ІНСТИТУТ ФІЗІОЛОГІЇ ім. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ НАН УКРАЇНИ
ЦЕНТРАЛЬНИЙ КЛІНІЧНИЙ САНАТОРІЙ МО УКРАЇНИ

ЧОРНОБИЛЬ, ПРИСТОСУВАЛЬНО-ЗАХИСНІ СИСТЕМИ, РЕАБІЛІТАЦІЯ

(За редакцією Костюка П.Г., Поповича І.Л., Івасівки С.В., Чебаненко Л.О., Кієнка В.М.)

КИЇВ - 2006
КОМП'ЮТЕРПРЕС

УДК 612.017.1:616.155:616-001.26-02

Рецензенти:

Р.І. ЯНЧІЙ - доктор біологічних наук, провідний науковий співробітник відділу імунології і цитотоксичних сироваток Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України;

В.В. ТАЛЬКО - доктор медичних наук, директор Інституту експериментальної радіології наукового центру радіаційної медицини АМН України

Присвячується 125-річчю О.О. Богомольця

ЧОРНОБИЛЬ, ПРИСТОСУВАЛЬНО-ЗАХИСНІ СИСТЕМИ, РЕАБІЛІТАЦІЯ. Адаптаційні, метаболічні, гемостазіо- і імунологічні аспекти діагностики та бальнео- і фітореабілітації на курорті Трускавець осіб, підданих дії чинників аварії на ЧАЕС / За ред. Костюка П.Г., Поповича І.Л., Івасівки С.В., Чебаненко Л.О., Кієнка В.М. - К.: Комп'ютерпрес, 2006.- 348 с.

У монографії викладено авторську модифікацію концепції загальних адаптаційних реакцій організму і на її основі проаналізовано стан пристосувально-захисних систем осіб, підданих дії патогенних факторів чорнобильської катастрофи, які прибувають на реабілітацію на курорт Трускавець. Виявлено метаболічні фактори імунодисфункції.

В модельному експерименті на щурах з'ясовано, що мала доза інкорпорованого ^{137}Cs і хронічний психо-емоційний (зоосоціальний) стрес помірно пригнічують фагоцитоз, натомість комбінована дія обох патогенних чинників призводить до глибокої його депресії. Виявлено супутні патологічні відхилення від норми низки параметрів мієло-лімфоїдної тканини. Патологічні відхилення максимально виражені за умов комбінованої дії радіаційного та стресорного чинників. Поряд із патологічними виявлено і компенсаторні відхилення від норми, які максимально виражені при дії малої дози ^{137}Cs, помірно - за умов зоосоціального стресу та сходять нанівець при комбінації обох змодельованих чинників чорнобильської катастрофи. Виявлено низку параметрів метаболічного та ендокринного статусу, закономірно пов'язаних із патологічними та компенсаторними змінами мієло-лімфоїдної тканини, спричиненими досліджуваними чинниками.

Показано, що класичний фітоадаптоген жень-шень, вживаний на тлі дії патогенних факторів, редукує, превентує чи реверсує патологічні зміни мієло-лімфоїдної тканини. Вітчизняний фітоадаптоген "Бальзам Кримський" чинить навіть дещо відчутніший превентивний ефект. Відзначені сприятливі мієло-лімфотропні ефекти фітоадаптогенів супроводжуються обмеженням, сходженням нанівець чи зміною характеру відхилень метаболічних і ендокринних параметів, спричинених сумісною дією інкорпорованого ^{137}Cs і хронічного зоосоціального стресу.

Продемонстровано, що бальнеотерапія на курорті Трускавець (пиття біоактивної води Нафтуся, аплікації озокериту, мінеральні купелі, ЛФК) зменшує виразність дизадаптозу, імунодисфункції та коагулопатії, що зумовлено її адаптогенним ефектом. З метою підвищення ефективності реабілітації запропоноване додаткове використання фітоадаптогенів (фітокомпозицій “Бальзам Біттнера” і “Бальзам Кримський”, а також жень-шеню).

Ключові слова: ліквідатори аварії на ЧАЕС, мешканці радіаційно забруднених теренів, дизадаптоз, імунодисфункція, гемостаз, ліпопероксидація, бальнеотерапія, курорт Трускавець, фітоадаптогени.

Книга адресована курортологам, фітотерапевтам, спеціалістам з реабілітації, урологам, радіобіологам.

Видання рекомендовано до друку Вченою Радою Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України (протокол №1 від 13.01.2005 р.).

ISBN 966-8214-08-0

© Костюк П.Г., Попович І.Л., Івасівка С.В., Чебаненко Л.О., Кієнко В.М. та ін., 2006

© Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, 2006

Підписано до друку 13.09. 2006р.

Комп’ютерна верстка: Гучко Б.Я. Друк:

Формат: А4. Ум. др. арк. 38,5. Папір друк. № 2. Гарнітура Таймс. Друк офсетний.
Наклад 300 прим. Зам. №

ЗМІСТ **Стор.**

ВСТУП (Костюк П.Г., Попович І.Л., Києнко В.М.) ……5
РОЗДІЛ 1. ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ ІМУНІТЕТУ У ОСІБ З РІЗНИМИ ТИПАМИ ЗАГАЛЬНИХ АДАПТАЦІЙНИХ РЕАКЦІЙ ОРГАНІЗМУ (Попович І.Л., Костюк П.Г., Церковнюк Р.Г.)
1.1. Стан адаптації у осіб чорнобильського контингенту ……7
1.2. Базові характеристики типів загальних адаптаційних реакцій організму …… 19
1.3. Характеристики окремих ланок імунітету та неспецифічного захисту …… 22
1.4. Кластерний аналіз параметрів ……29
РОЗДІЛ 2. АНАЛІЗ ІНФОРМАЦІЙНОГО ПОЛЯ ПАРАМЕТРІВ АДАПТАЦІЇ ТА ІМУНІТЕТУ (Костюк П.Г., Церковнюк Р.Г.) …… 36
РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПАРАМЕТРІВ, ЯКІ ХАРАКТЕРИЗУЮТЬ ТИП ЗАГАЛЬНОЇ АДАПТАЦІЙНОЇ РЕАКЦІЇ ОРГАНІЗМУ (Костюк П.Г., Церковнюк Р.Г., Гучко Б.Я.) ……..43
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ЗВ'ЯЗКІВ МІЖ ПАРАМЕТРАМИ АДАПТАЦІЇ І МЕТАБОЛІЗМУ ТА ІМУНІТЕТУ
4.1. Загальні адаптаційні реакції в клініці внутрішніх хвороб (Радченко О.М.) ……53
4.2. Адаптаційні фактори імунодисфункції (Церковнюк Р.Г., Попович І.Л.) …… 56
4.3. Метаболічно-гормональні фактори імунодисфункції (Зав'ялова О.Р., Попович І.Л., Чебаненко Л.О.) …… 66
РОЗДІЛ 5. ВПЛИВ БАЛЬНЕОТЕРАПЕВТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ КУРОРТУ ТРУСКАВЕЦЬ НА СТАН ПРИСТОСУВАЛЬНО-ЗАХИСНИХ СИСТЕМ (Попович І.Л., Флюнт І.С., Зав'ялова О.Р., Церковнюк Р.Г.)
5.1. Загальні положення …… 99
5.2. Функція головних адаптивних залоз і загальні адаптаційні реакції…… 108
5.3. Динаміка стану імунітету і неспецифічного захисту …… 116
5.4. Динаміка вираженості клінічних синдромів……...118
5.5. Детермінація клінічного ефекту бальнеотерапевтичного комплексу його адаптогенними і імуномодулювальними властивостями……. 122
РОЗДІЛ 6. ФАКТОРИ ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ КАТАСТРОФИ І ІМУНІТЕТ (Костюк П.Г., Саранча С.М., Чебаненко Л.О., Києнко В.М., Гера О.М.)
6.1. Фактори патогенезу “чорнобильського синдрому” ……. 125
6.2. Імунотропна дія малих доз іонізувальної радіації …… 126
РОЗДІЛ 7. ВПЛИВ МАЛИХ ДОЗ ^{137}Cs І ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ НА МІЄЛО-ЛІМФОЇДНУ ТКАНИНУ ЩУРІВ ТА ДЕЯКІ МЕТАБОЛІЧНІ МЕХАНІЗМИ (Івасівка С.В., Чапля М.М., Білас В.Р., Ковальчук Г.Я., Гучко Б.Я.)
7.1. Мієло-лімфотропні ефекти……...141
7.2. Метаболічно-гормональні ефекти……...148
7.3. Факторний та дискримінантний аналіз стану мієло-лімфоїдної тканини та метаболізму у щурів……. 150
РОЗДІЛ 8. ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ ЗАХИСНИХ СИСТЕМ ОСІБ, ПІДЛЕГЛИХ ДІЇ МАЛИХ ДОЗ ^{137}Cs І ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ ТА ЇХ КОМБІНАЦІЇ (Чапля М.М.)
8.1. Фагоцитарна ланка імунітету та неспецифічний захист ……. 155
8.2. Клітинний та гуморальний імунітет (Т-, В- та К- ланки) ……159
8.3. Інтегральна індексна оцінка імунного статусу …… 163
8.4. Взаємозв'язки параметрів ланок імунітету ……164
8.5. Факторний і дискримінантний аналіз імунного статусу……...171
8.6. Метаболічні чинники імунодисфункції …… 174
8.7. Обговорення і узагальнення…… 175
РОЗДІЛ 9. ОСОБЛИВОСТІ ДІЇ БАЛЬНЕОТЕРАПЕВТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ КУРОРТУ ТРУСКАВЕЦЬ НА ОКРЕМІ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ ЛІКВІДАТОРІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС З РІЗНИМ СТУПЕНЕМ ІМУНОДИСФУНКЦІЇ (Бульба А.Я., Прокопович Л.Н.)
9.1. Формування однорідних за імунним статусом груп осіб……...…191
9.2. Особливості дії бальнеотерапії на Т- та кіллерну ланки імунітету……191
9.3. Особливості дії бальнеотерапії на В- та фагоцитарну ланки імунітету ……197
9.4. Особливості дії бальнеотерапії на неспецифічний захист …… 202

РОЗДІЛ 10. МЕТАБОЛІЧНО-ГОРМОНАЛЬНИЙ І ГЕМОСТАЗІО-ЕРИТРОННИЙ АККОМПАНЕМЕНТИ ІМУНОТРОПНИХ РЕАКЦІЙ НА БАЛЬНЕОТЕРАПІЮ (Прокопович Л.Н.)
10.1. Метаболічний аккомпанемент…… 206
10.2. Гормональний аккомпанемент…… 220
10.3. Гемостазний аккомпанемент……228
10.4. Еритронний аккомпанемент…… 233
РОЗДІЛ 11. ЗАСТОСУВАННЯ АДАПТОГЕНІВ ДЛЯ РЕАБІЛІТАЦІЇ ПРИСТОСУВАЛЬНО-ЗАХИСНИХ СИСТЕМ У ОСІБ, ПІДДАНИХ ДІЇ ЧИННИКІВ ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ КАТАСТРОФИ (Попович І.Л., Бариляк Л.Г., Грінченко Б.В.,Чебаненко Л.О., Саранча С.М.) …… 240
РОЗДІЛ 12. ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ФІТОАДАПТОГЕНІВ НА ЗМІНИ МІЄЛО-ЛІМФОЇДНОЇ ТКАНИНИ ТА МЕТАБОЛІЗМУ У ЩУРІВ, ЗУМОВЛЕНІ МАЛОЮ ДОЗОЮ ^{137}Cs І ХРОНІЧНИМ ЗООСОЦІАЛЬНИМ СТРЕСОМ (Івасівка С.В., Грінченко Б.В., Білас В.Р., Гучко Б.Я.)
12.1. Мієло-лімфотропні ефекти……252
12.2. Метаболічні і ендокринні ефекти…… 258
12.3. Факторний аналіз стану мієло-лімфоїдної тканини та метаболізму у щурів……266
12.4. Дискримінантний аналіз параметрів, які характеризують особливості функціонального стану щурів, підданих дії патогенних і саногенних чинників…… 258
РОЗДІЛ 13. ПІДВИЩЕННЯ ФІТОАДАПТОГЕНАМИ ЕФЕКТИВНОСТІ РЕАБІЛІТАЦІЇ ПРИСТОСУВАЛЬНО-ЗАХИСНИХ СИСТЕМ ЛІКВІДАТОРІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС (Грінченко Б.В.) ……..272
13.1. Аналіз факторної структури…….. 274
13.2. Адаптогенний, імунотропний та коагулотропний ефекти……. 276
РОЗДІЛ 14. ПІДВИЩЕННЯ ФІТОАДАПТОГЕНАМИ ЕФЕКТИВНОСТІ РЕАБІЛІТАЦІЇ ПРИСТОСУВАЛЬНО-ЗАХИСНИХ СИСТЕМ МЕШКАНЦІВ РАДІАЦІЙНО ЗАБРУДНЕНИХ ТЕРЕНІВ (Грінченко Б.В.)
14.1. Аналіз факторної структури стану пристосувально-захисних систем……. 289
14.2. Вплив на окремі ланки імунітету…… .290
14.3. Вплив на стан адаптації……. 296
РОЗДІЛ 15. ПІДВИЩЕННЯ ФІТОАДАПТОГЕНАМИ ЕФЕКТИВНОСТІ РЕАБІЛІТАЦІЇ ПРАЦЕЗДАТНОСТІ (Грінченко Б.В., Лоїк І.В., Києнко В.М., Гучко Б.Я., Саранча С.М.) …….. 299
15.1. Мешканці радіаційно забруднених теренів…… 300
15.2. Ліквідатори аварії на ЧАЕС…… .303
РЕЗЮМЕ…… 307
ЛІТЕРАТУРА……. 312
ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ…… 347

ВСТУП

Стан здоров'я людини, його кількісна і якісна оцінка завжди були і залишатимуться в центрі вивчення, особливо в умовах впливу на організм несприятливих чинників зовнішнього середовища. В основі визначення станів здоров'я та хвороби лежать уявлення про адаптацію як про загальну універсальну властивість живих систем змінювати свої функціональні і структурні елементи відповідно до умов довкілля. Хвороба розглядається як якісно нова стадія адаптації (Царегородцев Г.И., Аферов Б.П., 1976), невідповідність між організмом і довкіллям, втрата організмом пристосувальної здатності до даного оточуючого середовища, результат недостатності адаптаційних механізмів, їх виснаження і зриву (Казначеев В.П. и др., 1980).

Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б. і Уколова М.А. (1990) відкрили існування, окрім класичної загальної адаптаційної реакції напруження (стресу), інших реакцій - тренування, спокійної та підвищеної активації і переактивації, кожна з яких, в свою чергу, характеризується рівнем реактивності (відсутністю чи наявністю елементів напруження). Згідно з концепцією загальних адаптаційних реакцій організму (ЗАРО), між типами ЗАРО мають місце як кількісні, так і якісні відмінності, які, в свою чергу, відбиваються на неспецифічній резистентності організму.

Відомо, що захисні механізми організму функціонують у рамках взаємозв'язаних функціональних захисних систем: імунітету, неспецифічного захисту, гемостазу, каллікреїн-кінінової та ін. (Кузник Б.И. и др., 1989; Дранник Г.Н., 1989; Борисов И.А., 1995; Яковлєва Е.Б., Шахман Н.В., 2000). Перелічені захисні системи організму потерпають від негативного впливу несприятливих факторів навколишнього середовища, в тому числі малих доз радіації і стресу, яких, у свою чергу, зазнали учасники ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС). Проте досі чітко не виокремлена роль у патогенезі "чорнобильського синдрому" радіогенного та психогенного факторів.

Згідно з "Рекомендаціями МКРЗ" (1987), слід було вважати, що розвиток гострих нестохастичних (зумовлених, детермінованих) ефектів іонізуючого випромінювання у вигляді пошкодження клітин, органів, тканин, яке носить пороговий характер, неможливий, якщо поглинена доза на кришталик не перевищує 0,3 Гр, а на інші органи - 0,5 Гр. За іншої думки (Булдаков Л.А., 1991), скільки-небудь помітна дія радіаційних доз при зовнішньому та внутрішньому опроміненні відсутня, якщо їх рівень не перевищує 1 Зв при тривалому вживанні і 0,25-0,5 Зв - при короткочасному, тобто за нестохастичними ефектами можна встановити "практичний поріг" шкідливого впливу іонізуючої радіації, який не нижчий 1 Зв. Щоправда, по сперматодепресивному ефекту за порогову може бути прийнята доза 0,1 Зв (Ионизирующее излучение, 1982). Проте медичні наслідки аварії на ЧАЕС, пов'язані з поглиненими дозами, які не перевищують 0,25-0,5 Гр, суперечать твердженню про відсутність шкідливого впливу малих доз радіації на організм людини. Протиріччя в оцінках полягає в тому, що верхня межа діапазону доз, прийнятих для гормезисного (стимуляційного) ефекту, перекриває рівні, при яких є реальними нестохастичні ефекти випромінювання. За верхню межу діапазону доз із стимуляційним впливом приймають 0,5 Гр, нижню - від 0,01 Гр до 0,02 Зв/рік, тобто рівня природного радіаційного фону (Коваленко О.М., 1999). Натомість стохастичні (ймовірнісні) ефекти вважаються безпороговими (Булдаков Л.А., 1991; Тимофеев-Ресовский Н.В. и др., 1968). На превеликий жаль, це підтверджується ростом захворюваності на рак щитовидної залози, гемобластози (Бебешко В.Г., 1994), а тепер - і солідні злоякісні пухлини інших органів (Возіанов С.О. та ін., 1999; Павлова Л.П. та ін., 1999; Возіанов О.Ф. та ін., 2000).

Повертаючись до нестохастичних ефектів, відзначимо, що у ліквідаторів вони проявляються, передовсім, у ураженні повільно проліферуючих або непроліферуючих клітинних популяцій, що складають паренхіму більшості внутрішніх органів, ендокринних залоз, м'язевої тканини, нервової системи. Для цього типу ефектів характерні неспецифічні структурно-функціональні порушення діяльності органів та систем - вісцеропатії, що мають первісно хронічний або безперервно рецидивуючий перебіг. Ці порушення реалізуються через адаптивні системи - нервову, вегетативну, ендокринну, серцево-судинну (Коваленко О.М., 1998, 1999).

Прояви "чорнобильського синдрому" тісно переплітаються з такими синдрому хронічної втоми та імунодисфункції (Амірязян С.А. та ін., 1997). Більше того, є підстави вважати обидва синдроми патогенетично спорідненими, адже в їх основі лежить дисфункція триєдиної нейро-ендокринно-імунної системи, спричинена тими чи іншими чинниками (віруси, поллютанти-ксенобіотики, іонізувальна радіація, стрес тощо) (Возианов А.Ф. и др.,1991; Дранник Г.Н. и др., 1991; Фролов В.М., Дранник Г.Н., 1998; Neuroimmunomodulation, 2000).

Основними проявами "чорнобильського синдрому" (Аміразян С.А. та ін., 1997) є післярадіаційна ендокринопатія та імунодисфункція (Коваленко А.Н., 1998; Кіндзельський Л.П. та ін., 1997; Зак К.П. и др., 2000), котрі, своєю чергою, є компонентами більш загального процесу - післярадіаційної енцефалопатії (Лісяний М.І., 1993, 1997), що узгоджується із сучасною концепцією єдиного нейро-ендокринно-імунного комплексу (Chesnokova V., Melmed S., 2002; Kopp S., 2001; Farian-Tehrani M. I., Sternberg M., 2002; Pruett S.B., 2001; Downing J.E., Miyan J.A., 2000; Vizi E., 1998). Тим не менше, у більшості робіт, присвячених чорнобильському контингенту, стан ендокринної та імунної системи вивчався ізольовано, без з'ясування взаємозв'язків між їх параметрами. Сказане стосується також параметрів білково-азотистого, ліпідного та вуглеводного обмінів, підлеглих, з одного боку, регуляторним ендокринним впливам, а з іншого боку - потенційних регуляторів та учасників імунного процесу (Коваленко А.Н., 1998; Доценко Э.А. и др., 2001). Оскільки головними патогенними факторами чорнобильської катастрофи є малі дози іонізувальної радіації, хронічний психо-емоційний стрес, поллютанти тощо, проблема підвищення ефективності реабілітації осіб даного контингенту зводиться, по суті, до пошуку оптимальних радіопротекторів та адаптогенів. За умов тривалої дії малих доз іонізувальної радіації класичні радіопротектори малоперспективні, тому препаратами вибору вважаються біологічні радіопротектори з класу адаптогенів. Це зумовлено їх здатністю підвищувати стійкість організму не лише до іонізувальної радіації, але й до інших патогенних чинників, які мають місце в реальних умовах забруднених радіонуклідами теренів – психо-емоційного стресу і хімічних поллютантів. Наявність перехресної адаптації до радіаційних і нерадіаційниї факторів відкриває принципову можливість фармакологічної регуляції стійкості організму до несприятливих комбінованих впливів за допомогою адаптогенів (Малюк В.И., 1994; Барабой В.А., Ялкут С.І., 1994; Руднев М.И., Малюк В.И., 1995; Барабой В.А., 1995, 1996). На думку Дранника Г.Н. и др. (1994), рослинні адаптогени, поряд з іншими засобами, доцільно застосовувати на другій стадії – субкомпенсації, яка характеризується зниженням функціональної активності одних і активізацією інших імунокомпетентних клітин, тобто регуляторним дизбалансом. Адаптогени здатні як пом’якшувати пошкодження організму радіацією при їх профілактичному застосуванні, так і прискорювати його одужання при його лікувальному застосуванні. Обидва ефекти є наслідком, а вірніше проявом підвищення під впливом адаптогенів загальної (неспецифічної) опірності організму до дії несприятливих (пошкоджувальних) чинників довкілля фізичної, хімічної та біологічної природи (Адаптогени і радіація, 1996).

Впродовж останнього десятиріччя дослідженями трускавецької бальнеологічної школи виявлено адаптогенні властивості біоактивної води Нафтуся (Попович І.Л., Івасівка С.В., 1990; Івасівка С.В., 1994,1997; Івасівка С.В. та ін., 1990,1999; Попович І.Л. та ін., 1990,1995,1999; Попович І.Л., 2001). Одним із напрямків досліджень є пошук методів посилення її адаптогенної дії. З огляду на спільність “мішеней” найкращих результатів слід було очікувати від сумісного застосування адаптогенів рослинного походження. Одним із численних адаптогенів є вітчизняна фітокомпозиція бальзам “Кримський”. За результатами експериментального дослідження, проведеного Левкут Л.Г. (1994) на базі відділу експериментальної бальнеології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, захищено кандидатську дисертацію і отримано патент на винахід “Адаптогенний засіб” (Пат. № 94052398 Україна МКІ^{5} А61К31/00, 1996). В дослідженні, проведеному Алєксєєвим О.І. (1996) на базі санаторію “Перлина Прикарпаття” МВС і узагальненому в його кандидатській дисертації та колективній монографії “Адаптогени і радіація” (1996), показано сприятливий вплив фітоадаптогену, включеного в стандартний бальнеотерапевтичний комплекс, на деякі параметри імунітету, неспецифічного захисту, гемостазу, розумової та фізичної працездатності у ліквідаторів аварії на ЧАЕС та школярів, котрі мешкають на теренах, забруднених радіонуклідами. Проте клініко-фізіологічні дослідження були проведені із застосуванням застарілих методик, передовсім імунологічних, носять фрагментарний характер, без інтегральної оцінки стану пристосувально-захисних систем.

Викладене стало підставою для продовження розпочатих досліджень. Матеріали пропонованої читачу монографії є підсумком комплексного дослідження відділу експериментальної бальнеології і групи клінічної бальнеології та фітотерапії Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН в руслі теми "Інтегральна кількісна оцінка загального стану здоров'я (віталітету) різних категорій осіб, котрі прибувають на курорт Трускавець, впливу на нього стандартного бальнеотерапевтичного комплексу та пошук методів підвищення ефективності бальнеотерапії, бальнеореабілітації і бальнеосанації" (№ ДР 0104U007397).

РОЗДІЛ 1
ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ ІМУНІТЕТУ У ОСІБ З РІЗНИМИ ТИПАМИ ЗАГАЛЬНИХ АДАПТАЦІЙНИХ РЕАКЦІЙ ОРГАНІЗМУ

1.1. Імунітет і адаптація

Загальновизнано, що імунна система, поряд із нервовою і ендокринною, складає тріаду головних систем регуляції, призначення яких полягає у підтриманні гомеостазу за умов несприятливих стосовно нього впливів ендогенних і екзогенних чинників фізичної, хімічної і біологічної природи. Можна говорити за існування триєдиної регуляторної системи організму. Саме тісний і безперервний функціональний взаємозв'язок нервової, гормональної і імунної систем, який базується на існуванні загальних і однотипних рецепторних структур, зумовлює високу адаптаційну здатність організму. З іншого боку, імунна система є невід'ємним складником функціонально цілісної контактної захисної системи ("системи чотирьох систем"), утвореної, окрім неї, системами гемостазу, комплемента і каллікреїн-кініновою (Акмаев И.Г., 1990; Кузник Б.И. и др., 1985; Дранник Г.Н., 1989, 1999; Оэме П., 1989; Neuroimmunomodulation, 2000). З огляду на це, неможливо обійти увагою взаємозв'язки між імунною та іншими системами, пристосувально-захисними за своєю суттю. Почнемо із головних адаптивних ендокринних систем.

Масова донозологічна діагностика, проведена Казначеевым В.П. и др. (1980) з метою визначення ступеню адаптації організму до умов довкілля і виявлення випадків зниження захисно-пристосувальних можливостей організму, напруження чи недостатності адаптаційних механізмів, а також їх поломки з розвитком преморбідних станів і хронічних захворювань, дозволила їм виділити три групи осіб: 1) із задовільною адаптацією; 2) з недостатньою або незадовільною адаптацією; 3) з поломкою (зривом) адаптаційних механізмів і преморбідними станами або хронічними захворюваннями.

Баевский Р.М. и др. (1979,1989) запропонували класифікацію станів організму на межі норми і патології, яка базується на уявленні про рівень адаптованості організму до умов довкілля:

1. Стан задовільної адаптації до довкілля - властивий здоровій людині, котра живе в звичайних умовах, що відповідає фізіологічній нормі. По ступеню адаптації здоров'я розглядається як стан організму, який забезпечує досягнення ним функціонального оптимуму. Оптимальність адаптації, властива здоров'ю, проявляється у здатності зберігати в різних ситуаціях зрівноваженість з довкіллям при помірній "платі" за адаптацію.

Особлива фаза адаптації - 1а - спеціалізована адаптація, в результаті якої організм набуває підвищеної резистентності до конкретних діючих факторів. Подібна перебудова здійснюється на фоні суттєвого напруження посилено функціонуючого організму і змін деяких властивостей організму (наприклад, нестійкість до простудних захворювань спортсменів високої кваліфікації).

2. Стан функціонального напруження - це первинна оперативна реакція організму на дію стресорних факторів. Він характеризується мобілізацією функціональних резервів, підвищенням рівня функціонування його систем, посиленням узгодженості роботи різних органів і систем за рахунок централізації управління функціями. Адаптація короткочасна.

3. Стан незадовільної адаптації до умов довкілля – характеризується зниженням функціональних можливостей організму, рівня функціонування біосистеми, неузгодженістю їх елементів, розвитком втоми. Це - результат перенапруження. Пристосування досягається шляхом змін функціональної активності окремих систем і відповідного напруження регуляторних механізмів (підвищення "плати" за адаптацію). Специфічні патологічні зміни відсутні, хоч оптимальний режим функціонування не забезпечується.

4. Стан зриву адаптації - включає в себе всі прояви дохвороби і початкових форм захворювань у здорових і хворих.

В цій же монографії автори вводять поняття "якість здоров'я", під котрим розуміють не наявність чи відсутність хвороби, а здатність даного організму компенсувати наявні у нього відхилення в інтересах виконання своїх соціальних і виробничих завдань. Іншими словами, "якість здоров'я" - це здатність організму адаптуватися до умов довкілля за рахунок використання своїх функціональних резервів. Виділені авторами чотири ступені адаптації розглядаються ними як чотири ступені здоров'я, чотири оцінки його "якості", чотири рівні функціональних можливостей або чотири "діагнози здоров'я". Кожен із наступних рівнів адаптації містить в собі щораз значніший ризик втрати працездатності, розвитку патології, яка діагностується клінічно. Тому метод донозологічної діагностики можна, на думку авторів, назвати також і прогностичним, позаяк він скерований на визначення ризику (прогнозу) порушення фізичного, психічного і соціального благополуччя людини.

Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б. і Уколова М.А. (1977,1979,1990), залишаючись на аналогічних вихідних засадах стосовно зумовленості здоров'я, хвороби і проміжних станів рівнем адаптації, дають свою оригінальну градацію. Автори відкрили існування, окрім класичної загальної адаптаційної реакції напруження (стресу), інших реакцій - тренування, спокійної та підвищеної активації і переактивації, кожна з котрих, в свою чергу, характеризується рівнем реактивності (відсутністю чи наявністю елементів напруження). Реакція тренування має 3 стадії: орієнтування, перебудови і тренованості. Стадія орієнтування, як і стадія тривоги стресу, формується через 6 годин і триває 1-2 доби після дії на організм слабкого подразника. Але характер змін при цьому цілком інший. Так, якщо для стадії тривоги у щурів характерне зменшення тимуса майже вдвічі, звуження його коркової частини з вогнищевою чи тотальною гіпоплазією, з дегенерацією піроніфільних і малих лімфоцитів, збільшення числа тучних клітин в міждольовій сполучній тканині, зростання кількості тілець Гассаля в мозковій речовині тимуса, гіпоплазія лімфоїдної тканини лімфовузлів, стоншення їх м'якітних тяжів, розширення синусів, різке ослаблення піроніфілії цитоплазми, посилення макрофагальної реакції, збільшення числа тучних клітин, зменшення кількості і розмірів фолікулів селезінки, стирання грані між центром і поясом зрілих лімфоцитів, зміни білої крові у вигляді лейкоцитозу (більше 20 Г/л), анеозинофілії, лімфопенії (менше 45%), сегментоядерного нейтрофільозу, що в цілому класифікується як пригнічення тиміко-лімфоїдного апарату (тканини), то в стадії орієнтування тимус дещо (в 1,2-1,3 раза) збільшений, його мікрокартина нормальна (ширина коркової частини дольки вдвічі вужча за мозкову, піронінофільні гемоцитобласти локалізовані переважно по периферії коркової частини і на межі з мозковою, в котрій видні поодинокі тільця Гассаля), архітектоніка лімфовузлів теж відповідає нормі, в селезінці гермінативні центри лімфоїдних вузликів складаються переважно з лімфобластів, великих і середніх лімфоцитів, ширина гермінативних центрів переважає ширину корони зрілих лімфоцитів, що відповідає нормальній мікрокартині, вміст лейкоцитів в периферійній крові нормальний, число лімфоцитів - в межах нижньої половини зони норми (45-60%), сегментоядерних нейтрофілів - в межах верхньої половини зони норми, інших видів лейкоцитів - в межах норми.

При дослідженні ензимоцитохімічних показників лімфоцитів автори виявили, що для стадії тривоги характерно сниження активності СДГ і підвищення - ЛДГ, тоді як в стадії орієнтування ці показники знаходяться в межах нижньої половини зони норми.

Суттєві відмінності виявлені в реакції ендокринної системи щурів. В стадії тривоги значно збільшується кількість ацидофілів аденогіпофіза, товщина кори наднирників, виключно за рахунок пучкової зони (на 40%), секретуючої глюкокортикоїди, тоді як ширина секретуючої мінералокортикоїди клубочкової зони зменшується на 10%. Одночасно збільшуються ядра клітин, зменшується вміст аскорбінової кислоти і ліпідів, що відповідає підвищенню в крові удвічі рівня 11-ОКС. В стадії орієнтування розширення пучкової зони не спостерігається, як і звуження клубочкової, вміст в крові 11-ОКС зростає лише на 37%. Зміна співвідношення в крові калію і натрію на користь останнього непрямо свідчить, що не наступає пригнічення секреції мінералокортикоїдів, на відміну від стадії тривоги.

Функція щитовидної залози щурів в стадії тривоги знижена, про що свідчить зменшення вмісту в крові білково-зв'язаного йоду (БЗЙ) в 3,5 рази, бутанол-екстрагованого йоду (БЕЙ) - в 4,5 рази, сплющення тиреоїдного епітелію залози, явища каріолізу, інтенсивне забарвлення злущеного колоїду, десквамація епітелію в багатьох фоллікулах, злиття їх і збільшення розмірів. В стадії орієнтування БЗЙ і БЕЙ вірогідно не відрізняються від контролю, морфологічні ознаки пригнічення функції відсутні, а сама вона знаходиться в межах нижньої половини зони норми. При цьому в гіпофізі спостерігається тенденція до збільшення тиреотрофів з ознаками збільшення в них секреції.

Функція статевих залоз в стадії тривоги теж знижена: зменшена кількість гонадотропів в аденогіпофізі, порушується статевий цикл або з переважанням діеструса, або з різким переважанням активних фаз циклу, пригнічується сперматогенез. В стадії орієнтування у щурів гонадотропна активність гіпофіза - в межах нижньої половини зони норми, тривалість активних фаз статевого циклу - в межах норми, ознаки пригнічення сперматогенезу відсутні, що свідчить про помірну, нормальну активність статевих залоз.

При розвитку реакції тривоги відзначається підвищення коагуляційного потенціалу: майже вдвічі скорочується час реакції "К", в результаті чого на 20% скорочується загальний час згортання "Т". В фазі орієнтування має місце протилежна реакція системи згортання - гіпокоагуляція: більш, ніж вдвічі подовжується час утворення згустка "К". Оскільки час реакції "R" при цьому суттєво не

змінюється, слід думати, що подовження на 70% "R+K" наступає за рахунок активації протизгортальної системи. Знижуються також константи фібриногену Ма і Е.

Виявлені також відмінності в змінах метаболізму. Якщо в стадії тривоги різко зростає анаеробний і аеробний гліколіз, підвищується нагромадження макроергічних фосфатів, суттєво знижується вміст РНК і білка в мозку, печінці, селезінці, сім'яниках, то в стадії орієнтування відзначається незначне зниження гліколізу і вмісту макроергів, помірне зниження вмісту РНК і білка, тобто має місце незначне зниження інтенсивності процесів як катаболізму, так і анаболізму.

В стадії тривоги стресу в першу годину має місце різкий (на 70-90%) ріст збудливості ЦНС, котрий через добу змінюється таким же різким спадом її ("позамежним гальмуванням"). У той же час для стадії орієнтування характерне незначне (на1/3) зниження збудливості ("оберігаюче гальмування"), що має місце як через 1 год, так і через 1 добу після дії слабких подразників. Отже, організм захищається гальмуванням з обох сторін: від дії слабких, несуттєвих подразників - первинним охоронним гальмуванням; від переподразнення, виснаження і загибелі у випадку сильних подразників - вторинним позамежним гальмуванням.

Друга стадія реакції тренування - стадія "перебудови". Суть перебудови полягає у поступовому зниженні секреції глюкокортикоїдів і поступовому підвищенні - мінералокортикоїдів. При цьому має місце хвилеподібне підвищення активності захисних систем організму (тимико-лімфатичної і сполучно-тканинної), порогу збудливості в мозку, нагромадження пластичного матеріалу внаслідок зниження рівня обміну.

Третя стадія - стадія "тренованості" - розвивається через місяць чи пізніше. При цьому тимус збільшений в 1,5 - 1,8 раза, параметри білої крові суттєво не змінюються порівняно з першою стадією, проте кількість лімфоцитів знаходиться біля верхньої межі норми, а сегментоядерних нейтрофілів - нижньої. Вміст глюкокортикоїдів падає до рівня середньої норми, мінералокортикоїдів - знаходиться в верхній половині зони норми, що супроводжується розширенням клубочкової зони кори наднирників з ознаками високої активності. Функціональна активність щитовидної залози залишається помірно підвищеною, а статевих залоз - в межах норми. В гіпофізі число гонадотропів і тиреотропів збільшене, ацидофілів – не змінене. Для системи згортання крові характерна гіпокоагуляція, дещо менше виражена, ніж в стадії орієнтування. В мозку і інших органах підвищений на 10-20% вміст білка і на 30-40% - РНК, що свідчить про переважання процесів анаболізму. В ЦНС продовжує переважати процес охоронного гальмування.

Як уже відзначалось, при стресі неспецифічна резистентність організму підвищена лише в короткочасній стадії резистентності і досягається ціною пошкодження та великих енергозатрат. В стадії тривоги і особливо в стадії виснаження резистентність організму знижена. На відміну від цього, вже в стадії орієнтування реакції тренування наступає деяке підвищення неспецифічної резистентності, наприклад, до пошкоджуючої дії протипухлинних хіміопрепаратів і опромінення в так званих терапевтичних дозах. Механізм такого підвищення полягає в зменшенні чутливості організму до подразників внаслідок зниження збудливості, зумовленого станом охоронного гальмування в ЦНС. Іншими словами, резистентність в стадії орієнтування має пасивний характер.

В стадії тренованості поряд з підвищенням пасивної резистентності наступає підйом резистентності за рахунок істинного росту активності захисних систем організму, тобто підвищується і активна резистентність, зокрема протипухлинна.

Підтримання високої резистентності при реакції тренування можливе лише за умови систематичного повторення тренувальних впливів (вправ). Припинення таких впливів веде до швидкого зниження резистентності - детренованості, що зв'язано з низькими енергетичними тратами при реакції тренування.

Тепер перейдемо до опису ще однієї загальної адаптаційної реакції організму - реакції активації, котра виникає на дію подразників середньої сили. Для цієї реакції, як і для реакції тренування і напруження (стресу), характерний свій комплекс змін в нейроендокринній системі, стадійність перебігу і певний рівень неспецифічної резистентності організму.

Реакція активації має дві стадії: первинної активації і стійкої активації. Перша стадія формується через 6 год після дії подразника середньої сили і тримається 1-2 доби. Характер змін про цьому кількісно і якісно відмінний і від стадії орієнтування реакції тренування, і від стадії тривоги реакції стресу. Так, тимус збільшений суттєво - в 2-2,5 раза порівняно з контролем, при цьому має місце істинна гіпертрофія, гіперплазія лімфоїдної тканини, розширення зони коркової речовини, котра місцями вдається в мозкову речовину. Відзначається гіпертрофія лімфатичних вузлів з гіперплазією лімфоїдних елементів; гіперплазія і гіпертрофія клітин ретикуло-ендотелію; плазматизація лімфоїдних елементів. Внаслідок підвищення мітотичної активності

піронінофільних лімфоцитів потовщуються м'якотні тяжі і посилюється диференціювання перших до зрілих форм.

В селезінці відбувається збільшення розмірів ядер ретикулоцитів і формування з них мегакаріоцитів, кількість котрих підвищена. Гермінативні центри в лімфоїдних вузликах складаються переважно із лімфобластів, великих і середніх лімфоцитів. Змінюється співвідношення розмірів гермінативних центрів і поясу корони малих лімфоцитів на користь останніх. Все це свідчить про фізіологічну стимуляцію тиміко -лімфатичної системи.

Для співвідношення форменних елементів білої крові характерний вміст лімфоцитів в межах верхньої половини зони норми і вище (60-80%), сегментоядерних нейтрофілів - в межах нижньої половини зони норми і нижче при нормальних показниках числа лейкоцитів, еозинофілів, паличок і моноцитів.

В лімфоцитах значно підвищена активність СДГ і дещо знижена - ЛДГ.

Кора наднирників збільшена за рахунок клубочкової зони (на 70%), продукуючої мінералокортикоїди, тоді як глюкокортикоїдо-секретуюча пучкова зона, навпаки, зменшена на 50% (при цьому рівень в крові 11-ОКС не відрізняється від контрольного). Зміщення співвідношення в крові К/Na в сторону Na у поєднанні зі збільшенням тимуса і лімфоцитозом свідчить про перевагу мінералокортикоїдної функції кори наднирників над глюкокортикоїдною.

Функція щитовидної залози підвищена (вміст в крові БЗЙ зростає в 1,7 раза, БЕЙ - 2,4 раза), але без проявів гіпертиреозу. Епітелій залози має циліндричну або кубічну форму, відзначається збільшення ядер тиреоцитів, кількості клітин, що діляться, їх розмірів. У більшості фоллікулів коллоїд рідкий, слабо фарбується. Кількість тиреотропів в гіпофізі збільшена.

Помірно підвищується активність статевих залоз: дещо збільшується тривалість активних фаз статевого циклу, підвищується гонадотропна активність гіпофіза. В сім'яниках спостерігається різна ступінь активації сперматогенезу.

При дослідженні коагуляційних властивостей крові виявлено скорочення на 30% часу реакції "R", що не відобразилося на загальному часі згортання Т, котрий залишився незмінним. Це свідчить про зрівноваженість функцій згортальної і протизгортальної систем.

Метаболічні зміни характеризуються активацією анаеробного і, особливо, аеробного гліколізу, інтенсифікацією глюконеогенезу, ростом вмісту РНК і білків в тканинах мозку, печінки, селезінки, тимуса, сім'янників, наднирників і в сироватці крові.

В ЦНС переважає помірне фізіологічне збудження, що проявляється в помірному підвищенні загальної рухової активності. Збудливість гіпоталамуса підвищена на 20-35%.

Друга стадія реакції активації - стадія "стійкої активації" - розвивається при систематичному повторенні подразнень середньої сили. Вона характеризується стійкою активацією захисних систем організму. Співвідношення форменних елементів білої крові і гормональна характеристика стадії аналогічні попередній. Автори спочатку виділили в реакції активації дві зони - зону спокійної активації, котра лежить ближче до реакції тренування, і зону підвищеної активації - ближче до стресу. Пізніше ці зони були виділені в окремі реакції.

При розвитку реакції активації, як спокійної, так і підвищеної, вже в стадії первинної активації настає істинне підвищення активної резистентності організму: не за рахунок розвитку гальмування і зниження чутливості, а за рахунок істинного підйому активності захисних систем організму. Підвищення активної резистентності зберігається і набуває стійкості, стабільності в стадії стійкої активації, особливо підвищеної. Резистентність при реакції активації не тільки швидко підвищується і стійко тримається при повторенні активуючих впливів, але й характеризується післядією, тобто залишається підвищеною деякий час і після припинення впливів.

Отже, різні за біологічною силою подразники викликають якісно відмінні загальні адаптаційні реакції організму, які, в свою чергу, детермінують рівень неспецифічної резистентності. Проте характеристика резистентності, особливо в клінічному аспекті, не конкретизована авторами, що дає простір для розвитку їх концепції.

Численні обстеження авторів концепції та їх послідовників свідчать, що у молодих здорових людей, здорових людей середнього віку, дітей і частини здорових людей похилого віку в більшості випадків має місце реакція активації підвищена (частіше) або спокійна і рідше - реакція тренування без елементів напруження, тобто високих рівнів реактивності. При цих загальних адаптаційних реакціях діяльність ендокринних залоз гармонійна, стан центральної нервової системи - без явищ переподразнення чи пригнічення, працездатність висока, як і функціональна активність захисно-пристосувальних механізмів, в тому числі імунних, що забезпечує високу

резистентність організму і його здатність впоратися зі стресом. У людей, котрі скаржилися на стан фізичного і психічного дискомфорту, втомлюваність, зниження працездатності, періодичні болі в голові та ділянці серця, погані сон і апетит, підлеглість сезонним застудним захворюванням тощо при відсутності певного захворювання (нозологічного діагнозу) найчастіше зустрічалися або напружені, дисгармонічні реакції тренування і активації низьких рівнів реактивності (15%), або стрес високих рівнів реактивності (80%).

Звідси зроблено висновок, що загальні адаптаційні реакції тренування та активації без елементів напруження (високих рівнів реактивності) є неспецифічною основою норми, здоров'я, а реакції тренування і активації низьких рівнів реактивності (тобто з елементами напруження) та стрес високих рівнів реактивності є преморбідними, тобто такими, що містять в собі загрозу здоров'ю внаслідок неузгодженості роботи підсистем організму. Стрес низьких рівнів реактивності, а також його протилежність - реакція переактивації - розглядаються як неспецифічні основи хвороби ("симптоми хвороби взагалі" за H.Selye).

Обидва концептуальні підходи до оцінки стану здоров'я, попри всі відмінності, дають принципово подібні результати при масових обстеженнях працівників промислових підприємств. Так, за даними Гаркави Л.Х. и др. (1990), серед "практично здорових" людей преморбідні загальні адаптаційні реакції мали місце у 29,8% випадків (у 21,2% - напружені реакції тренування та активації, у 8,6% - хронічний стрес). З іншого боку, за даними Казначеева В.П. и др. (1980), в середовищі аналогічного контингенту частота випадків порушення механізмів адаптації складала 24,5%, в тому числі напруження адаптації - 10,8%, незадовільна адаптація - 7,1%, зрив адаптації - 7,1%. Правда, за іншими даними (Баевский Р.М., 1979) частість порушень досягає 52-80%.

Отже, згідно з концепцією загальних адаптаційних реакцій організму (ЗАРО) Гаркави Л.Х., Квакиной Е.Б., Уколовой М.А. (1990), між типами ЗАРО мають місце як кількісні, так і якісні відмінності, які, в свою чергу, відбиваються на неспецифічній резистентності організму. Одним із важливих проявів резистентності є імунітет, який забезпечує, зокрема, стійкість до інфекції і детермінує виникнення та перебіг хронічних інфекційно-запальних процесів. Проте автори концепції при характеристиці неспецифічної резистентності стану імунітету майже не приділили уваги. На наш погляд, є вагомі підстави припустити наявність суттєвих відмінностей в цьому плані між особами з різними типами ЗАРО.

З поняттям адаптації тісно зв'язані поняття реактивності і резистентності. Адо А.Д. (1973) і Данилова Л.Я. (1985) навчають, що реактивність - це властивість (здатність) організму як цілого відповідати змінами життєдіяльності на різні впливи оточуючого середовища. Термін реактивність у загальному вигляді означає механізм резистентності (стійкості) організму до шкідливих впливів середовища (дії патогенних агентів), оскільки різні зміни реактивності мають головним чином захисний (пристосувальний) характер. Біологічна (видова) або первинна реактивність визначається перш за все генетичними факторами і відображує здатність організму реагувати на різноманітні подразнення зміною життєдіяльності захисно-пристосувального характеру. На основі біологічної реактивності формується групова і індивідуальна; остання залежить також від умов зовнішнього середовища, в яких організм розвивається. Індивідуальна фізіологічна реактивність охоплює реакції здорового організму в сприятливих умовах існування (імунітет, реакція на дію факторів зовнішнього середовища в межах, котрі не порушують гомеостаз). Патологічна реактивність проявляється при дії на організм хвороботворних факторів і характеризується незвичайною формою реагування на відповідний подразник, обмеженістю адаптивних можливостей організму. Вона може бути як неспецифічною, так і специфічною, тобто імунологічною. Неспецифічна реактивність реалізується з допомогою ряду механізмів: стрес, парабіоз, фагоцитоз, біологічні бар'єри, зміна функціонального стану нервової системи. Становлення реактивності в філогенезі поєднується з появою механізмів активної адаптації до дії шкідливих факторів. Удосконалення в процесі еволюції механізмів реагування організму на різні впливи зовнішнього середовища, тобто реактивності, супроводжується розвитком захисно-пристосувальних механізмів, котрі визначають можливість збереження гомеостазу і активної життєдіяльності, незважаючи на зміни зовнішнього середовища.

З реактивністю тісно зв'язана резистентність, тобто стійкість організму до дії патогенних факторів, здатність чинити опір їм із збереженням при цьому без суттєвих змін гомеостазу (Данилова Л.Я., 1985). Як уже відзначалося, механізмом резистентності організму є його реактивність (Адо А.Д., 1973). Данилова Л.Я. (1985) розрізняє три ступені реактивності: I - чутливість; II - резистентність; III - терпимість (переносимість). Терпимість відрізняється від резистентності нездатністю організму вже підтримувати гомеостаз. У цьому стані організм

слабо або зовсім не реагує на нові хвороботворні впливи. Резистентність поділяється на первинну (спадкову) і вторинну (набуту); пасивну, зв'язану з анатомо-фізіологічними особливостями організму, і активну, що виникає в результаті захисно-пристосувальних реакцій на дію пошкоджуючого фактора; специфічну і неспецифічну. Відносно двох останніх видів резистентності думки різних авторів дещо розходяться. Так, Маршак М.Е. (1961), Меерсон Ф.З. (1981) під специфічною резистентністю організму розуміють стійкіть його до конкретних патогенних факторів (гіпоксії, інтенсивних фізичних навантажень, низьких і високих температур тощо). А супутнє підвищення при цьому стійкості до деяких інших факторів називають феноменом перехресної резистентності, що є наслідком відносної специфічності фенотипної адаптації. Інші автори під специфічною резистентністю розуміють імунітет - процес, ініційований специфічними антигенними впливами, котрі викликають в кінцевій ланці утворення специфічних антитіл або сенсибілізованих лімфоцитів до даного антигену, а під неспецифічною - реакції захисних функцій відносно не тільки біологічних, але і інших факторів. Головною ефекторною ланкою неспецифічного захисту організму є системи мікро- і макрофагів, комплемента, пропердина, лізоцима, інтерферона, антимікробної стійкості шкіри і слизових оболонок (Сапов И.Л., Новиков В.С., 1984; Яковлев Г.М. и др., 1990). Проте такий поділ досить умовний, оскільки в умовах цілісного організму практично завжди неспецифічні і імунологічні реакції протікають поєднано, вони взаємозв'язані не тільки в часі, але і по суті (Горизонтов П.Д., 1981, 1981а; Корнева Е.А. и др., 1988).

Окремої уваги заслуговує концепція "неспецифічно підвищеної опірності", висунута Лазаревым Н.В. (1958) і розвинута Брехманом И.И. (1968) та Дардымовым И.В. (1976). Суть концепції полягає в тому, що при поступовому привчанні організму до дії окремих несприятливих факторів зовнішнього середовища або при одноразовому введенні деяких лікарських препаратів виникає стан, що характеризується підвищеною резистентністю до дії дуже багатьох пошкоджуючих агентів (факторів) фізичної, хімічної і біологічної природи. Звідси ми робимо висновок, що під неспецифічною резистентністю слід розуміти стійкість організму одночасно до широкого набору патогенних факторів.

Нову сторінку у вчення про загальну адаптаційну реакцію організму вписали вже згадані Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б.і Уколова М.А.; їх концепція детально викладена у монографії "Адаптационные реакции и резистентность организма", котра витримала три видання (1977,1979,1990). Класичний стрес Selye вони називають загальною неспецифічною реакцією на сильні, надзвичайні впливи (стресори), по-іншому - реакцією напруження. Поряд з тим, реакцію на впливи середньої сили вони назвали активацією, а реакцію на слабкі подразники - тренуванням. Тобто, згідно з цією концепцією, в залежності від міри, кількості подразника розвиваються якісно різні загальні адаптаційні реакції організму. Правда, ще і сам Selye H. (1979) відзначав, що, по-перше, навіть один і той же стресор може викликати різні пошкодження, що зв'язано з "факторами зумовленості", як внутрішніми (генотип, стать, вік), так і зовнішніми (дієта, прийом гормонів, ліків тощо); по-друге, відповідь організму на специфічну і неспецифічну дії стресора залежить не тільки від цих обох впливів, але й від реактивності організму, котра змінюється в залежності від внутрішніх і зовнішніх умов. Звідси ми робимо висновок, що кількісна характеристика подразника визначається не тільки його мірою, а й реактивністю організму. Іншими словами, при різному стані реактивності організм по-різному реагує на один і той же подразник, наприклад середньої сили, а з другого боку, на подразники різної сили може виникати однакова реакція, наприклад, проміжна реакція активації на сильний подразник на фоні зниженої реактивності або на слабий - на фоні підвищеної реактивності. Тим не менше, в подальшому ми будемо дотримуватись класифікації сили подразників (впливів) по Гаркави Л.Х.и др. (1990) .

Відомо, що прямим об'єктивним відображенням стану адаптації є рівень функціонування головних адаптивних систем: гіпоталамо-гіпофізарно-кортикоадреналової, -тиреоїдної, -гонадної і симпато-адреналової, а також ваго-інсулярної і ваго-глюкагонової (Баевский Р.М. и др., 1984; Виру А.А., 1981; Виру А.А., Кырге П.К., 1983; Меерсон Ф.З., 1973, 1981, 1984, 1988; Сапов И.Л., Новиков В.С., 1984; Cox T., 1981; Bloom S.R. et al., 1973) . Розглянемо дані про їх стан у жертв Чорнобиля.

З-поміж адаптивних залоз потерпілих взагалі і дітей зокрема найпильнішу увагу дослідників привертає щитовидна залоза. Це пояснюється тим, що, по-перше, вона стала головною "мішенню" атаки радіонуклідів в "йодний" період (перші 2-2,5 міс) катастрофи, причому найвищі дози опромінення отримали саме діти як представники "критичної" групи населення (Авраменко О.І. та

ін., 1994) , а по-друге, пошкодження щитовидної залози вважається пусковим механізмом поліглandулярних ендокринних зрушень (Василенко И.Я., 1987; Горбань Є.М., 1996) .

Опромінення щитовидної залози є одним з найважливіших наслідків аварії на ЧАЕС. Практично все дитяче населення України отримало опромінення на рівні порядку кілька сГр, переважно 1-5 сГр, а в Житомирській, Київській і Чернігівській областях - 5-30 сГр (Чернобыльская катастрофа, 1995) .

Тиреоїдний статус дуже важливий в дитинстві, тому що щитовидна залоза втягнута в фізичний і психологічний розвиток дитини. Стан щитовидної залози фактично відображує стан здоров'я дитини і прогноз його. Відомо, що діти з гіпертрофією залози частіше хворіють на інфекційні захворювання, у них вираженіші зміни у фізичному і статевому розвитку, частіші порушення діяльності серцево-судинної та нервової системи, нижчий індекс здоров'я (Дмитриев Е.Б. и др., 1997; Зубаренко А.В. и др., 1996; Пономаренко В.М. и др., 1992; Поберская В.А. и др., 1996) .

В доаварійний період частість гіперплазій I-II ст. коливалася в межах 15,5-51,5%, залежно від йодної ендемії, віку та інших факторів. За післяаварійний період масові обстеження дитячого населення контрольованих територій виявили гіперплазію I ст. в 31-35%, II ст. в 15-23% випадків (Чернобыльская катастрофа, 1995).

За даними Авраменко О.І. та ін. (1994, 1997) , серед дітей Київської обл. 1976-86 р.н. частість гіперплазій складає 62-77,5%. При цьому не виявлено кореляції між частістю вола і активністю інкорпорованого цезію-137, хоча можна відмітити, що при діапазоні активності 0-500 Бк/кг вона складала 50-60% у хлопців і 60-65% у дівчат, тоді як при перевищенні 500 Бк/кг - відповідно 90 і 100%. Токож не було чіткої кореляції між частістю вола і щільністю забруднення території радіоцезієм, хоч деяка закономірність і пробивається: при щільності 0-1 Кі/кв.км частість складає 47-55%, 1-5 Кі/кв.км - 62%, 5-30 Кі/кв.км -70%.

За іншими даними (Nikiforova N.V., 1997) , частість зобу серед дітей - жителів забруднених теренів складає 18-54%, в тому числі в Київській обл. - 54%, Житомирській - 38%. При цьому на територіях зі щільністю цезію-137 0-15 Кі/кв.км вона складає біля 30% серед хлопців і 38% серед дівчат, тоді як при вищій щільності - відповідно 39 і 45%. З другого боку, серед дітей з активністю інкорпорованого радіонукліду 0-50 Бк/кг частість складає 30-38%, а при перевищенні 200 Бк/кг - 37-45%.

В Україні впродовж перших місяців після аварії у значної кількості дітей зони забруднення радіойодом відмічалося підвищення в крові рівня T_4 і зниження - ТТГ, пропорційне дозовому навантаженню на щитовидну залозу і обернено пропорційне віку. Через 1-1,5 року рівень Т4 нормалізувався, як і ТТГ, залишаючись таким до 1992 року. Аналогічна картина спостерігалась в забруднених регіонах Брянської, Калузької та Гомельської областей (Пономаренко В.М., 1992; Тронько Н.Д. и др.,1993; Tronko N.D., 1997) .

До інших висновків прийшли Яковлєв О.О. та ін. (1994) : по-перше, в 1991/92 р.р. у дітей 6-14 років з Чернігівської обл. рівні вільних T_3 і T_4 та загального T_3 залишалися вірогідно вищими, а ТТГ - дещо нижчим, ніж в контрольній групі з Полтавської обл.; по-друге, вірогідний зв'язок між рівнем гормонів і дозовим навантаженням на залозу не мав місця.

Аналогічні зміни мали місце і у ліквідаторів: через 3-6 місяців після аварії рівень T_4 перевищував середню норму на 41%, T_3 - на 37%, через 6-12 місяців - відповідно на 37% і 21%, тоді як через 1,5-3 роки відхилення не було вірогідним. Рівень ТТГ впродовж всього періоду залишався в межах норми (Афанасьєва Н.І. та ін., 1994) . Проте, за даними Soushkevitch G. і Lyasko L. (1997) , навіть через 4 роки після аварії рівень T_4 залишався підвищеним: у ліквідаторів, котрі отримали дозу до 50 мЗв, на 18%, в межах 50-110 мЗв - на 23%, при тенденції до підвищення T_3 і зниження - ТТГ.

За даними Шишкіної В.В. та ін. (1993) , в 1993 р. сумарний тиреоїдний індекс у жителів забрудненого району Рівненщини, як і у ліквідаторів, в середньому не відрізнявся від контрольного, проте мали місце відхилення в обидві сторони при збереженні клінічного еутиреозу.

При дослідженні тиреоїдного статусу дітей північних районів Житомирської обл. Saiko A. et al. (1997) виявили субклінічний гіпертиреоїдизм у 0,14%, гіпотиреоїдизм - у 0,13%, базуючись на результатах вмісту в крові вільного T_4 і ТТГ. При цьому не знайдено кореляції їх частості ні з активністю інкорпорованого ^{137}Cs, ні з щільністю забруднення ним території. Автори резонно замічають, що слід шукати зв'язок в цьому плані з дозою ^{131}J. В іншій роботі (Nikiforova N.V. et al., 1997) не виявлено кореляції між екскрецією йоду з сечею і вмістом в крові вільного T_4 і ТТГ, між першою та об'ємом щитовидної залози.

При наявності вола має місце висока інтенсивність периферійного метаболізму тиреоїдних гормонів, що створює їх відносний дефіцит і може призвести до субклінічного або явного гіпотиреозу. У більшої половини обстежених вже в 1992 році була виявлена тенденція до зниження тиреоїдного індексу (Пономаренко А.М. та ін., 1996) .

З досвіду спостережень за жертвами атомних бомбардувань і ядерних випробувань та пацієнтами, котрі отримували лікування радіойодом, витікає, що мінімальний латентний період розвитку вузлів та гіпотиреозу у дітей, опромінених у віці до 10 років - 9 років, у дорослих - 15 років (Боцюрко В.І.,1994,1995; Нейко В.М., Боцюрко В.І., 1995; Тронько Н.Д. и др., 1992,1993) . На жаль, цей прогноз починає здійснюватися.

Певне уявлення про стан щитовидної залози у потерпілого дитячого населення дає аналіз структури тиреоїдної патології серед тих, що прибувають на санаторно-курортне лікування. Так, за даними Дмитрієва І.Б. (1997) , на Одеських курортах евтиреоїдне воло займало 20,5%, дифузне токсичне - 31,4%, автоімунний тиреоїдит - 24,3%, поєднання двох останніх станів - 23,8%. При цьому евтиреоз мав місце у 21%, гіпотиреоз - у 24%, гіпертиреоз - у 55%. Зубаренко А.В. и др. (1996) приводять наступні відповідні цифри: 41,2%; 12,0%; 38,9% і 7,9%. Поберская В.А. и др. (1990) виявили гіперплазію залози у 80,3% дітей, прибулих на курорт Євпаторію. На цьому ж курорті Каладзе Н.Н. и др. (1995) констатували наявність у дітей різних груп здоров'я як початкового і преклінічного гіпотиреоїдизму, так і гіпертиреоїдизму.

На відміну від гіпофізарно-тиреоїдної, зміни в інших адаптивних системах організму потерпілих висвітлені в літературі в значно меншій мірі. Встановлено, що у дітей в ранньому післяаварійному періоді (травень-червень 1986 р.) мало місце значне (в 2,5 раза) підвищення рівня кортизолу в крові; при цьому рівень АКТГ був у межах норми у 52% обстежених, підвищеним - у 23% і зниженим - у 25%. Через 4 роки гіперкортизолемія констатована лише у 27%, у більшості (55%) дітей рівень гормону нормалізувався, а ще у 18% навіть наступила гіпокортизолемія. При цьому клінічно зміни рівня кортизолу не проявлялися (Горбань Є.М., 1996) . За даними Зайцева В.А. и др. (1992) , в 1990 році у дітей Бєларусі, котрі мешкали на теренах з рівнем забруднення цезієм-137 6-15 Кі/кв.км, вміст в плазмі АКТГ на 132% перевищував, а кортизолу був на 13% нижчим порівняно з відповідними показниками дітей з відносно "чистої" зони (<5 Кі/кв.км). Разом з тим, проживання на ще більш забрудненій території (16-40 Кі/кв.км) супроводжувалося таким же підвищеним (на 116%) рівнем АКТГ і нормальним - кортизолу. Автори розцінили ці дані як відображення зниження реактивності кори надниркників, позаяк коефіцієнт кортизол/АКТГ із ростом щільності забруднення зменшувався більш як вдвічі. Аналогічні висновки зробили Мітряєва Н.А. та ін. (1995) , обстеживши в динаміці ліквідаторів. Так, якщо в 1986 році рівні АКТГ і кортизолу у 70% ліквідаторів були підвищені відповідно у 1,9 і 2,5 раза, то вже в 1989 році вони досягали контрольних, а в 1993/94 р.р. в 20% випадків наступала гіпокортизолемія. При цьому реакція надниркників як на фізичне навантаження, так і на інсулін була практично відсутня, що розцінено як прояв початку виснаження кори і зниження її функціональних резервів, а іншими словами - дизадаптозу. Фазні зміни глюкокортикоїдної функції - початкова активація з наступним виснаженням - констатовані у дітей Чорнобильської зони Пономаренком В.М. (1992) . При цьому мала місце активація мінералокортикоїдної функції. Цим же автором у хлопчиків виявлено підвищення рівня ФСГ, спряжене із зниженням рівня тестостерону. За даними Плєхової О.І. та ін. (1994) , в 1994 році у хлопців 10-12 років, евакуйованих з Прип'яті в 1986 році, рівень кортизолу перевищував контрольний на 73%, тестостерону - на 55%. В групі 13-14-річних гіперкортизолемія (+42%) поєднувалася із зниженням рівня тестостерону на 75%. Аналогічні реципрокні відхилення (+138% і -45%) спостерігалися і у 15-17-річних підлітків. Водночас у хлопців та підлітків, відселених у 1990/91 р.р. з Овруцького району Житомирщини, гіперкортизолемія і гіпотестостеронемія виявилися менш вираженими. Тим не менше, у них втричі частіше, ніж серед школярів Харківщини, відмічали затримку статевого розвитку, на відміну від школярів з Прип'яті. Автори пов'язують це з порушенням обміну серотоніну.

Відомо, що гіпоталамус разом із ретикулярною формацією, гіпокампом, перегородкою і асоціативними зонами кори великих півкуль, утворює лімбіко-ретикулярний комплекс, який забезпечує інтеграцію психічних, вегетативних, ендокринних і соматичних функцій. Підлеглість перелічених структур впливу радіації зумовлює дезінтеграцію регуляторних механізмів, що призводить до зниження адаптаційних можливостей організму. Оцінка останніх у хворих з післярадіаційною енцефалопатією шляхом аналізу варіабільності серцевого ритму вперше проведена Поповою І.Ю. та ін. (1993) . Задовільний рівень адаптаційних можливостей констатовано лише у 8% ліквідаторів (поглинена доза - до 100 сГр) та 15% жителів 30-км зони

радіоактивного забруднення (доза - до 13 сГр), напруження адаптаційних механізмів - відповідно у 45% і 85%, натомість незадовільний рівень адаптації спостерігався лише у 47% ліквідаторів.

В цілому по вибірці можна констатувати ослаблення як симпатичних (на 21%), так і вагусних (на 32-47%) регуляторних впливів, що в поєднанні із посиленням на 15% гуморального каналу регуляції проявляється у більш, ніж 2-разовому підвищенні індексу напруження Баєвського. При цьому при переважанні симптомів враження кори характерне домінування відносного вкладу у варіабільність серцевого ритму повільних хвиль першого порядку та дихальних хвиль, які відображують стан відповідно стовбурових та підкіркових регуляторних механізмів. При симптомах враження підкірки констатовано підвищення амплітуди вкладу дихальних хвиль, натомість у хворих із домінуючою стовбуровою симптоматикою виявлено збільшення амплітуди повільних хвиль першого порядку.

Отже, у більшості ліквідаторів та жителів 30-км зони рівень адаптаційних можливостей знижений за рахунок порушення діяльності супрасегментарних вегетативних механізмів. Ці особи потенційно нестійкі до стресових ситуацій і потребують корекції регуляторних процесів.

Чеботарьова Л.Л. (1993) застосувала для оцінки функціонального стану вегетативної нервової системи метод викликаних симпатичних шкірних потенціалів (ВСШП), які відображують зв'язок еферентної ланки феномена шкірно-гальванічної реакції з функцією периферичного апарату симпатичного відділу ВНС. Вважається, що зміни вольтажу ВСШП зумовлені активацією потових залоз, контрольованих симпатичним відділом ВНС за участю заднього гіпоталамуса та ретикулярної формації стовбура мозку. Автор констатувала, що у 80% хворих з післярадіаційною енцефалопатією, спричиненою дозою до 60 сЗв, показники ВСПШ відхиляються від нормальних параметрів переважно в бік значного зниження амплітуди і відносного подовження латентного періоду. Спостерігається значна ретро-каудальна дисфункція. Викладене дозволило дійти висновку, що у хворих переважає не ураження симпатичних постгангліонарних судомоторних волокон, а порушення інтегративних процесів у надсегментарних центрах, яке на периферії має вигляд вегетативних розладів.

Вміст в плазмі крові ліквідаторів катехоламінів вірогідно не відрізнявся від нормальних показників, проте можна зауважити, що у випадках опромінення в дозі, меншій ніж 5 сЗв, він складав 119% середньої норми для норадреналіну та 107% - для дофаміну, натомість доза в межах 5-11 сЗв асоціювалася із нижчими рівнями - відповідно 115% і 93% середньої норми. Разом з тим, коефіцієнт норадреналін/дофамін дозозалежно зростав - до 111% і 124% відповідно (Souchkevitch G., Lyasko L., 1997).

Детальніше стан симпато-адреналової системи (САС) досліджений харківськими авторами (Бакай Т.С. та ін., 1993; Бакай Т.С., 1995), які спостерігали ліквідаторів 1986/87 р.р. (доза 17-45 сЗв) впродовж 8 років. У перші післяаварійні роки мала місце стійка активація САС при вираженішому напруженні у її медіаторній ланці. Так, у 30% обстежених добова екскреція з сечею норадреналіну перевищувала нормальну у 3,8 рази, адреналіну - у 3,9 рази, тобто були активовані як медіаторна, так і гормональна ланки; у 31% - активація першої (в 3,5 рази) поєднувалася із нормальним рівнем (91%) другої; ще у 17% констатовано підвищення екскреції адреналіну (у 5,9 рази) при дещо зниженому (77%) рівні норадреналіну. Разом з тим, у 15% ліквідаторів була виявлена гіпофункція САС, в більшій мірі її медіаторної ланки (53% середньої норми), ніж гормональної (75%). В рамки норми вкладалися показники лише 7% обстежених ліквідаторів. Через 6 років після аварії у 30% констатована гіперреактивність САС на ін'єкцію інсуліну (8-разовий ріст виділення адреналіну в поєднанні із збільшенням через 8 год норадреналіну у 2,6 рази); у 35% - гіпореактивність (на фоні високої базальної екскреції обидвох катехоламінів - відсутність їх реакції чи зниження екскреції норадреналіну через 8 год); у 27,5% реактивність мала парадоксальний характер (відсутність реакції адреналіну в поєднанні з 4,5-разовим раннім підйомом норадреналіну) і лише у 7,5% ліквідаторів - нормальний (4-разове зростання екскреції адреналіну при відсутності змін екскреції норадреналіну).

У відповідь на дозоване фізичне навантаження у 2/3 ліквідаторів екскреція катехоламінів спочатку наростала, а через 6 год - падала, що автори розцінюють як свідчення зниження реактивності САС. У 1/3 осіб знижений, але в межах норми, вихідний рівень адреналіну через 6 год вдвічі наростав, як в нормі, в той час як норадреналін знижувався в 4 рази замість того, щоб утримуватися на початковому рівні. Така реакція інтерпретується авторами як знижений тонус симпатичної нервової системи.

В іншій роботі Свинаренко А.В. і Бакай Т.С. (1996) приводять 5-річну динаміку добової екскреції катехоламінів у ліквідаторів, що отримали у 1986/87 р.р. дозу 1-30 сЗв. Якщо у 1990 році

рівень адреналіну складав 390% середньої норми, а норадреналіну - 289%, то в наступні роки перший поступово знижувався до 371%, 327%, 195% і 176%, а другий - в 1991 році досягнув піку - 364%, після чого стрімко спадав до 166% і 149%, досягаючи у 1994 році рівня норми (95%). При цьому частість знижених показників норадреналіну складала 68%, підвищених - 32%, тобто за середньою "нормальною" цифрою приховується порушення функціонування медіаторної ланки САС.

В цій же роботі показано, що частість гіпертонічних гемодинамічних реакцій на дозоване фізичне навантаження знизилася із 71% у 1990 р. до 35% у 1994 р., що майже співпадає з контрольною групою (28%); при цьому зросли частості як гіпотонічних (від 11% до 26,5% проти 10% в контролі), так і нормальних (від 11% до 32,5% проти 48% в групі контролю) реакцій. В 1994 р. переважали парасимпатичні судинні реакції на фоні виснаження САС.

При застосуванні інших методик оцінки стану ВНС (клініко-ортостатична проба, індекс Кердо) Свинаренком А.В. (1997) показано, що впродовж 1991-1995 р.р. мали місце фазні коливання її активності із загальним переважанням парасимпатикотонії. На тлі цих змін виявляються порушення реактивності ВНС (надмірне вегетативне забезпечення діяльності), котрі автор розглядає як механізм компенсації фонової вегетативної недостатності. Тривале існування дисбалансу вегетативної діяльності у осіб віком 40-55 років завершується зривом адаптаційних механізмів і призводить до формування стійкої парасимпатикотонії серед старших ліквідаторів, тоді як у ліквідаторів 25-39 років після нетривалого періоду пригнічення діяльності ВНС знову настає її активація, за рахунок мобілізації резервів. Так, якщо в 1991 р. спектр вегетативного гомеостазу у ліквідаторів обох вікових груп суттєво не відрізнявся (частість симпатикотонії складала 50,0% і 42,1%, парасимпатикотонії - 37,5% і 31,6%, нормотонії - 12,5% і 26,3% серед 25-39-річних і 40-55-річних відповідно), то у 1995 р. частість парасимпатикотонії серед молодих ліквідаторів скоротилася до 7,1%, натомість серед старших - зросла до 61,5%, що супроводжувалося реципрокними змінами частості симпатикотонії і нормотонії: збільшенням відповідно до 64,3% і 28,6% та зменшенням до 30,8% і 7,7%. Отже, за висновком автора, характерною особливістю порушень функціонального стану ВНС при дії малих радіації (0,3-57 сГр) як одного з низки пошкоджуючих факторів при ліквідації аварії, є переважання парасимпатикотонії, яка у осіб, старших, ніж 40 років, має стійкий характер, а у молодшому віці компенсується надмірним вегетативним забезпеченням діяльності.

Сидорович Н.Г. и Татаурщикова Н.С. (1999) у ліквідаторів з дозою опромінення 5-15 сЗв констатували переважання парасимпатичних реакцій в базальному вегетативному тонусі в поєднанні із дезадаптивним типом реакції на ортостаз і підвищенням збудливості парасимпатичного відділу ВНС. Автори пов'язують це з пошкодженнями гіпоталамуса чинниками радіаційного стресу, тобто по суті - післярадіаційною енцефалопатією Ромоданова А.П., правда, чомусь ігноруючи пріоритет українських нейрофізіологів. Серед ліквідаторів з поглиненими дозами в межах 1-5 сЗв прослідковані три направлені зміни. У 62% переважали ознаки парасимпатичних реакцій в початковому тонусі, був відсутній дезадаптивний тип реакцій і відзначалось підвищення збудливості парасимпатичного відділу. У 24% переважання базальної парасимпатикотонії і наявність дезадаптації поєднувалося із зниженням вегетативної реактивності. У 14% хворих, навпаки, переважали симпатичні базальні реакції, мала місце дезадаптація і підвищена збудливість симпатичного відділу.

Серед ліквідаторів 1988-90 р.р. (доза 0,2-1 сЗв) в початковому вегетативному тонусі відзначалось переважання парасимпатичної реакції, відсутність дезадаптації та зниження вегетативної реактивності. В контрольній групі алергічних хворих переважання парасимпатичних реакцій поєднувалося із нормальним вегетативним забезпеченням ортостатичної реакції.

Через 8 років після аварії Алєксєєв О.І. та ін. (1994,1995) , визначаючи індекс Кердо, констатували серед ліквідаторів, котрі отримали дозу понад 10 сЗв, симпатотонію у 28,0%, ваготонію - у 59,8%; доза в межах 0,25-9,9 сЗв супроводжувалася вищою частістю симпатотонії (43,4%) та нормотонії (18,9%) і нижчою - ваготонії (37,7%). В пізніших повідомленнях цих авторів (Алєксєєв О.І., 1996; Шимонко І.Т., 1996) приведені інші цифри: симпатотонія - у 40,4% і 49,8%, ваготонія - у 39,5% і 29,4%, що, слід гадати, мало місце серед ліквідаторів з дозою опромінення в межах 0,25-9,9 сЗв. Шимонко І.Т. і Гребенюк О.В. (1996) констатують високу частість порушень вегетативного гомеостазу серед дітей 7-14 років чорнобильського контингенту: симпатотонію - у 51,7%, ваготонію - у 32,7%. В іншому дослідженні Гребенюк О.В. і Беруль А.Ф. (1994) виявили вегетодистонію у 57% дітей.

Застосувавши більш адекватний метод варіаційної кардіоінтервалографії (ВКІГ) в поєднанні з таблицями Вейна, Поберская В.А. и др. (1996) серед дітей курорту Євпаторія в 45,9% випадків відмічали симпатикотонічний тип регуляції, в 4,9% - ваготонічний, при цьому вегетативна реакція на фізичне навантаження більш, ніж у половини дітей здійснювалася за асимпатикотонічним чи гіперсимпатикотонічним типом.

До слова, аналогічна підвищена частість симпатикотонії (45,7%) в поєднанні з дещо меншим відхиленням від популяційної норми частості ваготонії (12,9%), як і змінена вегетативна реактивність (у 36,4% - гіперсимпатикотонічна, у 14,5% - асимпатикотонічна) зареєстрована Поберской В.А. и Крадиновой Е.А. (1997) серед кардіологічно хворих дітей, мешканців "чистих" регіонів. Серед таких же дітей із склеродермією частість асимпатикотонії складала 42,6%, ваготонії - 37,7% (Доценко С.А., 1995) .

Киеня А.И. и др. (1996) вивчали стан і реактивність вегетативної нервової системи у дитячого населення (8-13 років) м. Гомеля методом кардіоінтервалографії із застосуванням клініортостатичної проби. За даними авторів, значна кількість обстежених дітей характеризувалась змінами як стану ВНС, так і її реактивності. Зокрема, у дівчаток стан ейтонії відзначено найчастіше (41,7%) серед 13-річних, тоді як серед дівчаток інших вікових груп частість ейтонії складала лише 31,0-36,8%. Звертає на себе увагу особливо низька її частість серед 9- і 12-річних (16,7% і 28,6% відповідно). У хлопчиків стан ейтонії серед 8-, 9- і 13-річних відзначено у 41,7-50,0%, натомість серед 12-річних - лише у 33,3%. Поряд з цим, у більшості обстежених дівчаток виявлена симпатикотонія, найчастіше (62,0-83,3%) - серед 8-10-річних. Серед хлопчиків частість симпатикотонії склала 28,6-63,7%, в тому числі серед 9-10-річних - 58,3-63,7%. Випадки ваготонії виявлено серед 10-13-річних з частістю 5,5-16,7% у дівчаток та 14,6-16,7% - у хлопчиків. Звертає на себе увагу висока частість (28,6%) ваготонії серед 8-річних хлопчиків, натомість серед 8-9-річних дівчаток і 9-10-річних хлопчиків не виявлено жодного її випадку.

Стосовно реактивності ВНС нормальний її варіант констатовано у 33,3-34,5% 10-13-річних дівчаток та у 40,0-66,7% 8-9-річних. Серед хлопчиків мінімальна частість нормальної реактивності виявлена у 9-річних (15,4%), тоді як в інших вікових групах вона складала 36,6-57,1%. Майже половина 10-13-річних дівчаток характеризувалась гіперсимпатикотонічною реактивністю, тоді як частість її серед 8-9-річних була нижчою. Даний варіант реактивності ВНС серед хлопчиків усіх вікових груп складав 42,8-55,5%.

Асимпатикотонія серед дівчаток виявлена у 13,8-28,6%, з максимумом у 12-річних та мінімумом - у 9-річних. Серед 10-13-річних хлопчиків даний варіант реактивності виявлено у 11,1-18,2%, суттєво частіше (30,8%) він зустрічався серед 9-річних, натомість не виявлено жодного випадку асимпатикотонії серед 8-річних. Автори відзначають наявність різних поєднань варіантів стану і реактивності ВНС у однієї і тієї ж особи. При цьому виявлені віково-статеві розбіжності зміни стану ВНС. Зокрема, стан симпатикотонії частіший серед дівчаток всіх вікових груп, особливо серед 8-, 9-,11- і 13-річних порівняно із хлопчиками. Частість ейтонії серед хлопчиків, навпаки, переважала таку серед дівчаток всіх вікових груп. Разом з тим, виявлені суттєві віково-статеві особливості порушення реактивності ВНС. Автори дійшли висновку, що діти 8-13-річного віку, жителі екологічно несприятливих теренів (поєднання забруднення радіонуклідами із підвищеним вмістом пестицидів, гербіцидів, нітратів, нітритів, важких металів та загазованістю) характеризуються низькою частістю нормальних варіантів стану ВНС і значною частістю симпатикотонії та гіперсимпатикотонічної реактивності.

Натомість Лукьянова Е.М. и др. (1995) в 1991 р. серед дітей 5-14 р., мешканців теренів з рівнем забруднення 5 Кі/км^2, з хронічною патологією органів травлення, констатували ВСД переважно парасимпатичного типу у 85,9 %. Величко Л.М. та ін. (1998) в дослідженні, проведеному на 1 рік пізніше з використанням методу ВКІГ, виявили переважання серед аналогічного контингенту школярів ваготонії (52%) в поєднанні із дещо зниженою частістю симпатотонії (11%). За свідченнями Гуляева Г.К. и др. (1995) , вегетативний тонус дітей з різними хронічними захворюваннями характеризується станом ваготонії і нормотонії, рідше - симпатотонії.

Серед дитячого населення радіаційно забруднених теренів з різними формами патології щитовидної залози частість симпатикотонії майже відповідає середньопопуляційній (20%), тоді як ваготонії - майже втричі перевищує таку (45%) (Зубаренко А.В. и др., 1996).

Про переважання частості ваготонії (41%) в поєднанні із одинаковою частістю (по 29,5%) симпато- і ейтонії серед дітей, мешканців радіаційно забруднених теренів, котрі прибули на курорт Трускавець, повідомив тоді ж Саранча С.М. (1998) . Нещодавно Шишкіна Н.В. (2001) серед 84 дітей обох статей віком 7-14 років, котрі прибули в Одесу із радіаційно забрудненх зон для

лікування хронічного гастродуоденіту, констатувала, за даними ВКІГ, ваготонію з гіперсимпатикотонічною реативністю у 60 (71%), натомість ейтонію - лише у 29%. При оцінці вегетативного статусу за шкалою Вейна А.М. ваготонічна скерованість ВНС визначалася у 59 дітей, у решти - симпатикотонічна.

У хлопчиків-підлітків, евакуйованих із м. Прип'ять, на 8-му післяаварійному році виявлено достовірне зменшення добової екскреції норадреналіну (на жаль, цифри авторами не приведені) (Плєхова О.І. та ін., 1994).

Досліджуючи стан симпато-адреналової системи у дітей, що проживають на забрудненій території Бєларусі, Зайцев В.А. и др. (1992) констатували активацію її на III році після аварії, що проявлялося підвищенням екскреції з сечею адреналіну на 122-149%, норадреналіну - на 14-31%, їх метаболіту - ванілінмигдалевої кислоти - на 7-13%, в поєднанні із зниженням екскреції дофаміну на 41-66% і його метаболіту - гомованілінової кислоти - на 6-37%. Через рік активація гормональної ланки симпато-адреналової системи змінювалася на її функціональне виснаження (екскреція адреналіну складала лише 53-77% і ванілінмигдалевої кислоти - 87-91% рівня контролю). Медіаторна (норадреналінова) ланка залишалась на попередньому рівні (114-136% контрольного). При цьому поглиблювалось зниження екскреції дофаміну (до 20-35% норми) при практично нормальній (98-105% контролю) екскреції гомованілінової кислоти. В інтерпретації авторів, на III післяаварійному році мала місце стресорна реакція організму у вигляді мобілізації симпато-адреналової системи на фоні зниження її резервних можливостей, без суттєвого вкладу дозового навантаження, домінував психоемоційний фактор. Зміни екскреції дофаміну пов'язані із особливостями метаболізму в нирковій тканині L-ДОФА або із змінами транспортних властивостей клітинних мембран епітелію ниркових канальців. На IV році появилися ознаки функціонального виснаження симпато-адреналової системи, пов'язане із посиленням позанейронного (в печінці, кишківнику, легенях, шкірі) метаболізму L-ДОФА і зменшенням поступлення його в нирки. При співставленні функціональних змін симпато-адреналової системи із щільністю забруднення території проживання ^{137}Cs (менше 5, 6-15 і 16-40 Кі/км^2) чітких закономірних зв'язків не виявлено, хоча звертає на себе увагу зростання екскреції дофаміну і норадреналіну із підвищенням рівня радіоактивності грунту.

Отже, реакція головних адаптивних систем організму на чинники Чорнобильської катастрофи має фазний характер: початкова їх мобілізація рано чи пізно трансформується у виснаження.

Бажан К.В. (1998) оцінювала стан компенсаторно-пристосувальних процесів у ліквідаторів з методологічної позиції, близької до запропонованої школою Баевского Р.М. (1979,1984). На основі визначення концентрації в крові адаптивних гормонів - кортизолу, трийодтироніну, тироксину, інсуліну та компонентів ліпопероксидації автор констатувала у 36,42% обстежених ліквідаторів "синдром реалізованих компенсаторно-пристосувальних процесів", у 35,98% - "синдром ламання компенсаторно-пристосувальних процесів" (КПП), при якому спостерігалося підвищення досліджуваних показників, і у 27,60% - "синдром зламаних компенсаторно-пристосувальних процесів", при якому наступає виснаження. Пацієнти першої групи були визнані практично здоровими. Клінічними еквівалентами синдрому ламання були: нейро-циркуляторна дистонія, гіпертонічна хвороба I ст., хронічний гастрит зі збереженою секреторною та кислотоутворюючою функцією. Синдром зламаних КПП асоціювався із органічною патологією серцево-судинної і травної систем (хронічний персистуючий гепатит, виразкова хвороба шлунку і ДПК, ІХС, стенокардія напруги, II функціональний клас, гіпертонічна хвороба II ст.).

Попри статус практично здорових, ліквідатори першої групи характеризувалися підвищенням на 53% відносно контролю рівнем кортизолу, на 53% - трийодтироніну, на 46% - тиреотропіну, на 64% - соматотропіну та зниженням - тестостерону (на 40%) і гастрину (на 32%) при відсутності вірогідних відхилень вмісту тироксину (-8%), естрадіолу (-3%) і інсуліну (+15%).

Синдром ламання КПП характеризувався значно суттєвішою гіперкортизолемією (241% норми), в поєднанні з попередніми рівнями (стосовно першої групи) інших гормонів, правда, з тенденціями до дальшого підвищення трийодтироніну (160%), інсуліну (120%) та зниження тестостерону (57%) і гастрину (53%). Синдром зламаних КПП, навпаки, проявляється гіпокортизолемією (72% контролю) в поєднанні з поглибленням гіпотестостеронемії (45%) і гіпогастринемії (47%) при зниженні до контрольних рівнів решти досліджуваних гормонів. Слід відмітити послідовне зниження коефіцієнта тестостерон/естрадіол (3,29; 2,69 і 1,64 при нормі 5,32) за рахунок реципрокних змін його складників.

З другого боку, за даними Алєксєєва О.І. та ін. (1996) , в 1995 р. серед ліквідаторів класичний стрес констатовано лише у 2,3%, тоді як найчастішою (31,1%) була реакція переактивації, яка

вважається патологічною і другою іпостассю стресу (Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А., 1990) . Однією із ознак даної ЗАРО є абсолютне чи відносне (стосовно естрогенів) зниження рівня як андрогенів, так і глюкокортикоїдів. Це узгоджується із даними Бажан К.В. (1998) . Ми схильні вважати, що синдром ламання КПП є корелятом стресу, а синдром зламаних КПП - реакції переактивації.

1.2. Базові характеристики типів загальних адаптаційних реакцій організму

Об'єктом дослідження були 78 ліквідаторів аварії на ЧАЕС 1986-1987 р.р. віком 30-50 років, цілеспрямовано відібраних серед тих, котрі прибули на курорт Трускавець для лікування від урологічних захворювань. За даними документів, сумарна ефективна доза опромінення складала від 10 до 25 сГр, що є найбільш характерною для даного контингенту (Алєксєєв О.І., 1995, 1996). Контрольну групу склали 20 донорів аналогічного віку.

Типування ЗАРО здійснювали за лейкограмою периферійної крові згідно з класичною методикою Гаркави Л.Х., Квакиной Е.Б., Уколовой М.А. [134], з незначною власною модифікацією. Типоутворюючою ознакою є відносний вміст лімфоцитів. Діапазон 21-27% свідчить за ЗАРО тренування, 28-33% - спокійної активації. Далі йде ЗАРО підвищеної активації, верхня межа для якої авторами чітко не вказана: 40-45%. Використавши число Фібоначчі (модуль Ф, "золота пропорція", складає 1,618), і виявивши, що співвідношення медіанних показників суміжних діапазонів лімфоцитозу рівне $Ф^{0,5}$ (1,27), ми розрахували діапазон ЗАРО підвищеної активації: 34-43,5%. Слідуючи цій же логіці, ми виділили дві зони ЗАРО переактивації: помірної переактивації (44-54,5%) та вираженої переактивації (55-70%), а також дві зони стресу: помірний стрес (18-20%) та виражений стрес (13-17%). Проте надалі виявилося, що така деталізація надмірна і не підвищує інформативності, тому ми відмовилися від зонування. Згідно з авторами, ЗАРО вважається повноцінною (високих рівнів реактивності, ВРР) при знаходженні еозинофілів та паличкоядерних нейтрофілів в діапазоні 1-6%, моноцитів: 4-7%, лейкоцитів: 4-8 Г/л. Вихід за межі діапазонів розглядається як елемент напруження і свідчить про неповноцінність ЗАРО (низький рівень реактивності, НРР).

В якості характеристик типу ЗАРО розглядали також функціональний стан головних адаптивних залоз: щитовидної, кори надниркників та гонад. Про тиреоїдну функцію судили за вмістом в сироватці крові загального тироксину (T_4), який визначали імуноферментним методом з допомогою набору "EIA (Cobas Core)", глюкокортикоїдну - за добовою екскрецією з сечею сумарних 17-ОКС, андрогенну - сумарних 17-КС, які визначали методом спектрофотометрії (Балаховский И.С., 1987; Шевченко Н.Г., 1994), мінералокортикоїдну - за величиною Na/K-коефіцієнта плазми крові, визначаючи вміст катіонів методом полум'яної фотометрії (Балаховский И.С., 1987).

Базові характеристики лейкограми периферійної крові за різних типів ЗАРО приведені в табл 1.1.

Таблиця 1.1

Характеристика типоутворюючих компонент лейкограми при різних загальних адаптаційних реакціях організму

Загальна адаптаційна реакція	n		Лімфоцити, %	Лейкоцити, Г/л	Еозинофіли, %	Паличко-ядерні, %	Моноцити, %	Сегменто-ядерні, %
Переактивація	10	X±m	48,1±1,5	5,73±0,59	2,6±0,6	3,0±0,5	3,5±0,5	43,0±1,7
Підвищена активація НРР	28	X±m	38,6±0,4	5,84±0,26	3,5±0,5	3,5±0,3	2,6±0,2	51,8±0,8
Тренування НРР	4	X±m	24,0±1,2	7,20±0,60	1,8±0,5	5,5±0,6	2,0±0,4	66,8±1,0
Спокійна активація НРР	9	X±m	30,9±0,5	7,63±0,43	3,6±0,9	4,6±0,5	2,3±0,4	59,3±1,3
Тренування ВРР	5	X±m	23,0±0,7	4,45±0,07	3,5±0,2	5,0±0,4	5,5±0,7	63,0±0,7
Підвищена активація ВРР	16	X±m	38,8±0,8	5,74±0,34	2,9±0,4	2,9±0,3	4,3±0,2	51,1±1,0
Спокійна активація ВРР	6	X±m	30,3±0,8	6,07±0,58	3,5±0,8	2,8±0,6	5,3±0,4	51,7±2,4

Головною типоутворюючою компонентою ЗАРО, за визначенням, є рівень лімфоцитів, при цьому відмінності між однойменними ЗАРО різних типів реактивності відсутні. Стосовно

пересічних величин так званих "елементів напруження" у випадках гармонійних (високих рівнів реактивності) ЗАРО порівняно із дизгармонійними (низьких рівнів реактивності) виявлено вищий рівень моноцитів для ЗАРО тренування та спокійної і підвищеної активації; вищий рівень еозинофілів і нижчий - пан-лейкоцитів (ЗАРО тренування), нижчий - паличкоядерних нейтрофілів і пан-лейкоцитів (ЗАРО спокійної активації).

Позаяк автори концепції ЗАРО не дають кількісної характеристики поняття "напруження", обмежуючись лише констатацією відхилення величин компонент лейкограми за межі встановлених діапазонів норми (лейкоцити: 4÷8 Г/л; еозинофіли і паличкоядерні нейтрофіли: 1÷6%; моноцити: 4÷7%), нами запропоновано оцінювати міру напруження низкою індексів.

По-перше, кількістю елементів напруження (тобто фактів виходу за межі вказаних діапазонів) як для індивідуума, так і пересічно для групи (типу). По-друге, індексом напруження (ІН) компонент лейкограми, обчислюваним за формулою:

$ІН = (V/X-1)^2$, де

V - індивідуальна величина компоненти;

X - середня величина компоненти (пан-лейкоцити- 6 Г/л; еозинофіли і ПЯН: 3,5%; моноцити: 5,5%).

На основі ІН чотирьох компонент обчислювали інтегральний індекс напруження лейкограми (ІІНЛ) за формулою:

$ІІНЛ = \Sigma (V/X-1)^2/4$.

Результати квантифікації параметрів напруження ЗАРО шляхом застосування запропонованого методичного підходу відображені на табл. 1.2.

Таблиця 1.2

Характеристика параметрів напруження лейкограми при різних загальних адаптаційних реакціях організму

Загальна адаптаційна реакція організму	n		Параметри напруження компонент лейкограми				
			лейкоцитів	еозинофілів	паличко-ядерних	моноцитів	ІІНЛ СКЕН
Переактивація	10	ІН КЕН	0,09±0,03 0,3	0,35±0,10 0,1	0,18±0,06 0	0,21±0,07 0,5	0,208 0,90
Підвищена активація НРР	28	ІН КЕН	0,05±0,01 0,107	0,49±0,11 0,214	0,18±0,04 0,036	0,33±0,04 0,857	0,263 1,21
Тренування НРР	4	ІН КЕН	0,07±0,05 0,25	0,31±0,12 0	0,43±0,21 0,25	0,42±0,10 1	0,308 1,50
Спокійна активація НРР	9	ІН КЕН	0,12±0,03 0,555	0,53±0,17 0,222	0,26±0,08 0	0,37±0,07 0,778	0,320 1,55
Тренування ВРР	5	ІН КЕН	0,07±0,01 0	0,02±0,01 0	0,25±0,11 0	0,06±0,01 0	0,100 0
Підвищена активація ВРР	16	ІН КЕН	0,05±0,01 0	0,24±0,05 0	0,17±0,05 0	0,07±0,01 0	0,133 0
Спокійна активація ВРР	6	ІН КЕН	0,05±0,02 0	0,24±0,09 0	0,18±0,07 0	0,03±0,01 0	0,125 0

Примітки: ІН - індекс напруження компонент лейкограми;
КЕН - кількість елементів напруження на одну лейкограму;
СКЕН - сумарна кількість елементів напруження на одну лейкограму;
ІІНЛ - інтегральний індекс напруження лейкограми.

Видно, що ІІНЛ для ЗАРО низьких рівнів реактивності (НРР) складають 0,263÷0,320 проти 0,100÷0,133 для ЗАРО високих рівнів реактивності (ВРР), тобто в 2-3 рази вищий. Іншими словами, ІІНЛ є інверсною мірою рівня реактивності ЗАРО.

Стосовно окремих компонент лейкограми виявлено, що макимальний вклад у ІІНЛ вносять еозинофіли, дещо менший - моноцити, ще менший - паличкоядерні нейтрофіли, тоді як девіація пан-лейкоцитів у випадках ЗАРО НРР не відрізняється від такої ВРР. Елементи напруження, відсутні за означенням при ВРР, при НРР зустрічаються в кількості 1-2, як правило, це моноцитопенія та еозинофілія або анеозинофілія.

Відзначимо, що реакція переактивації теж характеризується наявністю елементів напруження того ж порядку, що й при ЗАРО НРР.

Інший аспект базової характеристики ЗАРО - функціональний стан головних адаптивних залоз - відображено у табл. 1.3.

Таблиця 1.3

Характеристика функціонального стану головних адаптивних систем при різних загальних адаптаційних реакціях організму

Загальна адаптаційна реакція	n		17-КС сечі, мкМ/добу	17-ОКС сечі, мкМ/добу	Na/K-коефіцієнт плазми	Тироксин плазми, нМ/л
Переактивація	10	X±m %СН±m	41,1±0,6 79±1*	5,6±0,2 47±2*	36,2±0,3 121±1*	84,0±7,0 81±7*
Підвищена активація НРР	28	X±m %СН±m	49,7±1,0 95±2	8,7±0,2 73±2*	28,0±0,3 93±1*	148,4±2,4 143±2*
Тренування НРР	4	X±m %СН±m	49,7±2,8 95±5	12,0±1,3 100±10	28,7±2,0 96±6	88,1±10,2 85±9
Спокійна активація НРР	9	X±m %СН±m	61,2±1,0 117±2*	6,6±0,1 55±1*	35,6±0,6 119±2*	132,0±2,4 127±2*
Тренування ВРР	5	X±m %СН±m	49,6±2,3 95±4	12,7±0,8 105±6	27,4±0,8 91±3*	96,7±7,2 93±7
Підвищена активація ВРР	16	X±m %СН±m	49,9±1,9 96±4	8,1±0,4 67±3*	29,6±0,8 99±3	140,5±4,7 135±4*
Спокійна активація ВРР	6	X±m %СН±m	60,3±1,4 116±3*	6,7±0,2 56±2*	35,9±0,7 120±2*	128,7±4,0 124±4*

Виявлено, що особи із ЗАРО тренування характеризуються тироксинемією в межах 75÷104 нМ/л, тобто 72÷100% середньої норми (СН), екскрецією 17-ОКС в межах 10,4÷16,0 мкМ/добу (87÷133% СН), 17-КС: 42÷62 мкМ/добу (81÷119% СН), Na/K-коефіцієнтом плазми: 27÷30,5 (90÷102% СН). Для ЗАРО спокійної активації характерні: тироксинемія 120÷139 нМ/л (115÷134% СН), екскреція 17-ОКС 4,4÷9,0 мкМ/добу (37÷75% СН), 17-КС: 44÷65 мкМ/добу (85÷125% СН), Na/K-коефіцієнт: 31÷38 (103÷127% СН). Підвищена активація супроводжується зростанням тироксинемії до 146÷164 нМ/л (140÷158% СН), підвищенням екскреції 17-ОКС до 7,8÷16,8 мкМ/добу (65÷107% СН), зниженням Na/K-коефіцієнту до 27÷30,5 (90÷102% СН) при аналогічному рівні екскреції 17-КС: 45÷66 мкМ/добу (87÷127% СН). ЗАРО переактивації характеризується рівнем тироксину 77÷91 нМ/л (74÷88% СН), екскрецією 17-ОКС 4,8÷7,2 мкМ/добу (40÷60% СН), 17-КС: 34÷55 мкМ/добу (65÷106% СН), Na/K-коефіцієнтом 35÷37 (118÷124% СН).

Суттєвих відмінностей між ЗАРО різних рівнів реактивності (іншими словами - гармонійними і дизгармонійними) не виявлено, що узгоджується із авторською концепцією, за якою відмінності стосуються "гармонійності".

Проте автори концепції не конкретизують поняття "гармонійність", обмежившись вказівкою на узгодженість функціонування головних адаптивних залоз. З метою кількісного виразу гармонійності нами проведено аналіз кореляційних зв'язків між параметрами функцінального стану залоз і вмістом лімфоцитів при гармонійних і дизгармонійних ЗАРО підвищеної активації.

Констатовано, що при гармонійних ЗАРО відносний вміст лімфоцитів тісно корелює із роботою адаптивних залоз, при цьому кореляція із мінералокортикоїдною активністю пряма (r=0,92), а глюкокортикоїдною, андрогенною та тиреоїдною - інверсна (r=-0,94; -0,98 і -0,99 відповідно). Наявність елементів напруження в лейкограмі асоціюється із ослабленням зв'язку лімфоцитозу з тироксинемією (r=-0,73) і зниженням - з рівнем екскреції мінералокортикоїдів (r=0,14) і глюкокортикоїдів (r=0,24). Для кількісного виразу гармонійності нами вирахувано середню величину коефіцієнту детермінації R (а не кореляції r, як рекомендують, з огляду на наявність різних знаків). Для гармонійних ЗАРО цей показник склав 0,918 проти 0,333 для дизгармонійних.

Між роботою окремих адаптивних залоз у випадках відсутності в лейкограмі елементів напруження виявлено тісну узгодженість, мірою якої є величина середнього коефіцієнта детермінації 0,863. Наявність елементів напруження асоціюється із ослабленням взаємозв'язків між функціями клубочкової зони кори наднирників і щитовидної залози (від r=-0,91 до r=-0,73) та між екскрецією мінералокортикоїдів і андрогенів (від r=-0,86 до r=-0,54), а також із сходженням нанівець - між глюкокортикоїдами і тироксином (від r=0,96 до r=0,47) та глюкокортикоїдами і андрогенами (від r=0,93 до r=0,26). Кількісним виразом цієї дизгармонії є зниження середньої величини R до 0,462.

Отже, загальні адаптаційні реакції різних типів та рівнів реактивності відрізняються між собою величинами параметів, їх дисперсією та скорельованістю, які можуть бути оцінені кількісно.

1.3. Характеристики окремих ланок імунітету та неспецифічного захисту

Імунний статус оцінювали за тестами I і II рівнів згідно з меморандумом ВООЗ (1988), користуючись уніфікованими методиками.

Визначали наступні параметри Т-клітинної ланки: відносний та абсолютний вміст в крові популяції лімфоцитів, що спонтанно утворюють розетки із еритроцитами барана (Е-РУК) за Jondal M. et al.(1972) , їх високоактивної субпопуляції (за тестом "активного" розеткоутворення за Wybran J., Fudenberg H.H. (1971) - Еа-РУК, а також теофілінрезистентної і теофілінчутливої субпопуляцій (за тестом чутливості розеткоутворення до теофіліну за Limatibul S. et al.(1978), для функціональної оцінки ставили реакцію бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) з фітогемаґлютиніном (ФГА) за Самойловой Н.А. Паралельно визначали вміст клітин з фенотипами CD3, CD4, CD8 методом непрямої імунофлюоресцентної реакції зв'язування моноклональних антитіл (МкАТ) фірми ІКХ "Сорбент" (Московська обл.). В-клітинну ланку імунітету характеризували наступними параметрами: відносний та абсолютний вміст популяції CD19-клітин, сироваткова концентрація імуноґлобулінів G, A, M (метод радіальної імунодифузії за Mancini G. et al. (1965) і циркуляційних імунних комплексів (ЦІК) (метод преципітації з поліетиленґліколем за Фроловым В.М., Рычневым В.Е., 1986). Природні кіллери ідентифікували шляхом непрямої імунофлюорореснентної реакції з моноклональними антитілами до поверхневих антигенів CD16 з візуалізацією під люмінесцентним мікроскопом. Природну кіллерну активність (ПКА) оцінювали в тесті лізису еритроцитів курки (ЕК) з додаванням до середовища інкубації 10% ембріональної телячої сироватки, антитілозалежну клітинну цитотоксичність (АЗКЦ) - в тесті лізису тих же клітин-мішеней з додаванням гіперімунної до ЕК сироватки кролика, як це описано Гордиенко С.М. . Співвідношення клітин-ефекторів і клітин-мішеней та час інкубації в обидвох випадках складали 10:1 і 4 год.

Про стан фагоцитарної ланки імунітету та неспецифічного захисту судили за наступними параметрами: активністю лізоциму сироватки, оцінюваною в тесті бактеріолізу Micr. lysodeiticus (нефелометричний метод в модифікації Шубика В.М. и Левина М.Я. (1985), і комплемента, оцінюваною за 50%-ним гемолізом (Пастер Е.У., 1989), нейтрофілів з експресованими поверхневими рецепторами до Fc IgG і C3b (за реакцією розеткоутворення із зимозаном, навантаженням відповідно анти-Fc-антитілами і комплементом), фагоцитарним індексом, мікробним числом, індексами кіллінгу та бактерицидності, активністю мієлопероксидази, спонтанним і активованим зимозаном НСТ-тестом, лізосомально-катіонним тестом, фагоцитарною і мікробною ємністю стосовно Staph. aureus, окремо для мікрофагів (нейтрофілів) та макрофагів (моноцитів).

З метою порівняльної оцінки різних параметрів останні піддавалися спеціальній обробці за розробленим Поповичем І.Л. і Флюнтом І.С. (2003) алгоритмом. Спочатку для кожного показника обчислювалось середнє значення (X), його стандартне відхилення (σ) та коефіцієнт варіації (Cv):

$Cv = \sigma/X.$

Існує рекомендація характеризувати параметри імунітету коефіцієнтом зміни норми (КЗН) Новикова Д.К. (1987), тобто відношенням показника обстежуваної особи (X) до нормального, точніше референтного (R). Не змінюючи суті, ми переіменували КЗН у індекс девіації I_D:

$I_D = X/R$

При цьому необхідно враховувати "біологічний" знак показника, наприклад, підвищення вмісту 0-лімфоцитів, тобто функціонально неповноцінних, свідчить за ослаблення, переважно, Т-ланки імунітету. Виходячи з цього, у відповідних формулах "негативні" показники розміщуються в знаменнику.

Прийнято вважати (Передерій В.Г. и др.,1995], що зниження показника в межах 1%-33% від нормального свідчить про імунодефіцит I ступеню, в межах 34%-66% - II ст., 67%-100% - III ст., тоді як аналогічні відхилення в протилежний бік - про гіперфункцію відповідного ступеню. За іншою версією, допустимими є відхилення в межах 7% (Майданник В.Г., 1994) чи 10% (Караулов А.В., 2002).

Недоліком викладеного методу є неврахування вагомості кожного конкретного параметра імунного статусу. Цього недоліку позбавлений наступний метод (Славин М.Б., 1989).

Суть цього методу полягає у вираженні відхилення кожного параметра від референтної величини нормованою евклідовою віддаллю (d) за формулою:

$d = (X - R) /\sigma$

Формула легко трансформується у зручніший варіант:

$d = (I_D - 1) / C_V$

При цьому знову ж слід брати до уваги "біологічний" знак параметра. За шкалою, розробленою Поповичем І.Л. та ін. (2003) та уточненою Прокоповичем Л.Н. та Бульбою А.Я. (2004), ідеальною з точки зору норми величиною d є 0, допустимі відхилення в межах ±0,53, відхилення в межах |0,53-1,29| кваліфікується ними як дуже слабке (Іа ст.), |1,30-1,77| - слабке (Іб ст.), |1,78-2,15| - середнє (ІІа ст.), |2,16-2,52| - більше від середнього (ІІб ст.), |2,53-2,94| - сильне (ІІІа ст.), понад - дуже сильне (ІІІб ст.).

З метою інтегральної оцінки стану окремих ланок захисних сил організму Поповичем І.Л. і Флюнтом І.С. (2003) розроблена спеціальна статистична методика.

В першому наближенні інтегральне оцінювання (I) може бути обмежене обчисленням середнього геометричного сукупності I_D:

$$I = (I_1 \cdot I_2 \cdot \ldots \cdot I_n)^{1/n},$$

як практикувалося нами в попередніх дослідженнях (Попович І.Л. та ін., 2000).

Пізніше було показано, що адекватнішим є усереднений інтегральний індекс D, який вираховується із індексів d окремих ознак:

$$D = (\Sigma\, d^2/n)^{0,5}$$

Переходимо до характеристики стану окремих ланок систем антибактеріального захисту у осіб із різними типами ЗАРО. Розпочнемо із мікрофагоцитарної ланки.

Абсолютний вміст пан-нейтрофілів (табл. 1.4) виявлено зниженим до рівня Іа ст. у хворих із ЗАРО переактивації, натомість за умов реакції тренування і спокійної активації НРР має місце нейтрофільоз Іа ст. У осіб решти типів ЗАРО даний параметр знаходиться в нижній зоні норми.

Відносний вміст нейтрофілів, які експресують на своїй поверхні C_{3b}-рецептори, відповідальні за фіксацію нею мікробів, в межах норми виявлено лише у осіб із ЗАРО спокійної активації ВРР. Дефіцит Іа ст. констатовано за умов ЗАРО підвищеної активації і тренування ВРР та спокійної активації НРР. Рівень даного параметра у хворих в стані переактивації знаходиться на межі між Іа і Іб ст., тоді як при ЗАРО підвищеної активації і тренування НРР - в діапазоні Іб ст.

Вміст нейтрофілів з експресованими поверхневими рецепторами до Fc-фрагмента IgG, відповідальними за поглинання фіксованих мікробів, знаходиться в межах норми у осіб із всіма трьома гармонійними ЗАРО, натомість дизгармонійні ЗАРО та реакція переактивації характеризуються дефіцитом даного параметра Іа ст.

