

УДК 615. 838 (477.8): 616.1
С.В. РУЖИЛО, І.Л. ПОПОВИЧ, В.Р. БІЛАС
МЕХАНІЗМИ ІНОТРОПНИХ ЕФЕКТІВ БАЛЬНЕОТЕРАПІЇ НА КУРОРТИ
ТРУСКАВЕЦЬ

ВСТУП

В попередній публікації [15] нами показано, що стандартний бальнеотерапевтичний комплекс курорту Трускавець спричиняє чотири чітко відмінних між собою варіанти-кластери ефектів на інтракардіальну та центральну гемодинаміку. Той чи інший варіант гемодинамічної бальнеореакції зумовлений низкою початкових параметрів гемодинаміки, вегетативної регуляції, ліпідного та електролітного обміну і піддається надійному прогнозуванню методом дискримінантного аналізу. Дана робота стосується аналізу механізмів інотропних ефектів бальнеотерапії.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктом спостереження служили 46 гастроентерологічних хворих обох статей без серцево-судинної патології, котрі лікувалися в санаторіях "Кришталевий палац" та "Каштан" курорту Трускавець. Стандартний бальнеотерапевтичний комплекс включав: пиття біоактивної води Нафтуса, аплікації озокериту, мінеральні купелі, ЛФК. Предметом дослідження була скоротлива активність міокарда та фактори її регуляції.

Напочатку і наприкінці тритижневого курсу бальнеотерапії в базальних умовах методом ехокардіографії в М-режимі (ехокамера фірми "Toshiba-140", Японія) реєстрували наступні параметри систолічної функції лівого шлуночка: кінцеводіастолічний розмір (LVIDD), товщину задньої стінки (LVPWD) та міжшлуночкової перемички (IVSTD) в діастолі, кінцевосистолічний розмір (LVIDS), час вигнання (ET) крові, тивалість серцевого циклу (C), систолічний (Ps) та діастолічний (Pd) артеріальний тиск, на основі яких вираховували ряд похідних параметрів: кінцеводіастолічний об'єм (EDV), кінцевосистолічний об'єм (ESV), ударний об'єм (SV), фракцію вигнання (EF), середньодинамічний тиск (Pm), серцевий викид (CO), об'ємну швидкість вигнання (VVE), потужність лівого шлуночка (N), індекси Оріє (IO) та Sagawa (ICS=Ps/ESV) використовуючи загальноприйняті формули [2,4,5,9,21,22]. Базуючись на положенні, що потужність шлуночка, розрахована на одиницю діастолічного об'єму, характеризує скоротливу активність міокарда [6], нами було виведено формули для обчислення індексу контрактильної активності міокарда [17,19]:

$$ICRP = 0,1332 * P_m * SV / (EDV * ET) = 1,332 * [Pd + (Ps - Pd) / 3] * CO * C / (60 * EDV * ET) = N / EDV.$$

Звертаємо увагу, що розмірність ICRP можна дати у трьох варіантах: кПа/с; Дж/л*с та Вт/л, тобто ICRP інтерпретується як перша похідна створюваного скороченням лівого шлуночка тиску, як виконана шлуночком робота при перекачуванні за 1с 1л крові і як потужність, розрахована на 1 л діастолічного об'єму.

Стан холінергічно-адренергічної вегетативної регуляції серця оцінено методом варіаційної кардіоінтервалометрії за Баєвським Р.М. Використано комплекс "Cardio" (Київ).

Рівень фізичної працездатності оцінено за субмаксимальним велоергометричним тестом з обчисленням запропонованого нами індексу тахікардійно-гіпертензивної реакції (ІТКГТР) [19]. Використано велоергометр "Tunturi" (Фінляндія).

З метою оцінки обміну електролітів проводили визначення вмісту в плазмі натще в стані спокою: неорганічних фосфатів фосфат-молібдатним методом, хлориду - ртутно-роданідним, кальцію - з використанням арсеназо III, магнію - колгаміте, калію - турбідиметричним методом із застосуванням тетрафенілборату натрію, натрію - методом полум'яної фотометрії. Вміст Na⁺ і K⁺ визначали також в еритроцитах, користуючись тим же методом. З метою оцінки стану катіонного транспорту визначали активність Na, K-, Mg-, і Ca-АТФаз тіней еритроцитів - за приростом неорганічного фосфату в супернатанті середовища інкубації [7,8].

Рівень триацилгліцеридів визначали метаперіодатним методом, загального холестерину (ХС) - прямим методом за реакцією Златкіса-Зака, ХС ЛПВЩ - ензиматичним методом Hiller G. після преципітації ХС ЛПДНЩ і ХС ЛПНЩ з допомогою декстрансульфату/Mg²⁺. На основі отриманих даних обчислювали холестериновий коефіцієнт атерогенності Клімова. Окрім того, визначали вміст в плазмі сечової кислоти уриказним методом.

Користувалися вітчизняними приладами "СФ-46", ПФМУ 4.2, а також аналізаторами "Pointe-180" ("Scientific", USA), "Reflotron" (Boehringer Mannheim, BRD) і приданими до них наборами реактивів.

Цифровий матеріал піддано статистичній обробці методами варіаційного, кореляційно-регресивного і дискримінантного аналізів [23] на персональному комп'ютері за програмами "Excel" і "STATISTICA".

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Згідно із класичними уявленнями, в регуляції сили скорочення серця важливу роль відіграють нейромедіатори і гормони, регулюючи поступлення іонів Ca^{2+} через повільні канали сарколемальної мембрани під час потенціалу дії в процесі електромеханічного спряження. Позитивноінотропні агенти (β -адреноагоністи, H_2 -агоністи, метилксантини тощо) збільшують число повільних каналів мембран міокардіоцитів, а отже, і кількість іонів Ca^{2+} , що поступають через них в міоплазму і визначають силу скорочення. Вхідний кальцієвий струм не лише безпосередньо підвищує концентрацію в міоплазмі іонів Ca^{2+} , а й запускає вивільнення Ca^{2+} із саркоплазматичного ретикулу, що призводить до дальшого підвищення $[\text{Ca}^{2+}]_i$ [37]. Останній кінцевий ефект досягається також під впливом серцевих глікозидів внаслідок гальмування натрієвої помпи, що спричиняє підвищення внутрішньоклітинної концентрації іонів Na^+ , та, своєю чергою - іонів Ca^{2+} внаслідок або стимуляції реакції обміну позаклітинних іонів Ca^{2+} на внутрішньоклітинні іони Na^+ (вхід Ca^{2+} - вихід Na^+), або через гальмування реакції обміну внутрішньоклітинних іонів Ca^{2+} позаклітинними іонами Na^+ (вихід Ca^{2+} - вхід Na^+) [24]. Негативний інотропний ефект активації мускаринових рецепторів зв'язаний із збільшенням вихідного калієвого струму, що призводить до більш ранньої реполяризації мембрани в ході потенціалу дії і тим самим вкорочує потенціал дії і зменшує силу скорочення міокарду. Окрім прямої дії, система ацетилхолін-гуанілциклаза - ц-ГМФ чинить антиадренергічну дію, протидіючи розвитку позитивного інотропного ефекту катехоламінів. Вважається, що в передсердях агоністи М-рецепторів викликають негативний інотропний ефект за рахунок прямої дії і шляхом протидії розвитку ефектів агоністів β -рецепторів, натомість в шлуночках головним ефектом стимуляції М-рецепторів є гальмування інотропних ефектів β -адреноагоністів [39].

З огляду на ключові ролі в регуляції скоротливої активності міокарда адренергічно-холінергічних впливів та активності Na,K-ATP фази сарколеми нами ретроспективно виділено чотири варіанти (типи) сумісних змін під впливом бальнеотерапії ІСРР, симпатичного (оціненого за АМо) і вагусного (оціненого за ΔX) тонусу та активності Na,K-ATP фази мембран еритроцитів.

