

Г.І. ВІСЬТАК , І.Л. ПОПОВИЧ

ВЕГЕТОТРОПНІ ЕФЕКТИ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ ТА ЇХ ЕНДОКРИННИЙ І ІМУННИЙ СУПРОВОДИ У ЩУРІВ-САМОК

В експерименте на крысах-самках показано, что недельное напаивание биоактивной водой Нафтуса оказывает на 44% животных ваготонический эффект, на 26% - симпатотонический, а у 30% крыс величина индекса напряжения как интегрального параметра вегетативной регуляции существенно не отличается от таковой интактных крыс. Выявлены канонические корреляционные связи вегетативного статуса с фагоцитозом микро- и макрофагов периферической крови ($R=0,90$), спленоцитогаммой ($R=0,75$), эндокринным статусом ($R=0,58$), иммуноцитогаммой периферической крови ($R=0,50$) и тимоцитогаммой ($R=0,44$). Методом дискриминантного анализа отобраны 6 эндокринных и 14 иммунных показателей, по совокупности которых особи с различным состоянием вегетативной регуляции распознаются с точностью 90%.

Ключевые слова: биоактивная вода Нафтуса, вегетотропные эффекты, эндокринное и иммунное сопровождение, крысы-самки.

ВСТУП

Раніше в нашій лабораторії виявлено, що тижневе напоювання щурів обох статей біоактивною водою Нафтуса чинить двоякий ефект на стан вегетативної регуляції: як ваготонічний (у 73% особин), так і симпатотонічний (у 27%). Така амбівалентність цілком закономірна, позаяк піддається прогнозуванню. Показано, що характер вегетотропного ефекту Нафтусі зумовлений початковим станом низки показників, принаймі динамічної м'язевої витривалості і резистентності до гіпоксичної гіпоксії, а також статтю і може бути передбачений з точністю 77%. Зокрема, ваготонічний ефект Нафтуса чинить, як правило, у особин із зниженими відносно інтактного контролю плавальним і гіпоксичним тестами, частіше жіночої статі. Натомість підвищені м'язева витривалість і стійкість до гіпоксії та чоловіча стать зумовлюють симпатотонічну реакцію організму щурів на вживання Нафтусі [18]. В клініко-фізіологічних спостереженнях, проведених нами в цей же період над жінками з хронічною ендокринно-гінекологічною патологією, поліваріантність вегетотропного ефекту курсового вживання Нафтусі була підтверджена і уточнена: у 25% виявлено ваготонічний, у 38% - симпатотонічний ефект, разом з тим, у 37% жінок індекс напруження Басвського залишався без суттєвих змін [4]. Підтверджена і можливість прогнозування характеру вегетотропного ефекту за сукупністю 23 нейрогормональних, гінекологічних і імунних предикторів з точністю 89% [5]. З огляду на наявність функціональних взаємозв'язків між параметрами вегетативного, ендокринного і імунного статусів як компонент триединого нейроендокринно-імунного комплексу [8,10,12,15,20], значний інтерес становлять супутні зміни ендокринних і імунних параметрів за різних вегетотропних ефектів води Нафтуса, досліджені в нашому клініко-фізіологічному спостереженні [3], але упущені в цитованому експериментальному дослідженні. Мета даного дослідження – заповнити цю прогалину.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження виконане у формі експерименту на 60 щурах-самках масою 230-300 г. 10 з-поміж них залишались інтактними, а інші напоювались через зонд біоактивною водою Нафтуса (свердловина 21-Н Трускавецького родовища) в дозі 1,5% маси тіла одноразово впродовж тижня. Через добу після останнього напоювання дослідних та інтактних тварин піддавали легкому ефірному наркозу, вводили під шкіру дистальних відділів лапок голчаті електроди і впродовж 15 с реєстрували ЕКГ у II стандартному відведенні з метою оцінки стану вегетативної регуляції методом варіаційної кардіоінтервалометрії [1,2]. Далі тварин сакрифікували шляхом декапітації з метою забору крові, наднирників, тимуса і селезінки. В плазмі крові визначали концентрацію ТТГ, тироксину, трийодтироніну і кортикостерону (методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням аналізатора „Тесом” і набору реактивів ЗАО “Алкор Био” [7]). В цільній крові

визначали загальний вміст лейкоцитів, відносний вміст елементів лейкоцитограми та імунотограми лімфоцитів, параметри фагоцитарної функції нейтрофілів і моноцитів уніфікованими методами [6,9,14]. Тимус і селезінку зважували і робили з них мазки-відбитки для підрахунку тимо- і спленоцитограми, як це описано в попередніх дослідженнях Трускавецької наукової школи бальнеології [14]. Аналогічні процедури проводили і з наднирниками для вимірювання товщини гломерулярної, фасцикулярної і ретикулярної зон їх кори.

Цифровий матеріал оброблений методами варіаційного, канонічного кореляційного і дискримінантного аналізів з використанням пакету програм “Statistica 5” за алгоритмом Трускавецької наукової школи бальнеології [14].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Про інтегральний стан вегетативної регуляції судили за індексом напруження Басвського Р.М. [1,2], дещо модифікованим Поповичем І.Л. шляхом отримання з нього кубічного кореня [11], тобто середнього геометричного, що математично більш коректно. Ретроспективно з дослідних тварин було сформовано три групи на основі співвідношення індивідуальних індексів напруження з середнім інтактної групи. За відсутність вегетотропного ефекту вважали знаходження індексу напруження в інтервалі $\pm 0,5\sigma$. В цьому інтервалі $(-0,46\sigma \div +0,50\sigma)$ виявились 15 тварин (табл. 1). У 22 щурів індекс напруження знаходився в інтервалі $-1,31\sigma \div -0,52\sigma$, що кваліфіковано нами як ваготонічний ефект, а у 13 особин констатовано симпатотонічний ефект $(+0,52\sigma \div +2,04\sigma)$. Отже, біоактивна вода Нафтуса чинить у 44% щурів-самок ваготонічний, а у 26% - симпатотонічний ефект, не впливаючи суттєво на вегетативний статус у 30% особин. Якщо ж із останньої групи 7 випадків індексу напруження в інтервалі $-0,46\sigma \div -0,05\sigma$ перенести у першу групу, а 8 тварин з інтервалу $+0,01\sigma \div +0,50\sigma$ – у третю групу, то частість ваготонічного ефекту складе 58%, а симпатотонічного – 42%, тобто різниця частостей практично зберігається $(44\% - 26\% = 18\%; 58\% - 42\% = 16\%)$. Такий перерахунок зроблено з метою співставлення наших даних з отриманими Козьявкіною О.В. і Бариляк Л.Г. [18]. Як бачимо, більша частість ваготонічного ефекту Нафтусі порівняно з такою симпатотонічного підтверджується, проте різниця між частостями вегетотропних ефектів в нашому дослідженні значно менш відчутна (16% проти 46%). Більше того, перерахунок частостей вегетотропних ефектів окремо для кожної статі, зроблений нами за базою даних, люб’язно наданою нам колегами, свідчить, що серед самок частість ваготонічного ефекту склала 88% проти 56,5% серед самців, а симпатотонічного – 12% і 43,5% відповідно. Такі розбіжності (у 1,52 р або на 30%), мабуть, можна пояснити застосуванням в попередньому експерименті дози Нафтусі 2% маси тіла, тобто більшої в 1,33 р відносно застосованої у нашому експерименті.

Таблиця 1. Варіанти вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса у щурів-самок

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

Примітки:

1. $X \pm m$ – середня величина та її похибка.
2. $I_D \pm m$ – середнє відношення індивідуальних величин до середньої величини інтактної групи та його похибка.
3. d $\pm m$ – середнє індивідуальних сигмальних відхилень від середньої величини інтактної групи та його похибка.

4. Параметри, значуще відмінні від такої інтактної групи, позначені *.
5. Значущі відмінності стосовно групи ваготонічного ефекту позначені ^v.
6. Значущі відмінності стосовно групи нейтрального ефекту позначені ⁿ.

Повертаючись до табл. 1, відзначимо, що ваготонічний ефект досягається за рахунок як значного підвищення вагального тонуусу і ваготонічного зсуву гуморального каналу, так і значного зниження симпатичного тонуусу. Натомість симпатотонічний ефект асоціюється із значним підвищенням симпатичного тонуусу, симпатотонічним зсувом гуморального каналу і значним зниженням вагального тонуусу. За нейтрального вегетотропного ефекту помірне зменшення ΔX компенсується незначним збільшенням АМо і зменшенням Мо. При цьому зміни параметрів вегетативної регуляції мають реципрокний характер, про що свідчить значна інверсна кореляція між ΔX і АМо ($r=-0,72$) та між Мо і АМо ($r=-0,82$), а також пряма кореляція між ΔX і Мо ($r=0,84$). Близькі коефіцієнти кореляції наводять вже цитовані автори [18]: -0,70; -0,64 і 0,74 відповідно.

Такі кореляційні зв'язки є відображенням давно відомих фактів, що посилення симпатичних ефекторних впливів на β_1 -адренорецептори постсинаптичних мембран супроводжується реципрокним ослабленням вагальних впливів на постсинаптичні мембрани через β_2 - і, можливо, α_2 -адренорецептори пресинаптичних мембран парасимпатичних терміналей, що зменшує вивільнення ними ацетилхоліну. І навпаки, посилення вагальних ефекторних впливів на постсинаптичні М-холінорецептори асоційоване із реципрокним ослабленням симпатичних впливів через М-холінорецептори пресинаптичних мембран адренергічних нервових закінчень шляхом гальмування вивільнення ними норадреналіну [13,16,19].

При аналізі супутніх змін морфо-функціональних параметрів кори наднирників (табл. 2) передовсім привертає до себе увагу значне зниження рівня в плазмі кортикостерону, асоційоване із збільшенням товщини продукуючої його фасцикулярної зони у щурів, підлеглих симпатотонічному ефекту Нафтусі. Протилежні зміни цих морфо-функціональних параметрів, але лише у вигляді тенденції, мають місце і за ваготонічного ефекту Нафтусі.