Таблиця 1.4

Характеристика стану мікрофагоцитарної ланки імунітету при різних загальних адаптаційних реакціях організму

ЗАРО	n		Нейтрофіли, Г/л	$C_{3b}R^+$-Н, %	FcIgGR^+-Н, %	НСТТс, %	НСТТа, %	ЛКТ, од.	МПО, од.
Пере-активація	10	X±m	2,65±0,32	54,5±3,4	70,2±3,8	14,7±2,9	37,9±1,3	1,44±0,05	2,42±0,05
		I_D±m	0,72±0,09	0,79±0,05	0,86±0,05	0,89±0,13	0,95±0,03	0,86±0,03	0,93±0,02
		d±m	-0,72±0,22	-1,23±0,29	-0,85±0,27	-0,20±0,24	-0,47±0,30	-0,82±0,17	-0,43±0,12
Підвищена активація НРР	28	X±m	3,21±0,16	51,4±1,5	68,7±1,4	17,4±1,3	37,3±0,5	1,38±0,02	2,39±0,02
		I_D±m	0,87±0,04	0,75±0,02	0,84±0,02	0,65±0,05	0,93±0,01	0,83±0,01	0,92±0,01
		d±m	-0,33±0,11	-1,49±0,13	-0,96±0,10	-0,64±0,09	-0,59±0,11	-1,02±0,08	-0,50±0,05
Тренування НРР	4	X±m	5,24±0,52	48,5±1,3	66,7±1,5	20,3±3,2	36,3±1,2	1,33±0,02	2,35±0,02
		I_D±m	1,42±0,14	0,70±0,02	0,81±0,02	0,51±0,07	0,91±0,03	0,80±0,01	0,90±0,01
		d±m	1,06±0,36	-1,74±0,11	-1,10±0,11	-0,89±0,12	-0,83±0,27	-1,20±0,06	-0,58±0,05
Спокійна активація НРР	9	X±m	4,88±0,31	55,3±1,7	73,1±1,3	11,1±1,3	39,7±0,5	1,43±0,03	2,45±0,02
		I_D±m	1,32±0,08	0,80±0,02	0,89±0,02	0,96±0,10	0,99±0,01	0,86±0,02	0,94±0,01
		d±m	0,81±0,21	-1,16±0,14	-0,65±0,09	-0,07±0,18	-0,06±0,10	-0,83±0,10	-0,36±0,05
Тренування ВРР	5	X±m	3,07±0,03	57,1±0,2	74,8±0,14	8,2±0,1	40,8±0,04	1,46±0,01	2,47±0,01
		I_D±m	0,83±0,01	0,83±0,01	0,91±0,01	1,19±0,02	1,02±0,01	0,87±0,01	0,95±0,01
		d±m	-0,43±0,02	-1,01±0,02	-0,52±0,01	0,34±0,03	0,19±0,01	-0,74±0,01	-0,31±0,01
Підвищена активація ВРР	16	X±m	3,18±0,23	58,7±1,5	75,5±1,1	9,7±0,8	40,2±0,3	1,49±0,03	2,49±0,02
		I_D±m	0,86±0,06	0,85±0,02	0,92±0,01	1,09±0,07	1,01±0,01	0,89±0,02	0,95±0,01
		d±m	-0,36±0,16	-0,88±0,13	-0,47±0,08	0,15±0,12	0,04±0,07	-0,64±0,09	-0,27±0,04
Спокійна активація ВРР	6	X±m	3,30±0,33	67,5±1,9	81,2±1,2	9,3±0,8	40,2±0,6	1,64±0,03	2,59±0,02
		I_D±m	0,89±0,09	0,98±0,03	0,99±0,02	1,09±0,09	1,01±0,02	0,98±0,02	0,99±0,01
		d±m	-0,27±0,22	-0,12±0,16	-0,07±0,09	0,16±0,17	0,05±0,14	-0,09±0,11	-0,04±0,05

Продовження таблиці 1.4

ЗАРО	n		ФІН, %	ФЧН, мікр./фаг.	ІКН, %	ІБЦН, %	ФЄН, Г/л	МЄН, Г/л	БЦЗН, Г/л
Пере-	10	X±m	58,5±4,8	7,2±0,4	34,5±2,3	19,8±1,8	1,86±0,42	11,8±2,1	3,80±0,60
активація		I_D±m	0,77±0,06	0,90±0,05	0,50±0,03	0,38±0,03	0,66±0,15	0,52±0,09	0,32±0,05
		d±m	-1,35±0,37	-0,43±0,21	-1,80±0,12	-1,82±0,10	-0,85±0,38	-1,05±0,21	-1,26±0,09
Підвищена	28	X±m	55,5±1,9	6,0±0,3	37,5±1,7	20,6±0,9	1,83±0,11	10,9±0,9	4,12±0,36
активація		I_D±m	0,73±0,03	0,75±0,03	0,54±0,02	0,39±0,02	0,65±0,04	0,49±0,04	0,35±0,03
НРР		d±m	-1,58±0,14	-1,05±0,15	-1,65±0,09	-1,78±0,05	-0,89±0,10	-1,14±0,09	-1,21±0,06
Тренування	4	X±m	52,3±1,9	6,8±0,7	35,5±3,6	18,6±2,1	2,97±0,31	18,7±3,8	6,43±1,08
НРР		I_D±m	0,69±0,03	0,84±0,10	0,51±0,05	0,35±0,04	1,06±0,11	0,83±0,17	0,54±0,09
		d±m	-1,83±0,14	-0,67±0,40	-1,75±0,19	-1,89±0,12	0,14±0,28	-0,37±0,38	-0,85±0,17
Спокійна	9	X±m	61,1±2,0	6,3±0,5	44,4±3,6	27,0±2,1	2,63±0,29	19,2±2,4	8,16±1,04
активація		I_D±m	0,80±0,03	0,79±0,07	0,64±0,05	0,51±0,04	0,94±0,10	0,85±0,11	0,69±0,09
НРР		d±m	-1,15±0,15	-0,89±0,28	-1,28±0,19	-1,42±0,12	-0,17±0,26	-0,32±0,24	-0,57±0,16
Тренування	5	X±m	63,5±0,2	8,5±0,2	60,0±0,2	38,1±0,1	2,06±0,06	16,6±0,5	9,95±0,31
ВРР		I_D±m	0,83±0,01	1,06±0,03	0,87±0,01	0,72±0,01	0,73±0,02	0,74±0,02	0,84±0,03
		d±m	-0,97±0,02	0,27±0,12	-0,47±0,01	-0,81±0,01	-0,68±0,05	-0,58±0,05	-0,29±0,05
Підвищена	16	X±m	64,9±1,7	7,8±0,3	53,1±2,0	34,3±1,3	2,24±0,16	16,1±1,3	8,44±0,68
активація		I_D±m	0,85±0,02	0,98±0,04	0,77±0,03	0,65±0,03	0,80±0,06	0,72±0,06	0,71±0,06
ВРР		d±m	-0,86±0,13	-0,10±0,18	-0,83±0,11	-1,01±0,07	-0,51±0,14	-0,62±0,13	-0,53±0,11
Спокійна	6	X±m	74,8±2,1	8,0±0,2	68,6±2,1	51,3±2,1	2,44±0,26	20,0±2,5	13,96±2,03
активація		I_D±m	0,98±0,03	1,00±0,02	0,99±0,03	0,98±0,04	0,87±0,09	0,89±0,11	1,18±0,17
ВРР		d±m	-0,10±0,16	0±0,09	-0,03±0,11	-0,07±0,12	-0,33±0,24	-0,24±0,25	0,34±0,32

Як спонтанний, так і активований зимозаном тести з нітросинім тетразолієм, а також активність мієлопероксидази, які характеризують стан кисеньзалежних механізмів бактерицидності, виявлено відхиленими від норми в межах Іа ст. лише у хворих із дизгармонійними ЗАРО підвищеної активації і тренування. Натомість лізосомально-катіонний тест, який відображує стан кисеньнезалежних механізмів бактерицидності, цілком нормальний лише у осіб із гармонійною ЗАРО спокійної активації і на нижній межі зони норми - підвищеної активації, а у хворих решти груп знаходиться в межах дефіциту Іа ст.

Фагоцитарний індекс нейтрофілів, як характеристика активності фагоцитозу, цілком нормальний у осіб із гармонійною ЗАРО спокійної активації, пригнічений до рівня Іа ст. за умов підвищеної активації і тренування ВРР та спокійної активації НРР та до рівня Іб ст. - переактивації та підвищеної активації і тренування НРР.

Інтенсивність фагоцитозу, репрезентована фагоцитарним числом нейтрофілів, виявлена в межах норми як за умов гармонійних ЗАРО, так і переактивації, тоді як за умов дизгармонійних ЗАРО має місце дефіцит Іа ст.

Для фагоцитів-мікрофагів, які містять убиті мікроби - індекс кіллінгу - цілком в нормі при ЗАРО спокійної активації ВРР, на нижній межі діапазону норми - при гармонійній реакції тренування, в межах дефіциту Іа ст. - при гармонійній ЗАРО підвищеної активації, на межі між Іа і Іб ст. - при дизгармонійній ЗАРО спокійної активації, в діапазоні Іб ст. - при дизгармонійних реакціях підвищеної активації і тренування, тоді як реакція переактивації характеризується дефіцитом ІІа ст.

Ще глибше пригнічення констатовано стосовно індексу бактерицидності - долі нейтрофілів, які містять убиті мікроби. Так, зниження до рівня ІІа ст. має місце як при реакції переактивації, так і дизгармонійних ЗАРО тренування і підвищеної активації. Реакція спокійної активації НРР характеризується дефіцитом Іб ст., а гармонійні реакції тренування і підвищеної активації - Іа ст. І лише у осіб із ЗАРО спокійної активації ВРР даний параметр цілком нормальний.

Абсолютний вміст в крові нейтрофілів, які містять поглинені мікроби - фагоцитарна ємність - в межах норми у осіб чотирьох груп із семи, а у решти - знижена до рівня верхньої зони Іа ст. Сказане, в принципі, стосується і мікробної ємності нейтрофілів - кількості мікробів, поглинених мікрофагами.

Інтегральний параметр - бактерицидна здатність нейтрофілів, який відображує кількість мікробів, поглинених і убитих нейтрофілами, у осіб із гармонійними ЗАРО знаходиться в зоні норми, а за умов ЗАРО спокійної активації НРР - на нижній межі. Дизгармонійна реакція

тренування характеризується зниженням до середини зони Іа ст., тоді як ЗАРО підвищеної активації і переактивації - до межі між Іа і Іб ст. дефіциту.

Абсолютний вміст іншого суб'єкту фагоцитозу - моноцитів - виявлено зниженим до рівня Іа ст. у хворих усіх груп, за винятком приналежних до ЗАРО спокійної активації ВРР (табл. 1.5).

Таблиця 1.5

Характеристика стану макрофагоцитарної ланки імунітету та неспецифічного захисту при різних загальних адаптаційних реакціях організму

ЗАРО	n		Моноцити, Г/л	ФІМ, %	ФЧМ, мікр./фаг.	ФЄМ, Г/л	МЄМ, Г/л	Лізоцим, нМ/л	Комплемент, CH_{50}
Пере-	10	X±m	0,19±0,03	57,7±4,3	8,4±0,8	0,11±0,02	0,93±0,20	147±9	45,2±4,1
активація		I_D±m	0,55±0,08	1,08±0,08	0,73±0,07	0,59±0,10	0,43±0,09	0,62±0,04	0,75±0,07
		d±m	-0,83±0,16	0,33±0,34	-0,30±0,07	-0,68±0,17	-1,60±0,26	-2,29±0,24	-0,56±0,15
Підвищена	28	X±m	0,15±0,02	56,1±2,4	6,3±0,5	0,09±0,01	0,54±0,09	142±4	43,0±3,8
активація		I_D±m	0,43±0,04	1,05±0,04	0,55±0,05	0,46±0,06	0,25±0,04	0,60±0,02	0,72±0,06
НРР		d±m	-1,05±0,08	0,21±0,19	-0,51±0,05	-0,91±0,09	-2,11±0,12	-2,40±0,10	-0,64±0,14
Тренування	4	X±m	0,14±0,03	70,5±5,1	7,5±1,8	0,10±0,02	0,77±0,27	159±16	36,3±9,9
НРР		I_D±m	0,41±0,08	1,32±0,09	0,66±0,15	0,54±0,11	0,35±0,13	0,67±0,07	0,60±0,16
		d±m	-1,09±0,15	1,33±0,40	-0,38±0,17	-0,77±0,19	-1,81±0,35	-1,99±0,40	-0,89±0,37
Спокійна	9	X±m	0,18±0,03	59,9±5,6	7,1±0,9	0,09±0,01	0,70±0,13	174±7	46,3±9,1
активація		I_D±m	0,50±0,08	1,12±0,10	0,62±0,08	0,50±0,06	0,33±0,06	0,74±0,03	0,77±0,15
НРР		d±m	-0,93±0,15	0,50±0,44	-0,42±0,09	-0,83±0,10	-1,90±0,17	-1,58±0,18	-0,52±0,34
Тренування	5	X±m	0,21±0,07	50,0±10,3	12,1±0,4	0,13±0,06	1,70±0,76	177±3	48,5±2,9
ВРР		I_D±m	0,58±0,21	0,94±0,19	1,05±0,04	0,75±0,30	0,79±0,35	0,75±0,01	0,81±0,05
		d±m	-0,77±0,38	-0,27±0,80	0,06±0,04	-0,42±0,50	-0,60±0,99	-1,52±0,07	-0,43±0,11
Підвищена	16	X±m	0,17±0,02	60,2±3,4	10,4±0,7	0,10±0,02	1,04±0,18	158±6	47,6±5,3
активація		I_D±m	0,47±0,07	1,13±0,06	0,91±0,06	0,53±0,08	0,48±0,08	0,67±0,02	0,79 ±0,09
ВРР		d±m	-0,98±0,13	0,52±0,25	-0,10±0,07	-0,79±0,14	-1,46±0,24	-1,99±0,14	-0,47±0,20
Спокійна	6	X±m	0,33±0,06	56,1±3,5	11,5±0,4	0,18±0,02	2,14±0,36	231±11	55,0±5,3
активація		I_D±m	0,95±0,16	1,05±0,07	1,00±0,04	0,97±0,13	0,99±0,17	0,98±0,05	0,92±0,09
ВРР		d±m	-0,10±0,29	0,20±0,28	0±0,04	-0,05±0,22	-0,03±0,47	-0,12±0,28	-0,19±0,20

Фагоцитарний індекс моноцитів, на відміну від такого нейтрофілів, знаходиться, як правило, у верхній зоні норми, а у осіб із ЗАРО тренування НРР - навіть констатовано підвищення до межі між Іа і Іб ст. Натомість інтенсивність фагоцитозу макрофагами знаходиться в нижній зоні норми за умов реакції переактивації і дизгармонійних ЗАРО, та цілком нормальна - за умов гармонійних ЗАРО. Абсолютний вміст в крові макрофагів в 5 групах знижений до рівня Іа ст., а у осіб із гармонійними ЗАРО тренування і спокійної активації - в межах норми. Мікробна ємність макрофагів виявлена в межах норми лише у осіб останньої групи, на нижній межі норми - за умов ЗАРО тренування ВРР, зниженою до рівня Іб ст. - у хворих із гармонійною ЗАРО підвищеної активації і переактивації, ІІа ст. - із дизгармонійними ЗАРО.

Активність лізоциму, джерелом якого є як моноцити, так і нейтрофіли, пригнічена максимально - до рівня ІІб ст. - за умов реакцій переактивації і підвищеної активації НРР. У хворих із ЗАРО тренування НРР і підвищеної активації ВРР активність знижена до рівня ІІа ст., спокійної активації НРР і тренування ВРР - Іб ст., і лише у осіб із гармонійною ЗАРО спокійної активації - в межах норми.

Активність ще одного опсоніна - комплемента - знаходиться в нижній зоні норми у осіб більшості типів ЗАРО чи опускається дещо нижче від нижньої межі за умов дизгармонійних ЗАРО підвищеної активації та тренування.

Абсолютний вміст пан-лімфоцитів за умов реакції переактивації складає 2,75±0,28 Г/л або 140±14% середньої норми (СН), що відповідає лімфоцитозу Іб ст. Лімфоцитоз Іа ст. констатовано за умов дизгармонійної ЗАРО спокійної активації: 2,35±0,12 Г/л або 120±6% СН (d=+0,75±0,24). ЗАРО підвищеної активації як низьких, так і високих рівнів реактивності характеризуються пограничним лімфоцитозом: 2,25±0,10 Г/л або 115±5% і 114±6% СН відповідно; індекси d=+0,56±0,19 і +0,51±0,22.

За умов гармонійної ЗАРО спокійної активації вміст пан-лімфоцитів знаходиться в межах звуженої норми: 1,89±0,12 Г/л або 96±6% СН (d=-0,14±0,24). Натомість для ЗАРО тренування НРР характерна погранична лімфопенія: 1,70±0,13 Г/л або 87±6% СН (d=-0,50±0,24), яка за умов ВРР переходить у лімфопенію на межі Іб і ІІа ст: 1,02±0,02 Г/л або 52±1% СН (d=-1,79±0,05).

Порівняльний аналіз відносного рівня Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій (табл. 1.6) свідчить, що максимальний дефіцит лімфоцитів, які експресують CD3-рецептори, має місце за умов реакції переактивації. Дещо менша Т-лімфопенія , але на цьому ж рівні Іа ст., виявлена для обидвох типів ЗАРО підвищеної активації та тренування ВРР.

Таблиця 1.6

Характеристика стану Т-ланки імунітету (відносні показники) при різних загальних адаптаційних реакціях організму

ЗАРО	n		CD3-Л, %	CD4-Л, %	Еа-РУЛ, %	$Е_{ТФч}$-РУЛ, %	$Е_{ТФР}$-РУЛ, %	0-лімф., %	РБТЛ, %
Пере-активація	10	X±m	48,9±1,7	36,6±2,1	16,1±1,4	17,6±1,2	28,0±2,2	17,8±1,8	47,2±2,2
		I_D±m	0,90±0,03	1,03±0,06	0,54±0,05	0,84±0,06	0,84±0,07	0,25±0,02	0,72±0,03
		d±m	-0,95±0,29	0,15±0,28	-1,80±0,19	-0,67±0,24	-0,69±0,30	-1,42±0,04	-1,42±0,18
Підвищена активація НРР	28	X±m	49,5±1,0	32,2±1,4	18,4±0,8	19,8±1,0	26,7±1,1	17,4±1,4	46,2±1,7
		I_D±m	0,91±0,02	0,91±0,04	0,62±0,03	0,95±0,05	0,81±0,03	0,26±0,02	0,71±0,03
		d±m	-0,86±0,17	-0,45±0,20	-1,49±0,11	-0,23±0,19	-0,86±0,15	-1,41±0,04	-1,50±0,13
Тренування НРР	4	X±m	51,0±2,2	27,5±3,4	21,7±1,1	23,5±1,8	25,3±2,8	25,1±4,1	46,8±2,8
		I_D±m	0,94±0,04	0,77±0,10	0,74±0,04	1,12±0,09	0,76±0,08	0,18±0,03	0,72±0,04
		d±m	-0,60±0,37	-1,09±0,47	-1,04±0,15	0,53±0,37	-1,05±0,37	-1,56±0,04	-1,46±0,22
Спокійна активація НРР	9	X±m	50,9±1,4	37,8±1,9	20,4±1,3	17,7±1,2	30,8±1,6	9,7±1,7	49,6±2,4
		I_D±m	0,93±0,03	1,06±0,05	0,69±0,04	0,85±0,06	0,93±0,05	0,46±0,07	0,76±0,04
		d±m	-0,63±0,25	0,31±0,25	-1,22±0,17	-0,66±0,25	-0,32±0,21	-1,02±0,13	-1,24±0,19
Тренування ВРР	5	X±m	49,6±2,7	38,8±2,2	16,5±2,0	16,5±0,7	30,0±3,6	16,3±3,9	42,5±2,5
		I_D±m	0,91±0,04	1,09±0,06	0,56±0,07	0,79±0,03	0,90±0,11	0,27±0,04	0,65±0,04
		d±m	-0,85±0,42	0,45±0,29	-1,74±0,27	-0,89±0,14	-0,42±0,47	-1,38±0,09	-1,79±0,19
Підвищена активація ВРР	16	X±m	49,4±1,6	34,9±1,4	18,3±1,4	18,3±1,0	27,8±1,8	14,4±1,9	41,6±2,7
		I_D±m	0,91±0,03	0,98±0,04	0,62±0,05	0,88±0,05	0,84±0,05	0,31±0,03	0,64±0,04
		d±m	-0,88±0,28	-0,08±0,19	-1,51±0,18	-0,53±0,21	-0,71±0,23	-1,30±0,07	-1,87±0,21
Спокійна активація ВРР	6	X±m	54,3±0,8	35,6±0,8	29,0±1,2	20,8±0,6	32,7±1,0	4,5±1,2	61,8±3,4
		I_D±m	1,00±0,02	1,00±0,02	0,98±0,04	1,00±0,03	0,98±0,03	0,99±0,10	0,95±0,05
		d±m	-0,04±0,14	0,02±0,11	-0,08±0,16	-0,01±0,12	-0,07±0,13	-0,02±0,18	-0,27±0,27

Пограничная Т-лімфопенія констатована у випадках дизгармонійних ЗАРО тренування і спокійної активації, тоді як у осіб, приналежних до гармонійної ЗАРО спокійної активації, відносний вміст CD3-лімфоцитів цілком нормальний. Рівень субпопуляції Т-гелперів/індукторів, які експресують CD3- і CD4-рецептори виявлено цілком нормальним за умов як гармонійних ЗАРО спокійної і підвищеної активації, так і переактивації. ЗАРО спокійної активації НРР та тренування ВРР характеризуються рівнем даної субпопуляції у верхній, а підвищеної активації НРР - у нижній зоні норми, і лише дизгармонійна реакція тренування супроводжується дефіцитом Іа ст.

Стосовно субпопуляції "активних" Т-лімфоцитів максимальний дефіцит - на межі між ІІа і Іб ст. - виявлено за умов переактивації і гармонійного тренування; в межах Іб ст. - обидвох ЗАРО підвищеної активації; Іа ст. - дизгармонійних реакцій тренування і спокійної активації, натомість гармонійна ЗАРО спокійної активації супроводжується нормальним відносним вмістом даної субпопуляції.

Рівень теофілінрезистентної субпопуляції суттєво зниженим (в межах Іа ст.) констатовано за умов дизгармонійних ЗАРО тренування і підвищеної активації, переактивації та гармонійної підвищеної активації, натомість решта ЗАРО асоціюються із нормальним рівнем даної субпопуляції.

Ще одна субпопуляція Т-лімфоцитів - теофілінчутлива - виявлена суттєво зниженою лише за умов ЗАРО тренування ВРР, пограничною - за умов переактивації і дизгармонійної спокійної активації, в межах норми - у осіб решти 4 груп.

Натомість реакція бласттрансформації Т-лімфоцитів на фітогемагглютинін в межах норми здійснюється лише у осіб з гармонійною ЗАРО спокійної активації; у хворих, приналежних до гармонійних ЗАРО підвищеної активації і тренування цей параметр знижений до рівня ІІа ст., дизгармонійних ЗАРО цих типів та переактивації - Іб ст., спокійної активації НРР - Іа ст.

З огляду на те, що 0-лімфоцити - це, головним чином, незрілі Т-лімфоцити і/або такі, що втратили свої поверхневі CD3-рецептори, їх вміст доречно проаналізувати саме в даній констелляції субпопуляцій. При цьому слід враховувати їх "негативний фізіологічний знак", як і стосовно спонтанного тесту із нітросинім тетразолієм. Максимальний рівень неповноцінних Т-

лімфоцитів виявлено за умов ЗАРО тренування НРР, дещо нижчий, але в межах цієї ж Іб ст. - переактивації, підвищеної активації обидвох рівнів реактивності і тренування ВРР. ЗАРО спокійної активації асоціюються із дуже слабкою мірою відхилення від норми чи відсутністю відхилення.

Абсолютний вміст Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій при різних типах ЗАРО відображено в табл. 1.7.

Таблиця 1.7

Характеристика стану Т-ланки імунітету (абсолютні показники) при різних загальних адаптаційних реакціях організму

ЗАРО	n		CD3-Л, Г/л	CD4-Л, Г/л	Ea-РУЛ, Г/л	$E_{ТФР}$-РУЛ, Г/л	$E_{ТФч}$-РУЛ, Г/л
Пере-активація	10	X±m	1,36±0,16	1,02±0,14	0,45±0,05	0,80±0,13	0,49±0,05
		I_D±m	1,28±0,13	1,46±0,20	0,77±0,09	1,22±0,12	1,19±0,10
		d±m	0,95±0,46	1,30±0,58	-0,65±0,25	0,70±0,40	0,53±0,32
Підвищена активація НРР	28	X±m	1,11±0,05	0,72±0,04	0,42±0,03	0,60±0,03	0,45±0,03
		I_D±m	1,04±0,05	1,02±0,06	0,72±0,05	0,91±0,05	1,09±0,08
		d±m	0,14±0,17	0,07±0,16	-0,39±0,13	-0,27±0,15	0,26±0,22
Тренування НРР	4	X±m	0,86±0,06	0,46±0,06	0,37±0,03	0,42±0,05	0,40±0,04
		I_D±m	0,81±0,06	0,66±0,08	0,63±0,06	0,66±0,07	0,97±0,10
		d±m	-0,67±0,21	-0,95±0,23	-1,01±0,16	-1,08±0,23	-0,09±0,28
Спокійна активація НРР	9	X±m	1,20±0,08	0,90±0,08	0,48±0,04	0,73±0,07	0,41±0,04
		I_D±m	1,12±0,08	1,28±0,12	0,83±0,07	1,13±0,11	1,01±0,08
		d±m	0,43±0,27	0,80±0,33	-0,47±0,20	0,40±0,33	0,03±0,24
Тренування ВРР	5	X±m	0,50±0,02	0,39±0,02	0,17±0,02	0,30±0,03	0,17±0,01
		I_D±m	0,47±0,02	0,56±0,02	0,28±0,03	0,47±0,05	0,41±0,01
		d±m	-1,83±0,06	-1,23±0,05	-1,98±0,08	-1,67±0,14	-1,66±0,02
Підвищена активація ВРР	16	X±m	1,10±0,07	0,79±0,06	0,41±0,04	0,63±0,06	0,40±0,03
		I_D±m	1,03±0,07	1,13±0,09	0,71±0,07	0,97±0,09	0,98±0,07
		d±m	0,10±0,23	0,36±0,25	-0,80±0,20	-0,11±0,28	-0,04±0,19
Спокійна активація ВРР	6	X±m	1,02±0,07	0,67±0,05	0,55±0,04	0,62±0,04	0,39±0,03
		I_D±m	0,96±0,06	0,96±0,06	0,94±0,08	0,95±0,07	0,96±0,07
		d±m	-0,15±0,22	-0,12±0,18	-0,16±0,21	-0,17±0,21	-0,12±0,19

Видно, що рівень як популяції в цілому, так і субпопуляцій гелперів/індукторів та теофілінрезистентних Т-лімфоцитів, підвищений за умов реакції переактивації, знаходиться на верхній межі норми - ЗАРО спокійної активації НРР, в межах норми - ЗАРО підвищеної активації обидвох рівнів реактивності та спокійної активації ВРР, знижені - при ЗАРО тренування обидвох рівнів реактивності.

Абсолютний вміст "активних" Т-лімфоцитів різко виділяється у осіб із ЗАРО тренування ВРР (дефіцит IIа ст.); зниження до рівня Іа ст. має місце при ЗАРО тренування НРР, підвищеної активації ВРР і переактивації, а у решти випадках констатовано норму.

Теофілінчутлива субпопуляція Т-лімфоцитів теж мінімальна за умов гармонійного тренування (Іб ст.), що дисонує з іншими типами ЗАРО, які характеризуються нормальним абсолютним вмістом таких лімфоцитів.

Параметри кіллерної ланки імунітету (табл. 1.8) виявлено максимально пригніченими у хворих із ЗАРО переактивації - інтегральний індекс D складає -1,22. При цьому рівень натуральних кіллерів, які експресують CD16-рецептори, і зумовленої ними природної кіллерної активності (антитіланезалежної цитотоксичності) знижені до рівня Іб і Іа ст. відповідно, антитілазалежної цитотоксичності (АЗЦ) - Іб ст., Т-кіллерів, які експресують CD8-рецептори, до рівня Іа ст.

Близький стан перелічених параметрів має місце і за умов ЗАРО тренування ВРР (D = -1,18). ЗАРО тренування НРР супроводжується пригніченням в цій же мірі перших трьох параметрів, натомість рівень Т-кіллерів - в межах норми (D = -1,10). Реакції підвищеної активації обидвох рівнів реактивності характеризуються приблизно одинаковими інтегральними індексами D (-0,78 і -0,70), проте дизгармонійна реакція супроводжується нормальним вмістом Т-кіллерів, а гармонійна - нормальним вмістом АЗЦ. За умов дизгармонійної ЗАРО спокійної активації величина індексу D знаходиться на нижній межі зони норми (-0,50), тоді як гармонійна реакція цього типу характеризується цілком нормальними параметрами.

Таблиця 1.8

Характеристика стану кіллерної ланки імунітету при різних загальних адаптаційних реакціях організму

ЗАРО	n		CD8-Л, %	CD16-Л, %	ПКА, %	АЗЦ, %
Переактивація	10	X±m	21,6±1,0	2,5±0,3	3,9±0,4	8,9±1,3
		I_D±m	0,87±0,04	0,17±0,02	0,13±0,01	0,28±0,04
		d±m	-0,82±0,24	-1,31±0,03	-1,16±0,02	-1,48±0,08
Підвищена активація НРР	28	X±m	23,1±0,7	5,5±0,5	9,3±1,2	22,2±1,6
		I_D±m	0,93±0,03	0,37±0,04	0,32±0,04	0,69±0,05
		d±m	-0,44±0,19	-0,99±0,06	-0,92±0,05	-0,64±0,10
Тренування НРР	4	X±m	25,8±1,4	3,0±0,5	4,5±0,4	9,8±0,8
		I_D±m	1,04±0,06	0,20±0,03	0,15±0,02	0,30±0,03
		d±m	0,25±0,37	-1,25±0,05	-1,13±0,02	-1,43±0,05
Спокійна активація НРР	9	X±m	22,0±1,0	9,9±1,0	19,1±2,7	33,1±1,5
		I_D±m	0,89±0,04	0,66±0,07	0,65±0,09	1,03±0,04
		d±m	-0,72±0,26	-0,53±0,11	-0,47±0,12	0,05±0,09
Тренування ВРР	5	X±m	21,0±1,0	3,3±0,5	5,4±0,7	10,2±1,0
		I_D±m	0,85±0,04	0,22±0,03	0,19±0,03	0,32±0,03
		d±m	-0,97±0,25	-1,23±0,05	-1,09±0,03	-1,40±0,06
Підвищена активація ВРР	16	X±m	22,1±0,9	6,9±0,9	12,0±2,0	25,4±2,5
		I_D±m	0,89±0,04	0,46±0,06	0,41±0,07	0,79±0,08
		d±m	-0,68±0,23	-0,84±0,10	-0,79±0,09	-0,44±0,16
Спокійна активація ВРР	6	X±m	24,3±0,4	14,7±0,7	28,2±1,8	32,3±1,0
		I_D±m	0,98±0,02	0,98±0,05	0,96±0,06	1,00±0,03
		d±m	-0,13±0,11	-0,03±0,08	-0,05±0,08	0±0,07

Інтегральний стан В-ланки (табл. 1.9), на противагу попереднім, виявлено в тій чи іншій мірі активованим за різних типів ЗАРО. Максимально підвищеним є рівень ЦІК середніх розмірів - IIIб ст., що має місце за умов дизгармонійних реакцій підвищеної активації і тренування та переактивації. Дизгармонійна ЗАРО спокійної активації та гармонійна - підвищеної активації характеризуються рівнем середньомолекулярних ЦІК на межі між IIIб і IIIа ст. З ними різко дисонують гармонійні ЗАРО тренування - Іа ст. та спокійної активації - в межах норми. Подібний паттерн виявлено і стосовно ЦІК дрібних розмірів та, до певної міри, IgA.

Таблиця 1.9

Характеристика стану В-ланки імунітету при різних загальних адаптаційних реакціях організму

ЗАРО	n		CD19-Л, %	CD19-Л, Г/л	IgM, г/л	IgG, г/л	IgA, г/л	ЦІКкр., г/л	ЦІК сер., г/л	ЦІКдр., г/л
Пере-активація	10	X±m	21,6±0,6	0,59±0,05	1,44±0,09	8,5±0,6	3,41±0,31	2,49±0,39	3,02±0,36	4,05±0,47
		I_D±m	1,06±0,03	1,46±0,13	1,37±0,08	0,68±0,05	1,82±0,16	1,71±0,27	3,68±0,44	2,91±0,34
		d±m	0,65±0,33	1,77±0,49	1,89±0,42	-0,97±0,14	4,10±0,83	1,83±0,70	6,95±1,13	4,95±0,87
Підвищена активація НРР	28	X±m	21,8±0,4	0,49±0,02	1,42±0,05	10,3±0,6	3,13±0,15	2,31±0,20	2,54±0,19	3,38±0,25
		I_D±m	1,07±0,02	1,22±0,05	1,35±0,05	0,83±0,05	1,66±0,08	1,59±0,14	3,09±0,23	2,43±0,18
		d±m	0,75±0,19	0,84±0,20	1,78±0,25	-0,53±0,14	3,33±0,39	1,52±0,35	5,42±0,60	3,72±0,46
Тренування НРР	4	X±m	18,7±1,0	0,32±0,03	1,33±0,11	8,3±2,0	3,58±0,62	2,89±0,58	3,15±0,81	4,17±1,05
		I_D±m	0,92±0,05	0,79±0,07	1,26±0,10	0,67±0,16	1,90±0,33	1,98±0,48	3,84±0,99	3,00±0,76
		d±m	-0,83±0,42	-0,81±0,25	1,36±0,53	-1,02±0,60	4,53±1,65	2,54±1,25	7,35±2,57	5,17±1,96
Спокійна активація НРР	9	X±m	20,6±0,6	0,48±0,02	1,34±0,07	10,0±0,7	2,82±0,16	2,64±0,45	1,88±0,25	2,64±0,30
		I_D±m	1,02±0,03	1,20±0,05	1,27±0,07	0,80±0,06	1,50±0,09	1,81±0,31	2,29±0,31	1,90±0,21
		d±m	0,18±0,32	0,78±0,19	1,40±0,35	-0,62±0,18	2,52±0,44	2,09±0,80	3,35±0,79	2,34±0,56
Тренування ВРР	5	X±m	20,6±0,3	0,21±0,01	1,41±0,14	7,7±0,6	2,84±0,22	3,26±0,49	1,09±0,15	1,77±0,27
		I_D±m	1,02±0,01	0,53±0,01	1,34±0,14	0,62±0,05	1,51±0,12	2,24±0,33	1,33±0,19	1,27±0,20
		d±m	0,16±0,15	-1,81±0,02	1,74±0,71	-1,17±0,15	2,57±0,60	3,20±0,86	0,85±0,48	0,71±0,51
Підвищена активація ВРР	16	X±m	21,6±0,5	0,48±0,03	1,41±0,08	9,4±0,6	2,90±0,09	2,98±0,32	1,74±0,15	2,52±0,17
		I_D±m	1,07±0,02	1,21±0,07	1,35±0,08	0,76±0,05	1,54±0,05	2,04±0,22	2,13±0,18	1,81±0,12
		d±m	0,69±0,24	0,79±0,27	1,77±0,41	-0,75±0,15	2,73±0,23	2,70±0,56	2,92±0,47	2,11±0,32
Спокійна активація ВРР	6	X±m	20,9±0,7	0,39±0,03	1,16±0,04	12,0±0,6	1,78±0,23	1,83±0,37	0,87±0,09	1,48±0,10
		I_D±m	1,03±0,03	0,99±0,07	1,10±0,04	0,96±0,05	0,95±0,12	1,25±0,26	1,07±0,11	1,07±0,07
		d±m	0,30±0,35	-0,05±0,28	0,55±0,20	-0,12±0,14	-0,27±0,60	0,65±0,67	0,17±0,29	0,18±0,19

Натомість рівень крупномолекулярних ЦІК максимальний (IIIб ст.) у осіб із ЗАРО тренування ВРР, в межах IIIа ст. - із ЗАРО підвищеної активації ВРР та тренування НРР, IIб ст. - спокійної активації НРР, а дизгармонійна підвищена активація і переактивація асоціюються із помірним підвищенням цього параметра (Iб і IIа ст. відповідно). І лише за умов гармонійної ЗАРО спокійної активації він знаходиться на верхній межі норми.

Рівень IgM в більшості груп знаходиться в межах IIа ст. активізації, в групах дизгармонійних ЗАРО тренування і спокійної активації - Iб ст., тоді як за умов гармонійної ЗАРО спокійної активації - знову на верхній межі норми.

Абсолютний вміст В-лімфоцитів, які експресують CD19-рецептори, виявлено максимально підвищеним - до межі між IIа і Iб ст. - при переактивації; до рівня Iа ст. - при ЗАРО підвищеної активації обидвох рівнів реактивності та спокійної активації НРР. Гармонійна реакція спокійної активації - знову із нормальним рівнем параметра. Разом з тим, ЗАРО тренування обидвох рівнів реактивності супроводжуються В-лімфоцитопенією. Відносний вміст В-лімфоцитів знаходиться або в межах норми, або лише в незначній мірі переходить ці межі в обидвох напрямках.

Різко дисонує із параметрами В-ланки рівень IgG. При цьому максимальний дефіцит - на рівні нижньої зони Iа ст. - виявлено при ЗАРО тренування ВРР; в межах середньої зони Iа ст. - при ЗАРО тренування НРР і переактивації; на нижній межі діапазону норми - при дизгармонійних ЗАРО підвищеної і спокійної активації, тоді як цілковиту норму - при гармонійній реакції спокійної активації.

1.4. Кластерний аналіз параметрів

В той час як рутинний методичний підхід дозволяє лише **почергово** аналізувати **ту чи іншу** ознаку статистичної вибірки, застосування кластерного аналізу робить можливим **одночасне** врахування **усіх** ознак. Врахування усієї сукупності ознак осіб, взятих в їх взаємозв'язку і зумовленості одних з них (похідних) іншими (основними, визначальними) дає змогу здійснити природну класифікацію, яка відображує природу речей, їх суть. Вважається, що пізнання суті об'єкта зводиться до виявлення тих його якісних властивостей, котрі власне і визначають даний об'єкт, відрізняють його від інших (Aldenderfer M.S., Blashfield R.K., 1985; Мандель И.Д., 1988).

На першому етапі методом Single Linkage (за програмою "Statistica") визначено оптимальну кількість кластерів (рис. 1.1).

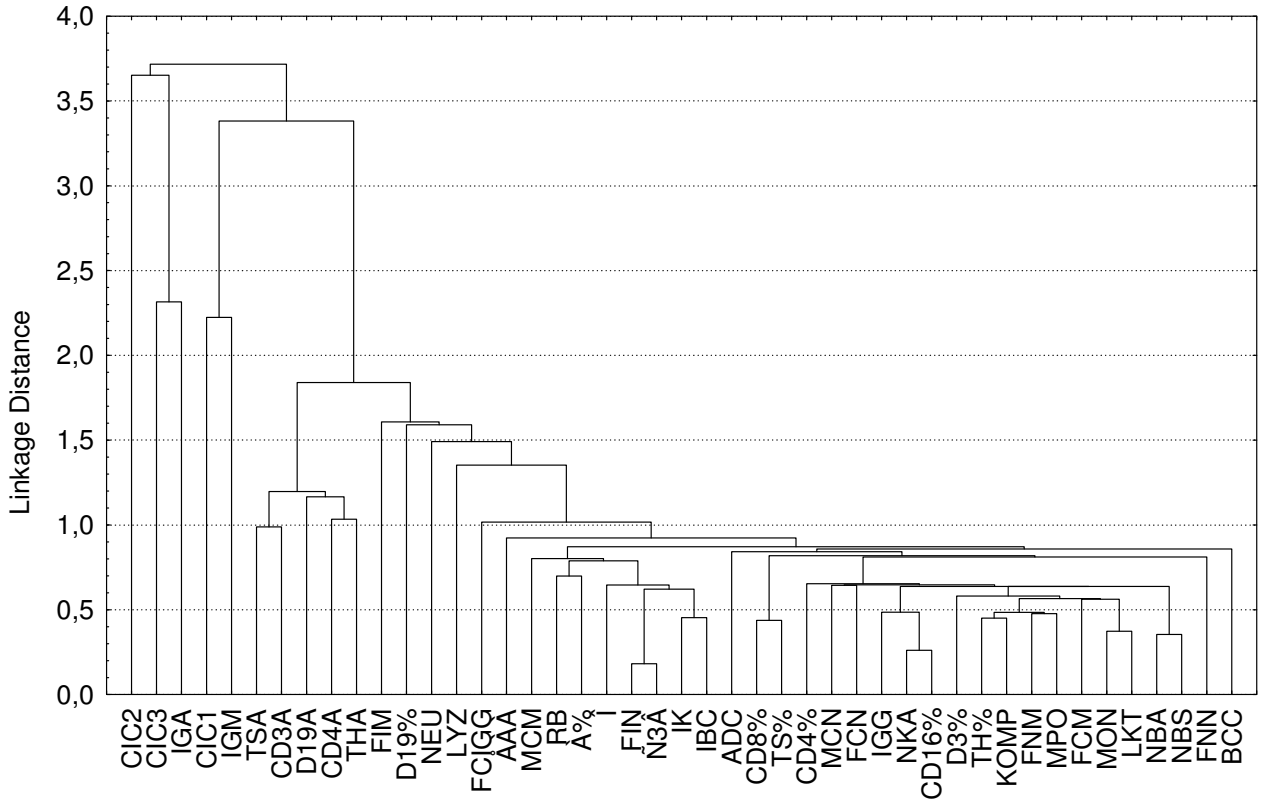


Рис. 1.1. Деревовидна діаграма для 45 змінних (метод Single Linkage, віддалі Евкліда)

Кластеризація параметрів імунітету та неспецифічного захисту реалізована ітеративним методом k-means. В даному методі об'єкт відносять до того класу, евклідова віддаль до якого мінімальна. Головний принцип структурного підходу до виділення однорідних груп полягає в тім, що об'єкти одного класу близькі, а різних – віддалені. Іншими словами, кластер (образ) – таке нагромадження точок в n-мірному геометричному просторі, в якому середня міжточкова віддаль менша ніж середня віддаль від даних точок до решти.

Із врахованих 45 параметрів семи типів ЗАРО створено 10 кластерів. До першого кластеру увійшло 3 параметри, евклідові віддалі до яких від респективного центру кластера знаходяться в інтервалі 0,15÷0,37; до другого - 3 (0,27÷0,49); до третього - 5 (0,22÷0,47); до четвертого - 7 (0,14÷0,61); до п'ятого - 5 (0,13÷0,30); до шостого - 8 (0,13÷0,26); до сьомого - 2 (0,42); до восьмого - 3 (0,46÷1,05); до дев'ятого - 4 (0,18÷0,42) і до десятого - 5 (0,11÷0,31). Евклідові віддалі між кластерами відображені в табл. 1.10. Отже, кластеризація проведена цілком коректно.

Таблиця 1.10

Евклідові віддалі між кластерами

ЗАРО	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5	No. 6	No. 7	No. 8	No. 9	No. 10
No. 1	0,000									
No. 2	0,674	0,000								
No. 3	1,170	0,727	0,000							
No. 4	0,947	0,861	0,699	0,000						
No. 5	1,132	1,105	0,743	0,780	0,000					
No. 6	1,171	1,060	0,597	0,546	0,360	0,000				
No. 7	2,151	1,922	2,266	2,062	2,753	2,560	0,000			
No. 8	3,668	3,422	3,936	3,945	4,492	4,360	2,233	0,00		
No. 9	1,719	1,682	1,186	1,309	0,659	0,774	3,329	5,06	0,00	
No. 10	1,650	1,644	1,151	1,083	0,643	0,621	3,126	4,97	0,43	0,00

Це підтверджується також дисперсійним аналізом (табл. 1.11). Долі різних типів ЗАРО в дисперсії, пояснюваній розподілом параметрів на кластери, знаходяться в діапазоні 94,8÷87,5%, за винятком гармонійної реакції спокійної активації, яка складає лише 61,5%. Коефіцієнти канонікальної кореляції: 0,974÷0,935 і 0,784 відповідно.

Таблиця 1.11

Підсумки дисперсійного аналізу

ЗАРО	Sb^2	k-1	Sw^2	n-k	η^2	r*	F	p
Переактивація	136,49	9	7,66	35	0,947	0,973	69,3	1,21E-19
Підвищена активація НРР	91,67	9	6,73	35	0,932	0,965	53,0	9,49E-18
Тренування НРР	150,16	9	8,35	35	0,947	0,973	69,9	1,04E-19
Спокійна активація НРР	49,55	9	4,91	35	0,910	0,954	39,2	1,12E-15
Тренування ВРР	45,75	9	6,56	35	0,875	0,935	27,1	3,16E-13
Підвищена активація ВРР	52,69	9	2,90	35	0,948	0,974	70,7	8,73E-20
Спокійна активація ВРР	1,04	9	0,65	35	0,615	0,784	6,2	3,34E-05

Sb^2 – міжгрупова (between) дисперсія;

Sw^2 – внутрішньогрупова (within) дисперсія;

n – кількість параметрів;

k – кількість кластерів (груп);

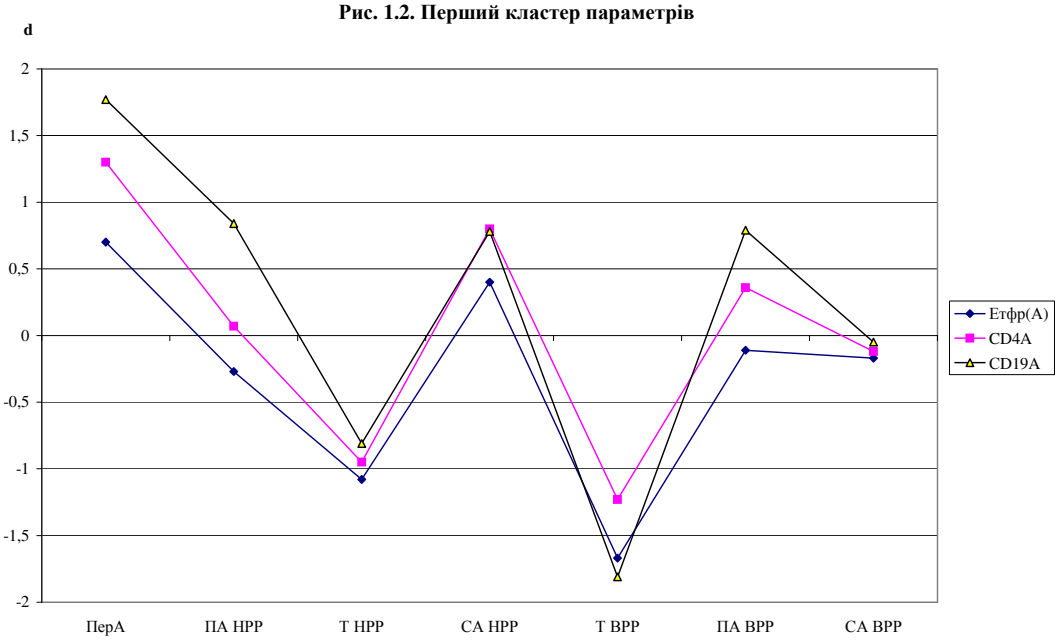
$\eta^2 = Sb^2/(Sb^2+Sw^2)$;

$r^* = \eta$;

$F = [Sb^2(n-k)]/[Sw^2(k-1)]$.

У перший кластер (рис. 1.2) включено абсолютний вміст Т-гелперів/індукторів, теофілінчутливих Т-лімфоцитів та В-лімфоцитів.

Рис. 1.2. Перший кластер параметрів



Видно, що даний паттерн має фазний характер із максимумом індексів d (пересічно +1,26±0,31) за реакції переактивації, наступним зниженням до +0,21±0,33 і -0,95±0,08, вторинним підйомом до +0,66±0,13 і мінімумом (-1,57±0,17) за гармонійної реакції тренування, після чого параметри переміщуються у зону норми, досягаючи пересічно величин +0,35±0,26 і -0,11±0,03.

Другий кластер (рис. 1.3), який об'єднує абсолютний вміст популяції Т-лімфоцитів і їх теофілінчутливої субпопуляції, а також фагоцитарний індекс моноцитів-макрофагів, характеризується, як і перший, максимумом за реакції переактивації (+0,60±0,18), який уступами (+0,20±0,03; +0,64±0,41 і +0,32±0,15) знижується до мінімуму (-1,25±0,49) знову ж за гармонійної реакції тренування з наступною нормалізацією (+0,19±0,17 і -0,02±0,11).

Рис. 1.3. Другий кластер параметрів

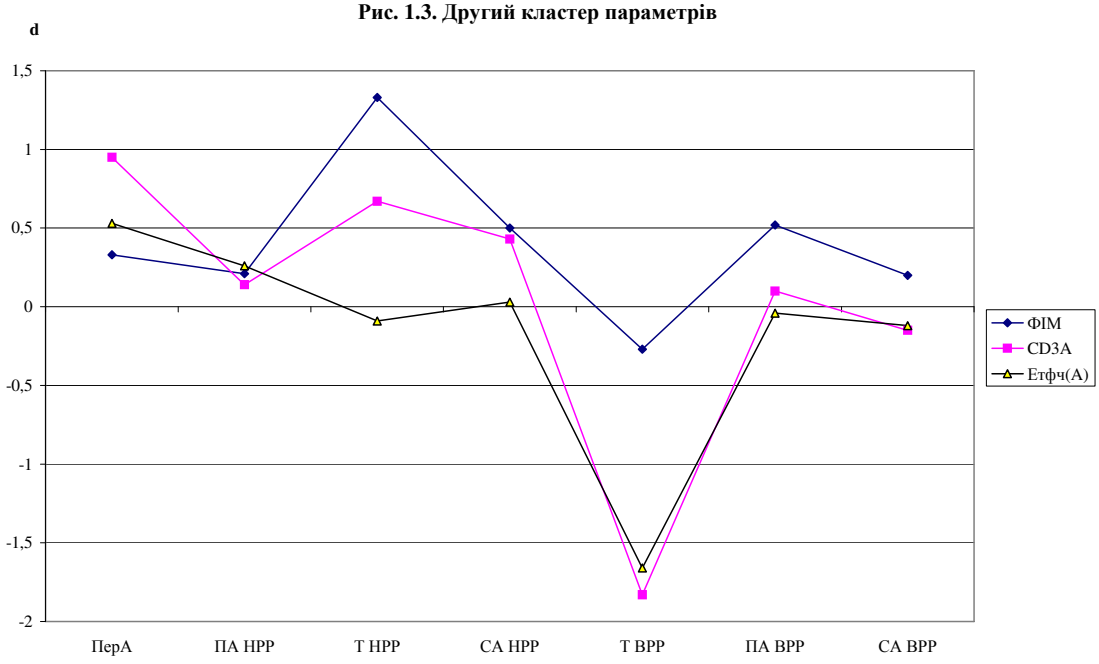
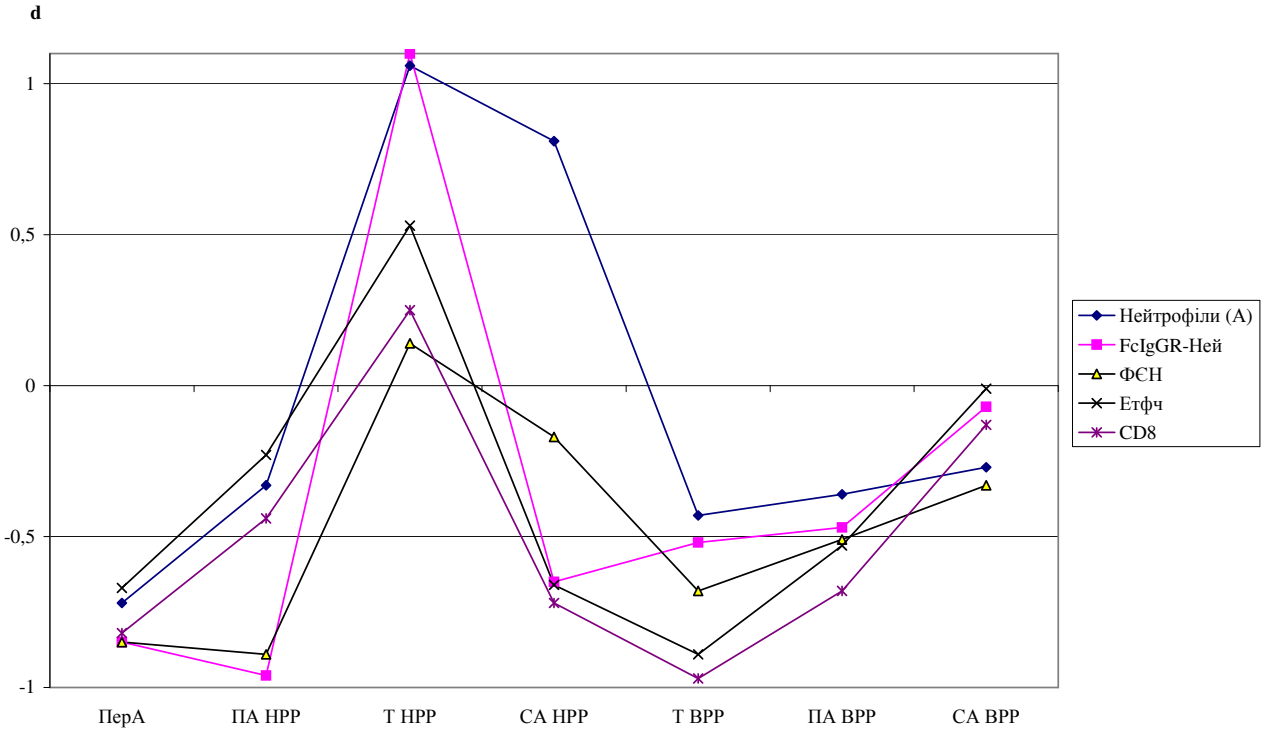


Рис. 1.4. Третій кластер параметів

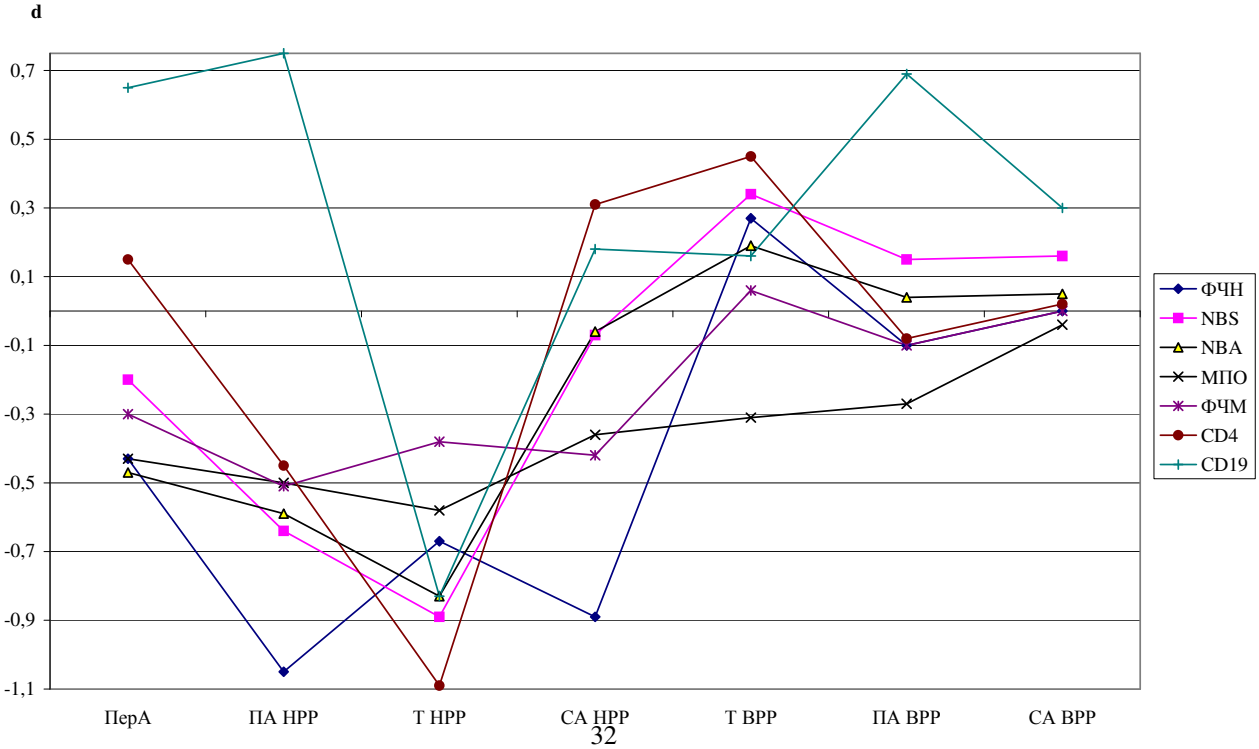


Третій кластер (рис. 3.4), який включає в себе відносний вміст теофілінчутливих Т-лімфоцитів і Т-кіллерів, а також абсолютний вміст пан-нейтрофілів, долю в них нейтрофілів, які експресують FcIgG-рецептори, і абсолютний вміст фагоцитуючих нейтрофілів, характеризується максимумом (+0,62±0,20) за дизгармонійної реакції тренування, тоді як інші ЗАРО мають пересічні величини d на рівні дефіциту Іа ст. (переактивація: -0,78±0,04; підвищена активація НРР: -0,57±0,15; тренування ВРР: -0,70±0,10) чи норми (підвищена активація ВРР: -0,51±0,05; спокійна активація НРР: -0,28±0,29; спокійна активація ВРР: -0,16±0,06).

Четвертий кластер (рис. 1.5) об'єднує відносний вміст В-лімфоцитів і Т-гелперів/індукторів - з одного боку, фагоцитарні числа макрофагів і мікрофагів та параметри кисеньзалежних механізмів бактерицидності останніх - з іншого боку.

Паттерн цього кластера характеризується мінімумом (-0,75±0,09) за дизгармонійної реакції

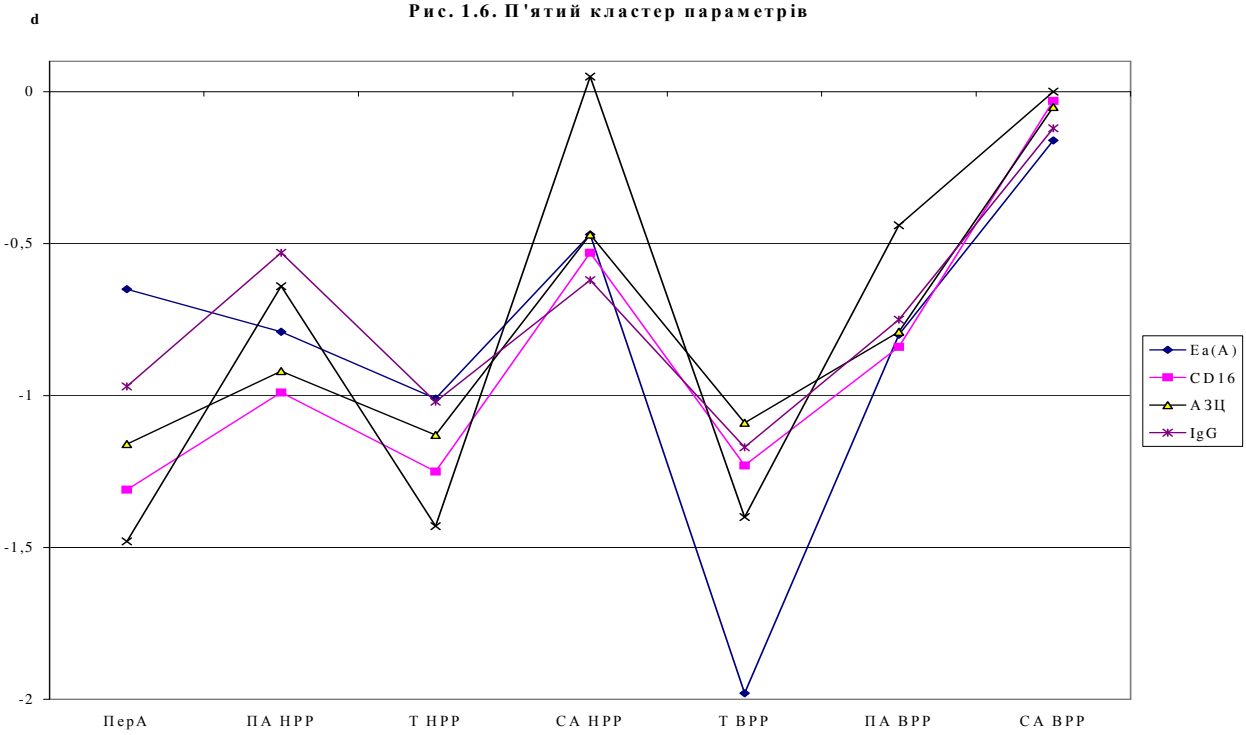
Рис. 1.5. Четвертий кластер параметрів



тренування, тоді як пересічні величини d інших ЗАРО знаходяться в зоні норми (переактивація: -0,15±0,16; підвищена активація НРР: -0,43±0,21; ВРР: +0,05±0,12; спокійна активація НРР: -0,19±0,15; ВРР: +0,07 0,05; тренування ВРР: +0,17±0,09).

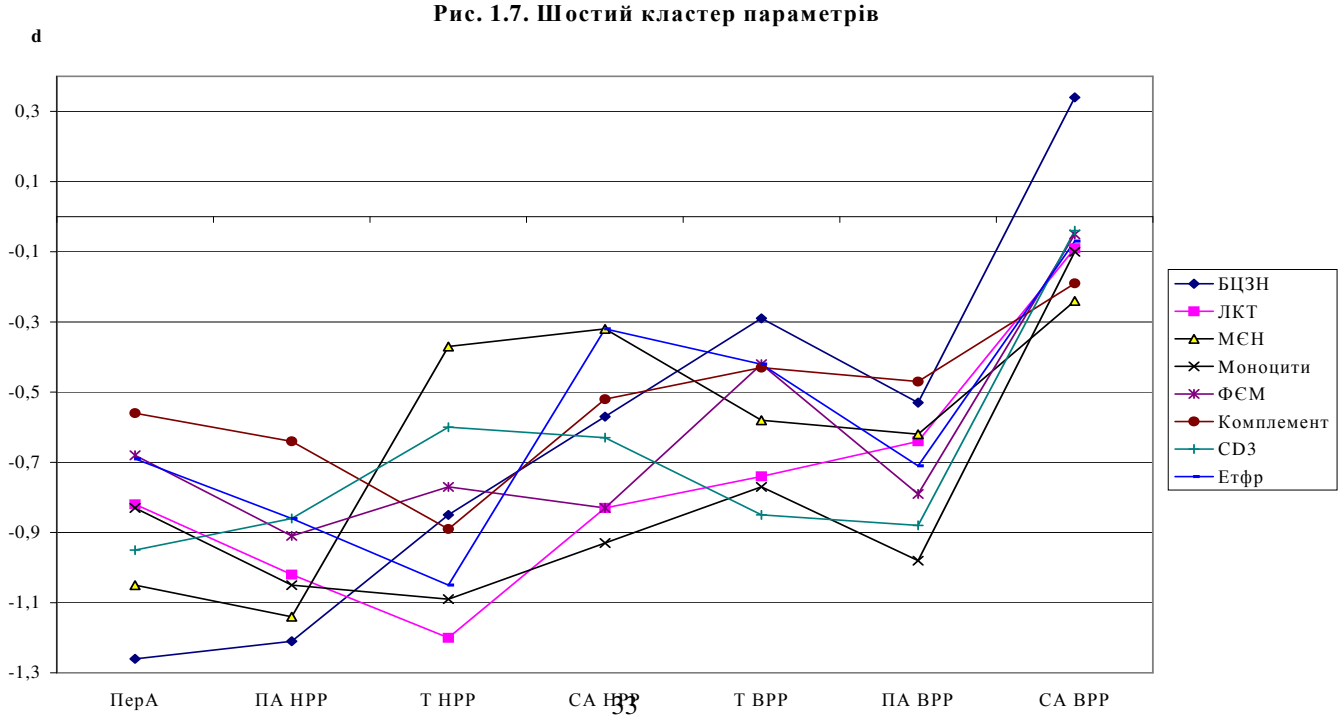
Паттерн п'ятого кластера, у котрий увійшли параметри кіллерної ланки імунітету, а також концентрація IgG і абсолютний вміст "активних" Т-лімфоцитів, має вигляд синусоїди (рис. 3.6). При цьому близькі пересічні значення d мають місце у випадках ЗАРО переактивації та тренування НРР і ВРР (-1,11±0,14; -1,16±0,08 і -1,37±0,16 відповідно), підвищеної активації НРР і ВРР та спокійної активації НРР (-0,77±0,08; -0,72±0,07 і -0,41±0,12 відповідно), тоді як гармонійна ЗАРО спокійної активації характеризується оптимумом (-0,07±0,03).

Рис. 1.6. П'ятий кластер параметрів



Найчисленніший за кількістю параметрів (вісім) шостий кластер (рис. 1.7) характеризується коливаннями їх величин d в межах нижньої зони норми та Іа ст. за всіх типів ЗАРО, за винятком гармонійної спокійної активації.

Рис. 1.7. Шостий кластер параметрів



У сьомому кластері (рис. 1.8) виявилося лише два параметри В-ланки, об'єднаних за ознакою монотонного підвищення їх рівня за всіх ЗАРО і досягнення верхньої межі норми за гармонійної реакції спокійної активації.

Рис. 1.8. Сьомий кластер параметрів

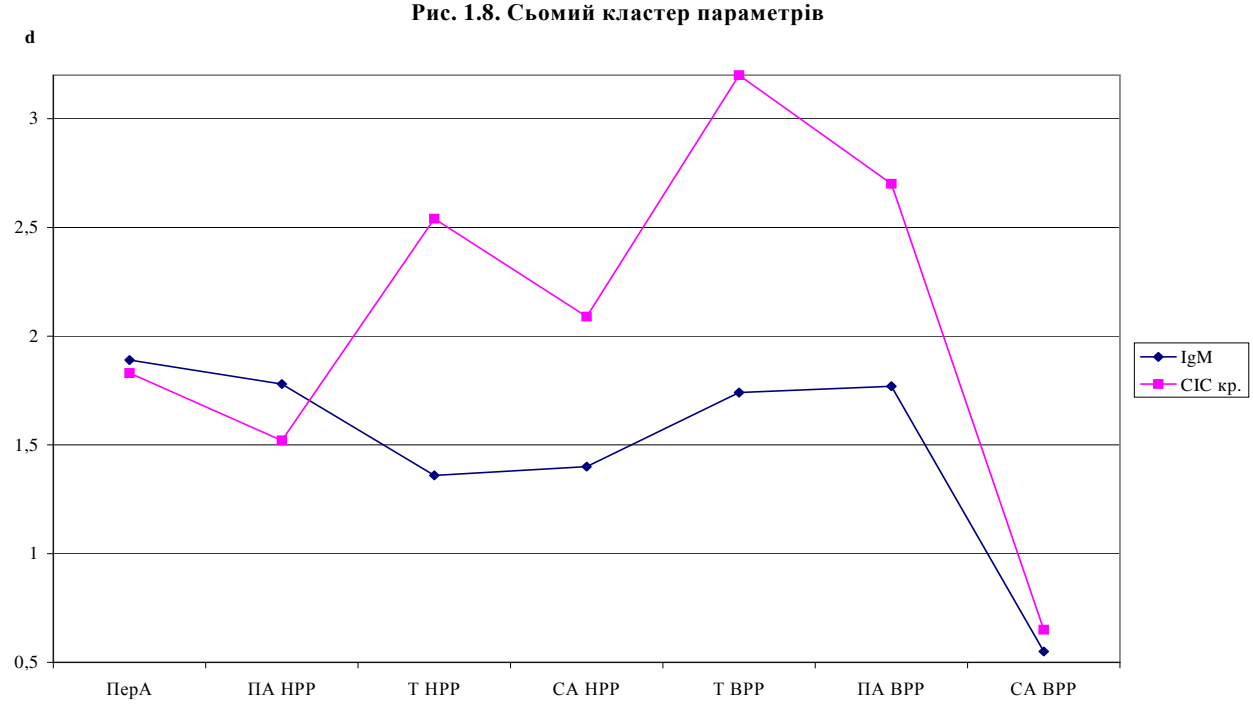
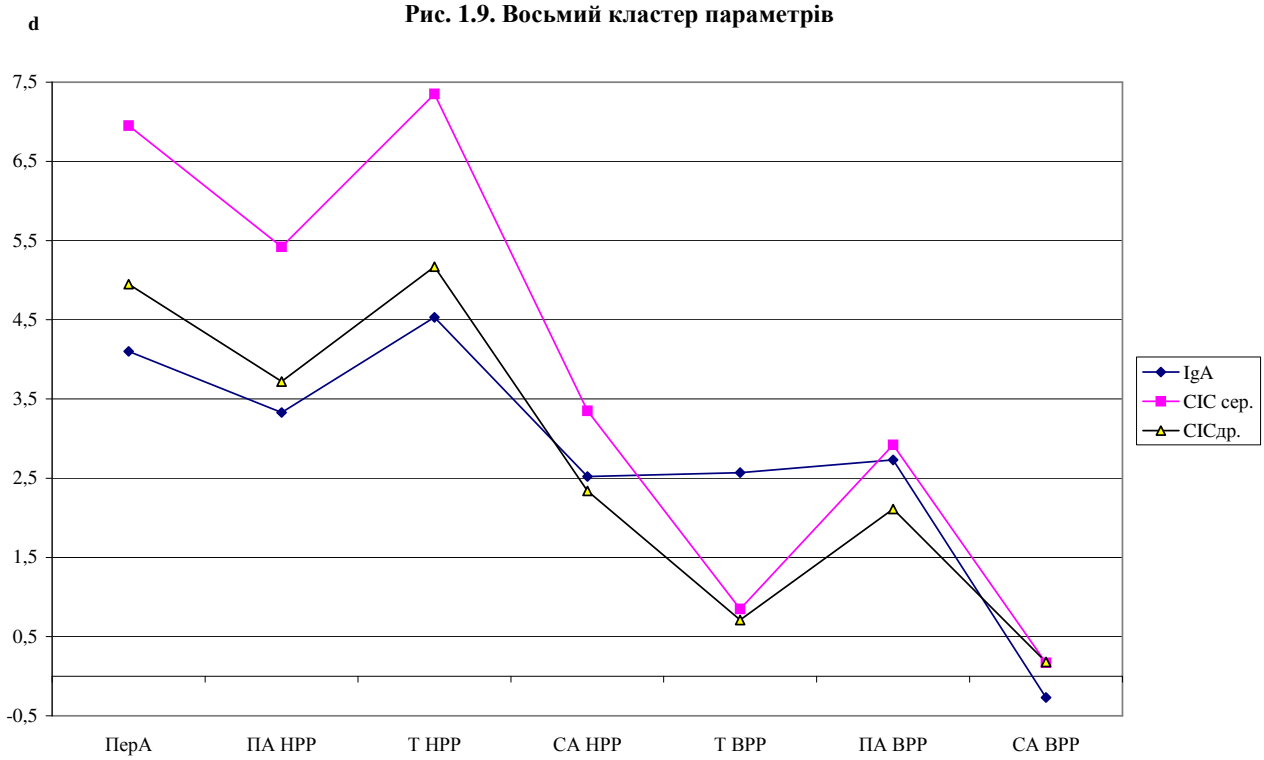


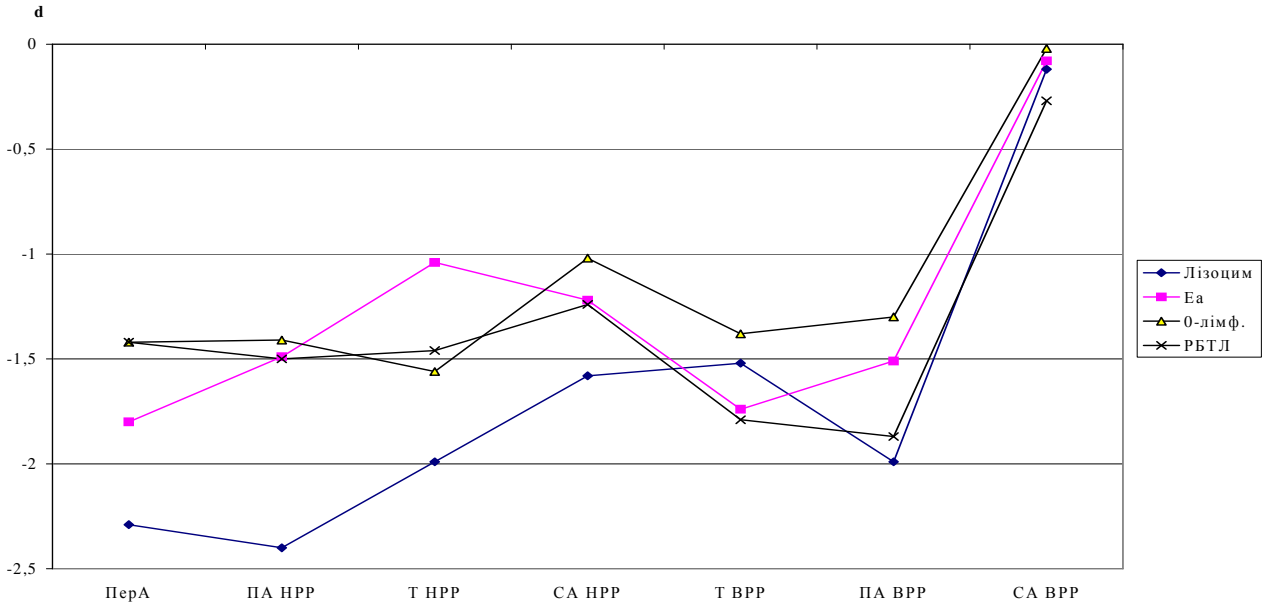
Рис. 1.9. Восьмий кластер параметрів



Для восьмого кластера (рис. 1.9) характерна загальна тенденція до зниження параметрів В-ланки від різко вираженої (IIIб ст.) міри активації (ЗАРО переактивації, підвищеної активації і тренування НРР) до IIIа ст. (ЗАРО спокійної активації НРР і підвищеної активації ВРР), далі - до межі між Іа і Іб ст. (тренування ВРР) із досягненням зони норми за гармонійної спокійної активації.

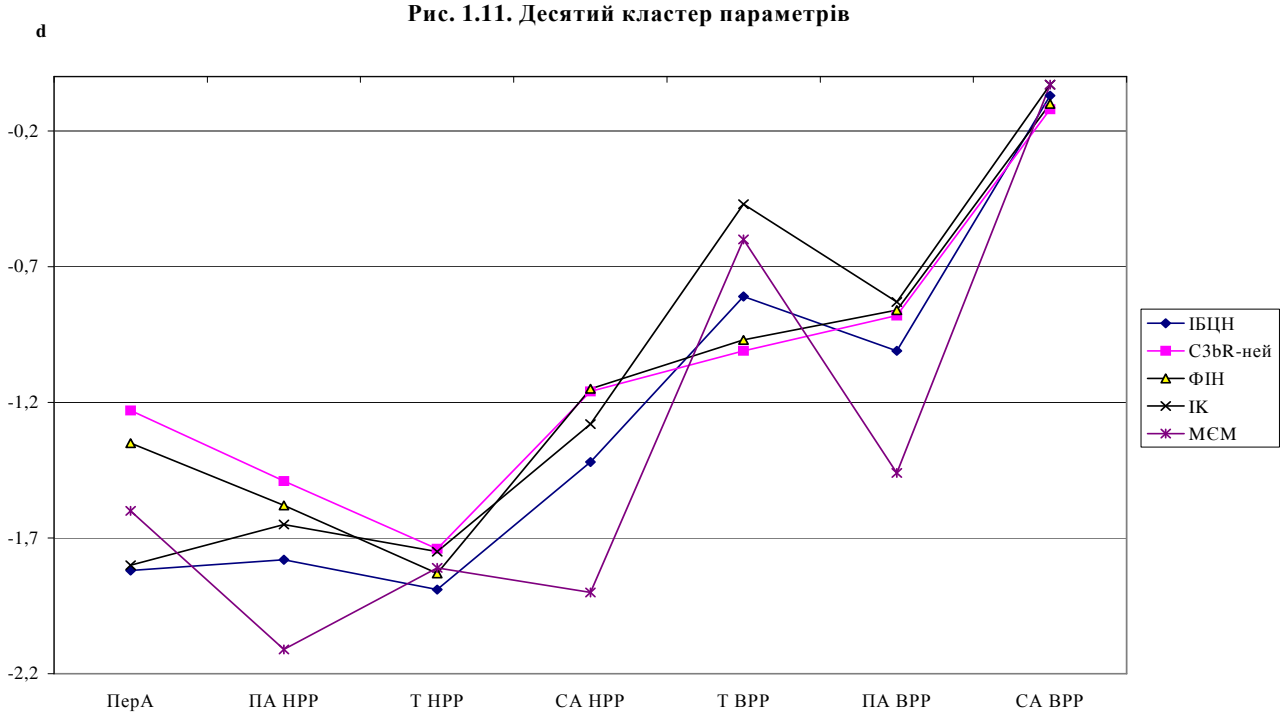
Паттерн дев'ятого кластера (рис. 1.10), що об'єднує функціональні параметри Т-ланки і лізоцим, характеризується поступовим зменшенням міри депресії від ЗАРО переактивації (-1,73±0,20) до дизгармонійної спокійної активації (-1,26±0,11) з наступним їх поглибленням до -1,61±0,10 і -1,67±0,16 за гармонійних ЗАРО тренування та підвищеної активації і досягненням зони норми за гармонійної реакції спокійної активації.

Рис. 1.10. Дев'ятий кластер параметрів



Подібним до попереднього за загальною тенденцією, але відмінним за деталями, є паттерн параметрів десятого кластера (рис. 1.11), які стосуються фагоцитозу. Зокрема, максимальна депресія має місце за дизгармонійних реакцій підвищеної активації і тренування (-1,72±0,11 і -1,80±0,03 відповідно), але не переактивації (-1,56±0,12).

Рис. 1.11. Десятий кластер параметрів



Отже, лише гармонійна загальна адаптаційна реакція спокійної активації супроводжується нормальними параметрами імунітету і неспецифічного захисту, тоді як стосовно інших станів адаптації дійти однозначних висновків на основі проведеного аналізу неможливо. Це спонукає продовжити аналіз з використанням інших методичних підходів.

РОЗДІЛ 2
АНАЛІЗ ІНФОРМАЦІЙНОГО ПОЛЯ ПАРАМЕРІВ АДАПТАЦІЇ ТА ІМУНІТЕТУ І НЕСПЕЦИФІЧНОГО ЗАХИСТУ

Згідно з теорією факторного аналізу, вважається, що спостережувані параметри (змінні) є лінійною комбінацією деяких латентних (гіпотетичних, неспостережуваних) факторів. Іншими словами, фактори - це гіпотетичні, такі, що безпосередньо не вимірюються, приховані змінні, в термінах яких описуються вимірювані змінні. Деякі із факторів допускаються спільними для двох і більше змінних, інші - характерні для кожного параметру окремо. Характерні (унікальні) фактори ортогональні один до одного, тобто не вносять вкладу у коваріацію між змінними. Іншими словами, лише загальні фактори, кількість яких значно менша від кількості змінних, вносять вклад у коваріацію між ними. Можна точно ідентифікувати латентну факторну структуру шляхом дослідження результуючої коваріаційної матриці. На практиці неможливо отримати точну структуру факторної моделі, можна лише знайти оцінки параметрів факторної структури. Тому, за принципом postulate of parsimony, приймають модель з мінімальним числом загальних факторів.

Одним із методів факторного аналізу є аналіз головних компонент. Головні компоненти (ГК) - це лінійні комбінації спостережуваних змінних, які володіють властивостями ортогональності, тобто це природні ортогональні функції. Отже, ГК протилежні до загальних факторів, позаяк останні - гіпотетичні і не виражаються через комбінацію змінних, тоді як ГК - це лінійні функції від спостережуваних змінних.

Суть методу ГК полягає у лінійному перетворенні і конденсації початкової інформації. На основі матриць кореляції визначається система ортогональних, лінійно незалежних функцій, номінованих власними векторами, які відповідають системі незалежних випадкових величин, номінованих власними числами матриці кореляції (λ). Кілька перших власних чисел кореляційної матриці вичерпують основну частину сумарної дисперсії поля, тому при аналізі результатів розкладання особлива увага приділяється першим власним числам і відповідних їм компонентам. А поскільки широкомасштабні процеси, якими є функціональні системи організму, характеризуються великою дисперсією, то справедливо припустити, що саме вони відображені у перших компонентах.

Аналіз ГК - це метод перетворення даної послідовності спостережуваних змінних у іншу послідовність змінних. Метод отримання напрямків головних осей базується на знаходженні власних чисел і векторів кореляцій (коваріацій). Власне число (λ) - найважливіша характеристика матриці (R); використовується при декомпозиції коваріаційної матриці і водночас - як критерій визначення числа виділюваних факторів і як міра дисперсії, що відповідає даному фактору. Власний вектор (V) - вектор, зв'язаний із відповідним власним числом і отримується в процесі виділення первинних факторів. Ці вектори, представлені у нормованій формі, є факторними навантаженнями. Зв'язок між згаданими характеристиками виражається рівнянням: $RV = \lambda V$.

Перше власне число представляє величину дисперсії, що відповідає першій головній осі, друге - другій і т.д. Сума власних чисел дорівнює числу змінних, а доля дисперсії, відповідна даному напрямку чи ГК, отримується від поділу власного числа на число змінних. Завдання ГК полягає у поясненні максимальної долі дисперсії спостережень, а завдання загальних факторів - пояснення кореляцій між змінними.

В n-мірному факторному просторі перша ГК являє собою представництво точок (даних) вздовж вибраної головної осі, вона відтворює максимальну долю дисперсії експериментальних даних. Якщо описувати кожну точку в новій системі координат, то втрати інформації не відбувається. У випадку лінійного зв'язку між змінними перша ГК вміщує всю інформацію для опису кожної точки, якщо ж змінні незалежні, то головна вісь відсутня, і аналіз ГК не сприяє навіть мінімальному стисненню результатів спостереження. За наявності більш-менш тісного зв'язку між змінними решта інформації міститься у наступних ГК, при цьому вісь другої ГК перпендикулярна до осі першої ГК і вздовж неї розташована менша частина даних, тобто друга ГК відтворює наступну за величиною долі дисперсії; ще менше інформації міститься вздовж осі третьої ГК, перпендикулярної до перших двох, і т.д. Вважається, що для вивчення факторної структури досліджуваного поля можна обмежитися розглядом такої кількості ГК, сумарний вклад яких у загальну дисперсію вихідних даних перевищує 2/3.

Факторна структура вважається найпростішою, якщо всі змінні мають одиничну факторну складність, тобто коли кожна змінна має ненульове навантаження лише на один загальний фактор. Якщо факторів не менше двох, то кожен рядок містить лише один ненульовий елемент, кожен стовбець має кілька нулів, для кожної пари стовбців нульові елементи не співпадають. Проте така

проста структура для реальних даних недосяжна. Простота структури визначена, якщо для кожного фактора існує не менше трьох змінних, які мають на цей фактор значне навантаження. Первинні факторні навантаження - це проекції змінних на осі n-мірного простору (n=числу факторів), тобто навантаження визначаються при опусканні перпендикуляра із даної точки на первинні ортогональні осі. Проста факторна структура отримується, коли всі значення змінних лежать на цих осях. В ортогональному випадку проста структура задається множиною точок, які мають ненульові навантаження лише на один фактор (вісь). Проекція ненульова, якщо кут між скупченням точок відмінний від прямого. Отже, можна допустити, що скупчення точок знаходиться на первинних осях, або що проекції точок на вторинних осях - нульові (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Кореляції між косокутними факторами (кластери змінних із одиничним навантаженням

Фактор	1	2	3	4	5	6	7	8
1	**1,00**							
2	*-0,10*	**1,00**						
3	*0,15*	*-0,05*	**1,00**					
4	*0,24*	*0,06*	*0,21*	**1,00**				
5	*0,25*	*0,03*	*-0,07*	*-0,03*	**1,00**			
6	0,56	*-0,07*	*-0,05*	*0,17*	*0,16*	**1,00**		
7	*0,13*	0,34	*0,15*	0,39	*-0,04*	*0,20*	**1,00**	
8	0,40	*0,09*	*0,06*	-0,37	*-0,25*	-0,33	*-0,22*	**1,00**

З метою знаходження матриці факторного відображення, найближчої до найпростішої ідеальної структури, проводиться процедура ортогональної ротації методами quartimax, varimax і equamax. Varimax - метод отримання ортогонального розв'язку, що зводиться до спрощення факторної структури з використанням критерія мінімізації стовбця матриці факторного відображення; quartimax - критерій отримання ортогонального розв'язку, що зводиться до спрощення опису рядків матриці, а equamax - поєднує властивості обидвох перших. Застосовуючи критерій quartimax, можна досягти простоти інтерпретації змінних за рахунок простоти інтерпретації факторів. Опис змінних спрощується при зменшенні числа загальних факторів, водночас опис факторів спрощується, якщо незначна кількість змінних мають суттєві навантаження на цей фактор, а інші - нульові. Метод varimax дає краще розділення факторів, ніж quartimax, позаяк в ньому розглядається дисперсія квадратів навантажень фактора замість дисперсії квадратів навантажень змінної. Факторна матриця, отримувана з допомогою методу ротації varimax, в більшій мірі інваріантна стосовно вибору різних множин змінних. Викладені аргументи зумовили наш вибір саме методу varimax.

Таблиця 2.2

Кореляції кластерів (Cl) змінних (косокутних факторів) з вторинними (S) та первинними (P) факторами

	Cl1	Cl2	Cl3	Cl4	Cl5	Cl6	Cl7	Cl8
S1	0,70	*-0,12*	*0,01*	0,28	0,33	0,64	*0,15*	-0,58
S2	*0,11*	0,35	0,26	0,51	*-0,11*	*0,06*	0,62	*0,17*
S3	**0,71**	*0,00*	*0,00*	*0,00*	*0,00*	*0,00*	*0,00*	*0,00*
S4	*0,00*	**0,93**	*0,00*	*0,00*	*0,00*	*0,00*	*0,00*	*0,00*
S5	*0,00*	*0,00*	**0,97**	*0,00*	*0,00*	*0,00*	*0,00*	*0,00*
S6	*0,00*	*0,00*	*0,00*	**0,81**	*0,00*	*0,00*	*0,00*	*0,00*
S7	*0,00*	*0,00*	*0,00*	*0,00*	**0,94**	*0,00*	*0,00*	*0,00*
P1	*0,00*	*0,00*	*0,00*	*0,00*	*0,00*	**0,77**	*0,00*	*0,00*
P2	*0,00*	*0,00*	*0,00*	*0,00*	*0,00*	*0,00*	**0,77**	*0,00*
P3	*0,00*	*0,00*	*0,00*	*0,00*	*0,00*	*0,00*	*0,00*	**0,80**

Водночас факторний аналіз використано нами в якості евристичного методу виділення кластерів серед зареєстрованих даних, оскільки знайдені структури розглядаються як гіпотези, що відображують в отриманих даних деякі тенденції до скупчення змінних в кластери (табл. 2.2).

Таблиця 2.3

Факторні навантаження (Equamax normalized). Кластери навантажень, котрі детермінують косокутні фактори для ієрархічного аналізу (метод principal components)

Змінна	$ГК_1$	$ГК_2$	$ГК_3$	$ГК_4$	$ГК_5$	$ГК_6$	$ГК_7$	$ГК_8$
Активність мієлопероксидази нейтрофілів	**0,94**							
Фагоцитарний індекс нейтрофілів	**0,94**							
$FcIgGR^+$-нейтрофіли	**0,94**							
$C_{3b}R$+-нейтрофіли	**0,93**							
Лізосомально-катіонний тест нейтрофілів	**0,90**							
Спонтанний тест з нітросинім тетразолієм	**0,88**							
Функціональний резерв фагоцитозу нейтрофілів	**0,86**							
Активований тест з нітросинім тетразолієм	**0,84**							
Мікробна ємність мікрофагів	**0,72**							
Бактерицидна здатність нейтрофілів	**0,70**							
Фагоцитарне число моноцитів	0,68							
Фагоцитарне число нейтрофілів	0,67							
Індекс бактерицидності нейтрофілів	0,65							
Індекс адаптації Поповича	0,55							
Na/K- коефіцієнт плазми	0,37							
Активність комплементу	0,14							
Пан-лімфоцити (абсолютний вміст)		**0,98**						
CD3 - лімфоцити (абсолютний вміст)		**0,96**						
CD19 - лімфоцити (абсолютний вміст)		**0,91**						
Реакція бласттрансформації лімфоцитів (абсолютна)		**0,87**						
Теофілінрезистентні лімфоцити (абсолютний вміст)		**0,86**						
CD4- лімфоцити (абсолютний вміст)		**0,86**						
Теофілінчутливі лімфоцити (абсолютний вміст)		**0,77**						
"Активні" Т- лімфоцити (абсолютний вміст)		**0,77**						
Лейкоцити		**0,75**						
Нейтрофіли (відносний вміст)			**0,82**					
Нейтрофіли (абсолютний вміст)			**0,81**					
Сегментоядерні нейтрофіли (відносний вміст)			**0,76**					
Пан-лімфоцити (відносний вміст)			**0,73**					
Паличкоядерні нейтрофіли (відносний вміст)			0,67					
Екскреція з сечею 17-оксикортикостероїдів			0,62					
Фагоцитарна ємність нейтрофілів			0,58					
CD19- лімфоцити (відносний вміст)			0,53					
Антитілазалежна цитотоксичність				**0,87**				
CD16-лімфоцити (відносний вміст)				**0,87**				
Екскреція з сечею 17-кетостероїдів				**0,86**				
Природна кіллерна активність				**0,85**				
Тироксин плазми				0,62				
CD4/CD8-коефіцієнт					**0,93**			
CD4-лімфоцити (відносний вміст)					**0,90**			
Коефіцієнт ТФР/ТФЧ					**0,90**			
Теофілінчутливі лімфоцити (відносний вміст)					**0,79**			
Фагоцитарний індекс моноцитів					0,32			
Індекс напруження еозинофілів					0,30			

Макрофагоцитарна ємність						**0,86**		
Моноцити (абсолютний вміст)						**0,84**		
Моноцити (відносні)						**0,83**		
Індекс напруження моноцитів						**0,79**		
Мікробна ємність макрофагів						**0,74**		
Індекс кіллінгу нейтрофілів						0,48		
Імуноглобуліни М							**0,94**	
CD3-лімфоцити (відносний вміст)							**0,94**	
Теофілінрезистентні лімфоцити (відносний вміст)							**0,80**	
CD8-лімфоцити (відносний вміст)							**0,70**	
Реакція бласттрансформації лімфоцитів							0,61	
0-лімфоцити (відносний вміст)							0,60	
Активність лізоциму							0,58	
"Активні" Т- лімфоцити (відносний вміст)							0,53	
Імуноглобуліни G							0,41	
Імуноглобуліни А								**0,74**
Циркулюючі імунні комплекси малих розмірів								0,68
Циркулюючі імунні комплекси великих розмірів								0,67
Циркулюючі імунні комплекси середніх розмірів								0,64
Індекс напруження паличкоядерних нейтрофілів								0,45
Індекс напруження лейкоцитів								0,44
Еозинофіли (відносний вміст)								0,36
Власне число	**15,2**	**9,6**	**7,0**	**5,3**	**4,4**	**3,8**	**3,1**	**2,2**
Доля відтворюваної дисперсії, %	**23,0**	**14,5**	**10,5**	**8,1**	**6,7**	**5,8**	**4,7**	**3,4**
Кумулятивна доля відтворюваної дисперсії, %	**23,0**	**37,5**	**48,1**	**56,1**	**62,8**	**68,7**	**73,3**	**76,7**

Підсумок факторного аналізу методом ГК поля змінних відоражено на табл. 2.3, яка є, по суті, матрицею факторного відображення, елементами якої є факторні навантаження - коефіцієнти кореляції між факторами (ГК) і змінними.

Графічним методом Scree-test Cattel - за моментом виходу графіка величин власних чисел на плато - відібрано для подальшого аналізу вісім ГК, кумулятивна доля котрих у поясненні сумарної дисперсії поля 66 параметрів складає 76,7%.

Перша ГК, за означенням, відтворює максимальну долю варіабельності інформаційного поля - 23,0%. Вона пов'язана із 16 параметрами, в тому числі суттєво ($r>0,70$) - із 10. Всі вони стосуються виключно здатності нейтрофілів фіксувати, поглинати і знешкоджувати мікроби. Окрім того, тут виявлено показник інтенсивності фагоцитозу моноцитів та активність комплемента - одного із опсонінів. Із переліченими параметрами антибактеріального захисту поєднані індекс адаптації Поповича та мінералокортикоїдна активність.

Друга ГК пояснює 14,5% дисперсії і пов'язана із 9 параметрами, які стосуються абсолютного вмісту загальних лімфоцитів та їх Т- і В-популяцій, а також лейкоцитів в цілому.

Третя ГК поглинає 10,5% дисперсії і стосується, з одного боку, вмісту нейтрофілів та В-лімфоцитів, а з іншого - глюкокортикоїдної функції.

Натомість четверта ГК (8,1% дисперсії) пов'язана з параметрами кіллерної ланки імунутету та андрогенною і тиреоїдною функціями адаптивних залоз.

П'ята ГК (6,7% дисперсії) стосується так званих імунорегуляторних індексів, разом з котрими виявилися фагоцитарний індекс моноцитів та індекс напруження еозинофілів лейкограми.

Решта параметрів моноцитів-макрофагів, а також індекс кіллінгу нейтрофілів-мікрофагів об'єднані у шостій ГК, яка пояснює 5,8% дисперсії.

Сьома ГК поглинає 4,7% дисперсії, об'єднуючи, по-перше, параметри відносного вмісту та активності субпопуляцій Т-лімфоцитів, по-друге, гуморальних факторів антибактеріального захисту, джерелами яких є В-лімфоцити (Igg M і G) та нейтрофіли і моноцити (лізоцим).

Нарешті, восьма ГК (3,4% дисперсії) об'єднує решту параметрів В-ланки, а також індекси напруження двох компонент лейкограми.

Отже, понад 3/4 дисперсії інформації про стан пристосувально-захисних механізмів обстеженого контингенту, яка міститься у 68 параметрах-змінних, конденсується у восьми головних компонентах, тобто може бути пояснений обмеженим числом їх лінійних комбінацій.

Подібність аналізу ГК і факторного аналізу в тім, що в обох методах відбувається скорочення даних і вони застосовуються при дослідженні взаємозалежності змінних. Проте ГК, на відміну від загальних факторів, не пояснюють кореляції, а лише дисперсію; у випадку некорельованих змінних головних компонент не існує, тобто всі вони рівноправні, кожній з них відповідає одинакова доля дисперсії.

Таблиця 2.4

Факторні навантаження (Equamax normalized). Кластери навантажень, котрі детермінують косокутні фактори для ієрархічного аналізу (метод maximum likelihood)

Змінна	F_1	F_2	F_3	F_4	F_5	F_6	F_7	F_8
Активність мієлопероксидази нейтрофілів	**0,97**							
Фагоцитарний індекс нейтрофілів	**0,97**							
$C_{3b}R$+-нейтрофіли	**0,96**							
$FcIgGR^+$-нейтрофіли	**0,95**							
Лізосомально-катіонний тест нейтрофілів	**0,93**							
Спонтанний тест з нітросинім тетразолієм	**0,79**							
Функціональний резерв фагоцитозу нейтрофілів	**0,76**							
Активований тест з нітросинім тетразолієм	**0,76**							
Мікробна ємність мікрофагів	0,62							
Індекс бактерицидності нейтрофілів	0,61							
Бактерицидна здатність нейтрофілів	0,60							
Фагоцитарне число моноцитів	0,53							
Фагоцитарне число нейтрофілів	0,52							
Активність лізоциму	0,50							
Індекс адаптації Поповича	0,49							
Активність комплементу	0,18							
Пан-лімфоцити (абсолютний вміст)		**0,96**						
CD3 - лімфоцити (абсолютний вміст)		**0,95**						
CD19 - лімфоцити (абсолютний вміст)		**0,90**						
CD4- лімфоцити (абсолютний вміст)		**0,85**						
Реакція бласттрансформації лімфоцитів (абсолютна)		**0,84**						
Теофілінрезистентні лімфоцити (абсолютний вміст)		**0,84**						
Теофілінчутливі лімфоцити (абсолютний вміст)		**0,76**						
"Активні" Т- лімфоцити (абсолютний вміст)		**0,73**						
Лейкоцити		**0,71**						
Na/K- коефіцієнт плазми		0,24						
CD3-лімфоцити (відносний вміст)			**0,95**					
Імуноглобуліни М			**0,94**					
Теофілінрезистентні лімфоцити (відносний вміст)			**0,80**					
CD8-лімфоцити (відносний вміст)			**0,72**					
0-лімфоцити (відносний вміст)			0,59					
Реакція бласттрансформації лімфоцитів			0,48					
"Активні" Т- лімфоцити (відносний вміст)			0,43					
Імуноглобуліни G			0,34					
CD4/CD8-коефіцієнт				**0,92**				
CD4-лімфоцити (відносний вміст)				**0,89**				
Коефіцієнт ТФР/ТФЧ				**0,88**				
Теофілінчутливі лімфоцити (відносний вміст)				**0,76**				
Фагоцитарний індекс моноцитів				0,22				
Індекс напруження еозинофілів				0,22				

Нейтрофіли (абсолютний вміст)					**0,85**			
Нейтрофіли (відносний вміст)					**0,82**			
Сегментоядерні нейтрофіли (відносний вміст)					**0,78**			
Пан-лімфоцити (відносний вміст)					**0,70**			
Паличкоядерні нейтрофіли (відносний вміст)					0,58			
Фагоцитарна ємність нейтрофілів					0,54			
Екскреція з сечею 17-оксикортикостероїдів					0,48			
CD19- лімфоцити (відносний вміст)					0,42			
Індекс напруження паличкоядерних нейтрофілів					0,35			
Індекс напруження лейкоцитів					0,30			
CD16-лімфоцити (відносний вміст)						**0,90**		
Природна кіллерна активність						**0,89**		
Екскреція з сечею 17-кетостероїдів						**0,82**		
Антитілазалежна цитотоксичність						**0,77**		
Тироксин плазми						0,48		
Моноцити (абсолютний вміст)							**0,86**	
Моноцити (відносні)							**0,83**	
Макрофагоцитарна ємність							**0,82**	
Індекс напруження моноцитів							**0,78**	
Мікробна ємність макрофагів							**0,73**	
Індекс кіллінгу нейтрофілів							0,48	
Циркулюючі імунні комплекси малих розмірів								**0,83**
Циркулюючі імунні комплекси середніх розмірів								**0,79**
Імуноглобуліни А								**0,74**
Циркулюючі імунні комплекси великих розмірів								0,47
Еозинофіли (відносний вміст)								0,20
Власне число	**13,5**	**8,7**	**6,5**	**4,5**	**4,5**	**3,3**	**3,2**	**1,8**
Доля відтворюваної дисперсії, %	**20,4**	**13,2**	**9,9**	**6,9**	**6,8**	**5,0**	**4,9**	**2,8**
Кумулятивна доля відтворюваної дисперсії, %	**20,4**	**33,6**	**43,5**	**50,4**	**57,2**	**62,3**	**67,2**	**69,9**

Далі, факторний аналіз представляє коваріаційну структуру в термінах гіпотетичної моделі, при цьому аналіз ГК скорочує дані шляхом використання кількох лінійних комбінацій спостережуваних змінних, чим відкидає необхідність введення гіпотетичної моделі, що уможливлює пояснення кореляцій в термінах невеликого числа факторів. При цьому латентна факторна структура залишається "річчю в собі", тобто недоступною свідомості.

Таблиця 2.5

Кореляції між косокутними факторами (кластери змінних із одиничним навантаженням

Фактор	1 (1)	2 (2)	3 (7)	4 (5)	5 (3)	6 (4)	7 (6)	8 (8)
1 (1)	**1,00**							
2 (2)	*-0,03*	**1,00**						
3 (7)	*0,17*	0,32	**1,00**					
4 (5)	*0,27*	*0,03*	*-0,04*	**1,00**				
5 (3)	*0,07*	*-0,04*	*0,17*	*-0,10*	**1,00**			
6 (4)	*0,28*	*0,06*	0,41	*-0,01*	*0,19*	**1,00**		
7 (6)	0,58	*-0,08*	*0,21*	*0,18*	*-0,11*	*0,17*	**1,00**	
8 (8)	0,56	*-0,02*	*0,26*	*0,28*	*-0,07*	0,38	*0,29*	**1,00**

Стосовно конкретних відмінностей між підсумками аналізу ГК і факторів слід відзначити, передовсім, те, що сукупність восьми факторів пояснює 69,9% кореляцій, тоді як восьми ГК - 76,7% дисперсії. Далі, за складом змінних перші дві і восьма ГК майже цілком співпадають з

відповідними за порядком факторами, разом з тим F_3 відповідає $ГК_7$, F_4 - $ГК_5$, F_5 - $ГК_3$, F_6 - $ГК_4$, F_7 - $ГК_6$ (табл. 2.3). Таке зміщення слід враховувати при співставленні кореляцій між косокутними факторами (табл. 2.5 і 2.1) та кореляцій кластерів змінних з вторинними та первинними факторами (табл. 2.6 і 2.2). Як бачимо, відповідні коефіцієнти практично співпадають.

Таблиця 2.6

Кореляції кластерів (Cl) змінних (косокутних факторів) з вторинними (S) та первинними (P) факторами

	Cl1	Cl2	Cl3	Cl4	Cl5	Cl6	Cl7	Cl8
S1	**0,78**	*-0,07*	*0,20*	0,35	*-0,07*	0,31	0,63	0,65
S2	*0,08*	0,31	0,62	*-0,14*	0,30	0,51	*0,00*	*0,19*
S3	0,62	*0,00*	*0,00*	*0,00*	*0,00*	*0,00*	*0,00*	*0,00*
S4	*0,00*	**0,95**	*0,00*	*0,00*	*0,00*	*0,00*	*0,00*	*0,00*
S5	*0,00*	*0,00*	**0,76**	*0,00*	*0,00*	*0,00*	*0,00*	*0,00*
S6	*0,00*	*0,00*	*0,00*	**0,93**	*0,00*	*0,00*	*0,00*	*0,00*
S7	*0,00*	*0,00*	*0,00*	*0,00*	**0,95**	*0,00*	*0,00*	*0,00*
P1	*0,00*	*0,00*	*0,00*	*0,00*	*0,00*	**0,80**	*0,00*	*0,00*
P2	*0,00*	*0,00*	*0,00*	*0,00*	*0,00*	*0,00*	**0,78**	*0,00*
P3	*0,00*	*0,00*	*0,00*	*0,00*	*0,00*	*0,00*	*0,00*	**0,74**

Отже, майже 3/4 інформації, яка міститься у 66 визначуваних параметрах пристосувально-захисних систем обстеженого контингенту осіб, може бути сконденсована у восьми головних компонентах чи факторах.

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПАРАМЕТРІВ, ЯКІ ХАРАКТЕРИЗУЮТЬ ТИП ЗАГАЛЬНОЇ АДАПТАЦІЙНОЇ РЕАКЦІЇ ОРГАНІЗМУ

З метою виявлення параметрів лейкограми, адаптивних залоз та імунітету, констелляція яких характерна для кожного із семи типів ЗАРО, наявне інформаційне поле із 68 параметрів було піддано дискримінантному аналізу (метод forward stepwise). Для включення в модель (табл.3.1) відібрано 26 параметрів (в порядку зниження критерію Λ): вміст в крові лімфоцитів у % (LF), тироксину (T_4), індекс бактерицидності нейтрофілів (IBC), Na/K-коефіцієнт плазми, антитілазалежна цитотоксичність (AZ), вміст нейтрофілів у % (N), реакція бласттрансформації лімфоцитів у % (RBT), вміст у % еозинофілів (E) і моноцитів (M), екскреція з сечею 17-OKS та 17-KS, вміст CD16-лімфоцитів у %, індекс напруження еозинофілів (ES), вміст у % теофілінрезистентних (TH) і "активних" (TA) Т-лімфоцитів, фагоцитарне число моноцитів (FNM), бактерицидна здатність мікрофагів (BCC), вміст лейкоцитів (LEU), CD4-лімфоцитів в Г/л (CD4A), теофілінчутливих Т-лімфоцитів у % (TS), В-лімфоцитів в Г/л (CD19A), 0-лімфоцитів у % (0L), індекс напруження моноцитів (MS), активність лізоциму (LYZ), індекс напруження лейкоцитів (LEUS) та вміст у % паличкоядерних нейтрофілів (P).

Таблиця 3.1

Discriminant Function Analysis Summary Step 26, N of vars in model: 26; Grouping: GARO (7 grps)
Wilks' Lambda: ,00002 approx. F (156,277)=9,9202 p<0,0000

	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove (6,46)	p-level	Toler.	1-Toler. (R-Sqr.)
LF	,000030	,541369	6,49497	,000052	,124713	,875287
T4	,000040	,404577	11,28316	,000000	,229872	,770128
IBC	,000022	,739868	2,69554	,025107	,242778	,757222
NA_K	,000034	,475055	8,47182	,000003	,129774	,870226
AZ	,000019	,858473	1,26392	,292550	,345747	,654253
N	,000029	,544749	6,40709	,000059	,066698	,933302
RBT	,000020	,820550	1,67665	,148258	,413444	,586556
E	,000024	,668405	3,80343	,003687	,205891	,794109
M	,000025	,642899	4,25849	,001717	,115014	,884986
OKS	,000024	,672166	3,73924	,004112	,091554	,908446
KS	,000025	,635555	4,39628	,001367	,101251	,898749
CD16	,000023	,700918	3,27137	,009186	,127636	,872364
ES	,000021	,750553	2,54802	,032537	,591905	,408095
TH	,000021	,749032	2,56877	,031371	,059452	,940548
TA	,000018	,885681	,98957	,443503	,526852	,47314
FNM	,000022	,724824	2,91061	,017220	,220300	,779700
BCC	,000023	,700009	3,28557	,008963	,069561	,930439
LEU	,000026	,610781	4,88557	,000616	,040359	,959641
CD4A	,000022	,738949	2,70842	,024546	,049424	,950576
TS	,000021	,772447	2,25850	,054108	,234729	,765271
CD19	,000022	,718147	3,00895	,014500	,079782	,92021
OL	,000021	,760745	2,41118	,041385	,060863	,939137
MS	,000020	,798455	1,93521	,095122	,171872	,828128
LYZ	,000019	,834740	1,51783	,193619	,304132	,695868
LEUS	,000019	,861545	1,23207	,307603	,592912	,407088
P	,000018	,878639	1,05895	,400742	,472645	,527354

За сукупністю відібраних змінних стани пристосувально-захисних систем осіб усіх семи груп суттєво відрізняються між собою (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Squared Mahalanobis Distances

	SA	HAL	TL	QAL	AH	QAH	TH
SA	0,000	52,986	361,742	101,197	53,080	201,1088	416,285
HAL	52,9869	0,0000	303,4276	84,3308	22,3878	173,170	354,498
TL	361,742	303,4276	0,0000	173,1918	323,648	269,275	82,8062
QAL	101,197	84,3308	173,1918	0,0000	85,638	88,871	229,1673
HAH	53,080	22,3878	323,6481	85,6388	0,000	139,690	324,482
QAH	201,108	173,1700	269,2759	88,8711	139,690	0,000	257,712
TH	416,286	354,4989	82,8062	229,1673	324,481	257,711	0,000

F-values; df = 26,46

	SA	HAL	TL	QAL	HAH	QAH	TH
SA		8,912	20,282	10,680	7,440	16,108	28,726
HAL	8,912		20,415	12,969	5,380	18,205	30,775
TL	20,282	20,415		9,416	20,162	12,581	3,537
QAL	10,680	12,969	9,416		11,134	6,814	15,228
HAH	7,440	5,380	20,162	11,134		13,053	25,534
QAH	16,108	18,205	12,581	6,814	13,053		14,271
TH	28,726	30,775	3,537	15,228	25,534	14,271	

p-levels

	SA	HAL	TL	QAL	HAH	QAH	TH
SA		,0000	,0000	,0000	,0000	,0000	,0000
HAL	,0000		,0000	,0000	,0000	,0000	,0000
TL	,0000	,0000		,0000	,0000	,0000	,0001
QAL	,0000	,0000	,0000		,0000	,0000	,0000
HAH	,0000	,0000	,0000	,0000		,0000	,0000
QAH	,0000	,0000	,0000	,0000	,0000		,0000
TH	,0000	,0000	,0001	,0000	,0000	,0000	

В таблиці 3.3 відображено ранжування дискримінантних можливостей відібраних змінних за величиною Λ.

Таблиця 3.3

Summary of Stepwise Analysis

Var E/R	Step	F to E/R	df1	df2	p-level	№ of Var.in	Lambda	F-value	df 1	df 2	p-level
LF-(E)	1	76,76	6	71	,000	1,00	,1336	76,76	6	71	,0000
T4-(E)	2	43,699	6	70	,0000	2,000	,0281	57,875	12	140	0,0000
IBC-(E)	3	37,804	6	69	,0000	3,000	,0066	53,389	18	196,	0,0000
NA_K-(E)	4	30,615	6	68	,0000	4,000	,0018	51,127	24	238,	0,0000
AZ-(E)	5	4,566	6	67	,0006	5,000	,0013	38,780	30	270	0,0000
N-(E)	6	3,768	6	66	,0028	6,000	,0009	31,636	36	293,	0,0000
RBT-(E)	7	3,414	6	65	,0054	7,000	,0007	27,069	42	308,	0,0000
E-(E)	8	2,993	6	64	,0122	8,000	,0006	23,827	48	319,	0,0000
M-(E)	9	3,260	6	63	,0074	9,000	,0004	21,627	54	326,	0,0000
OKS-(E)	10	1,911	6	62	,0931	10,000	,0004	19,496	60	330,	0,0000
KS-(E)	11	3,634	6	61	,0038	11,000	,0003	18,421	66	332,	0,0000
CD16-(E)	12	2,957	6	60	,0135	12,000	,0002	17,389	72	332,	0,0000
ES-(E)	13	1,945	6	59	,0884	13,000	,0002	16,257	78	331,	0,0000
TH-(E)	14	2,263	6	58	,0497	14,000	,0001	15,413	84	330,	0,0000
TA-(E)	15	1,826	6	57	,1102	15,000	,0001	14,585	90	327,	0,0000
FNM-(E)	16	1,633	6	56	,1551	16,000	,0001	13,828	96	324,	0,0000
BCC-(E)	17	1,940	6	55	,0905	17,000	,0001	13,254	102	321,	0,0000
LEU-(E)	18	3,069	6	54	,0117	18,000	,0001	13,030	108	317,	0,0000
CD4A-(E)	19	1,416	6	53	,2260	19,000	,0001	12,454	114	312,	0,0000
TS-(E)	20	2,395	6	52	,0406	20,000	,0000	12,178	120	308,	0,0000
CD19A-(E)	21	1,589	6	51	,1694	21,000	,0000	11,754	126	303,	0,0000
OL-(E)	22	1,407	6	50	,2304	22,000	,0000	11,332	132	298,	0,0000
MS-(E)	23	1,389	6	49	,2381	23,000	,0000	10,947	138	294,	0,0000
LYZ-(E)	24	1,579	6	48	,1736	24,000	,0000	10,642	144	288,	0,0000
LEUS-(E)	25	1,214	6	47	,3158	25,000	,0000	10,284	150	283,	0,0000
P-(E)	26	1,059	6	46	,4007	26,000	,0000	9,920	156	278,	0,0000

Далі 26-мірний простір **дискримінантних змінних** трансформується у 6-мірний простір **канонічних дискримінантних функцій** (канонічних змінних), кожна з яких є лінійною комбінацією дискримінантних змінних (табл. 3.4).

Оцінка реальної корисності дискримінантної функції дана за коефіцієнтом канонікальної кореляції (r*) - міри зв'язку, ступеня залежності між групами і дискримінантною функцією. За означенням, перша канонічна дискримінантна функція володіє максимальною дискримінуючою (розрізняючою) здатністю.

Її доля дисперсії, яка пояснюється розподілом на групи, складає 0,971. Друга функція забезпечує максимальне розрізнення після першої (доля дисперсії - 0,899), третя - після другої (r^{*2}=0,852), четверта - 0,808; п'ята - 0,640 та шоста - 0,469.

Таблиця 3.4

Chi-Square Tests with Successive Roots Removed

	Eigen-value	Canonicl R	Wilks' Lambda	Chi-Sqr.	df	p-level
0	33,295	,9853	,0000	668,05	156	0,0000
1	8,877	,9480	,0005	454,19	125	0,0000
2	5,742	,9229	,0054	315,63	96	,0000
3	4,214	,8990	,0366	200,18	69	,0000
4	1,787	,8008	,1907	100,27	44	,0000
5	,882	,6845	,5314	38,25	21	,0121

Згідно з теорією дискримінантного аналізу, замість перевірки статистичної значущості самої дискримінантної функції розглядається **залишкова дискримінантна здатність** системи до визначення цієї функції.

Залишкова дискримінантна здатність - це здатність змінних розрізняти групи, якщо виключити інформацію, отриману з допомогою раніше обчислених функцій. Оберненою мірою розбіжностей між групами за кількома дискримінантними змінними є Λ-статистика Wilks'. Дуже малі величини Wilks' Λ свідчать за високе розрізнення, тобто добре розділення центрів груп і сильну відмінність між собою стосовно ступеня розкиду всередині груп.

