

Б.Я. ГУЧКО

ІМУННИЙ АККОМПАНЕМЕНТ ПОЛІВАРІАНТНИХ ПОСТСТРЕСОВИХ ЗМІН АТЕРОГЕННОСТІ ПЛАЗМИ КРОВІ У ЩУРІВ

ВСТУП

В ответ на комбинированное стрессорное влияние развитие стресс-реакции сопровождается мультивариантными изменениями холестеринового коэффициента атерогенности плазмы: антиатерогенными (в 51% крыс), квазинулевыми (в 30%) и проатерогенными (в 19%).

Выразительность постстрессовых изменений атерогенности, по данным каноникального анализа, значительно коррелирует с констелляцией 12 гормональных, метаболических и иммунных показателей, а также с полом, что свидетельствует о их роли в качестве факторов, в совокупности на 47% детерминирующих постстрессовую атерогенность плазмы.

* * *

ВСТУП

В попередньому повідомленні [3] нами показано, що у відповідь на комбінований стресорний вплив розвиток стрес-реакції у вигляді збільшення маси наднирників, підвищення рівня в плазмі кортикостерону, мінералокортикоїдної активності, симпатичного тонуусу в поєднанні із зниженням вагального тонуусу і рівня тироксину, а також ульceraції слизової шлунку супроводжується мультивариантними змінами холестеринового коефіцієнту атерогенності плазми: антиатерогенними, квазинулевыми і проатерогенними. Виразність постстресових змін атерогенності, за даними канонікального аналізу, значно корелює із констелляцією 8 гормональних і метаболических показників, а також із статтю, що дало підстави для припущення про їх роль в якості факторів, які в сукупності на 29% детермінують постстресову атерогенність плазми.

Давно відомо, що надмірне ожиріння асоціюється із ослабленням механізмів захисту організму як людей, так і експериментальних тварин, а заходи щодо редукції маси тіла спричиняють зміни імунної реактивності [20]. В руслі цього положення в даному повідомленні приводимо дані про імунний супровід виявлених раніше різних варіантів постстресових змін атерогенності. Матеріали докладає на конференції [2].

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Експеримент поставлено на 57 щурах обох статей лінії Wistar масою тіла 200-250 г. 10 тварин (по 5 самок і самців) залишались інтактними, а інші впродовж 7 днів піддавались стресу шляхом щоденного одноразового введення в стравохід металевго зонду з наступним поміщенням їх у холодну (t° 20-21°C) воду на 4 години.

Наступного дня після стресу спочатку брали пробу периферійної крові (шляхом надрізу кінчика хвоста), в якій підраховували лейкоцитограму, визначали параметри імунограми за тестами I і II рівнів ВООЗ [6,10]: відносний вміст в крові популяції Т-лімфоцитів за тестом спонтанного розеткоутворення із еритроцитами барана за M. Jondal et al. [15], їх теофілінрезистентної і теофілінчутливої субпопуляції (за тестом чутливості розеткоутворення до теофіліну за S. Limatibul et al. [18]), популяції В-лімфоцитів - за тестом комплементарного розеткоутворення із еритроцитами барана за Bianco [6]. Природні кіллери ідентифікували як великі грануловмісні лімфоцити. Природну кіллерну активність (ПКА) оцінювали в тесті лізису еритроцитів за Гордиенко С.М. [1].

Про стан фагоцитарної функції нейтрофілів (мікрофагів) і моноцитів (макрофагів) судили за фагоцитарним індексом, мікробним (фагоцитарним) числом та індексом кіллінгу стосовно *Staphylococcus aureus*, з обчисленням їх бактерицидної здатності, якою вважали кількість мікробів, що здатні знешкодити нейтрофіли чи моноцити одиниці об'єму крові) [8].

Після декапітації у тварин видаляли селезінку і тимус, зважували їх і робили з них мазки-відбитки для підрахунку сплено- і тимоцитограми [7].

Цифровий матеріал піддано статистичній обробці методами варіаційного, кореляційного, канонічного і дискримінантного аналізу [17], використовуючи пакет програм "Statistica" та алгоритм трускавецької наукової школи [7].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При аналізі змін елементів лейкоцитограми (табл. 1) не виявлено жодного, який хоч би наближено повторює паттерн змін атерогенності.

Сказане стосується також тимоцитограми (табл. 2) та імуноцитограми табл. 3.

Натомість з-поміж елементів спленоцитограми (табл. 4, рис.1) виявлено, що вміст лімфоцитів конкордантно, а макрофагів - дискордантно повторюють (рис. 1) паттерн стресових змін атерогенності. Заслуговує на увагу паттерн ентропії спленоцитограми.

З-поміж показників фагоцитозу (табл. 5, рис.1) лише паттерн фагоцитарного числа моноцитів більш-менш дискордантний паттерну атерогенності.

Таблиця 1. Супутні зміни показників лейкоцитограми за різних стресових ефектів на холестериновий коефіцієнт атерогенності

Показник	Група Параметр	Інтактна (без стресу) n=10	Постстресові зміни коефіцієнту атерогенності		
			Антиатерогенні n=24	Квазінульові n=14	Проатерогенні n=9
Лейкоцити, Г/л	X±m	13,8±2,1	14,9±0,7	16,7±1,4	12,5±1,6
	I _D ±m	1	1,08±0,05	1,21±0,10*	0,91±0,12
	d±m	0	+0,17±0,10	+0,44±0,21*	-0,20±0,24
Еозинофіли, %	X±m	4,90±0,72	3,99±0,46	3,43±0,37	2,56±0,58
	I _D ±m	1	0,81±0,09*	0,70±0,08*	0,52±0,12*
	d±m	0	-0,40±0,20*	-0,64±0,16*	-1,03±0,25*
Паличкоядерні нейтрофіли, %	X±m	2,20±0,25	2,29±0,18	3,14±0,72	2,67±0,23
	I _D ±m	1	1,04±0,08	1,43±0,33	1,21±0,10*
	d±m	0	+0,12±0,23	+1,19±0,91	+0,59±0,29*
Сегментоядерні нейтрофіли, %	X±m	34,7±1,07	40,64±1,35	38,21±1,39	40,00±2,62
	I _D ±m	1	1,17±0,04*	1,10±0,04*	1,15±0,07*
	d±m	0	+1,75±0,40*	+1,03±0,41*	+1,56±0,77*
Лімфоцити, %	X±m	51,80±1,50	47,48±1,25	49,36±1,15	49,44±1,14
	I _D ±m	1	0,92±0,02*	0,95±0,02*	0,95±0,02
	d±m	0	-0,92±0,26*	-0,52±0,24*	-0,50±0,24*
Моноцити, %	X±m	6,2±0,73	5,21±0,34	5,71±0,58	5,00±0,29
	I _D ±m	1	0,84±0,05*	0,92±0,09	0,81±0,05*
	d±m	0	-0,43±0,15*	-0,21±0,25	-0,52±0,13*
Ентропія лейкоцитограми	X±m	0,682±0,016	0,664±0,007	0,675±0,012	0,645±0,014
	I _D ±m	1	0,97±0,01*	0,99±0,02	0,94±0,02*
	d±m	0	-0,35±0,13*	-0,15±0,23	-0,72±0,27*

