

## РОЛЬ КСЕНОБІОТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ВОДИ НАФТУСЯ В АКТИВАЦІЇ ФАГОЦИТІВ ТА ПРИРОДНИХ КІЛЕРІВ, РЕГУЛЯЦІЇ ЇХ ВЗАЄМОДІЇ В НОРМІ І ПАТОЛОГІЇ

*Установлено, що органічні речовини-ксенобіотики мінеральної води Нафтуса, індуцируя мікросомальні монооксигенази, активують фагоцити і більші гранулярні лімфоцити, а також забезпечують оптимальну реорганізацію їх взаємодії в нормі і патології*

\*\*\*

### ВСТУП

Сегментоядерні фагоцити і великі гранулярні лімфоцити (ВГЛ) є загальновизнаними чинниками неспецифічної резистентності мієлоїдного і лімфоїдного рядів білої крові, оскільки здатні самостійно знешкоджувати будь-який антиген [2, 5, 16, 29].

Водночас, ВГЛ є провідниками специфічної імунної резистентності, оскільки збільшення їх чисельності зумовлене інтерлейкіном-2, виділеним активованими Т-лімфоцитами, при їх першому контакті з антигеном [16, 26].

Роль сегментоядерних фагоцитів є незаперечною в подоланні запальних процесів мікробного генезу [5], тоді як ВГЛ є незамінними в здатності організму протидіяти злоякісному росту [19, 26].

Не підлягає сумніву, що інфекція, хронічні запалення призводять до виникнення клітин-мутантів з пошкодженими ДНК, котрі здатні спровокувати злоякісний ріст [17, 18, 23]. Однак, згідно сучасних досліджень, імунна система іноді не реагує на саму ракову клітину, а реагує тільки на запалення, тобто намагається усунути причину появи ракових клітин. Оскільки злоякісний ріст набагато агресивніший, ніж запальні процеси, така “неадекватна” поведінка імунної системи тільки допомагає пухлині розростатися.

Керуючись вище викладеним, привабливо знайти можливість синхронізувати дію сегментоядерних нейтрофілів та ВГЛ, тобто допомогти організму одночасно усунути причину та знешкоджувати небажаний наслідок.

Нашими багаторічними дослідженнями ксенобіотичних властивостей мінеральної води Нафтуса констатовано глибинну перебудову гомеостатичних механізмів при тривалому надходженні цієї води в організм [9, 11, 13, 15].

Зокрема, індукція мікросомального окислення в гепатоцитах [11] супроводжується гепатопротекторною дією цієї води [8].

Збільшення маси тонкого кишечника, чисельності ендокриноцитів в антрумі і 12-палій кишці, активація сукцинатдегідрогенази парієтальних клітин [6, 7, 11] та зміна спектру низькомолекулярних регуляторів гідролітичних ферментів [14] забезпечує активацію всмоктування заліза і відновлення вмісту гемоглобіну при радіаційному опроміненні [20]. Дія нативної м.в. Нафтуса відтворюється її біотехнологічним аналогом – вуглеводеньокислюючими мікробними метаболітами озокериту.

Результати власних досліджень узгоджуються з літературними даними про домінуючу локалізацію цит. Р<sub>450</sub> у 12-палій кишці [28] та активацію всмоктування заліза індуктором мікросомальних монооксигеназ фенобарбіталом [30].

Індукція каналцевої секреторно-транспортної системи нирок гідрофільними органічними речовинами мінеральної води Нафтуса [11] є, мабуть, резервним регулятором обмінних процесів в лімфоїдній тканині [24], що забезпечує відновлення лейкопоезу при радіаційному опроміненні [10, 21, 22].

Присутні в мінеральній воді Нафтуса поліциклічні вуглеводні [1] і природні низькотоксичні феноли [12] є потенційними індукторами мікросомальних монооксигеназ сегментоядерних фагоцитів.

Разом з тим, органічні речовини-ксенобіотики мінеральної води Нафтуса, активуючи мікросомальне гідроксилування, здатні, мабуть, набувати антигенних властивостей, зв'язуючись з

альбуміном на тих же мікросомах, що узгоджується з концепцією про еволюційну і функціональну єдність між монооксигеназною системою та системою імунітету [3, 4].

Правомірно припустити, що індукція систем захисту організму від ксенобіотиків м.в. Нафтуса здатна як активувати, так і синхронізувати дію чинників неспецифічної резистентності мієлоїдного і лімфоїдного рядів білої крові. Взаємодія зактевованих сегментоядерних фагоцитів і ВГЛ, узгоджена або реципрочно, повинна бути скерована на максимально ефективне знешкодження антигена.

Метою нашого дослідження є вивчення ролі ксенобіотичних властивостей м.в. Нафтуса в активації сегментоядерних фагоцитів і ВГЛ, регуляції їх взаємодії в нормі та за умов прищеплення перевивних пухлин, коли їх взаємодія є найбільш актуальною.

## МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження проведені на щурах-самках лінії Вістар масою тіла (м.т) 180-220 г.

Здорових щурів поїли мінеральною водою (м.в.) Нафтуса, при допомозі зонду, в дозі 1,5 % м.т. щоденно, впродовж 21-го дня (1-а дослідна група).

Після завершення поїння, частині щурів прищеплювали карциному Герена (0,5 мл 10%-ої суспензії), за стерильних умов підшкірно, з правого боку, між передньою і задньою лапками. Через добу після прищеплення пухлини, тварин продовжували поїти м.в. Нафтуса, в дозі 1,5 % м.т. щоденно, впродовж 14 днів (2-а дослідна група).

Водночас, карциному Герена прищеплювали частині інтактних щурів, котрих, через добу після прищеплення пухлини, поділяли на контрольну і дві дослідні групи. Контрольних щурів утримували на стандартній дієті віварія і вільному доступі до водопровідної води, впродовж 14 днів. Щурів 3-ої дослідної групи, за аналогічних умов, поїли м.в. Нафтуса, при допомозі зонду, в дозі 1,5 % м.т. щоденно (ритмічне поїння). Щурі 4-ої дослідної групи отримували м.в. Нафтуса довільно (*ad libitum*), з поїлок, за відсутності водопровідної води в раціоні.

Штам карциноми Герена (КГ) отриманий із Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кравецького НАН України.

Загальну чисельність лейкоцитів периферійної крові, парціальну лейкограму та вміст великих гранулярних лімфоцитів (ВГЛ,  $n / 100$  лімфоцитів) підраховували в інтактних щурів на початку експерименту; у здорових щурів 1-ої дослідної групи та у всіх пухлиноносіїв – після завершення поїння, у відповідні терміни.

Вподальшому тварин декапітували.

Кров забирали на 4 %-ий лимоннокислий натрій, центрифугували при 1500 об/хв, впродовж 10 хв, для отримання фракції лейкоцитів.

Активність фагоцитозу досліджували шляхом інкубації фракції лейкоцитів з *St. Aureus*.

Готували дві проби – контрольну і дослідну. Склад контрольної проби наступний: 0,05 мл 4 %-го лимоннокислого натрію, 0,1 мл суспензії лейкоцитів, 0,05 мл суспензії *St. Aureus* стандартної мутності, 0,05 мл фізіологічного розчину. В середовище інкубації дослідної проби, замість фізіологічного розчину, вносили 0,05 мл циклофосфану ( $10^{-5}$  М/л), цитостатика, що активується мікросомальними монооксигеназами [27], для оцінки їх внеску в активацію фагоцитозу. Проби інкубували в термостаті при  $37^{\circ}$  С, впродовж 30 хв, стряхуючи кожні 10 хв. Процес фагоцитозу зупиняли охолодженням під струменем водопровідної води. Проби центрифугували 1500 об/хв, впродовж 10 хв, для отримання суспензії лейкоцитів, з котрої готували мазки. Після просушування на повітрі, мазки фарбували методом Крюкова-Папенгейма [25].

Підраховували загальну чисельність фагоцитів ( $n / 100$  сегментоцитів). Індекс перетравлення (ІП, %), для кожного фагоцита, визначали за формулою: (число перетравлених мікробів / загальне число поглинутих мікробів) \* 100. Мізерні залишки перетравлених мікробів викликають опалесценцію, при зміщенні фокусної відстані, тоді як неперетравлені мікроби є округлими темно-фіолетовими тільцями.

Згідно величини індексу перетравлення (ІП, %), виділяли наступні популяції фагоцитів: з дуже високим ІП (85-99%), високим ІП (61-84%), середнім ІП (41-60%), низьким ІП (21-40%) і дуже низьким ІП (0-20%).

Отримані результати опрацьовували статистично, за допомогою інженерного калькулятора і програми Excel.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

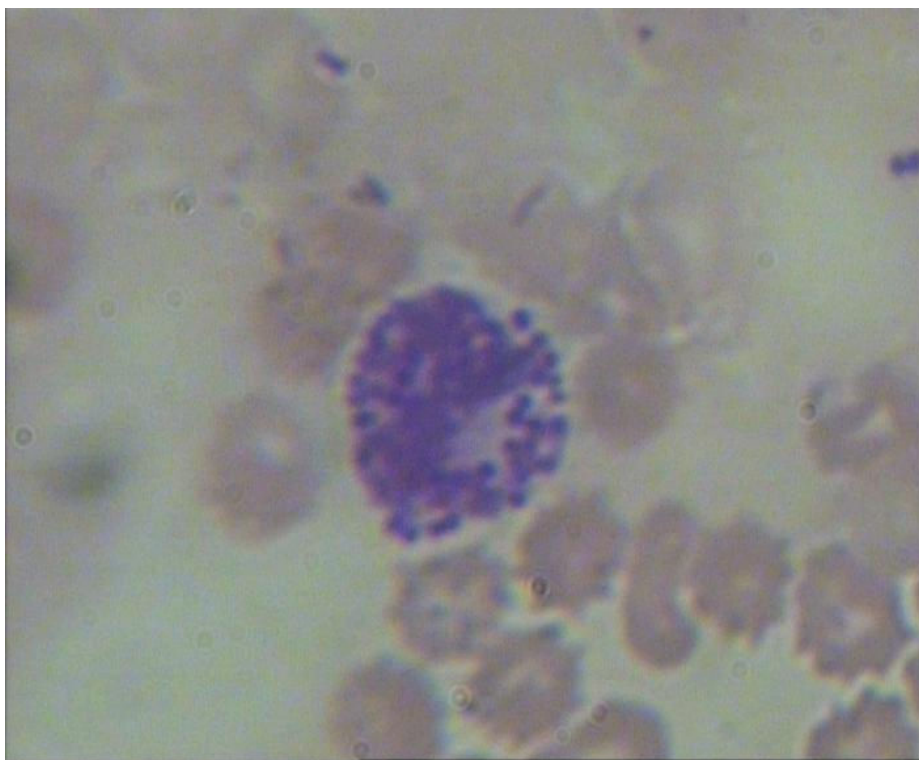
Встановлено (табл. 1б), що 21-денне поїння здорових щурів м.в. Нафтуса, в дозі 1,5% м.т. щоденно, супроводжується збільшенням відсотка (%) ВГЛ в 2,3 р., фагоцитів в 1,6 р., насамперед, внаслідок максимального приросту фагоцитів з дуже високим ІП (85-99%, рис. 5б) в 5,6 р. та збільшенням числа фагоцитів з високим ІП (61-84%, рис. 4, 5а) в 2,6 р. Водночас, популяції фагоцитів з низьким ІП (21-40%, рис. 2а) і дуже низьким ІП (0-20%, рис. 1) зменшились в 1,6 і 1,8 р.