Таблиця 2. Супутні зміни морфо-функціональних параметрів кори наднирників за різних вегетотропних ефектів води Нафтуся

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

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

Скринінг кореляційних зв'язків між параметрами вегетативної регуляції, з одного боку, та морфо-функціональними параметрами кори наднирників – з іншого боку, виявив значущі коефіцієнти кореляції (критична величина $|r|$ для вибірки із 60 тварин – 0,25) АМо з товщиною гломерулярної

($r=0,40$) і фасцикулярної ($r=0,37$) зон, Мо – з ними ж, але протилежного характеру ($r=-0,25$ і $-0,33$ відповідно). Заслужують уваги пограничні зв'язки ΔX з гломерулярною зоною ($r=-0,23$) і АМо – з кортикостероном ($r=-0,22$). Маса наднирників слабо пов'язана лише з АМо ($r=-0,18$), як і товщина ретикулярної зони ($r=0,14$).

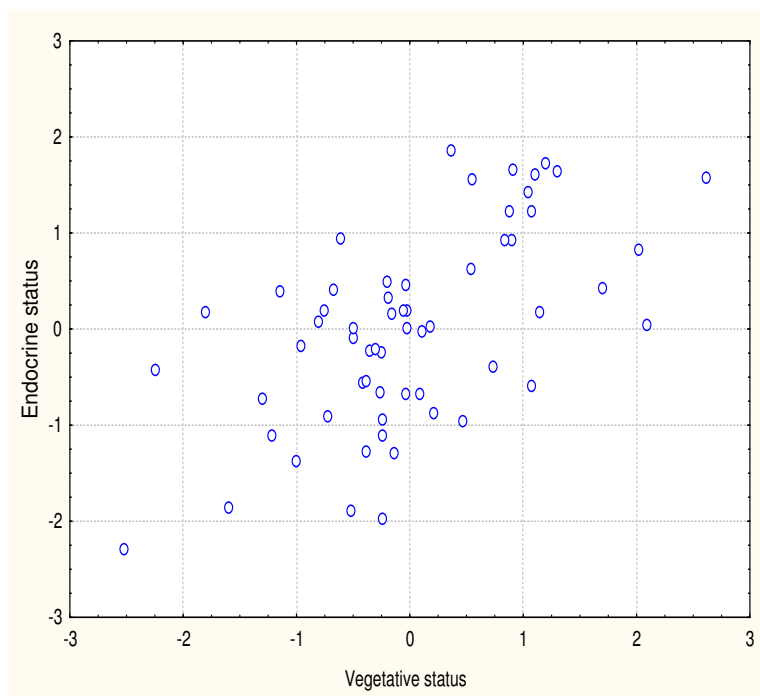
Стосовно тироїдних гормонів (табл. 3) значущі зміни виявлено лише за нейтрального вегетотропного ефекту Нафтусі, при цьому рівень прогормону тироксину зростає, а істинного тироїдного гормону трийодтироніну – знижується (між їх рівнями існує значний інверсний зв'язок: $r=-0,68$). Звідси випливає припущення, що Нафтуса активує вивільнення T_4 , але гальмує його трансформацію у T_3 , проте лише за умов стабільного вегетативного статусу. З параметрами вегетативної регуляції тироїдні гормони значуще не корелюють, можна відзначити лише зв'язок між T_4 і Мо ($r=0,20$).

Таблиця 3. Супутні зміни функціональних параметрів щитовидної залози за різних вегетотропних ефектів води Нафтуса

Група та вегетотропний ефект	Параметр	T_4 , нМ/л	T_3 , нМ/л	ТТГ, мМО/л
Інтактна n=10	$X \pm m$	$55,0 \pm 5,5$	$2,33 \pm 0,18$	$0,26 \pm 0,10$
	$I_D \pm m$	1	1	1
	$d \pm m$	0	0	0
Ваготонічний n=22	$X \pm m$	$59,9 \pm 2,5$	$2,31 \pm 0,08$	$0,24 \pm 0,06$
	$I_D \pm m$	$1,09 \pm 0,05$	$0,99 \pm 0,04$	$0,94 \pm 0,24$
	$d \pm m$	$+0,28 \pm 0,15$	$-0,04 \pm 0,15$	$-0,05 \pm 0,18$
Нейтральний n=15	$X \pm m$	$66,2 \pm 3,6$	$2,13 \pm 0,10$	$0,24 \pm 0,04$
	$I_D \pm m$	$1,20 \pm 0,07^*$	$0,92 \pm 0,04$	$0,91 \pm 0,17$
	$d \pm m$	$+0,64 \pm 0,21^*$	$-0,35 \pm 0,19$	$-0,07 \pm 0,14$
Симпатотонічний n=13	$X \pm m$	$54,2 \pm 3,0^n$	$2,22 \pm 0,08$	$0,25 \pm 0,07$
	$I_D \pm m$	$0,98 \pm 0,05^n$	$0,95 \pm 0,03$	$0,95 \pm 0,25$
	$d \pm m$	$-0,04 \pm 0,17^n$	$-0,19 \pm 0,14$	$-0,04 \pm 0,20$

Процедура канонічного кореляційного аналізу виявила значний зв'язок між вегетативним і ендокринним статусами : $R=0,60$; $R^2=0,36$; $\chi^2_{(18)}=37,9$; $p=0,04$ (рис. 1).

Рис. 1. Канонічний зв'язок між показниками вегетативного і ендокринного статусів



Аналіз супутніх змін параметрів імунного статусу доречно розпочати з центрального органу імунітету – тимусу. За середніми величинами виявлено (табл. 4), що паттерну вегетотропної динаміки відповідає більш-менш лише паттерн відносного вмісту в тимусі епітеліоцитів: тенденція до зниження за ваготонічного ефекту, відсутність змін – за нейтрального і тенденція до підвищення - за

симпатотонічного ефекту Нафтусі. Скринінг виявив значущі зв'язки симпатичного тону з відносним вмістом в тимусі не лише епітеліоцитів ($r=0,27$), а і лімфоцитів ($r=-0,31$), а також з ентропією тимоцитограми ($r=0,29$) і пограничний зв'язок з масою тимуса ($r=0,23$). Гуморальний канал регуляції корелює з цими параметрами протилежним чином: $r=-0,29$; $0,27$ і $-0,25$ відповідно, а вагальний тонус – лише з Т-лімфоцитозом ($r=0,25$) і погранично – з ентропією ($r=-0,23$).

Таблиця 4. Супутні зміни морфо-функціональних параметрів тимуса за різних вегетотропних ефектів води Нафтуся

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

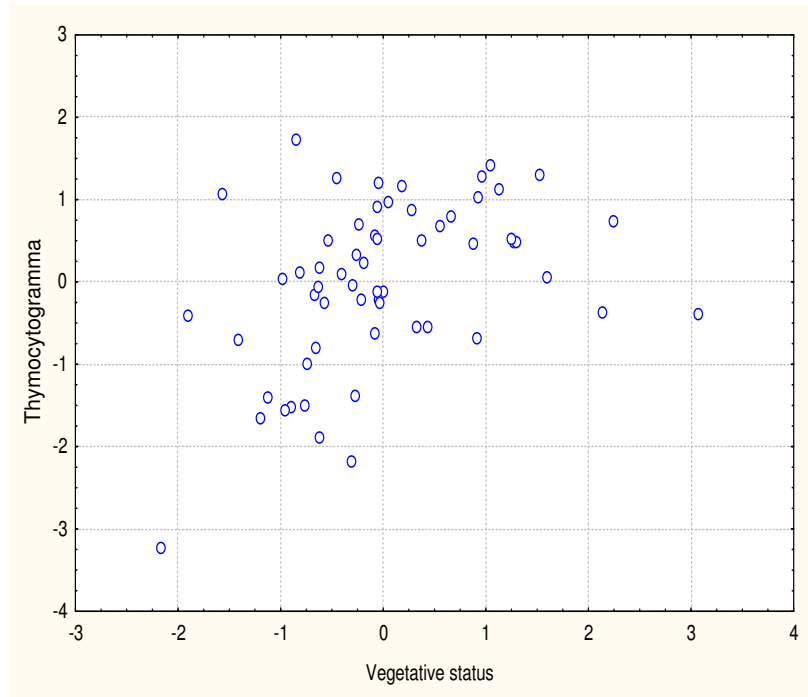
Продовження таблиці 4.

