<10^{-7}$ (рис. 14), а міра детермінації змін цих параметрів – 66%.

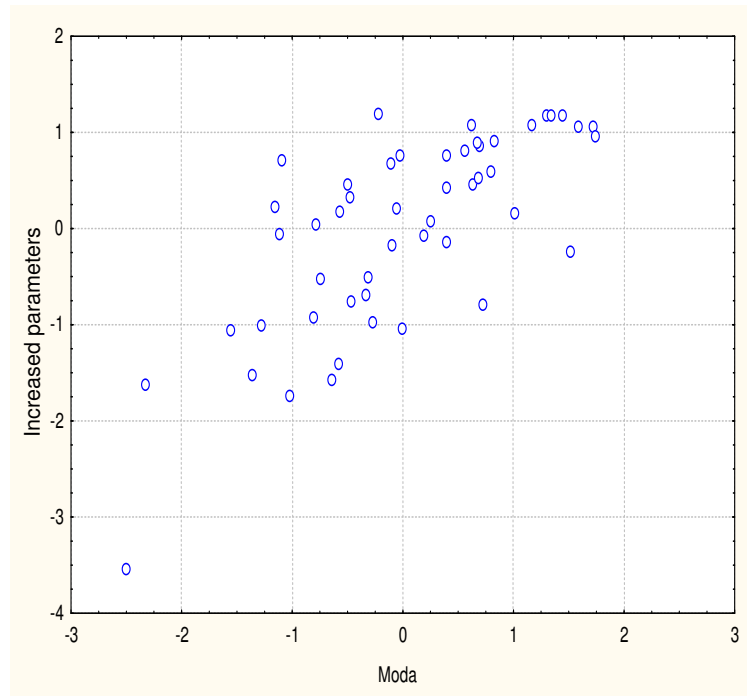


Рис. 13. Канонічна кореляція між гуморальним каналом (вісь X) і параметрами щурів-самців, підлеглими його позитивному впливу (вісь Y)

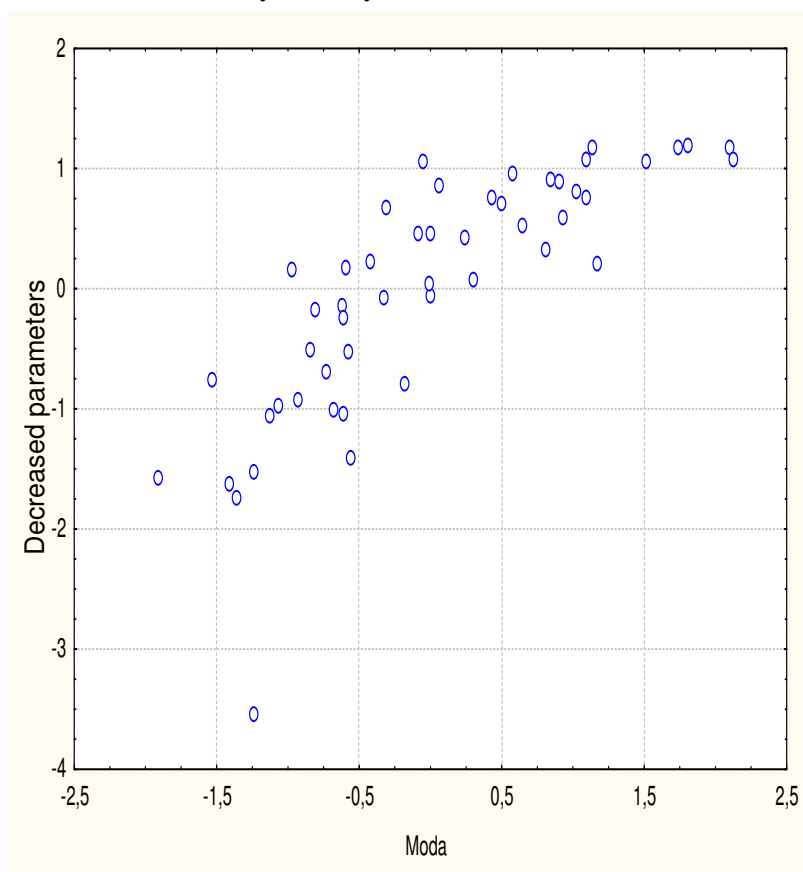


Рис. 14. Канонічна кореляція між гуморальним каналом (вісь X) і параметрами щурів-самців, підлеглими його негативному впливу (вісь Y)

Окремої уваги, з огляду на максимальні коефіцієнти кореляції, заслуговує аналіз впливу вегетативної регуляції на вміст в селезінці макрофагів. Як видно на рис. 15, існує вельми чітка обернена залежність вмісту макрофагів від вагального тонусу і така ж за силою, але пряма залежність від симпатичного тонусу, що зрозуміло в світлі вже згадуваного положення про реципрокність холінергічно-адренергічних регуляторних впливів.