**Таблиця 1. Вплив води Нафтуса на стандартні показники неспецифічної резистентності лімфоїдного і мієлоїдного рядів білої крові у здорових щурів та при патології**

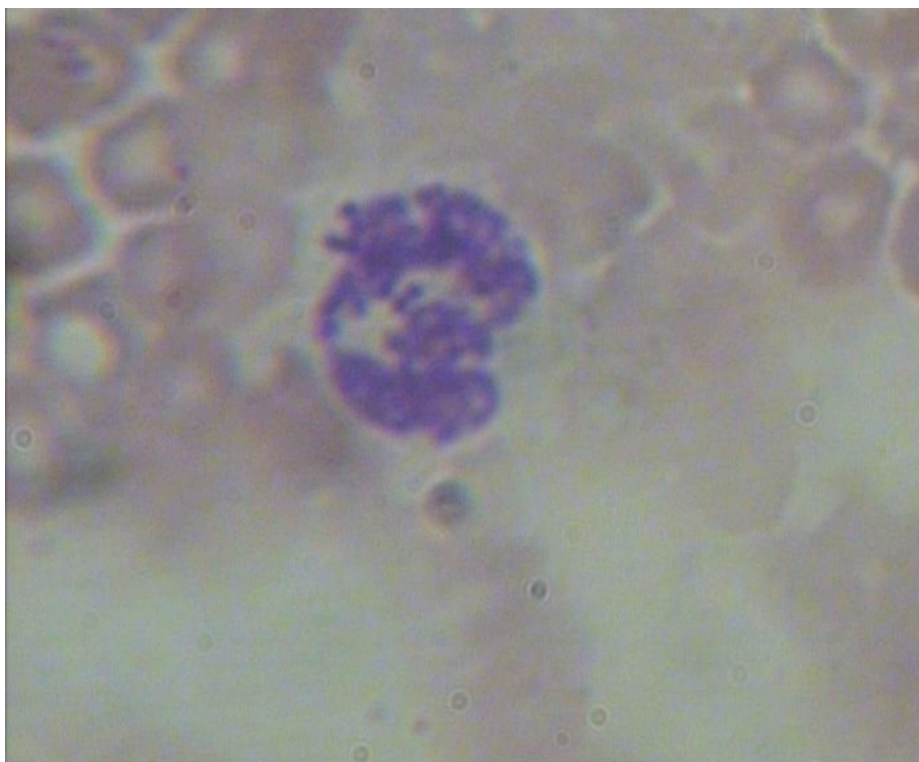
Показники	а	б	в
	Інтактні (5)	Нафтуса - 21день (5)	Нафтуса-21день + КГ (5)
ВГЛ, %	16,8 ± 1,2	<b>39 ± 5 **</b>	<b>27,6 ± 1,1 * **</b>
Фагоцити, %	54 ± 3	<b>87,2 ± 1,2 * **</b>	<b>69 ± 5 *</b>
Середній ІП, %	46,6 ± 4,6	<b>65,7 ± 1,6 *</b>	59,4 ± 5,1
Фагоцити (n), з ІП:			
85-99 %	4,0 ± 1,5	<b>22,2 ± 3,2 * **</b>	<b>21,2 ± 3,7 **</b>
61-84 %	13,6 ± 1,8	<b>36,2 ± 2,7 * **</b>	17,2 ± 4,3
41-60 %	13,4 ± 1,1	14,2 ± 2,0	<b>8,4 ± 1,0 **</b>
21-40 %	12,4 ± 1,5	<b>7,8 ± 1,0 *</b>	8,4 ± 2,9
0-20 %	12,2 ± 4,7	6,8 ± 0,9	14,0 ± 4,0
Показники	г	д	е
	Контроль (КГ) (3)	КГ + Нафтуса 1,5% (6)	КГ + Нафтуса ad libitum (6)
ВГЛ, %	<b>35,3 ± 3,5 **</b>	<b>35,0 ± 1,7 ***</b>	<b>32,8 ± 2,2 ***</b>
Фагоцити, %	<b>82 ± 1 ***</b>	<b>83 ± 3 ***</b>	<b>86 ± 3 ***</b>
Середній ІП, %	38,63 ± 5,1	44,7 ± 3,1	38,5 ± 5,3
Фагоцити (n), з ІП:			
85-99 %	6,0 ± 1,7	6,0 ± 1,5	6,3 ± 2,1
61-84 %	15,0 ± 3,0	17,8 ± 2,2	14,0 ± 4,1
41-60 %	14,7 ± 5,2	19,7 ± 1,8	16,2 ± 2,7
21-40 %	17,3 ± 2,9	19,0 ± 1,2	19,5 ± 1,7
0-20 %	28,7 ± 5,7	20,7 ± 3,8	30,0 ± 7,0

*Примітка.* Тут і в подальшому: в дужках – число тварин. \*, \*\*, \*\*\* - p<0,05; 0,01 і 0,001 між інтактними і дослідними щурами

Рис. 1. Фагоцити з дуже низьким ІІ: (5 % - а, 10 % - б)

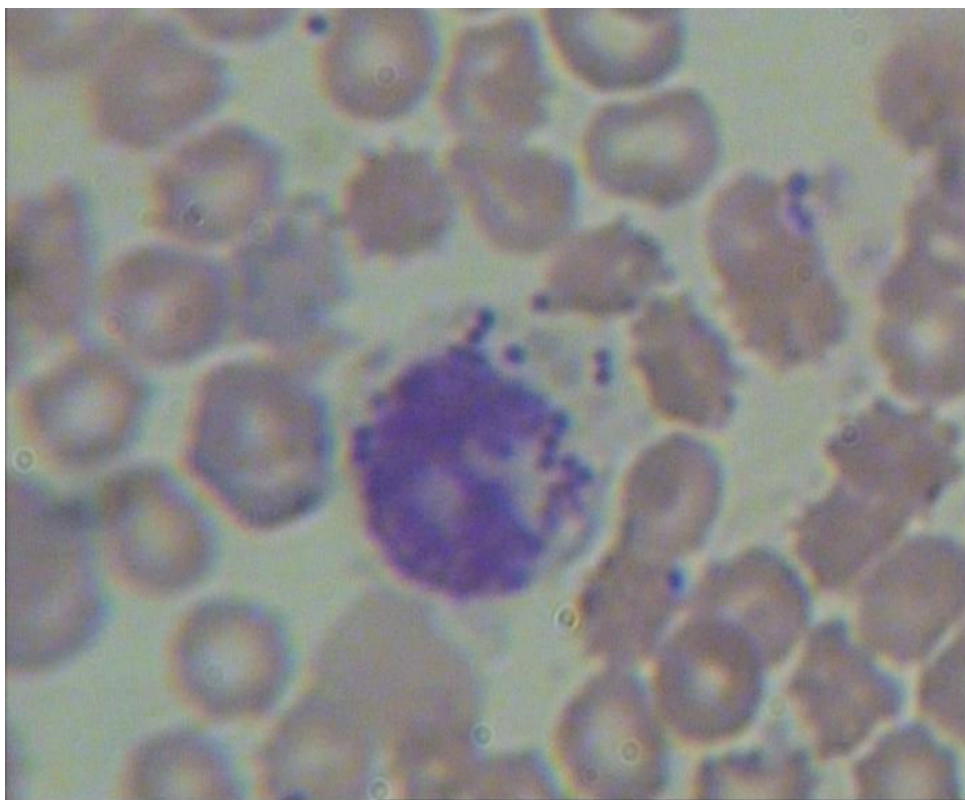


а



б

**Рис. 2. Фагоцити з низьким ІП (30 % - а) і середнім ІП (50 % - б)**

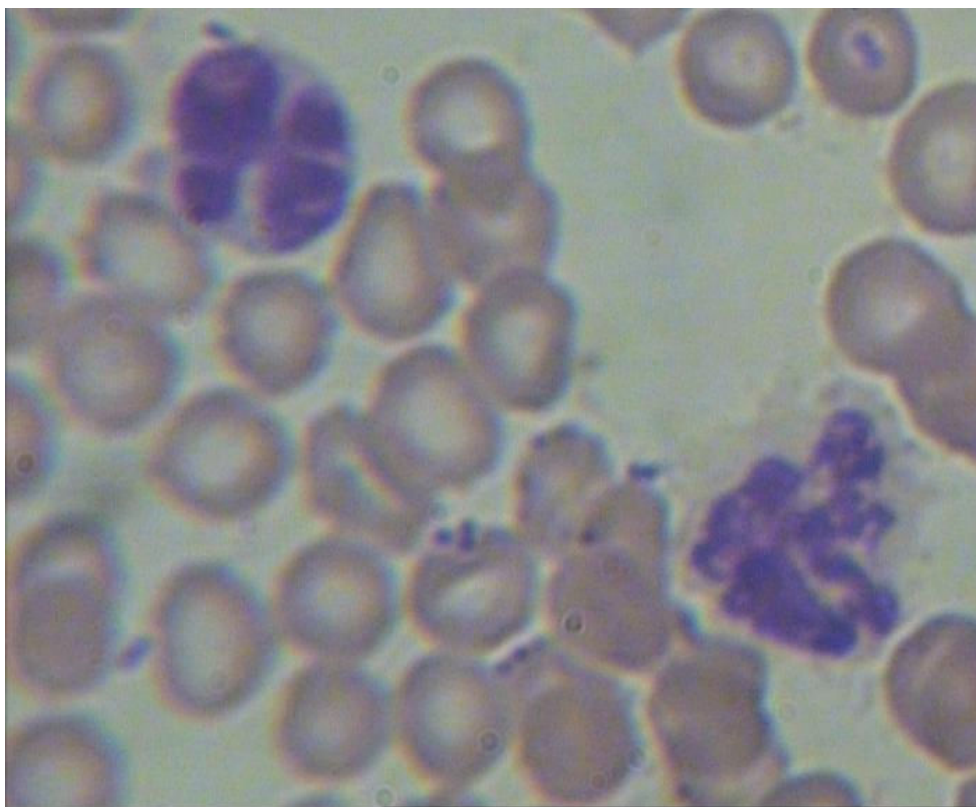


а



б

Рис. 3. Фагоцити з середнім ІІ: ( 55 % - а, 60 % - б)

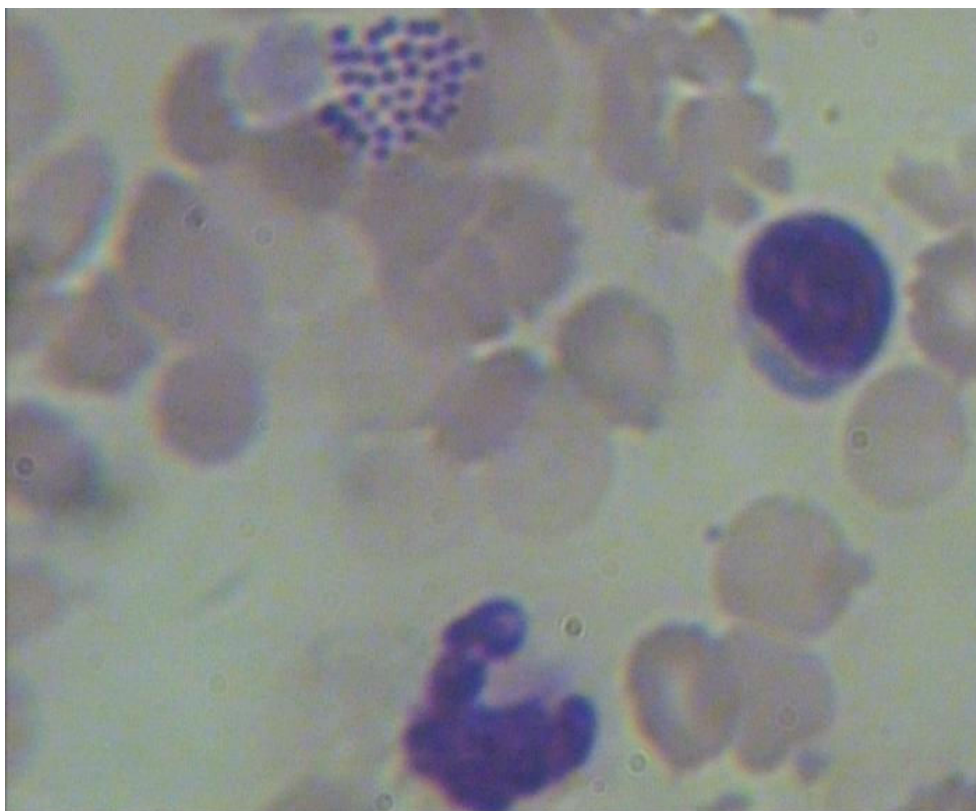


а



б

Рис. 4. Фагоцити з високим ІІ: (80% - а, б)