Примітки: 1. В кожній графі в першому рядку приведені абсолютні величини (X) та їх стандартні похибки (m), в другому - індекси девіації (I_D) - відношення середніх величин до нормальних, в третьому - сигмальні відхилення середніх величин від нормальних (індекси d).

2. Вірогідна відмінність від інтактної групи позначена *.

Таблиця 2. Супутні зміни показників тимоцитограми за різних стресових ефектів на холестеринний коефіцієнт атерогенності

Показник	Група	Інтактна (без тресу) n=10	Постстресові зміни коефіцієнту атерогенності		
	Параметр		Антиатерогенні (24)	Квазінульові (14)	Проатерогенні (9)
Маса тимуса, мг	X±m	144±9	130±8	124±10	150±12
	I _p ±m	1	0,90±0,06	0,86±0,07*	1,04±0,08
	d±m	0	-0,47±0,28	-0,66±0,32*	+0,21±0,38
Індекс маси тимуса, % маси тіла	X±m	0,072±0,007	0,061±0,005	0,054±0,005	0,070±0,005
	I _p ±m	1	0,85±0,07*	0,75±0,08*	0,98±0,07
	d±m	0	-0,50±0,23*	-0,84±0,25*	-0,07±0,24
Епітеліоцити, %	X±m	8,04±0,79	7,61±0,61	7,20±0,46	9,56±0,61
	I _p ±m	1	0,95±0,08	0,89±0,05*	1,19±0,08*
	d±m	0	-0,17±0,25	-0,34±0,16*	+0,61±0,24*
Ретикулоцити, %	X±m	4,16±0,74	4,07±0,30	4,57±0,42	3,77±0,63
	I _p ±m	1	0,98±0,07	1,10±0,10	0,91±0,15
	d±m	0	-0,04±0,13	+0,17±0,17	-0,17±0,27
Макрофаги, %	X±m	5,39±0,50	6,82±0,33	7,23±0,49	5,22±0,40
	I _p ±m	1	1,27±0,06*	1,34±0,09*	0,97±0,07
	d±m	0	+0,91±0,21*	+1,17±0,31*	-0,11±0,25
Лімфоцити, %	X±m	65,80±1,28	64,86±0,77	63,54±1,16	65,00±1,99
	I _p ±m	1	0,98±0,01	0,96±0,02*	0,99±0,03
	d±m	0	-0,23±0,19	-0,55±0,27*	-0,20±0,49
Лімфобласти, %	X±m	7,50±0,97	6,77±0,34	6,92±0,39	5,89±0,39
	I _p ±m	1	0,90±0,05*	0,92±0,05	0,79±0,05*
	d±m	0	-0,24±0,12*	-0,19±0,13	-0,53±0,13*
Фібробласти, %	X±m	5,33±0,65	5,36±0,28	6,23±0,29	5,78±0,66
	I _p ±m	1	1,01±0,05	1,17±0,05*	1,08±0,12
	d±m	0	+0,02±0,14	+0,44±0,14*	+0,22±0,32
Базофіли, %	X±m	2,78±0,39	3,00±0,32	2,69±0,37	3,22±0,68
	I _p ±m	1	1,08±0,12	0,97±0,13	1,16±0,24
	d±m	0	+0,18±0,26	-0,07±0,30	+0,36±0,55
Тільця Гассала, %	X±m	1,00±0,05	1,50±0,15	1,62±0,17	1,56±0,18
	I _p ±m	1	1,50±0,15*	1,62±0,17*	1,56±0,18*
	d±m	0	+1,15±0,35*	+1,41±0,40*	+1,28±0,40*
Ентропія тимоцитограми	X±m	0,596±0,015	0,615±0,009	0,633±0,013	0,609±0,02
	I _p ±m	1	1,03±0,01*	1,06±0,02*	1,02±0,03
	d±m	0	+0,38±0,18*	+0,75±0,27*	+0,27±0,40

Таблиця 3. Супутні зміни показників імуноцитограми за різних стресових ефектів на холестеринний коефіцієнт атерогенності

Показник	Група	Інтактна (без стресу) n=10	Постстресові зміни коефіцієнту атерогенності		
	Параметр		Антиатерогенні n=24	Квазінульові n=14	Проатерогенні n=9
Т-гелпери/індуктори, %	X±m	29,70±0,26	31,04±0,48	31,21±0,67	32,44±1,17
	I _p ±m	1	1,04±0,02*	1,05±0,02*	1,09±0,04*
	d±m	0	+0,75±0,27*	+0,85±0,38*	+1,54±0,65*
Т-кіллери, %	X±m	15,30±1,14	12,96±0,61	13,29±0,68	13,78±0,70
	I _p ±m	1	0,85±0,04*	0,87±0,04*	0,90±0,04*
	d±m	0	-0,65±0,17*	-0,56±0,19*	-0,42±0,20*
Натуральні кіллери, %	X±m	1,59±0,37	2,13±0,46	1,18±0,23	2,11±0,32
	I _p ±m	1	1,34±0,29	0,74±0,14	1,33±0,20
	d±m	0	+0,45±0,39	-0,35±0,19	+0,44±0,27
В-лімфоцити, %	X±m	13,40±0,79	12,17±0,36	12,79±0,65	12,78±1,12
	I _p ±m	1	0,91±0,03*	0,95±0,05	0,95±0,08
	d±m	0	-0,49±0,15*	-0,25±0,26	-0,25±0,44
Плазмоцити, %	X±m	0,40±0,26	0,81±0,31	0,29±0,19	0,70±0,32
	I _p ±m	1	2,04±0,78	0,73±0,49	1,77±0,80
	d±m	0	+0,49±0,37	-0,13±0,23	+0,36±0,40
0-лімфоцити, %	X±m	39,61±1,71	40,90±1,08	41,24±0,81	38,19±1,89
	I _p ±m	1	1,03±0,03	1,04±0,02*	0,96±0,05
	d±m	0	+0,24±0,20	+0,30±0,14*	-0,26±0,35
Ентропія імуноцитограми	X±m	0,754±0,011	0,747±0,011	0,733±0,008	0,756±0,012
	I _p ±m	1	0,99±0,02	0,97±0,01*	1,00±0,02
	d±m	0	-0,18±0,32	-0,61±0,23*	+0,04±0,40