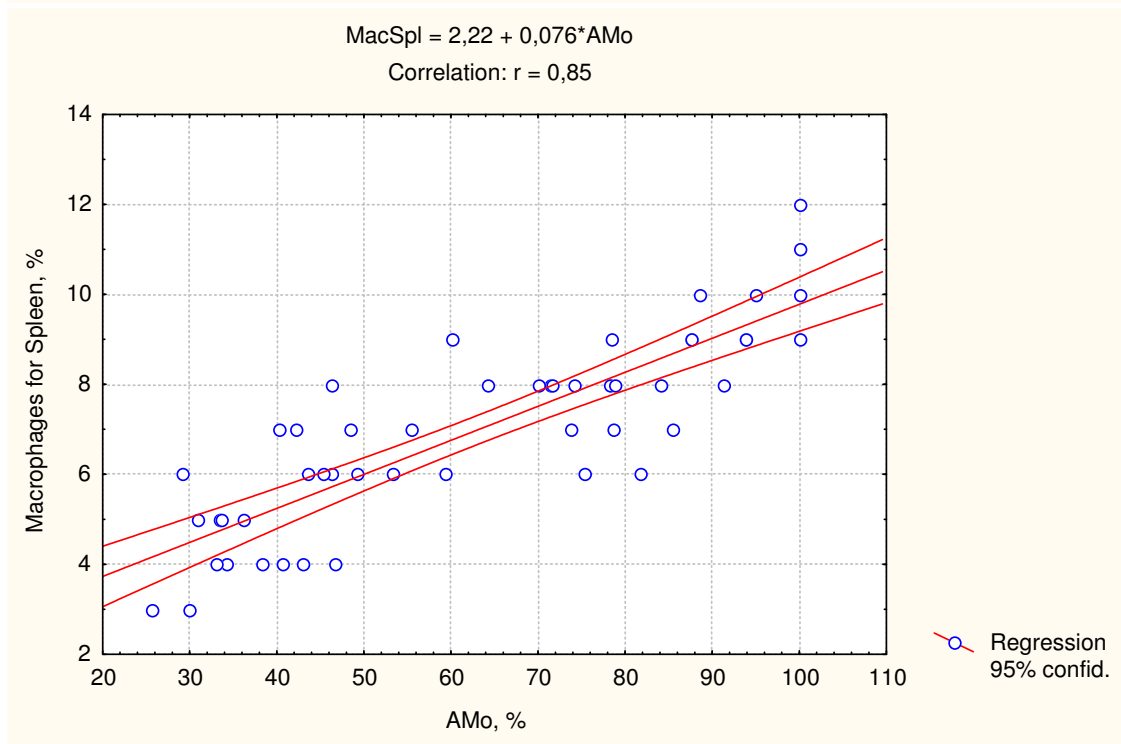
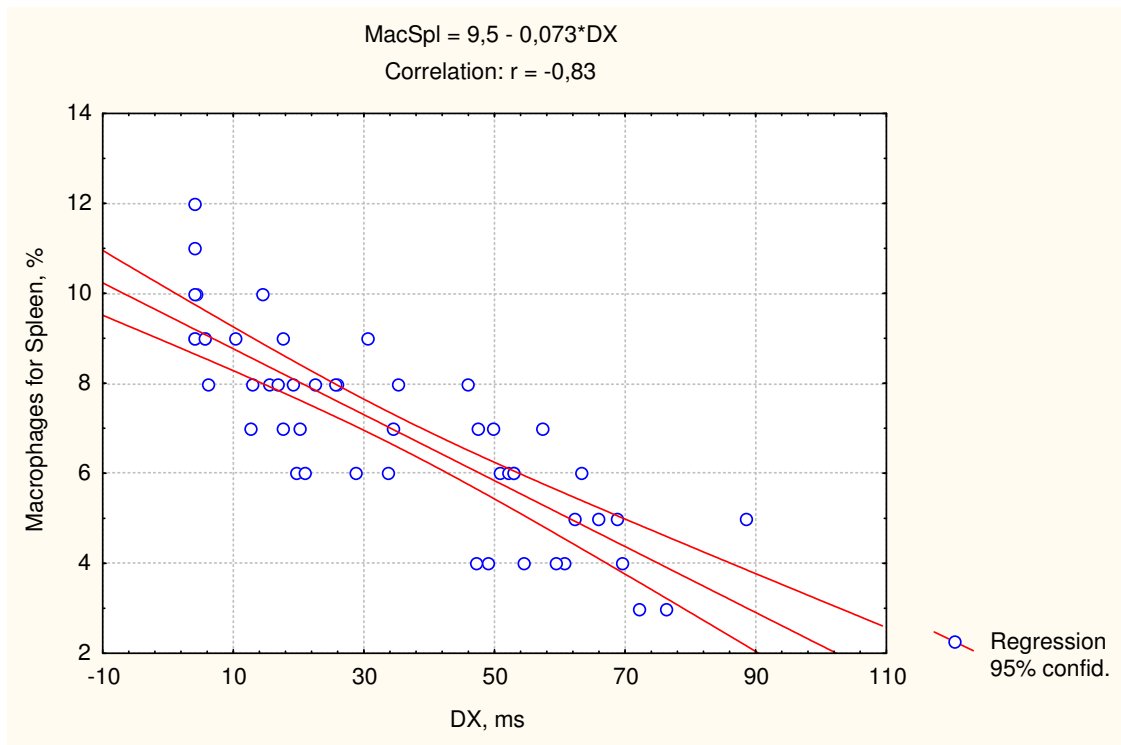


Рис. 15. Залежність вмісту в селезінці макрофагів (осі Y) від вагального (зверху) і симпатичного (знизу) тонусу (осі X) у щурів-самців

Внаслідок чіткої реципрокності міра сумісного впливу на вміст макрофагів вагального і симпатичного тонусів не перевищує мір кожного зокрема (рис. 16):

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

$$R=0,85; R^2=0,72; F_{(2,5)}=61; p<10^{-5}; m=\pm 1,1\%$$

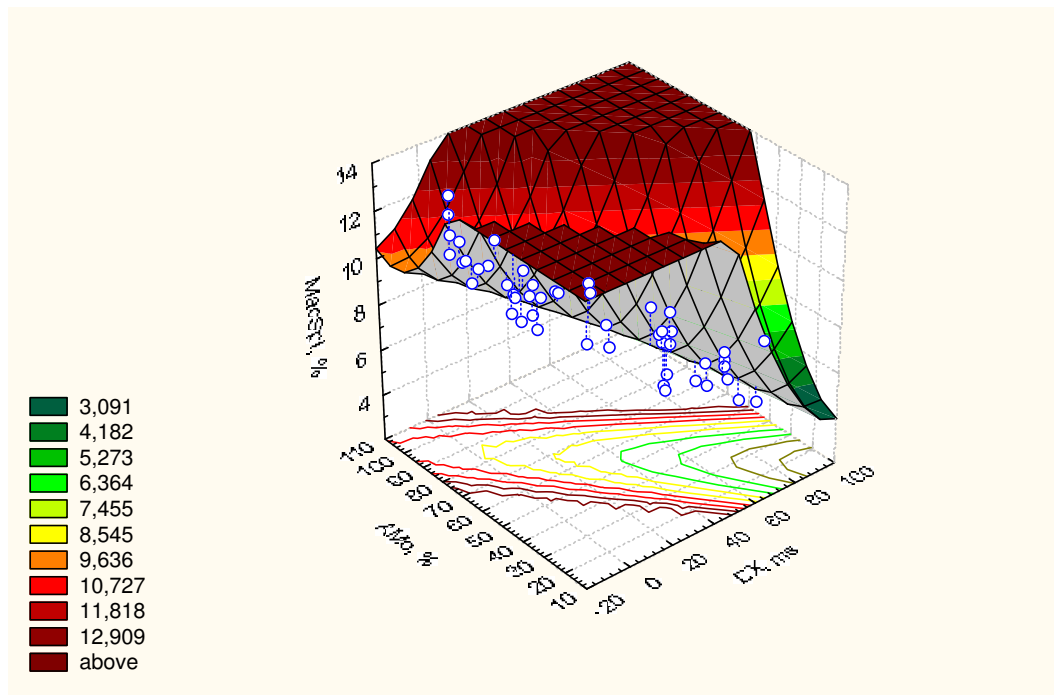


Рис. 16. Залежність вмісту в селезінці макрофагів (вісь Z) від вагального (вісь X) і симпатичного (вісь Y) тонусів у щурів-самців

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

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

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

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

Це чудово узгоджується з положенням про ключову роль макрофагів селезінки у регуляторних впливах вегетативної (автономної) нервової системи на імуніцити [22-25].

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

Перший кластер (рис. 17) склали параметри, які за ваготонічного ефекту БАВН значуще знижуються, тоді як за симпатотонічного ефекту вони знижуються меншою мірою чи незначуще: мікробне число нейтрофілів (FNN), вміст ендотеліоцитів в тимусі (EndT), фагоцитарний індекс нейтрофілів (FIN), вміст ретикулоцитів в селезінці (RetS), вміст в крові Т-кілерів (Tk-Lf) і натуральних кілерів (Nk-Lf) та реакція бласттрансформації Т-лімфоцитів на фітогемаглютинін (RBTL). Профілі позначено у вигляді V- - S-.