Констатовано (табл. 1, рис. 1), що у 26% осіб позитивний інотропний ефект (ПІЕ) супроводжується підвищенням симпатичного тонусу і реципрокним зниженням - вагусного за відсутності закономірних змін активності Na,K-ATP фази. У 48% хворих зареєстровано негативний інотропний ефект (НІЕ), зумовлений реципрокними змінами адрено-холінергічних регуляторних впливів, але не активності Na,K-ATP фази. Позаяк остання вважається специфічним мембранним рецептором серцевих глікозидів, як екзогенних [34,35], так і ендогенних [32,33], описані типи реакцій номіновані нами умовно як дигіталісnezалежний ПІЕ та НІЕ відповідно. Натомість у інших двох груп осіб зміни контрактильної активності асоціювалися із інверсними змінами активності Na,K-ATP фази. Зокрема у 9% хворих позитивний інотропний ефект супроводжується підвищенням симпатичного тонусу і зниженням - вагусного та активності Na,K-ATP фази, натомість у 17% випадків зареєстровано протилежні за скерованістю зміни.

Чітка просторова розмежованість чотирьох типів інотропізму візуалізована на рис. 2.

Дигіталісnezалежний ПІЕ супроводжується також підвищенням інтрацелюлярного вмісту Na^+ і рівня в плазмі Cl^- в поєднанні із зниженням в ній Mg^{2+} . Можна відзначити тенденцію до зниження активності Ca-ATP фази. У випадках дигіталісnezалежного ПІЕ ця тенденція трансформується у закономірність, при цьому має місце також гальмування Mg-ATP фази, що супроводжується суттєвим зниженням інтрацелюлярного вмісту Na^+ , підвищенням - K^+ , а також незначним підвищенням Na^+ в плазмі. Дигіталісnezалежний НІЕ асоціюється із відчутною активацією Ca-ATP фази та незначним зниженням інтрацелюлярного рівня K^+ , тоді як дигіталісnezалежний НІЕ характеризується відсутністю закономірних змін реєстрованих параметрів електролітного обміну.

Обстежений контингент в цілому характеризується схильністю до ожиріння (маса тіла перевищує належну на $7\div 14\%$), підвищенням рівня холестерину в складі пре- β -ліпопротеїдів в поєднанні із зниженням його в складі α -ліпопротеїдів, що дає підвищення коефіцієнту атерогенності

Клімова (КАГК) до 133÷155% статево-вікової норми. При цьому рівень холестерину β-ліпопротеїдів знаходиться на нижній межі норми.

Таблиця 1. Варіанти інотропних ефектів (ІЕ) та вегетативно-електролітних чинників їх регуляції

№	Variables (n)	Types	Дигіталіс-	Дигіталіс-	Дигіталіс-	Дигіталіс-
			незалежний ПІЕ	незалежний НІЕ	залежний ПІЕ	залежний НІЕ
			(12)	(22)	(4)	(8)
1.	ICRP, kPa/s 32,1±0,3	П	22,7±1,5*	29,0±1,1*	23,5±2,3*	27,9±1,9*
		К	28,4±2,3	24,6±1,2*	28,3±1,6*	24,3±1,5*
		Δ%	+25,1±4,6#	-15,0±2,8#	+23,7±9,5#	-12,0±4,1#
2.	АМо, % 20,0±1,0	П	16,4±1,6	23,6±1,8	13,8±0,6*	20,6±3,5
		К	23,0±3,0	17,9±1,7	22,3±0,5	16,1±3,0
		Δ%	+38,5±7,1#	-22,8±3,5#	+62,8±7,5#	-22,5±3,8#
3.	ΔX, ms 113±8	П	199±26*	106±9	185±15*	126±21
		К	112±16	145±10*	96±3	207±42*
		Δ%	-40,1±6,1#	+42,0±7,7#	-46,9±4,6#	+59,0±14,5#
4.	Na,K-ATPase, Ml*h 0,76±0,04	П	0,95±0,15	0,83±0,06	0,84±0,09	0,75±0,12
		К	1,13±0,11*	0,71±0,06	0,49±0,08*	1,03±0,16
		Δ%	+18,8±11,5	-14,4±7,3	-42,2±3,2#	+42,6±15,4#
5.	Ca-ATPase, Ml*h 1,59±0,14	П	1,23±0,10*	1,12±0,10*	0,88±0,27*	0,92±0,09*
		К	1,07±0,09*	1,16±0,08*	0,73±0,09*	1,36±0,14
		Δ%	-13,0±7,3	+3,6±7,1	-17,0±7,4#	+47,8±15,2#
6.	Mg-ATPase, Ml*h 0,84±0,04	П	0,90±0,06	0,99±0,07	1,34±0,12*	0,96±0,06*
		К	0,91±0,02	0,97±0,08	1,08±0,10*	0,91±0,07*
		Δ%	+3,0±7,0	-2,0±7,2	-19,4±7,5#	-5,2±7,1
7.	Nae, mM/l 17,9±1,6	П	24,0±1,5*	25,2±1,2*	26,0±3,4*	25,1±2,8*
		К	27,6±1,5*	23,7±1,3*	18,7±1,2	27,5±3,5*
		Δ%	+15,2±7,2#	-5,9±5,2	-28,1±9,0#	+9,6±5,1
8.	Nap, mM/l 144±5	П	139±7	143±4	119±3*	132±5
		К	144±4	144±5	130±5	135±7
		Δ%	+3,6±2,9	+2,2±3,1	+9,4±4,0#	+3,1±5,0
9.	Ke, mM/l 87±3	П	78±5	76±3*	76±7	79±6
		К	73±3*	75±4*	93±9	71±3*
		Δ%	-6,4±5,1	-1,3±5,2	+22,4±9,9#	-10,1±4,0#
10.	Kp, mM/l 4,35±0,15	П	4,46±0,21	4,22±0,18	4,43±0,22	4,38±0,24
		К	4,31±0,26	4,22±0,22	4,50±0,34	4,63±0,14
		Δ%	-3,4±5,4	+0,5±5,2	+1,6±5,3	+5,7±3,2
11.	Ca, mM/l 2,25±0,05	П	2,40±0,10	2,46±0,07*	1,98±0,08*	2,10±0,07
		К	2,39±0,07	2,36±0,08	2,00±0,10*	2,15±0,10
		Δ%	-0,5±4,4	-5,2±2,9	+1,1±5,0	+2,5±4,5
12.	Mg, mM/l 0,85±0,02	П	0,78±0,02*	0,77±0,03*	0,73±0,02*	0,75±0,02*
		К	0,73±0,02*	0,78±0,02*	0,70±0,04*	0,76±0,02
		Δ%	-6,4±3,1#	+1,3±3,2	-4,1±5,5	+1,4±2,2
13.	Cl, mM/l 102±2	П	94±2*	100±3	101±4	100±3
		К	100±2	101±1	100±3	96±3
		Δ%	+7,0±3,1#	+2,5±3,1	-1,0±6,0	-3,1±3,3
14.	P, mM/l 0,97±0,06	П	0,84±0,09	0,92±0,08	0,98±0,10	0,91±0,09
		К	0,85±0,06	0,83±0,06	0,99±0,07	0,92±0,05
		Δ%	+1,5±7,1	-9,8±6,5	+1,1±6,9	+1,3±6,2

Примітки: 1. Приведені початкові (П) і кінцеві (К) величини та їх прямі різниці (Δ%), вірогідні з-поміж яких позначені #.

2. Вірогідна розбіжність П і К стосовно нормальних величин позначена *.