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

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

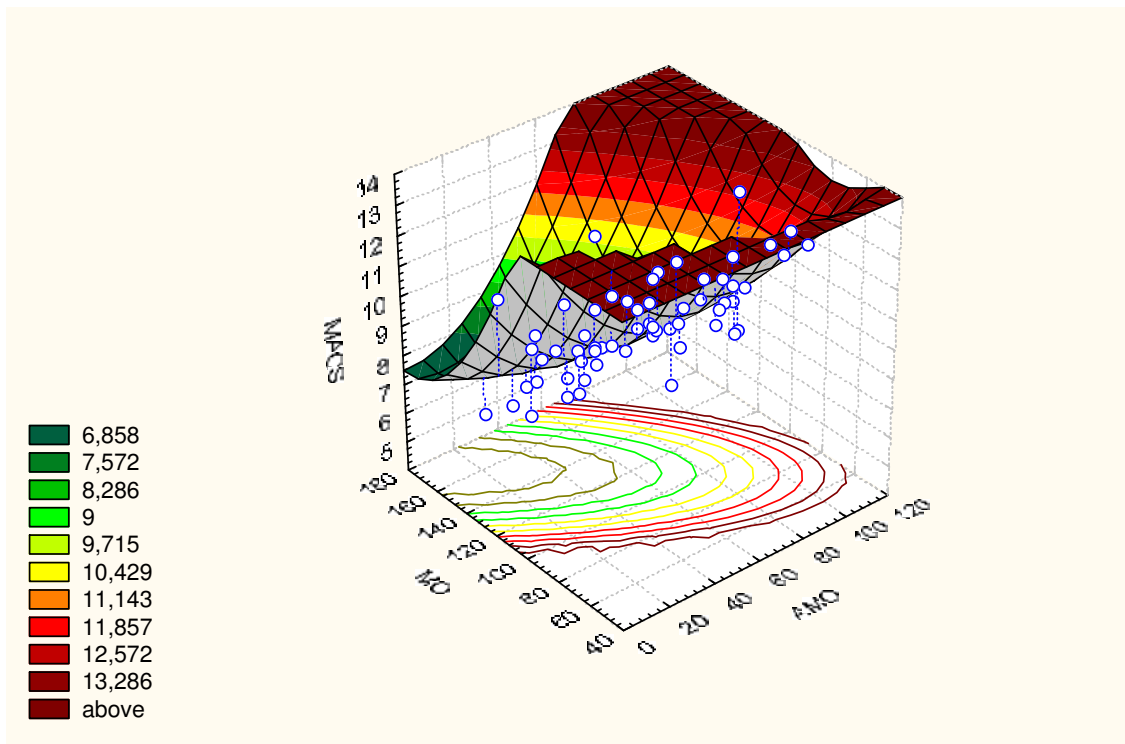
Канонічний кореляційний аналіз засвідчує лише помірний зв'язок між вегетативним статусом і морфо-функціональним станом тимуса: $R=0,44$; $R^2=0,19$; $\chi^2_{(12)}=17,7$; $p=0,12$ (рис. 2).

Рис. 2. Канонічний зв'язок між показниками вегетативного статусу і тимоцитограми



Серед супутніх змін морфо-функціональних параметрів селезінки (табл. 5) передовсім звертає на себе увагу паттерн відносного вмісту в ній макрофагів: суттєве зниження за ваготонічного ефекту, відсутність змін за нейтрального і суттєве підвищення – за симпатотонічного ефекту Нафтусі. Про підлеглисть вмісту макрофагів селезінки вегетативним впливам свідчить його значний прямий зв'язок із симпатичним корелятом АМо ($r=0,68$) та інверсний – з вагальними корелятами: ΔX ($r=-0,41$) і Мо ($r=-0,64$). Сумісні симпатичні і гуморальні впливи детермінують рівень макрофагів спленоцитограми на 49% (рис.3).

Рис. 3. Залежність вмісту в селезінці макрофагів від сумісного впливу симпатичного тону і гуморального каналу вегетативної регуляції



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

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

$$\text{MacS} = 11,12 + 0,042 * \text{AMo} - 0,053 * \text{Mo} + 0,018 * \Delta X; R = 0,75; R^2 = 0,56; F_{(3,6)} = 23,5; p < 10^{-5}; m = \pm 1,2.$$

Протилежним чином і лише помірно пов'язаний з параметрами вегетативної регуляції вміст в селезінці лімфобластів. Відповідні коефіцієнти кореляції складають: -0,27 (AMo); 0,24 (ΔX) і 0,30 (Mo). Виявлено також погранично значущу інверсну кореляцію симпатичного тону з лімфоцитозом і плазмоцитозом селезінки ($r = -0,25$ в обидвох випадках), а також варту уваги – з ретикулоцитозом ($r = 0,20$).

У підсумку канонічна кореляція між вегетативним статусом і морфо-функціональним станом селезінки виявляється вельми сильною: $R = 0,75; R^2 = 0,56; \chi^2_{(15)} = 51,5; p < 10^{-5}$ (рис. 4).

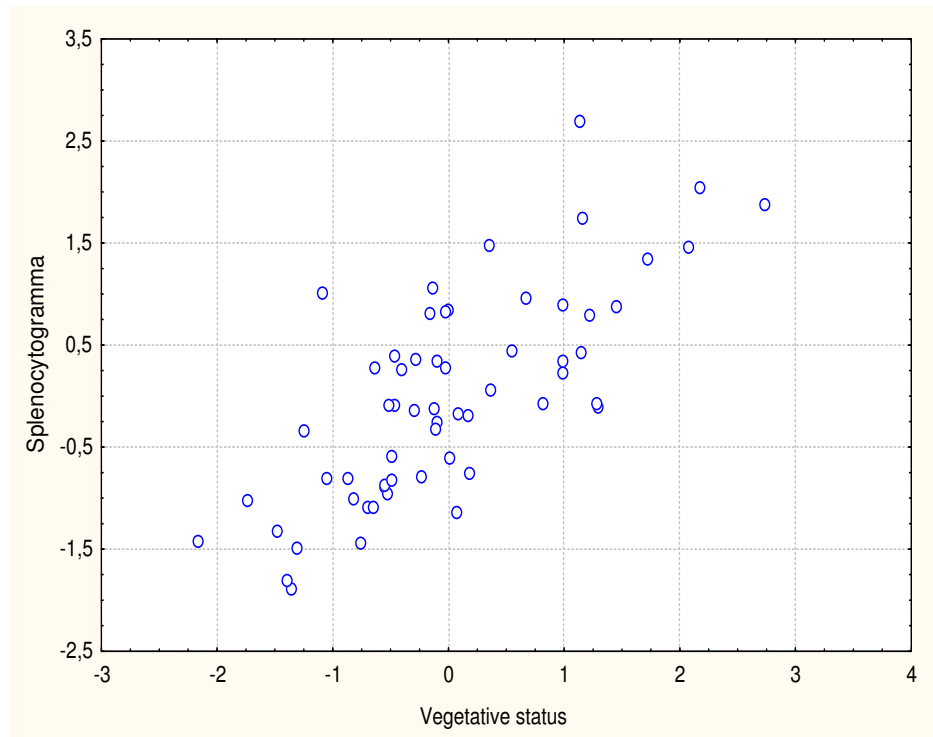
Таблиця 5. Супутні зміни морфо-функціональних параметрів селезінки за різних вегетотропних ефектів води Нафтуса

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

Продовження таблиці 5.

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

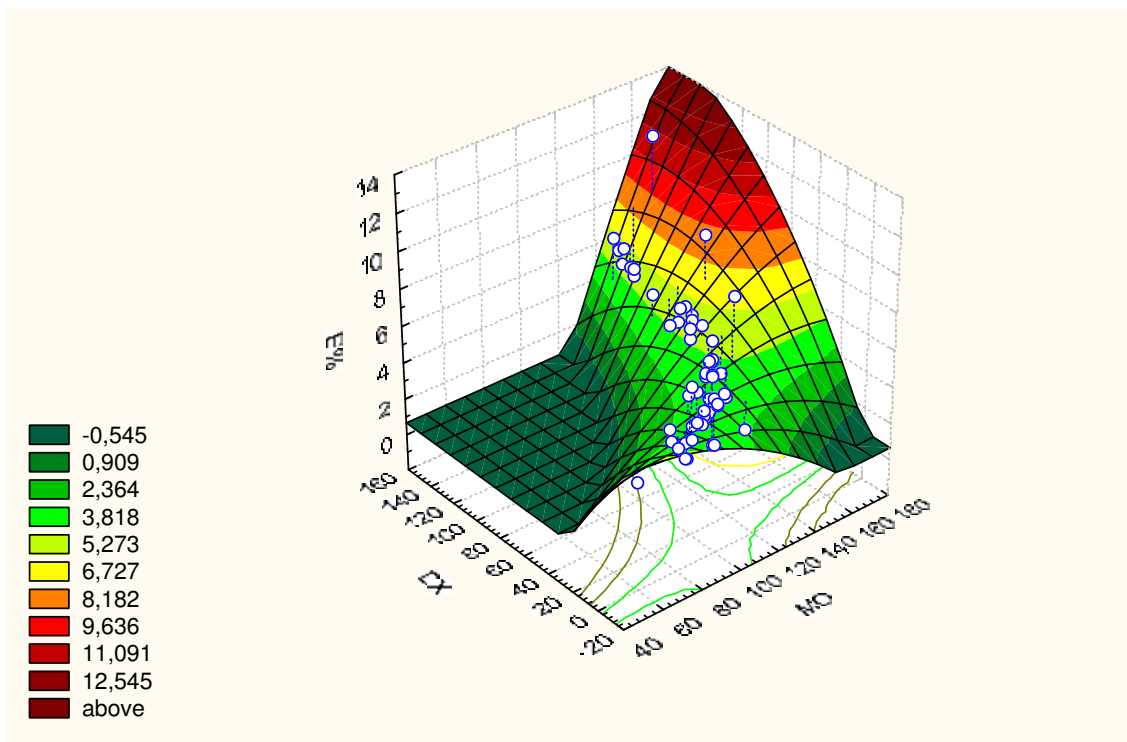
Рис. 4. Канонічний зв'язок між показниками вегетативного статусу і спленоцитограми



Перейшовши до аналізу лейкоцитограми периферійної крові, відзначимо, що виявлена значна пряма кореляція між еозинофілією та загальними параметрами: M_0 ($r=0,51$) і ΔX ($r=0,48$). Позаяк останні тісно взаємозв'язані, їх сумісний вплив на рівень еозинофілів практично не відрізняється від впливів кожного окремого фактора (рис. 5):

$$E\% = -0,679 + 0,035 * M_0 + 0,07 * \Delta X; R=0,51; R^2=0,26; F_{(2,6)}=10,1; p < 10^{-5}; m = \pm 1,7.$$

Рис. 5. Залежність вмісту в крові еозинофілів від сумісного впливу загального тонуру і гуморального каналу вегетативної регуляції



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

$$E\% = -1,71 + 0,041 * \Delta X + 0,057 * A M_0; R=0,66; R^2=0,43; F_{(2,6)}=21,9; p < 10^{-5}; m = \pm 1,5.$$