Другий кластер (рис. 18) об'єднує параметри, які за симпатотонічного ефекту БАВН проявляють тенденцію до підвищення чи підвищуються значуще, а за ваготонічного ефекту тенденцію до зниження чи підвищуються меншою мірою: вміст в крові В-лімфоцитів (B-Lf), паличкоядерних нейтрофілів (BNN) і плазмоцитів (Pla), в тимусі – тілець Гассалья (GasT), кальцитонінова активність крові (СТА), К/Na-коефіцієнт сечі (K/NaU), моноцити крові (M), трийодтироніємія (Т3) та вміст макрофагів в селезінці (MacS) і в тимусі (MacT). Профілі позначено у вигляді V±S+.

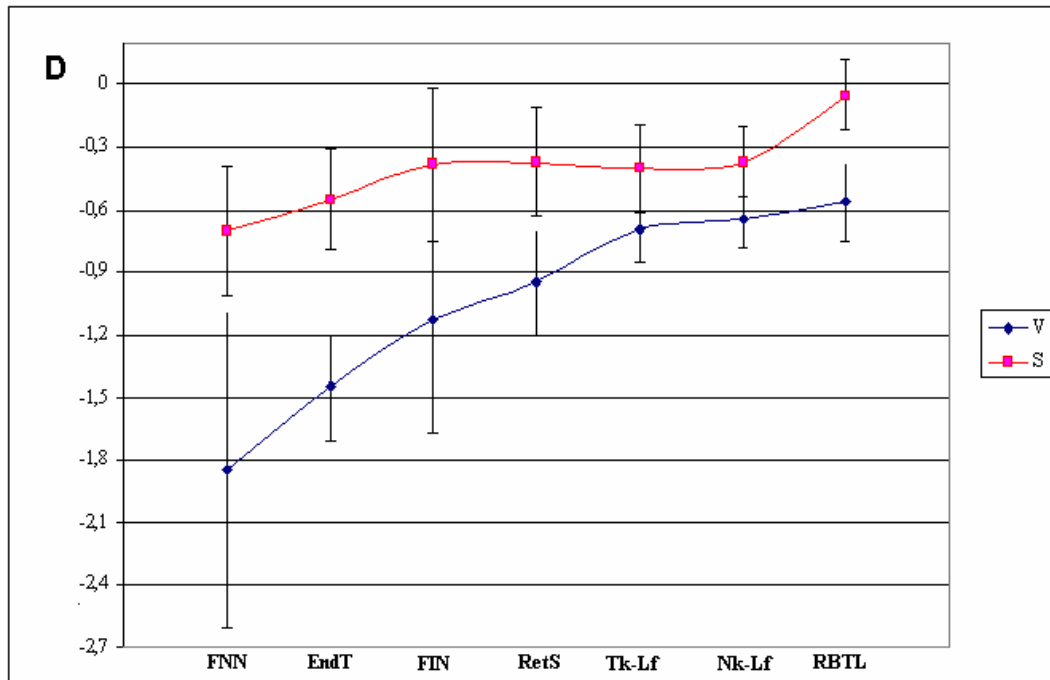


Рис. 17. Профілі параметрів, підлеглих негативному вагальному впливу більшою мірою, ніж симпатичному (V- -S-)

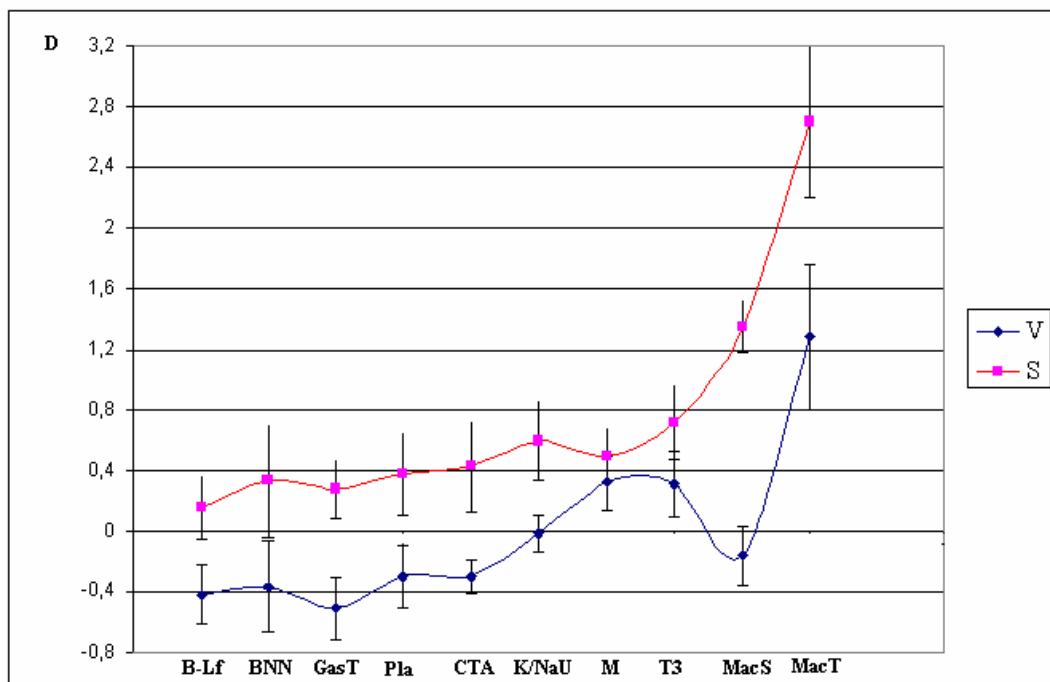


Рис. 18. Профілі параметрів, підлеглих позитивному симпатичному впливу і негативному чи менш вираженому позитивному вагальному впливу (V+-S+)

У третьому кластері (рис. 19) зібрано параметри, які за симпатотонічного ефекту БАВН значуще знижуються, тоді як за ваготонічного ефекту коливаються навколо нульового (контрольного) рівня: нейтрофіли селезінки (NS), лімфоцити крові (L), фагоцитарний індекс моноцитів крові (FIM), гломерулярна зона кори наднирників (Glo), лімфобласти тимуса (LbT), натрійурія (NaU), натрійемія (Na), сальційемія (Ca) і паратиринова активність крові (PTA). Профілі позначено V±S-.

