

## ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗВ'ЯЗКИ МІЖ ЕФЕКТАМИ ВОДИ НАФТУСЯ НА КАНАЛЬЦЕВУ СЕКРЕЦІЮ І МЕТАБОЛІЗМ ТА КОРУ НАДНИРНИКІВ ЩУРІВ

*Вода Нафтуса оказывает стимулирующее действие на канальцевую секрецию в почках посредством активации андрогенной и минералокортикоидной функций коры надпочечников. Это сопровождается гормональнозависимым угнетением завершенности, активности и интенсивности фагоцитоза нейтрофилов, снижением относительного содержания палочкоядерных, повышением абсолютного содержания сегментоядерных нейтрофилов в крови и макрофагов в гемолимфатическом узле, а также концентрации в плазме альбуминов,  $\gamma$ - и  $\beta$ -глобулинов. Повышение абсолютного содержания в крови лимфоцитов и натуральных киллеров и снижение концентрации в плазме  $\alpha 1$ - и  $\alpha 2$ -глобулинов не связано с ее адренотропным эффектом. Перечисленные эффекты воды Нафтуса усиливаются анаболизмом оротатом калия и ослабляются или нивелируются цитостатиком циклоспорином, что свидетельствует об их индуктивном механизме, реализующимся через геном клеток коры надпочечников, эпителия почечных канальцев, гепатоцитов и лимфоцитов.*

\* \* \*

### ВСТУП

Раніше нами виявлено існування як односкерованих, так і різноскерованих стосовно канальцевої секреції змін параметрів імунітету під впливом води Нафтуса per se та в поєднанні із цитостатиком і анаболіком, тобто двох типів зв'язків між імунітетом і секрецією. Ортотип демонструє, що активація водою Нафтуса секреції супроводжується підвищенням вмісту в крові лейкоцитів в цілому та лімфоцитів, натуральних кіллерів, моноцитів і еозинофілів зокрема, а також маси гемолімфатичного вузла за рахунок його лімфоцитів, макрофагів, ендотеліоцитів і ретикулоцитів. Анаболік оротат калію потенціє мітогенні ефекти Нафтусі, натомість цитостатик циклоспорин спричиняє пригнічення як секреції, так і перелічених параметрів імунітету. Інверстип відображує протилежну ситуацію, за якої активація Нафтусею секреції асоціюється із зниженням відносного вмісту в селезінці лімфобластів, в крові - моноцитів, а також інтенсивності і завершеності фагоцитозу нейтрофілами крові. Додаткове застосування анаболіка поглиблює такі ефекти Нафтусі, тоді як цитостатик - реверсує їх [5]. Дане повідомлення містить аналіз функціональних зв'язків між ефектами біоактивної води на канальцеву секрецію і метаболізм та кору наднирників, виявлених в цьому ж експерименті на щурах.

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Експериментальний дизайн описаний в попередній публікації [4].

На всіх етапах експерименту були дотримані вимоги Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбурзька конвенція, 1986 р.).

Цифровий матеріал оброблено методами варіаційного, кореляційного і канонічного аналізів за програмою Statistica.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз параметрів ліпідного обміну (табл.1) свідчить за відсутність суттєвого впливу води Нафтуса як на загальну ліпідемію, так і на рівень холестерину в складі  $\alpha$ -ліпопротеїнів (ЛП), при цьому має місце тенденція до підвищення рівня  $\beta$ -ЛП. Ні цитостатик, ні анаболік не впливають на холестеринемічні ефекти Нафтусі, разом з тим, можна відзначити тенденцію до підвищення ліпідемії при вживанні Нафтусі на тлі цитостатика. Натомість обидва фармакони суттєво

потенціюють зниження рівня білірубіну, яке при самостійному вживання Нафтусі має характер лише тенденції.

Стосовно параметрів ліпопероксидації (табл. 2) виявлено півторарадове підвищення активності супероксиддисмутази (СОД) еритроцитів, яке посилюється цитостатиком, але не анаболіком. Активність іншого антиоксидантного ферменту - каталази плазми - суттєво не змінюється. Рівень в плазмі первинних продуктів ліпопероксидації - дієнових кон'югатів (ДК) - знижується суттєво, а проміжного - малонового диальдегіду (МДА) - на межі значущості. Обидва фармакони дещо посилюють дані ефекти Нафтусі, при цьому в більшій мірі - анаболік, але незначуще. Антиоксидантний індекс (АОІ), обчислений за формулою:

$$AOI = (СОД * Каталаза / ДК * МДА)^{0,25},$$

під впливом Нафтусі підвищується на  $31 \pm 10\%$ , анаболік практично не впливає на антиоксидантний ефект води ( $36 \pm 8\%$ ), а цитостатик - незначно посилює його ( $46 \pm 16\%$ ).

Отже, на ефекти Нафтусі на параметри ліпідного обміну ні цитостатик, ні анаболік суттєво не впливають, разом з тим вони спричиняють гіпобілірубінемію.

Таблиця 1

Сумісний вплив води Нафтуса на каналцеву секрецію і параметри ліпідного обміну

№	Показник		n	Пара- метри	Секреція, %/2 год	Ліпіди, г/л	Холестерин β-ЛП, мМ/л	Холестерин α-ЛП, мМ/л	Білірубін, мкМ/л
	Група								
1	Контроль	7	X±m	54,1±2,5	2,23±0,16	0,73±0,06	1,30±0,21	11,2±1,7	
			I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,05	1,00±0,07	1,00±0,09	1,00±0,16	1,00±0,15	
			d±m	0,00±0,15	0,00±0,32	0,00±0,29	0,00±0,43	0,00±0,18	
2	Нафтуса per se	11	X±m	63,2±2,1*	2,29±0,15	0,84±0,07	1,26±0,16	8,5±2,3	
			I <sub>D</sub> ±m	1,17±0,04	1,03±0,07	1,15±0,09	0,97±0,13	0,76±0,21	
			d±m	+0,54±0,13	+0,12±0,31	+0,51±0,32	-0,08±0,33	-0,29±0,24	
3	Нафтуса і цитостатик	4	X±m	29,0±3,2*	2,65±0,34	0,84±0,12	1,31±0,27	5,4±2,4*	
			I <sub>D</sub> ±m	0,54±0,06	1,19±0,10	1,14±0,17	1,01±0,13	0,48±0,22	
			d±m	-1,50±0,19	+0,86±0,40	+0,48±0,50	+0,02±0,35	-0,61±0,26	
4	Нафтуса і анаболік	6	X±m	82,0±2,7*	2,31±0,21	0,82±0,11	1,18±0,11	2,8±0,4*	
			I <sub>D</sub> ±m	1,52±0,05	1,03±0,09	1,12±0,15	0,91±0,09	0,25±0,04	
			d±m	+1,67±0,16	+0,16±0,43	+0,39±0,48	-0,24±0,23	-0,89±0,05	
			P <sub>2-3</sub>	c	ns	ns	ns	ns	
			P <sub>2-4</sub>	c	ns	ns	ns	a	
			P <sub>3-4</sub>	c	ns	ns	ns	ns	

Примітки: 1. Параметри, вірогідно відмінні від контрольних, позначені \*.

2. Вірогідність міжгрупових розбіжностей позначено буквами (ns-незначуща; a-p<0,05; b-p<0,01; c-p<0,001).