Таблиця 4. Супутні зміни показників спленоцитограми за різних стресових ефектів на холестеринний коефіцієнт атерогенності

Показник	Група	Інтактна (без тресу) n=10	Постстресові зміни коефіцієнту атерогенності		
	Параметр		Антиатерогенні (24)	Квазінульові (14)	Проатерогенні (9)
Маса селезінки, мг	X±m	773±58	708±32	685±34	630±30
	I _p ±m	1	0,92±0,04*	0,89±0,04*	0,82±0,04*
	d±m	0	-0,35±0,17*	-0,48±0,19*	-0,77±0,16*
Індекс маси селезінки, % маси тіла	X±m	0,37±0,02	0,32±0,01	0,29±0,01	0,30±0,02
	I _p ±m	1	0,87±0,04*	0,77±0,03*	0,79±0,05*
	d±m	0	-0,65±0,18*	-1,11±0,16*	-1,00±0,23*
Регулоцити, %	X±m	2,67±0,22	3,32±0,21	2,92±0,23	2,89±0,23
	I _p ±m	1	1,24±0,08*	1,10±0,09	1,08±0,16
	d±m	0	+0,92±0,30*	+0,36±0,33	+0,31±0,33
Плазмочити, %	X±m	1,67±0,22	2,05±0,26	1,85±0,24	3,44±0,63
	I _p ±m	1	1,23±0,15	1,11±0,14	2,07±0,38*
	d±m	0	+0,54±0,36	+0,25±0,34	+2,51±0,89*
Лімфобласти, %	X±m	8,56±1,05	8,82±0,63	8,54±0,60	7,89±0,65
	I _p ±m	1	1,03±0,07	1,00±0,07	0,92±0,07
	d±m	0	+0,08±0,19	-0,01±0,18	-0,20±0,20
Лімфоцити, %	X±m	68,44±1,62	66,64±1,17	67,77±1,63	69,89±1,65
	I _p ±m	1	0,97±0,02	0,99±0,02	1,02±0,02
	d±m	0	-0,35±0,23	-0,13±0,32	+0,28±0,32
Паличкоядерні нейтрофіли, %	X±m	1,78±0,26	1,95±0,13	1,85±0,31	1,78±0,32
	I _p ±m	1	1,10±0,08	1,04±0,17	1,00±0,18
	d±m	0	+0,21±0,16	+0,08±0,37	0,00±0,39
Сегментоядерні нейтрофіли, %	X±m	12,33±0,89	12,14±0,62	12,15±0,94	9,89±0,93
	I _p ±m	1	0,98±0,05	0,98±0,08	0,80±0,08*
	d±m	0	-0,07±0,22	-0,06±0,33	-0,87±0,33*
Еозинофіли, %	X±m	2,00±0,69	2,14±0,33	2,46±0,42	2,22±0,43
	I _p ±m	1	1,07±0,16	1,23±0,21	1,11±0,22
	d±m	0	+0,06±0,15	+0,21±0,19	+0,10±0,20
Макрофаги, %	X±m	2,56±0,32	2,95±0,20	2,46±0,32	2,00±0,32
	I _p ±m	1	1,16±0,07*	0,96±0,13	0,78±0,13
	d±m	0	+0,39±0,19*	-0,09±0,32	-0,55±0,32
Ентропія спленоцитограми	X±m	0,534±0,019	0,563±0,013	0,548±0,017	0,528±0,020
	I _p ±m	1	1,05±0,02*	1,02±0,03	0,99±0,04
	d±m	0	+0,48±0,21*	+0,22±0,28	-0,11±0,32

Таблиця 5. Супутні зміни показників фагоцитозу та кілінгу за різних стресових ефектів на холестеринний коефіцієнт атерогенності

Показник	Група	Інтактна (без стресу) n=10	Постстресові зміни коефіцієнту атерогенності		
	Параметр		Антиатерогенні n=24	Квазінульові n=14	Проатерогенні n=9
Фагоцитарний індекс нейтрофілів, %	X±m	55,20±1,81	57,21±1,97	56,00±1,96	57,56±2,24
	I _p ±m	1	1,04±0,04	1,01±0,04	1,04±0,04
	d±m	0	+0,35±0,35	+0,14±0,34	+0,41±0,39
Фагоцитарне число нейтрофілів, бактерій/фагоцит	X±m	5,50±0,34	6,27±0,22	6,39±0,26	5,56±0,29
	I _p ±m	1	1,14±0,04*	1,16±0,05*	1,01±0,05
	d±m	0	+0,72±0,20*	+0,83±0,24*	+0,05±0,27
Індекс кілінгу нейтрофілів, %	X±m	47,50±2,94	42,60±1,89	40,14±2,93	40,78±3,01
	I _p ±m	1	0,90±0,04*	0,85±0,06*	0,86±0,07*
	d±m	0	-0,53±0,20*	-0,79±0,31*	-0,72±0,35*
Бактерицидна здатність нейтрофілів, 10 ⁹ мікробів/л	X±m	7,54±1,39	9,90±0,93	10,03±1,48	7,09±1,31
	I _p ±m	1	1,31±0,12*	1,33±0,19	0,94±0,17
	d±m	0	+0,54±0,21*	+0,57±0,33	-0,10±0,30
Фагоцитарний індекс моноцитів, %	X±m	5,85±0,55	6,02±0,38	6,00±0,62	4,89±0,45
	I _p ±m	1	1,03±0,07	1,03±0,11	0,84±0,08*
	d±m	0	+0,10±0,22	+0,09±0,36	-0,56±0,26*
Фагоцитарне число моноцитів, бактерій/фагоцит	X±m	4,45±0,24	4,69±0,22	4,61±0,22	4,33±0,25
	I _p ±m	1	1,05±0,05	1,04±0,05	0,97±0,05
	d±m	0	+0,31±0,27	+0,21±0,28	-0,15±0,30
Бактерицидна здатність моноцитів, 10 ⁹ мікробів/л	X±m	0,21±0,04	0,25±0,05	0,29±0,06	0,15±0,04
	I _p ±m	1	1,21±0,21	1,38±0,27	0,71±0,21
	d±m	0	+0,37±0,37	+0,67±0,47	-0,52±0,36
Активність натуральних кіллерів, %	X±m	40,01±1,77	32,88±2,18	31,90±1,65	28,99±0,52
	I _p ±m	1	0,82±0,05*	0,80±0,04*	0,72±0,01*
	d±m	0	-1,27±0,39*	-1,45±0,29*	-1,97±0,09*