Ще вища міра детермінації (73%) еозинофілії сумісним впливом гуморального каналу і симпатичного тону (рис. 6):

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

Включення у рівняння множинної регресії всіх трьох параметрів вегетативної регуляції суттєво не збільшує детермінації вегетативним статусом рівня в крові еозинофілів, яка сягає 75% (рис. 7)

$$E\% = -17,9 + 0,013 * \Delta X + 0,125 * Mo + 0,1075 * AMo; R = 0,87; R^2 = 0,75; F_{(3,6)} = 57,4; p < 10^{-6}; m = \pm 1,0.$$

$$E\% = 0,346 * \Delta X + 1,486 * Mo + 1,447 * AMo; R = 0,87; R^2 = 0,75; \chi^2_{(3)} = 79,4; p < 10^{-6};$$

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

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

Рис. 6. Залежність вмісту в крові еозинофілів від сумісного впливу гуморального каналу вегетативної регуляції і симпатичного тону

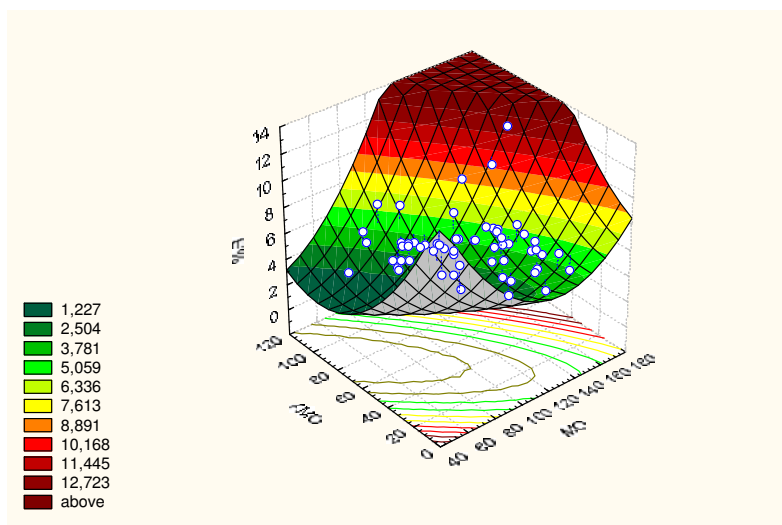
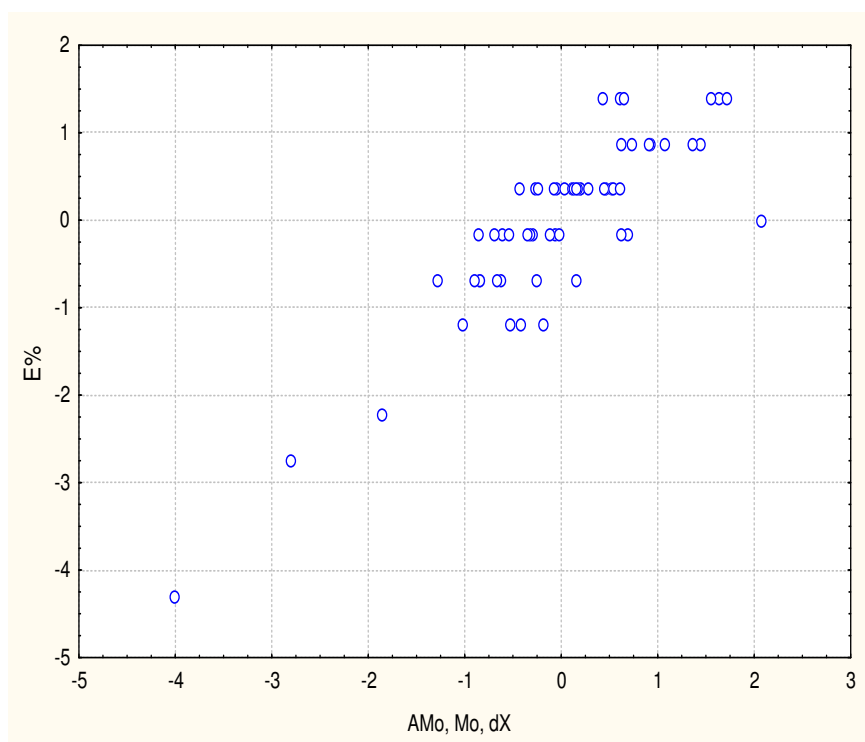


Рис. 7. Залежність вмісту в крові еозинофілів від сумісного впливу всіх трьох параметрів вегетативної регуляції



Попри відзначені зв'язки, розбіжності між групами за еозинофілією не настільки чіткі, як слід було очікувати (табл. 6). Все ж мають місце протилежні відхилення від норми за альтернативних вегетотропних ефектів Нафтусі. Обернений паттерн спостерігається для загального вмісту лейкоцитів, що зумовлено слабким інверсним зв'язком лейкоцитозу з Мо ($r=-0,28$). Заслужує уваги погранична кореляція між ΔX і базофілією ($r=0,24$).

Таблиця 6. Супутні зміни морфо-функціональних параметрів лейкоцитограми периферійної крові за різних вегетотропних ефектів води Нафтуса

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

Продовження таблиці 6.

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

З-поміж параметрів фагоцитарної функції нейтрофілів-мікрофагів і моноцитів-макрофагів периферійної крові (табл. 7) слабка кореляція з параметрами вегетативної регуляції виявлена лише для фагоцитарного числа нейтрофілів ($r=0,33$ з вагальним тонусом і $r=0,30$ з гуморальним каналом) та фагоцитарного індексу моноцитів ($r=-0,29$ з симпатичним тонусом).

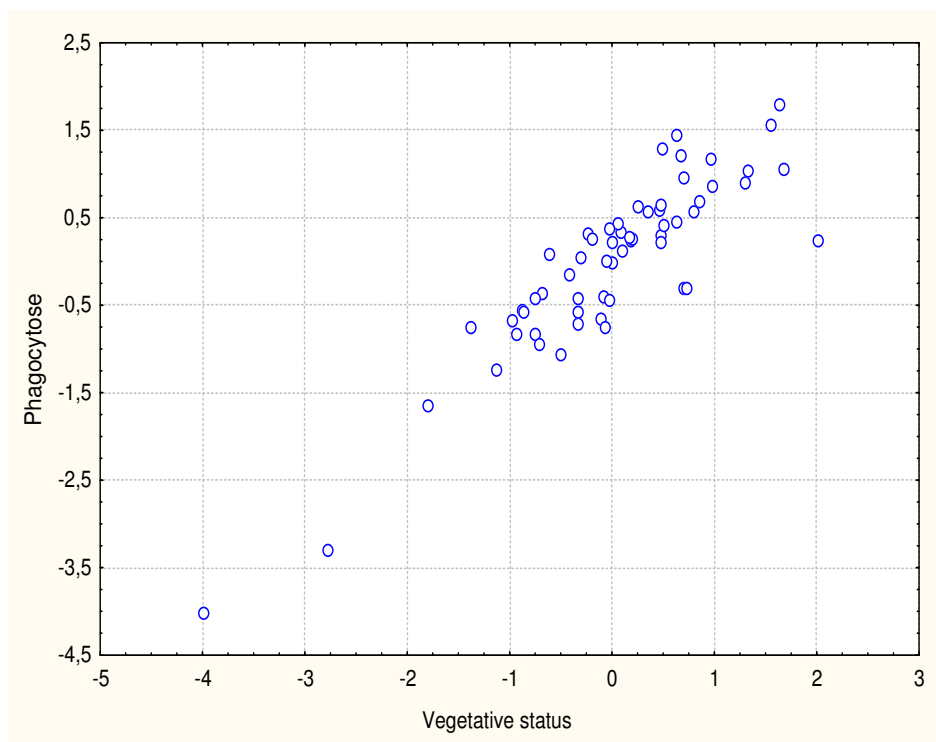
Таблиця 7. Супутні зміни функціональних параметрів фагоцитів периферійної крові за різних вегетотропних ефектів води Нафтуса

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

Це проявляється у мінімальній мірі пригнічення інтенсивність фагоцитозу **мікрофагів** за ваготонічного ефекту Нафтусі та протилежних змінах активності фагоцитозу **макрофагів** за її альтернативних вегетотропних ефектів, тоді як активність фагоцитозу мікрофагів однаковою мірою знижувалась, а індекс клінігу мікрофагів та інтенсивність фагоцитозу макрофагів - однаковою мірою підвищувались в усіх групах тварин.

Попри слабкі **попарні** кореляційні зв'язки між показниками вегетативної регуляції – з одного боку, і лейкоцитограми та фагоцитозу – з іншого боку, **канонічна** кореляція між цими сетами виявилась дуже сильною: $R=0,89$; $R^2=0,79$; $\chi^2_{(18)}=109$; $p<10^{-4}$ (рис.8).