Таблиця 2

Вплив води Нафтуса на параметри перекисного окиснення ліпідів

№	Показник		n	Пара- метри	СОД, од/мл	Каталаза, пкат/мл	Дієнові кон'югати, E <sup>232</sup> /мл	Малоновий диальдегід, нМ/мл
	Група							
1	Контроль	7	X±m	50±14	32±6	1,80±0,07	61±3	
			I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,28	1,00±0,18	1,00±0,04	1,00±0,05	
			d±m	0,00±0,48	0,00±0,55	0,00±0,18	0,00±0,19	
2	Нафтуса per se	11	X±m	76±13*	35±3	1,53±0,13*	52±5	
			I <sub>D</sub> ±m	1,52±0,23	1,07±0,09	0,85±0,06	0,85±0,09	
			d±m	+0,88±0,40	+0,22±0,28	-0,67±0,30	-0,59±0,35	
3	Нафтуса і цитостатик	4	X±m	142±21*	28±3	1,58±0,10*	50±4*	
			I <sub>D</sub> ±m	2,83±0,43	0,87±0,10	0,88±0,05	0,82±0,06	
			d±m	+3,10±0,70	-0,38±0,30	-0,56±0,24	-0,70±0,24	
4	Нафтуса і анаболік	6	X±m	84±13*	33±4	1,40±0,10*	48±4*	
			I <sub>D</sub> ±m	1,68±0,26	1,02±0,14	0,78±0,06	0,78±0,06	
			d±m	+1,15±0,44	+0,07±0,41	-0,99±0,26	-0,85±0,24	
			P <sub>2-3</sub>	a	ns	ns	ns	
			P <sub>2-4</sub>	ns	ns	ns	ns	
			P <sub>3-4</sub>	a	ns	ns	ns	

З-поміж азотистих речовин і ферментів (табл.3) Нафтуса в найбільшій мірі підвищує рівень молекул середньої маси (МСМ), в меншій - сечовини і амілази, а рівні креатинінемії, АлТ і АсТ суттєво не змінюються. Обидва фармакони, особливо анаболік, посилюють ефекти Нафтусі на рівень сечовини, МСМ і амілази, а також спричиняють підвищення рівня креатиніну, АлТ і АсТ. Отже, попри різноскеровані ефекти на каналцеву секрецію, цитостатик і анаболік чинять односкеровані потенціюючі ефекти на рівень в плазмі азотистих речовин і активність ферментів.

Таблиця 3

Вплив води Нафтуса на вміст в плазмі азотистих речовин та ферментемію

№	Показник Група	n	Параметри	Сечовина, мМ/л	Креатинін, мкМ/л	МСМ, од.	АлТ, нкат/л	АсТ, нкат/л	Амілаза, мг/с*л
1	Контроль	7	X±m	1,23±0,12	32,5±1,3	527±73	89±16	66±19	102±12
			I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,10	1,00±0,04	1,00±0,14	1,00±0,18	1,00±0,29	1,00±0,11
			d±m	0,00±0,37	0,00±0,14	0,00±0,45	0,00±0,41	0,00±0,62	0,00±0,42
2	Нафтуса per se	11	X±m	1,62±0,12*	28,6±3,7	796±71*	103±18	77±12	134±9*
			I <sub>D</sub> ±m	1,31±0,10	0,88±0,11	1,51±0,14	1,16±0,21	1,18±0,19	1,31±0,09
			d±m	+1,15±0,37	-0,41±0,39	+1,66±0,44	+0,38±0,49	+0,38±0,40	+1,14±0,32
3	Нафтуса і цитостатик	4	X±m	1,78±0,20*	38,5±2,6*	780±120*	128±5*	94±7*	146±16*
			I <sub>D</sub> ±m	1,44±0,16	1,18±0,06	1,48±0,20	1,44±0,06	1,44±0,10	1,42±0,15
			d±m	+1,62±0,60	+0,63±0,23	+1,56±0,65	+1,03±0,13	+0,94±0,22	+1,55±0,60
4	Нафтуса і анаболік	6	X±m	2,02±0,13*	40,8±2,5*	918±14*	132±10*	118±9*	158±11*
			I <sub>D</sub> ±m	1,64±0,10	1,26±0,08	1,74±0,03	1,48±0,12	1,81±0,13	1,54±0,11
			d±m	+2,34±0,38	+0,88±0,26	+2,40±0,09	+1,14±0,28	+1,72±0,28	+1,99±0,39
			P <sub>2-3</sub>	ns	a	ns	ns	ns	ns
			P <sub>2-4</sub>	a	a	ns	ns	a	ns
			P <sub>3-4</sub>	ns	ns	ns	ns	a	ns

Натомість має місце чітка закономірність стосовно сумісних змін каналцевої секреції і білкових фракцій плазми крові (табл. 4). Зокрема, індукована Нафтусею гіперальбумінемія цілком відвертається цитостатиком і потенціюється анаболіком. Анаболік також значно посилює спричинені Нафтусею гіпер-β- і γ-глобулінемію, проте цитостатик на ці ефекти води суттєво не впливає. Натомість рівні α1- і α2-глобулінів, непадлеглі впливу Нафтусі, на тлі додаткового застосування анаболіка суттєво знижуються, а на тлі цитостатика - підвищуються. Тимолову пробу виявлено приблизно однаковою мірою зниженою в усіх трьох дослідних групах.

Таблиця 4

Вплив води Нафтуса на вміст в плазмі білкових фракцій

№	Показник Група	n	Параметри	Альбуміни, г/л	α1-глобуліни, г/л	α2-глобуліни, г/л	β-глобуліни, г/л	γ-глобуліни, г/л	Тимолова проба, од
1	Контроль	7	X±m	12,4±0,6	1,43±0,07	8,32±0,40	5,83±0,28	4,11±0,20	3,52±0,55
			I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,05	1,00±0,05	1,00±0,05	1,00±0,05	1,00±0,05	1,00±0,16
			d±m	0,00±0,14	0,00±0,28	0,00±0,32	0,00±0,23	0,00±0,27	0,00±0,23
2	Нафтуса per se	11	X±m	19,2±1,8*	1,42±0,04	8,53±0,25	7,01±0,31*	4,67±0,21*	1,35±0,17*
			I <sub>D</sub> ±m	1,55±0,15	0,99±0,03	1,02±0,03	1,20±0,05	1,14±0,05	0,38±0,05
			d±m	+1,60±0,43	-0,05±0,17	+0,17±0,20	+0,95±0,26	+0,78±0,29	-0,90±0,07
3	Нафтуса і цитостатик	4	X±m	12,5±0,6	1,60±0,07*	9,29±0,46	6,76±0,33*	4,81±0,25*	2,17±0,39*
			I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,05	1,12±0,05	1,12±0,05	1,16±0,06	1,17±0,06	0,61±0,17
			d±m	+0,01±0,15	+0,67±0,30	+0,78±0,35	+0,75±0,27	+0,97±0,35	-0,56±0,25
4	Нафтуса і анаболік	6	X±m	21,6±0,7*	1,05±0,07*	6,82±0,48	9,43±0,32*	5,90±0,20*	1,28±0,10*
			I <sub>D</sub> ±m	1,74±0,06	0,73±0,05	0,82±0,06	1,62±0,05	1,43±0,05	0,36±0,03
			d±m	+2,15±0,17	-1,54±0,29	-1,21±0,38	+2,92±0,26	+2,48±0,27	-0,93±0,04
			P <sub>2-3</sub>	b	a	ns	ns	ns	ns
			P <sub>2-4</sub>	ns	c	b	c	c	ns
			P <sub>3-4</sub>	c	c	b	c	c	a

Наші дані про метаболічні ефекти Нафтусі per se узгоджуються, в принципі, з отриманими раніше [2].