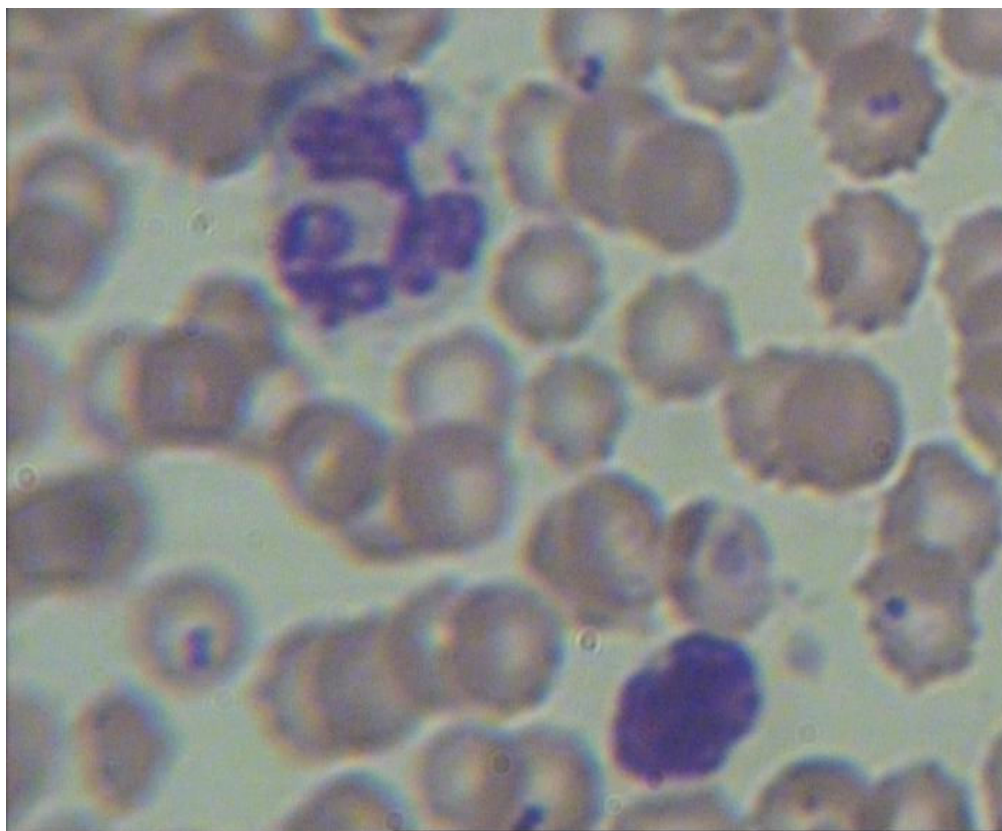


а

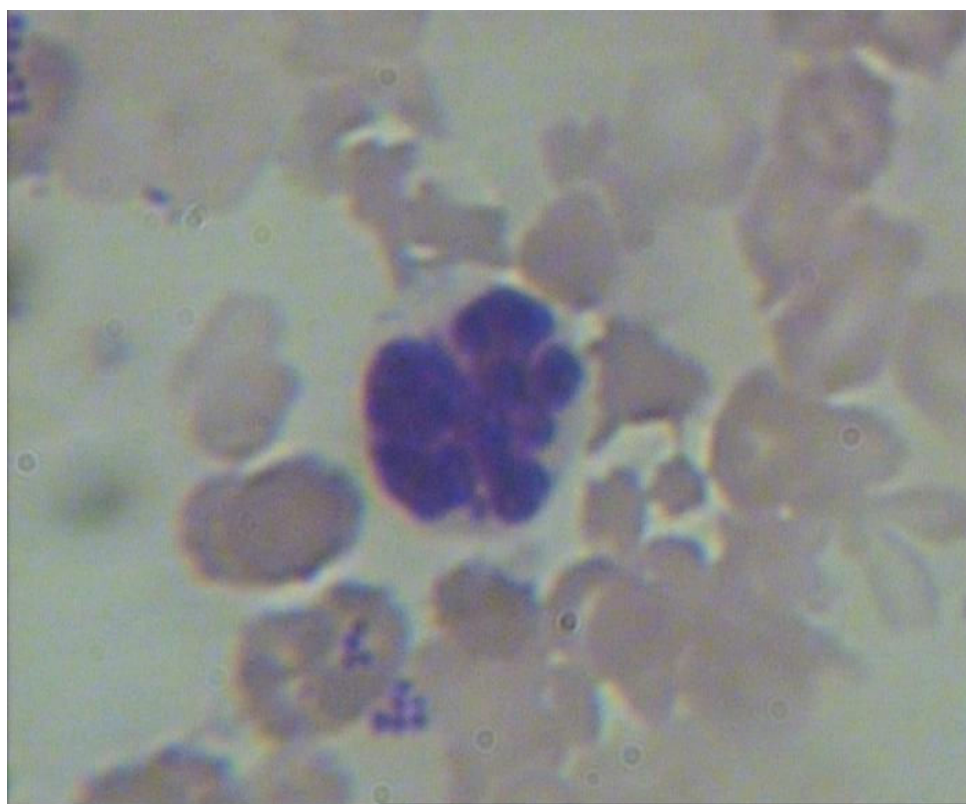


б

**Рис. 5. Фагоцити з високим ІП ( 70% - а) і дуже високим ІП (90% - б)**



а



б



Тобто, при тривалому ритмічному надходженні м.в. Нафтуса в організм, відбувається функціональний перерозподіл фагоцитів, на користь клітин з повноцінним знешкодженням мікроорганізмів – VIP-фагоцитів (рис. 4, 5), тоді як в інтактних тварин частка фагоцитів з дуже високим ІП (85-99%, рис. 5б) є мізерною, а чисельність решти популяцій – однаковою.

Прищеплення інтактним щурам карциноми Герена (КГ) супроводжується вірогідним приростом відсотка ВГЛ в 2,1 р. та фагоцитів в в 1,5 р., без суттєвого функціонального перерозподілу останніх (табл. 1г). Зокрема, спостерігається лише тенденція до збільшення частки фагоцитів з дуже високим ІП (85-99%, рис. 5б) і дуже низьким ІП (0-20%, рис. 1).

14-денне ритмічне (1,5% м.т.), як і довільне, поїння пухлиноносіїв м.в. Нафтуса, розпочате через добу після прищеплення КГ, не змінює стандартних показників фагоцитозу, як і відсотку ВГЛ (табл. 1д,е).

Навпаки, прищеплення КГ щурам після 21-денного поїння м.в. Нафтуса, з подальшим поїнням впродовж 14 днів, супроводжується не лише збільшенням відсотку ВГЛ в 1,6 р. та фагоцитів в 1,3 р., а і функціональним перерозподілом останніх, властивим здоровим тваринам. Зокрема, частка фагоцитів з дуже високим ІП (85-99%, рис. 5б) зросла в 5,3 р., тоді як популяції фагоцитів з середнім ІП (41-60%, рис. 2б, 3) та низьким ІП (21-40%, рис. 2а) зменшились, відповідно, в 1,6 р. і 1,5 р., а популяції фагоцитів з високим ІП (61-84%, рис. 4, 5а) та дуже низьким ІП (0-20%, рис. 1) залишилися без змін (табл. 1в).

**Таблиця 2. Вплив води Нафтуса на фагоцитарну активність нейтрофілів, індуковану циклофосфаном, у здорових щурів та при патології**

Показники	а	б	в
	Інтактні (5)	Нафтуса - 21день (5)	Нафтуса-21день + КГ (5)
Фагоцити, %	<b>71 ± 5 #</b>	<b>89,6 ± 1,0 **</b>	<b>90,4 ± 0,2 **</b>
Середній ІП, %	46,2 ± 4,6	<b>71,1 ± 2,2 ***</b>	64,1 ± 7,3
Фагоцити (n), з ІП:			
85-99 %	<b>7,8 ± 1,6 #</b>	<b>33,4 ± 4,9 ***</b>	<b>34,2 ± 9,0 *</b>
61-84 %	15,0 ± 3,2	<b>34,2 ± 3,5 *</b>	23,0 ± 3,2
41-60 %	15,4 ± 2,5	10,6 ± 2,0	<b>9,0 ± 1,3 *</b>
21-40 %	15,2 ± 2,4	<b>5,4 ± 0,4 **</b>	<b>5,2 ± 2,1 *</b>
0-20 %	17,6 ± 6,0	6,0 ± 1,8	19,0 ± 6,8
Показники	г	д	е
	Контроль (КГ) (3)	КГ + Нафтуса 1,5% (6)	КГ + Нафтуса ad libitum (6)
Фагоцити, %	83 ± 2	<b>86 ± 3 *</b>	<b>89 ± 3 *</b>
Середній ІП, %	55,0 ± 10,3	<b>63,6 ± 4,3 *</b>	<b>59,3 ± 2,5 *</b>
Фагоцити (n), з ІП:			
85-99 %	21,3 ± 8,2	<b>28,3 ± 5,4 **</b>	<b>20,2 ± 4,1 *</b>
61-84 %	23,7 ± 2,6	<b>24,0 ± 1,5 *</b>	<b>29,5 ± 2,5 **</b>
41-60 %	<b>7,3 ± 1,9 *</b>	12,2 ± 2,4	14,8 ± 2,4
21-40 %	8,0 ± 2,6	<b>8,5 ± 1,8 *</b>	10,8 ± 1,9
0-20 %	23,0 ± 10,6	12,5 ± 2,6	13,7 ± 3,1

*Примітка.* \*, \*\*, \*\*\* -  $p < 0,05$ ; 0,01 і 0,001 між активованими циклофосфаном інтактними і дослідними щурами. # -  $p < 0,05$  між стандартними величинами фагоцитозу (табл. 1) і активованими циклофосфаном, в межах групи.

Таким чином, правомірно стверджувати, що фагоцитарний потенціал нейтрофілів, зіндукований м.в. Нафтуса у здорових щурів, до прищеплення КГ, зберігається і у пухлино носіїв.

Встановлено (табл. 2а), що інкубація суспензії лейкоцитів інтактних щурів з циклофосфаном, цитостатиком, що активується мікосомальними монооксигеназами [27], супроводжується збільшенням відсотка фагоцитів в 1,3 р.

Інкубація з циклофосфаном суспензії лейкоцитів здорових щурів, після 21-денного ритмічного поїння м.в. Нафтуса, супроводжується, як і очікувалося, поглибленням фагоцитарної активності нейтрофілів (табл. 2б). А саме, відсоток фагоцитів вірогідно зріс в 1,3 р. стосовно інтактних активованих, внаслідок збільшення популяцій з дуже високим ІП (85-99%, рис. 5б) і високим ІП (61-84%, рис. 4, 5а), відповідно, в 4,3 р. і 2,3 р. Разом з тим, відбулося 3-кратне

зниження чисельності популяцій фагоцитів з низьким ІП (21-40%, рис. 2а) і дуже низьким ІП (0-20%, рис. 1).

Варте уваги, що інкубація суспензії лейкоцитів контрольних пухлиноносіїв, через 14 днів після прищеплення КГ, звізуалізувала тенденцію до функціонального перерозподілу фагоцитів, на користь клітин з повноцінним знешкодженням мікроорганізмів (VIP-фагоцитів, рис. 4, 5, табл. 2г). Зокрема, частка фагоцитів з дуже високим ІП (85-99%, рис. 5б) і високим ІП (61-84%, рис. 4, 5а) зросла, хоч і невірогідно, в 2,7 р. і 1,6 р., відповідно. Водночас, чисельність фагоцитів з середнім ІП (41-60%, рис. 2б, 3) і низьким ІП (21-40%, рис. 2а) зменшилась вдвічі. Приріст популяції функціонально неактивних фагоцитів, з дуже низьким ІП (0-20%, рис. 1), мізерний - в 1,3 р.

Загальноновизнано [2, 17, 18], що ендogenousні шлаки, зокрема продукти розпаду пухлин, є потенційними індукторами мікросомальних монооксигеназ. Однак, зініційований ними біосинтез багатocільових гідроксилаз відбувається на тлі загальної інтоксикації організму, через що резервний фагоцитарний потенціал нейтрофілів, активованих циклофосфаном, є незначним.

Навпаки, інкубація суспензії лейкоцитів щурів з КГ, прищепленою після 21-денного поїння м.в. Нафтуса, дозволила отримати максимальні загальний відсоток фагоцитів і чисельність популяції з дуже високим ІП (85-99%, рис. 5б). При цьому, чисельність фагоцитів з високим ІП (61-84%, рис. 4, 5а) і дуже низьким ІП (0-20%, рис. 1) співрозмірні з інтактними активованими, тоді як популяції фагоцитів з середнім ІП (41-60%, рис. 2б, 3) і низьким ІП (21-40%, рис. 2а) зменшились, відповідно, в 1,7 р. і 2,9 р (табл. 2в).

Відродно, що інкубація з циклофосфаном суспензії лейкоцитів пухлиноносіїв, що пили м.в. Нафтуса впродовж 14 днів після прищеплення КГ, як ритмічно, так і довільно, звізуалізувала резервний фагоцитарний потенціал нейтрофілів, співрозмірний з резервним фагоцитарним потенціалом нейтрофілів здорових щурів, після 21-денного поїння цією водою (табл. 2д,е).