Рис.1. Паттерни імунного супроводу різних стресових ефектів на атерогенність

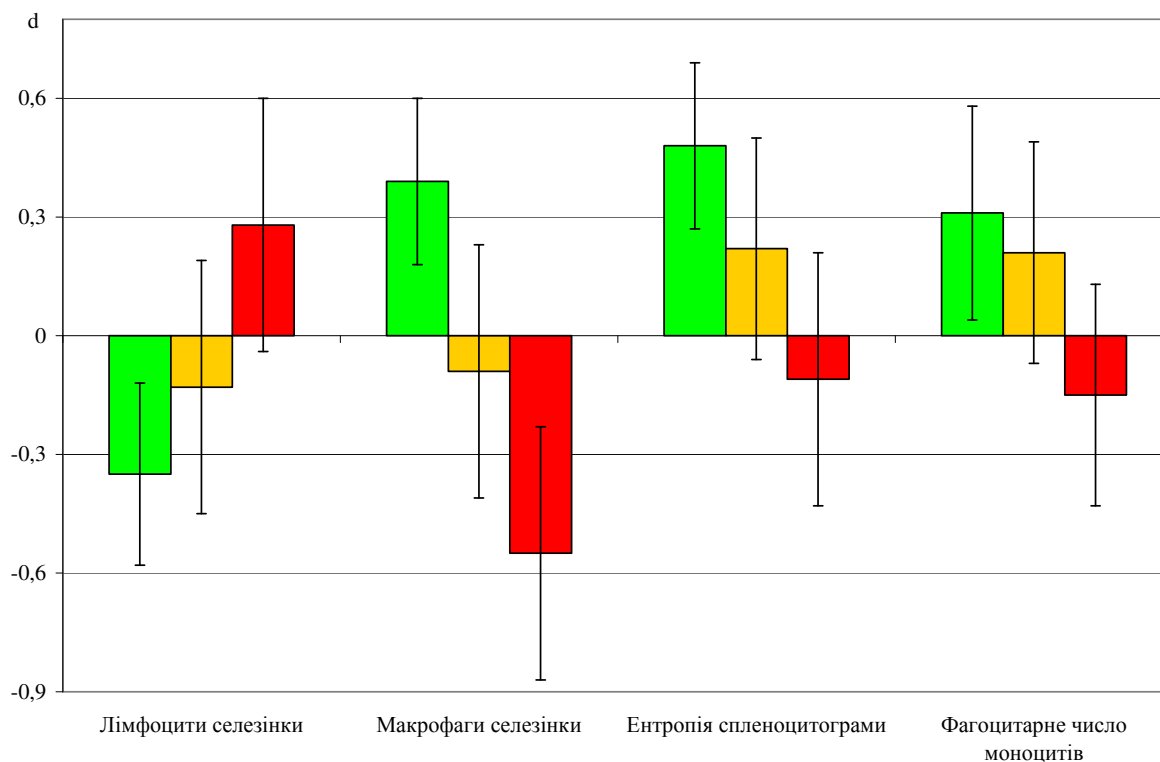
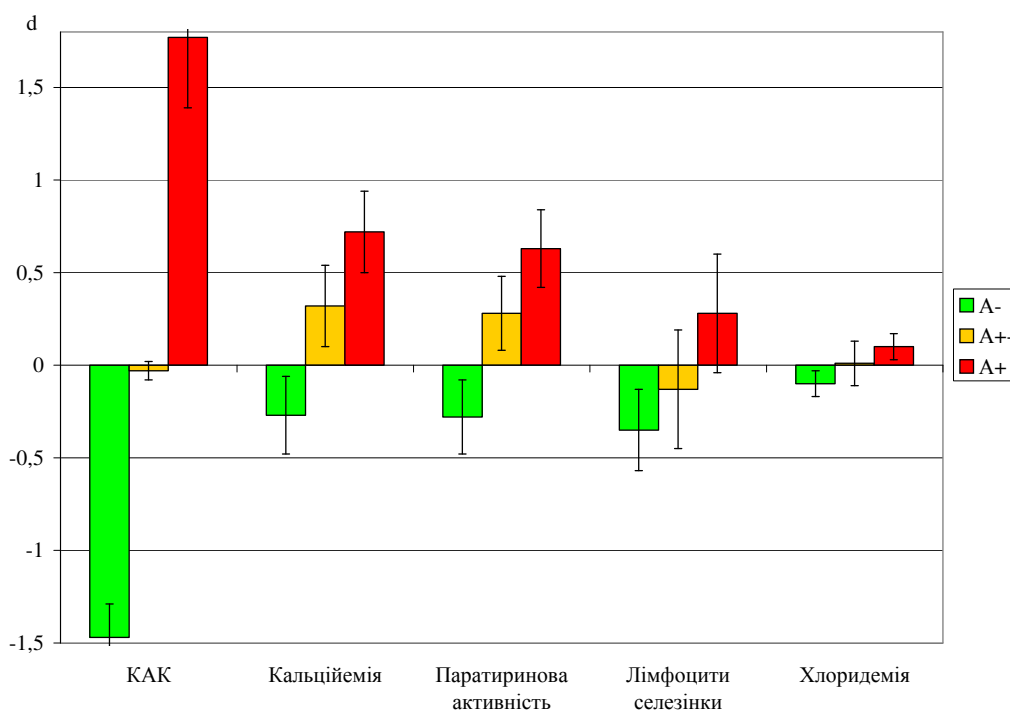