Канонікальний кореляційний аналіз зв'язків каналцевої секреції з параметрами метаболізму виявив суттєві коефіцієнти лише для 6 з них, які виключно стосуються білкових фракцій (табл. 5).

Таблиця 5

Підсумки канонікального аналізу зв'язків каналцевої секреції з параметрами метаболізму

Показник	Коефіцієнти кореляції	Канонікальні ваги	Структурні коефіцієнти
$\alpha$ 1-глобуліни	<b>-0,70</b>	-6,14	<b>0,69</b>
$\alpha$ 2-глобуліни	<b>-0,59</b>	4,77	<b>0,59</b>
$\beta$ -глобуліни	<b>0,48</b>	-12,7	<b>-0,44</b>
Альбуміни	<b>0,46</b>	0,08	<b>-0,45</b>
$\gamma$ -глобуліни	<b>0,34</b>	10,7	<b>-0,29</b>
Тимолова проба	<b>-0,32</b>	0,50	<b>0,31</b>
Супероксиддисмутаза	-0,29	-0,62	0,27
Ліпіди	-0,22	-0,35	0,14
Сечовина	0,20	0,49	-0,13
Дієнові кон'югати	-0,16	1,02	0,22
Холестерин $\alpha$ -ліпопротеїнів	-0,16	23,6	-0,05
Молекули середньої маси	0,16	0,58	-0,09
Аспартатамінотрансфераза	0,11	0,02	-0,15
Каталаза	0,09	-0,01	-0,09
Амілаза	0,09	0,39	-0,02
Білірубін	-0,06	-0,06	-0,02
Малоновий диальдегід	-0,06	-0,92	0,10
Холестерин $\beta$ -ліпопротеїнів	-0,04	11,9	0,20
Аланінамінотрансфераза	0,02	-0,11	-0,01
Креатинін	0,01	-0,38	0,03

Коефіцієнт канонікальної кореляції складає 0,981 ( $\chi^2=49,4$ ;  $\Lambda$  Prime=0,037;  $p<0,001$ ), що візуалізовано на рис. 1.

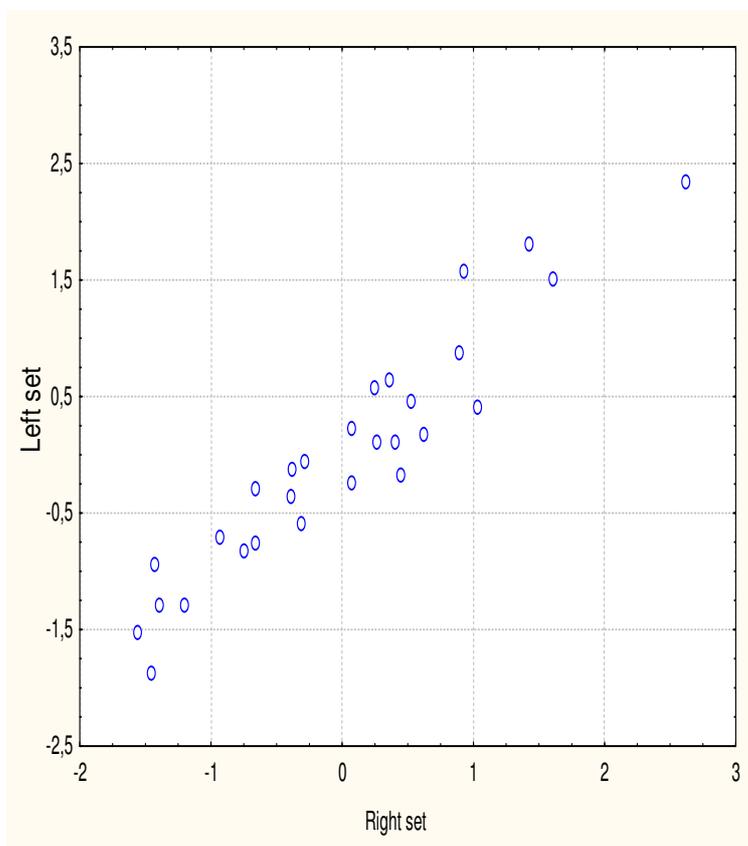


Рис.1. Канонікальна кореляція між каналцевою секрецією (вісь X) та параметрами метаболізму (вісь Y)

На наступному етапі проаналізовано сумісний вплив Нафтусі на каналцеву секрецію і морфо-функціональний стан наднирників (табл. 6). Виявлено, що Нафтуса спричиняє незначне, але вірогідне збільшення їх маси, при цьому в більшій мірі збільшуються: 1) товщина кори наднирників; 2) К/Na-коефіцієнт сечі - маркер мінералокортикоїдної активності, зумовленої у щурів як альдостероном, так і кортикостероном - продуктами відповідно гломерулярного і фасцикулярного шарів кори; 3) екскреція з сечею 17-кетостероїдів - метаболітів андрогенів, головним джерелом яких у самок є ретикулярний шар кори наднирників.

Таблиця 6

Вплив води Нафтуса на морфо-функціональні параметри наднирників

№	Показник Група	n	Пара-метри	Маса наднирників, мг	Товщина кори наднирників, мкм	Екскреція 17-КС, нМ/10 год	К/Na-коефіцієнт сечі
1	Контроль	7	X±m I <sub>D</sub> ±m d±m	76±3 1,00±0,04 0,00±0,52	450±12 1,00±0,06 0,00±0,35	50±6 1,00±0,12 0,00±0,25	1,47±0,16 1,00±0,11 0,00±0,23
2	Нафтуса per se	11	X±m I <sub>D</sub> ±m d±m	81±1* 1,06±0,01 +0,85±0,18	571±9* 1,27±0,04 +1,49±0,24	102±11* 2,05±0,23 +2,22±0,49	2,29±0,19* 1,56±0,13 +1,19±0,27
3	Нафтуса і цитостатик	4	X±m I <sub>D</sub> ±m d±m	75±1 0,98±0,02 -0,34±0,23	455±10 1,01±0,05 +0,08±0,28	46±6 0,93±0,12 -0,15±0,25	1,39±0,13 0,95±0,09 -0,11±0,19
4	Нафтуса і анаболік	6	X±m I <sub>D</sub> ±m d±m	78±2 1,02±0,02 +0,36±0,36	658±8* 1,46±0,04 +2,89±0,22	126±7* 2,53±0,14 +3,24±0,30	3,01±0,27* 2,05±0,18 +2,23±0,38
			P <sub>2-3</sub>	b	c	c	b
			P <sub>2-4</sub>	ns	c	ns	a
			P <sub>3-4</sub>	ns	c	c	c

Цитостатик цілком превентує стимулюючу дію Нафтусі на кору наднирників, натомість анаболік суттєво її потенціює.

Виявлена закономірність стосується маси наднирників лише частково, що підтверджується несуттєвим коефіцієнтом кореляції, на відміну від інших трьох морфо-функціональних параметрів (табл. 7).

Таблиця 7

Підсумки канонікального аналізу зв'язків каналцевої секреції з морфо-функціональними параметрами наднирників

Показник	Коефіцієнти кореляції	Канонікальні ваги	Структурні коефіцієнти
Товщина кори наднирників	<b>0,57</b>	-1,20	<b>-0,99</b>
Екскреція 17-КС	<b>0,53</b>	-0,23	<b>-0,93</b>
К/Na-коефіцієнт сечі	<b>0,51</b>	0,48	<b>-0,89</b>
Маса наднирників	0,27	-0,05	<b>-0,47</b>

В цілому канонікальна кореляція між каналцевою секрецією та корою наднирників (рис. 2) виявилась середньої сили ( $r^* = 0,575$ ;  $\chi^2 = 9,6$ ;  $\Lambda$  Prime = 0,67;  $p = 0,047$ ).

