

## ЕСПЕРИМЕНТАЛЬНА БАЛЬНЕОФІЗІОЛОГІЯ

УДК 616-0003.96-616.45-001.1/3-616-084

І.Л. ПОПОВИЧ

### МОДУЛЯЦІЯ БІОАКТИВНОЮ ВОДОЮ НАФТУСЯ НЕЙРОЕНДОКРИННО-ІМУННОГО КОМПЛЕКСУ І МЕТАБОЛІЗМУ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОГО АВЕРСІЙНОГО СТРЕСУ У ЩУРІВ ТА РОЛЬ У НІЙ ЇЇ ГІПООСМОЛЯРНІСТІ І ОРГАНІЧНИХ РЕЧОВИН

*В хроническом эксперименте на крысах-самках показано, что 6-дневное напаивание животных на фоне аверсионного стресса биоактивной водой Нафтуса оказывает модулирующее влияние на стрессорные изменения нейроэндокринно-иммунного комплекса и метаболизма. Солевой аналог Нафтуса, доведенный до изоосмолярности добавлением сухого NaCl, оказывает аналогичное лимитирующее влияние на патогенные нейроэндокринные эффекты стресса, однако в значительно меньшей мере ослабляет патогенные иммуностропные и метаболические эффекты, не влияет на саногенные иммуностропные и метаболические, а также реверсирует нейроэндокринные эффекты стресса.*

\* \* \*

## ВСТУП

Раніше нами продемонстровано адаптогенні стреслімітуючі ефекти біоактивної води Нафтуса у щурів за умов як гострого [16-19,21,24,37], так і хронічного [20] стресу. Мета даного повідомлення - з'ясувати роль у таких ефектах Нафтусі її гіпоосмолярності (гіпотонічності) та органічних речовин, які, як відомо, є факторами її біологічної активності [9,29].

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Експеримент поставлено на 60 здорових щурах-самках лінії Wistar масою 240-290 г, з котрих було сформовано 4 групи. Тварини першої групи залишались інтактними, вживаючи водопровідну воду з поїлок ad libitum. Щурам другої (контрольної) групи впродовж 6 днів одноразово вводили через зонд водопровідну воду (осмолярність 6 мОсм/л) в дозі 15 мл/кг. В третій групі проводили щоденне напоювання тварин нативною водою Нафтуса (осмолярність 16 мОсм/л), а в четвертій групі - ізотонічним сольовим аналогом Нафтусі (ІСАН), доведеним до ізоосмолярності з плазмою крові (0,3 Осм/л) шляхом добавляння до нього сухого хлориду натрію із розрахунку 8,5 г/л.

Наступного дня після завершення курсу у всіх щурів спочатку брали пробу периферійної крові для аналізу лейкоцитограми, після чого під рауш-наркозом (ефір) реєстрували ЕКГ з метою оцінки вегетативної регуляції методом варіаційної кардіоінтервалометрії [2]. Далі тварин поміщали у індивідуальні камери з перфорованим дном для збору добової сечі. Експеримент завершували декапітацією щурів з метою збору максимально можливої кількості крові, в плазмі якої визначали вміст показників ендокринного статусу: кортикостерону, загального тироксину ( $T_4$ ) і трийодтироніну ( $T_3$ ), ТТГ - імуноферментним методом [8], глюкози (глюкозо-оксидазним методом), електролітів: кальцію (за реакцією з арсеназо III), магнію (за реакцією з колгаміте), фосфатів (фосфат-молібдатним методом), хлориду (ртутно-роданідним методом), натрію і калію (як в плазмі, так і в еритроцитах) - методом полум'яної фотометрії, азотистих метаболітів: креатиніну (за кольоровою реакцією Яффе методом Поппера), сечовини (уреазним методом за реакцією з фенолгіпохлоритом), сечової кислоти (уриказним методом), середньомолекулярних поліпептидів (спектрофотометричним методом), загального білірубіну (за діазореакцією методом Єндрашика-Клеггорна-Грофа) [6], ліпідного обміну: загального холестерину (методом Ілька за реакцією Ліберман-Бурхард) [6] та його розподілу в складі  $\alpha$ - (ензиматичним методом [33]) і неаліпопротеїдів (розрахунковим балансовим методом), власне неа-ЛП (турбідиметричним методом Бурштейна-Самай) [6], продуктів ліпопероксидації: дієнових кон'югатів (спектрофотометрія гептанової фази екстракту ліпідів [5]) і малонового діальдегіду (в тесті з тіобарбітуровою кислотою [1]), ферментів антиоксидантного захисту: супероксиддисмутази (за ступенем

гальмування відновлення нітросинього тетразолію в присутності N-метилфеназонію метасульфату і НАДН [7,13]) та пероксидази (за швидкістю окислення п-фенілендіаміном перекису водню) [13] еритроцитів і каталази плазми (за швидкістю розкладання перекису водню [11]), а також амілази плазми (амілокластичним методом Каравая з крохмальним субстратом [6]). Більшість перелічених показників метаболізму, а також амоній (метод індикаторного титрування їдким натром за присутності нейтрального формальдегіду [4]) визначалися і в добовій сечі. На основі отриманих даних розраховували осмолярність останньої, а також оцінювали паратиринову, кальцитонінову і мінералокортикоїдну активності за відповідними співвідношеннями електролітів плазми і сечі.

Користувалися аналізаторами "Tecom" (Oesterreich), "Pointe-180" ("Scientific", USA) і "Reflotron" ("Boehringer Mannheim", BRD) з відповідними наборами та вітчизняним полум'яним спектрофотометром.

В крові визначали також параметри фагоцитозу, кілінгу та імунограми за тестами I і II рівнів ВООЗ [12].

Після декапітації у тварин видаляли селезінку, тимус і наднирники. Імунні органи зважували і робили з них мазки-відбитки для підрахунку сплено- і тимоцитограм [3,9]. В наднирниках після зважування вимірювали під мікроскопом товщину гломерулярної, фасцикулярної і ретикулярної зон кори.

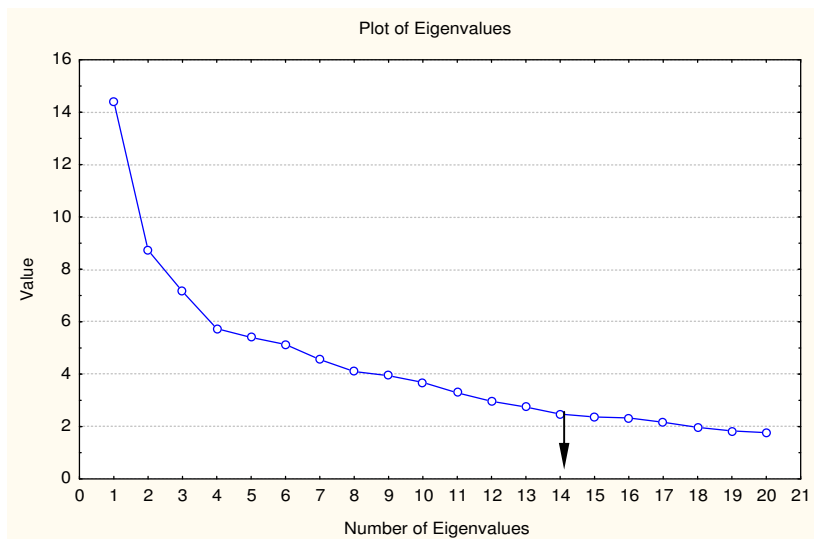
Цифровий матеріал оброблено на РС методами факторного, кореляційного (простого і канонічного), варіаційного і дискримінантного аналізів [34,35] за програмою Statistica та алгоритмом наших попередніх досліджень [16,20,23].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

### Факторний аналіз нейро-ендокринно-імуно-метаболического інформаційного поля.

Методом головних компонент (ГК) [34] констатовано, що мінливість 104 параметрів нейро-ендокринно-імуного комплексу та метаболізму пояснюється 20 факторами (рис. 1), при цьому критичний рівень (2/3) поглинання забезпечується 14-ма з них (68,8%). Цікаво, що в попередньому дослідженні [20] 13 факторів поглинали 75,2% дисперсії 69 параметрів параметрів нейро-ендокринно-імуного комплексу та водно-електролітного обміну.

Рис. 1. Власні числа факторів (головних компонент)



Перша ГК (табл. 1), за визначенням, пояснює максимальну долю мінливості - 13,3%, і інтерпретується як діуретично-екскреторна, позаяк містить в собі взаємозв'язані показники добового діурезу та екскреції з сечею солей (фосфатів, кальцію, калію), азотистих метаболітів (аміаку, креатиніну, молекул середньої маси, сечовини, уратів), а також гломерулярну фільтрацію і паратиринову активність. З іншого боку, дана ГК може бути інтерпретована і як літогенність сечі, тоді цілком закономірним виявляється присутність в її складі активності амілази сечі, яка розглядається як маркер протеолітичної активності сечі - учасника літогенезу і літолізу [23].

Таблиця 1. Факторні навантаження (Equamax normalized). Кластери навантажень, котрі детермінують косокутні фактори для ієрархічного аналізу базальних параметрів

Змінна	Код	ГК1	ГК2	ГК3	ГК4	ГК5	ГК6	ГК7	ГК8	ГК9	ГК10	ГК11	ГК12	ГК13	ГК14
Добовий діурез	Diures	<b>0,97</b>													
Екскреція фосфатів	PEX	<b>0,92</b>													
Екскреція аміаку	NH <sub>4</sub> Ex	<b>0,91</b>													
Екскреція креатиніну	CrEx	<b>0,85</b>													
Екскреція молекул середньої маси	MMEx	<b>0,82</b>	0,36												
Екскреція сечовини	UreEx	<b>0,79</b>													
Екскреція кальцію	CaEx	0,69	0,46												
Кальцитонінова активність	CTA	0,68							-0,36						
Екскреція калію	KEx	0,67												-0,31	
Гломерулярна фільтрація	GF	0,66	-0,46												
Паратирінова активність	PTA	0,59							-0,35						
Екскреція уратів	UraEx	0,55	0,28												
Амілаза сечі	Amy U	0,43									-0,32				-0,35
Каталаза плазми	Kat p	0,34	<b>0,77</b>												
Пероксидаза еритроцитів	PO er	0,33	<b>0,76</b>												
Канальцева реабсорбція	CR		<b>0,71</b>				-0,33				-0,39				
Каталаза сечі	Kat U	0,45	0,66												
Плазмоцити селезінки	Pla S		0,64	0,29				0,29			-0,30				
Пре-β- і β-ліпопротеїди плазми	β-LP		0,61	0,32											
Білрубін плазми	Bilir		0,57												
Епітеліоцити тимуса	Epy T	0,32	0,51						-0,30		-0,42				
Натрій еритроцитів	Na er		0,45							0,32	-0,39				
Моноцити крові	M		0,40		-0,29									0,28	
Лімфоцити селезінки	Lb S		0,39	0,31								0,35			
0- лімфоцити крові	0			<b>0,80</b>											
В-лімфоцити крові	B			<b>0,77</b>											
Т-супресори/кіллери крові	Ts			0,67										0,33	
Фосфати плазми	P p			0,48					-0,41						
Фібробласти селезінки	Fib S			0,46		0,29								0,32	
Урати плазми	Ura p			0,38			-0,35						-0,29		
Гломерулярна зона кори наднирників	Glom		0,31	0,34		-0,29									
Симпатичний тонус	AMo				<b>0,75</b>						-0,36				
Гуморальний канал регуляції	Mo				<b>0,70</b>										
Дієнові кон'югати плазми	DC p				<b>0,70</b>										
Вагальний тонус	ΔX				0,64					-0,32				0,39	
Дієнові кон'югати сечі	DC U				0,56										
Малоновий диальдегід плазми	MDA p		0,41		0,48										
Базофіли крові	Bas				0,42		-0,31		0,30		0,33				
Магній плазми	Mg p		0,35		0,36	0,28		0,36							
Лімфоцити крові	L					<b>0,91</b>									
Сегментоядерні нейтрофіли крові	S					<b>0,84</b>									
Паличкоядерні нейтрофіли крові	Pal					<b>0,81</b>									
Ентропія лейкоцитограми крові	hL		0,29			<b>0,72</b>									
Фагоцитарний індекс моноцитів	FIM					0,53		0,35		-0,30		-0,32			
Трийодтиронін плазми	T <sub>3</sub>					0,46									
Ретикулоцити тимуса	Ret T		0,29			0,30					-0,26				
Відносна маса тимуса	Thym %						0,67								
Абсолютна маса тимуса	Thym			-0,28			0,63								
Супероксиддисмутаза еритроцитів	SOD er						0,56			-0,32					
Креатинін плазми	Cr p		-0,53	0,31			0,55								
Супероксиддисмутаза сечі	SOD U						0,52		0,29	-0,35					
Екскреція магнію	MgEx	-0,32					0,52				0,29				
Нейтрофіли селезінки	Neu S						0,47								
Калій еритроцитів	K er						0,41						-0,28		
Хлорид плазми	Cl p							<b>0,82</b>							
Натрій плазми	Na p				-0,32			<b>0,75</b>							
Калій плазми	K p							0,59							
Мінералокортикоїдна активність	MCA							0,59							
Сечовина плазми	Ure p		0,40		0,29		0,41	0,42							
Холестерин загальний	Chol		-0,29							<b>0,87</b>					
Холестерин неα-ліпопротеїдів	Chol neα-LP									<b>0,84</b>					
Абсолютна маса наднирників	Adr		0,30							0,59					
Відносна маса наднирників	Adr %		0,33							0,59					
Холестерин α-ліпопротеїдів	Chol α-LP		-0,46		-0,41					0,57					
Тироксин плазми	T <sub>4</sub>		-0,37							0,43					
Плазмоцити тимуса	Pla T		-0,25							0,31					
Фагоцитарний індекс нейтрофілів	FIN										<b>0,76</b>				
Фагоцитарне число нейтрофілів	FNN										<b>0,73</b>				
Фагоцитарне число моноцитів	FNM		0,37			-0,33					<b>0,71</b>				
Еозинофіли крові	E										0,46				
Бактерицидність моноцитів крові	BCCM				0,27	-0,32				0,42			0,31		0,31
Ендотеліоцити тимуса	End T									0,42	0,40				
Тиротропний гормон	TTH	-0,34								0,38	-0,29				
Ентропія тимоцитограми	HT										<b>0,78</b>				
Лімфоцити тимуса	Lc T										<b>0,76</b>				
Кортикостерон плазми	Cor										<b>0,72</b>				
Фасцикулярна зона кори наднирників	Fasc									0,60		0,31			
Малоновий диальдегід сечі	MDA U				0,34					0,52					
Макрофаги селезінки	Mac S			-0,29	-0,35					0,49		0,39			
Тільця Гасала тимуса	Gas T					0,28		-0,42		0,46	-0,29				-0,34
Лімфоцити тимуса	Lb T	-0,34		-0,33						0,37	0,34				

Ретикулярна зона кори наднирників	Retic						0,27					0,33			
Молекули середньої маси плазми	MMM p	-0,25						-0,25				0,27			
Осмолярність сечі	Osm U												<b>0,84</b>		
Екскреція хлориду	ClEx	0,28											<b>0,81</b>		
Екскреція натрію	NaEx	0,35											<b>0,79</b>		
Глюкоза плазми	Glu p					-0,39							0,48		
Індекс кілінгу нейтрофілів	IK					-0,37			-0,30		-0,33		0,41		
Амілаза плазми	Amy P								0,31			0,31	0,33		
Відносна маса селезінки	Spl %												<b>0,81</b>		
Абсолютна маса селезінки	Spl												<b>0,75</b>		
Лейкоцити крові	Leu												<b>0,70</b>		
Бактерицидність нейтрофілів крові	BCCN						-0,44						0,55		
Макрофаги тимуса	Mac T	-0,39					-0,28					-0,34	0,42		
T-гелпери/індуктори крові	Th					-0,39							<b>0,73</b>		
Ентропія імуноцитограми	hI												<b>0,70</b>		
Маса тіла	Massa							0,34					0,54		
Кальцій плазми	Ca p												0,42		
Ретикулоцити селезінки	Ret S					0,34						0,30	0,39		
Ентропія спленоцитограми	hS													<b>0,78</b>	
Лімфоцити селезінки	Lc S													0,69	
Натуральні кіллери крові	NK						0,38	0,28						0,46	
Еозинофіли селезінки	E S	0,32												0,42	
Власне число	$\lambda$	<b>14,4</b>	<b>8,7</b>	<b>7,2</b>	<b>5,7</b>	<b>5,4</b>	<b>5,1</b>	<b>4,6</b>	<b>4,1</b>	<b>3,9</b>	<b>3,7</b>	<b>3,3</b>	<b>3,0</b>	<b>2,7</b>	<b>2,5</b>
Доля поглиненої дисперсії	% total.	<b>13,3</b>	<b>8,1</b>	<b>6,6</b>	<b>5,3</b>	<b>5,0</b>	<b>4,8</b>	<b>4,2</b>	<b>3,8</b>	<b>3,6</b>	<b>3,4</b>	<b>3,0</b>	<b>2,7</b>	<b>2,5</b>	<b>2,3</b>
Каноніальна кореляція	$r^* = \lambda/(\lambda+1)$	<b>0,94</b>	<b>0,90</b>	<b>0,88</b>	<b>0,85</b>	<b>0,84</b>	<b>0,84</b>	<b>0,82</b>	<b>0,80</b>	<b>0,80</b>	<b>0,79</b>	<b>0,77</b>	<b>0,75</b>	<b>0,73</b>	<b>0,71</b>

Друга ГК поглинає 8,1% дисперсії, об'єднуючи в собі, по-перше, показники ліпопероксидації і ліпідного профілю плазми; по-друге, імунні параметри селезінки, тимуса і крові, а також каналцеву реабсорбцію води і інтрацелюлярний вміст натрію, пов'язані, як відомо, із активністю Na,K-АТФази. Присутність білірубину зумовлена його антиоксидантними властивостями. Викладене дає підстави інтерпретувати ГК як ліпопероксидація, імуногенез і трансмембранний обмін натрію і води.

Третя ГК (6,6% мінливості) містить показники імуноцитограми крові і спленоцитограми. Ще два показники - урикемія і товщина гломерулярної зони кори наднирників, як і лімфобласти селезінки, дають приблизно однакові навантаження зразу на три ГК.

Четверта ГК пояснює 5,3% дисперсії і інтерпретується як вегетативна регуляція і ліпопероксидація. Сюди ж включено формально базофіли крові і магнійемію, навантаження яких майже однаковою мірою розпорашені серед чотирьох ГК.

П'ята ГК (5,0% мінливості) включає більшість показників лейкоцитограми периферійної крові, а також фагоцитарну активність її макрофагів і рівень  $T_3$  плазми.

Шоста ГК, пояснюючи 4,8% дисперсії, об'єднує різношерстні параметри, тому не інтерпретується. Звертає на себе увагу, по-перше, дещо вища інформативність відносної маси тимуса, ніж абсолютної, як і СОД еритроцитів стосовно СОД сечі; по-друге - реципрокні факторні навантаження креатиніемії на шосту і другу ГК.

Натомість сьома ГК (4,2% мінливості) однозначно інтерпретується як мажорні електроліти плазми. Формально локалізована тут сечовина плазми рівномірно розпорашує факторні навантаження аж на чотири ГК.

Восьма ГК поглинає 3,8% дисперсії і стосується, головним чином, ліпідного профілю плазми, пов'язаного із масою наднирників, в корі яких, як відомо, із холестерину синтезуються стероїдні гормони. Тут же виявляються тироксинемія і плазмоцити тимуса із слабкими факторними навантаженнями, розділеними реципрокно із другою ГК.

Дев'ята ГК (3,6% мінливості) об'єднує показники фагоцитозу мікро- і макрофагів периферійної крові, а також її еозинофіли і ендотеліцити тимуса. Останні майже такою ж мірою стосуються і десятої ГК (3,4% мінливості), котра включає ще чотири показники тимоцитограми, а з іншого боку - три показники активності кори наднирників.

Одинадцята ГК (3,0% дисперсії) однозначно інтерпретується як осмолярність сечі і включає осмолярність і її мажорні компоненти - хлорид і натрій. Присутність тут глікемії цілком закономірна з огляду на притаманність кортикостерону як глюко-, так і мінералокортикоїдної активностей. До слова, глікемія дає дещо менше, але протилежне навантаження і на четверту ГК, очолювану симпатичним тонусом. Ще два показники - індекс кілінгу мікрофагів крові і амілаза плазми - віднесені до даної ГК формально, адже розпорашують свої слабкі факторні навантаження на три-чотири ГК.

Дванадцята ГК поглинає 2,7% мінливості і об'єднує масу селезінки (заодно демонструючи вищу інформативність саме відносної маси), вміст лейкоцитів в крові, бактерицидну здатність її

нейтрофілів-мікрофагів, а також рівень макрофагів в тимусі. Факторні навантаження останнього показника інверсним чином розпорознені ще на три ГК.

Тринадцяту ГК (2,5% дисперсії) очолюють рівень Т-гелперів/індукторів та ентропія імуноцитограми крові. Сюди ж віднесені маса тіла і кальційемія, мабуть, як маркер маси кісткової тканини та її метаболізму, а також ретикулоцити спленоцитограми, навантаження яких розпорознені між трьома ГК.

Нарешті, чотирнадцяту ГК поглинає ще 2,3% мінливості, яка стосується ентропії спленоцитограми, її мажорного складника - лімфоцитів, а також еозинофілів, разом із рівнем в крові натуральних кіллерів, факторні навантаження яких розподілені ще на дві ГК.

На другому етапі факторного аалізу (табл. 2) виявлено 5 загальних (вторинних) гіпотетичних, тобто безпосередньо не вимірюваних, факторів. При цьому кожен із загальних факторів включає в себе констелляцію показників нейро-ендокринної регуляції, імунітету і метаболізму, пов'язаних між собою двосторонніми причинно-наслідковими зв'язками [28,30,32,36].

Таблиця 2. Навантаження на загальні (S) та первинні (P) фактори

Фактор	S1	S2	S3	S4	S5	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14
Еру Т	-0,66																		
Kat p	0,62						0,50												
PO er	0,61						0,49												
Pla S	0,60						0,37												
CR	-0,60						-0,43				-0,37								
МММEx	0,59					0,69													
Kat U	0,58					0,32	0,41												
Na er	0,53				0,31														
Lc T	0,52													-0,59					
CaEx	0,51					0,57													
PEX	0,51					0,81													
Lb S	0,50														0,30	-0,29			
Bilir	0,49						0,36												
Cor	0,49													-0,56					
Fasc	-0,48													0,45					
NH <sub>4</sub> Ex	0,47					0,81													
неα-LP	0,46	0,32					0,39												
UreEx	0,44					0,71													
Amy U	-0,42					-0,33													0,32
hГ	-0,41													0,65					
Diurese	0,41					0,87													
Amy p	-0,41																0,27		
MDA U	-0,40														0,41				
PTA	0,39					0,50							0,31						
NaEx	0,39															0,72			
МММ p	0,38																		
Mac S	-0,38														0,35		0,29		
M	-0,36																	-0,30	
CTA	0,34					0,60							0,33						
hL	-0,34		0,30							-0,61									
Chol α-LP	0,31	0,28					0,29		0,30				0,45						
Bas	-0,31								0,32		0,31								
Lb T	0,30															-0,35			
K p	0,29			0,29								0,47							
MCA	0,28			0,28								0,45							
Glom	-0,29							0,28		-0,29									
Ret T	-0,27									-0,26									
Chol	0,32	0,46											0,72						
Chol неα-LP		0,45											0,70						
P p		-0,46						-0,31					-0,29						
Ts		0,46						0,50											
0		-0,44			0,33			-0,61											
Thym %	-0,34	0,42									0,54								
B		0,40							0,59										
Ura p		-0,40									-0,28						0,28		
Thym	-0,33	0,39									0,50								
Neu S		0,38									0,36								
Pla T		0,35																	
Fib S		-0,33						-0,34		-0,28									
SOD U		0,31									0,43			0,33					
Adr		-0,30											-0,51						
Ret S		-0,29			-0,29			-0,29										-0,28	
Lc S			-0,57																0,51
hS			0,48																-0,63

Spl			0,42																0,65
Spl %			0,40																0,71
L			-0,39							0,77									
S		0,30	0,38							0,71									
BCCN			0,38							-0,35									0,46
NK			0,35																-0,38
Pal			0,30							0,70									
Leu			0,30																0,63
Mo				-0,56						0,48									
Amo				0,55						-0,49									
DC p				-0,54						0,44									
Na p				0,54											0,57				
Cl p				0,52											0,62				
ΔX				-0,51						0,41					-0,35				0,32
DC U				-0,36						0,37									
Th					-0,42				0,31										-0,62
GasT					-0,39									-0,31		0,37			
hl					0,30														0,59
CrEx						0,82													
GF						0,67	-0,39												
KEx						0,63													
UraEx						0,49													
TTH						-0,36									0,35				
MDA p							0,33		0,32										
FIM										-0,48		-0,32	0,28			0,30			
T <sub>3</sub>										0,39									
Cr p							0,40	-0,33			0,57								
SOD er											0,50		0,31						
MgEx						0,34					0,50								
Ure p							0,35				0,40	-0,39							
K er											0,37								
Mg p									0,28	0,28		0,33						0,30	
Adr %												-0,55							
T <sub>4</sub>												0,37							
FIN					-0,29								-0,72						
FNN													-0,72						
FNM										-0,29			0,67						
E													-0,47						
BCCM										-0,27			0,41				0,30		0,31
End T													-0,39	0,36					
Retic													0,29						
Osm U																0,78			
ClEx																0,76			
Glu p										0,28						-0,46			
IK								0,31				0,28	0,33			-0,43			
Mac T						0,35								0,37				-0,38	
Massa											-0,28								-0,44
Ca p																			0,37
E S																			-0,38

Зокрема, перший загальний фактор, очолюваний гормональносекретуючими епітеліоцитами тимуса, включає ще 4 показники тимоцитограми, 3 - спленоцитограми і 3 - лейкоцитограми, які разом складають 11-компонентний імунний блок. Гормональний блок включає в себе 5 показників глюко- і мінералокортикоїдної активності кори наднирників та паратиринової і кальцитонінової активностей пара- і щитовидної залоз відповідно. Метаболічний блок об'єднує 9 показників крові і 11 - сечі. Другий загальний фактор стосується, передовсім, ліпідного, а також інших видів обміну (6 показників), в поєднанні із імунним блоком, що включає по три показники імуноцитограми, тимуса і тимоцитограми та спленоцитограми, включно із масою наднирників, тобто теж має право номінуватися ендокринно-імунно-метаболическим фактором. Натомість третій загальний фактор об'єднує лише імунні показники: 4 - селезінки і спленоцитограми та 6 - периферійної крові.