Тобто, нетоксичні органічні речовини м.в. Нафтуса, індукуючи власне виведення, а також супутніх ендо- і екзотоксинів [11], забезпечують формування резервної фагоцитарної активності нейтрофілів здорових щурів і пухлиноносіїв, котрих поїли цією водою.

Таким чином, правомірно стверджувати, що органічні речовини-ксенобіотики м.в. Нафтуса синхронно активують чинники неспецифічної резистентності міелоїдного і лімфоїдного рядів білої крові. Індукція багатocільових гідроксилаз супроводжується активацією фагоцитарної функції нейтрофілів. Водночас, органічні речовини-гаптени здатні набувати антигенних властивостей, зв'язуючись з альбуміном на активованих ними ж мікросомах. І як антигени, стимулюють утворення ВГЛ.

Позаяк ВГЛ та сегментоядерні фагоцити здатні безпосередньо знешкоджувати будь-який антиген, побутує думка, що конкуруючи за один і той же субстрат, вони пригнічують одне одного [16].

Однак, наші дослідження кореляційних взаємозв'язків між відсотком (%) ВГЛ і загальним відсотком (%) фагоцитів, а також між відсотком (%) ВГЛ і чисельністю кожної із популяцій фагоцитів, дозволили виявити більш складні стосунки між цими білокрівцями.

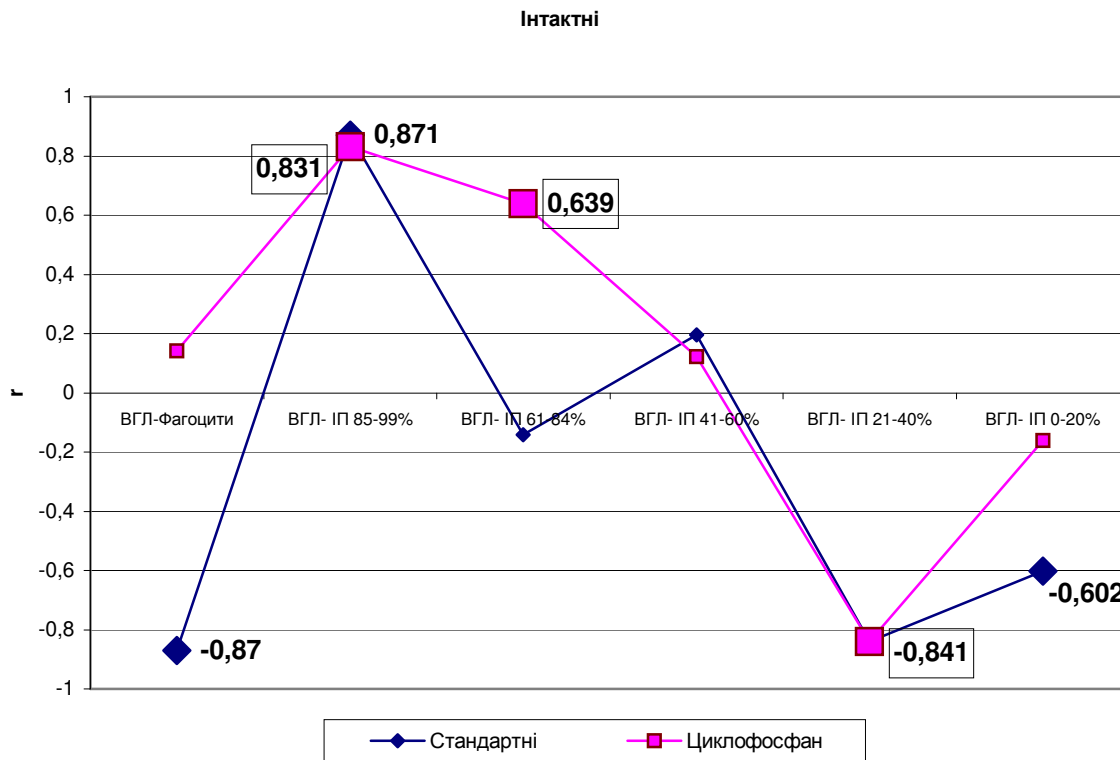
З'ясовано (рис. 6а), що в інтактних щурів кореляційні взаємозв'язки між відсотками (%) ВГЛ та фагоцитів, дійсно, є реципрокними ( $r = -0,870$ ), як і взаємозв'язки між ВГЛ та фагоцитами з низьким ІП (21-40%,  $r = -0,841$ ) і дуже низьким ІП (0-20%,  $r = -0,602$ ). Водночас, дія ВГЛ і фагоцитів з дуже високим ІП (85-99%, рис. 5б) є узгодженою і односпрямованою ( $r = 0,871$ ), мабуть, внаслідок мізерної чисельності цієї популяції (табл. 1а), що суттєво послаблює конкуренцію.

Інкубація суспензії лейкоцитів інтактних щурів з циклофосфаном сприяє нарощенню синергічного потенціалу між ВГЛ та VIP-фагоцитами (рис. 6а). Зокрема, позитивні кореляційні взаємозв'язки виявлені між ВГЛ та фагоцитами з дуже високим ІП (85-99%,  $r = 0,831$ ) і високим ІП (61-84%,  $r = 0,639$ ). Разом з тим, кореляційні взаємозв'язки між ВГЛ та фагоцитами з низьким ІП (21-40%) залишаються реципрокними ( $r = -0,841$ ), тоді як взаємодія між ВГЛ та фагоцитами з середнім ІП (41-60%) і дуже низьким ІП (0-20%), а також між ВГЛ і загальним відсотком (%) фагоцитів відсутня.

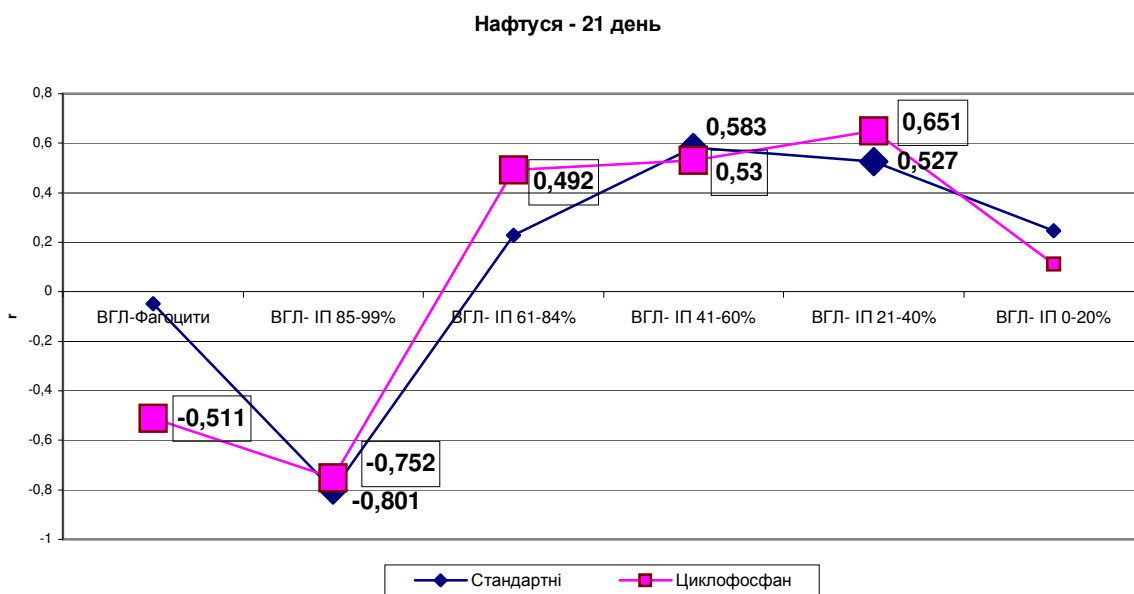
21-денне ритмічне (1,5% м.т. щоденно) поїння здорових щурів м.в. Нафтуса докорінно змінює кореляційні взаємозв'язки між ВГЛ і стандартними показниками активності фагоцитозу (рис. 6б). А саме, негативні кореляційні взаємозв'язки ( $r = -0,801$ ) виявлені між ВГЛ та фагоцитами з дуже високим ІП (85-99%), мабуть, завдяки збільшенню чисельності останніх в 5,6 р. (табл. 1б), що дозволило їм ефективно конкурувати за антиген. При цьому, помірний приріст в 2,7 р. чисельності фагоцитів з високим ІП (61-84%) супроводжується відсутністю взаємодії з ВГЛ, тоді

як стабільна чисельність фагоцитів з середнім ІП (41-60%) та зменшення в 1,6 р. популяції фагоцитів з низьким ІП (21-40%) забезпечили їм синергізм з ВГЛ ( $r= 0,583$  і  $0,527$ , відповідно). Як наслідок, кореляційні взаємозв'язки між ВГЛ та загальним відсотком (%) фагоцитів відсутні (рис. 6б).

**Рис.6. Кореляційні взаємозв'язки між ВГЛ і стандартними та активованими циклофосфаном показниками фагоцитозу у щурів в нормі і при патології**