Високий рівень значущості для кожної групи, обчислений за тестом χ^2, свідчить, що результати отримано із генеральної сукупності з розбіжностями між групами і що функції статистично значущі.

При оцінці реальної корисності дискримінантних функцій за відносним %-ним вмістом - долею власного числа в їх сумі, виявляється (табл. 3.5), що перша функція містить 60,8% дискримінантних можливостей, друга - 16,2%, третя - 10,5%, четверта - 7,7%, п'ята - 3,3% і шоста - лише 1,6%.

Таблиця 3.5.

Raw Coefficients for Canonical Variables

	Root 1	Root 2	Root 3	Root 4	Root 5	Root 6
LF	-,294	,041	-,375	-,457	,38	,08
T4	-,085	-,033	,038	,025	,03	-,02
IBC	,092	-,020	,078	-,061	,15	,13
NA_K	,139	-,706	-,618	-,133	,32	-,26
AZ	-,052	-,026	-,024	,005	,07	,03
N	,001	,166	-,107	-,414	,46	,05
RBT	,023	-,008	-,028	-,038	-,07	-,00
E	,204	,127	-,104	-,466	,40	-,17
M	-,091	-,283	,126	-1,363	,47	-1,08
OKS	,895	-,678	-,984	-,481	,28	-,31
KS	,300	,043	-,160	-,085	,03	-,08
CD16	-,373	-,346	,133	-,193	-,07	-,12
ES	-1,137	,156	-,656	,631	-,05	-,60
TH	-,140	,046	,162	,008	,19	-,30
TA	-,008	-,053	-,069	,033	-,03	,08
FNM	,037	,239	-,048	-,230	,27	,27
BCC	-,278	-,339	,260	,100	-,66	-,55
LEU	,772	,449	-1,011	1,378	,68	1,80
CD4A	-2,484	-1,891	-,171	-8,509	-2,31	4,99
TS	-,061	-,045	,057	-,151	-,08	,23
CD19A	-5,087	,313	8,558	-2,341	4,65	-20,23
OL	-,101	-,049	,144	-,197	,05	-,19
MS	-1,488	-1,109	,639	-2,019	-,22	-8,06
LYZ	,032	,001	,003	,007	,00	,00
LEUS	-,485	-3,382	,932	-4,305	2,12	-7,32
P	,229	,060	,086	-,070	-,08	-,34
Constant	-2,773	22,975	42,404	65,126	-68,66	17,45
Eigenval	33,295	8,877	5,742	4,214	1,79	,88
Cum.Prop	,608	,770	,874	,951	,98	1,00

В цій же таблиці приведені нестандартизовані (біжучі) коефіцієнти канонікальних змінних, а в табл. 3.6 - стандартизовані (нормовані) коефіцієнти. Коефіцієнт в нестандартизованій формі дає інформацію про **абсолютний** вклад даної змінної у значення дискримінаційної функції, натомість стандартизовані коефіцієнти відображають **відносний** вклад змінної, незалежний від одиниці виміру. Вони дають змогу виявляти ті змінні, які вносять найбільший вклад у значення дискримінаційної функції.

Таблиця 3.6

Standardized Coefficients for Canonical Variables

	Root 1	Root 2	Root 3	Root 4	Root 5	Root 6
LF	-,823	,116	-1,049	-1,279	1,062	,227
T4	-1,332	-,522	,600	,397	,450	-,353
IBC	,479	-,102	,402	-,316	,785	,694
NA_K	,293	-1,494	-1,307	-,281	,683	-,545
AZ	-,388	-,193	-,175	,036	,519	,253
N	,004	,780	-,501	-1,939	2,162	,247
RBT	,200	-,070	-,240	-,327	-,630	-,030
E	,434	,270	-,221	-,989	,852	-,372
M	-,107	-,331	,147	-1,591	,543	-1,258
OKS	1,118	-,846	-1,229	-,600	,345	-,386
KS	1,644	,235	-,872	-,467	,144	-,436
CD16	-1,046	-,970	,372	-,541	-,203	-,347
ES	-,505	,069	-,291	,280	-,022	-1,879
TA	-,037	-,237	-,309	,149	-,144	,336
FNM	,099	,631	-,126	-,609	,723	,706
BCC	-,706	-,860	,660	,254	-1,684	-1,402
LEU	1,075	,626	-1,408	1,918	,948	2,501
CD4A	-,627	-,478	-,043	-2,149	-,582	1,261
TS	-,257	-,187	,238	-,635	-,327	,959
CD19A	-,554	,034	,932	-,255	,507	-2,204
OL	-,714	-,345	1,016	-1,393	,333	-1,428
LYZ	,728	,025	,070	,150	,081	,059
LEUS	-,032	-,222	,061	-,283	,139	-,480
P	,331	,087	,125	-,101	-,120	-,491
Eigenval	33,295	8,877	5,742	4,214	1,787	,882
Cum.Prop	,608	,770	,874	,951	,984	1,000

В табл. 3.7 приведені **повні структурні коефіцієнти** - коефіцієнти кореляції між дискримінантними функціями і змінними. Структурний коефіцієнт показує, наскільки тісно зв'язані змінні і дискримінантні функції, тобто яка доля інформації про дискримінантну функцію закладена у цій змінній. З огляду на значущі коефіцієнти функції можна інтерпретувати наступним чином. Перша - характеризує відносний вміст лімфоцитів в лейкоцитограмі, тобто кардинальний типоутворюючий параметр ЗАРО. Друга функція найтісніше інверсно пов'язана із параметрами бактерицидності нейтрофілів і сироватки та вмістом натуральних кіллерів - з одного боку, та мінералокортикоїдною (інверсно) і глюкокортикоїдною (прямо) функціями - з іншого. Третя функція теж пов'язана із індексом бактерицидності, але прямо, що асоціюється з інверсною кореляцією з мінералокортикоїдною функцією та прямою - з тиреоїдною і глюкокортикоїдною функціями. Четверта функція, як і перша, негативно корелює із лімфоцитами лейкоцитограми, разом з тим, має місце зв'язок також з моноцитами, індексом їх напруження і фагоцитарним числом; проте найтісніше вона пов'язана з тиреоїдною функцією, в меншій мірі - з андрогенною, що асоціюється із антитілазалежною цитотоксичністю. Останній параметр, разом з нейтрофільозом, в найбільшій мірі характеризують п'яту функцію, котра, своєю чергою, прямо корелює із тиреоїдною і андрогенною функціями. Натомість остання, шоста функція не корелює суттєво з жодним параметром.

Таблиця 3.7

Factor Structure Matrix Correlations Variables - Canonical Roots
(Pooled-within-groups correlations)

Var	Root 1	Root 2	Root 3	Root 4	Root 5	Root 6
LF	**-,400**	**,052**	-,236	**-,398**	-,295	-,005
T4	-,125	-,029	**,400**	**,474**	**,328**	-,099
IBC	,127	**-,457**	**,414**	-,240	,113	,132
NA_K	,000	**-,423**	**-,481**	-,201	,059	-,048
AZ	-,028	-,233	,140	,295	**,394**	,036
N	,221	,114	,044	,246	**,363**	,129
RBT	,021	-,156	-,053	,100	-,197	-,092
E	-,004	-,020	,035	,047	,035	-,191
M	,048	-,147	,206	**-,324**	-,063	-,040
OKS	,164	**,327**	,297	,093	-,105	,033
KS	,071	-,217	,061	**,306**	**,319**	-,061
CD16	,021	**-,347**	,123	,224	,155	,044
ES	-,030	,011	-,059	,122	,018	-,069
TH	,022	-,092	-,003	-,020	,050	-,106
TA	,045	-,188	,041	,152	-,145	,167
FNM	,059	-,117	,136	-,270	,040	,154
BCC	,120	-,291	,189	-,082	,156	,200
LEU	,010	-,051	-,138	,164	,152	,191
CD4A	-,079	-,069	-,158	-,074	,120	,002
TS	,008	,006	,013	,120	-,170	,205
CD19A	-,133	-,032	-,142	-,013	,035	,052
OL	-,008	,206	-,046	-,019	-,137	,139
MS	-,012	,116	-,174	,275	-,001	-,095
LYZ	,102	**-,300**	,068	-,009	-,050	,013
LEUS	,014	-,015	-,124	-,011	,117	-,072
P	,076	,075	-,066	,085	,092	-,061

Сума добутків нестандартизованих коефіцієнтів на значення дискримінантних змінних разом із константою дають значення дискримінантної функції для кожної особи (табл. 3.8). Значення дискримінантних функцій визначають точку в просторі дискримінантних функцій.

Таблиця 3.8

Unstandardized Canonical Scores

	Group	Root 1	Root 2	Root 3	Root 4	Root 5	Root 6
1	HAL	-2,741	1,441	-,560	1,795	-2,252	-,956
2	HAL	-2,723	1,894	1,843	2,331	,130	-1,927
3	HAL	-3,987	1,559	,681	1,998	1,096	-1,492
4	HAL	-2,180	-,087	1,676	1,143	1,537	,415
5	HAL	-2,903	2,812	-,137	,695	-1,391	-1,451
6	HAL	-2,827	-1,496	,430	1,233	-1,179	-,872
7	HAL	-1,764	2,306	1,245	1,262	-,532	-,403
8	HAL	-2,703	1,215	1,589	1,002	,742	-,260
9	HAL	-2,855	1,642	2,140	1,138	-,972	-,082
10	HAL	-3,381	1,848	1,312	1,680	-,961	-,166
11	HAL	-3,561	2,066	1,540	1,695	-1,115	-,390
12	HAL	-3,258	,864	,327	1,461	,049	,795
13	HAL	-4,332	,531	,476	1,936	,564	-1,096
14	HAL	-2,855	2,918	,572	,142	-,771	,082
15	HAL	-3,704	1,474	,595	3,046	-,047	1,279
16	HAL	-3,294	1,968	-,221	2,530	,241	-1,231
17	HAL	-2,891	2,312	-,347	1,908	-,570	-,139
18	HAL	-3,517	2,412	1,691	,162	,299	-1,326
19	HAL	-3,035	2,526	,605	1,055	-1,302	-,498
20	HAL	-4,891	1,366	1,107	3,246	-1,877	-1,070
21	HAL	-3,949	2,070	-,552	2,677	-,577	-1,823
22	HAL	-1,522	,682	-,020	1,603	,232	-,792

23	HAL	-3,242	2,105	-,618	,685	-,998	2,162
24	HAL	-4,035	1,409	,609	1,299	-2,034	,389
25	HAL	-2,494	1,906	-,062	2,385	-,479	-,177
26	HAL	-5,695	1,612	2,163	-,120	-,274	-,002
27	HAL	-3,061	2,036	1,190	1,171	-1,998	-2,543
28	HAL	-2,470	1,931	1,629	2,105	,060	1,535
29	SA	-2,373	,395	-3,645	-2,089	1,073	-1,980
30	SA	-5,059	1,624	-4,523	-1,898	-2,439	-,509
31	SA	-3,189	-1,470	-3,352	-2,500	-1,618	-,212
32	SA	-2,880	-,264	-3,015	-4,004	-2,464	-,607
33	SA	-4,687	-,955	-2,260	-2,464	,158	,235
34	SA	-4,873	,207	-4,376	-3,676	,007	-,545
35	SA	-5,049	,744	-5,504	-4,166	-1,166	1,594
36	SA	-4,429	-,542	-2,537	-,579	-,226	1,421
37	SA	-2,990	,174	-4,013	-5,461	-1,047	-,930
38	SA	-5,291	-1,392	-6,205	-4,676	-2,416	-,514
39	TL	11,319	3,270	-3,759	1,835	-1,444	1,242
40	TL	11,071	2,336	-2,208	1,963	-,639	1,567
41	TL	13,525	4,720	-2,720	1,812	-1,157	2,424
42	TL	14,301	6,212	-2,194	1,931	-2,489	4,634
43	QAL	1,502	-1,532	-,292	-,108	2,195	-,109
44	QAL	3,244	-2,321	-3,853	2,662	3,997	-,332
45	QAL	1,842	-3,817	-3,195	,752	2,725	-1,352
46	QAL	2,470	-,968	-1,918	2,956	1,225	-,415
47	QAL	2,956	-,532	-4,183	2,683	2,403	-,143
48	QAL	1,184	-1,383	-4,971	1,758	2,981	-,795
49	QAL	2,829	-3,049	-2,876	3,144	2,850	-,740
50	QAL	4,794	-4,104	-3,226	2,058	2,100	,776
51	QAL	5,653	-2,958	-3,107	,886	1,809	-,925
52	HAH	-3,447	,932	1,814	-1,356	,371	1,302
53	HAH	-3,111	,177	2,403	-2,466	2,292	1,021
54	HAH	-3,473	,226	1,657	-1,536	1,630	,227
55	HAH	-1,294	-1,033	1,372	-,660	,489	2,060
56	HAH	-2,716	-,176	1,341	-,857	1,764	-,490
57	HAH	-2,271	,368	2,948	-1,985	1,876	,734
58	HAH	-2,037	-,798	1,516	,613	1,125	1,283
59	HAH	-3,548	-1,190	1,264	-2,110	1,069	1,768
60	HAH	-2,129	,588	4,608	-1,591	1,722	-,239
61	HAH	-2,316	-1,379	,405	-2,586	,687	1,087
62	HAH	-1,429	-1,457	1,426	-2,905	1,869	,469
63	HAH	-2,861	,657	3,447	-2,328	,690	,030
64	HAH	-2,488	,396	2,447	-2,689	1,218	2,964
65	HAH	-3,515	-2,073	3,527	-2,070	,085	2,101
66	HAH	-3,539	-1,353	2,662	-,118	,401	2,001
67	HAH	-1,942	1,420	1,862	,140	1,228	,034
68	QAH	3,894	-6,936	,753	-,354	1,128	,565
69	QAH	4,342	-8,475	2,264	1,589	-2,808	,660
70	QAH	4,718	-8,048	,616	,338	-,664	1,006
71	QAH	3,217	-9,047	2,771	1,397	-3,585	-,385
72	QAH	4,685	-8,064	1,906	-,181	-2,294	-,238
73	QAH	5,466	-8,442	1,756	1,054	-3,776	-1,296
74	TH	12,976	2,857	2,280	-2,888	,901	-1,080
75	TH	14,944	2,759	2,652	-3,336	-,336	-2,553
76	TH	13,465	2,938	2,625	-2,408	,474	-1,395
77	TH	14,304	2,504	2,295	-3,817	,016	-2,197
78	TH	14,104	2,930	2,411	-2,968	,392	-1,181

Means of Canonical Variables

	Root 1	Root 2	Root 3	Root 4	Root 5	Root 6
SA	-4,082	-,148	-3,943	-3,151	-1,014	-,205
HAL	-3,210	1,619	,747	1,545	-,514	-,430
TL	12,554	4,135	-2,720	1,885	-1,432	2,467
QAL	2,942	-2,296	-3,069	1,866	2,476	-,448
HAH	-2,632	-,293	2,169	-1,532	1,157	1,022
QAH	4,387	-8,169	1,678	,640	-2,000	,052
TH	13,959	2,798	2,452	-3,084	,289	-1,681

Дані табл. 3.8 візуалізовані на площині перших трьох функцій (радикалів) (рис. 3.1).

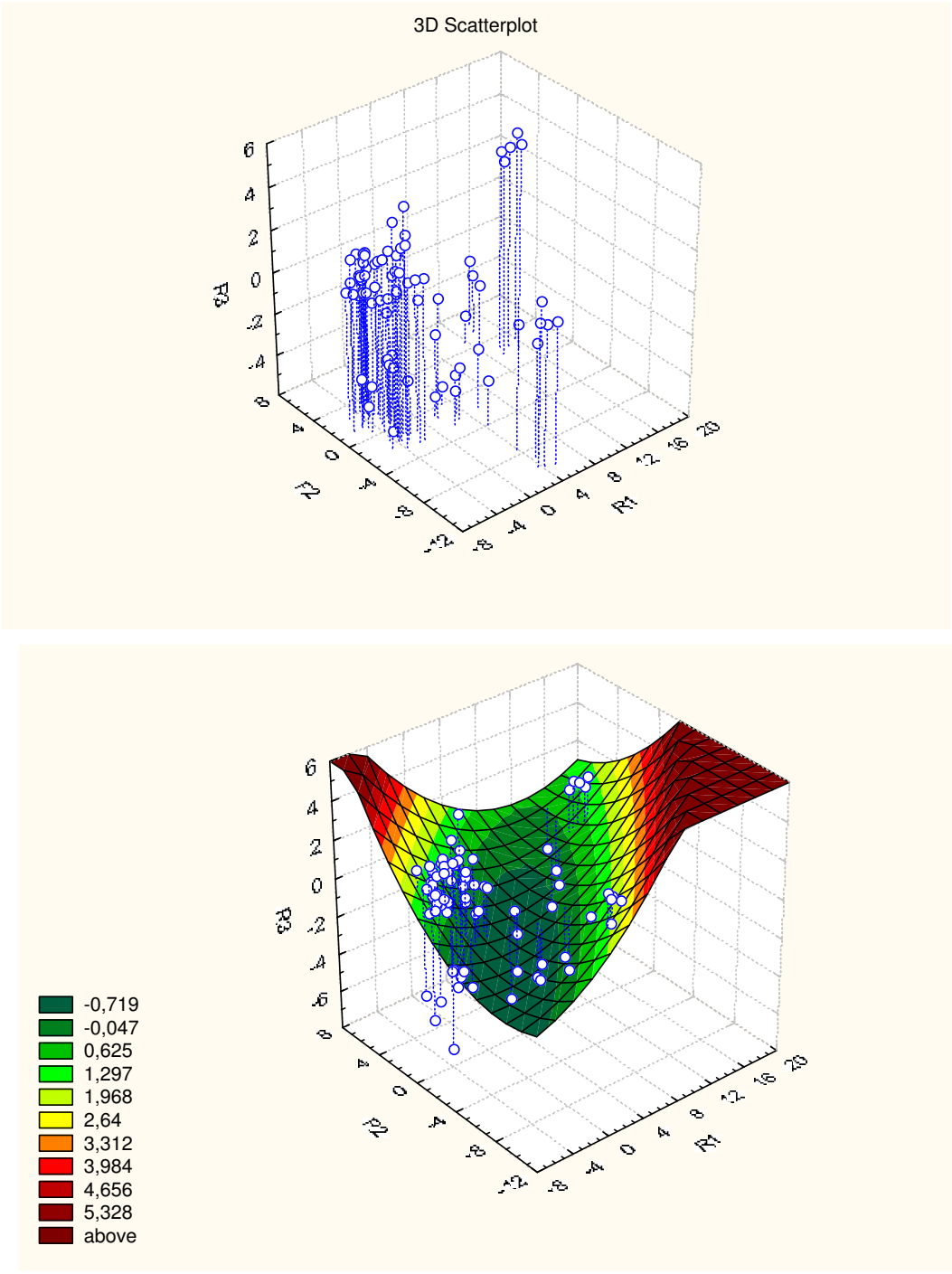


Рис. 3.1. Діаграма розсіювання нестандартизованих канонікальних величин перших трьох коренів інформаційного поля обстеженого контингенту осіб

До аналогічних висновків приводить розгляд локалізації центроїдів, тобто "найбільш типового розташування" кожної групи, яке обчислюється за груповими середніми (табл. 3.8, рис. 3.2).

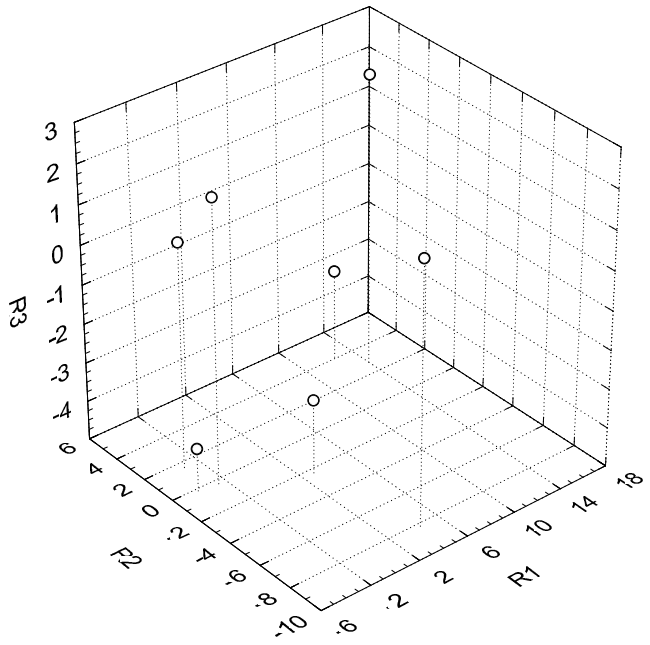


Рис. 3.2. Діаграма розсіювання середніх канонікальних величин перших трьох радикалів інформаційного поля осіб з різними ЗАРО

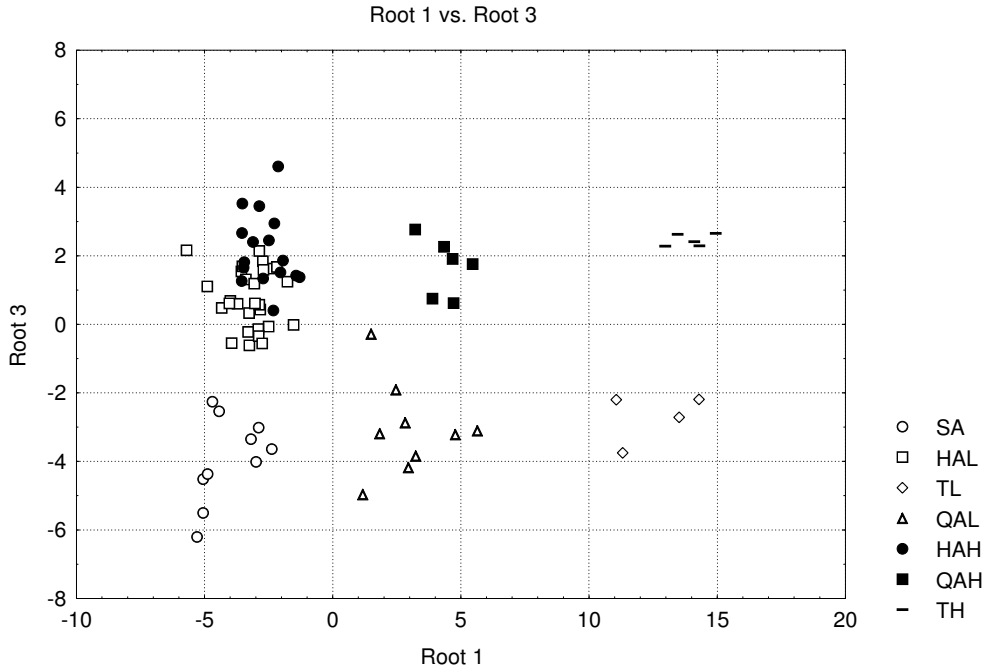


Рис. 3.3. Діаграма розсіювання нестандартизованих канонікальних значень I і III радикалів інформаційного поля осіб з різними типами ЗАРО

Рис. 3.3 особливо вдало унаочнює поняття високих і низьких рівнів реактивності, введене в науковий обіг авторами методу оцінки ЗАРО за лейкограмою периферійної крові, але яке досі не було візуалізоване.

Отже, розбіжності між типами ЗАРО вичерпно пояснюються 26 параметрами, з-поміж яких 12 стосуються лейкоцитограми, 5 - фагоцитарної ланки імунітету і неспецифічного захисту, 6 - Т-

клітинної, 2 - кіллерної та 1 - В-клітинної ланок імунітету. Інформація, що міститься в цих параметрах, може бути сконденсована у шести, а по суті - у трьох функціях-радикалах.

Іншими словами, відібрані 26 параметрів можуть бути використані для ідентифікації того чи іншого типу ЗАРО. Ця мета дискримінантного аналізу реалізується з допомогою класифікуючих (дискримінантних) функцій - особливих лінійних комбінацій для кожної групи, які максимізують розбіжності між групами і мінімізують дисперсію всередині груп (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Classification Functions; grouping: GARO

	SA	HAL	TL	QAL	HAH	QAH	TH
	p=,128	p=,359	p=,051	p=,115	p=,205	p=,078	p=,064
LF	123,654	119,736	116,236	120,183	121,112	116,636	116,417
T4	3,041	3,227	1,580	2,780	3,233	2,864	1,721
IBC	12,829	12,998	14,365	13,778	13,835	3,860	14,931
NA_K	138,325	133,895	135,358	140,799	135,022	140,802	135,586
AZ	,356	,204	-,568	,284	,342	-,053	-,774
N	89,623	87,692	88,083	88,700	89,344	85,684	89,941
RBT	2,519	2,183	2,665	2,233	2,162	2,551	2,642
E	105,077	103,046	105,910	105,252	104,621	102,997	109,219
M	219,065	213,147	206,543	214,189	217,223	215,367	219,494
OKS	261,521	254,439	268,944	267,031	256,343	266,830	270,161
KS	27,745	26,965	32,079	29,307	27,021	28,678	32,419
CD16	45,831	44,601	37,024	42,877	45,529	45,499	38,998
ES	-26,089	-26,808	-43,537	-31,845	-31,593	-38,368	-49,462
TH	12,070	12,994	9,292	11,912	12,909	11,198	11,417
TA	4,676	4,375	4,610	4,708	4,326	4,820	3,781
FNM	38,805	38,031	39,830	38,248	39,083	35,863	39,825
BCC	-75,597	-74,956	-82,051	-78,275	-76,318	72,883	-79,993
LEU	-59,234	-56,101	-34,245	-46,808	-58,445	-56,968	-52,117
CD4A	745,411	696,860	667,231	679,926	728,377	709,877	682,987
TS	9,174	8,506	7,914	7,802	9,304	8,893	7,851
CD19	195,331	227,465	54,734	175,817	221,702	179,183	194,970
OL	30,383	30,023	27,159	29,125	30,677	29,886	29,660
MS	443,403	435,364	383,069	426,964	431,679	433,772	428,858
LYZ	-1,053	-,977	-,479	-,785	-,967	-,754	-,457
LEUS	541,384	521,842	477,851	533,620	535,508	549,344	541,897
P	-3,659	-3,242	-,714	-2,664	-3,520	-1,988	1,590
Const	-10565,8	-10046,7	-10134,5	-10509,8	-10322,3	-10241,6	-10477

Коефіцієнти класифікуючих функцій не стандартизовані, тому не інтерпретуються. Об'єкт відноситься до групи із максимальним значенням функції, обчислюваним шляхом сумування добутків величин змінних на коефіцієнти класифікуючих функцій та константи.

Таблиця 3.10

Classification Matrix
Rows: Observed classifications
Columns: Predicted classifications

	Percent	SA	HAL	TL	QAL	HAH	QAH	TH
SA	100,0	10	0	0	0	0	0	0
HAL	96,4	0	27	0	0	1	0	0
TL	100,0	0	0	4	0	0	0	0
QAL	100,0	0	0	0	9	0	0	0
HAH	93,8	0	1	0	0	15	0	0
QAH	100,0	0	0	0	0	0	6	0
TH	100,0	0	0	0	0	0	0	5
Total	97,4	10	28	4	9	16	6	5

В нашому випадку досягнена 97,4%-на коректність класифікації об'єктів, тобто ідентифікації суб'єктів (табл. 3.10).

Таблиця 3.11

Параметри лейкограми та функціонального стану адаптивних систем, відібрані методом дискримінантного аналізу, які визначають приналежність до певного типу загальної адаптаційної реакції організму

Загальна адаптаційна реакція	n		Лімфоцити, %	Тироксин, нМ/л	Na/K-коефіцієнт	Еозинофіли, %	Моноцити, %	17-ОКС сечі, мкМ/добу
Переактивація (1,30)	10	X±m	48,1±1,5	84,0±7,0	36,2±0,3	2,6±0,6	3,5±0,5	5,6±0,2
Підвищена активація НРР (1,65)	28	X±m	38,6±0,4	148,4±2,4	28,0±0,3	3,5±0,5	2,6±0,2	8,7±0,2
Тренування НРР (2,1)	4	X±m	24,0±1,2	88,1±10,2	28,7±2,0	1,8±0,5	2,0±0,4	12,0±1,3
Спокійна активація НРР (2,67)	9	X±m	30,9±0,5	132,0±2,4	35,6±0,6	3,6±0,9	2,3±0,4	6,6±0,1
Тренування ВРР (4,3)	5	X±m	23,0±0,7	96,7±7,2	27,4±0,8	3,5±0,2	5,5±0,7	12,7±0,8
Підвищена активація ВРР (5,5)	16	X±m	38,8±0,8	140,5±4,7	29,6±0,8	2,9±0,4	4,3±0,2	8,1±0,4
Спокійна активація ВРР (7)	6	X±m	30,3±0,8	128,7±4,0	35,9±0,7	3,5±0,8	5,3±0,4	6,7±0,2

Продовження таблиці 3.11

Загальна адаптаційна реакція	n		17-КС сечі, мкМ/добу	Напруж. еозинофілів	Лейкоцити, Г/л	Напруж. лейкоцитів	Напруж. моноцитів	Паличко-ядерні, %
Переактивація (1,30)	10	X±m	41,1±0,6	0,35±0,10	5,73±0,59	0,09±0,03	0,21±0,07	3,0±0,5
Підвищена активація НРР (1,65)	28	X±m	49,7±1,0	0,49±0,11	5,84±0,26	0,05±0,01	0,33±0,04	3,5±0,3
Тренування НРР (2,1)	4	X±m	49,7±2,8	0,31±0,12	7,20±0,60	0,07±0,05	0,42±0,10	5,5±0,6
Спокійна активація НРР (2,67)	9	X±m	61,2±1,0	0,53±0,17	7,63±0,43	0,12±0,03	0,37±0,07	4,6±0,5
Тренування ВРР (4,3)	5	X±m	49,6±2,3	0,02±0,01	4,45±0,07	0,07±0,01	0,06±0,01	5,0±0,4
Підвищена активація ВРР (5,5)	16	X±m	49,9±1,9	0,24±0,05	5,74±0,34	0,05±0,01	0,07±0,01	2,9±0,3
Спокійна активація ВРР (7)	6	X±m	60,3±1,4	0,24±0,09	6,07±0,58	0,05±0,02	0,03±0,01	2,8±0,6

Підсумком дискримінантного аналізу є оптимальна (з огляду на співвідношення інформативність/кількість) цифрова характеристика параметрів різних типів загальних адаптаційних реакцій організму, їх ранжування та квантифікація (табл. 3.11).

При цьому прелімінарна квантифікація відкорегована, з використанням формули:

$ІАП = 7Ф^{(1-R)/2}$,

де Ф - число Фібоначчі (1,618);

R - ранг ЗАРО;

7 - умовна максимальна величина індексу, присвоєна ЗАРО спокійної ааації ВРР.

РОЗДІЛ 4
АНАЛІЗ ЗВ'ЯЗКІВ МІЖ ПАРАМЕТРАМИ АДАПТАЦІЇ І МЕТАБОЛІЗМУ ТА ІМУНІТЕТУ

4.1. Загальні адаптаційні реакції в клініці внутрішніх хвороб

Аналіз наукової літератури, досвід практичної та дослідницької роботи показують, що не можна вважати патологічними всі зміни лабораторних показників, які виявляються під час хвороби (Naskalski J.W, 1997), їх зміни під час більшості хвороб внутрішніх органів не є патогномонічними. Нозологічний підхід в оцінці стану імунної, ендокринної, нервової систем, запалення та гемостазу себе не виправдовує (Москаленко В.Ф. и др., 1999; Петрова И.В., Белаева Н.Н., 2001).

Так, параметри гемостазу при одних і тих же хворобах або у одного й того ж хворого в різні періоди хвороби носять різноспрямований та фазовий характер: нормо-, гіпо-, гіперкоагуляційні стани описані у хворих на гіпертонічну хворобу (Товстоп'ятов С.М., 1994), атеросклероз (Леонтьева Н.В. и др., 2001), виразку з кровотечами, цироз печінки (Фільц О.В. та ін., 1996), у практично здорових вахтових робітників (Kolpakov V.V. et al., 2001), осіб з синдромом діабетичної стопи (Сабадош Р.В., 2001). У хворих з однаковою патологією виявляються різні параметри стану ендокринних органів, активність залоз внутрішньої секреції змінюється впродовж дня і залежить від багатьох зовнішніх факторів, а серед хворих та здорових осіб можна виділити групи, які відрізняються за параметрами кортизолу в 2 рази (Середенин С.Б. и др., 2001; Задорожная Т.А.,1999). Отримані різноспрямовані зміни параметрів імунітету хворих на хронічний пієлонефрит (Жданова Е.В., 2002), міокардит (Палеев Н.Р. и др., 2001), гострий холецистит, гостру інфекцію м'яких тканин, бронхіальну астму, тиреоїдит (Земсков А.М., 2000), остеомієліт, флегмони, ангіну (Понякина И.Д. и др., 2001), на ішемічну хворобу серця, яка супроводжується розвитком чотирьох типів імунограм (Кундиев Ю.И. и др., 1997).

Така розбіжність пояснюється тим, що перебіг кожної хвороби суттєво залежить від стану макроорганізму, який, власне, і зумовлює відповідь на сукупність патогенних чинників, факторів ризику, умов існування та комплекс застосованого лікування. Для оцінки стану хворого дуже важливе значення мають інтегральні показники, які не вимагають тривалого обстеження та не збільшують його обсяг. За нашими даними, такими інтегральними показниками стану макроорганізму у цілому та функціонування його окремих систем (імунної, ендокринної, нервової, запалення, гемостазу) можуть бути загальні неспецифічні адаптаційні реакції: стресу, орієнтування, спокійної та підвищеної активації, неповноцінної адаптації (Радченко О.М., 2003).

В даному підрозділі сконцентровано результати власних багаторічних досліджень характеристик стану основних систем організму у хворих з різними типами адаптаційних реакцій, що обґрунтовує можливість скринінгу цих систем за типом загальної адаптаційної реакції.

Аналітичним методом проведено вивчення особливостей стану імунної, ендокринної, нервової систем, запалення та гемостазу у 1160 хворих з хворобами внутрішніх органів. Верифікація діагнозів проведена на базі повного клінічного обстеження і загальноприйнятих лабораторних та інструментальних досліджень, залежно від патології. Для характеристики адаптаційних процесів використовували визначення типу адаптаційної реакції, індексу адаптації, рівня реактивності (Гаркави Л.Х. и др., 1998).

Стан нервової системи проаналізований за психо-емоційним станом пацієнта, тривожністю, симпатичною та парасимпатичною іннервацією. Ендокринна система оцінювалась за вмістом альдостерону, кортизолу, тироксину, трийодтироніну, тиротропного гормону крові. Імунну систему охарактеризовано на підставі імунограми з визначенням субпопуляцій клітин, рівня імуноглобулінів, циркулюючих імунних комплексів, шкірної проби з пірогеналом. Для визначення активності синдрому запалення використовували рівень С-реактивного протеїну, сіалових кислот, серомукоїдів, загального фібриногену, антистрептолізину-0. Гемостаз оцінено за параметрами коагулограми. Математична обробка результатів проводилась за аналітично-статистичними методами варіаційної статистики та кореляційним аналізом.

Найчастіше в обстежених хворих з патологією внутрішніх органів зустрічалась стрес-реакція (31±1%). Характеристика імунної системи включала абсолютну та відносну лімфопенію, мінімальні абсолютні значення Т- і В-лімфоцитів, низький імунорегуляторний індекс, значну кількість істотних коефіцієнтів кореляції, супресивний тип імунограми. Формула розладів імунної системи – $Л_{заг}^{2-}Тл_{заг}^{2-}$,$ЛТІ^{3+}$,$Вл_{заг}^{2-}$. Ендокринна відповідь проявлялась у зменшенні (42%) чи зростанні (42%) рівня кортизолу. Синдром системної запальної відповіді за умов стрес-реакції характеризувався максимальною кількістю міжклітинних взаємодій та кореляційних зв'язків клітин-ефекторів запалення з білковими гострофазовими параметрами, високим рівнем

серомукоїдів (маркер пошкодження) та низьким рівнем сіалових кислот (маркер регенерації). Три ознаки напруження лейкограми зустрічались істотно частіше (27±4%). З боку нервової системи спостерігались максимальні значення тривожності та пригніченості, незначна перевага симпатичної симптоматики. Гемостаз стрес-реакції проявлявся перевагою гіперкоагуляційних процесів та активацією антикоагулянтної активності.

Протилежні характеристики стану усіх вивчених систем спостерігались у пацієнтів з реакціями спокійної та підвищеної активації (21±6% хворих).

Реакція спокійної активації характеризувалась істотно більшим рівнем лімфоцитів, низькими відносними значеннями їх субпопуляцій, більшою абсолютною кількістю В-лімфоцитів, максимальною кількістю істотних кореляційних зв'язків в матриці (26%), максимальною кількістю центрів фокусування, мінімальною потужністю та найвищою міцністю плеяди (0,86±0,02 од., істотно вище, ніж при стресі). Абсолютна кількість Т-лімфоцитів була більшою, ніж при стресі (1,14±0,14х10^9/л та 0,62±0,07х10^9/л, p<0,01). Конфігурація імунограми відповідала нормальному типу (зростання нульових клітин, зменшення В-лімфоцитів та Т-супресорів). Жоден показник не відрізнявся від норми більше, ніж на 33%, що привело до відсутності формули розладів імунної системи. Реакція підвищеної активації супроводжувалась істотно більшими значеннями лімфоцитів, індексу адаптації, загальних Т-лімфоцитів (1,47±0,10х10^9/л, p<0,05), максимальним абсолютним рівнем В-лімфоцитів (0,66±0,09х10^9/л, істотно більшим, ніж при стресі), мінімальним індексом ефекторної відповіді, низьким лейко-Т-індексом (4,1±0,2, істотно менший, ніж при стресі). Кількість істотних коефіцієнтів кореляції склала 19%. Формула розладів імунної системи $Л_{заг}^{2+}$,$ІВ^{2-}$. Конфігурація імунограми реакції підвищеної активації відповідала активаційному типу.

Міжгормональні відношення реакції спокійної активації характеризувались появою зв'язків гормонів щитовидної залози з індексом адаптації, оберненою кореляцією тиротропного гормону з індексом адаптації, відсутністю зв'язків кортизолу з гормонами щитовидної залози, зникненням кореляцій обох гормонів наднирників з абсолютними значеннями сегментоядерних нейтрофілів та лімфоцитів. Для реакції підвищеної активації були притаманні мінімальна кількість міжгормональних зв'язків, які утворювали плеяду найбільшої міцності, найвищий рівень 17-кортикостероїдів добової сечі (20,9±3,1 мкмоль/добу), високий вміст тироксину та трийодтироніну.

На відміну від стресу реакція спокійної активації привела до зменшення тривожності, покращення психо-емоційного стану, збільшення апетиту, зростання активності парасимпатичної нервової системи, що наближує цей стан до вегетативної ейтонії. В осіб з підвищеною активацією були виявлені максимальні значення активності, оптимізму, працездатності, в той час як тривожність, пригніченість та втомлюваність були мінімальними.

У гемостазі хворих з реакціями активації можна виділити перевагу гіпокоагуляційних процесів.

Запальна реакція при обох реакціях активації відзначалась невисокою кількістю нейтрофілів та моноцитів, високим рівнем сіалових кислот, які забезпечують захист слизових оболонок від пошкоджень та виступають маркером відновлення та резистентності організму [2], перевагою лише з однієї ознаки напруження лейкограми (43±4%).

Хоча інший тип реакції – переактивація – зустрічався досить рідко (5+1% хворих), її характеристики відрізнялись від інших реакцій. У пацієнтів з реакцією переактивації спостерігались вищі від норми рівні лімфоцитів та індексу адаптації, найвищі кількість Т-лімфоцитів загальних, активних та імунорегуляторний індекс. Лейко-Т-індекс був істотно нижчим, ніж при усіх інших адаптаційних реакціях. Тільки реакція переактивації супроводжувалась відхиленням двох імунологічних параметрів більше ніж на 66% (3 ступінь): $Л_{заг}^{3+}$,$Тл_{заг}^{3+}$,$ЛТІ^{2-}$. Форма імунограми реакції переактивації відповідала переактиваційному типу. Реакція переактивації характеризувалась найвищою концентрацією (у межах норми) кортизолу крові та істотно меншим рівнем тироксину, ніж при орієнтуванні та спокійній активації. Міжгормональні зв'язки реакції переактивації відрізнялись від інших типів адаптаційних реакцій: з'явились обернені зв'язки кортизолу з обома гормонами щитовидної залози, індекс адаптації був пов'язаний з $Т_3$ та $Т_4$ протилежними за напрямком зв'язками, втратились кореляції кортизолу та тиротропного гормону з індексом адаптації. Переактивація супроводжувалась високою тривожністю, мінімальною активністю, найвищою агресивністю, максимальною перевагою активності симпатичної та найнижчим значенням парасимпатичної ланки порівняно з іншими типами адаптаційних реакцій. Особливістю запалення при реакції переактивації був дисбаланс деструктивних та регенеративних процесів.

Але крім раніше описаних типів адаптаційних реакцій, у 17+1% хворих на хвороби внутрішніх органів ми виявили ще одну реакцію, яку назвали неповноцінною адаптацією. Основною

скринінговою рисою реакції неповноцінної адаптації є лейкопенія периферійної крові. За цифровими даними реакція неповноцінної адаптації наближалась до стрес-реакції: низькі абсолютні значення загальних Т-лімфоцитів та В-лімфоцитів, чотири параметри мають другий ступінь відхилення від норми - Лейк$^{2-}$,Л$_{заг}^{2-}$,Тл$_{заг}^{2-}$,Вл$_{заг}^{2-}$. За конфігурацією імунограми реакція неповноцінної адаптації була схожа на переактивацію (переактиваційний тип). За характеристиками кореляційних плеяд реакція неповноцінної адаптації відрізнялась від інших адаптаційних реакцій: кількість істотних зв'язків становила 13%, утворився лише один центр фокусування (В-лімфоцити). За використанням моноклональних антитіл неповноцінна адаптація суттєво відрізнялась від інших адаптаційних реакцій низьким рівнем усіх субпопуляцій лімфоцитів, що можна трактувати як імуносупресію. З боку ендокринних залоз спостерігалось пригнічення секреції щитовидної залози (мінімальні рівні трийодтироніну та тироксину) та високий рівень кортизолу крові. У хворих з реакцією неповноцінної адаптації були виявлені високі рівні як реактивної, так і особистісної тривожності, перевага симпатичної іннервації, невисока активність парасимпатичної ланки.

У хворих з реакцією неповноцінної адаптації спостерігалась лейкопенія, яка супроводжується пригніченням функціональної активності нейтрофілів та моноцитів (Луніна Н.В., Гончар О.О., 1996), невисокий рівень СРБ (0,4±0,2 ум.од.) і сіалових кислот (0,20±0,03 г/л) та досить високий вміст серомукоїдів (0,52±0,07 г/л, істотно більший, ніж при СА) - маркерів деструктивних та дегенеративних процесів (Середенин С.Б. и др., 2001). У реакції неповноцінної адаптації спостерігається перевага гіпокоагуляції у фазах протромбіназоутворення та тромбіноутворення та гіперкоагуляція у фазі фібриноутворення.

Описана ще одна реакція – орієнтування, яка зустрічалась у 26+1% хворих з патологією внутрішніх органів. За параметрами функціонування основних систем вона виявилась подібною як до стрес-реакції, так і до спокійної активації. У хворих з реакцією орієнтування спостерігалось зменшення ступенів відхилень параметрів імунограми, формула розладів імунної системи - Вл$_{заг}^{2-}$. Показники імунограми та її конфігурація були подібними до стресу (супресивний тип), спостерігалось 22% істотних кореляційних зв'язків, потужність плеяди їх зменшилась, а міцність істотно зросла (0,81±0,03; $p<0,05$). За кореляційними зв'язками між гормонами реакція орієнтування була також найбільш подібною до стресу, що проявлялось мінімальними значеннями кортизолу крові. Реактивна та особистісна тривожність у хворих з реакцією орієнтування були мінімальними серед усіх реакцій, симпатична стигматизація виявилась більшою, ніж при стресі. Реакція орієнтування за характером змін всіх досліджених параметрів запалення була подібною до стресу, хоча зміни були менш вираженими. Описано, що реакція орієнтування виникає за умов низького енергозабезпечення клітин (мінімальні рівні мітохондріальної сукцинатдегідрогенази нейтрофілів, еозинофілів та лімфоцитів) та низької бактерицидної здатності моноцитів. Гемостаз реакції орієнтування виявився подібним до реакції активації: показники протромбіназо-утворення в переважній більшості не відрізнялись від норми, причому здовження активованого парціального тромбопластинового часу не спостерігалось. Системи природних антикоагулянтів та фібринолізу були частіше активовані.

Таким чином, кожна адаптаційна реакція супроводжується притаманними їй змінами основних регуляторних систем та процесів організму: імунної, ендокринної, нервової, запалення та гемостазу. Тому визначення типу адаптаційної реакції у клініці дозволить проводити скринінг стану цих систем, не використовуючи збільшення обсягу обстежень у клініці. У сучасних умовах у нашій країні та у всьому світі в амбулаторних умовах не у всіх хворих визначається імунограма з моноклональними антитілами чи рівень основних гормонів крові або коагулограма. Не заперечуючи важливість цих обстежень, ми стверджуємо, що визначення типу загальної неспецифічної адаптаційної реакції дозволяє оцінити стан імунної та нервової систем, секреції щитовидної залози та наднирників, основних проявів системної запальної відповіді та гемостазу. Дане дослідження є незаслужено забуте та недооцінюються його можливості. Наш багаторічний досвід показав, що адаптаційні реакції можуть бути критеріями повної, часткової або неповноцінної ремісії, факторами медичного прогнозування, (досить висока чутливість та специфічність щодо функціональних змін серцево-судинної системи, печінки та нирок), дозволяють оцінити стан хворого та ступінь важкості хвороби, ефективність терапії в динаміці, визначити вплив медикаментів, ранжувати хворих та здорових осіб по групах, визначати стан здорової людини.

4.2. Адаптаційні фактори імунодисфункції

На першому етапі канонікального кореляційного аналізу було з'ясовано зв'язки між констелляцією чотирьох маркерів функціонального стану адаптивних залоз, з одного боку, та набором десяти параметрів лейкограми периферійної крові - з іншого. З-поміж параметрів першого (правого) комплекту виявлено інверсну лінійну кореляцію між глюкокортикоїдною і мінералокортикоїдною (r=-0,78) та мінералокортикоїдною і тиреоїдною (r=-0,49) функціями, а також пряму кореляцію між тиреоїдною і андрогенною функціями (r=0,45). В другій (лівій) групі констатована наявність наступних пар суттєвих зв'язків: моноцити - індекс напруження (ІН) моноцитів (r=-0,88); лімфоцити - СЯН (r=-0,86); ПЯН - лейко-цити (r=0,43); ПЯН - ІН ПЯН (r=0,43); лімфоцити - ПЯН (r=-0,42); ІН ПЯН - ІН лейкоцитів (r=0,36); ПЯН - СЯН (r=0,34); лейкоцити - ІН лейкоцитів (r=0,33); лейкоцити - ІН ПЯН (r=0,30); ІН лейкоцитів - ІН моноцитів (r=0,30). З-поміж міжгрупових зв'язків виявлено кореляцію 17-КС із лімфоцитами (r=-0,58); СЯН (r=0,47) і лейкоцитами (r=0,30) та 17-ОКС - із СЯН (r=0,54); лімфоцитами (r=-0,53) і ПЯН (r=0,31).

Інформація як "гормональної" констелляції, так і лейкограми структурується в чотири радикали. При цьому перший гормональний радикал корелює із 17-КС (r=-0,60) і 17-ОКС (r=-0,56), а аналогічний радикал лейкограми - із лімфоцитами (r=0,997); СЯН (r=-0,87) і ПЯН (r=-0,45). У підсумку коефіцієнт канонікальної кореляції (r*) між першими радикалами, добутими із параметрів функціонального стану адаптивних залоз і лейкоцитограми периферійної крові, складає 0,961 (χ^2=217; Λ Prime=0,044; $p<10^{-6}$). Зв'язок візуалізовано на рис. 4.1.

Друга група радикалів формується за участю 17-ОКС (r=-0,65); Na/K-коефіцієнта плазми (r=0,60); 17-КС (r=0,58) і тироксину (r=0,39) - з одного боку, та лейкоцитів (r=0,45) - з іншого. Проте канонікальна кореляція між цією парою значно слабша (r*=0,518; χ^2=39; Λ Prime=0,57; p=0,059). Решта дві пари радикалів не заслуговують на увагу (r*=0,39 і 0,28 відповідно).

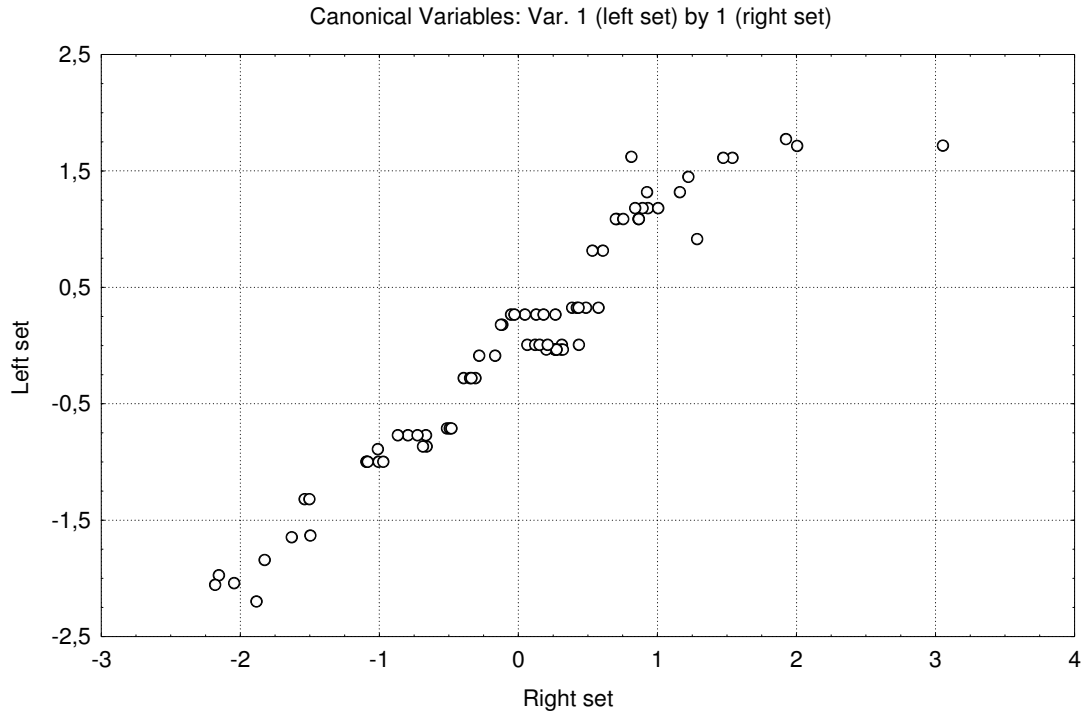


Рис. 4.1. Канонікальний кореляційний зв'язок між параметрами адаптивних залоз (вісь абсцис) та лейкограми (вісь ординат)

Отже, функціональний стан головних адаптивних залоз на 92% детермінує лейкоцитограму периферійної крові. Іншими словами, остання є адекватним відображенням загальної адаптаційної реакції організму.

Наступний етап було присвячено дослідженню зв'язків ІАП як кількісного виразу ЗАРО із функціональним станом адаптивних залоз та лейкограмою. З-поміж гормональних маркерів виявлено суттєву кореляцію лише із 17-КС (r=0,32). Коефіцієнт канонікальної кореляції між гормональним радикалом та ІАП складає 0,389 (χ^2=12; Λ Prime=0,85; p=0,016), тобто дана констелляція адаптивних гормонів детермінує величину ІАП лише на 15% (рис. 4.2).

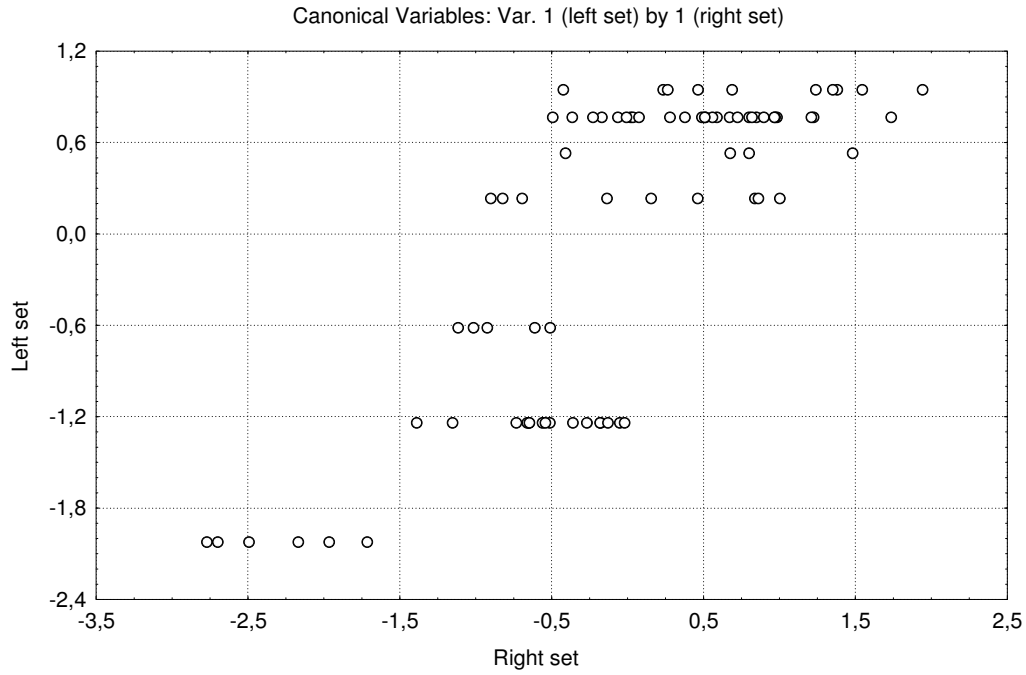


Рис 4.2. Канонікальний кореляційний зв'язок між індексом адаптації (вісь абсцис) та параметрами адаптивних залоз (вісь ординат)

Натомість зв'язок ІАП із лейкограмою виявився значно тіснішим: r*=0,752 (χ^2=59; Λ Prime=0,43; $p<10^{-6}$), за рахунок кореляції із моноцитами (r=0,56), ІН моноцитів (r=-0,52) та лімфоцитами (r=-0,33). При цьому факторна структура радикала визначається рівнем моноцитів (r=-0,75), їх ІН (r=0,69), лімфоцитозом (r=0,44), а також ІН еозинофілів (r=0,30). Залежність між ІАП та лейкограмою унаочнена на рис. 4.3.

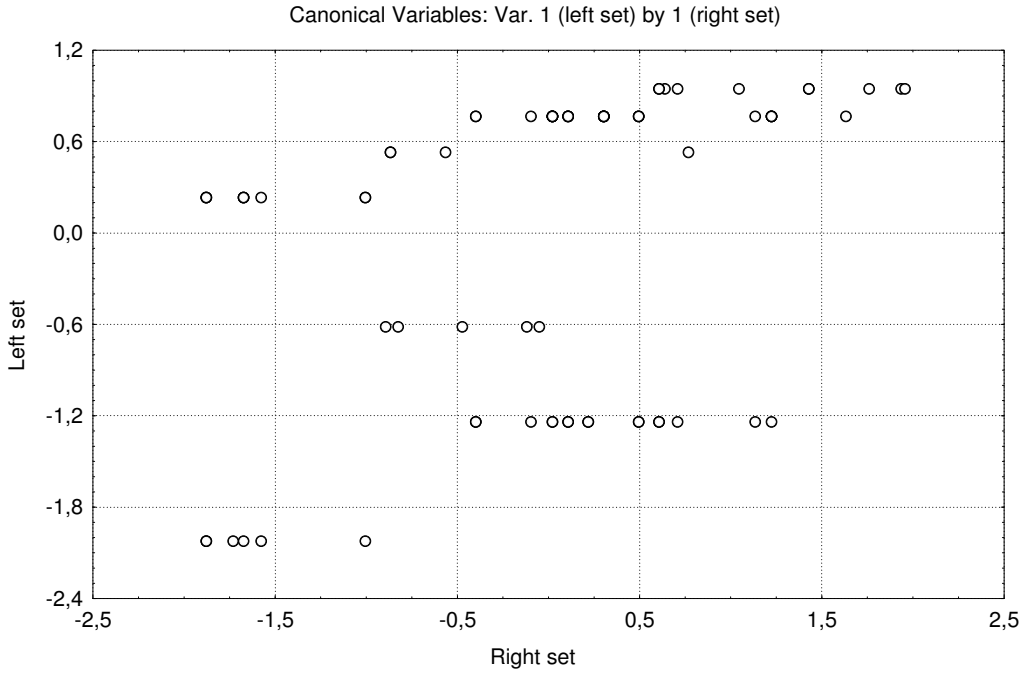


Рис. 4.3. Канонікальний кореляційний зв'язок між ІАП (вісь абсцис) та параметрами лейкограми (вісь ординат)

Об'єднання в один блок чотирьох параметрів адаптивних залоз та десяти параметрів лейкограми збільшує коефіцієнт канонікальної кореляції цієї констелляції із ІАП лише до 0,871 (χ^2=65; Λ Prime=0,39; $p<10^{-6}$). Радикал даного інформаційного поля корелює із моноцитами (r=-0,72); ІН моноцитів (r=0,66); лімфоцитами (r=0,42); 17-КС (r=-0,41) та ІН еозинофілів (r=0,29) і детермінує величину ІАП на 61% (рис. 4.4)

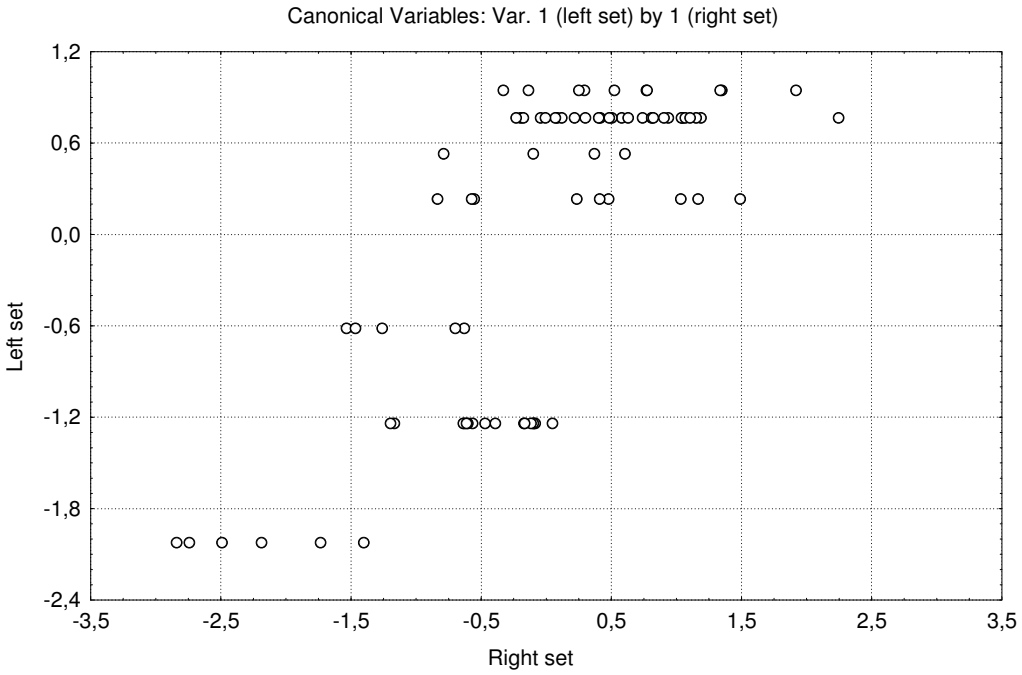


Рис 4.4. Канонікальний кореляційний зв'язок між індексом адаптації (вісь абсцис) та параметрами лейкограми (вісь ординат)

Рівняння регресії для обчислення ІАП має вигляд:

ІАП = 0,454 + 0,474*М - 1,733*ІНМ + 0,06*(17-КС) - 0,043*Лф

R^2 = 0,448; F(4,73) = 14,9; $p<10^{-5}$

Далі досліджено зв'язки ІАП з вісьмома параметрами В-ланки імунітету. Виявлено його інверсну кореляцію із вмістом в сироватці ЦІК середніх (r=-0,53) і дрібних (r=-0,49) розмірів та IgA (r=-0,40). Коефіцієнти кореляції з даними параметрами радикала ІАП (факторна структура) складають відповідно 0,74; 0,69 і 0,56, а із абсолютним В-лімфоцитозом: 0,34.

У підсумку величина ІАП визначається станом В-ланки імунітету на 51% (r*=0,714; χ^2=51; Λ Prime=0,49; $p<10^{-4}$), що візуалізується на рис. 4.5.

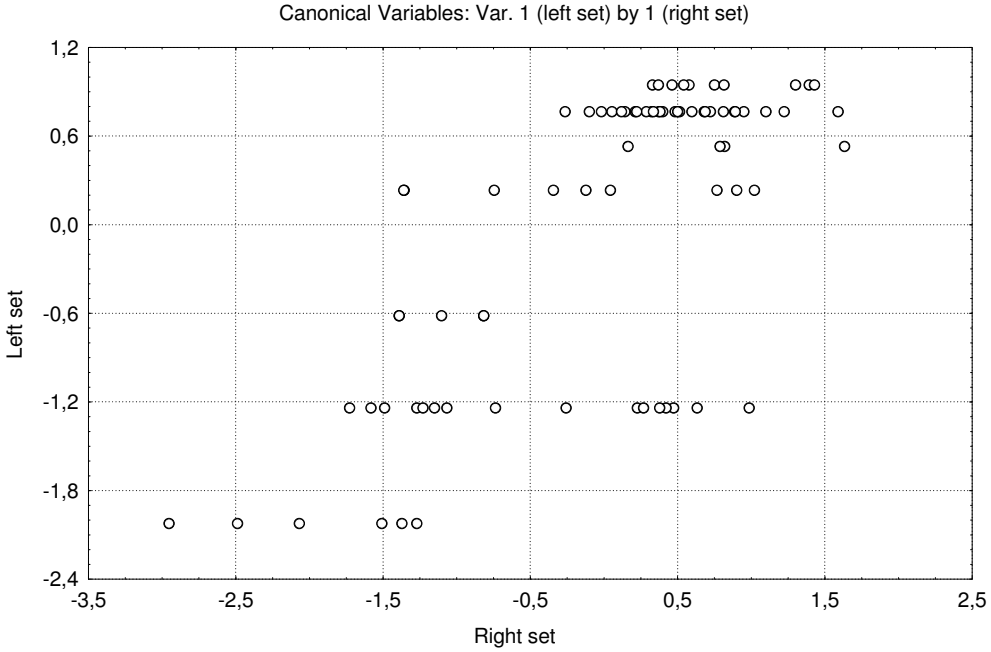


Рис 4.5. Канонікальний кореляційний зв'язок між індексом адаптації (вісь абсцис) та параметрами В-ланки імунітету (вісь ординат)

З-поміж 20 параметрів кіллерної та Т-ланок імунітету суттєві зв'язки з ІАП констатовано стосовно рівня натуральних кіллерів (r=0,48), зумовленої ними природної кіллерної активності (r=0,46), а також антитілазалежної цитотоксичності (r=0,34) - з одного боку, і вмістом "активних"

Т-лімфоцитів (r=0,32) та 0-лімфоцитів (r=-0,35) - з іншого. Для факторної структури відповідні коефіцієнти складають: -0,72; -0,69; -0,50; -0,48; 0,53, стосовно абсолютного вмісту пан-лімфоцитів: 0,38; $Е_{Тфч}$-РУЛ: 0,33. Коефіцієнт канонікальної кореляції складає 0,665 (χ^2=38,6; Λ Prime=0,56; p=0,008). Це ілюструє рис. 4.6.

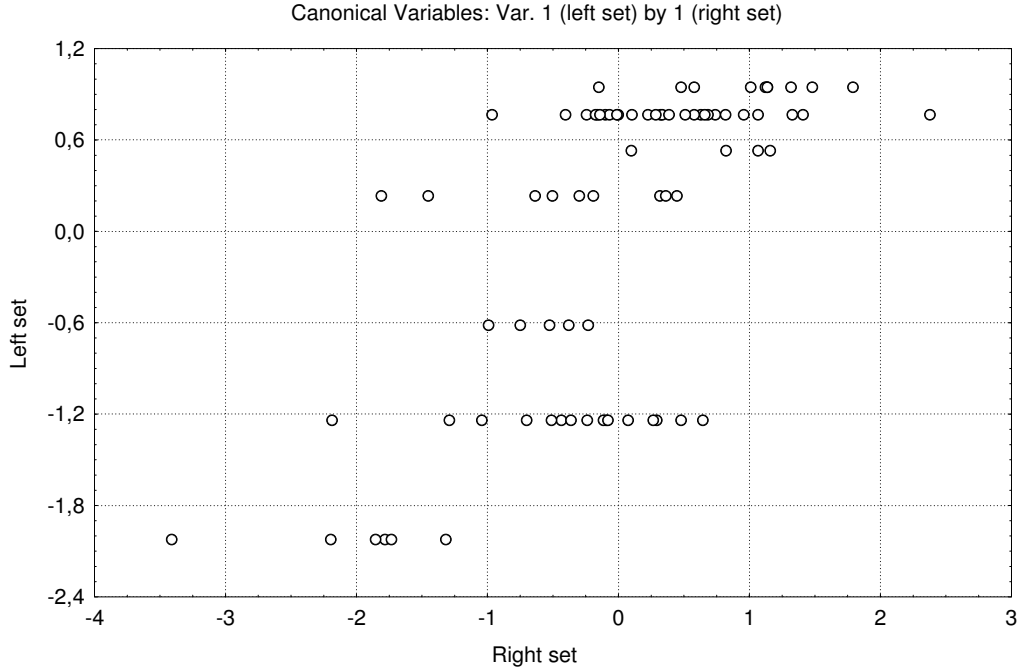


Рис 4.6. Канонікальний кореляційний зв'язок між індексом адаптації (вісь абсцис) та параметрами Т- і кіллерної ланок імунітету (вісь ординат)

З-поміж 23 визначуваних параметрів фагоцитарної ланки імунітету та неспецифічного захисту ІАП значуще корелює із 18, в тому числі тісно із індексами кіллінгу (r=0,76) і бактерицидності (r=0,84) нейтрофілів та їх бактерицидною здатністю (r=0,71); посередньо - із мікробною ємністю моноцитів (r=0,60), їх фагоцитарним числом (r=0,55) та кількістю моноцитів (r=0,51), активністю лізоциму сироватки (r=0,54), фагоцитарним індексом нейтрофілів (r=0,51), вмістом нейтрофілів, які експресують $С_{3b}$-рецептори (r=0,51); слабо - із вмістом нейтрофілів, які експресують FcIgG-рецептори (r=0,49), активністю в нейтрофілах мієлопероксидази (r=0,50), лізосомально-катіонного тесту (r=0,50) та тестів з нітросинім тетразолієм, причому з активованим - прямо (r=0,445), а із спонтанним - інверсно (r=-0,47), а також похідним від двох останніх показником функціонального резерву мікрофагів (r=0,49). До переліку параметрів із слабким зв'язком із ІАП належать також вміст в крові макрофагів (r=0,47), фагоцитарне (мікробне) число нейтрофілів (r=0,44) та їх мікробна ємність (r=0,38).

Коефіцієнт канонікальної кореляції ІАП із даною захисною системою складає 0,881 (χ^2=96; Λ Prime=0,22; $p<10^{-6}$). Сила взаємозв'язку ілюструється на рис. 4.7.

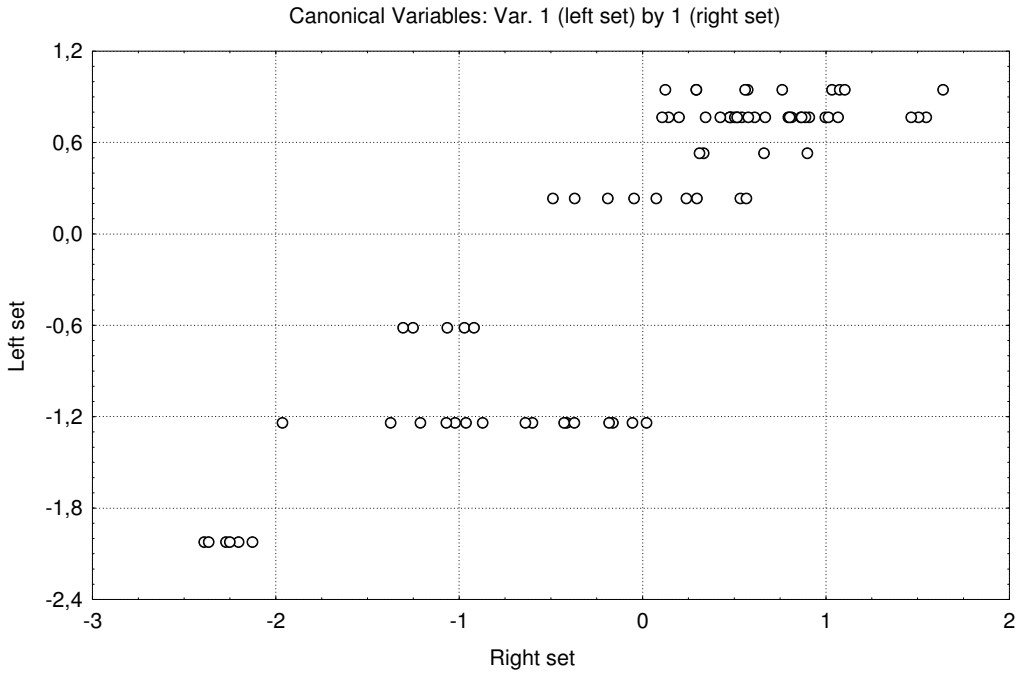


Рис 4.7. Канонікальний кореляційний зв'язок між індексом адаптації (вісь абсцис) та параметрами фагоцитозу і неспецифічого захисту (вісь ординат)

Базуючись на отриманих результатах канонікального аналізу, на заключному етапі було сформовано констелляцію із параметрів кожної із систем, які найтісніше корелюють із величиною ІАП, а саме (в порядку зменшення модуля коефіцієнта кореляції із радикалом ІАП): індекс бактерицидності нейтрофілів (r=-0,96), їх бактерицидна здатність (r=-0,81), мікробна ємність моноцитів (r=-0,69), відносний вміст моноцитів (r=-0,65), активність лізоциму (r=-0,62), вміст ЦІК середніх розмірів (r=0,61), індекс напруження моноцитів (r=0,60), вміст натуральних кіллерів (r=-0,55), IgA (r=0,46), 0-лімфоцитів (r=0,41), пан-лімфоцитів (r=0,38), Еа-РУЛ (r=-0,36) та екскреція 17-КС (r=-0,36).

У підсумку величина r* складає 0,871 (χ^2=98; Λ Prime=0,24; $p<10^{-6}$). Іншими словами, величина ІАП на 76% детермінується констелляцією 13 параметрів пристосувально-захисних систем (рис. 4.8).

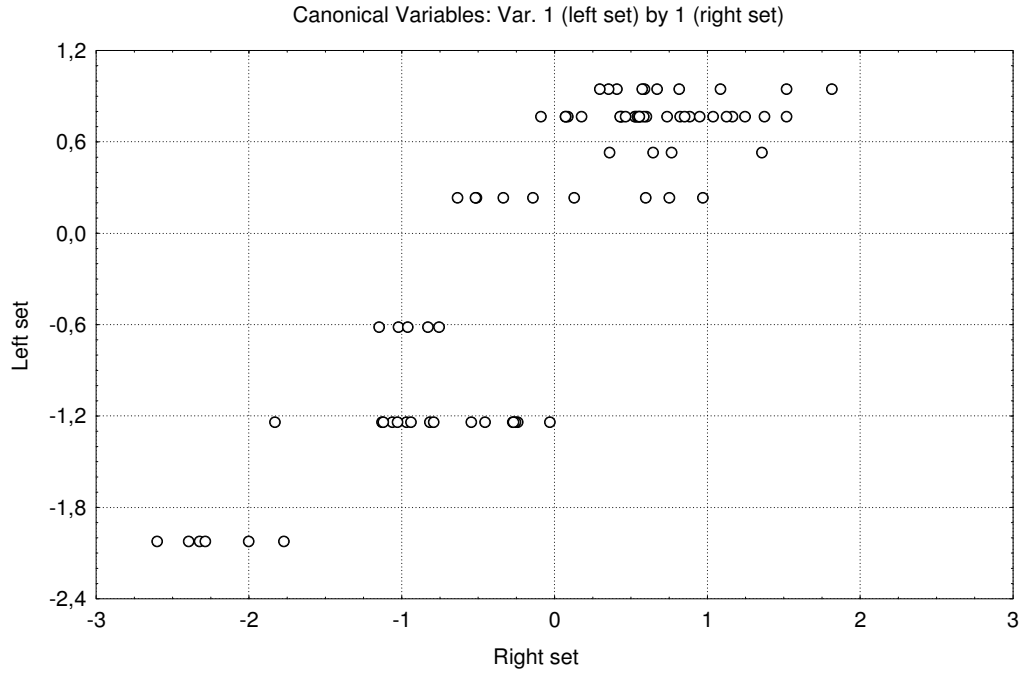


Рис 4.8. Канонікальний кореляційний зв'язок між ІАП (вісь абсцис) та параметрами адаптивних залоз, лейкограми, імунітету і неспецифічного захисту (вісь ординат)

Обмежившись вісьмома із них, ми склали рівняння множинної регресії для обчислення ІАП:

ІАП = 0,02-0,119*ІБЦН-0,034*БЦЗН+0,331*МЄМ-0,008*Ліз-2,42*ЦІКсер+ 1,78*ЦІКдр+ 0,092*CD16+0,05*ФЧН

R^2=0,744; F(8,69)=25; $p<10^{-5}$

Рис. 4.9. Детермінація індексом адаптації індексу d ІБЦН

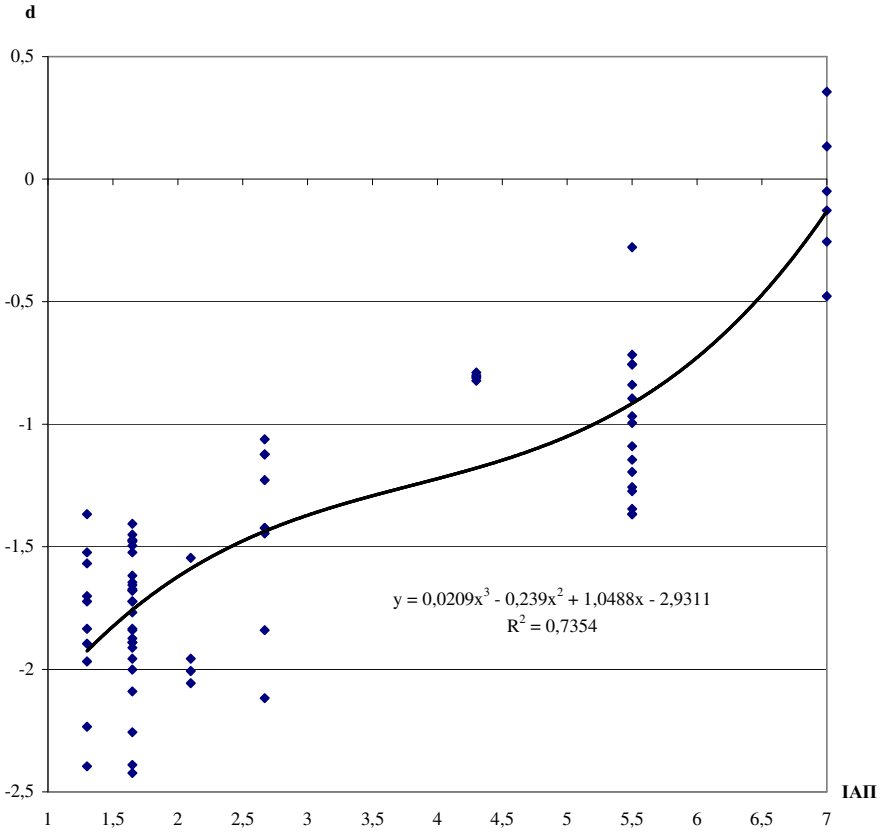
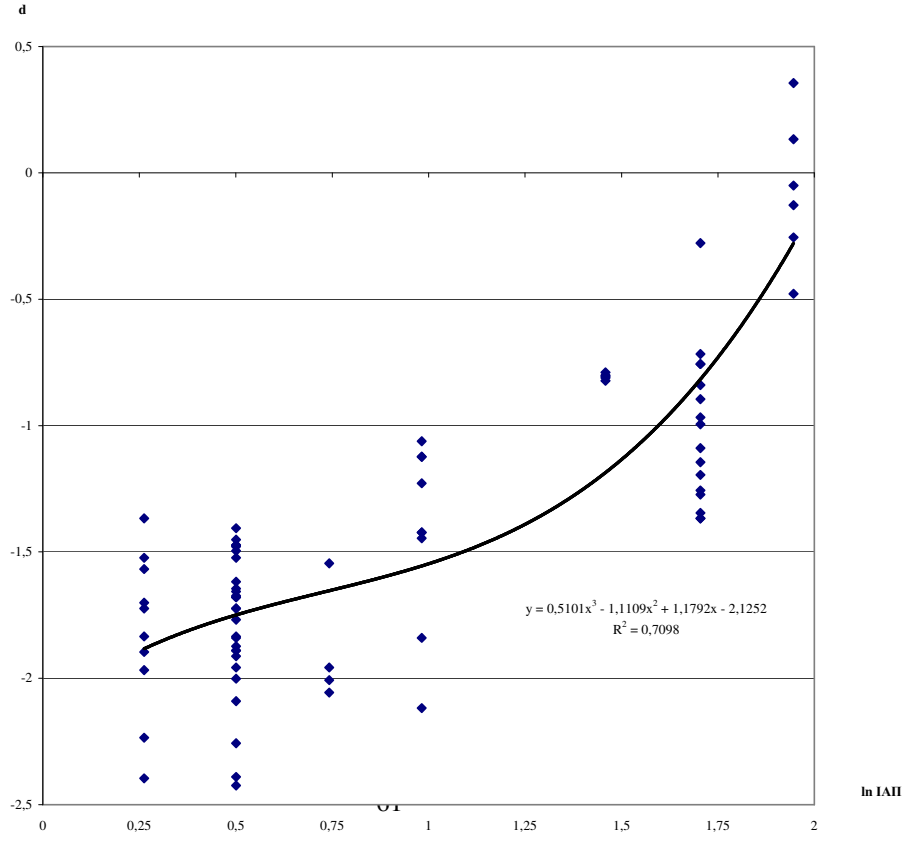


Рис. 4.10. Детермінація натуральним логарифмом індексу адаптації індексу d ІБЦН



Проаналізуємо тепер детальніше зв'язки ІАП із відібраними параметрами. Почнемо із індексу бактерицидності нейтрофілів. Графічний аналіз демонструє неухильний ріст ІБЦН в міру підвищення величини ІАП (рис. 4.9). Дещо зручнішим для сприйняття є графік, на якому по осі абсцис відкладені натуральні логарифми ІАП, що вирівнює інтервали між окремими типами ЗАРО (рис. 4.10).

Тому на наступних графіках в якості аргумента використано саме lnІАП, а в якості функцій застосовані індекси d відхилення від норми відібраних параметрів імунітету та неспецифічного захисту.

Рис. 4.11 демонструє прямі зв'язки ІАП, а рис. 4.12 - інверсні.

Рис. 4.11. Детермінація lnІАП індексів d параметрів імунітету та неспецифічного захисту

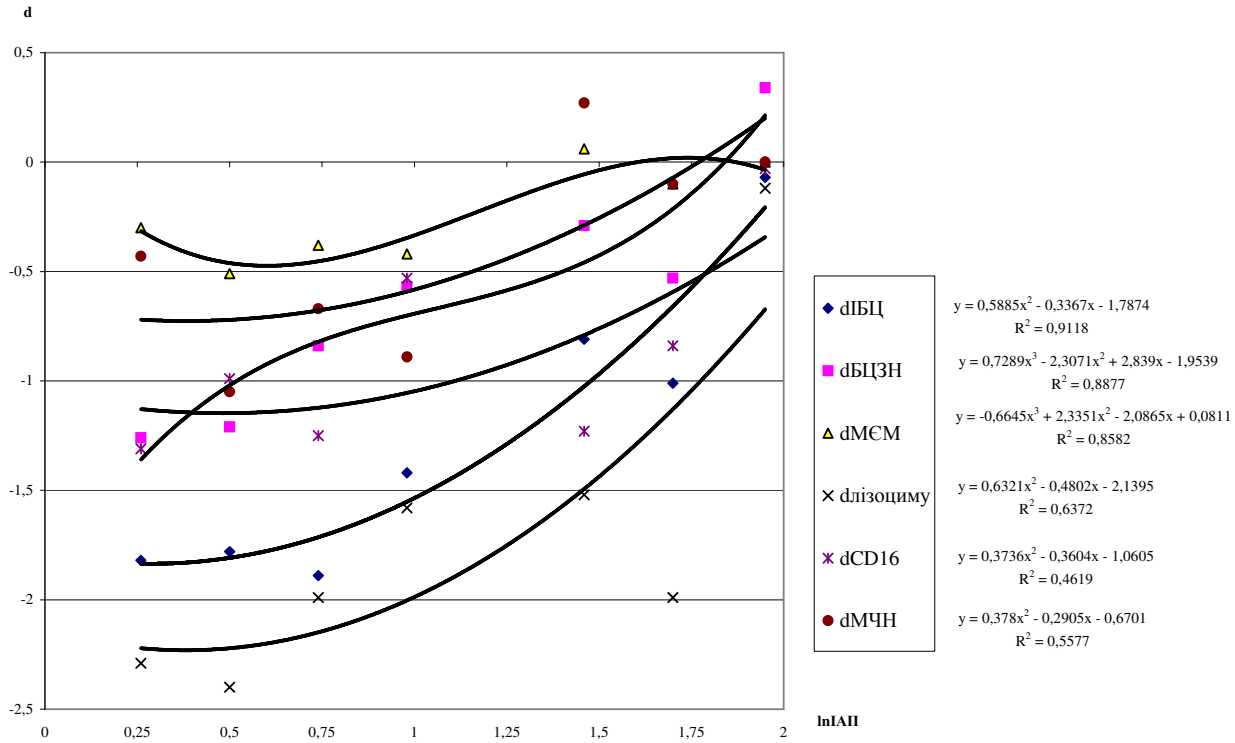
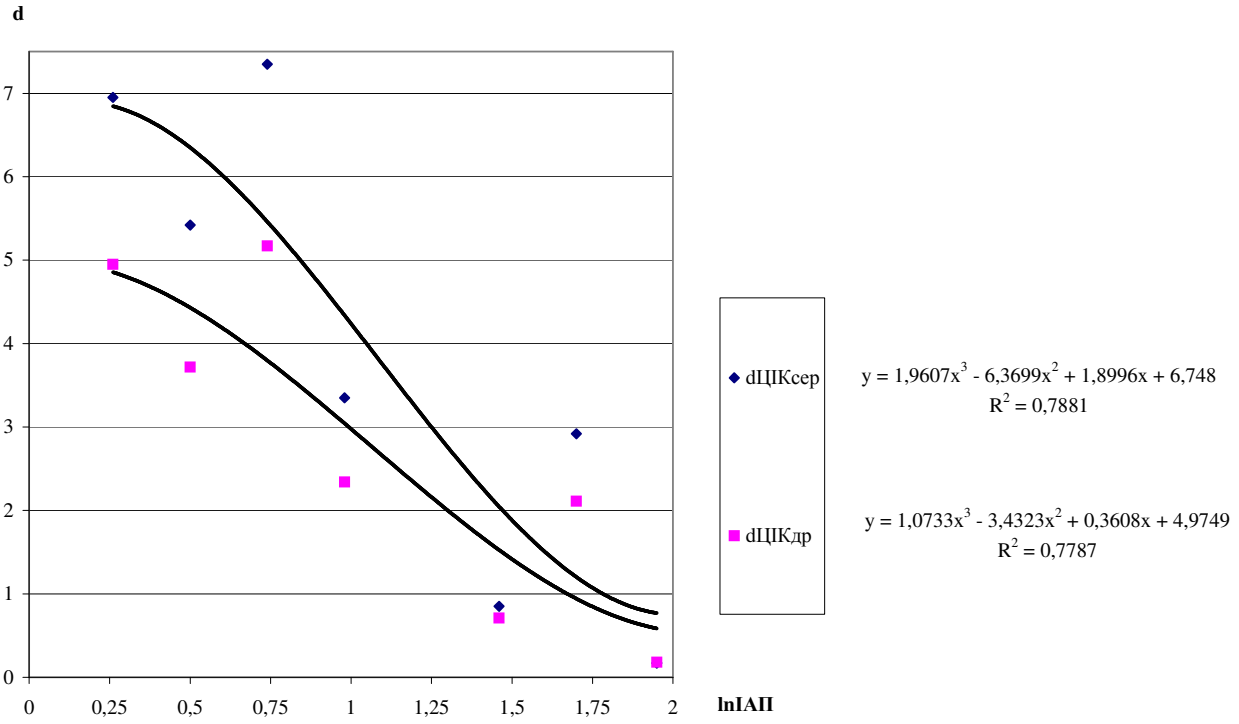


Рис. 4. 12. Детермінація lnІАП індексів d ЦІК середніх та дрібних розмірів



На завершення візуалізовано поверхневу залежність ІАП (вісь Z) від двох найвагоміших аргументів - ІБЦ (вісь X) і МЄМ (вісь Y) (рис. 4.13) з виведенням рівняння множинної регресії із взаємодією:

$$ІАП=-0,084+0,039*ІБЦ+1,28*МЄМ+0,002*ІБЦ^2-0,206*МЄМ^2-0,014*ІБЦ*МЄМ$$

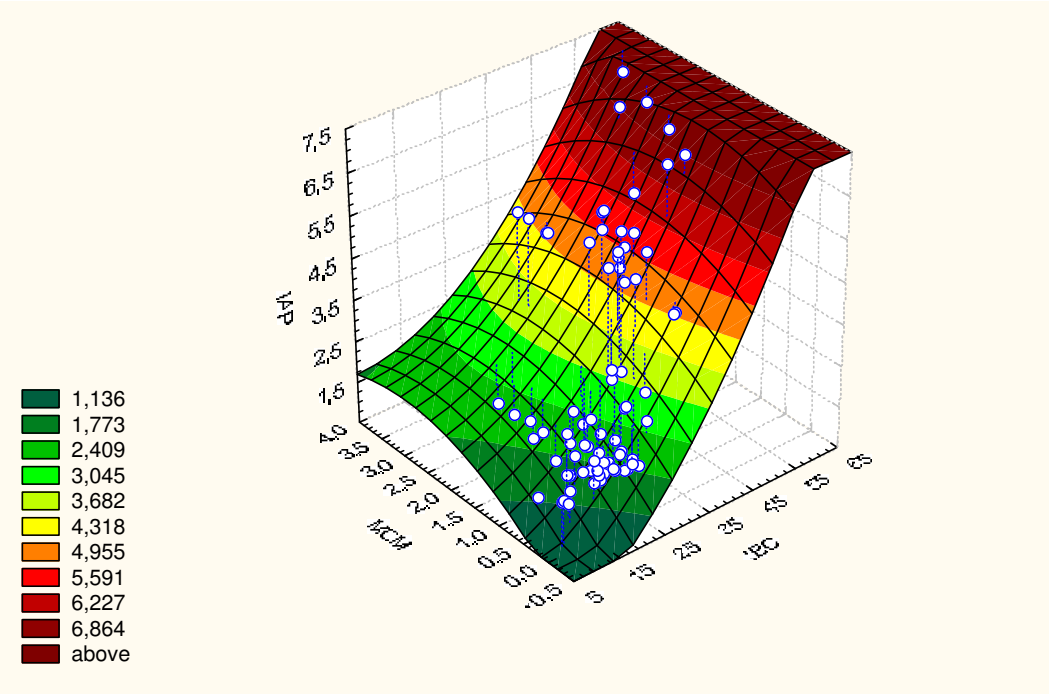


Рис 4.13. Поверхнева залежність між ІАП, ІБЦ та МЄМ

З метою з'ясування ролі взаємодії різних параметрів у детермінації величини ІАП проведено парціальний кореляційний аналіз (табл. 4.1).

Таблиця 4.1.

Парціальні коефіцієнти кореляції між індексом адаптації та параметрами пристосувально-захисних систем організму

Y	x1	x2	Ryx1	Rx1x2	Ryx2	x2Ryx1	x1Ryx2
ІАП	17-КС	Лф	0,317	-0,583	-0,33	0,162	-0,188
ІАП	17-КС	М	0,317	-0,024	0,565	0,401	0,604
ІАП	17-КС	Ms	0,317	0,048	-0,519	0,4	-0,564
ІАП	Лф	М	-0,33	-0,082	0,565	-0,345	0,572
ІАП	Лф	Ms	-0,33	-0,03	-0,519	-0,404	-0,561
ІАП	М	Ms	0,565	-0,884	-0,519	0,266	-0,051
ІАП	ІБЦ	ВЦЗН	0,839	0,81	0,706	0,643	0,083
ІАП	ІБЦ	МЄМ	0,839	0,63	0,603	0,741	0,176
ІАП	ІБЦ	Ліз	0,839	0,68	0,538	0,766	-0,082
ІАП	ІБЦ	ЦІКсер	0,839	-0,598	-0,531	0,768	-0,067
ІАП	ІБЦ	CD16	0,839	0,451	0,481	0,795	0,211
ІАП	ВЦЗН	МЄМ	0,706	0,728	0,603	0,488	0,183
ІАП	ВЦЗН	Ліз	0,706	0,658	0,538	0,555	0,138
ІАП	ВЦЗН	ЦІКсер	0,706	-0,476	-0,531	0,608	-0,313
ІАП	ВЦЗН	CD16	0,706	0,445	0,481	0,627	0,263
ІАП	МЄМ	Ліз	0,603	0,432	0,538	0,487	0,386
ІАП	МЄМ	ЦІКсер	0,603	-0,363	-0,531	0,52	-0,42
ІАП	МЄМ	CD16	0,603	0,281	0,481	0,556	0,407
ІАП	Ліз	ЦІКсер	0,538	-0,611	-0,531	0,318	-0,303
ІАП	Ліз	CD16	0,538	0,451	0,481	0,41	0,317
ІАП	ЦІКсер	CD16	-0,531	-0,309	0,481	-0,459	0,393

Виявлено, що сила зв'язку між ІАП та 17-КС за умов постійного вмісту в лейкограмі моноцитів чи їх індексу напруження майже не змінюється, натомість за умов незмінного рівня лімфоцитозу сходить нанівець. Такої ж долі очікує зв'язок ІАП-моноцити за умов постійної

величини ІН моноцитів лейкограми. Зв'язок ІАП-ІБЦ суттєво слабне лише за умов постійної величини БЦЗН. Своєю чергою, кореляція ІАП-БЦЗН суттєво залежить від рівня МЄМ та лізоциму (але не ЦІК середніх розмірів та рівня CD16-лімфоцитів). Аналогічна роль взаємодії має місце для пар ІАП-МЄМ (від лізоциму), ІАП-лізоцим (від ЦІК і натуральних кіллерів).

З іншого боку, за умов постійної величини ІБЦ чи БЦЗН зв'язки ІАП із всіма параметрами сходять нанівець, а при постійній активності лізоциму - суттєво послаблюються. Це свідчить за ключову роль зв'язків ІАП саме із параметрами механізмів бактерицидності (кисеньзалежних і кисеньнезалежних).

Отже, індекс адаптації Поповича адекватно відображує стан пристосувально-захисних систем організму за різних типів його загальних адаптаційних реакцій.

Інший аспект канонікального аналізу стосується зв'язків 15 параметрів ЗАРО (4 - маркерів стану адаптивних залоз, 10 - елементів лейкоцитограми і індексів їх напруження, а також ІАП) - з одного боку (Right Set), та параметрів окремих ланок імунітету і неспецифічного захисту - з іншого боку (Left Set).

В-ланка імунітету. Параметри ЗАРО і даної ланки структуруються на 8 радикалів. При цьому І радикал суттєво пов'язаний із вмістом лейкоцитів (r=0,78), лімфоцитів (r=0,46), СЯН (r=-0,44) та екскрецією 17-ОКС (r=-0,38). ІІ радикал корелює із ІАП (r=0,84), моноцитами (r=0,60) та їх ІН (r=-0,50); ІІІ - із ІН ПЯН (r=0,60), 17-ОКС (r=0,42), ІН лейкоцитів (r=0,40), тироксинемією (r=-0,38) та вмістом ПЯН (r=0,30). З іншого боку І радикал В-ланки тісно пов'язаний із абсолютним вмістом CD19-лімфоцитів (r=0,90); ІІ - із концентрацією IgA (r=-0,59) та ЦІК середніх (r=-0,68) і дрібних (r=-0,62) розмірів; ІІІ - із рівнем ЦІК великих розмірів (r=0,74), відносним вмістом CD19-лімфоцитів (r=-0,52), IgA (r=0,49) та IgG (r=-0,40).

Коефіцієнт канонікальної кореляції між першою парою радикалів складає 0,986 (χ^2=413; Λ Prime=0,002; $p<10^{-6}$). Іншими словами, стан адаптації детермінує стан В-ланки імунітету на 97%, що ілюструється рис. 4.14. Для другої пари радикалів r*=0,794 (χ^2=180; Λ Prime=0,06; $p<10^{-5}$), для третьої: 0,691 (χ^2=116; Λ Prime=0,17; p=0,003), тоді як зв'язки решти п'яти пар несуттєві.

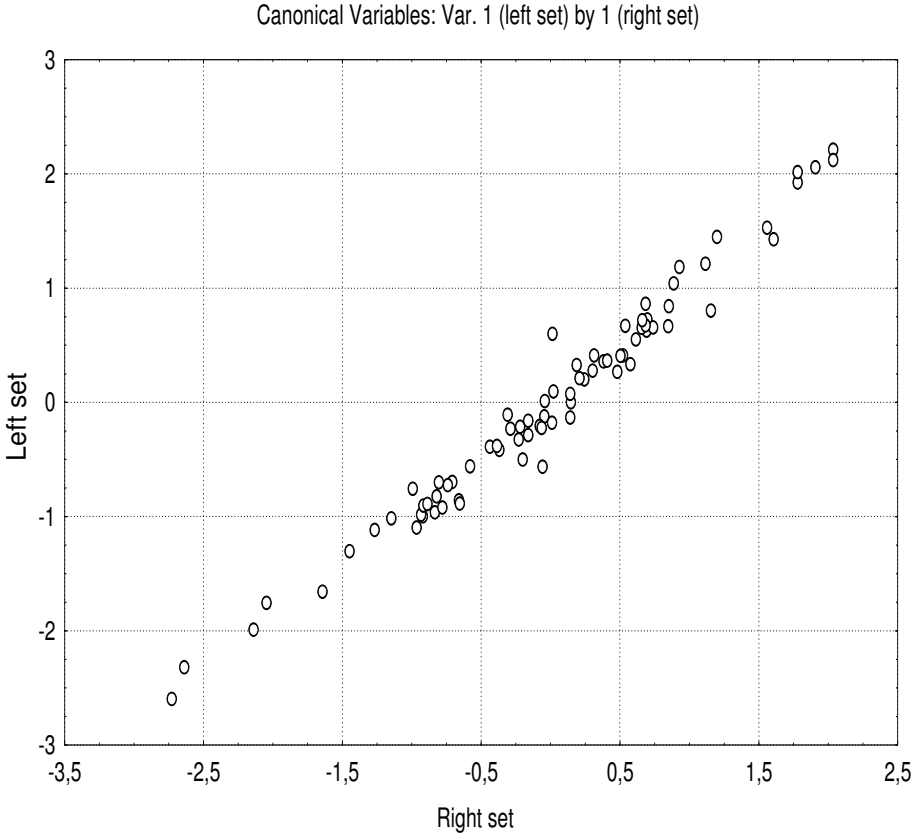


Рис 4.14. Канонікальний кореляційний зв'язок між параметрами адаптації (вісь абсцис) та В-ланки імунітету (вісь ординат)

Т- і кіллерна ланки імунітету. Факторна структура включає 15 пар радикалів, проте суттєва кореляція має місце лише між 4 парами. Перша пара засвідчує, що стан адаптації детермінує стан даних ланок імунітету на 98% (r^*= 0,988; χ^2=702; Λ Prime=10^{-5}; $p<10^{-6}$). Це положення візуалізоване на рис. 4.15.

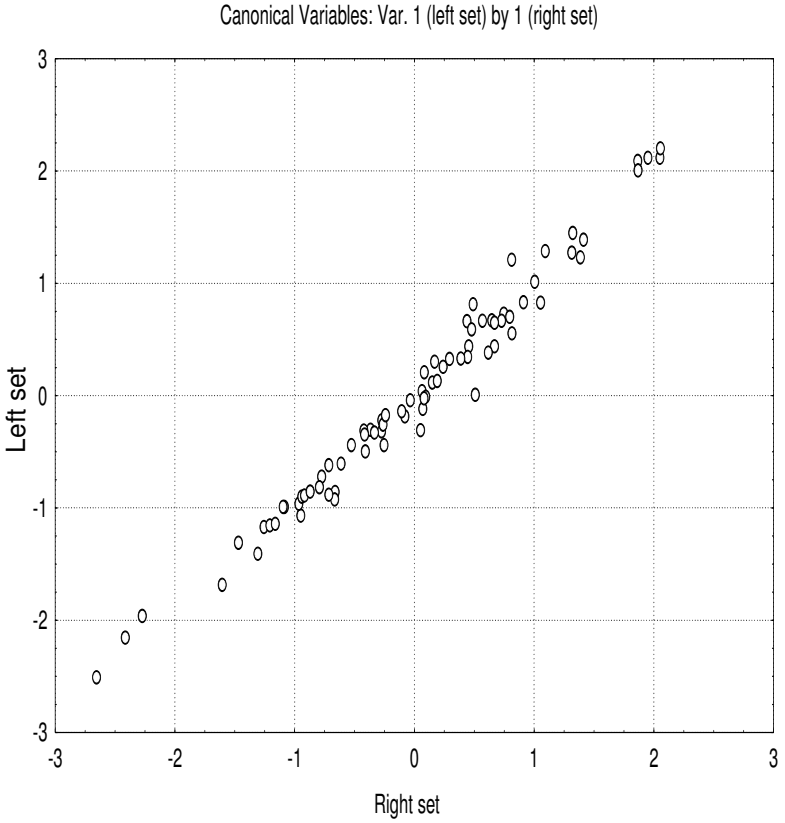


Рис 4.15. Канонікальний кореляційний зв'язок між параметрами адаптації (вісь абсцис) та Т- і кіллерної ланок імунітету (вісь ординат)

При цьому імунний радикал пов'язаний із абсолютним вмістом пан-лімфоцитів (r=0,97), популяції CD3-лімфоцитів (r=0,91), теофілінрезистентної (r=0,77) і теофілінчутливої (r=0,76) субпопуляцій та абсолютною величиною РБТЛ (r=0,83).

Другий радикал характеризує кіллерну ланку, будучи пов'язаним із вмістом CD16-лімфоцитів (r=0,92), природною кіллерною активністю (r=0,92) і антитілазалежною цитотоксичністю (r=0,75), а також вмістом 0-лімфоцитів (r=-0,53). Його канонікальна кореляція з другим адаптаційним радикалом складає 0,953 (χ^2=478; Λ Prime=0,0003; $p<10^{-6}$).

Фагоцитарна ланка імунітету та неспецифічний захист. Параметри структуровані у 15 пар радикалів, з-поміж них суттєва канонікальна кореляція має місце між п'ятьма. При цьому перший радикал характеризує відносний (r=-0,87) і абсолютний (r=-0,92) вміст нейтрофілів, їх фагоцитарну (r=-0,58) і мікробну (r=-0,60) ємність та бактерицидну здатність (r=-0,36). Третій радикал пов'язаний, в основному, із абсолютним вмістом моноцитів (r=0,85), макрофагів (r=0,75) і їх мікробною ємністю (r=0,75) - з одного боку, та інтенсивними параметрами мікрофагів: ІБЦ (r=0,65), ІК (r=0,60), ФЧ (r=0,42), а також лізоцимом (r=0,50) - з іншого боку. Другий та четвертий радикали не мають достатньо тісних зв'язків із параметрами даної ланки.

Коефіцієнти канонікальної кореляції для перших п'яти пар радикалів складають відповідно 0,997; 0,994; 0,990; 0,948 і 0,851 (χ^2= 1187÷266; $p<10^{-6}$÷ 0,005). Для ілюстрації зв'язку обмежимося першою парою радикалів (рис. 4.16).

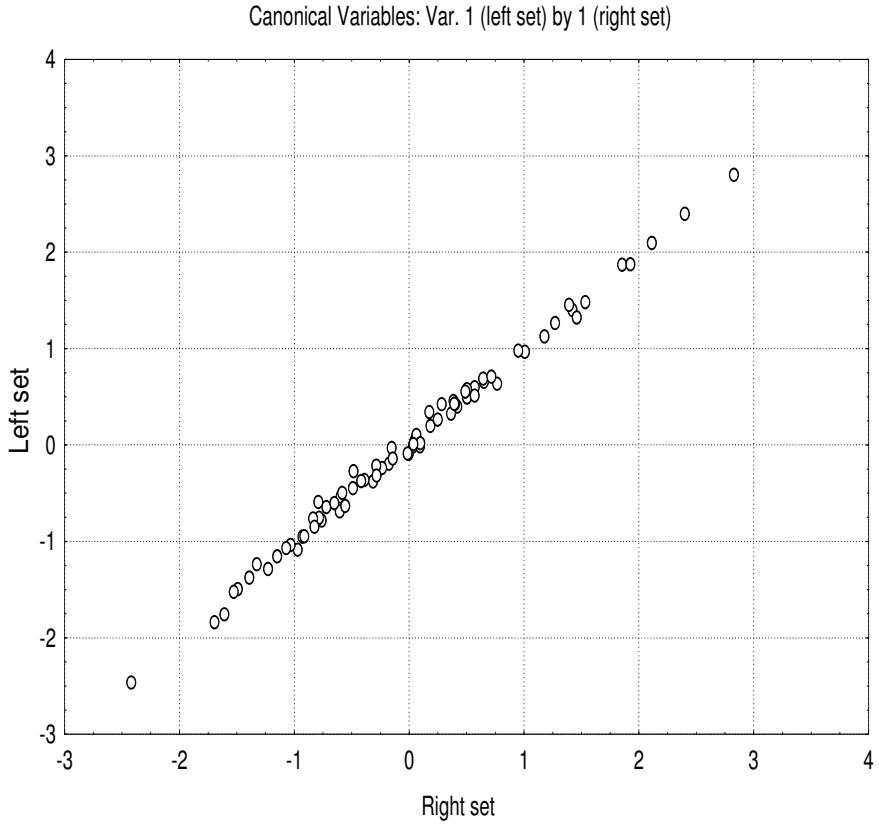


Рис 4.16. Канонікальний кореляційний зв'язок між параметрами адаптації (вісь абсцис) та фагоцитозу і неспецифічного захисту (вісь ординат)

Отже, параметри ЗАРО тісно корелюють із параметрами антибактеріальних захисних систем, що відображує патогенетичні зв'язки між станом адаптації і резистентності організму.

4.3. Метаболічні і гормональні фактори імунодисфункції

Спочатку методом канонікального аналізу проаналізовано залежність Т-ланки в цілому від метаболічних і гормональних чинників. Виявлено (рис. 4.17), що коефіцієнт канонікальної кореляції між першою парою коренів метаболічно-гормональних і Т-клітинних параметрів складає 0,986 (χ^2=541; Λ Prime<10^{-3}; p<10^{-3}). При цьому перший метаболічно-гормональний корінь вірогідно корелює із загальною антипротеазною активністю плазми (r=-0,91), урикемією (r=0,40), активністю каталази (r=0,35) і пізньою постпрандіальною гіперглікемією (r=0,34). Заслуговує на увагу кореляція із активністю СОД (r=0,29) та ІАП (r=0,26).

І корінь параметрів Т-клітинної ланки імунітету репрезентується, передовсім, відносним рівнем CD3-лімфоцитів (r=0,94) та їх теофілінрезистентної субпопуляції (r=0,82), абсолютним рівнем останніх (r=0,51), відносним рівнем теофілінчутливих Т-лімфоцитів (r=0,46), РБТЛ (r=0,45), "активних" Т-лімфоцитів (r=0,42), CD4-лімфоцитів (r=0,29), абсолютним - CD3-лімфоцитів (r=0,34) теофілінчутливих (r=0,28) і "активних" (r=0,28) Т-лімфоцитів.

Канонікальна кореляція між другою парою радикалів складає 0,924 (χ^2=386; Λ Prime <10^{-3}; p=0,018). При цьому другий метаболічно-гормональний корінь корелює, передовсім, із параметрами ОГТТ: базальною глікемією (r=-0,58), пізньою (r=-0,51) і ранньою (r=-0,37) постпрандіальною гіперглікемією, а також урикемією (r=0,44), активністю АсТ (r=0,39) і рівнем МДА (r=-0,34). Другий корінь Т-ланки імунітету представлений абсолютним вмістом теофілінчутливих Т-лімфоцитів (r=0,30) та РБТЛ (r=-0,28).

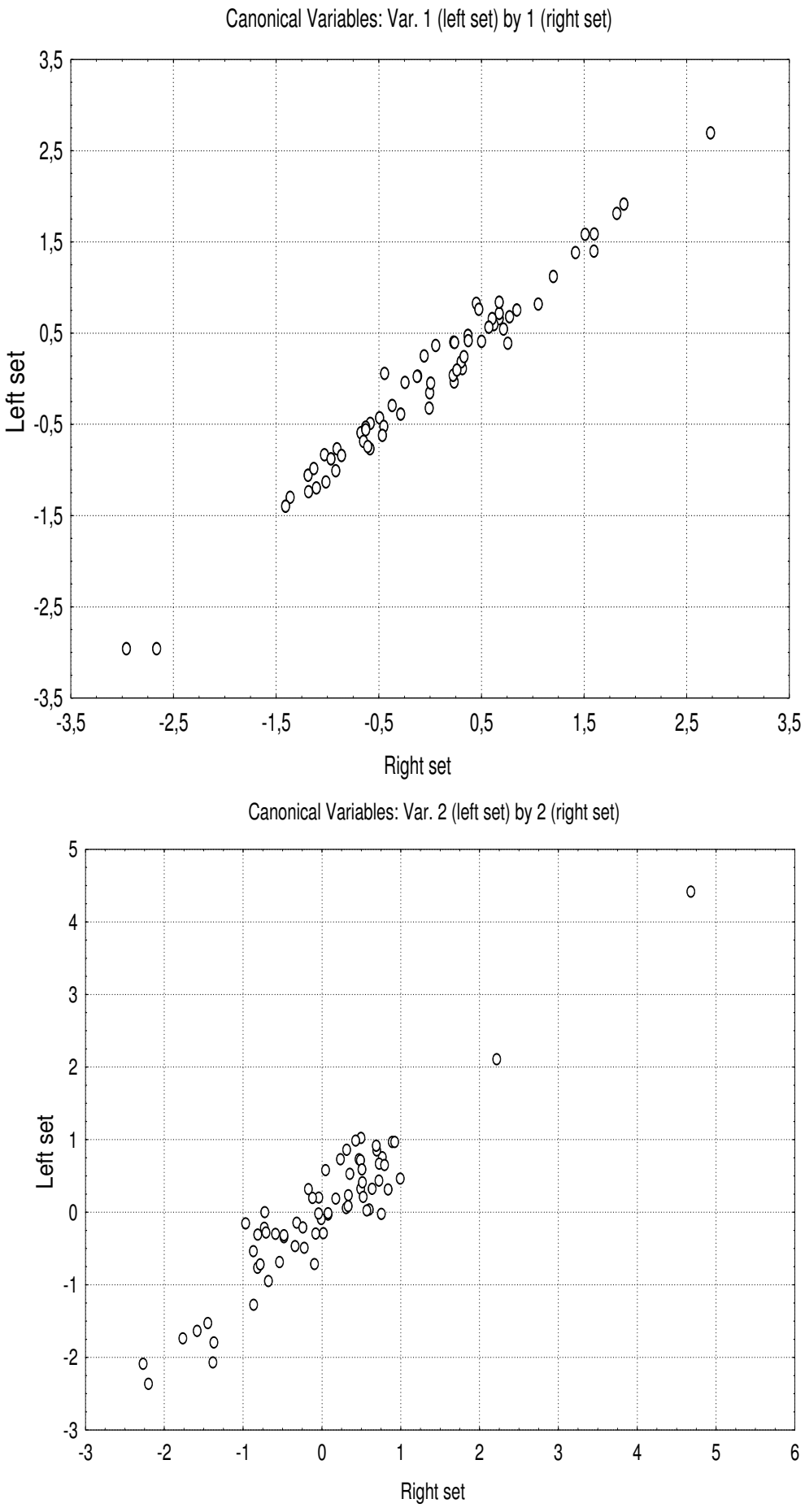


Рис. 4.17. Канонікальна залежність стану Т-ланки імунітету (вісь Y) від метаболічно-гормональних чинників (вісь X)

На наступному етапі методом множинної регресії отримано рівняння для обчислення величин конкретних параметрів Т-ланки, детермінованих метаболічно-гормональними параметрами. Видно, що **відносний** вміст CD3-лімфоцитів детермінується, головним чином (на 92%), загальною антипротеазною активністю плазми і урикемією (табл. 4.2, рис. 4.18). Натомість **абсолютний** вміст CD3-лімфоцитів (табл. 4.11) детермінується метаболічними факторами лише на 33%, при цьому вклад їх приблизно одинаковий.