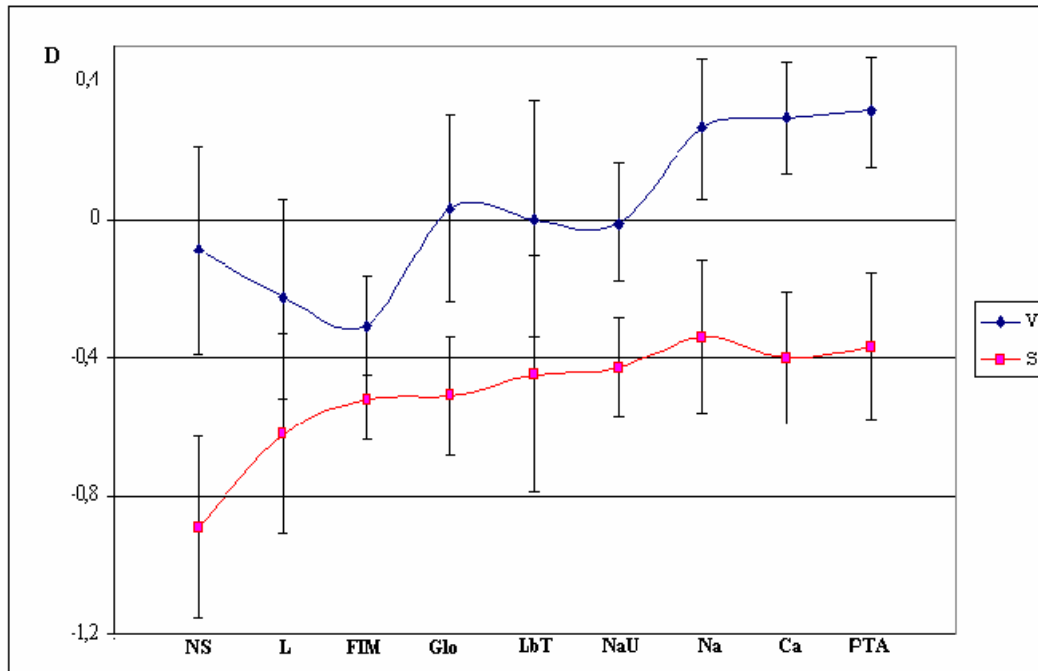


Рис. 19. Профілі параметрів, підлеглих негативному симпатичному впливу і квазінульовому вагальному впливу (V+S-)

Параметри четвертого кластера (рис. 20) за ваготонічного ефекту БАВН значно зростають, натомість за симпатотонічного ефекту – значуще знижуються чи коливаються навколо контрольного рівня. До таких належать: відносна маса наднирників (Ad%) і селезінки (Sp%), лімфоцити тимуса (LcT), екскреція 17-KS, натрій еритроцитів (NaE) та фіброласти (FibS) і еозинофіли (ES) селезінки. Маркери профілів: V+S-.

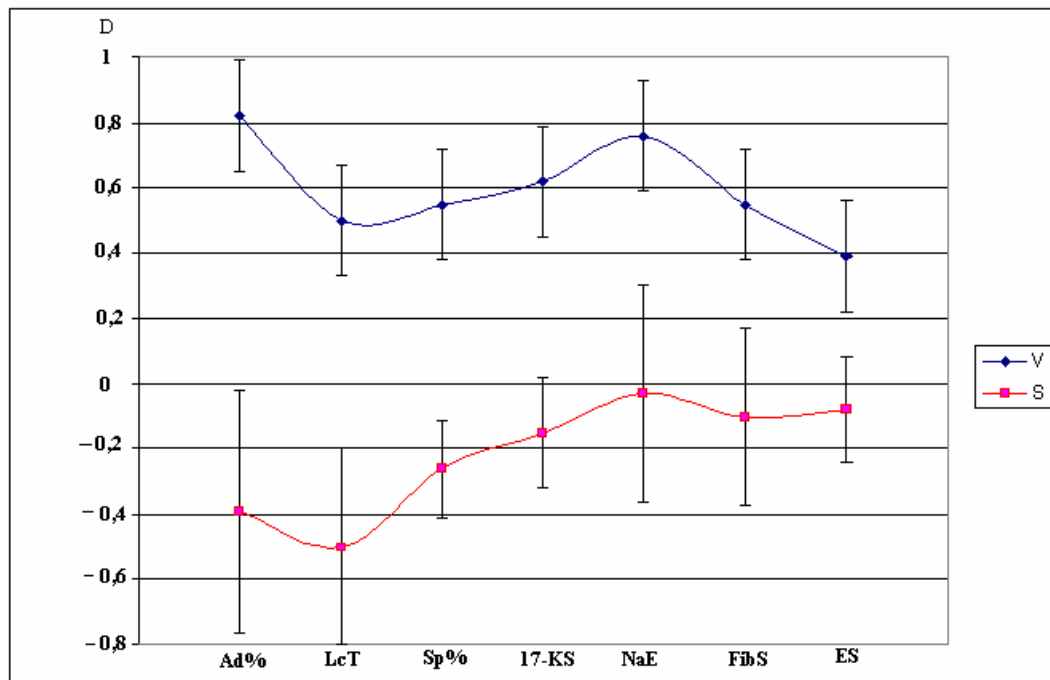


Рис. 20. Профілі параметрів, підлеглих позитивному вагальному впливу і негативному чи квазінульовому симпатичному впливу (V+S-)

Останній, п'ятий кластер (рис. 21) включає параметри, які за ваготонічного ефекту БАВН тією чи іншою мірою значуще зростають, а за симпатотонічного ефекту коливаються навколо контрольного рівня, проявляють тенденцію до росту чи збільшуються значуще, але меншою мірою, ніж за ваготонічного ефекту. До таких параметрів належать: вміст лейкоцитів в крові (Leu), калійурія (KU),

плазмоцити селезінки (PlaS), еозинофіли крові (E), ретикулярна (Ret) і фасцикулярна (Fasc) зони кори наднирників, 0-лімфоцити крові (0-Lf) і кортикостеронемія (Cor). Маркери профілів: V++S+

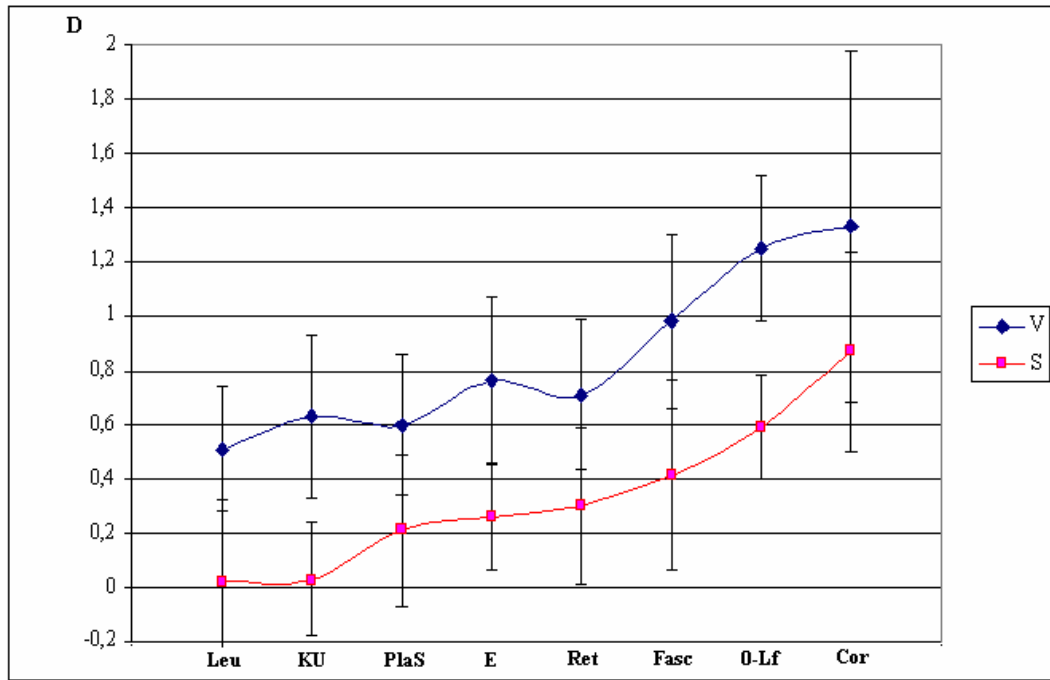


Рис. 21. Профілі параметрів, підлеглих позитивному вагальному впливу і квазінульовому чи менш вираженому позитивному симпатичному впливу (V++S+)