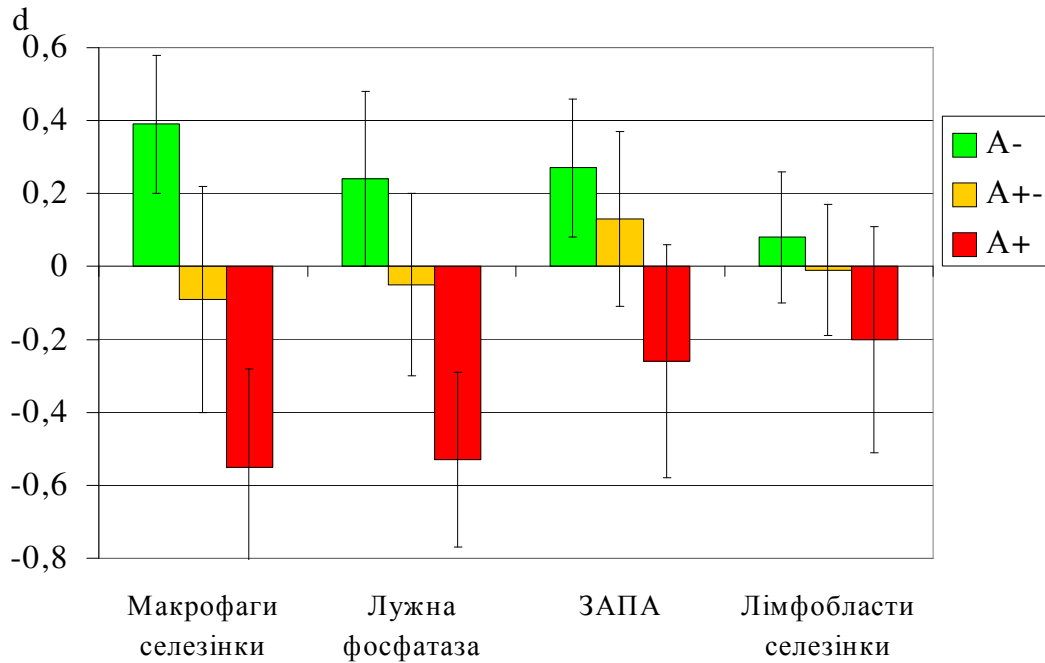
Рис. 2. Конкордантний супровід стресорних ефектів на атерогенність



Співставлення постстресових змін КАК із змінами 80 описаних в попередньому [3] та даному повідомленні показників нейро-ендокринної регуляції, метаболізму і імунітету виявило лише 8 з-поміж них з конкордантним (рис. 2) чи дискордантним (рис. 3) паттернами. Зокрема, вміст в спленоцитограмлі лімфоцитів за зниження КАК складає $97 \pm 2\%$, за відсутності змін - $99 \pm 2\%$, за

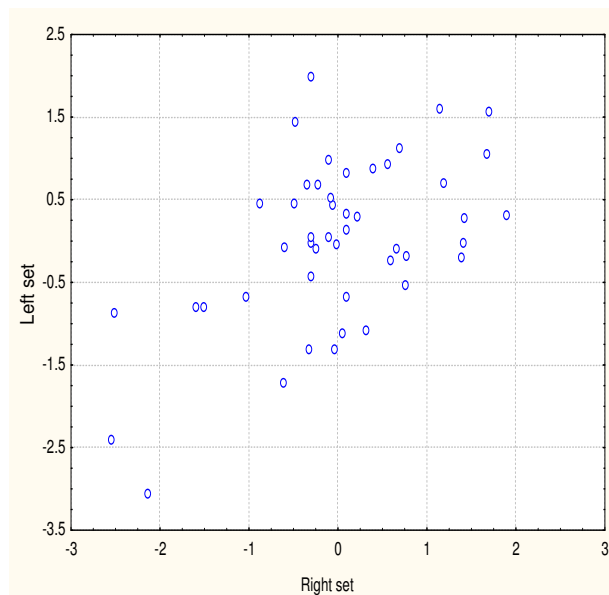
підвищення - $102 \pm 2\%$. Стосовно хлоридемії відповідні цифри складають $98 \pm 1\%$, $100 \pm 2\%$ і $102 \pm 1\%$, кальційемії - $93 \pm 5\%$, $108 \pm 6\%$ і $120 \pm 6\%$, паратиринової активності - $95 \pm 3\%$, $104 \pm 3\%$ і $110 \pm 3\%$. Натомість вміст в спленоцитогамі макрофагів і лімфобластів змінюється за паттернами: $116 \pm 8\%$, $96 \pm 8\%$, $78 \pm 10\%$ і $103 \pm 3\%$, $100 \pm 3\%$, $92 \pm 8\%$; а активність лужної фосфатази плазми і її загальна антипротеазна активність за паттернами: $109 \pm 5\%$, $98 \pm 5\%$, $80 \pm 9\%$ і $102 \pm 1\%$, $101 \pm 1\%$, $98 \pm 2\%$ відповідно.

Рис. 3. Дискордантний супровід стресорних ефектів на атерогенність



Аналіз канонічного зв'язку між констеляцією імунних показників, прийнятих в якості факторних ознак, та коефіцієнтом атерогенності як результативною ознакою, виявив значну кореляцію (рис. 4)

Рис. 4. Канонічний зв'язок між імунними показниками (вісь X) та коефіцієнтом атерогенності Клімова (вісь Y)



Констатовано, що КАК прямо значно корелює із вмістом в селезінці плазмоцитів ($r=0,48$) і помірно інверсно - із вмістом в тимусі макрофагів ($r=-0,31$) та фагоцитарним індексом макрофагів крові ($r=-0,25$). Вони ж дають і максимальні навантаження на факторні структури імунного радикалу ($r=0,87$; $-0,57$ і $-0,47$ відповідно).