Таблиця 4.2

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічно-гормональних детермінаторів відносного вмісту CD3-лімфоцитів

Незалежні (детермінуючі) змінні	**r**	**b**	**±m**	**t**	**p**
Загальна антипротеазна активність	-0,91	-12,2	0,92	13,2	$<10^{-6}$
Сечова кислота	0,49	5,47	2,72	2,0	0,049
Каталаза	0,34	0,006	0,005	1,1	0,26
Індекс адаптації Поповича	0,33	0,22	0,23	0,9	0,35
		a=75,5	3,3	22,7	$<10^{-6}$

Стандартна похибка для залежної змінної: ±2,1%; R=0,923; R^2=0,851; $F_{(5,6)}$=69,9; $p<10^{-5}$

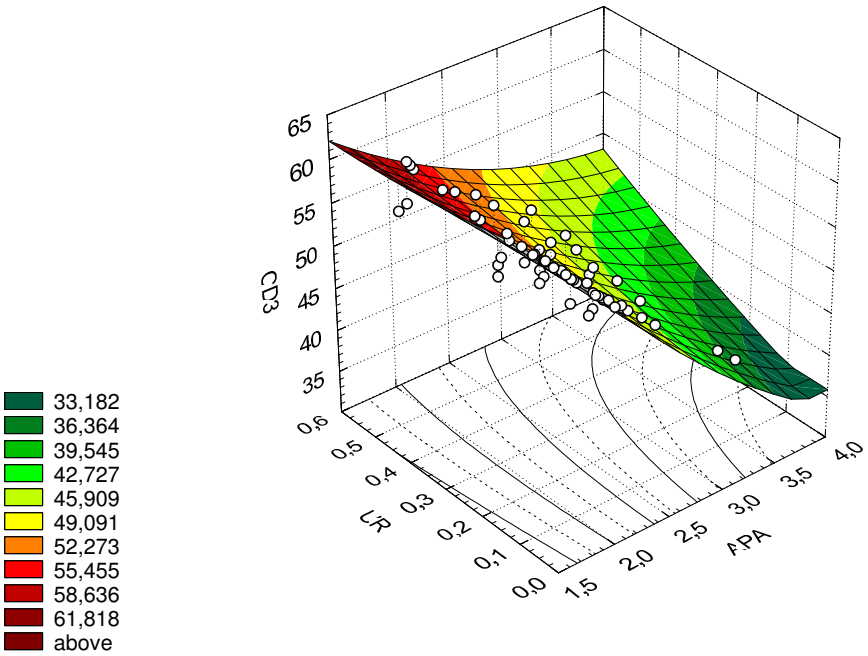


Рис. 4.18. Залежність відносного вмісту CD3-лімфоцитів від загальної антипротеазної активності (APA) та урикемії (UR)

Таблиця 4.3

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічних детермінаторів абсолютного вмісту CD3-лімфоцитів

Незалежні (детермінуючі) змінні	**r**	**b**	**±m**	**t**	**p**
Амілаза	-0,36	-0,012	0,005	2,1	0,036
Загальна антипротезна активність	-0,35	-0,296	0,118	2,5	0,015
Сечова кислота	0,34	0,28	0,41	0,7	0,50
Креатинін	0,30	0,009	0,005	1,7	0,09
Холестерин пребета- і бета-ЛП	0,29	0,065	0,051	1,3	0,21
Сечовина	0,29	-0,024	0,043	0,6	0,58
		a=1,19	0,44	2,7	0,009

Стандартна похибка для залежної змінної: ±0,30 Г/л; R=0,572; R^2=0,327; $F_{(6,6)}$=4,9; $p<10^{-3}$

Відносний вміст субпопуляції CD4-лімфоцитів слабко (на 22%), але вірогідно визначається пізньою постпрандіальною гіперглікемічною реакцією ОГТТ та базальним рівнем пребета- і бета-ліпопротеїдів і глікемії (табл. 4.4, рис. 4.19).

Таблиця 4.4

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічно-гормональних детермінаторів відносного вмісту CD4-лімфоцитів

Незалежні (детермінуючі) змінні	**r**	**b**	**±m**	**t**	**p**
Гіперглікемічна реакція через 2,5 год	0,35	0,096	0,045	2,1	0,037
Пребета- і бета-ліпопротеїди	-0,33	-0,232	0,094	2,5	0,016
Базальна глікемія	-0,24	-2,28	1,61	1,4	0,16
		a=40,6	10,0	4,1	<0,001

Стандартна похибка для залежної змінної: ±6,5%; R=0,468; R^2=0,219; $F_{(3,6)}$=5,9; p=0,002

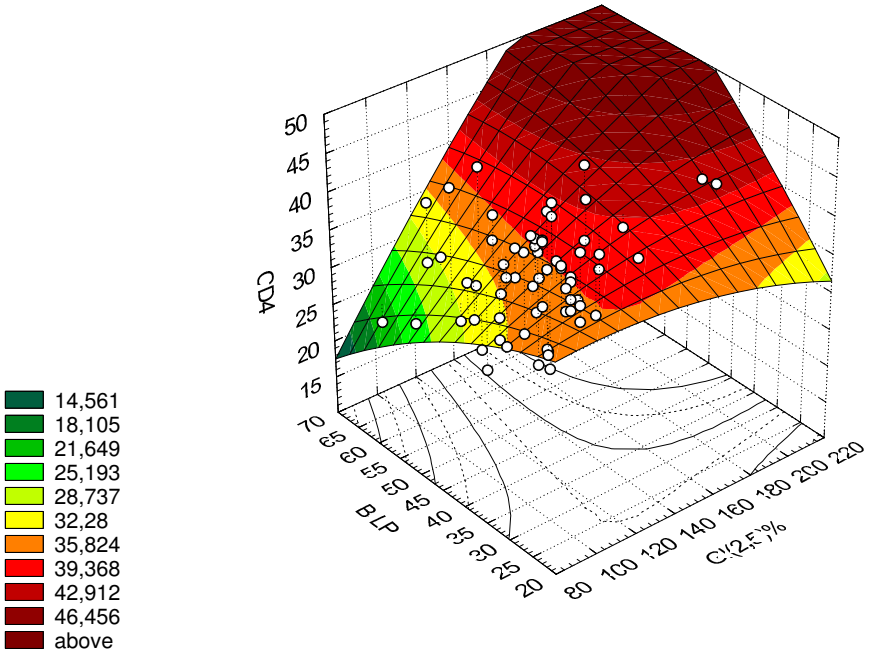


Рис. 4.19. Залежність відносного вмісту CD4-лімфоцитів від пізньої гіперглікемічної реакції та рівня бета-ліпопротеїдів

Аналогічна міра детермінації абсолютного рівня CD4-лімфоцитів пов'язана із пізньою постпрандіальною гіперглікемічною реакцією та глюкокортикоїдною функцією (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічно-гормональних детермінаторів абсолютного вмісту CD4-лімфоцитів

Незалежні (детермінуючі) змінні	**r**	**b**	**±m**	**t**	**p**
Гіперглікемічна реакція через 2,5 год	0,38	0,0052	0,0018	2,9	0,004
Екскреція з сечею 17-ОКС	-0,33	-0,0384	0,0156	2,5	0,017
		a=0,50	0,26	1,93	0,058

Стандартна похибка для залежної змінної: ±0,26 Г/л; R=0,464; R^2=0,215; $F_{(2,6)}$=8,8; $p<10^{-3}$

Відносний рівень субпопуляції "активних" Т-лімфоцитів на 35% визначається констелляцією п'яти метаболічних параметрів (табл. 4.6), з-поміж яких можна відмітити загальну антипротеазну активність і активність СОД (рис. 4.20.

Абсолютний вміст "активних" Т-лімфоцитів детермінується на 25% пізньою постпрандіальною гіперглікемічною реакцією ОГТТ та базальною активністю лужної фосфатази (табл. 4.7, рис. 4.21).

Таблиця 4.6

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічних детермінаторів відносного вмісту "активних" Т-лімфоцитів

Незалежні (детермінуючі) змінні	**r**	**b**	**±m**	**t**	**p**
Загальна антипротеазна активність	-0,35	-3,68	1,41	2,6	0,012
Аланінова трансаміназа	-0,35	-1,86	3,73	0,5	0,62
Аспарагінова трансаміназа	-0,34	-9,87	5,50	1,8	0,08
Супероксиддисмутаза	0,33	0,070	0,033	2,1	0,04
Малоновий диальдегід	0,28	0,051	0,022	2,3	0,02
		a=22,4	4,7	4,8	$<10^{-4}$

Стандартна похибка для залежної змінної: ±3,9%; R=0,590; R^2=0,348; $F_{(5,6)}$=6,5; $p<10^{-4}$

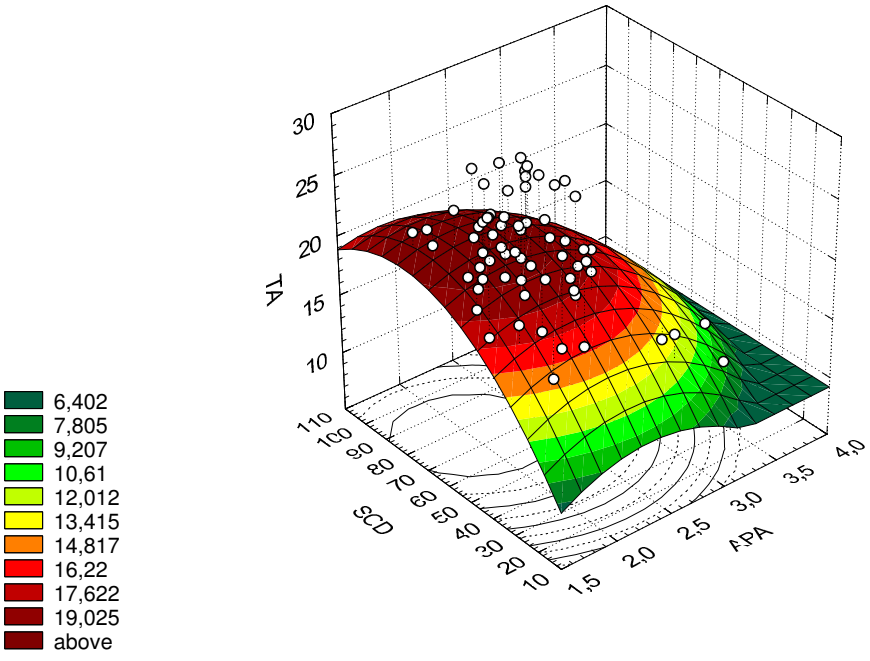


Рис. 4.20. Залежність відносного вмісту "активних" Т-лімфоцитів від загальної антипротеазної активності та активності супероксиддисмутази

Таблиця 4.7

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічно-гормональних детермінаторів абсолютного вмісту "активних" Т-лімфоцитів

Незалежні (детермінуючі) змінні	**r**	**b**	**±m**	**t**	**p**
Гіперглікемічна реакція через 2,5 год	0,40	0,0030	0,0009	3,4	0,001
Лужна фосфатаза	0,28	0,0615	0,0344	1,8	0,08
Сечова кислота	0,24	0,252	-0,157	1,6	0,11
		a=-0,05	0,11	0,5	0,65

Стандартна похибка для залежної змінної: ±0,13 Г/л; R=0,497; R^2=0,246; $F_{(3,6)}$=6,88; p<10^{-3}

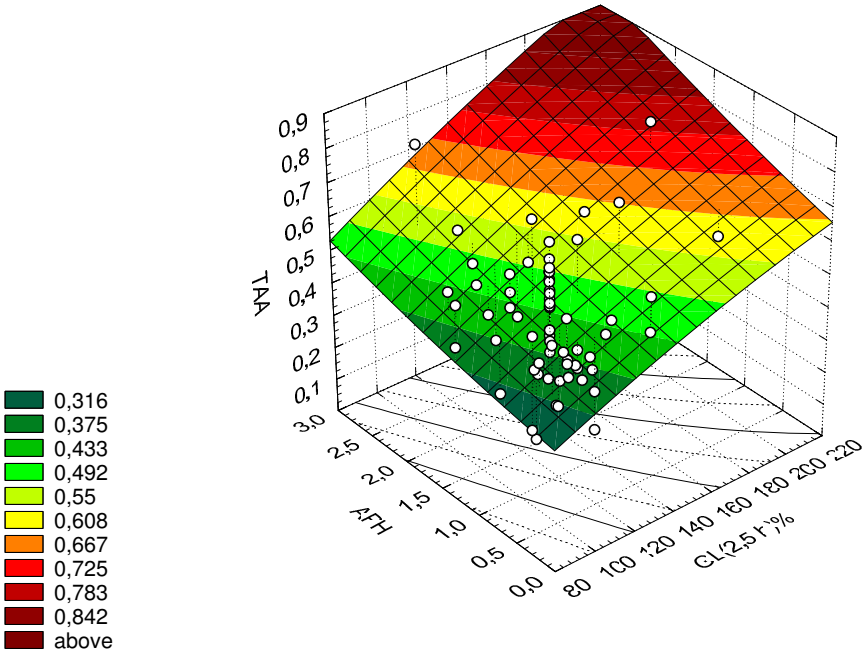


Рис. 4.21. Залежність абсолютного вмісту "активних" Т-лімфоцитів від пізньої гіперглікемісної реакції та активності лужної фосфатази

Відносний вміст теофілінрезистентних Т-лімфоцитів на 68% визначається констелляцією п'яти метаболічно-гормональних параметрів (табл. 4.8), з-поміж котрих найбільший вклад вносять загальна антипротеазна активність, активність каталази та індекс адаптації Поповича (рис. 4.22, 4.23)

Таблиця 4.8

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічно-гормональних детермінаторів відносного вмісту теофілінрезистентних Т-лімфоцитів

Незалежні (детермінуючі) змінні	**r**	**b**	**±m**	**t**	**p**
Загальна антипротеазна активність	-0,77	-11,8	1,6	7,3	<10^{-6}
Каталаза	0,37	0,015	0,008	1,8	0,08
Індекс адаптації Поповича	0,40	0,68	0,40	1,7	0,097
Гіперглікемічна реакція через 2,5 год	0,33	0,072	0,025	2,9	0,005
Сечова кислота	0,28	-2,07	4,76	0,4	0,66
		a=44,5	6,2	7,2	<10^{-6}

Стандартна похибка для залежної змінної: ±3,7%; R=0,825; R^2=0,680; $F_{(5,6)}$=25,9; p<10^{-5}

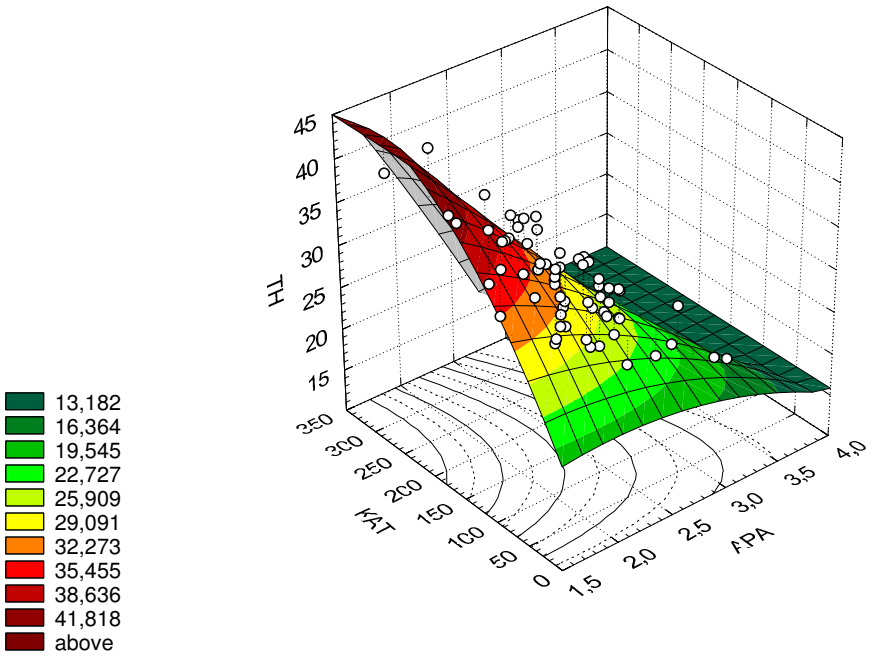


Рис. 4.22. Залежність відносного вмісту теофілінрезистентних (Th) Т-лімфоцитів від загальної антипротеазної активності та активності каталази

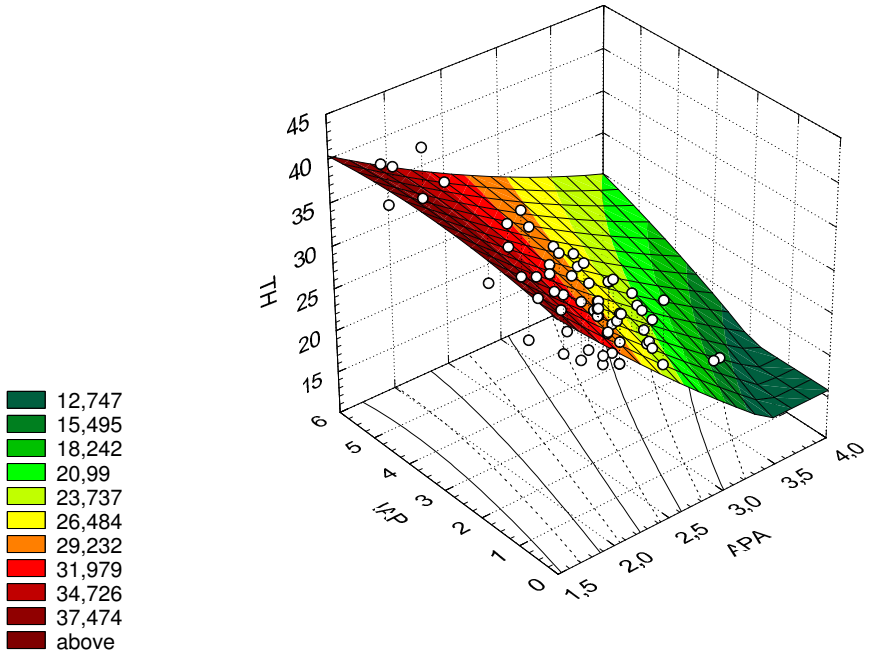


Рис. 4.23. Залежність відносного вмісту теофілінрезистентних (Th) Т-лімфоцитів від загальної антипротеазної активності та індексу адаптації

Абсолютний вміст даної субпопуляції детермінований лише на 24% (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічних детермінаторів абсолютного вмісту теофілінрезистентних Т-лімфоцитів

Незалежні (детермінуючі) змінні	**r**	**b**	**±m**	**t**	**p**
Загальна антипротеазна активність	-0,48	-0,305	0,086	3,6	<0,001
Сечова кислота	0,30	0,259	0,281	0,9	0,36
		a=1,30	0,25	5,2	$<10^{-5}$

Стандартна похибка для залежної змінної: ±0,22 Г/л;R=0,491; R^2=0,241; $F_{(2,6)}$=10,2; p<0,001

Відносний вміст теофілінчутливої субпопуляції Т-лімфоцитів на 65% підлеглий гальмівному впливу загальної антипротеазної активності та стимулювальному - вмісту в плазмі сечової кислоти, пребета- і бета-ліпопротеїдів і глюкози (рис. 4.24, табл. 4.10)

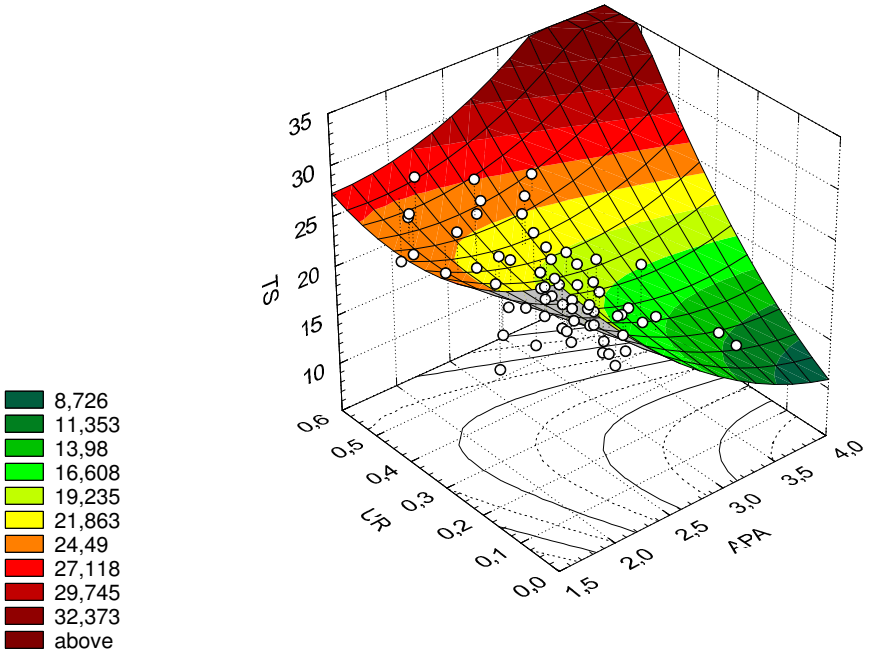


Рис. 4.24. Залежність відносного вмісту теофілінчутливих (Ts) Т-лімфоцитів від загальної антипротеазної активності та урикемії

Таблиця 4.10

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічних детермінаторів відносного вмісту теофілінчутливих Т-лімфоцитів

Незалежні (детермінуючі) змінні	**r**	**b**	**±m**	**t**	**p**
Загальна антипротеазна активність	-0,50	-4,52	1,39	3,3	0,002
Сечова кислота	0,45	10,5	4,8	2,2	0,031
Пребета- і бета-ліпопротеїди	0,34	0,116	0,053	2,2	0,034
Базальна глікемія	0,25	2,16	0,86	2,5	0,015
		a=14,5	5,6	2,6	0,012

Стандартна похибка для залежної змінної: ±3,6%; R=0,651; R^2=0,424; $F_{(4,6)}$=11,4; $p<10^{-5}$

Аналогічна міра детермінації (64%) абсолютного рівня теофілінчутливих Т-лімфоцитів пов'язана із прямим впливом урикемії, холестерину в складі пребета- і бета-ліпопротеїдів, креатиніну і сечовини плазми та інверсним - активності амілази і антипротеаз (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічних детермінаторів абсолютного вмісту теофілінчутливих Т-лімфоцитів

Незалежні (детермінуючі) змінні	**r**	**b**	**±m**	**t**	**p**
Сечова кислота	0,44	0,309	0,177	1,7	0,09
Амілаза	-0,38	-0,0053	0,0024	2,2	0,029
Холестерин пребета- і бета-ЛП	0,36	0,035	0,022	1,6	0,12
Креатинін	0,35	0,005	0,002	2,2	0,028
Загальна антипротеазна активність	-0,33	-0,108	0,051	2,1	0,038
Сечовина	0,32	-0,02	0,02	0,9	0,35
		a=0,28	0,19	1,5	0,14

Стандартна похибка для залежної змінної: ±0,13 Г/л; R=0,636; R^2=0,404; $F_{(6,6)}$=6,8; $p<10^{-4}$

Нарешті, реакція бласттрансформації Т-лімфоцитів на ФГА визначається, з одного боку, гальмівним впливом антипротеаз, а з іншого - активуючим впливом, передовсім, каталази і гамма-глобулінів (табл. 4.12, рис. 4.25, 4.26)

Таблиця 4.12

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічно-гормональних детермінаторів реакції бласттрансформації Т-лімфоцитів

Незалежні (детермінуючі) змінні	**r**	**b**	**±m**	**t**	**p**
Загальна антипротеазна активність	-0,42	-7,5	2,6	2,9	0,005
Каталаза	0,40	0,020	0,018	1,1	0,27
Гамма-глобуліни	0,40	0,344	0,315	1,1	0,28
Загальний білок	0,34	0,339	0,162	2,1	0,041
Псевдохолінестераза	0,30	0,043	0,020	2,1	0,037
Пізня постпрандіальна гіперглікемія	0,27	1,62	1,37	1,2	0,24
		a=20,2	14,5	1,4	0,17

Стандартна похибка для залежної змінної: ±7,1%; R=0,647; R^2=0,418; $F_{(6,6)}$=7,2; $p<10^{-5}$

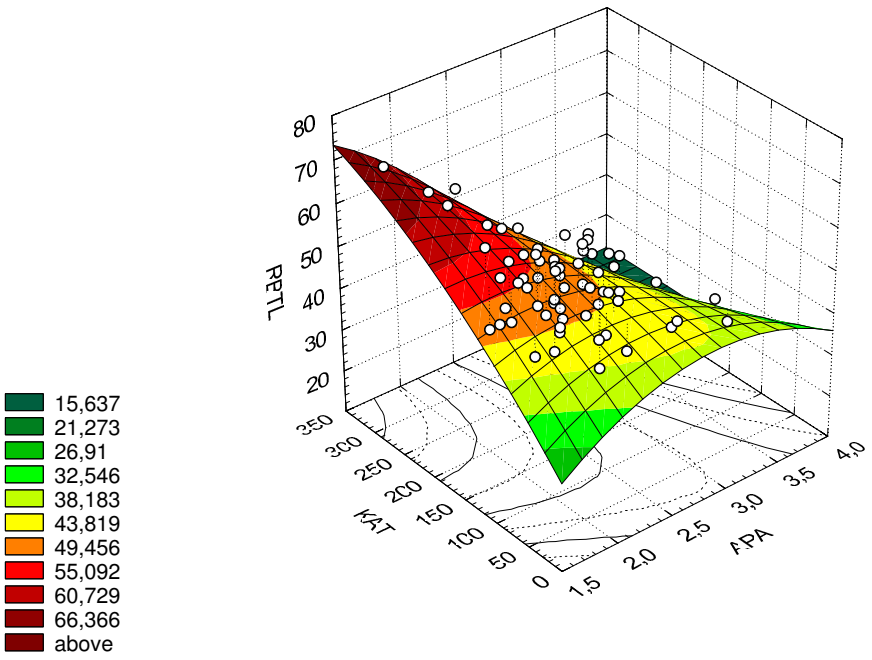


Рис. 4.25. Залежність реакції бласттрансформації Т-лімфоцитів від загальної антипротеазної активності та активності каталази

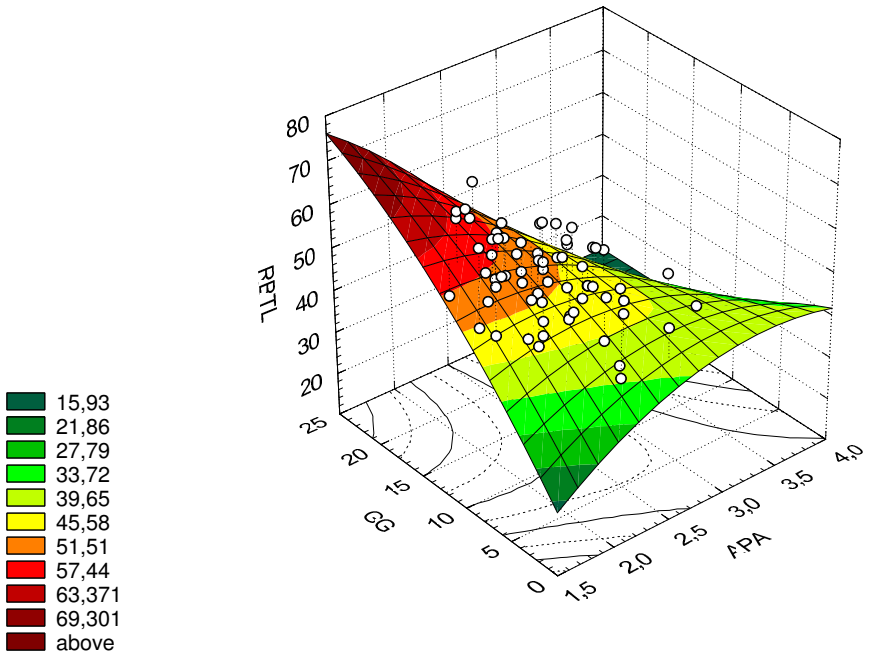


Рис. 4.26. Залежність реакції бласттрансформації Т-лімфоцитів від загальної антипротеазної активності та рівня в плазмі гамма-глобулінів

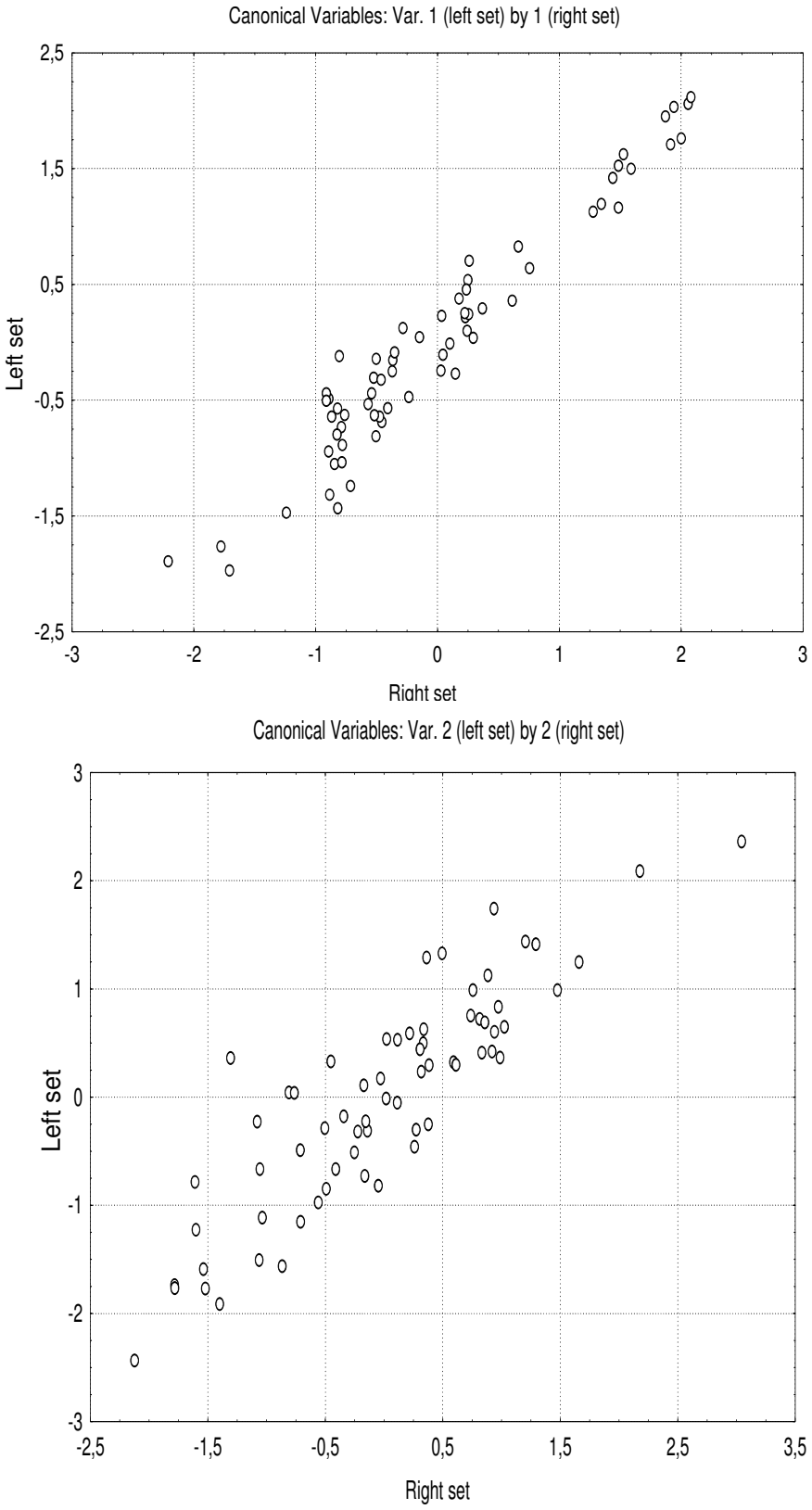


Рис. 4.27. Канонікальна залежність стану кіллерної ланки імунітету (вісь Y) від метаболічно-гормональних чинників (вісь X)

Канонікальний аналіз зв'язку між кіллерною ланкою імунітету та метаболічно-гормональними чинниками виявляє теж дві пари коренів. Перша пара з боку детермінуючих параметрів представлена екскрецією 17-КС (r=0,89), індексом адаптації Поповича (r=0,39), активністю каталази (r=0,32) і γ-імуноглобулінемією (r=0,27), а з боку детермінованих - рівнем натуральних кіллерів (r=0,975), природної кіллерної активності (r=0,96) і антитілазалежної цитотоксичності (r=0,86). Коефіцієнт канонікальної кореляції складає 0,968 (χ^2=277; Λ Prime=0,003; p<10^{-3}). Друга пара представлена відповідно загальною антипротеазною активністю (r=0,70), урикемією (r=-0,51), активністю СОД (r=-0,36) і рівнем малонового диальдегіду (r=0,31) та рівнем Т-кіллерів (r=-0,87). При цьому r*=0,881; χ^2=149; Λ Prime=0,041; p=0,001. Залежність візуалізована на рис. 4.27.

За даними регресивного аналізу, рівень Т-кіллерів на 53% детермінується гальмівним впливом антипротеаз і стимулюючим - уремії, а також пребета- і бета-ліпопротеїдів і супероксиддисмутази (табл. 4.13, рис. 4.28).

Таблиця 4.13

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічних детермінаторів рівня Т-кіллерів

Незалежні (детермінуючі) змінні	**r**	**b**	**±m**	**t**	**p**
Загальна антипротеазна активність	-0,66	-5,35	1,00	5,3	$<10^{-6}$
Сечова кислота	0,50	5,99	3,37	1,8	0,08
Пребета- і бета-ліпопротеїди	0,31	0,087	0,038	2,3	0,026
Супероксиддисмутаза	0,26	0,026	0,021	1,2	0,22
		a=28,6	3,7	7,7	$<10^{-6}$

Стандартна похибка для залежної змінної: ±2,5%; R=0,728; R^2=0,530; $F_{(4,6)}$=17,5; $p<10^{-5}$

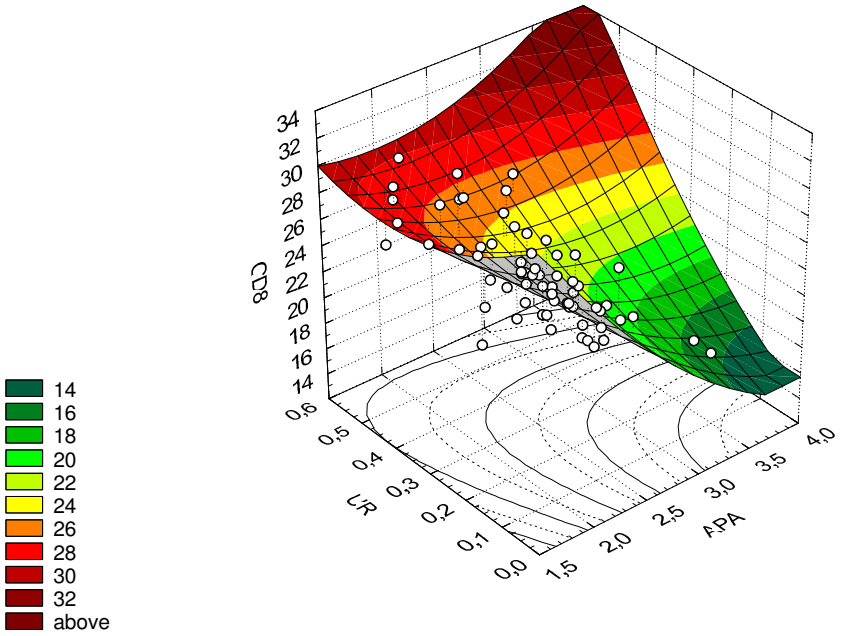


Рис. 4.28. Залежність вмісту CD8-лімфоцитів від загальної антипротеазної активності та уремії

Рівень натуральних кіллерів на 79% визначається прямим впливом андрогенних і тиреоїдних гормонів та каталази (табл. 4.14, рис. 4.29).

Таблиця 4.14

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічно-гормональних детермінаторів рівня натуральних кіллерів

Незалежні (детермінуючі) змінні	**r**	**b**	**±m**	**t**	**p**
17-КС сечі	0,85	0,350	0,034	10,1	$<10^{-6}$
Трийодтиронін	0,50	2,50	1,90	2,1	0,039
Індекс адаптації Поповича	0,39	0,669	0,184	3,6	<0,001
Каталаза	0,32	0,007	0,004	1,7	0,09
		a=-18,5	2,00	9,3	$<10^{-6}$

Стандартна похибка для залежної змінної: ±1,76%; R=0,891; R^2=0,794; $F_{(4,6)}$=59,7; $p<10^{-5}$

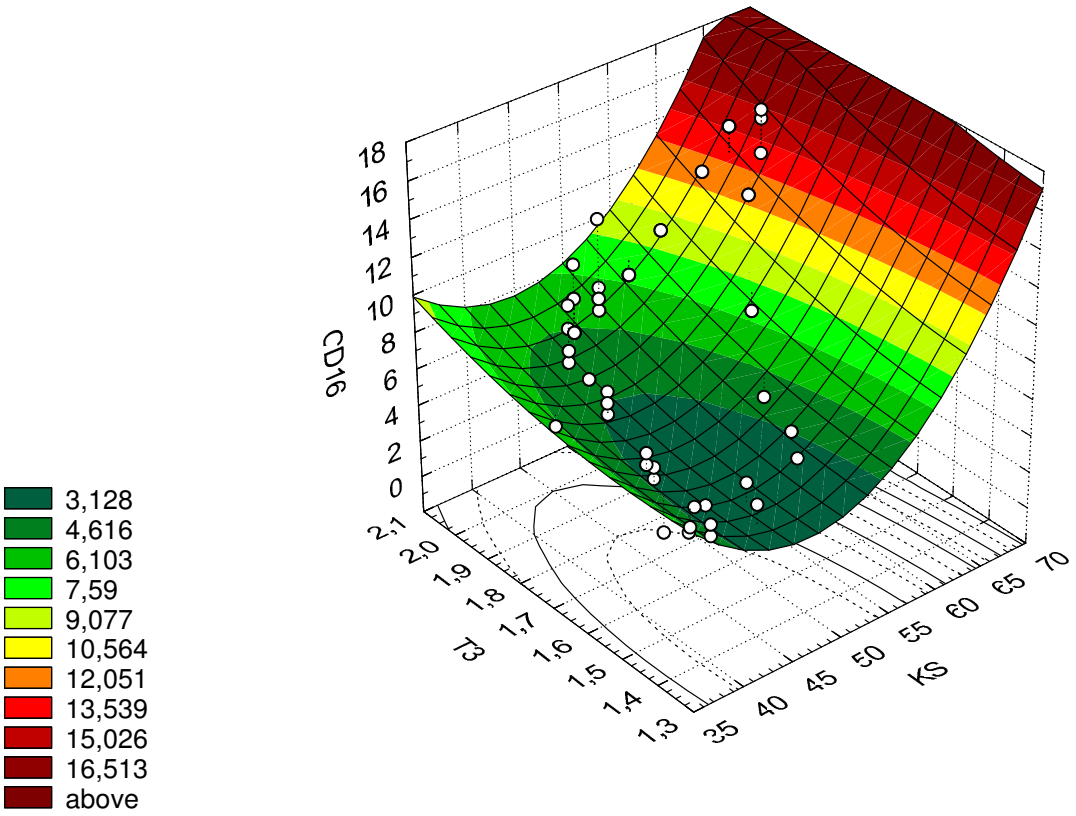


Рис. 4.29. Залежність вмісту CD16-лімфоцитів від екскреції з сечею 17-КС та вмісту в плазмі Т3

Дані адаптивні гормони детермінують також природну кіллерну активність на 81% (табл. 4.15, рис. 4.30) і антитілазалежну цитотоксичність на 74% (табл. 4.16, рис. 4.31).

Таблиця 4.15

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічно-гормональних детермінаторів природної кіллерної активності

Незалежні (детермінуючі) змінні	**r**	**b**	**±m**	**t**	**p**
17-КС сечі	0,84	0,667	0,069	9,6	$<10^{-6}$
Трийодтиронін	0,46	5,50	2,41	2,3	0,026
Індекс адаптації Поповича	0,39	1,48	0,36	4,1	<0,001
Каталаза	0,32	0,009	0,008	1,1	0,29
17-ОКС сечі	-0,29	-0,79	0,21	3,7	<0,001
		a=-31,1	4,2	7,4	$<10^{-6}$

Стандартна похибка для залежної змінної: ±3,5%; R=0,900; R^2=0,810; $F_{(5,6)}$=51,8; $p<10^{-5}$

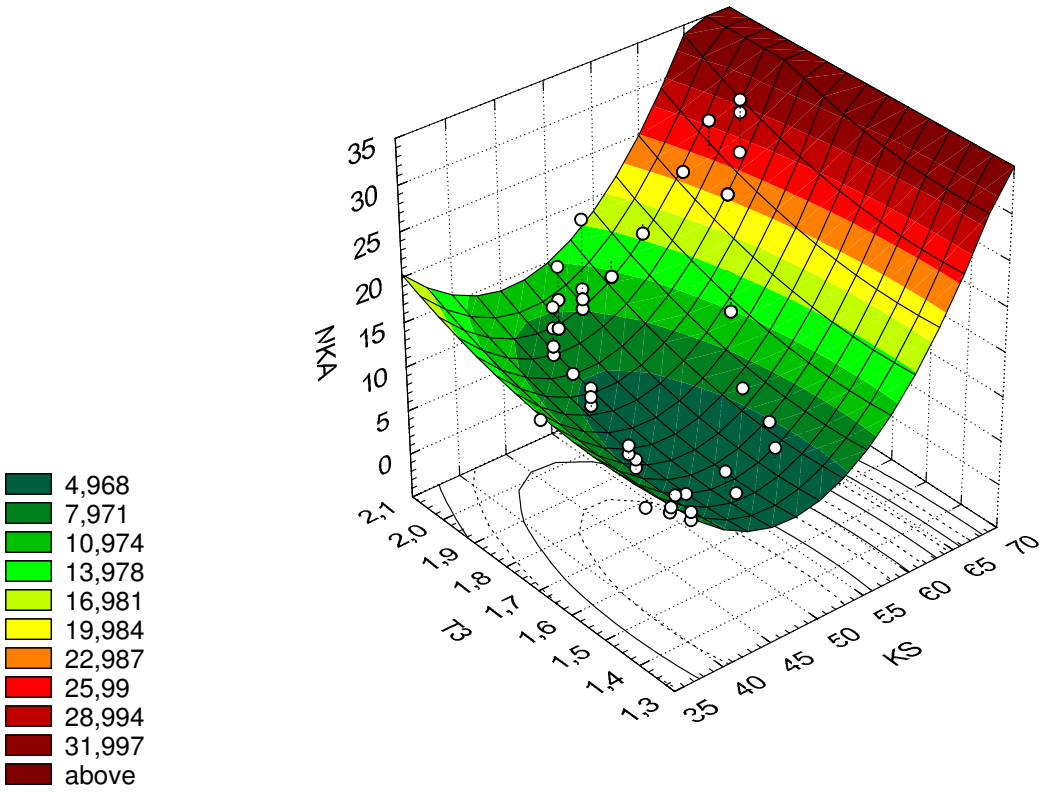


Рис. 4.30. Залежність натуральної кіллерної активності від екскреції з сечею 17-КС та вмісту в плазмі Т3

Таблиця 4.16

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічно-гормональних детермінаторів антитілазалежної цитотоксичності

Незалежні (детермінуючі) змінні	**r**	**b**	**±m**	**t**	**p**
17-КС сечі	0,75	0,65	0,11	6,0	$<10^{-6}$
Трийодтиронін	0,68	19,4	3,9	4,9	$<10^{-5}$
Сечовина	-0,34	-0,84	0,51	1,7	0,10
Малоновий диальдегід	0,32	0,052	0,033	1,5	0,13
Індекс адаптації Поповича	0,30	1,62	0,58	2,8	0,007
		a=-48,6	7,7	6,3	$<10^{-6}$

Стандартна похибка для залежної змінної: ±5,6%; R=0,863; R^2=0,744; $F_{(5,6)}$=35,5; $p<10^{-5}$

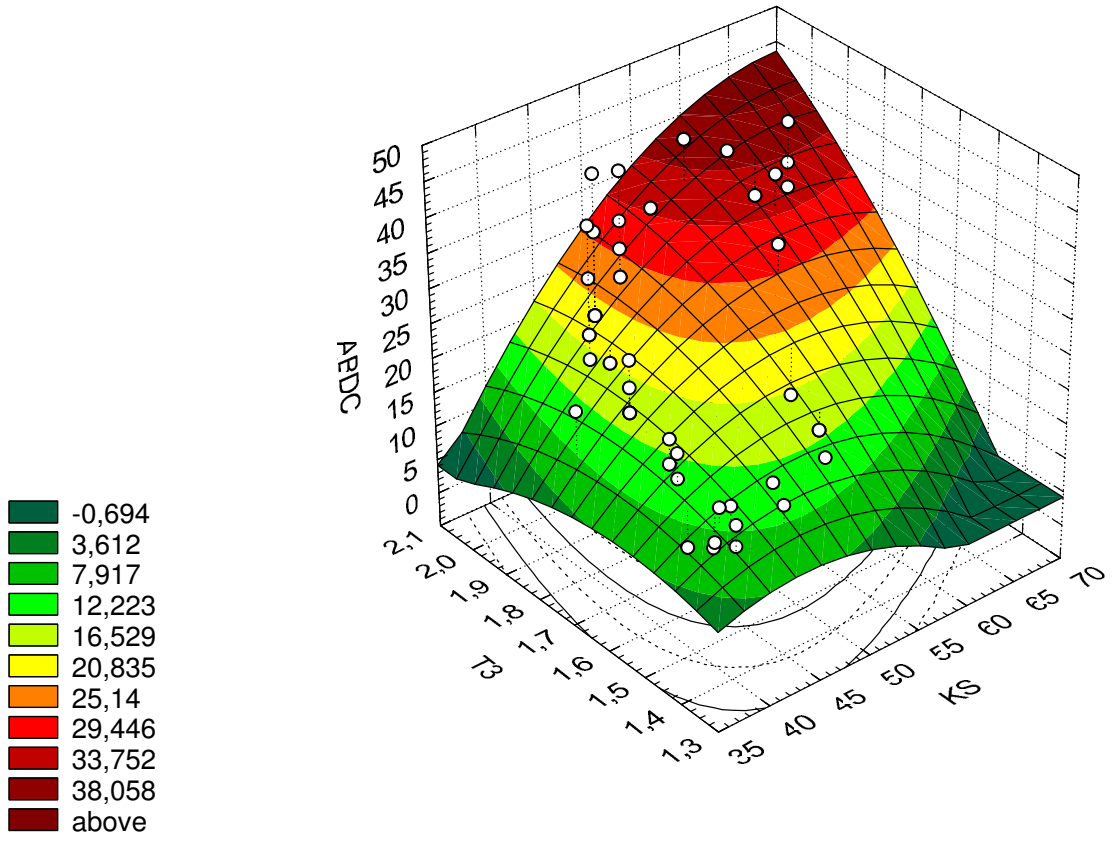


Рис. 4.31. Залежність антитілазалежної цитотоксичності (ABDC) від екскреції з сечею 17-КС та вмісту в плазмі Т3

Факторна структура канонікальної залежності стану В-ланки імунітету від метаболічно-гормональних чинників складніша порівняно з Т- і К-ланками: виявлено три пари канонікальних коренів (рис. 4.32).

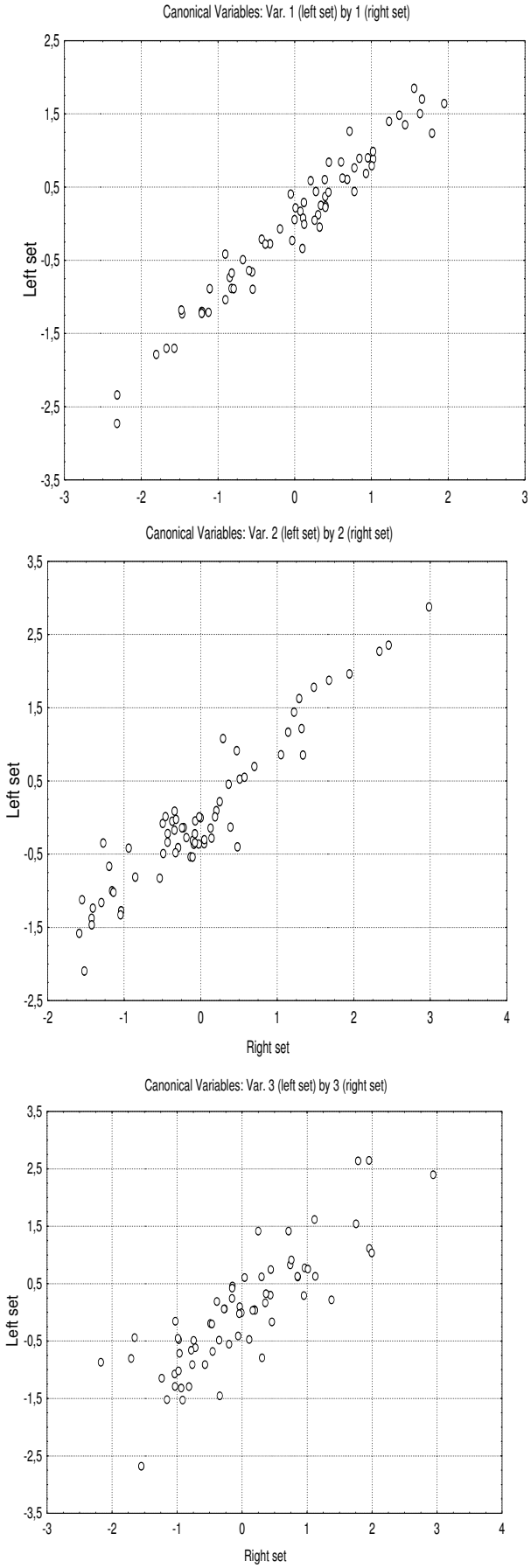


Рис. 4.32. Канонікальна залежність стану В-ланки імунітету (вісь Y) від метаболічно-гормональних чинників (вісь X)

При цьому перша пара з боку детермінуючих факторів представлена антипротеазною активністю (r=-0,89), урикемією (r=0,45), активністю каталази (r=0,40), γ-глобулінемією (r=0,40), пізньою постпрандіальною гіперглікемією (r=0,33) і активністю супероксиддисмутази (r=0,31), а з боку детермінованих параметрів - рівнем IgM (r=-0,95), IgG (r=0,57) і відносним вмістом В-лімфоцитів (r=-0,23). Коефіцієнт канонікальної кореляції між коренями першої пари складає 0,975 (χ^2=464; Λ Prime $<10^{-3}$; $p<10^{-3}$).

Другу пару коренів репрезентують відповідно γ-глобулінемія (r=0,82), загальна протеїнемія (r=0,51), трийодтиронінемія (r=0,35) і базальна глікемія (r=0,33) та імуноглобулінемія G (r=0,80) і відносний рівень В-лімфоцитів (r=0,22). При цьому r*=0,949; χ^2=329; Λ Prime=0,001; $p<10^{-3}$. Третю пару канонікальних коренів з боку метаболічно-гормональних факторів складають: пізня гіперглікемічна реакція (r=0,43), активність лужної фосфатази (r=0,38) і АсТ (r=-0,36), а з боку В-ланки - рівень IgA (r=-0,47), середніх (r=-0,46) і дрібних (r=-0,44) ЦІК та абсолютний вміст В-лімфоцитів (r=0,24). Коефіцієнт r*=0,843 (χ^2=227; Λ Prime=0,006; p=0,043). Викладене візуалізовано на рис 4.32.

За даними регресивного аналізу (табл. 4.17, рис. 4.33), відносний вміст В-лімфоцитів детермінується метаболічними факторами лише на 23%, при цьому негативно - холестерином α-ліпопротеїдів і молекулами середньої маси та позитивно - рівнем малонового диальдегіду і загального білка.

Таблиця 4.17

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічних детермінаторів відносного вмісту В-лімфоцитів

Незалежні (детермінуючі) змінні	**r**	**b**	**±m**	**t**	**p**
Холестерин альфа-ліпопротеїдів	-0,33	-1,73	0,72	2,4	0,02
Малоновий диальдегід	0,28	0,012	0,011	1,1	0,29
Загальний білок	0,26	0,055	0,039	1,4	0,17
Молекули середньої маси	-0,23	-0,004	0,002	2,1	0,035
		a=21,1	3,3	6,3	$<10^{-6}$

Стандартна похибка для залежної змінної: ±1,8%; R=0,480; R^2=0,230; $F_{(4,6)}$=4,6; p=0,002

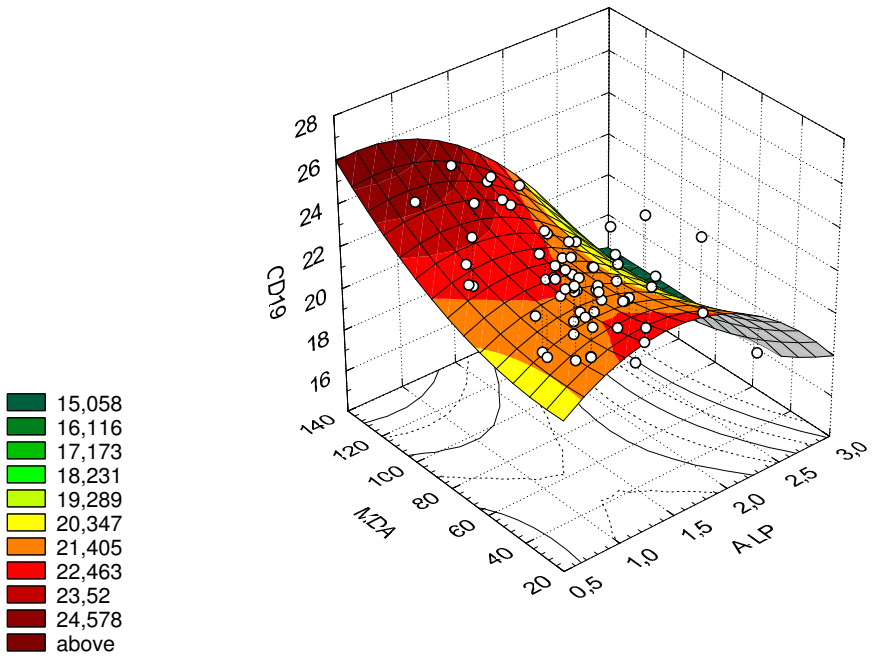


Рис. 4.33. Залежність відносного вмісту В-лімфоцитів від концентрації в плазмі креатиніну та екскреції з сечею 17-ОКС

Абсолютний вміст В-лімфоцитів детермінується теж слабо (на 23%), при цьому позитивно - рівнем креатиніну і сечовини плазми, негативно - рівнем екскреції з сечею 17-КС і активності амілази плазми (табл. 4.18, рис. 4.34).

Таблиця 4.18

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічно-гормональних детермінаторів абсолютного вмісту В-лімфоцитів

Незалежні (детермінуючі) змінні	**r**	**b**	**±m**	**t**	**p**
Креатинін	0,36	0,003	0,002	1,3	0,19
17-ОКС сечі	-0,30	-0,015	0,007	2,2	0,03
Сечовина	0,30	0,003	0,016	0,2	0,85
Амілаза	-0,29	-0,004	0,002	1,8	0,08
		a=0,446	0,147	3,0	0,004

Стандартна похибка для залежної змінної: ±0,12 Г/л; R=0,483; R^2=0,233; $F_{(4,6)}$=4,7; p=0,002

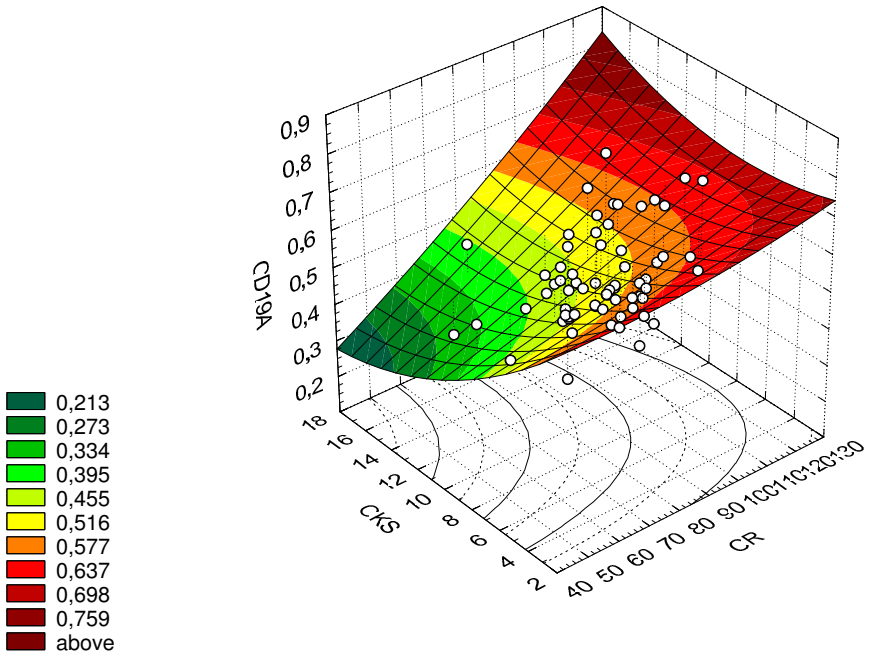


Рис. 4.34. Залежність абсолютного вмісту В-лімфоцитів від концентрації в плазмі креатиніну та екскреції з сечею 17-ОКС

Концентрація в плазмі IgG, цілком очевидно, тісно зв'язана із вмістом в ній γ- і β-глобулінів, а також - пізньою постпрандіальною гіперглікемеєю і α-ліпопротеїдемією (табл. 4.19, рис. 4.35, 4.36).

Таблиця 4.19

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічно-гормональних детермінаторів рівня IgG

Незалежні (детермінуючі) змінні	**r**	**b**	**±m**	**t**	**p**
Гамма-глобуліни	0,86	0,634	0,061	10,5	$<10^{-6}$
Бета-глобуліни	0,40	0,049	0,086	0,6	0,57
Пізня постпрандіальна гіперглікемія	0,38	0,391	0,266	1,5	0,15
Холестерин альфа-ліпопротеідів	-0,34	-1,03	0,54	1,9	0,06
		a=1,44	1,70	0,8	0,40

Стандартна похибка для залежної змінної: ±1,4 г/л; R=0,875; R^2=0,766; $F_{(4,6)}$=50,7; $p<10^{-5}$

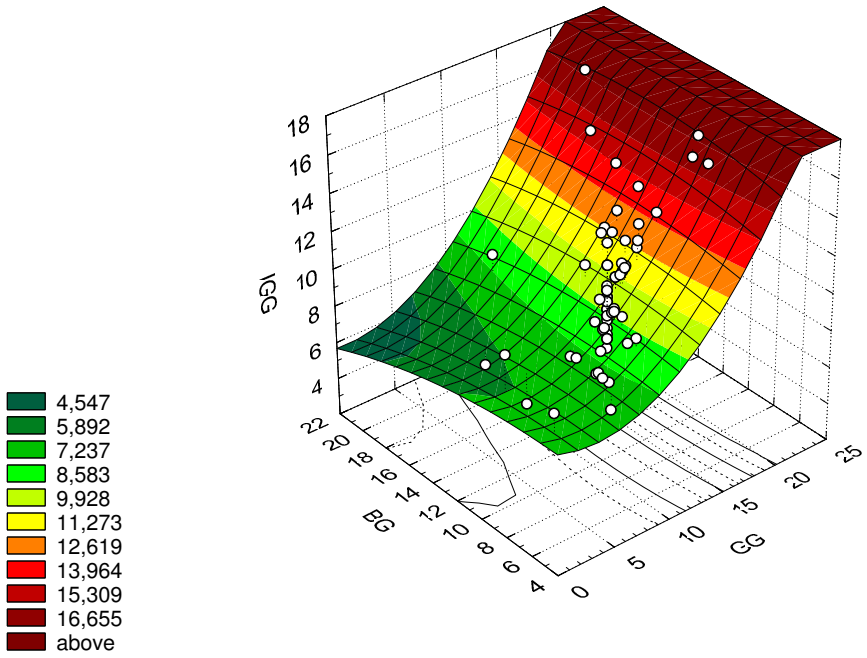


Рис. 4.35. Залежність рівня IgG від концентрації в плазмі гамма- і бета-глобулінів

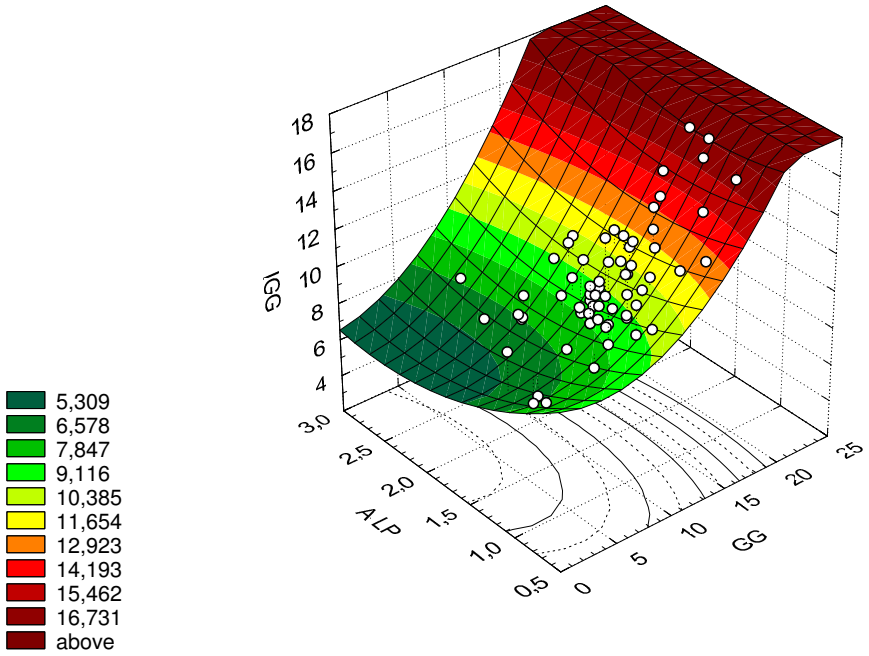


Рис. 4.36. Залежність рівня IgG від концентрації в плазмі гамма-глобулінів і альфа-ліпопротеїдів

Імуноглобулінемія А лише на 32% детермінується загальною холестеринемією, активністю каталази і лужної фосфатази та екскрецією з сечею 17-КС (табл. 4.20, рис. 4.37).

Таблиця 4.20

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічно-гормональних детермінаторів рівня IgA

Незалежні (детермінуючі) змінні	**r**	**b**	**±m**	**t**	**p**
Холестерин	0,35	0,310	0,093	3,2	0,002
Каталаза	-0,26	0,002	0,001	1,3	0,21
17-КС	-0,25	-0,026	0,011	2,5	0,017
Лужна фосфатаза	-0,27	-0,549	0,16	3,4	0,001
		a=3,81	0,74	5,2	$<10^{-5}$

Стандартна похибка для залежної змінної: ±0,63 г/л R=0,569; R^2=0,324; $F_{(4,6)}$=7,4; $p<10^{-4}$

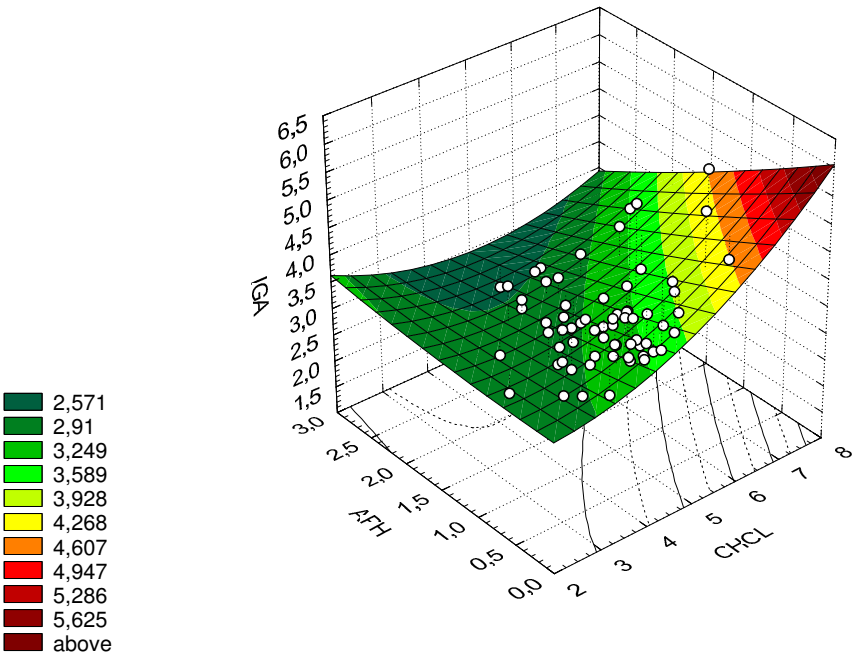


Рис. 4.37. Залежність рівня IgA від концентрації в плазмі холестерину та активності лужної фосфатази (АРН)

Рівень IgM суттєво пов'язаний із 5 метаболічно-гормональними параметрами, в найбільшій мірі - із активністю антипротеаз та урикемією (табл. 4.21, рис. 4.38) і детермінується ними на 42%.

Таблиця 4.21

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічно-гормональних детермінаторів рівня IgM

Незалежні (детермінуючі) змінні	**r**	**b**	**±m**	**t**	**p**
Загальна антипротеазна активність	0,90	0,609	0,052	11,7	$<10^{-6}$
Сечова кислота	-0,49	-0,303	0,153	1,98	0,052
Каталаза	-0,35	-0,0004	0,0003	1,3	0,21
Індекс адаптації Поповича	-0,31	-0,008	0,012	0,6	0,53
Супероксиддисмутаза	-0,29	-0,001	0,001	0,6	0,55
		a=0,138	0,187	0,7	0,46

Стандартна похибка для залежної змінної: ±0,12 г/л; R=0,908; R^2=0,823; $F_{(5,6)}$=56,7; $p<10^{-5}$

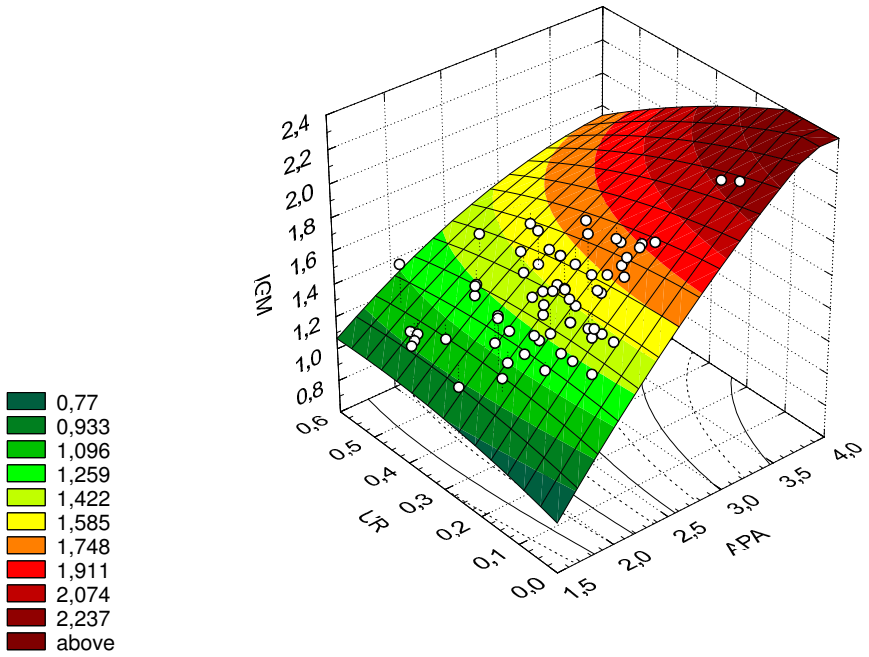


Рис. 4.38. Залежність рівня IgM від загальної антипротеазної активності та концентрації в плазмі уратів

Суттєвих зв'язків рівня крупних ЦІК з метаболічно-гормональними параметрами не виявлено. Натомість рівень середніх ЦІК суттєво пов'язаний із холестеринемією і екскрецією з сечею 17-КС (табл. 4.22, рис. 4.39)

Таблиця 4.22

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічно-гормональних детермінаторів рівня середніх циркулюючих імунних комплексів

Незалежні (детермінуючі) змінні	**r**	**b**	**±m**	**t**	**p**
Холестерин	0,38	0,454	0,140	3,2	0,002
17-КС сечі	-0,24	-0,030	0,016	1,90	0,06
		a=1,71	1,06	1,6	0,11

Стандартна похибка для залежної змінної: ±0,97 г/л; R=0,434; R^2=0,189; $F_{(2,6)}$=7,4; p=0,001

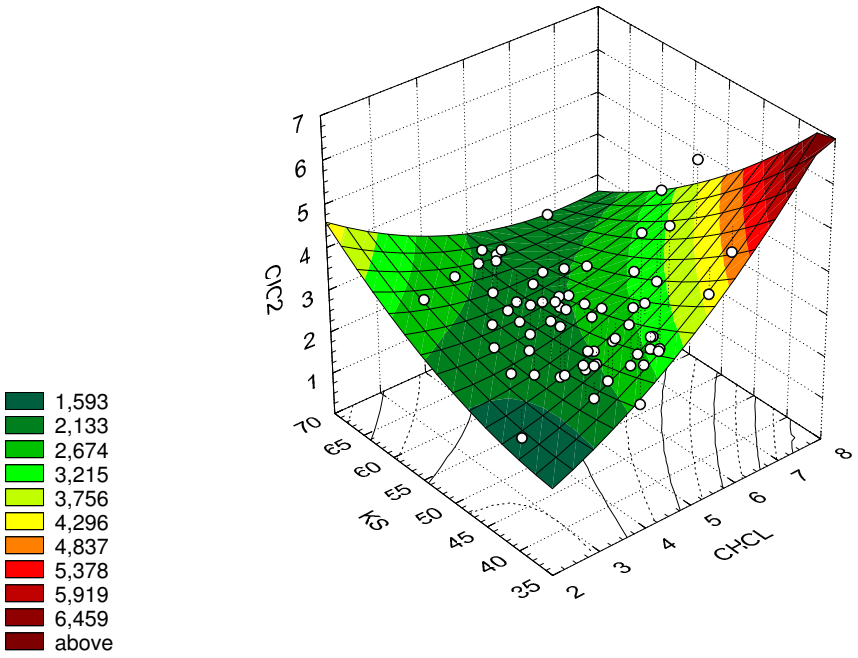


Рис. 4.39. Залежність рівня середньомолекулярних ЦІК від концентрації в плазмі загального холестерину та екскреції з сечею 17-КС

Сказане стосується також дрібних ЦІК (табл. 4.23, рис. 4.40).

Таблиця 4.23

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічно-гормональних детермінаторів рівня дрібних циркулюючих імунних комплексів

Незалежні (детермінуючі) змінні	**r**	**b**	**±m**	**t**	**p**
Холестерин	0,40	0,589	0,175	3,4	0,001
17-КС сечі	-0,26	-0,041	0,020	2,1	0,039
		a=2,49	1,32	1,88	0,064

Стандартна похибка для залежної змінної: ±1,22 г/л; R=0,454; R^2=0,206; $F_{(2,6)}$=8,3; p<0,001

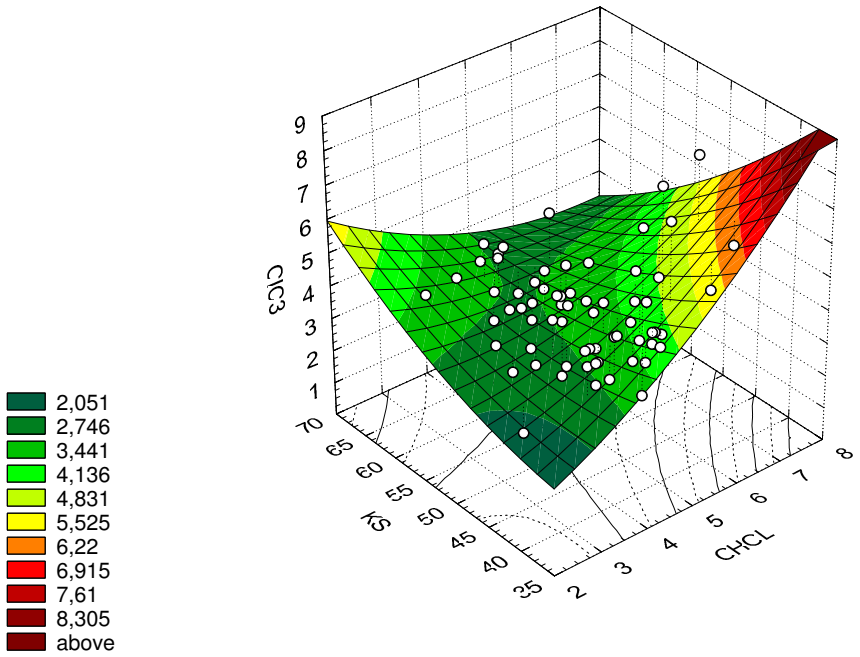


Рис. 4.40. Залежність рівня дрібномолекулярних ЦІК від концентрації в плазмі загального холестерину та екскреції з сечею 17-КС

Інтегральний стан фагоцитарної ланки імунітету і неспецифічного захисту теж детермінується констелляцією метаболічно-гормональних параметрів.

Канонікальний аналіз виявляє три пари радикалів (рис. 4.41). Перша пара представлена, з одного боку, рівнем малонового диальдегіду (r=0,40), андрогенної (r=0,33) і тиреоїдної (r=0,29) функцій, активністю амілази (r=-0,31), білірубінемією (r=-0,28) та пізньою постпранділальною гіперглікемічною реакцією (r=0,28), а з іншого - рівнем фібронектину (r=-0,44), активністю комплемента (r=0,41) і інтенсивності фагоцитозу (r=-0,26). Канонікальна кореляція між коренями складає 0,885 (χ^2=398; Λ Prime<10^{-3}; p=0,017).

Друга пара коренів з боку метаболічно-гормональних параметрів репрезентована знову ж рівнем андрогенної функції (r=0,40), індексом адаптації Поповича (r=0,35), активністю каталази (r=0,30) і антипротеаз (r=-0,28) та ліпідемією (r=-0,28), а з іншого боку - бактерицидною здатністю нейтрофілів (r=0,63), активністю лізоциму (r=0,41) і інтенсивністю фагоцитозу (r=0,33). Проте канонікальна кореляція - на межі значущості (r*=0,851; χ^2=331; Λ Prime<10^{-3}; p=0,085).

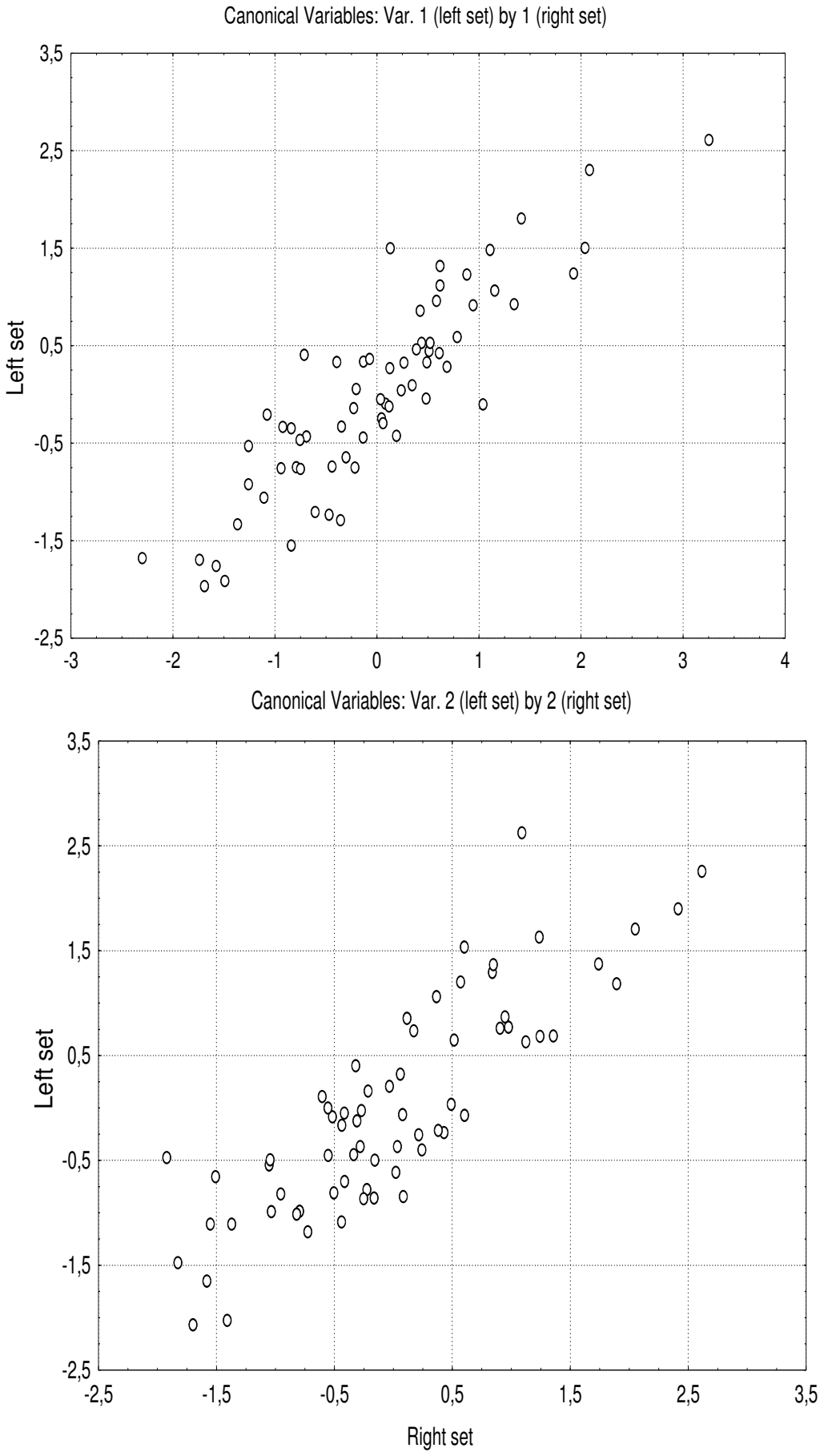


Рис. 4.41. Канонікальна залежність стану фагоцитарної ланки імунітету і неспецифічного захисту (вісь Y) від метаболічно-гормональних чинників (вісь X)

Третя пара канонікальних коренів представлена з боку детермінуючих параметрів активністю АсТ (r=-0,48), холестерином в складі α-ліпопротеїдів (r=-0,42), пізньою постпрандіальною гіперглікемічною реакцією (r=0,40) і активністю СОД (r=0,27), а з боку детермінованих - тими ж, що й в першій парі, при цьому вклад в факторну структуру даного кореня фібронектину і інтенсивності фагоцитозу дещо вагоміший (r=-0,54 і -0,31), а комплемента - реверсований (r=-0,46). Канонікальна кореляція між коренями третьої пари, за означенням, ще слабша (r*=0,838), до того ж - статистично незначуща (χ^2=275; Λ Prime=0,002; p=0,20).

Виявлена канонікальна кореляція узгоджується із слабкою метаболічно-гормональною детермінованістю параметрів фагоцитозу і неспецифічного захисту порівняно із параметрами Т-, К- і В-ланок імунітету. Зокрема, активність фагоцитозу (доля нейтрофілів, які поглинають мікроби) визначається лише на 22% (табл. 4.24), при цьому провідна роль належить ранній постпрандіальній гіперглікемії як маркеру гормонального балансу та антиоксидантному індексу, який відображує баланс між активністю антиоксидантних ферментів та рівнем продуктів пероксидації (рис. 4.42).

Таблиця 4.24

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічно-гормональних детермінаторів активності фагоцитозу

Незалежні (детермінуючі) змінні	**r**	**b**	**±m**	**t**	**p**
Рання постпрандіальна гіперглікемія	-0,38	-5,21	1,93	2,7	0,009
Креатинінемія	0,26	0,201	0,096	2,1	0,04
Антиоксидантний індекс	-0,27	-3,10	2,25	1,4	0,17
		a=83,6	14,8	5,4	$<10^{-6}$

Стандартна похибка для залежної змінної: ±9,0%; R=0,472; R^2=0,223; $F_{(3,6)}$=6,0; p=0,001

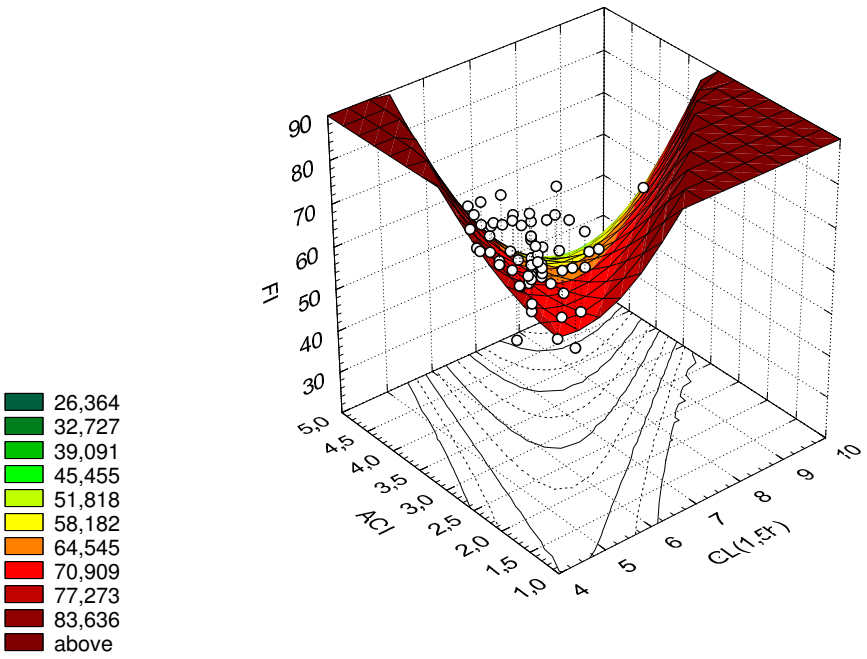


Рис. 4.42. Залежність фагоцитарного індексу нейтрофілів від ранньої постпрандіальної гіперглікемії та антиоксидантного індексу кров

Завершеність фагоцитозу (доля мікрофагів, які містять убиті мікроби) теж слабо детермінована (табл. 4.25) і найтісніше пов'язана із малоновим диальдегідом (прямо) і холестерином (інверсно) (рис. 4.43).

Таблиця 4.25

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічно-гормональних детермінаторів завершеності фагоцитозу

Незалежні (детермінуючі) змінні	**r**	**b**	**±m**	**t**	**p**
Малоновий диальдегід	0,39	0,172	0,061	2,8	0,007
Холестерин	-0,26	-1,49	1,63	0,9	0,36
Креатинін	-0,25	-0,148	0,178	0,8	0,41
Сечовина	-0,26	-0,159	1,48	0,1	0,91
		a=50,3	12,5	4,0	<0,001

Стандартна похибка для залежної змінної: ±7,2%; R=0,498; R^2=0,248; $F_{(3,6)}$=6,9; p<0,001

Таблиця 4.26

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічно-гормональних детермінаторів індексу бактерицидності нейтрофілів

Незалежні (детермінуючі) змінні	**r**	**b**	**±m**	**t**	**p**
Малоновий диальдегід	0,40	0,119	0,041	2,9	0,005
Рання гіперглікемічна реакція	-0,29	-0,149	0,054	2,3	0,023
Холестерин	-0,26	-1,55	1,07	1,4	0,15
		a=49,0	12,8	3,8	<0,001

Стандартна похибка для залежної змінної: ±7,2%; R=0,498; R^2=0,248; $F_{(3,6)}$=6,9; p<0,001

Індекс бактерицидності (доля нейтрофілів, які містять убиті мікроби) детермінується дещо в більшій мірі, ніж індекс кіллінгу (25% проти 20,5%) (табл. 4.26, рис. 4.44).

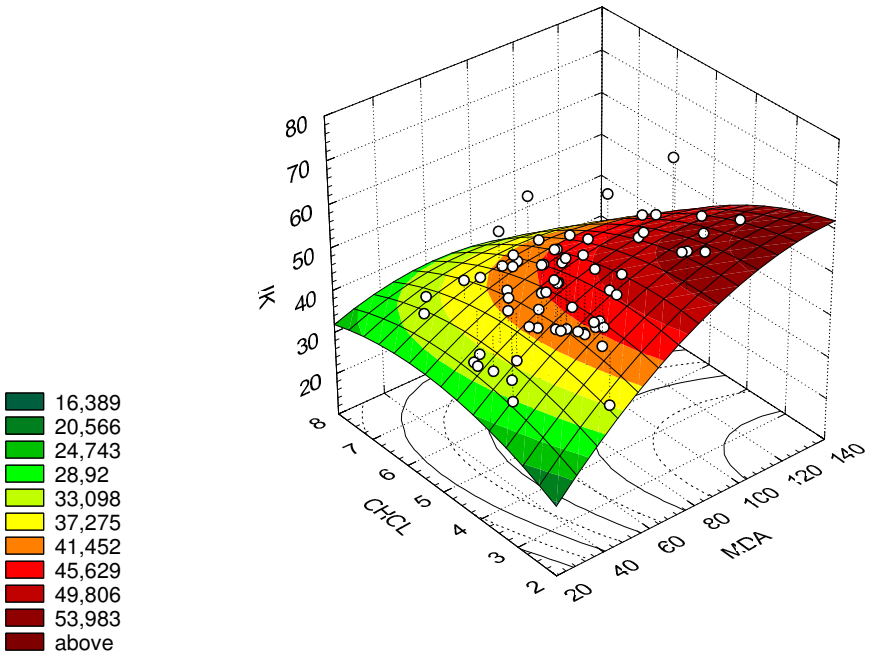


Рис. 4.43. Залежність індексу кіллінгу нейтрофілів від рівня малонового диальдегіду та холестерину

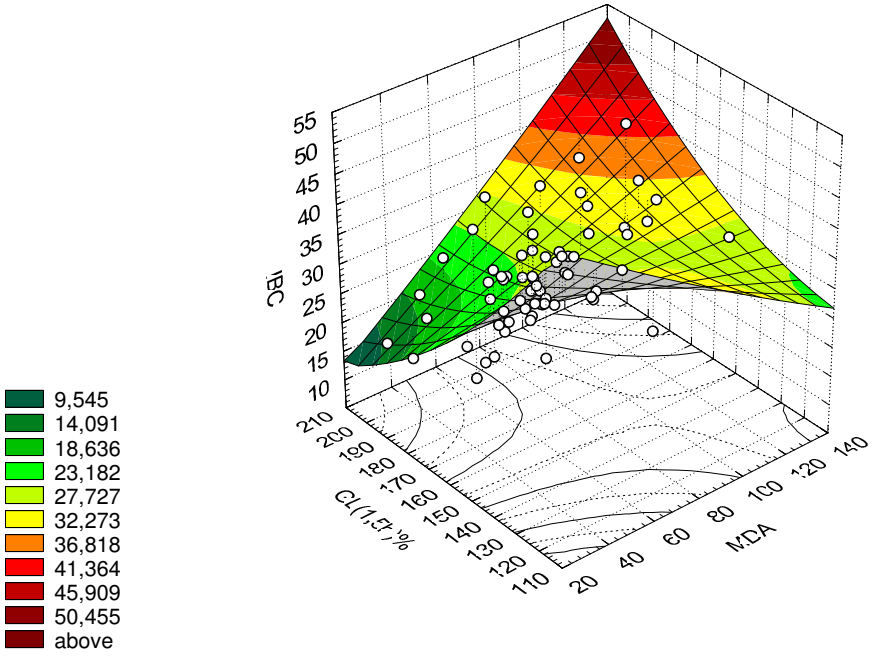


Рис. 4.44. Залежність індексу бактерицидності нейтрофілів від концентрації в плазмі малонового диальдегіду та ранньої постпрандіальної гіперглікемічної реакції

Аналогічна міра детермінованості констатована і для інтенсивності фагоцитозу (кількості мікробів, поглинених одним фагоцитом) (табл. 4.27, рис. 4.45).

Таблиця 4.27

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічно-гормональних детермінаторів інтенсивності фагоцитозу нейтрофілів

Незалежні (детермінуючі) змінні	**r**	**b**	**±m**	**t**	**p**
Рання постпрандіальна гіперглікемія	-0,35	-0,852	0,319	2,7	0,01
Холестерин пребета- і бета-ліпопротеїдів	-0,23	-0,518	0,22	2,4	0,02
Трийодтиронін	-0,23	-1,59	0,83	1,91	0,06
Пізня постпрандіальна гіперглікемія	-0,24	-0,293	0,273	1,1	0,29
		a=17,8	2,5	7,1	$<10^{-6}$

Стандартна похибка для залежної змінної: ±1,4 бактерій/фагоцит; R=0,500; R^2=0,250; $F_{(4,6)}$=5,2; p<0,001

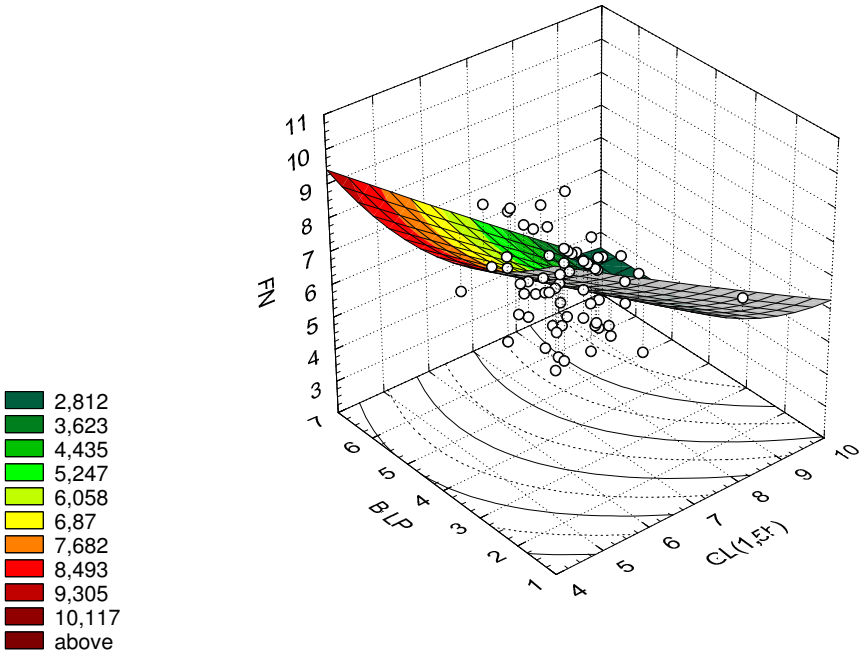


Рис. 4.45 . Залежність фагоцитарного числа нейтрофілів від ранньої постпрандіальної гіперглікемії та холестерину пребета- і бета-ліпопротеїдів

Бактерицидна здатність нейтрофілів (кількість мікробів, убитих нейтрофілами, що містяться в 1 л крові), розрахована на основі перелічених параметрів фагоцитозу та абсолютного нейтрофільозу, суттєво корелює лише із екскрецією андрогенів та на межі значущості - із індексом адаптації і ранньою постпрандіальною гіперглікемією, детермінуючись їх констелляцією на 24,5% (табл. 4.36, рис.4.30, 4.31).

Таблиця 4.36

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічно-гормональних детермінаторів бактерицидної здатності нейтрофілів

Незалежні (детермінуючі) змінні	**r**	**b**	**±m**	**t**	**p**
17-КС сечі	0,35	0,128	0,046	2,8	0,007
Індекс адаптації Поповича	0,25	0,40	0,29	1,4	0,17
Рання постпрандіальна гіперглікемія	-0,23	-1,30	0,57	2,3	0,025
Загальний холестерин	-0,19	-0,66	0,40	1,6	0,11
		a=9,77	4,69	2,09	0,041

Стандартна похибка для залежної змінної: ±2,77 Г/л; R=0,494; R^2=0,244; $F_{(4,6)}$=5,0; p=0,001

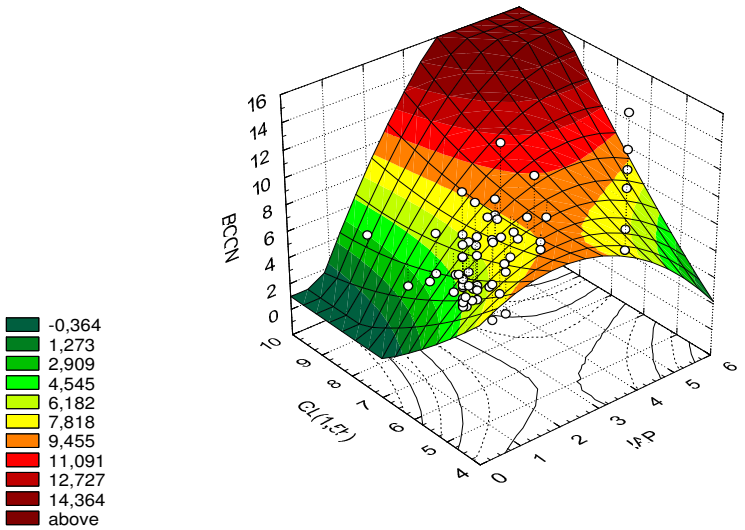


Рис. 4.46. Залежність бактерицидної здатності нейтрофілів від індексу адаптації та ранньої постпрандіальної гіперглікемії

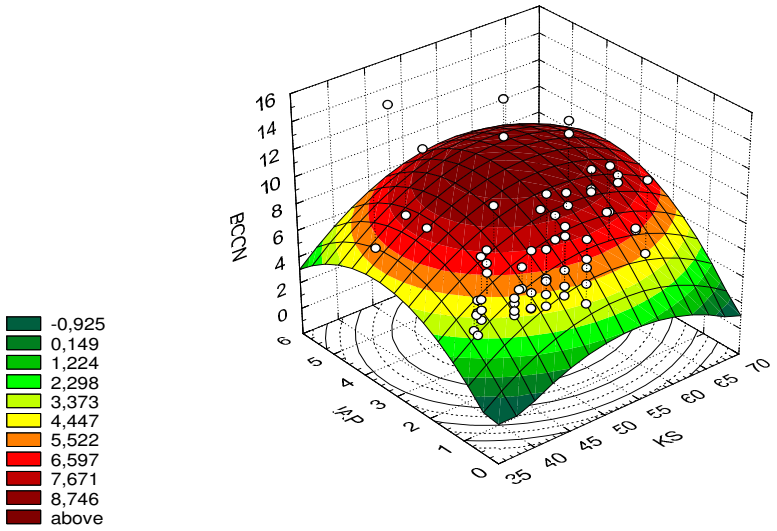


Рис. 4.47. Залежність бактерицидної здатності нейтрофілів від індексу адаптації та екскреції 17-КС

Наступну групу складають параметри неспецифічного захисту, тісно пов'язані із фагоцитозом як опсоніни. Виявлено, що активність лізоциму детермінується інверсно активністю антипротеаз і холестеринемією та прямо - гормональною констелляцією, маркером якої є пізня постпрандіальна гіперглікемічна реакція, і активністю СОД (табл. 4.29, рис. 4.48-4.50).

Таблиця 4.29

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічно-гормональних детермінаторів активності лізоциму

Незалежні (детермінуючі) змінні	**r**	**b**	**±m**	**t**	**p**
Загальна антипротеазна активність	-0,44	-26,4	7,7	3,4	0,001
Пізня гіперглікемічна реакція	0,32	0,304	0,143	2,1	0,038
Супероксиддисмутаза	0,31	0,24	0,18	1,3	0,19
Загальний холестерин	-0,28	-6,12	3,19	1,92	0,06
		a=193	37	5,2	$<10^{-5}$

Стандартна похибка для залежної змінної: ±21 нМ/л; R=0,581; R^2=0,338; $F_{(4,6)}$=7,9; $p<10^{-4}$

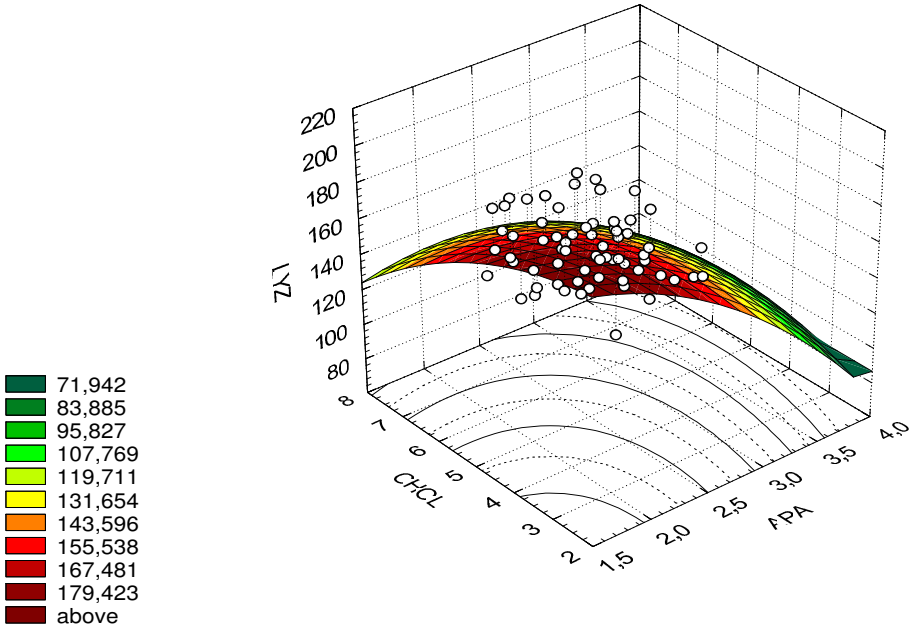


Рис. 4.48. Залежність активності лізоциму від загальної антипротеазної активності плазми та концентрації в плазмі загального холестерину

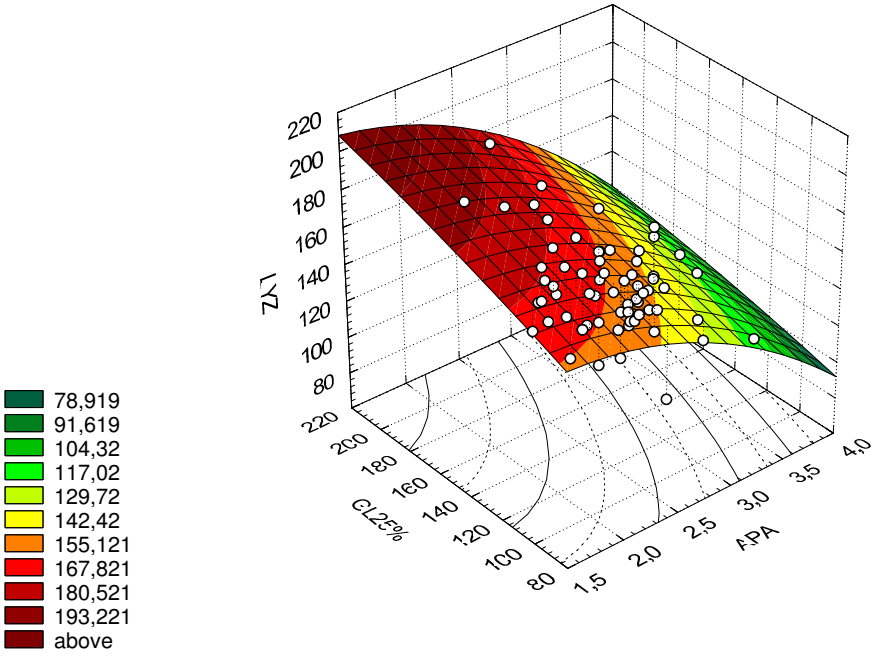


Рис. 4.49. Залежність активності лізоциму від загальної антипротеазної активності плазми та пізньої постпрандіальної гіперглікемічної реакції

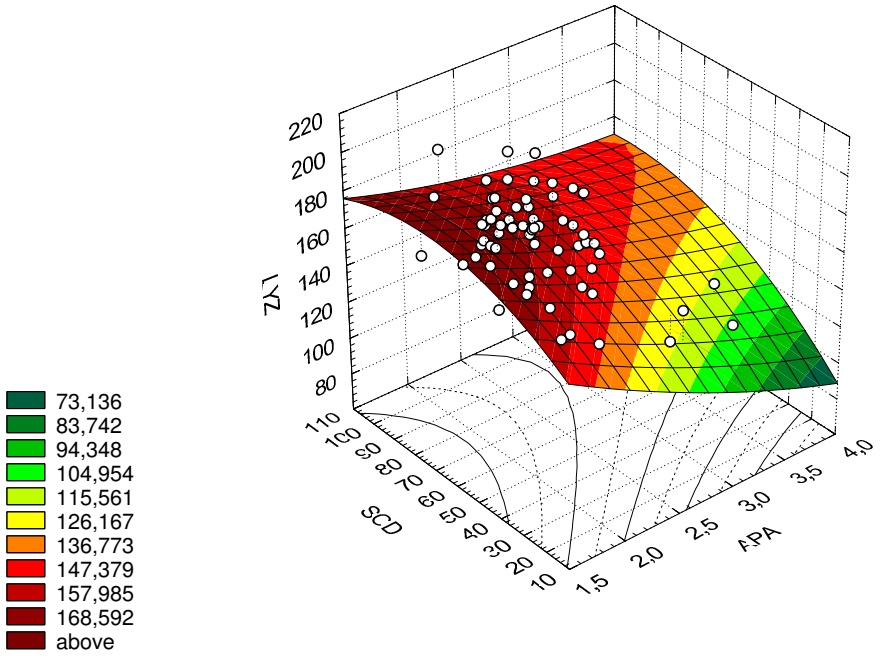


Рис. 4.50. Залежність активності лізоциму від загальної антипротеазної активності плазми та активності супероксиддисмутази еритроцитів

Активність комплемента слабко, але значуще визначається активностями псевдохолінестерази та аспарагінової і аланінової трансаміназ (табл. 4.30, рис. 4.51).

Таблиця 4.30

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічно-гормональних детермінаторів активності комплемента

Незалежні (детермінуючі) змінні	**r**	**b**	**±m**	**t**	**p**
Аланінова трансаміназа	0,41	55,8	22,4	2,5	0,015
Псевдохолінестераза	0,40	0,140	0,044	3,2	0,002
Аспарагінова трансаміназа	0,30	4,8	14,8	0,3	0,74
		a=12,4	6,7	1,85	0,07

Стандартна похибка для залежної змінної: ±16 CH_{50}; R=0,534; R^2=0,285; $F_{(3,6)}$=8,4; $p<10^{-4}$

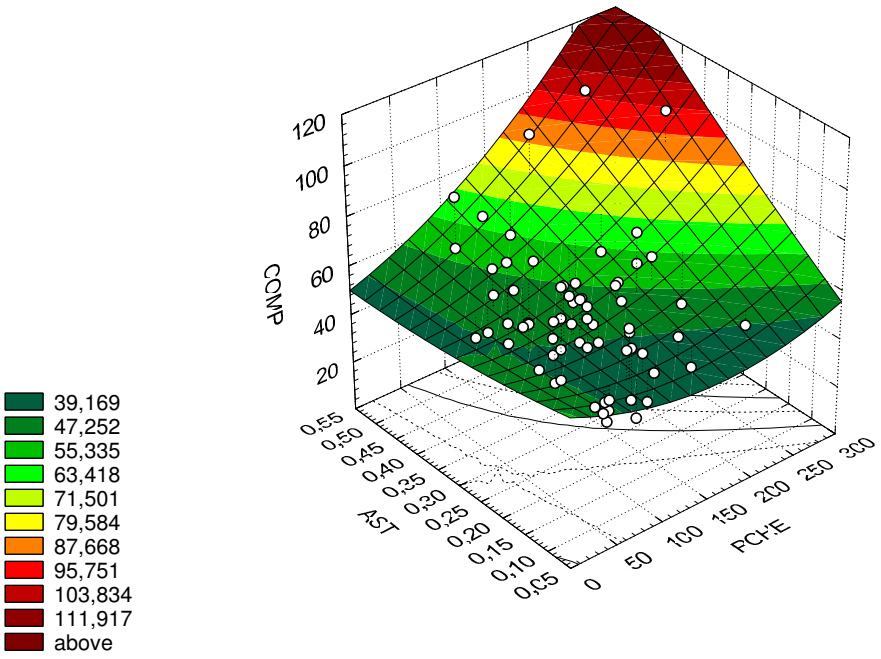


Рис. 4.51. Залежність активності комплемента від активності псевдохолінестерази та аспарагінової трансамінази плазми

Нарешті, рівень фібронектину аналогічною мірою пов'язаний із рівнем в плазмі холестерину, білірубіну та ліпідів (табл. 4.31, рис. 4.52, 4.53).

Таблиця 4.31

Кореляційно-регресивний аналіз метаболічно-гормональних детермінаторів рівня фібронектину

Незалежні (детермінуючі) змінні	**r**	**b**	**±m**	**t**	**p**
Загальний холестерин	0,44	107,4	31,3	3,4	0,001
Загальний білірубін	0,30	12,9	6,1	2,1	0,039
Загальні ліпіди	0,30	18,2	21,6	0,8	0,40
		a=-153	169	0,9	0,37

Стандартна похибка для залежної змінної: ±206 мг/л; R=0,522; R^2=0,272; $F_{(3,6)}$=7,9; p<0,001

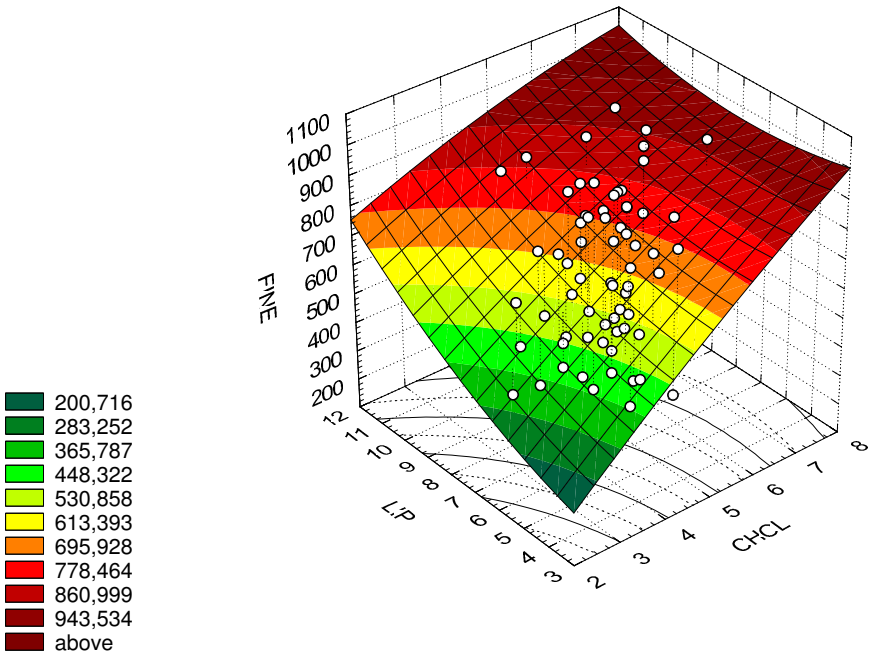


Рис. 4.52. Залежність рівня фібронектину від концентрації холестерину та ліпідів

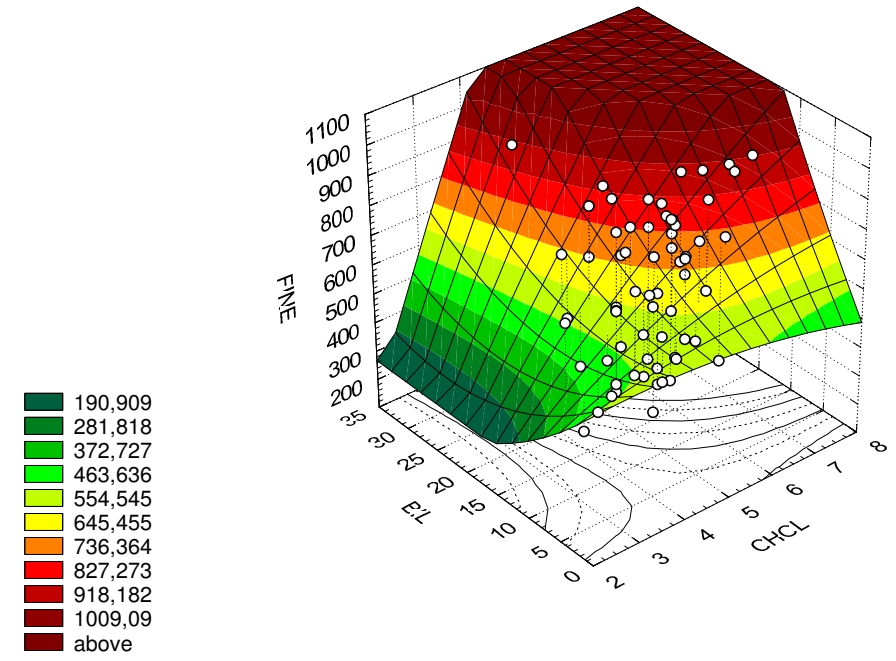
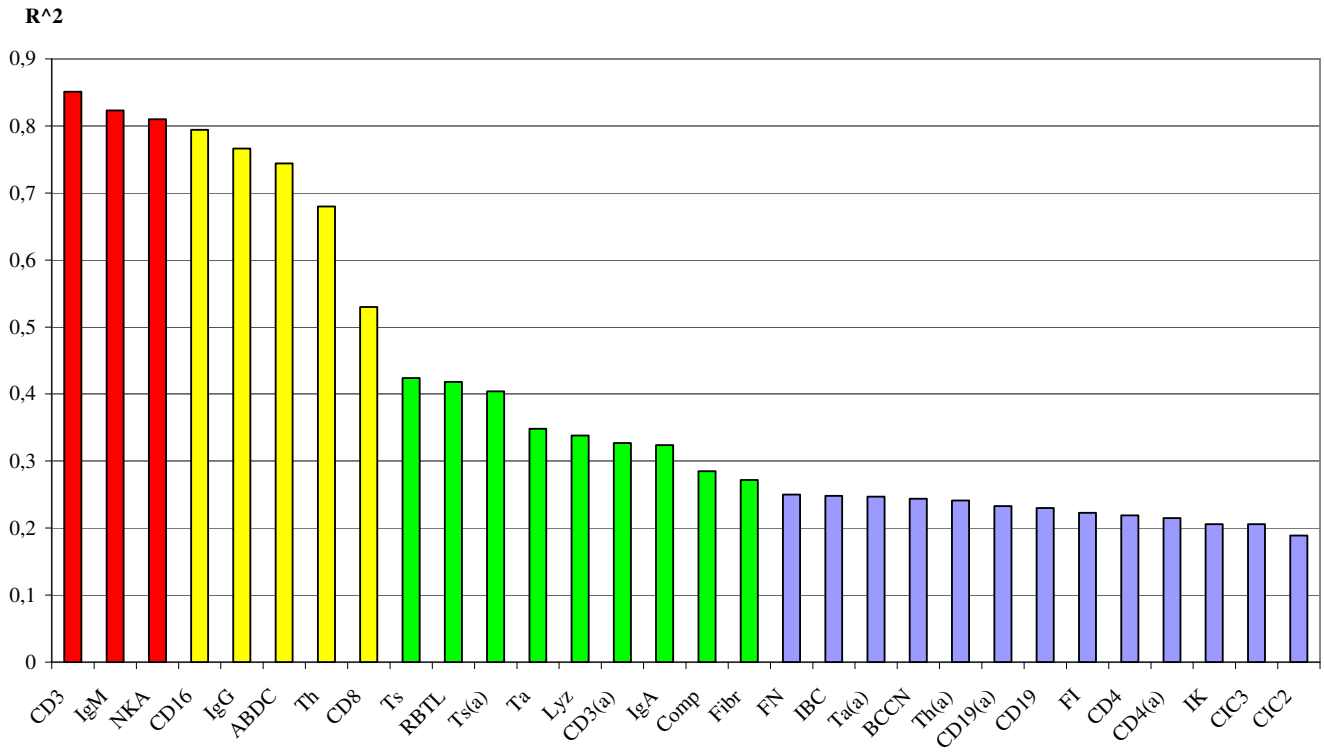


Рис. 4.53. Залежність рівня фібронектину від концентрації холестерину та білірубіну

Рис. 4.38. Коефіцієнти детермінації окремих параметрів імунітету і неспецифічного захисту метаболічно-гормональними чинниками



При порівняльному аналізі коефіцієнтів детермінації видно (рис. 4.38), що дуже сильно (модулі коефіцієнтів множинної кореляції >0,90) підлеглі впливу метаболічно-гормональних чинників відносний вміст Т-лімфоцитів, концентрація IgM та природна кіллерна активність. Сильна (R=0,71÷0,90) залежність виявлена для натуральних кіллерів, IgG, антитілазалежної цитотоксичності, теофілінрезистентних Т-лімфоцитів і Т-кіллерів. Детермінація середньої міри (R=0,51÷0,70) має місце стосовно відносного і абсолютного вмісту теофілінчутливих Т-лімфоцитів, реакції бласттрансформації Т-лімфоцитів на ФГА, відносного вмісту субпопуляції "активних" Т-лімфоцитів, активності лізоциму, абсолютного вмісту Т-популяції, рівня IgA, комплемента і фібронектину. Решта 12 параметрів детермінуються метаболічно-гормональними чинниками слабко (R=0,31÷0,50), але закономірно. Лише для рівня крупних ЦІК не виявлено значущого зв'язку ні з метаболічним, ні з гормональним параметрами.