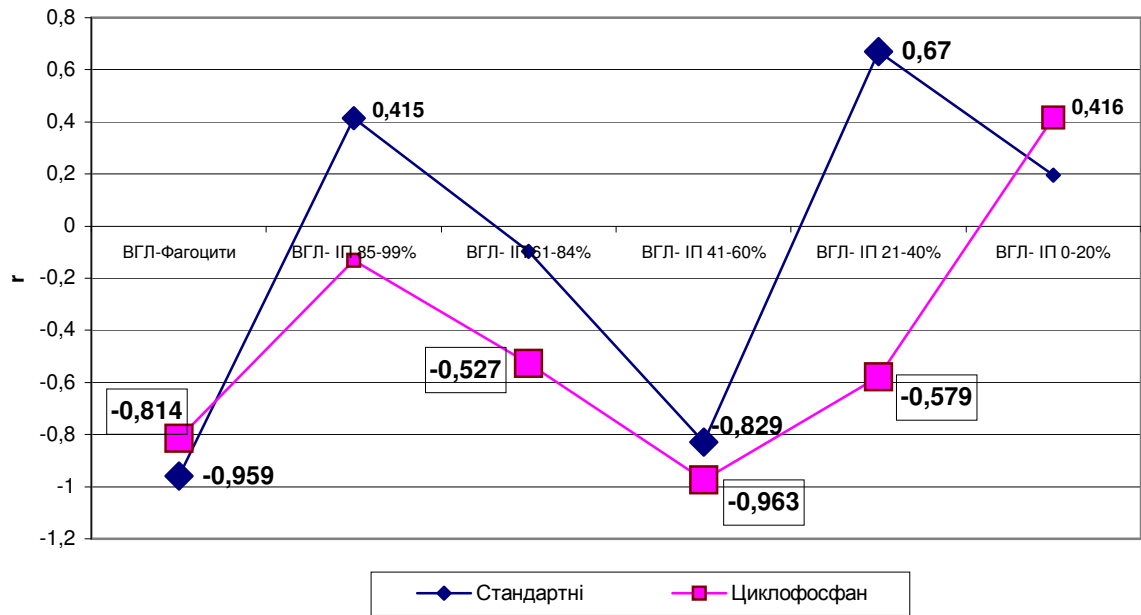


а



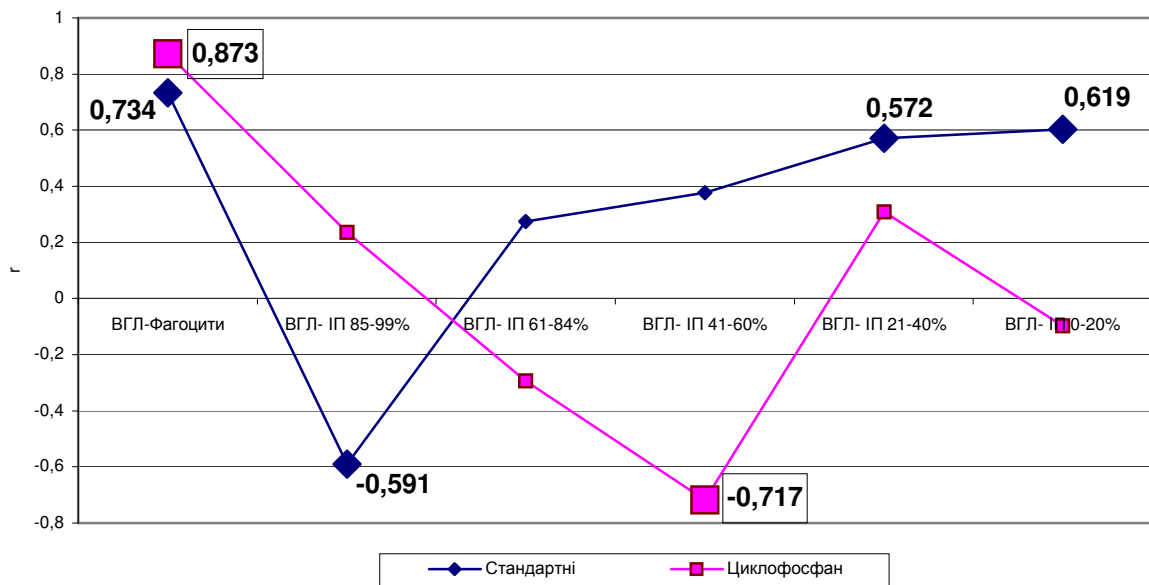
б

КГ - Контроль



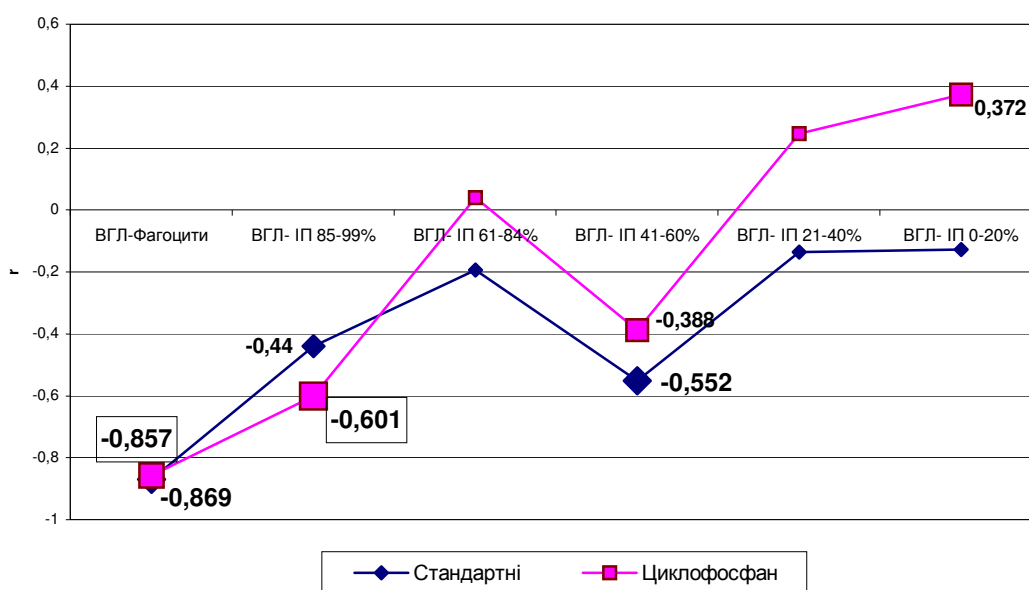
с

Нафтуса-21 день + КГ



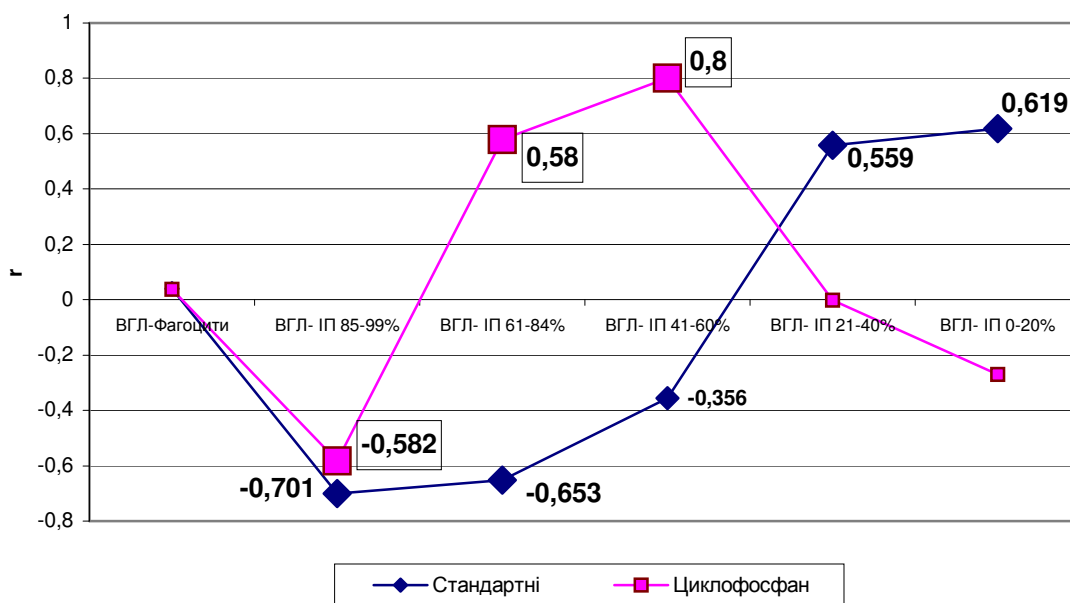
г

КГ + Нафтуса 1,5% м.т.



д

КГ + Нафтуса ad libitum



е

Інкубація суспензії лейкоцитів цих дослідних шурів з циклофосфаном “наводить лоск” на закономірності, спричинені м.в. Нафтуса (рис. 6б). А саме, позитивні кореляційні взаємозв’язки виявлені між ВГЛ та фагоцитами з високим ІП (61-84%,  $r = 0,492$ ), середнім ІП (41-60%,  $r = 0,530$ ) та низьким ІП (21-40%,  $r = 0,651$ ), що, при збереженні негативних кореляційних взаємозв’язків між ВГЛ і фагоцитами з дуже високим ІП (85-99%,  $r = -0,752$ ), супроводжується конкуренцією між ВГЛ і загальним відсотком (%) фагоцитів ( $r = -0,511$ ).

Встановлено, що інкубація суспензії лейкоцитів контрольних пухлиноносіїв з циклофосфаном супроводжується нарощуванням реципрокного потенціалу між ВГЛ та

показниками фагоцитозу (рис. 6в), на відміну від здорових щурів (інтактних і поєних м.в. Нафтуса). Зокрема, зникає тенденція до синергічної взаємодії між ВГЛ і фагоцитами з дуже високим ІП (85-99%,  $r = -0,131$ , стосовно  $r = 0,415$  для стандартних). Водночас, негативні кореляційні взаємозв'язки зареєстровані для ВГЛ і активованих фагоцитів з високим ІП (61-84%,  $r = -0,527$ ), середнім ІП (41-60%,  $r = -0,963$ ) та низьким ІП (21-40%,  $r = -0,579$ ). Лише для активованих фагоцитів з дуже низьким ІП (0-20%) зареєстрована тенденція до позитивних кореляційних взаємозв'язків з ВГЛ ( $r = 0,416$ ). Загалом, ВГЛ і фагоцити, як стандартні, так і активовані циклофосфаном, конкурують за антиген ( $r = -0,959$  і  $r = -0,814$ , відповідно).

Відрадно (рис. 6г), що прищеплення КГ щурам, після 21-денного поїння м.в. Нафтуса, з подальшим 14-денним поїнням, супроводжується позитивними кореляційними взаємозв'язками між ВГЛ і загальним відсотком (%) фагоцитів, як стандартних ( $r = 0,734$ ), так і активованих циклофосфаном ( $r = 0,873$ ). Проте, активація циклофосфаном докорінно змінює характер взаємодії ВГЛ з кожною із досліджуваних популяцій фагоцитів. Насамперед, активація циклофосфаном сприяє нарощуванню синергічного потенціалу між ВГЛ та VIP-фагоцитами, оскільки усуває негативні кореляційні взаємозв'язки між ВГЛ та стандартними фагоцитами з дуже високим ІП (85-99%,  $r = -0,591$ ). “Розплатою” за це є конкуренція між ВГЛ і активованими фагоцитами з середнім ІП (41-60%,  $r = -0,717$ ), а також руйнація позитивних кореляційних взаємозв'язків між ВГЛ і стандартними фагоцитами з низьким ІП (21-40%,  $r = 0,572$ ) і дуже низьким ІП (0-20%,  $r = 0,619$ ).

Ритмічне (1,5% м.т. щоденно) поїння пухлино носіїв м.в. Нафтуса, розпочате через добу після прищеплення КГ, не в змозі подолати антагоністичний характер взаємодії між ВГЛ і загальним відсотком (%) фагоцитів, як стандартних ( $r = -0,869$ ), так і активованих циклофосфаном ( $r = -0,857$ ). Водночас, активація фагоцитів циклофосфаном сприяє нарощуванню синергічного потенціалу між кожною окремою популяцією фагоцитів та відсотком ВГЛ (рис. 6д), за винятком фагоцитів з дуже високим ІП (85-99%,  $r = -0,601$ ).

Довільне, для збереження водно-сольового балансу, поїння пухлиноносіїв м.в. Нафтуса, розпочате також через добу після прищеплення КГ, супроводжується стабільними негативними кореляційними взаємозв'язками між ВГЛ і загальним відсотком (%) фагоцитів, як стандартних ( $r = -0,701$ ), так і активованих циклофосфаном ( $r = -0,582$ ), (рис. 6е). Проте, стандартні фагоцити з високим ІП (61-84%) та середнім ІП (41-60%) конкурують з ВГЛ ( $r = -0,653$  і  $-0,356$ , відповідно). І, навпаки, після активації циклофосфаном, фагоцитам з відповідними ІП властиві позитивні кореляційні взаємозв'язки з ВГЛ ( $r = 0,580$  і  $0,800$ , відповідно). “Розплатою” за синергізм між згадуваними, функціонально активними, популяціями фагоцитів і ВГЛ є нівеляція взаємодії між ВГЛ і активованими циклофосфаном фагоцитами з низьким ІП (21-40%) і дуже низьким ІП (0-20%), тоді як між ВГЛ і стандартними фагоцитами з відповідними ІП виявлені позитивні кореляційні взаємозв'язки ( $r = 0,559$  і  $0,619$ , відповідно).

Загалом, активація мікросомальних монооксигеназ циклофосфаном *in vitro* сприяє нарощуванню позитивних кореляційних взаємозв'язків між функціонально повноцінними фагоцитами (рис. 4, 5) і ВГЛ у щурів, поєних м.в. Нафтуса, як здорових, так і пухлиноносіїв.

Таким чином, правомірно дійти висновку, що індукція мікросомальних монооксигеназ органічними речовинами-ксенобіотиками м.в. Нафтуса, забезпечуючи синхронну активацію багатоцільових гідроксилаз і утворення чинників з антигенними властивостями, є керуючим символом регуляції взаємодії між сегментоядерними фагоцитами і ВГЛ.

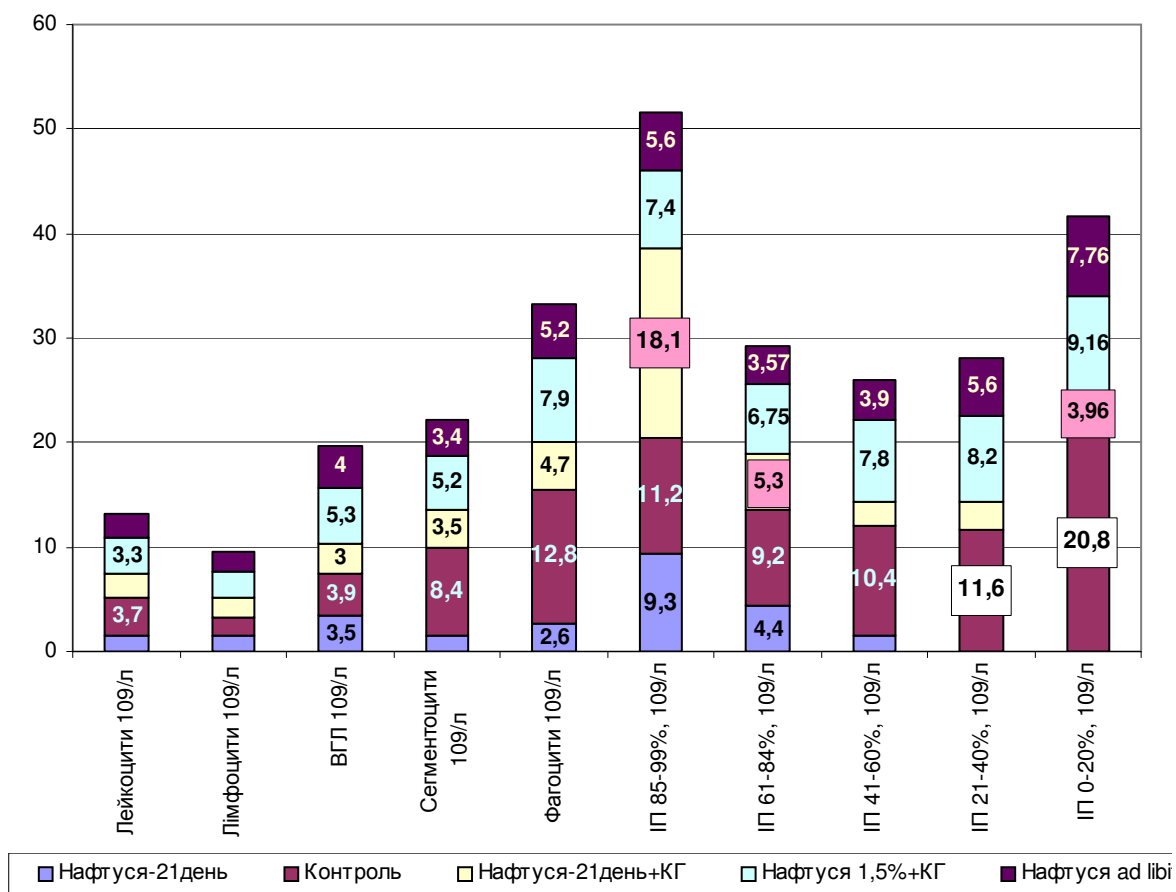
Вищевикладене підтверджується дослідженнями кореляції між абсолютними величинами ( $10^9/л$ ) ВГЛ і фагоцитів та їх ролі в пригніченні росту КГ.