Рис. 8. Канонічний зв'язок між показниками вегетативного статусу і фагоцитозу та лейкоцитограми периферійної крові



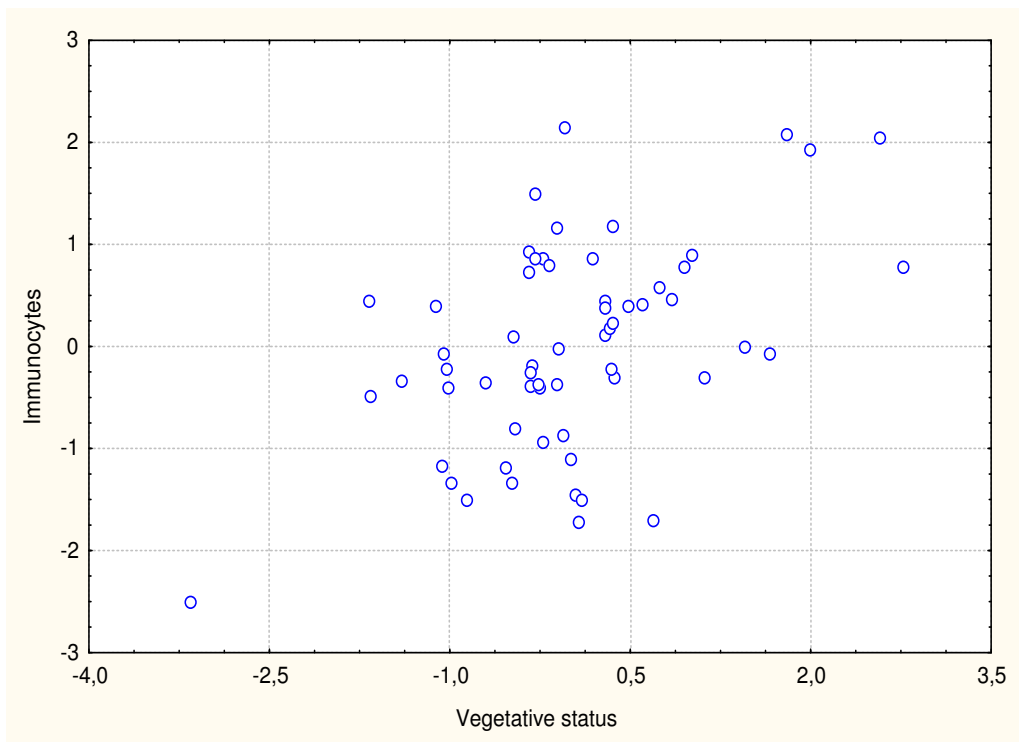
Зовсім слабкими виявились попарні кореляційні зв'язки між показниками вегетативної регуляції і імуноцитограми периферійної крові. Уваги заслуговують хіба що зв'язки вагального тонузу з відносним вмістом Т-гелперів ($r=-0,21$), В-лімфоцитів ($r=-0,19$) і натуральних кілерів ($r=0,15$). Разом з тим, має місце значуща кореляція ($r=0,31$) з ним ентропії імуноцитограми. Це проявляється у слабких, але протилежних тенденціях змін ентропії, як індикатора структурного резерву імуноцитів, за альтернативних вегетотропних ефектів Нафтусі (табл. 8).

Таблиця 8. Супутні зміни морфо-функціональних параметрів імуноцитограми периферійної крові за різних вегетотропних ефектів води Нафтуса

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

Канонічний кореляційний зв'язок між вегетативним статусом і імуноцитограмою знайдено помірним: $R=0,50$; $R^2=0,25$; $\chi^2_{(12)}=25,0$; $p=0,015$ (рис.9).

Рис. 9. Канонічний зв'язок між показниками вегетативного статусу і імуноцитограми периферійної крові



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

Констатовано, що факторна структура вегетативного радикалу формується найбільшою мірою позитивним навантаженням від симпатичного тонусу ($r=0,95$) та дещо меншим негативним навантаженням від гуморального каналу ($r=-0,87$), тоді як негативне факторне навантаження від вагального тонусу значно слабше ($r=-0,61$). З іншого боку, ендокринно-імунний радикал репрезентований (в порядку зменшення факторного навантаження): відносним вмістом в селезінці макрофагів ($r=0,94$), товщиною фасцикулярної ($r=0,54$) і гломерулярної ($r=0,47$) зон кори наднирників, відносним вмістом в тимусі епітеліоцитів ($r=0,40$), лейкоцитозом периферійної крові ($r=0,33$), ентропією тимоцитограми ($r=0,33$) і масою тимуса ($r=0,29$). Несуттєвими є навантаження від вмісту в селезінці ретикулоцитів ($r=0,19$), товщини ретикулярної зони кори наднирників ($r=0,16$) і вмісту в крові В-лімфоцитів ($r=0,10$). Канонічний кореляційний зв'язок між вегетативним статусом і даною ендокринно-імунною плеядою вельми сильний: $R=0,79$; $R^2=0,62$; $\chi^2_{(30)}=70,2$; $p<10^{-4}$ (рис.10).

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

З другої плеяди, на відміну від першої, екстрагуються дві значущі пари канонічних радикалів. Факторна структура вегетативного радикалу першої пари отримує практично однакові навантаження від гуморального каналу ($r=0,64$) і вагального тонусу ($r=0,61$) та лише дуже слабке і протилежне за знаком - від симпатичного тонусу ($r=-0,12$). Комплементарний радикал формується імунними параметрами крові - рівнем еозинофілів ($r=0,92$), інтенсивністю фагоцитозу мікрофагів ($r=0,45$), ентропією імуноцитограми ($r=0,33$), рівнями натуральних кілерів ($r=0,28$) і базофілів ($r=0,23$). Параметри канонічної кореляції між радикалами цієї пари виявились вражаючі: $R=0,94$; $R^2=0,88$; $\chi^2_{(39)}=149$; $p<10^{-6}$ (рис.11). Це означає, що спричинені Нафтусею зміни вагального тонусу і гуморального каналу на 88% детермінують протилежно скеровані зміни перелічених 5 імунних параметрів крові (зниження - за симпатотонічного ефекту, підвищення - за ваготонічного).

Рис. 10. Канонічний зв'язок між вегетативним статусом та прямо детермінованими ним ендокринними і імунними показниками

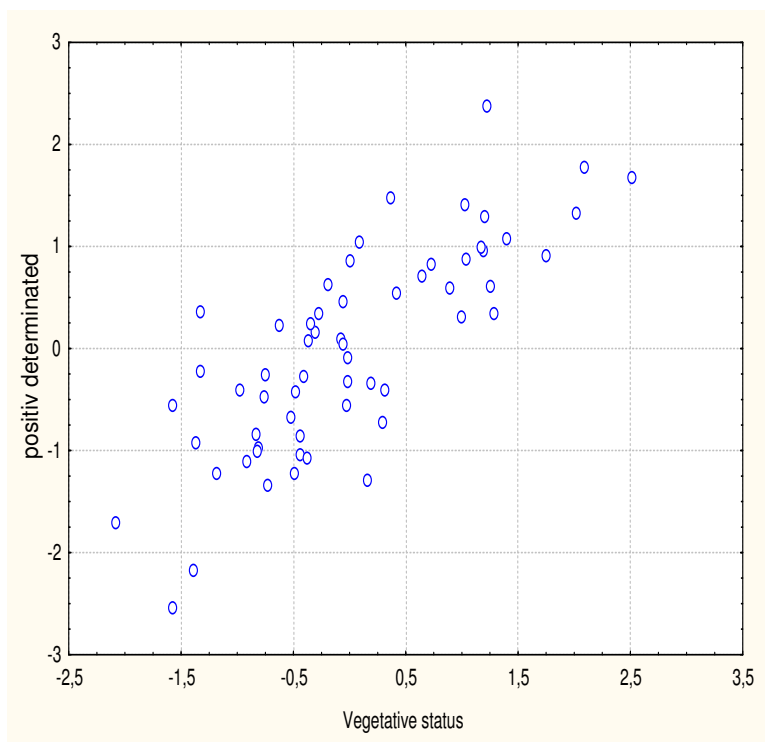
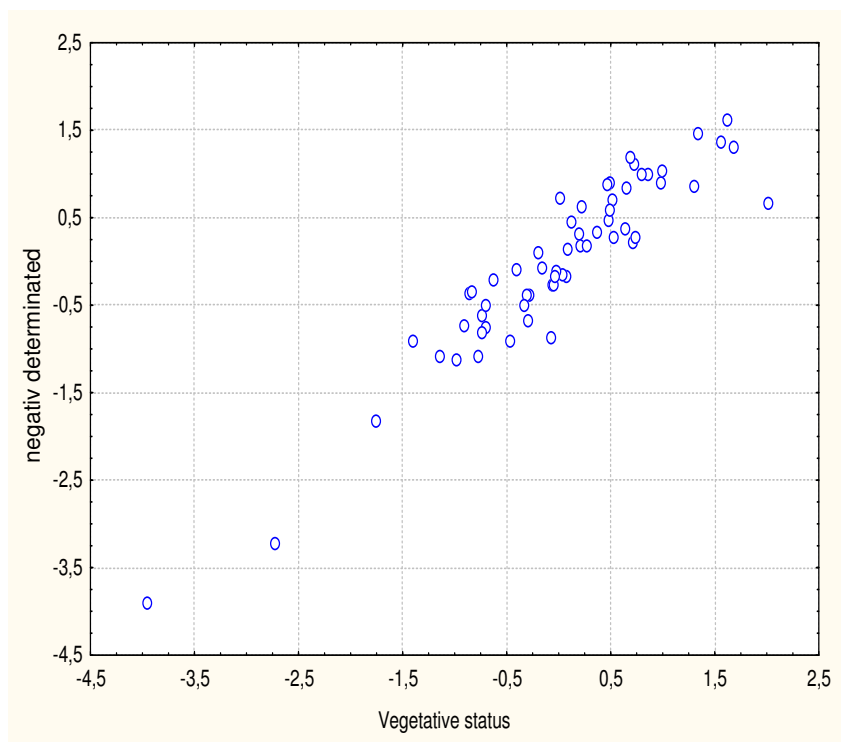