Описані кластери ендокринних, метаболічних і імунних параметрів, різною мірою підлеглих вагальному і симпатичному впливам, візуалізовані на рис. 21 у вигляді середніх величин індексів d. Вони відображають здатність вагальних і симпатичних нервів чинити на досліджені параметри як односкеровані, але різновиражені впливи, так і різноскеровані, що узгоджується з концепцією вагосимпатичного функціонального синергізму та антагонізму. Разом з тим, видно, що дві констеляції параметрів підлягають лише симпатичним стимуляційним чи інгібіторним впливам і не чутливі до вагальних впливів. Це зумовлено, мабуть, неучастю у відповідних структурах холінорецепторів.

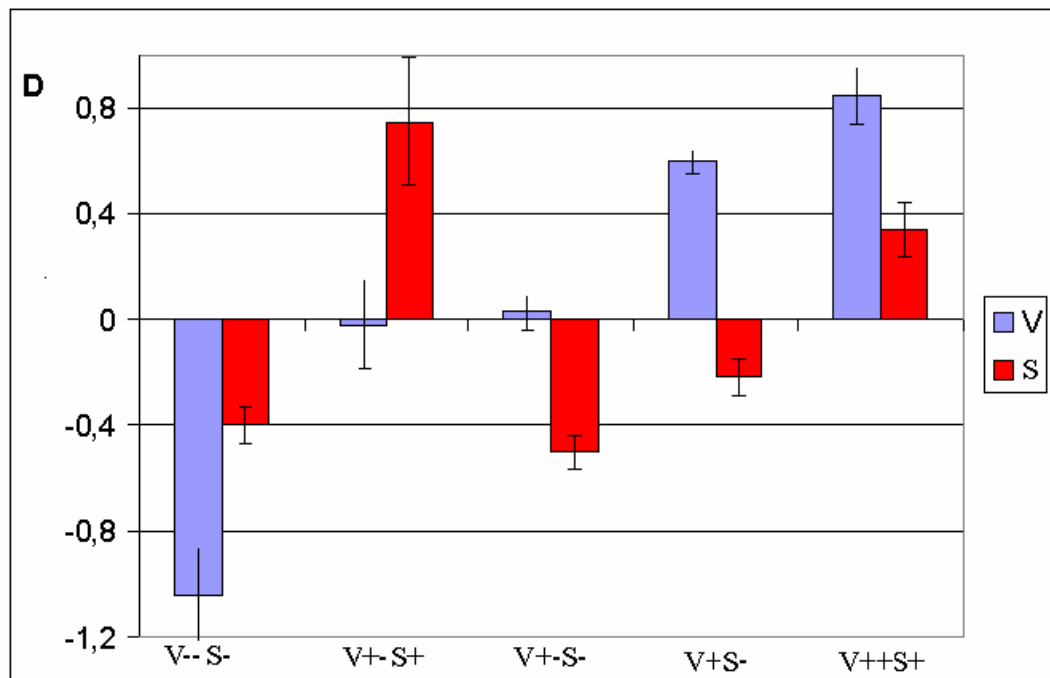


Рис. 22. Кластери ендокринних, метаболічних і імунних параметрів, різною мірою підлеглих вагальному і симпатичному впливам

Пошук ендокринних, метаболічних і імунних параметрів, характерних для альтернативних вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса. З метою виявлення ендокринних, метаболічних і імунних параметрів, за сукупністю яких інтактні щурі і підлеглі ваготонічному та симпатотонічному ефектам БАВН суттєво між собою відрізняються, інформаційне поле зареєстрованих 58 параметрів було піддане дискримінантному (розпізнавальному) аналізу (метод forward stepwise [20]). Для включення у модель програмою відібрані 24 параметри (дискримінантні змінні). На наступному етапі 24-мірний простір дискримінантних змінних трансформовано у двомірний простір канонічних дискримінантних функцій (канонічних змінних або **радикалів**), кожна з яких є лінійною комбінацією дискримінантних змінних. Коефіцієнт канонічної кореляції як міра зв'язку між радикалом і трьома групами становить для першого радикалу 0,95 (Wilks' $\Lambda=0,011$; $\chi^2=160$; $p<10^{-6}$), для другого - 0,94 (Wilks' $\Lambda=0,113$; $\chi^2=77$; $p<10^{-6}$). Перший радикал містить 54,5% розпізнавальної інформації, а другий – решту 45,5%.

Про абсолютний внесок кожної дискримінантної змінної у значення відповідного радикала дають інформацію нестандартизовані коефіцієнти для канонічних дискримінантних функцій (RCCDF), приведені у табл. 10-12. Для обчислення індивідуальних значень радикалів слід підсумувати добутки індивідуальних значень дискримінантних змінних на RCCDF і до знайденої суми додати константу дискримінантної функції (ConDF). Це дає можливість візуалізувати розміщення кожного окремого щура у двомірному просторі радикалів (рис. 21).

Таблиця 10. Підсумки дискримінантного аналізу першої плеяди параметрів щурів-самців інтактних і підлеглих альтернативним вегетотропним ефектам БАВН