**Таблиця 3. Вплив води Нафтуса на чисельність ( $10^9/л$ ) популяцій білокрівців у здорових щурів та при патології**

Показники	а Інтактні (5)	б Нафтуса - 21день (5)	в Нафтуса-21день + КГ (5)
Лейкоцити	7,93 ± 0,75	12,46 ± 0,98 **	18,61 ± 2,43 **
Лімфоцити	4,97 ± 0,39	7,58 ± 0,76 *	9,01 ± 1,0 **
ВГЛ	0,82 ± 0,04	2,89 ± 0,35 ***	2,48 ± 0,28 ***
Сегментоцити	2,11 ± 0,36	3,35 ± 0,63	7,44 ± 1,40 *
Фагоцити	1,14 ± 0,20	2,94 ± 0,59 *	5,36 ± 1,3 *
З них, з ІП:			
85-99 %	0,086 ± 0,037	0,8 ± 0,23 *	1,56 ± 0,38 **

61-84 %	0,28 ± 0,08	1,22 ± 0,29 *	1,48 ± 0,60
41-60 %	0,27 ± 0,05	0,43 ± 0,02 *	0,61 ± 0,10 *
21-40 %	0,26 ± 0,06	0,26 ± 0,06	0,72 ± 0,30
0-20 %	0,25 ± 0,10	0,23 ± 0,05	0,99 ± 0,22
Показники	г Контроль (КГ) (3)	д КГ + Нафтуся 1,5% (6)	е КГ + Нафтуся ad libitum (6)
Лейкоцити	29,52 ± 5,38 **	26,0 ± 2,94 ***	19,13 ± 2,22 ***
Лімфоцити	9,05 ± 1,45 *	12,3 ± 2,67 *	9,9 ± 1,13 **
ВГЛ	3,19 ± 0,57 ***	4,35 ± 0,94 ***	3,28 ± 0,50 ***
Сегментоцити	17,74 ± 4,03 **	11,04 ± 1,16 ***	7,27 ± 2,17
Фагоцити	14,56 ± 3,42 **	9,06 ± 0,73 ***	5,93 ± 1,58 *
З них, з ПП:			
85-99 %	0,96 ± 0,22 **	0,64 ± 0,14 **	0,48 ± 0,15 **
61-84 %	2,58 ± 0,77 *	1,89 ± 0,19 ***	1,0 ± 0,3 *
41-60 %	2,81 ± 1,46	2,1 ± 0,14 ***	1,05 ± 0,31 *
21-40 %	3,01 ± 0,81 *	2,14 ± 0,35 ***	1,46 ± 0,49 *
0-20 %	5,20 ± 1,70 *	2,29 ± 0,45 **	1,94 ± 0,56 *

#### Кратність росту білокрівців



**Рис. 7. Вплив мінеральної води Нафтуся на темп росту популяцій білокрівців у здорових щурів та пухлино носіїв**

Встановлено (табл. 3б, рис. 7), що 21-денне поїння щурів м.в. Нафтуся супроводжується помірним лейкоцитозом - чисельність лейкоцитів вірогідно зросла в 1,6 р. Серед лейкоцитів цих щурів домінують лімфоцити (61±4,3%), як і в інтактних тварин (63,2±2,0%), проте їх чисельність зросла в 1,5 р.

Як і очікувалося (табл. 3г), прищеплення КГ інтактним щурам супроводжується максимальним лейкоцитозом – чисельність лейкоцитів зросла в 3,7 р. При цьому, чисельність лімфоцитів зросла в 1,8 р., проте їх частка складає лише  $31,67 \pm 4,1\%$ .

Прищеплення КГ щурам, після 21-денного поїння м.в. Нафтуса (табл. 3в), відчутно сповільнює приріст лейкоцитів крові – їх чисельність зросла в 2,3 р., стосовно інтактних тварин. Темп приросту чисельності лімфоцитів у цих пухлиноносіїв аналогічний контрольному, однак вони домінують серед білокрівців ( $49,4 \pm 3,6\%$ ).

Ритмічне (1,5% м.т.) 14-денне поїння пухлиноносіїв м.в. Нафтуса, розпочате через добу після прищеплення КГ (табл. 3д, рис. 7), забезпечує приріст чисельності лейкоцитів в 3,3 р., лімфоцитів – в 2,5 р., зберігаючи їх провідну роль серед білокрівців ( $45,67 \pm 5,1\%$ ).

Аналогічне, довільне споживання пухлиноносіями м.в. Нафтуса (табл. 3е) завершується збільшенням чисельності лейкоцитів в 2,4 р., лімфоцитів – в 2 р., тоді як їх частка серед білокрівців є максимальною ( $54,0 \pm 7,8\%$ ).

Таким чином, поїння щурів м.в. Нафтуса, як здорових, так і пухлиноносіїв, забезпечує збереження лімфоцитарного профілю крові, властивого цьому виду, що узгоджується з нашими попередніми дослідженнями. Зокрема, м.в. Нафтуса забезпечує збереження лімфоцитарного профілю крові у щурів при зовнішньому і внутрішньому опроміненні [10, 21, 22].

Встановлено (рис. 7), що 21-денне поїння здорових щурів м.в. Нафтуса забезпечує збільшення чисельності ВГЛ в 3,5 р. Темп приросту ВГЛ у контрольних пухлиноносіїв дещо вищий - в 3,9 р. І навпаки, прищеплення КГ щурам, після 21-денного поїння м.в. Нафтуса, супроводжується лише 3-х кратним збільшенням чисельності ВГЛ. Ритмічне (1,5% м.т.) 14-денне поїння пухлиноносіїв м.в. Нафтуса, розпочате через добу після прищеплення КГ, забезпечує максимальний приріст ВГЛ в 5,3 р., тоді як аналогічне довільне споживання цієї мінеральної води супроводжується співрозмірним з контролем темпом росту чисельності ВГЛ (в 4 р.).

Як вже зазначалося [16, 26], ВГЛ є натуральними кілерами, здатними самостійно знешкоджувати антиген. Водночас, збільшення їх чисельності є провісником специфічної імунної резистентності, оскільки спричинене інтерлейкіном-2, виділеним активованими Т-лімфоцитами, при їх першому контакті з антигеном, зокрема, онкоантигеном.

Збільшення чисельності ВГЛ у здорових щурів, після 21-денного поїння м.в. Нафтуса, дозволяє стверджувати, що органічні речовини-ксенобіотики води Нафтуса, активуючи мікросомальне гідроксилювання, здатні, водночас, набувати антигенних властивостей, зв'язуючись з альбуміном на тих же мікросомах.

Видається, згідно отриманих нами результатів, що ці “нафтусини” антигени здатні модифікувати вірулентність онкоантигену: посилювати її (ритмічне поїння Нафтусею), послаблювати (21-денне превентивне поїння Нафтусею), або залишати без змін (довільне споживання Нафтусі), згідно з “вимогою” організму.

Збільшення чисельності сегментоцитів (табл. 3б, рис. 7) у здорових щурів, після 21-денного поїння м.в. Нафтуса, в 1,6 р., а також збільшення їх чисельності в 3,5 р. у цих щурів, після прищеплення КГ (табл. 3в, рис. 7), співрозмірне із збільшенням загальної чисельності лейкоцитів.

8-кратне збільшення чисельності сегментоцитів у контрольних пухлиноносіїв (табл. 3г, рис. 7), завдяки мобілізації із тканинних депо, є типовою реакцією організму на онкоантиген [17, 18], що забезпечує домінування цієї популяції серед білокрівців ( $59,0 \pm 4,7\%$ ).

Ритмічне (1,5% м.т.) поїння пухлиноносіїв м.в. Нафтуса забезпечує приріст чисельності сегментоцитів в 5,2 р., а довільне – в 2,2 р. (табл. 3д,е, рис. 7).

Встановлено (табл. 3б, рис. 7), що 21-денне поїння здорових щурів м.в. Нафтуса, в дозі 1,5% м.т. щоденно, супроводжується вірогідним приростом чисельності фагоцитів в 2,6 р., насамперед, внаслідок стрімкого росту в 9,3 р. фагоцитів з дуже високим ІП (85-99%), а також збільшенням в 4,4 р. фагоцитів з високим ІП (61-84%) та в 1,6 р. фагоцитів з середнім ІП (41-60%), тоді як чисельність фагоцитів з низьким ІП (21-40%) та дуже низьким ІП (0-20%) залишається без змін.

Тобто, як і очікувалося, тривале ритмічне надходження м.в. Нафтуса в організм забезпечує нагромадження пулу функціонально активних фагоцитів – VIP-фагоцитів, (рис. 4, 5).

Прищеплення інтактним щурам КГ (табл. 3г, рис. 7) супроводжується ростом чисельності фагоцитів в 12,8 р., перш за все, внаслідок 20-кратного збільшення популяції з дуже низьким ІП (0-20%), тоді як ріст решти популяцій фагоцитів є співрозмірним, в межах 9,2-11,6 р.р.

Навпаки (табл. 3в, рис. 7), у щурів з КГ, прищепленою після 21-денного поїння м.в. Нафтуса, чисельність фагоцитів зросла лише в 4,7 р., однак їх популяція з дуже високим ІП (85-99%) зросла у 18 р. Чисельність фагоцитів з високим ІП (61-84%) зросла в 5,3 р., однак в 4 р. зросла також і



чисельність фагоцитів з дуже низьким ІІ (0-20%), тоді як популяції фагоцитів з середнім ІІ (41-60%) і низьким ІІ (21-40%) збільшились, відповідно, в 2,3 р. і 2,8 р.

Таким чином, правомірно стверджувати, що у пухлиноносіїв, превентивно поєних м.в. Нафтуса, відбувається функціональний перерозподіл фагоцитів, адекватний завданню подолання онкоантигена.

Ритмічне (табл. 3д, рис. 7) поіння пухлиноносіїв м.в. Нафтуса, розпочате через добу після прищеплення КГ, супроводжується співрозмірним приростом як загальної чисельності фагоцитів (в 7,9 р.), так і кожної з їх популяцій (в 6,8-9,2 р.р.).

Навпаки, у пухлиноносіїв, що пили м.в. Нафтуса *ad libitum* (табл. 3е, рис. 7), для збереження водно-сольового балансу організму, збільшення загальної чисельності фагоцитів в 5,2 р. зумовлене, перш за все, ростом в 7,8 р. їх популяції з дуже низьким ІІ (0-20%). Синхронно, в 5,6 р., зросла чисельність фагоцитів з дуже високим ІІ (85-99%) і низьким ІІ (21-40%), тоді як чисельність фагоцитів з високим ІІ (61-84%) і середнім ІІ (41-60%) збільшилась, відповідно, в 3,6 і 3,9 р.

Таким чином, активація перетравлюючої здатності фагоцитів м.в. Нафтуса, як невідворотній наслідок індукції їх монооксигеназ органічними речовинами-ксенобіотиками цієї води, збалансовується нарощуванням пулу функціонально неповноцінних фагоцитів, що формує оптимальний фагоцитарний потенціал організму, в нормі і при патології.