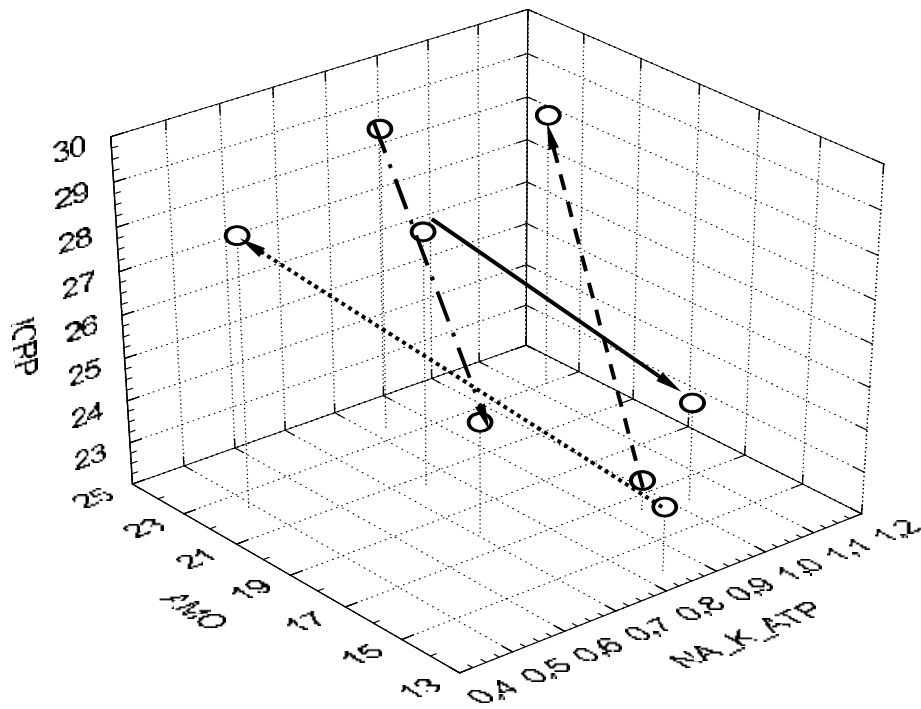


Рис. 1. Варіанти сумісних змін під впливом бальнеотерапії симпатотонусу (АМо, %), активності Na,K-АТРаза (M/l*h) та індексу скоротливої активності (кПа/s): дигіталісnezалежний ПІЕ (штрихова лінія); дигіталісnezалежний НІЕ (штрих-пунктир); дигіталісzалежний ПІЕ (пунктир); дигіталісzалежний НІЕ (суцільна лінія).

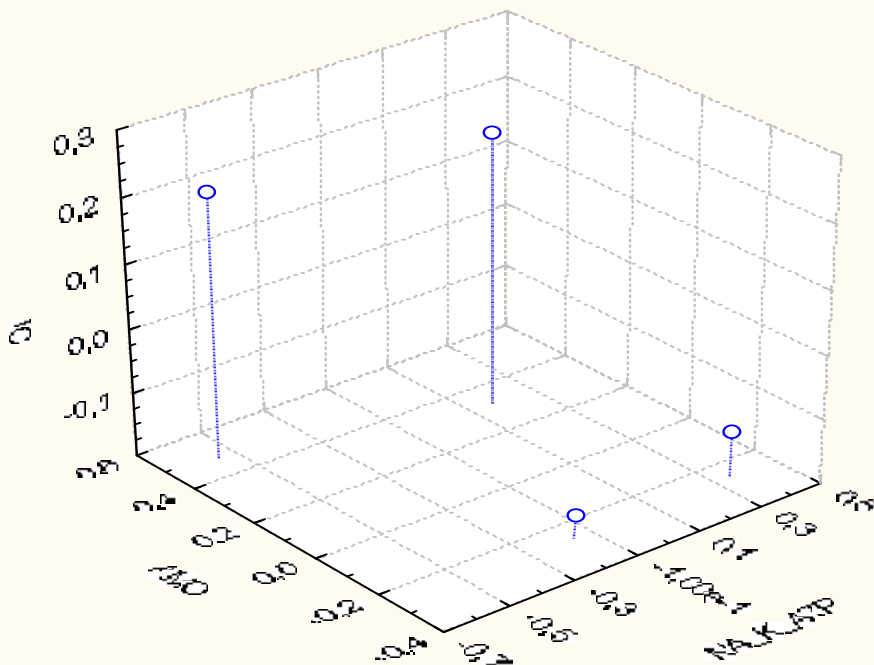


Рис. 2. Варіанти курсових ефектів (у ln f/i) на скоротливу активність та їх механізмів

Таблиця 2. Варіанти інотропних ефектів (ІЕ) та параметрів ліпідного спектру плазми (у % середньої статеві-вікової норми)

№	Types Variables (n)		Дигіталіс- незалежний ПІЕ (12)	Дигіталіс- незалежний НІЕ (22)	Дигіталіс- залежний ПІЕ (4)	Дигіталіс- залежний НІЕ (8)
1.	Холестерин загальний	П	93,9±3,6	94,5±4,5	87,5±4,5	80,6±3,9
		К	88,7±3,1	89,4±3,6	88,6±4,6	74,9±4,4
		Δ%	-5,2±2,0	-5,1±1,5	+1,1±4,5	-5,6±5,4
2.	Холестерин пре-β- ліпопротеїдів	П	172±26*	152±18*	151±20*	114±18
		К	178±3*1	160±19*	200±30*	129±13*
		Δ%	+6,2±5,0	+7,6±5,2	+49,4±19,8#	+14,9±7,8
3.	Холестерин β- ліпопротеїдів	П	90,3±6,4	89,6±6,4	85,0±9,9	79,3±8,3*
		К	79,5±5,9*	79,4±6,1*	75,7±7,4*	67,9±7,8*
		Δ%	-10,8±4,2#	-10,1±3,2#	-9,3±5,0	-11,4±5,1#
4.	Холестерин α- ліпопротеїдів	П	79,7±7,3*	87,5±4,9*	74,2±5,4*	73,7±7,3*
		К	83,3±7,6*	90,4±5,9	90,8±6,0	73,9±7,4*
		Δ%	+3,6±4,4	+2,9±5,5	+16,6±8,0#	+0,2±4,8
5.	Урикемія	П	105,8±6,1	87,1±7,0	95,3±6,9	103,3±5,6
		К	99,3±6,4	93,9±6,0	93,3±6,1	106,2±3,5
		Δ%	-6,5±5,1	+6,8±5,9	-2,0±5,2	+2,9±4,7

Таблиця 3. Сумісні зміни параметрів інтракардіальної гемодинаміки за різних типів регуляції інотропного ефекту