Четвертий загальний фактор містить в собі 3 показники вегетативної регуляції і 4 - метаболізму, тому номінується як вегетативно-оксидантно-електролітний.

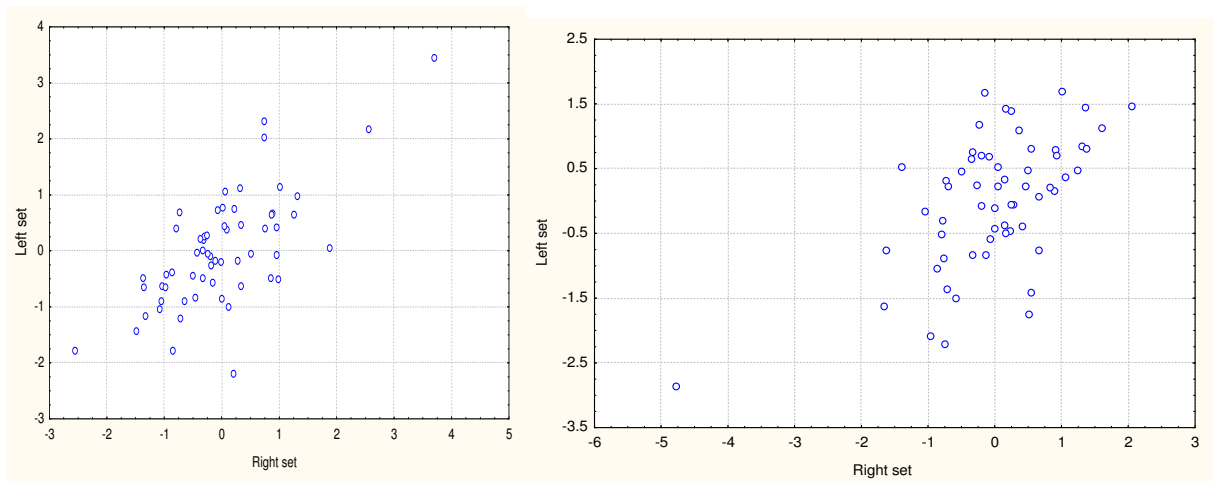
Нарешті, п'ятий загальний фактор об'єднує лише 3 імунні показники: рівень Т-гелперів/індукторів в крові, ентропію її імуноцитограми та вміст в тимусі тілець Гассала.

Отже, інформація про нейро-ендокринно-імунний та метаболічний статуси щурів конденсується у п'яти загальних факторах, які містять об'єднані двосторонніми причинно-наслідковими взаємозв'язками параметри, що узгоджується із сучасною концепцією [27,28,30-32,36].

**Канонікальний аналіз нейроендокринно-імунних взаємозв'язків.** Дотримуючись алгоритму попередніх досліджень [22], спочатку проаналізуємо канонікальний зв'язок між нейроендокринним статусом, умовно взятим в якості факторної ознаки, і лейкоцитограмою периферійної крові як результативною ознакою. Приймаючи за критичну величину модуля коефіцієнта кореляції ( $|r|$ ) 0,256, констатуємо, що мажорний елемент лейкоцитограми - вміст лімфоцитів - значуще пов'язаний із рівнем в плазмі  $T_3$  ( $r=0,31$ ) і товщиною гломерулярної зони кори наднирників ( $r=-0,28$ ), тоді як вміст сегментоядерних нейтрофілів (СЯН), як антипод, інверсно корелює з цими ж показниками ( $r=-0,26$  і  $0,22$  відповідно). З-поміж мінорних елементів вміст паличкоядерних нейтрофілів (ПЯН) корелює із  $T_3$  ( $r=-0,38$ ); еозинофілів - із показниками гуморального каналу вегетативної регуляції ( $r=0,51$ ) і загальним тонусом ( $r=0,48$ ); базофілів - із товщиною фасцикулярної зони кори наднирників ( $r=0,28$ ) і кортикостеронемією ( $r=-0,255$ ); загальний вміст лейкоцитів - із гуморальним каналом ( $r=-0,28$ ) і товщиною гломерулярної зони кори наднирників ( $r=0,255$ ); натомість вміст моноцитів значуще корелює лише з мінералокортикоїдною активністю ( $r=0,26$ ).

Перший канонікальний нейроендокринний радикал репрезентується гуморальним каналом вегетативної регуляції ( $r=0,66$ ), загальним тонусом ( $r=0,64$ ), рівнем в плазмі  $T_3$  ( $r=-0,42$ ) і товщиною гломерулярної зони кори наднирників ( $r=0,37$ ), а спарений ним лейкоцитарний радикал - рівнем еозинофілів ( $r=0,89$ ), лімфоцитів ( $r=-0,48$ ), ПЯН ( $r=0,46$ ) і базофілів ( $r=0,32$ ). Канонікальна кореляція між радикалами першої пари - на межі між значною і сильною (рис. 2, зліва):  $r^*=0,704$ ;  $\chi^2=89,8$ ;  $\Lambda$  Prime=0,17;  $p<10^{-3}$ .

Рис. 2. Канонікальна кореляція між показниками нейро-ендокринної регуляції (вісь X) та лейкоцитограми (вісь Y)



Другий нейроендокринний корінь представлений мінералокортикоїдною активністю ( $r=-0,73$ ), товщиною фасцикулярної зони кори наднирників ( $r=-0,47$ ), кортикостеронемією ( $r=0,31$ ) і знову ж - товщиною гломерулярної зони кори наднирників ( $r=0,255$ ), тоді як його лейкоцитарний спаринг - лише базофілами ( $r=-0,58$ ). Канонікальна кореляція між радикалами слабша, але все ж значна (рис. 2, справа):  $r^*=0,598$ ;  $\chi^2=54,6$ ;  $\Lambda$  Prime=0,35;  $p=0,024$ .

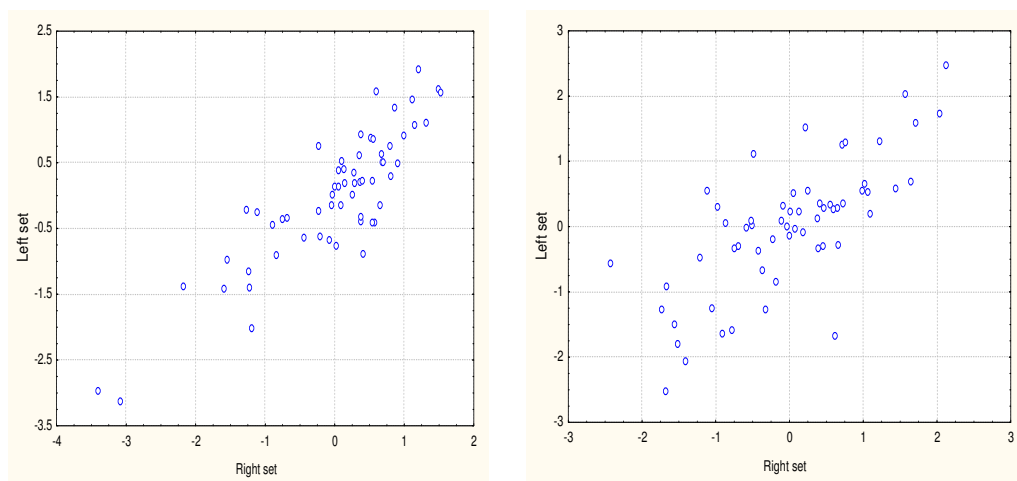
Отже, нейроендокринний статус детермінує лейкоцитограму периферійної крові на 49,6%.

Стосовно показників імунітету виявлено зв'язки рівня лімфоцитів лейкоцитограми із активністю фагоцитозу макрофагів ( $r=-0,42$ ), рівнем натуральних кіллерів в крові ( $r=-0,39$ ), макрофагів ( $r=0,27$ ) і ретикулоцитів ( $r=-0,29$ ) тимоцитограми; СЯН - з ними же, але протилежним чином ( $r=0,58$ ,  $0,37$ ,  $-0,29$  і  $0,32$  відповідно), а також несуттєво - із вмістом в тимусі тілець Гассаля ( $r=-0,25$ ); ПЯН - із рівнем натуральних кіллерів ( $r=0,28$ ); базофілів - із ендотеліоцитами тимуса ( $r=0,28$ ) і плазмоцитами селезінки ( $r=-0,28$ ) та незначуще - із тільцями Гассаля ( $r=0,25$ ); моноцитів - із лімфобластами селезінки ( $r=-0,33$ ) і, незначуще, із епітеліоцитами тимуса ( $r=0,244$ ); еозинофілів - із інтенсивністю фагоцитозу мікрофагів ( $r=0,33$ ); лейкоцитозу - із відносною масою селезінки ( $r=0,46$ ) та вмістом в ній лімфобластів ( $r=-0,38$ ) і макрофагів ( $r=0,28$ ).

Перший канонікальний імунний радикал представлений фагоцитарним індексом моноцитів ( $r=-0,70$ ), рівнями натуральних кіллерів крові ( $r=-0,34$ ), ретикулоцитів ( $r=-0,29$ ) і макрофагів ( $r=0,26$ ) тимуса, а його лейкоцитограмний спаринг - рівнями СЯН ( $r=-0,92$ ), лімфоцитів ( $r=0,67$ ) і

моноцитів ( $r=0,38$ ). Канонікальна кореляція між цими радикалами сильна (рис 3, зліва):  $r^*=0,872$ ;  $\chi^2=177$ ;  $\Lambda \text{ Prime}=0,03$ ;  $p<10^{-6}$ .

Рис. 3. Канонікальна кореляція між показниками імунітету (вісь X) та лейкоцитограми (вісь Y)

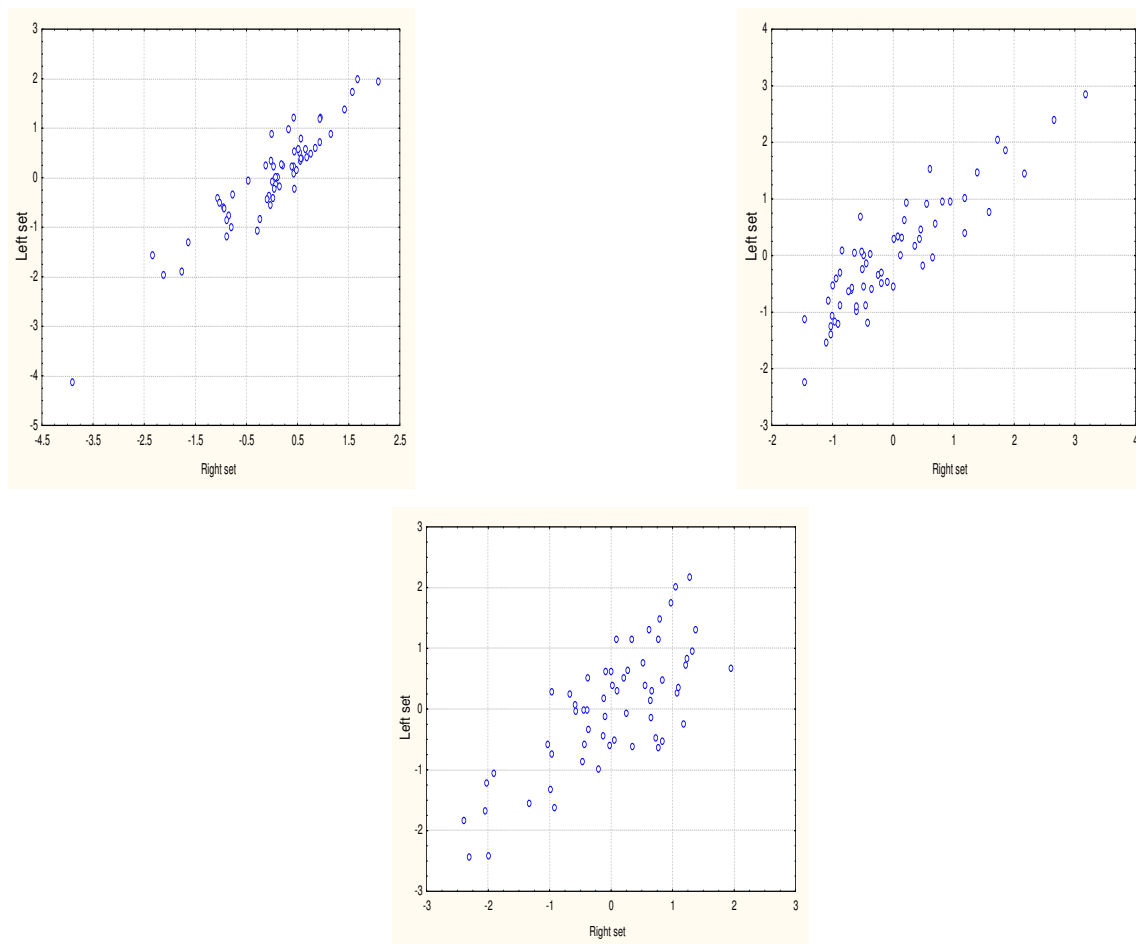


Другий імунний радикал репрезентується відносною масою селезінки ( $r=-0,38$ ), фагоцитарними числами нейтрофілів ( $r=0,34$ ) і моноцитів ( $r=0,28$ ) та рівнями натуральних кіллерів ( $r=0,27$ ) і тілець Гассаля ( $r=0,27$ ), а його лейкоцитарний антипод - рівнями ПЯН ( $r=0,75$ ), еозинофілів ( $r=0,49$ ), лімфоцитів ( $r=-0,43$ ) і лейкоцитозом ( $r=-0,41$ ). Канонікальний зв'язок між другою парою радикалів, візуалізований на рис. 3 (справа), описується наступними параметрами:  $r^*=0,732$ ;  $\chi^2=108$ ;  $\Lambda \text{ Prime}=0,11$ ;  $p=0,004$ .

Отже, імунний статус детермінує лейкоцитограму на 76,0%.

Якщо ж взяти в якості факторної ознаки об'єднану констеляцію нейроендокринно-імунного комплексу, то міра детермінації нею лейкоцитограми досягне 87,5%. При цьому (рис.4) коефіцієнт канонікальної кореляції між радикалами першої пари складає 0,935 ( $\chi^2=286$ ;  $\Lambda \text{ Prime}=0,002$ ;  $p<10^{-6}$ ), другої - 0,899 ( $\chi^2=193$ ;  $\Lambda \text{ Prime}=0,014$ ;  $p<10^{-5}$ ), третьої - 0,764 ( $\chi^2=120$ ;  $\Lambda \text{ Prime}=0,07$ ;  $p=0,02$ ).

Рис. 4. Канонікальна кореляція між показниками нейроендокринно-імунного комплексу (вісь X) і лейкоцитограми (вісь Y)





Таким чином, нами вкотре підтверджено концепцію про лейкоцитограму периферійної крові як дзеркало нейроендокринно-імунного комплексу [25], доповнивши її конкретними фактами і цифрами.

Тепер проаналізуємо взаємозв'язки між нейроендокринними і імунними показниками. Шляхом скринінгу виявлено значущу кореляцію симпатичного тонусу із рівнями макрофагів ( $r=0,68$ ) і лімфобластів ( $r=-0,27$ ) селезінки, лімфоцитів ( $r=-0,31$ ) і епітеліоцитів ( $r=0,27$ ) тимуса, ентропією тимоцитограми ( $r=0,29$ ), а також з активністю фагоцитозу макрофагів крові ( $r=-0,29$ ); вагального тонусу - із еозинофілією крові ( $r=0,48$ ), рівнем макрофагів селезінки ( $r=-0,41$ ) і лімфоцитів тимуса ( $r=0,253$ ), інтенсивністю фагоцитозу мікрофагів ( $r=0,33$ ) та ентропією імуноцитограми крові ( $r=0,31$ ); гуморального каналу вегетативної регуляції - із рівнями макрофагів ( $r=-0,64$ ) і лімфобластів ( $r=0,30$ ) селезінки, еозинофілією ( $r=0,51$ ), інтенсивності фагоцитозу мікрофагів ( $r=0,31$ ), рівнем епітеліоцитів ( $r=-0,29$ ) і лімфоцитів ( $r=0,27$ ) тимуса, а також з лейкоцитозом крові ( $r=-0,28$ ).

З-поміж ендокринних показників найбільша кількість значущих кореляційних зв'язків виявлена у кортикостеронемії, що цілком очікувано з огляду на ключову роль глюкокортикоїдів у імуномодуляції. Зокрема, рівень в плазмі кортикостерону прямо пов'язаний із рівнями в тимоцитограмі лімфоцитів ( $r=0,52$ ) і обернено - епітеліоцитів ( $r=-0,46$ ), тілець Гассалія ( $r=-0,37$ ), а також її ентропією ( $r=-0,47$ ). Стосовно показників спленоцитограми виявлено пряму кореляцію із плазмоцитами ( $r=0,41$ ) і лімфобластами ( $r=0,38$ ) та інверсню - із макрофагами ( $r=-0,40$ ) і еозинофілами ( $r=-0,37$ ). Виявлено також зв'язки із рівнем в крові Т-гелперів/індукторів ( $r=0,26$ ) і базофілів ( $r=-0,255$ ). Натомість товщина фасцикулярної зони кори наднирників - головного джерела кортикостерону та інших глюкокортикоїдів плазми - корелює із переліченими імунними показниками протилежним чином, що зумовлено її значною інверсною кореляцією із кортикостеронемією ( $r=-0,64$ ), тобто остання то вища, що повніше вивільнення гормону із фасцикулярних кортикоцитів під впливом, очевидно, АКТГ як гіпоталамічного, так і лімфоцитарного [27,28] та гастроінтестинального [29] походження. Зокрема, товщина фасцикулярної зони корелює прямо із макрофагами селезінки ( $r=0,55$ ), епітеліоцитами ( $r=0,52$ ) і ендотеліоцитами ( $r=0,27$ ) тимуса, базофілами крові ( $r=0,28$ ) і відносною масою селезінки ( $r=0,28$ ) та інверсно - із її лімфобластами ( $r=-0,46$ ) і плазмоцитами ( $r=-0,41$ ), а також лімфоцитами ( $r=-0,32$ ) і лімфобластами ( $r=-0,28$ ) тимуса.

Товщина гломерулярної зони кори наднирників - джерела, в основному, мінералокортикоїдів і, меншою мірою, глюкокортикоїдів, корелює подібним із фасцикулярною зоною і дзеркальним - із кортикостероном чином, із рівнями плазмоцитів ( $r=-0,32$ ) і макрофагів ( $r=0,31$ ) селезінки, не будучи пов'язаною ні з першим ( $r=0,18$ ), ні з другим ( $r=-0,17$ ) показниками. Помірно корелює товщина гломерулярної зони із бактерицидною здатністю нейтрофілів крові ( $r=0,42$ ), вмістом в ній загальних ( $r=-0,28$ ) і В-лімфоцитів ( $r=0,33$ ), ентропією лейкоцитограми ( $r=0,27$ ) та масою тимуса ( $r=0,30$ ), на межі значущості - із лейкоцитозом ( $r=0,255$ ).

Мінералокортикоїдна активність значуще корелює лише з рівнем в селезінці плазмоцитів ( $r=-0,29$ ) і незначуще - нейтрофілів ( $r=0,25$ ).

Товщина ретикулярної зони кори наднирників - основного джерела андрогенів у самок, зокрема дегідроепіандростерону, помірно корелює із рівнями 0- ( $r=0,34$ ) і В- ( $r=-0,26$ ) лімфоцитів в крові та макрофагів ( $r=0,30$ ) - в селезінці.

Разом з тим, маса наднирників значуще корелює лише із рівнями макрофагів в тимусі ( $r=0,27$ ) і нейтрофілів - в селезінці ( $r=-0,26$ ) та незначуще - із ентропією імуноцитограми ( $r=-0,25$ ).

Паратиринова і кальцитонінова активності, будучи сильно пов'язані між собою ( $r=0,75$ ), подібною мірою пов'язані і з показниками імунітету: рівнями епітеліоцитів ( $r=-0,38$  і  $-0,38$ ) і макрофагів ( $r=0,28$  і  $0,31$ ) тимуса та лімфобластів селезінки ( $r=0,32$  і  $0,25$ ). Разом з тим, паратирин корелює ще з лімфоцитами тимуса ( $r=0,28$ ) і базофілами крові ( $r=-0,255$ ), а кальцитонін - з ентропією спленоцитограми ( $r=0,29$ ) і 0-лімфоцитами крові ( $r=-0,27$ ).

Рівень трийодтироніну плазми корелює інверсно з ПЯН ( $r=-0,38$ ) і СЯН ( $r=-0,26$ ) крові та прямо - із її лімфоцитами ( $r=0,31$ ). Натомість рівень ТТГ - із масою тимуса ( $r=-0,26$ ) і відносним вмістом в ньому ендотеліоцитів ( $r=-0,29$ ), а також - плазмоцитів в селезінці ( $r=0,255$ ). Значущих зв'язків з імунними показниками тироксинемії не виявлено, хіба що заслуговує на увагу кореляція із рівнем плазмоцитів селезінки ( $r=0,25$ ).

Першу пару канонікальних коренів сформовано з боку нейроендокринної констеляції із гуморального каналу вегетативної регуляції ( $r=-0,83$ ), вагального ( $r=-0,65$ ) і симпатичного ( $r=0,41$ ) тонусу, а з боку імунної констеляції - з еозинофілії ( $r=-0,80$ ), лейкоцитозу ( $r=0,37$ ), інтенсивності

фагоцитозу мікрофагів ( $r=-0,36$ ) крові, макрофагів ( $r=0,41$ ) і лімфобластів ( $r=-0,27$ ) селезінки та її відносної маси ( $r=0,29$ ).

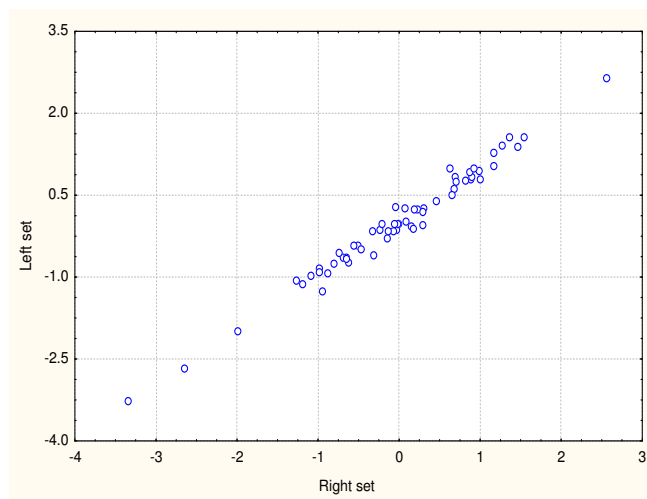
Другу пару радикалів представляють, з одного боку, кортикостеронемія ( $r=-0,56$ ), симпатичний тонус ( $r=0,52$ ), ТТГ ( $r=-0,46$ ), товщина фасцикулярної зони кори наднирників ( $r=0,42$ ) і кальцитонінова активність ( $r=0,41$ ), а з іншого - макрофаги ( $r=0,48$ ) і плазмоцити ( $r=-0,43$ ) селезінки, тільця Гассала ( $r=0,40$ ) і лімфоцити ( $r=-0,32$ ) тимуса та ентропія тимоцитограми ( $r=0,38$ ), еозинофілія ( $r=0,35$ ), а також бактерицидна здатність нейтрофілів крові ( $r=0,30$ ).

До третьої пари коренів нейроендокринної плеяди рекрутовано кальцитонінову ( $r=0,66$ ) і паратиринову ( $r=0,55$ ) активності, симпатотонус ( $r=-0,49$ ), гуморальний канал ( $r=0,36$ ), ТТГ ( $r=-0,31$ ) і товщину фасцикулярної зони ( $r=-0,30$ ), а з імунної - макрофаги селезінки ( $r=-0,52$ ), Т-гелпери/індуктори ( $r=0,44$ ), 0- ( $r=-0,33$ ) і В- ( $r=0,27$ ) лімфоцити крові, епітеліоцити ( $r=-0,43$ ) і лімфоцити ( $r=0,30$ ) тимуса, а також активність фагоцитозу макрофагів крові ( $r=0,29$ ).

Нарешті, четверту пару канонікальних радикалів склали, з одного боку, маса наднирників ( $r=-0,51$ ), товщина фасцикулярної зони їх кори ( $r=0,49$ ), вагальний тонус ( $r=0,47$ ), паратиринова ( $r=-0,36$ ) і кальцитонінова ( $r=-0,36$ ) активності, а також кортикостеронемія ( $r=-0,30$ ), а з іншого боку - макрофаги ( $r=-0,50$ ) і епітеліоцити ( $r=0,30$ ) тимуса, нейтрофіли ( $r=0,43$ ) і плазмоцити ( $r=-0,34$ ) селезінки, базофіли крові ( $r=0,36$ ), ентропії імунно- ( $r=0,40$ ) і лейкоцитограми ( $r=0,29$ ).

Статистична характеристика канонікальної кореляції, візуалізованої на рис. 5, має наступний вигляд:  $r^*=0,989$ ;  $\chi^2=619$ ;  $\Lambda \text{ Prime}<10^{-6}$ ;  $p<10^{-6}$ .