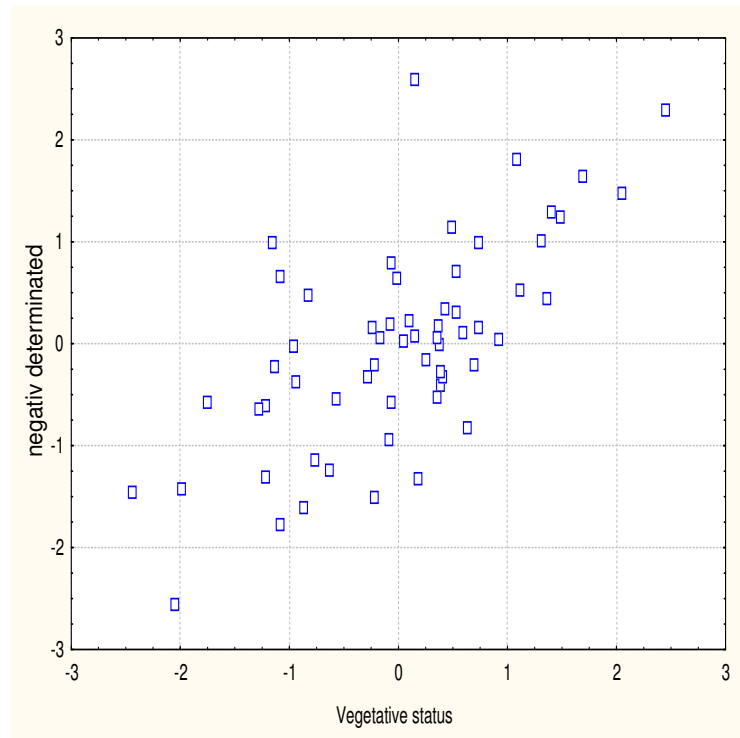
Рис. 11. Канонічний зв'язок між вагальним тонусом і гуморальним каналом та інверсно детермінованими ними імунними показниками



Факторна структура вегетативного радикалу другої пари отримує максимальне пряме навантаження від симпатичного тону (r=0,91) та значно слабші інверсні навантаження від гуморального каналу (r=-0,74) і вагального тону (r=-0,43). Відповідний імунно-ендокринний радикал репрезентований плазмоцитозом селезінки (r=-0,49), активністю фагоцитозу макрофагів крові (r=-0,45), лімфобластозом (r=-0,41) і лімфоцитозом (r=-0,40) селезінки, лімфоцитозом тимуса (r=-0,39) і Т-лімфоцитозом крові (r=-0,35), а також кортикостеронемією (r=-0,35) і масою наднирників (r=-0,33). Параметри канонічної кореляції між радикалами даної пари значно слабші: R=0,68;

$R^2=0,46$; $\chi^2_{(24)}=41,3$; $p=0,015$ (рис.12). Це означає, що зміни перелічених 6 імунних і 2 ендокринних параметрів на 46% інверсно детермінуються вегетотропними ефектами Нафтусі (знижуються - за симпатотонічного, підвищуються – за ваготонічного ефекту).

Рис. 12. Канонічний зв'язок між вегетативним статусом та інверсно детермінованими ним ендокринними і імунними показниками



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

Комплементарний вагодепресорному імунний радикал отримує негативні факторні навантаження від еозинофілії крові ($r=-0,79$), інтенсивності фагоцитозу мікрофагів крові ($r=-0,40$), ентропії імуноцитограми ($r=-0,28$) і лімфобластозу селезінки ($r=-0,27$), а позитивні навантаження на нього дають макрофаги селезінки ($r=0,43$), лейкоцити крові ($r=0,28$) і епітеліоцити тимуса ($r=0,25$). Канонічна кореляція між радикалами близька до повної: $R=0,98$; $R^2=0,96$; $\chi^2_{(69)}=253$; $p<10^{-6}$ (рис.13). Отже, рівні перших 4 імунних параметрів прямим чином, а інших 3 – оберненим чином детермінуються на 96% вагальними нервовими і гуморальними впливами.

Спарений з симпатоактивуючим імунно-ендокринний радикал репрезентований прямим чином макрофагами селезінки ($r=0,67$), гломерулярною ($r=0,43$) і фасцикулярною ($r=0,41$) зонами кори наднирників, еозинофілією крові ($r=0,41$), масою тимуса ($r=0,28$), ентропією тимоцитограми ($r=0,25$) і її епітеліоцитами ($r=0,24$) та оберненим чином – плазмоцитозом селезінки ($r=-0,35$), активністю фагоцитозу макрофагів ($r=-0,32$), Т-гелперами крові ($r=-0,32$), масою наднирників ($r=-0,31$), лімфоцитозом селезінки ($r=-0,27$) і тимуса ($r=-0,25$), а також кортикостеронемією ($r=-0,23$). Канонічна кореляція між радикалами теж дуже сильна: $R=0,92$; $R^2=0,85$; $\chi^2_{(44)}=108$; $p<10^{-6}$ (рис.14). Це свідчить про те, що симпатичні (в основному нервові, меншою мірою гуморальні) впливи на 85% детермінують відповідно одно- чи протилежно скеровані зміни перелічених ендокринних і імунних параметрів.

Рис. 13. Канонічний зв'язок між першою парою радикалів вегетативного та імунного статусів

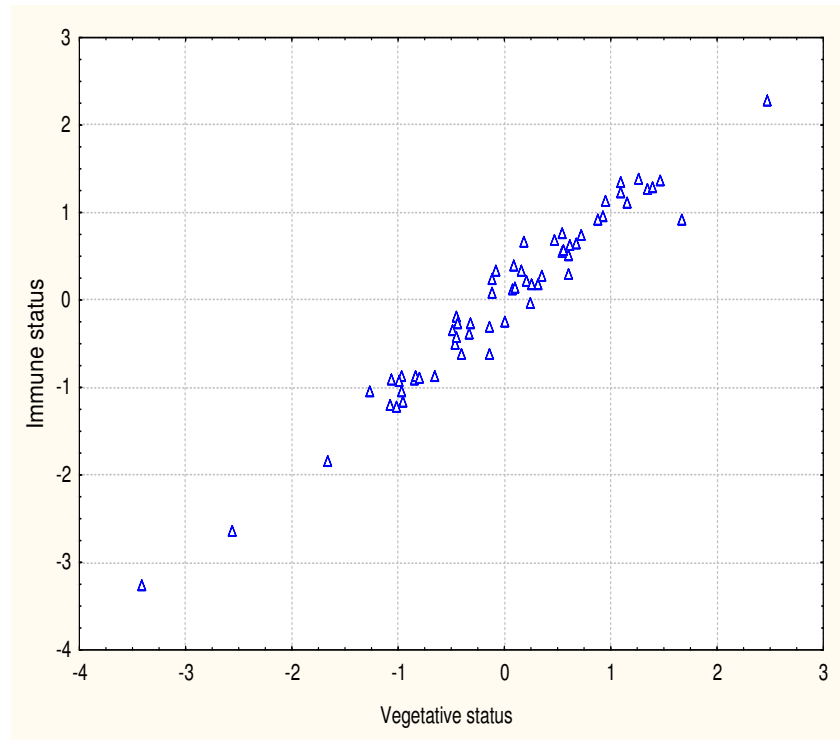
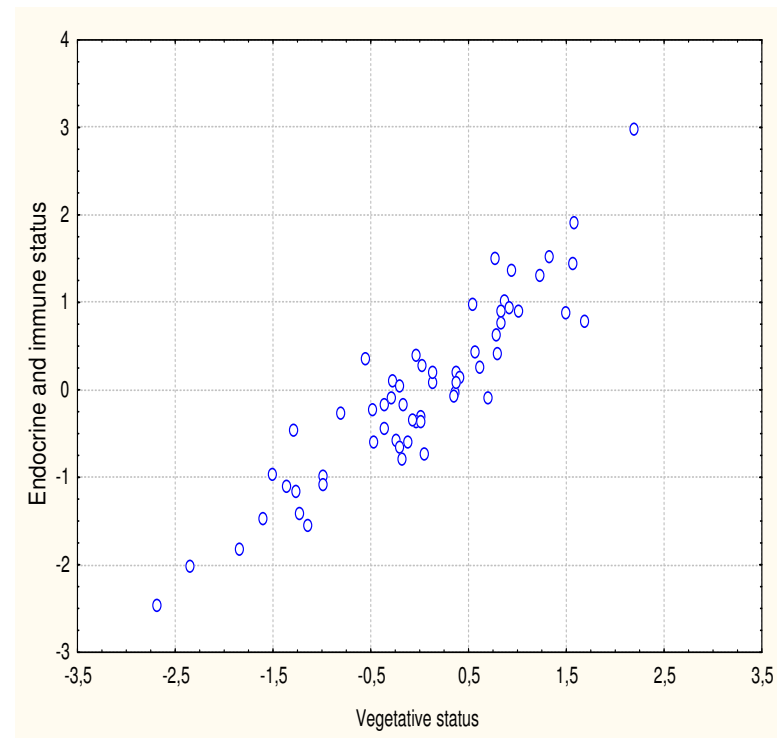


Рис. 14. Канонічний зв'язок між другою парою радикалів вегетативного та ендокринного і імунного статусів



Виявлені зв'язки узгоджуються з даними літератури [8,10,15,20] про іннервацію тимуса і селезінки волокнами вегетативної (автономної) нервової системи та наявність на поверхні імунокомпетентних клітин імунних органів і периферійної крові відповідних рецепторів, через які реалізуються нервові та гуморальні адренергічні і холінергічні ефекти.