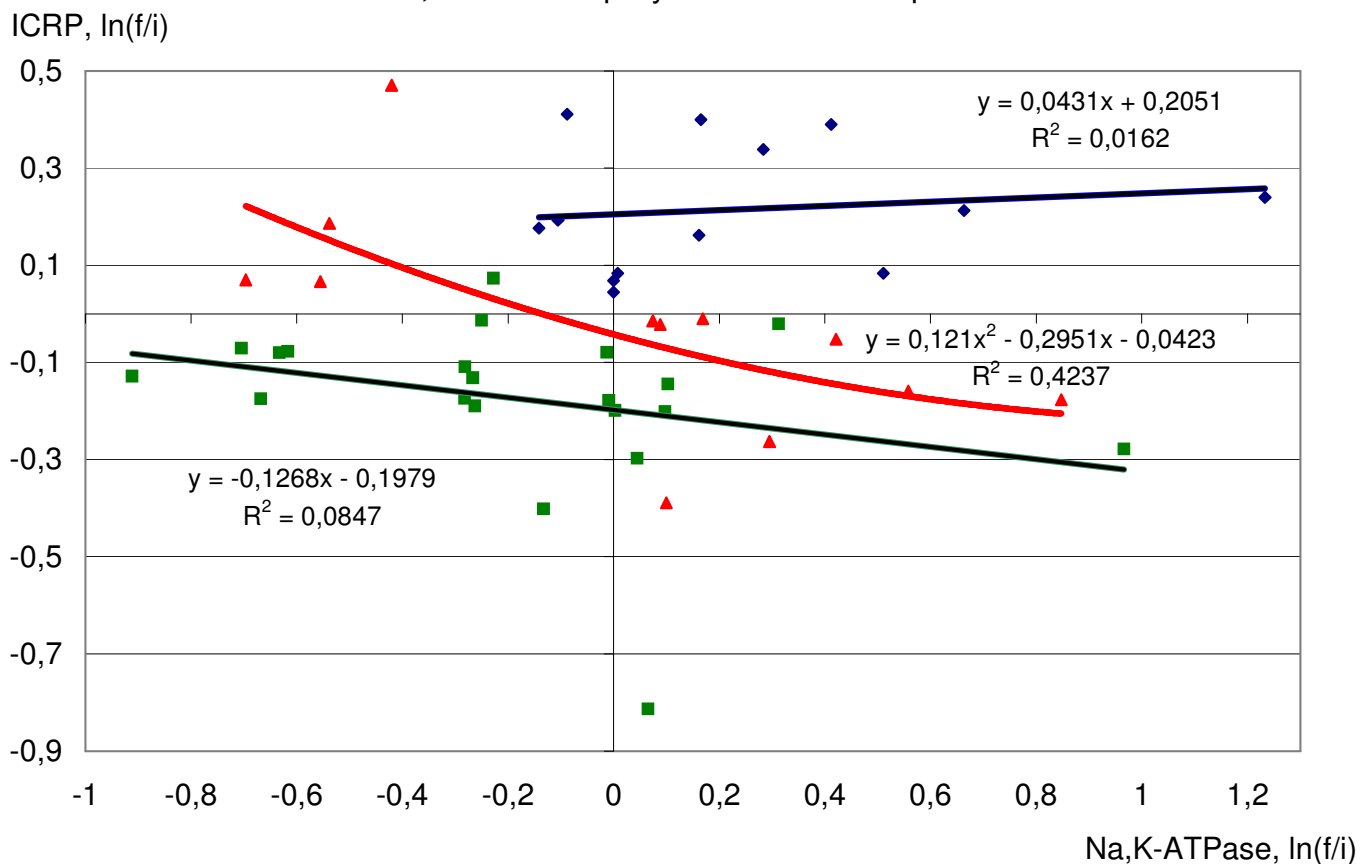
№	Types Variables (n)		Дигіталіс- незалежний ПІЕ (12)	Дигіталіс- незалежний НІЕ (22)	Дигіталіс- залежний ПІЕ (4)	Дигіталіс- залежний НІЕ (8)
1.	Ps, mmHg	П	120,0±3,2	127,9±3,5	121,3±6,6	125,0±7,3
		К	122,9±2,4	119,8±2,5	128,8±6,6	121,9±7,0
		Δ%	+2,1±1,8	-6,3±2,1#	+6,2±4,0	-2,2±2,2
2.	Pd mmHg	П	77,1±1,8	81,7±1,8	80,0±4,0	78,8±3,5
		К	82,7±2,1	75,2±1,8	80,0±5,8	81,3±4,1
		Δ%	+7,3±2,6#	-7,8±2,5#	0±5,1	+3,3±2,9
3.	EDV, ml	П	121,4±6,4	134,2±4,0	124,6±7,1	139,7±8,6
		К	129,7±7,0	123,0±3,1	127,3±6,9	128,0±8,3
		Δ%	+5,9±3,4	-7,7±2,0#	+4,0±4,4	-8,4±4,0#
4.	ESV, ml	П	55,9±3,2	52,8±2,7	51,5±4,0	49,4±4,4
		К	55,9±3,0	52,7±2,7	53,8±4,5	53,3±5,6
		Δ%	-1,9±3,0	+1,2±3,5	+4,2±3,7	+7,8±3,9
5.	SV, ml	П	65,5±6,0	81,4±3,3	73,1±5,4	90,3±7,1
		К	73,8±5,8	70,3±3,7	73,5±2,7	74,7±6,2
		Δ%	+17,9±8,4#	-13,2±4,0#	+0,5±3,7	-17,3±6,9#
6.	ET, ms	П	286±7	271±6	296±13	289±11
		К	265±12	278±7	262±9	301±10
		Δ%	-7,8±3,7#	+2,4±1,6	-11,1±3,4#	+4,5±3,0
7.	EF, %	П	52,9±2,8	60,7±1,6	57,5±5,4	64,1±2,6
		К	56,3±2,2	56,7±2,4	58,1±3,4	58,1±3,5
		Δ%	+9,7±4,8#	-6,7±3,0#	1,0±4,5	-9,4±4,2#
8.	N, Wt	П	2,84±0,31	3,94±0,24	2,95±0,42	4,04±0,43
		К	3,78±0,48	3,07±0,20	3,57±0,04	3,19±0,36
		Δ%	+33,9±8,5#	-20,9±3,6#	21,0±5,2#	-19,8±7,1#
9.	VVE = SV/ET, ml/s	П	229±20	302±13	245±17	315±42
		К	290±32	254±14	281±14	248±20
		Δ%	+27,8±7,8#	-15,6±3,2#	+14,7±6,0#	-17,2±7,6#
10.	ICS = Ps/ESV, kPa/ml	П	0,29±0,02	0,34±0,01	0,35±0,03	0,35±0,02
		К	0,30±0,01	0,32±0,01	0,33±0,03	0,32±0,02
		Δ%	+2,7±2,5	-6,0±3,0	-5,4±5,3	-8,8±4,5
11.	ICRP, kPa/s	П	22,7±1,5*	29,0±1,1*	23,5±2,3*	27,9±1,9*
		К	28,4±2,3	24,6±1,2*	28,3±1,6*	24,3±1,5*
		Δ%	+25,1±4,6#	-15,0±2,8#	+23,7±9,5#	-12,0±4,1#

Аналіз динаміки параметрів ліпідного спектру плазми (табл. 2) свідчить, що на тлі стабільного рівня загального холестерину знижується вірогідно вміст його в складі β-ліпопротеїдів в поєднанні

із тенденцією до підвищення - в складі пре-β-ліпопротеїдів. Підвищення останнього параметра вірогідне лише у випадках дигіталісзалежного ПІЕ і поєднується із підвищенням рівня холестерину в складі α-ліпопротеїдів, так що КАГК знижується на 24%, тоді як в інших групах - лише на 11÷14%. Близький до нормального рівень урикемії залишається без змін.

Порівняльний аналіз змін параметрів, які входять у формулу для розрахунку ICRP, свідчить (табл. 3), що позитивний інотропний ефект, незалежний від Na,K-АТФази, досягається за рахунок підвищення Pd, збільшення SV і вкорочення ET. Натомість аналогічне підвищення ICRP, асоційоване із гальмуванням Na,K-АТФази, зумовлене лише відчутнішим вкороченням ET. Дигіталісезалежний негативний інотропний ефект асоціюється із співрозмірним зниженням Ps і Pd і зменшенням SV за рахунок EDV, тоді як у випадках дигіталісзалежного НІЕ відчутніше зменшення ударного об'єму зумовлене як зменшенням EDV, так і тенденцією до збільшення ESV, що поєднується із тенденцією до подовження ET.

Рис. 3. Типи детермінації змін контрактильної активності міокарда змінами активності Na,K-АТФази в результаті бальнеотерапії



Прийнявши зміни (у вигляді ln відношення кінцевих величин до початкових) активності Na,K-АТФази в якості факторної ознаки (аргумента), а зміни ICRP - в якості результативної (функції), при графічному аналізі отримуємо три функції, які відображають три типи детермінації інотропізму Na,K-АТФазою (рис. 3). Видно, що верхня пряма проходить майже паралельно до осі абсцис на рівні позитивних змін результативної ознаки, а нижня - на рівні негативних її змін, тобто зміни контрактильної активності практично незалежні від змін активності Na,K-АТФази. Натомість середня крива відображує інверсну детермінованість (на 42%) інотропного ефекту Na,K-АТФазою. Знаменно, що графік проходить через центр координат, тобто відсутності змін активності ензиму відповідає відсутність змін контрактильної активності. Це дає підстави надалі говорити про дигіталісзалежну модуляцію інотропізму та дигіталісезалежну депресію і активацію інотропізму.

Індивідуальний графічний аналіз залежності змін контрактильної активності від змін симпатичного тонузу засвідчує, що останні детермінують інотропізм на 60%, 77% і 71% у випадках активації, депресії та модуляції відповідно (рис. 4). Роль реципрокних змін вагусного тонузу менш відчутна (рис. 5).