№	Дискримінантна змінна	Група Парам-р	Інтактна	Ваготоніки	Симпатотоніки	Критерії Wilks'	
			n=10	n=17	n=23		
1.	Макрофаги селезінки, %	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	5,9±0,6 -1,00 -0,273 18,8	5,6±0,3 -1,00 -0,273 17,1	8,5±0,3 -1,00 -0,273 23,7	Λ F p	0,557 18,7 =10 ⁻⁶
13.	Тільця Гассалья тимуса, %	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	1,90±0,29 0,334 -1,937 108,8	1,44±0,18 0,334 -1,937 123,4	2,15±0,18 0,334 -1,937 120,7	Λ F p	0,049 9,52 <10 ⁻⁶
4.	Індекс маси селезінки, мг/г маси тіла	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	2,84±0,12 4,296 -2,175 203,1	3,06±0,15 4,296 -2,175 233,6	2,72±0,08 4,296 -2,175 204,3	Λ F p	0,269 10,2 <10 ⁻⁶
17.	Лімфоцити тимуса, %	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	54,8±1,0 0,054 -0,274 29,6	56,4±0,9 0,054 -0,274 31,7	53,2±1,0 0,054 -0,274 31,3	Λ F p	0,023 10,2 <10 ⁻⁶
14.	Індекс маси наднирників, мкг/г маси тіла	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	194±6 0,0196 -0,0147 0,314	210±8 0,0196 -0,0147 0,486	190±7 0,0196 -0,0147 0,352	Λ F p	0,035 10,6 <10 ⁻⁶
16.	Еозинофіли селезінки, %	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	2,0±0,3 0,841 0,044 23,5	2,4±0,2 0,841 0,044 26,3	1,9±0,2 0,841 0,044 20,6	Λ F p	0,027 10,3 <10 ⁻⁶
6.	Натрій еритроцитів, мМ/л	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	21,4±1,1 0,171 -0,010 6,64	24,2±1,5 0,171 -0,010 7,33	21,3±1,2 0,171 -0,010 6,18	Λ F p	0,200 8,64 <10 ⁻⁶
23.	Індекс клінігу нейтрофілів крові, %	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	54,9±2,0 -0,097 -0,037 5,00	55,0±1,2 -0,097 -0,037 4,91	53,8±0,9 -0,097 -0,037 5,55	Λ F p	0,012 8,87 <10 ⁻⁶
			ConDF1	-11,2	-11,2		
			ConDF2	67,3	67,3		
			ConCF	-2823	-3228		
			Root 1	+0,19	+3,81		
			Root 2	+5,42	-1,47		

Примітки:

1. N_{Λ} - порядковий номер дискримінантної змінної в загальній ієрархії.
2. $X \pm m$ - середнє значення змінної та її стандартна похибка.
3. RCCDF - нестандартизований коефіцієнт для канонічної дискримінантної функції (канонічної змінної).
4. CoeCF - коефіцієнт класифікуючої функції.
5. ConDF - константа дискримінантної функції.
6. ConCF - константа класифікуючої функції.
7. Root - середня величина канонічного кореня.

Таблиця 11. Підсумки дискримінантного аналізу другої плеяди параметрів шурів-самців інтактних і підлеглих альтернативним вегетотропним ефектам БАВН

N_{Λ}	Дискримінантна змінна	Група	Інтактна	Ваготоніки	Симпатотоніки	Критерії Wilks'	
		Парам-р	n=10	n=17	n=23		
2.	Мікробне число моноцитів, мікробів/макрофаг	$X \pm m$	2,8±0,4	4,3±0,6	3,2±0,2	Λ F p	0,434 11,9 <10 ⁻⁶
		RCCDF1	0,792	0,792	0,792		
		RCCDF2	-0,694	-0,694	-0,694		
		CoeCF	43,1	50,7	45,3		
3.	Еозинофіли крові, %	$X \pm m$	3,1±0,6	4,5±0,5	3,6±0,4	Λ F p	0,342 10,6 <10 ⁻⁶
		RCCDF1	0,414	0,414	0,414		
		RCCDF2	-0,585	-0,585	-0,585		
		CoeCF	39,8	45,3	42,4		
10.	Кортикостерон плазми, нМ/л	$X \pm m$	333±42	512±86	450±50	Λ F p	0,105 7,92 <10 ⁻⁶
		RCCDF1	-0,0009	-0,0009	-0,0009		
		RCCDF2	-0,0065	-0,0065	-0,0065		
		CoeCF	0,416	0,458	0,464		
11.	Фасцикулярна зона кори наднирників, мкм	$X \pm m$	222±10	255±11	236±11	Λ F p	0,082 8,40 <10 ⁻⁶
		RCCDF1	0,013	0,013	0,013		
		RCCDF2	-0,055	-0,055	-0,055		
		CoeCF	3,47	3,90	3,80		
15.	Лейкоцити крові, Г/л	$X \pm m$	9,76±0,54	10,64±0,40	9,80±0,51	Λ F p	0,031 10,3 <10 ⁻⁶
		RCCDF1	-0,376	-0,376	-0,376		
		RCCDF2	0,291	0,291	0,291		
		CoeCF	-11,3	-14,7	-12,1		
18.	Калій еритроцитів, мМ/л	$X \pm m$	77,7±2,7	79,2±3,0	77,7±1,9	Λ F p	0,020 10,1 <10 ⁻⁶
		RCCDF1	0,033	0,033	0,033		
		RCCDF2	-0,064	-0,064	-0,064		
		CoeCF	7,77	8,33	8,10		
19.	Ретикулярна зона кори наднирників, мкм	$X \pm m$	20,8±1,7	24,7±1,6	22,4±1,6	Λ F p	0,018 9,85 <10 ⁻⁶
		RCCDF1	-0,079	-0,079	-0,079		
		RCCDF2	-0,031	-0,031	-0,031		
		CoeCF	0,65	0,58	1,10		
5.	Ретикулоцити селезінки, %	$X \pm m$	14,5±0,5	13,0±0,4	13,9±0,4	Λ F p	0,225 9,53 <10 ⁻⁶
		RCCDF1	-0,328	-0,328	-0,328		
		RCCDF2	0,005	0,005	0,005		
		CoeCF	7,85	6,64	8,84		
9.	Базофіли крові, %	$X \pm m$	0,30±0,15	0,12±0,08	0,17±0,07	Λ F p	0,120 8,17 <10 ⁻⁶
		RCCDF1	2,649	2,649	2,649		
		RCCDF2	1,043	1,043	1,043		
		CoeCF	-2,38	0,004	-17,55		
24.	Т-кілери крові, %	$X \pm m$	14,9±1,0	12,6±0,5	13,6±0,7	Λ F p	0,011 8,57 <10 ⁻⁶
		RCCDF1	-0,011	-0,011	-0,011		
		RCCDF2	-0,132	-0,132	-0,132		
		CoeCF	13,4	14,3	14,4		
		ConDF1	-11,2	-11,2	-11,2		
		ConDF2	67,3	67,3	67,3		
		ConCF	-2823	-3320	-3228		
		Root 1	+0,19	+3,81	-2,90		
		Root 2	+5,42	-1,47	-1,27		

Таблиця 12. Підсумки дискримінантного аналізу третьої плеяди параметрів щурів-самців інтактних і підлеглих альтернативним вегетотропним ефектам БАВН