РОЗДІЛ 5
ВПЛИВ БАЛЬНЕОТЕРАПЕВТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ КУРОРТУ ТРУСКАВЕЦЬ НА СТАН АДАПТАЦІЇ

5.1. Загальні положення

Реабілітація (відновлення) в радіаційній медицині визначається як система мірроприємств, скерованих на попередження розвитку патології у підлеглих опроміненню, ефективне оздоровлення і лікування потерпілих, збереження працездатності, відновлення її порушень, повернення хворих та інвалідів до праці, покращення показників якості життя.

В Україні сформована система реабілітаційних служб, що включає в себе три ланки: поліклінічну, представлену кабінетами фізіотерапії, психотерапії, лікувальної фізкультури тощо; стаціонарну у вигляді реабілітаційних відділень і спеціальних лікарень; санаторно-курортну, в котрій виділені окремі санаторії і організовані спеціалізовані відділення при санаторіях загальної сітки.

На даному етапі найбільш перспективним напрямком реабілітації вважається використання немедикаментозних засобів, котрі можна згрупувати в наступні види: кліматотерапія, лікувальна фізкультура, лікувальне харчування, водолікування, теплолікування, апаратна фізіотерапія, рефлексотерапія, фітотерапія, психотерапія. Як бачимо, всі без винятку види немедикаментозної терапії входять в комплекс лікувальних чинників кожного кліматичного і бальнеологічного курорту.

Патогенетичною основою застосування природних факторів є їх здатність суттєво впливати на рівень пристосувально-захисних реакцій організму, його стійкість до несприятливих впливів, екстремальних ситуацій, сприяти розвитку функціональних можливостей життєво важливих систем, покращенню обмінних процесів, терморегуляційної та інших функцій. Загальним для дії природних факторів є їх відносна неспецифічність, тобто здатність викликати подібні ефекти, кількісна сторона яких багато де в чому залежить від вихідного функціонального стану систем організму: при збереженні механізмів компенсації природні фактори, як правило, виявляють нормалізуючу дію або стимулюють потенціальні можливості організму чи переводять їх на економічніший режим роботи. Реалізація цієї дії наступає шляхом активації гіпофіз-адреналової, вегетативної нервової та інших систем.

Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. (1990) - автори концепції про управління резистентністю організму методом виклику фізіологічних антистресорних адаптаційних реакцій, беручи до уваги, що значна кількість людей перебуває у "третьому", преморбідному стані, вважають, що цей метод доцільно широко впровадити в практику всіляких профілакторіїв і різноманітних закладів санаторно-курортного типу. На їх думку, головне, що вигідно відрізняє санаторно-курортне лікування від будь-якого іншого, - це неспецифічна оздоровлююча дія різних курортних факторів: клімату, дієти, відпочинку, розваг, прогулянок тощо. За даними авторів, головне завдання санаторно-курортного лікування - оздоровити людину, підвищити її стійкість, опірність - виконується далеко не завжди, що зумовлено невикористанням цілеспрямованого підвищення резистентності шляхом контрольованого дозування впливів.

На аналогічних позиціях стоять Боголюбов В.М. і Зубкова С.М (1995), котрі в експерименті показали можливості використання лікувальних фізичних чинників (мікрохвиль, імпульсного постійного струму, імпульсного інфрачервоного лазерного випромінювання) в якості активних адаптогенів. Адаптогенна дія питних мінеральних вод Кавказу продемонстрована в експериментах Полушиной Н.Д (1991). Зазначимо, що Меерсоном Ф.З. (1993) введено в обіг термін "Адаптаційна медицина".

В даному контексті заслуговує на увагу положення (Диспансерное наблюдекие…, 1992), що найважливішим етапом диспансеризації осіб, підданих радіаційному впливу, є їх оздоровлення. Обов'язковому щорічному оздоровленню підлягають всі контингенти населення, потерпілого від наслідків аварії на ЧАЕС, як страждаючі на соматичні захворювання, так і "практично здорові".

Методологічною базою цього положення є напрямок у використанні лікувальних фізичних факторів - фізіосанація, започаткований Улащиком В.С. (1992), тобто проведення її здоровим людям, що проживають в несприятливих радіоекологічних умовах, з метою підвищення стійкості і опірності організму до несприятливих впливів довкілля, нормалізації діяльності важливих функціональних систем, відновлення гомеостазу, підвищення імунологічного захисту, стимуляції компенсаторно-пристосувальних процесів в організмі. До слова, аналогічну мету переслідує інший напрямок - застосування адаптогенів та інших речовин (Брехман И.И., 1987; Влияние низких доз…, 1994).

Найгрунтовніше дослідження впливу природних факторів (геліотерапії на курорті Євпаторія) на стан головних адаптивних залоз - щитовидної і кори надниркових - у дітей різних груп здоров'я, що проживають в регіонах радіоактивного забруднення, проведене Каладзе Н.Н. и др. (1995).

Одеські курортологи (Дмитрієв І.Б., 1997; Дмитриев И.Б., 1997) порівнювали вплив загальноприйнятого комплексного санаторно-курортного реабілітаційного лікування (аеротерапія, бальнеотерапія, ЛФК, фітотерапія, вітамінотерапія) і доповненого ультрафонофорезом тимогену на тиреоїдний статус у дітей віком 7-14 років з патологією щитовидної залози (аутоімунний тиреоїдит, дифузний токсичний зоб), зумовленою проживанням на забруднених радіонуклідами теренах. Виявлено, що у дітей контрольної групи, які отримували традиційний реабілітаційний комплекс, достовірних змін тиреоїдного статусу не наступало, еутиреоїдний стан безпосередньо після терапії констатовано лише у 24% випадків, через рік - у 22%. Водночас у дітей основної групи, хворих на аутоімунний тиреоїдит, було встановлено збільшення рівнів T_3 і T_4, а у хворих на дифузний токсичний зоб та з поєднанням обох станів - зменшення рівня гормонів, що в кінцевому результаті приводило до нормалізації тиреоїдного статусу у 78% випадків, через 1 рік еутиреоз зберігався у 75% дітей. Частість гіпертиреоїдного стану в контрольній групі залишалася на початковому рівні (56%), тоді як в основній - знижувалася до 15%; гіпотиреоз з початкової частоти 24% в контрольній групі залишався на цьому ж рівні (20% і 22%), а в основній - знижувався до 7% і 9% зразу ж і через 1 рік після реабілітаційної терапії.

У дітей з кардіопатіями в умовах курорту виявлено, що після використання пелоїдотерапії наступає нормалізація вихідно знижених рівнів T_3 і T_4, а гальваногрязі нормалізують функцію кори надниркових. Це свідчить як про неспецифічний характер порушень адаптивних систем, так і про неспецифічність нормалізуючої дії на них різних факторів.

Динаміка вегетативного тонусу під впливом санаторно-курортного лікування вивчена одеськими та кримськими дослідниками. За даними В.А. Поберской и др. (1996), у дітей шкільного віку, котрі переїхали на нове місце проживання з радіаційно забруднених регіонів України і Бєларусі, під впливом санаторно-курортного лікування в Євпаторії, що включало дієту, клімато- і бальнеогрязеві процедури, лікувальну гімнастику і інгаляційну терапію, наступали зміни показників кардіоінтервалографії, скерованість та вираженість яких залежала від початкового стану вегетативного тонусу та складу лікувального комплексу. Так, після курсового застосування грязевих аплікацій у дітей з симпатикотонією суттєво знижувався індекс напруження за рахунок зростання варіаційного розмаху та величини моди при незначному підвищенні її амплітуди, в той час як у дітей з ейтонією вірогідних змін не виявлено. В цілому констатовано формування відносної рівноваги симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи у 48% хворих, зменшення ступеню вираженості симпатичних впливів. Причому, сприятливий вплив грязевих процедур спостерігався як у дітей з тиреоїдною патологією, так і при відсутності структурних змін щитовидної залози. На 20% знизилося число дітей із зміненою вегетативною реактивністю за асимпатикотонічним типом, внаслідок формування нормотонічної реакції, що свідчить за сприятливу динаміку цього показника.

Під впливом курсового застосування грязевих аплікацій в поєднанні з хлоридними натрієвими ваннами ефект на стан вегетативної нервової системи виявився ще сприятливішим. Так, зниження індексу напруження у дітей з симпатикотонією супроводжувалося не тільки зростанням варіаційного розмаху і величини моди, а й зниженням її амплітуди, тобто одночасно підвищувався парасимпатичний тонус і знижувався симпатичний. Виявлено зменшення частоти асимпатикотонічного типу вегетативної реактивності з 38% до 21%, вдвічі частіше реєстрували формування гіперсимпатикотонічного типу вегетативної реактивності (з 12% до 26,5%), що свідчить за розвиток компенсаторних механізмів в процесі лікування.

За даними Зубаренко В.А. и др. (1996), у дітей 7-15 років з захворюваннями щитовидної залози, які мешкають на територіях, забруднених радіонуклідами, реакція вегетативної нервової системи на санаторно-курортне лікування в Одесі з включенням курсу електросну носила різноспрямований характер, залежно від початкового типу вегетативної регуляції. У хворих з симпатикотонією відмічалося зниження індекса напруження за рахунок зниження амплітуди моди і збільшення варіаційного розмаху. У дітей з початковою ваготонією в 43% випадків формувалася відносна рівновага вегетативної нервової системи, при цьому індекс напруження зростав втричі, а величина гіперсимпатикотонічної реактивності знижувалася в 1,8 раза, переходячи в нормальні діапазони.

В дисертаційній роботі Дмитрієва І.Б. (1997) показано, що у дітей віком 7-14 років з патологією щитовидної залози, котрі проживають на радіаційно забруднених територіях, в результаті

застосування загальноприйнятих методів реабілітації в санаторіях Одеси ваготонічна направленість вегетативної регуляції з перевагою гіперсимпатикотонічного типу вегетативної реактивності достовірно не змінювалася, частість дітей з нормотонічною вегетативною реактивністю значно не зростала. Через рік частість нормальної реактивності залишалася на рівні 43%, ваготонічного типу - 39%, симпатикотонічного - 18%. Додаткове застосування електросну у дітей з початковою ваготонією, котрі складали більшість, приводило до зменшення варіаційного розмаху і підвищення амплітуди моди, що дало підвищення індекса напруження. При цьому знижувалася вегетативна реактивність, що свідчило про формування відносної рівноваги вегетативної нервової системи і перехід до діапазону нормотонічної вегетативної реактивності. У хворих з симпатикотонічним настроєм застосування електросну сприяло зниженню напруги регуляторних механізмів (індексу напруження) за рахунок росту активності парасимпатичної ланки та зменшення впливу симпатичного відділу. При цьому мало місце підвищення вегетативної реактивності. В результаті частість дітей з нормотонічним типом вегетативної реакції досягала 70%. Через 1 рік після реабілітації частість нормотонії зберігалася майже на такому ж рівні (68%) при ваготонічному типі регуляції у 12%, симпатикотонічному - у 20% дітей.

Отже, можна констатувати, що і стосовно вегетативного гомеостазу дія санаторно-курортних факторів неспецифічна і має нормалізуючий характер.

Ряд досліджень присвячено вивченню динаміки імунного статусу та неспецифічного захисту у дітей з радіаційно контрольованих теренів під впливом санаторно-курортного лікування. В найгрунтовнішому з них, проведеному Каладзе Н.Н. и др. (1995), показано, що під впливом щадного кліматолікування на курорті Євпаторія у всі сезони року у дітей I групи здоров'я вірогідно наростає число Т-лімфоцитів. Кількість В-лімфоцитів суттєво не змінювалася. Знижений рівень Т-хелперів підвищувався. Вміст Т-супресорів не виходив за межі вікової норми, що забезпечувало гальмування включення В-лімфоцитів в проліферацію і диференціювання, вироблення антитіл різних класів. Рівень IgA значно знижувався. Середній рівень IggG і M трохи підвищувався взимку. Вміст ЦІК, комплемента, лізоциму впродовж санаторно-курортного лікування не змінювався у всі періоди року.

У дітей другої групи здоров'я вміст Т-лімфоцитів вірогідно підвищувався, водночас із вірогідним підвищенням зниженого рівня В-лімфоцитів. Із субпопуляцій в найбільшій мірі реагували Т-хелпери, нагромадження котрих відбувалося впродовж всіх сезонів. Рівень Т-супресорів - в межах вікової групи. З боку гуморального імунітету констатовано значне зниження рівня IgA, G M до нормалізації. Аналогічна динаміка спостерігалася і з боку IgG. Вміст IgM, дещо підвищений взимку і весною, не виходив за межі вікової норми влітку і восени. Помірне зниження Т- і В-лімфоцитів, швидке відновлення вмісту Т-хелперів, котрі включають В-лімфоцити в диференціювання і проліферацію, високий рівень Т-супресорів, котрі гальмують антитілоутворення, забезпечувало низький рівень ЦІК в кінці санаторно-курортного лікування. Відновлення зниженого вмісту лізоциму не наступало лише взимку, але забезпечувалося в усі інші сезони. Вірогідно зростав вміст комплементу у всі сезони року, що стабілізувало позитивну динаміку імунологічної картини.

У дітей III групи здоров'я початково низький рівень Т-лімфоцитів вірогідно зростав весною, влітку і восени, залишаючись на попередніх значеннях взимку. Не наступало відновлення вмісту В-лімфоцитів у дітей взимку і весною. Із субпопуляцій зростання Т-хелперів теж не призводило до відновлення їх вмісту. Окрім літніх місяців, стабільно високий рівень Т-супресорів спостерігався в усі інші сезони, незначно знижуючись при виписці дітей із санаторію. Знижений рівень Т-лімфоцитів, зміна співвідношення субпопуляцій зумовлювали стійку гіперпродукцію IggA і M, ЦІК із найсприятливішою динамікою весною, влітку і восени. Не наступало відновлення низького рівня лізоциму взимку. Середні значення рівня комплементу не виходили за межі даних контрольної групи.

В цілому результати досліджень дали підстави Каладзе Н.Н. и др. (1995) стверджувати можливість лікування та оздоровлення дітей із зон радіонуклідного забруднення на приморському курорті в усі періоди пори року. При цьому особливу увагу слід звертати на зимовий сезон, що вимагає проведення заходів щодо зниження проявів дизадаптації, і літній - коли слід проводити строго дозовану кліматотерапію, перешкоджаючи цим негативним наслідкам надмірної інсоляції.

За даними одеських авторів, в результаті проведення загальноприйнятої санаторно-курортної реабілітації (клімато-, талассо-, фітотерапія, ЛФК) початковий дисбаланс імунної системи у дітей з патологією щитовидної залози, зумовленого факторами аварії на ЧАЕС, зберігався. Лише додаткове застосування ультрафонофорезу тимогену на ділянку селезінки чи електрофорезу на

шийно-комірцеву зону з дибазолом сприяло відновленню функціональної активності Т-клітинної ланки імунітету, підвищенню загальної кількості Т-лімфоцитів, збільшенню кількості субпопуляцій Т-хелперів і -супресорів. Поряд з цим, відзначали нормалізацію вмісту В-лімфоцитів і рівнів імуноглобулінів, стимуляцію зниженої неспецифічної резистентності, що проявлялося у збільшенні кількості активних фагоцитів та фагоцитарного індексу.

Порівняльне дослідження Зубарева В.Л. и др. (1995) теж свідчать про недостатню ефективність традиційної курортної терапії в Євпаторії в плані відновлення імунітету та неспецифічного захисту. Так, у дітей віком 8-14 років з хронічним пієлонефритом, котрий супроводжувався зниженою активністю лізоциму крові, гіпоімуноглобулінемією А і М, тенденцією до зниження IgG, в результаті курсу клімато-, талассо-, фізіо- і питної бальнеотерапії активність лізоциму підвищувалася на 17%, вміст IgA - на 27%, IgM - на 31%, IgG - на 15%. Додаткове застосування електрогрязевих процедур сприяло підвищенню перелічених показників відповідно на 31%, 31%, 25%, 36%. Це супроводжувалося значно кращими клінічними наслідками лікування: значне покращення мало місце відповідно у 12,5% і 43%, покращення - у 29% і 57%.

Отже, аналіз літератури свідчить про загалом сприятливий вплив природних чинників на стан пристосувально-захисних систем потерпілих від наслідків чорнобильської катастрофи, проте ефективність реабілітації недостатньо висока, що є стимулом для розширення арсеналу засобів відновлювального лікування.

Тепер зупинимось на механізмах імуномодулюючої дії адаптивних гормонів

Історично зумовлено, що серед гормонів-імуномодуляторів найпильніша увага приділена кортикостероїдам. Безпосередні учні Selye H., базуючись на активності гіпоталамо-пітуітарно-адреналової осі, виділяють хронічні гіпер- і гіпоактиваційні стани (Chrousos G.P., 1997) . Із підвищеною активністю осі асоціюються наступні стани: хронічний стрес, гіпертироїдизм, синдром Кушінга, вагітність (останній триместр), цукровий діабет, надмірні фізичні навантаження (obligate athleticims), хронічний активний алкоголізм, алкогольна і наркотична абстиненція, "функціональні" гастроінтестинальні захворювання, нервова анорексія, malnutrition, меланхолічна депресія, паніка, психосоціальний “short stature”, нав'язливі ідеї, childhood sexual abuse. Із зниженою активністю осі асоційовані стани: після хронічного стресу, після припинення глюкокортикоїдної терапії, після розлучення, гіпотироїдизм, наднирникова недостатність, пременструальний синдром напруження, клімактерична депресія, атипова (сезонна) депресія, нікотинова абстиненція, фіброміалгія, ревматоїдний артрит, синдром хронічної втоми.

Berczi I. (1998), базуючись на даних, що гіпофізектомовані щурі страждають від глибокого загального імунодефіциту, який можна усунути введенням СТГ чи пролактину, але не інших тропних гормонів гіпофіза (більше того, АКТГ антагонізує відновлюючій здатності перших), класифікує гормони на імуностимуляторні (СТГ, пролактин), імуносупресорні (АКТГ-адреналова вісь) і імуномодуляторні (статеві стероїди). Проте Корнева Е.А. и др. (1998) виявили дозозалежні відносини між рівнем глюкокортикоїдів та реактивністю імунної системи: гідрокортизон в фізіологічній дозі (3 мг/кг) підвищує, а в фармакологічній (50 мг/кг) – знижує імунну відповідь.

Тим не менше, глюкокортикоїди вважаються найсильнішими природними протизапальними препаратами з вираженим імунодепресивним ефектом (Дранник Г.Н., 1989, 1999; Клиническая иммунология, 1998). При важкому стресі або при тривалій дії помірних стресорних навантажень, коли в крові підвищується рівень глюкокортикоїдів, функції імунної системи можуть суттєво змінюватися. При цьому знижуються показник $CD4^+/CD8^+$, вміст в слині sIgA, інтенсивність проліферативної відповіді лімфоцитів на антигени і мітогени, пригнічуються функції неспецифічного імунітету. Крім того, глюкокортикоїди модулюють практично всі функції макрофагів: знижують рівень вільнорадикального окислення, активність протеолітичних ферментів, фосфоліпази, продукцію цитокінів. Разом з тим, вони практично не впливають на функції К- і NK-клітин, а також цитотоксичних лімфоцитів (Клиническая иммунология, 1998). Правда, в іншому місці цього ж керівництва для лікарів-імунологів (с. 92) сказано, що стрес супроводжується зниженням цитотоксичної і кіллерної функції Т-лімфоцитів, як і активності NK-клітин, тобто противірусного, протимікробного і протипухлинного імунітету, що відповідає дійсності. Проте ці суперечності не випадкові, позаяк єфект глюкокортикоїдів (як і стресорів) не лише дозозалежний, а й фазний, більше того, детермінується віком та генетичним статусом. Це добре ілюструється моніторингом імунного статусу у людей після апендектомії. Так, впродовж першої доби після операційного стресу у всіх спостережуваних відмічена Т-лімфопенія із нейтрофільозом. Ці зміни нормалізувалися самостійно через 3-4 дні за винятком тесту на функціональний стан лімфоцитів, який залишався зниженим у половини осіб до 10 днів, а у другої

половини – до місяця. Отже, стресова реакція супроводжується фазними змінами імунного статусу, вираженість яких має індивідуальні особливості; початковий період гострого стресу характеризується значним зниженням протиінфекційного і протипухлинного імунітету, потім наступає фаза короткочасної гіперреактивності імунної відповіді, небезпечної щодо розвитку аутоімунних та алергічних захворювань; хронічний стрес неминуче призводить до вторинного імунодефіциту, небезпечного стосовно формування онкологічних, автоімунних, інфекційних захворювань чи загострення хронічної патології; припинення стресу на певному етапі може привести до відновлення імунного статусу.

Значно детальніше імуномодулююча дія кортикостероїдів узагальнена Дранником Г.Н. (1989,1999). Вони знижують загальну кількість лімфоцитів, виводячи їх з циркуляції, та еозинофілів, посилюючи їх апоптоз. При цьому гальмується проліферація, викликана мітогенами, цитотоксичність, продукція ІЛ-2, зростає – ІЛ-4, пригнічується експресія рецепторів для ІЛ-2, здатність фіксувати Fc-фрагменти IgG, IgM. Важливо, що Т-супресори на два порядки чутливіші до дії гідрокортизону, ніж Т-гелпери, завдяки чому підтримання постійного їх співвідношення здійснюється через регуляцію вмісту перших. Вміст В-лімфоцитів в крові під впливом глюкокортикоїдів теж зменшується, але в меншій мірі, ніж Т-лімфоцитів, внаслідок блокади їх міграції із кісткового мозку в зародкові центри периферійних лімфоїдних органів. При цьому вміст IgA в сироватці дозозалежно підвищується, а в слині – знижується, тоді як рівень IgG підвищується в обидвох середовищах. Цитотоксичність NK-клітин під впливом глюкокортикоїдів дозозалежно знижується за рахунок гальмування адгезії ефекторних клітин до клітин-мішеней. Стосовно мікрофагів гідрокортизон гальмує їх фагоцитарну функцію, залежну як від комплемента, так і від вільних радикалів кисню. Разом з тим, захисні функції макрофагів при цьому посилюються.

Клітинні механізми дії глюкокортикоїдів полягають у гальмуванні транскрипції прозапальних генів та посиленні – протизапальних (Дранник Г.Н., 1999) .

Однією із недавно відкритих сторін механізму імуномодулюючої дії глюкортикоїдів є гальмування NO-синтази, а отже, утворення NO макрофагами (Дранник Г.Н., 1999; Szabo C, 1998). Відомо, що NO, подібно до вільних радикалів кисню (ROS), відіграє у різних процесах як фізіологічну, так і патологічну роль, що в здоровому організмі збалансовано завдяки, окрім іншого, натрій-уретичному фактору, який підтримує захисну дію NO попри гальмування його потенціально цитотоксичних ефектів (Chatterjee P.K. et al., 1999).

Стосовно нашого викладу серед численних ефектів NO слід мати на увазі його прозапальну дію (яка реалізується через збільшення тканинного кровоплину, ексудації плазми, хемотаксису еозинофілів та посилення проліферації T_2-гелперів), а також імуномодулюючу (Дранник Г.Н., 1999). Roozendaal R.et al. (1999) показано, що NO може модулювати баланс між експресією T_1- і T_2-гелперами цитокінів шляхом селективного і персистентного гальмування експресії γ-інтерферону ц-ГМФ-незалежним механізмом. Так, в присутності NO виявляється 50%-не гальмування секреції Т–лімфоцитами, стимульованими антитілами, секреції прозапальних цитокінів ІЛ–4 та ІЛ–5, а також γ-інтерферону, але не ІЛ-2. При цьому гальмування секреції ІЛ–4, ІЛ–5 відвертається інгібітором гуанілциклази, тобто є ц–ГМФ–залежним, тоді як гальмування продукції γ-інтерферону опосередковане додатковими механізмами, зокрема ослабленням нагромадження РНК через вплив на транскрипцію. Це гальмування має місце і через 24 години після експозиції Т-клітин з донатором NO, коли генерація NO більше не виявляється. За цих умов секреція ІЛ-5 гальмується менш відчутно, а ІЛ-4 - зовсім ні. Після 24-годинної преінкубації з донатором NO гальмується також секреція ІЛ-2, хоча це непрямо залежить від NO.

Макрофаги, активовані вірусом герпеса, проявляють антивірусну активність, асоційовану з високою продукцією NO, на відміну від неактивованих, резидентних макрофагів. Інгібітор NO-синтази (L-NMA) дозозалежно погіршує антивірусну активність, співвідносно з редукцією в культуральному середовищі NO. Дія інгібітора реверсується додаванням L-аргініну. Ці дані доводять, що NO може бути відповідальним за описану активність макрофагів (Benencia F., Courreges M.C., 1999). Про це ж свідчать дані, з одного боку, Fleming S. et al. (1999), згідно з якими спричинене ІЛ-10 гальмування продукції NO макрофагами, стимульованими γ-інтерфероном, поєднується із зниженням їх бактерицидності, а з другого – Hoft D.et al. (2000) про гальмування інтрацелюлярної реплікації Protozoa в інфікованих макрофагах, спряжене з індукцією продукції ними NO, зумовленою T_1 - (але не T_2)-гелперами, котрі секретують γ-інтерферон, а також Eze M.et al. (2000) про це ж стосовно бруцел. До слова, через посередництво того ж γ-інтерферона, як детермінатора бактерицидності (St-Denis A. et al., 1999), здійснюється активація макрофагів субпопуляцією $CD8^+$-лімфоцитів (Gurlo T. et al., 1999). З другого боку, опосередковані цими

цитотоксичними Т-лімфоцитами клітинні імунні механізми можуть грати в контролі деяких інфекцій важливішу роль, ніж фагоцитоз (Eze M.O. et al., 2000).

Показано (Kipper-Galperin M. et al., 1999), що один із андрогенів (DHEA) має імуномодулюючу активність, ефективно захищає тварин від ряду вірусних, бактеріальних і паразитарних інфекцій. Доказано, що зумовлене віком його зниження має відношення до імуносенесценції – старечого імунодефіциту. Вираженими імуномодулюючими властивостями володіє пролактин: при фізіологічних і супрафізіологічних концентраціях підвищує цитотоксичність $CD56^+$- та $CD16^+$-лімфоцитів, синтез і секрецію γ-інтерферону моноцитами, їх лімфокін-активовану кілерну активність (Matera L. et al., 1999, 2000).

В той же час у щурів асоційоване із стресом підвищення концентрації в плазмі катехоламінів супроводжується значним підвищенням вмісту в крові загальних Т-лімфоцитів, їх $CD5^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ субпопуляцій та підвищенням їх здатності до проліферації у відповідь на Con A або ІЛ-2 (Santoni G. et al., 1999). У людей біль, поряд з підвищенням концентрації в плазмі адреналіну і кортизолу, підвищує вміст $CD56^+$-лімфоцитів та активність NK-клітин (Greisen J. et al., 1999). Разом з тим, підвищення рівня кортикостерону асоціюється із підвищенням рівня автоантитіл (Shanks N. et al., 1999).

За даними Bergman M. et al. (1999), в пробах крові здорових добровольців адреналін зменшував стимульований ліпополісахаридом синтез прозапальних цитокінів (тумор-некротизучого фактора α - на 62,5%, ІЛ–6 – на 39%, ІЛ–1β - на 40%) і збільшував на 77,8% - протизапального ІЛ-10. У крові пацієнтів з пролонгованим сепсисом, який супроводжується гіперкатехоламінемією, виявлено зниження TNF-α на 67,2%, ІЛ-6 – на 32,9% при відсутності відхилень вмісту ІЛ-10 та ІЛ-1β. У осіб із септичним шоком адреналін ex vivo не модулював рівня ІЛ–10 і ІЛ-6, а TNF-α - знижував лише на 36,4%, разом з тим, продукцію ІЛ-1β знижував вдвічі більше, ніж у волонтерів (на 73%). Змінена відповідь септичної крові на катехоламіни, на думку авторів, може бути зумовлена зміненою реактивністю лейкоцитів під впливом тривалої хвороби. На нашу думку, при цьому має місце десенситизація адренорецепторів лейкоцитів внаслідок пролонгованої гіперкатехоламінемії.

На тлі новітніх публікацій не виглядає архаїчним автореферат докторської дисертації Анна-Гельдыевой А.Г. (1963). В роботі показано, що введення тваринам (кролики і мурчаки) адреналіну чи ефедрину супроводжується лейкоцитозом і стимуляцією фагоцитозу; знаменно, що після вироблення умовного рефлексу аналогічні ефекти умовного подразника супроводжувалися симпатикотропними медіаторними змінами крові. Натомість введення пілокарпіну супроводжується лейкопенією і пригніченням фагоцитарної активності. Разом з тим, на фоні вакцинації або виробленої умовнорефлекторної стимуляції фагоцитозу ін'єкція цього холіноміметика викликала не пригнічувальну, а стимуляційну фагоцитарну реакцію. З іншого боку, електробольове подразнення шкіри лапки супроводжувалося лейкоцитозом і пригніченням фагоцитозу (попри добре відому за цих обставин активацію симпатико-адреналової системи). Автору вдалося виробити умовнорефлекторне пригнічення фагоцитозу і лімфопенію. Введення адреналіну мурчакам з виробленим умовним рефлексом при електробольовому подразненні викликало інверсну інгібіторну реакцію фагоцитозу і лейкопенію. На думку автора, інверсія реакцій на безумовні подразники є наслідком впливу системи стереотипних відносин, що склалися в корі головного мозку, яка цілком змінює характер реакцій на наступне подразнення другого порядку. В інших серіях показано, що фагоцитарна активність знижується як при загальному гальмуванні ЦНС (аміталнатрієвий сон), так і при генералізованому збудженні (камфорна епілепсія), проте в першому випадку розвивається лейкопенія, а в другому - лейкоцитоз.

Результати експериментів були підтверджені при клінічних спостереженнях. Так, у хворих на психопатії, які супроводжувалися низькою фагоцитарною активністю, ін'єкція адреналіну підвищувала її, тоді як пілокарпіну - ще більше знижувала. У хворих на екзему підвищена фагоцитарна активність супроводжується симпатикотропними ефектами їх крові на ізольоване серце жаби, натомість пригнічення фагоцитозу асоціюється із парасимпатикотропними ефектами. Разом з тим, у хворих на лускатий лишай знижена фагоцитарна активність поєднується із симпатикотропним ефектом крові, а телерентгенотерапія (!) спричиняє тенденцію до нормалізації фагоцитозу разом із ослабленням симпатикотропного ефекту крові на ізольоване серце жаби.

В плані нашого викладу неможливо обминути монографію Денисенко П.П. (1980), в якій ціла глава присвячена регуляції імунологічного захисту холіно- і адренотропними препаратами. Автором показано, що у мишей активація М-холінореактивних систем ареколіном чи пілокарпіном підвищує титр сироваткових гемагглютинінів, тоді як їх блокада метацином чи атропіном гальмує

підвищення антитілогенезу у відповідь на антигенне подразнення; разом з тим високі дози М-холінолітиків стимулюють імунологічний процес. Виявилося, що імуностимулююча дія М-холіноміметиків зумовлена збудженням периферійних, але не центральних М-холінореактивних систем. Натомість саме центральні N-холінореактивні системи відіграють провідну роль у активації антитілогенезу. Автор висловив припущення, що в регуляції інтенсивності утворення гемагглютинінів між N-холінореактивними системами, особливо центральними і периферійними, існують складні (можливо реципрокні) взаємини. Ця складність зумовлена передовсім тим, що на периферії ефект збудження N-холінореактивних систем реалізується через М-холінореактивні і адренореактивні системи. В наступних серіях експериментів було показано, що антитілогенез під впливом норадреналіну, який активує переважно α-адренореактивні системи, посилюється при введенні лише високої (1 мг/кг) дози, тоді як фізіологічна (0,25 мг/кг) доза неефективна. Адреналін як агоніст переважно β-адренореактивних систем у фізіологічній дозі суттєво активує, натомість у стресорній дозі - так же відчутно гальмує утворення гемагглютинінів у мишей. Разом з тим, ін'єкції β-адреноблокатора індерала, α-адреноблокатора фентоламіна чи симпатолітика в дозі 1 мг/кг спричиняють, всупереч сподіванням, суттєву активацію антитілогенезу. Відсутність антагонізму у ефектах α-адреноміметиків і α-адреноблокаторів свідчить, на думку автора, про опосередкований характер впливу α-адренореактивних систем на антитілогенез. Можливо, за даних умов має місце компенсаторна активація холінергічних структур. Автор дійшов висновку, що антитілогенез на 7-й день після імунізації залежить від функціонального стану периферійних М-холіно- і центральних N-холінореактивних систем. Периферійні N-холінореактивні системи впливають на реалізацію реакції антитілоутворення постільки, наскільки їх функціональний стан відбивається на такому периферійних М-холіно- і адренореактивних систем. Вплив симпатотропними речовинами при імунізації і після неї, залежно від дози, а отже, від ступеню, тривалості і розповсюдження збудження чи блокади синапсів, може змінювати титри антитіл.

Інший блок експериментів Денисенко П.П. (1980) стосувався вивчення впливу функціонального стану холіно- і адренореактивних систем на бактерицидну активність сироватки (БАС) крові мишей. Передовсім автором виявлено, що якщо одноразова ін'єкція фізрозчину (за 2 год до тестування БАС) індиферентна, то повторні введення впродовж 2 чи 6 діб спричиняють зниження БАС, очевидно, внаслідок розвитку стресорної реакції. Тому в кожній серії дослідів контролем служили тварини, яким вводили фізрозчин в аналогічні терміни, що й фармакони. Тестування проводили через 2 год, на 3-й і 7-й дні після щоденного введення препаратів. Виявлено, що помірне збудження М-холінореактивних систем ареколіном чи пілокарпіном через 2 год підвищує БАС на 10-15%, після 2-денного введення малих доз БАС не відрізняється від контрольної (тобто не відвертається її стресорне зниження), натомість великі дози її пригнічують на 20-25%. Після 6-денного курсу доза 5 мг/кг значно підвищує БАС, тоді як вдвічі більша - знижує чи нівелює. Через 2 год після введення периферійних М-холінолітиків атропіну чи метацину БАС відчутно підвищується, натомість центральний М-холінолітик амізил неефективний. 6-денний курс атропіну підвищує, а метацину та амізилу - знижує БАС. Активуюча дія ареколіну не змінюється на фоні блокади центральних М-холінорецепторів, але усувається попередньою блокадою периферійних М-холінорецепторів.

Отже, провідна роль у регуляції БАС належить периферійним М-холінореактивним системам. Скерованість і вираженість на БАС N-холінореактивних систем залежить від ступеню, тривалості і розповсюдження їх виключення. Активуюча дія на БАС нікотину реалізується лише за відсутності блокади периферійних N-холінорецепторів; блокада ж центральних N-холінорецепторів не лише не перешкоджала, а сприяла прояву активуючого ефекту нікотину. Разом з тим, останній не проявляється на фоні блокади периферійних М-холінорецепторів.

6-денне введення α-адреноблокатора фентоламіна знижує БАС, натомість збудження α-адренорецепторів норадреналіном - підвищує її. β-адреноблокатор індерал в дозі 1 мг/кг підвищує, а в дозі 10 мг/кг - знижує БАС. На фоні одночасної блокади α- і β-адренорецепторів не проявляється стимулююча дія на БАС ні нікотину, ні ареколіну. Адреналін в дозі (0,25 мг/кг), яка спричиняє β-адреноміметичний ефект, підвищує БАС, проте подальше підвищення дози (до 1 і 2 мг/кг) призводить до реверсії ефекту, як це мало місце стосовно антитілоутворення. Активуюча дія на БАС виявлена при введенні непрямих адреноміметиків ефедрину і фенаміну.

Автор дійшов висновку, що М-холіно- і адренореактивні системи взаємозв'язані у здійсненні нервової регуляції БАС крові. Ефект того чи іншого синаптотропного середника залежить від вихідного стану функціональної активності і переважання на даний момент холін- чи адренергічної систем.

Механізм імуномодулюючої дії симпато-адреналової системи стає зрозумілим в світлі давно відомої присутності на поверхні лімфоцитів адренорецепторів та сучасних даних про безпосередню адренергічну іннервацію тимуса (Cavallotti C. et al., 1999; Vizi E., 1998). Важливо, що з віком вміст в тимусі норадреналіну збільшується, а нейропептиду Y - зменшується.

В даний час розвивається концепція про зв'язок між імунною і класичною нейро-ендокринною системами (Berczi I., 1998; Hofland L.J. et al., 2000). Передовсім це стосується тимуса. Показано, що тимічні пептиди здійснюють важливі регуляторні ефекти не лише в імунній, а й в нейро-ендокринній системі, підлягаючи, в свою чергу, контролю гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової осі та інших ендокринних залоз. Зокрема, продукція тималіну регулюється рядом гормонів, в тому числі соматотропіном і тиреоїдними. Крім того, гормони і нейропептиди чинять на тимічні епітеліоцити плейотрофічну дію, яка полягає у модуляції експресії цитокератину, росту клітин і продукції ними екстрацелюлярних матриксних білків. З другого боку, тимічні пептиди регулюють вивільнення гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової осі і можуть діяти прямо на мішені ендокринних залоз цієї осі, модулюючи гонадну систему. Тималін може модулювати сенсорні функції периферійних нервів, включаючи ті, що стосуються сприйняття болю. Залежно від дози, тималін індукує чи редукує гіпералгезію стосовно механічних і термальних ноцицепторів і цим репрезентує важливість взаємодії між імунною, ендокринною і нервовою системами (Dardenne M., 1999).

Однією із спільних ланок між імунною і нейро-ендокринною системами є соматостатин. Окрім добре відомих його інгібіторних впливів на ендокриноцити, що продукують соматотропін, а також гормони гастроентеропанкреатичної ендокринної системи, недавно виявлено двофазні ефекти соматостатину на функцію імуноцитів (Hofland L.J. et al., 1999), зокрема тимоцитів щура і людини, які реалізуються через специфічні рецептори кількох підтипів (Ferone D. et al., 1999).

В світлі нових даних про соматостатин як паракринний і/або автокринний регулятор клітинної активності тимуса стає цілком зрозуміло, чому виявлене Бажан К.В. (1998) підвищення у ліквідаторів аварії на ЧАЕС рівня соматотропіну на 64%, зумовлене, очевидно, ослабленням гальмування його вивільнення з боку соматостатину, поєднується із підвищенням рівня циркулюючих імунних комплексів, антитіл до тиреоглобуліну, імуноглобуліну А, адже за даних умов одночасно розгальмовується секреція і проліферація імунних клітин.

По-новому бачиться і факт, що розвиток реакції активації передує покращенню психічного стану хворих на шизофренію, маніакально-депресивний психоз, інволюційний психоз, неврози, вторинні енцефаліти (Гаркави Л.Х. и др., 1990). Адже одним із головних проявів ЗАРО активації є зниження рівня глюкокортикоїдів. Недавно показано (Guidi L. et al., 1999), що підвищення рівня кортизолу плазми у студентів, зумовлене академічним стресом, поєднується, з одного боку, з редукцією проліферації лімфоцитів, продукції інтерлейкіну-2, вмісту $CD19^+$-лімфоцитів, а з другого боку - з несприятливими психологічними показниками (Profile of Mood States), тобто стану емоцій і настрою. Разом з тим, за даних умов ні відносний вміст $CD16^+$-лімфоцитів, ні рівень нейропептиду Y не відрізнялись від базальних.

Відома підлеглість психічним порушенням натуральної кіллінгової функції імунної системи. Так, пацієнти в стані депресії демонструють низьку активність NK-клітин, яка інверсно корелює з інтенсивністю депресії і може бути реверсована селективним інгібітором зворотного захоплення (re-uptake) серотоніну в поєднанні із клінічним покращенням. Цей феномен відсутній у пацієнтів з шизофренією і паркінсонізмом, в котрих не спостерігається редукція NK-активності, а отже, не може бути продемонстрований ефект на NK- клітини під час специфічного лікування блокаторами чи агоністами допаміну. Отже, зниження активності натуральних кіллерів зумовлене порушеннями в серотонін- але не допамінергічних шляхах ЦНС (Mizruchin A. et al., 1999).

З другого боку, причиною депресії може бути гіперпродукція цитокінів (ІЛ-1, TNF-α, γ-інтерферону) макрофагами, стимульованими естрогенами (Дранник Г.Н., 1999). Позаяк виявлений нами низький коефіцієнт атерогенності у ліквідаторів є непрямим свідченням (маркером) їх естрогенізації, зрозумілим стає механізм характерної для них депресії, яка супроводжується невмотивованою тривогою, апатією, сонливістю, погіршенням пам'яті, підвищеною втомлюваністю, м'язевою слабкістю. Перелічені симптоми об'єднують у так званий "синдром підвищеної втомлюваності" (синонім: нейроімуноендокринний синдром), який, в свою чергу, на думку Дранника Г.Н. (1999), є етапом розвитку "синдрому хронічної втоми і імунної дисфункції", характерною ознакою якого є хронічна втома, непідлегла відпочинку, що приводить врешті-решт до значного зниження розумової і фізичної працездатності.

Як вже було відзначено, резистентність організму до несприятливих чинників довкілля фізичної, хімічної та біологічної природи визначається типом його загальної адаптаційної реакції на їх дію. Суть такої реакції полягає у зміні функціонального стану головних адаптивних залоз: кори надниркників, гонад, щитовидної залози та систем: симпато-адреналової і ваго-інсулярної. Завдяки дослідженням Гаркави Л.Х., Квакиной Е.Б. та Уколовой М.А (1997,1979,1990) відомо, що залежно від біологічної сили чинника та реактивності організму реакції адаптивних залоз та систем суттєво відрізняються між собою, як за вираженістю змін їх функцій, так і за гармонійністю цих змін. Та чи інша гормональна констеляція позначається як тип загальної адаптаційної реакції.

Стосовно зв'язку між адаптацією і резистентністю клінічні дані, викладені в монографії цих же авторів, обмежуються констатацією розрізнених фактів. Зокрема, у осіб із стресом, переактивацією, напруженими реакціями тренування і активації хронічний обструктивний бронхіт перебігав значно важче, ніж у осіб з реакціями тренування і активації без елементів напруження в лейкограмі. У останніх швидше відновлювалася легенева вентиляція, зникали катаральні явища, зменшувалася інтоксикація, а згодом наступала тривала ремісія, тоді як у випадках стресу не лише не було лікувального ефекту від традиційної терапії, а процес прогресував з розвитком астми. Позитивна динаміка ішемічної хвороби серця, бронхіальної астми, хронічних неспецифічних захворювань легень супроводжується переходом із стресу в реакції тренування і активації, тоді як негативна - переходом у глибокий стрес. Ускладнений перебіг травматичної хвороби, в тому числі із інфекційно-гнійними явищами, поєднується із тридцятиденним стресом, тоді як у випадках виходу із стресу на 19-ту добу після травми з переходом в реакцію активації ускладнень не спостерігали. Показана кореляційна залежність між характером ЗАРО, з одного боку, та тривалістю захворювання, частістю загострень, важкістю процесу, інтенсивністю болю - з другого, у жінок з хронічними неспецифічними рецидивуючими сальпінго-офоритами. Схильність даного контингенту до запальних захворювань також верхніх дихальних шляхів залежить від несприятливих ЗАРО, котрі відображають зниження неспецифічної резистентності і ослаблення компенсаторно-пристосувальних можливостей організму.

Ефект лікування корелював зі зміною характеру ЗАРО: при початковій частості несприятливих реакцій 60,8±3,8% доля їх у групі з частковим клінічним ефектом знижувалася до 28,5±7,8%, тоді як повне одужання поєднувалося лише із фізіологічними реакціями спокійної або підвищеної активації. Досягнення лікувального ефекту супроводжувалося нормалізацією функціональної активності лімфоцитів за рахунок відновлення їх ензимної активності і перерозподілу субпопуляцій Т-лімфоцитів в бік збільшення Т-гелперів. У хворих з раком стан імунітету суттєво поліпшується при розвитку реакцій тренування і активації порівняно із стресом. Найменші значення Т- і В-лімфоцитів і альбуміно-глобулінового коефіцієнта та найбільше - фібриногену відмічалися при стресі, протилежні співвідношення - при реакції активації, особливо підвищеної. Цікаво, що найкращий ефект лікування туберкульозу асоціювався з розвитком у хворих ЗАРО саме спокійної активації.

Цілеспрямоване викликання реакції активації підвищує резистентність хворих до операційного стресу, зменшує частість гнійних ускладнень із 12,5% до 2,7%. Найчастіше ускладнення розвивалися у хворих, оперованих в стані гострого і хронічного стресу.

Дослідження впливу характеру ЗАРО на перебіг післяопераційного періоду у онкологічних хворих показали, що у всіх них після пневмонектомії чи резекції легень розвивався гострий стрес, який на 5-й день починав переходити в напружені реакції тренування і активації. Якщо ж стрес утримувався довше, то надалі в усіх випадках спостерігались бронхо-плевральні ускладнення. Найсприятливіший перебіг післяопераційного періоду відзначається при спокійній та підвищеній активації, а небажаними є як стрес, так і переактивація.

Коломиевский М.Л. (1982) відзначив відповідність між вмістом лімфоцитів та клінічним станом хворих на ішемічну хворобу серця. Так, якщо у здорових він складав пересічно 34,0%, то у осіб, котрі потрапили в лікарню із стенокардією - 18,2%, із інфарктом без летального висліду - 15,7%, із інфарктом, що завершився смертю - 13,5%, при цьому в останніх випадках різка лімфопенія (14,6%) зберігалася за 1-3 дні до смерті, натомість у випадках, коли хворі виживали, лімфопенія редукувалася (23,4%), до аналогічного рівня (22,7%) відновлювався вміст лімфоцитів і у хворих після купірування приступу стенокардії. Групування хворих за ЗАРО показало, що у випадках стенокардії початкова частість реакції стресу складала 64%, напруженого тренування - 25%, напруженої активації - 10,5%, покращення стану супроводжувалося зниженням долі стресу до 34% і відповідним підвищенням долі тренування до 39% і, особливо, активації до 27%. У

нелетальних випадках інфаркту адаптаційний профіль практично не відрізнявся від такого при стенокардії, як при поступленні (стрес - 61%, тренування - 23%, активація - 16%), так і після полегшення (33%, 38% і 29% відповідно). Натомість серед померлих від інфаркту при поступленні констатовано стрес у 82%.

Воробьев Л.П. и Бусарова Г.А. (1993) у 35% хворих з гострою пневмонією констатували стрес, ще у 59% - неповноцінні ЗАРО тренування і активації. При виписці частість стресу складала лише 4,5%, неповноцінних - ЗАРО - 64,5%, гармонійних - 31% проти 6% при поступленні. Автори показали, що характер ЗАРО чинить вплив на швидкість одужання: затяжному перебігу пневмонії передувала висока частість стресу (67%) і низька (11%) - реакцій активації, натомість швидкому - навпаки (19% і 43%). Серед хворих, котрі поступили при ЗАРО стресу, хронізація процесу розвивалася у 26%, тоді як при реакції активації - у 19%, тренування - у 11%. Додаткове застосування для лікування фізіотерапії збільшує кратність зниження частості стресу при виписці з 2,8 р. до 4,4 р., а сумісне застосування фізіотерапії і ЛФК - до 5,7 раза.

На вельми сприятливий вплив ЛФК, в т.ч. дозованого бігу, на адаптаційні реакції хворих на хронічні неспецифічні захворювання легень вказують Клапчук В.В. и Хмелевская Г.А. (1988).

Отже, попри те, що одним із найважливіших атрибутів резистентності організму є стан його імунітету, автори концепції ЗАРО та їх послідовники при оцінці резистентності саме цьому аспекту майже не приділили уваги, зробивши акцент на клінічній картині та стійкості до радіації та канцерогенезу. Тому наші дослідження були скеровані на виявлення особливостей імунного статусу у осіб з різними типами загальних адаптаційних реакцій.

Показано (Попович І.Л. та ін., 2003; Флюнт І.С., 2003) існування ланцюга закономірних причинно-наслідкових зв'язків: післярадіаційна енцефалопатія – дизадаптоз – імунодисфункція – пієлонефрит – дисфункція нирок – клініка. Іншими словами, були проаналізовані окремі ланки патогенезу обтяження уролітіазу пієлонефритом. Звідси логічно випливає положення, що ключовою ланкою зворотного процесу – саногенезу – повинна бути ліквідація чи мінімізація дизадаптозу. Це, своєю чергою, зумовлює відновлення механізмів антибактеріального захисту, передовсім імунних, спричинивши як наслідок стихання запального процесу, що закономірно сприяє відновленню ниркових функцій і в кінцевому підсумку – зменшенню вираженості клінічних проявів захворювання.

Головним завданням бальнеотерапії є підвищення резистентності організму , як загальної, так і імунної, з метою профілактики обтяження асептичного уролітіазу пієлонефритом, метафілактики рецидивів у хворих в фазі ремісії, поглиблення і пролонгації останньої, пригнічення латентного запального процесу. Важлива роль відводиться "дренажу" сечовивідних шляхів (вимивання слизу, мікробів, продуктів їх розпаду, кристалів солей і дрібних конкрементів) завдяки посиленню кровообігу в нирках, покращенню тонусу чашечко-мисочкової системи, прискоренню діурезу, дезінтоксикації організму, шляхом збільшення екскреції азотистих шлаків, нормалізації електролітного обміну, зниженню літогенності сечі .

Актуальною є нормалізація гіперкоагуляції і гіпокортицизму, типових для пієлонефриту . Останнім часом акцентується увага на необхідності пригнічення у хворих на пієлонефрит вільнорадикального окиснення, підвищення протеолітичної активності крові .

Згідно з адаптогенною концепцією механізму лікувально-профілактичної дії головного фактора курорту Трускавець - біоактивної води Нафтуся, існує реальна можливість впливу бальнеотерапії на перелічені ланки патогенезу хронічного пієлонефриту.

Розглянемо, передовсім, адаптогенну дію бальнеотерапевтичного комплексу.

5.2. Функція головних адаптивних залоз і загальні адаптаційні реакції

За Гаркави Л.Х. и др. (1990), адаптогенами слід вважати усі подразники і впливи, котрі при дії на організм здатні викликати ту чи іншу ЗАРО. Адаптогенні властивості показано для електроподразнень гіпоталамуса, постійних та перемінних низькочастотних магнітних полів, нейротропних засобів (адреноміметиків, холінолітиків, антидепресантів тощо), імуномодуляторів, антиоксидантів, дозованих м'язевих навантажень (біг, плавання тощо), а також біостимуляторів рослинного і тваринного походження. Проте більшість авторів до адаптогенів відносять лише речовини, котрі здатні викликати стан "неспецифічної підвищеної опірності" організму до впливу несприятливих факторів довкілля фізичної, хімічної та біологічної природи (Брехман И.И., 1967,1987; Дардымов И.В., 1976; Саратиков А.С., Краснов Е.А., 1987; Каплан Е.А.и др., 1990; Яковлев Г.М. и др., 1990).

Іншою іпостассю адаптогенної дії засобів є їх регуляторний ефект, тобто нормалізація відхилених параметрів організму незалежно від їх спрямованості (Саратиков А.С., Краснов Е.А., 1987). Це вписується у хрестоматійний "закон початкового рівня" (Wilder J, 1967; Коляда Т.И. и др., 1995).

Еталоном адаптогенів вважається жень-шень, цілющі властивості якого відомі біля п'яти тисячоліть. Продемонстровано здатність препаратів із жень-шеню підвищувати опірність організму до охолодження, перегрівання, іонізувального опромінення, гіпоксії, інтоксикації (стрихніном, морфіном, хлоралгідратом, уретаном, мединалом, етиловим спиртом, бензолом, тетраетилсвинцем, фенілгідразином, трикрезилфосфатом, перхлоратом), інфекції, тобто несприятливих чинників фізичної, хімічної і біологічної природи. Окрім того, вони обмежують стресорну реакцію на них. Аналогічними адаптогенними властивостями володіють елеутерокок, лимонник, родіола, кардамон, дев'ясил, карагана, імбир тощо (Брехман И.И., 1967,1987; Дардымов И.В., 1976; Саратиков А.С., Краснов Е.А., 1987; Каплан Е.А.и др., 1990; Яковлев Г.М. и др., 1990).

Дослідженнями трускавецької наукової школи бальнеології показано, що біоактивна вода Нафтуся теж володіє низкою властивостей адаптогенів. До появи адаптогенної концепції довгий час вважалося, що основним механізмом дії мінеральних вод, зокрема Нафтусі, є вплив її на стан водного обміну в організмі, оскільки від нього залежать абсолютно всі обмінні процеси та функції. Есипенко Б.Е. (1981) відносив обмін води до категорії адекватних, специфічних процесів по відношенню до таких впливів на організм, як навантаження його мінеральною водою. Флюнтом І.С. (1991) в експериментах на собаках підтверджено, що курсові навантаження водою Нафтуся інтенсифікують обмін води в організмі. Це досягається різними шляхами: прискорюється її всмоктування в кишківнику, збільшується загальний вміст води в організмі, особливо за рахунок позаклітинної фракції, прискорюється виведення води з сечею і секретами, збільшується утворення оксидаційної води. Все це лежить в основі діуретичного (Чебаненко О.І., Флюнт І.С. та ін., 1997) і холеретичного (Чебаненко О.І., Попович І.Л. та ін., 1997) ефектів Нафтусі, котрі мають неабияке значення для одужання хворих з хронічною патологією сечовидільної і гепато-біліарної систем.

Слід відзначити, що дана точка зору відіграла позитивну роль на певному етапі вивчення суті і механізмів лікувальної дії води Нафтуся, хоча зараз вона вже видається занадто спрощеною і обмеженою. Свідченням цього може бути явна невідповідність між загалом високою ефективністю лікування і далеко не однозначними змінами сечовиділення і жовчевиділення, встановленими в клініці та експерименті (Есипенко Б.Е., 1981; Алексеев А. И. и др. 1994; Алєксєєв О.І. та ін., 1995; Стеценко Г.І., Бейда П.А., 1995; Чебаненко О.І., Флюнт І.С. та ін., 1997; Чебаненко О.І., Попович І.Л. та ін., 1997; Івасівка С.В. та ін., 1999; Курортна реабілітація, 1999; Попович І.Л. та ін., 2003; Чебаненко О.І. та ін., 2004). В результаті подальших пошуків механізмів впливу води Нафтуся на організм пізніше трускавецькою науковою школою було сформульовано ксенобіотико-адаптогенну концепцію (Попович І.Л., Івасівка С.В., 1990; Івасівка С.В. та ін., 1990; Попович И.Л. и др., 1990; Попович І.Л., 2001).

Згідно з цією концепцією, вода Нафтуся розглядається як засіб неспецифічної терапії. До такого висновку спонукає той факт, що Нафтуся проявляє свою лікувальну дію при різних захворюваннях, таких як хронічна патологія сечовидільної і травної систем, цукровий діабет, ожиріння, подагра, анемія. Неспецифічна активність, тобто здатність мобілізувати та підвищувати захисні сили організму, як відомо, притаманна саме адаптогенам (Боголюбов В.М., Зубкова С.М., 1995; Брехман И.И., 1987; Гаркави Л.Х. и др., 1990, 1998; Радченко О.М., 2004).

Базуючись на даних літератури та результатах власних досліджень, можна стверджувати, що водам типу Нафтуся притаманні адаптогенні властивості. Так, описана адреноміметична (симпатоміметична) дія рослинних адаптогенів (Дардымов И.В., 1976; Алєксєєв О.І., 1996). Аналогічні ефекти відомі і для Нафтусі. Це - збільшення сили і частоти скорочення ізольованого серця, мідріаз ізольованого ока, вазоконстрикція серцево-судинного апарату жаби, зниження тонусу гладеньких м'язів відрізку тонкого кишківника щеняти, пригнічення спонтанної скоротливої активності гладеньких м'язів сліпої кишки мурчака. До адреноміметичних можуть бути віднесені такі ефекти, як стимуляція вільного окислення в мітохондріях гепатоцитів щура, гальмування активності АТФаз епітелію ізольованого жовчевого міхура жаби, всмоктування глюкози в ізольованому шлуночку собаки (Есипенко Б.Е., 1981; Яременко М.С. и др., 1989; Івасівка С.В. та ін., 1994, 1997, 1998, 1999), оскільки аналогічні ефекти викликають і катехоламіни. Так як в складі Нафтусі присутній органічний азот в кількості до 1 мг/л, більша частина котрого (64%) входить до складу амінів, а в складі амінів ідентифіковані феноли, це дало змогу зробити

припущення, що субстратом адреноміметичних ефектів Нафтусі, мабуть, є речовини типу фенілалкіламінів (пірокатехінів), до яких належать і катехоламіни. Методом полярографії в складі Нафтусі виявлено катехоламіни в кількості 0,8 мкг/л (Яременко М.С. и др., 1989), що співрозмірно з вмістом їх в крові людини і тварин.

Як відомо, результатом дії класичних адаптогенів і рослинних поліфенольних сполук є збільшення екскреції з сечею катехоламінів, 17-КС і 17-КГС, тобто основних адаптивних гормонів (Дардымов И.В., 1976; Каплан Е.А. и др., 1990). Саме такі ефекти ще в 1971 р. спостерігали Марков И.И. і Дуновец В.И. (1971) під впливом триразового прийому Нафтусі. Непрямим свідченням активації кори наднирників є також зниження Na/K-коефіцієнту добової сечі у щурів з 1,77 до 0,71 протягом першого і до 1,05 - протягом другого періодів курсових 1%-них навантажень водою Нафтуся св. 21-Н; з 1,29 до 0,23 в кінці тритижневих 1,5%-них навантажень і з 1,08 до 0,65, 0,67 і 0,65 в кінці 1-го, 2-го і 3-го тижнів самостійного пиття Нафтусі родовища Гута (Івасівка С.В. та ін., 1999). Експерименти на собаках дали аналогічні результати. 3%-ні навантаження водою св. 21-Н знижували Na/K-коефіцієнт сечі протягом 24-денного курсу з 1,63 до 1,07, тобто на 34%; дози 2% і 1% діяли слабше: зниження відповідно на 6% і 15%; при цьому Na/K-коефіцієнт плазми, навпаки, зростав на 18-23%. Спостереження за хворими показали, що курсове вживання Нафтусі у дозі 2,2-2,9% викликало зниження даного коефіцієнту в денній сечі на 11%, в нічній - на 9,2%; доза 1,1-2,2% знижувала його лише вночі (на 4,8%), а доза, менша ніж 0,8% була неефективна (Чебаненко О.І. та ін., 1997). Подібні зміни як у щурів, так і людей спричиняв класичний адаптоген жень-шень і рослинний поліфенольний препарат "Бальзам Кримський" при паралельних дослідженнях (Адаптогени і радіація, 1996) .

Крім адреноміметичної дії та активації кори наднирників, Нафтуся підвищує і загальну опірність організму, що є однією із сторін розвитку загальної адаптаційної реакції. Так, гепатотоксична дія альфа-нафтилізотіоцинату проявляється значно менше на фоні двотижневого перорального введення щурам води Нафтуся св. 1-НО. Про це свідчить менше пригнічення холерезу та менша ступінь гіпербілірубінемії через 2 і 3 доби після отруєння, а також відсутність обтурації жовчних протоків епітелієм та перипортальних некрозів, характерних для контрольних тварин, котрі одержували водопровідну воду (Івасівка С.В., 1997). Показано, що вживання щурами Нафтусі св. 21-Н зменшує ступінь лейкопенії, викликаної введенням цитостатика тіофосфоаміду, і прискорює відновлення вмісту лейкоцитів (Івасівка С.В. та ін., 1996). 1,5%-ний тижневий курс поїння Нафтусею попереджує підвищеня вмісту в крові щурів малонового диальдегіду - маркера активації перекисного окислення ліпідів - під впливом ін'єкції тетрахлорметану; 3%-не тижневе введення Нафтусі зменшує вираженість ексудативного компоненту запалення лапки щура, викликаного субплантарним впорскуванням формаліну (Попович І.Л. та ін., 1995). Під впливом Нафтусі швидше виводяться з організму щурів такі токсичні речовини, як кардіотраст, фенолрот, прискорюється біотрансформація нембуталу. Отже, під впливом Нафтусі підвищується антитоксична резистентність організму.

Одним із аспектів опірності організму є стійкість його до гіпоксії, холоду, іонізувального випромінювання та інших стресорів. Показано, що під впливом Нафтусі продовжується "час виживання" в умовах розрідження повітря (Попович І.Л. та ін., 1995). Підвищується стійкість до радіації, про що свідчить менша вираженість лейкопенії, лімфопенії, анемії і швидше їх відновлення після опромінення щурів (Івасівка С.В. та ін., 1999). Курсове вживання Нафтусі частково або повністю попереджує ерозивно-виразкові ушкодження слизової шлунку, дистрофічно-некротичні зміни міокарду та лімфопенію, викликані іммобілізаційно-холодовим стресом (Попович І.Л. та ін., 2000).

Отже, вода Нафтуся підвищує резистентність організму до широкого спектру факторів різної природи, тобто викликає стан неспецифічно підвищеної опірності, що є характерною особливістю адаптогенів.

Нормалізуючий вплив Нафтусі теж можна вважати проявом її адаптогенних властивостей. Він проявляється в амбівалентно-еквілібраторному характері її впливу на рівень регуляторних поліпептидів, електролітів, імуноглобулінів, лімфоцитів крові, швидкість виділення шлункового та підшлункового соку, жовчі, сечі та її електролітів. Детальні результати сконцентровані в монографіях трускавецької бальнеологічної школи (Чебаненко О.І. та ін.,1997; Попович І.Л., 2000).

Знаменно, що практично всі фітоадаптогени володіють водночас і жовчегінними властивостями, а класичні холеретики, з іншого боку, мають властивості адаптогенів (Саратиков А.С. и др., 1977, 1987; Каплан Е.А. и др., 1990).

Враховуючи те, що всі атрибути адаптогенів притаманні Нафтусі, можна зробити висновок, що в основі її лікувально-профілактичної дії лежить мобілізація і/або активація захисних сил і резервів організму.

Нами в 1990 році висунута, а в подальшому розвинута концепція механізму лікувально-профілактичної дії води Нафтуся, названа ксенобіотико-адаптогенною. Дана концепція не відкидає попередніх - Єсипенка Б.Є. (1981), котру можна назвати, по суті, діуретично-холеретичною або еферентною, Яременка М.С., Івасівки С.В., Поповича І.Л.(1989), суть котрої полягає в модуляції функції гастро-ентеро-панкреатичної ендокринної системи (ГЕПЕС), амбівалентно-еквілібраторну Балановського В.П., Поповича І.Л., Карпинець С.В. (1993), а включає їх в якості окремих компонентів. Наріжним каменем концепції є відкритий Івасівкою С.В.(1990) факт наявності у органічних речовин (ОР) води властивостей ксенобіотиків.

Тривале надходження в організм ОР-ксенобіотиків у складі Нафтусі як потенційно токсичних агентів активує мікросомальну монооксигеназну та канальцеву секреторно-транспортну системи детоксикації та екскреції як самих ОР (специфічна реакція), так і інших ксенобіотиків і ендогенних речовин та метаболітів, зокрема калію, кальцію, магнію, сечовини і уратів з сечею, білірубіну і холатів - продуктів гідроксилювання холестерину - з жовчю (неспецифічна реакція I порядку), вписується у діуретично-холеретичну концепцію. В результаті підвищується антитоксична резистентність організму. Завдяки існуванню спільного механізму стимуляції канальцевої секреції і макрофагально-лімфоцитарної системи, з одного боку, і наявності в лейкоцитах гідроксилаз поліциклічних ароматичних вуглеводнів, присутніх в Нафтусі, а також можливості трансформації ксенобіотиків-гаптенів в антигени шляхом зв'язування їх з альбумінами саме в мікросомах, з другого боку, активуються механізми неспецифічного захисту - фагоцитоз, лізоцим - та імунітету (неспецифічна реакція II порядку), що вкупі з попередньою підвищує опірність організму до всіх чужерідних агентів (речовин і мікробів). Безпосередня і/або рефлекторна дія ОР на ендокриноцити ГЕПЕС модулює вивільнення регуляторних поліпептидів, зокрема сімейств гастрину та секретину (неспецифічна реакція III порядку, вона ж - місцева адаптаційна реакція). В результаті оптимізується (нормалізується) функція і трофіка травної системи, що узгоджується з іншою назвою ГЕПЕС - "еупептична система" і вписується в концепцію Яременка М.С., Івасівки С.В., Поповича І.Л.(1989). Нарешті, завдяки наявності зв'язку між ГЕПЕС, зокрема ендокриноцитами слизової 12-палої кишки ("гіпоталамо-гіпофізарної системи черевної порожнини" за Уголєвим О.М.), і класичною гіпоталамо-гіпофізарною системою, котрий реалізується через вивільнення з ентеральних ендокриноцитів ряду тропінів і ліберинів (АКТГ, ТТГ тощо), розвивається загальна адаптаційна реакція (неспецифічна реакція IV порядку). В результаті оптимізується (нормалізується) функція головних адаптивних залоз (наднирників, гонад, щитовидної), гормони котрих, в свою чергу, чинять регуляторний вплив на основні системи організму (імунну, травну, сечовидільну, кровотворну тощо) і підвищують його загальну опірність, в тому числі стресостійкість. А саме в цьому і полягає лікувально-профілактична дія води Нафтуся.

Невід'ємним атрибутом адаптогенів є їх антиоксидантні властивості (Барабой В.А. и др., 1991, 1997). Розвиваючи викладену концепцію, показано (Біоактивна вода "Нафтуся" і шлунок, 2000), що у щурів 5-денне вживання Нафтусі спричиняє збільшення на 170% екскреції з сечею андрогенів та зменшення на 27% - глюкокортикоїдів, що поєднується із антиоксидантним ефектом – зниженням на 30% вмісту в сироватці продуктів ліпопероксидації (дієнових кон'югатів і малонового диальдегіду) і підвищенням на 213% активності супероксиддисмутази еритроцитів.

Переходимо безпосередньо до аналізу впливу бальнеотерапії на функціональний стан головних адаптивних залоз – щитовидної, кори надниркиків і гонад - спостережуваних нами груп ліквідаторів, сформованих на засадах фази патологічного процесу, які отримували стандартний бальнеотерапевтичний комплекс.

В табл. 5.1. наведені конкретні параметри, а в табл. 5.2 – їх співвідношення із нормальними, виражені I_D.

Таблиця 5.1

Вплив бальнеотерапії на параметри функціонального стану головних адаптивних залоз

	Група КПН (n)		Донори (20)	КПН, фаза ремісії (40)		Латентна фаза КПН (20)		Активна фаза КПН (10)	
№	Показник			П	К	П	К	П	К
1.	Екскреція 17-ОКС, мкМ/д	X m	12,0 0,7	8,1 0,3*	8,4 0,3*	8,2 0,5*	8,0 0,6*	10,5 0,4*	7,5 0,4*
2.	Екскреція 17-КС, мкМ/д	X m	52,1 1,7	51,0 1,2	53,8 1,0	48,6 1,7	51,0 2,1	49,3 1,8	49,0 2,8
3.	T_4 плазми, нМ/л	X m	104 5	130 4*	136 3*	126 7	124 6	136 9*	131 5*
4.	T_3 плазми, нМ/л	X m	2,15 0,12	1,82 0,03*	1,86 0,03*	1,80 0,05*	1,77 0,05*	1,83 0,08*	1,83 0,05*
5.	ТТГ плазми, мО/л	X m	1,70 0,20	1,84 0,09	1,69 0,08	1,76 0,08	1,88 0,09	1,72 0,06	1,83 0,07
6.	Na/K плазми	X m	29,9 0,9	31,1 0,9	31,3 0,7	30,3 0,9	31,0 0,8	29,7 1,1	30,1 0,7

Примітка. Параметри, вірогідно відмінні від нормальних, позначені *.

Таблиця 5.2

Вплив бальнеотерапії на індекси функціонального стану головних адаптивних залоз

	Група КПН (n)		КПН, фаза ремісії (40)		Латентна фаза КПН (20)		Активна фаза КПН (10)	
№	Показник		П	К	П	К	П	К
1.	Екскреція 17-ОКС	I_D m	0,676 0,028*	0,699 0,026*	0,683 0,044*	0,667 0,047*	0,876 0,036*	0,626 0,030*#
2.	Екскреція 17-КС	I_D m	0,980 0,024	1,033 0,020#	0,934 0,033	0,979 0,041	0,947 0,034	0,941 0,054
3.	Т4 плазми	I_D m	1,253 0,042*	1,312 0,031*	1,216 0,068*	1,189 0,061*	1,309 0,091*	1,257 0,051*
4.	Т3 плазми	I_D m	0,846 0,014*	0,865 0,015*	0,837 0,023*	0,823 0,023	0,851 0,037	0,853 0,023
5.	ТТГ плазми	I_D m	1,079 0,054	0,994 0,047	1,035 0,047	1,106 0,053	1,012 0,035	1,076 0,041
6.	Na/K плазми	I_D m	1,036 0,022	1,046 0,024	1,010 0,029	1,037 0,028	0,991 0,038	1,007 0,025

Примітка. Тут і надалі вірогідні розбіжності між кінцевими (К) і початковими (П) показниками показані #.

Виявлено, що глюкокортикоїдна функція, початково знижена в мінімальній мірі у хворих з активним процесом, під впливом бальнеотерапії продовжує знижуватися, натомість вираженіший гіпоглюкокортицизм у ліквідаторів двох інших груп не проявляє динаміки. Це узгоджується як із вже згадуваними експериментальними даними, так і із спостереженнями Бульби А.Я., Саранчі С.М. (2001) та Грінченка Б.В. (2001), проведеними над школярами, мешканцями радіаційно забруднених теренів. Так, близький до норми I_D в одній із груп падав від 0,92 до 0,77, тоді як відчутніше знижений суттєво не змінювався (0,84 і 0,82; 0,823 і 0,904). Разом з тим, у дітей з мінімальним рівнем екскреції 17-ОКС спостерігався її приріст від 0,77 до 0,89. Іншими словами, серед даного контингенту чіткіше спрацьовує “закон початкового рівня”, що свідчить про збереження в більшій мірі, ніж у ліквідаторів, механізмів гомеостазу.

До аналогічного висновку про роль стану гомеостатичних механізмів у характері реакції глюкокортикоїдної функції наднирників на бальнеотерапію ми приходимо після аналізу цифрового матеріалу, наведеного Бажан К.В. у її монографії (1998).

Так, якщо у ліквідаторів аварії на ЧАЕС із хронічною серцево-судинною та гастро-ентерологічною патологією курс бішофітних ванн спричиняв нормалізацію як гіперкортизолемії (від 1,46 до 1,02), так і гіпокортизолемії (від 0,85 до 1,02), то у осіб з аналогічним нозологічним статусом, але підлеглих несприятливим чинникам іншої природи (десинхроноз внаслідок вахтового режиму праці) спостерігалась нормалізація лише гіперглюкокортицизму (I_D – 1,80 і 1,05), але не гіпоглюкокортицизму (0,49 і 0,58 відповідно). Із результатів інших спостережень Бажан К.В. (1998) витікає, що бальнеотерапія на курорті Миргород у ліквідаторів з гіпокортизолемією практично нівелює її вираженість (від 0,65 до 1,09), натомість гіперкортизолемія у осіб з синдромами ламання чи реалізованих компенсаторно-пристосувальних процесів нормалізується лише частково: I_D знижується відповідно від 2,69 до 1,78 та від 1,77 до 1,63. Тут же вельми доречно згадати роботу Григорьевой В.Д. и др. (1985) про нормалізацію зниженого рівня 11-ОКС крові (ріст I_D від 0,84 до 0,99) в кінці курсу ДМХ-терапії хворих на хронічний пієлонефрит. Міщук В.Г. (2001) показав, що курсове пиття вод курорту Моршин сприяє як зниженню підвищеного рівня кортизолу у хворих на хронічні гастрити, так і тенденції до підвищення – зниженого.

Переходимо до аналізу динаміки екскреції метаболітів андрогенів (табл.5.1, 5.2). Початковий рівень останніх, на відміну від метаболітів глюкокортикоїдів, констатований нами близьким до норми в усіх групах ліквідаторів. Не виявлено і вірогідних змін під впливом бальнеотерапії, за винятком осіб в фазі ремісії. Бульба А.Я., Саранча С.М. (2001) і Грінченко Б.В. (2001) у школярів, мешканців радіаційно забруднених теренів, за даних умов відзначили подальший приріст початково підвищеної екскреції 17-КС: I_D в окремих групах збільшувався від 1,11 до 1,18; від 1,13 до 1,18; від 1,133 до 1,188, і лише в одній – залишався на рівні 1,17. Нагадаємо, що у щурів пиття Нафтусі спричиняло збільшення екскреції 17-КС в 2,7 раза. Отже, бальнеоефект на андрогенну функцію залежить від вікової і видової реактивності, а також фази патологічного процесу.

Na/K-коефіцієнт плазми, як маркер мінералокортикоїдної функції, початково констатований нормальним із схильністю до підвищення. Це узгоджується із даними інших авторів, зокрема Коваленка О.М. (1996), котрий, відзначивши у ліквідаторів дещо вищий порівняно із здоровими мужчинами рівень альдостерону плазми, не виявив статистичної вірогідності розбіжностей, та Бажан К.В. (1998), котра теж констатувала лише тенденцію до гіперальдостеронемії у осіб, підлеглих хронічному стресу. Бальнеотерапія, як видно на табл. 5.1 і 5.2, не впливала на мінералокортикоїдну функцію в жодній із груп ліквідаторів.

Стосовно параметрів тиреоїдної функції нами теж не виявлено суттєвої динаміки, хоча й можна відзначити тенденцію до зниження підвищеного рівня T_4 в поєднанні із реципрокними змінами ТТГ у ліквідаторів з латентним і активним запальним процесом. Натомість особи в фазі ремісії відреагували на бальнеотерапію подальшим ростом гіпертироксинемії, асоційованим із зниженням рівня ТТГ. Подібні різноскеровані реакції на курс бальнеотерапії на курорті Трускавець параметрів тиреоїдної функції спостерігала Бульба А.Я. (2002) у жінок з гіперплазією щитовидної залози. Автор підкреслює, що виявлені нею бальнеореакції в тій чи іншій мірі підлягають “закону початкового рівня”. Бажан К.В. (1998) на курорті Миргород в цьому ж руслі констатувала зміни T_4 і T_3 у ліквідаторів. Зокрема у хворих із синдромом зламаних компенсаторно-пристосувальних процесів (КПП) знижені рівні T_4 і T_3 нормалізувалися (I_D зростав відповідно від 0,79 до 0,97 і від 0,79 до 1,05), у випадках синдрому ламання КПП виявлено нормалізацію гіпертрийодтиронінемії при збереженні зниженого рівня T_4, тоді як у осіб із синдромом реалізованих КПП I_D T_4 зростав від 0,58 до 1,07 в поєднанні із зниженням I_D T_3 від 1,74 до 0,77. Курс бішофітних ванн, за даними цього ж автора, не впливає суттєво на підвищений чи нормальний рівень T_4, а гіпертрийодтиронінемія хоч і знижується, але не нормалізується.

У вже цитованій роботі Міщука В.Г. (1986) йдеться про стимуляцію зниженої функції щитовидної залози у хворих на хронічні гастрити під впливом курсу бальнеотерапії на курорті Моршин.

Отже, як наші власні, так літературні дані свідчать про те, що бальнеореакції функціональних параметрів залоз, відповідальних за адаптацію, не лише різновиражені, але й різноскеровані. З метою інтегральної оцінки реакцій на бальнеотерапію головних адаптивних систем нами застосовано індекс адаптації Поповича (ІАП) як кількісний критерій стану загальної адаптаційної реакції організму.

Як свідчать результати, відображені в табл. 5.3, ІАП зростає в усіх групах ліквідаторів, що є наслідком поліпшення адаптаційного профілю: зниження частості песимальних ЗАРО (ПА НРР і переактивації) та підвищення оптимальних ЗАРО (ПА і СА ВРР) за відсутності суттєвих змін частості проміжних типів.

При цьому звертають на себе увагу особливості адаптогенної дії бальнеотерапії, зумовлені початковою фазою процесу. Так, хворі із активним запаленням, яке асоціюється із мінімальним пересічним ІАП, слабо реагують на адаптогенні впливи, частість серед них песимальних ЗАРО майже не змінюється. Натомість найвідчутніші сприятливі зміни відзначено у випадках латентного запалення.

Таблиця 5. 3

Вплив бальнеотерапії на загальні адаптаційні реакції організму (ЗАРО)

	Група КПН (n)		Донори (20)	КПН, фаза ремісії (40)		Латентна фаза КПН (20)		Активна фаза КПН (10)	
№	ЗАРО (ІАП)			П	К	П	К	П	К
1.	Переактивація	P	0	15,0	2,5	25,0	20,0	20,0	10,0
		φ	0	0,795*	0,318#	1,047*	0,927*	0,927*	0,644
2.	ПА НРР	P	0	40,0	30,0	60,0	30,0	70,0	70,0
		φ	0	1,369*	1,159*	1,772*	1,159*#	1,982*	1,982*
3.	Т НРР	P	0	7,5	5,0	10,0	15,0	10,0	0
		φ	0	0,555*	0,451*	0,644*	0,795*	0,644*	0
4.	СА НРР	P	0	20,0	30,0	5,0	15,0	0	0
		φ	0	0,927*	1,159*	0,451	0,795*	0	0
5.	Т ВРР	P	20,0	0	2,5	0	0	0	0
		φ	0,925	0*	0,318*	0*	0*	0*	0*
6.	ПА ВРР	P	65,0	15,0	17,5	0	20,0	0	20,0
		φ	1,793	0,795*	0,863*	0	0,927*#	0	0,927*#
7.	СА ВРР	P	15,0	2,5	12,5	0	0	0	0
		φ	0,795	0,318*	0,723	0*	0*	0*	0*
8.	Груповий ІАП,	X	5,49	2,47	3,29	1,61	2,55	1,46	2,19
	од. ГКУ	m	0,15	0,26*	0,32*#	0,12*	0,36*#	0,09*	0,56*

Примітки: 1. Приведено частості в % (P) та в рад (φ):

$$\varphi = 2\arcsin(P/100)^{0,5}$$

2. Індекс адаптації Поповича (ІАП) для групи та його похибка приведені у од. ГКУ (Гаркаві-Квакіної-Уколової)

В основі підвищення ІАП лежать не стільки зміни функціональної активності адаптивних залоз, які незначні, скільки гармонізація їх функцій, вірніше зменшення міри дизгармонії. Математичним виразом відзначених сприятливих змін, як нами вперше показано (Загальні адаптаційні реакції…, 2000), є дальше посилення скорельованості між параметрами клубочкової зони кори наднирників і щитовидної залози, екскрецією мінералокортикоїдів і андрогенів, а також формування кореляції між 17-ОКС і T_4 та 17-ОКС і 17-КС.

Разом з тим, слід відзначити, що попри сприятливі зміни, повної нормалізації стану адаптації, судячи за ІАП, досягти не вдається. Такий стан речей можна пояснити глибокими порушеннями регуляторних гомеостатичних механізмів (реактивності) осіб спостережуваного контингенту і/або недостатньо сильними адаптогенними властивостями застосованих бальнеочинників.

На користь першого припущення свідчать результати спостережень за школярами, мешканцями радіаційно забруднених теренів (Бульба А.Я., Саранча С.М., 2001; Грінченко Б.В., 2001). Показано, що під впливом стандартного бальнеотерапевтичного комплексу середньогрупові ІАП зростають від 2,19 до 3,33; від 2,18 до 3,71; від 1,91 до 2,91; від 1,95 до 3,33, тобто нормалізуються в більшій мірі.

В прелімінарному дослідженні (Церковнюк Р.Г., 2001) проаналізовано вплив бальнеотерапії на ЗАРО ліквідаторів аварії на ЧАЕС, котрі прибували на реабілітацію та лікування. Виявлено, що серед осіб із початковою реакцією ПА НРР, найхарактернішою для даного контингенту (39%), позитивні зрушення констатовано у 77,4%, при цьому у 41,8% патологічна реакція трансформувалася у преморбідну, а у 29,1% - у оптимальні. Середній ІАП зріс із 1,3 до 3,1. Серед ліквідаторів із початковою реакцією переактивації (частість 30%) бальнеотерапія спричинила сприятливий ефект у 45,4%, виявилася неефективною у 40,9%, а у 13,6% випадків стан адаптації

навіть трохи погіршився. Проте в цілому ІАП зріс із 1,7 до 2,9. Початкова реакція тренування НРР у 44,8% досягла оптимальних рівнів, ще у 17,2% поліпшилась, залишившись незмінною у 34,5%. ІАП в цілому зріс із 2,1 до 3,8. Ще одна преморбідна ЗАРО - спокійної активації НРР - трансформувалася у оптимальні у 42,1% осіб, не змінилася - у 22,8%, разом з тим, погіршилася у 33,3%. Але і в даному випадку в цілому можна констатувати адаптогенний ефект: ІАП зріс із 2,7 до 3,8. Нарешті, із 12 ліквідаторів, котрі поступили на лікування в стані хронічного стресу, у 8 розвинулися оптимальні ЗАРО, у 2 - змін не відбулося, а ще у 2 стан адаптації дещо погіршився. В цілому ІАП зріс із 3,4 до 5,0.

Отже, у ліквідаторів аварії на ЧАЕС, котрі прибувають на курорт із патологічними і преморбідними ЗАРО, індекс адаптації Поповича в цілому зростав пересічно ня 1,1-1,8 бала (41-135%), що слід трактувати як прояв адаптогенлої дії бальнеотерапевтичного комплексу.

На наступному етапі проаналізовано динаміку ІАП та інших параметрів ЗАРО сумісно із параметрами імунітету та неспецифічного захисту. На жаль, в даній вибірці не виявилося осіб із хронічним стресом.

Стосовно динаміки ІАП прелімінарні дані, в принципі, підтвердилися (рис. 5.1).

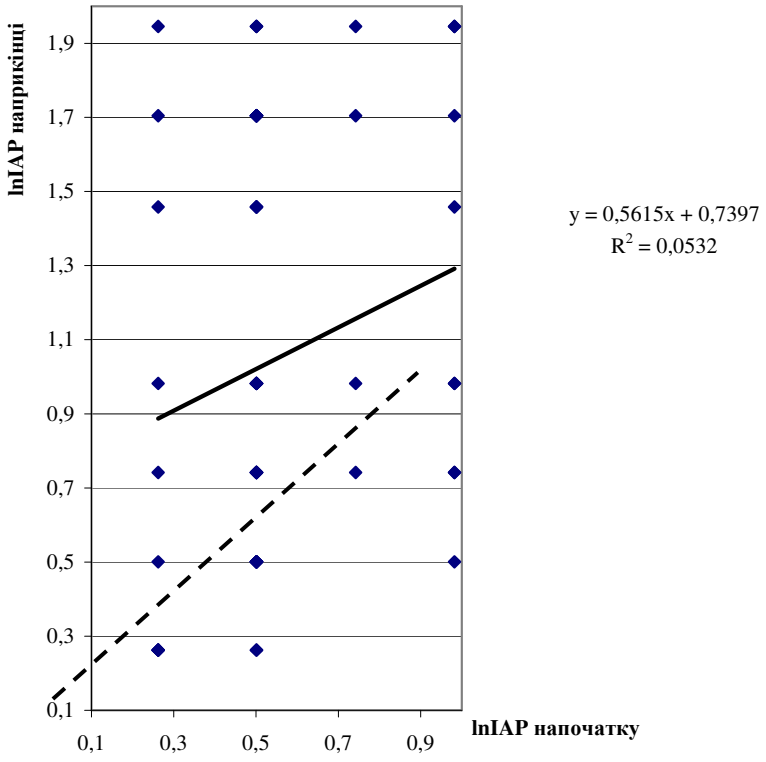


Рис. 5.1. Вплив бальнеотерапії на стан адаптації осіб з різними типами ЗАРО

Видно, що кінцеві величини lnІАП (вісь ординат), як правило, знаходяться над бісектрисою, що відображує позитивну динаміку стану адаптації. При цьому у осіб із початковою ЗАРО переактивації ІАП зростає із 1,30 до 2,84±0,65 ($p<0,001$); у ліквідаторів із ЗАРО ПА НРР (1,65) пересічний ІАП досягає 3,24±0,34 ($p<0,01$); стан хворих із початковою ЗАРО тренування НРР теж поліпшується: ІАП зростає з 2,1 до 4,32±1,16 ($p>0,05$); нарешті, для осіб, які прибули на реабілітацію в стані СА НРР, індекс адаптації зростає з 2,67 до 3,89±0,71 ($p<0,01$) за критерієм U.

Позитивна динаміка ІАП осіб з початковою ЗАРО переактивації супроводжується підвищенням знижених параметрів тиреоїдної, глюкокортикоїдної і андрогенної функцій в поєднанні із тенденцією до нормалізації підвищеної мінералокортикоїдної функції (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Динаміка параметрів лейкограми та функціонального стану адаптивних систем, які визначають приналежність до певного типу загальної адаптаційної реакції організму

Початкова ЗАРО	n		Лімфоцити, %	Тироксин, нМ/л	Na/K-коефіцієнт	Еозинофіли, %	Моноцити, %	17-ОКС сечі, мкМ/добу
Переактивація	10	П	48,1±1,5	84,0±7,0	36,2±0,3	2,6±0,6	3,5±0,5	5,6±0,2
		К	36,7±2,8#	112,8±7,4#	32,7±1,2#	2,9±0,5	3,5±0,5	7,9±0,8#
Підвищена активація НРР	28	П	38,6±0,4	148,4±2,4	28,0±0,3	3,5±0,5	2,6±0,2	8,7±0,2
		К	33,4±1,7#	120,1±6,1#	30,8±0,9#	2,8±0,4	3,4±0,3#	9,0±0,5
Тренування НРР	4	П	24,0±1,2	88,1±9,2	28,7±2,0	1,8±0,5	2,0±0,4	12,0±1,3
		К	32,0±3,3#	114,6±6,8#	35,2±1,2#	1,5±0,3	4,0±0,4#	7,4±0,8#
Спокійна активація НРР	9	П	30,9±0,5	132,0±2,4	35,6±0,6	3,6±0,9	2,3±0,4	6,6±0,1
		К	29,9±2,0	119,9±8,7	31,8±1,6#	3,0±0,6	3,6±0,6	9,2±0,9#

Продовження таблиці 5.4

Початкова ЗАРО	n		17-КС сечі, мкМ/добу	Напруж. еозинофілів	Лейкоцити, Г/л	Напруж. лейкоцитів	Напруж. моноцитів	Паличко-ядерні, %
Переактивація	10	П	41,1±0,6	0,35±0,10	5,73±0,59	0,09±0,03	0,21±0,07	3,0±0,5
		К	48,9±2,3#	0,38±0,09	5,90±0,44	0,07±0,01	0,22±0,06	3,8±0,3
Підвищена активація НРР	28	П	49,7±1,0	0,49±0,11	5,84±0,26	0,05±0,01	0,33±0,04	3,5±0,3
		К	51,2±1,3	0,40±0,10	6,09±0,30	0,07±0,01	0,24±0,04	3,7±0,3
Тренування НРР	4	П	49,7±2,8	0,31±0,12	7,20±0,60	0,07±0,05	0,42±0,10	5,5±0,6
		К	53,0±4,2	0,35±0,09	5,95±1,05	0,09±0,04	0,09±0,04#	4,2±0,8
Спокійна активація НРР	9	П	61,2±1,0	0,53±0,12	7,63±0,43	0,12±0,03	0,37±0,07	4,6±0,5
		К	53,4±2,1#	0,25±0,05#	6,82±0,47	0,07±0,03	0,24±0,07	3,8±0,4

Натомість зростання ІАП у осіб з ЗАРО ПА НРР асоціюється із зниженням підвищеного рівня тироксинемії та нормалізацією зниженої мінералокортикоїдної функції, а також моноцитопенії; при цьому має місце тенденція до нормалізації індексу напруження моноцитів лейкограми.

Сприятливі зміни ІАП у осіб з початковою ЗАРО тренування НРР супроводжується сприятливими змінами знижених тиреоїдної і мінералокортикоїдної та підвищеної - глюкокортикоїдної функцій в поєднанні із нормалізацією вмісту моноцитів та індексу їх напруження.

Нарешті, у ліквідаторів із початковою ЗАРО СА НРР констатовано сприятливі зміни підвищених мінералокортикоїдної і андрогенної функцій та зниженої - глюкокортикоїдної функції в поєднанні із зниженням індексу напруження еозинофілів лейкограми.

5.3. Динаміка стану імунітету і неспецифічного захисту

Песимальний стан адаптації у осіб із ЗАРО переактивації асоціюється із найвираженішою імунодисфункцією: середньоквадратична величина інтегрального індексу D_{13} складає -1,45, що відповідає Іб ст. Підвищення ІАП супроводжується збільшенням D до -1,05, тобто зменшенням міри імунодисфункції до Іа ст. При цьому (табл. 5.5, 5.6) міра депресії активності лізоциму зменшується від ІІб до ІІа ст., бактерицидності нейтрофілів і рівня "активних" Т-лімфоцитів - від ІІа до Іб ст., антитілазалежної цитотоксичності і рівня натуральних кіллерів - від Іб до Іа ст., теофілінчутливих Т-лімфоцитів - від Іа ст. до нижньої межі діапазону норми за цілковитої нормалізації відносної нейтропенії, натомість абсолютний В-лімфоцитоз із Іб ст. сходить нанівець. Суттєво зменшується дефіцит бактерицидної здатності нейтрофілів, залишаючись все ж в межах Іа ст. Разом з тим, відсутня динаміка вмісту 0-лімфоцитів і РБТЛ (в межах Іб ст.), теофілінрезистентних Т-лімфоцитів (в межах Іа ст.) та фагоцитарного числа моноцитів (в межах норми).

Поліпшення стану адаптації у осіб із ЗАРО підвищеної активації НРР йде співрозмірно із поліпшенням стану захисних систем: величина D зростає від -1,24 до -0,97, що відображує зменшення міри імунодисфункції в межах Іа ст. Це досягається за рахунок підйому лізоциму від ІІб

до Іб ст., ІБЦН - від ІІа до Іб ст., Еа-РУЛ - від Іб до Іа ст, ліквідацією як Іа ст. дефіциту $E_{ТФР}$-РУЛ, так і Іа ст. надлишку CD19-лімфоцитів.

Таблиця 5.5

Динаміка параметрів імунітету, які визначають приналежність до певного типу загальної адаптаційної реакції організму

Початкова ЗАРО	n		ІБЦН, %	АЗЦ, %	Нейтрофіли, %	РБТЛ, %	CD16-Л, %	$E_{ТФР}$-РУЛ, %	Еа-РУЛ, %
Пере-	10	П	19,8±1,8*	8,9±1,3*	46,0±1,9*	47,2±2,2*	2,5±0,3*	28,0±2,2*	16,1±1,4*
активація		К	28,4±3,2*#	18,1±3,0*#	56,8±2,9#	47,3±2,4*	5,6±1,2*#	27,6±1,4*	19,7±1,4*
Підвищена	28	П	20,6±0,9*	22,2±1,6*	55,0±0,8*	46,2±1,7*	5,5±0,5*	26,7±1,1*	18,4±0,8*
активація		К	28,1±1,8*#	20,6±2,1*	60,7±2,0#	48,0±1,2*	5,5±0,7*	29,1±0,9*	20,6±0,8*
Тренування	4	П	18,6±2,1*	9,8±0,8*	72,5±1,8*	46,8±2,8*	3,0±0,5*	25,3±2,8*	21,7±1,1*
		К	33,6±4,7*#	21,0±4,9*#	58,8±4,4#	48,5±7,7*	7,9±2,1*#	28,8±2,0	20,3±1,2*
Спокійна	9	П	27,0±2,1*	33,1±1,5*	63,9±1,4*	49,6±2,4*	9,9±1,0*	30,8±1,6	20,4±1,3*
активація		К	36,0±3,9*#	23,9±3,5*#	63,1±2,4*	55,5±2,4*	7,3±1,5*	32,3±1,4	24,4±1,2*#

Продовження таблиці 5.5

Початкова ЗАРО	n		ФЧМ, мікр./фаг.	БЦЗН, Г/л	$E_{ТФч}$-РУЛ, %	CD19-Л, Г/л	0-лімф., %	Лізоцим, нМ/л
Пере-	10	П	8,4±0,8*	3,80±0,60*	17,6±1,2*	0,59±0,05*	17,8±1,8*	147±9*
активація		К	9,5±0,7	7,17±1,02*#	18,5±1,2	0,45±0,04#	17,0±2,1*	164±10*
Підвищена	28	П	6,3±0,5*	4,12±0,36*	19,8±1,0	0,49±0,02*	17,4±1,4*	142±4*
активація		К	9,0±0,5*#	7,56±0,66*#	19,7±0,8	0,42±0,02#	15,9±1,4*	167±5*#
Тренування	4	П	7,5±1,8*	6,43±1,08*	23,5±1,8	0,32±0,03*	25,1±4,1*	159±16*
		К	9,5±1,4	7,89±0,44*	18,8±2,3	0,44±0,04#	13,0±3,2*#	176±19*
Спокійна	9	П	7,1±0,9	8,16±1,02*	17,7±1,2*	0,48±0,02*	9,7±1,7*	174±5*
активація		К	10,1±0,6#	11,36±1,10#	19,1±1,0	0,41±0,03#	11,4±2,2*	193±7*#

Таблиця 5.6

Динаміка індексів d параметрів імунітету, які визначають приналежність до певного типу загальної адаптаційної реакції організму

Початкова ЗАРО	n		ІБЦН	АЗЦ	Нейтрофіли	РБТЛ	CD16-Л	$E_{ТФР}$-РУЛ	Еа-РУЛ
Пере-	10	П	$-1,82\pm0,10^{IIа}$	$-1,48\pm0,08^{Iб}$	$-1,43\pm0,22^{Iб}$	$-1,42\pm0,18^{Iб}$	$-1,31\pm0,03^{Iб}$	$-0,69\pm0,30^{Iа}$	$-1,80\pm0,19^{IIа}$
активація		К	$-1,35\pm0,19^{Iб}$	$-0,90\pm0,19^{Iа}$	$-0,12\pm0,35^{0}$	$-1,41\pm0,19^{Iб}$	$-0,98\pm0,13^{Iа}$	$-0,74\pm0,18^{Iа}$	$-1,31\pm0,19^{Iб}$
Підвищена	28	П	$-1,78\pm0,05^{IIа}$	$-0,64\pm0,10^{Iа}$	$-0,34\pm0,10^{0}$	$-1,50\pm0,13^{Iб}$	$-0,99\pm0,06^{Iа}$	$-0,86\pm0,15^{Iа}$	$-1,49\pm0,11^{Iб}$
активація		К	$-1,36\pm0,10^{Iб}$	$-0,74\pm0,13^{Iа}$	$0,35\pm0,24^{0}$	$-1,36\pm0,10^{Iб}$	$-0,99\pm0,07^{Iа}$	$-0,56\pm0,12^{0}$	$-1,20\pm0,11^{Iа}$
Тренування	4	П	$-1,89\pm0,12^{IIа}$	$-1,43\pm0,05^{Iб}$	$1,78\pm0,22^{IIа}$	$-1,46\pm0,22^{Iб}$	$-1,25\pm0,05^{Iа}$	$-1,05\pm0,37^{Iа}$	$-1,04\pm0,15^{Iа}$
		К	$-1,06\pm0,26^{Iа}$	$-0,71\pm0,31^{Iа}$	$0,11\pm0,52^{0}$	$-1,32\pm0,61^{Iб}$	$-0,74\pm0,22^{Iа}$	$-0,59\pm0,26^{Iа}$	$-1,24\pm0,42^{Iа}$
Спокійна	9	П	$-1,42\pm0,12^{Iб}$	$0,05\pm0,09^{0}$	$0,74\pm0,17^{Iа}$	$-1,24\pm0,19^{Iа}$	$-0,53\pm0,11^{Iа}$	$-0,32\pm0,21^{0}$	$-1,22\pm0,17^{Iа}$
активація		К	$-0,92\pm0,19^{Iа}$	$-0,53\pm0,22^{0}$	$0,64\pm0,29^{Iа}$	$-0,77\pm0,19^{Iа}$	$-0,81\pm0,16^{Iа}$	$-0,13\pm0,19^{0}$	$-0,69\pm0,16^{Iа}$

Продовження таблиці 5.6

Початкова ЗАРО	n		ФЧМ	БЦЗН	$E_{ТФч}$-РУЛ	CD19-Л	0-лімф.	Лізоцим
Пере-	10	П	$-0,30\pm0,07^{0}$	$-1,26\pm0,09^{Iа}$	$-0,67\pm0,24^{Iа}$	$1,77\pm0,49^{Iб}$	$-1,42\pm0,04^{Iб}$	$-2,29\pm0,24^{IIб}$
активація		К	$-0,19\pm0,06^{0}$	$-0,73\pm0,16^{Iа}$	$-0,50\pm0,24^{0}$	$0,44\pm0,43^{0}$	$-1,41\pm0,04^{Iб}$	$-1,86\pm0,25^{IIа}$
Підвищена	28	П	$-0,51\pm0,05^{0}$	$-1,21\pm0,06^{Iа}$	$-0,23\pm0,19^{0}$	$0,84\pm0,20^{Iа}$	$-1,41\pm0,04^{Iб}$	$-2,40\pm0,10^{IIб}$
активація		К	$-0,24\pm0,05^{0}$	$-0,67\pm0,10^{Iа}$	$-0,25\pm0,16^{0}$	$0,18\pm0,24^{0}$	$-1,37\pm0,04^{Iб}$	$-1,76\pm0,13^{Iб}$
Тренування	4	П	$-0,38\pm0,17^{0}$	$-0,85\pm0,17^{Iа}$	$0,53\pm0,37^{0}$	$-0,81\pm0,25^{Iа}$	$-1,56\pm0,04^{Iб}$	$-1,99\pm0,40^{IIа}$
		К	$-0,19\pm0,13^{0}$	$-0,62\pm0,07^{Iа}$	$-0,44\pm0,47^{0}$	$0,38\pm0,47^{0}$	$-1,24\pm0,03^{Iа}$	$-1,53\pm0,50^{Iб}$
Спокійна	9	П	$-0,42\pm0,09^{0}$	$-0,57\pm0,16^{Iа}$	$-0,66\pm0,25^{Iа}$	$0,78\pm0,19^{Iа}$	$-1,02\pm0,13^{Iа}$	$-1,58\pm0,10^{Iб}$
активація		К	$-0,13\pm0,06^{0}$	$-0,07\pm0,17^{0}$	$-0,37\pm0,20^{0}$	$0,13\pm0,24^{0}$	$-1,16\pm0,02^{Iа}$	$-1,11\pm0,20^{Iа}$

Як і в попередній групі, зменшується дефіцит БЦЗН в межах Іа ст. Разом з тим, залишаються без суттєвих змін в межах Іб ст. 0-лімфоцити і РБТЛ, Іа ст. - АЗЦ і CD16-лімфоцити, в межах норми - вміст нейтрофілів, $E_{ТФч}$-РУЛ та інтенсивність фагоцитозу моноцитів.

Поліпшення стану захисних систем осіб із початковою ЗАРО тренування НРР відбувається теж в межах Іа ст.: індекс D зростає від -1,06 до -0,89. Цим він завдячує, передовсім, переміщенням

параметрів активності лізоциму, бактерицидності нейтрофілів та їх відносного вмісту від IIа до Iб, Iа та 0 ст. дефіциту відповідно, АЗЦ і 0-лімфоцитів - від Iб до Iа ст., нормалізацією вмісту В-лімфоцитів та зменшенням в межах Iа ст. дефіциту натуральних кіллерів і $Е_{ТФР}$-РУЛ за відсутності змін в межах Iб ст. - РБТЛ, Iа ст. - Еа-РУЛ і БЦЗН, в межах норми - решти двох параметрів.

Нарешті, мінімально виражена імунодисфункція у осіб із ЗАРО спокійної активації НРР під впливом бальнеотерапії мінімізується далі: індекс D зростає від -0,88 до -0,63, тобто майже до нижньої межі зони норми. Знову найвідчутніша динаміка стосується параметрів бактерицидності: активності лізоциму та ІБЦН (від Iб до Iа ст.), БЦЗН, а також $Е_{ТФч}$-РУЛ і В-лімфоцитів (від Iа ст. до норми). Мають місце сприятливі зміни в межах Iа ст. РБТЛ і вмісту Еа-РУЛ за відсутності динаміки вмісту CD16 і 0-лімфоцитів та нейтрофілів. В межах зони норми залишаються решта три параметри, при цьому несприятлива динаміка антитілазалежної цитотоксичності компенсується сприятливими змінами інтенсивності фагоцитозу моноцитів та вмісту теофілінрезистентних Т-лімфоцитів.

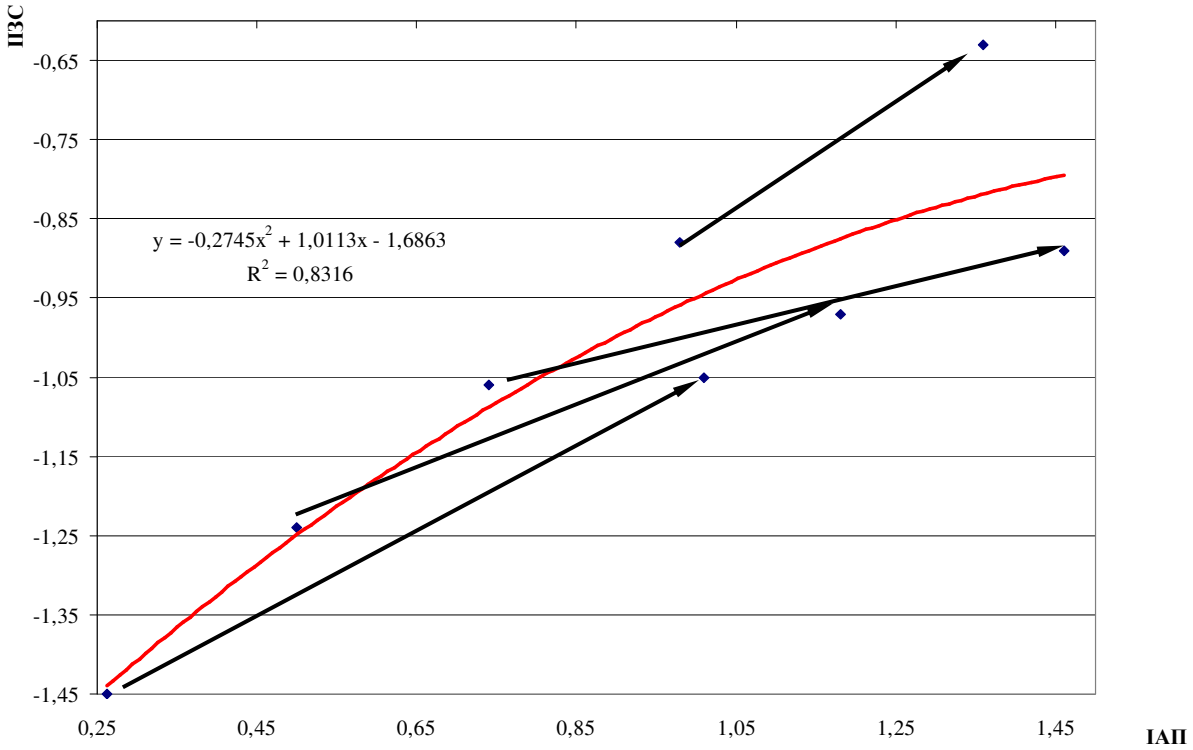


Рис. 5.2. Залежність між ІАП та інтегральним індексом захисних систем

Отже, під впливом бальнеотерапії мінімізація імунодисфункції (у вигляді дефіциту Т- і кіллерної ланок імунітету та фагоцитозу і неспецифічного антибактеріального захисту в поєднанні із активацією В-ланки імунітету) асоціюється із мінімізацією дизадаптозу (у вигляді відхилень від норми параметрів функціонального стану адаптивних ендокринних залоз та їх маркерів - елементів лейкограми периферійної крові). Іншими словами, імуномодулювальна дія бальнеотерапії детермінується її адаптогенною дією. Це положення ілюструється рис. 5.2.

5.4. Динаміка вираженості клінічних синдромів

З метою кількісної оцінки (квантифікації) клінічних проявів захворювань була використана шкала Harrington E.C. (1965), за якою відсутність ознаки оцінюється в 0 балів, дуже слабка вираженість – 0,1; слабка вираженість – 0,285; середня - 0,5; більше середньої, але не сильна – 0,715; сильна вираженість – 0,9 і дуже сильна вираженість ознаки – 1 балом. Такий статистичний підхід, очевидно, значно інформативніший і коректніший від традиційного, за яким вираженість ознаки оцінюється “шкільними” балами, не кажучи вже за клінічну оцінку в формі частості симптомів.

Згідно з концепцією школи Ромоданова А.П. (1993), клінічними проявами післярадіаційної

енцефалопатії є дратівливість, порушення сну, підвищена втомлюваність, загальна слабкість, метеочутливість, метеолабільність, лабільність емоційної сфери та настрою, зниження пам'яті і потенції. Комплексна оцінка перелічених симптомів дала підстави констатувати у переважної більшості (61,5%) обстежених ліквідаторів слабку вираженість післярадіаційної енцефалопатії, у 23,9% - середню, ще у 13,3% - дуже слабку і лише у 1,5% - більше середньої, але не сильну вираженість. Пересічний індекс енцефалопатії за шкалою Harrington E.C. (індекс H) склав 0,315. Це узгоджується із порівняно низькою сумарною ефективною дозою опромінення обстеженого контингенту (10-25 сГр).

Больовий синдром, який включав болі в поперековій і епігастральній ділянках, як спонтанну, так і при пальпації, виявлено у 98,3% ліквідаторів, проте у переважної більшості (54,0%) він був виражений дуже слабко, ще у 30,0% - слабко, натомість середня і більша від середньої вираженість відзначена лише у 6,6% і 7,6% обстежених відповідно. Пересічний індекс больового синдрому складає 0,228.

Дизуричні прояви констатовано у 95,7% хворих, в тому числі дуже слабко виражені – у 41,3%, слабко виражені – у 45,9%, середньо виражені – у 8,6%, що дало середню величину дизуричного індексу 0,215.

Диспепсичний синдром (нудота, блювання, відрижка, печія, здуття) мав місце у 93,7% ліквідаторів, проте був дуже слабко виражений у 59,3% і слабко виражений – ще у 34,4%, так що величина пересічного індексу – лише 0,157.

Верифікація основного діагнозу у урологічних хворих проведена на основі даних ультрасонографії.

При цьому дотримувались рекомендованих ультрасонографічних критеріїв пієлонефриту (Петров Д.А., Игнашин Н.С., 1998). По-перше, зменшення розмірів нирки і її об'єму, нерівність контура. По-друге, стоншення паренхіми нирки, як вогнищеве, так і тотальне. По-третє, підвищення ехогенності паренхіми за рахунок склерозу та її неоднорідність. По-четверте, розширення або деформація чашечко-мискової системи в цілому (калікопієлоектазія) чи розширення окремих чашечок (калікоектазія), ущільнення і неоднорідність стінок, нечіткість диференціювання синуса від паренхіми.

Автори відзначають, що наявності характерної ультрасонографічної картини достатньо для постановки діагнозу хронічного пієлонефриту.

Крюков Н.Н. і Дорман Е.С. (2000) показали, що інформативність відносного об'єму ниркового синуса (Vc/V) вища за такі абсолютних об'ємів нирки (V) та її синуса (Vc), позаяк вони в значній мірі визначаються ростом і масою тіла пацієнта. За даними авторів, у хворих віком 40-60 років із хронічним пієлонефритом об'єм враженої нирки (V) зменшений пересічно на 13%, натомість об'єм синуса (Vc) - збільшений на 12%, так що індекс Vc/V перевищував середньонормальний на 41%. В той же час об'єм миски (Vл) знаходився в межах норми. Паренхіматозно-мисковий індекс (відношення товщини паренхіми і миски) складав в середньому 65% від нормального, натомість медулярно-паренхіматозний індекс перевищував нормальний на 18%, а нирково-паренхіматозний - на 19%.