Рис. 4. Детермінація змін контрактильної активності міокарда змінами симпатичного тонузу

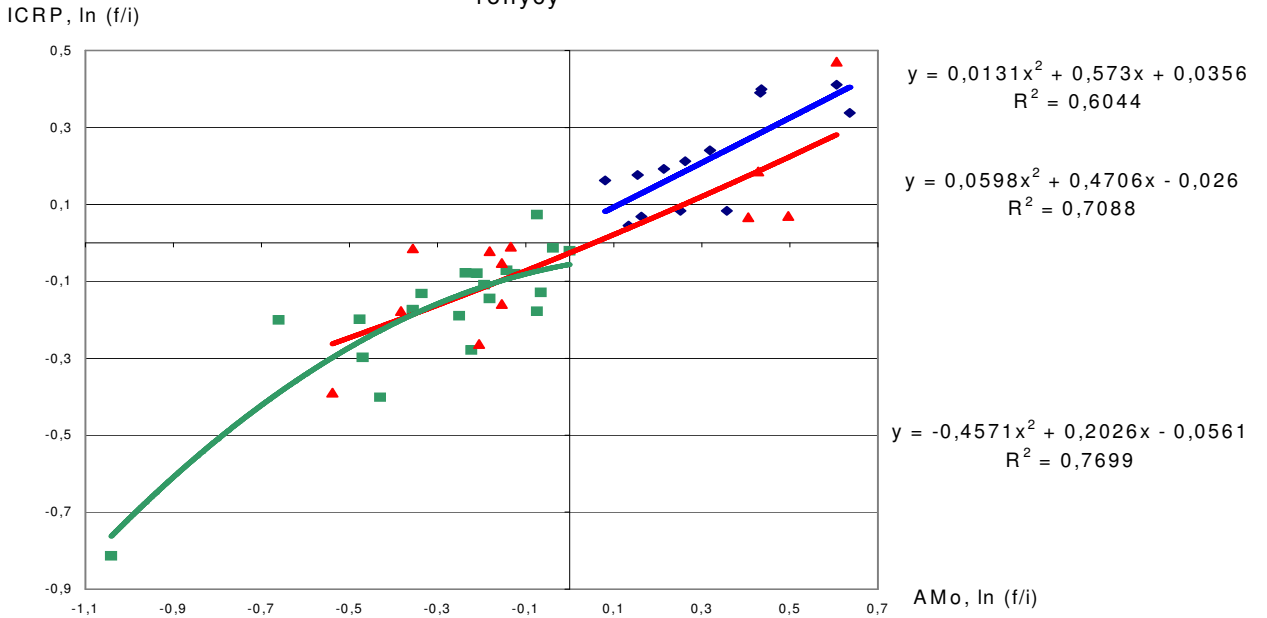
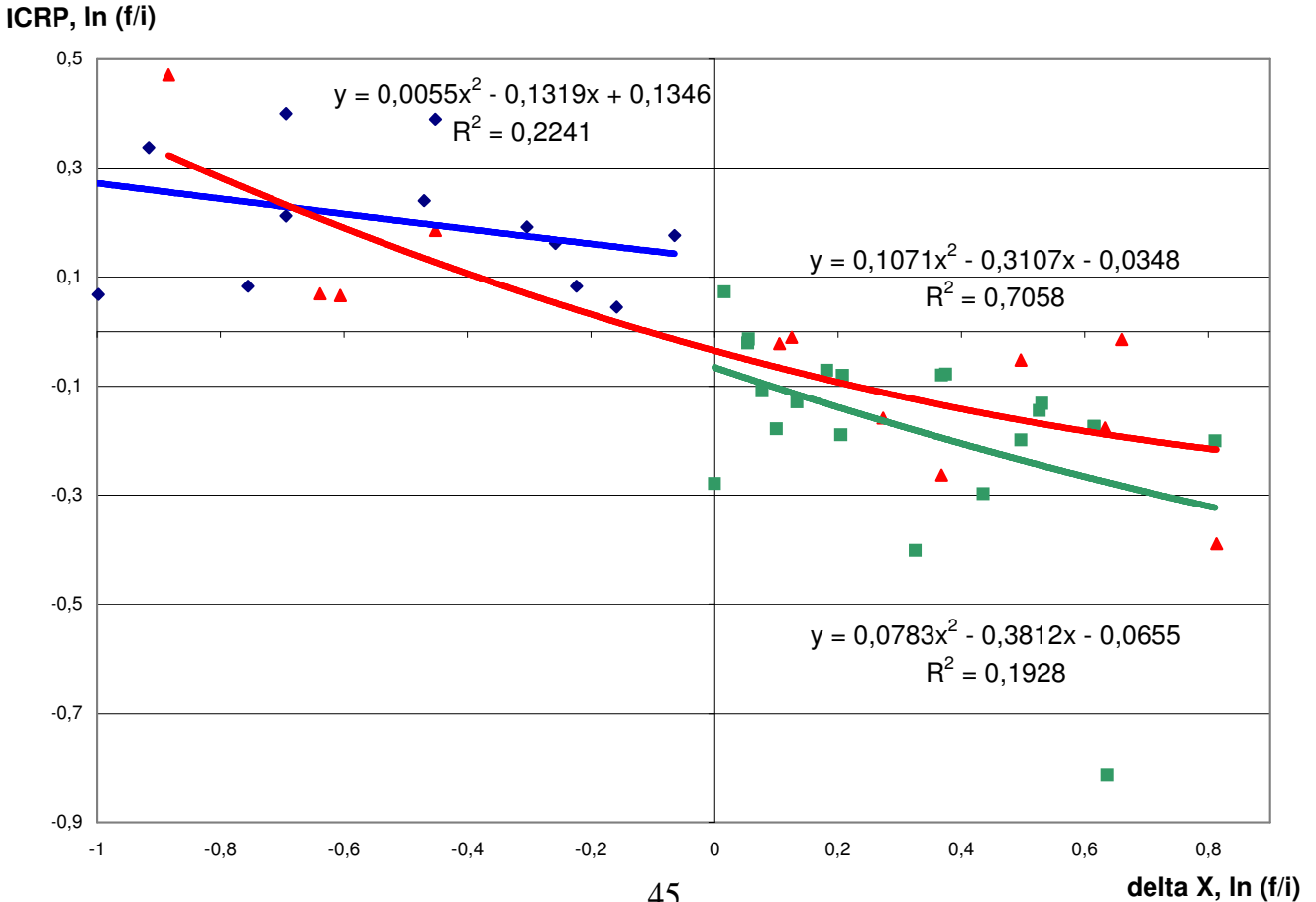


Рис. 5. Детермінація змін контрактильної активності змінами вагусного тонузу



Детальніший кореляційно-регресивний аналіз ролі регуляторних факторів за різних типів механізму інотропного ефекту виявив (табл. 4), що ПІЕ корелює із зміною активності Са- і Mg-АТФази ($r=0,34$ і $0,56$), а також рівня холестерину в складі β -ліпопротеїдів ($r=0,41$) і α -ліпопротеїдів ($r=-0,32$). Натомість НІЕ асоціюється, окрім вже відзначених змін адрено-холінергічної регуляції, із змінами активності Са-АТФази ($r=-0,66$), натрійгистії ($r=0,44$) та хлоридемії ($r=0,38$). Дигіталісзалежна модуляція інотропізму пов'язана інверсно також із змінами активностей АТФази: кальцієвої ($r=-0,56$) і магнієвої ($r=-0,40$), натрійгистії ($r=-0,35$) і магнійемії ($r=-0,42$), та прямо - із динамікою хлоридемії ($r=0,51$) і калійгистії ($r=0,49$).

Таблиця 4. Підсумки кореляційно-регресивного аналізу ролі регуляторних факторів за різних типів механізму інотропного ефекту курсу бальнеотерапії

	Types	Дигіталісnezалежний позитивний інотропний ефект (+)	Дигіталісnezалежний негативний інотропний ефект (-)	Дигіталісzалежна модуляція інотропізму (S)
Variables (n)		(12)	(22)	(12)
АМо	r	0,76	0,81	0,84
	b	0,426	0,548	0,333
ΔX	r	-0,39	-0,46	-0,77
	b	0,159	0,070	0,004
Na,K-ATPase	r	0	-0,27	-0,58
	b	0,021	0,027	-0,063
Ca-ATPase	r	0,34	-0,66	-0,56
	b	0,046	-0,175	-0,091
Mg-ATPase	r	0,56	0,01	-0,40
	b	0,207	0,047	-0,043
	a	15,1	-3,56	3,17
	R ²	0,619	0,835	0,796

Стосовно окремих параметрів гемодинаміки констатовано (табл.5), що ПІЕ приблизно в однаковій мірі посередньо асоційований із змінами венозного повернення, серцевого викиду (прямо) та часу вигнання (інверсно), тоді як НІЕ - передовсім із змінами діастолічного тиску і серцевого викиду, в меншій мірі - венозного повернення. Дигіталісзалежна модуляція інотропізму дуже тісно прямо корелює із серцевим викидом, венозним поверненням і посередньо інверсно - із змінами тривалості серцевого циклу.