Вищевикладене підтверджується аналізом кореляційних взаємозв'язків між досліджуваними чинниками неспецифічної резистентності мієлоїдного і лімфоїдного рядів білої крові.

А саме, в інтактних щурів (рис. 8а) позитивні кореляційні взаємозв'язки виявлені між загальною чисельністю фагоцитів і ВГЛ ( $r = 0,710$ ), а також між ВГЛ і фагоцитами з високим ІІ (61-84%,  $r = 0,718$ ), середнім ІІ (41-60%,  $r = 0,660$ ) та низьким ІІ (21-40%,  $r = 0,555$ ). Між ВГЛ і фагоцитами з дуже високим ІІ (85-99%) простежується лише тенденція до синергізму ( $r = 0,358$ ), тоді як між ВГЛ і фагоцитами з дуже низьким ІІ (0-20%) кореляційні взаємозв'язки відсутні.

21-денне поіння здорових щурів м.в. Нафтуса, в дозі 1,5% м.т. щоденно (рис. 8а), завершується суттєвими реципрокними взаємозв'язками між ВГЛ і загальною чисельністю фагоцитів ( $r = -0,498$ ) та ВГЛ і VIP-фагоцитами (рис. 4, 5): зокрема, ВГЛ-фагоцити з дуже високим ІІ (85-99%,  $r = -0,600$ ) та ВГЛ-фагоцити з високим ІІ (61-84%,  $r = -0,613$ ). Взаємодія відсутня між ВГЛ та фагоцитами з середньою, низькою і дуже низькою перетравлюючою здатністю.

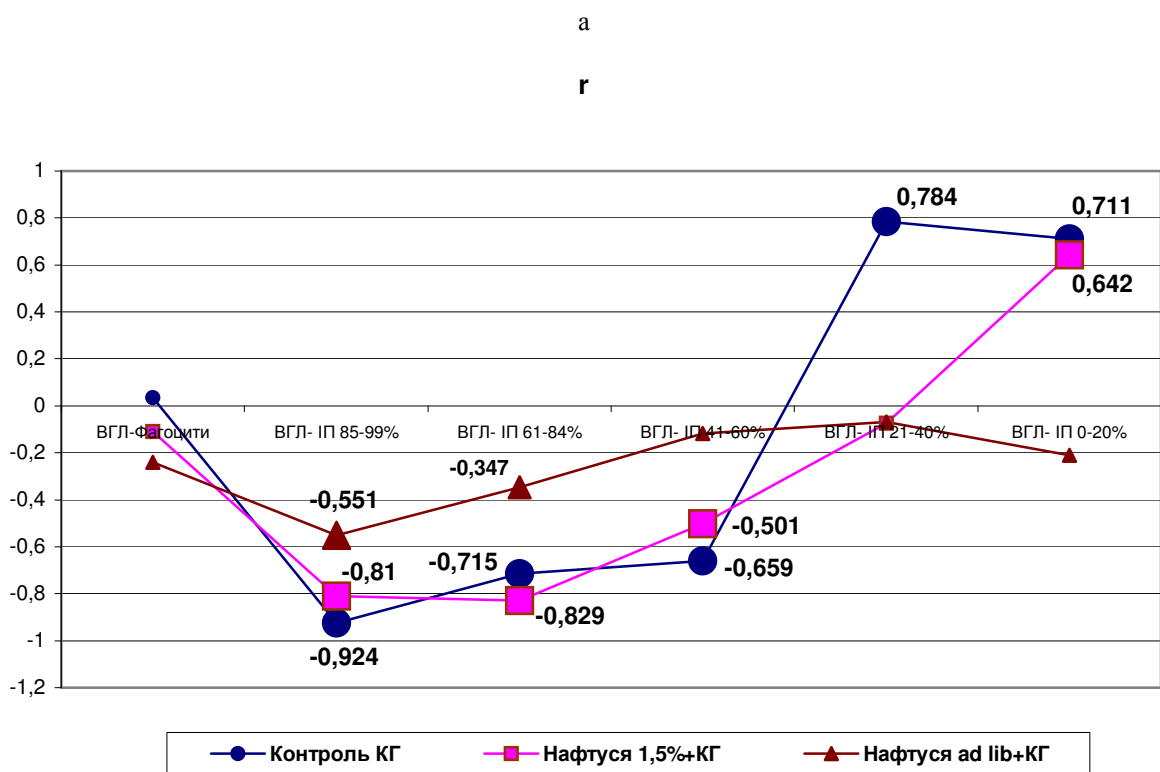
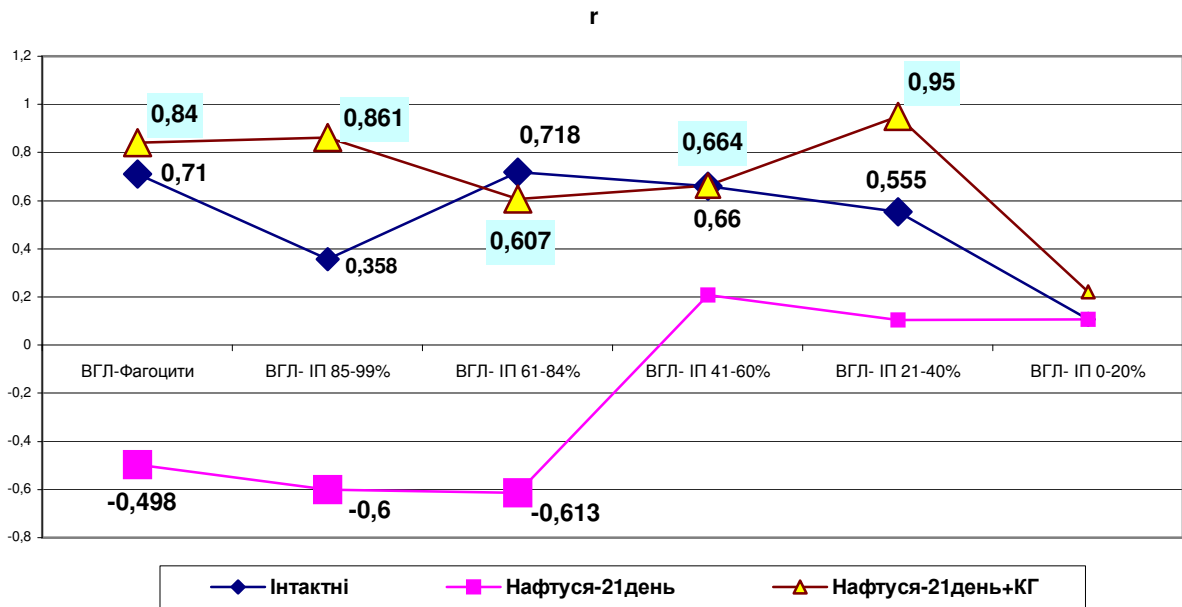
Відрядно, що прищеплення КГ щурам, після превентивного 21-денного поіння м.в. Нафтуса, з подальшим 14-денним ритмічним поінням, супроводжується максимальним синергізмом між ВГЛ і всіма досліджуваними популяціями фагоцитів (рис. 8а), за винятком фагоцитів з дуже низьким ІІ (0-20%). А саме, ВГЛ-фагоцити ( $r = 0,840$ ), ВГЛ-фагоцити з дуже високим ІІ (85-99%,  $r = 0,861$ ), ВГЛ-фагоцити з високим ІІ (61-84%,  $r = 0,607$ ), ВГЛ-фагоцити з середнім ІІ (41-60%,  $r = 0,664$ ), ВГЛ-фагоцити з низьким ІІ (21-40%,  $r = 0,950$ ).

Навпаки, у контрольних пухлиноносіїв, через 14 днів після прищеплення КГ (рис. 8б), зареєстровані суттєві негативні кореляційні взаємозв'язки між ВГЛ і фагоцитами з дуже високим ІІ (85-99%,  $r = -0,924$ ), високим ІІ (61-84%,  $r = -0,715$ ) та середнім ІІ (41-60%,  $r = -0,659$ ), тоді як між ВГЛ та фагоцитами з низьким ІІ (21-40%) і дуже низьким ІІ (0-20%) кореляційні взаємозв'язки є позитивними ( $r = 0,784$  і  $0,711$ , відповідно).

14-денне ритмічне поіння пухлиноносіїв м.в. Нафтуса, розпочате через добу після прищеплення КГ (рис. 8б), зберігає негативні кореляційні взаємозв'язки між ВГЛ і VIP-фагоцитами та позитивні кореляційні взаємозв'язки між ВГЛ і фагоцитами з дуже низьким ІІ (0-20%), тоді як взаємодія між ВГЛ і фагоцитами з низьким ІІ (21-40%) знівельована.

Аналогічне довільне споживання м.в. Нафтуса пухлиноносіями, для збереження водно-сольового балансу, пом'якшує конкуренцію між ВГЛ і VIP-фагоцитами (рис. 4, 5) та усуває взаємодію між ВГЛ і фагоцитами з середнім ІІ (41-60%), низьким ІІ (21-40%) і дуже низьким ІІ (0-20%, рис. 8б).

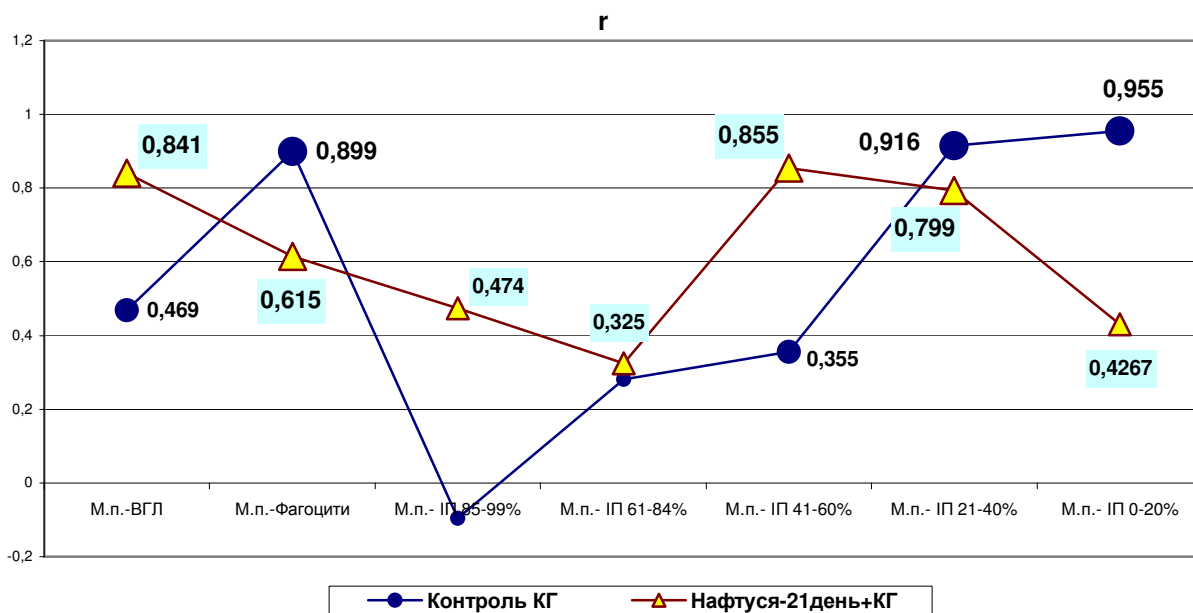
**Рис. 8. Вплив мінеральної води Нафтуса на кореляційні взаємозв'язки між чисельністю ( $10^9$  /л) ВГЛ та фагоцитів у здорових щурів і пухлиноносіїв**



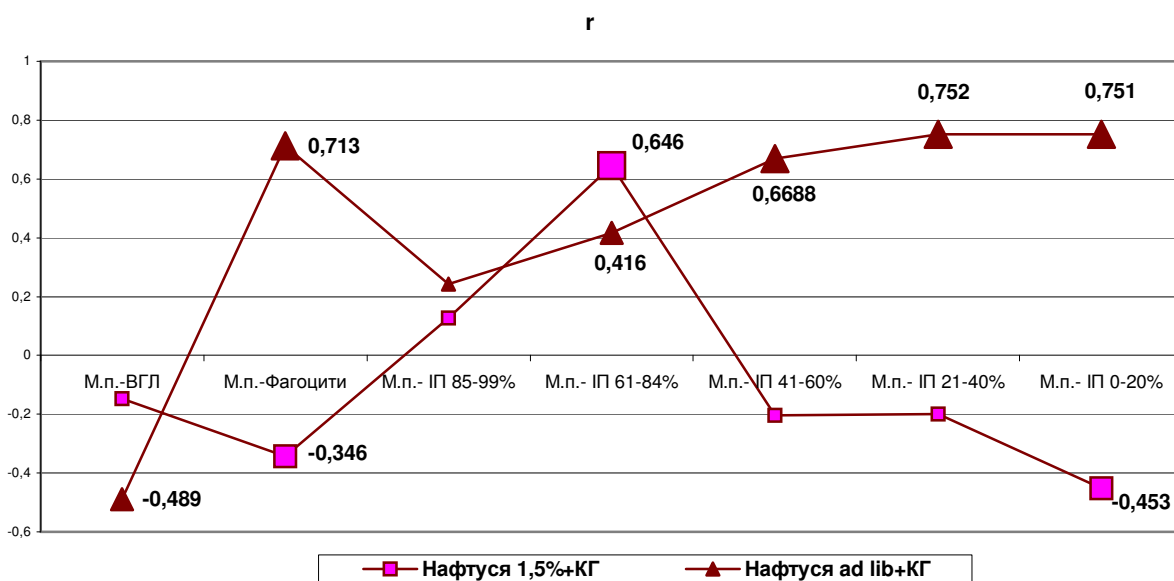
Варте уваги, що кореляційні зв'язки відсутні між ВГЛ і загальною чисельністю фагоцитів у всіх трьох вищезгаданих групах пухлиноносіїв (рис. 8б).