Графічний аналіз виявляє два типи зв'язків між змінами під впливом води Нафтуса (per se і в поєднанні із цитостатиком чи анаболіком) каналцевої секреції і параметрів метаболізму та кори наднирників (рис. 3). Ортотип зв'язків демонструє, що активація Нафтусею каналцевої секреції супроводжується збільшенням маси наднирників, підвищенням мінералокортикоїдної і андрогенної функцій їх кори, а також активності каталази плазми пересічно на  $1,33 \pm 0,42$   $\sigma$ . Анаболік оротат калію посилює вплив Нафтусі на перелічені параметри ( $+1,99 \pm 0,76$   $\sigma$ ). Натомість пригнічення каналцевої секреції на тлі цитостатика циклоспорину супроводжується зменшенням індексу їх величин до  $-0,27 \pm 0,07$   $\sigma$ . Інверстип стосується реципрокних змін каналцевої секреції з одного боку та рівнів в плазмі  $\alpha 1$ - і  $\alpha 2$ -глобулінів, холестерину  $\alpha$ -ліпопротеїнів і загальних ліпідів - з іншого боку. Якщо гальмування секреції асоціюється із підвищенням сумарного індексу перелічених параметрів на  $0,67 \pm 0,19$   $\sigma$ , то прискорення її під впливом Нафтусі на тлі анаболіка - зниженням на  $0,98 \pm 0,40$   $\sigma$ . При цьому Нафтуса per se в цьому руслі неефективна ( $+0,09 \pm 0,06$ ).

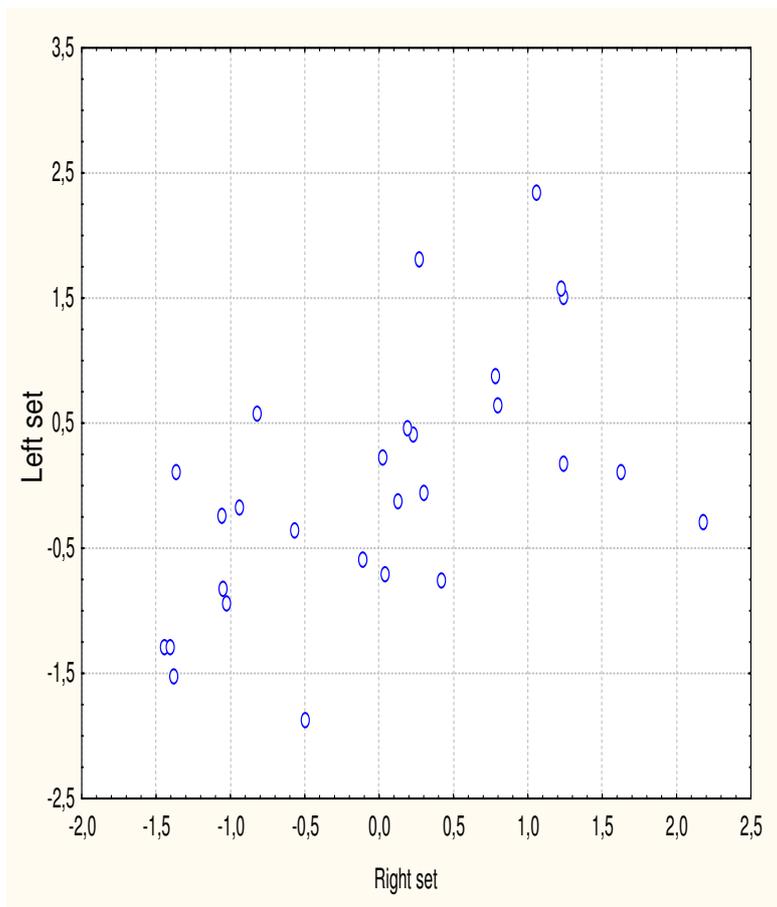


Рис.2. Канонікальна кореляція між каналцевою секрецією (вісь X) та морфофункціональними параметрами кори наднирників (вісь Y)

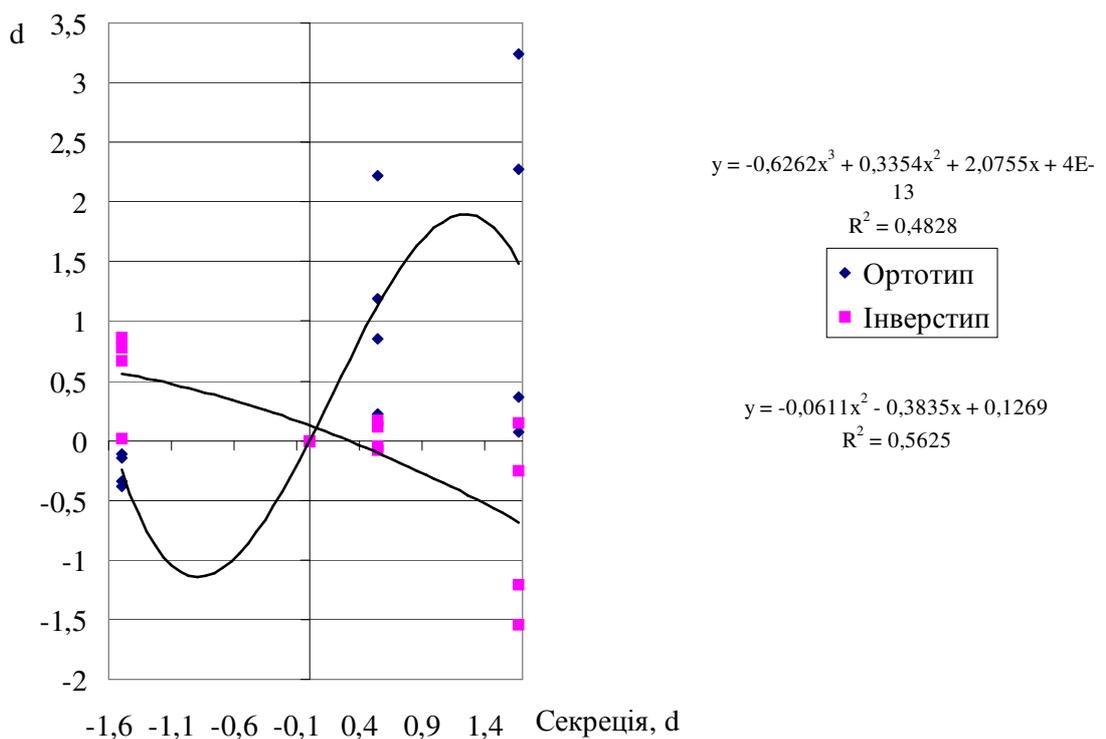


Рис. 3. Два типи зв'язків між змінами каналцевої секреції і параметрів метаболізму та кори наднирників

З метою з'ясування причинно-наслідкових зв'язків між секрецією і параметрами імунітету, метаболізму та кори наднирників розраховували коефіцієнти парціальної кореляції (табл. 8). Виявлено, що як прямі зв'язки середньої сили між секрецією і андрогенною та мінералокортикоїдною активністю (МКА) кори наднирників, так і інверсні зв'язки середньої сили між секрецією і завершеністю та інтенсивністю фагоцитозу нейтрофілів сходять нанівець за умовного виключення фагоцитарних чи гормональних параметрів, котрі, своєю чергою, тісно чи посередньо інверсно зв'язані між собою. Сказане стосується також відносного вмісту паличкоядерних нейтрофілів (ПЯН) і абсолютного - сегментоядерних (СЯН), тобто потенційних мікрофагів, в крові та абсолютного вмісту макрофагів - у гемолімфатичному вузлі.