Рівняння канонічної кореляції описується в наступному вигляді:

$$\text{КАК} = 0,745 \cdot \text{Пла С} - 0,4295 \cdot \text{Мак Т} - 0,220 \cdot \text{ФІМ};$$

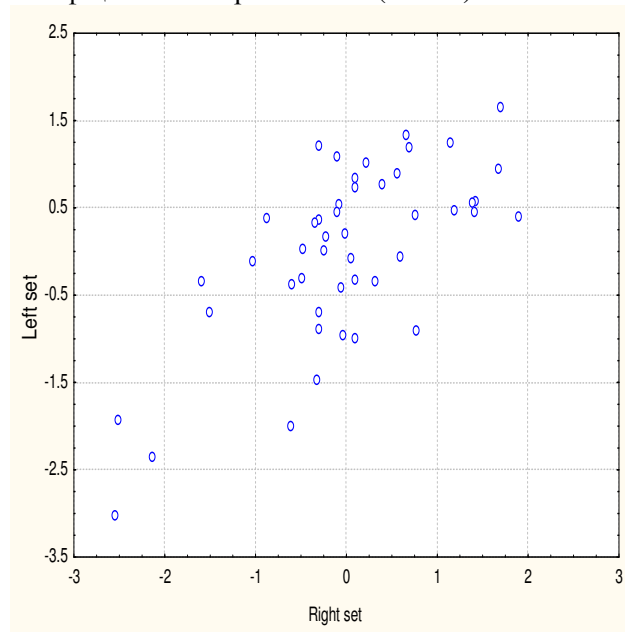
$$R=0,545; \chi^2_{(3)}=15,3; p=0,002; \Lambda \text{ Prime}=0,70.$$

Залежність КАК від констеляції показників нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму, візуалізована на рис. 5, виявляється вже значною і описується рівнянням:

$$\text{КАК}=0,591 \cdot \text{ПлаС}+0,474 \cdot \text{КатЕ}-1,408 \cdot \text{Са}-0,194 \cdot \text{МакТ}+1,784 \cdot \text{ПТА}-0,313 \cdot \text{КТА}-0,176 \cdot \text{КатП}-0,104 \cdot \text{ФІМ}-0,029 \cdot \text{ЗАПА}-0,1245 \cdot \text{АлТ}-0,077 \cdot \text{МДА}-0,230 \cdot \text{Секс-індекс};$$

$$R=0,687; \chi^2_{(12)}=24,9; p=0,015 \Lambda \text{ Prime}=0,53.$$

Рис. 5. Канонічний зв'язок між показниками нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму (вісь X) та коефіцієнтом атерогенності (вісь Y)



Отже, постстресові зміни атерогенності плазми значуще детермінуються змінами констеляції нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму на 47,2%. При цьому в якості антиатерогенних чинників виступають: вміст в тимусі макрофагів, кальцитонінемія, загальна антипротеазна активність плазми, активність в ній АлТ, вміст в плазмі малонового діальдегіду та фагоцитарна активність макрофагів крові, натомість вміст в селезінці плазмоцитів, активність каталази еритроцитів і плазми, кальційемія, паратиридин, а також фактори, зчеплені із статтю, асоціюються із проатерогенним ефектом стресу.

На останньому етапі методом дискримінантного аналізу (forward stepwise [17]) виявлено 4 показники (дискримінантні змінні), за сукупністю яких групи щурів з різними типами ефекту стресу на атерогенність суттєво відрізняються між собою. Ними виявилися, за означенням, коефіцієнт атерогенності Клімова, холестерин неальфа-ліпопротеїдів як компонента цього коефіцієнта, маса тіла як показник, залежний від вмісту ліпідів в організмі, а також, що знаменно, вміст в тимоцитогамі епітеліоцитів - джерела гормонів і цитокінів.

Квадрати віддалей Mahalanobis (D^2_M) як критерії відмінностей між групами, складають: між A^- і A^+ - 3,6 ($F=6,9$; $p<10^{-3}$), між A^- і A^+ - 31,2 ($F=43,1$; $p<10^{-6}$), між A^+ і A^+ - 17,9 ($F=20,6$; $p<10^{-6}$).

Далі 4-мірний простір дискримінантних змінних трансформовано у 2-мірний простір канонічних дискримінантних функцій. Перша функція володіє максимальною розрізняючою здатністю: r^* складає 0,902, а її доля дисперсії, яка пояснюється розподілом на групи ($\eta^2=r^{*2}$) - 0,812 (Wilks' $\Lambda=0,147$; $\chi^2=81,4$; $p<10^{-6}$). Друга дискримінантна функція характеризується менш вагомими величинами параметрів: $r^*=0,462$; $\eta^2=0,213$; Wilks' $\Lambda=0,786$; $\chi^2=10,2$; $p=0,017$.

При оцінці реальної корисності дискримінантних функцій виявлено, що перша функція містить 94,1% дискримінантних можливостей, а друга - решту 5,9%.

Таблиця 6. Підсумки дискримінантного аналізу показників, характеристичних для різних типів ефекту стресу на коефіцієнт атерогенності Клімова (КАК)

Дискримінантна змінна	Група	КАК-	КАК+-	КАК+	Критерії Wilks'	
	Параметр	n=24	n=14	n=9		
Коефіцієнт атерогенності Клімова	X±m	0,79±0,06	1,25±0,02	1,83±0,12	Λ	0,293
	RCCDF1	-5,803	-5,803	-5,803	F	53,1
	RCCDF2	-1,025	-1,025	-1,025	p	<10 ⁻⁶
	CoeCF	12,28	19,64	43,62		
Епітеліоцити тимоцитограми, %	X±m	7,61±0,61	7,20±0,47	9,56±0,61	Λ	0,225
	RCCDF1	-0,317	-0,317	-0,317	F	23,8
	RCCDF2	-0,235	-0,235	-0,235	p	<10 ⁻⁶
	CoeCF	1,02	1,23	2,73		
Маса тіла, г	X±m	220±7	238±7	214±7	Λ	0,178
	RCCDF1	0,013	0,013	0,013	F	19,1
	RCCDF2	0,023	0,023	0,023	p	<10 ⁻⁶
	CoeCF	0,216	0,222	0,145		
Холестерин неальфа-ліпопротеїдів, мМ/л	X±m	0,63±0,05	0,95±0,04	1,12±0,08	Λ	0,147
	RCCDF1	2,803	2,803	2,803	F	16,5
	RCCDF2	3,446	3,446	3,446	p	<10 ⁻⁶
	CoeCF	-1,82	-2,12	-16,9		
	ConDF1	3,825	3,825	3,825		
	ConDF2	-4,991	-4,991	-4,991		
	ConCF	-32,57	-43,38	-60,88		
	Root1	1,470	0,007	-3,932		
	Root2	-0,329	0,774	-0,326		

Примітки: 1. X±m - середні значення змінних та їх стандартні похибки.