Дослідження кореляційних взаємозв'язків між масою пухлини (м.п.), ВГЛ та фагоцитами дозволило візуалізувати потенційну роль цих білокрівців в гальмування росту КГ.

**Рис. 9. Вплив мінеральної води Нафтуса на кореляційні взаємозв'язки між масою пухлини, ВГЛ і фагоцитами у щурів**



a



б

Зокрема, у контрольних пухлино носіїв (рис. 9а) виявлені позитивні кореляційні взаємозв'язки між масою пухлини і загальною чисельністю ВГЛ ( $r=0,469$ ) та масою пухлини і загальною чисельністю фагоцитів ( $r=0,899$ ), що є типовою реакцією організму на онкоантиген. При цьому, взаємодія між масою пухлини і функціонально активними фагоцитами відсутня. Позитивні кореляційні зв'язки зареєстровані лише між м.п. і фагоцитами з низьким ІП (21-40%,  $r=0,916$ ) та дуже низьким ІП (0-20%,  $r=0,955$ ).

У щурів, котрим КГ прищеплена після 21-денного превентивного поїння м.в. Нафтуса (рис. 9а), також виявлені позитивні кореляційні взаємозв'язки між м.п. і ВГЛ ( $r=0,841$ ) та між м.п. і фагоцитами ( $r=0,612$ ). Водночас, у цих пухлиноносіїв зареєстровані позитивні кореляційні

взаємозв'язки між м.п. і фагоцитами з дуже високим ІП (85-99%,  $r=0,474$ ), середнім ІП (41-60%,  $r=0,855$ ) та низьким ІП (21-40%,  $r=0,799$ ).

Тобто, 21-денне превентивне поїння щурів м.в. Нафтуса і подальше 14-денне поїння, після прищеплення КГ, сприяє суттєвому нарощуванню синергічного потенціалу між масою пухлини, ВГЛ та функціонально активними фагоцитами (рис. 4, 5).

14-денне ритмічне (1,5% м.т.) поїння щурів м.в. Нафтуса, розпочате через добу після прищеплення КГ, супроводжується позитивними кореляційними взаємозв'язками лише між м.п. і фагоцитами з високим ІП (61-84%,  $r=0,646$ ), тоді як між м.п. і загальною чисельністю фагоцитів ( $r=-0,346$ ) та між м.п. і фагоцитами з дуже низьким ІП (0-20%,  $r=-0,453$ ) спостерігається лише тенденція до негативних кореляційних взаємозв'язків (рис. 9б). Взаємодія між м.п. і ВГЛ відсутня.

Аналогічне довільне споживання м.в. Нафтуса пухлиноносіями (рис. 9б), для збереження водно-сольового балансу, супроводжується позитивними кореляційними взаємозв'язками між м.п. і загальним числом фагоцитів ( $r=0,713$ ), а також між м.п. і фагоцитами з середнім ІП (61-84%,  $r=0,669$ ), низьким ІП (21-40%,  $r=0,752$ ) і дуже низьким ІП (0-20%,  $r=0,751$ ). Між м.п. і ВГЛ зареєстровані негативні кореляційні взаємозв'язки ( $r=-0,489$ ).

Видається, що саме фагоцити з дуже високим ІП (85-99%, рис. 5б), щонайбільше “викликані до життя” індукцією мікросомальних монооксигеназ органічними речовинами-кенобіотиками м.в.Нафтуса, є вирішальними в синергічній взаємодії онкоантигена і популяції фагоцитів в цілому.

Варте уваги, що у щурів, превентивно поєних м.в. Нафтуса, ріст КГ вірогідно загальмований на 59,2 %; у щурів, ритмічно поєних м.в. Нафтуса – на 64,4 %, довільно – на 70,4 %.

Таким чином, індукція мікросомальних монооксигеназ органічними речовинами-ксенобіотиками м.в. Нафтуса, зумовлює синхронну активацію перетравлюючої здатності сегментоядерних фагоцитів та ВГЛ, і як наслідок, забезпечує оптимальну реорганізацію взаємодії цих білокрівців, згідно з потребами організму, як здорового, так і ураженого недугою.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бегунова Г.С., Сердан А.А., Клячко Ю.А. Качественный анализ углеводов минеральной воды Нафтуса // Вопр. курортол. – 1985.- № 6. - С. 15-19.
2. Воронцов В.А., Фролов Б.А., Филиппов В.К. О роли изменений естественной резистентности организма в патогенезе опухолевого процесса / Патогенез, диагностика и лечение злокачественных новообразований.- Куйбышев, 1984.- С.36-39.
3. Гепатоцит: Функционально-метаболические свойства / П.В. Гулак, А.М. Дудченко, В.В. Зайцев и др. –М.: Наука, 1985.- 272 с.
4. Глушков А.Н. Механизмы образования и действия антител при канцерогенезе // Эксперим. онкология.- 1999.- 21, № 1.- С. 3-8.
5. Дуглас С.Д., Куи П.Г. Исследование фагоцитоза в клинической практике.- М.: Медицина, 1983.- 112 с.
6. Ивасивка С.В. Морфологическая оценка реакции эндокринного аппарата желудка и двенадцатиперстной кишки на воду Нафтуса // Курортология и физиотерапия.- 1988.- 21.- С. 30-33.
7. Ивасивка С.В. Влияние нагрузки минеральной водой Нафтуса на эндокринные клетки антрального отдела желудка крыс // Вопр. курортол.- 1986.- № 6.- С.55-57.
8. Ивасивка С.В., Ковбаснюк М.Н., Унковская Д.М. Гепатопротекторное действие воды Нафтуса // Деп. в ВИНТИ.- № 3468-В.5.88.
9. Ивасивка С.В., Попович И.Л., Яременко М.С., Ковбаснюк М.Н. Минеральная вода Нафтуса как ксенобиотик // Физиол. журн.- 1990.- 36, № 3.- С. 40-45.
10. Ивасивка С.В., Ковбаснюк М.Н., Ломейко С.Н. Влияние минеральной воды Нафтуса на лейкопоз у крыс // Проблемы патологии в эксперименте и клинике.- Львов, 1993.- Т. XIV.- С. 19-24.
11. Ивасивка С.В. Біологічно активні речовини води Нафтуса, їх генез та механізми фізіологічної дії.- К.: Наук. думка, 1997.- 111 с.
12. Ивасивка С.В., Бубняк А.Б., Ковбаснюк М.М., Попович И.Л. Походження та роль фенолів у водах родовища Нафтусі // Проблеми патології в експерименті та клініці.- Львів, 1994.- Т. XV.- С. 6-11.
13. Ивасивка С.В., Ковбаснюк М.М., Файда О.І. Радіопротекторна дія мінеральної води Нафтуса // Реабілітація та лікування в санаторно-курортних умовах: тези доп. н.-практ. конф., присв. 55-річчю Трускавецького військового санаторію.- Трускавець, 1996.- С. 16-18.
14. Ивасивка С.В., Ковбаснюк М.М., Гучко Б.Я., Петрів М.М. Вплив мінеральної води Нафтуса на склад низькомолекулярних сполук слизової тонкого кишечника щурів // Физиол. журн.- 1998.- 44, № 3.- С. 330.
15. Ивасивка С.В., Гавдяк М.В., Ковбаснюк М.М. Органічні речовини та металорганічні комплекси мінеральних вод як мітогени // Актуальні питання санаторно-курортного лікування та реабілітації: Мат. н.-практ. конф., присв. 30-річчю санаторію “Прикарпаття”.- Трускавець, 1998.- С. 30-31.
16. Кавецкий Р.Е. Опухоль и организм.- К.: Гос. Мед. изд-во УССР, 1962.- 304 с.
17. Кавецкий Р.Е. Взаимодействие опухоли и организма.- К.: Наук. думка, 1977.- 236 с.
18. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., Воробьев А.А. Эндogenous иммуномодуляторы.- С.-Пб: Гиппократ, 1992.- 256 с.
19. Киндзельский Л.П., Бутенко А.К. Естественные клетки-киллеры и их роль в противоопухолевой защите организма // Эксперим. онкология.- 1983.- 5, № 3.- С. 3-9.
20. Ковбаснюк М.М., Ивасивка С.В. Стимуляція еритропоезу мінеральною водою Нафтуса і її біотехнологічним аналогом // Чорнобиль та здоров'я населення: мат. н.-практ. конф.- К., 1994.- Т. II.- С. 38-39.
21. Ковбаснюк М.М., Корзун В.Н., Бейда П.А., Гучко Б.Я. Вплив лікувальної води “Нафтуса” на гемопоез щурів при затруєнні радіоцезієм // Медична реабілітація потерпілих внаслідок Чорнобильської катастрофи: тези доп. н.-практ. конф.- Трускавець, 1996.- С. 25-26.

22. Ломейко С.М., Івасівка С.В., Ковбаснюк М.М. Гемопоетична активність води Нафтуся та її відтворення метаболітами автохтонної мікрофлори // Укр. бальнеол. журн.- 1998.- 1, № 2-3.- С. 20-24.
23. Пинчук В.Г. Развитие идей А.А. Богомольца в области изучения реактивности организма при опухолевом росте // Физиол. журн.- 1981.- 27, № 3.- С. 327-331.
24. Рябов С.И., Ракитянская И.А., Шутко А.Н. Почки и система иммунитета.- Л.: Наука, 1989.- 150 с.
25. Справочник по клиническим лабораторным методам исследования / Под ред. проф. Е.А. Кост.- М.: Медицина, 1975.- 382 с.
26. Уманский Ю.А., Пинчук В.Г. Лимфоциты и опухолевый рост.- К.: Наук. думка, 1978.- 208 с.
27. Циклофосфан.- Рига: Знание, 1965.- 267 с.
28. Kaminsky L.S., Tasko M.I. Small intestinal cytochromes P-450 // Crit. Rev. Toxicol.- 1991.- 21, № 6.- P. 407-422.
29. Niva Y., Iizava O., Ishimoto K., Jiang X., Kanoh T. Electromagnetic wave emitting products and "Kikoh" potentiate human leukocyte functions // Int. J. Biometeorol.- 1993.- 37, № 3.- P. 133-138.
30. Thomas F.B., McCullough F.S., Greenberger N.J. Effect of phenobarbital on the absorption of inorganic and hemoglobin iron in the rat // Gastroenterology.- 1972.- 62, №4.- P. 590-599.

**S.V. IVASIVKA, M.M. KOVBASNYUK**

**THE ROLE OF XENOBIOTIC PROPERTIES OF THE MINERAL WATER NAFTUSSYA AT THE ACTIVITY OF PHAGOCYTES AND NATURAL KILLERES, AT THE REGULATION OF ITS INTERACTION AT THE NORM AND PATHOLOGY**

It is established, that organic substances-xenobiotics of the mineral water Naftussya, inducing microsomal monooxygenases, activate phagocytes and great granular lymphocytes, and also provide the optimum reorganization of its interaction at the norm and pathology.

Лабораторія експериментальної бальнеології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України.

Дата поступлення: 21.03.2011 р.