Таблиця 8

Коефіцієнти парної і парціальної кореляції між секрецією і параметрами імунітету, метаболізму та кори наднирників

y	x <sub>1</sub>	x <sub>2</sub>	R <sub>yx<sub>1</sub></sub>	R <sub>x<sub>1</sub>x<sub>2</sub></sub>	R <sub>yx<sub>2</sub></sub>	x <sub>2</sub> R <sub>yx<sub>1</sub></sub>
Секреція	Індекс бактерицидності	17-КС	-0,55	-0,91	0,53	-0,2
Секреція	Індекс бактерицидності	МКА	-0,55	-0,89	0,51	-0,24
Секреція	Мікробне число	17-КС	-0,43	-0,51	0,53	-0,22
Секреція	Мікробне число	МКА	-0,43	-0,49	0,51	-0,23
Секреція	Паличкоядерні нейтрофіли, %	17-КС	-0,47	-0,5	0,53	-0,28
Секреція	Паличкоядерні нейтрофіли, %	МКА	-0,47	-0,5	0,51	-0,29
Секреція	Сегментоядерні нейтрофіли	17-КС	0,42	0,43	0,53	0,25
Секреція	Сегментоядерні нейтрофіли	МКА	0,42	0,41	0,51	0,27
Секреція	Макрофаги ГЛ вузла	17-КС	0,32	0,29	0,53	0,20
Секреція	Лімфоцити	17-КС	0,55	0,32	0,53	0,47
Секреція	Лімфоцити	МКА	0,55	0,22	0,51	0,52
Секреція	Натуральні кіллери	17-КС	0,37	0,24	0,53	0,30
Секреція	Гама-глобуліни	МКА	0,34	0,69	0,51	-0,02
Секреція	Бета-глобуліни	МКА	0,48	0,75	0,51	0,17
Секреція	Альфа2-глобуліни	МКА	-0,6	-0,3	0,51	-0,54
Секреція	Альфа1-глобуліни	МКА	-0,7	-0,4	0,51	-0,63
Секреція	Гама-глобуліни	17-КС	0,34	0,64	0,53	0,001
Секреція	Бета-глобуліни	17-КС	0,48	0,71	0,53	0,17
Секреція	Альфа2-глобуліни	17-КС	-0,6	-0,2	0,53	-0,59
Секреція	Альфа1-глобуліни	17-КС	-0,7	-0,4	0,53	-0,63
Плазмоцити селезінки	Гама-глобуліни	17-КС	0,64	0,64	0,14	0,72
Плазмоцити селезінки	Бета-глобуліни	17-КС	0,61	0,71	0,14	0,73
Плазмоцити селезінки	Гама-глобуліни	МКА	0,64	0,69	0,27	0,65
Плазмоцити селезінки	Бета-глобуліни	МКА	0,61	0,75	0,27	0,64

Звідси випливає припущення, що первинним ефектом води Нафтуса є вже відома [3,6] активація андрогенної і мінералокортикоїдної функцій наднирників шляхом індукції її органічними речовинами-ксенобіотиками геному клітин ретикулярного і гломерулярного шарів адреналової кори, а зміни каналцевої секреції (рис. 4) і супутні зміни параметрів фагоцитозу (рис. 5), вмісту ПЯН, СЯН та макрофагів спричинені дією гормонів.

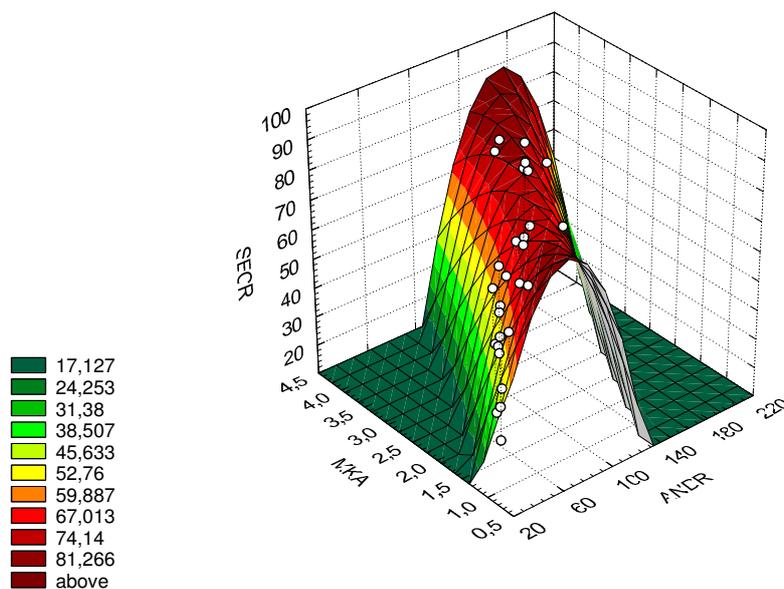


Рис. 4. Залежність каналцевої секреції від сумісного впливу андрогенної та мінералокортикоїдної активності

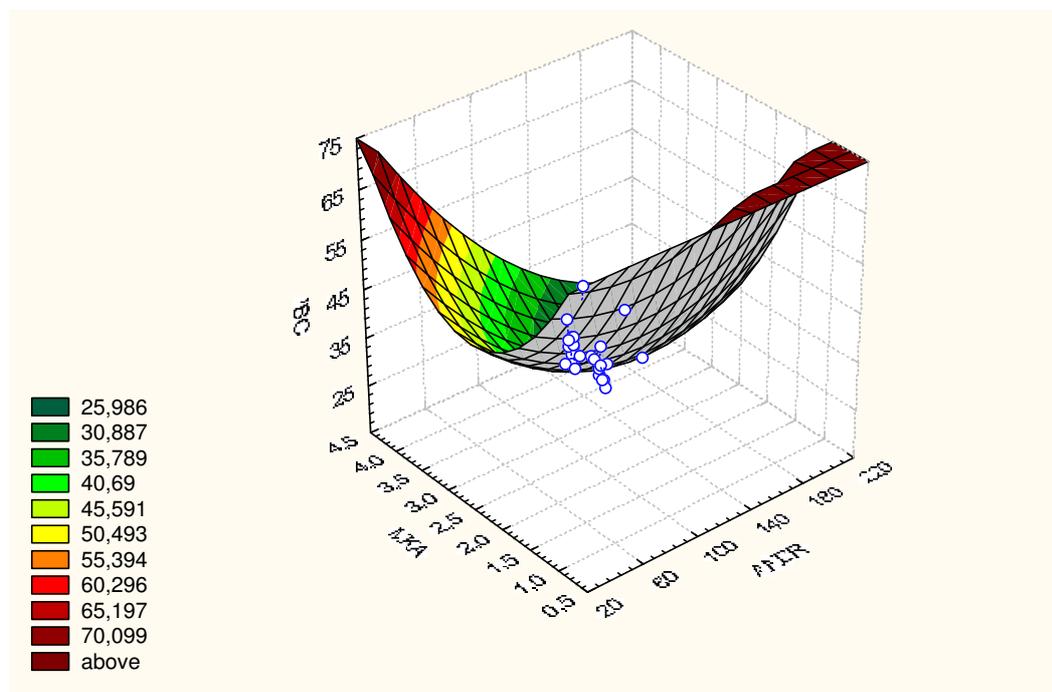


Рис. 5. Залежність індексу бактерицидності нейтрофілів від сумісного впливу андрогенної та мінералокортикоїдної активності