З метою виявлення фази супутнього пієлонефриту визначали ступінь бактерійурії (методом дворазового секторного посіву (Приказ № 535, 1985), лейкоцитурії, еритроцитурії та протеїнурії (проби Нечипоренка та Каковського-Аддіса), а також ультрасонографічні критерії (Крюков Н.Н., Дорман Е.С., 2000; Петров Д.А., Игнашин Н.С., 1998).

Взявши до уваги кількісно-якісну характеристику лейкоцитурії в тесті Нечипоренка як виражену при вмісті лейкоцитів понад 60 тис./мл, помірну – в межах 20-60 тис./мл, незначну – в межах 4-20 тис./мл (Пулатов А.Т., 1990) при загальноприйнятій нормі до 2 тис./мл, і використавши шкалу Harrington E.C. (1965), ми розробили власну шкалу лейкоцитурії: 0,715 бала – понад $60 \cdot 10^6$/л; 0,5 бала – $(20\text{-}60) \cdot 10^6$/л; 0,285 бала – $(4\text{-}20) \cdot 10^6$/л; 0,1 бала – $(2\text{-}4) \cdot 10^6$/л; 0 балів – менше, ніж $2 \cdot 10^6$/л. Еритроцитурія, за аналогією, квантифікується наступним чином: менша, ніж 10^6/л – 0 балів; в межах $(1\text{-}2)*10^6$/л – 0,1 бала; $(2,1\text{-}10)*10^6$/л – 0,285 бала; $(10,1\text{-}30)*10^6$/л – 0,5 бала; понад $30*10^6$/л – 0,715 бала. Для побудови шкали бактерійурії ми скористалися градацією Мельман Н.Я. (1983): істинна – при виявленні понад 10^5 КУО/мл: критична – в межах $2 \cdot 10^4$-10^5 КУО/мл, низька – до $2 \cdot 10^4$ КУО/мл. В нашій інтерпретації бактерійурія понад 10^9 КУО/л квантифікується на 0,9 бала, в межах $(0,3\text{-}1,0)*10^9$ КУО/л – на 0,715 балів, погранична (10^8/л) - на 0,5 балів, на 0,285 бала – $(0,2\text{-}0,5) \cdot 10^8$/л, на 0,1 бала – $(0,01\text{-}0,1) \cdot 10^8$/л, на 0 балів – менше, ніж $0,01 \cdot 10^8$/л.

Зазвичай клінічна ефективність в курортологічних дослідженнях оцінюється за динамікою частості окремих симптомів. Це властиво, природно, і попереднім дослідженням, виконаним на курорті Трускавець. Так, в якості обгрунтування тези про позитивні зміни головних клінічних проявів захворювань приводяться дані про зникнення чи зменшення болю в поперековій ділянці у 91,7% осіб, головного болю – у 75,1%, загальної слабкості, підвищеної втомлюваності – у 88%, болючості при пальпації в ділянці нирок – у 82,4%, симптому Пастернацького – у 84,3% хворих (Алексеев А.И. и др., 1994). За іншими даними цієї ж групи авторів (Алєксєєв О.І. та ін., 1995), біль припинився у 48%, зменшився – у 32% ліквідаторів; дизурія – відповідно у 49% і 43%.

Розуміючи низьку інформативність такого методичного підходу до оцінки ефективності курортної реабілітації, в наступній монографії Алєксєєв О.І. та ін. (1995), застосували метод бальної оцінки, затверджений МОЗ України у 1990 р. Згідно з ним, виражений ступінь зміни функціонального і лабораторного показника чи виражена ознака хвороби оцінюється трьома балами, помірна – двома, легка – одним балом, відсутність ознаки чи змін показника – нулем. Стан хворого характеризує сума балів, а частка від ділення початкової суми на кінцеву складає коефіцієнт ефективності лікування. Експертним шляхом встановлена наступна градація (Дриневский Н.П. и др., 1993): >2 – "значне покращення"; 1,99÷1,20 – покращення"; 1,19÷1,06 – "незначне покращення"; 1,05÷0,95 – "без змін"; <0,95 – "погіршення". За даною методикою оцінки, серед осіб чорнобильського контингенту, хворих на хронічний пієлонефрит, після лікування на курорті Трускавець значне покращення авторами констатоване у 15,7%; покращення – у 54,0%; незначне покращення – у 9,3%; без змін – у 21,0%. Стосовно хворих на уролітіаз відповідні цифри складають 24,2%; 39,0%; 10,8% і 26,0%.

На нашу думку, математично коректнішою і більш прийнятною є шкала Harrington E.C., передовсім з огляду на можливість одномасштабної оцінки клінічних ознак і лабораторних показників. Це випливає з того, що індекс вираженості ознаки Н і індекс Т Лося-Сердюка є взаємно доповнювальними: Н = 1 – Т.

Стосовно клінічних ознак індекс Т правомірно номінувати як індекс збереження норми, на противагу індексу Н як індексу патології. Обчисливши середнє геометричне вираженості всіх врахованих синдромів, в тому числі сечового, отримуємо інтегральний індекс патології чи норми.

Застосувавши викладений методичний підхід, ми провели кількісну оцінку клінічної ефективності бальнеотерапії трьох груп ліквідаторів (табл.5.7).

Таблиця 5.7

Вплив бальнеотерапії на вираженість головних клінічних синдромів

	Група КПН (n)		КПН, фаза ремісії (40)		Латентна фаза КПН (20)		Активна фаза КПН (10)	
№	Синдром		П	К	П	К	П	К
1.	Енцефалопатії	Н	0,288	0,246	0,308	0,280	0,435	0,412
		Т	0,712	0,754	0,693	0,719	0,565	0,588
2.	Диспепсичний	Н	0,140	0,097	0,173	0,118	0,195	0,145
		Т	0,860	0,903	0,827	0,882	0,805	0,855
3.	Больовий	Н	0,161	0,126	0,167	0,141	0,615	0,162
		Т	0,839	0,873	0,833	0,858	0,385	0,838
4.	Дизуричний	Н	0,153	0,057	0,284	0,107	0,326	0,187
		Т	0,847	0,943	0,716	0,893	0,674	0,813
5.	Сечовий	Н	0,053	0,034	0,280	0,054	0,471	0,216
		Т	0,947	0,966	0,720	0,946	0,529	0,784
6.	Інтегральні індекси	ІІП	0,159	0,112	0,242	0,140	0,408	0,224
		ІІВ	0,841	0,888	0,758	0,860	0,592	0,776

Примітки: 1. Н – індекс Harrington патології (вираженості ознаки).
2. Т – індекс Лося–Сердюка збереження норми.

Видно, що максимальний інтегральний індекс патології (відповідно мінімальний – індекс Лося-Сердюка) зареєстровано, природно, в групі ліквідаторів з активним КПН. При цьому максимально вираженим виявляється больовий синдром, ІІ ранг посідає сечовий, ІІІ – синдром енцефалопатії, IV – дизуричний і останній – диспепсичний синдром. З другого боку, больовий синдром з найвищою ефективністю (3,80 р) і стихає під впливом бальнеотерапії, менш виражене, але все ж "значне покращення" (2,18 р) констатоване для сечового синдрому, просто "покращення (1,74 р) – для дизуричного. Мінімально виражений диспепсичний сидром за підлеглістю

лікувальному впливу посідає передостанній ранг (1,34 р). Разом з тим, третій за вираженістю синдром енцефалопатії виявився найбільш торпідним: коефіцієнт ефективності склав лише 1,06, розмістившись якраз на межі між критеріями "незначне покращення" і "без змін". Це узгоджується із положенням про незворотні, більше того – прогредієнтні порушення ЦНС у даного контингенту пацієнтів (Ромоданов А.П. та ін., 1993). Дотримуючись традиційної оцінки, "значне покращення" можна констатувати у 4 хворих, "покращення" – у 6. Середньогруповий інтегральний індекс патології під впливом бальнеотерапії зменшився в 1,82 р (відповідно в тій же мірі зріс інтегральний індекс валідності), тобто ефективність лікування відповідає критерію "покращення".

Пересічний інтегральний індекс патології в групі ліквідаторів, хворих на латентний КПН, констатовано нижчим в 1,68 р, ця кратність, до слова, досить близька (104%) до числа Фібоначчі (1,618). Забігаючи наперед, відзначимо, що в третій групі хворих ІІП нижчий, ніж в другій, в 1,52 р, що складає 94% від Ф, а співвідношення ІІП першої і третьої груп складає 2,57, тобто 98% від $Ф^2$. З огляду на зв'язок числа Ф з індексом адаптації, з одного боку, та детермінацію останнім стану імунітету, сечового синдрому та ниркових функцій – з іншого боку, виявлені нами співвідношення інтегральних індексів патології для різних фаз калькульозного пієлонефриту сприймаються як цілком закономірні.

Повертаючись до аналізу клінічної картини та її динаміки у хворих на латентний КПН, відзначимо, що максимальну початкову вираженість проявляє синдром енцефалопатії і він же в мінімальній мірі піддається редукції (1,10 – "незначне покращення"). Другі ранги як за вираженістю, так і за підлеглістю лікуванню (2,65 – "значне покращення") посідає дизуричний синдром. Ледь-ледь менше вираженим виявився сечовий синдром, проте під впливом бальнеотерапії він практично цілком редукується. Майже одинакова вираженість диспепсичного і больового синдромів поєднується із близькими коефіцієнтами ефективності їх ліквідації, які відповідають критерію "покращення", складаючи відповідно 1,47 і 1,19. В цілому "значне покращення" констатовано у 25% , "покращення" – у 70%, "незначне покращення" – у 5% хворих. Середьогруповий ІІП зменшився в тій же мірі, що і в попередній групі (в 1,73 р).

Нарешті, ліквідатори, котрі поступили на реабілітацію в фазі ремісії калькульозного пієлонефриту чи з асептичним уролітіазом, характеризувалися, як правило, дуже слабко вираженими синдромами, за винятком енцефалопатії, яка посідала наступний ступінь шкали Harrington E.C. Знову ж констатовано в'ялість динаміки проявів енцефалопатії (1,17 – "незначне покращення"). Коефіцієнти ефективності ліквідації больового, диспепсичного і сечового синдромів склали відповідно 1,28; 1,44 і 1,56 ("покращення"), тоді як дизуричного – 2,68. В цілому "значне покращення" настало у 5%, "покращення" – у 40%, "незначне покращення" – у 55% осіб. Середньогруповий ІІП зменшився в 1,42 р, що знову ж відповідає критерію "покращення".

Отже, стандартний бальнеотерапевтичний комплекс курорту Трускавець спричиняє "значне покращення" загального клінічного стану у 15,7%, "покращення" – у 51,4%, "незначне покращення" – у 32,9% ліквідаторів аварії на ЧАЕС. При цьому коефіцієнт ефективності редукції окремих синдромів, як правило, тим вищий, чим вираженіший той чи інший синдром при поступленні, що відповідає "закону початкового рівня". Разом з тим, прояви енцефалопатії, початково порівняно достатньо виражені, піддаються лікувальному впливу незначно.

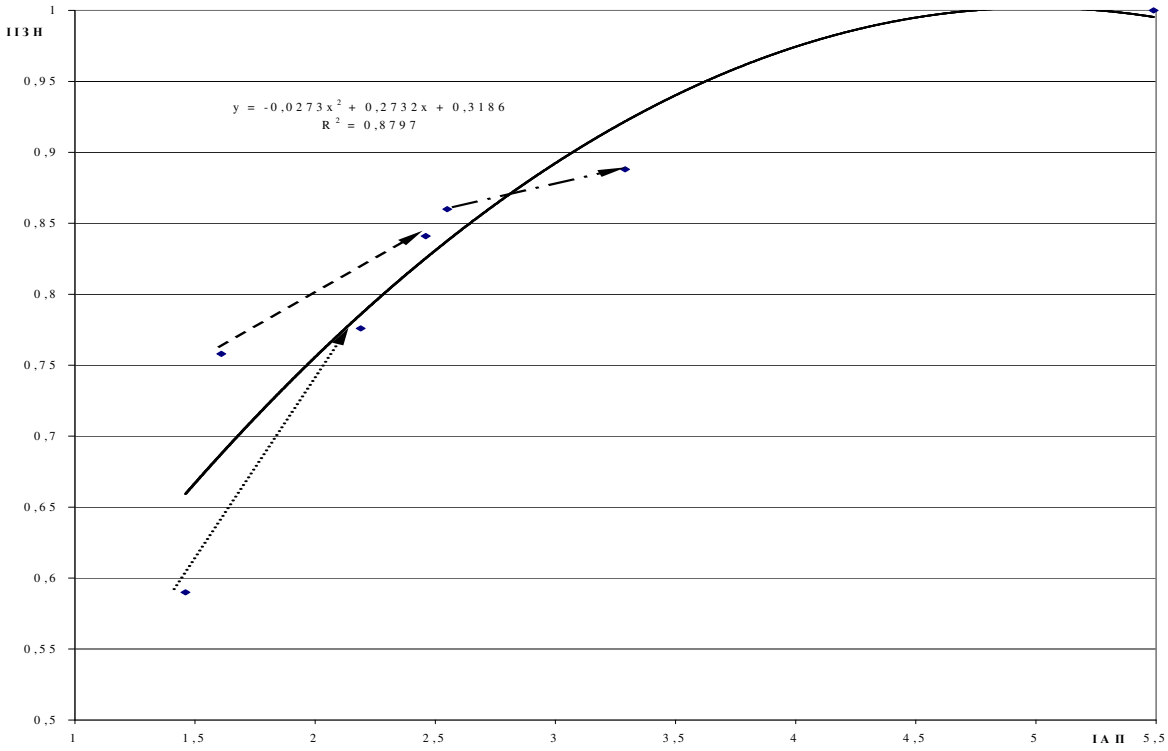
З боку еритрону суттєвої динаміки не виявлено. Так, рівень еритроцитів у переважної більшості ліквідаторів залишався в нижній зоні розширеної норми, незалежно від фази захворювання, складаючи (в Т/л): у випадках активного процесу 3,88±0,08 і 3,89±0,08; латентного – 3,84±0,04 і 3,95±0,05; ремісії – 3,92±0,04 і 3,99±0,04 напочатку і наприкінці бальнеотерапії відповідно. Викладене цілком стосується і динаміки рівня гемоглобіну, точніше її відсутності: 126,5±2,9 і 126,2±3,8; 125,9±2,1 і 128,8±1,7; 128,1±1,6 і 131,3±1,3 г/л відповідно.

Динаміка артеріального тиску відбувалась за "законом початкового рівня", що узгоджується із адаптогенною амбівалентно-еквілібраторною концепцією . Зокрема, незалежно від нозоформи, частість знижених і підвищених показників АТд знизилась від 22,2% до 11,1%, натомість в межах належних величин – зросла від 77,8% до 89,9%.

5.5. Детермінація клінічного ефекту бальнеотерапевтичного комплексу його адаптогенними і імуномодулювальними властивостями

Даний підрозділ присвячений розвитку висунутого в попередньому положення про закономірний зв'язок між клінічною динамікою, з одного боку, та індукованими бальнеочинниками курорту змінами стану пристосувально-захисних механізмів. На рисунку 5.3 відображена сумісна динаміка, спричинена бальнеотерапією, індексів адаптації (ІАП) та інтегральних індексів збереження норми (ІІЗН) в трьох спостережуваних групах ліквідаторів. Видно, що у хворих, котрі поступили на лікування в активній фазі КПН, має місце поєднання мінімальних ІАП (1,46) та ІІЗН (0,592). Під впливом бальнеотерапії підвищення ІАП до 2,19 супроводжується ростом ІІЗН до 0,776. Така ж за скерованістю, але менш крута динаміка обох індексів спостерігається у ліквідаторів, котрі поступили в фазі латентного процесу: збільшення ІАП від 1,61 до 2,55 асоціюється із ростом ІІЗН від 0,758 до 0,860. Нарешті у випадках фази ремісії чи асептичного уролітіазу кут нахилу вектора ще менший, проте характер динаміки залишається незмінним: поліпшення впливу адаптивних гормонів на клінічний стан хворого опосередковується через захисні системи організму, передовсім імунну. Стан адаптації (від 2,46 до 3,29) супроводжується поліпшенням клінічного стану ліквідаторів (від 0,841 до 0,888). В цілому, прийнявши ІАП в якості факторної ознаки, а ІІЗН – в якості результативної, можна констатувати, що стан адаптації прямо визначає стан валідності особи на 88,0%. Іншими словами, покращення клінічного стану хворого в значній мірі визначається адаптогенною дією бальнеотерапевтичного

Рис. 5.3. Зв'язок між індексом адаптації (ІАП) та інтегральним індексом збереження норми (ІІЗН)



комплексу.

В табл. 5.8 зібрано індекси Т Лося-Сердюка, які характеризують стан тієї чи іншої ланки імунітету, та доповнювальні до них індекси Н Harrington, які відображують модуль вираженості відхилення ланки від норми, тобто імунодисфункцію. На їх основі обчислені інтегральні індекси імунного статусу (ІІІС) та імунодисфункції (ІІІД) як середньогеометричні індексів Т і Н стану чотирьох ланок імунітету у хворих трьох груп напочатку і наприкінці бальнеотерапії, з наступним співставленням їх із відповідними інтегральними індексами збереження норми.

Таблиця 5.8

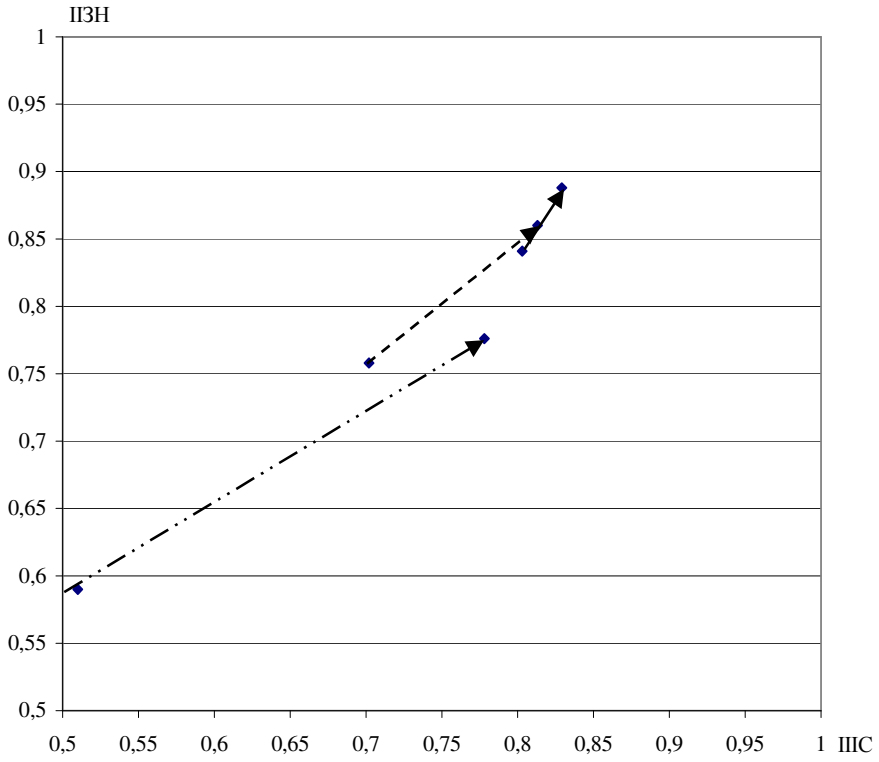
Вплив бальнеотерапії на стан окремих ланок імунітету та імунний статус в цілому

	Група КПН (n)			КПН, фаза ремісії (40)		Латентна фаза КПН (20)		Активна фаза КПН (10)	
№	Ланка імунітету	I		П	К	П	К	П	К
1.	Фагоцитарна	18	Н	0,201	0,172	0,245	0,188	0,565	0,240
			Т	0,799	0,828	0,755	0,812	0,435	0,760
2.	Т-клітинна	9	Н	0,145	0,097	0,322	0,157	0,336	0,196
			Т	0,855	0,903	0,677	0,843	0,664	0,804
3.	В-клітинна	9	Н	0,242	0,239	0,373	0,223	0,472	0,233
			Т	0,758	0,761	0,627	0,777	0,527	0,767
4.	Кіллерна	3	Н	0,154	0,081	0,224	0,127	0,223	0,135
			Т	0,846	0,919	0,776	0,873	0,777	0,865
5.	Інтегральні індекси	39	ІІІД	0,197	0,171	0,298	0,186	0,490	0,222
			ІІІС	0,803	0,829	0,702	0,813	0,510	0,778

Примітки: I – кількість врахованих показників.

Н – індекс Harrington вираженості відхилення ланки від норми.

Рис. 5. 4. Сумісна динаміка інтегрального індексу Т імунного статусу (ІІІС) та інтегрального індексу Т збереження норми (ІІЗН) ліквідаторів в результаті бальнеотерапії на курорті Трускавець



Т – індекс Лося-Сердюка стану ланки (доля норми).

Як бачимо на рис. 5.4, відчутне зміщення вектора імунного статусу в напрямку нормалізації асоціюється з співрозмірним поліпшенням клінічного стану хворих на активний КПН. Динаміка хворих на латентний КПН, тобто з кращих стартових позицій, менш відчутна, проте має чітке скерування до точки з координатами 1;1. Нарешті, в третій групі, початково максимально наближеній до норми-мети, динаміка обох індексів мінімальна. Складається враження, що існує гранична точка координатної площини, до якої бальнеотерапія спроможна довести стан імунітету та валідності пацієнта, незалежно від його початкового стану (стартової позиції).

Звідси витікає пропозиція оцінювати ефективність клініко-імунологічної реабілітації не за абсолютним чи відносним приростом інтегральних індексів валідності і імунітету, а за мірою наближення точки (стану) на площині координат до норми, якою є точка з координатами 1;1. Дійсно, незначні зміщення на площині параметрів осіб з початково найбільш наближеним до норми станом здоров'я аж ніяк не є свідченням низької ефективності бальнеотерапевтичного комплексу.

Отже, наслідком адаптогенної дії бальнеочинниів курорту Трускавець є зменшення вираженості дизгармонії у функціонуванні головних адаптивних систем, тобто пом'якшення дизадаптозу, що супроводжується сприятливими змінами метаболічних процесів, пов'язаних з діяльністю антибактеріальних захисних систем.

РОЗДІЛ 6
ФАКТОРИ ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ КАТАСТРОФИ І ІМУНІТЕТ
6.1. Фактори патогенезу “чорнобильського синдрому”

Головним патогенним чинником аварії на ЧАЕС вважається іонізувальна радіація, зумовлена в перший, короткочасний період, інкорпорацією радіонуклідів йоду, а в наступний, тривалий - ^{134}Cs, ^{137}Cs, ^{90}Sr, а також, в меншій мірі, трансуранових елементів. Проте медичні наслідки катастрофи виявилися значно важчими від сподіваних, виходячи з отриманої ефективної дози (1-20 сЗв). Так, найважливіший показник здоров'я популяції - частка осіб, означених як "здорові", вже у 1993 р. був знижений порівняно із 1986 р. у 1,6-2,2 рази; загальна захворюваність зросла на цей час в 2,6 рази. Така ситуація стала можливою або внаслідок недооцінки дози радіації, або взаємодії радіаційного чинника з іншими (Pyatak O.A., 1997). В якості останніх розглядають стрес, хімічні поллютанти (важкі метали, пестициди тощо), незбалансовану дієту, гіповітамінози (Гуда В., Козак Р., 1993; Кундиев Ю.И., Трахтенберг И.Н., 1995; Барабой В.А., 1996, 1999; Сердюк А.М., 1996, 1997; Krissenko N, 1997).

Потерпілі внаслідок радіаційної катастрофи утворюють 5 контингентів радіаційного ризику, які суттєво відрізняються між собою як за величиною сумарної отриманої дози радіації, так і за розподілом цієї дози в часі і просторі (Барабой В.А., 1996,1999). Передовсім, це працівники ЧАЕС (біля 0,5 тис. чол.), котрі захворіли на гостру променеву хворобу I-IV ст., отримавши за короткий час дози порядку 1,2-20 Гр і більше. Далі - мешканці 30-км-зони (116 тис. чол.), евакуйовані впродовж перших 3-4 днів після аварії, котрі за цей час встигли отримати дозу 0,25-1 Гр і більше шляхом зовнішнього опромінення, за іншими даними (Чумак В.В. и др., 1995) - в середньому 12-18 мЗв, максимум - 130 мЗв. Окремо розглядаються вагітні жінки і діти, опромінені in utero, а також нащадки осіб із всіх контингентів. Найчисельнішим контингентом (1,8 млн. чол.) є мешканці теренів, забруднених радіонуклідами, передовсім ^{137}Cs щільністю 1-40 Кі/км^2 (37-1480 кБк/м^2). Середня індивідуальна ефективна доза за рахунок аварії в даний час співрозмірна з дозами від природної радіоактивності навіть на найзабрудненіших теренах, складаючи 0,1-0,5 сЗв/рік (Пономаренко В.Н. и др., 1996). При цьому 20-30% сумарної (70-річної) "аварійної" дози було реалізовано впродовж перших 2 місяців на щитовидну залозу за рахунок короткоживучих ізотопів йоду (Лихтарев И.А., 1995). Найопроміненішою категорією є понад 600 тис (в Україні - 180 тис.) ліквідаторів - головним чином, початково здорових мужчин 20-40 років, котрі були піддані підгострому (впродовж кількох тижнів) зовнішньому і внутрішньому променевому впливу. Даний контингент досить неоднорідний. Так, якщо учасники початкового етапу аварійних робіт (перші 2 тижні) отримали ефективне дозове навантаження пересічно, за різними даними, 15-20 сЗв, 5-100 сЗв, максимум 1-3 Зв, то за другу половину травня-червень 1986 року - лише 2-3 сЗв, а дози, отримувані під час вахт в період кінець 1987 - середина 1988 р.р., не перевищували порога чутливості дозиметра (0,1 мЗв) (Чумак В.В. и др., 1995; Барабой В.А., 1999; Коваленко О.М., 1999). Дещо інші цифри приводять Аміразян С.А. та ін. (1997): середня доза опромінення ліквідаторів 1986-87 р.р. складає 17,8-18,4 сГр, тоді як учасників робіт у 1989-90 р.р. - 3,7-3,8 сГр.

За іншою градацією виділяють 5 категорій ліквідаторів: I-II - ті, що отримали дозу понад 25 сГр, III - в межах 10-24,9 сГр, IV - 5-9,9 сГр, V - 0,1-4,9 сГр, а також окрему категорію без задокументованої дози (Нагорная А.М. и др., 1993).

Принагідно зауважимо, що у 2/3 ліквідаторів, котрі прибувають на реабілітацію в санаторій МВС курорту Трускавець, поглинена доза опромінення знаходиться в діапазоні 1-25 сГр (Алексеев А.И. и др., 1994). У всіх 56 ліквідаторів із НЦД, які реабілітувалися в Одесі, сумарна доза зовнішнього і внутрішнього опромінення не перевищувала 25 сГр (Литвиненко А.Г. и др., 1996). Данилаш М.М. та ін. (1996) серед 60 спостережуваних на курорті Закарпаття ліквідаторів у 42 констатували дозу 10-25 сГр, у 18 - 26-50 сГр. Бариляк И.Р. і Демина Э.А. (2001) впродовж 1990-1996 р.р. обстежували 400 ліквідаторів із задокументованими дозами 2,5-39 сГр, середня доза по вибірці склала 20 сГр, що співпадає з даними Лихтарева И.А. и др. (1995): 20 сЗв в ліквідаторів 1986 р. і 7 сЗв - 1987 р.

Для оцінки біологічної значущості вказаного діапазону доз слід звернутися до їх шкали, запропонованої Коваленком О.М. (1999). Проаналізувавши існуючі погляди, автор виділяє зону надмалих доз (10^{-6} - 10^{-4} Гр), які чинять стохастичні ефекти, дуже малих доз (10^{-4} - 10^{-1} Гр), стимуляційні ефекти яких переважають деструктивні, власне малих (0,1-1Гр), в інтервалі яких відношення стимуляційних і деструктивних ефектів в інтегральному вираженні істотно індивідуалізоване, підлегле міжіндивідуальній варіабільності. Після вказаних "субклінічних"

діапазонів доз ідуть добре вивчені і описані в літературі клінічні дози: кістково-мозкові, сублетальні, летальні, надлетальні.

Отже, основна маса ліквідаторів отримала малі чи навіть дуже малі дози іонізуючої радіації.

6.2. Імунотропна дія малих доз іонізувальної радіації

Відомо, що імунна система є лабільна, тому будь-які серйозні зміни середовища проживання відбиваються на функціональній активності імунно-компетентних клітин. Різноманітні несприятливі чинники змінюють баланс компонентів імунної системи, призводять до перенапруження, виснаження і порушення координації між її ланками і розвитку імунодефіциту. Про стан імунної системи зазвичай судять за результатами тестування трьох основних популяцій клітин, які її формують: фагоцитів, котрі забезпечують поглинання і перетравлення чужих і власних зруйнованих структур; В-лімфоцитів, котрі продукують антитіла імуноглобулінової природи для нейтралізації чужерідних агентів і прискорення фагоцитозу; Т-лімфоцитів, котрі регулюють взаємодію клітин в межах системи, використовуючи спеціальні медіатори (лімфокіни) і здійснюють різні ефекторні функції (лізис пошкоджених чи інфікованих клітин, аттракція фагоцитів до зони запалення). Додатковим індикатором імунного статусу є зараження паразитами (Zakharov V.M. et al., 1996). Оцінюючи зміни активності компонентів імунної системи, можна зробити заключення про існування деяких зовнішніх чинників, які індукують ці зміни. З цієї точки зору поява і персистенція дизбалансу імунної системи може вважатися результатом функціонування організму в несприятливих умовах. Оцінка впливу факторів довкілля на функціонування імунної системи повинна базуватися на визначенні полярності змін, які реєструються в популяції в цілому (Isaeva E.I., Vyazov S.O., 1996).

Клітини гемато-імунної системи, поряд з клітинами тканин репродуктивних органів, вважаються критичними популяціями при дії іонізувального випромінювання (Афанасьєва Н.І., 1997; Жербин Е.А., Чухловин А.Б., 1989). Тому зміни в цій системі за даних умов можуть служити одним із об'єктивних показників стану опроміненого організму. Численні дослідження в цьому напрямку, проведені в "дочорнобильський період", все ж мало дають для оцінки та прогнозування стану гемато-імунної системи потерпілого контингенту, позаяк більшість авторів оперували дозами в межах 1-10 Гр (Нальовина О.Є. та ін, 1997), тоді як актуальними є межі 0,1-50 сГр.

Малижев В.О. і Шарафан В.А. (1997) на основі результатів експериментів на лінійних мишах створили робочу класифікацію імунних зрушень при дії на організм іонізувальної радіації в діапазоні доз від 0 до 8 Гр. В її основу покладена здатність тварин формувати гуморальні та клітинні реакції імунітету на антигени еритроцитів барана. Ними показано, що при дозах опромінення до 30 сГр має місце зростання імунної відповіді, і це пов'язане з радіоіндукованою стимуляцією процесів проліферації лімфоцитів, насамперед Т-гелперів. При збільшенні дози від 30 до 60 сГр поряд з ознаками активації проліферації лімфоцитів наявними стають і процеси загибелі клітин. За цих умов відзначається деяке гальмування гуморальних реакцій з одночасним посиленням клітинних реакцій імунітету (відносним збільшенням Т-цитотоксичних клітин). Проте така інверсія імунної відповіді, на думку авторів, не може розглядатися тільки з точки зору збільшення кількості потенційних ефекторів клітинного імунітету. Не виключено, що одночасно активуються і Th1-лімфоцити, які є основними індукторами клітинних реакцій. При дальшому зростанні дози (60-150 сГр) реєструється активація як гуморальних, так і клітинних реакцій імунітету попри загальне зниження кількості лімфоїдних клітин в організмі. На думку авторів, в цих умовах встановлюється нормальний баланс між субпопуляціями клітин з одночасним посиленням їх гіперактивності та ушкодженням механізмів, які в нормі контролюють інтенсивність імунної відповіді. Досягнення дози 300 сГр викликає суттєву депресію імунних реакцій, що пов'язане зі значним зниженням кількості лімфоцитів усіх класів. Авторами також встановлено, що при дії опромінення в дозі 50 сГр має місце активація антитілогенезу специфічними В-лімфоцитами та їх нащадками. Одночасно стимулюється продукція і автоантитіл, зокрема антиеритроцитарних, як це показано в експерименті із 6-місячним введенням щурам ^{137}Cs в дозі 600 Бк щодобово. Важливо відзначити, що автоімунні реакції реєструються і через 3 міс. після припинення надходження радіонукліду, коли він практично вже відсутній в організмі. Автори дійшли висновку, що їх дані спростовують тезу про можливу імунодепресивну дію невеликих рівнів радіації. За даних умов організм цілком здатний протидіяти антигенній експансії. З іншого боку, активація імунної системи малими дозами радіації на тлі передіснуючих алергічних чи автоімунних станів може бути шкідливою для організму.

В огляді Сахно Т.О. та ін. (1997) зазначено, що зниження числа тимоцитів реєструється уже при дозах біля 5 сГр. Майже половина тимоцитів кіркового шару вилочкової залози гине від опромінювання в дозах 2-3 сГр, натомість медулярні тимоцити, тобто фенотипово зрілі, функціонально активні, диференційовані на гелперну і супресорну субфракції, значно радіорезистентніші (D_0 3,0-3,5 Гр). Припускається, що опромінення гетерогенних клітинних популяцій системи гемопоезу та периферійної крові зумовлює два різноспрямовані ефекти: інтерфазну загибель радіоуразливих клітин (лімфоцитів, недозрілих попередників еритро-, мієло- та лімфопоезу) та постпроменеве прискорення процесів дозрівання радіорезистентних популяцій. При аналізі змін імунного статусу у осіб, котрі стали жертвами аварій на ядерних об'єктах констатовано однотипну динаміку: впродовж перших трьох діб після аварійного опромінення суттєво знижувалась кількість лімфоцитів крові, на третю добу зниження складало 20-25%. Відносне радіоураження в порядку зменшення: кортикальні тимоцити, Т-супресори, Т-гелпери. Більшість авторів вважає, що Т-супресори надзвичайно радіочутливі. Активність їх значно пригнічується при опромінюванні клітин селезінки в дозі 15-25 сГр, що проявляється у посиленні антитілоутворюючої функції В-лімфоцитів. Вважається, що продукція антитіл у опроміненому організмі терпить більше і порушення зберігаються довше за патологію Т-клітинного імунітету. Однак антигенна стимуляція істотно модифікує чутливість В-клітин до опромінення. Так, запуск імунної реакції, котра супроводжується проліферацією, підвищує радіорезистентність в період максимальної експресії імунної відповіді. Допоміжним фактором модифікації і підтримки життєдіяльності і збереження функцій Т- і В-лімфоцитів вважають пострадіаційну загибель супресорів і активну участь клітин моноцитарно- макрофагального ряду у дозріванні лімфоцитів та їх постпроменевому виживанні. Існує думка, що опромінення, поряд із масовим пошкодженням тимоцитів та зрілих Т-лімфоцитів, через їх активацію і посилення продуктивної дії гуморальних факторів створює умови для стимуляції наступних відновних процесів. Попри високу радіочутливість Т-супресорів, у період відновлення можлива їх посилена проліферація, що супроводжується зниженням гелперно-супресорного співвідношення. Радіаційне порушення імунної відповіді пов'язане більшою мірою не з ураженням окремих типів клітин, а з порушенням кооперативних процесів між ними, зокрема співвідношення Т/В-лімфоцитів. Аналогічну роль відіграє зміна здатності лімфоцитів до рециркуляції, порушення функції тимуса. Велике значення при розвитку променевої патології мають зміни у кровоносних судинах, зокрема порушення їх проникності, пов'язані із загальним стрес-ефектом іонізувального випромінювання. Стосовно нейтрофілів показано суттєве зниження їх рівня в крові внаслідок ураження незрілих попередників та короткої тривалості життя зрілих гранулоцитів. Це супроводжується зниженням вмісту неферментних катіонних білків, інтенсивності окисно-відновних процесів, тобто чинників бактерицидності, а також значних змін субмікроскопічної організації.

Згідно з Шубиком В.М. (1987), пороговою дозою для змін в імунній системі є 45 сГр (до слова, саме її автор пропонував використати в якості критерію "малої" дози). Більше того, на думку Козлова А.А. (1991), "надмалі" дози 10^{-6} - 10^{-4} Гр чинять виключно стимулюючу дію, що підтвердилося пізнішими публікаціями про посилення ряду імунних функцій у жителів Хіросіми і Нагасакі, котрі отримали опромінення в дозі 1-5 сГр та у мишей, опромінених в дозі 25-50 сЗв (Okumura T. et al., 1991). Натомість Мальцев В.Н. (1983) показав, що поглинена доза 0,8-1 сГр знижує кількісний вміст Т-лімфоцитів.

В низці експериментів показано, що лімфоїдна тканина дуже чутлива навіть до малих доз радіації. Так, порогова доза для атрофії тимуса і селезінки при тотальному рентгенівському опроміненні мишей складає 26-34 сГр; виснаження лімфоїдних популяцій тимуса викликає опромінення в дозі 54 сГр; зниження числа тимоцитів реєструється вже при дозах 5 сГр; близько половини тимоцитів кіркового шару гинуть при опроміненні у дозах 2-3 сГр, водночас медулярні тимоцити значно радіорезистентніші. Вміст лімфоцитів у результаті впливу іонізувальних випромінень знижується водночас у всіх лімфоїдних органах, лімфі та крові, тому зниження їх числа після опромінення пов'язане із загибеллю. Певну роль у цьому процесі може відігравати зміна здатності до рециркуляції, яка відмічається при дозах 0,5-1 Гр (Яриллин А.А., 1981).

Радіаційне порушення імуногенезу пов'язане не тільки з ураженням певних типів клітин, які беруть участь в імунній відповіді, але й із зрушеннями у процесах кооперації. Показано, що зміна співвідношень Т- і В-лімфоцитів у лімфоїдній тканині опромінених тварин сприяє відхиленням від нормальної кооперації цих клітин в імунній відповіді. Ураження імунітету зумовлює розлади як гуморальної, так і клітинної імунної відповіді, при цьому радіочутливість першої вища. Доза для неї стосовно тимуснезалежного антигена складає 96 сГр, а тимусзалежного - 48 сГр (Мальцев Р.Н.,

1983). Опромінення у дозах 1-5 Гр знижує здатність В-лімфоцитів продукувати Ig G та Ig M і підвищує - Ig E (Шубик В.М., 1987).

Радіаційна імунодепресія, окрім загибелі лімфоцитів, зумовлена також зниженням функціональної активнисті клітин, що вижили. Серед проявів функціональної дефективності опромінених лімфоцитів - зниження їх здатності до кооперативної взаємодії та міграції, а також проліферації (Яриллин А.А., 1988).

Прийнято вважати, що найхарактернішою рисою кровотворного синдрому при іонізувальному випромінюванні є гранулоцитопенія (Szepesi T., Fliedner T.M., 1989).

Кількісні зміни нейтрофілів супроводжуються пригніченням їх фагоцитозу, оцінюваного тестом з нітросинім тетразолієм; правда, це стосується дози не нижчої від 2 Гр (Зак К.П. и др., 1994). Натомість при обстеженні жителів Хіросіми і Нагасакі не було виявлено суттєвих змін фагоцитарної і бактерицидної активності нейтрофілів периферійної крові (Sasagawa S et al., 1990).

В руслі нашого викладу заслуговують на увагу результати досліджень впливу на лімфопоез малих доз радіації, проведених на "нечорнобильському" контингенті. Forslund T. et al. (1985) не виявили суттєвих змін вмісту В-лімфоцитів, Т-гелперів і Т-супресорів у радіологів, котрі отримали впродовж 12 років дозу 33-112 мкЗв. Значно вища доза (33 сЗв), отримана при виконанні професійних обов'язків, статистично вірогідно відхиляла від норми вміст лише $CD4^+$- і $CD8^+$-клітин, тоді як інші імунологічні показники коливалися в її межах (Ващенко В.И., Смирнов В.С., 1990).

Ракша-Слюсарева Е.А. (1997) у гірняків вугільних шахт Донбасу, котрі працюють в умовах підвищеного радіаційного навантаження (4-5 сГр за рік), виявила вірогідне зниження вмісту NK-клітин, субпопуляцій Т-гелперів і Т-супресорів, причому останніх в більшій мірі, так що IPI зростав, тенденцію до зниження В-лімфоцитів в поєднанні із вірогідним зниженням концентрації імуноглобулінів всіх класів, позаяк це відбувається на фоні підвищення загального вмісту лімфоцитів, що свідчить про підвищення вмісту 0-клітин, тобто функціонально неповноцінних. Останнє положення підтверджується якісними змінами лімфоцитів: частіше виявлення Ридерівських лімфоцитів, клітин з атиповим ядром у вигляді сухого листа, боба, двоядрових лімфоцитів та веретеноподібних форм. Зниження вмісту нейтрофілів і моноцитів поєднувалося із почастішанням серед останніх атипових і двоядерних форм.

Ще однією моделлю впливу радіонуклідів на імунну систему служать особи із захворюваннями щитовидної залози, котрі із лікувальною метою отримували ^{131}J. Через 20-30 років після отримання дози 74-555 МБк у них констатовано нейтропенію, відносний моноцитоз і лімфоцитоз; вміст Т-лімфоцитів складав 92% середньої норми, Т-супресорів - 68%, натомість В-лімфоцитів - 155%, IgM - 223%, IgA - 119%, IgG - 107%, що супроводжувалося високим титром (> 1:40) антитіл до тканини щитовидної залози у 72%, до тиреоглобуліну (> 1:10) - у 79%, частістю хромосомних аберацій лімфоцитів у 3,4 раза вищою від середньопопуляційних (Боцюрко В.І., 1994).

Валуцкас К. та ін. (1994) досліджували імунну систему практично здорових молодих працівників (36 р.) Ігналінської АЕС (Литва) та мешканців зони спостереження. У останніх виявлено вірогідне зниження вмісту $CD4^+$-клітин (відносного - на 9,5%, абсолютного - 24,5%), В-клітин (-15% і -29% відповідно), NK-клітин (-16% і -30%) в поєднанні із підвищенням вмісту IgG (+17%), IgA (+40%) і IgM (+42%). У працівників АЕС зміни імунного статусу були ще значніші. Цікаво, що викладене стосується мужчин, натомість у жінок мало місце лише зниження NK-клітин та підвищення IgM.

Вагомі дані отримані в результаті спостережень в регіоні Семипалатинського ядерного полігону (Змушко Е.И. и др., 2001). Розгляд їх тим більш доречний, що там головними полютантами довкілля теж є ^{137}Cs та ^{90}Sr, а сумарні еквівалентні дози гострого, підгострого і хронічного опромінювання склали 1-447 сЗв. Виявлено, що у мешканців районів максимального радіаційного ризику, опромінених в дозі 35-100 сЗв, вміст Е-РУК складав, судячи з рисунку, у 1989 р. біля 0,5-0,7 Г/л, а у 1992 р. - біля 0,7-1,0 Г/л проти 1,6 Г/л у практично здорових мешканців незабруднених районів; вміст Т-гелперів складав відповідно 0,3-0,4 і 0,35-0,45 проти 1,0 Г/л, а Т-супресорів - 0,2-0,25 проти 0,5 Г/л. За авторами, мала місце абсолютна Т-лімфопенія з переважним дефіцитом Т-гелперів, пригніченням функціональної активності неспецифічних супресорів Т-Т-взаємодії, натуральних кіллерів і фагоцитарних клітин. Показано зниження загальної кількості лейкоцитів, "внесок" в яке іонізувальної радіації склав 7% для дорослих і 10% для дітей, зниження кількості еозинофілів на 24,7% у дорослих і на 58% у дітей, підвищення частості нейтропенії (<2,94 Г/л). У дорослих констатовано зниження як активності, так і перетравлюючої здатності фагоцитів з чіткою дозовою залежністю. Разом з тим, у дітей фагоцитарна активність перевищувала контрольну, проте

це поєднувалося із підвищенням кількості везикулоцитів в препаратах крові як маркерів прихованих порушень структури на субклітинному рівні. Відзначено зростання ступеню вираженості автоімунних реакцій при визначенні активності бляшкоутворення в препаратах крові. Активність NK-клітин виявилася в 1,5 рази нижчою від показників контрольної групи. Виявлені зміни в показниках неспецифічного захисту і імунітету мають чіткий дозозалежний характер і найбільш виражені були серед населення, котре отримало сумарну еквівалентну дозу опромінення 200 сЗв, тоді як від дози 80 сЗв зміни були виражені менше і часто показники не відрізнялися від таких контрольної групи. Автори відзначають також невпорядкованість у вмісті лейкоцитів і лімфоцитів як свідчення збільшення ентропії і зменшення надлишкової інформації. В умовах комбінованої дії локальних радіаційних опадів ядерного полігону і шкідливих факторів довкілля нерадіаційної природи (територіальне навантаження пестицидами і міндобривами) у мешканців розвивається з вираженістю, яка збільшується по мірі наближення місця проживання до полігону, абсолютна Т-лімфопенія з переважним дефіцитом Т-гелперів, В-лімфопенія з дизгаммаглобулінемією (зниження IgM, IgG і підвищення IgA), пригніченням функціональної активності NK-клітин переважно за рахунок інгібування дозрівання їх попередників. По мірі наближення до полігону зростає також частість аберацій хромосом в лімфоцитах.

У світлі викладеного найбільший інтерес викликають результати експериментів із моделюванням "чорнобильських" умов. Останні передбачали утримання лабораторних тварин на спеціально створеній експериментальній базі в Чорнобилі і годуванні їх кормами, вирощеними на землях, забруднених радіонуклілами. Контролем служили групи тварин, утримувані тоді ж у звичайних умовах віварію в Києві. Окрім того, були використані з метою порівняльного аналізу інтактні тварини із віваріїв інших закладів Харкова, Ленінграду і Москви. Біологічною нормою показників вважали значення, отримані в доаварійний період (1980-1985 р.р.). Сумарна еквівалентна доза за зовнішньою γ-компонентою у тварин, утримуваних в Києві, склала 12 мЗв впродовж їх життя, тоді як для чорнобильських - 22 мЗв. У останніх питома активність ^{137}Cs (нКі/кг) коливалась від 15 у крові до 144 у м'язах, що в 3-6 разів перевищувало показники тварин у Києві. При цьому вклад цезію в сумарну дозу коливався від 2,1 до 58,4%. Активність ^{90}Sr, навпаки, була максимальною у крові і мінімальною у м'язах, склавши відповідно 7,52 і 0,05 нКі/кг. Сумарні дози, поглинені шлунково-кишковим трактом із їжі, склали 2,1-2,3 сГр за життя (Серкиз Я.И. и др., 1995).

Одним із найфундаментальніших в цьому плані є довготривалий експеримент Мельникова О.Ф. та ін. (1994) . Об'єктом дослідження були щурі-самці, завезені до м. Чорнобиль у 3-місячному віці (березні 1989 р.), та їх нащадки віком 3, 6, 9 та 12 місяців, утримувані у чорнобильському віварії впродовж 1989-1991 р.р. Радіаційний вплив на щурів складався із зовнішнього γ-опромінення та дії радіонуклідів, які потрапляють на шкіру і проходять до організму крізь органи дихання і травлення. За весь термін спостереження доза зовнішнього опромінення склала не більше 1,5 сГр, від інкорпорації радіонуклідів з урахуванням лише γ-спектру - не більше 0,3 сГр. Дослідження показали, що за даних умов істотно знижується абсолютний вміст лейкоцитів та лімфоцитів, особливо у 3-місячних тварин II та IV поколінь, з підвищенням до 9-ти місяців. При цьому відзначено відносний лімфоцитоз (до 70-79% при 64% у тварин контрольної групи, що знаходилась у м. Києві). Абсолютна лімфопенія супроводжується порушеннями з боку рецепторного апарату лімфоїдних клітин, що проявляється у зниженні числа лімфоцитів, які несуть Fc-рецептори до lgG (FcR^+-клітин, до яких, як відомо, належать NK- і К-кіллери, Т-супресори, макрофаги та В-лімфоцити пам'яті). Оцінка функціональної активності лімфоцитів (за індексом їх взаємодії із ксеногенними лімфоцитами), засвідчила порушення процесів розпізнавання та зниження їх розеткоутворювальної здатності, вираженіше у щурів молодшого віку. Функціональна активність природних цитотоксичних клітин (ПЦК) виявилася зниженою в 2-10 разів, як і абсолютна кількість великих грануловмісних лімфоцитів, котрі є основним морфологічним субстратом натуральних кіллерів - головної частини ПЦК. Менш виразний характер має пригнічення функцій антитілозалежних цитотоксичних клітин. Показано підвищення за даних умов здатності лімфоцитів до масто-лімфоцитарного розеткоутворення, яка, як відомо, опосередковує участь лімфоцитів у регуляції алергічних реакцій та гуморальної імунної відповіді. Викладене дало підстави авторам дійти висновків, що найчутливішими до впливу малих доз іонізувальної радіації є натуральні цитотоксичні клітини, тоді як інші показники реактивності більш варіабільні. Разом з тим, в процесі як онтогенезу, так і зміни поколінь розвиваються компенсаторні і адаптаційні реакції, проте вони не є достатньо стабільними. За таких умов пригнічення клітинного імунітету та

факторів неспецифічної резистентності може стати одним із патогенетичних механізмів виникнення інфекційних, автоімунних та онкозахворювань.

В наступному експерименті цієї ж групи авторів (Самбур М.Б. и др., 2000) об'єктом дослідження служили миші-самці, утримувані в аналогічних умовах (сумарна поглинена доза - в межах 1 сГр). У особин покоління Р констатовано зниження вмісту лейкоцитів на 23%, лімфоцитів - на 49% (абсолютного) і 23% (відносного). Популяція Fc^+-лімфоцитів зменшилася на 21% попри підвищення на 59% їх відносного вмісту. У наступних поколінь (F_1 і F_2) виявлено такий же знижений абсолютний вміст цих лімфоцитів в поєднанні із близьким до контрольного відносним вмістом. При цьому вміст загальних лімфоцитів і лейкоцитів зростав, не досягаючи все ж до контрольного рівня. Підтвердилося виявлене в експерименті на щурах порушення процесів розпізнавання клітинами чужерідних лімфоцитів. У мишей групи Р маса тимуса зменшилася на 41%, кількість лімфоцитів в ньому - на 83%. Натомість в наступних поколіннях маса вилочкової залози перевищувала контрольну на 13-11%, а вміст в ній лімфоцитів - у 2,46-5 разів. Окрім того, показано суттєве пригнічення проявів гіперчутливості загаяного типу у мишей всіх трьох поколінь в поєднанні із стимуляцією реакцій гуморального типу (гіперчутливості негайного типу), що проявляється, зокрема, у посиленні продукції IgE-антитіл у відповідь на алерген та підвищенні титрів гемолізинів і аглютинінів в сироватці на 8-му добу після імунізації. Іншими словами, виявлена тенденція до стимуляції реакцій гуморального імунітету, незалежна від класу антитіл.

Савцова З.Д. та ін. (1995) у мишей-самок, котрі з 2,5-місячного віку впродовж 6,5 міс перебували в Чорнобилі, отримавши загальну ефективну еквівалентну дозу опромінення 3,2 сЗв (від зовнішньої компоненти - 0,95; за рахунок ^{90}Sr - 0,31; ^{137}Cs - 1,9 сЗв), виявили тенденцію до зменшення відносної маси тимуса на 26%, лімфоцитів - на 25% в поєднанні із збільшенням маси селезінки на 19,5%. При цьому кількість лімфоцитів у перелічених органах імунітету знижувалася суттєвіше - відповідно на 49%, 57% і 10%. Стосовно окремих популяцій лімфоцитів лімфовузлів автори констатували зниження долі Т-клітин з 62,9% до 58,4%, бластів і великих лімфоцитів - з 4,0% до 2,9% і підвищення долі В-клітин з 31,5% до 37,9%. Кількісні зміни лімфоцитів поєднувалися із зниженням їх функціональної здатності, зокрема цитотоксичність NK-клітин селезінки падала на 38%, індекс реакції гіперчутливості уповільненого типу - на 42%, титр сироваткових антигемаглютинінів проти вірусу грипу - на 31%. Це зумовило значне зниження резистентності до останнього: летальність у гострому періоді інфекції від дози 0,01 LD_{50} склала 20%, індекс збільшення маси легень через 3 тижні після зараження склав 1,94, тоді як серед контрольних тварин випадки загибелі не спостерігалися, як і збільшення маси легень.

В іншому дослідженні цієї ж групи авторів (Савцова З.Д. и др., 1991,1993) за даних умов виявлено порушення реакції на поліклональний Т-клітинний мітоген при одночасній активації функції К-клітин, пригнічення кооперативних Т-клітинних реакцій, хвилеподібні зміни здатності лімфоцитів до контактної взаємодії із аллогенними тканинними базофілами, прогресуюче з часом зниження "спонтанної" антигеннеспецифічної Т-супресії.

Недавно в нашій лабораторії (Ковбаснюк М.М. та ін., (2001) показано, що через 2 тижні після одноразового інтрагастрального введення щурам ^{137}Cs в дозі 450-490 Бк загальний вміст лейкоцитів порівняно з інтактними щурами знизився на 38%, при цьому: юних нейтрофілів - на 77,5%, моноцитів - на 70%, еозинофілів - на 49%, лімфоцитів - на 44%, тоді як нейтрофілів сегментоядерних - на 18%, паличкоядерних - на 20%; в цей час активність ^{137}Cs в організмі складала 86±6 Бк, тобто 17% початкової. На 28-й день після інкорпорації, коли активність ^{137}Cs падала до 6,5% початкової, складаючи 32,2±2,7 Бк, проявлялась тенденція до нормалізації вмісту лейкоцитів в цілому (76% контролю), еозинофілів (74%) і лімфоцитів (63%), вміст моноцитів і юних нейтрофілів залишався зниженим (32% і 20%), а паличкоядерних - продовжував падати (35%), натомість сегментоядерних - перевищив контрольний на 23%. Цікаво відзначити появу в крові базофілів, практично відсутніх в групі інтактних щурів, в кількості 0,01 і 0,04 Г/л в кінці 2-го та 4-го тижня після інкорпорації ^{137}Cs . Отже, найчутливішим до радіоцезію виявився вміст молодих форм нейтрофілів і моноцитів.

Бандажевський Ю.И. и др. (1995), моделюючи "чорнобильські умови", згодовували щурам овес із вмістом ^{137}Cs 445,7 Бк/кг та ^{90}Sr 15,5 Бк/кг, що на порядок перевищувало контрольний рівень. На момент забою через 10 днів вміст ^{137}Cs в організмі складав 62,76 Бк/кг проти 9,76 Бк/кг в контролі. Виявлено зниження на 36% LCD5-клітин (популяція Т-лімфоцитів і тимоцитів), при цьому вміст популяції гелперів з домішкою макрофагів знижувався на 22%, а супресорів з домішкою тимоцитів - зростав на 12%, так що імунорегуляторний індекс констатовано зниженим на 30,5%.

Натомість вміст популяції В-лімфоцитів з домішкою макрофагів практично не відрізнявся від контролю (-5%). З викладеного можна дійти також висновку про зниження вмісту макрофагів.

В іншій серії ці ж автори згодовували аналогічний корм кроликам і через 2 тижні виявили збільшення на 60% щільності імунокомпетентних клітин у лімфоїдних фоллікулах горлянки, що поєднувалося із зниженням на 23% вмісту глобулінів сироватки, переважно за рахунок фракції β-глобулінів (-45%), при тенденції до зниження γ-глобулінів (-18%) і α1-глобулінів (-22%). Ще через 2 тижні щільність імуноцитів у фоллікулах перевищувала контрольну лише на 28%, а загальний вміст глобулінів не відрізнявся від контрольного; при цьому фракція γ-глобулінів зростала на 35%, β-глобулінів - на 44% в поєднанні із зниженням вмісту α1-глобулінів на 28% і α2- глобулінів - на 24%.

В експериментах Березі В.Я і Чаяла П.П. (1997) одноразове зовнішне опромінення щурів в дозі 1 Гр викликало на 6-й день підвищення вмісту γ-глобулінів на 101%, α-глобулінів - на 33% при відсутності змін β-глобулінів. В іншій серії за аналогічних умов приріст складав відповідно 30%, 2% і 14%. Отже, закономірним можна вважати активацію продукції саме імуноглобулінів.

На окрему увагу заслуговують дані про зміни епітеліоцитів тимуса, відображенням яких є зниження сироваткового α1-тимозину (Кузьменко О.И., 1993). В цьому ж плані неможливо замовчати роботу Мартиненко С.В. (1996) попри застосування в її експерименті на щурах дози 6 Гр, яка не належить до малих. Автором продемонстровано відчутне (в 2,2 р.) зниження титру тимусного сироваткового фактора після локального опромінення залози з мінімумом на 7-й добі і відновленням - на 21-й добі. При тотальному опроміненні зниження титру було значно глибшим, досягало мінімуму раніше (на 3-тю добу) і до кінця місячного спостереження досягало лише 78% контрольного рівня. Натомість при екрануванні ділянки тимуса під час опромінювання мінімум падіння, хоч і наступав у цей же термін, був виражений менше, а динаміка відновлення титру якісно не відрізнялась від такої у випадку локального опромінювання. Це свідчить про значну роль опосередкованих механізмів, передовсім глюкокортикоїдів, в патогенезі радіаційного пригнічення ендокринної функції тимуса.

Ганова Л.О. та ін. (1994) , опромінивши мишей γ-квантами ^{137}Cs в дозі 0,5 Гр, на 10-14-ту добу, після короткочасної фази підвищення, констатували дефіцит ефекторних функцій фагоцитів: значне зниження фагоцитарної та бактерицидної функції перитонеальних макрофагів - впродовж наступного місячного спостереження. Це поєднувалося із різко пригніченою проліферацією тимоцитів і зменшеною продукцією γ-інтерферону та значно збільшеною проліферацією спленоцитів, пригніченням продукції ІЛ-1 і збільшенням - фактору некрозу пухлин та сироваткового інтерферону. Принагідно згадаємо про відмічену Алєксєєвою І.М. та ін. (1997) гіпотрофію зірчастих ретикулоендотеліоцитів - різновиду макрофагів - у щурів, котрим згодовували ^{137}Cs в добовій дозі 600 Бк впродовж 3 міс. (поглинена доза 1,02 сГр).

При дослідженні показників природної резистентності виявлено зниження лізоцимної активності сироватки крові та антимікробної стійкості шкіри великої рогатої худоби (Белов А.Д. и др., 1990) і диких мишей (Козиненко И.И., Заводникова Н.С., 1993).

Порівняльне дослідження параметрів імунного статусу польових мишей, котрі проживали у місцевостях Брянщини з радіаційним фоном в 20, 60 і 220 мкР/год, дало наступні результати (Isaeva E.I., Vyazov S.O., 1996в). Триразове перевищення нормального радіаційного фону супроводжується зниженням загального вмісту лейкоцитів на 63%, лімфоцитів - на 26%, моноцитів - на 65,5%, нейтрофілів - на 80%, еозинофілів - на 63%. При цьому відносний вміст лімфоцитів зростає майже вдвічі в поєднанні з реципрокним зниженням сегментоядерних нейтрофілів. Т-популяція лімфоцитів зменшується у відносному вимірі на 55%, в основному за рахунок субпопуляції Т-гелперів (-62%) при відсутності змін з боку субпопуляції Т-супресорів (-6%) та популяції В-лімфоцитів (+6%); натомість популяція 0-лімфоцитів зростає втричі. Якщо ж судити за абсолютним вмістом, то зміни виявляться ще відчутнішими: Т-лімфоцити: -64%, в тому числі гелпери: -72%, супресори: -31%, В-лімфоцити: -30%, натомість 0-лімфоцити: + 125%.

З другого боку, вміст розеткоутворюючих нейтрофілів (РУН) знижується на 39%, так що індекс напруження (РУЛ/РУН), який відображує ступінь конкордантності (відповідності, узгодженості, гармонійності) між компонентами імунної системи, зростає із 2,0 до 2,5, вказуючи на інтенсифікацію її функціонування. Натомість індекс зсуву (співвідношення розеткоутворюючих лімфоцитів за умов присутності теофіліну та без нього) знижується із 2,8 до 1,1, що свідчить, на думку авторів, за загальну дисфункцію Т-лімфоцитів. При цьому вміст фагоцитуючих нейтрофілів знижується у відносному вимірі на 40%, а у абсолютному - на 88%. Описані зміни автори

інтерпретують як компенсаторно-пристосувальні та фазу прихованого періоду реакції на підвищення радіаційного фону.

За умов 10-разового перевищення фонового рівня радіації (220 мкР/год) у мишей розвивається фаза декомпенсації, що проявляється вторинним імунодефіцитом. При цьому на тлі дальшого поглиблення дефіциту перелічених популяцій лейкоцитів індекс зсуву майже не змінюється, залишаючись зниженим, тоді як підвищення індексу напруження реверсується у його зниження до 1,13. Звертає на себе увагу виникнення різкої відносної еозинофілії: 17,4% проти 2,4% та менш вираженої абсолютної: 0,28 Г/л проти 0,13-0,05 Г/л.

Натомість імунна система жаб, згідно з відомим принципом про вищу радіорезистентність філогенетично древніших типів тварин, перебуваючи за умов 60 мкР/год в стані активації, відображенням якої є величина індексу напруження 2,50, залишається в цьому стані і на фоні 220 мкР/год (ІН = 2,83). При цьому абсолютний вміст Т- і В-лімфоцитів залишається на попередньому рівні, проте все ж знижується їх відносний вміст, а також фагоцитарна активність і ємність, що супроводжується ростом відносного і абсолютного вмісту 0-лімфоцитів (Isaeva E.I., Vyazov S.O., 1996a). Принагідно зауважимо, що основна маса останніх представлена зрілими Т- і В-лімфоцитами із різко зниженою фізіологічною активністю, а також юними формами цих клітин; разом з тим, серед них знаходяться і NK-клітини (Лебедев К.А., Понякина И.Д., 1990). Вміст морфологічних аналогів останніх - великих лімфоцитів із азурофільними гранулами - виявлений за даних умов збільшеним у мишей в дослідженні Chernyshova E.V. et Starostin V.I. (1996) .

Ще в одному дослідженні із цієї ж серії (Pronin A.V. et al., 1996) було зроблено акцент на фагоцитарній активності перитонеальних макрофагів. Автори дійшли висновку, що у мишей поглинальна активність останніх дозозалежно знижується на 29-38%, тоді як активність ферментів, задіяних у перетравленні мікробів (зокрема катепсину D) - зростає на 27-49%, тобто радіація активує макрофаги. В якості додаткових доказів автори розглядають підвищення за даних умов активності фактору некрозу пухлин сироватки, в нормі відсутньої, а також зниження активності 5-нуклеотидази і Na,K-АТФази макрофагів. Це суперечить відомій концепції Шубика В.М. (1987) про відносну радіорезистентність фази поглинання і більшу підлеглість радіаційному впливу процесів міграції фагоцитів і перетравлення ними мікробів. Проте суперечність легко розв'язується, якщо взяти до уваги вже згадувану роботу (Ганова Л.О. та ін., 1994) про фазність динаміки ефекторних функцій макрофагів опромінених мишей.

До слова, в аналізованій роботі Pronin A.V. et al. (1996) продемонстрована фазність проліферативної активності спленоцитів, а також маси тимуса, які у 1992 р. зменшувалися, тоді як у 1993 р. - збільшувалися. Даний факт вписується в концепцію, згідно з якою на ранніх етапах (перші місяці) постійного опромінення в малих дозах поряд із пошкоджувальною дією чинників радіаційної аварії мають місце ознаки функціонального напруження, компенсаторної і репаративної реакцій. За рахунок цього окремі імунні показники можуть навіть перевищувати контрольний рівень, створюючи враження активації імунної системи (Малышев В.А. и др., 1993). Проте повноцінна адаптація системи імунітету насправді відсутня, її компенсаторно-репаративні можливості виснажуються і в міру старіння тварин чи збільшення числа поколінь нащадків розвиваються зміни переважно деструктивного характеру із порушенням імунного гомеостазу. Висунуто припущення про прискорення темпів старіння імунної системи (Савцова З.Д. и др., 1993). Показано прискорення розвитку вікової супресії у мишей, опромінених впродовж місяців дозою 0,07 сГр (Губрий И.Б., Максюк Т.В., 1993).

Важливим ланцюгом патогенезу післярадіаційних порушень вважається автосенсибілізація власними тканинами організму, які зазнали дистрофічних змін внаслідок прямої дії радіації чи опосередкованої через метаболічно-гормональні фактори. Особливу увагу викликають антигени щитовидної залози, тимусу та головного мозку, тобто "істинні" антигени, здатні індукувати утворення автоантитіл. Виходячи з цих засад, Лісяний М.І. та ін. (1993) в експериментах на щурах, затравлених ^{137}Cs та ^{85}Sr, які накопичувалися відповідно в мозку (14-20 Бк) та кістках (9-14 Бк), виявили істотні зміни імунного статусу. Зокрема, суттєво зменшувався вміст ядровмістних клітин в селезінці (на 40-29%) та тимусі (на 60-43%), що автори розцінили як стресову імунодепресивну дію радіонуклідів на імунокомпетентні органи, найбільш виражену протягом 1-го місяця інкорпорації, з розвитком адаптації, яка супроводжується ослабленням імунодепресії, протягом 2-3-го місяця. Разом з тим, функціональна депресія лімфоцитів селезінки, оцінена за РБТ з Кон-А, прогресивно поглиблювалася, відповідно до 62%, 57% і 51% рівня норми, що поєднувалося із поступовим ростом вмісту ЦІК - до 110%, 207% і 265% відповідно. До складу останніх, очевидно, входять автоантитіла, титр яких теж суттєво підвищується. При цьому ріст антитіл до білка гліальних

клітин головного мозку склав 4,5 - 25 - 17,5 раза, основного білка мієліна - 1,8 - 5,1 - 3,8 раза, білка ядер нейронів - 1,7 - 10,8 - 7,3 раза. Автори інтерпретують отримані результати як доказ розвитку автоімунних реакцій проти власного мозку, індукованих як прямою вражаючою дією радіації, так і вторинною інтоксикацією, слід гадати, радіотоксинами. В іншому дослідженні у віддалені терміни радіоактивного впливу виявлено ріст рівня автоантитіл до власних еритроцитів та епітеліального ретикулуму тимуса (Беляков И.М. и др., 1991).

Результати експериментальних досліджень, зробивши можливим прослідкувати динаміку імунного статусу впродовж цілого життя опроміненої особини і виявивши її фазність, акцентують нашу увагу на необхідності дотримуватися при аналізі клініко-імунологічних робіт хронологічного підходу, що, як і у випадку з вегето-ендокринним статусом, можливо, попередить виникнення протиріч і суперечностей.

Унікальні порівняльні дані динаміки імунологічних показників отримані колективом авторів, очолюваним Комиссаренко С.В. [350]. Об'єктом їх спостережень були 32 практично здорових мужчин 20-38 років, обстежених тричі: за добу до відправки у 30-км зону, зразу ж після повернення із неї приблизно через місяць після набору дози опромінення біля 25 сЗв, а також через рік, впродовж якого вони проживали і працювали у звичайних умовах.

За даними авторів [214,215], через 1 міс. після виходу із зони констатовано зниження абсолютного вмісту ВГЛ на 76%, відносного стосовно всіх лейкоцитів - на 69%, стосовно лімфоцитів - на 79%. При цьому у третини ліквідаторів ВГЛ в мазках не виявлялися. Обговорюючи можливу етіологічну роль стресу, вважаємо доречним від себе зауважити, що все ж початковий вміст ВГЛ складав у ліквідаторів порівняно із таким здорових киян до аварії 93% у абсолютному вимірі, 81% - по відношенні до лімфоцитів і 68% - по відношенні до всіх лейкоцитів. Це свідчить про перебування їх в стані психо-емоційного стресу, зумовленого усвідомленням небезпеки від майбутньої місії. Автори схильні віднести ВГЛ-пенію на рахунок лише радіаційного чинника, з огляду на відсутність супутньої еозинофілопенії.

Через рік після завершення перебування в зоні середньогруповий вміст ВГЛ відновився, проте мали місце суттєві індивідуальні розбіжності: якщо у одних осіб рівень ВГЛ навіть перевищував початковий, у інших він залишався зниженим. При цьому не виявлено закономірного зв'язку між мірою депресії через місяць та ступенем відновлення через рік, зокрема у ліквідаторів із відсутніми в мазках ВГЛ після виходу із зони вміст їх згодом міг навіть перевищувати початковий, натомість у інших осіб з помірною ВГЛ-пенією повного відновлення не наступало. Автори пояснюють це як індивідуальними особливостями організму, так і можливими варіаціями стосовно виду поглинених радіонуклідів та співвідношення доз зовнішнього і внутрішнього опромінення. Така ж значна дисперсія була відзначена при застосуванні для виявлення NK-клітин ($CD56^+$) моноклональних антитіл: при середньогруповому значенні (в Г/л) 0,38±0,15, що близьке до норми (0,319±0,029), у одних осіб констатовано вміст в межах 0,59-0,88, тоді як у інших - лише 0,01.

Відзначені кількісні зміни популяції ВГЛ супроводжувалися ослабленням їх функцій. Так природна кіллерна активність (ПКА) знижувалася в середньому на 56%; при цьому у 11% обстежених - до нуля, а депресорний ефект констатовано у 79% осіб. Антитілозалежна клітинна цитотоксичність (АЗКЦ) знижувалася на 77%, в тому числі до нуля - у 11% осіб. Разом з тим, у окремих ліквідаторів ПКА залишалася близькою до норми. Через рік середній рівень ПКА залишався на такому ж зниженому рівні, нульові значення виявлено у 12,5% обстежених, нижчі від початкових - у 68%. Натомість рівень АЗКЦ дещо зростав, досягаючи 58% початкового, при цьому відновлення констатовано у 30% обстежених. Значну розбіжність між кількістю NK-клітин, яка практично відновлювалася, та їх активністю, яка залишалась зниженою через рік, автори пояснюють неповноцінністю посилено регенеруючих клітин.

Середньогрупові величини як відносного, так і абсолютного вмісту $CD4^+$-клітин через місяць проявляли лише тенденцію до зниження порівняно із початковими відповідно на 3% і 6%. Проте через рік у них наступала нормалізація. Попри нормальний вміст, при дослідженні ультраструктури $CD4^+$-клітин авторами виявлено різноманітні порушення.Через рік у деяких індивідуумів субмікроскопічна організація $CD4^+$-клітин частково відновлювалася, натомість у інших виявлені зміни зберігалися.

Популяція $CD8^+$-клітин, на відміну від $CD4^+$-клітин, через місяць проявляла тенденцію до збільшення на 6,5% і 8%, так що імунорегуляторний індекс, і без того складаючи 84% нормального, знизився ще на 9%. Через рік відносний вміст популяції знизився до початкового рівня, тоді як абсолютний продовжував зростати, досягнувши 123%. І в даній субпопуляції

виявлено суттєві зміни субмікроскопічної організації клітин, які зберігалися і через рік після припинення впливу несприятливих чинників.

Через 5-6 років після аварії Зак К.П. и др. (1994) констатували, що зміни ультраструктури ядра лімфоцитів набувають вираженішого характеру і стосуються всіх типів лімфоцитів. Комиссаренко С.В. и др. (1994) дійшли висновку, що найтиповішими змінами в лімфоцитах крові ліквідаторів були порушення ультраструктури ядра і його мембрани, тобто генетичного апарату, що відноситься до основних радіаційних феноменів. Це узгоджується з результатами цитогенетичних досліджень, в яких показано підвищення частості аберацій хромосом в лімфоцитах крові. Відомо, що нижня межа дози, яка викликає аберації, нижча від 5-10 сГр (Бариляк И.Р. и Демина Э.А., 2001).

Вінніков В.А. та ін. (1997) через 6-8 років після виходу із зони з набором дози 3,5-98 сГр (в середньому 28 сГр) констатували в культивованих лімфоцитах ліквідаторів підвищення загальної частості аберацій на 70%, в тому числі найтяжчих серед них (дицентриків і кілець) - у 2,9 раза, а геномних порушень - у 13,3 раза. При цьому доза 25 сГр, не впливаючи на загальну частість аберацій, підвищувала таку дицентриків і кілець у 1,7 раза, геномних порушень - у 8,7 раза. Бариляк И.Р. и Демина Э.А. (2001) серед ліквідаторів, котрі отримали дозу в діапазоні 1-39 сГр (пересічно 19,9 сГр), виявили частість дицентриків (норма: 0-0,2%), судячи із графіка, 0,25-1%, яка дуже слабо позитивно корелює із дозою.

Доречним доповненням до даних групи Комиссаренко С.В. (1994) є результати спостережень Афанасьєвої Н.І. (1997), проведених нею над ліквідаторами 25-45 р. через 1-2 міс. після виходу із зони та через 6-12 міс. після первинного обстеження. Ні в ранній, ні у віддалений період після опромінення в дозі до 25 сЗв автором не виявлено розбіжностей із здоровими мужчинами аналогічного віку стосовно відносного вмісту загальних і велетенських Т-лімфоцитів (Е-РУК), натомість їх функціональна активність зразу ж падала на 37% в тесті спонтанної РБТЛ і на 27% - в тесті РБТЛ з ФГА, з наступним відновленням до 86% і 95% середньої норми відповідно. На відміну від Т-ланки, функція В-ланки виявилася зниженою в обидва періоди спостереження: вміст IgG констатовано зниженим на 17%, IgA - на 53,5%, IgM - на 45%. Доза ж понад 25сЗв, навпаки, спочатку викликала тенденцію до підвищення вмісту Т-лімфоцитів (+7%), яка через 6-12 міс. трансформувалася у закономірність (+17%), разом з тим функціональна активність популяції регресивно знижувалась: спонтанна - на 11% і 22,5%, стимульована ФГА - на 28% і 51%. Викладене підтверджує положення про вихід у циркуляцію неповноцінних Т-лімфоцитів.

Продовжуючи виклад результатів моніторингу групи Комиссаренко С.В. (1994), перейдем до нейтрофілів крові. За відсутності суттєвих кількісних змін при електронно-мікроскопічному дослідженні зразу ж після виходу із зони констатовано порушення піноцитозу, посилення дегрануляції і екзоцитозу, збільшення поверхні ядерної мембрани за рахунок різноманітних виростів, вакуолізацію цитоплазми, подовження мітохондрій, значне зниження активності кислої фосфатази. Через рік зміни ультраструктури нейтрофілів були ще вираженішими. Найхарактернішими були ознаки посилення екзоцитозу і дегрануляції. Відзначалась гіперсегментація ядра, вогнищеве розширення перинуклеарного простору, конденсація ядерного хроматину.

На думку авторів, описані ними субмікроскопічні зміни в циркулюючих нейтрофілах відображують не безпосередню дію радіації на зрілі форми нейтрофілів крові, а порушений нейтрофілопоез в кістковому мозку, тобто дію опромінення на рівні стовбурових клітин. Суть ефекту полягає у зміні генетичного апарату клітин.

За даними імунологічного моніторингу понад 11 тис. ліквідаторів, при опроміненні понад 5 сГр має місце дозова залежність зниження $CD3^+$ лімфоцитів, а також клітин, що експресують рецептор до трансферину. Виявлено корелятивні залежності між вмістом Т-лімфоцитів з фенотипом $CD3^+$, HLA^-, DR^- і тривалістю перебування у 30-км зоні, між поглиненою дозою радіації і вмістом Т-гелперів/індукторів ($CD4^+$). При дозових навантаженнях 0,25-1 Гр в крові виявлялися молоді Т-лімфоцити з поверхневим фенотипом $CD4^+$, $CD8^+$. По мірі зростання доз від 0,05 до 0,25 і надалі до 1 Гр відмічалось зниження експресії поверхневого антигена натуральних кіллерів, який визначається моноклональними антитілами Leu7 (CD57). У ліквідаторів, котрі продовжували в 1986-1991 р.р. перебувати у 30-км зоні, відмічалася активація В-ланки імунітету з підвищенням експресії (інтенсивності свічення) поверхневих диференціювальних антигенів В-клітин (Чумак А.А. и др., 1995-1998).

Петров Р.В. і Орадовская И.В. (1990) констатували розвиток у 40% обстежених ліквідаторів двох синдромів: подразнення верхніх дихальних шляхів, який регресував після виходу із зони, та

інтоксикаційно-дистонічного, який надалі трансформувався у синдром підвищеної втомлюваності. Імунний статус осіб із першим синдромом характеризувався зниженням середніх значень Е-РУЛ, підвищенням частості Т-клітинної імунної недостатності. При другому синдромі відзначена найвища частість В-клітинної недостатності і зниження вмісту IgM та IgG при деякому збільшенні числа осіб із зниженим вмістом $CD3^+$- і $CD4^+$-клітин і порушеним ІРІ. Натомість Аклеев А.В. і Косенко М.М. (1991) не виявили у ліквідаторів із отриманою дозою до 25 сГр через 6 міс., 1, 2 і 3 роки після аварії змін вмісту популяції Т-лімфоцитів, їх теофілінрезистентної і теофілінчутливої субпопуляцій, а також В-лімфоцитів; при цьому в перші тижні - місяці після виходу із зони спостерігали значне зниження ВГЛ (NK). Через 4 роки після аварії у 85% обстежених ліквідаторів виявлено зменшення кількості Т-лімфоцитів і зміну їх субпопуляційного складу. Через 5 років у ліквідаторів, котрі отримали дозу 10-50 сГр, констатовано зниження абсолютного і відносного вмісту $CD2^+$-, $CD3^+$- і $CD8^+$-клітин, а також В-лімфоцитів в поєднанні із підвищенням вмісту $CD25^+$-клітин (які несуть рецептори до ІЛ-2) (Беляков И.М. и др., 1992).

За даними Бебешко В.Г. і Клименко В.И. (1995), серед ліквідаторів, опромінених в діапазоні доз 0,25-1 Гр, впродовж перших 2-5 міс. після перебування в зоні ЧАЕС у 16,5% зареєстровано лейкоцитоз, а у наступний період (6-12 міс.) у 18,5% діагностувалася стійка лейкопенія, яка зберігалася впродовж 6 років у 6-12% осіб. Лімфоцитоз в межах 46-62% виявлено у 9-16% обстежених з максимумами у 1986 і 1992 р.р. Спостерігається збільшення частки осіб із стійким моноцитозом: 4,4% у 1987-1992 р.р. та 10,9% - у 1992 р. При цьому мали місце також якісні зміни клітин, аналогічні таким у хворих, котрі перенесли гостру променеву хворобу. Зокрема, гіперсегментація і фрагментація ядра гранулоцитів, зниження показників активності та інтенсивності фагоцитозу; наявність фімбрій і базофілій цитоплазми, фрагментація ядра лімфоцитів.

Зверкова А.С. и др. (1994), обстеживши ліквідаторів, котрі отримали дозу 10-100 сГр, із них 58% - по 25-29 сГр, впродовж перших 2 років після аварії виявляли випадки як лейкопенії - у 17%, так і лейкоцитозу - у 13%. У 1988 р. частість лейкопенії знижувалася, а лейкоцитозу з лівим зсувом - збільшувалася, при цьому у більшості ліквідаторів констатовано моноцитоз і лімфоцитоз, хоч мали місце і випадки абсолютної лімфопенії. Вміст тромбоцитів - в межах норми. Кількісні зміни поєднуються у 85% осіб із якісними змінами лейкоцитів токсичного і запального характеру, а також радіогенної природи. Серед опромінених в дозі 10-20 сГр у 85% констатовано відчутне зниження відносного вмісту Т-лімфоцитів, за рахунок субпопуляції гелперів, тоді як вміст супресорів у 77% знаходився в межах норми, так що у всіх обстежених відзначено зсув імуно-регуляторного індекса в бік імуносупресії. У половини осіб виявлено зниження вмісту Т-активної субпопуляції, у 87% - NK-клітин, а також їх функціональної активності. Вміст В-лімфоцитів у 83% ліквідаторів констатовано зниженим вдвічі, що супроводжувалося зниженням концентрації імуноглобулінів та ЦІК. У осіб, опромінених в дозі 25-100 сГр, порушення імунного гомеостазу виявилися глибшими.

Клименко В.И. и др. (1996) в процесі 7-річного моніторингу в першому півріччі виявили лейкоцитоз у 16% ліквідаторів, лейкопенію - у 18,5%, а у 1992 році частість обидвох станів знизилась відповідно до 11% і 6-9%. Серед працюючих в 30-км зоні вона складала 14,5% і 9,5%. Частість лімфоцитозу впродовж 7 років знизилася із 28% до 14%, натомість моноцитозу - зросла із 4,5% до 8,9%. Мали місце якісні зміни всіх компонентів лейкограми. При аналізі мієлограми у 90% осіб констатовано зниження клітинності кісткового мозку в поєднанні із лімфоцитозом (18-30%), у 16% - зниження вмісту мієлокаріоцитів, разом з тим у 15% - розширення гранулоцитарного паростка. Мали місце якісні зміни лімфоцитів і нейтрофілів. У окремих осіб виявлено мієлодиспластичний синдром, що характеризувався рефрактерною лейкопенією з лімфоцитозом і рефрактерною анемією.

Через 4 роки Гриневич Ю.А. и др. (1993) виявили у ліквідаторів зниження відносного вмісту Е-РУЛ, Ем-РУЛ, IgA при відсутності відхилень IgG та IgM та 2,7-разовому підвищенні рівня ЦІК. Автори пов'язують виявлені відхилення із ослабленням ендокринної функції тимуса, зумовленим радіацією і гіперкортицизмом (вміст тимічного сироваткового фактора складав лише 65% середньої норми). Наявність захворювань (НЦД, ВСД, ВХШ, гастрит) підвищує частість дисфункції В- і Т-ланок.

Лісяний М.І. та ін. (1993), обстеживши через 5 років осіб з післярадіаційною енцефалопатією, виявили у них відносний лімфоцитоз без суттєвого збільшення абсолютного вмісту лімфоцитів. При цьому як відносний, так і абсолютний вміст Е-РУЛ практично співпадав з рівнем донорів, як і

параметри субпопуляції Еа-РУЛ, натомість вміст В-лімфоцитів (Ем-РУЛ) виявився зниженим, а абсолютний - підвищеним.

З огляду на дані інших авторів (Комиссаренко С.В. и др., 1994; Кіндзельський Л.П. та ін., 1997) про зниження у даного контингенту вмісту NK-клітин, які складають біля половини 0-популяції, ми робимо висновок про суттєве підвищення рівня функціонально неповноцінних Т-лімфоцитів. Тим не менше, в даному дослідженні не виявлено відхилення проліферативної активності Т-лімфоцитів у тесті з ФГА, навіть є тенденція до росту на 10%. Натомість констатовано зниження активності NK-клітин. Паралельний аналіз з використанням МКА показав вірогідне зниження $CD3^+$-клітин на 14%, при цьому субпопуляція $CD4^+$-клітин виявилася зниженою на 14%, а $CD8^+$-клітин - на рівні донорів, що зумовило зниження в цій же мірі ІРІ. Попри збережену загальну кількість супресорів, функціональна активність їх індометацинчутливої фракції знижена на 27%. Автори виявили також зниження активності фагоцитозу на 18% в поєднанні із підвищенням на 19,5% його інтенсивності. За нашими підрахунками, виконаними на підставі представлених авторами даних, можна говорити про зниження приблизно на 23% фагоцитарної ємності крові при майже збереженій (-8%) її поглинальної здатності стосовно часточок латексу. Вміст IgG перевищував контрольний на 32%, IgA - на 19% при нормальному - IgM, що супроводжувалося підвищенням рівня ЦІК на 44%. Автори пов'язують це із зниженням активності супресорів. Остання обставина сприяє також підвищенню титру автоантитіл до автоантигенів - загального білка мієліну на 78% і нейроспецифічної енолази - на 29%, вихід якої в кров як прояв енцефалопатії перевищує нормальний у 18 разів. Іншими словами, має місце автосенсибілізація до антигенів мозкової речовини (нейроглії, нейронів, мієлінових структур).

Автори дійшли висновку про існування в організмі ліквідаторів довготривалих нейроавтоімунних конфліктів, для підтримки яких необхідні як високі дози циркулюючих нейроавтоантигенів, так і зміни в імунній системі, характерні для автоімунного процесу, зокрема в бік гіпосупресії. Має місце класичний "circulus vitiosus": вихід автоантигенів мозку в кров спричинює продукцію автоантитіл, які поступають в мозок через порушення ГЕБ або фізіологічне "вікно" в ньому, викликаючи нове пошкодження нервових клітин, що призводить до виходу нової порції автоантигенів у кров. Останньому можуть сприяти також інші чинники пошкодження: радіація, радіотоксини, гіпоксія, які викликають пошкодження клітинних мембран, автоліз та загибель клітин, в тому числі ендотеліоцитів судин, нейронів, глії. Радіогенні порушення діяльності клітин ЦНС, змінюючи інтегральну регулюючу діяльність головного мозку, в тому числі і нейроендокринну регуляцію, тим самим приводять до змін в імунному статусі, які, в свою чергу, приєднуються до радіаційних порушень імуногенезу. Отже, виникає ще один "circulus vitiosus" взаємодії між нервовою та імунною системами.

Поповська Т.М. та ін. (1994), базуючись на класифікації Gell-Coombs, запропонували власний оригінальний методичний підхід до діагностики стану імунітету у ліквідаторів (доза не вища за 25 сГр), звівши всі імунопатологічні реакції до 4-х основних типів.

Стан імунітету розцінено авторами як нормальний лише у 13,3-17,0% хворих ліквідаторів, натомість серед клінічно здорових ліквідаторів не виявлено жодного випадку імунопатологічної реакції. З іншого боку, серед здорових донорів частість відсутності імунопатологічних реакцій склала, лише біля 16%. Найвища частість зустрічання констатована для реакції імунних комплексів: 62%, 67%, 65% і 46,7% серед хворих ліквідаторів і 60% - серед клінічно здорових. Знову ж дивує висока частість (32%) даного типу імунопатологічної реакції серед здорових донорів. Більше того, серед останніх зустрічаються і інші імунопатологічні реакції. Прагнучи розв'язати явні суперечності, автори припускають, що переважання частості реакції імунних комплексів як серед хворих, так і серед здорових зумовлене тим, що дану реакцію можна розглядати як патологічну лише за наявності симптомів, характерних для імунокомплексного процесу, а в інших випадках вона являє собою фізіологічну реакцію з перманентним перебігом у відповідь на екзогенні антигени у здорових осіб та медикаментозні засоби у хворих. На нашу думку, суть суперечності - у неврахуванні авторами співвідношень між імунними комплексами різного розміру. Дійсно, за даними Лісяного М.І. та ін. (2000), концентрація імунних комплексів великого і середнього розмірів у ліквідаторів з пострадіаційною енцефалопатією суттєво не відрізняється від такої у донорів, натомість вміст малих (найбільш патогенних) переважає контрольний рівень більш як вдвічі.

Сахно Т.А. (1992) серед ліквідаторів з нейро-циркуляторною дистонією, опромінених в дозі 5-50 сГр, констатував у 85% відхилення від норми імунних показників, головним чином Т-

лімфоцитопенію, дизімуноглобулінемію і порушення гелперно-супресорного співвідношення (зниження - у 47,5%, підвищення - у 28%). Автором не виявлено залежності змін від дози.

Через 5 і 6 років після опромінення Грицай Н.М. та ін. (1993) серед ліквідаторів, котрі отримали дозу 8-25 сГр констатували пересічний вміст Т-лімфоцитів 37,7% проти 50-69% в контрольній групі, при цьому знижені показники мали місце у 95-100% осіб, Та-лімфоцитів - 36,95 і 36,8% проти 30-52% (знижені показники - у 20%), натомість вміст В-лімфоцитів складав 31,05 і 24,3% проти 10,17% в нормі, що супроводжувалося гіперімуноглобулінемією М у 50% і 42% при пересічній концентрації 3,55 і 3,22 проти 0,6-1,8 г/л в нормі і підвищенням вмісту IgA у 28% (при середньому 2,8 г/л) на 6-му році при ще нормальних показниках (1,86 г/л) на 5-му році після аварії. Разом з тим, рівень IgG залишався в межах норми (9,3 і 9,4 г/л).

Через 7 років у ліквідаторів, хворих на лімфогрануломатоз, загальний вміст в крові NK-клітин складав лише 4% такого у донорів і 11% вмісту їх у аналогічних хворих із чистих районів; NK-активність складала відповідно 18% і 40%. Неходжкінські лімфоми супроводжувалися цілковитим зникненням NK-клітин у ліквідаторів, тоді як у хворих із чистих районів вони ще виявлялись на рівні 2,5% норми; NK-активність складала відповідно 3% і 15% норми. Отже, негативний вплив опромінення на NK-клітини проявляється навіть на фоні злоякісних лімфом (Кіндзельський Л.П. та ін., 1994).

Мітряєва Н.А. та ін. (1995) серед 30 ліквідаторів з сумарною дозою зовнішнього опромінювання 25 сГр, хворих на ВСД чи дисциркуляторну енцефалопатію, у 4 виявили відносний вміст Е-РУЛ суттєво зниженим, ще у 5 - на нижній межі норми, тоді як у 20 осіб він відповідав середній нормі. В середній зоні норми знаходився у ліквідаторів обидвох останніх груп і вміст теофілінстійкої субпопуляції, натомість у осіб першої групи він виявився у верхній третині. При цьому вміст теофілінчутливої субпопуляції в третій групі цілком відповідав середній нормі, в другій - виявився вдвічі зниженим, а в першій - констатована інверсія теофілінового тесту (від'ємний показник). До слова, аналогічне явище спостерігали Комиссаренко В.Г. и др. (1993) серед мешканців Києва через 5 років після аварії, що зумовлено підвищенням рівня ц-АМФ, викликаним дизбалансом фізіологічно активних речовин. Вміст субпопуляції Еа-РУЛ виявився приблизно одинаково суттєво зниженим в усіх трьох групах ліквідаторів. Кількісні зміни субпопуляцій поєднувалися із функціональними: різко загальмованою чи прискореною спонтанною міграцією лейкоцитів, підвищеним рівнем автоімунних лімфотоксичних антитіл.

Иваницкая Н.Ф и др. (1996) на 10-му році констатували серед ліквідаторів (доза 5-25 сГр) близький до норми відносний і абсолютний вміст Т-лімфоцитів у 83%, знижений - у 17%. У 48% відзначено зсув IPI в бік гіпосупресії, зниження вмісту В-лімфоцитів. Нормальний вміст IgG мав місце лише у 52% осіб, IgA - у 62%, IgM - у 60%. При цьому у 40% констатовано підвищений рівень низькомолекулярних ЦІК. Серед ліквідаторів, котрі отримали дозу понад 25 сГр, частість нормальних рівнів імуноглобулінів ще нижча (IgG - 37%, IgA - 41%, IgM - 53%), а підвищених ЦІК - вища (73%). Натомість Souchkevitch G. and Lyasko L. (1997) свідчать про підвищення пересічних рівнів імуноглобулінів усіх трьох класів серед ліквідаторів з діапазоном отриманих доз 0,5-30 сЗв: IgG - на 29-15%, IgA - на 171-95%, IgM - на 36-46%.

Данилаш М.М. та ін. (1996), порівнюючи дві групи ліквідаторів з вегетодисфункцією в поєднанні із латентним гломерулонефритом і без нього, констатували зменшення в одинаковій мірі абсолютної і відносної кількості Е-РУЛ та IPI, натомість абсолютний вмміст ЕАС-РУЛ, імуноглобулінів та ЦІК виявився вищим у хворих першої групи. Залежності відхилень від дози опромінення в діапазоні 10-50 сГр не виявлено.

Тоді ж Литвиненко А.Г. и др. (1996) у ліквідаторів з вегето-судинною дистонією і початковими проявами недостатності мозкового кровообігу виявили підвищений вміст ЦІК як наслідок сповільнення їх кліренсу в зв'язку із зниженням поглинальної функції нейтрофілів. В поєднанні з тенденцією до підвищення активності комплемента це, на думку авторів, супроводжується розвитком запально-деструктивних процесів і підвищенням проникності судинної стінки. На підтвердження припущення автори приводять дані про підвищення IgM, рівня антитіл до тканини мозку і судин. Імунопатологічні реакції формуються на фоні дисфункції Т-клітинної ланки імунітету: зниження вмісту Т-лімфоцитів на 20%, головним чином за рахунок ТФР-субпопуляції (-14%). У осіб з дисциркуляторною енцефалопатією імунодисфункція виявилася ще вираженішою.

Сидорович И.Г. и Татаурщикова Н.С. (1999) обстежили ліквідаторів з алергічними захворюваннями (поліноз, риніт, бронхіальна астма) в періоді відносної ремісії. У осіб, котрі отримали дозу 5-15 сЗв, констатовано зниження вмісту IgG в поєднанні із підвищенням IgA та IgE

(до 135 мО/л) на фоні переважання парасимпатичних реакцій і підвищення збудливості парасимпатичного відділу. Натомість ліквідатори, опромінені в дозі 0,2-5 сЗв, мали нормальні рівні основних класів Igg (G,A,M) в поєднанні із різними варіантами вмісту IgE: нормальним при переважанні симпатичних реакцій і підвищеній збудливості симпатичного відділу; підвищеним до 160 мО/л при переважанні парасимпатичних реакцій і зниженій вегетативній реактивності; підвищеним до 230 мО/л при переважанні парасимпатичних реакцій і підвищеній збудливості парасимпатичного відділу. Контрольна група, сформована із звичайних москвичів з аналогічними захворюваннями, характеризувалась різкою гіперімуноглобулінемією Е (до 450 мО/л) на фоні переважання парасимпатичних реакцій і нормальної реактивності ВНС при відсутності відхилень вмісту Igg G,A,M.

В дослідженні вже згадуваної групи Лісяного М.І. та ін. (2000) ними підтверджені власні попередні дані про зниження у ліквідаторів з післярадіаційною енцефалопатією відносного вмісту $CD4^+$-клітин, при нормальному вмісті $CD8^+$-клітин і незначному дефіциті $CD3^+$-клітин. Вперше показано, що при 1,5-разовому підвищенні загального вмісту ЦІК найсуттєвіше зростає концентрація саме малих комплексів, найпатогенніших, в меншій мірі - ЦІК середнього розміру, натомість вміст ЦІК великого розміру виявився навіть нижчим від рівня донорів.

Бажан К.В. (1998) представила результати порівняльного дослідження імунного статусу двох груп осіб: ліквідаторів віком 30-59 років та осіб аналогічного віку, які не менше 2 років працювали в режимі вахти, що дає можливість оцінити роль в розвитку імунодисфункції іонізувальної радіації і пролонгованого стресу. Автор констатувала, по-перше, імунодисфункцію тієї чи іншої міри вираженості, а по-друге, детермінованість останньої станом адаптації. Так, у ліквідаторів з синдромом реалізованих компенсаторно-пристосувальних процесів рівень ЦІК перевищував контрольний на 54,5%, IgA - на 27%, натомість IgG складав лише 71% норми, IgM - 79%. Ламання компенсаторно-пристосувальних процесів супроводжувалося дальшим підвищенням ЦІК, IgA та зниженням IgG, але не IgM. Нарешті, синдром зламаних компенсаторно-пристосувальних процесів поєднувався із максимальним рівнем ЦІК, IgA при збереженні гіпоглобулінемії G та M. У осіб, працюючих в умовах пролонгованого стресу, у випадках реалізованих компенсаторно-пристосувальних механізмів підвищення ЦІК склало 52%, IgA - 216%, тобто скерованість змін така ж як і у ліквідаторів, підлеглих комбінованій дії стресу і радіації, разом з тим зсув вмісту IgG і IgM мав протилежний характер - підвищення відповідно на 21% і 91%. Аналогічна ситуація констатована за умов ламання біоритмологічних стереотипів. І лише за умов зламаних біоритмологічних стереотипів підвищений рівень ЦІК та IgA поєднувався із зниженим - IgG, як і у ліквідаторів, правда, при збереженні гіперімуноглобулінемії М.

Викладене дає нам підстави дійти висновку, що виявлені Бажан К.В. прояви імунодисфункції у ліквідаторів із синдромами реалізованих і ламання компенсаторно-пристосувальних процесів слід віднести на рахунок саме радіаційного чинника чорнобильської катастрофи, разом з тим у випадках зламаних компенсаторно-пристосувальних процесів має місце поєднання впливів радіації і стресу.

Через 10 років Кіндзельський Л.П. та ін. (1997) констатували у ліквідаторів різке зниження вмісту ВГЛ та природної кілерної активності, залежне від отриманої в 1986 році дози. Так, доза 5-25 сЗв мала наслідком зниження абсолютного вмісту NK-клітин на 46,5%, відносного стосовно лімфоцитів - на 43%, відносного стосовно всіх лейкоцитів - на 46%, їх активності - на 19,5%. Міри зниження від дози 25-50 сЗв складали відповідно 86%, 84%. 82% і 61%, а від дози 50-75 сЗв - 92%, 92,5%, 90% і 69,5%. При цьому мало місце незначне зниження загального вмісту лейкоцитів (до нижньої межі норми) в поєднанні із відносним лімфоцитозом, вираженість якого зростала разом із дозою опромінення, складаючи пересічно 35%, 41% і 48%, натомість абсолютний вміст лімфоцитів знаходився в межах норми. Разом з тим, виявлялися лімфоцити з ознаками плазматизації та вакуолізації цитоплазми, з розщепленим, фрагментованим чи вдавленим ядрами. Попутно автори відзначили збільшення числа гіперсегментованих нейтрофілів, їх псевдопельгеровських форм, втрату зернистості еозинофілами, появу імунобластів, нерозділених тромбоцитів, мішеноподібних еритроцитів.

В цей же час Лісяний М.І. та ін. (1997), розвиваючи започатковану тему, через 9-10 років виявили у ліквідаторів з післярадіаційною енцефалопатією (доза не перевищувала 1 Зв) 2-3-разове підвищення концентрації ЦІК малого та середнього розміру, 6-разове підвищення сироваткового рівня нейроспецифічної енолази, що супроводжувалося підвищеним рівнем автоантитіл до неї у 74,7% із них (при частості серед здорових 6,2%). Разом з тим, всупереч сподіванням авторів, у 15,3% осіб вміст автоантитіл, а також ЦІК середнього і малого розміру виявився на рівні донорів, а

у 10% - навіть зниженим, проте на фоні підвищеної концентрації ЦІК середнього і малого розміру. Детальний аналіз привів авторів до висновку, що в основній групі має місце лише часткове зв'язування автоантитіл з нейроантигеном, нормальне ж комплексоутворення порушується і тому в сироватці визначається велика кількість вільних автоантитіл і автоантигенів. У ліквідаторів другої групи клітинні автоімунні реакції не розвиваються, а автоантитілогенез пригнічений природним інгібуючим фактором сироватки. Натомість у ліквідаторів третьої групи автоантитіла не виявляються, бо переходять у зв'язаний стан у складі ЦІК (нейроспецифічна єнолаза - антинейроспецифічна єнолаза) малого розміру, найбільш патогенних і найдовше циркулюючих, здатних відкладатися на різних структурах, передовсім мозку, і викликати комплементзалежну цитотоксичну дію. Описані зміни поєднуються із максимальними показниками клітинного автоімунітету: РБТЛ в присутності нейроантигену, продукцією Т1-гелперами TNF у відповідь на ЛПС.

Зак К.П. и др. (2000) опублікували результати подальшого моніторингу (з 1991 по 1998 р.р.) гематоімунного статусу ліквідаторів, котрі отримали дозу зовнішнього опромінення від 5,1 до 75 сГр в 1986 р. Перш за все авторами не виявлено розбіжностей між показниками ліквідаторів з різними діапазонами радіаційного навантаження (5,1-25; 25,1-50; 50,1-75 сГр). На їх думку, це пояснюється розходженням між істинною та задокументованою дозою, відсутністю інформації про активність інкорпорованих довгоживучих радіонуклідів "гарячих часточок", індивідуальною реакцією на одинакову дозу опромінювання, а також можливістю виникнення різних супутніх захворювань. Як можна судити із приведених графіків, в 1991 р. пересічний вміст лейкоцитів знаходився на нижній межі норми, продовжував падати до 1993 р., надалі стабілізувавшись на рівні 85% середньої норми, за винятком епізоду нормалізації у 1996 р. Впродовж 1991-97 р.р. мала місце незначна абсолютна еозинофілія, яка у 1998 р. сходила нанівець. Вміст моноцитів, навпаки, впродовж 1991-94 р.р. був дещо зниженим, надалі досягав середини норми (1995 р.), верхньої її межі (1996 р.) з наступною цілковитою нормалізацією. Абсолютний вміст нейтрофілів впродовж 1991-95 р.р. складав біля 3/4 середньої норми з наступною цілковитою нормалізацією. Натомість абсолютний вміст лімфоцитів в 1991-92 р.р. перевищував середній рівень норми на 25%, надалі знижувався до діапазону норми, опускаючись в 1997-98 р.р. до рівня 57-63% норми, а у окремих осіб - до 30-36% норми. Через 5-6 років після катастрофи у 48-52% ліквідаторів відзначався знижений відносний (на 56%) вміст ВГЛ, у 1/3 він знаходився в межах норми, а у 12-15% - навіть дещо перевищував її. З 1994 р. значно збільшилось число ліквідаторів з вищим рівнем ВГЛ. Разом з тим, приблизно у 30% осіб в 1995-97 р.р. кількість ВГЛ була значно зниженою. Пересічний рівень ВГЛ впродовж 1991-97 р.р., за винятком 1994 р., складав біля 2/5 контрольного, а у 1998 р. зареєстровано різкий підйом в середньому до 122% контрольного рівня, хоча зберігалися випадки суттєво знижених показників.

Динаміка вмісту $CD56^+$-клітин в цілому повторяла таку ВГЛ. Так, впродовж 1991-94 р.р. у 37-42% ліквідаторів виявлено їх дефіцит, тоді як в решти вміст був близький до норми чи навіть перевищував її. З 1995 до 1997 р. відзначено вірогідне зниження середніх показників, а в 1998 р. - їх різке підвищення, проте у 11% осіб зберігався дефіцит $CD56^+$-клітин.

Пересічний вміст $CD3^+$-клітин впродовж 1991-93 р.р. знаходився на верхній межі норми, надалі знижувався, залишаючись на рівні 85-75% норми, за винятком епізоду повторного підйому до верхньої межі норми у 1996 р.. Проте за середніми показниками приховується факт зниження вмісту даних клітин впродовж 1991-93 р.р. у 19-23% осіб. Вміст $CD4^+$-клітин у більшості ліквідаторів знаходився в межах норми, разом з тим у 15-25% він відхилявся в обидві сторони від середнього рівня. Вміст $CD8^+$-клітин в 1991-93 р.р. у 43% ліквідаторів не перевищував 73% середньої норми, разом з тим відзначались випадки нормальних і навіть підвищених величин. В 1994-98 р.р. пересічний рівень даних клітин складав лише 58-68% середньої норми. Як наслідок, IPI впродовж всього моніторингу коливався в межах 1,5-1,8 при нормі 1,2±0,05. Нарешті, вміст $CD20^+$-клітин закономірно не відхилявся від діапазону норми, за винятком групи ліквідаторів, опромінених в дозі 25,1-50 сГр, у 58% котрих в 1991-92 р.р. відзначалось підвищення останніх. Через 9-12 р. після аварії у 5,6% ліквідаторів було виявлене онкозахворювання, при цьому в ряді випадків їх виникненню передувало тривале зниження показників Т- і/або NK-імунітету.

В 2003 р. Мельнов С.Б. и др. опублікували дані про імунний статус 311 ліквідаторів, мешканців Бєларусі. Авторами виявлено суттєві порушення низки імунних параметрів, що мають динамічний характер. При порівнянні результатів повторного обстеження з контрольними даними (здорових мужчин) спостерігалось зниження відносної кількості $CD3^+$-клітин, а також абсолютної кількості як Т-гелперів, так і Т-супресорів, на тлі деякого підвищення експресії активаційних

антигенів (CD71 та CD25). Відзначено зміну активності неспецифічного імунітету на тлі зниження вмісту IgA і IgM, помірне зростання рівня комплемента. Порівняльний аналіз результатів первинного і повторного обстеження виявив зниження відносного вмісту $CD4^+$- і $CD8^+$-клітин, а також тих, що експресують активаційні антигени CD71 і HLA-DR. На думку авторів, отримані результати свідчать про те, що адаптаційні процеси в імунній системі ліквідаторів не завершені і система в цілому знаходиться у нестабільному стані.

Слід погодитись із Савцовой З.Д. (1995), що патогенез постчорнобильських імунодефіцитів має складний комплексний характер і включає ряд компонентів: пряму і опосередковану пошкоджувальну дію іонізувальних випромінювань на клітини імунної системи, включно із стромальними і допоміжними елементами; порушення процесів дозрівання і диференціювання імунокомпетентних клітин (переважно Т-лімфоцитів); порушення функцій центрального органу імунітету - тимуса; розвиток автосенсибілізації; глибоку дискоординацію імунорегуляторних процесів і взаємодій в рамках імунної системи; зміну гормональної регуляції імунної реактивності, пов'язану із ендокринними порушеннями. Ми також цілком згідні з автором щодо відкритості питання про первинність та вторинність перелічених феноменів, тобто їх причинно-наслідкові стосунки.

РОЗДІЛ 7

ВПЛИВ МАЛИХ ДОЗ ^{137}Cs І ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ НА МІЄЛО-ЛІМФОЇДНУ ТКАНИНУ ЩУРІВ ТА ДЕЯКІ МЕТАБОЛІЧНІ МЕХАНІЗМИ

Проведене дослідження є експериментом на 38 щурах-самцях лінії Wistar масою 210-230 г. Щурі контрольної групи залишалися інтактними. З метою моделювання головних патогенних чинників аварії на ЧАЕС - малих доз іонізувальної радіації та хронічного психо-емоційного стресу - тваринам однієї із дослідних груп вводили одноразово інтрагастрально через зонд 450-490 Бк водного розчину ^{137}Cs. Щурі другої групи щоденно піддавалися зоосоціальному стресу за методикою Гройсмана С.Д. і Каревіної Т.Г. (1982), суть якої полягає у щоденному 8-годинному ізолюванні тварин у індивідуальних тісних плексигласових перфорованих патронах, поміщених серед не обмежених у свободі пересування інших щурів. В третій групі тварини піддавалися комбінованій дії обидвох патогенних чинників.

Після завершення 4-тижневого експерименту на другий день брали проби периферійної крові для підрахунку вмісту лейкоцитів і оцінки лейкоцитограми. На третій день щурів декапітували, збирали кров, в сироватці котрої визначали вміст альбумінів, глобулінів, сечовини, холестерину (загального і в складі α- і β- ліпопротеїдів), молекул середньої маси, активність α-амілази, АлТ, АсТ уніфікованими методами (Меньшиков Б.В., 1987; Базарнова А.Г., Гетте З.П., 1994). Про стан ліпопероксидації судили за вмістом в плазмі крові її продуктів: дієнових кон'югатів (ДК) ліпідів, який визначали шляхом спектрофотометрії гептанової фази їх екстракту (Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И., 1983), і малонового диальдегіду (МДА), який визначали в тесті з тіобарбітуровою кислотою (Андреева Л.И. и др., 1988), та активністю ферментів антиоксидантного захисту: супероксиддисмутази (СОД) еритроцитів, оцінюваною за ступенем гальмування відновлення нітросинього тетразолію в присутності N-метилфеназонію метасульфата і НАД*Н (Макаренко Е.В., 1988; Дубинина Е.Е. и др., 1988), і каталази сироватки, оцінюваною за швидкістю розкладання перекису водню (Королюк М.А. и др., 1988).

Для оцінки стану мієло-лімфоїдної тканини вирізали селезінку і загрудинний гемолімфовузол, зважували їх, готували мазки-відбитки для підрахунку сплено- та гемолімфоцитограми.

З метою порівняльної оцінки ефектів на різні параметри останні піддавалися спеціальній обробці за алгоритмом, розробленим нашим відділом (Попович І.Л.та ін., 2003).

7.1. Мієло-лімфотропні ефекти

В модельному експерименті показано (табл. 7.1, 7.2), що радіаційний патогенний чинник за умов самостійного впливу спричиняє вірогідне підвищення відносного та, з огляду на тенденцію до лейкоцитозу, абсолютного вмісту в крові паличкоядерних нейтрофілів, не змінюючи решти показників лейкоцитограми периферійної крові.

Таблиця 7.1

Вплив патогенних чинників на компоненти лейкограми щурів

		Показник		Лейкоцити,	Еозинофіли,	Паличко-	Сегменто-	Моноцити,	Лімфоцити,	ВГЛ ,
№	Група	n		Г/л	%	ядерні, %	ядерні, %	%	%	%
1.	Контроль	7	X	14,9	1,57	1,86	34,4	3,86	58,4	3,14
			m	2,0	0,30	0,34	2,5	0,55	2,7	0,40
2.	^{137}Cs	12	X	16,4	1,92	2,08	34,3	4,00	58,1	2,73
			m	2,3	0,22	0,08	2,0	0,36	1,6	0,23
3.	Стрес	11	X	21,5	1,27	1,27	36,2	3,54	59,6	3,16
			m	2,0	0,24	0,14	1,9	0,28	1,3	0,51
4.	^{137}Cs+	8	X	20,0	1,25	1,00	39,3	2,75	55,6	2,88
	Стрес		m	2,0	0,16	0	2,3	0,37	2,4	0,44
			P_{2-3}	ns	ns	a	ns	ns	ns	ns
			P_{2-4}	ns	ns	c	ns	a	ns	ns
			P_{3-4}	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

Примітки. 1. Показники, які вірогідно відрізняються від контрольних позначені *.

2. Вірогідність розбіжностей між дослідними групами позначені буквами (a - $p<0,05$; b - $p<0,01$p; c - $p<0,001$).

