

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА БАЛЬНЕОЛОГІЯ

Р.І.КРЕТЧАК

ФУНКЦІОНАЛЬНІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ МІЖ ЕФЕКТАМИ ВОДИ НАФТУСЯ НА КАНАЛЬЦЕВУ СЕКРЕЦІЮ І ПАРАМЕТРИ ЗАХИСНО-ПРИСТОСУВАЛЬНИХ СИСТЕМ

Явище активації водою Нафтуся каналцевої секреції відкрите Б.Є Єсипенком [6] в контексті дослідження механізмів її дії на парціальні функції нирок. Ним було виявлено, що в першому періоді 24-денного курсу щоденних навантажень собак Нафтусею в дозі 1% від маси тіла максимальна каналцева секреція, оцінена за кліренсом діотрасту, зростає на 11,4%, підтримуючись на цьому рівні впродовж другого періоду курсу. В інших серіях при порівняльному дослідженні впливу на каналцеву секрецію різних доз курсових навантажень Нафтусею тим же автором показано, що стимулюючий ефект 1%-ної дози (+12,5±2,9%) при її подвоєнні нівелюється (-7,0±4,8%), а при потроєнні - реверсується (-11,8±6,4%). Проте ці факти зовсім не привернули уваги корифея вітчизняної бальнеології і фізіології водно-сольового обміну, слід гадати, через свою малозначущість на тлі значно відчутнішого збільшення ниркового плазмоплину, клубочкової фільтрації та діурезу в поєднанні із зниженням каналцевої реабсорбції води.

Детальніші дослідження в цьому напрямку Флюнта І.С. та ін. [23] показали, що щоденні навантаження собак **водопровідною водою** не є індиферентними стосовно максимальної каналцевої секреції. Зокрема, 1%-ні щоденні навантаження спричиняють регресивне зменшення каналцевої секреції, а 2%-ні - тенденцію до збільшення. Натомість вода Нафтуся в першому випадку прогресуюче підвищує фоновий рівень, а в другому - значно знижує його. Із врахуванням тренду контролю активуючий ефект 1%-них навантажень Нафтусею за перший період складає, за нашими розрахунками, 13,7%, за другий - 52,2%, за третій - 55,2%, за четвертий - 84,7%. З другого боку, 2%-ні навантаження Нафтусею пригнічують максимальну каналцеву секрецію на 16,8% впродовж 1÷6-го дня курсу; на 29,6% - 7÷12-го; на 12,1% - 13÷18-го і на 11,6% - 19÷24-го.

Отже, якщо знехтувати несуттєвими розбіжностями між неорганічними складниками Нафтусі і водопровідної води, можна дійти висновку, що органічні речовини Нафтусі за умов 1%-них щоденних навантажень спричиняють прогресуючу активацію максимальної каналцевої секреції, тоді як подвоєння дози реверсує даний ефект.

Припущення про роль саме органічних речовин Нафтусі у її впливі на каналцеву секрецію було підтверджено Івасівкою С.В. та ін. в експериментах на щурах. На першому етапі досліджень ними продемонстровано, що 12-денне напоювання Нафтусею (св. 1-НО Трускавецького родовища) прискорює виділення з сечею кардіотрасту на 27,0% [7]. Далі було показано [8-10], що вода Нафтуся Східницького родовища внаслідок 7-денного курсу прискорює виділення фенолроту (яке, як і у випадку кардіотрасту, здійснюється майже цілком шляхом каналцевої секреції) теж на 27,0%. Цей ефект відтворюється виділеними із Нафтусі гідрофобними органічними речовинами при введенні їх щурам як перорально (28,8%), так і парентерально (38,8%); цікаво, що гідрофільні органічні речовини Нафтусі чинять ще відчутніший активуючий ефект на каналцеву секрецію (43,5% і 43,8% при пероральному і парентеральному 7-денному введенні відповідно). Слід відзначити, що ефекти Нафтусі і виділених з неї органічних речовин виявились такого ж порядку, що й пеніциліну (30,2%) і фенолроту (28,8%) - класичних індукторів каналцевої секреторно-транспортної системи. За індуктивний характер впливу Нафтусі на останню свідчать як вже цитовані результати експериментів на собаках про залежність ефекту від дози та тривалості навантажень [6,23], так і дані експериментів на щурах, згідно з якими дворазове одностороннє напоювання Нафтусею (св. 21-Н) ще неефективне, натомість чотириразове дводенне вже суттєво активує каналцеву секрецію [10]. В цьому контексті вельми доречно привести дані Одеських курортологів [5,22] про здатність вод типу Нафтуся підвищувати вміст в ядрах клітин регенеруючої печінки щурів рибонуклеїнових кислот шляхом активації синтезу інгібітора рибонуклеази. До слова, активацію біосинтезу нуклеїнових кислот і білка спричиняє нафтаган [1].