Залежність швидкості секреції (z) від сумісного впливу андрогенів (x) і мінералокортикоїдів (y) апроксимується двома рівняннями:

$$z = 55,2 + 1,665*x - 65,098*y - 0,017*x^2 + 0,974*xy - 9,749*y^2;$$

$$z = 40,4 + 0,210*x + 0,756*y; R = 0,532; F_{(2,25)} = 4,94; p = 0,016.$$

Для індексу бактерицидності (IBC) відповідні рівняння регресії мають наступний вигляд:

$$z = 97,1 - 0,069*x - 35,33*y + 0,001*x^2 - 0,105*xy + 7,40*y^2;$$

$$z = 69,5 - 0,186*x - 5,41*y; R = 0,940; F_{(2,25)} = 94,4; p < 10^{-5}.$$

Підсумки кореляційно-регресивного аналізу (КРА) залежності параметрів мікро- і макрофагів від сумісного впливу андрогенів і мінералокортикоїдів приведені у табл. 9-12).

Таблиця 9

КРА гормональної детермінації мікробного числа нейтрофілів

Незалежні (детермінуючі) змінні	r	b	±m	t	p
17-КС сечі	-0,51	-0,0084	0,0203	0,41	0,68
К/Na-коефіцієнт сечі	-0,49	-0,640	1,047	0,61	0,55
		<b>a=9,83</b>	0,81	12,2	<10 <sup>-6</sup>

Стандартна похибка для залежної змінної: ±1,35; R=0,548; R<sup>2</sup>=0,300; F<sub>(2,25)</sub>=5,36; p=0,012

Таблиця 10

КРА гормональної детермінації відносного вмісту паличкоядерних нейтрофілів

Незалежні (детермінуючі) змінні	r	b	±m	t	p
17-КС сечі	-0,50	-0,0045	0,0089	0,50	0,62
К/Na-коефіцієнт сечі	-0,50	-0,2365	0,4602	0,51	0,61
		<b>a=2,52</b>	0,35	7,1	<10 <sup>-6</sup>

Стандартна похибка для залежної змінної: ±0,59%; R=0,544; R<sup>2</sup>=0,295; F<sub>(2,25)</sub>=5,24; p=0,013

Таблиця 11

КРА гормональної детермінації абсолютного вмісту сегментоядерних нейтрофілів

Незалежні (детермінуючі) змінні	r	b	±m	t	p
17-КС сечі	0,43	0,088	0,044	2,0	0,056
К/Na-коефіцієнт сечі	0,41	-3,05	2,27	1,35	0,19
		<b>a=5,38</b>	1,75	3,07	0,005

Стандартна похибка для залежної змінної: ±2,92 Г/л; R=0,475; R<sup>2</sup>=0,226; F<sub>(2,25)</sub>=3,65; p=0,041

Таблиця 12

КРА гормональної детермінації масового індексу макрофагів гемолімфатичного вузла

Незалежні (детермінуючі) змінні	r	b	±m	t	p
17-КС сечі	0,29	0,0083	0,0037	2,26	0,033
К/Na-коефіцієнт сечі	0,17	-0,349	0,189	1,85	0,077
		<b>a=0,342</b>	0,146	2,35	0,027

Стандартна похибка для залежної змінної:  $\pm 0,24$ ;  $R=0,441$ ;  $R^2=0,195$ ;  $F_{(2,25)}=3,02$ ;  $p=0,067$ 

Кореляційний аналіз дає підстави для припущення і про кортикостероїдний механізм підвищення рівня в плазмі  $\beta$ - і  $\gamma$ -глобулінів (табл. 13,14). Джерелом їх є, очевидно, плазмоцити селезінки, про що свідчить тісний зв'язок вмісту останніх як з  $\beta$ - ( $r=0,61$ ), так і з  $\gamma$ -глобулінами ( $r=0,64$ ) (рис.6).

Таблиця 13

КРА гормональної детермінації рівня  $\beta$ -глобулінів

Незалежні (детермінуючі) змінні	r	b	±m	t	p
17-КС сечі	0,71	-0,003	0,016	0,16	0,87
К/Na-коефіцієнт сечі	0,75	1,56	0,81	1,91	0,067
		<b>a=4,14</b>	0,63	6,58	$<10^{-5}$

Стандартна похибка для залежної змінної:  $\pm 1,05$  г/л;  $R=0,751$ ;  $R^2=0,564$ ;  $F_{(2,25)}=16,1$ ;  $p<10^{-4}$ 

Таблиця 14

КРА гормональної детермінації рівня  $\gamma$ -глобулінів

Незалежні (детермінуючі) змінні	r	b	±m	t	p
17-КС сечі	0,64	-0,002	0,009	0,24	0,81
К/Na-коефіцієнт сечі	0,69	0,838	0,494	1,70	0,10
		<b>a=3,25</b>	0,38	8,54	$<10^{-6}$

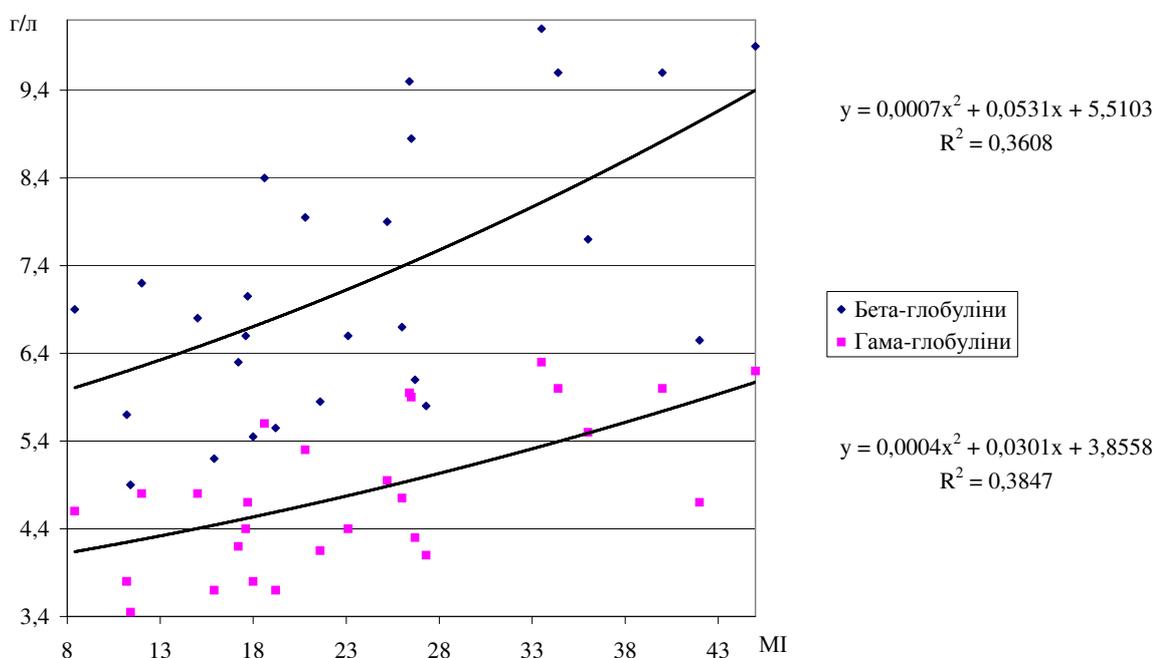
Стандартна похибка для залежної змінної:  $\pm 0,63$  г/л;  $R=0,689$ ;  $R^2=0,474$ ;  $F_{(2,25)}=11,3$ ;  $p<10^{-3}$ 

Рис. 6. Залежність вмісту в плазмі глобулінів від масового індексу плазмоцитів селезінки

Натомість кореляційні зв'язки між каналцевою секрецією і абсолютним вмістом в крові загальних лімфоцитів і натуральних кіллерів, за умовного виключення гормонального впливу, практично не змінюються (табл. 15,16, рис. 7,8). Це свідчить на користь припущення про гормонально-незалежний індуктивний вплив ксенобіотиків Нафтусі на проліферацію лімфоцитів і натуральних кіллерів.