2. RCCDF - нестандартизовані коефіцієнти для канонічних дискримінантних функцій (канонічних змінних).
3. CoeCF - коефіцієнти класифікуючих функцій.
4. ConDF - константи дискримінантних функцій
5. ConCF - константи класифікуючих функцій.
6. Root - середні величини канонічних змінних.

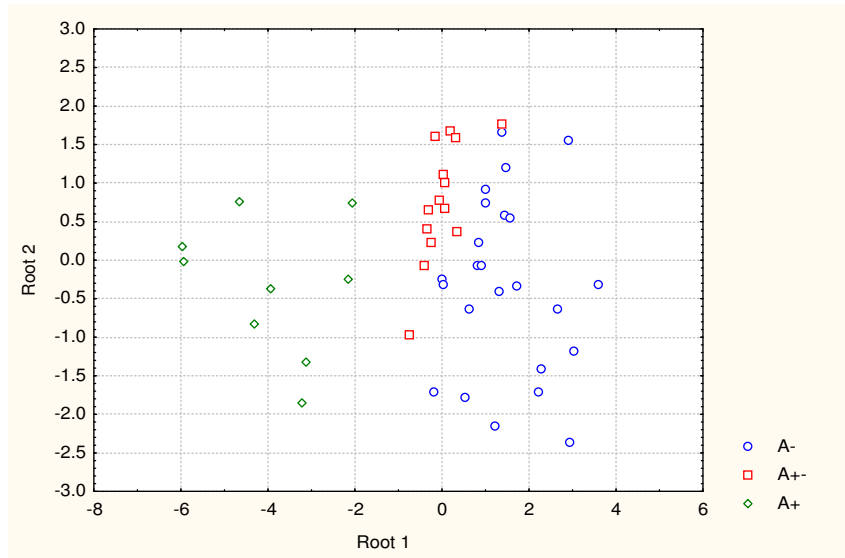
Стосовно **повних структурних коефіцієнтів** виявлено, що перший корінь корелює інверсно із КАК ($r=-0,73$) і холестеринном неальфа-ліпопротеїдів ($r=-0,40$), тобто може бути номінований як обернена міра атерогенності. Натомість другий корінь корелює із цими показниками прямо ($r=0,62$ і $0,74$ відповідно) та із масою тіла ($r=0,60$), а також інверсно - із рівнем епітеліоцитів тимуса ($r=-0,34$), тобто прямо характеризує атерогенність, асоційовану із імунним фактором.

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. 6. Сума добутоків 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 уможливило візуалізацію як груп, так і їх індивідуальних членів (рис. 6) в просторі дискримінантних функцій (радикалів).

Видно, що тварини із антиатерогенним постстресовим ефектом характеризуються практично виключно позитивними величинами першого кореня, натомість із проатерогенним ефектом - виключно негативними величинами, а квазінульовому ефекту на атерогенність відповідає локалізація величин навколо нуля. По осі ж другого радикалу групи практично не відрізняються.

Коректність класифікації в цілому складає 93,6%, при цьому точність стосовно антиатерогенного ефекту - 91,7% (дві помилки на 24 тварини), проатерогенного - 88,9% (одна помилка на 9 тварин), а квазінульового - 100%.

Рис. 6. Діаграма розсіювання канонічних значень радикалів щурів з різними постстресовими змінами коефіцієнту атерогенності



В руслі обговорення отриманих результатів неможливо не згадати про лептин - адипокін (16 кДа), що зв'язує нутриціональний статус із нейро-ендокринною і імунною функціями. Спочатку вважаючись фактором ситості, який регулює масу тіла через гальмування споживання їжі і стимулювання енерговитрат, зараз лептин розглядається як плейотропний гормон, чий множинні ефекти включають регуляцію ендокринної функції, репродукції і імунітету. Лептин можна розглядати як проінфламаторний цитокін, що належить до сім'ї довголанцюгових завиткових цитокінів і має структурну подібність із ІЛ-6, пролактином, СТГ, ІЛ-12, ІЛ-15, гранулоцит-стимулювальним фактором і онкостатином М. Завдяки його двоїстій природі як гормону і цитокіна лептин зв'язує нейро-ендокринну і імунну системи. Роль лептину у модуляції імунної відповіді (реактивності) та запалення недавно стала очевидною. Збільшення утворення лептину, що має місце під час інфекції і запалення, переконливо доказує, що лептин є частиною мережі цитокінів, котра регулює запально-імунну відповідь і захисні механізми. Лептин відіграє важливу роль у запальних процесах, що включають Т-клітини, і у модуляції активності Т-гелперів у клітинній імунній відповіді [19].

Відомо кілька можливих імунних механізмів розвитку індукованого стресом атеросклерозу. Характерною рисою стрес-реакції є перерозподіл лімфоцитів. Дослідження ролі цього ефекту у розвитку серцево-судинних захворювань на студентах, що піддавалися психо-емоційному стресу, виявило важливі особливості цієї реакції. Як відомо, найбільше рясно в склеротичних бляшках представлені моноцити/макрофаги і Т-лімфоцити. Дослідження фенотипу цих кліток знайшло селективне збільшення циркулюючих Т-лімфоцитів, що експресують рецептори CXCR2, CXCR3 і CCR5, за незмінної їх загальної кількості. Гострий психо-емоційний стрес на експресію хемокінових рецепторів на моноцитах впливу не зробив. Як відомо, ліганди для цих рецепторів секретуються активованими клітинами ендотелію. Аналіз індивідуальних розходжень знайшов позитивну залежність між індукованою стресом симпатичною кардіальною активністю і мобілізацією зазначених Т-клітинних субпопуляцій, здатних взаємодіяти з активованими ендотеліоцитами. На підставі цього вважають, що гострий стрес може сприяти залученню циркулюючих лімфоцитів у субендотелій і прискорювати утворення атеросклеротичних бляшок, потенційно беручи участь у серцево-судинних ускладненнях, індукованих стадіями гострого стресу [13]. У розвитку серцево-судинних захворювань важливу роль відводять активації Toll-подібних рецепторів, взаємодія яких з бактеріальними лігандами приводить до активації запальних клітин [14], а також активації при атеросклерозі сигнальних шляхів, що супроводжуються активацією фактора транскрипції NF-κB [16]. У якості одного з етіологічних факторів розвитку атеросклерозу можуть служити індуковані стресом цитокіни, особливо ІЛ-6, а також білки гострої фази, індуковані при гострофазовій відповіді цитокінами спільно зі стресовими гормонами (кортикостероїдами, катехоламінами, гормонами росту, глюкагоном, реніном), секретованими при гострому чи хронічному фізіологічному стресі. Хронічні запальні процеси, що розвиваються в результаті цього, можуть індукувати не тільки розвиток атеросклерозу, але й інших важких

захворювань - інсулінової резистентності, неінсулінового діабету типу II, метаболічного синдрому X [11,12].