Через механізм індукції, очевидно, реалізується також відкритий Івасівкою С.В. та ін. [7-10] ефект стимуляції Нафтусею та її гідрофобними органічними речовинами мікросомального гідроксилювання, що в сукупності стало підставою для сформулювання ксенобіотико-адаптогенної концепції механізму лікувально-профілактичної дії [16-18]. Суть концепції полягає в тім, що органічні речовини Нафтусі, виступаючи в іпостасі ксенобіотиків, шляхом геномної індукції

підвищують активність каналцевої секреторно-транспортної і мікросомальної монооксигеназної систем захисту організму від чужерідних актуально чи потенційно токсичних агентів хімічної природи. Захист від останніх здійснюється також за участю імунних механізмів, зокрема шляхом індукції антитілагенезу антигенами, що утворюються внаслідок кон'югації ксенобіотиків-гаптенів із альбумінами [12]. Іншими словами, ксенобіотики здатні активувати імунну систему. З другого боку, класичні імуностимулятори (продігіозан і левамізол) активують каналцеву секрецію у щурів, що зумовлено існуванням спільних механізмів дії цих речовин на каналцеву секреторно-транспортну і макрофагально-лімфоцитарну системи [3]. З огляду на добре відому імунomodуючу дію Нафтусі [2,20] можна припустити, що її ефекти на каналцеву секрецію та параметри імунітету функціонально взаємозв'язані, що й стало об'єктом нашого дослідження.

Вихячи із викладеного, ми поставили перед собою мету дослідити функціональні взаємозв'язки між ефектами води Нафтуса на каналцеву секрецію і параметри захисно-приспосувальних систем.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Експеримент проведено на 28 щурах лінії Wistar масою 210-230 г. Щурі контрольної групи навантажувались водопровідною водою в дозі 1,5% від маси тіла впродовж 7 днів. Еталонна дослідна група тварин отримувала воду Нафтуса (св. 21-Н), в другій дослідній групі навантаження Нафтусею поєднувалося із введенням цитостатика (циклоспорин А, 20 мг/кг підшкірно), а в третій - анаболіка (оротат калію, 20 мг/кг перорально).

Після завершення тижневого експерименту в перший день щурам вводили інтрагастрально водопровідну воду в дозі 20 мл/кг, а інтраперитонеально - фенолрот (300 мкг), розчинений в 2 мл дистильованої води, і поміщали їх в індивідуальні плексигласові станки на 2 години для збору сечі. Реєстрували об'єм сечі, визначали вміст в ній фенолроту методом спектрофотометрії при довжині хвилі 262 нм. [8]

На другий день брали проби периферійної крові для підрахунку вмісту лейкоцитів і оцінки лейкоцитограми, потім збирали сечу впродовж 10 год, в котрій визначали вміст 17-кетостероїдів. На третій день щурів декапітували, збирали кров для визначення параметрів фагоцитозу нейтрофілів [20] та білково-азотистого і ліпідного обмінів, вирізали наднирники, селезінку і закрудинний гемолімфовузол, зважували їх, готували мазки-відбитки для вимірювання товщини гломерулярного, фасцикулярного і ретикулярного шарів кори наднирників та підрахунку сплено- і гемолімфоаденоцитограми.

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 канонікального аналізів за програмою Statistica.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Канальцева секреція і параметри лейкоцитограми периферійної крові та фагоцитозу нейтрофілів. Виявлено, що Нафтуса як така активує каналцеву секрецію; на тлі одночасного вживання анаболіка її ефект суттєво посилюється, натомість на тлі цитостатика каналцева секреція пригнічується до рівня, нижчого від контрольного. Наші дані узгоджуються з висновками Берхина Е.Б. [3] про селективне пригнічення каналцевої секреції імунодепресантами та про посилення її під впливом стимуляторів біосинтезу білка: оротату калію, ретаболілу і тестостерону.