Таблиця 15

КРА детермінації абсолютного вмісту лімфоцитів

Незалежні (детермінуючі) змінні	r	b	±m	t	p
Канальцева секреція	0,55	0,120	0,045	2,66	0,013
17-КС сечі	0,32	0,004	0,019	0,21	0,83
		<b>a=2,79</b>	2,39	1,17	0,25

Стандартна похибка для залежної змінної: ±3,44 Г/л; R=0,549; R<sup>2</sup>=0,301; F<sub>(2,25)</sub>=5,39; p=0,011

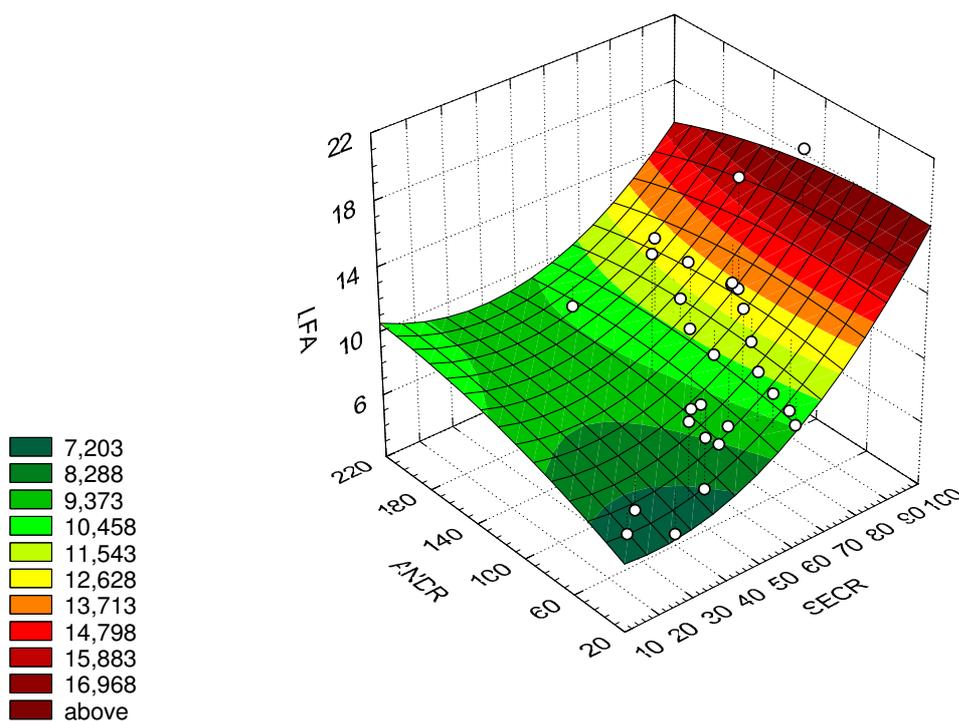


Рис. 7. Залежність абсолютного вмісту лімфоцитів від сумісного впливу каналцевої секреції та андрогенів

Таблиця 16

КРА детермінації абсолютного вмісту натуральних кіллерів

Незалежні (детермінуючі) змінні	r	b	±m	t	p
Канальцева секреція	0,37	0,0058	0,0038	1,51	0,14
17-КС сечі	0,24	0,0005	0,0016	0,28	0,78
		<b>a=0,172</b>	0,203	0,85	0,40

Стандартна похибка для залежної змінної: ±0,29 Г/л; R=0,369; R<sup>2</sup>=0,136; F<sub>(2,25)</sub>=1,97; p=0,16

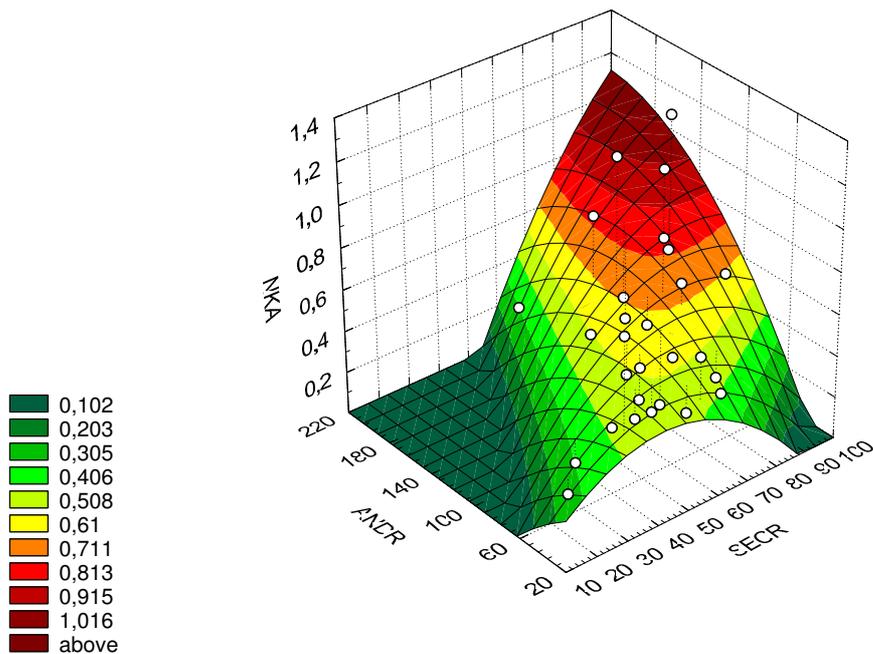


Рис. 8. Залежність абсолютного вмісту натуральних кіллерів від сумісного впливу каналцевої секреції та андрогенів

Альбумінемія тісно прямо корелює із андрогенами ( $r=0,98$ ) і слабо інверсно - із кортикостероїдами ( $r=-0,30$ ), що узгоджується із анаболічними властивостями перших і катаболічними - других.

Вплив води Нафтуса на рівні  $\alpha 1$ - і  $\alpha 2$ -глобулінів співрозмірний із таким на секрецію (рис. 9) і цілком незалежний від гормонів, позаяк умовне виключення впливу останніх не змінює парціальних коефіцієнтів.