ВИСНОВКИ

У відповідь на комбінований стресорний вплив розвивається стрес-реакція у вигляді нейроендокринних змін: збільшення маси наднирників, підвищення рівня в плазмі кортикостерону, мінералокортикоїдної активності, симпатичного тону у в поєднанні із зниженням вагального тону і рівня тироксину; імунодисфункції: зниження маси селезінки, вмісту в крові лімфоцитів, еозинофілів, Т-кіллерів, індексу кіллінгу нейтрофілів, активності натуральних кіллерів в поєднанні із підвищенням вмісту в крові паличкоядерних нейтрофілів і Т-гелперів/індукторів, а в тимусі - тілець Гассалья, а також ульceraції слизової шлунку, що супроводжується мультіваріантними змінами холестеринового коефіцієнту атерогенності плазми: антиатерогенними (у 51% щурів), квазінульовими (у 30%) і проатерогенними (у 19%).

Виразність постстресових змін атерогенності, за даними канонікального аналізу, значно корелює із констеляцією 12 гормональних, метаболічних та імунних показників, а також із статтю, що свідчить про їх роль в якості факторів, які в сукупності на 47% детермінують постстресову атерогенність плазми.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гордиенко С.М. Приемлемый для клинической практики метод оценки активности естественных и антителозависимых киллерных клеток // Лаб. дело.- 1983.- № 9.- С. 45-48.
2. Гучко Б.Я. Варіанти постстресорних змін атерогенності плазми у щурів та їх нейроендокринний, метаболічний і імунний аккомпанемент: 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. 116-117.
3. Гучко Б.Я. Поліваріантність постстресорних змін атерогенності плазми крові та їх нейроендокринний і метаболічний аккомпанемент у щурів обох статей // Медична гідрологія та реабілітація.- 2008.- 6, №3.- С.88-96.
4. Івасівка С.В., Попович І.Л., Аксентійчук Б.І., Білас В.Р., Ковальчук Г.Я. Суть лікувально-профілактичної дії води Нафтуса // Укр. бальнеол. журн.- 1998.- 1, №2.- С. 7-20.
5. Климов А.Н., Никольчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз.- СПб: Питер Прес, 1995.- 304 с.
6. Лаповець Л.С., Луцик Б.Д. Посібник з лабораторної імунології.- Львів, 2002.- 173 с.
7. Попович І.Л. Факторний і канонікальний 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.
8. Попович І.Л., Флонт І.С., Алексеев О.І. та ін. Саногенетичні засади реабілітації на курорті Трускавець урологічних хворих чорнобильського контингенту.- К.: Комп'ютерпрес, 2003.- 192 с.
9. Радченко О.М. Адаптаційні реакції в клініці внутрішніх хвороб.- Львів: Ліга-Прес, 2004.- 232 с.
10. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы.- М.: ВИНТИ РАН, 2-е изд., пероб., дополн.- 2005.- 428 с.
11. Black P.H. Stress and the inflammatory response: a review of neurogenic inflammation // Brain, Behavior and Immunity.- 2002.- 16, №6.- P. 622-653.
12. Black P.H. The inflammatory response in an integral part of the stress response: implications for atherosclerosis, insulin resistance type II diabetes and metabolic syndrome X // Brain, Behavior and Immunity.- 2003.- 17, №5.- P. 350-364.
13. Bosch J.A., Berntson G.G., Cacioppo J.T. et al. Acute stress evokes selective mobilization of T cells that differ in chemokine receptor expression: a potential pathway linking immunologic reactivity to cardiovascular disease // Brain, Behavior and Immunity.- 2003.- 17, №4.- P.251-259.
14. De Kleijn D., Pasterkamp G. Toll-like receptors in cardiovascular disease // Cardiovascular Res.- 2003.- 60, №1.- P. 58-67.
15. Jondal M., Holm G., Wigzell H. Surface markers on human T and B lymphocytes. I. A large population of lymphocytes forming nonimmune rosettes with sheep red blood cells // J. Exp. Med.- 1972.- 136, № 2.- P. 207-215.
16. Jones W.K., Brown M., Ren X. et al. NF-κB as an integrator of diverse signaling pathways: the heart of myocardial signaling? // Cardiovasc. Toxicol.- 2003.- 3, №3.- P. 229-254.
17. Klecka W.R. Discriminant Analysis (Seventh Printing, 1986) // Факторный, дискриминантный и кластерный анализ: Пер. с англ./ Под ред. И.С. Енюкова.- М.: Финансы и статистика, 1989.- С. 78-138.
18. Limatibul S., Shore A., Dosch H.M., Gelfand E.W., Theophylline modulation of E-rosette formation: an indicator of T-cell maturation // Clin. Exp. Immunol.- 1978.- 33, № 3.- P. 503-513.
19. Otero M., Lago R., Lago F. et al. Leptin, from fat to inflammation: old questions and new insights // FEBS Lett.- 2005.- 579, №2.- P. 295-301.
20. Stallone D.D. The influence of obesity and its treatment on the immune system // Nutr. Rev.- 1994.- 52, №2 (Pt. 1).- P. 37-50.

В.Я. HУЧКО

**IMMUNE ACCOMPANIMENT OF MULTIALTERNATIVE POSTSTRESSORY CHANGES
PLASMA ATHEROGENITY AT RATS**

In reply to combined stressory influence development of stress-reaction is accompanied by multialternative changes of cholesterol factor atherogenicity of plasma: antiatherogenic (in 51% rats), neutral (in 30%) and proatherogenic (in 19%).

The expressiveness of poststressory changes atherogenicity, on the data of canonical analysis, considerably correlates with constellation from 12 hormonal, metabolic and immune parameters, and also with a floor, suggesting that their role as the factors, which in aggregate on 47% determine poststressory atherogenicity of plasma.

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

Дата поступлення: 15.12.2008 р.