Рис. 5. Канонікальна кореляція між нейроендокринними (вісь X) і імунними (вісь Y) показниками



Отже, показники нейроендокринного і імунного статусів дуже тісно (на 97,9%) взаємодетерміновані, що цілком узгоджується із концепцією двосторонньої нейроендокринно-імунної модуляції.

**Канонікальний аналіз нейроендокринно-метаболических взаємозв'язків.** Скринінг коефіцієнтів кореляції між показниками нейроендокринної регуляції, з одного боку, і метаболическими показниками крові - з іншого боку, виявив наступні суттєві зв'язки. Симпатичний тонус інверсно корелює із рівнем в плазмі дієнових кон'югатів ( $r=-0,64$ ) і малонового диальдегіду ( $r=-0,33$ ), а також вмістом натрію в еритроцитах ( $r=-0,27$ ) і прямо - із вмістом його в плазмі ( $r=0,33$ ). Натомість вагальний тонус пов'язаний із дієновими кон'югатами прямо ( $r=0,49$ ), крім того, він інверсно корелює із сечовиною плазми ( $r=-0,31$ ). Гуморальний канал вегетативної регуляції, подібно до вагального тонусу, прямо пов'язаний із дієновими кон'югатами ( $r=0,45$ ) та, на противагу симпатичному тонусу, інверсно із натрійемією ( $r=-0,32$ ); разом з тим, виявлено його зв'язки з рівнем в плазмі холестерину  $\alpha$ -ліпопротеїдів ( $r=0,35$ ) і активністю в ній амілази ( $r=-0,26$ ).

З-поміж ендокринних показників найчисленніші зв'язки виявляються в кальцитоніновій активності: інверсні - із фосфатемією ( $r=-0,51$ ), активністю супероксиддисмутази еритроцитів ( $r=-0,29$ ), вмістом в них калію ( $r=-0,27$ ), магнійемією ( $r=-0,27$ ), натрійемією ( $r=-0,26$ ) і вмістом в плазмі малонового диальдегіду ( $r=-0,26$ ), та прямі - із холестерином в складі не $\alpha$ -ліпопротеїдів плазми ( $r=0,42$ ) і гломерулярною фільтрацією ( $r=0,37$ ). Натомість паратиринова активність значуще корелює лише із трьома показниками цього ряду: фосфатемією ( $r=-0,44$ ), ХС не $\alpha$ -ЛП ( $r=0,39$ ) і гломерулярною фільтрацією ( $r=0,26$ ), а також із кальційемією ( $r=0,31$ ) і білірубінемією ( $r=0,30$ ).

Тироксинемія помірно прямо пов'язана із ХС  $\alpha$ -ЛП ( $r=0,47$ ) і на межі значущості - з ХС неа-ЛП ( $r=0,252$ ), натомість рівень в плазмі трийодтироніну корелює з ХС  $\alpha$ -ЛП протилежним чином ( $r=-0,36$ ), що зумовлено інверсним зв'язком між  $T_3$  і  $T_4$  ( $r=-0,68$ ). ХС  $\alpha$ -ЛП інверсно корелює також із масою наднирників ( $r=-0,39$ ), яка, своєю чергою, прямо пов'язана із активністю каталази плазми ( $r=0,31$ ).

Товщина гломерулярної зони кори наднирників інверсно корелює з креатинінемією ( $r=-0,40$ ), натрійгістією еритроцитів ( $r=-0,33$ ), вмістом в плазмі дієнових кон'югатів ( $r=-0,30$ ), магнію ( $r=-0,28$ ) і середньомолекулярних поліпептидів ( $r=-0,27$ ) та прямо - із гломерулярною фільтрацією ( $r=0,37$ ). Разом з тим, мінералокортикоїдна активність значуще корелює лише із глікемією ( $r=0,29$ ).

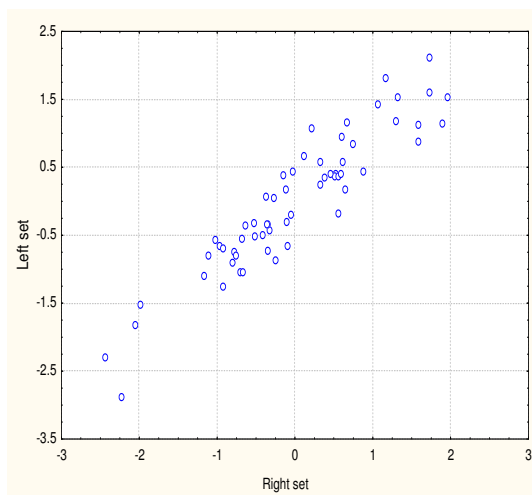
Мінералокортикоїдна активність, попри очікування, практично не корелює з товщиною гломерулярної зони, проте, за визначенням, тісно інверсно пов'язана із каліємією ( $r=-0,94$ ), але не натрійемією ( $r=-0,15$ ). Виявлено зв'язки також з хлоридемією ( $r=-0,34$ ), амілаземією ( $r=0,34$ ) і рівнем в плазмі молекул середньої маси ( $r=-0,29$ ).

Товщина фасцикулярної зони кори наднирників інверсно пов'язана з рівнем середньо молекулярних поліпептидів в плазмі ( $r=-0,36$ ) та натрію в еритроцитах ( $r=-0,32$ ), і прямо - з рівнем в них калію ( $r=0,32$ ), а також з активністю амілази плазми ( $r=0,30$ ) і фосфатемією ( $r=0,29$ ). Натомість кортикостеронемія корелює з МСМ, натрійгістією і амілаземією протилежним чином ( $r=0,44$ ;  $0,40$  і  $-0,36$  відповідно), а також із білірубінемією ( $r=0,26$ ).

Перший канонікальний нейроендокринний радикал формують кальцитонінова ( $r=-0,67$ ) і паратиринова ( $r=-0,45$ ) активності, товщина гломерулярної зони ( $r=-0,44$ ) та вагальний тонус ( $r=0,34$ ), а відповідний йому метаболічний радикал - гломерулярна фільтрація ( $r=-0,58$ ), фосфатемія ( $r=0,47$ ), натрійгістія ( $r=0,42$ ), магнійемія ( $r=0,37$ ), дієнові кон'югати ( $r=0,37$ ) і сечовина плазми ( $r=-0,30$ ).

Другу пару коренів репрезентують з боку нейроендокринної констелляції - гуморальний канал ( $r=-0,54$ ), симпатичний ( $r=0,53$ ), вагальний ( $r=-0,45$ ) тонуси, фасцикулярна зона ( $r=0,53$ ), кортикостеронемія ( $r=-0,44$ ) та кальцитонінова активність ( $r=-0,31$ ), а з боку метаболічної констелляції - кальційемія ( $r=0,56$ ), амілаза ( $r=0,35$ ), дієнові кон'югати ( $r=-0,33$ ), сечовина ( $r=0,33$ ) і натрій плазми ( $r=0,31$ ), а також холестерин в складі  $\alpha$ -ліпопротеїдів ( $r=-0,31$ ).

Рис. 6. Канонікальна кореляція між показниками нейроендокринної регуляції (вісь X) та метаболічними показниками крові (вісь Y)



У підсумку канонікальний кореляційний зв'язок (рис. 6) між нейроендокринними і метаболічними показниками виявляється дуже сильним:  $r^*=0,931$ ;  $\chi^2=389$ ;  $\Lambda$  Prime= $10^{-4}$ ;  $p<10^{-6}$ .

Отже, нейроендокринні фактори детермінують стан метаболічних показників крові на 86,7%.

Просіюючи матрицю кореляційних зв'язків між показниками нейроендокринної регуляції та метаболічними показниками добової сечі, виявляємо найбільші значущі і численні кореляції з паратириновою і кальцитоніновою активностями. За визначенням, вони найсильніше пов'язані із екскрецією фосфатів ( $r=0,68$  і  $0,68$  відповідно), меншою мірою - амонію ( $r=0,66$  і  $0,64$ ), сечовини ( $r=0,56$  і  $0,58$ ), середньомолекулярних поліпептидів ( $r=0,46$  і  $0,53$ ), кальцію ( $r=0,47$  і  $0,46$ ), калію ( $r=0,38$  і  $0,37$ ), креатиніну ( $r=0,31$  і  $0,42$ ), натрію ( $r=0,34$  і  $0,30$ ), а також добовим діурезом ( $r=0,56$  і  $0,62$ ), але не хлоридурезом ( $r=0,26$  і  $0,22$ ). Виявлено, крім того, інверсну кореляцію з

концентрацією в сечі малонового диальдегіду ( $r=-0,34$  і  $-0,37$ ) і з активністю в ній амілази ( $r=-0,36$  і  $-0,52$ ).

Товщина гломерулярної зони кори наднирників корелює прямо із канальцевою реабсорбцією води ( $r=0,53$ ) та інвесно - з екскрецією натрію ( $r=-0,30$ ), як, в принципі, і товщина фасцикулярної зони ( $r=0,35$  і  $-0,31$  відповідно). Разом з тим, останній морфо-функціональний показник адреналової кори помірно детермінує концентрацію в сечі малонового диальдегіду ( $r=0,40$ ) і активність в ній амілази ( $r=0,40$ ), а також екскрецію середньомолекулярних поліпептидів ( $r=-0,31$ ). Натомість рівень кортикостеронемії пов'язаний з переліченими показниками протилежним чином ( $r=-0,45$ ;  $-0,26$  і  $0,42$  відповідно), як і з канальцевою реабсорбцією ( $r=-0,42$ ). Крім цього, кортикостерон плазми корелює із екскрецією фосфатів ( $r=0,32$ ) і амонію ( $r=0,31$ ).

Маса наднирників значуще корелює лише з активністю в сечі супероксиддисмутази ( $r=-0,33$ ) і каталази ( $r=0,30$ ).

Рівень в плазмі  $T_4$  значуще корелює з канальцевою реабсорбцією води ( $r=-0,26$ ), а  $T_3$  - із екскрецією магнію ( $r=0,28$ ).

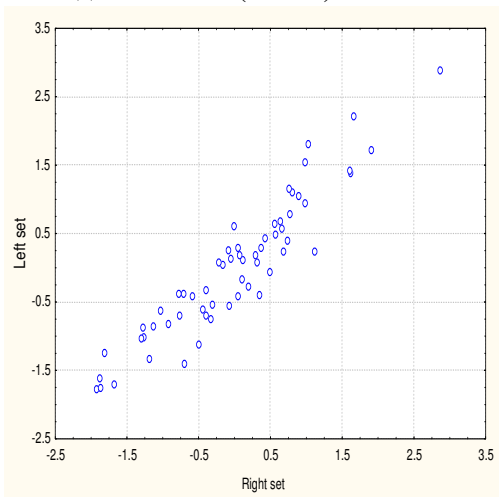
З боку показників вегетативної регуляції виявлено зв'язки її гуморального каналу з концентрацією в сечі дієнових кон'югатів ( $r=0,32$ ) і активністю в ній амілази ( $r=-0,28$ ); симпатичного тонуусу - із ними ж, але протилежним чином ( $r=-0,32$  і  $0,26$  відповідно), а також із канальцевою реабсорбцією води ( $r=0,27$ ), екскрецією натрію ( $r=-0,30$ ) і осмолярністю добової сечі ( $r=-0,28$ ). Натомість значущі зв'язки вагального тонуусу з показниками добової сечі відсутні.

Факторну структуру першого нейроендокринного радикалу формують паратиринова ( $r=0,75$ ) і кальцитонінова ( $r=0,73$ ) активності; другого - маса наднирників ( $r=0,61$ ), товщина їх фасцикулярної зони ( $r=-0,34$ ), кортикостеронемія ( $r=0,34$ ), знову паратиринова активність, але меншою мірою ( $r=0,41$ ); третього - товщина гломерулярної зони ( $r=-0,67$ ), знову - фасцикулярної зони та кортикостерон, але більшою мірою ( $r=-0,53$  і  $0,67$  відповідно), а також реципронним чином симпатичний ( $r=-0,27$ ) і вагальний ( $r=0,27$ ) тонууси.

З боку метаболічних показників сечі факторна структура першого кореня репрезентується добовим діурезом ( $r=0,62$ ), екскрецією фосфатів ( $r=0,70$ ), амонію ( $r=0,70$ ), сечовини ( $r=0,53$ ), середньомолекулярних поліпептидів ( $r=0,46$ ), креатиніну ( $r=0,46$ ), калію ( $r=0,45$ ), кальцію ( $r=0,39$ ), осмолярністю сечі ( $r=-0,39$ ), а також концентрацією в ній малонового диальдегіду ( $r=-0,55$ ) і активністю амілази ( $r=-0,43$ ). Другий радикал представляють, передовсім, екскреція натрію ( $r=0,51$ ) і хлориду ( $r=0,47$ ) та активність в сечі супероксиддисмутази ( $r=0,49$ ) і каталази ( $r=0,34$ ), і знову ж екскретовані середньомолекулярні поліпептиди ( $r=0,48$ ), фосфати ( $r=0,42$ ), кальцій ( $r=0,40$ ), амоній ( $r=0,35$ ), сечовина ( $r=0,32$ ) та добовий діурез ( $r=0,33$ ), а також осмолярність сечі, але інверсним чином ( $r=0,40$ ). Третій канонікальний корінь сформований канальцевою реабсорбцією води ( $r=-0,52$ ), екскрецією реципронним чином натрію ( $r=0,34$ ) і калію ( $r=-0,31$ ), а також концентрацією в сечі малонового диальдегіду ( $r=-0,40$ ).

У підсумку констатуємо детермінацію нейроендокринними факторами діурезу і метаболічних показників добової сечі на 87,6% (рис. 7):  $r^*=0,936$ ;  $\chi^2=389$ ;  $\Lambda \text{ Prime}=10^{-3}$ ;  $p<10^{-6}$ .

Рис. 7. Канонікальна кореляція між показниками нейроендокринної регуляції (вісь X) і метаболічними показниками добової сечі (вісь Y)



**Канонікальний аналіз метаболічно-імуних зв'язків.** З-поміж метаболічних показників крові найтісніші зв'язки з показниками імунітету має вміст натрію в еритроцитах як маркер натрійгистії. Він прямо корелює із вмістом в селезінці плазмоцитів ( $r=0,72$ ) і лімфобластів ( $r=0,48$ ), в тимусі - лімфоцитів ( $r=0,43$ ), а також із інтенсивністю фагоцитозу макрофагів крові ( $r=0,29$ ), натомість інверсно - із вмістом в тимусі епітеліоцитів ( $r=-0,45$ ) і тілець Гассалія ( $r=-0,26$ ), в селезінці ( $r=-0,32$ ) і крові ( $r=-0,24$ ) - макрофагів.

Інтенсивність реабсорбції води епітеліоцитами каналців нирок, залежна, як і інтрацелюлярний вміст натрію, від активності Na,K-АТФази мембран, пов'язана, як правило, з тими ж імуними показниками, але протилежним чином, що зумовлено інверсною кореляцією між вмістом натрію в еритроцитах і каналцевою реабсорбцією води ( $r=-0,48$ ). Зокрема, мають місце інверсні зв'язки із селезінковими плазмоцитами ( $r=-0,62$ ) і лімфобластами ( $r=-0,39$ ) та тимусними лімфоцитами ( $r=-0,44$ ) і лімфобластами ( $r=-0,31$ ), та прямі зв'язки - із тимусними епітеліоцитами ( $r=0,55$ ) і селезінковими ( $r=0,39$ ) та кров'яними ( $r=0,27$ ) макрофагами.

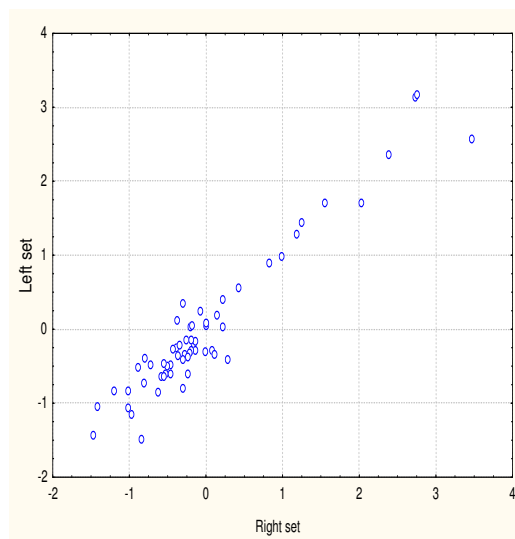
Фосфатемія прямо корелює з рівнем 0-лімфоцитів в крові ( $r=0,44$ ), макрофагів в селезінці ( $r=0,39$ ) і епітеліоцитів в тимусі ( $r=0,31$ ), натомість інверсно - із В-лімфоцитами ( $r=-0,39$ ) і Т-кіллерами ( $r=-0,29$ ) крові, лімфобластами селезінки ( $r=-0,39$ ) і плазмоцитами тимуса ( $r=-0,255$ ).

Інші електроліти плазми мають лише малочисленні і помірні зв'язки з імуними показниками. Зокрема, магній корелює лише з плазмоцитами ( $r=0,36$ ) і фібробластами ( $r=-0,27$ ) селезінки і В-лімфоцитами крові ( $r=-0,29$ ); кальцій - із першими двома з них ( $r=0,34$  і  $-0,32$  відповідно); натрій - з тільцями Гассалія тимуса ( $r=-0,39$ ). Подібна ситуація із загальним білірубіном, який корелює лише з лімфобластами ( $r=0,42$ ) і плазмоцитами ( $r=0,42$ ) селезінки та епітеліоцитами тимуса ( $r=-0,33$ ); уратами, що корелюють з фібробластами селезінки ( $r=0,36$ ), плазмоцитами тимуса ( $r=-0,29$ ), 0- ( $r=-0,30$ ) і В- ( $r=-0,30$ ) лімфоцитами крові, а також середньомолекулярними поліпептидами, помірно пов'язаними лише з моноцитами крові ( $r=-0,33$ ).

Натомість показники ліпідного профілю плазми мають численні зв'язки з показниками імунітету. Зокрема, рівень в плазмі неα-ліпопротеїдів прямо корелює із рівнями плазмоцитів ( $r=0,70$ ) і лімфобластів ( $r=0,32$ ) селезінки та лімфобластів ( $r=0,36$ ) і плазмоцитів ( $r=0,34$ ) тимуса, а інверсно - із рівнями епітеліоцитів тимуса ( $r=-0,49$ ), макрофагів селезінки ( $r=-0,30$ ) і 0-лімфоцитів крові ( $r=-0,28$ ). Вміст холестерину в складі неα-ліпопротеїдів значуще корелює лише з чотирма з-поміж згаданих імуних показників: епітеліоцитами ( $r=-0,41$ ) і плазмоцитами ( $r=0,35$ ) тимуса та лімфобластами ( $r=0,30$ ) і плазмоцитами ( $r=0,29$ ) селезінки. Фракція холестерину в складі α-ліпопротеїдів теж корелює із плазмоцитами ( $r=0,38$ ) і лімфобластами ( $r=0,29$ ) селезінки та епітеліоцитами ( $r=-0,49$ ) і лімфоцитами ( $r=0,28$ ) тимуса.

Вельми численні сильні і помірні зв'язки виявлено для активностей каталази і амілази. Так, перша пов'язана із рівнями епітеліоцитів ( $r=-0,53$ ) і лімфобластів ( $r=0,29$ ) тимуса, плазмоцитів ( $r=0,52$ ) і лімфобластів ( $r=0,37$ ) селезінки, а також моноцитів крові ( $r=-0,38$ ) і їх фагоцитарним числом ( $r=0,46$ ). Активність амілази прямо корелює з вмістом моноцитів в крові ( $r=0,39$ ), епітеліоцитів ( $r=0,36$ ) і тілець Гассалія ( $r=0,34$ ) в тимусі і макрофагів в селезінці ( $r=0,34$ ) та інверсно - з вмістом лімфоцитів в тимусі ( $r=-0,33$ ) і плазмоцитів ( $r=-0,30$ ) та лімфобластів ( $r=-0,30$ ) в селезінці.

Рис. 8. Канонікальна кореляція між метаболічними показниками плазми (вісь X) і імуного статусу (вісь Y)



Перший канонікальний радикал метаболітів крові представлений натрієм еритроцитів ( $r=0,80$ ), каналцевою реабсорбцією води ( $r=-0,75$ ), каталазою ( $r=0,64$ ), неа-ліпопротеїдами ( $r=0,60$ ), амілазою ( $r=-0,54$ ), білірубіном ( $r=0,44$ ), холестерином  $\alpha$ -ліпопротеїдів ( $r=0,41$ ) і середньомолекулярними поліпептидами ( $r=0,41$ ) плазми, а його імунний спаринг - передовсім плазмочитами ( $r=0,88$ ) і лімфобластами ( $r=0,57$ ) селезінки та епітеліоцитами ( $r=-0,69$ ) і лімфоцитами ( $r=0,55$ ) тимуса, а також макрофагами селезінки ( $r=-0,52$ ), тільцями Гассалія тимуса ( $r=-0,31$ ), моноцитами крові ( $r=-0,42$ ) і їх фагоцитарним числом ( $r=0,29$ ). Друга пара коренів репрезентується, з одного боку, неа-ліпопротеїдами ( $r=-0,55$ ), амілазою ( $r=-0,55$ ), натрієм ( $r=0,40$ ) і уратами ( $r=0,36$ ) плазми, а з іншого - В-лімфоцитами ( $r=-0,40$ ) і 0-лімфоцитами ( $r=0,32$ ) крові, лімфобластами ( $r=-0,39$ ) і тільцями Гассалія ( $r=-0,38$ ) тимуса та плазмочитами селезінки ( $r=-0,28$ ).

Канонікальний зв'язок (рис. 8) виявляється дуже сильним:  $r^*=0,959$ ;  $\chi^2=380$ ;  $\Lambda \text{ Prime}=10^{-3}$ ;  $p<10^{-6}$ .

Отже, констеляція метаболічних показників крові детермінує імунний статус на 91,9%.

Найчисленніші кореляційні зв'язки метаболічних показників добової сечі з показниками імунітету виявлено з боку активності каталази сечі, яка інверсно пов'язана з рівнями епітеліоцитів тимуса ( $r=-0,53$ ) і моноцитів крові ( $r=-0,31$ ) та прямо - з їх фагоцитарним числом ( $r=0,44$ ), рівнями лімфоцитів ( $r=0,34$ ) і макрофагів ( $r=0,26$ ) тимуса, плазмочитів ( $r=0,33$ ) і лімфобластів ( $r=0,32$ ) селезінки, а також з індексом кіллінгу мікрофагів крові ( $r=0,28$ ). Концентрація в сечі малонового діальдегіду теж корелює з більшістю названих показників, але протилежним чином: з рівнями епітеліоцитів ( $r=0,36$ ) і лімфоцитів ( $r=-0,32$ ) тимуса, моноцитів крові ( $r=0,34$ ), лімфобластів селезінки ( $r=-0,30$ ), а також тимуса ( $r=-0,27$  проти  $0,25$  з боку каталази). Натомість концентрація дієнових кон'югатів корелює значуще лише з рівнем моноцитів крові ( $r=0,34$ ). Цікаво, що активність амілази сечі теж протилежним до каталази чином пов'язана з рівнями епітеліоцитів ( $r=0,49$ ) і лімфоцитів ( $r=-0,36$ ) тимуса та лімфобластів селезінки ( $r=-0,33$ ), а також її макрофагів ( $r=0,34$  проти  $-0,20$ ).

Екскреція з сечею середньомолекулярних поліпептидів інверсно корелює з рівнями епітеліоцитів тимуса ( $r=-0,49$ ) і моноцитів крові ( $r=-0,31$ ) та прямо - з рівнями лімфобластів ( $r=0,46$ ) і плазмочитів ( $r=0,28$ ) селезінки, макрофагів ( $r=0,36$ ) і лімфоцитів ( $r=0,33$ ) тимуса, а також з фагоцитарним числом макрофагів крові ( $r=0,32$ ).

З-поміж екскретованих електролітів найчисленніші зв'язки має кальцій, який інверсно пов'язаний з епітеліоцитами тимуса ( $r=-0,38$ ) і моноцитами крові ( $r=-0,34$ ) та прямо - з лімфобластами ( $r=0,36$ ) і плазмочитами ( $r=0,31$ ) селезінки, макрофагами тимуса ( $r=0,33$ ), фагоцитарним числом макрофагів крові ( $r=0,34$ ) та індексом кіллінгу її мікрофагів ( $r=0,34$ ).

Натрійурез суттєво корелює аналогічним чином лише із чотирма із названих показників: лімфобластами ( $r=0,56$ ) і плазмочитами ( $r=0,34$ ) селезінки, епітеліоцитами ( $r=-0,34$ ) і макрофагами ( $r=0,30$ ) тимуса, а також ще й з макрофагами селезінки ( $r=-0,31$ ).

Калійурез корелює з плазмочитами протилежним чином ( $r=-0,32$ ), а крім того, ще й з плазмочитами тимуса ( $r=-0,31$ ), Т-кіллерами крові ( $r=-0,30$ ) і фібробластами селезінки ( $r=0,27$ ).

Фосфати і амоній, тісно пов'язані між собою ( $r=0,95$ ), однаковою мірою корелюють і з імунними показниками: епітеліоцитами ( $r=-0,52$  і  $-0,50$  відповідно), лімфоцитами ( $r=0,36$  і  $0,35$ ) і макрофагами ( $r=0,36$  і  $0,34$ ) тимуса, лімфобластами селезінки ( $r=0,36$  і  $0,36$ ), вмістом в крові моноцитів ( $r=-0,26$  і  $-0,27$ ) і їх фагоцитарним числом ( $r=0,27$  і  $0,28$ ). Натомість хлоридурез корелює лише з рівнями лімфобластів селезінки ( $r=0,38$ ) і тимуса ( $r=-0,25$ ).