Таблиця 5. Підсумки кореляційно-регресивного аналізу ролі параметрів гемодинаміки за різних типів механізму інотропного ефекту курсу бальнеотерапії

	Types	Дигіталісnezалежний позитивний інотропний ефект (+)	Дигіталісnezалежний негативний інотропний ефект (-)	Дигіталісzалежна модуляція інотропізму (S)
Variables (n)		(12)	(22)	(12)
CO	r	0,44	0,66	0,90
	b	0,423	0,878	0,330
EDV	r	0,48	0,53	0,83
	b	0,367	-0,591	0,633
Pd	r	-0,21	0,70	-0,14
	b	0,113	0,708	0,178
ET	r	-0,37	0,08	-0,26
	b	-1,113	-1,045	-0,997
C	r	0,15	-0,26	-0,58
	b	0,478	0,775	0,009
	a	5,30	-1,22	0,94
	R ²	0,955	0,930	0,986

Важасмо за необхідне окремо зупинитися на співвідношеннях між змінами запропонованого нами індексу контрактильної активності ICRP з іншими індексами, які застосовуються для оцінки

скоротливої здатності міокарда. Найтісніша кореляція констатована із об'ємною швидкістю вигнання (VVE): 0,93; 0,78 і 0,96 у випадках активації, депресії та модуляції відповідно. Коефіцієнти кореляції між змінами ICRP та потужності шлуночка (N) складають 0,88; 0,92 і 0,98. Натомість скорельованість із фракцією викиду (EF) слабша: 0,50; 0,69 і 0,86; як і із ICS: 0,42; 0,66 і 0,59. Ще слабша кореляція виявлена між змінами ICRP та індексу Оріє ("подвійного добутку"): - 0,19; 0,30 і 0,47.

Отже, нами виявлено адрено-холінергічний дигіталісnezалежний і дигіталісзалежний механізми інотропних ефектів бальнеотерапії.

Вважається, що одним із критеріїв істинності концепції є можливість передбачення з її допомогою явищ і фактів. Нами показано, що застосування процедури дискримінантного аналізу дозволяє спрогнозувати тип детермінації інотропізму з точністю 96%. При цьому точність передбачення позитивного інотропізму складає 83%, а негативного і дигіталісзалежного - по 100%.

Таблиця 6. Підсумки дискримінантного аналізу факторів, що зумовлюють певний тип механізму інотропного ефекту курсу бальнеотерапії

№	Variables (n)	Types	Дигіталісnezалежний позитивний інотропний ефект (+)	Дигіталісnezалежний негативний інотропний ефект (-)	Дигіталісзалежна модуляція інотропізму (S)		
			(12)	(22)	(12)		
1.	Ваготонус (ΔX), мс	X±m CCF	199±26 0,318	106±9 0,279	145±15 0,281	F Λ	10,66 0,67
2.	Кальційемія (Ca), мМ/л	X±m CCF	2,40±0,14 32,0	2,46±0,07 31,3	2,06±0,06 18,2	F Λ	7,55 0,54
3.	Час вигнання (ET), мс	X±m CCF	286±7 -0,43	271±6 -0,52	292±8 -0,30	F Λ	6,42 0,46
4.	Урикемія (Ur), мкМ/л	X±m CCF	307±16 0,05	276±22 0,00	308±22 0,07	F Λ	5,88 0,40
5.	Тригліцериди (TG), ММ/л	X±m CCF	2,16±0,37 45,5	2,09±0,25 39,0	1,66±0,21 81,9	F Λ	5,44 0,35
6.	Натрій еритроцитів (Nae), мМ/л	X±m CCF	24,0±1,5 -5,06	25,2±1,2 -5,45	25,4±2,1 -4,39	F Λ	5,29 0,15
7.	Ріст (H), см	X±m CCF	165,0±1,5 13,7	163,8±0,9 13,6	161,7±1,9 13,0	F Λ	5,27 0,18
8.	Індекс тахікардійно-гіпертензивної реакції (ІТКГТР), мкВт/кг*уд*мм Hg	X±m CCF	78,9±5,0 0,38	73,6±3,4 0,42	79,5±4,6 0,66	F Λ	5,19 0,22
9.	Фосфатемія (P), мМ/л	X±m CCF	0,84±0,09 -70,6	0,92±0,08 -68,8	0,93±0,09 -55,3	F Λ	5,14 0,14
10.	Сума β-ліпопротеїдів (Σβ-ЛП), од.	X±m CCF	55,1±4,3 -3,08	54,9±4,0 -2,84	55,0±5,3 -2,45	F Λ	5,07 0,26
11.	Коефіцієнт атерогенності Клімова (КАГК), % СВН	X±m CCF	155±16 2,65	133±12 2,70	139±15 2,43	F Λ	4,98 0,12
12.	Загальний холестерин (ХС), мМ/л	X±m CCF	4,96±0,21 -37,7	5,07±0,22 -20,2	4,38±0,22 -169	F Λ	4,96 0,31
13.	Індекс кінцеводіастолічного об'єму (ІEDV), мл/м ²	X±m CCF	65,6±2,7 2,53	74,6±2,0 2,90	74,5±2,5 2,63	F Λ	4,91 0,11
14.	Холестерин β-ліпопротеїдів (β-ЛП), мМ/л	X±m CCF	3,05±0,23 2,77	3,10±0,21 -18,4	2,74±0,26 130	F Λ	4,90 0,09
15.	Вік (A), років	X±m CCF	45,9±2,7 3,24	48,9±2,0 3,31	45,2±2,2 2,82	F Λ	4,84 0,08
16.	Холестерин α-ліпопротеїдів (α-ЛП), мМ/л	X±m CCF	1,20±0,11 391	1,30±0,08 385	1,08±0,08 491	F Λ	4,81 0,07
17.	Маса тіла (M), % СВН	X±m CCF	112±7 -0,04	107±4 -0,09	113±6 0,01	F Λ	4,61 0,07
		Con-stant	-1536	-1511	-1405		

- Примітки. 1. X±m - початкові середні значення змінних та їх стандартні похибки.
 2. CCF - коефіцієнти класифікаційних функцій.
 3. Constant - константи класифікаційних функцій.
 4. F, Λ - параметри статистики Wilks (для всіх змінних $p < 2 \cdot 10^{-4} \div 10^{-6}$).

В табл. 6 приведені 17 факторів (змінних), початкові величини яких зумовлюють той чи інший механізм впливу бальнеотерапії на інотропізм. Прогностичними параметрами, в порядку зниження величини F, виявилися: вагусний тонус, кальційемія, час вигнання, урикемія, тригліцеридемія, натрійгістія, ріст, індекс тахікардійно-гіпертензивної реакції на друге велоергометричне

навантаження, фосфатемія, рівень в плазмі суми пре- β - і β -ліпопротеїдів, коефіцієнт атерогенності Клімова, холестеринемія, індекс кінцеводіастолічного об'єму, вміст холестерину в складі β -ліпопротеїдів, вік, вміст холестерину в складі α -ліпопротеїдів, маса тіла в % від належної. Вони можуть бути цілком сконцентровані у двох радикалах (дискримінаційних функціях). При цьому перший радикал містить 74% інформації, а другий - решту 26%. Віддаль Mahalanobis як міра розбіжностей між групами (типами), складає між I і II 10,0 ($F=2,7$; $p=0,01$), між I і III 26,5 ($F=5,4$; $p<10^{-4}$) між II і III 26,5 ($F=7,1$; $p<10^{-5}$).