Таблиця 7.2

Вплив патогенних чинників на індекси компонентів лейкограми щурів

			Лейкоцити	Еозинофіли	Паличкояд.	Сегментояд.	Моноцити	Лімфоцити	ВГЛ
Група	n	Cv	0,358	0,499	0,407	0,185	0,341	0,100	0,406
^{137}Cs	12	I_D	1,10	1,22	1,12	1,00	1,04	0,99	0,87
		m	0,16	0,15	0,04*	0,06	0,09	0,03	0,07
		d	0,25	0,44	0,30	-0,02	0,11	-0,06	-0,32
		m	0,41	0,29	0,11*	0,32	0,28	0,28	0,18
Стрес	11	I_D	1,45	0,81	0,68	1,05	0,92	1,02	1,15
		m	0,13*	0,15	0,08*	0,05	0,07	0,02	0,16
		d	1,16	-0,38	-0,78	0,28	-0,24	0,19	0,36
		m	0,35*	0,30	0,19*	0,30	0,21	0,22	0,40
^{137}Cs+Стрес	8	I_D	1,34	0,80	0,54	1,14	0,71	0,95	0,92
		m	0,14*	0,10	0*	0,06*	0,09	0,04	0,04
		d	0,89	-0,41	-1,14	0,76	-0,84	-0,48	-0,21
		m	0,35*	0,21	0*	0,36*	0,28*	0,41	0,35

Хронічний зоосоціальний стрес супроводжується лейкоцитозом, при цьому відносний рівень паличкоядерних нейтрофілів виявляється нижчим, ніж в "цезієвій" та контрольній групах. Решта елементів лейкоцитограми не відрізняються від таких попередніх груп, хоч слід відзначити тенденцію до еозинопенії.

Натомість за умов комбінованого впливу обидвох чинників розвивається чіткий відносний та абсолютний сегментоядерний нейтрофільоз, який супроводжується ще глибшим зниженням відносного вмісту паличкоядерних нейтрофілів, виникненням моноцитопенії при збереженні тенденції до еозинопенії.

Згідно з концепцією загальних адаптаційних реакцій Гаркави Л.Х. и др. (1990), рівень лімфоцитів в діапазоні 45-60% свідчить за реакцію тренування, 61-80% - реакцію активації, а нижчий, ніж 45% - відображує реакцію напруження. Скориставшись шкалою Алєксєєва О.І. та ін. (1996), за якою остання реакція оцінена нулем, реакція тренування - одиницею, а реакція активації - двійкою, ми обчислювали середньогрупові індекси адаптації. Виявилось, що він не змінюється під впливом ^{137}Cs (1,50±0,15 проти 1,43±0,20 в контролі), а за умов дії стресу чи комбінації обидвох факторів - проявляє тенденцію до зниження (1,18±0,12 і 1,12±0,22 відповідно).

Порівняльне дослідження параметрів фагоцитарної здатності нейтрофілів (табл. 7.3, 7.4) свідчить, що обидва чинники поодинці не впливають вірогідно ні на активність, ні на інтенсивність фагоцитозу, оцінювані відповідно за фагоцитарним індексом та мікробним числом. Більше того, ^{137}Cs навіть дещо стимулює фагоцитарну активність. Натомість сумісна дія суттєво знижує обидва параметри - на 13% і 26% відповідно.

Таблиця 7.3

Вплив патогенних чинників на показники фагоцитарної здатності нейтрофілів щурів

		Показник		Фагоцитарний індекс, %	Мікробне число, б/ф	Індекс кіллінгу, %	Індекс бактерицидності, %
№	Група	n					
1.	Контроль	7	X	80,3	8,3	70,3	56,7
			m	3,5	0,7	1,7	3,5
2.	^{137}Cs	12	X	84,3	8,4	50,4	42,9
			m	1,1	0,3	2,3*	2,1*
3.	Стрес	11	X	80,0	7,6	47,8	38,7
			m	1,1	0,3	1,7*	1,5*
4.	^{137}Cs+Стрес	8	X	70,0	6,2	36,6	25,3
			m	2,6*	0,2*	2,0*	0,5*
			P_{2-3}	b	ns	ns	a
			P_{2-4}	c	c	c	c
			P_{3-4}	b	b	a	b

Таблиця 7.4

Вплив патогенних чинників на індекси фагоцитарної здатності нейтрофілів щурів

			Фагоцитарний індекс	Мікробне число	Індекс кіллінгу	Індекс бактерицидності
Група	n	Cv	0,097	0,184	0,246	0,291
^{137}Cs	12	I_D	1,05	1,01	0,72	0,76
		m	0,01*	0,04	0,03*	0,04*
		d	0,51	0,06	-1,15	-0,83
		m	0,15*	0,20	0,13*	0,13*
Стрес	11	I_D	1,00	0,91	0,68	0,68
		m	0,01	0,03*	0,02*	0,03*
		d	-0,04	-0,51	-1,30	-1,09
		m	0,14	0,19*	0,10*	0,09*
^{137}Cs+Стрес	8	I_D	0,87	0,74	0,52	0,45
		m	0,03*	0,02*	0,03*	0,01*
		d	-1,32	-1,41	-1,95	-1,9
		m	0,33*	0,11*	0,11*	0,03*

Завершеність фагоцитозу, оцінена індексом кіллінгу бактерій (долею фагоцитів, які містять убиті мікроби), знижується, на відміну від попередніх параметрів, вже внаслідок самостійної дії патогенних чинників: радіонукліду - на 28%, стресу - на 32%, а сумісне їх застосування поглиблює депресію кіллінгу до 48%. Ще в більшій мірі підлеглим негативному впливу факторів аварії виявлено індекс бактерицидності (долю нейтрофілів, які містять убиті бактерії). Затравка ^{137}Cs знижує його на 24%, стрес - на 32%, сумісний вплив - на 55%.

Дослідження селезінки (табл. 7.5, 7.6) за умов дії ^{137}Cs не виявило суттєвих змін ні її маси, ні більшості елементів спленоцитограми, за винятком зниження на 33% відносного вмісту нейтрофілів та підвищення на 11% - лімфоцитів. Стрес, окрім аналогічних ефектів на нейтрофіли та лімфоцити, знижує вміст лімфобластів на 23%, плазмоцитів - на 16%, ретикулоцитів - на 15% в поєднанні із підвищенням на 87% вмісту моноцитів, а також - маси селезінки на 14%. За умов сумісної дії обидвох чинників спостерігається, окрім моноцитозу лімфобластопенії, відносна еозинофілія, натомість вираженість нейтрофілопенії, ретикулоцитопенії та плазмоцитопенії сходить нанівець.

Таблиця 7.5

Вплив патогенних чинників на масу селезінки та спленоцитограму щурів

№	Група	n		Маса, мг	Лімфоцити, %	Лімфобласти, %	Плазмоцити, %	Моноцити, %	Ретикулоцити, %	Фібробласти, %	Макрофаги, %	Нейтрофіли, %	Еозинофіли, %
1.	Контроль	7	X	620	60,9	4,4	3,6	2,1	3,3	1,8	3,8	18,4	1,9
			m	59	2,3	0,5	0,4	0,3	0,6	0,3	0,3	1,7	0,6
2.	^{137}Cs	12	X	594	67,8	4,6	3,6	1,8	3,2	1,9	3,7	12,4	1,0
			m	46	1,3*	0,4	0,4	0,4	0,4	0,3	0,4	1,1*	0,5
3.	Стрес	11	X	704	63,4	3,4	3,0	4,0	2,8	2,2	4,6	14,6	2,2
			m	30	0,4	0,3	0,2	0,3*	0,2	0,2	0,4	0,7*	0,4
4.	^{137}Cs+ Стрес	8	X	703	60,9	3,0	4,1	3,4	3,3	2,3	3,9	16,8	2,9
			m	70	2,1	0,4*	0,4	0,5*	0,4	0,4	0,5	1,6	0,6
			P_{2-3}	ns	ns	a	ns	a	ns	a	ns	ns	ns
			P_{2-4}	ns	a	a	ns	ns	ns	ns	ns	ns	a
			P_{3-4}	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	a

Таблиця 7.6

Вплив патогенних чинників на індекси маси селезінки та компонентів спленоцитограми щурів

			Маса	Лімфо-цити	Лімфо-бласти	Плазмо-цити	Моно-цити	Ретику-лоцити	Фібро-бласти	Макро-фаги	Нейтро-філи	Еозино-філи
Група	n	Cv	0,239	0,84	0,378	0,311	0,517	0,382	0,464	0,322	0,285	0,867
^{137}Cs	12	I_D	0,96	1,11	1,05	1,02	0,85	0,97	1,03	0,97	0,67	0,54
		m	0,07	0,02*	0,10	0,10	0,18	0,12	0,19	0,10	0,06*	0,22*
		d	-0,18	1,36	0,12	0,06	-0,29	-0,09	0,06	-0,11	-1,15	-0,53
		m	0,30	0,26*	0,26	0,33	0,36	0,30	0,41	0,31	0,22*	0,26*
Стрес	11	I_D	1,14	1,04	0,77	0,84	1,87	0,85	1,18	1,14	0,79	1,18
		m	0,05*	0,01*	0,06*	0,06*	0,13*	0,07*	0,10	0,10	0,04*	0,20
		d	0,57	0,50	-0,62	-0,51	1,68	-0,39	0,39	0,60	-0,73	0,31
		m	0,20*	0,08*	0,15*	0,18*	0,26*	0,19*	0,20	0,31	0,13*	0,23
^{137}Cs+Стрес	8	I_D	1,13	1,00	0,68	1,15	1,58	0,99	1,21	1,00	0,91	1,55
		m	0,05*	0,03	0,08*	0,11	0,23*	0,11	0,10*	0,14	0,08	0,26*
		d	0,56	0	-0,85	0,50	1,12	0,03	0,45	0,01	-0,32	0,63
		m	0,27*	0,42	0,23*	0,36	0,45*	0,29	0,21*	0,44	0,30	0,30*

В гемолімфатичному вузлі під впливом ^{137}Cs виявляється помірне підвищення вмісту ендотеліоцитів в поєднанні із помірним зниженням - плазмоцитів (табл. 7.7, 7.8).

Таблиця 7.7

Вплив патогенних чинників на масу гемолімфатичного вузла щурів та його клітинний склад

		Показник		Маса, мг	Лімфо-цити, %	Пролімфо-бласти, %	Лімфо-бласти, %	Плазмо-цити, %	Ретику-лоцити, %	Ендотеліо-цити, %	Макро-фаги, %
№	Група	n									
1.	Контроль	7	X	18	76,6	6,3	4,1	5,9	2,9	1,6	1,6
			m	2	1,5	0,7	0,3	1,5	0,4	0,2	0,4
2.	^{137}Cs	12	X	17	77,8	5,4	3,5	4,2	3,4	2,1	1,5
			m	2	1,8	0,7	0,5	0,7	0,3	0,2	0,3
3.	Стрес	11	X	23	74,8	5,8	4,4	5,0	3,4	2,0	2,2
			m	4	2,3	0,6	0,3	0,6	0,3	0,3	0,3
4.	^{137}Cs+ Стрес	8	X	26	76,1	5,9	4,1	5,9	2,8	1,6	1,8
			m	3*	0,7	0,8	0,4	0,4	0,4	0,2	0,3
			P_{2-3}	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
			P_{2-4}	a	ns	ns	ns	ns	a	ns	ns
			P_{3-4}	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

Таблиця 7.8

Вплив патогенних чинників на індекси маси гемолімфатичного вузла та компонентів гемолімфоцитограми щурів

			Маса	Лімфо-цити	Пролім-фобласти	Лімфо-бласти	Плазмо-цити	Ретику-лоцити	Ендоте-ліоцити	Макро-фаги
Група	n	Cv	0,651	0,073	0,356	0,305	0,492	0,333	0,409	0,572
^{137}Cs	12	I_D	1,01	1,02	0,85	0,86	0,71	1,18	1,33	0,98
		m	0,22	0,02	0,10	0,12	0,13*	0,09	0,13*	0,21
		d	0,02	0,22	-0,41	-0,47	-0,58	0,53	0,81	-0,03
		m	0,34	0,32	0,29	0,39	0,26*	0,28	0,32*	0,36
Стрес	11	I_D	1,28	0,98	0,92	1,06	0,85	1,19	1,27	1,40
		m	0,15	0,03	0,10	0,08	0,10	0,11	0,13*	0,19*
		d	0,43	-0,32	-0,22	0,21	-0,30	0,57	0,67	0,70
		m	0,25	0,41	0,27	0,26	0,21	0,34	0,32*	0,34*
^{137}Cs+Стрес	8	I_D	1,41	0,99	0,93	1,00	1,00	0,96	1,04	1,12
		m	0,20*	0,01	0,12	0,08	0,07	0,14	0,12	0,20
		d	0,63	-0,08	-0,19	-0,01	0,01	-0,12	0,09	0,20
		m	0,30	0,13	0,35	0,28	0,14	0,43	0,28	0,35

Стрес спричиняє не лише відносне, а й абсолютне підвищення вмісту у вузлі цих елементів, а також - макрофагів, адже збільшується маса гемолімфатичного вузла. Разом з тим сумісна дія

спричиняє збільшення лише абсолютної кількості макрофагів та ендотеліоцитів за рахунок приросту маси вузла на 41%; при цьому зберігається відносний ендотеліоцитоз.

З метою інтегральної оцінки стану окремих ланок захисних сил організму застосовано спеціальну статистичну методику, згадану раніше. Констатувано, що індекс D_3 стану фагоцитозу, обчислений за індексами d параметрів активності, інтенсивності і завершеності, під впливом ^{137}Cs знижується до -0,594, тобто ледь переходить нижню межу норми. Стрес поглиблює пригнічення фагоцитарної ланки до -0,807, але в межах Іа ст. Натомість сумісна дія обидвох патогенних чинників спричиняє якісно глибшу депресію - Іб ст. (Dз=-1,585).

Кореляційний аналіз виявив прямий зв'язок параметрів фагоцитозу із відносним рівнем в крові паличкоядерних нейтрофілів: ФІ (r=0,59), МЧ (r=0,57), ІК (r=0,37), ІБЦ (r=0,51) та моноцитів: МЧ (r=0,49), ІК (r=0,37), ІБЦ (r=0,42) і лімфобластами спленоцитограми: МЧ (r=0,60), ІК (r=0,37), ФІ (r=0,31), ІБЦ (r=0,43). Натомість кореляція інверсна із еозинофілами та фібробластами спленоцитограми: r=-0,32 (МЧ), -0,47 (ФІ), -0,28 (ІК), -0,41 (ІБЦ) і масою гемолімфатичного вузла: r=-0,33 (МЧ), -0,33 (ІК), -0,37 (ІБЦ). Враховуючи останні параметри із протилежним знаком, ми виділили патологічні зміни параметрів мієло-лімфоїдної тканини, які супроводжують пригнічення (в цілому) фагоцитарної ланки. Видно (табл. 7.9, 7.10), що зниження в межах норми інтегрального індексу фагоцитозу під впливом ^{137}Cs поєднується із таким же помірним відхиленням від норми перелічених параметрів, причому різноскерованим.

Це відображує ситуацію, за якої ^{137}Cs спричиняє різноскеровані зміни параметрів фагоцитозу: пригнічення бактерицидної здатності нейтрофілів в поєднанні із стимуляцією їх поглинальної активності за відсутності змін мікробного числа, що супроводжується підвищенням долі в лейкоцитограмі паличкоядерних нейтрофілів і зниженням долі в спленоцитограмі еозинофілів. Відчутніше стресорне пригнічення бактерицидності, в меншій мірі - інтенсивності фагоцитозу в поєднанні із незміненою його активністю супроводжується протилежними (стосовно попередньої групи) змінами вмісту паличкоядерних нейтрофілів крові і еозинофілів селезінки, а також суттєвим зниженням вмісту в останній лімфобластів.

Таблиця 7.9

Патологічні зміни мієло-лімфоїдної тканини щурів

		Показник		Паличко-ядерні, %	Сегменто-ядерні, %	Моноцити, %	Лімфо-бласти, %	Фібро-бласти, %	Еозино-філи, %	Маса, мг
№	Група	n		Лейкоцитограма			Спленоцитограма			ГЛВ
1.	Контроль	7	X	1,86	34,4	3,86	4,4	1,8	1,9	18
			m	0,34	2,5	0,55	0,5	0,3	0,6	2
2.	^{137}Cs	12	X	2,08	34,3	4,00	4,6	1,9	1,0	17
			m	0,08	2,0	0,36	0,4	0,3	0,5	2
3.	Стрес	11	X	1,27	36,2	3,54	3,4	2,2	2,2	23
			m	0,14	1,9	0,28	0,3	0,2	0,4	4
4.	^{137}Cs+Стрес	8	X	1,00	39,3	2,75	3,0	2,3	2,9	26
			m	0	2,3	0,37	0,4*	0,4	0,6	3*
			P_{2-3}	a	ns	ns	a	a	ns	ns
			P_{2-4}	c	ns	a	a	ns	a	a
			P_{3-4}	ns	ns	ns	ns	ns	a	ns

Таблиця 7.10

Індекси патологічних змін мієло-лімфоїдної тканини щурів

		Показник		Паличко-ядерні	Сегменто-ядерні	Моно-цити	Лімфо-бласти	Фібро-бласти	Еозино-філи	Маса	
№	Група	n		Лейкоцитограма			Спленоцитограма			ГЛВ	Σ_7
1.	^{137}Cs	12	I_D	1,12	1,00	1,04	1,05	1,03	0,54	1,01	1,117
			m	0,04*	0,06	0,09	0,10	0,19	0,22*	0,22	
			d	0,30	-0,02	0,11	0,12	0,06	0,53	0,02	0,237
			m	0,11*	0,32	0,28	0,26	0,41	0,26*	0,34	
2.	Стрес	11	I_D	0,68	1,05	0,92	0,77	1,18	1,18	1,28	0,824
			m	0,08*	0,05	0,07	0,06*	0,10	0,20	0,15	
			d	-0,78	0,28	-0,24	-0,62	0,39	0,21	0,43	-
			m	0,19*	0,30	0,21	0,15*	0,20	0,23	0,25	0,464
3.	^{137}Cs+	8	I_D	0,54	1,14	0,71	0,68	1,21	1,55	1,41	0,705
	Стрес		m	0*	0,06*	0,09*	0,08*	0,10*	0,26*	0,20*	
			d	-1,14	0,76	-0,84	-0,85	0,45	0,63	0,63	-
			m	0*	0,36*	0,28*	0,23*	0,21*	0,30*	0,30*	0,784

Нарешті, за умов комбінованої дії обидвох чинників пригнічення всіх трьох параметрів фагоцитозу асоціюється із суттєвими відхиленнями від норми семи параметрів мієло-лімфоїдної тканини.

З іншого боку, мінімальне пригнічення фагоцитарної ланки під впливом інкорпорованого ^{137}Cs супроводжується максимально вираженим зниженням долі в спленоцитограмі нейтрофілів, а в гемолімфоцитограмі - плазмоцитів і пролімфобластів в поєднанні із підвищенням ендотеліоцитів (табл. 7.11, 7.12).

Таблиця 7.11

Компенсаторні зміни мієло-лімфоїдної тканини щурів

		Показник		Пролімфобласти, %	Плазмоцити, %	Ендотеліоцити, %	Нейтрофіли, %
№	Група	n		Гемолімфоцитограма			Селезінка
1.	Контроль	7	X	6,3	5,9	1,6	18,4
			m	0,7	1,5	0,2	1,7
2.	^{137}Cs	12	X	5,4	4,2	2,1	12,4
			m	0,7	0,7	0,2	1,1*
3.	Стрес	11	X	5,8	5,0	2,0	14,6
			m	0,6	0,6	0,3	0,7*
4.	^{137}Cs+Стрес	8	X	5,9	5,9	1,6	16,8
			m	0,8	0,4	0,2	1,6
			P_{2-3}	ns	ns	ns	ns
			P_{2-4}	ns	ns	ns	a
			P_{3-4}	ns	ns	ns	ns

Натомість глибше стресорне пригнічення фагоцитозу асоційоване із менш відчутним відхиленням перелічених параметрів, а максимальна депресія фагоцитарної ланки супроводжується відсутністю вірогідних змін.

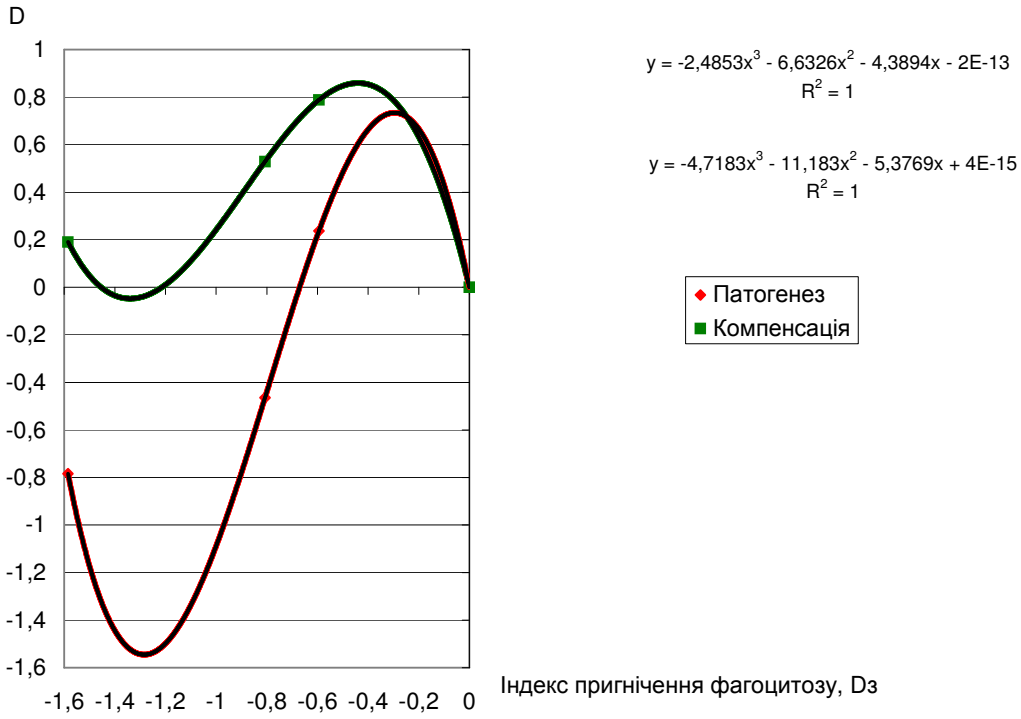
Викладене дає підстави для висновку, що зниження відносного вмісту в селезінці нейтрофілів, а в гемолімфатичному вузлі - плазмоцитів і пролімфобластів, як і підвищення в останньому вмісту ендотеліоцитів відіграють компенсаторну роль при дії ^{137}Cs, стресу та їх комбінації, тобто є факторами саногенезу ("фізіологічною мірою проти хвороби"). Знаменно, що найвідчутніші процеси компенсації поєднуються із мінімально вираженими в цілому, до того ж неоднозначними патологічними процесами в мікрофагоцитах і мієло-лімфоїдній тканині за умов дії ^{137}Cs; натомість комбінована дія ^{137}Cs і стресу, спричиняючи максимальні патологічні зміни, асоціюється із редукцією компенсаторних процесів. Самостійна дія стресу супроводжується проміжною виразністю як патологічних, так і компенсаторних змін в мікрофагоцитах та мієло-лімфоїдній тканині. Сказане візуалізовано на рис. 7.1.

Таблиця 7.12

Індекси компенсаторних змін мієло-лімфоїдної тканини щурів

		Показник		Пролімфобласти	Плазмоцити	Ендотеліоцити	Нейтрофіли	
№	Група	n		Гемолімфоцитограма			Селезінка	Σ_4
1.	^{137}Cs	12	I_D	0,85	0,71	1,33	0,67	1,347
			m	0,10	0,13*	0,16*	0,06*	
			d	-0,41	-0,58	0,81	-1,15	0,788
			m	0,29	0,26*	0,32*	0,22*	
2.	Стрес	11	I_D	0,92	0,85	1,27	0,79	1,197
			m	0,10	0,10	0,13*	0,04*	
			d	-0,22	-0,30	0,67	-0,73	0,529
			m	0,27	0,21	0,32*	0,13*	
3.	^{137}Cs+ Стрес	8	I_D	0,93	1,00	1,04	0,91	1,053
			m	0,12	0,07	0,12	0,08	
			d	-0,19	0,01	0,09	-0,32	0,191
			m	0,35	0,14	0,28	0,30	

Рис. 7.1. Супутні патологічні та компенсаторні зміни мієло-лімфоїдної тканини на тлі пригнічення фагоцитозу у щурів



7.2. Метаболічно-гормональні ефекти

Паралельне визначення в плазмі параметрів білково-азотистого обміну (табл. 7.13, 7.14) виявило підвищення під впливом ^{137}Cs рівня білірубіну, зниження - рівня альбумінів, креатиніну та активності АлТ, тоді як сечовина, МСМ і активність АсТ проявляли лише тенденцію до зниження.

Таблиця 7.13

Вплив патогенних чинників на показники білково-азотистого обміну

	Показник		Альбу-	Глобу-	Сечовина,	МСМ,	Амілаза,	АлТ,	АсТ,	Тимолова	Білірубін,	Креатинін,
Група	n		міни,г/л	ліни,г/л	мМ/л	од.	мг/с*л	нкат/л	нкат/л	проба, од.	мкМ/л	мкМ/л
Конт-	7	X	17,6	17,6	1,53	709	126	105	81	2,40	7,4	35,6
роль		m	1,3	2,0	0,18	97	18	17	16	0,64	2,1	2,0
^{137}Cs	2	X	15,1	16,9	1,35	614	123	77	59	2,41	12,0	24,5
		m	1,1	0,7	0,10	72	9	12	11	0,38	1,8	3,0*
Стрес	11	X	14,3	18,2	1,88	911	149	154	108	1,13	4,3	37,6
		m	1,3	1,3	0,11	9*	7	16	9	0,08	1,0	2,1
^{137}Cs+	8	X	20,8	20,5	2,01	938	155	115	101	1,20	2,6	41,4
Стрес		m	3,1	1,6	0,09*	17*	8	5	8	0,02	0,3*	2,0
		P_{2-3}	ns	ns	ns	a	ns	ns	a	a	a	b
		P_{2-4}	ns	ns	a	b	ns	ns	a	a	c	c
		P_{3-4}	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

Таблиця 7.14

Вплив патогенних чинників на індекси білково-азотистого обміну

			Альбу-	Глобу-	Сечовина	МСМ	Амілаза	АлТ	АсТ	Тимолова	Білірубін	Креатинін
			міни	ліни						проба		
Група	n	Cv	0,350	0,229	0,263	0,284	0,247	0,453	0,454	0,670	0,856	0,295
^{137}Cs	12	I_D	0,86	0,96	0,88	0,87	0,98	0,73	0,72	1,00	1,63	0,69
		m	0,06*	0,04	0,07	0,10	0,07	0,12*	0,14	0,16	0,25*	0,09*
		d	-0,40	-0,17	-0,44	-0,47	-0,09	-0,59	-0,61	0	0,73	-1,06
		m	0,18*	0,17	0,25	0,36	0,30	0,26*	0,31	0,24	0,29*	0,29*
Стрес	11	I_D	0,81	1,03	1,23	1,29	1,18	1,47	1,33	0,47	0,57	1,06
		m	0,07*	0,07	0,07*	0,01*	0,06*	0,16*	0,11*	0,03*	0,14*	0,06
		d	-0,54	0,13	0,87	1,00	0,74	1,03	0,73	-0,79	-0,50	0,19
		m	0,21*	0,32	0,27*	0,05*	0,23*	0,35*	0,23*	0,05*	0,16*	0,20
^{137}Cs+	8	I_D	1,18	1,16	1,32	1,32	1,24	1,10	1,25	0,50	0,36	1,16
Стрес		m	0,10	0,09	0,06*	0,02*	0,06*	0,04*	0,10*	0,04*	0,05*	0,06*
		d	0,52	0,71	1,20	1,14	0,96	0,21	0,55	0,75	-0,75	0,55
		m	0,30	0,39	0,23*	0,08*	0,26*	0,10*	0,23*	0,06*	0,05*	0,19*

За умов стресу теж виникає гіпоальбумінемія, розвивається гіперамілаземія, разом з тим, знижується показник тимолової проби, рівні інших параметрів відхиляються у протилежну сторону порівняно із ефектами радіонукліду. Сумісна дія обидвох факторів характеризується, з одного боку, дальшим підвищенням рівнів сечовини, МСМ, амілази і поглибленням гіпобілірубінемії; з іншого боку, зменшується виразність гіперактивності АлТ і АсТ, розвивається гіперкреатинінемія і підвищується рівень тимолової проби.

За даними кореляційного аналізу, параметри фагоцитозу найтісніше пов'язані з рівнем МСМ та білірубіну. При цьому зв'язки з першим показником інверсні, а з другим - прямі. Зокрема, величини коефіцієнтів лінійної кореляції МСМ складають з ІБЦ -0,63; ФІ -0,52; ІК -0,51; МЧ -0,47. Відповідні цифри для білірубіну наступні: 0,50; 0,52; 0,37 і 0,54. Другу пару з дещо слабшими зв'язками формують сечовина і тимолова проба. Інверсна кореляція рівня сечовини з параметрами фагоцитозу виражається цифрами -0,52 (ІБЦ); -0,43 (ІК); -0,42 (ФІ) та -0,38 (МЧ), а для тимолової проби відповідні величини складають 0,53; 0,42; 0,49 та 0,34. Ще слабші кореляційні зв'язки з фагоцитарними показниками виявлені стосовно активностей амілази і АсТ та глобулінемією. Зокрема, для МЧ вони характеризуються величинами r -0,35; -0,49 і -0,41; для ФІ: -0,43; -0,42 і 0,01; для ІК: -0,34; -0,26 і -0,32 та для ІБЦ: -0,45; -0,38 і -0,27.

З-поміж іншого блоку метаболічних параметрів (табл. 7.15, 7.16) констатовано помірне підвищення під впливом ^{137}Cs рівня в плазмі продуктів ліпопероксидації ДК і МДА в поєднанні із

зниженням активності СОД та підвищенням - каталази, що свідчить за зниження антиоксидантного індексу.

Таблиця 7.15

Вплив патогенних чинників на показники обміну ліпідів та ліпопероксидації у щурів

		Показник		Ліпіди,	Холестерин,	β-ЛП,	α-ЛП,	ДК,	МДА,	СОД,	Каталаза,	AOI
№	Група	n		мг/мл	мкМ/мл	мкМ/мл	мкМ/мл	E^{232}/мл	нМ/мл	од/мл	пкат/мл	
1.	Контроль	7	X	2,41	2,09	0,79	1,29	1,57	51,4	108	28,6	2,46
			m	0,20	0,26	0,12	0,21	0,11	3,9	19	3,9	0,31
2.	^{137}Cs	12	X	2,20	1,98	0,72	1,26	1,89	65,8	69	38,8	2,04
			m	0,12	0,14	0,06	0,18	0,06*	2,9*	12	3,0*	0,11
3.	Стрес	11	X	2,46	2,16	0,95	1,21	1,32	40,9	80	24,8	2,42
			m	0,15	0,09	0,04	0,07	0,08	1,8*	12	1,8	0,12
4.	^{137}Cs+	8	X	2,40	2,14	0,90	1,23	1,32	45,6	70	35,5	2,51
	Стрес		m	0,21	0,08	0,10	0,15	0,09	3,4	11	2,7	0,12
			P_{2-3}	ns	ns	b	ns	a	a	ns	b	a
			P_{2-4}	ns	ns	ns	ns	a	a	ns	ns	a
			P_{3-4}	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	b	ns

Таблиця 7.16

Вплив патогенних чинників на індекси параметрів обміну ліпідів та ліпопероксидації у щурів

			Ліпіди	Холестерин	β-ЛП	α-ЛП	ДК	МДА	СОД	Каталаза	AOI
Група	n	Cv	0,211	0,230	0,288	0,370	0,227	0,261	0,563	0,319	0,220
^{137}Cs	12	I_D	0,91	0,95	0,91	0,98	1,20	1,28	0,64	1,36	0,83
		m	0,05	0,07	0,08	0,14	0,04*	0,06*	0,12*	0,11*	0,05*
		d	-0,41	-0,23	-0,30	-0,06	0,90	1,08	-0,65	1,12	-0,77
		m	0,24	0,29	0,27	0,37	0,18*	0,22*	0,21*	0,33*	0,21*
Стрес	11	I_D	1,02	1,03	1,21	0,94	0,84	0,80	0,75	0,87	0,99
		m	0,06	0,04	0,05*	0,05	0,05*	0,04*	0,12*	0,06*	0,05
		d	0,10	0,15	0,72	-0,17	-0,70	-0,78	-0,45	-0,42	-0,07
		m	0,29	0,19	0,18*	0,15	0,22*	0,14*	0,22*	0,20*	0,22
^{137}Cs+	8	I_D	1,00	1,02	1,14	0,96	0,84	0,89	0,65	1,24	1,02
Стрес		m	0,09	0,09	0,10	0,11	0,06*	0,07	0,10*	0,09*	0,05
		d	-0,02	0,10	0,50	-0,12	-0,69	-0,43	-0,62	0,76	0,08
		m	0,41	0,38	0,32	0,31	0,26*	0,23	0,18*	0,29*	0,23

Стрес, навпаки, знижує рівень продуктів ліпопероксидації і активність каталази, проте односкеровано із ^{137}Cs впливає на активність СОД. Комбінація обидвох чинників діє, в принципі, так же, як і сам стрес, за винятком зміни активності каталази. Такі зміни закономірно прямо пов'язані із змінами активності та інтенсивності фагоцитозу (r=0,41÷0,59), але не завершеності його (r=0,15÷0,16).

Нарешті, при оцінці андрогенної активності за екскрецією з сечею 17-КС та мінералокортикоїдної активності за K/Na-коефіцієнтом сечі (табл. 7.17, 7.18) змін під впливом ^{137}Cs не виявлено.

Таблиця 7.17

Вплив патогенних чинників на андрогенну та мінералокортикоїдну активність щурів

		Показник		17-КС,	K/Na
№	Група	n		нМ/10 г	сечі
1.	Контроль	7	X	67	2,25
			m	13	0,57
2.	^{137}Cs	12	X	77	2,34
			m	11	0,19
3.	Стрес	11	X	114	2,05
			m	14*	0,30
4.	^{137}Cs+Стрес	8	X	99	1,52
			m	9*	0,14*
			P_{2-3}	ns	ns
			P_{2-4}	ns	b
			P_{3-4}	ns	ns

Таблиця 7.18

Вплив патогенних чинників на індекси андрогенної та мінералокортикоїдної активності щурів

	Показник		17-КС	K/Na
Група	n			сечі
Група	n	Cv	0,466	0,454
^{137}Cs	12	I_D	1,15	1,04
		m	0,16	0,08
		d	0,30	0,08
		m	0,34	0,18
Стрес	11	I_D	1,71	0,91
		m	0,22*	0,13
		d	1,53	-0,19
		m	0,47*	0,29
^{137}Cs+Стрес	8	I_D	1,49	0,68
		m	0,13*	0,06*
		d	1,04	-0,71
		m	0,28*	0,14*

Стрес суттєво підвищує андрогенну активність, не впливаючи на мінералокортикоїдну. За умов же комбінованої дії обидвох чинників остання суттєво пригнічується в поєднанні із підвищенням екскреції 17-КС. Виявлені гормональні зміни закономірно пов'язані із змінами параметрів фагоцитозу. При цьому активація андрогенної функції визначає, в першу чергу, пригнічення бактерицидності нейтрофілів (r=-0,55), в меншій мірі - інтенсивності фагоцитозу (r=-0,30), натомість пригнічення останньої детермінується саме односкерованою динамікою мінералокортикоїдної активності (r=0,74).

Отже, ті чи інші зміни параметрів фагоцитарної ланки імунітету, спричинені самостійною чи сумісною дією чинників чорнобильської катастрофи, супроводжуються закономірними змінами параметрів метаболізму.

7.3. Факторний та дискримінантний аналіз стану мієло-лімфоїдної тканини та метаболізму у щурів

З метою виявлення найінформативніших показників мієло-лімфоїдної тканини та метаболізму проведено факторний аналіз сукупності визначуваних параметрів (змінних). Застосовано метод головних компонент. На першому етапі аналізу, провівши screen-test Cattel, суть якого полягає у аналізі сумісної динаміки власного числа (λ) та кількості факторів, було відібрано сім з них, які в сукупності пояснюють 68,6% дисперсії 57 змінних. На другому етапі визначалися факторні навантаження методом biquartimax normalized.

Як видно на табл. 7.19, I головна компонента відтворює максимальну долю дисперсії даних, тобто за визначенням містить найбільшу долю інформації про стан мієло-лімфоїдної тканини та метаболізму. Вона стосується індексів бактерицидності та кіллінгу нейтрофілів, а також їх фагоцитарного індексу та долі паличкоядерних нейтрофілів лейкоцитограми - з одного боку, молекул середньої маси, тимолової проби, білірубінемії та екскреції з сечею 17-кетостероїдів - з іншого. II головна компонента містить 10,4% інформації і пов'язана із долею моноцитів спленоцитограми, активністю АлТ плазми та креатинінемією. III головна компонента пояснює 9,3% дисперсії і стосується загального холестерину плазми та вмісту його у складі α-ліпопротеїдів. IV головна компонента відображає 9,1% інформації і пов'язана із долею пролімфобластів, лімфоцитів та плазмоцитів гемолімфоцитограми та великих грануловмісних лімфоцитів лейкоцитограми. V головна компонента пояснює 8,9% дисперсії і стосується нейтрофілів та лімфоцитів спленоцитограми. Ще 8,2% інформації припадає на VI головну компоненту, яка пов'язана із долею сегменоядерних нейтрофілів і лімфоцитів лейкоцитограми та індексу адаптації, детермінованого співвідношенням цих параметрів. Нарешті, VII головна компонента містить 6,1% дисперсії і стосується долі ендотеліоцитів гемолімфоцитограми та вмісту в сироватці загального білка і глобулінів.

Таблиця 7.19

Факторна структура стану захисних систем щурів

№	Головні компоненти / Змінні	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
1.	Індекс бактерицидності нейтрофілів	**-0,85**	*0,04*	*-0,09*	*-0,04*	*0,02*	*-0,03*	*-0,06*
2.	Молекули середньої маси плазми	**-0,78**	*0,44*	*-0,02*	*0,15*	*0,17*	*-0,15*	*0,11*
3.	Індекс кіллінгу нейтрофілів	**-0,73**	*-0,03*	*-0,14*	*0,01*	*0,26*	*-0,09*	*-0,06*
4.	Екскреція 17-КС з сечею	**0,72**	*0,28*	*-0,01*	*-0,27*	*-0,15*	*-0,18*	*-0,15*
5.	Тимолова проба	**-0,71**	*-0,22*	*0,19*	*-0,14*	*-0,20*	*0,02*	*0,27*
6.	Паличкоядерні нейтрофіли лейкоцитограми	-0,68	*-0,18*	*0,19*	*-0,06*	*-0,22*	*0,10*	*0,22*
7.	Білірубінемія	-0,66	*-0,52*	*0,08*	*-0,03*	*-0,22*	*0*	*-0,22*
8.	Фагоцитарний індекс нейтрофілів	-0,65	*0,22*	*0,07*	*-0,13*	*-0,59*	*0,17*	*-0,06*
9.	Моноцити спленоцитограми	*0,33*	**0,80**	*-0,06*	*-0,04*	*-0,15*	*0,05*	*-0,04*
10.	Аланінамінотрансфераза плазми	*0,28*	**0,77**	*-0,12*	*-0,14*	*0,28*	*0,06*	*-0,01*
11.	Креатинінемія	*0,39*	0,68	*-0,09*	*0,14*	*0,09*	*-0,14*	*0,27*
12.	Загальний холестерин плазми	*0,15*	*0,24*	**-0,89**	*0,18*	*0*	*0,03*	*0,11*
13.	Холестерин α-ліпопротеїдів плазми	*-0,06*	*-0,04*	**-0,89**	*0,06*	*0,14*	*-0,01*	*0,02*
14.	Лімфоцити гемолімфоцитограми	*-0,10*	*-0,43*	*-0,15*	**-0,79**	*-0,04*	*0,07*	*0,19*
15.	ВГЛ лейкоцитограми	*0,07*	*0,16*	*0,25*	**-0,74**	*-0,02*	*-0,26*	*-0,06*
16.	Плазмоцити гемолімфоцитограми	*0,20*	*0,11*	*0,04*	**0,70**	*0,20*	*-0,14*	*0,29*
17.	Пролімфобласти гемолімфоцитограми	*0,14*	*0,25*	*-0,06*	0,69	*0,19*	*0,01*	*-0,08*
18.	Нейтрофіли спленоцитограми	*0,10*	*0,08*	*0,07*	*0,13*	**0,84**	*-0,04*	*0,01*
19.	Лімфоцити спленоцитограми	*-0,22*	*-0,28*	*-0,35*	*-0,16*	-0,64	*-0,07*	*-0,12*
20.	Сегментоядерні нейтрофіли лейкоцитограми	*0,20*	*0,10*	*0,18*	*0,17*	*-0,11*	**-0,86**	*-0,11*
21.	Лімфоцити лейкоцитограми	*-0,01*	*-0,04*	*-0,19*	*-0,05*	*0,07*	**0,76**	*-0,09*
22.	Індекс адаптації лейкоцитограми	*-0,17*	*-0,13*	*-0,12*	*0,01*	*-0,04*	**0,74**	*0,05*
23.	Ендотеліоцити гемолімфоцитограми	*-0,35*	*0,01*	*-0,19*	*0,03*	*0,03*	*0*	-0,65
24.	Протеїнемія	*0,03*	*0,28*	*0,35*	*0,20*	*-0,06*	*-0,20*	0,62
25.	Глобулінемія	*0,18*	*0,45*	*-0,19*	*0,18*	*-0,17*	*0,10*	0,59
	Власне число (λ)	**9,4**	**5,9**	**5,3**	**5,2**	**5,1**	**4,7**	**3,5**
	Доля пояснюваної дисперсії, %	**16,6**	**10,4**	**9,3**	**9,1**	**8,9**	**8,2**	**6,1**
	Кумуляція пояснюваної дисперсії, %	**16,6**	**27,0**	**36,3**	**45,4**	**54,3**	**62,5**	**68,6**

Отже, із 57 визначуваних параметрів мієло-лімфоїдної тканини та метаболізму щурів сутнісними можна вважати 25 (15 та 10 відповідно), які в інформаційному полі сконцентровані у семи головних компонентах і містять понад 2/3 всієї інформації.

З метою оцінки глобальних відмінностей між чотирма експериментальними групами та пошуку параметрів, які визначають ці відмінності, ми застосували дискримінантний аналіз (метод forward stepwise). Із всієї сукупності зареєстрованих параметрів програмою включені у модель 18: 13 імунних та 5 метаболічних (табл. 7.20).

Класифікуюча інформація, яка міститься у дискримінантних змінних, сконденсована у трьох радикалах (roots).

При цьому I радикал поглинає 85,1% загальних дискримінантних можливостей, II - 12,3% і III - решту 2,6%. Доля дисперсії, пояснюваної розподілом на групи, складає для I радикалу 97,5% (r^*=0,987; Wilks' Λ=0,002; χ^2=165; $p<10^{-6}$); для II - 84,9% (r^*=0,922; Wilks' Λ=0,070; χ^2=69; p=0,0003); для III - 53,9% (r^*=0,734; Wilks' Λ=0,461; χ^2=20; p=0,21).

I канонічна функція значуще не корелює з жодним показником, II функція - із індексом кіллінгу (r=-0,37) та нейтрофілами спленоцитограми (r=-0,26); III - із активністю АлТ (r=0,53), моноцитами спленоцитограми (r=0,50), 17-КС сечі (r=0,35), рівнем молекул середньої маси плазми (r=0,31), тимоловою пробою (r= -0,29) та паличкоядерними нейтрофілами лейкоцитограми (r=-0,29).

Потужність дискримінації (за критерієм Wilks' Λ) складає 0,002; значення F-статистики, зв'язаної з Wilks' Λ: approx. F (54,51)=7,08; $p<10^{-4}$. Квадрати віддалей Mahalanobis між групами склали: контроль - ^{137}Cs – 81 (F=8,8; $p<10^{-4}$); контроль - стрес – 130 (F= 13,5; $p=10^{-6}$); контроль - комбінація – 362 (F=32,5; $p<10^{-6}$); ^{137}Cs - стрес – 33 (F=4,8; p=0,001); ^{137}Cs - комбінація – 182 (F=21,6; $p<10^{-6}$); стрес - комбінація – 78 (F= 9,0; $p<10^{-4}$). Отже, групи чітко розмежовуються між собою. Це візуалізовано на рис. 7.2 та табл. 7.21, 7.22.

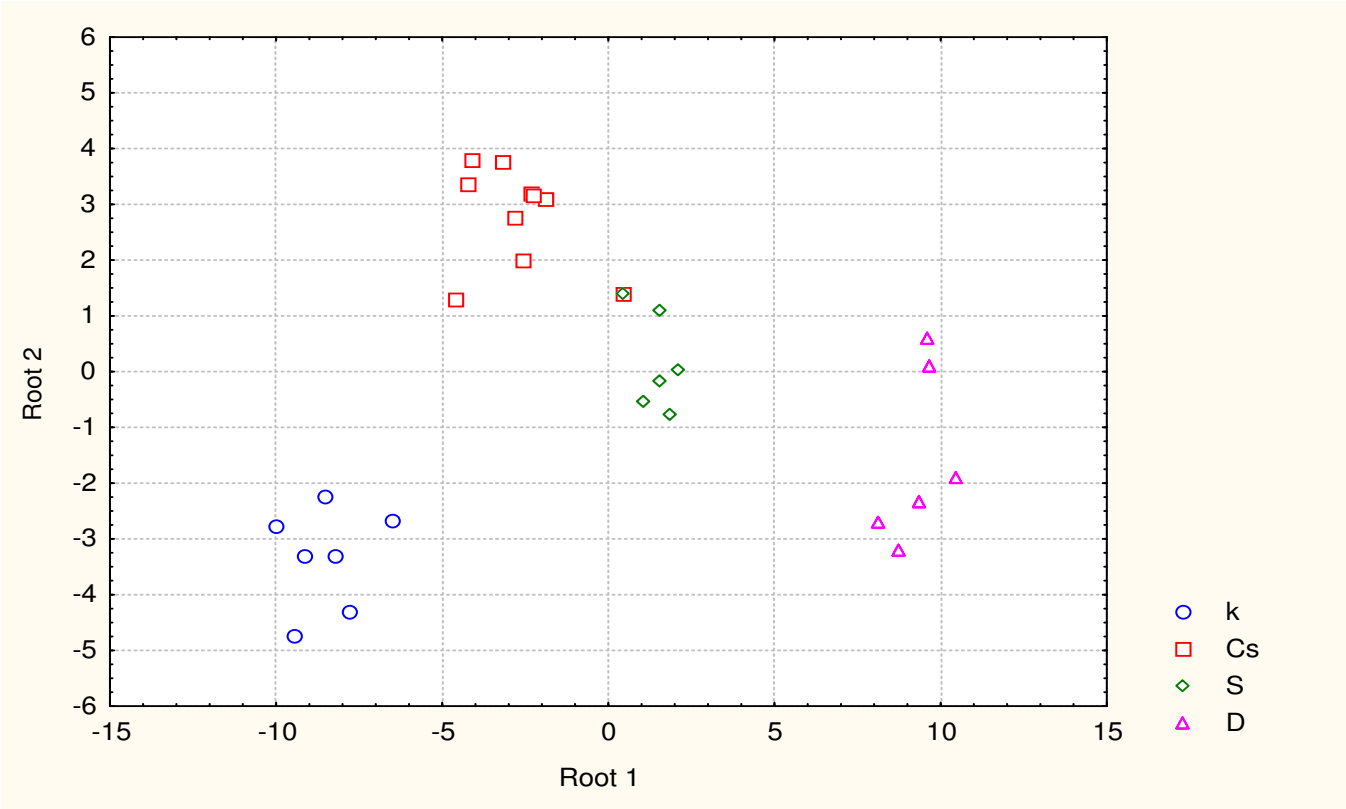
Таблиця 7.20.

Підсумки пошуку класифікаційних параметрів щурів, підданих дії патогенних чинників

		Кластер	Контроль	^{137}Cs	Стрес	^{137}Cs+стрес		
№	Параметр (змінна)	n	7	12	11	8		
1.	Індекс кіллінгу нейтрофілів,%	X±m CCF	70,3±1,7 4,84	50,4±2,3 1,55	47,8±1,7 0,27	36,6±2,0 -2,8	Λ F	0,236 36,7
2.	Фагоцитарний індекс, %	X±m CCF	80,3±3,5 10,9	84,3±1,1 9,0	80,0±1,1 6,55	70,0±2,6 2,5	Λ F	0,139 18,5
3.	Моноцити селезінки, %	X±m CCF	2,1±0,3 95,8	1,8±0,4 95,1	4,0±0,3 102,1	3,4±0,5 112,9	Λ F	0,078 16,1
4.	Ендотеліоцити гемолімфовузла, %	X±m CCF	1,6±0,2 306	2,1±0,2 324	2,0±0,3 323	1,6±0,2 329	Λ F	0,048 14,8
5.	Екскреція з сечею 17-КС, нМ/10г	X±m CCF	67±14 -0,62	77±11 -0,89	114±14 -1,16	99±9 -1,57	Λ F	0,036 13,0
6.	Нейтрофіли селезінки, %	X±m CCF	18,4±1,7 3,61	12,4±1,1 0,12	14,6±0,7 -3,90	16,8±1,6 -9,51	Λ F	0,027 11,8
7.	Індекс адаптації лейкоцитограми	X±m CCF	1,43±0,20 -177	1,50±0,15 -197	1,18±0,12 -223	1,12±0,22 -264	Λ F	0,023 10,5
8.	Холестерин α-ліпопротеїдів, мМ/л	X±m CCF	1,29±0,21 -228	1,26±0,18 -252	1,21±0,07 -289	1,23±0,15 -346	Λ F	0,020 9,5
9.	Мікробне число, бактерій/фагоцит	X±m CCF	8,3±0,7 -25,2	8,4±0,3 -26,1	7,6±0,3 -15,9	6,2±0,2 -5,44	Λ F	0,013 9,6
10.	Аланінаміно-трансфераза, нкат/л	X±m CCF	105±17 -3,32	77±12 -3,05	154±16 -2,64	115±5 -2,13	Λ F	0,012 8,8
11.	Лімфоцити крові, %	X±m CCF	58,4±2,7 24,0	58,1±1,6 25,1	59,6±1,3 25,8	55,6±2,4 26,7	Λ F	0,010 8,3
12.	Тимолова проба, од	X±m CCF	2,4±0,6 134	2,4±0,4 124	1,1±0,08 124	1,2±0,02 122	Λ F	0,008 7,8
13.	Паличкоядерні нейтрофіли крові, %	X±m CCF	1,9±0,3 -46,4	2,1±0,1 -38,7	1,3±0,1 -74,1	1,0±0,0 -117	Λ F	0,006 7,6
14.	Молекули середньої маси, од.	X±m CCF	709±97 1,12	614±72 1,07	911±9 1,02	938±17 0,92	Λ F	0,005 7,2
15.	Лімфоцити гемолімфовузла, %	X±m CCF	76,6±1,5 88,3	77,8±1,8 89,7	74,8±2,3 95,1	76,1±0,7 103,5	Λ F	0,005 6,8
16.	Великі грануловмісні лімфоцити крові, %	X±m CCF	3,14±0,40 81,0	2,73±0,23 79,3	3,16±0,51 69,3	2,88±0,44 53,4	Λ F	0,003 7,1
17.	Плазмоцити гемолімфовузла, %	X±m CCF	5,9±1,5 94,9	4,2±0,7 96,3	5,0±0,6 101	5,9±0,4 109	Λ F	0,002 7,45
18.	Пролімфобласти гемолімфовузла, %	X±m CCF	6,3±0,7 176	5,4±0,7 177	5,8±0,6 181	5,9±0,8 187	Λ F	0,002 7,1
		Constant	-6052	-5772	-5864	-5961		

Примітки. 1. X±m - початкові середні значення змінних та їх стандартні похибки.
2. CCF - коефіцієнти класифікаційних функцій.
3. Constant - константи класифікаційних функцій.
4. F, Λ - параметри статистики Wilks (для всіх змінних $p<10^{-6}$).

Рис. 7.2. Діаграма розсіювання нестандартизованих канонікальних величин I та II радикалів щурів експериментальних груп



Таблиця 7.21. Індивідуальні нестандартизовані канонікальні величини

	Group	Root 1	Root 2	Root 3
1	k	-8,52	-2,23	-,41
2	k	-7,83	-4,30	-2,10
3	k	-8,23	-3,30	,36
4	k	-9,99	-2,76	1,29
5	k	-6,50	-2,67	-,80
6	k	-9,49	-4,72	-1,49
7	k	-9,18	-3,29	,48
8	Cs	-4,22	3,36	-1,68
9	Cs	-2,83	2,77	-,64
10	Cs	-4,14	3,79	-,45
11	Cs	-2,57	2,00	,53
12	S	2,09	,05	,11
13	S	1,57	-,15	1,75
14	Cs	-2,25	3,17	,76
15	Cs	-1,89	3,10	-,89
16	S	1,56	1,10	1,91
17	Cs	,42	1,42	,59
18	Cs	-3,19	3,76	-,05
19	Cs	-2,31	3,19	-2,40
20	S	1,85	-,76	2,75
21	Cs	-4,59	1,31	,17
22	S	1,05	-,52	1,87
23	D	9,33	-2,34	-,25
24	D	9,62	,61	-,88
25	D	10,48	-1,91	-1,56
26	D	9,65	,10	-,33
27	D	8,09	-2,70	-2,05
28	D	8,71	-3,21	-1,68
29	S	2,09	,05	,11
30	S	1,85	-,76	2,75
31	S	1,57	-,15	1,75
32	Cs	-2,31	3,19	-2,40
33	S	,42	1,42	,59
34	S	1,56	1,10	1,91
35	Cs	-1,89	3,10	-,89
36	D	9,65	,10	-,33
37	D	9,33	-2,34	-,25
38	S	1,05	-,52	1,87

Таблиця 7.22. Середньогрупові нестандартизовані канонікальні величини

Group	Root 1	Root 2	Root 3
k	-8,53	-3,32	-0,38
Cs	-2,65	2,85	-0,61
S	1,51	0,07	1,58
D	9,36	-1,46	-0,92

Видно, що контрольні (k) тварини характеризуються мінімальними величинами перших двох радикалів. Інкорпорований ^{137}Cs спричиняє зменшення величин I радикалу та різку інверсію величин II радикалу, тоді як зоосоціальний стрес (S) інвертує значення I радикалу при квазінульовому розсіюванні величин II радикалу. Комбінована дія (D) обидвох патогенних факторів спричиняє різкий зсув величин I радикалу в сторону позитивних значень із збереженням квазінульового розсіювання величин II радикалу, із схильністю до негативних значень.

Відібрані 18 змінних, будучи включені у дискримінаційні функції, дозволяють із точністю 97,4% (1 помилка стосовно щура № 17) ретроспективно віднести кожну окрему тварину до однієї із чотирьох груп (табл. 2.23).

Таблиця 7.23.

Posterior Probabilities
Incorrect classifications are marked with *

	Observed k	Cs	S	D
	Classif. p=,184	p=,315	p=,289	p=,210
1	k 1,000	,000	,000	0,000
2	k 1,000	,000	,000	0,000
3	k 1,000	,000	,000	0,000
4	k 1,000	,000	,000	0,000
5	k 1,000	,000	,000	0,000
6	k 1,000	,000	,000	0,000
7	k 1,000	,000	,000	0,000
8	Cs ,000	1,000	,000	,000
9	Cs ,000	1,000	,000	,000
10	Cs ,000	1,000	,000	,000
11	Cs ,000	1,000	,000	,000
12	S ,000	,000	1,000	,000
13	S ,000	,000	1,000	,000
14	Cs ,000	1,000	,000	,000
15	Cs ,000	1,000	,000	,000
16	S ,000	,000	1,000	,000
*17	Cs ,000	,012	,988	,000
18	Cs ,000	1,000	,000	,000
19	Cs ,000	1,000	,000	,000
20	S ,000	,000	1,000	,000
21	Cs ,000	1,000	,000	,000
22	S ,000	,000	1,000	,000
23	D 0,000	,000	,000	1,000
24	D 0,000	,000	,000	1,000
25	D 0,000	,000	,000	1,000
26	D 0,000	,000	,000	1,000
27	D 0,000	,000	,000	1,000
28	D 0,000	,000	,000	1,000
29	S ,000	,000	1,000	,000
30	S ,000	,000	1,000	,000
31	S ,000	,000	1,000	,000
32	Cs ,000	1,000	,000	,000
33	S ,000	,012	,988	,000
34	S ,000	,000	1,000	,000
35	Cs ,000	1,000	,000	,000
36	D 0,000	,000	,000	1,000
37	D 0,000	,000	,000	1,000
38	S ,000	,000	1,000	,000

РОЗДІЛ 8
ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ ЗАХИСНИХ СИСТЕМ ОСІБ, ПІДЛЕГЛИХ ДІЇ МАЛИХ ДОЗ ^{137}Cs І ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ ТА ЇХ КОМБІНАЦІЇ

В структурі захворюваності різних контингентів населення, потерпілого від наслідків чорнобильської катастрофи, патологія нирок посідає скромне місце, попадаючи у розряд "інші" (17,4%) (Хомазюк И.Н., 1995).

Люлько А.А. (1992) патологічні зміни у загальному аналізі сечі виявив у 16% ліквідаторів, з них у 48% - протеїнурію з еритроцитурією, у 14% - еритроцитурію, у 16% - протеїнурію, у 9% - лейкоцитурію, у 13% - поєднання лейкоцитурії з протеїнурією і еритроцитурією. Ще у 4% ліквідаторів, серед яких були і особи без патологічних змін сечі, виявлена ферментурія, що відображує деструктивні процеси епітелію ниркових канальців.

Данилаш М.М. та ін. (1996) серед ліквідаторів, опромінених в дозі 10-50 сГр, госпіталізованих з діагнозом ВСД або НЦД, у 52% констатували латентну форму хронічного гломерулонефриту.

Тим не менше, за даними Аміразяна С.А. та ін. (1997), серед ліквідаторів частість нефролітіазу та пієлонефриту в 1986-1988 р.р. складала 1%, 1990-1992 р.р. - 2-4%, в 1994 р. - 7%, тоді як дисциркуляторної енцефалопатії - 98%, тиреопатії - 45%, патології шлунково-кишкового тракту - 46%, гіпертонічної хвороби - 28%, ІХС - 12%, хронічних неспецифічних захворювань легень - 12%. Бажан К.В. (1998), приводячи динаміку виникнення основних захворювань у ліквідаторів за період 1986-94 р.р., констатує наявність гіпертонічної хвороби у 37%, ІХС - у 15%, НЦД - у 12%, холециститу - у 23%, гепатиту - у 19%, тиреопатії - у 12%, натомість про урологічну патологію не згадує зовсім.

Звідси і недостатня увага дослідників до даної проблеми, якщо судити за відносною кількістю публікацій. На цьому фоні справжньою, на жаль, науковою сенсацією стала низка повідомлень колективу авторів, очолюваного корифеєм урології академіком Возіановим О.Ф., про передраковий стан слизової сечового міхура практично всіх осіб, підданих дії малих доз радіації, а також чітку тенденцію до росту захворюваності на рак простати, сечового міхура та нирок на теренах, забруднених радіонуклідами (Возіанов О.Ф. та ін., 1999, 2000).

Дана частина роботи - це клінічне спостереження, проведене нами в 1996 році. Зроблено спробу проаналізувати можливу роль факторів чорнобильської катастрофи у патогенетичних механізмах розвитку нефролітіазу та вторинного калькульозного пієлонефриту.

Об'єктом дослідження були чотири групи мужчин, віком 30-50 років, цілеспрямовано відібраних серед тих, котрі прибували в санаторій "Перлина Прикарпаття" курорту Трускавець хворих на односторонній уратний уролітіаз, ускладнений вторинним хронічним пієлонефритом в фазі ремісії чи латентного процесу. Контрольну групу склали канцелярські службовці МВС, мешканці умовно "чистих" регіонів. Друга група сформована із канцеляристів, мешканців теренів, забруднених радіонуклідами. За даними γ-спектрометрії ("ЛВЛ" типу "Скринер-3М") активність інкорпорованого ^{137}Cs склала 10÷15 Бк/кг. У третю групу увійшли оперативні працівники, тобто підлеглі психо-емоційному стресу. Четверта, основна, група складалась із ліквідаторів аварії на ЧАЕС 1986-1987 р.р. За даними документів, сумарна ефективна доза опромінення складала від 10 до 25 сГр, що є найбільш характерною для даного континґенту.

Критерієм відбору була наявність одностороннього уролітіазу, вперше діагностованого після 1986 р. і верифікованого методом ультрасоноґрафії. Конкременти локалізувалися в чашечках або мисках, суттєво не порушуючи пасажу сечі. З метою виявлення супутнього пієлонефриту визначали ступінь бактерійурії (методом дворазового секторного посіву), лейкоцитурії, еритроцитурії та протеїнурії (проби Нечипоренка та Каковського-Аддіса), а також ультрасонографічні критерії.

Імунний статус оцінювали за тестами І і ІІ рівнів згідно з меморандумом ВООЗ (1988), користуючись уніфікованими методиками.

Для отримання референтних показників обстежили 25 здорових мужчин аналогічного віку, жителів Трускавця.

8.1. Фагоцитарна ланка імунітету та неспецифічний захист

Стан фагоцитарної ланки імунітету та неспецифічного захисту оцінено нами шляхом визначення низки показників мікрофагів (нейтрофілів) і макрофагів (моноцитів), а саме: активності фагоцитозу, відображеної мікрофагоцитарним (МіФІ) чи макрофагоцитарним (МаФІ) індексом - відсотком лейкоцитів, котрі поглинули Staph. aureus; інтенсивності фагоцитозу - мікробного числа (МЧ), тобто кількості мікробів, поглинених одним фагоцитом; завершеності фагоцитозу, охарактеризованої індексом кіллінгу (ІК) - відсотком фагоцитів, котрі містять убиті

мікроби, та індексом бактерицидності (ІБЦ) - відсотком нейтрофілів із неживими мікробами (ІБЦ = МіФІ·ІК). На основі перелічених базових показників вираховували похідні. По-перше, мікро- та макрофагоцитарну ємність (МіФЄ та МаФЄ) - кількість мікро- та макрофагів в одиниці об'єму крові, за формулою:

МіФЄ = Л·N·МіФІ,

де Л - вміст лейкоцитів (Г/л),

N - вміст нейтрофілів (%).

По-друге, мікробну ємність (МЄ) - кількість мікробів, яку здатні поглинути нейтрофіли, котрі знаходяться в 1 л крові:

МЄ = МіФЄ·МЧ.

По-третє, бактерицидну здатність нейтрофілів (БЦЗН) - кількість мікробів, яку вони здатні знешкодити:

БЦЗН = МЄ·ІК.

Лебедев К.А. і Понякина И.Д. (1990) інформативнішими вважають відносні показники імунного статусу, натомість Передерий В.Г. и др. (1995) - абсолютні. Тому констелляція перелічених показників фагоцитарної ланки імунітету була умовно розділена нами на відносні (інтенсивні) та абсолютні (екстенсивні).

Виявлено (табл. 8.1, 8.2), що у контрольних хворих на тлі нормального відносного вмісту нейтрофілів доля останніх, здатних поглинати мікроби, складає 86% СН. В тій чи ще більшій мірі знижені показники завершеності фагоцитозу: індекс кіллінгу складає 85% СН, індекс бактерицидності - 72% СН.

Таблиця 8.1

Порівняльна характеристика відносних показників фагоцитарної ланки імунітету

№	Показник Група	n		Нейт. %	МіФІ, %	МЧ, б/ф	ІК, %	Мон., %	МаФІ, %	Лізоц., нМ/л	Комп., CH_{50}
1.	Донори	25	X	57,8	76,1	8,0	69,1	5,5	53,5	236	60,1
			σ	8,3	13,0	1,9	19,2	3,1	12,8	39	27,6
			m	1,6	2,6	0,4	3,8	0,6	2,6	8	5,3
			Cv	0,143	0,171	0,224	0,278	0,558	0,230	0,165	0,445
2.	Контроль	14	X	57,4	65,2	7,9	58,6	3,6	61,3	176	50,4
			m	2,2	1,6*	0,4	2,2*	0,6*	4,4	4*	5,9
3.	Радіонукліди	28	X	57,0	56,7	6,3	44,5	2,5	56,3	156	43,4
			m	1,4	0,8*	0,3*	1,1*	0,2*	2,3	3*	4,2*
4.	Психо-емоційний	16	X	56,1	67,9	7,6	30,6	2,6	61,6	151	41,0
	стрес (ПЕС)		m	2,2	2,0*	0,3	1,8*	0,4*	4,0	6*	4,3*
5.	Радіонукліди та	12	x	54,0	45,4	5,7	35,6	3,3	57,2	123	43,8
	ПЕС		m	2,6	2,7*	0,5*	2,2*	0,4*	3,7	5*	4,2*
			P_{2-3}	ns	c	b	c	ns	ns	c	ns
			P_{2-4}	ns	ns	ns	c	ns	ns	b	ns
			P_{2-5}	ns	c	b	c	ns	ns	c	ns
			P_{3-4}	ns	c	b	c	ns	ns	ns	ns
			P_{3-5}	ns	c	ns	c	ns	ns	c	ns
			P_{4-5}	ns	c	b	ns	ns	ns	c	ns

Примітки: 1. X - середня величина, σ - стандартне відхилення, m - стандартна похибка, Cv - коефіцієнт варіації.

2. Показники, вірогідно відмінні від нормальних, позначені *.

3. Буквами позначена вірогідність розбіжностей між груповими показниками (ns - невірогідно; a - $p < 0,05$; b - $p < 0,01$; c - $p < 0,001$).

Таблиця 8.2

Порівняльна характеристика індексів відхилення від норми відносних показників фагоцитарної ланки імунітету

№	Показник Група	n		Нейт.	МіФІ	МЧ	ІК	Мон.	МаФІ	Лізоц.	Комп.	Σ_8
1.	Контроль	14	I_D	0,99	0,86	0,98	0,85	0,66	1,14	0,74	0,84	0,871
			m	0,04	0,02*	0,05	0,03*	0,11*	0,08	0,02*	0,10	
			d	-0,04	-0,84	-0,08	-0,55	-0,60	0,60	-1,55	-0,36	-0,666
			m	0,26	0,12*	0,20	0,11*	0,19*	0,34	0,12*	0,22	
2.	Радіонукліди	28	I_D	0,99	0,75	0,79	0,64	0,46	1,05	0,66	0,72	0,736
			m	0,02	0,01*	0,03*	0,02*	0,04*	0,04	0,02*	0,07*	
			d	-0,10	-1,49	-0,92	-1,28	-0,98	0,22	-2,05	-0,62	-1,130
			m	0,16	0,07*	0,14*	0,06*	0,08*	0,18	0,09*	0,16*	
3.	Психо-емоційний стрес (ПЕС)	16	I_D	0,97	0,89	0,95	0,44	0,48	1,15	0,64	0,68	0,737
			m	0,04	0,03*	0,03	0,03*	0,07*	0,07*	0,03*	0,07*	
			d	-0,21	-0,63	-0,23	-2,00	-0,94	0,63	-2,17	-0,71	-1,129
			m	0,27	0,15*	0,14	0,09*	0,13*	0,30*	0,17*	0,16*	
4.	Радіонукліди та ПЕС	12	I_D	0,93	0,60	0,71	0,51	0,59	1,07	0,52	0,73	0,685
			m	0,04	0,03*	0,06*	0,03*	0,07*	0,07	0,02*	0,07*	
			d	-0,46	-2,36	-1,25	-1,75	-0,73	0,29	-2,90	-0,61	-1,567
			m	0,31	0,21*	0,27*	0,11*	0,13*	0,29	0,12*	0,16	

Дещо іншого характеру зміни виявлено стосовно моноцитів: значне зниження відносного вмісту (до 66% СН) поєднується із тенденцією до підвищення їх фагоцитарної активності, яка складає 114% СН. Співрозмірно до зниження МіФІ знижується активність лізоциму (до 74% СН) та комплемента (до 84% СН).

Внаслідок лише незначної тенденції до зниження абсолютного вмісту нейтрофілів (94% СН), мікрофагоцитарна ємність виявилася зниженою лише до 91% СН (табл. 8.3, 8.4), а внаслідок практично нормальної інтенсивності фагоцитозу (мікробне число склало 98% СН) мікробна ємність виявилася зниженою лише до 78% СН.

Таблиця 8.3

Порівняльна характеристика абсолютних показників фагоцитарної ланки імунітету

№	Показник Група	n		Лейк., Г/л	Нейт., Г/л	МіФЄ, Г/л	МЄ, Г/л	БЦЗН Г/л	Мон, Г/л	МаФЄ, Г/л
1.	Донори	25	X	6,40	3,70	2,81	22,48	11,82	0,352	0,188
			σ	1,84	1,46	1,11	10,16	6,38	0,191	0,113
			m	0,37	0,29	0,22	2,03	1,28	0,038	0,023
			Cv	0,287	0,394	0,395	0,452	0,540	0,544	0,601
2.	Контроль	14	X	5,99	3,47	2,54	17,42	10,08	0,209	0,132
			m	0,42	0,32	0,21	1,52	0,84	0,029*	0,020
3.	Радіонукліди	28	X	5,75	3,31	1,88	11,99	5,35	0,143	0,076
			m	0,28	0,20	0,12*	1,00*	0,48*	0,016*	0,008*
4.	Психо-емоційний стрес (ПЕС)	16	X	6,76	3,82	2,64	19,09	6,04	0,173	0,109
			m	0,38	0,30	0,21	1,29	0,53*	0,024*	0,018*
5.	Радіонукліди та ПЕС	12	x	6,54	3,73	1,38	8,97	3,28	0,200	0,114
			m	0,76	0,67	0,15*	1,43*	0,59*	0,024*	0,014*
			P_{2-3}	ns	ns	b	b	c	ns	b
			P_{2-4}	ns	ns	ns	ns	c	ns	ns
			P_{2-5}	ns	ns	c	c	c	ns	ns
			P_{3-4}	a	ns	b	c	ns	ns	ns
			P_{3-5}	ns	ns	a	ns	b	ns	a
			P_{4-5}	ns	ns	c	c	b	ns	ns

Таблиця 8.4

Порівняльна характеристика індексів відхилення від норми абсолютних показників фагоцитарної ланки імунітету у різних груп ліквідаторів аварії на ЧАЕС

№	Показник Група	n		Лейк.	Нейт.	МіФЄ	МЄ	БЦЗН	Мон.	МаФЄ	Σ_7
1.	Контроль	14	I_D	0,94	0,94	0,91	0,78	0,85	0,60	0,70	0,807
			m	0,07	0,09	0,07	0,07*	0,07*	0,08*	0,11*	
			d	-0,23	-0,16	-0,24	-0,50	-0,27	-0,74	-0,50	-0,424
			m	0,23	0,22	0,19	0,15*	0,13*	0,15*	0,17*	
2.	Радіонукліди	28	I_D	0,90	0,90	0,67	0,53	0,45	0,41	0,40	0,577
			m	0,04*	0,06	0,04*	0,04*	0,04*-	0,04*	0,04*	
			d	-0,35	-0,27	-0,84	-1,03	1,01	-1,09	-0,99	-0,858
			m	0,15*	0,14	0,11*	0,10*	0,08*	0,08*	0,07*	
3.	Психо-емоційний стрес (ПЕС)	16	I_D	1,06	1,03	0,94	0,85	0,51	0,49	0,58	0,744
			m	0,06	0,08	0,08	0,06*	0,05*	0,07*	0,10*	
			d	0,20	0,08	-0,15	-0,30	-0,91	-0,94	-0,70	-0,572
			m	0,21	0,20	0,19	0,13*	0,08*	0,13*	0,16*	
4.	Радіонукліди та ПЕС	12	I_D	1,02	1,01	0,49	0,40	0,28	0,57	0,60	0,569
			m	0,12	0,18	0,05*	0,06*	0,05*	0,07*	0,08*	
			d	0,08	0,02	-1,29	-1,33	-1,34	-0,80	-0,66	-0,948
			m	0,41	0,46	0,13*	0,14*	0,09*	0,12*	0,13*	

Бактерицидна здатність нейтрофілів, як добуток низки показників фагоцитарної ланки (БЦЗН = Л·N·МіФІ·МЧ·ІК), склала 85% СН. Вміст макрофагів виявився зниженим до 70% СН.

Захворювання на тлі хронічного поступлення в організм радіонуклідів, головним чином ^{137}Cs, супроводжується зниженням БЦЗН - до 45% СН. Це зумовлено не стільки зниженням абсолютного вмісу нейтрофілів (до 90% СН), як ослабленням інтенсивності фагоцитозу до 79% СН, активності - до 75%, його завершеності - до 64%, індексу бактерицидності - до 48% СН. Дещо наростає дефіцит активності лізоциму (66% СН) та комплемента (72% СН), сходить нанівець (до 105% СН) компенсаторне підвищення активності макрофагів, наслідком чого макрофагоцитарна ємність падає до 40% СН.

Інтегральний індекс D відхилення від норми восьми відносних показників досягає -1,130, тобто нижньої межі Іа ст. проти -0,666 в контрольній групі. Дещо менш виражене пригнічення констатовано стосовно семи абсолютних показників: -0,858 проти пограничного рівня (-0,424) в хворих, не підлеглих дії інкорпорованих радіонуклідів.

Перебіг патологічного процесу в нирці на тлі хронічного психо-емоційного стресу асоціюється із таким же, як і в попередній групі, інтегральним пригніченням відносних показників фагоцитозу та неспецифічного захисту (-1,129), натомість відхилення від норми абсолютних показників не відрізняється від такого в контрольній групі (-0,572).

При цьому БЦЗН падає до 51% СН внаслідок зменшення активності фагоцитозу до 89% СН, його завершеності - до 44% СН (при збереженні інтенсивності на рівні 95% СН, як і абсолютного вмісту нейтрофілів - до 103% СН). Активність лізоциму знаходиться на рівні попередньої групи (64% СН), як і комплемента (68% СН). Натомість зберігається компенсаторне підвищення фагоцитарної активності моноцитів (115% СН), що за дещо меншого дефіциту моноцитів (49% СН) дає менший дефіцит макрофагоцитарної ємності (58% СН).

У ліквідаторів аварії на ЧАЕС, котрі зазнали впливу як радіаційного, так і психо-емоційного чинників, хронічний калькульозний пієлонефрит протікає на тлі суттєво глибшого пригнічення фагоцитозу та неспецифічного захисту. Так, інтегральний індекс відносних показників сягає -1,567, а абсолютних - -0,948. Такий інтегральний стан пояснюється, передовсім, максимальним пригніченням активності лізоциму (52% СН), активності (до 60% СН), а також інтенсивності (до 71% СН) і завершеності (до 51% СН) фагоцитозу, що за збереження загального вмісту нейтрофілів (101% СН) дає зниження мікрофагоцитарної ємності до 49% СН, мікробної ємності нейтрофілів - до 40% СН, а їх бактерицидної здатності - до 28% СН. Разом з тим, активність комплемента, вміст в крові як моноцитів, так і макрофагів, а також фагоцитарна активність останніх залишаються на рівні двох попередніх груп (73%, 57%, 60% і 107% СН відповідно).

Підсумовуючи результати досліджень, викладених у даному підрозділі, можна зробити наступні висновки. Хворі на хронічний калькульозний пієлонефрит в фазі ремісії чи латентного

процесу, непідлеглі впливу додаткових патогенних чинників, характеризуються пограничним пригніченням фагоцитарної ланки імунітету та неспецифічного захисту. Перебіг захворювання на тлі хронічного поступлення в організм радіонуклідів супроводжується суттєво глибшим пригніченням як відносних, так і абсолютних параметрів даної ланки захисту від інфекції. Хронічний психо-емоційний стрес спричиняє таке ж додаткове пригнічення відносних параметрів фагоцитозу і неспецифічного захисту, не впливаючи суттєво на абсолютні показники фагоцитозу. У ліквідаторів аварії на ЧАЕС з аналогічною урологічною патологією, котрі зазнали комбінованого впливу радіаційного та стресорного чинників, пригнічення фагоцитозу та неспецифічного захисту виражене в більшій мірі, ніж у хворих груп порівняння.

8.2. Клітинний та гуморальний імунітет (Т-, В- та К-ланки)

Стан Т-клітинної ланки оцінено нами за відносним і абсолютним вмістом трьох субпопуляцій лімфоцитів, які спонтанно утворюють розетки із еритроцитами барана (Е-РУЛ), тобто експресують на своїй поверхні CD2-рецептори: "активних" (Еа-РУЛ), теофілінрезистентних ($Е_{ТФР}$-РУЛ) і теофілінчутливих ($Е_{ТФч}$-РУЛ), а також $CD3^+$-, $CD3^+CD4^+$- і $CD3^+CD8^+$-лімфоцитів. Функціональний стан Т-лімфоцитів оцінено за реакцією їх бласттрансформації на фітогемагглютинін (РБТЛ на ФГА).

Виявлено (табл. 8.5, 8.6), що у хворих контрольної групи відносний вміст $CD3^+$-лімфоцитів знаходиться на граничному рівні, складаючи 93% СН, це ж стосується вмісту як теофілінрезистентної субпопуляції (90% СН), так і субпопуляції гелперів/індукторів (106% СН). Натомість вміст теофілінчутливої та "активної" субпопуляцій вірогідно знижений (87% СН і 65% СН відповідно). В такій же мірі знижена РБТЛ на ФГА (66% СН).

Таблиця 8.5

Порівняльна характеристика відносних показників Т-клітинної ланки імунітету

№	Показник Група	n		Лімф., %	$CD3^+$-Л, %	$CD4^+$-Л, %	Еа-РУЛ, %	$Е_{ТФР}$-РУЛ, %	$Е_{ТФч}$-РУЛ, %	РБТЛ на ФГА, %
1.	Донори	25	X	33,9	54,5	35,5	29,6	33,2	20,9	65,2
			σ	6,2	4,9	7,1	7,1	6,5	5,0	9,3
			m	1,4	1,1	1,6	1,6	1,5	1,1	2,1
			Cv	0,187	0,107	0,207	0,254	0,227	0,236	0,194
2.	Контроль	14	X	35,4	50,7	37,5	19,3	30,0	18,2	42,8
			m	2,1	1,4*	1,4	1,4*	1,8	0,7*	2,9*
3.	Радіонукліди	28	X	37,5	49,7	34,5	19,4	28,1	18,6	47,9
			m	1,2	0,8*	1,3	0,8*	1,0*	0,9	1,6*
4.	Психо-емоційний стрес (ПЕС)	16	X	39,2	49,1	33,6	18,5	27,1	18,8	44,0
			m	1,9*	1,5*	1,9	1,2*	1,8*	1,1	1,9*
5.	Радіонукліди та ПЕС	12	x	38,6	49,3	30,1	15,5	25,2	21,0	45,8
			m	2,1	1,9*	2,2	1,2*	2,0*	1,6	2,3*
				P_{2-3}	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
				P_{2-4}	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
				P_{2-5}	ns	ns	ns	a	ns	ns	ns
				P_{3-4}	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
				P_{3-5}	ns	ns	ns	b	ns	ns	ns
				P_{4-5}	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

Інтегральний індекс D відхилення від норми відносних показників Т-ланки знаходиться в середній зоні дефіциту Іа ст. (-0,935).

Поступлення в організм малих доз радіонуклідів не накладає скільки-небудь відчутного відбитку на інтегральний стан даної ланки імунітету (індекс D складає -0,880), проте при порівняльному аналізі окремих параметрів виявляється нижчий на 9% рівень CD3-лімфоцитів, на 5% - теофілінрезистентних Т-лімфоцитів та вищий на 8% рівень РБТЛ за ідентичного рівня "активної" субпопуляції.

Натомість хронічний психо-емоційний стрес суттєво відбивається на загальному стані Т-ланки, пригнічуючи його до нижнього рівня Іа ст. (-1,033). Найбільший вклад у дефіцит вносить гальмування РБТЛ та зниження вмісту "активної" субпопуляції.

Таблиця 8.6

Порівняльна характеристика індексів відхилення від норми відносних показників Т-клітинної ланки імунітету

Показник Група	n		$CD3^+$-Л	$CD4^+$-Л	Еа-РУЛ	$E_{ТФР}$-РУЛ	$E_{ТФч}$-РУЛ	РБТЛ на ФГА	Σ_6
Контроль	14	I_D	0,93	1,06	0,65	0,90	0,87	0,66	0,871
		m	0,03*	0,04	0,05*	0,05	0,03*	0,04*	
		d	-0,65	0,27	-1,37	-0,42	-0,54	-1,77	-0,935
		m	0,24*	0,19	0,19*	0,23	0,14*	0,23*	
Радіонукліди	28	I_D	0,91	0,97	0,66	0,85	0,89	0,74	0,863
		m	0,02*	0,04	0,03*	0,03*	0,04*	0,03*	
		d	-0,82	-0,14	-1,35	-0,68	-0,46	-1,37	-0,880
		m	0,15*	0,17	0,10*	0,13*	0,18*	0,13*	
Психо-емоційний стрес (ПЕС)	16	I_D	0,90	0,95	0,63	0,82	0,90	0,67	0,831
		m	0,03*	0,05	0,04*	0,05*	0,05	0,03*	
		d	-0,93	-0,25	-1,48	-0,81	-0,44	-1,68	-1,033
		m	0,26*	0,25	0,17*	0,24*	0,22	0,15*	
Радіонукліди та ПЕС	12	I_D	0,90	0,85	0,52	0,76	1,00	0,70	0,772
		m	0,03*	0,06*	0,04*	0,06*	0,08	0,04*	
		d	-0,89	-0,74	-1,88	-1,07	0,02	-1,53	-1,180
		m	0,32*	0,30*	0,16*	0,27*	0,32	0,19*	

Практично аналогічний рівень загального пригнічення констатовано і у ліквідаторів (-1,180). Разом з тим, у них має місце максимальне зниження вмісту Еа-РУЛ, $E_{ТФР}$-РУЛ і CD4-лімфоцитів в поєднанні із нормальним вмістом теофілінчутливої субпопуляції Т-лімфоцитів.

На відміну від відносних показників, абсолютні величини параметрів Т-клітинної ланки у хворих усіх груп знайдені в межах норми (табл. 8.7, 8.8).

Таблиця 8.7

Порівняльна характеристика абсолютних показників Т-клітинної ланки імунітету

№	Показник Група	n		Лімф., Г/л	$CD3^+$-Л, Г/л	$CD4^+$-Л, Г/л	Еа-РУЛ, Г/л	$E_{ТФР}$-РУЛ, Г/л	$E_{ТФч}$-РУЛ, Г/л	РБТЛ на ФГА, Г/л
1.	Донори	25	X	1,96	1,07	0,70	0,58	0,65	0,41	1,28
			σ	0,52	0,31	0,25	0,20	0,21	0,15	0,47
			m	0,10	0,06	0,05	0,04	0,04	0,03	0,09
			Cv	0,267	0,290	0,355	0,362	0,320	0,356	0,370
2.	Контроль	14	X	2,09	1,06	0,78	0,41	0,63	0,38	0,90
			m	0,15	0,08	0,07	0,05*	0,06	0,03	0,10*
3.	Радіонукліди	28	X	2,13	1,06	0,74	0,41	0,61	0,39	1,04
			m	0,10	0,05	0,05	0,02*	0,04	0,02	0,07*
4.	Психо-емоційний стрес (ПЕС)	16	X	2,63	1,30	0,90	0,48	0,73	0,49	1,17
			m	0,18*	0,11	0,10	0,04	0,09	0,04	0,11
5.	Радіонукліди та ПЕС	12	x	2,37	1,17	0,70	0,38	0,59	0,50	1,10
			m	0,14*	0,09	0,06	0,04*	0,06	0,06	0,10
			P_{2-3}	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
			P_{2-4}	a	ns	ns	ns	ns	a	ns
			P_{2-5}	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
			P_{3-4}	a	ns	ns	ns	ns	ns	ns
			P_{3-5}	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
			P_{4-5}	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

При цьому у хворих, підлеглих хронічному психо-емоційному стресу, інтегральний індекс D знаходиться біля верхньої, а у хворих решти груп - біля нижньої межі діапазону норми.

Отже, хворі, не підлеглі впливам несприятливих чинників, характеризуються дуже слабким пригніченням відносних показників Т-ланки імунітету. Малі дози інкорпорованих радіонуклідів суттєво не обтяжують її стану, натомість хронічний психо-емоційний стрес чинить додатковий несприятливий вплив. У ліквідаторів аварії на ЧАЕС міра пригнічення відносних показників Т-

ланки аналогічна такій у хворих, підлеглих стресорному впливу. Абсолютні показники Т-ланки в усіх групах знаходяться в межах норми.

Таблиця 8.8

Порівняльна характеристика відхилення від норми абсолютних показників Т-клітинної ланки імунітету

№	Показник Група	n		$CD3^+$-Л	$CD4^+$-Л	Еа-РУЛ	$E_{ТФР}$-РУЛ	$E_{ТФЧ}$-РУЛ	РБТЛ на ФГА	Σ_6
1.	Контроль	14	I_D	0,99	1,12	0,70	0,97	0,93	0,70	0,910
			m	0,08	0,10	0,08*	0,09	0,07	0,07*	
			d	-0,03	0,34	-0,82	-0,11	-0,20	-0,80	-0,441
			m	0,27	0,27	0,22*	0,29	0,21	0,20*	
2.	Радіонукліди	28	I_D	0,99	1,06	0,71	0,93	0,95	0,81	0,916
			m	0,05	0,07	0,04*	0,06	0,06	0,06*	
			d	-0,03	0,18	-0,80	-0,21	-0,13	-0,51	-0,386
			m	0,17	0,20	0,12*	0,19	0,17	0,15*	
3.	Психо-емоційний стрес (ПЕС)	16	I_D	1,21	1,28	0,83	1,12	2,21	0,91	1,013
			m	0,11	0,14	0,07*	0,14	0,11	0,09	
			d	0,74	0,80	-0,48	0,36	0,58	-0,24	+0,340
			m	0,37	0,40	0,20*	0,43	0,30	0,24	
4.	Радіонукліди та ПЕС	12	I_D	1,09	1,00	0,65	0,91	1,23	0,86	0,876
			m	0,08	0,08	0,08*	0,09	0,14	0,08	
			d	0,32	0,01	-0,96	-0,27	0,64	-0,38	-0,491
			m	0,28	0,24	0,21*	0,28	0,38	0,21	

Про стан кіллерної ланки імунітету судили за вмістом Т- і натуральних кіллерів, рівнем природної кіллерної активності, реалізованої останніми, а також антитілазалежної цитотоксичності, здійснюваної, як відомо, К-лімфоцитами (табл. 8.9, 8.10).

Таблиця 8.9

Порівняльна характеристика кіллерної ланки

№	Показник Група	n		$CD8^+$-лімфоцити,%	$CD16^+$-лімфоцити,%	Природна кіллерна активність,%	Антитілазалежна цитотоксичність,%
1.	Донори	25	X	24,8	14,9	29,4	32,3
			σ	3,6	9,50	22,0	15,8
			m	0,8	1,9	4,4	3,2
			Cv	0,158	0,637	0,748	0,489
2.	Контроль	14	X	22,3	5,7	9,7	22,5
			m	0,6*	0,9*	1,7*	2,8*
3.	Радіонукліди	28	X	22,4	6,9	12,3	24,0
			m	0,7*	0,8*	1,7*	2,1*
4.	Психо-емоційний стрес (ПЕС)	16	X	22,4	5,0	8,5	18,9
			m	0,9*	0,9*	1,7*	2,7*
5.	Радіонукліди та ПЕС	12	x	23,8	4,9	8,2	18,6
			m	1,3	0,9*	1,9*	2,5*
			P_{2-3}	ns	ns	ns	ns
			P_{2-4}	ns	ns	ns	ns
			P_{2-5}	ns	ns	ns	ns
			P_{3-4}	ns	ns	ns	ns
			P_{3-5}	ns	ns	ns	ns
			P_{4-5}	ns	ns	ns	ns

Констатовано, що у хворих контрольної групи перелічені параметри знижені приблизно в однаковій мірі, а інтегральний стан кіллерної ланки оцінюється як дефіцит Іа ст. (-0,793). Поступлення в організм малих доз радіонуклідів не тільки не погіршує її стану, а й спричиняє незначну тенденцію до активації, особливо натуральних кіллерів. Натомість хронічний стрес, не відбиваючись на вмісті Т-кіллерів, помірно послаблює натуральні кіллери і відчутно - функцію К-кіллерів, що дає у підсумку зниження індексу D до -0,879. Аналогічний інтегральний стан кіллерної ланки імунітету має місце і у ліквідаторів. При цьому у них рівень Т-кіллерів підвищується до зони норми.

Таблиця 8.10

Порівняльна характеристика індексів відхилення від норми кіллерної ланки імунітету

№	Показник Група	n		$CD8^+$-лімфоцити	$CD16^+$-лімфоцити	Природна кіллерна активність	Антитілазалежна цитотоксичність	Σ_4
1.	Контроль	14	I_D	0,90	0,39	0,33	0,70	0,534
			m	0,03*	0,06*	0,06*	0,09*	
			d	-0,63	-0,96	-0,90	-0,62	-0,793
			m	0,16*	0,09*	0,08*	0,18*	
2.	Радіонукліди	28	I_D	0,90	0,46	0,43	0,74	0,599
			m	0,03*	0,05*	0,06*	0,06*	
			d	-0,62	-0,84	-0,78	-0,53	-0,703
			m	0,18*	0,09*	0,08*	0,13*	
3.	Психо-емоційний стрес (ПЕС)	16	I_D	0,90	0,34	-0,29	0,58	0,476
			m	0,04*	0,06*	0,06*	0,09*	
			d	-0,62	-1,04	-0,95	-0,85	-0,879
			m	0,23*	0,09*	0,08*	0,17*	
4.	Радіонукліди та ПЕС	12	I_D	0,96	0,33	0,28	0,58	0,476
			m	0,05	0,06*	0,06*	0,08*	
			d	-0,25	-1,05	-0,97	-0,87	-0,846
			m	0,33	0,10*	0,09*	0,16*	

Стан В-ланки оцінено за вмістом лімфоцитів, які експресують CD19-рецептори, та сироватковою концентрацією секретованих потомками останніх - плазмоцитами - імуноглобулінів класів M, G і A, а також утворених внаслідок реакції "антиген-антитіло" за участю комплемента циркулювальних імунних комплексів (ЦІК) різних розмірів.

Виявлено (табл. 8.11, 8.12), що у хворих контрольної групи за нормального як відносного, так і абсолютного вмісту В-лімфоцитів має місце дизімуноглобулінемія: зниження на 22% концентрації IgG в поєднанні із підвищенням - Igg A і M на 56% і 28% відповідно. Дизімуноглобулінемія супроводжується підвищенням рівня ЦІК великих розмірів у 2,7 раза, а середніх і малих розмірів - в 1,5 раза.

Захворювання на тлі поступлення в організм радіонуклідів супроводжується підвищенням вмісту В-лімфоцитів, дальшим незначним ростом концентрації Igg A і M в поєднанні із дуже значним підвищенням рівня ЦІК малих і, особливо, середніх розмірів, тоді як рівень ЦІК великих розмірів знижується, залишаючись все ж підвищеним.

Таблиця 8.11

Порівняльна характеристика показників В-клітинної ланки імунітету

№	Показник Група	n		$CD19^+$-Л, %	$CD19^+$-Л, Г/л	IgG, г/л	IgA, г/л	IgM, г/л	ЦІК великі, г/л	ЦІК середні, г/л	ЦІК малі, г/л
1.	Донори	25	X	20,3	0,40	12,5	1,88	1,05	1,46	0,82	1,39
			σ	1,9	0,10	4,1	0,37	0,20	0,54	0,30	0,51
			m	0,4	0,02	0,8	0,08	0,04	0,12	0,07	0,11
			Cv	0,096	0,261	0,328	0,199	0,195	0,386	0,385	0,384
2.	Контроль	14	X	21,0	0,44	9,7	2,93	1,34	3,93	1,30	2,10
			m	0,4	0,03	0,7*	0,09*	0,07*	0,21*	0,07*	0,119
3.	Радіонукліди	28	X	22,5	0,48	10,2	3,04	1,40	2,33	2,37	3,14
			m	0,3*	0,02*	0,6*	0,12*	0,04*	0,14*	0,16*	0,20*
4.	Психо-емоційний стрес (ПЕС)	16	X	19,9	0,52	9,6	2,87	1,44	1,56	2,46	3,39
			m	0,4	0,04*	0,7*	0,12*	0,08*	0,10	0,15*	0,21*
5.	Радіонукліди та ПЕС	12	x	21,1	0,50	8,6	3,69	1,42	3,14	3,19	4,22
			m	0,7	0,03*	0,6*	0,36*	0,10*	0,45*	0,47*	0,62*
			P_{2-3}	b	ns	ns	ns	ns	c	c	c
			P_{2-4}	ns	ns	ns	ns	ns	c	c	c
			P_{2-5}	ns	ns	ns	ns	ns	ns	c	c
			P_{3-4}	c	ns	ns	ns	ns	c	ns	ns
			P_{3-5}	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
			P_{4-5}	ns	ns	ns	a	ns	b	ns	ns

Таблиця 8.12

Порівняльна характеристика індексів відхилення від норми показників В-клітинної ланки імунітету

№	Показник Група			$CD19^+$-Л (%)	$CD19^+$-Л (аб)	IgG	IgA	IgM	ЦІК великі	ЦІК середні	ЦІК малі	Σ_8
1.	Контроль	14	I_D	1,03	1,09	0,78	1,56	1,28	2,69	1,58	1,51	1,353
			m	0,02	0,08	0,06*	0,05*	0,07*	0,14*	0,08*	0,08*	
			d	0,34	0,35	-0,68	2,79	1,43	4,39	1,51	1,33	+2,029
			m	0,22	0,30	0,19*	0,23*	0,34*	0,37*	0,21*	0,21*	
2.	Радіонукліди	28	I_D	1,11	1,20	0,82	1,62	1,33	1,59	2,89	2,26	1,489
			m	0,02*	0,06*	0,05*	0,06*	0,04*	0,10*	0,18*	0,14*	
			d	1,15	0,76	-0,56	3,09	1,70	1,54	4,90	3,25	+2,524
			m	0,15*	0,22*	0,15*	0,31*	0,21*	0,25*	0,48*	0,37*	
3.	Психо-емоційний стрес (ПЕС)	16	I_D	0,98	1,31	0,77	1,53	1,37	1,07	3,0	2,41	1,415
			m	0,02	0,10*	0,06*	0,06*	0,08*	0,07	0,19*	0,15*	
			d	-0,19	1,18	-0,72	2,65	1,90	0,18	5,17	3,64	+2,536
			m	0,23	0,36*	0,17*	0,31*	0,39*	0,17	0,49*	0,38*	
4.	Радіонукліди та ПЕС	12	I_D	1,04	1,24	0,69	1,97	1,35	2,15	3,88	3,04	1,668
			m	0,03	0,08*	0,05*	0,19*	0,09*	0,31*	0,57*	0,44*	
			d	0,40	0,93	-0,96	4,84	1,79	2,98	7,45	5,28	+3,857
			m	0,34	0,32*	0,14*	0,96*	0,47*	0,81*	1,48*	1,15*	

У підсумку міра активації В-ланки сягає IIа ст. проти Iб ст. в контрольній групі. Аналогічний вплив на інтегральний стан В-ланки чинить супроводжуючий захворювання хронічний психо-емоційний стрес. При цьому рівень дрібно- і середньомолекулярних ЦІК та абсолютний вміст В-лімфоцитів вищий, ніж в попередній групі, а крупномолекулярних ЦІК та процент В-лімфоцитів нижчий, на рівні середньої норми. У ліквідаторів із аналогічним захворюванням констатовано максимальну міру активації В-ланки - до рівня IIб ст. Це досягається за рахунок максимальних рівнів ЦІК усіх розмірів, а особливо - середньомолекулярних, та IgA в поєднанні із мінімальним рівнем IgG.

Отже, протікання хронічного калькульозного пієлонефриту на тлі інкорпорації малих доз радіонуклідів чи хронічного психо-емоційного стресу спричиняє додаткову активацію В-ланки імунітету. У ліквідаторів, підлеглих впливу обидвох перелічених патогенних чинників, має місце максимальна міра активації даної ланки.

При підбитті балансу Т-, В- та NK-популяцій лімфоцитів виявляються так звані 0-лімфоцити. Вважається, що вони репрезентують, в основному, функціонально неповноцінні субпопуляції Т-лімфоцитів: незрілі, клітини із диференціювальними рецепторами, заблокованими метаболітами, ЦІК тощо, а також лімфоцити, які позбулися рецепторів під дією вірусів, протеаз тощо. Незначну частку серед 0-лімфоцитів посідають такі ж неповноцінні В-лімфоцити ($B\text{-}IgG^+$-клітини), а також К-клітини.

У хворих контрольної групи відносний вміст 0-лімфоцитів склав 13,5±0,9% проти 4,5±0,5% в донорів. На наш погляд, це відображає пригнічення саме Т-ланки імунітету, позаяк рівень В-лімфоцитів в 2-3 рази нижчий від такого Т-лімфоцитів, а отже, і вклад перших в загальний баланс, а вміст К-лімфоцитів теж знижений, судячи за зниженням антитілазалежної цитотоксичності. Малі дози радіонуклідів не впливають на рівень 0-лімфоцитів (13,7±0,9%), натомість хронічний стрес підвищує його до 19,1±1,1%. На такому ж рівні (20,1±1,1%) констатовано вміст 0-лімфоцитів у ліквідаторів.

8.3. Інтегральна індексна оцінка імунного статусу

Отримані результати дослідження стану фагоцитарної, Т-, В- і кіллерної ланок імунітету обстежених груп хворих сконцентровані у вигляді 6 блоків інтегральних індексів I_D і D, відображені на табл. 8.13.

Чітко видно, по-перше, різновекторні зміни окремих ланок імунітету: пригнічення фагоцитарної, Т- і кіллерної ланок та активізацію В-ланки, так що має місце імунодисфункція. Це узгоджується із даними більшості авторів.

По-друге, для кожної ланки імунітету характерна чітка градація інтегральних індексів: мінімальні відхилення від норми в ту чи іншу сторону мають місце у хворих контрольної групи, тобто не обтяжених впливом несприятливих чинників, натомість у ліквідаторів, підлеглих комбінованій дії радіаційного і стресорного факторів, відхилення максимальні. Виразність

дисфункції фагоцитарної (відносні показники) і В-ланок імунітету у хворих, підлеглих окремій дії того чи іншого патогенного фактора, посідає проміжне становище і приблизно одинакова.

Таблиця 8.13

Порівняльна характеристика відхилення від норми інтегральних індексів імунітету

№	Група Показник	I		Контроль	Радіонукліди	Психо-емоційний стрес (ПЕС)	Радіонукліди та ПЕС
1.	Фагоцитарна ланка (відносні)	8	I_D D	0,871 -0,666	0,736 -1,130	0,737 -1,129	0,685 -1,567
2.	Фагоцитарна ланка (абсолютні)	7	I_D D	0,807 -0,424	0,577 -0,858	0,744 -0,572	0,569 -0,948
3.	Т-клітинна ланка (відносні)	6	I_D D	0,871 -0,935	0,863 -0,880	0,831 -1,033	0,772 -1,180
4.	Т-клітинна ланка (абсолютні)	6	I_D D	0,910 -0,441	0,916 -0,386	1,013 +0,340	0,876 -0,491
5.	В-клітинна ланка	8	I_D D	1,353 +2,029	1,489 +2,524	1,415 +2,536	1,668 +3,857
6.	Кіллерна ланка	4	I_D D	0,534 -0,793	0,599 -0,703	0,476 -0,879	0,476 -0,846

Примітка. I - кількість врахованих параметрів

Аналогічне з ліквідаторами зниження інтегрального індексу D фагоцитозу (абсолютні показники) має місце у хворих, підлеглих дії радіонуклідів, а індексу D кіллерної ланки - у хворих, підлеглих хронічному психо-емоційному стресу. Абсолютні показники Т-ланки в усіх групах хворих не виходять за межі норми.

8.4. Взаємозв'язки параметрів ланок імунітету

Загальновизнано, що імунна система, поряд із нервовою і ендокринною, складає тріаду головних систем регуляції, призначення яких полягає у підтриманні гомеостазу за умов несприятливих стосовно нього впливів ендогенних і екзогенних чинників фізичної, хімічної і біологічної природи. Можна говорити за існування триєдиної регуляторної системи організму. Саме тісний і безперервний функціональний взаємозв'язок нервової, гормональної і імунної систем, який базується на існуванні загальних і однотипних рецепторних структур, зумовлює високу адаптаційну здатність організму (Neuroimmunomodulation, 2000). З іншого боку, імунна система є невід'ємним складником функціонально цілісної контактної захисної системи ("системи чотирьох систем"), утвореної, окрім неї, системами гемостазу, комплемента і каллікреїн-кініновою (Акмаев И.Г., 1990; Дранник Г.Н., 1989, 2004; Кузник Б.И. и др., 1985).

Система імунітету за своєю природою - система регуляторна, функціонально зв'язана з нервовою і ендокринною системами. На думку Васильева Н.В. и Кузника Б.И. (1985), захист слід розглядати як спосіб реалізації головних регуляторних процесів, які передбачають існування функціональних зв'язків між системою імунітету і іншими фізіологічними системами організму. Вони ж вважають, що природний імунітет: фагоцитоз, компоненти комплемента, інтерферон, лізоцим - правильніше слід би назвати фагоцитарним імунітетом. Специфічний імунітет - антитілоутворення, кілерна функція Т- і В-лімфоцитів, толерантність, пам'ять. Давно відомо про суттєву роль в імунітеті, окрім лімфоцитів і моноцитів, також мікрофагів, фібробластів, ендотеліоцитів судинної стінки, ретикулярного синцитію та еритрона (еритроцитарна супресія). Макрофаги продукують комплемент, лізоцим і інтерферон, які, в свою чергу, посилюють фагоцитоз (комплемент, лізоцим), запалення (комплемент), чинять цитотоксичну (комплемент, лізоцим) і противірусну (комплемент, інтерферон) дію, універсально активують специфічні реакції імунітету (комплемент, лізоцим, інтерферон).

Існує теоретичне положення (Баевский Р.М. и др., 1984), що в цілісному організмі будь-яка реакція здійснюється узгодженим ансамблем різноманітних систем. Нерідко, передовсім за умов субекстремальних впливів, які не викликають “явних” змін, проте все ж знижують резистентність цілісного організму і порушують його гомеостаз, впливаючи на внутрішні зв’язки в процесі життєдіяльності, реакція організму взагалі не може бути зафіксована, якщо аналізувати лише зміни середніх значень тих чи інших параметрів. За цих обставин слід застосовувати кореляційний підхід, який дозволяє оцінити взаємозв'язок між показниками і з фізіологічної точки зору відображує процеси синхронізації в роботі регуляторних систем. Зменшення синхронізації (тобто зменшення коефіцієнтів взаємної кореляції) при збереженні високого ступеня напруження

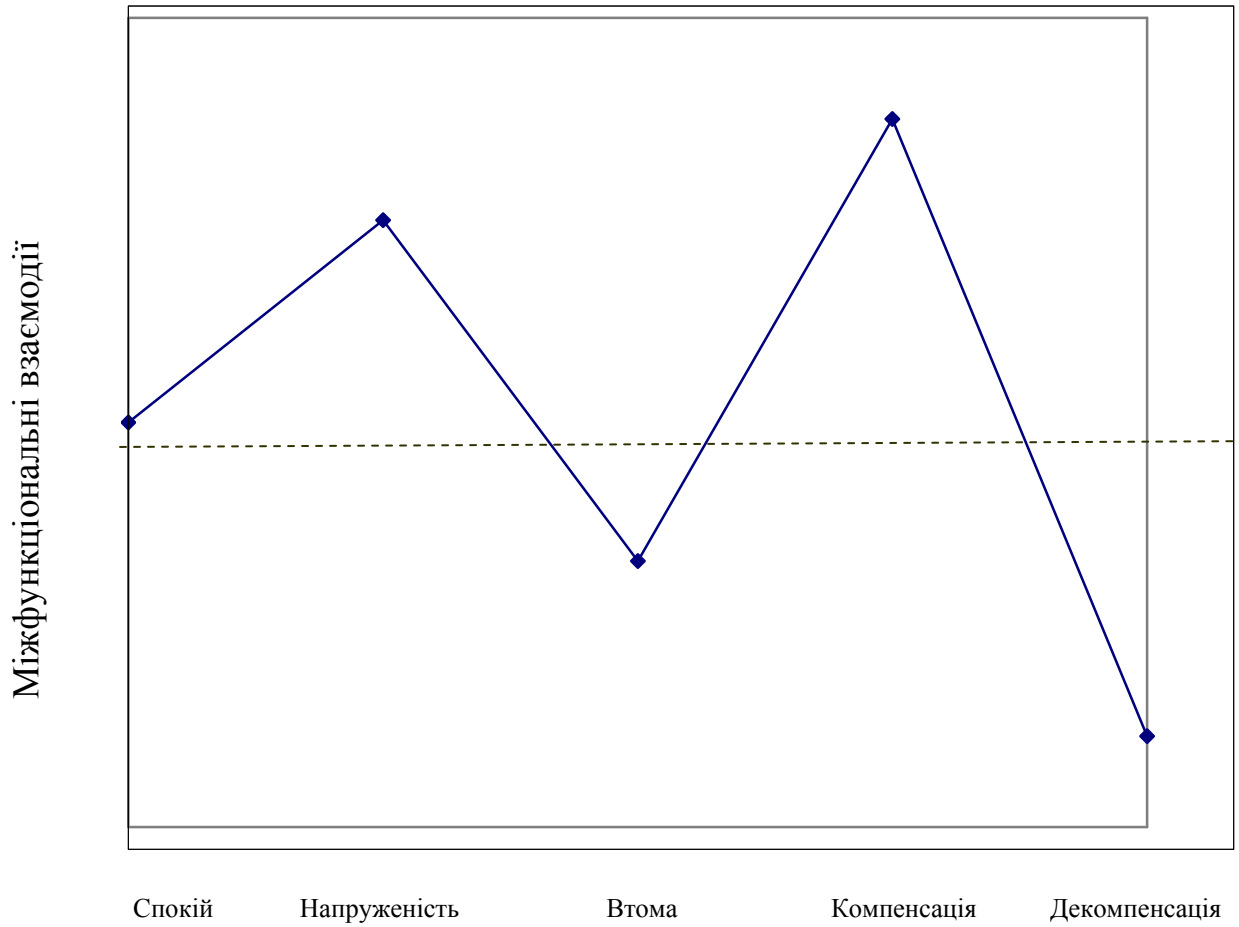
механізмів регуляції вказує на явища перенапруження і астенізації в системі управління. Отже, виявлені закономірності зміни взаємної кореляції між численними показниками мають діагностичну та прогностичну цінність. Для отримання інтегрального показника, який відображав би численні взаємовідносини показників гомеостазу, авторами пропонується вивчати не попарну кореляцію показників, а суму коефіцієнтів кореляції, яка, як мультипараметричний показник, всесторонньо відображує складні регуляторні процеси під час розвитку загальних адаптаційних реакцій.

Зразу ж дозволимо собі відмітити, що з огляду на наявність як позитивних, так і негативних кореляційних зв'язків, математично коректніше вираховувати суму не коефіцієнтів кореляції (r), а коефіцієнтів детермінації ($R=r^2$), точніше квадратний корінь цієї суми. Далі, з метою нівелювання кількості залучених до аналізу пар, котрі можуть відрізнятися в різних серіях, доцільніше оперувати із середньою величиною суми коефіцієнтів детермінації.

Інша група авторів (Передерий В.Г. и др., 1995) пропонує для виявлення прихованого дисбалансу імунної системи, що співзвучно з нашим завданням, вираховувати два коефіцієнти: спряження (відношення кількості вірогідних кореляційних зв'язків до кількості можливих кореляційних зв’язків) і тісноти зв'язків (відношення суми вірогідних кореляційних зв’язків до такої невірогідних). Наш попередній досвід показав, що інформативність обидвох коефіцієнтів дублюється, так що можна обмежитися першим з них.

Про власне діагностичне значення аналізу системних кореляційних зв’язків організму говорить також Войтенко В.П. (1991). Стосовно різних систем організму причинно-наслідкові зв’язки між окремими функціями (і кореляції як статистичний прояв цих зв’язків) мають в процесі формування хвороби і одужання неодинакову динаміку. Виділяють кілька вузлових позицій, навкруги яких відбуваються події. Функціональне напруження визначає “мобілізовану” взаємну ув’язку процесів життєдіяльності, а функціональна втома супроводжується “демобілізацією”.

Рис. 8.1. Взаємна скорельованість фізіологічних параметрів при різних станах організму (за Войтенко В.П., 1991).



Хвороба супроводжується “аварійною” стратегією узгодженого підпорядкування всіх ресурсів меті виживання; неузгодженість в декомпенсованих і безповоротних її стадіях відображає

розпад організму як цілісності, його перехід до стану конкуренції, а не взаємодії підсистем (рис.8.1).

Взявши за основу такий методологічний підхід, пропонуємо власну модифікацію його. Принцип аналізу полягає в тім, що по осі ординат відкладається величина коефіцієнта спряження (КС) між параметрами ланок імунітету, а по осі абсцис - індекс D відхилення від норми цих ланок у кожній із груп. Таким чином можна проаналізувати міру спряження параметрів імунітету в різних фазах патологічного процесу.

8.4.1. Внутрішньосистемні та міжсистемні взаємозв'язки параметрів Т-, В- і фагоцитарної ланок імунітету

Згідно з концепцією Лебедева К.А. и Понякиной И.Д. (1990), ступінь активності імунної системи тісно пов'язаний з рівнем спряження її компонентів. У здорових осіб із відносно спокійним станом імунної системи кількість і інтенсивність взаємозв'язків між компонентами мінімальні; при розвитку запального процесу, в період активної роботи імунної системи, спряження компонентів різко, в кілька разів, зростає; при сприятливому завершенні процесу зв'язаність знову знижується. Якщо вважати, що рівень спряження параметрів відображає ступінь напруження імунної системи, то підвищення спряження в процесі інфекційного захворювання можна розцінити як "синдром напруження". Зв'язаність посилюється за рахунок нагромадження імунокомпетентних клітин в певних місцях, активації синтезу медіаторів, збільшення кількості рецепторів, які сприймають регуляторні сигнали. Зв'язаність подвоюється в період 7-12 років порівняно із 3-річним, в періоді 18-40 років спостерігається стабілізація, після чого - повторний ріст, так що у 70-90-річних ступінь її знову подвоюється порівняно із середнім віком. Якщо у дітей посилення спряження зумовлене включенням нових компонентів і елементів гормональної регуляції, то в старечому віці - прискоренням процесів руйнування, катаболізму, ростом числа мікрозапальних процесів. Ремісія хронічного запалення ("практично здоровий") характеризується підтриманням високого рівня зв'язаності імунних компонентів, при переході у фазу загострення спряження компонентів імунної системи порівняно із вже наявним її високим рівнем не лише не зростає, але навіть може суттєво знизитись. При відновленні ремісії зв'язаність знову підвищується. Високий рівень спряження в фазі ремісії автори пояснюють триваючою боротьбою із персистуючою інфекцією, що підтримує компенсований рівень. Спад зв'язаності при декомпенсації, тобто при загострені, пояснюється зламом ефективної роботи імунної системи після тривалого напруження в умовах ремісії. Зв'язаність зменшується також у важких випадках гострого процесу, що переходить у декомпенсовану фазу, при цьому спостерігається спад до значень, нижчих від таких у здорових.