З-поміж екскретованих азотистих метаболітів сечовина корелює з епітеліоцитами ( $r=-0,47$ ), лімфоцитами ( $r=0,36$ ) і макрофагами ( $r=0,32$ ) тимуса, лімфобластами селезінки ( $r=0,41$ ) та фагоцитарним числом макрофагів крові ( $r=0,29$ ), натомість креатинін - з фібробластами ( $r=0,41$ ) і плазмочитами ( $r=-0,28$ ) селезінки, лімфобластами тимуса ( $r=-0,29$ ) та Т-кіллерами крові ( $r=-0,254$ ).

Нарешті, сам добовий діурез інверсно пов'язаний з рівнем епітеліоцитів тимуса ( $r=-0,36$ ) та прямо - з рівнями його макрофагів ( $r=0,34$ ) і лімфоцитів ( $r=0,28$ ), фібробластів селезінки ( $r=0,28$ ), а також фагоцитарним числом макрофагів крові ( $r=0,27$ ).

Факторну структуру першого діуретично-екскреторного кореня очолюють середньо молекулярні поліпептиди ( $r=0,74$ ), далі з майже однаковими навантаженнями йдуть: сечовина ( $r=0,69$ ), фосфати ( $r=0,69$ ), натрій ( $r=0,68$ ) і амоній ( $r=0,66$ ), а також кальційурез ( $r=0,58$ ) і діурез ( $r=0,53$ ), меншою мірою - хлоридурез ( $r=0,42$ ). Значне навантаження має активність каталази ( $r=0,58$ ) і помірне - амілази ( $r=-0,48$ ) сечі, як і концентрація в ній малонового діальдегіду ( $r=-0,34$ ). Відповідний імунний корінь очолюється реципрокною парою із лімфобластів селезінки ( $r=0,76$ ) і епітеліоцитів тимуса ( $r=-0,74$ ). Значно менші факторні навантаження дають плазмочити ( $r=0,58$ ) і

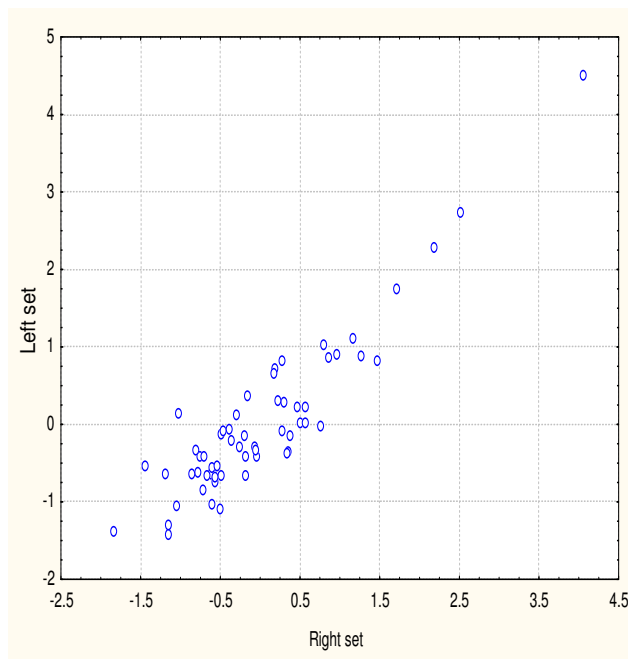


макрофаги ( $r=-0,45$ ) селезінки та лімфоцити ( $r=0,52$ ) і макрофаги ( $r=0,33$ ) тимуса, а замикають факторну структуру першого імунного кореня показники крові: фагоцитарне число макрофагів ( $r=0,33$ ) та рівні Т-кіллерів ( $r=0,31$ ) і В-лімфоцитів ( $r=0,31$ ).

Другий діуретично-екскреторний радикал очолюють калійурез ( $r=0,57$ ) і креатинінурія ( $r=0,56$ ), далі слідує, як і в першому радикалі, але із значно меншими факторними навантаженнями, сечовина ( $r=0,42$ ), амоній ( $r=0,41$ ), фосфати ( $r=0,41$ ) і діурез ( $r=0,41$ ), а також амілаза сечі ( $r=-0,32$ ). Відповідний імунний радикал формується знову ж плазмоцитами селезінки і Т-кіллерами крові, але протилежним до першого радикалу чином ( $r=-0,52$  і  $-0,43$  відповідно), а також лімфобластами ( $r=-0,41$ ) і плазмоцитами ( $r=-0,37$ ) тимуса та фібробластами селезінки ( $r=0,29$ ).

У підсумку канонікальна кореляція між констеляціями метаболічних показників добової сечі і імунітету дуже сильна (рис. 9):  $r^*=0,919$ ;  $\chi^2=307$ ;  $\Lambda \text{ Prime}<10^{-3}$ ;  $p<10^{-3}$ , як міра детермінації: 84,4%.

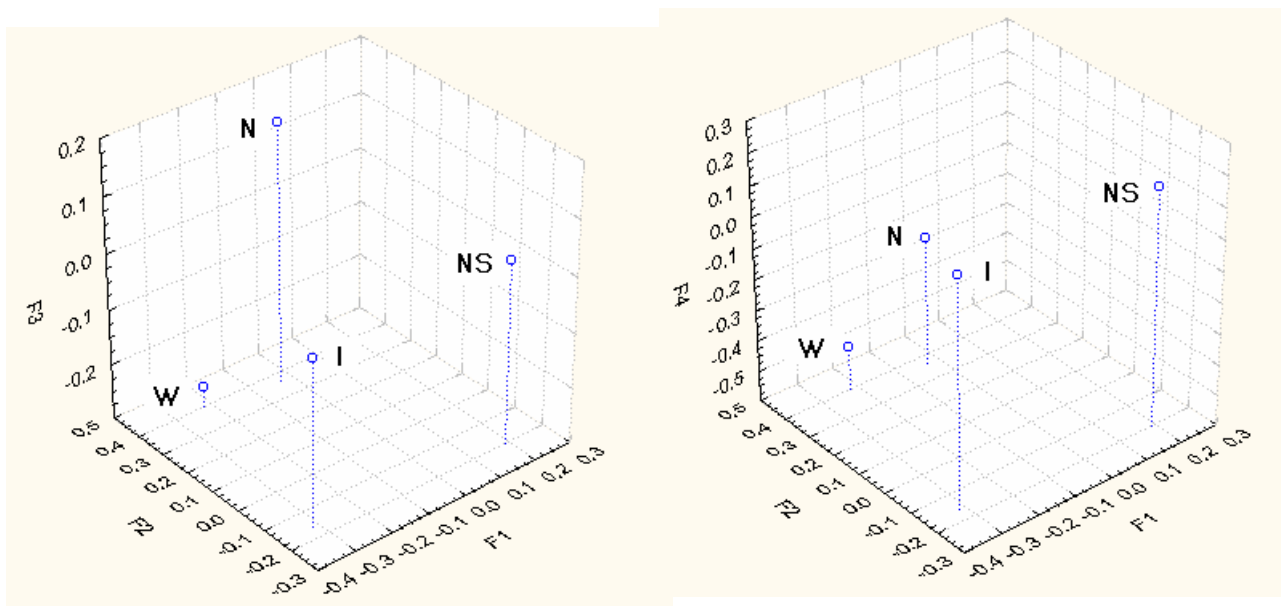
Рис. 9. Канонікальна кореляція між метаболічними показниками добової сечі (вісь X) і імунного статусу (вісь Y)



Отже, понад 2/3 мінливості інформаційного поля зареєстрованих нами 106 показників нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму пояснюється п'ятьма незалежними один від одного загальними факторами, кожен з яких конденсує в собі тісно взаємозв'язані причинно-наслідковими зв'язками констеляції цих показників.

**Інформаційний аналіз розбіжностей між групами.** На рис. 10 візуалізовано середньогрупові величини факторних навантажень перших чотирьох головних компонент всіх чотирьох груп щурів. Видно чітке просторове розмежування груп. Взявши за точку відліку інтактну (I) групу, бачимо, що навіть введення через зонд води з-під крану (W) спричиняє зміщення по осі  $F_1$  (діуретично-салуретичній) від  $-0,32\pm 0,38$  до  $-0,22\pm 0,24$ , по осі  $F_2$  (ліпопероксидаційній) - від  $-0,22\pm 0,24$  до  $+0,40\pm 0,39$ , по осі  $F_3$  (імунній) - від  $-0,01\pm 0,30$  до  $-0,26\pm 0,29$ , по осі  $F_4$  (вегетативній) - від  $+0,14\pm 0,34$  до  $-0,46\pm 0,38$ . Це навіть думку про спричинення виявлених зсувів стресом, названим нами аверсійним, тобто таким, що викликаний неприємними (aversion) для щура маніпуляціями. Вживання на тлі аверсійного стресу нативної води Нафтуся (N) нівелює навантаження на перший фактор ( $-0,03\pm 0,22$ ), не впливає на стресорне зміщення другого фактора ( $+0,37\pm 0,37$ ), реверсує до рівня інтактного третій ( $+0,17\pm 0,32$ ) і четвертий ( $-0,18\pm 0,29$ ) фактори, тобто спричиняє, в цілому, стреслімітуючий ефект. Ізоосмолярний сольовий аналог Нафтусі (NS) спричиняє різке зміщення вправо діуретично-салуретичного  $F_1$  (до  $+0,19\pm 0,20$ ), інверсію ефекту нативної Нафтусі по осі ліпопероксидаційного  $F_2$  (до  $-0,20\pm 0,15$ ), відновлення імунного (по осі  $F_3$ :  $+0,03\pm 0,19$ ) та вегетативного (по осі  $F_4$ :  $+0,17\pm 0,17$ ) статусів.

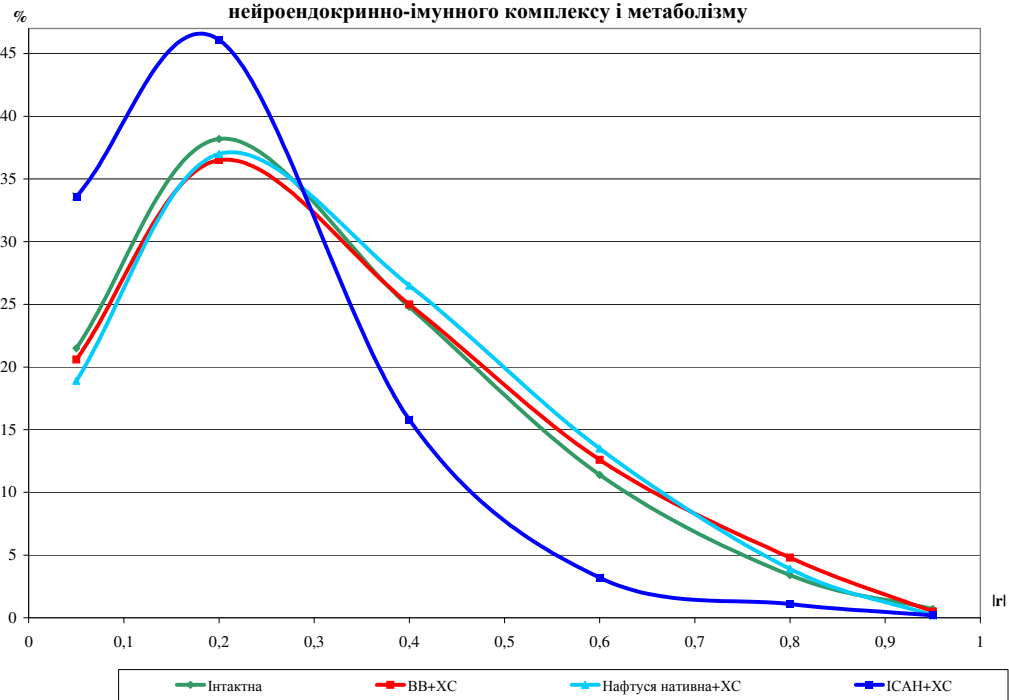
Рис. 10. Середньогрупові величини факторних навантажень перших чотирьох головних компонент (F)



Іншим підходом до інформаційного аналізу міжгрупових розбіжностей є оцінки параметрів синхронізації (спряження) показників нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму [19].

Констатовано (рис. 11), що гістограма 5460 модулів коефіцієнтів кореляції 105 зареєстрованих показників інтактних щурів характеризується модою (інтервал  $0,10 \div 0,29$ ) з амплітудою  $38,2 \pm 0,7\%$ ; частість дуже слабких ( $<0,10$ ) зв'язків складає  $21,5 \pm 0,6\%$ , помірних ( $0,30 \div 0,49$ ) -  $24,8 \pm 0,6\%$ , значних ( $0,50 \div 0,69$ ) -  $11,4 \pm 0,4\%$ , сильних ( $0,70 \div 0,89$ ) -  $3,4 \pm 0,2\%$  і дуже сильних ( $>0,89$ ) -  $0,7 \pm 0,1$ .

Рис. 11. Гістограми модулів коефіцієнтів кореляції між параметрами нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму



Отже, доля модулів коефіцієнтів кореляції, що не менші, ніж 0,3 - коефіцієнт спряження ( $КС_{0,3}$ ) - складає  $0,403 \pm 0,007$ , середня величина  $lrl_m$ :  $0,282 \pm 0,012$ , а індексу напруження взаємодії показників (ІНВП) - 1,061.



Гістограма контрольної групи візуально майже не відрізняється від такої інтактної групи, що підтверджується розрахунком її параметрів (рис. 12):  $КС_{0,3}=0,429\pm 0,007$ ;  $l\Gamma_m=0,295\pm 0,012$ ;  $ІНВП=1,014$ . Сказане стосується і основної дослідної групи:  $КС_{0,3}=0,441\pm 0,007$ ;  $l\Gamma_m=0,297\pm 0,012$ ;  $ІНВП=1,028$ . Натомість ІСАН спричиняє відчутний десинхронізувальний ефект, що проявляється у замітній зміні форми гістограми - збільшенні частотей слабких (до  $46,1\pm 0,7\%$ ) і, особливо, дуже слабких (до  $33,6\pm 0,6\%$ ) зв'язків та реципрочному зниженні частотей помірних (до  $15,8\pm 0,5\%$ ) і значних (до  $3,2\pm 0,3\%$ ) зв'язків, а також зменшенні параметрів синхронізації:  $КС_{0,3}$  - до  $0,203\pm 0,005$  і  $l\Gamma_m$  - до  $0,192\pm 0,013$  та підвищенні  $ІНВП$  до  $1,281$ .

Рис. 12. Параметри синхронізації показників нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму

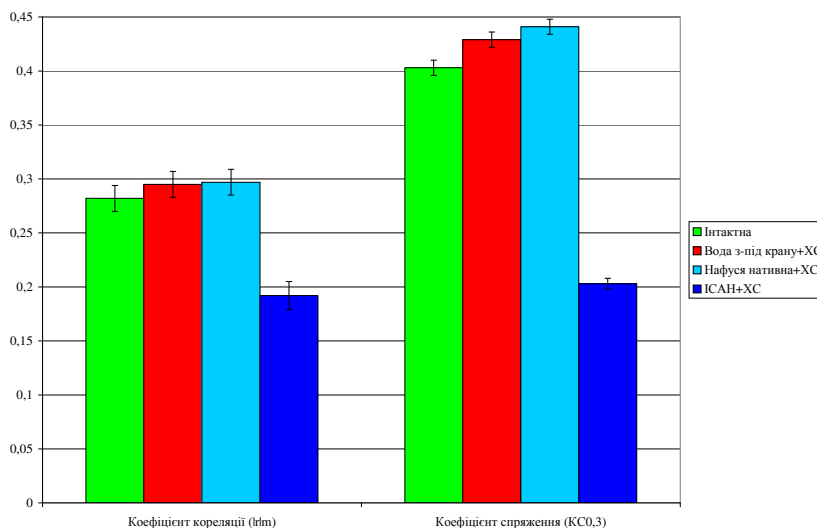
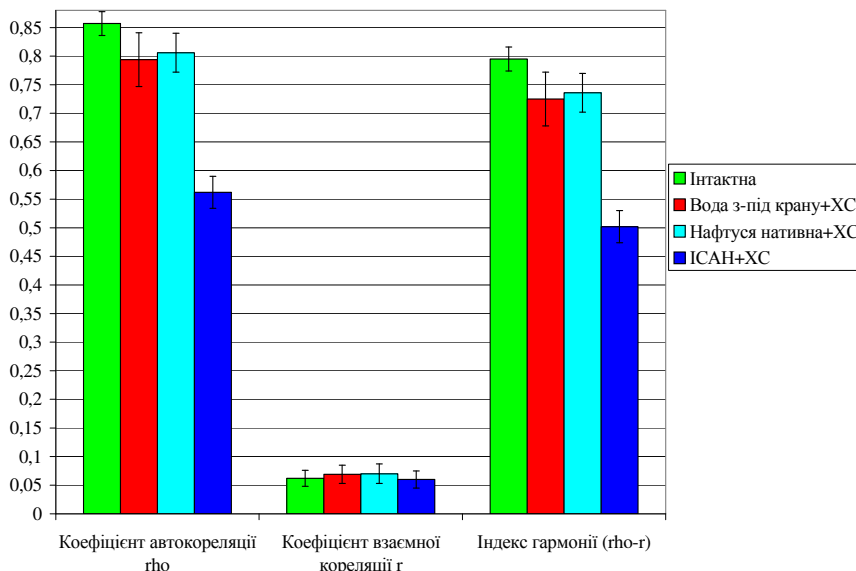


Рис. 13. Параметри гармонії показників нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму



Аналіз параметрів гармонії свідчить (рис.13), що груповий коефіцієнт автокореляції  $\rho$ , розрахований на основі розширені матриці факторних навантажень [19], складає в інтактній групі  $0,857\pm 0,021$ , а коефіцієнт взаємної кореляції  $r_{between}$  -  $0,062\pm 0,014$ , отже, індекс гармонії рівний  $0,795\pm 0,021$ . Курсове напоювання щурів водою з-під крану супроводжується лише тенденцією до зменшення індексу гармонії на 9% - до  $0,725\pm 0,047$ , за рахунок, більшою мірою, зменшення  $\rho$  до  $0,794\pm 0,047$  і, меншою мірою, збільшення  $r_{between}$  до  $0,069\pm 0,016$ . Нативна вода Нафтуса послаблює цю тенденцію:  $\rho=0,806\pm 0,034$ ;  $r_{between}=0,070\pm 0,016$ ;  $Harmony=0,736\pm 0,034$ . Натомість ІСАН зменшує  $\rho$  до  $0,562\pm 0,028$ , не впливаючи на  $r_{between}$  ( $0,060\pm 0,015$ ), так що індекс гармонії падає на 37% (до  $0,502\pm 0,028$ ).

Отже, позбавлення нативної води Нафтуса гіпотонічності і її органічних речовин супроводжується появою у неї здатності спричинити десинхронізувальний і дизгармонізувальний ефекти на інформаційну складову нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму.

**Вплив біоактивної води Нафтуса на патогенні ефекти хронічного аверсійного стресу.** Хронічний неприємний подразник у вигляді щоденної впродовж тижня фіксації в руці і введення в стравохід металевго зонду спричиняє стрес-реакцію, яка проявляється (табл. 3), передовсім, підвищенням симпатичного і реципрокним зниженням вагального тонусів в поєднанні із симпатичним зсувом гуморального каналу вегетативної регуляції. З боку кори наднирників стрес-реакція проявляється підвищення її мінералокортикоїдної активності (МКА) і збільшенням товщини ретикулярної зони, що свідчить за затримку вивільнення нею андрогенів, зокрема дегідроепіандростерону - антистресорного фактора [27].

Таблиця 3. Обмеження Нафтусею патогенних нейро-ендокринних ефектів хронічного стресу у щурів

Група (вплив)	Параметр	Симпатичний тонус (АМо), %	Вагальний тонус (ΔХ), мс	Гуморальний канал (Мо), мс	T <sub>4</sub> , нМ/л	T <sub>3</sub> , нМ/л
Інтактна (Жодного) n=10	X±m	56±5	53±13	124±5	63,5±5,2	2,12±0,18
	I <sub>D</sub>	1	1	1	1	1
	d	0	0	0	0	0
Контрольна (Вода з-під крану) n=10	X±m	74±8	27±14	101±7	55,1±4,9	2,26±0,14
	I <sub>D</sub> ±m	1,33±0,14	0,51±0,26	0,82±0,06	0,87±0,08	1,07±0,07
	d±m	+1,07±0,45	-0,63±0,33	-1,59±0,50	-0,51±0,29	+0,24±0,24
Нафтуса нативна n=10	X±m	70±7	33±12	114±7	65,7±4,4	2,08±0,08
	I <sub>D</sub> ±m	1,25±0,12	0,62±0,23	0,91±0,04	1,03±0,07	0,98±0,04
	d±m	+0,81±0,39	-0,48±0,29	-0,72±0,35	+0,13±0,26	-0,06±0,13
Ізотонічний сольовий аналог Нафтусі n=30	X±m	57±4	53±9	118±4	57,4±2,1	2,35±0,06
	I <sub>D</sub> ±m	1,01±0,07	1,01±0,16	0,95±0,03	0,90±0,03	1,11±0,03
	d±m	+0,05±0,24	+0,01±0,21	-0,42±0,24	-0,37±0,13	+0,41±0,11

Продовження таблиці 3

Група (вплив)	Параметр	КТА=10 <sup>-3</sup> • Сау•Пу/Сап•Рр	ПТА=10 <sup>-3</sup> • Сап•Сау•Пу/Рр	МКА= Нап/Кр	Ретикулярна зона КН, мкм
Інтактна (Жодного) n=10	X±m	1,72±0,58	13,7±5,4	31±2	40,8±2,5
	I <sub>D</sub>	1	1	1	1
	d	0	0	0	0
Контрольна (Вода з-під крану) n=10	X±m	1,07±0,26	7,0±1,9	39±3	52,5±3,6
	I <sub>D</sub> ±m	0,62±0,15	0,51±0,14	1,25±0,11	1,29±0,09
	d±m	-0,36±0,14	-0,39±0,11	+1,22±0,51	+1,47±0,46
Нафтуса нативна n=10	X±m	1,99±0,49	12,3±3,6	34±2	43,8±2,9
	I <sub>D</sub> ±m	1,15±0,29	0,90±0,26	1,08±0,06	1,07±0,07
	d±m	+0,14±0,27	-0,08±0,21	+0,41±0,27	+0,38±0,36
Ізотонічний сольовий аналог Нафтусі n=30	X±m	1,86±0,34	11,5±2,6	40±2	40,4±1,8
	I <sub>D</sub> ±m	1,08±0,20	0,84±0,19	1,27±0,05	0,99±0,05
	d±m	+0,11±0,18	-0,10±0,16	+1,28±0,26	-0,05±0,23

Пригнічуються також паратирінова (ПТА) і кальцитонінова (КТА) активності та вивільнення тироксину, але не трийодтироніну, який проявляє тенденцію до підвищення. В цілому, з врахуванням "фізіологічного знаку" стресорних змін, індекс патогенних нейроендокринних ефектів стресу оцінено у 0,83±0,05σ.

Введення щурам тим же способом нативної води Нафтуса суттєво обмежує спричинені ним несприятливі стресорні зміни вегетативного гомеостазу і зводить нанівець дисфункцію гломерулярного і ретикулярного шарів адреналової кори та парашитовидної і щитовидної залоз. У підсумку патогенні стресорні зміни основних адаптивних систем мінімізуються до 0,28±0,04σ, тобто до верхньої межі нормальних коливань (±0,32σ). Позбавлення Нафтусі гіпоосмолярності та органічних речовин в цілому не впливає на її стреслімітуючі властивості стосовно нейроендокринних змін, які складають 0,27±0,02σ. При цьому нівелюючі ефекти ІСАН не відрізняються суттєво від таких гіпотонічної нативної води стосовно КТА і ПТА. Обмежувальні ефекти нативної води стосовно гуморального каналу посилюються, а стосовно симпатичного і вагального тонусів і ретикулярної зони - трансформуються у нівелюючі. Разом з тим, ІСАН, на відміну від нативної Нафтусі, яка нівелює стресорні зміни вмісту в плазмі тиродних гормонів і

мінералокортикоїдної активності, лише обмежує зниження  $T_4$ , зовсім не впливає на стресорне підвищення МКА, а тенденцію до підвищення  $T_3$  трансформує у закономірність.

Імунотропні патогенні ефекти стресу (табл. 4) полягають у пригніченні інтенсивності фагоцитозу нейтрофілів/мікрофагів крові і їх бактерицидної здатності та зниженні відносного вмісту в крові еозинофілів і Т-гелперів/індукторів, з одного боку, та підвищенні відносного вмісту в тимусі плазмоцитів і ендотеліоцитів - з іншого боку.

Таблиця 4. Обмеження Нафтусею патогенних імунотропних ефектів хронічного стресу у щурів

Група (вплив)	Параметр	Фагоцитарне число мікрофагів	Бактерицид. зда-ть мікрофагів, $10^9$ /л	Ендотеліоцити тимуса, %	Плазмоцити тимуса, %	Еозинофіли крові, %	Т-гелпери/індуктори крові, %
Інтактна (Жодного) n=10	X±m	8,5±0,5	12,5±2,4	2,6±0,3	1,8±0,2	4,3±0,8	31,8±0,8
	I <sub>D</sub> ±m	1	1	1	1	1	1
	d±m	0	0	0	0	0	0
Контрольна (Вода з-під крану) n=10	X±m	7,6±0,4	9,4±1,3	3,0±0,2	2,4±0,3	3,0±0,6	29,4±1,0
	I <sub>D</sub> ±m	0,89±0,04	0,75±0,11	1,15±0,08	1,36±0,16	0,70±0,13	0,92±0,03
	d±m	-0,52±0,22	-0,40±0,18	+0,41±0,23	+0,82±0,35	-0,60±0,26	-0,47±0,21
Нафтуса нативна n=10	X±m	8,0±0,3	11,6±1,7	2,8±0,3	1,7±0,3	4,2±0,9	33,6±1,6
	I <sub>D</sub> ±m	0,94±0,04	0,93±0,13	1,08±0,14	0,94±0,18	0,98±0,21	1,06±0,05
	d±m	-0,29±0,19	-0,12±0,21	+0,21±0,37	-0,13±0,42	-0,05±0,42	+0,34±0,32
Ізотонічний сольовий аналог Нафтусі n=30	X±m	7,6±0,2	9,8±1,0	2,5±0,2	2,0±0,1	3,6±0,3	30,2±0,6
	I <sub>D</sub> ±m	0,89±0,03	0,78±0,08	0,96±0,07	1,09±0,07	0,83±0,07	0,95±0,02
	d±m	-0,54±0,14	-0,35±0,13	-0,10±0,18	+0,21±0,17	-0,35±0,13	-0,29±0,13

Індекс патогенних імунотропних ефектів складає  $0,54±0,02\sigma$ . Нативна Нафтуса в цілому зводить ці стресорні ефекти нанівець ( $0,03±0,03\sigma$ ), особливо за рахунок реверсії зміни вмісту Т-гелперів та нівелювання - еозинофілів і плазмоцитів. Натомість ІСАН лише обмежує його до  $0,27±0,03\sigma$ , не впливаючи на супресію мікрофагів і меншою мірою мінімізуючи зміни субпопуляції Т-лімфоцитів, еозинофілів і плазмоцитів.