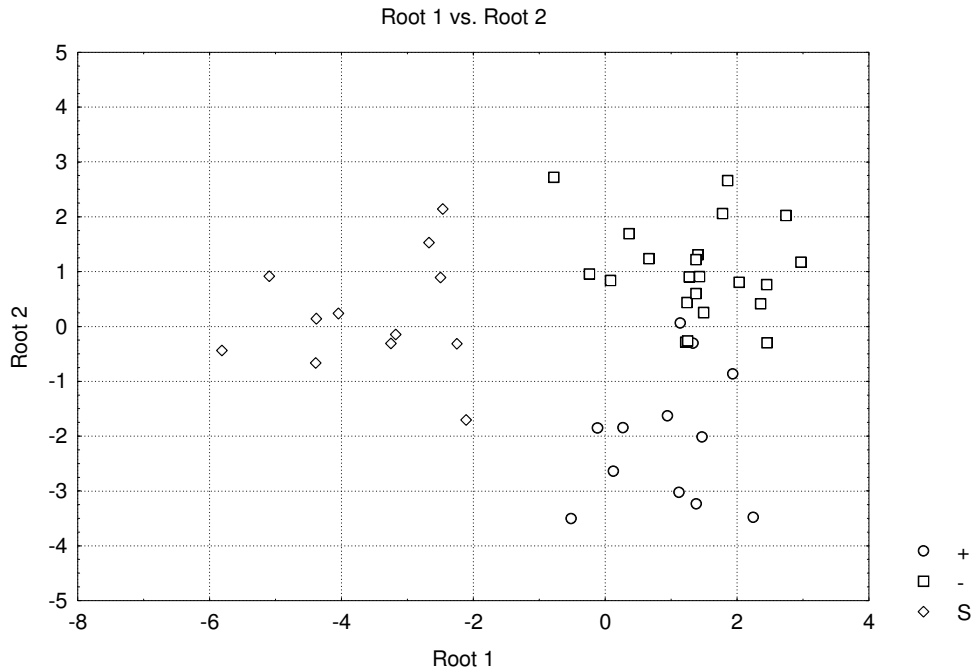


Рис. 6. Діаграма розсіювання канонічних значень перших двох радикалів осіб різних типів зв'язків між ICRP та Na,K-ATPase

На рис. 6 видно, що позитивний дигіталісезалежний інотропний ефект розвивається у осіб, у котрих величини I радикала мають позитивні значення, а II - негативні. Натомість поєднання позитивних значень обидвох коренів зумовлює негативний дигіталісезалежний інотропний ефект. У випадках же початкових негативних значень I радикала незалежно від величин II радикала спостерігається дигіталісезалежний інотропізм. Середні значення I радикалу складають: 0,94; 1,40 і -3,51, а II: -2,03; 1,00 і 0,19 відповідно.

Іншими словами, як характер інотропного ефекту бальнеотерапії, так і механізму його реалізації закономірно визначається факторною структурою початкового стану організму, тобто величинами низки параметрів та їх взаємозв'язками.

ВИСНОВКИ

Дія бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець на кардинальний параметр гемодинаміки - індекс контрактильної активності міокарда - реалізується через тонічні регуляторні адренергічні і холінергічні нервові впливи та активність Na,K-ATФази. Виявлено дигіталісезалежний і дигіталісезалежний типи адрено-холінергічної регуляції інотропізму у різних осіб. Приналежність до певного типу визначається констеляцією антропометричних, гемодинамічних, велоергометричних, регуляторних і метаболічних параметрів і піддається надійному прогнозуванню.

ЛІТЕРАТУРА

1. Балановський В.П., Попович І.Л., Карпинець С.В. Про амбівалентно-еквілібраторний характер дії лікувальної води Нафтуса на організм людини // Доп. АН України. Мат., прир., техн. науки.- 1993.- № 3.- С. 154-158.
2. Бобров В.О., Стаднюк Л.А., Крижанівський В.О. Ехокардіографія.- Навч.посібник.- К.: Здоров'я, 1997.- 152 с.
3. Величко Л.М., Грінченко Б.В., Чебаненко Л.О., Ружилю С.В. та ін. Вегетативний гомеостаз у школярів з радіаційно контрольованих територій і вплив на нього реабілітації на курорті Трускавець // Експер. та клін. фізіол. і біохім.- 1998.- 1 (1).- С. 68-76.
4. Гуревич М.И., Долман Л.Б., Дмитриева А.В. Оценка сократимости миокарда с помощью метода транс-горакальной импедансной реоплетизмографии // Физиол. журн.- 1988.- 34, № 4.- С. 3-8.

5. Инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы: Справочник / Под ред. Т.С. Виноградовой.- М.: Медицина, 1986.- 416 с.
6. Капелько В.И. Исследование сократительной функции сердца // Методы исследования кровообращения. В серии: Методы физиологических исследований.- Л.: Наука, 1976.- С. 79-89.
7. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В.В. Меньшикова.- М.: Медицина, 1987.- С. 240-249.
8. Макаренко Е.В. АТФазная активность эритроцитов при хронических заболеваниях печени и желудка // Лаб. дело.- 1987.- № 2.- С. 14-17.
9. Мухарлямов Н.М., Беликов Ю.Н., Атьков О.Ю., Соболев Ю.С. Исследование функции желудочков и предсердий сердца // Клиническая ультразвуковая диагностика: Рук-во для врачей: В 2 т. Т. 1 / Под ред.Н.М. Мухарлямова.- М.: Медицина, 1987.- С. 142-158.
10. Парахоняк Н.М., Аксентійчук М.І., Матішин Г.Й., Ружи́ло С.В. та ін. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на центральну гемодинаміку та ліпідно-електролітний обмін // Укр. бальнеол. журн.- 1998.- 1, № 3.- С. 73-76.
11. Попович І.Л., Гучко Б.Я., Білас В.Р., Ружи́ло С.В. та ін. Метаболічні аспекти механізму дії бальнеотерапії на курорті Трускавець на центральну гемодинаміку // Укр. бальнеол. журн.- 1998.- 1, № 4.- С. 46-54.
12. Попович І.Л., Івасівка С.В., Карпинець С.В., Аксентійчук М.І. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на центральну гемодинаміку // Мед. реабіліт., курортол., фізіотер.-1999.- №3 (дод.).- С. 116-117.
13. Ружи́ло С.В. Типи реакцій гемодинаміки на курс бальнеотерапії на курорті Трускавець // Мат. II конф. Асоціації учених м. Трускавця (18 жовтня 2002 р.).- Трускавець, 2002.- С. 41-44.
14. Ружи́ло С.В. Типи реакцій гемодинаміки на курс бальнеотерапії на курорті Трускавець // Укр. бальнеол. журн.- 2002.- № 3.- С. 54-61.
15. Ружи́ло С.В. Фактори, які кондиціонують поліваріантність ефектів бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець на центральну гемодинаміку // Медична гідрологія та реабілітація.- 2004.- 2, №1.- С. 20-29.
16. Ружи́ло С.В., Аксентійчук М.І., Попович І.Л. та ін. Два типи реакцій центральної гемодинаміки на бальнеотерапію на курорті Трускавець // Оздоровчі ресурси Карпат і прилеглих регіонів: Матер. конф. з міжнар. участю (Чернівці, 5-6 жовтня 1999 р.).- Чернівці: Буковинська ДМА, 1999.- С.67-68.
17. Ружи́ло С.В., Гучко Б.Я., Попович І.Л. Дослідження механізмів термінових ефектів біоактивної води Нафтуса на серцево-судинну систему людини // Допов. НАН України.- 2001.- № 2.- С. 201-205.
18. Ружи́ло С.В., Попович І.Л. Кластерний аналіз курсових ефектів на інтракардіальну гемодинаміку бальнеотерапії на курорті Трускавець: Наук.-практ. конф. з міжнар. участю "Лікувальні фізичні чинники та здоров'я людини (Одеса, 28-29 травня 2003 р.) // Мед. реабіліт., курортол., фізіотер.- 2003.- № 2 (дод.).- С. 151-152.
19. Ружи́ло С.В., Церковнюк А.В., Попович І.Л. Актотропні ефекти бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець.- К.: Комп'ютерпрес, 2003.- 131 с.
20. 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.
21. Храмов Ю.А., Вебер В.Р. Вегетативное обеспечение и гемодинамика при гипертонической болезни.- Новосибирск: Наука, 1985.- 129 с.
22. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография.- М., 1993.- 347 с.
23. Akera T., Hirai M., Oka T. Sodium ions and the development of the inotropic action of ouabain in guinea-pig heart // Eur. J. Pharmacol.- 1979.- 60, №2-3.- P.189-198.
24. Brady T.M., Akera T. Фармакологическое действие сердечных гликозидов // Физиология и патофизиология сердца: В 2 т. Т 1: Пер. с англ./ Под ред. Н. Сперелакиса.- М.: Медицина, 1990.- С. 451-475.
25. Hausteil K.O., Graumann G., Stephan B. Studies on cardioactive steroids. III. Characterization of different cardiac glycosides by their effects on contractility and rhythmicity at different extra-cellular potassium concentrations // Acta Biol. Med. Ger.-1975.-34, №6.-1065-1073.
26. Herzig S., Heber D., Mescheder A. et al. Pharmacological characterization of positive inotropic derivatives of 4-amino-7-methyl-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid // Arzneimittelforschung.-1994.-44, №8.-937-942.
27. Hino M., Sugawara H., Yoshimura A. et al. Investigation on SCH00013, a novel cardiotoxic agent with Ca⁺⁺ sensitizing action. 1st communication: phosphodiesterase III inhibitory effect and class III antiarrhythmic effect in guinea-pig heart // Arznei-mittelforschung.- 1999.- 49, №5.- P. 398-406.
28. Hosokawa T., Mori T., Fujiki H. et al. Cardiovascular actions of OPC-18790: a novel positive inotropic agent with little chronotropic action // Heart Vascels.- 1992.- 7, №2.- P. 66-75.
29. 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.
30. Maixent J.M., Lelievre I., Berrebi-Bertrand I. Mechanism underlying the strong positive inotropic effects of LND-623: specific inhibition of Na,K-ATPase isoforms and exclusion of cellular sites of contractile control // Cardiovasc. Drugs Ther.- 1998.- 12, №6.- P. 585-594.
31. Moisin C., Balta N., Filcescu V. et al. Activity of Na⁺,K⁺-ATPase and of Ca⁺⁺-ATPase under the action of adenosine tri-phosphate in experimental myocardial hypertrophy // Rom. J. Physiol.- 1998.- 35 (3-4).- P. 303-311.
32. Navaratman S., Chau T., Agbanyo M. et al. Positive inotropic effect of porcine left ventricular extract on canine ventricular muscle // Br. J. Pharmacol.- 1990.- 101, №2.- P. 370-374.
33. Sandouk P., Schermann J.M., Barrier J. et al. Endogenous digitalis-like substances in umbilical cord blood: analytical interference or new hormones? // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris).- 1986.- 15, №6.- P.737-742.
34. Schwinger R.H., Bundgaard H., Muller-Ehmsen J., Kjeldsen K. The Na,K-ATPase in the failing human heart // Cardiovasc. Res.- 2003.- 57, №4.- P.913-920.
35. Schwinger R.H., Wang J., Frank K. et al. Reduced sodium pump $\alpha 1$, $\alpha 3$ and $\beta 1$ -isoform protein levels Na,K-ATPase activity but unchanged Na⁺-Ca⁺⁺ exchanger protein levels in human heart failure // Circulation.- 1999.- 99, №16.- P. 2105-2112.
36. Shimada K., Yazaki Y. The effect of thyroxine on Na,K-ATPase from the heart and the kidney of rats // Jpn. Heart J.- 1978.- 19, №5.- P. 754-761.
37. Sperelakis N. Медленный потенциал действия и свойства медленных каналов миокардиальных клеток // Физиология и патофизиология сердца: В 2 т. Т 1: Пер. с англ./ Под ред. Н. Сперелакиса.- М.: Медицина, 1990.- С. 241-277.
38. Su S.W., Wang Y.L., Li J.X. et al. Relationship between cardiotoxic effects and inhibition on cardiac sarcolemmal Na,K-ATPase of strophanthidin at low concentrations // Acta Pharmacol. Sin.- 2003.- 24, №11.- P. 1103-1107.
39. Watanabe A.M., Lindeman J.P. Механизмы адренергической и холинергической регуляции сократимости миокарда // Физиология и патофизиология сердца: В 2 т. Т 2: Пер. с англ./ Под ред. Н. Сперелакиса.- М.: Медицина, 1990.- С. 124-168.