Активация Нафтусею каналцевої секреції супроводжується пригніченням активності і, особливо, завершеності фагоцитозу нейтрофілів, але не його інтенсивності. При цьому бактерицидна здатність нейтрофілів (БЦЗН), тобто кількість мікробів, поглинутих і вбитих нейтрофілами, що містяться в одиниці об'єму крові, залишається на рівні контролю.

Це зумовлено компенсуючим підвищенням вмісту в крові сегментоядерних нейтрофілів (СЯН) за відсутності суттєвих змін вмісту інших потенційних мікрофагів - паличкоядерних нейтрофілів (ПЯН) і еозинофілів. Слід відзначити також підвищення вмісту в крові моноцитів - потенційних макрофагів. Разом з тим, констатовано підвищення абсолютного вмісту лімфоцитів взагалі і великих гранулоцитів (ВГЛ) - натуральних кіллерів - зокрема.

Цитостатик цілком відвертає пригнічення Нафтусею завершеності і активності фагоцитозу, при цьому інтенсивність фагоцитозу навіть перевищує контрольний рівень, як і вміст СЯН, так що БЦЗН виявляється на верхній його межі. Натомість вміст моноцитів, ВГЛ і, особливо, панлімфоцитів знижується до нижньої межі зони норми.

Анаболік, навпаки, потенціює депресорний ефект Нафтусі на завершеність і активність фагоцитозу, а також зумовлює зниження його інтенсивності. Разом з тим, одночасне значне підвищення вмісту нейтрофілів, особливо СЯН, пом'якшує зниження БЦЗН. Це поєднується із збереженням стимулюючого впливу Нафтусі ндивідуальний аналіз виявляє закономірні позитивні кореляційні зв'язки між каналцевою секрецією і абсолютним вмістом в крові загальних лейкоцитів, в тому числі натуральних кіллерів, сегментоядерних нейтрофілів, але не моноцитів і не еозинофілів. Натомість стосовно відносного вмісту компонент лейкоцитограми кореляція відсутня за винятком паличкоядерних нейтрофілів. Це навіює думку про можливу мітогенну лейкопоетичну дію Нафтусі, асоційовану із індукцією нею біосинтезу транспортних білків каналцевих епітеліоцитів.

З іншого боку, швидкість каналцевої секреції інверсно пов'язана із параметрами фагоцитозу нейтрофілів, передовсім його завершеністю, в меншій мірі інтенсивністю і активністю, але не бактерицидною здатністю, з огляду на компенсаторний нейтрофіліоз.

Констатовано існування тісного зв'язку каналцевої секреції із констеляцією параметрів лейкоцитограми периферійної крові та фагоцитозу нейтрофілів, виявленого методом канонічного кореляційного аналізу. Сила зв'язку характеризується величиною $r^* 0,895$ ($\chi^2=27,4$; $p=0,07$; $\Lambda \text{ Prime}=0,200$).

Канальцева секреція і параметри спленоцитограми та гемолімфоаденоцитограми. Дослідженням в даному руслі виявлено, що активація водою Нафтуса каналцевої секреції супроводжується лише тенденцією до збільшення маси селезінки, при цьому знижується відносний вміст в спленоцитограмі лімфоїдних компонентів - лімфоцитів (вірогідно), лімфобластів і плазмоцитів (у вигляді тенденції). Як цитостатик, так і анаболік суттєво потенціюють стимулюючий вплив Нафтусі на масу селезінки та гальмуючий - на відносний вміст лімфоцитів, а також спричиняють суттєве підвищення вмісту плазмоцитів. Протилежні модулюючі ефекти фармаконів мають місце стосовно впливу Нафтусі на вміст лімфобластів: анаболік його потенціює, натомість цитостатик - реверсує.

На абсолютний вміст в селезінці лімфоцитів і плазмоцитів, оцінений за їх масовими індексами, Нафтуса суттєво не впливає. Натомість на тлі як цитостатика, так і анаболіка кількість плазмоцитів зростає суттєво, а лімфоцитів - лише до верхнього рівня контролю. Стосовно вмісту в селезінці лімфобластів виявлено слабку тенденцію до їх зниження при вживанні Нафтусі як такої, нівелювання цієї тенденції при сумісній дії анаболіка та її реверсію - за умов одночасного введення цитостатика.