Метаболічні ефекти стресу (табл. 5) проявляються гіпокаліємією і зниженням рівня середньомолекулярних поліпептидів в поєднанні із гіперфосфатемією і незначним, але значущим, підвищенням рівня в плазмі натрію. Електролітні зсуви зумовлені, очевидно, відповідними змінами рівнів в крові альдостерону, паратирину і кальцитоніну. Стосовно ж МСМ можна припустити наявність серед них регуляторних поліпептидів ГЕПЕС і/або цитокінів, підлеглих дії стресорних чинників.

Таблиця 5. Обмеження Нафтусею патогенних метаболічних ефектів хронічного стресу

Група (вплив)	Параметр	Калій плазми, мМ/л	Натрій плазми, мМ/л	Фосфати плазми, мМ/л	Молекули сер. маси, од.
Інтактна (Жодного) n=10	X±m	4,23±0,22	128,6±1,6	0,72±0,14	154±16
	I <sub>D</sub> ±m	1	1	1	1
	d±m	0	0	0	0
Контрольна (Вода з-під крану) n=10	X±m	3,54±0,25	131,9±1,6	1,01±0,15	133±10
	I <sub>D</sub> ±m	0,84±0,06	1,03±0,01	1,41±0,20	0,86±0,06
	d±m	-0,98±0,35	+0,64±0,31	+0,65±0,32	-0,41±0,20
Нафтуса нативна n=10	X±m	3,93±0,20	130,7±1,6	0,84±0,12	146±15
	I <sub>D</sub> ±m	0,93±0,05	1,02±0,01	1,17±0,17	0,95±0,10
	d±m	-0,41±0,28	+0,41±0,30	+0,27±0,27	-0,16±0,30
Ізотонічний сольовий аналог Нафтусі n=30	X±m	3,38±0,14	127,7±1,0	1,00±0,11	130±8
	I <sub>D</sub> ±m	0,80±0,03	0,99±0,01	1,39±0,15	0,84±0,05
	d±m	-1,21±0,20	-0,16±0,20	+0,61±0,23	-0,47±0,16

Індекс стресорних метаболічних ефектів сягає  $0,67±0,04\sigma$ . Нативна Нафтуса обмежує його до  $0,31±0,02\sigma$ , натомість ІСАН в цьому плані практично неефективний ( $0,53±0,09\sigma$ ).

В цілому ж, з врахуванням 19 показників нейроендокринно-імуного комплексу і метаболізму, виявляється, що як нативна, так і ІСАН майже однаковою мірою обмежують виразність патогенних ефектів хронічного аверсійного стресу - від  $0,70±0,03\sigma$  до  $0,20±0,02\sigma$  і  $0,27±0,02\sigma$  відповідно.

Окремої уваги вимагає аналіз змін добової екскреції з сечею натрію і хлориду, позаяк має місце додаткове поступлення цих іонів в організм із ІСАН. Виявлено, що в контрольній групі екскреція (в мкМ/добу•100 г) натрію зменшується на  $55\pm 16\%$  (до  $61\pm 22$  проти  $135\pm 27$  в інтактних щурів), а хлориду - на  $56\pm 9\%$  (до  $64\pm 13$  проти  $144\pm 31$ ), тобто має місце стресорна ретенція NaCl. Напоювання тварин нативною водою Нафтуса, майже позбавленою NaCl, зменшує ретенцію натрію до  $30\pm 14\%$ , а хлориду - до  $28\pm 14\%$ , що зумовлено, очевидно, її стреслімітуючою дією. Натомість у щурів, напоюваних сольовим аналогом Нафтусі, доведеним до ізоосмолярності добавленням до його складу NaCl, екскреція (в мкМ/добу•100 г) натрію досягає  $223\pm 39$  ( $166\pm 29\%$  рівня інтактних щурів), а хлориду -  $212\pm 28$  ( $147\pm 20\%$  норми). Попри це, врахувавши добове поступлення натрію і хлориду з водою (по 218 мкМ/100 г), констатуємо стресорну ретенцію NaCl навіть вираженішу, ніж в контрольній групі, члени якої отримували з водою з-під крану лише слідові кількості NaCl. Це узгоджується із дещо вищим в цій групі Na/K-коефіцієнтом плазми як маркером мінерало-кортикоїдної активності.

Природно, що зміни екскреції хлориду і натрію найбільшою мірою визначають зміни осмолярності добової сечі ( $r=0,85$  і  $0,73$  відповідно), яка за умов стресу знижується на  $23\pm 4\%$  (від  $559\pm 44$  мОсм/л до  $431\pm 24$  мОсм/л). Нативна Нафтуса практично не впливає на це зниження ( $447\pm 39$  мОсм/л та  $-20\pm 7\%$ ), натомість ІСАН - реверсує до  $603\pm 38$  мОсм/л ( $+8\pm 7\%$  відносно інтактних щурів). До слова, осмолярність сечі значуще корелює із осмолярністю вживаної щурами води ( $r=0,33$ ), а також із глікемією ( $r=-0,30$ ), симпатичним тонусом ( $r=-0,28$ ), концентрацією в сечі малонового диальдегіду ( $r=0,27$ ) і дієнових кон'югатів ( $r=0,255$ ), а також натрійгістією еритроцитів ( $r=0,255$ ).

**Вплив біоактивної води Нафтуса на саногенні ефекти хронічного аверсійного стресу.** На відміну від обмежувального впливу на описані попередньо нейроендокринні ефекти стресу, помірне стресогенне зниження рівня в плазмі кортикостерону (табл. 6) на тлі вживання нативної Нафтусі дещо поглиблюється, що асоціюється із дальшим потовщенням фасцикулярної зони адреналової кори як відображенням депонування в ній кортикостерону та інших глюкокортикоїдів. Отже, можна констатувати посилення нативною Нафтусею саногенного глюкокортикоїддепонуючого ефекту хронічного стресу від  $0,65\pm 0,08\sigma$  до  $0,84\pm 0,09\sigma$ . Натомість ІСАН такою потенціуючою властивістю не володіє ( $0,51\pm 0,01$ ).

Таблиця 6. Посилення Нафтусею саногенних нейро-ендокринних ефектів хронічного стресу у щурів

Група (вплив)	Параметр	Фасцикулярна зона КН, мкм	Кортикостеронемія, нМ/л
Інтактна (Жодного) n=10	X±m	370±20	877±159
	I <sub>p</sub> ±m	1	1
	d±m	0	0
Контрольна (Вода з-під крану) n=10	X±m	428±32	676±111
	I <sub>p</sub> ±m	1,16±0,08	0,77±0,12
	d±m	+0,90±0,45	-0,40±0,20
Нафтуса Нативна n=10	X±m	443±28	612±80
	I <sub>p</sub> ±m	1,20±0,08	0,70±0,09
	d±m	+1,14±0,44	-0,53±0,16
Ізотонічний сольовий аналог Нафтусі n=30	X±m	405±13	645±50
	I <sub>p</sub> ±m	1,10±0,04	0,74±0,06
	d±m	+0,55±0,21	-0,46±0,10

Стосовно імунних показників (табл. 7) саногенний ефект стресу полягає у підвищенні індексу кіллінгу мікрофагів крові, вмісту в ній Т-кіллерів, в селезінці - макрофагів, що супроводжується зниженням вмісту макрофагів в крові та їх бактерицидної здатності, а також тенденції до підвищення вмісту ретикулоцитів в селезінці і тілець Гассаля в тимусі. Нативна Нафтуса на перші три прояви саногенного імунотропного ефекту стресу практично не впливає, а чотири останні - посилює. Разом з тим, вона ініціює, з одного боку, зниження вмісту в селезінці загальних лімфоцитів, а в крові - функціонально неповноцінних 0-лімфоцитів, а з іншого - значне підвищення рівня натуральних кіллерів в крові. В цілому індекс саногенних ефектів стресу під впливом нативної Нафтусі посилюється від  $0,30\pm 0,03\sigma$  до  $0,86\pm 0,06\sigma$ . Натомість ізотонічний сольовий аналог Нафтусі лише незначною мірою потенціує саногенні імунотропні ефекти стресу - до  $0,32\pm 0,02$ .

Таблиця 7. Посилення Нафтусею саногенних імунотропних ефектів хронічного стресу у щурів

Група (вплив)	Параметр	Індекс клілінгу мікрофагів, %	Макрофаги селезінки, %	Ретикулоцити селезінки, %	Лімфоцити селезінки, %	Тільця Гассалья тимуса, %
Інтактна (Жодного) n=10	X±m	50,4±1,6	7,9±0,5	14,3±0,6	48,7±0,9	1,7±0,2
	I <sub>p</sub> ±m	1	1	1	1	1
	d±m	0	0	0	0	0
Контрольна (Вода з-під крану) n=10	X±m	54,9±1,9	9,1±0,5	14,8±0,8	48,2±0,8	1,8±0,1
	I <sub>p</sub> ±m	1,09±0,04	1,15±0,06	1,04±0,06	0,99±0,02	1,08±0,08
	d±m	+0,88±0,37	+0,75±0,32	+0,27±0,42	-0,18±0,30	+0,25±0,25
Нафтуса нативна n=10	X±m	55,0±2,1	8,7±0,5	15,5±0,4	46,8±0,9	2,0±0,1
	I <sub>p</sub> ±m	1,09±0,04	1,10±0,06	1,08±0,03	0,96±0,02	1,18±0,06
	d±m	+0,90±0,42	+0,50±0,32	+0,64±0,23	-0,70±0,34	+0,56±0,20
Ізотонічний сольовий аналог Нафтусі n=30	X±m	52,7±1,2	8,1±0,3	15,1±0,3	48,5±0,4	2,0±0,1
	I <sub>p</sub> ±m	1,05±0,03	1,03±0,04	1,05±0,02	1,00±0,01	1,19±0,05
	d±m	+0,44±0,24	+0,15±0,19	+0,41±0,15	-0,07±0,14	+0,59±0,15

Продовження таблиці 7

Група (вплив)	Параметр	T-кіллери крові, %	Натуральні кіллери крові, %	0-лімфоцити крові, %	Моноцити, %	Бактерицидна здатність макрофагів, 10 <sup>9</sup> /л
Інтактна (Жодного) n=10	X±m	15,1±0,9	15,0±0,3	22,7±1,8	5,7±0,9	0,11±0,05
	I <sub>p</sub> ±m	1	1	1	1	1
	d±m	0	0	0	0	0
Контрольна (Вода з-під крану) n=10	X±m	16,5±0,7	14,9±0,4	24,3±1,8	4,6±0,8	0,07±0,02
	I <sub>p</sub> ±m	1,09±0,05	0,99±0,02	1,07±0,07	0,81±0,15	0,62±0,16
	d±m	+0,49±0,25	-0,12±0,32	+0,28±0,30	-0,38±0,29	-0,25±0,10
Нафтуса нативна n=10	X±m	16,5±0,6	17,9±0,9	15,5±2,4	3,9±0,6	0,05±0,01
	I <sub>p</sub> ±m	1,09±0,04	1,19±0,06	0,68±0,11	0,68±0,11	0,42±0,09
	d±m	+0,49±0,21	+2,59±0,79	-1,23±0,41	-0,62±0,22	-0,40±0,06
Ізотонічний сольовий аналог Нафтусі n=30	X±m	15,8±0,6	15,7±0,4	22,1±1,3	4,7±0,4	0,07±0,01
	I <sub>p</sub> ±m	1,05±0,04	1,05±0,02	0,97±0,06	0,82±0,07	0,67±0,08
	d±m	+0,24±0,21	+0,65±0,32	-0,10±0,22	-0,35±0,13	-0,22±0,06

Метаболічні саногенні ефекти стресу - це, передовсім підвищення активності ферментів антиоксидантного захисту - пероксидази еритроцитів і каталази плазми, що супроводжується менш вираженим підвищенням вмісту в плазмі малонового діальдегіду - проміжного продукту ліпопероксидації, а також глюкози. Разом з тим, має місце зниження рівня в плазмі кальцію (рис. 8), асоційоване із тенденцією до збільшення його екскреції з сечею (табл. 9).

Таблиця 8. Посилення Нафтусею саногенних ефектів хронічного стресу на метаболічні показники крові

Група (вплив)	Параметр	Пероксидаза еритроцитів, нкат/мг Hb	Каталаза плазми, пкат/л	Малоновий діальдегід плазми, мкМ/л	Глюкоза плазми, мМ/л	Кальцій плазми, мМ/л
Інтактна (Жодного) n=10	X±m	2,07±0,19	28,6±2,4	63±7	4,95±0,35	3,11±0,35
	I <sub>p</sub> ±m	1	1	1	1	1
	d±m	0	0	0	0	0
Контрольна (Вода з-під крану) n=10	X±m	3,00±0,43	41,1±5,8	79±8	5,49±0,24	2,49±0,28
	I <sub>p</sub> ±m	1,45±0,21	1,43±0,21	1,25±0,12	1,11±0,05	0,80±0,09
	d±m	+1,58±0,74	+1,58±0,77	+0,74±0,36	+0,49±0,22	-0,56±0,26
Нафтуса нативна n=10	X±m	2,69±0,30	37,2±4,0	88±11	5,39±0,12	2,50±0,22
	I <sub>p</sub> ±m	1,30±0,14	1,30±0,14	1,39±0,17	1,09±0,02	0,80±0,07
	d±m	+1,05±0,51	+1,10±0,52	+1,15±0,51	+0,40±0,11	-0,56±0,20
Ізотонічний сольовий аналог Нафтусі n=30	X±m	2,47±0,15	34,7±2,2	69±5	5,39±0,14	2,54±0,17
	I <sub>p</sub> ±m	1,19±0,07	1,20±0,08	1,09±0,08	1,09±0,03	0,82±0,05
	d±m	+0,67±0,26	+0,74±0,28	+0,27±0,22	+0,40±0,13	-0,51±0,15

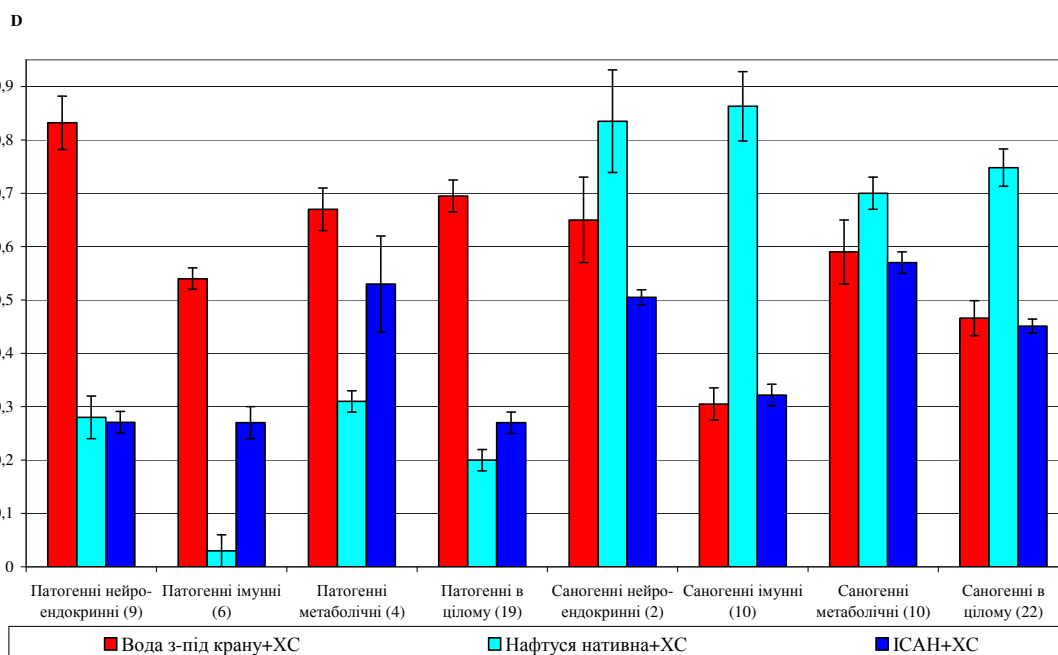
Таблиця 9. Посилення Нафтусею саногенних ефектів хронічного стресу на показники сечі

Група (вплив)	Параметр	Діурез, мл/100г•добу	Креатинінурія, мкМ/100г•добу	Магнійурез, мкМ/100г•добу	Кальційурез, мкМ/100г•добу	Амілаза, од./100г•добу
Інтактна (Жодного) n=10	X±m	1,44±0,28	8,7±1,4	3,3±0,6	2,9±0,5	282±45
	I <sub>p</sub> ±m	1	1	1	1	1
	d±m	0	0	0	0	0
Контрольна (Вода з-під крану) n=10	X±m	1,44±0,18	10,4±1,4	3,2±0,6	3,5±0,6	314±41
	I <sub>p</sub> ±m	1,00±0,12	1,19±0,16	0,97±0,17	1,19±0,21	1,11±0,14
	d±m	0,00±0,20	+0,38±0,32	-0,06±0,28	+0,37±0,40	+0,22±0,28
Нафтуса нативна n=10	X±m	1,63±0,13	11,8±1,3	4,4±0,5	4,2±0,5	335±27
	I <sub>p</sub> ±m	1,13±0,09	1,36±0,15	1,32±0,16	1,46±0,18	1,19±0,09
	d±m	+0,22±0,14	+0,72±0,31	+0,51±0,25	+0,88±0,34	+0,37±0,18
Ізотонічний сольовий аналог Нафтусі n=30	X±m	1,81±0,16	12,7±0,9	4,6±0,6	3,9±0,5	347±24
	I <sub>p</sub> ±m	1,26±0,11	1,45±0,11	1,40±0,18	1,35±0,17	1,23±0,08
	d±m	+0,42±0,18	+0,90±0,22	+0,64±0,28	+0,66±0,32	+0,46±0,17

Така ж тенденція виявлена стосовно амілазуриї і креатинінуриї - антилітогенних чинників, що протидіють літогенній дії кальційуриї. Однак рівні інших антилітогенних чинників - магнійуриї і діурезу - залишаються без змін. Нативна Нафтуса дещо послаблює ефект стресу на підвищення активності антиоксидантних ферментів, як і рівня МДА, практично не впливає на гіперглікемію і амілазурию, зате посилює креатинінурию і ініціює магнійурию та тенденцію до збільшення діурезу. У підсумку індекс саногенного метаболічного ефекту стресу зростає від 0,59±0,06 до 0,70±0,03. Натомість позбавлення нативної Нафтусі гіпотонічності і органічних речовин асоціюється із втратою її здатності потенціювати цей ефект стресу (0,57±0,02).

Вплив біоактивної води Нафтуся на інтегральні ефекти хронічного аверсійного стресу візуалізовано на рис. 14. Видно, що нативна Нафтуса значно обмежує його патогенні нейроендокринні і метаболічні ефекти та зводить нанівець - імунотропні ефекти. Сольовий аналог Нафтусі, що не містить її органічних речовин, а також позбавлений гіпотонічності додаванням до його складу NaCl, тим не менше, імітує її нейроендокринні стреслімітуючі властивості, зате проявляє значно слабші імунотропні і, особливо, метаболічні стреслімітуючі властивості, тобто в цілому є суттєво слабшим від нативної Нафтусі. З іншого боку, нативна Нафтуса потенціює чи ініціює саногенні нейроендокринні та метаболічні і, особливо, імунотропні ефекти стресу, тоді як доведення її до ізотонії і позбавлення органічних речовин асоціюється із нівелюванням імунних та метаболічних і навіть реверсією нейроендокринних саногенних ефектів.

Рис. 14. Вплив біоактивної води Нафтуся на інтегральні ефекти хронічного аверсійного стресу



Решта зареєстрованих показників нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму не підлягають дії ні хронічного аверсивного стресу як такого, ні на тлі напоювання водою Нафтуса нативною чи її ізотонічним сольовим аалогом (табл. 10-16). Це узгоджується з положенням, що адаптогени проявляють свої властивості, як правило, на патологічно зміненому тлі.

Таблиця 10. Відсутність суттєвого впливу на ендокринні показники, невіддєлі ефекту хронічного стресу

Група (вплив)	Параметр	Надирники, мг	Надирники, мг/г маси тіла	Гломерулярна зона КН, мкм	Тиротропін, мМО/л
Інтактна (Жодного) n=10	X±m I <sub>D</sub> d	69±3 1 0	0,264±0,012 1 0	189±8 1 0	0,30±0,09 1 0
Контрольна (Вода з-під крану) n=10	X±m I <sub>D</sub> ±m d±m	65±3 0,95±0,05 -0,37±0,35	0,255±0,011 0,96±0,04 -0,24±0,29	192±12 1,01±0,06 +0,09±0,45	0,19±0,07 0,64±0,22 -0,36±0,22
Нафтуса нативна n=10	X±m I <sub>D</sub> ±m d±m	70±3 1,01±0,05 +0,07±0,33	0,264±0,013 1,00±0,05 -0,01±0,34	194±14 1,03±0,08 +0,18±0,48	0,22±0,06 0,71±0,20 -0,29±0,20
Ізотонічний сольовий аналог Нафтусі n=30	X±m I <sub>D</sub> ±m d±m	72,5±3 1,05±0,04 +0,35±0,25	0,276±0,009 1,04±0,03 +0,30±0,22	185±7 0,98±0,04 -0,14±0,28	0,25±0,25 0,84±0,16 -0,16±0,16

Таблиця 11. Відсутність суттєвого впливу на показники лейкоцитограми, невіддєлі ефекту хронічного стресу

Група (вплив)	Параметр	Лейкоцити, Г/л	Лімфоцити, %	Базофіли, %	ПЯ-нейтрофіли, %	СЯ-нейтрофіли, %
Інтактна (Жодного) n=10	X±m I <sub>D</sub> d	13,1±1,8 1 0	59,4±2,5 1 0	0,20±0,13 1 0	3,5±0,4 1 0	26,9±2,2 1 0
Контрольна (Вода з-під крану) n=10	X±m I <sub>D</sub> ±m d±m	11,2±1,6 0,85±0,12 -0,35±0,28	62,2±2,5 1,05±0,04 +0,36±0,32	0,20±0,15 1,00±0,75 0,00±0,36	3,4±0,4 0,97±0,11 -0,08±0,31	26,6±1,9 0,99±0,07 -0,04±0,27
Нафтуса нативна n=10	X±m I <sub>D</sub> ±m d±m	12,0±1,7 0,91±0,13 -0,21±0,30	59,6±2,2 1,00±0,04 +0,03±0,28	0,30±0,15 1,50±0,75 +0,24±0,36	3,5±0,3 1,00±0,09 0,00±0,24	28,5±1,6 1,06±0,06 +0,23±0,23
Ізотонічний сольовий аналог Нафтусі n=30	X±m I <sub>D</sub> ±m d±m	11,2±0,7 0,86±0,05 -0,34±0,13	61,0±1,4 1,03±0,02 +0,20±0,18	0,41±0,09 2,07±0,46 +0,51±0,22	3,0±0,2 0,85±0,06 -0,42±0,16	27,3±1,3 1,02±0,05 +0,06±0,18

Таблиця 12. Відсутність суттєвого впливу на показники фагоцитозу та вміст В-лімфоцитів, невіддєлі ефекту хронічного стресу

Група (вплив)	Параметр	Фагоцитарний індекс мікрофагів, %	Фагоцитарний індекс макрофагів, %	Фагоцитарне число макрофагів, %	В-лімфоцити крові, %
Інтактна (Жодного) n=10	X±m I <sub>D</sub> d	70,1±1,0 1 0	2,70±0,23 1 0	4,3±0,4 1 0	15,4±0,8 1 0
Контрольна (Вода з-під крану) n=10	X±m I <sub>D</sub> ±m d±m	69,6±1,4 0,99±0,02 -0,16±0,42	2,75±0,32 1,02±0,12 +0,07±0,42	5,0±0,8 1,16±0,17 +0,49±0,54	14,9±0,8 0,97±0,05 -0,21±0,31
Нафтуса нативна n=10	X±m I <sub>D</sub> ±m d±m	70,5±1,1 1,01±0,02 +0,12±0,35	2,55±0,25 0,94±0,09 -0,20±0,33	4,1±0,4 0,94±0,10 -0,19±0,31	16,5±1,3 1,07±0,08 +0,46±0,55
Ізотонічний сольовий аналог Нафтусі n=30	X±m I <sub>D</sub> ±m d±m	68,9±0,7 0,98±0,01 -0,36±0,22	3,07±0,16 1,14±0,06 +0,49±0,21	4,8±0,3 1,11±0,08 +0,34±0,25	16,1±0,6 1,05±0,04 +0,31±0,24

Таблиця 13. Відсутність суттєвого впливу на показники спленоцитогамі, невіддєлі ефекту хронічного стресу