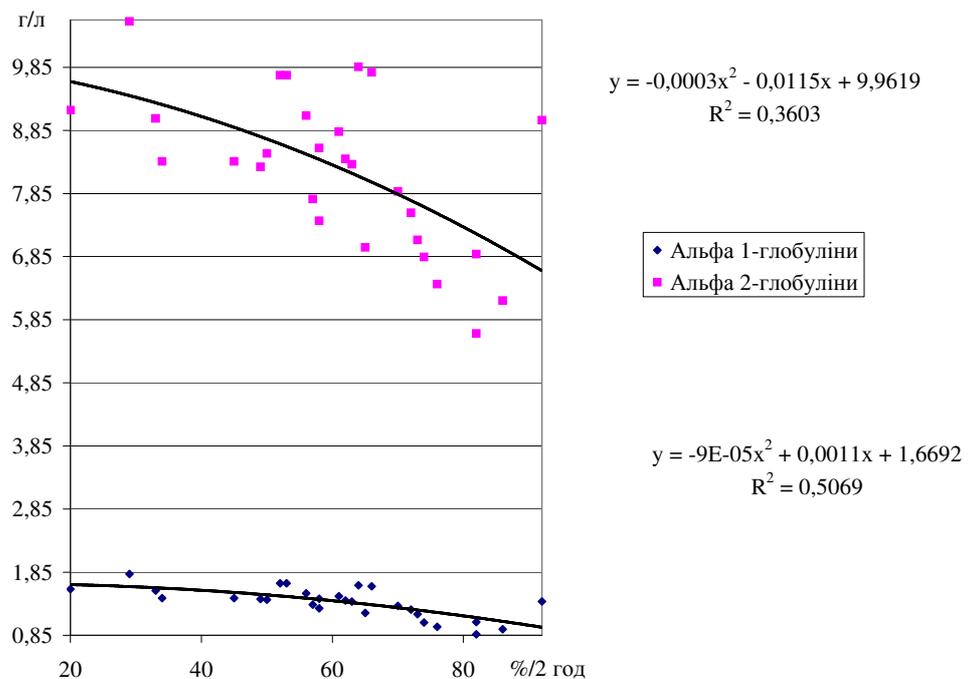


Рис. 9. Зв'язки між каналцевою секрецією та вмістом в плазмі альфа-глобулінів

Механізм такого ефекту, слід гадати, полягає у індукції інгібіторів синтезу даних глобулінів у гепатоцитах. Це припущення базується на відомих даних про здатність Нафтусі активувати синтез інгібітора рибонуклеази ядер гепатоцитів [8].

Слід відзначити, що індукторні властивості біоактивної води Нафтуся, точніше її органічних речовин-ксенобіотиків, не є унікальними. Так, давно відомо про аналогічні ефекти нафталану [1]. Недавно показано [7], що ксенобіотики, синтезовані на основі гліколю, всмоктуючись через неушкоджену шкіру щурів, спричиняють зростання в 1,3-1,7 раза кількості зрілих плазмоцитів в лімфовузлах і селезінці, не впливаючи на рівень плазмобластів і проплазмоцитів. Це, на думку авторів, свідчить за напаруженість імуногенезу. Слід погодитись і з іншою їх тезою, що проліферацію імунокомпетентних клітин можна розцінити як прояв компенсаторно-протосувальної реакції, адже відомо, що вплив ксеногенного антигена стимулює лімфоцити до продукції лімфокінів і лімфотоксинів, які, поряд з неспецифічною цитотоксичною дією, стимулюють клітинну проліферацію.

## ВИСНОВКИ

1. Вода Нафтуся чинить на канальцеву секрецію в нирках стимулюючу дію, опосередковану через активацію нею андрогенної і мінералокортикоїдної функцій кори наднирників. Це супроводжується гормональнозалежним пригніченням завершеності, активності і інтенсивності фагоцитозу, зниженням відносного вмісту паличкоядерних нейтрофілів, підвищенням абсолютного вмісту сегментоядерних нейтрофілів в крові та макрофагів в гемолімфатичному вузлі, а також концентрації в плазмі альбумінів,  $\gamma$ - і  $\beta$ -глобулінів.

2. Підвищення під впливом Нафтусі абсолютного вмісту в крові лімфоцитів і натуральних кіллерів та зниження концентрації в плазмі  $\alpha$ 1- і  $\alpha$ 2-глобулінів не пов'язане із її адреналокортикотропним ефектом.

3. Перелічені ефекти води Нафтуся посилюються на тлі додаткового застосування анаболіка оротату калію та послаблюються чи відвертаються цитостатиком циклоспорином, що свідчить за їх індуктивний механізм, який реалізується через геном клітин кори наднирників, епітелію ниркових канальців, гепатоцитів та лімфоцитів.

## Література

1. Алиев Н.Д., Тагдиси Д.Г., Мамедов Я.Д. Механизмы терапевтического действия нафталана.- Баку: Азернешр, 1983.- 192 с.
2. Івасівка С.В., Попович І.Л., Ковальчук Г.Я. та ін. Взаємозв'язки між окремими проявами бальнеоактивності води "Нафтуся" у щурів // Укр. бальнеол. журн.- 1998.- №4.- С. 9-15.
3. Ковальчук Г.Я., Попович І.Л., Івасівка С.В. Кортикостероїди як посередники біоактивності води Нафтуся // VIII Конгрес Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (Львів, Трускавець, 13-17 серпня 2000 р).- Тези доп.- Львів, Трускавець, 2000.- С. 130.
4. Кретчак Р.І., Івасівка С.В., Попович І.Л. та ін. Патогенетичні зв'язки між ефектами води Нафтуся на канальцеву секреторно-транспортну та імунну системи щурів. Повідомлення 1: Канальцева секреція і параметри лейкоцитограми периферійної крові і фагоцитозу нейтрофілів // Медична гідрологія та реабілітація.- 2005.- 3, №4.- С. 74-81.
5. Кретчак Р.І., Івасівка С.В., Попович І.Л. та ін. Патогенетичні зв'язки між ефектами води Нафтуся на канальцеву секреторно-транспортну та імунну системи щурів. Повідомлення 2: Канальцева секреція і параметри спленоцитограми та гемолімфоаденоцитограми // Медична гідрологія та реабілітація.- 2006.- 4, №1.- С. 70- 78.
6. Попович І.Л., Ковальчук Г.Я., Івасівка С.В. та ін. Вплив лікувальної води "Нафтуся" на деякі показники обміну речовин у щурів // Укр. біохім. журн.- 1997.- 70, 3 №3.- С. 82-87.
7. Сіренко О.В., Павличюва С.В., Вашук М.А. Експериментальне вивчення алергенних властивостей і впливу на імунобіологічну реактивність синтезованих на основі гліколів ксенобіотиків // Лабораторна діагностика.- 2005.- 1(31).- С. 45-47.
8. Скридоненко А.Д. Рибонуклеаза ядер клеток печени крыс в норме и при воздействии слабоминерализованных вод типа "Нафтуся" // Физические и курортные факторы и их лечебное применение.- Вып. 9.- К.: Здоров'я, 1975.- С. 78-82.

## **R.I. KRETCHAK. THE FUNCTIONAL RELATIONSHIPS BETWEEN EFFECTS OF WATER NAFTUSSYA ON CANALICULAR SECRETION, METABOLISM AND ADRENAL CORTEX**

It is shown that increase of canalicular secretion in rats becaused by drinking of water Naftussya is mediated by activation androgen and mineralocorticoid function of adrenal cortex. It is accompanied hormonal depended increase blood level of segmental nucleare neutrophyles and contents of macrophages in haemolymphatic node and plasma level of  $\gamma$ - and  $\beta$ -globulines, but decrease activity and completion of phagocytose of neutrophyles and level of young neutrophyles. The increase blood level of lymphocytes and natural killers and decrease plasma level of  $\alpha$ 1- and  $\alpha$ 2-globulines are hormonal independent. The using of cytostatic drug abolishes but anabolic drug potentiates both activating and inhibiting influence of water Naftussya.

Відділ експериментальної бальнеології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України та санаторій "Янтар" ЗАТ "Трускавецькурорт", м. Трускавець  
Дата поступлення: 19. 12. 2005 р.