При розрахунку масових індексів нелімфоїдних клітин селезінки констатовано аналогічний характер ефектів Нафтусі. Як цитостатик, так і анаболік нівелюють спричинене нею зменшення абсолютного вмісту ретикулоцитів, реверсують вплив на вміст фібробластів, сприяють тенденції до підвищення вмісту макрофагів та потенціюють підвищення вмісту моноцитів, нейтрофілів і еозинофілів.

Попарне обчислення коефіцієнтів лінійної кореляції між каналцевою секрецією та компонентами спленоцитограми не виявило жодного суттєвого зв'язку. Натомість канонічний аналіз засвідчує існування тісного зв'язку між каналцевою секрецією та спленоцитограмою. Сила зв'язку характери-зується величиною $r^* 0,778$ ($\chi^2=15,3$; $\Lambda \text{ Prime}=0,395$).

При співставленні ефектів Нафтусі на каналцеву секрецію і масу гемолімфатичного вузла та його клітинний склад констатовано чітку тенденцію до збільшення маси, яка трансформується у закономірність на тлі сумісного вживання анаболіка. Натомість цитостатик за даних умов зумовлює зменшення маси вузла. На рівень лімфоїдних компонентів гемолімфоаденоцитограми Нафтуса при самостійному вживанні суттєво не впливає. Обидва фармакони зумовлюють суттєве зниження відносного вмісту лімфоцитів та підвищення - пролімфоцитів і лімфобластів; на рівень плазмоцитів вірогідно впливає лише анаболік, тоді як цитостатик зумовлює лише тенденцію до їх підвищення. На відносний вміст нелімфоїдних компонентів гемолімфоаденоцитограми Нафтуса не впливає ні самостійно, ні на тлі сумісного застосованих фармаконів. Натомість при аналізі ефектів на абсолютний вміст клітин гемолімфатичного вузла виявляється чітка закономірність: вміст лімфоцитів, ретикулоцитів, ендотеліоцитів і макрофагів після самостійного вживання Нафтусі підвищується несуттєво, анаболік трансформує цю тенденцію у суттєвий мітогенний ефект,

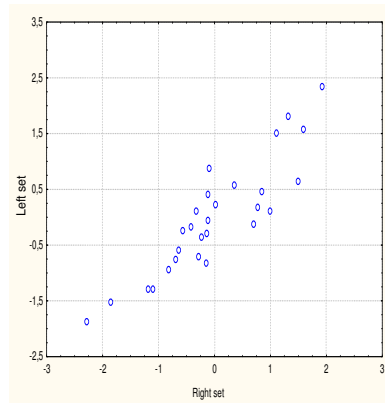
натомість цитостатик зумовлює реверсивне зниження вмісту перелічених клітин нижче від контрольного рівня.

Швидкість каналцевої секреції суттєво корелює лише із масовими індексами макрофагів гемолімфатичного вузла. Натомість канонікальний аналіз виявляє зв'язок середньої сили між каналцевою секрецією і гемолімфоаденоцитограмою. Сила зв'язку характеризується величиною $r^* 0,65$ ($\chi^2=9,6$; $\Lambda \text{ Prime}=0,633$).

На завершення нами проведено канонікальний аналіз зв'язків каналцевої секреції з максимально детермінованими нею параметрами імунітету. Ними виявилися показники фагоцитозу нейтрофілів, лейкоцитограми крові і гемолімфоаденоцитограми (рис. 1).