Група (вплив)	Параметр	Селезінка, мг	Селезінка, мг/г м. т.	Еозинофіли, %	Фібробласти, %	Лімфобласти, %	Плазмоцити, %	Нейтрофіли, %
Інтактна (Жодного) n=10	X±m I <sub>D</sub> d	816±83 1 0	3,1±0,3 1 0	1,5±0,3 1 0	8,2±0,7 1 0	3,9±0,4 1 0	2,5±0,5 1 0	13,0±0,4 1 0
Контрольна (Вода з-під крану) n=10	X±m I <sub>D</sub> ±m d±m	748±55 0,92±0,07 -0,26±0,21	2,9±0,2 0,94±0,08 -0,19±0,24	1,4±0,3 0,93±0,20 -0,09±0,28	7,9±0,6 0,96±0,07 -0,14±0,29	3,8±0,4 0,97±0,11 -0,08±0,37	2,0±0,5 0,80±0,20 -0,32±0,31	12,8±0,7 0,98±0,05 -0,14±0,49
Нафтуса нативна n=10	X±m I <sub>D</sub> ±m d±m	759±32 0,93±0,04 -0,22±0,12	2,9±0,2 0,93±0,05 -0,23±0,16	1,7±0,2 1,13±0,14 +0,19±0,20	7,9±0,6 0,96±0,07 -0,14±0,29	4,0±0,3 1,03±0,08 +0,08±0,28	2,0±0,5 0,80±0,19 -0,32±0,30	13,4±0,7 1,03±0,05 +0,28±0,50
Ізотонічний сольовий аналог Нафтусі n=30	X±m I <sub>D</sub> ±m d±m	757±26 0,93±0,03 -0,22±0,10	2,9±0,1 0,92±0,03 -0,24±0,10	1,4±0,1 0,96±0,09 -0,06±0,13	8,0±0,3 0,97±0,03 -0,11±0,13	4,2±0,3 1,08±0,07 +0,25±0,22	1,8±0,2 0,71±0,07 -0,46±0,11	12,9±0,4 0,99±0,03 -0,05±0,26

Таблиця 14. Відсутність суттєвого впливу на показники тимоцитограми, невіддєглі ефекту хронічного стресу

Група (вплив)	Параметр	Тимус, мг	Тимус, мг/г маси тіла	Лімфоцити, %	Лімфобласти, %	Епітеліоцити, %	Ретикулоцити, %	Макрофаги, %
Інтактна (Жодного) n=10	X±m I <sub>D</sub> d	73±3 1 0	0,29±0,04 1 0	70,3±0,8 1 0	7,4±0,3 1 0	8,8±0,6 1 0	4,7±0,5 1 0	2,7±0,4 1 0
Контрольна (Вода з-під крану) n=10	X±m I <sub>D</sub> ±m d±m	83±7 1,13±0,09 +0,41±0,29	0,33±0,03 1,14±0,10 +0,34±0,25	69,3±0,6 0,98±0,01 -0,42±0,23	7,2±0,2 0,98±0,03 -0,21±0,25	8,8±0,6 1,00±0,06 -0,01±0,28	4,4±0,2 0,95±0,03 -0,15±0,10	3,0±0,3 1,11±0,11 +0,22±0,24
Нафтуса нативна n=10	X±m I <sub>D</sub> ±m d±m	77±4 1,06±0,05 +0,18±0,15	0,30±0,02 1,03±0,06 +0,09±0,16	69,3±0,9 0,98±0,02 -0,41±0,39	7,5±0,4 1,01±0,06 +0,12±0,50	9,1±0,6 1,03±0,07 +0,15±0,31	4,9±0,5 1,04±0,11 +0,12±0,30	2,7±0,3 1,00±0,12 0,00±0,25
Ізотонічний сольовий аналог Нафтусі n=30	X±m I <sub>D</sub> ±m d±m	71±3 0,98±0,04 -0,06±0,13	0,27±0,01 0,96±0,04 -0,10±0,11	68,9±0,5 0,97±0,01 -0,60±0,21	6,9±0,2 0,94±0,02 -0,55±0,21	9,7±0,4 1,10±0,05 +0,44±0,21	4,8±0,2 1,03±0,04 +0,08±0,11	3,2±0,2 1,20±0,08 +0,40±0,16

Таблиця 15. Відсутність суттєвого впливу на метаболічні показники плазми крові, невіддєглі ефекту хронічного стресу

Група (вплив)	Параметр	Холестерин загальний, мМ/л	ХС α-ліпо-протеїнів, мМ/л	ХС неα-ліпо-протеїнів, мМ/л	Неα-ліпо-протеїни, од.	Білірубін загальний, мкМ/л	Креатинін плазми, мкМ/л	Сечовина плазми, мМ/л	Урати, мкМ/л
Інтактна (Жодного) n=10	X±m I <sub>D</sub> d	1,57±0,15 1 0	0,80±0,03 1 0	0,77±0,13 1 0	6,8±1,1 1 0	4,63±0,81 1 0	125±13 1 0	7,4±0,5 1 0	662±108 1 0
Контрольна (Вода з-під крану) n=10	X±m I <sub>D</sub> ±m d±m	1,70±0,10 1,08±0,06 +0,28±0,22	0,82±0,04 1,02±0,04 +0,12±0,33	0,85±0,07 1,11±0,09 +0,21±0,17	6,4±1,4 0,94±0,21 -0,12±0,42	4,65±0,92 1,00±0,20 +0,01±0,36	157±20 1,26±0,16 +0,77±0,49	9,5±1,0 1,27±0,14 +1,19±0,60	620±101 0,94±0,15 -0,12±0,29
Нафтуса нативна n=10	X±m I <sub>D</sub> ±m d±m	1,59±0,12 1,01±0,08 +0,04±0,27	0,85±0,04 1,06±0,06 +0,47±0,42	0,74±0,10 0,90±0,12 -0,20±0,26	7,1±1,5 1,04±0,22 +0,09±0,44	4,86±0,76 1,05±0,16 +0,09±0,29	160±23 1,29±0,18 +0,86±0,54	9,5±1,1 1,28±0,14 +1,20±0,60	645±137 0,97±0,21 -0,05±0,40
Ізотонічний сольовий аналог Нафтусі n=30	X±m I <sub>D</sub> ±m d±m	1,55±0,08 0,99±0,05 -0,04±0,17	0,77±0,02 0,95±0,02 -0,34±0,17	0,79±0,07 0,97±0,08 -0,07±0,18	6,2±0,5 0,91±0,07 -0,18±0,14	4,41±0,31 0,95±0,07 -0,09±0,12	138±9 1,10±0,07 +0,31±0,22	8,3±0,5 1,12±0,06 +0,52±0,26	661±0,55 1,00±0,08 0,00±0,16

Продовження таблиці 15

Група (вплив)	Параметр	Амілаза, мг/год•мл	Супероксид-дисмутаза, од/мл	Дієнові кон'югати, E <sup>232</sup> /мл	Калій еритроцитів, мМ/л	Натрій еритроцитів, мМ/л	Хлорид плазми, мМ/л	Магній плазми, мМ/л
Інтактна (Жодного) n=10	X±m I <sub>D</sub> d	152±8 1 0	58,0±3,4 1 0	1,34±0,13 1 0	87,0±2,2 1 0	22,0±1,4 1 0	94,3±2,2 1 0	0,88±0,19 1 0
Контрольна (Вода з-під крану) n=10	X±m I <sub>D</sub> ±m d±m	154±9 1,02±0,06 +0,10±0,36	58,2±2,0 1,00±0,04 +0,02±0,19	1,42±0,12 1,06±0,09 +0,20±0,31	87,5±1,6 1,01±0,02 +0,08±0,24	22,6±2,0 1,03±0,09 +0,14±0,45	95,4±1,6 1,01±0,02 +0,14±0,23	0,99±0,21 1,12±0,24 +0,18±0,35
Нафтуса нативна n=10	X±m I <sub>D</sub> ±m d±m	144±7 0,95±0,04 -0,30±0,27	55,0±4,3 0,95±0,07 -0,28±0,40	1,28±0,08 0,95±0,06 -0,16±0,19	84,5±2,1 0,97±0,02 -0,36±0,30	21,7±1,6 0,98±0,07 -0,08±0,35	94,7±1,6 1,00±0,02 +0,06±0,22	0,91±0,20 1,04±0,23 +0,05±0,33
Ізотонічний сольовий аналог Нафтусі n=30	X±m I <sub>D</sub> ±m d±m	159±7 1,05±0,05 +0,30±0,28	54,2±1,8 0,93±0,03 -0,35±0,16	1,51±0,09 1,12±0,06 +0,41±0,20	87,8±1,2 1,01±0,01 +0,12±0,17	23,0±0,8 1,05±0,04 +0,23±0,18	90,7±1,2 0,96±0,01 -0,51±0,17	0,75±0,07 0,86±0,08 -0,21±0,12

Таблиця 16. Відсутність суттєвого впливу на екскрецію з сечею (за добу на 100 г маси тіла) метаболітів, невіддєглі ефекту хронічного стресу

Група (вплив)	Параметр	МСМ, од.екст.	Сечовина, мкМ	Урати, мкМ	Фосфати, мкМ	Амоній, мкМ	Калій, мкМ
Інтактна (Жодного) n=10	X±m I <sub>D</sub> d	0,26±0,05 1 0	169±43 1 0	5,7±1,7 1 0	94±20 1 0	15,3±3,2 1 0	189±39 1 0
Контрольна (Вода з-під крану) n=10	X±m I <sub>D</sub> ±m d±m	0,26±0,06 1,01±0,22 +0,02±0,34	180±30 1,07±0,18 +0,08±0,22	6,3±1,1 1,10±0,18 +0,10±0,20	94±13 1,01±0,14 +0,01±0,21	15,8±2,2 1,04±0,14 +0,06±0,22	179±32 0,95±0,17 -0,08±0,26
Нафтуса нативна n=10	X±m I <sub>D</sub> ±m d±m	0,27±0,03 1,03±0,10 +0,05±0,16	182±26 1,08±0,16 +0,10±0,19	5,4±0,7 0,95±0,12 -0,06±0,14	102±9 10,9±0,09 +0,13±0,13	16,5±1,4 1,08±0,09 +0,12±0,14	191±31 1,01±0,16 +0,02±0,25
Ізотонічний сольовий аналог Нафтусі n=30	X±m I <sub>D</sub> ±m d±m	0,30±0,04 1,15±0,14 +0,24±0,22	260±41 1,54±0,24 +0,68±0,30	5,4±0,5 0,94±0,08 -0,07±0,09	111±10 1,18±0,11 +0,26±0,16	18,0±1,7 1,18±0,11 +0,27±0,17	185±12 0,98±0,06 -0,03±0,10



Група (вплив)	Параметр	Каталаза, фкат	Супероксид-дисмутаза, од.	Дієнові кон'югати, E <sup>232</sup>	Малоновый диальдегід, пМ
Інтактна (Жодного) n=10	X±m I <sub>D</sub> d	54±16 1 0	87±15 1 0	2,56±0,53 1 0	124±23 1 0
Контрольна (Вода з-під крану) n=10	X±m I <sub>D</sub> ±m d±m	66±12 1,23±0,23 +0,24±0,24	95±12 1,08±0,14 +0,15±0,24	2,42±0,33 0,94±0,13 -0,08±0,20	109±12 0,88±0,10 -0,20±0,16
Нафтуса нативна n=10	X±m I <sub>D</sub> ±m d±m	67±11 1,23±0,20 +0,24±0,21	91±7 1,04±0,08 +0,07±0,14	2,44±0,24 0,95±0,09 -0,07±0,14	144±11 1,17±0,09 +0,28±0,16
Ізотонічний сольовий аналог Нафтусі n=30	X±m I <sub>D</sub> ±m d±m	79±11 1,45±0,21 +0,47±0,22	110±10 1,26±0,12 +0,47±0,21	3,38±0,34 1,32±0,13 +0,49±0,20	155±11 1,25±0,09 +0,42±0,15

**Дискримінантний аналіз показників нейроендокринно-імунного комплексу та метаболізму.** З метою селекції ознак, за сукупністю яких кожна група тварин чітко відрізняється одна від одної, застосовано метод дискримінантного аналізу (forward stepwise) [35]. Програмою відібрано із 104 зареєстрованих показників лише 21 розділяючий. Ці дискримінантні змінні закумуляовані у два блоки, із зазначенням порядкового номера (рангу) в загальній ієрархії (за критерієм Wilks' Λ).

Перший з них (табл. 17) містить 12 показників нейроендокринно-імунного комплексу, в тому числі 3 - нейро-гормональної регуляції та 9 морфо-функціональних показників імунної системи, а другий блок (табл. 18) об'єднує 9 метаболічних показників крові і добової сечі.

Як і в попередньому дослідженні [20], обидва блоки дискримінуючих змінних практично ідентичні за середніми величинами рангових номерів (11,0 і 11,0), що засвідчує рівнозначність нейроендокринно-імунного комплексу та метаболізму у дисперсії інформаційного поля.

Відібрані показники в своїй сукупності чітко виокремлюють чотири групи щурів, про що свідчать квадрати віддалей Mahalanobis ( $D^2_M$ ) між ними. Зокрема  $D^2_M$  між інтактною (I) і контрольною (W) групами складає 19,0 ( $F=2,62$ ;  $p=0,005$ ), інтактною і основною (N) - 22,7 ( $F=3,13$ ;  $p=0,001$ ), інтактною і групою порівняння (S) - 11,3 ( $F=2,38$ ;  $p=0,01$ ), контрольною і основною - 21,2 ( $F=2,91$ ;  $p=0,02$ ), контрольною і групою порівняння - 13,7 ( $F=2,89$ ;  $p=0,003$ ), основною (нативна Нафтуса) і групою порівняння (ізотонічна Нафтуса) - 24,6 ( $F=5,17$ ;  $p<10^{-5}$ ).

На наступному етапі 21-мірний простір дискримінантних змінних трансформовано у 4-мірний простір канонічних дискримінантних функцій. Перша функція володіє максимальною розрізняючою здатністю:  $r^*$  складає 0,871, а її доля дисперсії, яка пояснюється розподілом на групи ( $\eta^2=r^{*2}$ ) - 0,758 (Wilks'  $\Lambda=0,043$ ;  $\chi^2=146$ ;  $p<10^{-6}$ ). Друга дискримінантна функція характеризується менш вагомими величинами параметрів:  $r^*=0,781$ ;  $\eta^2=0,610$ ; Wilks'  $\Lambda=0,178$ ;  $\chi^2=80$ ;  $p=10^{-4}$ , а третя функція ще слабша:  $r^*=0,736$ ;  $\eta^2=0,542$ ; Wilks'  $\Lambda=0,458$ ;  $\chi^2=36$ ;  $p<0,01$ .

При оцінці реальної корисності дискримінантних функцій виявлено, що перша функція містить 53,3% дискримінантних можливостей, друга - 26,6%, третя - 20,1%.

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. 17 і 18. Сума добутків RCCDF на значення дискримінантних змінних плюс константа (ConCF) дають значення дискримінантної функції (радикала) як для групи в цілому, так і для кожного щура зокрема. Це уможливує візуалізацію як груп, так і їх індивідуальних членів (рис. 15 і 16) в просторі дискримінантних функцій (радикалів).

Значущих повних структурних коефіцієнтів для першого кореня не виявлено. Все ж заслуговують на увагу його слабкі прямі зв'язки із осмолярністю добової сечі ( $r=0,21$ ), екскрецією з нею хлориду ( $r=0,21$ ) і натрію ( $r=0,19$ ) та інверсні - з вмістом в крові натуральних кіллерів ( $r=-0,20$ ). Другий корінь значуще корелює із товщиною ретикулярної зони кори наднирників ( $r=0,31$ ) і модою як дзеркалом гуморального каналу вегетативної регуляції ( $r=-0,26$ ), а також незначуще із калійемією ( $r=-0,22$ ), активністю пероксидази ( $r=0,21$ ), вмістом в крові Т-гелперів/індукторів ( $r=-0,21$ ), в тимусі - плазмочитів ( $r=0,20$ ). Третій корінь інверсно пов'язаний із рівнем в крові натуральних кіллерів ( $r=-0,33$ ) і екскрецією хлориду ( $r=-0,21$ ) та натрію ( $r=-0,19$ ) і прямо - із калійемією ( $r=0,24$ ).

Отже, перший радикал можна інтерпретувати як відображення осмолярності сечі, зумовленої хлоридом натрію, та супресії натуральних кіллерів; другий - як відображення депонування в наднирниках андрогенів, асоційованого із симпатотонічним зсувом гуморального каналу вегетативної регуляції, інверсною мірою калійемії, супресією Т-гелперів/індукторів, проліферацією

в тимусі плазмочитів і активацією пероксидази; третій - як відображення супресії натуральних кіллерів, асоційованої із ретенцією хлориду натрію і гіпокаліємією.

Таблиця 17. Підсумки дискримінантного аналізу показників НЕІ комплексу

N <sub>Δ</sub>	Дискримінантна змінна	Група	Інтактна	Контрольна (вода з-під крану)	Нафтуса нативна	ІСАН	Критерії Wilks'	
		Параметр	n=10	n=10	n=10	n=30		
1	Натуральні кіллери крові, %	X±m	15,0±0,3	14,9±0,4	17,9±0,9	15,7±0,4	Λ	0,786
		RCCDF1	-0,417	-0,417	-0,417	-0,477	F	5,07
		RCCDF2	-0,210	-0,210	-0,210	-0,210	p	0,004
		RCCDF3	-0,309	-0,309	-0,309	-0,309		
		CoeCF	7,16	6,84	9,21	7,02		
2	Т-гелпери/індуктори крові, %	X±m	31,8±0,8	29,4±1,0	33,6±1,6	30,2±0,6	Λ	0,613
		RCCDF1	-0,175	-0,175	-0,175	-0,175	F	5,09
		RCCDF2	-0,091	-0,091	-0,091	-0,091	p	<10 <sup>-4</sup>
		RCCDF3	-0,108	-0,108	-0,108	-0,108		
		CoeCF	9,01	8,85	9,81	8,89		
3	Товщина ретикулярної зони КН, мкм	X±m	40,8±2,5	52,5±3,6	43,8±2,9	40,4±1,8	Λ	0,499
		RCCDF1	-0,075	-0,075	-0,075	-0,075	F	4,84
		RCCDF2	0,063	0,063	0,063	0,063	p	<10 <sup>-5</sup>
		RCCDF3	0,003	0,003	0,003	0,003		
		CoeCF	3,57	3,89	3,90	3,58		
7	Відносна маса тимуса, мг/г маси тіла	X±m	0,29±0,04	0,33±0,03	0,30±0,02	0,27±0,01	Λ	0,249
		RCCDF1	-7,685	-7,685	-7,685	-7,685	F	4,28
		RCCDF2	4,946	4,946	4,946	4,946	p	<10 <sup>-6</sup>
		RCCDF3	3,463	3,463	3,463	3,463		
		CoeCF	142	166	165	132		
8	Епітеліоцити тимоцитограми, %	X±m	8,8±0,6	8,8±0,6	9,1±0,6	9,7±0,4	Λ	0,212
		RCCDF1	0,144	0,144	0,144	0,144	F	4,20
		RCCDF2	-0,026	-0,026	-0,026	-0,026	p	<10 <sup>-6</sup>
		RCCDF3	-0,314	-0,314	-0,314	-0,314		
		CoeCF	5,85	5,84	6,18	6,75		
9	Гуморальний канал вегетативної регуляції (Mo), мс	X±m	124±5	101±7	114±7	118±4	Λ	0,183
		RCCDF1	0,002	0,002	0,002	0,002	F	4,12
		RCCDF2	-0,027	-0,027	-0,027	-0,027	p	<10 <sup>-6</sup>
		RCCDF3	0,002	0,002	0,002	0,002		
		CoeCF	0,80	0,68	0,75	0,75		
13	Бактерицидна здатність макрофагів крові, 10 <sup>9</sup> мікробів/л	X±m	0,11±0,05	0,07±0,02	0,05±0,01	0,07±0,01	Λ	0,102
		RCCDF1	-2,603	-2,603	-2,603	-2,603	F	3,91
		RCCDF2	-1,493	-1,493	-1,493	-1,493	p	<10 <sup>-6</sup>
		RCCDF3	3,873	3,873	3,873	3,873		
		CoeCF	115	109	112	100		
15	Базофіли лейкоцитограми, %	X±m	0,20±0,13	0,20±0,15	0,30±0,15	0,41±0,09	Λ	0,084
		RCCDF1	1,161	1,161	1,161	1,161	F	3,63
		RCCDF2	-0,540	-0,540	-0,540	-0,540	p	<10 <sup>-6</sup>
		RCCDF3	0,025	0,025	0,025	0,025		
		CoeCF	-48,7	-51,9	-53,5	-48,3		
17	Плазмочити тимоцитограми, %	X±m	1,8±0,2	2,4±0,3	1,7±0,3	2,0±0,1	Λ	0,069
		RCCDF1	0,543	0,543	0,543	0,543	F	3,41
		RCCDF2	0,337	0,337	0,337	0,337	p	<10 <sup>-6</sup>
		RCCDF3	0,297	0,297	0,297	0,297		
		CoeCF	3,41	4,14	1,11	3,96		
18	Трийодтиронін, нМ/л	X±m	2,12±0,18	2,26±0,14	2,08±0,08	2,35±0,06	Λ	0,060
		RCCDF1	1,201	1,201	1,201	1,201	F	3,39
		RCCDF2	0,359	0,359	0,359	0,359	p	<10 <sup>-6</sup>
		RCCDF3	0,206	0,206	0,206	0,206		
		CoeCF	-11,6	-11,3	-15,9	-10,0		
19	Ретикулоцити спленоцитограми, %	X±m	14,3±0,6	14,8±0,6	15,5±0,4	15,1±0,3	Λ	0,055
		RCCDF1	-0,277	-0,277	-0,277	-0,277	F	3,30
		RCCDF2	0,348	0,348	0,348	0,348	p	<10 <sup>-6</sup>
		RCCDF3	-0,230	-0,230	-0,230	-0,230		
		CoeCF	27,8	29,6	29,8	28,6		
20	Нейтрофіли спленоцитограми, %	X±m	13,0±0,4	12,8±0,7	13,4±0,7	12,9±0,4	Λ	0,050
		RCCDF1	-0,198	-0,198	-0,198	-0,198	F	3,21
		RCCDF2	0,223	0,223	0,223	0,223	p	<10 <sup>-6</sup>
		RCCDF3	-0,116	-0,116	-0,116	-0,116		
		CoeCF	16,4	17,6	17,7	16,9		

Примітки. 1.N<sub>Δ</sub> - 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.

Таблиця 18. Підсумки дискримінантного аналізу метаболічних показників крові і добової сечі

N <sub>Λ</sub>	Дискримінантна змінна	Група	Інтактна	Контрольна (вода з-під крану)	Нафтуса нативна	ІСАН	Критерії Wilks'	
		Параметр	n=10	n=10	n=10	n=30		
4	Калій плазми, мМ/л	X±m	4,23±0,22	3,54±0,25	3,93±0,20	3,38±0,14	Λ	0,417 4,59 <10 <sup>-5</sup>
		RCCDF1	-0,167	-0,167	-0,167	-0,167	F	
		RCCDF2	-0,929	-0,929	-0,929	-0,929	P	
		RCCDF3	1,147	1,147	1,147	1,147		
		CoeCF	-37,6	-42,1	-41,3	-42,3		
5	Екскреція хлориду, мкМ/100 г•добу	X±m	144±31	64±13	105±27	212±28	Λ	0,338 4,62 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	0,014	0,014	0,014	0,014	F	
		RCCDF2	0,001	0,001	0,001	0,001	P	
		RCCDF3	-0,007	-0,007	-0,007	-0,007		
		CoeCF	-0,40	-0,40	-0,42	-0,36		
6	Пероксидаза еритроцитів, нкат/мг Нв	X±m	2,07±0,19	3,00±0,43	2,69±0,30	2,47±0,15	Λ	0,296 4,32 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	-1,521	-1,521	-1,521	-1,521	F	
		RCCDF2	0,755	0,755	0,755	0,755	P	
		RCCDF3	1,113	1,113	1,113	1,113		
		CoeCF	40,1	43,7	43,2	36,8		
10	Малоновий диальдегід плазми, мкМ/л	X±m	63±7	79±8	88±11	69±5	Λ	0,164 3,93 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	-0,062	-0,062	-0,062	-0,062	F	
		RCCDF2	-0,002	-0,002	-0,002	-0,002	P	
		RCCDF3	-0,015	-0,015	-0,015	-0,015		
		CoeCF	1,15	1,20	1,40	1,10		
11	Дієнові кон'югати плазми, Е <sup>232</sup> /мл	X±m	1,34±0,13	1,42±0,12	1,28±0,08	1,51±0,09	Λ	0,126 4,21 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	2,925	2,925	2,925	2,925	F	
		RCCDF2	1,801	1,801	1,801	1,801	P	
		RCCDF3	-0,235	-0,235	-0,235	-0,235		
		CoeCF	-5,08	0,05	-12,5	2,32		
12	Осмолярність сечі, мОсм/л	X±m	559±44	431±24	447±39	603±38	Λ	0,112 4,07 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	0,001	0,001	0,001	0,001	F	
		RCCDF2	-0,003	-0,003	-0,003	-0,003	P	
		RCCDF3	0,006	0,006	0,006	0,006		
		CoeCF	-0,002	-0,021	-0,034	-0,023		
14	Каталаза плазми, пкат/л	X±m	28,6±2,4	41,1±5,8	37,2±4,1	34,7±2,2	Λ	0,093 3,75 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	12,39	12,39	12,39	12,39	F	
		RCCDF2	-0,213	-0,213	-0,213	-0,213	P	
		RCCDF3	-6,746	-6,746	-6,746	-6,746		
		CoeCF	-233	-240	-259	-202		
16	Екскреція натрію, мкМ/100 г•добу	X±m	135±27	61±22	94±24	223±39	Λ	0,077 3,50 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	-0,012	-0,012	-0,012	-0,012	F	
		RCCDF2	0,001	0,001	0,001	0,001	P	
		RCCDF3	-0,005	-0,005	-0,005	-0,005		
		CoeCF	0,46	0,48	0,52	0,46		
21	Натрій плазми, мМ/л	X±m	128,6±1,6	131,9±1,6	130,7±1,6	127,7±1,0	Λ	0,043 3,21 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	-0,036	-0,036	-0,036	-0,036	F	
		RCCDF2	0,114	0,114	0,114	0,114	P	
		RCCDF3	-0,034	-0,034	-0,034	-0,034		
		CoeCF	11,01	11,53	11,37	11,25		
		ConDF1	21,57	21,57	21,57	21,57		
		ConDF2	-18,66	-18,66	-18,66	-18,66		
		ConDF3	14,16	14,16	14,16	14,16		
		ConCF	-1324	-1428	-1464	-1361		
		Root1	0,09	-0,72	-3,40	1,35		
Root2	-1,76	2,32	-0,55	-0,01				
Root3	1,78	1,12	-0,96	-0,65				

Примітки. 1. ConDF - константи дискримінантних функцій.