З метою селекції ознак, за сукупністю яких кожна група тварин - підлеглих ваготонічному (V) чи симпатотонічному (S) ефектам води Нафтуса, а також із незмінним вегетативним статусом чи інтактних (N) - значуще відрізняється одна від одної, застосовано метод дискримінантного аналізу

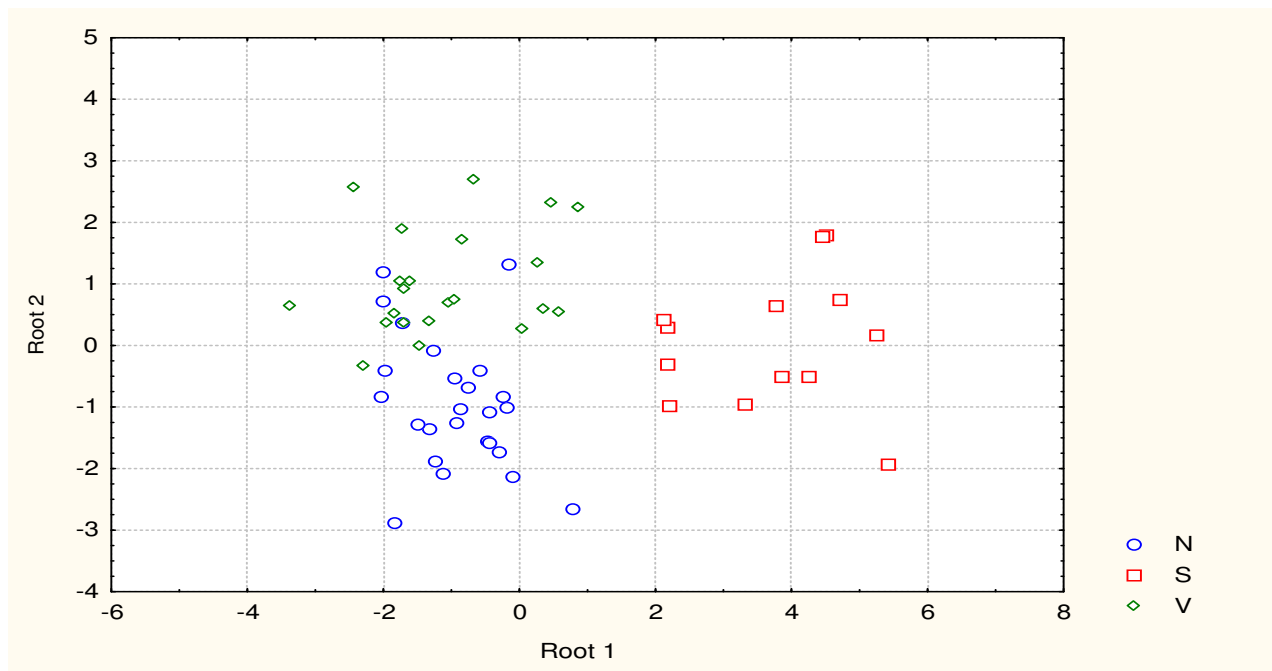
(forward stepwise [17]). Програмою відібрано із 55 зареєстрованих показників 20 розпізнаючих (дискримінуючих).

Відібрані показники в своїй сукупності чітко виокремлюють три групи шурів, про що свідчать потужність дискримінації (Wilks' $\Lambda=0,111$; approx. $F_{(40,8)}=3,8$; $p<10^{-6}$) та квадрати віддалей Mahalanobis (D^2_M) між групами. Зокрема D^2_M між групами N і V складає 4,1 ($F=1,54$; $p=0,12$), N і S - 23,8 ($F=6,4$; $p=10^{-6}$), V і S - 25,3 ($F=6,4$; $p<10^{-6}$).

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

Про абсолютний вклад кожної змінної у значення тієї чи іншої дискримінантної функції дають інформацію нестандартизовані (біжучі) коефіцієнти для канонічних дискримінантних функцій (RCCDF), приведені в табл. 10 і 11. Сума добутоків RCCDF на значення дискримінантних змінних плюс константа (ConDF) дають значення дискримінантної функції (радикала) для кожного щура зокрема. Це уможливило візуалізацію як окремої особини (у вигляді точки), так і груп (у вигляді скупчень точок - кластерів) у двомірному просторі дискримінантних радикалів (рис. 15).

Рис. 15. Нестандартизовані індивідуальні канонічні величини дискримінантних радикалів щурів, підлеглих ваготонічному (V) чи симпатотонічному (S) ефектам води Нафтуса, а також з незмінним вегетативним статусом чи інтактних (N)



Перша дискримінантна функція (радикал) значуще корелює з відносним вмістом в спленоцитограмі макрофагів ($r=0,36$) і товщиною фасцикулярної зони кори наднирників ($r=0,28$), які, своєю чергою, значно пов'язані між собою ($r=0,55$). Видно, що вдовж осі першого радикала локалізація щурів, підлеглих ваготонічному ефекту, і щурів із незмінним вегетативним статусом практично однакова, що підтверджується величинами центроїдів обох кластерів: -1,1 і -0,9 відповідно. Натомість кластер щурів, підлеглих симпатотонічному ефекту Нафтуса, значно зміщений вправо (центроїд кластера: +3,7). Це відображує (табл. 10) мінімальні розбіжності між кластерами V і N за відносним вмістом в спленоцитограмі макрофагів, товщиною фасцикулярної зони кори наднирників, масою тимуса, рівнем в плазмі кортикостерону і тироксину, відносним вмістом лімфоцитів в селезінці та еозинофілів в периферійній крові, тоді як у особин кластера S перші 3 показники суттєво більші, а решта 4 – менші. Подібною до першого (наростаючого) паттерна є динаміка вмісту еозинофілів в селезінці і епітеліоцитів в тимусі, а до другого (спадаючого) паттерна – динаміка лімфоцитів тимуса і плазмоцитів селезінки.

Таблиця 10. Підсумки дискримінантного аналізу ендокринних і імунних супутників вегетотропних ефектів води Нафтуса, пов'язаних з першим дискримінантним радикалом.

N _Δ	Дискримінантна змінна та її норма	Ефект	V	N	S	Критерії Wilks'	
		Параметр	n=22	n=25	n=13		
1.	Макрофаги спленоцитограми, % 8,3±0,6	X±m	7,3±0,3	8,3±0,3	10,2±0,4	Λ	0,619
		RCCDF1	0,818	0,818	0,818	F	17,6
		RCCDF2	-0,557	-0,557	-0,557	P	=10 ⁻⁶
		CoeCF	-3,33	-2,11	1,14		
3.	Фасцикулярна зона КН, мкм 378±20	X±m	403±19	380±10	481±17	Λ	0,434
		RCCDF1	0,009	0,009	0,009	F	9,50
		RCCDF2	0,004	0,004	0,004	P	<10 ⁻⁶
		CoeCF	0,195	0,189	0,236		
11.	Маса тимуса, мг 80±6	X±m	72±4	68±3	82±5	Λ	0,212
		RCCDF1	0,019	0,019	0,019	F	5,01
		RCCDF2	-0,006	-0,006	-0,006	P	<10 ⁻⁶
		CoeCF	0,304	0,318	0,399		
7.	Еозинофіли спленоцитограми, % 1,3±0,4	X±m	1,5±0,1	1,5±0,2	1,7±0,2	Λ	0,279
		RCCDF1	0,583	0,583	0,583	F	6,52
		RCCDF2	0,346	0,346	0,346	P	<10 ⁻⁶
		CoeCF	1,05	0,45	3,51		
5.	Епітеліоцити тимоцитограми, % 9,4±0,5	X±m	9,0±0,6	9,2±0,5	9,8±0,4	Λ	0,341
		RCCDF1	-0,466	-0,466	-0,466	F	7,55
		RCCDF2	-0,343	-0,343	-0,343	P	<10 ⁻⁶
		CoeCF	16,5	17,1	14,6		
20.	Кортикостерон, нМ/л 849±158	X±m	741±80	651±63	503±16	Λ	0,111
		RCCDF1	-0,0011	-0,0011	-0,0011	F	3,79
		RCCDF2	-0,0008	-0,0008	-0,0008	P	<10 ⁻⁶
		CoeCF	0,105	0,107	0,101		
18.	Лімфобласти спленоцитограми, % 3,9±0,4	X±m	4,3±0,3	4,3±0,4	3,4±0,3	Λ	0,124
		RCCDF1	-0,434	-0,434	-0,434	F	4,09
		RCCDF2	-0,299	-0,299	-0,299	P	<10 ⁻⁶
		CoeCF	31,8	32,3	30,0		
2.	Еозинофіли крові, % 3,9±0,7	X±m	4,2±0,4	3,5±0,4	2,9±0,4	Λ	0,494
		RCCDF1	-0,536	-0,536	-0,536	F	11,8
		RCCDF2	0,084	0,084	0,084	P	<10 ⁻⁶
		CoeCF	10,1	9,9	7,5		
15.	Тироксин, нМ/л 55,0±5,6	X±m	59,2±2,6	66,2±3,6	54,2±3,0	Λ	0,157
		RCCDF1	-0,063	-0,063	-0,063	F	4,37
		RCCDF2	-0,035	-0,035	-0,035	P	<10 ⁻⁶
		CoeCF	3,17	3,23	2,88		
12.	Лімфобласти тимоцитограми, % 7,5±0,3	X±m	7,2±0,2	7,1±0,2	6,8±0,3	Λ	0,200
		RCCDF1	-0,709	-0,709	-0,709	F	4,73
		RCCDF2	-1,032	-1,032	-1,032	P	<10 ⁻⁶
		CoeCF	48,7	50,7	46,4		
10.	Плазмоцити спленоцитограми, % 2,4±0,5	X±m	2,0±0,3	1,9±0,3	1,6±0,2	Λ	0,226
		RCCDF1	0,602	0,602	0,602	F	5,29
		RCCDF2	0,079	0,079	0,079	P	<10 ⁻⁶
		CoeCF	-12,3	-12,4	-9,53		

Примітки. 1. N_Δ - порядковий номер дискримінантної змінної в загальній ієрархії.

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

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

4. CoeCF - коефіцієнти класифікуючих функцій.

Другий радикал найтісніше корелює знову із вмістом в селезінці макрофагів, але протилежним чином ($r=-0,35$), а також з вмістом в крові базофілів ($r=0,28$) і масовим індексом наднирників ($r=0,22$). Паттерн локалізації кластерів вздовж осі другого радикалу виглядає так (рис. 15): найнижчу позицію посідають особини із незмінним вегетативним статусом і інтактні (центроїд: -0,94), проміжну – із симпатотонічним зсувом вегетативного статусу (центроїд: +0,06), а найвищу – із ваготонічним зсувом (центроїд: +1,03). Такому паттерну відповідає динаміка, окрім базофілії і адреналового індексу (табл. 11), рівня в крові трийодтироніну і моноцитів. Натомість вміст ретикулоцитів в тимусі і селезінці та товщина ретикулярної зони кори наднирників в кластері N максимальні, а в кластері V – мінімальні. Частково такій конфігурації відповідає динаміка вмісту в тимусі макрофагів та маси селезінки.