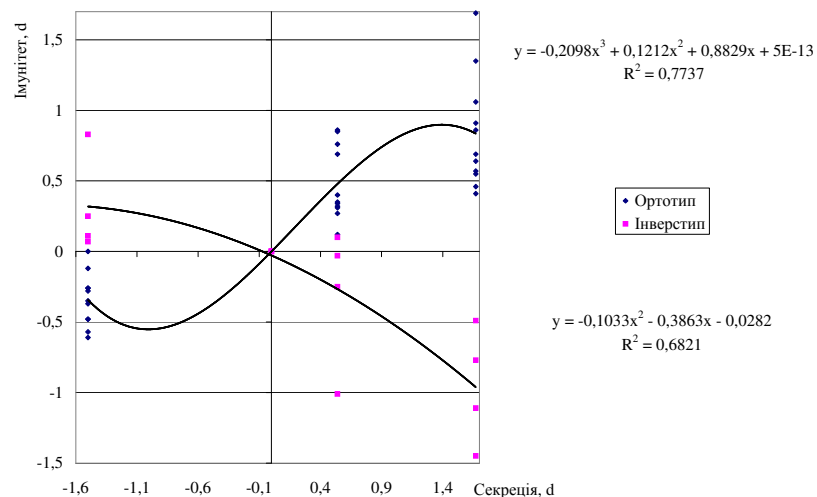
Сила зв'язку характеризується величиною $r^* 0,895$ ($\chi^2=25,9$; $\Lambda \text{ Prime}=0,200$).

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



Якщо відібрати показники, які відображують односкеровані або різноскеровані стосовно каналцевої секреції зміни імунітету під самостійним впливом води Нафтуса та в поєднанні із

Рис. 2. Два типи зв'язків імунних параметрів з каналцевою секрецією



цитостатиком і анаболіком, можна виявити два типи зв'язку (рис. 2).

Ортотип зв'язку між каналцевою секрецією та імунітетом демонструє, що активація водою Нафтуса першої супроводжується підвищенням стосовно контрольного вмісту в крові лейкоцитів, в тому числі лімфоцитів, натуральних кіллерів, моноцитів і еозинофілів, а також маси гемолімфатичного вузла за рахунок його лімфоцитів, макрофагів, ендотеліоцитів і ретикулоцитів пресічно на $0,53 \pm 0,08\sigma$. Анаболік оротат калію потенціює мітогенні ефекти Нафтусі до $0,91 \pm 0,13\sigma$, натомість цитостатик циклоспорин спричиняє пригнічення як секреції, так і перелічених параметрів імунітету (до $-0,37 \pm 0,05\sigma$). 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 (до

-0,52±0,25σ).. Додаткове застосування анаболіка поглиблює такі ефекти Нафтусі (до -1,02±0,21σ), тоді як цитостатик - реверсує їх (до +0,44±0,17σ).

Отримані нами результати в цілому підтверджують виявлені раніше, але окремо один від одного, ефекти води Нафтуся на каналцеву секрецію та компоненти лейкоцитограми і спленоцитограми. Нами вперше виявлено закономірні функціональні зв'язки між каналцевою секрецією та параметрами імунітету за умов вживання води Нафтуся самостійно і на тлі цитостатика чи анаболіка, чим підтверджено гіпотезу про індуктивний механізм дії Нафтусі як ксенобіотика на канальцево-секреторну та фагоцитарно-лімфоїдну системи [7-10]. Своєю чергою, отримані дані узгоджуються з концепціями Берхина Е.Б. [3] та Ковалева І.Е. и Полевой О.Ю. [12].

Функціональні зв'язки між ефектами води Нафтуся на каналцеву секрецію і метаболізм та кору наднирників щурів. Аналіз параметрів ліпідного обміну свідчить за відсутність суттєвого впливу води Нафтуся як на загальну ліпідемію, так і на рівень холестерину в складі α-ліпопротеїнів (ЛП), при цьому має місце тенденція до підвищення рівня β-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 білірубину, яке при самостійному вживанні Нафтусі має характер лише тенденції.

Стосовно параметрів ліпопероксидації виявлено півтораразове 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 діальдегіду (МДА) - на межі значущості. Обидва фармакони дещо посилюють дані ефекти Нафтусі, при цьому в більшій мірі - анаболік, але незначуще. Антиоксидантний індекс (АОІ) під впливом Нафтусі підвищується на 31±10%, анаболік практично не впливає на антиоксидантний ефект води (36±8%), а цитостатик - незначно посилює його (46±16%).