2. ConCF - константи класифікуючих функцій.

3. Root - середні величини канонічних змінних.

Рис. 15. Індивідуальні та середньогрупові величини канонічних радикалів щурів різних груп впливу ( I - інтактна, W - вода з-під крану, N - Нафтуса нативна, S - Нафтуса+NaCl)

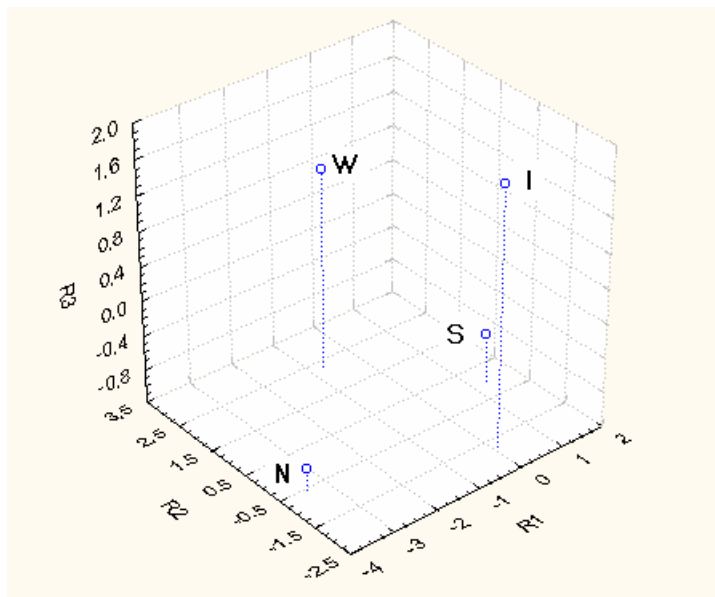
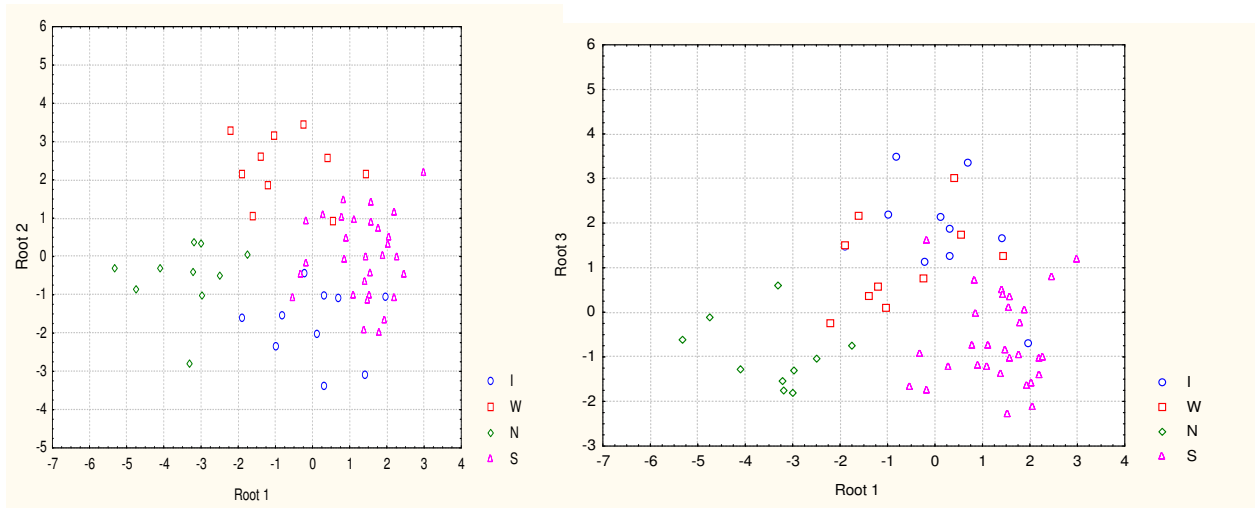
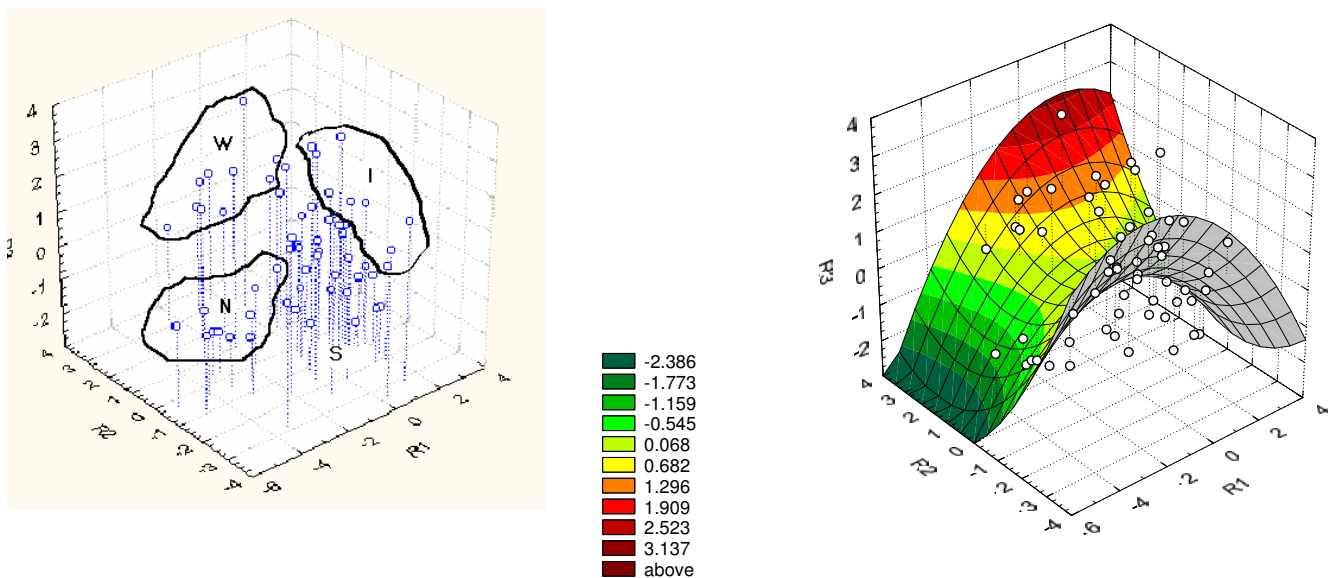


Рис. 16. Індивідуальна локалізація у інформаційному просторі трьох канонічних радикалів щурів різних груп впливу



Навіть такі слабкі структурні коефіцієнти дозволяють проілюструвати викладені попередньо факти (рис. 15). По-перше, практично однакові проєкції на вісь **першого кореня** кластерів як інтактних (I), так і контрольних (W) щурів ілюструють відсутність саногенного ефекту хронічного стресу на вміст в крові натуральних кіллерів. Зміщення вздовж цієї осі кластера щурів, котрі вживали нативну Нафтусю (N), в сторону негативних значень вказує на значне підвищення рівня цього імунного показника. Протилежні зміщення відносно інтактних щурів особин, котрі вживали гіпотонічну воду (як водопровідну, так і нативну Нафтусю) - в сторону негативних значень, та ізотонічний сольовий аналог Нафтусі (S) - в сторону позитивних значень першого радикалу, відображують відповідні зміни осмолярності сечі і екскреції хлориду натрію.

По-друге, найвище зміщення вверх вздовж осі **другого кореня** кластера щурів контрольної групи відображує максимальне збільшення у них товщини ретикулярної зони кори наднирників і активності пероксидази та найглибше падіння каліємії, рівня Т-гелперів/індукторів і величини моди (максимальне посилення симпатотонічних гуморальних регуляторних впливів). Щурі, котрі вживали як нативну Нафтусю, так і ІСАН, посідають вздовж осі другого радикалу проміжні позиції.

По-третє, опускання вздовж осі **третього радикалу** відносно інтактних щурів особин, котрі вживали Нафтусю і ІСАН, але не воду з-під крану, знову ілюструє підвищення під їх впливом рівня в крові натуральних кіллерів, як і відсутність розбіжностей стосовно цього показника між інтактними і контрольними щурами.

У тривимірному просторі перших трьох радикалів (рис. 15 і 16), які сукупно містять 100% дискримінантної інформації, тобто вичерпно характеризують кожен кластер щурів, візуалізовано, по-перше, чітке розмежування тварин різних експериментальних груп, а по-друге, показано, як хронічний аверсійний стрес зміщує інтегральний стан нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму інтактних тварин далеко на протилежний схил "ущелини" і вверх, а нативна Нафтуся обмежує таке зміщення, скеровуючи його у саму "ущелину" і вниз, тоді як ІСАН, позбавлений гіпотонічності і органічних речовин Нафтусі, чинить проміжний слабший вплив, до того ж, із "провалом" більшості особин.

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 функцій. Коефіцієнти класифікуючих функцій (СоеСF) не стандартизовані, тому не інтерпретуються (табл. 17 і 18). Об'єкт відноситься до групи із максимальним значенням функції, обчислюваним шляхом сумування добутків величин дискримінантних змінних на СоеСF плюс їх константи. В нашому випадку досягнуто 96,7%-ної коректності класифікації (1 формальна помилка стосовно щура інтактною групи, який, проте, візуально не зміщується із групою порівняння). Це означає, що за наявності відібраного 21 дискримінантного показника щура можна практично безпомилково віднести до певної групи впливу.

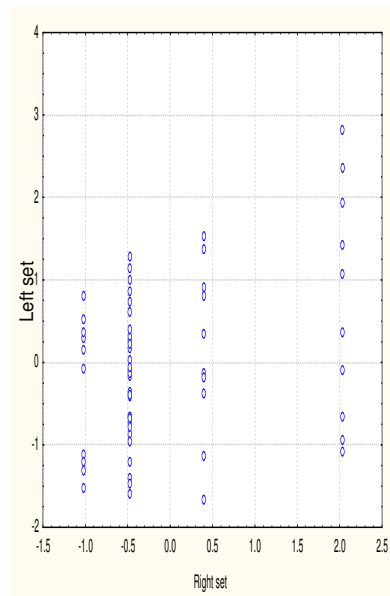
**Взаємозв'язки між інтегральними параметрами нейро-ендокринно-імунного комплексу та метаболізму.** На останньому етапі проаналізовано взаємозв'язки між інтегральними параметрами: індексами патогенних і саногенних ефектів хронічного стресу, коефіцієнтами авто- і взаємодіяльності розширеної матриці факторних навантажень, ентропією лейко-, імунно-, сплено- і тимоцитогам та характеристиками синхронізації - індексом напруження взаємодії показників, середнім модулем коефіцієнтів кореляції і коефіцієнтом спряження показників.

Таблиця 19. Кореляційна матриця інтегральних індексів і коефіцієнтів

Індекси і коефіцієнти	Код	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Патогенний нейроендокринний	1	×	<b>0,87</b>	<b>0,76</b>	0,59	0,19	0,55	0,07	0,55	0,06	-0,30	0,26	0,25	-0,05	0,13	-0,10	0,10
Патогенний імунотропний	2	<b>0,87</b>	×	<b>0,89</b>	0,35	-0,14	0,46	-0,33	0,07	-0,34	0,15	-0,19	-0,21	-0,16	0,17	-0,11	0,20
Патогенний метаболічний	3	<b>0,76</b>	<b>0,89</b>	×	0,64	0,21	<b>0,78</b>	-0,59	0,02	-0,60	0,37	-0,40	-0,41	-0,10	0,22	-0,13	0,13
Саногенний нейроендокринний	4	0,59	0,35	0,64	×	<b>0,88</b>	<b>0,96</b>	-0,16	0,56	-0,18	-0,08	0,07	0,08	0,11	0,15	-0,10	-0,09
Саногенний імунотропний	5	0,19	-0,14	0,21	<b>0,88</b>	×	<b>0,77</b>	0,06	0,60	0,04	-0,21	0,23	0,24	0,20	0,06	-0,04	-0,20
Саногенний метаболічний	6	0,55	0,46	<b>0,78</b>	<b>0,96</b>	<b>0,77</b>	×	-0,44	0,31	-0,46	0,21	-0,22	-0,21	0,05	0,19	-0,11	-0,04
Коефіцієнт автокореляції	7	0,07	-0,33	-0,59	-0,16	0,04	-0,44	×	<b>0,72</b>	<b>0,70</b>	<b>-0,97</b>	<b>0,97</b>	<b>0,97</b>	0,12	-0,16	0,07	-0,10
Коефіцієнт взаємної кореляції	8	0,55	0,07	0,02	0,56	0,59	0,31	<b>0,72</b>	×	0,66	<b>-0,77</b>	<b>0,77</b>	<b>0,77</b>	0,16	-0,02	0,01	-0,13
Індекс гармонії	9	0,06	-0,34	-0,60	-0,18	0,02	-0,46	<b>0,70</b>	0,66	×	<b>-0,86</b>	<b>0,87</b>	<b>0,87</b>	0,12	-0,17	0,07	-0,10
Напруження взаємодії показників	10	-0,30	0,15	0,37	-0,08	-0,19	0,21	<b>-0,97</b>	<b>-0,77</b>	<b>-0,86</b>	×	<b>-0,99</b>	<b>-0,99</b>	0,13	0,12	-0,04	0,10
Середній модуль коеф. кореляції	11	0,26	-0,19	-0,40	0,07	0,21	-0,22	<b>0,97</b>	<b>0,77</b>	<b>0,87</b>	<b>-0,99</b>	×	<b>0,99</b>	0,14	-0,12	0,04	-0,11
Коефіцієнт спряження показників	12	0,25	-0,21	-0,41	0,08	0,22	-0,21	<b>0,97</b>	<b>0,77</b>	<b>0,87</b>	<b>-0,99</b>	<b>0,99</b>	×	0,14	-0,12	0,05	-0,12
Ентропія спленоцитогам	13	-0,05	-0,16	-0,10	0,11	0,20	0,05	0,12	0,16	0,12	-0,13	0,14	0,14	×	0,04	0,01	-0,17
Ентропія тимоцитогам	14	0,13	0,17	0,22	0,15	0,07	0,19	-0,16	-0,02	-0,17	0,12	-0,12	-0,12	0,04	×	0,16	0,06
Ентропія лейкоцитогам	15	-0,10	-0,11	-0,13	-0,10	-0,04	-0,11	0,07	0,01	0,07	-0,04	0,04	0,05	0,01	0,16	×	0,10
Ентропія імунцитогам	16	0,10	0,20	0,13	-0,09	-0,20	-0,04	-0,10	-0,13	-0,10	0,10	-0,11	-0,12	-0,17	0,06	0,10	×

З'ясовано (табл. 19), що попарні кореляційні зв'язки між ентропіями окремих органів імунітету та патогенними і саногенними стресорними ефектами слабкі або дуже слабкі, однак канонікальний кореляційний зв'язок між констеляціями ентропій, з одного боку, та індексів патогенних і саногенних ефектів - з іншого боку, виявляється помірним:  $r^*=0,352$ ;  $\chi^2_{(6)}=9,57$ ;  $p=0,14$  (рис. 17).

Рис. 17. Канонікальний зв'язок між ентропією сплено-, тимо- і імуноцитогам (вісь X) та індексами патогенних і саногенних ефектів хронічного стресу (вісь Y)

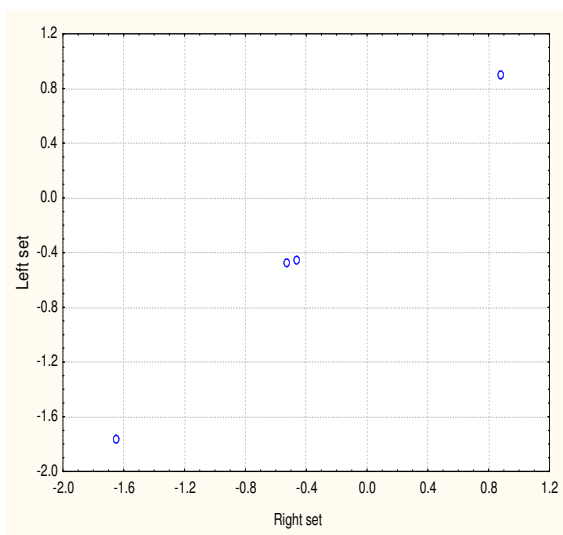


При цьому на факторну структуру ентропійного радикала максимальні навантаження дають ентропія імуноцитогам ( $r=-0,77$ ) і, реципрокним чином, спленоцитогам ( $r=0,68$ ), та меншою мірою - тимоцитогам ( $r=-0,33$ ). Протилежний радикал формують індекси саногенних імунотропних ( $r=0,68$ ) і патогенних метаболічних ( $r=-0,61$ ) ефектів.

Індекси патогенних ефектів помірно і значно інверсно корелюють з груповим коефіцієнтом автокореляції як маркером гармонії, або значно прямо - із коефіцієнтом взаємної кореляції як маркером дизгармонії. Натомість індекси саногенних ефектів значно чи помірно пов'язані з виразністю дизгармонії нейроендокринно-імуного комплексу та помірно інверсно - з мірою гармонії.

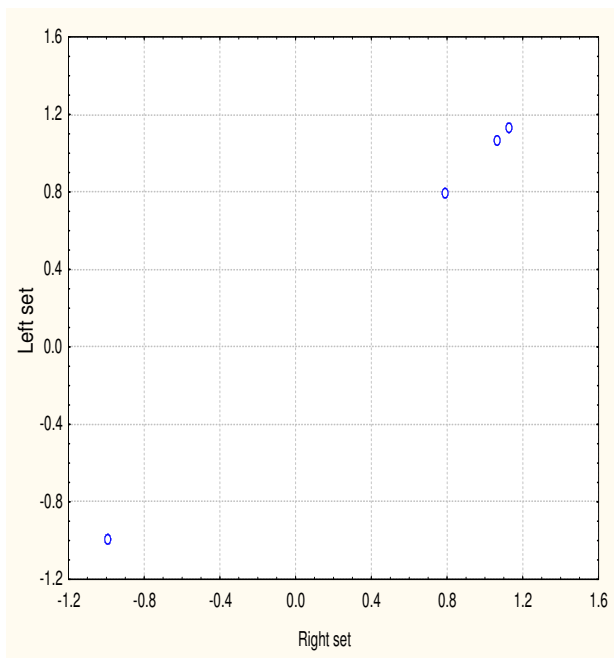
Факторне навантаження на радикал гармонії, створене коефіцієнтом  $\rho$ , значно переважає таке коефіцієнта  $r$  ( $-0,95$  проти  $-0,48$ ), а протилежний радикал формують індекси патогенних метаболічних ( $r=0,83$ ) і саногенних нейроендокринних ( $r=0,52$ ) ефектів. Коефіцієнт канонікальної кореляції складає  $0,99$  (рис. 18)

Рис. 18. Канонікальний зв'язок між індексами гармонії (вісь X) та індексами патогенних і саногенних ефектів хронічного стресу (вісь Y)



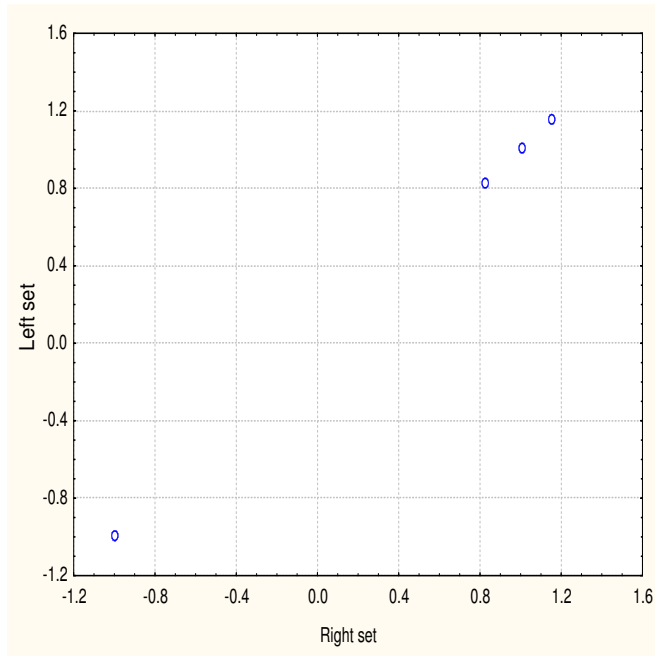
Такий же дуже сильний канонікальний зв'язок виявлено між груповими параметрами синхронізації, з одного боку, та індексами патогенних і саногенних ефектів - з іншого боку (рис. 19), попри помірні та слабкі попарні зв'язки. На радикал синхронізації реципрокно дають навантаження індекси напруження ( $r=-0,99$ ) та ( $r=0,99$ ), на протилежний - індекси патогенних метаболічних ( $r=-0,38$ ) і нейроендокринних ( $r=0,29$ ) та саногенних імуотропних ( $r=0,22$ ) ефектів.

Рис. 19. Канонікальний зв'язок між індексами синхронізації (вісь X) та індексами патогенних і саногенних ефектів хронічного стресу (вісь Y)



Свою чергою, параметри гармонії і синхронізації теж дуже тісно взаємозв'язані (рис. 20).

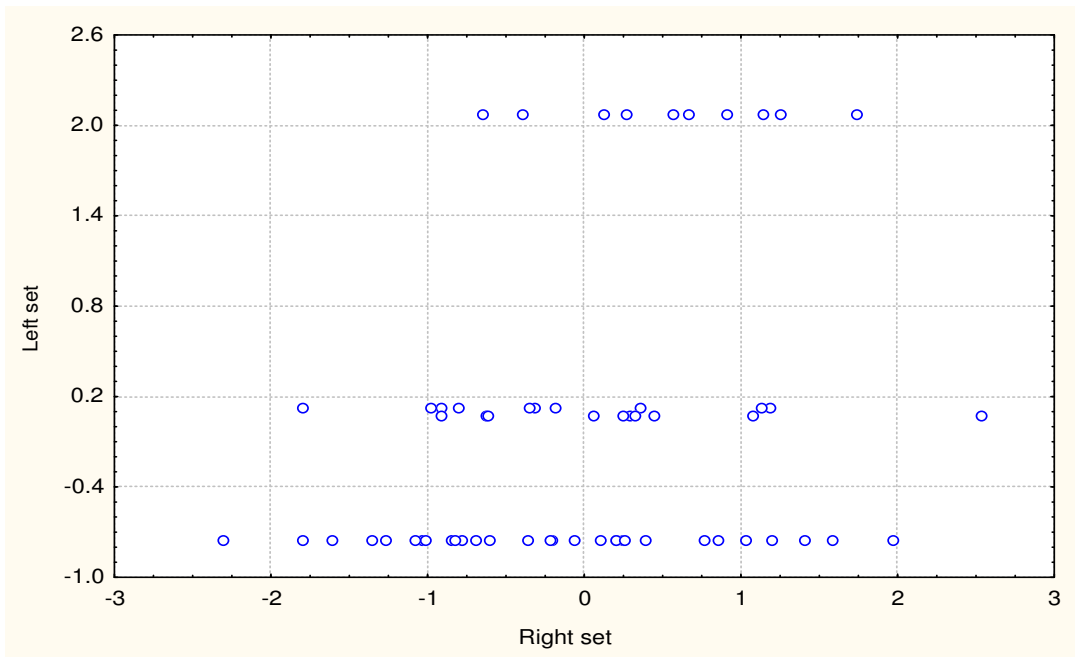
Рис. 20. Канонікальний зв'язок між індексами гармонії (вісь X) та індексами синхронізації нейроендокринно-імуного комплексу і метаболізму (вісь Y)



Складається враження, що модуляторами як патогенних, так і саногенних компенсаторно-захисних ефектів за умов хронічного аверсійного стресу виступають інформаційні параметри "невизначеності" (ентропії) та "шуму" (взаємної кореляції). Натомість виразність напруження і десинхронізації прямо визначає міру патогенних метаболічних і інверсно - патогенних імуотропних ефектів стресу, але не саногенних його ефектів.

Натомість між параметрами гармонії і ентропії цитограм органів канонікальний зв'язок слабкий і незначущий:  $r^*=0,265$ ;  $\chi^2_{(12)}=7,5$ ;  $p=0,82$  (рис. 21).

Рис. 21. Канонікальний зв'язок між індексами ентропії цитограм (вісь X) та гармонії (вісь Y)



Скринінг попарних кореляційних зв'язків між інтегральними індексами, з одного боку, та конкретними показниками нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму - з іншого боку, виявив низку суттєвих залежностей.

Зокрема індекс патогенних нейроендокринних ефектів стресу, з одного боку, значуще чи погранично визначається товщиною ретикулярної зони кори наднирників ( $r=0,39$ ), симпатотонічним зсувом гуморального каналу вегетативної регуляції ( $r=-0,32$ ) і симпатичним тонусом ( $r=0,24$ ), а з іншого визначає вміст в тимусі плазмоцитів ( $r=-0,23$ ), натрійемію ( $r=0,22$ ), екскрецію хлориду з сечею ( $r=-0,23$ ) і її осмолярність ( $r=-0,23$ ) та активність пероксидази ( $r=0,26$ ) і каталази ( $r=0,24$ ).