N _A	Дискримінантна змінна	Група Парам-р	Інтактна	Ваготоніки	Симпатотоніки	Критерії Wilks'	
			n=10	n=17	n=23		
7.	Трийодтиронін плазми, нМ/л	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	2,43±0,16 -0,623 -2,070 88,9	2,59±0,11 -0,623 -2,070 100,9	2,80±0,13 -0,623 -2,070 104,7	Λ F p	0,176 8,12 <10 ⁻⁶
8.	Моноцити крові, %	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	4,2±0,7 -0,050 -0,397 19,8	4,9±0,4 -0,050 -0,397 22,3	5,4±0,4 -0,050 -0,397 22,6	Λ F p	0,145 8,14 <10 ⁻⁶
12.	Макрофаги тимуса, %	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	4,7±0,2 0,182 -1,241 102,4	5,6±0,3 0,182 -1,241 111,6	6,5±0,4 0,182 -1,241 110,1	Λ F p	0,059 9,32 <10 ⁻⁶
21.	Ретикулоцити тимуса, %	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	5,3±0,6 -0,375 -0,133 13,4	5,4±0,5 -0,375 -0,133 13,0	5,6±0,4 -0,375 -0,133 15,5	Λ F p	0,014 9,44 <10 ⁻⁶
22.	Фагоцитарний індекс моноцитів крові, %	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	7,3±1,2 0,085 0,290 -9,81	6,2±0,5 0,085 0,290 -11,5	5,4±0,4 0,085 0,290 -12,0	Λ F p	0,013 9,15 <10 ⁻⁶
20.	Лімфобласти селезінки, %	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	4,8±0,3 0,152 0,654 -31,8	4,7±0,3 0,152 0,654 -35,8	4,5±0,2 0,152 0,654 -36,7	Λ F p	0,016 9,70 <10 ⁻⁶
			ConDF1	-11,2	-11,2		
			ConDF2	67,3	67,3		
			ConCF	-2823	-3320		
			Root 1	+0,19	+3,81		
			Root 2	+5,42	-1,47		

Як видно на рис. 21, кластер інтактних щурів посідає вздовж осі першого радикалу квазінульове положення (його середнє значення – центроїд – становить 0,19).

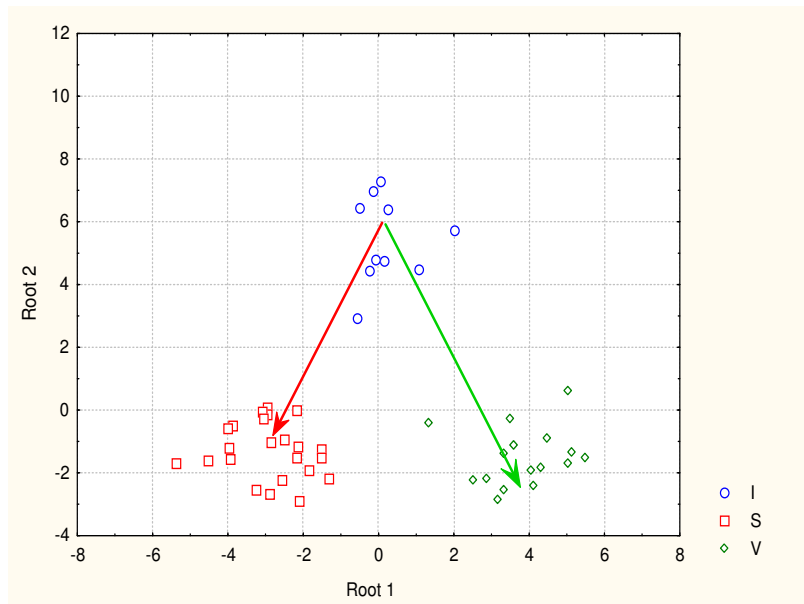


Рис. 21. Індивідуальні канонічні величини дискримінантних коренів ендокринних, метаболічних і імунних параметрів інтактних (I) щурів-самців і підлеглих симпатотонічному (S) та ваготонічному (V) впливу біоактивної води Нафтуса

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

Така локалізація відображує факти, що 8 параметрів (табл. 10) щурів інтактної групи мають проміжні для вибірки середні значення, тоді як у симпатотоніків вони максимальні (вміст макрофагів в селезінці і тілець Гассалья в тимусі) або мінімальні (маса селезінки, вміст в ній еозинофілів, маса наднирників, вміст в еритроцитах натрію, в тимусі – лімфоцитів та індекс кілінгу мікробів нейтрофілами крові), а у ваготоніків – навпаки.

Разом з тим, вздовж осі другого радикалу має місце розмежування лише між інтактними (центроїд: +5,42) і дослідними щурами, при цьому центроїд симпатотоніків все ж дещо більший, ніж ваготоніків (-1,27 і -1,47 відповідно). Це відображує (табл. 11) екстремальні значення у інтактних щурів 10 параметрів, зокрема мінімальні щодо інтенсивності фагоцитозу мікробів макрофагами крові, вмісту в ній лейкоцитів і еозинофілів, кортикостеронемії, товщини фасцикулярної і ретикулярної зон кори наднирників, вмісту в еритроцитах калію та максимальні – щодо вмісту в селезінці ретикулоцитів, а в крові – Т-кілерів і базофілів. При цьому перші 7 параметрів у ваготоніків дещо вищі, ніж у симпатотоніків, а інші 3 – навпаки.

Ще 6 розпізнавальних параметрів (табл. 12), будучи мінімальними (трийодтиронін плазми, моноцити крові, макрофаги і ретикулоцити тимуса) чи максимальними (лімфобласти селезінки і фагоцитарний індекс моноцитів крові) у інтактних щурів, у щурів двох дослідних груп приблизно однакові.

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

Дискримінантний аналіз дає також можливість класифікувати кожного учасника експерименту щодо приналежності до однієї із трьох груп. Ця мета досягається шляхом обчислення класифікуючих дискримінантних функцій – особливих лінійних комбінацій для кожної групи, які максимізують розбіжності між групами і мінімізують дисперсію всередині груп. Значення функцій отримуємо, додаючи добутки індивідуальних величин дискримінантних змінних на коефіцієнти класифікуючих функцій (CoeCF) до їх констант (ConCF), приведених у табл. 10-12. Об'єкт відноситься до групи із максимальним значенням функції. Таким чином можна кожного щура за сукупністю виявлених розпізнавальних параметрів **безпомилково** ідентифікувати проспективно як інтактного чи підлеглого одному із вегетотропних ефектів БАВН.

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

ВИСНОВКИ

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

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

3. Ваготонічний ефект БАВН супроводжується підвищенням рівня калію в плазмі і екскреції його з сечею та вмісту натрію в еритроцитах. Натомість симпатотонічний ефект асоціюється зі зменшенням екскреції натрію з сечею в поєднанні з тенденцією до зниження його концентрації в

плазмі за нормального вмісту в еритроцитах. Виявлено значну ($R=0,66$) канонічну кореляцію між параметрами вегетативної регуляції і ендокринними та метаболічними параметрами.