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

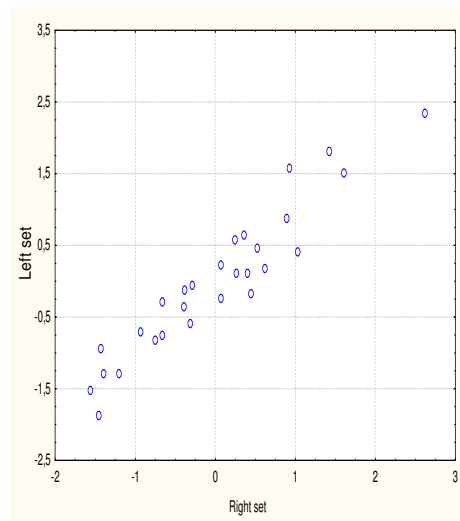
З-поміж азотистих речовин і ферментів Нафтуся в найбільшій мірі підвищує рівень молекул середньої маси (МСМ), в меншій - сечовини і амілази, а рівні креатинінемії, АлТ і АсТ суттєво не змінюються. Обидва фармакони, особливо анаболік, посилюють ефекти Нафтусі на рівень сечовини, МСМ і амілази, а також 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.

Натомість має місце чітка закономірність стосовно сумісних змін каналцевої секреції і білкових фракцій плазми крові. 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.

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

Коефіцієнт канонікальної кореляції складає 0,981 ($\chi^2=49,4$; Λ Prime=0,037; $p<0,001$), що візуалізовано на рис. 3.

Рис. 3. Канонікальна кореляція між каналцевою секрецією (вісь X) та параметрами метаболізму (вісь Y)

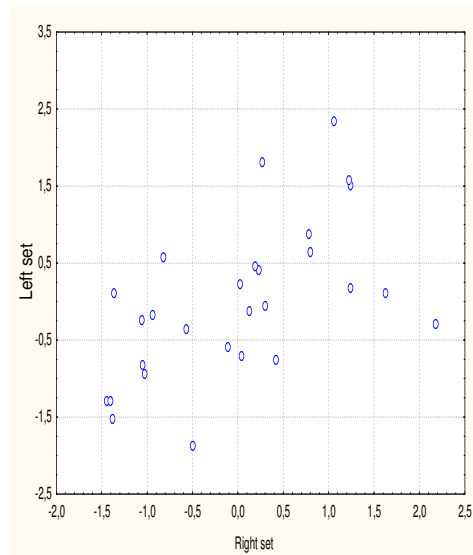


На наступному етапі проаналізовано сумісний вплив Нафтусі на каналцеву секрецію і морфо-функціональний стан наднирників. Виявлено, що Нафтуса спричиняє незначне, але вірогідне збільшення їх маси, при цьому в більшій мірі збільшуються: 1) товщина кори наднирників; 2) K/Na-коефіцієнт сечі - маркер мінералокортикоїдної активності, зумовленої у шурів 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. 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.

В цілому канонікальна кореляція між каналцевою секрецією та корою наднирників (рис. 4) виявилась середньої сили ($r^*=0,575$; $\chi^2=9,6$; Λ Prime=0,67; $p=0,047$).

Рис.4. Канонікальна кореляція між каналцевою секрецією (вісь X) та морфо-функціональними параметрами кори наднирників (вісь Y).



Графічний аналіз виявляє два типи зв'язків між змінами під впливом води Нафтуся (per se і в поєднанні із цитостатиком чи анаболіком) каналцевої секреції і параметрів метаболізму та кори наднирників (рис. 5). 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 $1,33 \pm 0,42\sigma$.