Таблиця 11. Підсумки дискримінантного аналізу ендокринних і імунних супутників вегетотропних ефектів води Нафтуса, пов'язаних з другим дискримінантним радикалом

N _λ	Дискримінантна змінна та її норма	Ефект	V	N	S	Критерії Wilks'	
		Параметр	n=22	n=25	n=13		
8.	Базофіли крові, % 0,20±0,13	X±m	0,43±0,11	0,13±0,09	0,46±0,18	Λ	0,256
		RCCDF1	0,937	0,937	0,937	F	6,10
		RCCDF2	1,042	1,042	1,042		
		CoeCF	-36,8	-38,7	-33,3	P	<10 ⁻⁶
9.	Масов. інд. наднирн., мг/100 г м.т. 26,5±1,2	X±m	28,0±0,8	25,7±1,3	26,4±1,3	Λ	0,239
		RCCDF1	-3,65	-3,65	-3,65	F	5,68
		RCCDF2	14,97	14,97	14,97		
		CoeCF	-0,10	-0,40	-0,42	P	<10 ⁻⁶
16.	Трийодтиронін, нМ/л 2,33±0,18	X±m	2,32±0,08	2,13±0,11	2,24±0,08	Λ	0,140
		RCCDF1	-1,744	-1,744	-1,744	F	4,40
		RCCDF2	-0,499	-0,499	-0,499		
		CoeCF	88,6	89,3	80,7	P	<10 ⁻⁶
19.	Моноцити крові, % 5,9±0,8	X±m	4,7±0,5	4,1±0,6	4,6±0,6	Λ	0,117
		RCCDF1	-0,143	-0,143	-0,143	F	3,94
		RCCDF2	-0,037	-0,037	-0,037		
		CoeCF	6,88	6,93	6,23	P	<10 ⁻⁶
17.	Ретикулоцити тимоцитограми, % 4,9±0,4	X±m	4,5±0,2	5,0±0,4	4,8±0,2	Λ	0,131
		RCCDF1	-0,075	-0,075	-0,075	F	4,24
		RCCDF2	-0,024	-0,024	-0,024		
		CoeCF	26,4	27,1	25,2	P	<10 ⁻⁶
6.	Ретикулярн зона КН, мкм 41,8±2,8	X±m	42,5±1,7	46,8±3,4	43,1±3,8	Λ	0,309
		RCCDF1	-0,075	-0,075	-0,075	F	6,92
		RCCDF2	-0,024	-0,024	-0,024		
		CoeCF	2,41	2,44	2,07	P	<10 ⁻⁶
14.	Ретикулоцити спленоцитограми, % 14,3±0,5	X±m	15,0±0,4	15,3±0,5	15,1±0,4	Λ	0,172
		RCCDF1	0,218	0,218	0,218	F	4,44
		RCCDF2	0,261	0,261	0,261		
		CoeCF	1,23	0,74	2,02	P	<10 ⁻⁶
13.	Макрофаги тимоцитограми, % 2,6±0,4	X±m	3,0±0,3	3,5±0,3	2,8±0,2	Λ	0,185
		RCCDF1	-0,157	-0,157	-0,157	F	4,58
		RCCDF2	-0,623	-0,623	-0,623		
		CoeCF	15,8	17,0	15,7	P	<10 ⁻⁶
4.	Маса селезінки, мг 820±81	X±m	738±26	766±50	771±31	Λ	0,385
		RCCDF1	-0,006	-0,006	-0,006	F	8,25,6
		RCCDF2	-0,004	-0,004	-0,004		
		CoeCF	0,221	0,228	0,195	P	<10 ⁻⁶
		ConDF1	15,9	15,9	15,9		
		ConDF2	17,8	17,8	17,8		
		ConCF	-833	-866	-781		
		Root1	-1,10	-0,95	+3,70		
		Root2	+1,03	-0,94	+0,06		

Примітки. 1. ConDF - константи дискримінантних функцій.

2. ConCF - константи класифікуючих функцій.

3. Root - середні величини канонічних змінних.

Дискримінантний аналіз дає можливість також класифікувати щурів як ретроспективно, так і проспективно щодо приналежності їх до тієї чи іншої групи впливу. Це досягається шляхом обчислення класифікуючих дискримінантних (розпізнаючих) функцій. Коефіцієнти класифікуючих функцій (CoeCF) не стандартизовані, тому не інтерпретуються (табл. 10 і 11). Об'єкт відноситься до групи із максимальним значенням функції, обчислюваним шляхом сумування добуток величин дискримінантних змінних на CoeCF плюс їх константи (ConCF). В нашому випадку досягнуто 90%-ної коректності класифікації в цілому, а зокрема – безпомилкової класифікації щурів, підлеглих симпатотонічному ефекту Нафтусі (рис.15), 91%-ної точності розпізнавання (2 помилка на 22 особини) щурів із ваготонічним зсувом вегетативної регуляції і 84%-ної точності (4 помилки на 25 щурів) класифікації інтактних особин чи із незмінним вегетативним статусом. Це означає, що за наявності відібраних 20 дискримінантних ендокринних і імунних показників можна з високою точністю оцінити стан вегетативної регуляції у окремо взятого щура-самки, не визначаючи її безпосередньо.

ВИСНОВКИ

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

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. Вісьтак Г.І. Ендокринний та імунний супровід поліваріантних вегетотонічних ефектів біоактивної води Нафтуса у жінок // Медична гідрологія та реабілітація.-2009.-7, №3.-С. 81-85.
4. Вісьтак Г.І. Поліваріантність вегетотонічних ефектів біоактивної води Нафтуса та їх гемодинамічний супровід // Медична гідрологія та реабілітація.-2009.-7, №2.-С. 88-91.
5. Вісьтак Г.І. Прогнозування ефектів біоактивної води Нафтуса на вегетативний гомеостаз у жінок з гінекологічно-ендокринною патологією // Здобутки клінічної і експериментальної медицини.-2009.-№2(11).-С. 86-90.
6. Иммунный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений / Передерий В.Г., Земсков А.М., Бычкова Н.Г., Земсков В.М.- К.: Здоров'я, 1995.- 211 с.
7. Инструкция по применению набора реагентов для иммуноферментного определения гормонов в крови человека. - СПб.: ЗАО "Алкор Био", 2000.
8. Коляда Т.И., Волянський Ю.Л., Васильев Н.В., Мальцев В.И. Адаптационный синдром и иммунитет.-Харьков: Основа, 1995.-168 с.
9. Лаповець Л.Є., Луцик Б.Д. Посібник з лабораторної імунології.-Львів, 2002.- 173 с.
10. Попович І.Л. Концепція нейро-ендокринно-імунного комплексу (обзор) // Медична гідрологія та реабілітація.-2009.-7, №3.-С. 9-18.
11. Попович І.Л. Вплив курсового вживання біоактивної води Нафтуса на вегетативну регуляцію у щурів в базальному та постстрессовому періодах // Медична гідрологія та реабілітація.- 2008.- 6, №2.- С. 79-83.
12. Попович І.Л. Функціональні взаємозв'язки між параметрами нейроендокринно-імунного комплексу у щурів-самців // Здобутки клінічної експериментальної медицини.- 2008.- №2 (9).- С. 80-87.
13. Ткаченко Б.И., Евлахов В.И., Шалковская Л.Н. Механизмы потенциации тормозных парасимпатический влияний на сердце при сочетанной стимуляции его вегетативных нервов // Экспер. і кліні. фізіол. та біохім.- 1998.- 1(1).- С. 31-44.
14. Чорнобиль, пристосуально-захисні системи, реабілітація / Костюк П.Г., Попович І.Л., Івасівка С.В. та ін.- К.: Комп'ютерпрес, 2006.- 348 с.
15. Bergquist J., Ohlsson B., Tarkowski A. Nuclear factor-κB is involved in the catecholaminergic supression of immunocompetent cells // Neuroimmunomodulation. Perspectives at the new millenium.- ANYAS.-Vol. 917.-2000.-P. 281-289.
16. Henning R.J., Khall I.R., Levy M.N. Vagal stimulation attenuates sympathetic enhancement of left ventricular function // Am. J. Physiol.- 1991.- 258 (Pt 2, №5).- P. 1470-1475.
17. 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.
18. Kozyavkina O.V., Barylyak L.G. Ambivalent vegetotropic effects of bioactive water Naftussya and opportunity of their forecasting in rats // Медична гідрологія та реабілітація.-2008.-6, №3.-С. 123-127.
19. McGrattan P.A., Brown J.H., Brown O.M. Parasympathetic effects on in vivo rat heart can bee modulated through an alpha-adrenergic receptors // Circ. Res.- 1987.- 60, №4.- P. 465-471.
20. 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.

Н.І. ВІС'ТАК, І.Л. ПОПОВИЧ

VEGETOTROPIC EFFECTS OF BIOACTIVE WATER NAFTUSSYA AND THEIR ENDOCRINE-IMMUNE SUPPORT IN FEMALE RATS

It is shown that in female rats course use bioactive water Naftussya causes polyvariant vegetotropic effect: 44% - vagotonic, 26% - sympathtonic, and at 30% essential dynamics were not found. A significant canonical correlation between changes in autonomic and endocrine and immune status is detected. The method of discriminant analysis identified 20 of the initial variables, which may in aggregate discrimination of animals with various vegetative status up 90% .

Key words: bioactive water Naftussya, vegetotropic effect, endocrine and immune support, female rats.

Група відновлювального лікування працівників транспорту ДП „НДІ медицини транспорту МОЗ України”, м. Трускавець
Лабораторія експериментальної бальнеології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Трускавець

Дата поступлення: 13.05.2011 р.