Індекс патогенних імунотропних ефектів детермінується мінералокортикоїдною активністю ( $r=0,31$ ), мірою депонування в адреналовій корі андрогенів ( $r=0,27$ ), тироксинемією ( $r=-0,26$ ), гуморальним каналом вегетативної регуляції ( $r=-0,25$ ), калійемією ( $r=-0,31$ ) і активністю СОД сечі ( $r=0,25$ ), з одного боку, а з іншого - зниженням рівнів в крові Т-гелперів/індукторів ( $r=-0,33$ ), натуральних кіллерів ( $r=-0,23$ ), еозинофілів ( $r=-0,23$ ) і підвищенням в ній 0-лімфоцитів ( $r=0,24$ ), а в тимусі - плазмоцитів ( $r=0,25$ ).

Індекс патогенних метаболічних ефектів визначається мінералокортикоїдною активністю ( $r=0,35$ ) і тироксинемією ( $r=-0,23$ ) та визначає калійемію ( $r=-0,38$ ), рівень Т-гелперів/індукторів ( $r=-0,26$ ) і інтенсивність фагоцитозу мікрофагів ( $r=-0,25$ ).

Виразність патогенних ефектів в цілому (ШЕ) корелює прямо із товщиною ретикулярної зони кори наднирників (P3) ( $r=0,36$ ), мінералокортикоїдною активністю (МКА) ( $r=0,24$ ), активністю пероксидази (ПО) ( $r=0,25$ ) і каталази (Кат) ( $r=0,24$ ), вмістом в тимусі плазмоцитів ( $r=0,24$ ), та інверсно - з величиною моди (Мо) ( $r=-0,31$ ), рівнем Т-гелперів/індукторів (Th) ( $r=-0,24$ ) і калійемією (Кр) ( $r=-0,23$ ).

Рівняння множинної регресії має наступний вигляд:

$$\text{ШЕ} = 0,303 + 0,004 \cdot \text{МКА} - 0,003 \cdot \text{Мо} + 0,006 \cdot \text{P3} + 0,041 \cdot \text{ПлаТ} - 0,009 \cdot \text{Th} - 0,015 \cdot \text{Кр} - 0,596 \cdot \text{Кат} + 0,018 \cdot \text{ПО}$$

$$R=0,650; R^2=0,423; F_{(8,5)}=4,7; p<10^{-3}; \text{Std. Error}=0,17$$

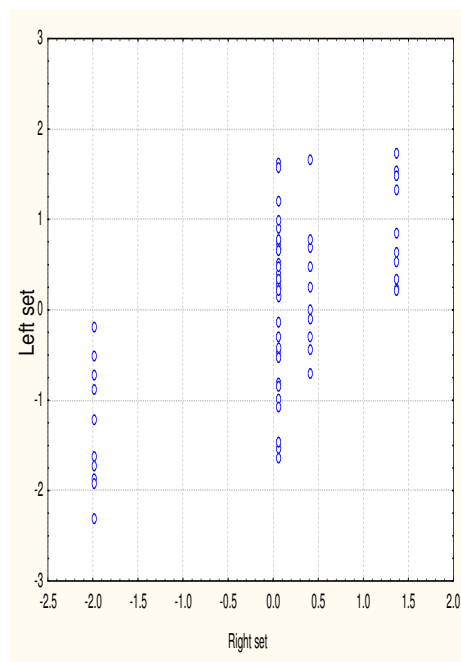
Канонікальна залежність між ними, візуалізована на рис. 22, описується рівнянням:

$$\text{ШЕ} = 0,445 \cdot \text{P3}_{(0,56)} - 0,452 \cdot \text{Мо}_{(-0,48)} + 1,246 \cdot \text{ПО}_{(0,39)} + 0,25 \cdot \text{ПлаТ}_{(0,37)} + 0,289 \cdot \text{МКА}_{(0,37)} - 0,207 \cdot \text{Кат}_{(-0,37)} - 0,25 \cdot \text{Th}_{(-0,37)} - 0,089 \cdot \text{Кр}_{(0,35)}$$

$$r^*=0,650; \chi^2_{(8)}=29,7; p<10^{-3}; \Lambda \text{ Prime}=0,58.$$



Рис. 22. Канонікальний зв'язок між індексом патогенних ефектів стресу (вісь X) та детермінуючими і детермінованими показниками нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму (вісь Y)



Індекс саногенних нейроендокринних ефектів корелює з-поміж нейроендокринної констеляції із товщиною фасцикулярної зони кори наднирників ( $r=0,27$ ), кортикостеронемією ( $r=-0,24$ ), симпатичним тонусом ( $r=0,22$ ) і модою ( $r=-0,22$ ); з-поміж імунної констеляції - з рівнем натуральних кіллерів ( $r=0,29$ ), індексом кілінгу мікрофагів ( $r=0,23$ ), рівнем моноцитів ( $r=-0,22$ ) і бактерицидною здатністю макрофагів ( $r=-0,24$ ) крові; з-поміж метаболічної констеляції - із рівнем в плазмі малонового діальдегіду ( $r=0,25$ ), активністю каталази ( $r=0,24$ ) і пероксидази ( $r=0,24$ ) та кальційемією ( $r=-0,22$ ).

Індекс саногенних імунотропних ефектів корелює з-поміж імунних параметрів - з вмістом натуральних кіллерів ( $r=0,43$ ) і 0-лімфоцитів ( $r=-0,34$ ) в крові, лімфоцитів - в селезінці ( $r=-0,25$ ) та бактерицидною здатністю макрофагів крові ( $r=-0,22$ ); з-поміж гормональних чинників - з товщиною фасцикулярної зони кори наднирників ( $r=0,23$ ); з-поміж метаболічних чинників - із малоновим діальдегідом плазми ( $r=0,26$ ) і дієновими кон'югатами сечі ( $r=-0,25$ ).

Індекс саногенних метаболічних ефектів з-поміж одноімєнної констеляції корелює з вмістом в плазмі калію ( $r=-0,28$ ) і кальцію ( $r=-0,24$ ) і екскрецією з сечею креатиніну ( $r=0,24$ ); з-поміж гормональних показників - із кортикостеронемією ( $r=-0,26$ ), товщиною фасцикулярної зони кори наднирників ( $r=0,24$ ) і мінералокортикоїдною активністю ( $r=0,24$ ); з-поміж імунних параметрів - із вмістом в крові натуральних кіллерів ( $r=0,25$ ), а в тимусі - тілець Гассаля ( $r=0,23$ ).

Виразність саногенних ефектів в цілому (ICE) корелює прямо із рівнем в крові натуральних кіллерів (НК) ( $r=0,34$ ), товщиною фасцикулярної зони кори наднирників (ФЗ) ( $r=0,25$ ), рівнем в плазмі малонового діальдегіду (МДА) ( $r=0,24$ ) та інверсно - з кортикостеронемією (КС) ( $r=-0,25$ ), рівнем в крові 0-лімфоцитів (О) ( $r=-0,24$ ) і моноцитів (М) ( $r=-0,23$ ), їх бактерицидною здатністю (БЦЗМ) ( $r=-0,24$ ) та кальційемією (Саp) ( $r=-0,22$ ).

Рівняння множинної регресії має наступний вигляд:

$$ICE = 0,156 + 0,0005 \cdot \text{ФЗ} - 0,0001 \cdot \text{КС} - 0,016 \cdot \text{М} - 0,516 \cdot \text{БЦЗМ} - 0,007 \cdot \text{О} + 0,027 \cdot \text{НК} - 0,060 \cdot \text{Саp} + 0,0015 \cdot \text{МДА}$$

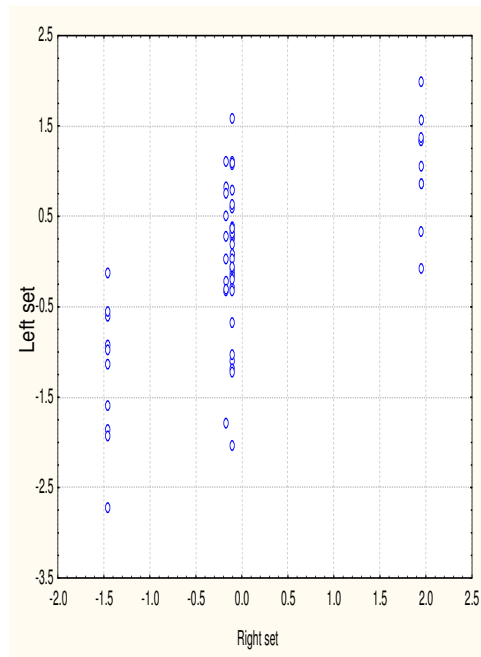
$$R=0,644; R^2=0,415; F_{(8,5)}=4,5; p<10^{-3}; \text{Std. Error}=0,18$$

Канонікальна залежність між ними, візуалізована на рис. 23, описується рівнянням:

$$ICE = 0,41 \cdot \text{НК}_{(0,53)} + 0,30 \cdot \text{ФЗ}_{(0,39)} - 0,245 \cdot \text{КС}_{(-0,38)} - 0,338 \cdot \text{О}_{(-0,38)} + 0,30 \cdot \text{МДА}_{(0,38)} - 0,286 \cdot \text{БЦЗМ}_{(-0,37)} - 0,268 \cdot \text{М}_{(-0,35)} - 0,385 \cdot \text{Саp}_{(-0,34)}$$

$$r^*=0,644; \chi^2_{(8)}=29,0; p<10^{-3}; \Lambda \text{ Prime}=0,585.$$

Рис. 23. Канонічний зв'язок між індексом саногенних ефектів стресу (вісь X) та детермінуючими і детермінованими показниками нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму (вісь Y)

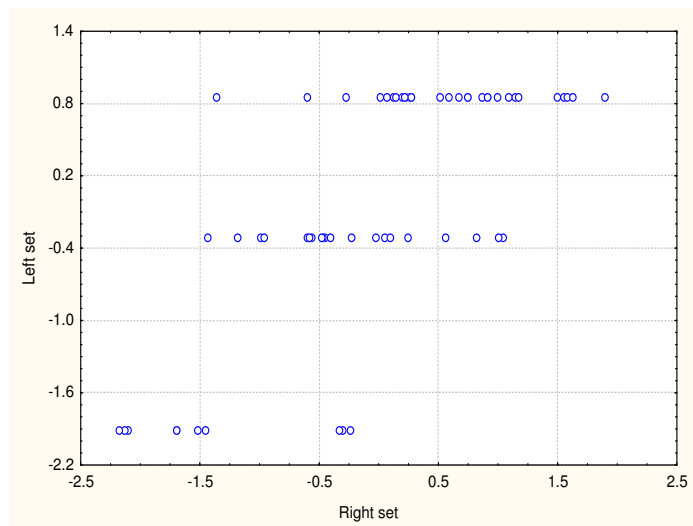


На завершення проаналізовано зв'язки осмолярності вживаної тваринами води та валового вмісту в ній органічних речовин з показниками нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму. З огляду на мажорний стан NaCl в електролітному складі води цілком очікуваною є пряма залежність від її осмолярності осмолярності сечі ( $r=0,33$ ), причому дещо меншою мірою, ніж екскреції з сечею натрію ( $r=0,36$ ) і хлориду ( $r=0,39$ ), а також хлоридемії ( $r=-0,33$ ), натрійемії ( $r=-0,25$ ) і мінералокортикоїдної активності ( $r=0,27$ ).

Заслужують уваги пограничні за значущістю зв'язки осмолярності вживаної води із гломерулярною фільтрацією ( $r=0,25$ ), екскрецією з сечею креатиніну ( $r=0,24$ ) і сечовини ( $r=0,22$ ), а також з рівнем в плазмі ХС  $\alpha$ -ЛП ( $r=-0,25$ ),  $T_3$  ( $r=0,25$ ), товщиною ретикулярної зони адреналової кори ( $r=-0,25$ ) і фагоцитарним числом макрофагів крові ( $r=0,23$ ).

Стосовно інтегральних індексів констатовано помірні прямі зв'язки осмолярності води із величинами як патогенного ( $r=0,47$ ), так і саногенного ( $r=0,32$ ) метаболічних індексів. Але найтісніше вона пов'язана інверсно з гармонією ( $r=-0,99$ ) і синхронізацією ( $r=-0,99$ ) показників нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму.

Рис. 24. Детермінація осмолярністю води та вмістом в ній органічних речовин показників нейроендокринно-імунного комплексу та метаболізму



Валовий вміст органічних речовин у воді перебуває у сильній інверсній залежності від її осмолярності ( $r=-0,81$ ), тому, природно, мають реципрокні зв'язки з осмолярністю сечі ( $r=-0,33$ ) та екскрецією натрію ( $r=-0,31$ ) і хлориду ( $r=-0,33$ ), вмістом в сечі дієвих кон'югатів ( $r=-0,28$ ), в плазмі - калію ( $r=0,29$ ), натрію ( $r=0,22$ ), хлориду ( $r=0,27$ ) і МДА ( $r=0,23$ ), а також рівнем ХС альфа-ЛП ( $r=0,28$ ). З-поміж регуляторних параметрів заслуговують уваги зв'язки з  $T_3$  ( $r=-0,26$ ), мінералокортикоїдною активністю ( $r=-0,25$ ) і симпатичним тонусом ( $r=0,22$ ).

З-поміж імунних показників виявлено зв'язки Т-гелперів/індукторів ( $r=0,31$ ), натуральних кіллерів ( $r=0,30$ ) і 0-лімфоцитів ( $r=-0,28$ ), активністю фагоцитозу макрофагів ( $r=-0,23$ ), вмістом в селезінці лімфоцитів ( $r=-0,23$ ), а в тимусі - лімфобластів ( $r=0,22$ ).

Стосовно інтегральних індексів сильні зв'язки виявлені для параметрів синхронізації ( $r=0,85$ ) і гармонії ( $r=0,79$  і  $0,87$ ), значні для саногенних імунотропних ( $r=0,63$ ), помірні - для патогенних імунотропних ( $r=-0,44$ ) і метаболічних ( $r=-0,41$ ) та саногенних нейроендокринних ( $r=0,36$ ) ефектів.

Канонікальний зв'язок між осмолярністю рідин і валовим вмістом в них органічних речовин (Сорг), з одного боку, та констеляцією показників нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму - з іншого боку (рис. 24), виявляє тісну залежність ( $r^*=0,713$ ;  $\chi^2_{(28)}=57,7$ ;  $p<10^{-3}$ ;  $\Lambda$  Prime  $=0,32$ ), тобто осмолярно-органічна констеляція детермінує другу констеляцію на 50,9%. При цьому перший канонікальний радикал репрезентується більшою мірою вмістом органічних речовин ( $r=0,99$ ) і меншою та протилежним чином - осмолярності ( $r=-0,84$ ), тоді як другий - прямою мірою Т-гелперами/індукторами ( $r=0,42$ ), калійемією ( $r=0,41$ ), холестеринном альфа-ліпопротеїдів ( $r=0,40$ ), натуральними кіллерами ( $r=0,39$ ), хлоридемією ( $r=0,38$ ), натрійемією ( $r=0,31$ ) і товщиною ретикулярної зони кори наднирників ( $r=0,22$ ) та інверсною мірою - екскрецією хлориду ( $r=-0,47$ ) і натрію ( $r=-0,44$ ) з сечею, її осмолярністю ( $r=-0,47$ ), а також 0-лімфоцитами ( $r=-0,38$ ),  $T_3$  ( $r=-0,37$ ), мінералокортикоїдною активністю ( $r=-0,36$ ) і фагоцитарним індексом макрофагів ( $r=-0,33$ ).

Виявлені зв'язки свідчать на користь ролі органічних речовин та осмолярності вживаної води взагалі і Нафтусі зокрема у їх біологічній активності. Іншу роль відіграє, очевидно, мікрофлора води, що стане предметом наступного повідомлення.

## ВИСНОВКИ

У хронічному експерименті на пацюках-самках показано, що 6-денне напоювання тварин на тлі аверсійного стресу біоактивною водою Нафтуся модулює стресові зміни нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму. Сольовий аналог Нафтусі, доведений до ізоосмолярності додаванням сухого NaCl, чинить аналогічний вплив, що лімітує, на патогенні нейро-ендокринні ефекти стресу, однак значно меншою мірою послаблює патогенні імунотропні і метаболічні ефекти, не впливає на саногенні імунотропні і метаболічні, та реверсує нейроендокринні ефекти стресу.

## І.І. ПОПОВУСН

### MODULATION BY BIOACTIVE WATER NAFTUSSYA OF NEUROENDOCRINE-IMMUNE COMPLEX AND METABOLISM UNDER CONDITIONS OF CHRONIC AVERSION STRESS AT RATS AND ROLE AT THIS ITS HYPOOSMOLARITY AND ORGANIC SUBSTANCES

In chronic experiment on female rats is shown, that 6-day's loud of animals on background of aversion stress by bioactive water Naftussya the modulating influence on stressor change of neuroendocrine-immune complex and metabolism renders. The salt analogue of Naftussya, lead up up to isoosmolarity by addition dry NaCl, renders similar limiting influence on pathogenic neuroendocrine effects of stress, however in significant to smaller measure weakens pathogenic immunotropic and metabolic effects, does not influence on sanogenic immunotropic and metabolic, and also reverses neuroendocrine effects of stress.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело.- 1988.- № 11.- С. 41-43.
2. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе.- М.: Наука, 1984.- 221 с.
3. Базарнова М.А. Цитологическое исследование пунктатов селезёнки // Руководство к практическим занятиям по клинической лабораторной диагностике.- К.: Вища школа, 1988.- С. 263-264.

4. Возианов А.Ф., Гудзенко П.Н., Штанько Л.В., Ильинская Т.Н. Функциональные методы исследования в детской урологии.- К.: Здоров'я, 1982.- 144 с.
5. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело.- 1983.- № 3.- С. 33-36.
6. Горячковский А.М. Клиническая биохимия.- Одесса: Астропринт, 1998.- 608 с.
7. Дубинина Е.Е., Ефимова Л.Ф., Софронова Л.Н., Геронимус А.Л. Сравнительный анализ активности супероксиддисмутазы и каталазы эритроцитов и цельной крови у новорожденных детей при хронической гипоксии // Лаб. дело.- 1988.- №8.- С. 16-19.
8. Инструкции по применению набора реагентов для иммуоферментного определения кортикостерона, тестостерона, тироксина и трийодтиронина в крови.- СПб.: ЗАО "Алкор Био", 2000.- 44 с.
9. Івасівка С.В., Попович І.Л., Аксентійчук Б.І., Білас В.Р. Природа бальнеочинників води Нафтуса і суть її лікувально-профілактичної дії.- Трускавець, 1999.- 125 с.
10. Івасівка С.В., Попович І.Л., Києнко В.М. Дія біоактивної води Нафтуса і жень-шеню на нейро-гормональні, метаболічні та імунні патогенні і саногенні прояви гострого стресу: V національний Конгрес патолофізіологів України "Сучасні проблеми патолофізіології: від молекулярно-генетичних до інтегративних аспектів" (Запоріжжя, 17-19 вересня 2008 р.) // Патологія.- 2008.- 5, №3.- С. 120.
11. Королюк М.А., Иванова М.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело.- 1988.- №1.- С. 16-19.
12. Лаповець Л.Є., Луцки Б.Д. Посібник з лабораторної імунології.- Львів, 2002.- 173 с.
13. Макаренко Е.В. Комплексное определение активности супероксиддисмутазы и глутатионредуктазы в эритроцитах у больных с хроническими заболеваниями печени // Лаб. дело.- 1988.- № 11.- С. 48-50.
14. Попович І. Л. Застосування концепції Shannon-Суворова-Суворовой для кількісної оцінки міри гармонії енергоінформаційних складових нейро-ендокринно-імунної морфо-функціональної системи: Матер. першої Львівської медичної наук.-прак. конф. з міжнар. уч. "Актуальні питання внутрішньої медицини: міжфахова інтеграція" (Львів, 17-18 квітня 2008 р.) // Практична медицина.- 2008.- 2 (т.ХІV).- С. 305-306.
15. Попович І.Л. Біоактивна вода Нафтуса модулює ентропійну, відвертає десинхронізуючу та обмежує дизгармонізуючу дії стресу на інформаційні складові нейро-ендокринно-імунної системи і метаболізму: V національний Конгрес патолофізіологів України "Сучасні проблеми патолофізіології: від молекулярно-генетичних до інтегративних аспектів" (Запоріжжя, 17-19 вересня 2008 р.) // Патологія.- 2008.-5, №3.-С. 121.
16. Попович І.Л. Біоактивна вода Нафтуса, в цілому подібно до жень-шеню, обмежує, зводить нанівещь, вивертає навиворіть нейро-гормональні, метаболічні та імунні патогенні прояви і посилює - саногенні прояви гострого стресу у щурів, не впливаючи суттєво на показники, неспідеглі стресорній дії // Медична гідрологія та реабілітація.- 2007.- 5, №4.- С. 7-29.
17. Попович І.Л. Вплив курсового вживання біоактивної води Нафтуса на вегетативну регуляцію у щурів в базальному та постстресовому періодах // Медична гідрологія та реабілітація.- 2008.- 6, №2.- С. 79-83.
18. Попович І.Л. Ефекти гострого стресу на інформаційні складові нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму та їх зв'язок з його патогенними і саногенними ефектами: Мат. 1-ї наук.-практ. конф. "Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм" (Тернопіль, 6-7 листопада 2008 р.) // Здобутки клінічної експериментальної медицини.- 2008.- №2 (9).- С. 139.
19. Попович І.Л. Інформаційні ефекти біоактивної води Нафтуса у щурів: модуляція ентропійної, відвернення десинхронізуючої та обмеження дизгармонізуючої дії водно-імерсійного стресу на інформаційні складові нейро-ендокринно-імунної системи і метаболізму, що корелює з гастропротективним ефектом // Медична гідрологія та реабілітація.- 2007.- 5, №3.- С. 50-70.
20. Попович І.Л. Стреслімітуюча дія біоактивної води Нафтуса за умов хронічного обмежувального стресу у щурів // Медична гідрологія та реабілітація.- 2008.-6, №3.-С. 128-153.
21. Попович І.Л. Факторний і канонічний аналізи параметрів нейро-ендокринно-імунного комплексу, метаболізму та ерозивно-виразкових пошкоджень слизової шлунку у щурів за умов гострого водно-імерсійного стресу // Медична гідрологія та реабілітація.- 2007.-5, №2.-С. 68-81.
22. Попович І.Л. Функціональні взаємозв'язки між параметрами нейроендокринно-імунного комплексу у щурів-самців // Здобутки клінічної експериментальної медицини.- 2008.- №2 (9).- С. 80-87.
23. Попович І.Л., Флюнт І.С., Алексєєв О.І. та ін. Саногенетичні засади реабілітації на курорті Трускавець урологічних хворих чорнобильського контингенту.- К.: Комп'ютерпрес, 2003.- 192 с.
24. Попович І.Л. Стреслімітующее действие биоактивной воды Нафтуса курорта Трускавец у крыс // Мат. III Всероссийской н.-практ. конф. с междунар. уч. "Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов" (Новосибирск, 7-9 ноября 2007 г.): Сибирский консилиум. Медико-фармацевтический журнал.- 2007.- №7 (62).- С. 130-131.
25. Радченко О.М. Адаптаційні реакції в клініці внутрішніх хвороб.- Львів: Ліга-Прес, 2004.- 232 с.
26. Суворов Н.П., Суворова И.Г. Введение в космотеорию.- Части I-VII.- Харьков: Издатель Шуст А.И., 2003.- 172 с.
27. Учакин П.Н., Уचाкина О.Н.,Тобин Б.В., Ершов Ф.И. Нейроэндокринная иммуномодуляция // Вестн. Росс. Акад. Мед. Наук.- 2007.- №9.- С.26-32.
28. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы.- М.: ВИНТИ РАН, 2-е изд., переб., дополн.- 2005.- 428 с.
29. Яременко М.С., Івасівка С.В., Попович І.Л. і др. Физиологические основы лечебного действия воды Нафтуса.- К.: Наукова думка, 1989.- 144 с.
30. Berczi I. The stress concept and neuroimmunoregulation in modern biology // Stress of life: from molecules to man / Ed. By P. Csermely.- Ann. N. Y. Acad. Sci.- 1998.- Vol. 851.- P. 3-12.
31. Chesnokova V., Melmed S. Minireview: Neuro-immuno-endocrine modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis by gp130 signaling molecules (Review) // Endocrinology.- 2002.- 143(5).- P. 1571-1574.
32. Downing J.E., Miyay J.A. Neural immunoregulation: emerging roles for nerves in immune homeostasis and disease (Review) // Immunol. Today.- 2000.- 21(6).- P. 281-289.
33. Hiller G. Test for the quantitative determination of HDL cholesterol in EDTA plasma with Reflotron @ // Klin. Chem.- 1987.- 33.- P. 895-898.
34. Kim J.O., Mueller Ch. W. Factor analysis: statistical methods and practical issues (eleventh printing, 1986) // Факторный, дискриминантный и кластерный анализ: Пер. с англ./ Под ред. И.С.Енюкова.- М.: Финансы и статистика, 1989.- С.5-77.
35. 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.
36. McCann S.M., De Laurentiis A., Rettori V. Chronology of advances in neuroendocrine immunomodulation // Ann. N. Y. Acad. Sci.- 2006.- Vol. 1088.- P. 1-11.
37. Popovych I.L., Ivassivka S.V., Bilas V.R., Huchko B.Ya. Stresslimit action of bioactive water Naftussya of spa Truskavets // Мат. III з'їзду фізіотерапевтів, курортологів та медичних реабілітологів "Основні напрями розвитку курортної справи в сучасних умовах" (Ялта, 30 вересня-3 жовтня 2008 р.)- К., 2008.- С. 136-137.

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Трускавець

Дата поступлення: 20.12.2008 р.