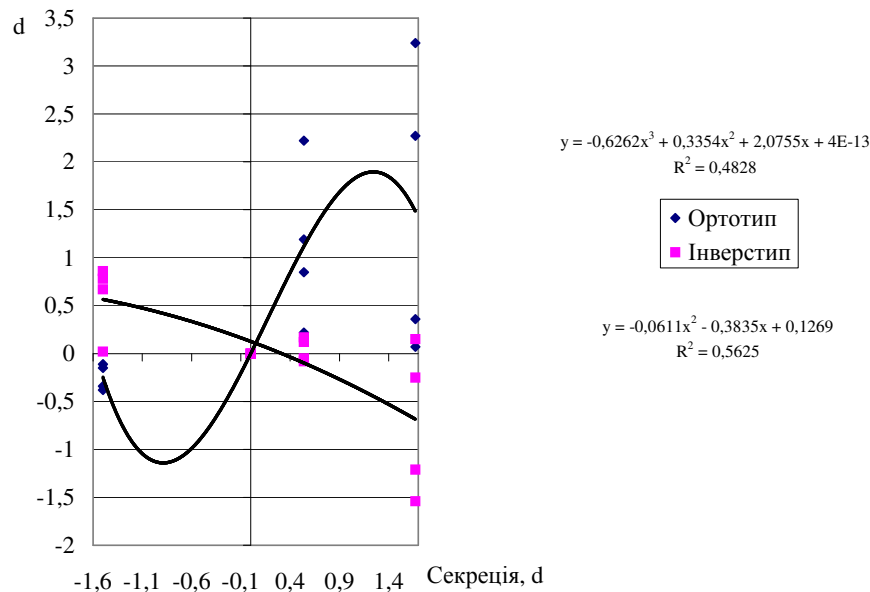


Рис.5. Типи зв'язків між змінами секреції і параметрів метаболізму та кори наднирників

З метою з'ясування причинно-наслідкових зв'язків між секрецією і параметрами імунітету, метаболізму та кори наднирників розраховували коефіцієнти парціальної кореляції. 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.

Звідси випливає припущення, що первинним ефектом води Нафтуса є вже відома [13,20] активація андрогенної і мінералокортикоїдної функцій наднирників шляхом індукції її органічними речовинами-ксенобіотиками геному клітин ретикулярного і гломерулярного шарів адреналової кори, а зміни каналцевої секреції і супутні зміни параметрів фагоцитозу, вмісту ПЯН, СЯН та макрофагів спричинені дією гормонів.

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:

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

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

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

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. Це свідчить на користь припущення про гормональннезалежний індуктивний вплив ксенобіотиків Нафтусі на проліферацію лімфоцитів і натуральних кіллерів.

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 і цілком незалежний від гормонів, позаяк умовне виключення впливу останніх не змінює парціальних коефіцієнтів. 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 [5,22].