**S.V. RUZHYLO, I.L. POPOVYCH, V.R. BILAS
THE MECHANISMS OF INOTROPIC EFFECTS OF BALNEOTHERAPY ON SPA
TRUSKAVETS'**

It is shown that cardinal parameter of hemodynamic - index of contractility of myocard (ICRP) - is realized by means of tonic regulatory adrenergic and cholinergic nervous influences and activity of Na⁺, K⁺-ATPase. It is detected strophantidindependent and strophantindependent types of adrenergic and cholinergic regulation of inotropism in various persons. The belonging of definite type is determined by constellation of antropometric hemodynamic, veloergometric, regulatory and metabolic parameters and are prognosed by method of disccriminant analysis (correctly 96%).

УДК 612.017.1:616.155:616-001.26-02

Л.Н. ПРОКОПОВИЧ, А.Я. БУЛЬБА

**ОСОБЛИВОСТІ ДІЇ БАЛЬНЕОТЕРАПІЇ НА КУРОРТІ ТРУСКАВЕЦЬ НА
НЕСПЕЦИФІЧНИЙ ЗАХИСТ ЛІКВІДАТОРІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС З РІЗНИМ СТУПЕНЕМ
ІМУНОДИСФУНКЦІЇ**

Выявлены особенности динамики под влиянием бальнеотерапии на курорте Трускавець параметров неспецифической защиты у ликвидаторов аварии на ЧАЭС, обусловленные исходным состоянием иммунитета и его факторной структурой. Наиболее отчетливые благоприятные изменения - от Ib до Ia ст. дефицита - констатированы у лиц IV кластера, в меньшей мере - II кластера, тогда как в остальных двух кластерах сохранилась Ia ст. с тенденцией к улучшению. Состояние защитных сил организма в целом улучшалось в той или иной степени у лиц всех кластеров.

ВСТУП

Впродовж 2003-2004 рр. нами проводилося дослідження особливостей курсових бальнеоефектів лікувального комплексу курорту Трускавець на В-, Т-, кіллерну та фагоцитарну ланки імунітету ліквідаторів аварії на ЧАЕС із різною факторною структурою імунного статусу [3,10,13]. Пропонована стаття завершує цикл публікацій в цьому руслі і присвячена аналізу неспецифічного захисту осіб даного контингенту.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктом дослідження були 140 ліквідаторів віком 30-50 років з поєднаною хронічною патологією органів травлення і сечовиділення та 20 донорів аналогічного віку, характеристика яких дана в попередніх публікаціях [3,10,13].

Напочатку і наприкінці курсу бальнеотерапії оцінювали стан неспецифічного захисту: за активністю лізоциму (тест бактеріолізу *Micrococcus lysodeiticus*) і комплемента (за 50%-ним гемолізом) сироватки, рівнем С-реактивного протеїну, γ -глобулінів, загальною антипротеазною (ЗАПА) та початковою протамінозщеплювальною (ППРА) активністю плазми, вмістом в крові макрофагів (моноцитів), їх фагоцитарною активністю і ємністю (тест з поглинанням *Staphylococcus aureus*) [1,4,6,8,12,14].

Цифровий матеріал піддано статистичній обробці методом варіаційного аналізу на комп'ютері за програмою Excell. На основі отриманих величин розраховували індекси відхилення від норми за відомими алгоритмами [1,10].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Розрахунок індексів d відхилення від норми, зроблений на основі даних, представлених в табл.1, свідчить, що особи I кластера характеризуються більшою за середню мірою пригнічення активності лізоциму і дуже слабким зниженням вмісту в крові моноцитів та макрофагів, що поєднується із підвищенням в середній мірі рівня С-реактивного білка - маркера запального процесу, а також ЗАПА плазми (табл.2). Останнє відзначено також [7] у ліквідаторів з хронічним гастритом і персистуючим гепатитом. Відомо, що наслідками підвищення ЗАПА є пригнічення оксидативного вибуху мікрофагів, природної кіллерної активності і антитілазалежної клітинноопосередкованої цитотоксичності, реакції лімфоцитів на мітогени, лектини, антигени і лімфокіни, гальмування синтезу і вивільнення останніх, зниження вмісту і активності Т-лімфоцитів, зміна їх субпопуляційного складу, дисфункція В-лімфоцитів [2,4,5]. Практично всі перелічені відхилення