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

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

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

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

ЛІТЕРАТУРА

1. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения // Ультразвуковая и функциональная диагностика.-2001.-№3.-С. 106-127.
2. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе.-М.:Наука, 1984.-221 с.
3. Вістьак Г.І. Взаємозв'язки між вегетотропними та ендокринними, імунотропними і клінічними ефектами біоактивної води Нафтуса у жінок з гіперплазією щитовидної залози // Медична гідрологія та реабілітація.-2012.-10, №2.-С. 37-66.
4. Вістьак Г.І., Попович І.Л. Вегетотропні ефекти біоактивної води Нафтуса та їх ендокринний і імунний супроводи у щурів-самок // Медична гідрологія та реабілітація.- 2011.-9, №2.- С. 39-57.
5. Горячковский А.М. Клиническая биохимия.-Одесса: Астропринт, 1998.- 608 с.
6. Инструкции по применению набора реагентов для иммуноферментного определения гормонов в крови человека. - СПб.: ЗАО "Алкор Био", 2000.
7. Козьявкіна О.В. Вегетотропні ефекти біоактивної води Нафтуса у дітей з дисфункцією нейроендокринно-імунного комплексу, їх ендокринно-імунний супровід та можливість прогнозування // Медична гідрологія та реабілітація.- 2011.-9, №2.- С. 24-39.
8. Козьявкіна О.В. Постстресові зміни нейро-ендокринного статусу та метаболізму у щурів з різними типами початкового вегетативного гомеостазу, індукованими біоактивною водою Нафтуса // Медична гідрологія та реабілітація.-2009.-7, №1.-С. 42-50.
9. Козьявкіна О.В. Стан постстресових параметрів вегетативного гомеостазу та ендокринного, метаболічного і імунного статусів і зв'язки між ними у щурів з альтернативними типами достресового вегетативного гомеостазу, індукованими біоактивною водою Нафтуса // Медична гідрологія та реабілітація.-2009.-7, №2.-С. 40-56.
10. Коляда Т.И., Волянский Ю.Л., Васильев Н.В., Мальцев В.И. Адаптационный синдром и иммунитет.-Харьков: Основа, 1995.-168 с.
11. Лаповець Л.Є., Луцик Б.Д. Посібник з лабораторної імунології.-Львів, 2002.- 173 с.
12. Попович І.Л. Стреслімітуючий адаптогенний механізм біологічної та лікувальної активності води Нафтуса.-К.: Комп'ютерпрес, 2011.-300 с
13. Попович І.Л. Функціональні взаємозв'язки між параметрами нейроендокринно-імунного комплексу у щурів-самців // Здобутки клінічної експериментальної медицини.- 2008.- №2 (9).- С. 80-87.
14. Попович І.Л. Концепція нейро-ендокринно-імунного комплексу (обзор) // Медична гідрологія та реабілітація.-2009.-7, №3.-С. 9-18.
15. Ткаченко Б.И., Евлахов В.И., Шалковская Л.Н. Механизмы потенциации тормозных парасимпатических влияний на сердце при сочетанной стимуляции его вегетативных нервов // Экспер. і кліні. фізіол. та біохім.-1998.-1(1).- С. 31-44.
16. Учакин П.Н., Учакина О.Н., Тобин Б.В., Ершов Ф.И. Нейроэндокринная иммуномодуляция // Вестн. Росс. АМН.- 2007.-№9.- С. 26-32.
17. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов К.И. Экологическая иммунология.- М.- Из-во ВНИРО, 1995.- 219 с.
18. Шубик В.М. Иммунологические исследования в радиационной гигиене.- М.: Энергоатомиздат, 1987.- 143 с.
19. Heart Rate Variability. Standarts of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use // Circulation.-1996.-93, №5.-P. 1043-1065.
20. Klecka W.R. Discriminant analysis (Seventh printing, 1986) // Факторный, дискриминантный и кластерный анализ: Перю с англ. / Под ред. И.С. Енюкова.- М.: Финансы и статистика, 1989.- С. 78-138.
21. Koz'yavkina O.V., Barylyak L.G. Ambivalent vegetotropic effects of bioactive water Naftussya and opportunity of their forecasting in rats // Медична гідрологія та реабілітація.-2008.-6, №3.-С. 123-127.
22. Nance D.M., Sanders V.M. Autonomic innervation and regulation of the immune system // Brain, Behav., Immun.-2007.-21(6).-P. 736-745.
23. 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 millenium.- ANYAS.-Vol. 917.-2000.-P. 618-627.
24. Sternberg E.M. Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens // Nat. Rev. Immunol.-2006.-6(4).-P. 318-328.
25. Thayer J.F., Sternberg E.M. Neural aspects of immunomodulation: Focus on the vagus nerve // Brain, Behav., Immun.-2010.-24(8).-P. 1223-1228.

O.V. KOZYAVKINA

VEGETOTROPIC EFFECTS OF BIOACTIVE WATER NAFTUSSYA IN MALE RATS AND THEIR ENDOCRINE, ELECTROLYTE AND IMMUNE SUPPORT

Six-day use of bioactive water Naftussya (BAWN) has male rats a dual effect on the state of autonomic regulation: in 57.5% - sympathotonic, and at 42.5% - vagotonic. When vagotonic effect of reducing the stress index is due to reduced sympathetic tone by 26% combined with a 39% increase in vagal tone and offset vagotonic state humoral channel. But sympathotonic BAWN effect characterized by an increase of 48% sympathetic tone associated with a decline to 65% of the vagal tone and sympathotonic offset a 20% state of humoral channel. Changes in autonomic regulation accompanied by certain changes in a number of morphological and functional parameters of the adrenal gland (weight, thickness fascicular and reticular zones, plasma level corticosterone, urinary 17-ketosteroids excretion). Vagotonic effect BAWN accompanied by increased levels of potassium in the plasma and its excretion in the urine and sodium content in red blood cells. But sympathotonic effect associated with a decrease in urinary sodium excretion, combined with a tendency to decrease its concentration in plasma with normal in erythrocytes. There was a significant ($R=0,66$) canonical correlation between the parameters of autonomic regulation and endocrine and metabolic parameters. Alternative vegetotropic effects BAWN accompanied opposite changes in the content of thymus cells and Gassall corpuscles and unidirectional, but various changes in the content of macrophages and endothelial cells. Considerable ($R=0,67$) canonical correlation between vegetative parameters and thymocytoграмма. Vagotonic effect BAWN associated with increased spleen weight and increased content in splenocytoграмма plasmacytes, fibroblasts and eosinophils, combined with a reduction in the content of reticulocytes. But at sympathotonic effect reduces spleen weight and the content of her neutrophils, but increased content splenocytoграмма macrophages. The canonical correlation between vegetative parameters and splenocytoграмма very strong ($R=0,94$). Revealed a strong ($R=0,79$) canonical correlation between vegetative parameters and immune parameters of blood. In this root is immune B-lymphocytes, plasmacytes, basophils, eosinophils, neutrophils, stab and segmented, completeness neutrophil phagocytosis, phagocytic activity of monocytes, leukocytosis and general lymphocytosis. The method of discriminant analysis showed that male rats of three groups - intact and subject to alternative vegetotropic BAWN effects clearly differ from each other not only on the parameters of autonomic regulation, but also immune, endocrine and metabolic parameters.

Keywords: bioactive water Naftussya, autonomous regulation, electrolytes, adaptive hormones, immune system, male rats.

ДУ “УкрНДІ медицини транспорту” МОЗ України, м. Трускавець
Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Трускавець

Дата поступлення: 01.09.2012 р.