Слід відзначити, що індукторні властивості біоактивної води Нафтуса, точніше її органічних речовин-ксенобіотиків, не є унікальними. Так, давно відомо про аналогічні ефекти нафталану [1]. Недавно показано [21], що ксенобіотики, синтезовані на основі гліколю, всмоктуючись через неушкоджену шкіру щурів, спричиняють зростання в 1,3-1,7 рази кількості зрілих плазмочитів в лімфовузлах і селезінці, не впливаючи на рівень плазмобластів і проплазмочитів. Це, на думку авторів, свідчить за напаруженість імуногенезу. Слід погодитись і з іншою їх тезою, що проліферацію імункомпетентних клітин можна розцінити як прояв компенсаторно-приспосувальної реакції, адже відомо, що вплив ксеногенного антигена стимулює лімфоцити до продукції лімфокінів і лімфотоксинів, які, поряд з неспецифічною цитотоксичною дією, стимулюють клітинну проліферацію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алиев Н.Д., Тагдиси Д.Г., Мамедов Я.Д. Механизмы терапевтического действия нафталанна.- Баку: Азернешр, 1983.- 192 с.
2. Бальнеофторадіодефензіологія. Вплив лікувальних чинників курорту Трускавець на стан пристосувально-захисних систем осіб, потерпілих від наслідків Чорнобильської катастрофи/ Флонт І.С., Чебаненко О.І., Грінченко Б.В., Баріляк Л.Г. -К.: Комп'ютерпрес, 2002.-112 с.
3. Берхин Е.Б. Влияние иммуностимуляторов на канальцевую секрецию ксенобиотиков в почке // Бюл.эксп.биол.мед.- 1985.- 100, № 11.- С. 584-586.
4. Возианов А.Ф., Гудзенко П.Н., Штанько Л.В., Ильинская Т.Н. Функциональные методы исследования в детской урологии.- К.: Здоров'я, 1982.- 144 с.
5. Горчакова Г.А., Скридоненко А.Д. Действие слабоминерализованных вод - аналогов Нафтуса на содержание нуклеиновых кислот и нуклеотидов в ядерных фракциях клеток регенерирующей печени крыс // Физические и курортные факторы и их лечебное применение. - Вып. 9. - К.:Здоров'я, 1975. - С. 47-50.
6. Есипенко Б.Е. Физиологическое действие минеральной воды "Нафтуса".- К.: Наук. думка, 1981.- 216 с.
7. 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.
8. Івасівка С.В. Біологічно активні речовини води Нафтуса, їх генез та механізми фізіологічної дії.- К.: Наук. думка, 1997.- 110 с.
9. Івасівка С.В. Механізми фізіологічної дії лікувальної води Нафтуса і її окремих компонентів: Автореф. дис. ... докт. мед. наук.- Одеса, 1994.- 47 с.
10. Івасівка С.В., Попович І.Л., Аксентійчук Б.І., Білас В.Р. Природа бальнеочинників води Нафтуса і суть її лікувально-профілактичної дії.- Трускавець, 1999.- 125 с.
11. Івасівка С.В., Попович І.Л., Ковальчук Г.Я. та ін. Взаємозв'язки між окремими проявами бальнеоактивності води "Нафтуса" у щурів // Укр. бальнеол. журн.- 1998.- №4.- С. 9-15.
12. Ковалев І.Е., Полевая О.Ю. Биохимические основы иммунитета к низкомолекулярным химическим соединениям.- М.: Наука, 1985.-303 с.
13. Ковальчук Г.Я., Попович І.Л., Івасівка С.В. Кортикостероїди як посередники біоактивності води Нафтуса // VIII Конгрес Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (Львів, Трускавець, 13-17 серпня 2000 р).- Тези доп.- Львів, Трускавець, 2000.- С. 130.
14. Кретчак Р.І., Івасівка С.В., Попович І.Л. та ін. Патогенетичні зв'язки між ефектами води Нафтуса 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.
15. Кретчак Р.І., Івасівка С.В., Попович І.Л. та ін. Патогенетичні зв'язки між ефектами води Нафтуса на канальцеву секреторно-транспортну та імунну системи щурів. Повідомлення 2: Канальцева секреція і параметри спленоцитограми та гемолімфоценоцитограми // Медична гідрологія та реабілітація.- 2006.- 4, №1.- С. 70- 78.
16. Попович І.Л., Стеценко Г.И., Івасівка С.В. Ксенобиотико-адаптогенная концепция механизма действия питьевых лечебных вод // Актуальные проблемы медицины и биологии.- Т. 1.- К., 1990.- С. 227-236.
17. Попович І.Л., Флонт І.С., Стеценко Г.И. Лечебные воды типа Нафтуса как адаптогены // Функциональные резервы и адаптация.- Мат. Всесоюз. научн. конф. (Киев, 13-15 ноября 1990 г.).- К., 1990.- С. 370-372.
18. Попович І.Л. Адаптогенна амбівалентно-еквілібраторна теорія механізму лікувально-профілактичної дії біоактивної води Нафтуса // Актуальні проблеми застосування мінеральних вод у медичній практиці.- Матер. наук.-практ. конф. з міжнародною участю (Трускавець, Моршин, 23-25 жовтня 2001 р.).- Т. 2.- Мед. реабіл., курортол., фізіотер.- 2001.- № 3 (дод.).- С. 69-73.
19. Попович І.Л., Ковальчук Г.Я., Івасівка С.В. та ін. Вплив лікувальної води "Нафтуса" на деякі показники обміну речовин у щурів // Укр. біохім. журн.- 1997.- 70, 3 №3.- С. 82-87.
20. Саногенетичні засади реабілітації на курорті Трускавець урологічних хворих чорнобильського контингенту / За ред І.Л. Поповича і І.С. Флонта. - К.: Комп'ютерпрес, 2003.- 192 с.
21. Сіренко О.В., Павличьова С.В., Ващук М.А. Експериментальне вивчення алергенних властивостей і впливу на імунобіологічну реактивність синтезованих на основі гліколю ксенобіотиків // Лабораторна діагностика.- 2005.- 1(31).- С. 45-47.
22. Скридоненко А.Д. Рибонуклеаза ядер клеток печени крыс в норме и при воздействии слабоминерализованных вод типа "Нафтуса" // Физические и курортные факторы и их лечебное применение.- Вып. 9.- К.: Здоров'я, 1975.- С. 78-82.
23. Флонт І.С., Попович І.Л., Балановський В.П., Чебаненко О.І. Вплив води Нафтуса на сечовидільну функцію нирок // Вода Нафтуса і водно-сольовий обмін.- К.: Наук. думка, 1997.- С. 84-129.

Відділ експериментальної бальнеології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, санаторій "Янтар" ЗАТ "Трускавецькурорт"

Дата поступлення: 15.12.2007 р.