Базуючись на викладеній концепції, нами проаналізовано кореляційні взаємозв'язки між параметрами всередині фагоцитарної ланки і об'єднаної Т,В- ланки, а також між обома ланками у хворих з асептичним уролітіазом та обтяженим пієлонефритом в фазі ремісії чи латентного процесу (табл. 8.14, 8.15, 8.16).

Таблиця 8.14

Внутрішньосистемні взаємозв’язки між параметрами фагоцитарної ланки імунітету

Параметр (n=120)	Частість |r|, %				
Група	<0.3	0.3-0.5	0.5-0.7	>0.7	КС
Уролітіаз асептичний	55,8 ±4,5	25,8 ±4,0	11,7 ±2,9	6,7 ±2,3	0,367
Калькульозний пієлонефрит латентний	55,0 ±4,6	27,5 ±4,1	10,8 ±2,8	6,7 ±2,3	0,317
Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	40,8 ±4,5	31,7 ±4,3	18,3 ±3,5	9,2 ±2,6	0,500

Таблиця 8.15

Внутрішньосистемні взаємозв'язки між параметрами Т- і В-ланок імунітету

Параметр (n=190)	Частість |r|, %				
Група	<0.3	0.3-0.5	0.5-0.7	>0.7	КС
Уролітіаз асептичний	50,0 ±3,6	24,7 ±3,1	14,2 ±2,5	11,1 ±2,3	0,363
Калькульозний пієлонефрит латентний	36,8 ±3,5	26,3 ±3,2	19,5 ±2,9	17,4 ±2,8	0,537
Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	34,2 ±3,4	25,3 ±3,2	17,9 ±2,8	22,6 ±3,0	0,589

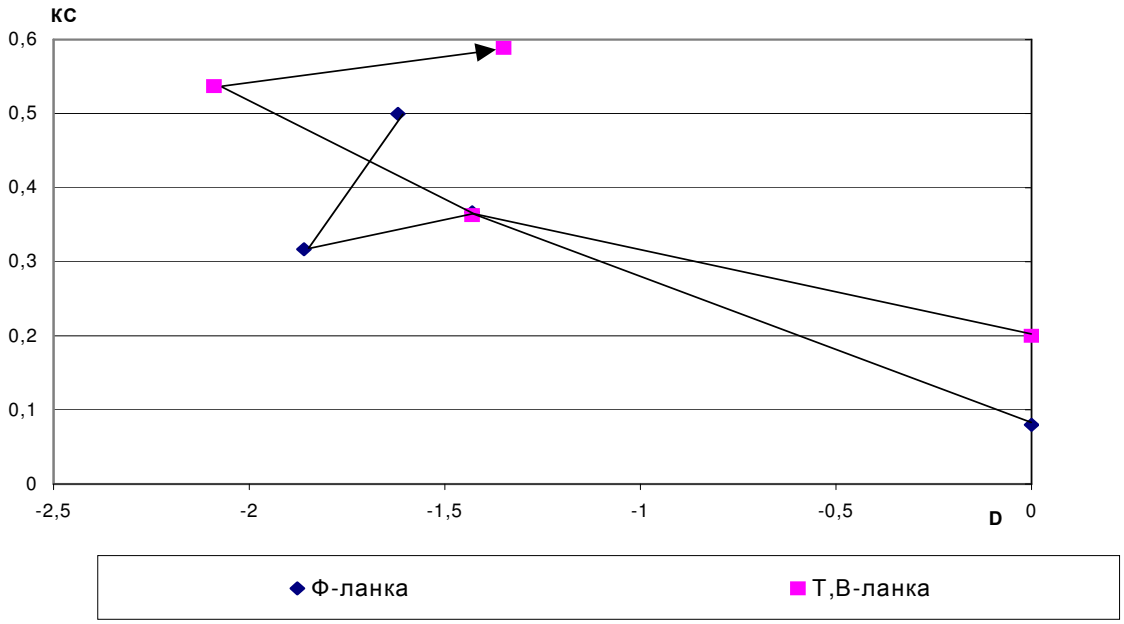
Таблиця 8.16

Внутрішньосистемні взаємозв'язки між параметрами фагоцитарної та Т- і В-ланок імунітету

Параметр (n=320)	Частість |r|, %				
Група	<0.3	0.3-0.5	0.5-0.7	>0.7	КС
Уролітіаз асептичний	70,9 ±2,5	23,1 ±2,4	5,3 ±1,3	0,6 ±0,4	0,228
Калькульозний пієлонефрит латентний	50,3 ±2,8	31,6 ±2,6	13,1 ±1,9	5,0 ±1,2	0,388
Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	59,7 ±2,7	23,8 ±2,4	10,9 ±1,7	5,6 ±1,3	0,328

На першому етапі відтворено сумісну динаміку індексів D, які характеризують стан фагоцитарної (на основі 17 показників) та Т,В-клітинної (на основі 20 показників) ланок імунітету, з одного боку, і коефіцієнтів спряження показників в межах кожної із ланок - з другого боку - в процесі еволюції етапами: норма - асептичний уролітіаз - латентний КПН - ремісія. Виявилось (рис. 8.2), що за відсутності інфекційно-запального процесу в ураженій нирці має місце незначний, практично одинаковий, рівень напруження обох ланок імунної системи.

Рис. 8.2 Паттерни коефіцієнтів спряження внутрішньосистемних параметрів Ф- і Т,В-ланок імунітету, оцінених індексом D



Трансформація асептичної фази у латентну інфекцію супроводжується приблизно в одинаковій мірі поглибленням імунодисфункції до межі між "значною" і "вираженою", разом з тим зміни коефіцієнта спряження носять дискордантний характер: якщо напруженість у фагоцитарній ланці дещо знижується, то у Т,В-клітинній - стрімко зростає. Досягнення ремісії запалення разом з редукцією імунодисфункції асоціюється із максималізацією напруження у Т,В-ланці при збереженні на високому рівні КС в фагоцитарній ланці.

В клініці добре відомий і інший варіант розвитку хронічного КПН: безпосередній перехід латентного процесу в фазу ремісії. Тому має право на розгляд і інший паттерн. Зокрема, можна вважати, що досягнення ремісії латентного КПН супроводжується з боку фагоцитарної ланки, передовсім, посиленням спряження її компонентів при збереженні рівня депресії, натомість в Т,В-ланці разом із підвищенням КС суттєво зменшується вираженість імунодисфункції.

На заключному етапі була відстежена еволюція процесу за динамікою коефіцієнтів спряження параметрів захисних систем, як внутрішньосистемного, так і міжсистемного, в поєднанні із змінами імунного статусу в цілому, оціненого індексами D, що охоплюють 27 показників.

Виявлено два паттерни (табл. 8.17).

Таблиця 8.17

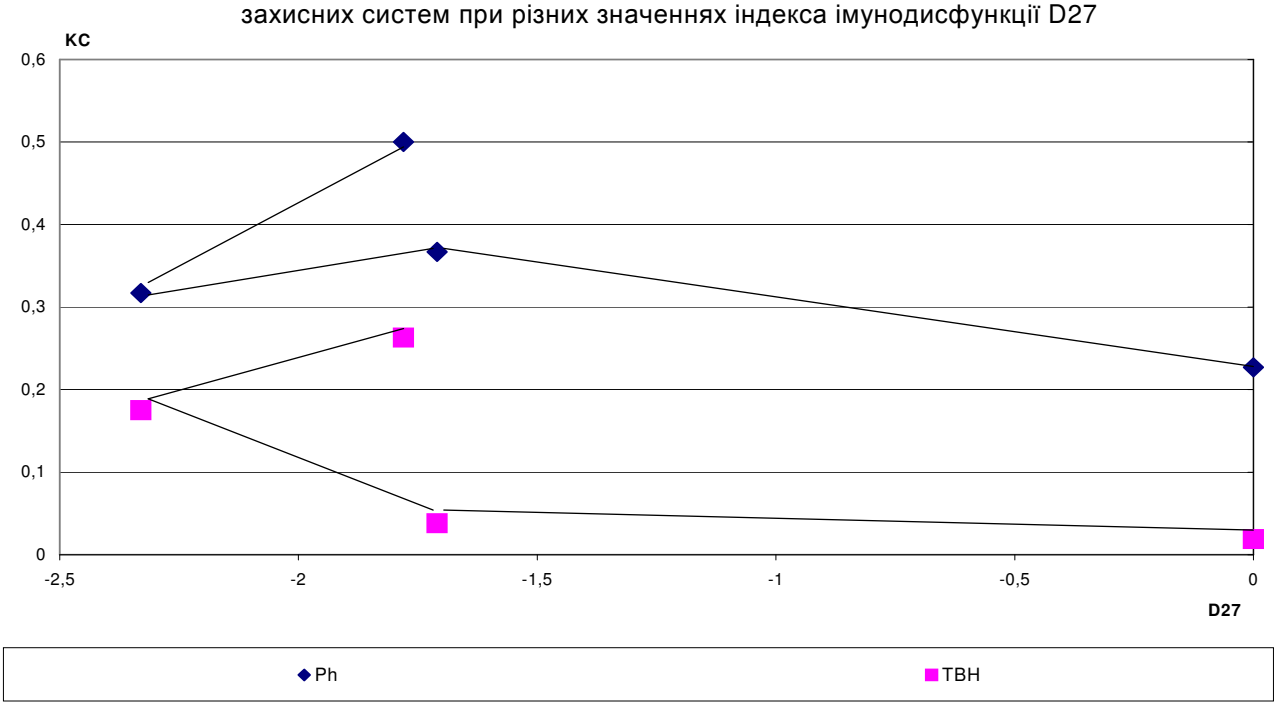
Внутрішньосистемні і міжсистемні взаємозв'язки (коефіцієнти спряження) між параметрами контактних захисних систем

Параметр Група	Ф	ТВ	ФТВ
Уролітіаз асептичний	0,367	0,363	0,228
Калькульозний пієлонефрит латентний	0,317	0,537	0,388
Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	0,500	0,589	0,328

Примітка. Ф - фагоцитарна ланка імунітету, ТВ - Т- і В-ланки.

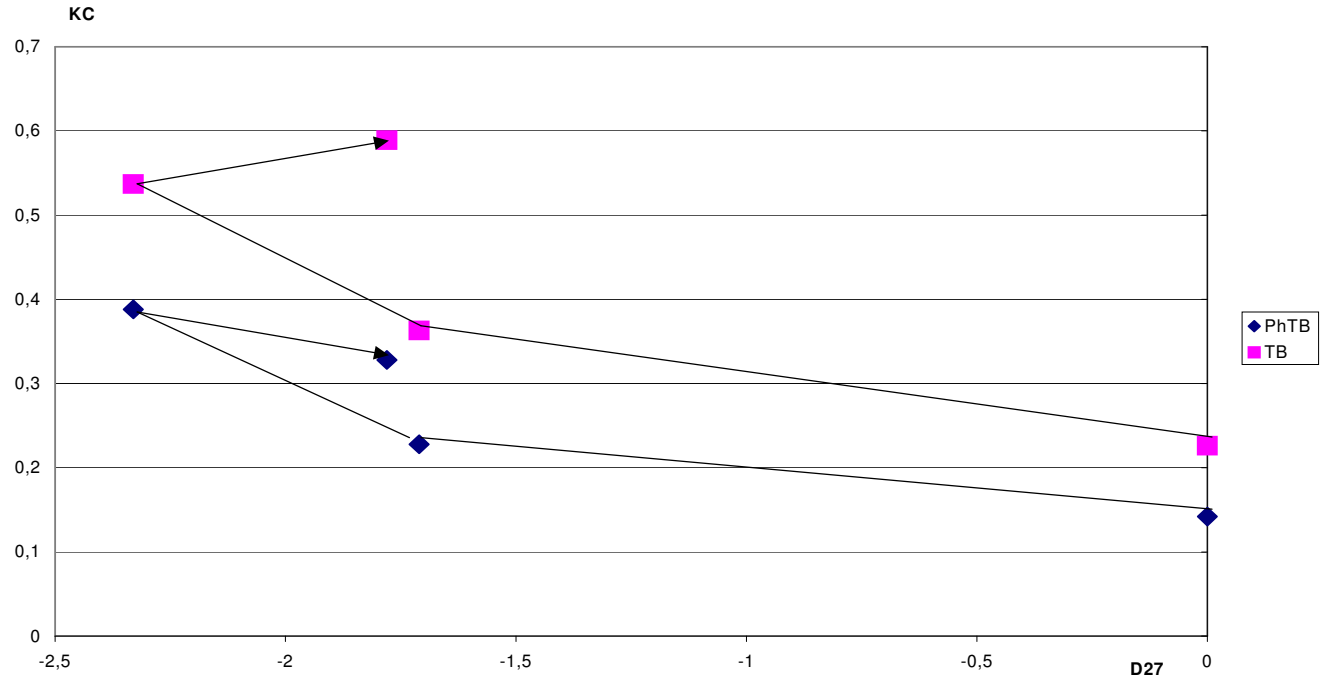
Перший стосується внутрішньосистемної скорельованості параметрів фагоцитарної ланки і характеризується незначним зниженням коефіцієнтів при переході від асептичного уролітіазу до латентного запалення з наступним їх суттєвим підвищенням у фазі ремісії (рис. 8.3).

Рис.8.3. Перший паттерн коефіцієнтів спряження між параметрами контактних захисних систем при різних значеннях індекса імунодисфункції D27



При другому паттерні (рис. 8.4) спряження між Т,В-ланкою і фагоцитозом та внутрішньосистемне між параметрами Т,В-ланки зростає при переході від асептичного уролітіазу до латентного запалення, з подальшим підвищенням при настанні ремісії.

Рис.8.4. Другий паттерн коефіцієнтів спряження між параметрами контактних захисних систем при різних значеннях індекса імунодисфункції D27



Інший підхід, згаданий напочатку, полягає у аналізі скорельованості (за середнім коефіцієнтом детермінації R) найлабільніших параметрів імунітету та захисних систем.

Виявлено, що активність лізоциму (табл. 8.18) найтісніше скорельована з параметрами фагоцизозу у осіб з КПН у фазі ремісії. У фазі латентного процесу спряження зменшується, досягаючи мінімальної величини у осіб без пієлонефриту. Разом з тим, максимальна величина середнього коефіцієнта детермінації активності лізоциму параметрами Т,В-ланки виявлена у фазі ремісії. Якщо прийняти, що патогенез калькульозного пієлонефриту проходить через наступні фази: асептичний уролітіаз - латентний процес - фаза ремісії, то складається враження, що спочатку зниження активності лізоциму супроводжується посиленням його скорельованості з параметрами фагоцитозу при ослабленні взаємозв'язків з параметрами Т,В-ланок. Стихання запального процесу в нирках супроводжується ослабленням спряженя лізоциму з параметрами фагоцитозу в поєднанні із досягненням максимуму скорельованості з параметрами Т,В-ланки.

Таблиця 8.18

Скорельованість активності лізоциму з іншими параметрами імунітету

Параметр		ФЛ	ТВЛ
Група	(I)	(15)	(20)
Уролітіаз асептичний	r^2	0.076	0.110
	μ	0.022	0.029
Калькульозний пієлонефрит латентний	r^2	0.088	0.060
	μ	0.019	0.016
Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	r^2	0.121	0.169
	μ	0.021	0.035

Примітка: ФЛ - фагоцитарна ланка імунітету; ТВЛ - Т- і В-клітинні ланки імунітету; в дужках - число пар; r^2 - середня величина коефіцієнта детермінації; μ - його середня похибка.

ІБЦ нейтрофілів мінімально спряжений із всіма трьома системами у осіб із асептичним уролітіазом (табл. 8.19).

Таблиця 8.19

Скорельованість індексу бактерицидності нейтрофілів з іншими параметрами імунітету

Параметр		ФЛ	ТВЛ
Група	(I)	(15)	(20)
Уролітіаз асептичний	r^2	0,177	0,059
	μ	0,062	0,013
Калькульозний пієлонефрит латентний	r^2	0,200	0,207
	μ	0,056	0,032
Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	r^2	0,233	0,118
	μ	0,068	0,030

Розвиток латентного запалення супроводжується більш як триразовим посиленням його спряження з Т,В-ланкою, при збереженні на попередньому рівні скорельованості із фагоцитарною ланкою. Досягнення ремісії відбувається на фоні тотального посилення скорельованості ІБЦ, при цьому із фагоцитарною ланкою вона досягає максимуму.

Таблиця 8.20

Скорельованість вмісту Та-лімфоцитів з іншими параметрами імунітету

Параметр		ФЛ	ТВЛ
Група	(I)	(16)	(19)
Уролітіаз асептичний	r^2	0.091	0.036
	μ	0.021	0.015
Калькульозний пієлонефрит латентний	r^2	0.141	0.230
	μ	0.031	0.046
Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	r^2	0.079	0.146
	μ	0.027	0.042

Зниження вмісту Та-лімфоцитів при латентному КПН поєднується з посиленням його спряження з параметрами Т,В-ланки (в більшій мірі) та фагоцитозу (в меншій мірі). Ремісія процесу асоціюється з відновленням рівня скорельованості з параметрами фагоцитозу при повторному посиленні взаємозв'язків з параметрами Т,В-ланки (табл. 8.20).

Дальше підвищення вмісту 0-лімфоцитів (табл. 8.21) при обтяженні асептичним уролітіазом латентним КПН супроводжується посиленням їх скорельованості з параметрами фагоцитозу, але не Т,В-ланки. При досягненні ремісії рівень скорельованості вмісту 0-лімфоцитів з фагоцитозом ще більш посилюється, тоді як з параметрами ТВ-ланки залишається попереднім.

Таблиця 8.21

Скорельованість вмісту 0-лімфоцитів з іншими параметрами імунітету

Параметр		ФЛ	ТВЛ
Група	(I)	(16)	(19)
Уролітіаз асептичний	r^2	0.067	0.215
	μ	0.020	0.039
Калькульозний пієлонефрит латентний	r^2	0.128	0.203
	μ	0.036	0.035
Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	r^2	0.169	0.209
	μ	0.029	0.029

РБТЛ, на відміну від попередніх параметрів, констатована мінімальною у осіб із латентним КПН. Це асоціюється з досягненням максимального рівня скорельованості з параметрами фагоцитозу та мінімального - з параметрами Т,В-ланки. При настанні ремісії скорельованість з параметрами фагоцитозу повертається до початкового рівня, тоді як стосовно імунітету - досягає максимуму (табл. 8.22).

Таблиця 8.22

Скорельованість реакції бласттрансформації лімфоцитів з іншими параметрами імунітету

Параметр		ФЛ	ТВЛ
Група	(I)	(16)	(19)
Уролітіаз асептичний	r^2	0,069	0,119
	μ	0,020	0,024
Калькульозний пієлонефрит латентний	r^2	0,165	0,091
	μ	0,050	0,018
Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	r^2	0,095	0,212
	μ	0,023	0,042

Отже, аналіз взаємозв'язків між параметрами ланок імунітету дає цінну додаткову інформацію. Виявлено високу інформативність ступеню спряження параметрів. Він мінімальний у осіб з асептичним уролітіазом, в 1,4 р вищий за наявності супутнього латентного КПН і в 1,9 р вищий в фазі ремісії калькульозного пієлонефриту.

8.5. Факторний і дискримінантний аналіз імунного статусу

З метою виявлення найінформативніших показників імунітету проведено факторний аналіз (метод головних компонент) їх сукупності. Застосувавши screen-test Cattel, відібрано шість головних компонент (факторів), які в сукупності пояснюють 71,2% дисперсії 55 змінних.

Таблиця 8.23

Факторна структура стану захисних систем обстеженого контингенту

№	Головні компоненти / Змінні	F1	F2	F3	F4	F5	F6
1.	Фагоцитарний індекс нейтрофілів	**0,95**	*0,03*	*0,13*	*0,12*	*-0,01*	*-0,08*
2.	Мікробна ємність нейтрофілів	0,66	*0,25*	*-0,03*	*-0,05*	0,58	*0,05*
3.	$CD3^+$-лімфоцити (абсолютні)	*0,02*	**0,96**	*-0,03*	*-0,13*	*-0,03*	*0,12*
4.	Загальні лімфоцити (абсолютні)	*0,12*	**0,93**	*-0,13*	*0,02*	*-0,08*	*-0,11*
5.	Реакція бласттрансформації (абсолютна)	*-0,11*	**0,92**	*0,01*	*0,03*	*0,09*	*0,05*
6.	$E_{ТФР}$-РУЛ (абсолютні)	*0*	**0,90**	*0,13*	*0,10*	*0*	*0,31*
7.	$CD4^+$-лімфоцити (абсолютні)	*0,11*	**0,85**	*0,05*	*0,44*	*-0,06*	*0,15*
8.	$CD19^+$-лімфоцити (абсолютні)	*0,05*	**0,84**	*-0,13*	*0,06*	*-0,19*	*-0,07*
9.	Еа-РУЛ (абсолютні)	*0,15*	**0,78**	*0,09*	*-0,15*	*0,13*	*0,16*
10.	$E_{ТФч}$-РУЛ (абсолютні)	*-0,07*	**0,74**	*-0,16*	-0,60	*-0,01*	*0,02*
11.	Лейкоцити загальні	*0,07*	**0,70**	*-0,22*	*-0,08*	0,57	*-0,02*
12.	Імуноглобулін А	*-0,30*	*-0,05*	**-0,88**	*-0,10*	*-0,01*	*-0,03*
13.	Циркулюючі імунні комплекси (дрібні)	*-0,32*	*0,18*	**-0,80**	*-0,16*	*-0,03*	*-0,16*
14.	Циркулюючі імунні комплекси (середні)	*-0,36*	*0,18*	**-0,76**	*-0,16*	*-0,03*	*-0,20*
15.	Циркулюючі імунні комплекси (крупні)	*-0,06*	*-0,13*	**-0,72**	*-0,03*	*0,10*	*0,33*
16.	$E_{ТФч}$-РУЛ (відносні)	*-0,21*	*0,07*	-0,07	**-0,94**	*0,09*	*0,16*
17.	$CD8^+$-лімфоцити (відносні)	*-0,23*	*0,16*	*0,02*	**-0,88**	*0,11*	*0,31*
18.	$CD4^+$-лімфоцити (відносні)	*0,04*	*0,24*	*0,21*	**0,75**	*-0,01*	*0,43*
19.	Нейтрофіли (відносні)	*0,06*	*-0,18*	*0,01*	*-0,17*	**0,91**	*-0,10*
20.	Лімфоцити загальні (відносні)	*-0,01*	*0,26*	*-0,02*	*0,09*	**-0,88**	*-0,11*
21.	Нейтрофіли (абсолютні)	*0,05*	*0,45*	*-0,22*	*-0,14*	**0,77**	*-0,04*
22.	$E_{ТФР}$-РУЛ (відносні)	*-0,12*	*0,38*	*0,36*	*0,14*	*0,09*	**0,70**
23.	Моноцити (відносні)	*-0,02*	*-0,09*	*-0,08*	*0,16*	*-0,36*	0,68
24.	Імуноглобулін М	*0,22*	*-0,32*	*-0,25*	*0,44*	*-0,12*	-0,66
25.	Макрофагоцитарна ємність	*0,13*	*0,15*	*-0,26*	*-0,01*	*-0,02*	0,65
26.	$CD3^+$-лімфоцити (відносні)	*-0,21*	*0,34*	*0,26*	*-0,43*	*0,12*	0,65
	Власне число (λ)	**9,20**	**8,56**	**5,79**	**5,43**	**5,39**	**4,77**
	Доля пояснюваної дисперсії, %	**16,7**	**15,6**	**10,5**	**9,9**	**9,8**	**8,7**
	Кумуляція пояснюваної дисперсії, %	**16,7**	**32,3**	**42,8**	**52,7**	**62,5**	**71,2**

Як видно на табл. 8.23, I головна компонента відтворює 16,7% дисперсії даних. Вона стосується фагоцитарного індексіу нейтрофілів та їх мікробної ємності. II головна компонента

містить 15,6% інформації і пов'язана із вмістом в крові лейкоцитів та лімфоцитів в цілому, а також абсолютним вмістом популяції В- та Т-лімфоцитів (в тому числі і всіх субпопуляцій останніх). III головна компонента пояснює 10,5% дисперсії і стосується вмісту в сироватці IgA та ЦІК різних розмірів. IV головна компонента відображає 9,9% інформації і пов'язана із відносним вмістом теофілінчутливих, $CD4^+$- та $CD8^+$-лімфоцитів. V головна компонента пояснює 9,8% дисперсії і стосується загального лімфоцитозу, а також абсолютного і відносного нейтрофільозу. Ще 8,7% інформації припадає на VI головну компоненту, яка пов'язана із відносним вмістом теофілінрезистентних і $CD3^+$-лімфоцитів та моноцитів, макрофагоцитарною ємністю, а також рівнем сироваткового IgM.

Отже, із 55 визначуваних параметрів імунітету сутнісними можна вважати 26 , які в інформаційному полі сконцентровані у шести головних компонентах і містять понад 2/3 всієї інформації.

З метою оцінки глобальних відмінностей між чотирма групами хворих та пошуку параметрів, які визначають ці відмінності, застосовано дискримінантний аналіз (метод forward stepwise). Із всієї сукупності зареєстрованих параметрів програмою включені у модель 15 (табл. 8.24).

Класифікуюча інформація, яка міститься у дискримінантних змінних, сконденсована у трьох радикалах (roots).

При цьому I радикал поглинає 87,1% загальних дискримінантних можливостей, II - 8,4% і III - решту 4,5%.

I канонічна функція суттєво не корелює з жодною змінною, на увагу заслуговують лише індекси кіллінгу (r=0,22) та бактерицидності (r=0,21). Натомість II функція суттєво пов'язана з фагоцитарним індексом (r=0,55), мікробною ємністю нейтрофілів (r=0,36) та мікробним числом (r=0,28).

III функція корелює із активністю лізоциму (r=0,36), індексами бактерицидності (r=0,36) і кіллінгу (r=0,29), а також із фагоцитарним індексом (r=0,30).

Таблиця 8.24

Підсумки дискримінантного аналізу факторів, характерних для певної групи хворих, підданих дії патогенних чинників

			Контроль	Радіонукліди	Стрес	Ліквідатори		
№	Змінна (предиктор)	n						
1.	Індекс бактерицид-ності нейтрофілів,%	X±m CCF	38,0±0,14 -37,3	25,2±0,7 -34,7	20,9±1,5 -33,0	16,2±1,4 -34,6	Λ F	0,309 49,1
2.	Фагоцитарний індекс нейтрофілів, %	X±m CCF	65,2±1,6 17,8	56,7±0,8 16,2	67,9±2,0 15,5	45,4±2,7 15,7	Λ F	0,124 39,9
3.	ЦІК крупно-молекулярні, г/л	X±m CCF	3,93±0,21 127,5	2,33±0,14 66,9	1,56±0,10 27,1	3,14±0,45 54,8	Λ F	0,085 30,3
4.	ЦІК дрібно-молекулярні, г/л	X±m CCF	2,10±0,11 -423	3,14±0,20 -351	3,35±0,21 -209	4,22±0,62 -311	Λ F	0,012 59,4
5.	ЦІК середньо-молекулярні, г/л	X±m CCF	1,30±0,07 245	2,37±0,16 234	2,46±0,15 89	3,18±0,47 176	Λ F	0,006 63,0
6.	Лізоцим, нМ/л	X±m CCF	176±4 1,26	156±3 1,00	151±6 0,84	123±5 0,86	Λ F	0,004 56,7
7.	Макрофагоцитарна ємність, Г/л	X±m CCF	0,13±0,02 392	0,08±0,01 253	0,11±0,02 217	0,11±0,01 257	Λ F	0,004 51,0
8.	Бактерицидна здат-ність нейтрофілів, Г/л	X±m CCF	10,1±0.8 8,9	5,4±0,5 8,1	6,0±0,5 9,4	3,3±0,6 11,9	Λ F	0,003 45,8
9.	Імуноглобуліни А, г/л	X±m CCF	2,93±0,09 267	3,04±0,12 231	2,87±0,12 223	3,69±0,36 251	Λ F	0,003 41,4
10.	Мікробна ємність нейтрофілів, Г/л	X±m CCF	17,4±1,5 -10,3	12,0±1,0 -9,1	19,1±1,3 -9,6	9,01±4 -11,4	Λ F	0,003 37,5
11.	Паличкоядерні нейтрофіли, %	X±m CCF	3,2±0,5 13,7	3,3±0,3 10,3	4,1±0,4 9,5	3,8±0,6 9,1	Λ F	0,002 34,2
12.	Лейкоцити, Г/л	X±m CCF	5,99±0,42 15,6	5,75±0,28 15,9	6,76±0,38 18,0	6,54±0,76 20,5	Λ F	0,002 32,4
13.	Мікробне число, мікробів/фагоцит	X±m CCF	7,9±0,4 23,9	6,3±0,3 20,7	7,6±0,3 21,3	5,7±0,5 23,0	Λ F	0,002 30,9
14.	Індекс кіллінгу нейтрофілів,%	X±m CCF	58,6±2,2 20,9	44,5±1,1 19,3	30,6±1,8 18,0	35,6±2,2 18,5	Λ F	0,002 29,0
15.	$CD4^+$-лімфоцити, %	X±m CCF	37,5±1,4 0,30	34,5±1,3 0,24	33,6±1,9 0,05	30,1±2,2 0,04	Λ F	0,001 27,2
		Constant	-1099	-794	-735	-766		

Примітки. 1. X±m - початкові середні значення змінних та їх стандартні похибки.
2. CCF - коефіцієнти класифікаційних функцій.
3. Constant - константи класифікаційних функцій.
4. F, Λ - параметри статистики Wilks (для всіх змінних $p<10^{-5}$).

Потужність дискримінації (за критерієм Wilks' Λ) складає 0,0015; значення F-статистики, зв'язаної з Wilks' Λ: approx. F (45,2) = 27,2; $p<10^{-4}$. Квадрати віддалей Mahalanobis між групами склали: контроль - радіонукліди – 184 (F=85; $p<10^{-6}$); контроль - стрес – 360 (F=132; $p<10^{-6}$); контроль - ліквідатори – 220 (F=69; $p<10^{-6}$); радіонукліди - стрес – 54 (F=28; $p<10^{-6}$); радіонукліди - ліквідатори – 19 (F=8; $p<10^{-6}$); стрес - ліквідатори – 56 (F=19; $p<10^{-6}$). Отже, групи чітко розмежовуються між собою. Це візуалізовано на рис. 8.5, 8.6.

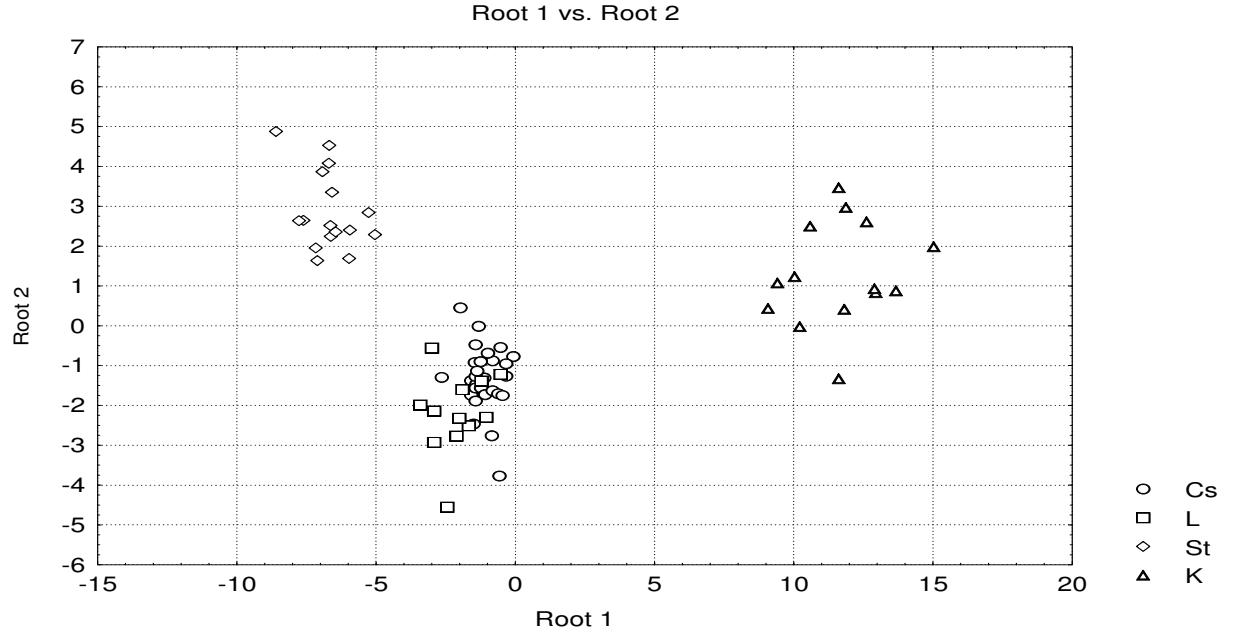


Рис. 8.5. Діаграма розсіювання канонікальних значень першого та другого радикалів чотирьох кластерів обстеженого контингенту

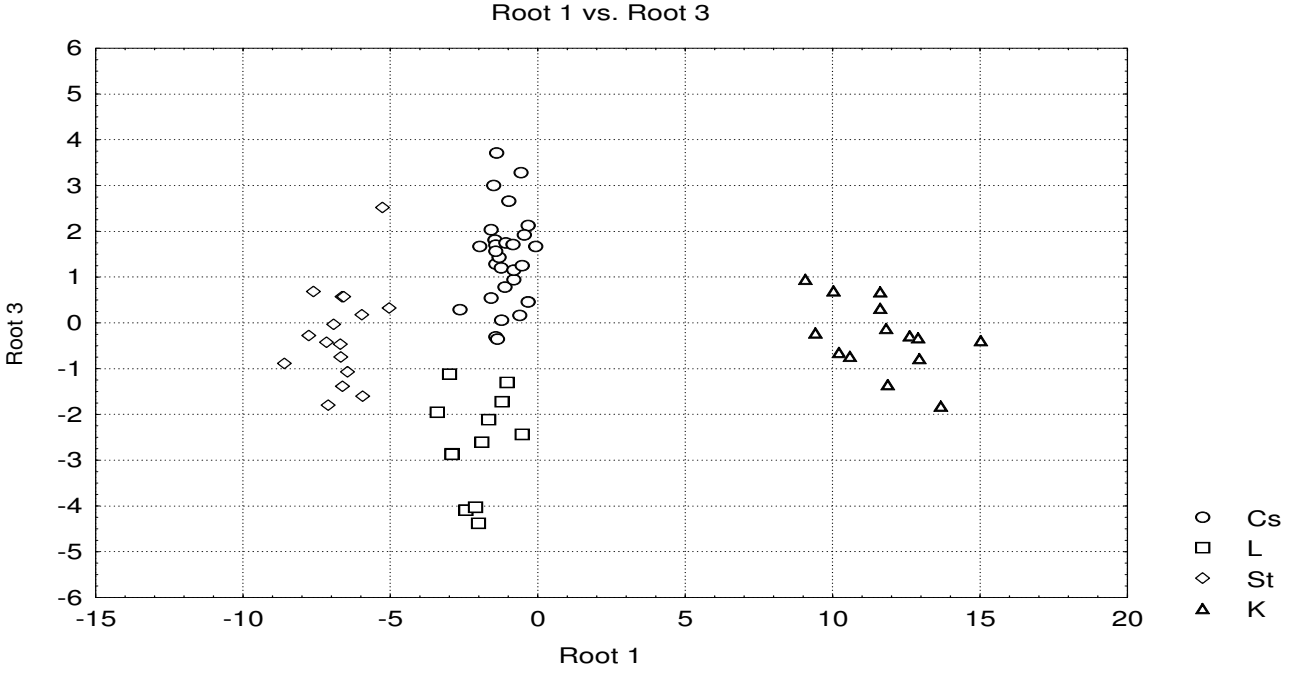


Рис. 8.6. Діаграма розсіювання канонікальних значень першого та третього радикалів чотирьох кластерів обстеженого контингенту

Видно, що хворі контрольної (К) групи характеризуються позитивними значеннями першого кореня в поєднанні із квазінульовими - двох інших. Дзеркальну позицію посідають на діаграмі хворі, піддані хронічному психо-емоційному стресу (St). Хворі решти двох груп за величинами першого і другого коренів посідають проміжне місце і не розрізняються між собою. Натомість чітке розмежування має місце відносно третього кореня: піддані дії лише радіонуклідів (Cs) характеризується позитивними значеннями, тоді як ліквідатори (L) - негативними.

Відібрані 15 змінних, будучи включені у дискримінаційні функції, дозволяють із точністю 100% ретроспективно віднести кожну окрему особу до однієї із чотирьох груп (див. табл. 8.24).

8.6. Метаболічні чинники імунодисфункції

З огляду на загальноприйняту концепцію про молекули середньої маси (МСМ) як маркер ендогенної інтоксикації, одним з наслідків котрої є пригнічення фагоцитозу, було сформовано три групи, відповідно до їх рівня в сироватці та сечі. В першій групі вміст МСМ крові знаходився в межах 0,234-0,315 од., в другій - 0,365-0,500 од., а в третій - 0,560-0,675 од. Вміст МСМ в сечі знаходився в тісному зв'язку з таким в сироватці ($r=0,89$; $p<0,001$).

Аналіз показує (табл. 8.25), що незначне перевищення верхньої межі норми вмісту МСМ практично не впливає на стан фагоцитозу, проте вже 1,5-2-разове підвищення рівня МСМ в крові, віддзеркалене в сечі, суттєво пригнічує його. Дальше підвищення МСМ має наслідком ще глибше пригнічення фагоцитозу. Коефіцієнт лінійної кореляції між МСМ сироватки та фагоцитарним індексом складає -0,67 ($p<0,001$), фагоцитарним числом: -0,52 ($p<0,001$). Виявлена позитивна помірна кореляція ($r=0,49$; $p<0,03$) між рівнем МСМ та співвідношенням фракцій β- і γ-глобулінів, з одного боку, та значна негативна ($r=-0,58$; $p<0,01$) між індексом β/γ та фагоцитарним індексом, але не фагоцитарним числом ($r=-0,29$). Певну роль у пригніченні фагоцитозу відіграють урати, вміст котрих корелює з МСМ ($r=0,50$; $p<0,01$), але лише при досягненні високих концентрацій. Решта із досліджених метаболічних показників не виявили свого впливу на фагоцитоз.

Таблиця 8.25

Зв'язки між параметрами фагоцитозу та метаболізму у ліквідаторів

Показник	Донори (20)	Відсутні зміни (10)	Помірне пригнічення (18)	Відчутне пригнічення (9)
Фагоцитарний індекс, %	76,1±2,5	73,2±1,7	67,6±1,4	59,3±2,8
Мікробне число, мікр/фаг	6,1±0,3	5,9±0,46	4,3±0,26	3,9±0,44
МСМ сечі, од.	0,354±0,016	0,330±0,019	0,551±0,011	0,802±0,022
МСМ крові, од.	0,246±0,012	0,279±0,012	0,442±0,009	0,624±0,016
Сіалові кислоти, од.	0,140±0,005	0,175±0,008	0,161±0,006	0,203±0,010
CRP, од.	0	1,25±0,47	0,41±0,17	1,00±0,24
Альбуміни, г/л	41,9±1,6	36,3±0,4	36,1±1,3	34,9±1,9
α1-глобуліни, г/л	2,9±0,1	6,3±0,4	5,8±0,3	7,0±0,5
α2-глобуліни, г/л	6,6±0,3	10,3±0,6	10,6±0,6	9,2±0,5
β-глобуліни, г/л	9,75±0,6	9,2±0,2	10,9±0,5	12,4±0,1
γ-глобуліни, г/л	13,9±1,1	11,7±1,1	10,4±1,2	8,6±1,2
β/γ	0,70	0,78	1,05	1,44
Урати, мМ/л	0,39±0,04	0,37±0,03	0,42±0,03	0,73±0,14
Сечовина, мМ/л	5,4±0,5	5,26±0,32	5,50±0,34	5,91±0,31
Креатинін, мкМ/л	79±4	86±4	79±3	90,5±4
Холестерин, мМ/л	5,20±0,22	3,90±0,29	3,92±0,20	3,84±0,30
β-ліпопротеїди, од.	45,0±2,3	40,7±3,6	40,4±3,0	40,0±4,3
Білірубін, мкМ/л	14,5±1,3	20,2±2,4	18,9±2,3	18,2±2,5

Відомо, що на поверхні лімфоцитів локалізовані рецептори для кальційтриолу. З огляду на це, з одного боку, та наявності порушень обміну кальцію у хворих на уролітіаз - з другого боку, нами проаналізовано зв'язки між вмістом в крові кальцію, магнію, уратів, екскрецією їх та оксалатів з сечею і рівнем імуноглобулінів G, A, M, ЦІК та Т-лімфоцитів. Сформовано дві групи порівняння. У хворих на уролітіаз першої групи концентрація в сироватці кальцію знаходилася в нижній половині зони норми (2,20-2,49 мМ/л). У хворих другої групи мала місце гіпокальційемія: 1,60-2,10 мМ/л. При цьому концентрація магнію в обидвох групах була в зоні норми. У хворих з гіпокальційемією добова екскреція з сечею уратів виявилась на 20% вищою, а оксалатів - на 24% нижчою порівняно з показниками осіб з нормальним рівнем кальцію крові. Гіпокальційемія

асоціюється з нижчим на 35% рівнем кальційурії і на 29% - магнійурії порівняно з відповідними показниками при нормокальційемії. Вміст лімфоцитів при нормокальційемії вірогідно не відрізнявся від норми (91%), тоді як гіпокальційемія поєднується з лімфопенією (80%).

Якщо відносний вміст Т-лімфоцитів пересічно становив 54,8±3,1% і 52,4±3,1% (101% і 97% СН), то абсолютний їх вміст суттєво відрізнявся співрозмірно до концентрації кальцію: у хворих з нормальними показниками він склав пересічно 1,03±0,11 Г/л (97%), тоді як у випадку гіпокальційемії - лише 0,75±0,10 Г/л (71%). Гіпокальційемія поєднується з нормальним вмістом уратів - 405±60 мкМ/л (104%), підвищеним - Igg A (132%), M (122%) та ЦІК (132%), тоді як у хворих з нормальним вмістом кальцію відхилення даних показників виражені в меншій мірі чи навіть протилежні: урати - 339±21 мкМ/л (87%), IgA - 117%, Ig M - 85%, ЦІК - 96% СН.

Отже, виявлені раніше відхилення від норми параметрів імунітету в тій чи іншій мірі зумовлені метаболічними факторами: підвищенням в крові рівня молекул середньої маси, зниженням – кальцію, диспротеїнемією.

8.7. Обговорення і узагальнення

З-поміж паренхіматозних органів нирки вважаються найчутливішими до опромінення. Відомо про виявлення ознак радіаційного нефриту у 52% хворих, які були опромінені сумарною дозою 15-20 Гр впродовж 3 тижнів (Маждраков Г, 1976; Никула Т.Д., 1983). Москалев Ю.И. (1991) в якості порогової дози для радіаційного враження нирок теж вказує сумарну дозу 23 Гр при фракціонованому опроміненні в разовій дозі 1 Гр впродовж 5 тижнів.

За умов інкорпорації радіонуклідів поріг для індукування нефропатії значно нижчий. Так, при введенні хворим людям ^{228}Th в дозі 37-110 кБк/кг спостерігався характерний радіаційний нефрит; сумарна доза, отримана нирками, склала при цьому в середньому 3,6 Гр. У щурів нефросклероз індукується при довенному введенні ^{210}Po в кількості 37-74 кБк/кг, що створює дозу 1-3 Гр, накопичувану нирками на 150-300-ту добу; при інкорпорації ^{210}Po в кількості не менше 185 кБк/кг склеротичні зміни в нирках виникають під кінець 2-го місяця у 81% самців і 100% самок щурів.

У собак при введенні ^{239}Pu (46,2 кБк/кг) розвивається нефросклероз судинного типу з переважним враженням капілярів клубочків та приносних артеріол. В ниркових мисках виявляли камені і пісок, що вказує, на думку автора, на порушення сольового обміну. При інкорпорації ^{241}Am (185 кБк/кг) судинні зміни в нирках собак найрізкіше виражені в юкстамедулярній зоні. В епітелії канальців виявлено дистрофічні зміни, переважно білкового характеру, з випаданням у просвіт зернистих і гіалінових циліндрів (Москалев Ю.И., 1977).

При парентеральному введенні щурам ^{252}Cf (18,5-296 кБк/кг) розвиток хронічного променевого пошкодження проявляється поєднанням гіпо- і гіперпластичних, склеротичних, дистрофічних, автоімунних, відновлювальних, дизгормональних і неопластичних процесів як в нирках, так і в залозах внутрішньої секреції, гормони яких, передовсім альдостерон і паратирин, включаються в патогенез ниркової патології за типом клубочково-канальцевої недостатності з вислідом у гломерулосклероз і нефросклероз. При цьому на 60-ту добу (доза 1,36 Гр) формуються склеротичні зміни за типом компенсованого помірно вираженого гломерулосклерозу системи клубочків, які функціонували на момент інкорпорації в нирку нукліда, з атрофією канальців по ходу вражених нефронів і атиповою регенерацією їх епітелію. Запустілі клубочки і нефрони чергуються із компенсаторно гіпертрофованими гломерулами, особливо багаточисельними в юстагломерулярній зоні. На 250-ту добу в нирках щурів, які отримали не менше 74 кБк/кг ^{252}Cf (дозу 1,44 Гр), прогресує гломерулосклероз із різкою атрофією канальців, розростанням сполучнотканинної строми між ними, достатньо білка і гіалінових циліндрів, розтягненням канальців і утворенням ретенційних кист (Москалев Ю.И., 1985).

Отже, морфологічні зміни, спричинені терапевтичним опроміненням людей, проявляються у дегенерації і депопуляції клітин ендотелію ниркових канальців, які розвиваються через 6-12 місяців; поряд з тим, наступають дегенеративні зміни в судинах у вигляді набубнявіння і проліферації ендотеліоцитів, потовщення інтіми і стінок судин, звуження їх просвіту.

На думку Москалева Ю.И. (1991), питання щодо первинного чи вторинного судинного характеру радіаційно індукованої ниркової патології (із загибеллю канальцевого епітелію, розвитком гострого нефриту) залишається відкритим. Ангіопатії в нирках, що проявляються через кілька місяців чи навіть років (3 міс - 8 років) і поступово наростають, мало відрізняються від таких в інших органах. Якщо навіть в патогенез радіаційних нефритів втягнено лише критичний тип клітин, то пошкодження любої частини нефрона може викликати вторинні зміни у іншому

місці. Радіаційне враження може викликати послаблення функції нефрона в зв'язку з первинним пошкодженням ниркових канальців і клубочків, а також прямі судинні пошкодження. Важлива роль пошкодження клітин канальців в пізніх радіаційних враженнях нирок підтверджує концепцію, згідно з якою пізні ефекти визначаються змінами паренхіматозних клітин, а не судин (Williams M.V, 1986).

Як вже згадувалося, однією із ланок патогенезу нефропатії може бути альдостеронізм. Це підтверджується розвитком у 40-100% тварин з інкорпорованими радіонуклідами аденом і локальної гіперплазії клубочкової і пучкової зон кори наднирників, які проявляють гормональну активність, особливо стосовно альдостерону. Останній, накопичуючись у судинних стінках, особливо в судинах нирок, підвищує їх чутливість до катехоламінів. До того ж, нерідко розвиваються феохромоцитоми, що вкупі викликає склеротичні зміни судин (Москалев Ю.И. и др., 1977, 1985).

Альдостеронізм, як відомо, супроводжується дистрофічними змінами епітелію канальців. При гіперглікокортицизмі проксимальні відділи канальців теж поражені зернистою дистрофією із розширенням чи звуженням їх просвіту. В дистальних відділах виявляються різноманітні за структурою циліндри та ознаки закупорки просвіту. Багато з-поміж епітеліоцитів звивистих канальців являють собою деструктивні утворення. Артеріоли піддаються склерозу і гіалінізації. Склероз і круглоклітинна запальна реакція появляються і в інтерстиції. Морфологічні зміни поєднуються із функціональними: ніктурія, зниження ниркового плазмоплину, гломерулярної фільтрації, концентраційної здатності стосовно креатиніну та підвищення - стосовно сечовини, підвищення кліренса калію внаслідок підвищення його канальцевої секреції на фоні зменшення гломерулярної фільтрації, зниження кліренса натрію внаслідок останньої причини в поєднанні з підвищенням його реабсорбції. Описані враження нирок пов'язують як з безпосереднім ефектом гіперглікокортицизму, так і з розвитком гіпокаліємічної нефропатії, для якої характерна вакуолізація клітин проксимальних канальців (Теодосиев Л., 1976; Маждраков Г., 1976).

Бачурін Г.В. (1999), Люлько О.В. та ін. (2000), моделюючи гострий пієлонефрит, показали, що попереднє γ-опромінення тварин (по 0,2 Гр щоденно впродовж 10 днів) робить запальний процес в обидвох нирках значно агресивнішим, що проявляється, по-перше у швидшому розвитку патологічного процесу (на 2-3-й день проти 4-5-го дня в контролі), по-друге, у вираженіших порушеннях судинного тонусу, мікроциркуляції, дистрофії судинного ендотелію та канальцевого епітелію.

Викладені експериментальні та клінічні дані стосуються все ж уражень нирок, зумовлених дозами радіації, які виходять за межу малих. Тому особливий інтерес викликають результати білоруських патоморфологів. Бандажевский Ю.И. і Фомченко Н.Е. (1996), згодовуючи щурам разом із вівсом ^{137}Cs в дозі 373 Бк/кг впродовж 3-5 тижнів, виявили наявність виражених патологічних змін з боку як клубочків, так і канальців. Гломерулярні зміни проявлялися у вигляді проліферації мезангіальних клітин (різновиду макрофагів), інфільтрації петель лімфоїдно-гістіоцитарними елементами, фрагментації і загибелі клубочків. В епітелії прямих і звивистих канальців відмічалась зерниста і гіаліновокрапчаста дистрофія. Отже, радіаційна нефропатія відтворюється, в принципі, і при застосуванні малих доз ^{137}Cs.

Принагідно слід зауважити, що Luxton R.W. (1971) виявляв незначні враження нирок у 15% обстежених рентгенологів, котрі працювали тривалий час при опроміненні до 0,5 Гр. Зміни в нирках від дози 0,4-1,65 Гр відзначалися і при внутрішньому опроміненні (Ионизирующее излучение, 1982; Мостофи Ф.К., 1972). У 90% ліквідаторів 1986 р. (травень-червень) виявляли вегето-нефрологічний синдром, із зниженням добового діурезу на 25-35% (Материалы к изучению…, 1989). Тому неможливо переоцінити в плані нашого викладу роботу Романенко А.М. та ін. (1999), які вперше дослідили тканину нирок, отриману під час розтину ліквідаторів 1986-1991 р.р., померлих у віці 34-67 років (пересічно 53 роки) від різних соматичних захворювань у 1991-1997 р.р. Дозове навантаження становило 5-75 сЗв. Серед 16 ліквідаторів без наявного порушення ниркових функцій, з нормотензією на фоні візуально інтактних більшості клубочків нерідко спостерігалося вогнищеве збільшення мезангіального матриксу, гіаліноз гломерул (у 8-15%), колапс (у 7-10%) та гіпертрофія (у 7-12%) клубочків, інтестицій мозкової речовини звичайно характеризувався помірним набряком, часто в ньому спостерігались зони дрібних вогнищ склерозу, відмічалося нерегулярне потовщення базальної мембрани канальців, помірне склерозування стінок артерій та вен. Проте такі ж незначні гломерулярні та судинні зміни спостерігалися у пацієнтів контрольної групи, в яких розподіл основних захворювань та вік співпадав з такими ж групи ліквідаторів. Це дало підстави авторам класифікувати виявлені зміни

як "помірні вікові". Натомість серед 18 ліквідаторів з клініко-лабораторними ознаками нефропатії (підвищення рівня в плазмі сечовини, креатиніну, протеїнурія, артеріальна гіпертензія) на автопсії в більшості клубочків спостерігалось розширення мезангію, незначна або помірна проліферація ендокапілярних клітин та збільшення мезангіального матриксу. У стінці дрібних артерій та аферентних артеріол зазвичай виявлявся гіалін. В інтерстиції спостерігався гніздний склероз з дрібними вогнищами лімфоцитарної та макрофагальної інфільтрації, помірний набряк. У вогнищах склерозу та між ними значна частина канальців була з ознаками атрофії та характеризувалась виразним потовщенням базальної мембрани канальців, сплощенням нефротелію і значним зменшенням просвіту. За межами зон атрофії нефротелій характеризувався різної вираженості дистрофічними змінами. Юкставаскулярні клітини виявлялися в 1-4% клубочків, в яких вони розташовувалися в 2-3 шари. Ультраструктурно ендотеліальні, епітеліальні, мезангіальні та інтерстиціальні клітини були набухлими, а їх органели - з виразними ознаками деструкції.

Отже, за висновком авторів, у 53% хворих-ліквідаторів наявні ознаки нефропатій, в тому числі в 26,5% спостерігалися виразні гломерулопатії, в інших 26,5% - картини склеропатичної стадії артеріо- та артеріоло-нефросклерозу. При цьому частка оклюзійно-гіпертензивної нефропатії складала 50%, імуноопосередкованих - 28%, діабетичної - 22%. Спираючись на дані літератури, автори відзначають можливість етіопатогенетичної залежності наявних порушень ліпопероксидації, нейрогуморальної, вегетативної регуляції, імунодисфункції у значної частини ліквідаторів з виявленими формами нефропатій як невід'ємних складових певних загальних захворювань. Водночас пре- і склеротичні зміни автори відносять до ознак випереджаючого біологічного старіння, як складник стрес-вік-синдрому.

Карпенко В.С. та ін. (1999) шляхом порівняльних лабораторно-функціональних досліджень хворих на гідронефроз, котрі проживають на теренах із різним радіаційним фоном і отримали дози до 16 мЗв, 17-50 мЗв і 51-268 мЗв, показали радіогенне зниження гуморального і клітинного імунітету, зміни активності ензимів, ліпопероксидації, дистрофію епітелію канальців нефрону та клітин слизових сечостатевих органів. На цьому тлі частість гнійно-запальних післяопераційних ускладнень збільшилась в 1,5-2 рази, алергії - в 9 разів.

Саме тут доречно привести дані про підвищення вмісту серотоніну і тромбоксану в поєднанні із зниженням вмісту простагландину. Відомо, що серотонін спричиняє дозозалежну констрикцію ниркових судин аж до розвитку вираженої ішемії зовнішнього шару кіркової речовини і некрозу канальців (Abboud H.E., 1987). Зменшення продукції нирками простагландину I_2 супроводжується підвищенням опору їх судин і гіпертензією. При цьому простагландини збільшують нирковий кровоплин як за рахунок прямого зниження судинного опору, так і ослаблення ефектів вазоконстрикторів - ангіотензину, вазопресину і норадреналіну, а також тромбоксану (Dunn M.J., 1987).

Описані патологічні зміни можна розглядати в якості нейро-дистрофічного процесу, психо-соматичної патології, індукованої функціональними психо-неврологічними і психо-емоційними гострими і підгострими реакціями (Барабой В.А., 1996).

В світлі концепції Барабоя В.А. (1996), згідно з якою реакції організму людини і тварин на тривалий вплив радіації низької інтенсивності розглядаються як хронічний радіаційний стрес, особливий інтерес викликають результати досліджень Brundig P. et al. (1981a,b). Автори вивчали вплив стресових ситуацій на концентрацію і екскрецію літогенних (кальцій, оксалати, урати) і літолітичних (магній, натрій, цитрати) субстанцій сечі у здорових осіб та пацієнтів з оксалатними каменями. Виявлено, що у нормальних персон за звичайних умов концентрація і екскреція кальцію максимальні вночі, в продовж дня вони падають. У випадках попереднього стресового навантаження обидва показники підвищуються як вдень, так і вночі. Відзначені зміни ще вираженіші у хворих на оксалатний уролітіаз. Концентрація і кількість оксалатів у всіх порціях сечі здорових осіб, зібраних після стресу, перевищують контрольні, пік слостерігається через 12 год після 6-годинних екзаменів. І за даним літогенним параметром ще вираженіші зміни виявлено у хворих. Обидва параметри сечової кислоти теж реагують на стресову ситуацію підвищенням, при цьому піки реєструються через 6 і 42 год. Цікаво, що дана реакція хворих на оксалатний уролітіаз виявилася менш вираженою. Натомість екскреція магнію - представника літолітичних субстанцій - під впливом стресової ситуації в обидвох групах різко знижується, відновлюючись до початкового рівня лише через 42 год. Параметри інших літолітичних субстанцій - цитрату і натрію - проявляють тенденцію до зниження. Автори дійшли висновку, що стресове навантаження, особливо в день його пред'явлення, а також у наступний, суттєво підвищує ризик утворення ниркових каменів

шляхом підвищення концентрації в сечі літогенних субстанцій в поєднанні із зниженням - літолітичних.

Нами показано, що до переліку органів, уражених факторами чорнобильської катастрофи, слід віднести і нирки, адже до участі у ліквідації наслідків аварії усі наші пацієнти були визнані "практично здоровими".

Пієлонефрит відноситься до неспецифічних, в основному бактеріальних, інфекцій органів сечової системи з переважним втягненням у патологічний запальний процес тубуло-інтерстиційної тканини і чашечково-мисочкової системи нирок, з нерідким поширенням на кровоносні судини і клубочки (Иаждраков Г., 1976; Пыриг Л.А., Мельман Н.Я., 1983; Пытель Ю. А., 1983; Пиелонефрит, 1989; Борисов И.А., 1995).

За влучним виразом Маждракова Г. (1976), пієлонефрит є інфекційним, але не контагіозним захворюванням. Слизова оболонка сечових шляхів і паренхіма нирки можуть вражатися найрізноманітнішою бактеріальною патогенною флорою, як ендогенною, так і екзогенною, причому структура мікробного пейзажу підлегла еволюції в часі, статевим, віковим та іншим чинникам. Проблема бактерійурії - одна із центральних в урології і нефрології. При вивченні обсіменіння сечі враховується структура мікробного пейзажу, перелік ізолятів, які його формують, концентрація кожного ізоляту (Борисов И.А., 1995, Яковлева Е.Б, Шахман Н.В., 2000).

Аналіз уроштамів, виділених із сечі хворих на хронічний пієлонефрит, проведений Неймарком А.И. и др. (1998), показав, що провідне місце належить грам-негативній флорі: вона висівалася в 62,4-72,4% випадків. Найчастіше висівалися ентеробактерії, серед них найбільшу долю склала E. Coli. Особливо цінним в даному дослідженні вважаємо паралельне визначення факторів патогенності уроштамів. Авторами виявлена гемолітична здатність у 61,1-86,7% уроштамів, протеолітична - у 47,4-80,0%, уреазна - у 37,0-78,9%, адгезивна - у 75,0-78,6%, здатність інактивізувати бактерицидність сироватки - у 84,2-88,6%, резистентність до антибіотиків - у 29,6-34,3%.

Яковлєва Е.Б. і Шахман Н.В. (2000) констатують, що основними етіологічними агентами при пієлонефриті виступають ентеробактерії (80%): еширіхії (40-60%), клебсіели (7-20%), протеї (9-16%), стрептококи (4-20%), ентерококи (5-15%), стафілококи (5-14%), а головним їх джерелом служить кишковий мікробіоценоз. Одним із провідних механізмів проникнення бактерій у нирки є їх транслокація з кишківника спочатку в мезентеріальні лімфовузли, а після цього - в кровоносне русло із наступним гематогенним інфікуванням ниркової тканини. Вогнища інфекції можуть локалізуватися також в мигдалинах, дихальних шляхах, геніталіях, зубах, жовчевому міхурі тощо. Означені моменти дали підстави авторам розглядати пієлонефрит як варіант ендогенної інфекції та результат бактеріальних взаємовідносин, характер розвитку яких істотно залежить як від генетично детермінованих фенотипових ознак бактеріальних агентів, так і від стану макроорганізму (його схильності до інфекції) та впливу зовнішніх факторів, здатних модифікувати міжпартнерські симбіотичні взаємодії. Пропонується алгоритм розвитку пієлонефриту, згідно з яким на преморбідному етапі в макроорганізмі появляються і нагромаджуються потенційні збудники інфекції. На етапі транслокації уропатогени із вихідного біотопу, долаючи імунобіологічні бар'єри господаря, прориваються в лімфокровоносне русло і внаслідок гематогенної дисемінації інфікують ниркові тканини. На етапі колонізації нирок інфекційні агенти закріплюються на канальцевому і чашечко-мисковому уроепітелії шляхом адгезії. Основним у розвитку пієлонефриту є етап альтерації колонізованих тканин нирок як результат подальшої міжклітинної та тканинної взаємодії збудника та господаря. Він залежить як від продукції бактеріями гістопошкоджуючих субстанцій, так і від реакції макроорганізму на втручання уропатогенів. Чинність і характер цієї реакції визначають інтенсивність індукованого запального процесу в нирках і ступінь клінічної маніфестації пієлонефриту: латентну, маломанiфестну або з яскраво вираженою симптоматикою. Конфронтація паразита і господаря може завершитися як елімінацією уропатогенів з органів сечової системи та інволюцією клінічної симптоматики, тобто станом санації, так і трансформуватися у відносно "мирне" співжиття з довгим пережиттям уропатогенів у нирках і уротракті макроорганізму з мінімальними проявами ниркової патології (стан персистенції, хронізація пієлонефриту в латентній формі). Навіть повна санація органів сечової системи не страхує від реінфекції, особливо за умов збереження вегетування потенційних уропатогенів у вихідному біотопі. Знаменно, що серед чинників, які детермінують виникнення та перебіг кожного із перелічених етапів пієлонефриту, фігурують, окрім інших, імунодефіцитні стани (ендогенні фактори) та імунодепресанти і стресори (екзогенні фактори). Це спонукає нас до необхідності детальнішого аналізу імунологічних аспектів пієлонефриту.

Переважна більшість збудників пієлонефриту є комменсальними мікроорганізмами, умовно-патогенними бактеріями, багато серед яких належать до резидентної мікрофлори (opportunistic agents) людини. Ці мікроби можуть викликати патологічний процес лише при ослабленні захисних сил організму, тобто за умов порушення в системі антиінфекційної резистентності, її мікробіологічному і імунологічному аспектах.

В оглядах Дранника Г.М. (1985, 1989) - засновника нового напрямку - імунонефрології, підсумовано відомі на цей час дані, які виявилися неоднозначними. Так, попри наявність преципитинів у хворих з рецидивами пієлонефриту інтенсивність розмноження бактерій в нирці не зменшувалася, небезпека повторних загострень подвоювалася порівняно із первинною атакою. Не було знайдено кореляції між титром антитіл і протимікробним імунітетом. У хворих із безсимптомною бактерійурією антитіла не відвертали розвиток пієлонефриту, що свідчить про відсутність у них захисних властивостей. Виявлено відсутність бактерицидної дії агглютинуючих протибактерійних антитіл на збудників пієлонефриту, особливо при його несприятливому перебігу. Показана можливість персистенції інфекції сечових шляхів на тлі значних титрів сироваткових антитіл. Натомість інші автори отримали відчутний лікувальний ефект шляхом підвищення титрів антитіл проти виявленого збудника і одночасного застосування антибактерійних препаратів.

Отже, у відповідь на вторгнення в тканину нирки інфекційного агента макроорганізм починає синтезувати протимікробні антитіла, котрі відіграють важливу роль у знешкодженні мікроорганізмів. Хоча поява специфічних антитіл в жодній мірі не гарантує спонтанного одужання від пієлонефриту, проте захисна функція антитіл все ж вельми важлива для сприятливого завершення хвороби.

Третя група фактів свідчить про негативні наслідки продукції протибактерійних антитіл. Так, у деяких хворих останні не тільки не виконують своєї захисної функції, а й сприяють прогресуванню патологічного процесу у нирковій тканині шляхом утворення з бактеріями імунних комплексів і їх фіксації на базальних мембранах канальців нефрона, індукованої бактерійними антигенами. Інший механізм полягає у біосинтезі цитотоксичних протиниркових автоантитіл внаслідок так званої антигенної мімікрії уропатогенних бактерій - наявності низки детермінант, спільних для E. coli та деяких структурних білків еритроцитів та ниркової тканини людини. Автоімунна відповідь на білок Тамма-Форсфалла, продукований дистальними канальцями нефрона, як результат перехресної реактивності, розглядається як один із можливих патогенетичних механізмів, поряд із бактерійурією і міхурево-сечоводним рефлюксом, розвитку хронічного пієлонефриту у хворих на рецидивний уролітіаз.

У розвитку сечової інфекції певну роль відіграють порушення і місцевого гуморального імунітету. Відомо (Сапин М.Р., Бахмет А.А., 1995), що в складі слизової ниркових мисок та сечоводів локалізовані імунні структури, представлені поодинокими і множинними лімфоїдними вузликами на різних етапах свого розвитку, а також дифузно-розсіяними в слизовій оболонці та підслизовій основі клітинами лімфоїдного ряду. При попаданні інфекції розвивається активна локальна імунна відповідь, при цьому синтезуються в основному IgG, серед яких є специфічні антитіла проти E. coli, а також IgM, IgA, sIgA. Розвиток ниркової інфекції супроводжується 3-разовим збільшенням добової екскреції з сечею sIgA, що, як правило, корелює з важкістю і тривалістю пієлонефриту. Вважається, що за умов недостатньої продукції sIgA пієлонефрит перебігає хронічно, позаяк утруднена елімінація бактерійних антигенів, появляється можливість їх персистенції в нирках. Сприятливий перебіг пієлонефриту під впливом антимікробної терапії супроводжується зменшенням екскреції з сечею sIgA і нормалізацією вмісту IgA в сироватці крові. Дозрівання місцевих захисних механізмів у дітей після 5 років може бути одним із чинників відвернення рецидивів сечових інфекцій. У дорослих осіб система локальної імунної відповіді в сечових шляхах і нирці належить до захисних механізмів, які перешкоджують розвитку пієлонефриту. Не виключається існування прямого зв'язку між персистенцією інфекції в нирковій тканині і пошкодженням місцевих імунних механізмів.

На ранніх стадіях має місце інфільтрація нирок в місцях скупчення бактерій нейтрофілами і моноцитами, через добу - макрофагами, пізніше - плазмоцитами. Активація комплемента альтернативним шляхом продуктами метаболізму бактерій або їх клітинними стінками ініціює комплементоопосередкований бактеріолізис і сприяє виділенню хемотаксичних факторів C3a і C5a. Разом з тим, лізосомальні ферменти прибулих нейтрофілів спричиняють деструкцію і ниркової тканини. Декомплементація, зменшуючи нейтрофільну інфільтрацію і пошкодження нирок, водночас різко знижує фагоцитарну активність нейтрофілів, що зумовлює агравацію пієлонефриту

з розвитком абсцесу, тривалою бактеріемією, сепсисом, персистенцією бактерійних антигенів у макрофагах, епітелії канальців, сполучній тканині ниркових рубців. З 5-го дня пієлонефриту в складі ниркового інфільтрату появляються Т-лімфоцити, з 12-го дня - В-лімфоцити, взаємодія котрих із антигенами регулюється останніми. Накопичення лімфоцитів корелює із наростанням локального синтезу імуноглобулінів, що супроводжується підвищенням екскреції з сечею IgA і IgG, рідше Ig M.

Розвиток пієлонефриту зумовлений порушеннями, окрім гуморальних, і клітинних чинників імунітету. В активній фазі пієлонефриту у дітей виявлено пригнічення системи Т-клітин (за реакцією бласттрансформації на ФГА і специфічні антигени), вираженість якого зменшувалася по мірі редукції пієлонефритичного процесу (Зернов Н.Г. и др., 1980,1981). Пригнічення клітинного імунітету може бути пов'язане із генерацією антитілаактивованих Т-супресорів, максимум функціональної активності котрих співпадає із спалахом бактеріальної реплікації в нирках інфікованих щурів. Вважають, що при попаданні бактеріальної інфекції в ниркову тканину з наступною її активною реплікацією відбувається активація гуморальної імунної відповіді, яка супроводжується утворенням антигенспецифічних антитіл, і водночас - генерацією клітин, котрі супресують клітинноопосередкований імунітет. Внаслідок такого дизбалансу імунної відповіді ниркова інфекція стабілізується і персистує впродовж тривалого періоду. Елімінація Т-супресорів, зокрема циклофосфамідом, відновлює клітинноопосередковану імунну відповідь на ниркову інфекцію, що веде до її купірування (Miller T.E. et al., 1978,1979). Отже, супресія Т-лімфоцитів може бути головним чинником, який сприяє розвитку підвищеної чутливості нирки до інфекції, що є наслідком неспроможності імунних реакцій здійснювати свої захисні функції (Дранник Г.Н., 1989). Разом з тим, за умов недостатньої функції Т-супресорів і пошкодження ниркової тканини із зміною її антигенних властивостей, можливе формування автоімунного процесу. Протиниркові антитіла виявляються у половини хворих на пієлонефрит, після лікування із досягненням повної ремісії частість їх виявлення знижується із 54,3% до 14%, натомість при неефективному лікуванні залишається на початковому рівні (Лопаткин Н.А. и др, 1979). Встановлено, що сироватка крові хворих на гострий пієлонефрит, яка містить антитіла проти ниркової тканини, має цитотоксичні властивості. Іншими проявами автоімунного процесу є гальмування міграції макрофагів на нирковий антиген та поява поліморфноядерних лейкоцитів, які викликають антитілонезалежний лізис ниркових клітин. Однак низка інших фактів заперечує наявність автоімунного компоненту при пієлонефриті: відсутність циркулюючих протиниркових антитіл, підвищеної бласттрансформаційної активності лімфоцитів на нирковий антиген, можливість односторонньої локалізації пієлонефритичного процесу в клініці та експерименті (Дранник Г.Н., 1989). Існує думка про вторинність автоімунних реакцій при пієлонефриті (Игнатова М.С. и др., 1978).

Отже, розвиток імунної відповіді на інфект має як позитивні, так і негативні наслідки. Синтез протимікробних антитіл зазвичай сприяє знешкодженню мікроорганізмів. Недостатність антигенрозрізняючих клітин може бути причиною розвитку перехресних реакцій. Проте нерідко, за умов недостатності Т-супресорів, пієлонефрит супроводжується посиленим антитілогенезом без адекватної захисної імунної реакції, а антитіла чинять пошкоджуючу дію на ниркову тканину ("неадекватна імунна відповідь").

Маковецкая Г.А. і Жесткова В.В. (1999), дійшли висновку, що у всіх дітей, хворих на хронічний пієлонефрит, мають місце ознаки вторинного імунодефіциту, який призводить до обтяження захворювання, тривалої персистенції мікроорганізмів в нирках, інфікування слабопатогенними авто- і екзобактеріями, котрі викликають в'ялий запальний процес. При цьому, у більшої частини хворих констатовано клітинний імунодефіцит, у решти приблизно одинаково часто мають місце недостатність фагоцитозу і комбіновані зміни; зовсім рідко зустрічається селективний дефіцит IgA. В структурі інфекційного синдрому як прояву імунодефіциту переважає хронічний тонзиліт, рідше зустрічаються часті ГВРЗ та лімфоаденопатія, і зовсім рідко - рецидивуючі бронхіти.

Борисов И.А. (1995) вказує, що від особливостей конкретної неспецифічної і імунної відповіді організму залежить формування характеру запалення при пієлонефриті. Це продукція макрофагально-моноцитарними клітинами ІЛ-1, який формує гострофазну відповідь; вивільнення фагоцитами лізосомальних ферментів і супероксид-аніона, які чинять пошкоджуючу дію на ниркову тканину, передовсім на клітини ниркових канальців; вироблення секреторних сечових антитіл класів IgA і IgG, які блокують бактерійну адгезію; синтез Igg і специфічних сироваткових антитіл проти О- і К-антигенів бактерій; сенсибілізація лімфоцитів до бактерійних антигенів з посиленням проліферативної відповіді на них. Наслідком перелічених відповідей організму і є

стереотипна гострофазна реакція та морфологічна картина запалення з нейтрофільною та лімфогістіоцитарною інфільтрацією. Відзначаючи відомі факти про різке пригнічення реактивності Т-клітин селезінки тварин з експериментальним пієлонефритом, зниження вмісту в крові Т-лімфоцитів і їх проліферативної відповіді на ФГА як в гострій, так і в хронічній стадії захворювання у людей, зниження у них фагоцитарної активності лейкоцитів і бактерицидної активності сироватки, Борисов И.А. (1995) все ж вагається зробити висновок про первинний чи вторинний характер ослаблення різних ланок антиінфекційного захисту. Позаяк ця публікація має найвищий ранг (Нефрология. Рук-во для врачей), слід вважати цю невизначеність офіційною точкою зору, що зберігає актуальність подальших досліджень.

Нами вперше застосовано для оцінки фагоцитарної ланки імунітету показник бактерицидної здатності нейтрофілів (БЦЗН). Інформативність БЦЗН крові, на наш погляд, визначається двома обставинами. По-перше, вона створює бар'єр для транслокації через кров'яне русло опортуністичної мікрофлори із місць її персистенції (головним чином кишкового тракту) у ниркову тканину. По-друге, лейкоцити крові, мігруючи в просвіт сечових шляхів, здійснюють захисні реакції в сечі, відвертаючи цим висхідну реінфекцію нирки внаслідок мисково-ниркового рефлюксу. Сказане стосується також лізоциму і імуноглобулінів.

Додатковими характеристиками фагоцитарної ланки є активність лізоциму сироватки, джерелом якого є мікро- і макрофаги, вміст фібронектину (ФН), який теж секретується останніми, а також активність комплемента. Відомо, що фібронектин і комплемент, разом із імуноглобулінами, є основними опсонінами.

Компоненти і регулятори комплемента синтезуються макрофагами, лімфоцитами, гепатоцитами; синтез інгібується при зв'язуванні CR1 з імунними комплексами, активується γ-інтерфероном Т-лімфоцитів, ІЛ-1 моноцитів. Альтернативний шлях активізації комплемента компонентами бактеріальної стінки відіграє важливу роль у захисті організму при бактеріемії. Можлива реалізація класичного шляху активізації комплемента за участю CRP, який зв'язується із вуглеводами стінок бактерій, заміняючи цим специфічні антитіла. Деякі сироваткові ліпопротеїди низької щільності здатні гальмувати фіксацію на бактеріальній мембрані мембраноатакуючого комплексу із компонентів комплемента, який, як відомо, реалізує ефекторну функцію останнього - комплементарний лізис. Опсонізація об'єкта фагоцитозу здійснється компонентами комплемента. Головним опсоніном є C3b, для якого існують рецептори CR1. При дії стимуляторів, зокрема хемотаксичних факторів, кількість рецепторів на мембранах фагоцитів різко збільшується. C3b стимулює також продукцію супероксиданіона і вивільнення лізосомальних ферментів макрофагами. Поява антитіл проти бактерій веде до активізації комплемента класичним шляхом утвореними комплексами. Антитіла проти поверхневих структур клітин здатні призвести до їх деструкції шляхом трьох різних механізмів: комплементзалежного лізису, фагоцитозу і лізису кіллерними клітинами. Фіксація комплемента на клітинах крові є результатом антитілозалежної його активізації класичним шляхом і запускається не лише імуноглобулінами, але й CRP, вуглеводами, ліпідами, поліаніонами і мікробами. При цьому C3b в основному опосередковує зв'язування мікробів через комплементарні рецептори, тоді як IgG через Fc-фрагменти стимулює їх поглинання фагоцитами. Імунні комплекси, в яких присутні тільки IgM, лише зв'язуються макрофагами, якщо ж вони утворюються за участю IgG, то швидко поглинаються і руйнуються фагоцитами. Активізація C3b-рецептора фагоцитів призводить до стимуляції фагоцитарної активності, окиснювального метаболізму і вивільнення лізосомальних ферментів. C3c і C5a мають здатність посилювати міграцію лейкоцитів із кісткового мозку. Тут же зазначимо, що C3a гальмує антигенспецифічну і поліклональну імунну відповідь, індуковану Fc-фрагментами Ig, продукцію лімфокінів, але не впливає на антиген- і мітогензалежну проліферацію В- і Т-клітин, натомість C5a потенціює антитілогенез і проліферацію Т-клітин, діючи на Т-гелпери і/або макрофаги. При активізації комплемента альтернативним шляхом переважають ефекти C5a, що сприятливо впливає на антибактеріальний захист. У випадку активізації класичним шляхом імунодепресивна дія C3a позитивно впливає на перебіг автоімунних захворювань. Окрім того, фактори B, C5, C7 і C8 необхідні для прояву цитотоксичності Т-кіллерів і NK-клітин, натомість К-клітини здатні здійснювати антитілозалежний лізис за відсутності комплемента.

Стосовно окремих параметрів фагоцитозу, Люлько А.В. и др. (1989) теж показали, що міра пригнічення фагоцитозу співрозмірна із фазою хронічного пієлонефриту. Так, за контрольного рівня фагоцитарного індексу (у авторів - фагоцитарна активність) 73,6±6,5% та мікробного числа (індексу фагоцитозу) 11,8±0,9, пієлонефрит з латентною фазою супроводжується зниженням їх відповідно до 65,2±6,0% і 7,78±0,72, тобто до 89% і 66% СН. У хворих із активною фазою депресія

фагоцитозу поглиблюється до 60,2±5,9% (82% СН) і 6,89±0,75 (58% СН), натомість в фазі ремісії показники наближаються до контрольних - 67,1±6,2% (91% СН) і 7,92±0,66 (67% СН). Разом з тим, автори не виявили суттєвих відхилень активності лізоциму і титру комплемента. Більше того, якщо в латентній фазі активність лізоциму складала 98% СН, то в активній проявляла тенденцію до підвищення (112% СН), а в фазі ремісії - до зниження (93% СН), що суперечить нашим висновкам. Пересічно титр комплемента складав відповідно 102%, 108% і 104% СН. Автори констатували також підвищення бактерицидної активності сироватки у всіх групах хворих у 2,26-2,30 раза, що не узгоджується із даними про нормальний рівень лізоциму та комплемента - головних чинників бактерицидності сироватки.

Більше того, в іншому місці монографії (с. 49) відзначено, що "інфекційно-запальний процес в нирках призводить до зниження активності специфічних і неспецифічних захисних факторів. При цьому різко пригнічується активність таких протимікробних факторів лейкоцитів, як мієлопероксидаза, лактоферин, лізоцим. Порушуються інтенсивність фагоцитозу і бактерицидна активність сироватки крові..." (розрядка наша -Авт.).

Вельми цікаво порівняти наші результати із даними другої роботи Люлька О.В. та ін. (2000), в якій досліджено стан фагоцитозу у хворих урологічного профілю, котрі мешкають у будинках з підвищеним радіаційним фоном, зумовленим радоном. За контрольного рівня фагоцитарного індексу 58±3,1% і фагоцитарного числа 6±0,4 середні показники різних груп хворих (мешканці старих чи нових будинків, перших чи вищих поверхів) складали відповідно 30,3-40,0% (52-69% СН) та 3,4-3,8 (57-63% СН). Автори відносять виявлені зміни на рахунок хронічних несприятливих впливів радіаційних і нерадіаційних факторів довкілля.

Аль-Шукри С.Х. и др. (1996) проведено порівняння показників фагоцитозу у хворих на первинний хронічний пієлонефрит в фазі латентного запалення та вторинний, який ускладнив перебіг сечокам'яної хвороби. Показано, що величини лізосомально-катіонного (ЛК) тесту не відрізняються від контрольних (101% і 97%), тоді як тест з нітросинім тетразолієм (НСТ) виявився зниженим: в базальних умовах - відповідно до 8% і 38%, після стимуляції зимозаном - до 68,5% і 81,5% контрольного рівня.

В іншій роботі Аль-Шукри С.Х. и др. (1997) у хворих на хронічний пієлонефрит латентного перебігу, який у 69,6% випадків поєднувався із сечокам'яною хворобою, оцінюючи фагоцитоз НСТ- та ЛК-тестами, констатували зниження базальних значень НСТ-тесту до 25% контрольного рівня, стимульованих зимозаном - до 78%, натомість ЛК-тест відповідав контролю (97%). Ремісія, досягнена завдяки лікуванню, супроводжувалася сприятливими змінами НСТ-тесту: базальний досягав 58%, стимульований - 90% контрольного рівня, натомість ЛК-тест проявляв тенденцію до дальшого зниження (92%). Звідси виходить, що кисеньзалежні механізми фагоцитозу вельми лабільні, тоді як кисеньнезалежні - мало змінюються в різних фазах хронічного пієлонефриту, що не узгоджується з нашими висновками.

Пулатов А.Т. (1990) серед дітей із хронічним калькульозним пієлонефритом виявив зниження активності комплемента сироватки у 70%. При цьому її бактерицидна активність склала 84% від контрольної, рівень лізоциму - 90%. Разом з тим, "функціональна активність нейтрофілів крові, виявлена реакцією фагоцитозу, показує, що процент активних нейтрофілів і ступінь активності окремих полінуклеарів у обстежених хворих не відрізняється від таких у практично здорових дітей" (с. 52). За рахунок відносного і абсолютного нейтрофільозу у 83% хворих виявляється підвищеним "сумарний фагоцитарний ефект всіх фагоцитів, котрі знаходяться на момент дослідження в кров'яному руслі", під яким автор, очевидно, має на увазі фагоцитарну і/або мікробну ємність за нашою версією. Забавно, що на цій же сторінці читаємо: "Отримані дані доказують, що має місце порушення активності фагоцитів в результаті їх функціонального перенавантаження (тривала антигенна стимуляція і надлишок ЦІК тощо)", що співзвучно з нашими висновками.

Иллек Я.Ю и др. (2001) у дітей 5-14 років з гострим обструктивним пієлонефритом, який розвинувся на тлі вродженого гідронефрозу, констатували зниження фагоцитарного індексу до 68-75% СН, мікробного числа - до 65-79%, НСТ-тесту - до 73-65% СН. Затухання процесу внаслідок лікування супроводжувалося підвищенням активності фагоцитозу до 77-81% СН, його інтенсивності - до 70-81,5% СН, НСТ-тесту - до 82-71% СН. Через 3 міс., з досягненням ремісії, показники фагоцитозу ще більше наближалися до норми: фагоцитарний індекс складав 85,5-87% СН, мікробне число - 79-78% СН, НСТ-тест - 85% СН.

В руслі нашого викладу цікава робота Паникратова К.Д. и др. (2001), в якій автори ретроспективно порівнювали показники фагоцитозу двох груп дітей віком 1-9 років із аномаліями

розвитку нирок і верхніх сечових шляхів, підданих операції. Виявилось, що за контрольного рівня фагоцитарного (мікробного) числа 6,57±0,75 пересічний початковий рівень його у дітей, у котрих розвинулися післяопеаційні гнійно-запальні ускладнення, складав 5,26±0,25 (80% СН), тоді як гладкому післяопераційному періоду передував ще нижчий рівень інтенсивності фагоцитозу - 4,90±0,19 (75% СН). Розбіжностей між фагоцитарними індексами не виявлено: 92,98±1,57% і 92,41±1,45% при нормі 95,89±2,14%. Разом з тим, показник функціональних резервів нейтрофілів, розрахований як відношення різниці між показниками активованого і спонтанного НСТ-тесту до останнього, названий індексом нейтрофільної активації, склав в першій групі лише 0,35±0,06 (28% СН) проти 0,87±0,13 (70% СН) в другій групі, стійкій до опортуністичної інфекції. При цьому показники спонтанного НСТ-тесту склали відповідно 162,5% і 94% СН, а активованого зимозаном - 108% і 76% СН. Скориставшись табличними даними авторів, ми вирахували, що середньогеометричний індекс показників фагоцитозу в групі із гладким перебігом післяопераційного періоду складає 84% СН, натомість випадкам інфекційно-запальних ускладнень, головним чином гострого пієлонефриту, передує активований стан фагоцитарної ланки - 131% СН.

До протилежного висновку дійшли Тарасов Н.И. и др. (2002). За їх даними, інфекційно-запальні ускладнення після операцій з приводу нефролітіазу не розвивалися саме у осіб із початково зниженим функціональним резервом нейтрофілів в НСТ-тесті, який складав 1,06±0,06 (81,5% СН), натомість цілком нормальний рівень цього показника (1,28±0,10 або 98% СН) виявився провісником гострого післяопераційного пієлонефриту. Фагоцитарний індекс в обидвох групах вірогідно не відрізнявся від донорського, складаючи стосовно нього відповідно 95% і 108%.

За даними Савицкой К.И. и др. (1995), серед хворих в активній фазі хронічного калькульозного пієлонефриту активність фагоцитозу знижена у 26%, відсутність повноцінної перетравлюючої здатності нейтрофілів констатовано у 62%, що автори пояснюють як дефектом самих мікрофагів, так і недостатністю опсонізуючої активності, зумовленої дефіцитом комплемента у 66% обстежених.

Неймарк А.И. и др. (1995)] у мужчин, хворих на хронічний пієлонефрит в фазі активного запалення, констатували пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілів за показниками спонтанного і індукованого НСТ-тесту, що проявилося в зниженні першого до 56,8%, а другого - до 56,1% від контрольних величин. Стихання процесу з досягненням ремісії супроводжувалося підвищенням показників НСТ-тесту відповідно до 64,4% і 63,4% та 82,7% і 84,5% контролю залежно від методик терапії. Дриянская В.Е. (1997) у хворих на гострий пієлонефрит виявила знижений рівень НСТ-тесту - 12±1,7%, який під впливом імунотропної терапії зростав до 22±4%. Гострий гестаційний пієлонефрит теж супроводжується зниженням активності і інтенсивності фагоцитозу, зниженням вмісту комплемента і лізоциму (Елманов И.В., 1997).

Натомість Мерзляк С.В. (1999) у хворих на гострий калькульозний пієлонефрит у післяопераційному періоді констатував цілком нормальні величини фагоцитарного індекса: 81,5±5,3% і 81,8±5,6% проти 82,5±6,25% у донорів, а стихання процесу під впливом лікування супроводжувалося тенденцією до його зниження : 76,3±4,8% і 80,0±3,2%. В цій же клініці Бачурін В.І. та Хаджихіє Фардін (2000) у випадках гострого калькульозного пієлонефриту на основі цукрового діабету виявили пересічний рівень фагоцитарного індексу 80,25%, НСТ-тесту (спонтанного?) - 14%. Затихання запалення супроводжувалося підвищенням показників відповідно до 81,6% і 15% на 5-7-добу, тоді як на 14-ту добу після операції фагоцитарний індекс складав пересічно 79,75%, НСТ-тест - 25-26,7%.

Арбулиев М.Г. и др. (1997) у хворих із гострим гнійним пієлонефритом, що розвинувся на тлі сечокам'яної хвороби, виявили зниження фагоцитаного індекса до 80% від контрольного, мікробного числа - до 60%, що в поєднанні із нормальним рівнем лейкоцитів, як резонно відзначають автори, зумовило низьку фагоцитарну ємність і зниження абсолютного фагоцитарного показника (в нашій версії - мікробної ємності). Показник завершеності фагоцитозу був нижчим, ніж в контролі - відповідно 1,1±0,1 і 0,87±0,2. Пригнічення фагоцитозу поєднувалося із зниженням вмісту комплемента до 75,5% від контролю при збереженні активності лізоциму (94%) та бактерицидної активності сироватки (цифри не наведені). Авторами відзначена кореляція між ступенем активності запального процесу і рівнем фагоцитозу.

Стосовно Т-ланки наші дані теж узгоджуються із отриманими Люлько А.В. и др. (1989). Автори показали, що відносний вміст Т-лімфоцитів при нормі 36,4±3,5% у хворих на хронічний пієлонефрит з латентною фазою знижується до 22,7±1,9% (62% СН), з активною фазою -до 20,4±3,5% (56% СН), відновлюючись в фазі ремісії до 28,7±2,8% (79% СН). Функціональна активність Т-лімфоцитів, оцінена за РБТЛ з ФГА, за контрольного рівня 60,5±6,3%, в латентній

фазі падає до 52,7±4,9% (87% СН), в активній фазі гіпофункція Т-лімфоцитів поглиблюється до 48,3±4,0% (80% СН), натомість при досягненні ремісії редукується до 54,8±5,0% (91% СН). Підтверджено, в принципі, і положення про підвищення за даних умов концентрації IgM, найвідчутніше в активній фазі і найменш виражене - в фазі ремісії. Разом з тим, на відміну від нас, автори не виявили суттєвих відхилень пересічних рівнів IgA у хворих з латентною фазою (103% СН) та фазою ремісії (96% СН), констатувавши його підвищення в активній фазі до 123% СН. Сказане стосується і змін рівня IgG. Проте Калугина Г.В. и др. (1985) встановили, що рівень IgA і IgM при хронічному пієлонефриті завжди підвищений, тоді як IgG - знижений, причому останній корелює з рівнем γ-глобулінів сироватки; при цьому показники Т-ланки в активній фазі були зниженими, а перехід в латентну фазу супроводжувався їх нормалізацією.

Повертаючись до цитованої монографії Люлько А.В. и др. (1989), відзначимо, що виявлена нами гіперімуноглобулінемія А і М узгоджується із виявленим авторами підвищеним вмістом в сироватці гетерофільних антитіл, причому в максимальній мірі - в фазі ремісії. Скориставшись даними авторів, наведеними в таблицях, ми виявили тісну пряму залежність між натуральними логарифмами титру гетерофільних антитіл і концентрації IgM - з одного боку, та індексу пошкодження нейтрофілів в реакції з антигеном як здорової, так і, особливо, пієлонефритичної нирки - з другого боку. Звідси ми робимо висновок, що гіперімуноглобулінемія М відображує підвищений рівень протиниркових антитіл, натомість гіпоімуноглобулінемія G репрезентує дефіцит опсонінів, тобто має місце поєднання гіперпродукції пошкоджуючих нейтрофіли і нирки факторів із недостачею чинників антибактеріального захисту.

Поєднання зниження вмісту Т-лімфоцитів із підвищенням такого В-лімфоцитів у більш, ніж 50% дітей із калькульозним пієлонефритом I ст. виявляв Пулатов А.Т. (1990). Це супроводжувалося підвищенням сироваткового IgM на 43% та рівня ЦІК (цифри не приведені), що узгоджується з нашими даними. Разом з тим, автор, на відміну від нас, констатував тенденцію до підвищення IgG (116%СН) за відсутності відхилення вмісту IgA (108% СН) в сироватці та підвищення їх вмісту в сечі і слині. При цьому не було виявлено кореляції між вмістом імуноглобулінів в різних середовищах, що свідчить за їх автономну регуляцію.

Значно детальніша інформація в цьому плані міститься у роботі Иллек Я.Ю. и др. (2001). Показано, що у дітей гострий обструктивний пієлонефрит як ускладнення вродженого гідронефрозу супроводжується, у випадках I ст. останнього, помірним пригніченням Т-ланки в поєднанні із вираженішою активізацією В-ланки. Так, при майже нормальному відносному вмісті Т-лімфоцитів (97,5% СН) та $CD8^+$-клітин (97% СН) вміст $CD4^+$-клітин знижується до 89% СН, що дає зниження IPI до 1,77 проти 2,07 в контролі. Відносний вміст В-лімфоцитів, навпаки, підвищується до 107,5% СН, так що індекс Т/В знижується до 1,71 проти 1,89 в контролі. Ще більшого рівня (140% СН) досягає абсолютний В-лімфоцитоз, що вдвічі більше, ніж підвищення абсолютного вмісту Т-лімфоцитів (121,5% СН). Активізація В-ланки проявляється також у гіперімуноглобулінемії М (197% СН), А (132% СН) і G (134% СН) та підвищенні рівня ЦІК на 28%. Розвиток пієлонефриту на тлі гідронефрозу II-III ст. супроводжується, по-перше, глибшою депресією Т-ланки: має місце як відносний (80,5% СН), так і абсолютний (83,5% СН) дефіцит Т-лімфоцитів, $CD4^+$-клітин (81% СН і 69,5% СН) і $CD8^+$-клітин (80,5% СН і 68% СН) при нормальному IPI (1,95). По-друге, за майже аналогічних відхилень рівнів імуноглобулінів і ЦІК абсолютний вміст В-лімфоцитів не відрізняється від СН, а відносний - знижується до 88% від неї. Через 3 міс., при досягненні клініко-лабораторної ремісії, у дітей із II-III ст. гідронефрозу одні імунні показники нормалізуються (В-лімфоцити,%; $CD4^+$, $CD8^+$, Г/л; IPI; ЦІК), інші наближаються до норми (Т-лімфоцити,%; Т/В; $CD4^+$ і $CD8^+$,%; IgA), тоді як решта суттєво не змінюються. Сказане, в цілому, прийнятне і для змін імунного статусу дітей із гідронефрозом I ст.

За даними Аль-Шукри С.Х. и др. (1996), латентний пієлонефрит, який ускладнив перебіг сечокам'яної хвороби у 21 дорослого обох статей віком 16-72 років, супроводжувався, на фоні нормального вмісту пан-лімфоцитів і популяції $CD3^+$-лімфоцитів, зниженням вмісту субпопуляції $CD2^+$ DR^+-клітин, тобто "активних" лімфоцитів, до 86% (відносного) і 66% (абсолютного) від СН, що поєднувалося із зниженням функціональної активності Т-лімфоцитів (за тестом гальмування міграції за присутності Кон А) на 43%, імунорегуляторного індекса - на 32% за рахунок зниження вмісту $CD4^+$-клітин до 83% і 77% СН та тенденції до підвищення (108,5% і 107% СН) - $CD8^+$-клітин. Наші висновки, в принципі, узгоджуються з такими авторів, попри використання різних методичних прийомів оцінки Т-ланки. Цікаво, що первинний латентний пієлонефрит, порявняно із вторинним, протікав на фоні глибшої депресії Т-ланки, зокрема вміст (відносний і абсолютний) "активних" лімфоцитів складав лише 48% і 34% СН, гелперів/індукторів - 72% і 66%, IPI - 65%

СН, проте функціональна активність Т-лімфоцитів була знижена в меншій мірі - на 35%, внаслідок відсутності тенденції до підвищення вмісту супресорів/кіллерів.

Стосовно В-ланки, автори, як і ми, констатували у хворих із латентним калькульозним пієлонефритом гіперімуноглобулінемію М (152% СН) і А (170% СН), разом з тим, вміст IgG теж виявився підвищеним (144% СН), на відміну від наших спостережень. При відсутності відхилень від норми абсолютного вмісту різних субпопуляцій В-лімфоцитів відносний вміст В-IgG^+-клітин складав 109% СН, В-IgA^+-клітин - 130% СН, В-IgM^+-клітин - 122% СН. Відносний вміст В-популяції в цілому склав 16,9±1,9% проти 13,5±1,4% в контрольній групі, тобто 125% СН (в таблиці стоїть контрольний показник 24,6±1,4%, що, очевидно, є прикрою опечаткою, адже 4,4 + 2,3 + 6,8 = 13,5; тим не менше, автори, всупереч приведеним власним даним, заявляють про "зниження кількості В-лімфоцитів всіх або деяких класів"). У хворих із первинним латентним пієлонефритом активізація В-ланки виявилася вираженішою стосовно вмісту В-Ig^+-лімфоцитів (133% СН) та IgG (156% СН), аналогічною - за IgA (166% СН), менш вираженою - за IgM (113% СН).

В іншому дослідженні цієї клініки (Аль-Шукри С.Х. и др., 1997) у хворих із латентним пієлонефритом (первинним чи вторинним), резистентним до антибіотикотерапії, теж констатовано поєднання пригнічення Т-ланки із активізацією В-ланки імунітету. Так, за близького до контрольного вмісту $CD3^+$-клітин співвідношення між субпопуляціями (IPI) складало лише 68% СН, що, за нашими розрахунками на основі приведених авторами даних, зумовлено зниженням вмісту $CD4^+$-клітин до 88% СН і підвищенням $CD8^+$-клітин до 129% СН. Функціональна активність Т-лімфоцитів була знижена на 39,5%. Натомість вміст IgA перевищував СН на 62%, IgM - на 33%, IgG - на 46%, В-лімфоцитів - на 54% (відносний) та 44% (абсолютний). Ремісія, досягнена завдяки імунотропній терапії, супроводжувалася зменшенням пригнічення Т-ланки, з одного боку, та активізації В-ланки - з іншого, тобто редукцією імунодисфункції. Зокрема, IPI досягав 93% СН за рахунок цілковитої нормалізації рівня $CD3^+$-клітин (99,4% СН) та зменшення гіперсупреції до 107% СН. Це супроводжувалося зменшенням гіпофункції Т-лімфоцитів до -27%. Натомість гіперімуноглобулінемія А редукувалася до 143% СН, відносний В-лімфоцитоз - до 137% СН, при збереженні підвищених рівнів IgG (141% СН), IgM (127% СН) і абсолютного В-лімфоцитозу (141% СН).

У вже цитованій роботі Люлько О.В. та ін. (2000) показано, що для різних категорій урологічних хворих, котрі мешкають в умовах підвищеного радіаційного фону, характерне виражене зниження як відносного (до 30,0-38,6% при СН 62±1,2%), так і абсолютного (до 0,51-0,84 Г/л при СН 1,04 Г/л) вмісту Т-лімфоцитів ($CD2^+$- і $CD3^+$-клітин). При цьому IPI знижується до 1,60-2,26 за рахунок більшого дефіциту $CD4^+$-клітин порівняно з таким $CD8^+$-клітин, тобто має місце відносна гіперсупресія. Ще в більшій мірі знижений вміст NK-клітин - до 2,3-4,0% при СН 12±0,6%. Натомість вміст $CD22^+$-клітин підвищений: відносний - до 23,2-28,8% при СН 18±1,9%, абсолютний - до 0,48-0,54 Г/л при СН 0,30 Г/л. Разом з тим, авторами констатована тотальна гіпоімуноглобулінемія: вміст IgA складав 1,64-1,90 г/л при СН 2,8±0,4 г/л; IgM - 1,13-1,73 г/л при СН 1,7±0,6 г/л; IgG - 8,8-10,9 г/л при СН 17±1,2 г/л. Дозволимо все ж собі замітити, що референтні величини для імуноглобулінів в даному дослідженні значно вищі, ніж в більшості інших авторів, в тому числі і у нас. Так що фактично має місце гіпоімуноглобулінемія М при нормальному чи дещо зниженому рівні IgA. Рівень імунних комплексів, що циркулюють, у обстежених хворих склав пересічно 40-89 ум.од. при референтному рівні 80±0,7 ум.од. Однак останній теж завищений у 1,5 раза.

Коваленко В.М. та ін. (1998) у хворих на хронічний пієлонефрит у фазі загострення констатували помірну відносну пан-Т-лімфопенію (85-87% СН) із зменшенням вмісту гелперів до 73-74,5% СН, супресорів - до 68-73% СН, РБТЛ - до 90% СН в поєднанні із В-лімфоцитозом (133-134% СН) та підвищенням рівня ЦІК до 205-190% СН. Досягнення клініко-лабораторної ремісії супроводжувалося частковою чи повною редукцією імунодисфункції. Так, під впливом стандартної терапії вміст Т-лімфоцитів зростав до 90,5% СН, супресорів - до 80% СН (за відсутності змін гелперів), РБТЛ - до 92% СН, натомість вміст В-лімфоцитів знижувався до 127% СН, ЦІК - до 158% СН. Відчутніші сприятливі зміни в напрямку нормалізації були досягнуті за умов додаткового застосування ензимотерапії: цілковитої нормалізації функції і вмісту Т-лімфоцитів, вмісту супресорів і В-лімфоцитів, зменшення дифіциту гелперів до 20,5%, надлишку ЦІК - до 12%.

Дриянская В. Е. (1997) у хворих на гострий пієлонефрит виявила відносний вміст лімфоцитів, судячи із рисунку, на рівні 17-23%, В-лімфоцитів - 20-23%, IPI - 1,4±0,2, NK - 4,7±1,3%. На жаль, автор не приводить референтних величин, але і без них очевидно, що має місце

відносна лімфопенія, виражена депресія Т - і NK - ланок і помірна активізація В-ланки. Це поєднувалося із посиленням спонтанної продукції мононуклеарами ІЛ-2 у 3,1 раза, при ареактивності до активації мітогеном, і підвищенням вмісту клітин, що несуть рецептори до ІЛ-2, у 4,1 раза. Стихання явищ запалення під впливом імунотропної терапії супроводжувалося зменшенням дефіциту Т-гелперів, нормалізацією ІРІ, вмісту NK-клітин, в поєднанні із дальшим ростом В-лімфоцитозу і спонтанної продукції ІЛ-2 при збереженні підвищеного рівня IL-2R$^+$-клітин.

У жінок, хворих на хронічний пієлонефрит, загострення якого у більшості сталося в терміні від 28 до 38 тижнів гестації, констатовано пригнічення Т-ланки у вигляді зниження CD3$^+$-клітин до 74% рівня здорових, CD4$^+$-клітин - до 56% в поєднанні із підвищенням CD8$^+$-клітин до 113,5%, що дає зниження ІРІ до 0,80±0,18 проти 1,48±0,02 в контролі. В-ланка при цьому активована, про що свідчить гіперімуноглобулінемія М (151% СН), А (153% СН) і G (145% СН) - та підвищений рівень у 3,8 раза рівень ЦІК, попри знижений до 69% СН вміст CD19$^+$-клітин (Гуменюк О.В., 2002). Гєєв Ю.В. і Ткаченко С.В. (1999) в аналогічній нозологічній ситуації, але через 3 міс. після пологів, констатували вміст CD3$^+$-клітин на рівні 39,7-40,2%, CD4$^+$-клітин - 36,9-38,3%, CD8$^+$-клітин - 15,8-14,75%, CD22$^+$-клітин - 13,7-14,0%, CD16$^+$-клітин - 16,2-15,4%, концентрацію IgG - 10,8-10,2 г/л, IgA - 2,27-2,39 г/л, IgM - 1,42-1,45 г/л. На жаль, автори не приводять референтних величин, окрім того, викликають обгрунтований сумнів величини вмісту CD4$^+$-клітин, позаяк величини CD4/CD8 складають 1,41-1,46, з огляду на які реальний вміст CD4$^+$-клітин повинен би бути в межах 22,3-21,5%. Після такої корекції можна зробити висновок, що гестаційний пієлонефрит супроводжується значним (приблизно 2-разовим) зниженням вмісту Т-популяції за рахунок як гелперів/індукторів (в більшій мірі), так і супресорів/кіллерів (в меншій мірі) в поєднанні із незначним (приблизно на 1/3) підвищення вмісту NK-і В-лімфоцитів, Igg M і A при схильності до зниження IgG. Стандартне лікування суттєво не впливало на перелічені показники, хіба що можна відзначити зниження підвищених рівнів CD22$^+$- і CD16$^+$-клітин відповідно на 17% і 16% та підвищення знижених CD8$^+$-клітин на 11%, IgG - на 10%. Доповнення ж його плазмаферезом позитивно вплинуло як на клінічні, гемостазіологічні, так і на імунні показники. Так, вміст CD3$^+$-клітин зріс на 30%, CD4$^+$- на 29%, проте без досягнення норми, що сталося із CD8$^+$-клітинами; натомість величини вмісту CD22$^+$-клітин і CD16$^+$-клітин знизились до зони норми, а вміст IgG - піднявся до неї при відсутності змін Igg A і M.

Слід відзначити, що зниження кількості Т- і збільшення В-лімфоцитів у вагітних із пієлонефритом відбуваються на тлі імуносупресії, характерної для нормальної вагітності (більше того, відсутність такої імуносупресії несприятливо відбивається на перебігу останньої). Нормалізація імунних показників після лікування свідчить про їх участь у процесі запалення і може слугувати критерієм санації (Елманов И.В., 1997).

Натомість Синюхин В.Н. и др. (1996) у хворих на гострий калькульозний пієлонефрит спостерігали тотальну депресію Т-, В- і NK-ланок імунітету. Зокрема, відносний вміст CD3$^+$-клітин складав 81,5% СН, абсолютний - 40% СН, CD4$^+$-клітин - відповідно 77% і 38%, CD8$^+$-клітин - 108% і 57%, CD72$^+$-клітин - 92,5% і 49%, CD16$^+$-клітин - 43,5% і 23%. ІРІ виявився знижений до 1,27±0,15 проти 1,77±0,12 в контролі (72% СН). Зазначимо, що відчутнішим змінам підлягають абсолютні показники. Прості розрахунки за залишковим принципом показують, що вміст 0-лімфоцитів складає 24,7% проти 10,5% в контролі. Під впливом 5-7 сеансів лазеротерапії затухання запального процесу супроводжувалося редукцією імунодефіциту чи навіть супернормалізацією. Так, вміст Т-гелперів/індукторів досягав 93% СН, ІРІ - 107% СН за рахунок зниження Т-супресорів/кіллерів до 88% СН, В-лімфоцитів - 106% і 121% СН (відповідно відносний і абсолютний рівні) NK-клітин - 124% і 138% СН, натомість відносний вміст 0-лімфоцитів цілком нормалізувався (11,4%).

У наступній роботі цієї ж клініки (Синюхин В.Н. и др., 2002) авторами підтверджено положення про тотальну імунодепресію під час гострого калькульозного (обстуктивного) пієлонефриту. Разом з тим, виявилося, що гострий необструктивний пієлонефит супроводжується менш вираженою імунодепресією. Так, якщо дефіцит CD3$^+$-клітин в першому випадку склав 41%, то в другому - лише 22%, стосовно CD3$^+$CD4$^+$-клітин відповідні цифри складають 57% і 18%, CD3$^+$CD8$^+$-клітин - 75% і 24%, що спричинило підвищення ІРІ до 135% і 113% СН. Натомість вміст "активних" лімфоцитів з фенотипом CD3$^+$HLA$^-$DR$^+$ при обструктивному пієлонефриті підвищувався у 8 разів проти 2,7 раза - при необструктивному. При аналізі змін з боку NK-ланки виявлено, що вміст лімфоцитів із фенотипом CD3$^-$CD16$^+$ складає відповідно 45% і 80% СН, натомість вміст CD3$^+$CD16$^+$-клітин (NK-Т-лімфоцитів), активність яких модулюється мікробами і

зв'язана із швидкістю переключення продукції і вивільнення прозапальних цитокінів, перевищив середньонормальний відповідно у 13,5 і 14 разів (!). Відмінності стосовно $CD20^+$-клітин мають якісний характер: якщо розвиток гострого калькульозного пієлонефриту супроводжується різкою В-лімфопенією (40% СН), то для необструктивного запалення характерний помірний В-лімфоцитоз (123% СН). При цьому гіперімуноглобулінемія G виявилася вираженішою у першому випадку (136% проти 116% СН), натомість гіперімуноглобулінемія А і М - у другому (128% і 313% проти 113% і 145% СН відповідно). Автори кваліфікують зміни в першій групі як стадію декомпенсації в імунному статусі, а в другій - як "напруження" імунного статусу і стадію компенсації. При цьому вони дотримуються положення, що порушення імунного статусу викликані гострим пієлонефритом, а не навпаки: імунодепресія сприяє розвитку опортуністичної інфекції.

Серед хворих, котрі поступали в стаціонар в стадії загострення хронічного калькульозного пієлонефриту, Савицкая К.И. и др. (1995) констатували гіперімуноглобулінемію М у 45%, G - у 66%, А - у 73%, недостатність Т-РУК - у 68%, В-РУК - у 52%.

У хворих на хронічний пієлонефрит в фазі активного запалення, спричинений уролітіазом (у 2/3) чи аденомою простати (у 1/3), Неймарк А.И. и др. (1995) теж виявили зниження абсолютного числа Т-лімфоцитів на 30,6%, відносного - на 21,3%, активних форм - на 19,7%, ранніх форм - на 65,9%, що поєднувалося із зниженням абсолютної кількості В-лімфоцитів на 46,7%, відносної - на 44,5%, вмісту IgM - на 74,2%, IgA - на 35,6% та підвищення - IgG на 70,4% і ЦІК на 51,9%. Рівень відновлених (?) форм Т-лімфоцитів (в оригіналі "восстановленных", мабуть, йдеться про "редуцированные", "деградированные" форми, тобто 0-лімфоцити) був вищим від контрольного на 47,3%. За авторами це свідчить про "імунодефіцит за клітинною ланкою, пригнічення В-лімфоцитарної ланки і функціональної активності В-лімфоцитів".

Стихання активного запалення, спричинене загальноприйнятою антибактеріальною терапією, супроводжувалося підвищенням відносної кількості Т-лімфоцитів на 13,5%, абсолютної - на 13,8%, В-лімфоцитів - відповідно на 5,5% і 39,1%. Підвищений вміст IgG зменшився на 49,4%, ЦІК - на 9,5%, тоді як знижений вміст IgA і IgM підвищився відповідно на 13,8% і 45,4%. Рівень ранніх форм Т-лімфоцитів зріс на 8,4%, активних - на 12,5%, а редукованих - знизився на 3,8%. Вираженіша клініко-лабораторна ремісія, досягнена завдяки додатковому застосуванню лазеротерапії, асоціювалася із повнішим відновленням імунного статусу. Так, приріст Т-лімфоцитів склав 11,9% і 20,6%, активних форм - 20,3%, ранніх - 13,9%.

Аналогічні результати були отримані Арбулиевым М.Г. и др. (1997) при спостереженні за хворими на гострий обструктивно-ретенційний калькульозний пієлонефрит. Пригнічення Т-ланки склало 39,7% і 30,4%, судячи за зниженням абсолютної і відносної кількості Т-лімфоцитів. Зниження вмісту В-лімфоцитів (на 48,8% і 46,9% відповідно) поєднувалося із зниженням рівня IgM на 78,3%, IgA - на 39,7% та підвищенням IgG на 82%. На 20-25-й день після операції та комплексної терапії суттєве стихання запального процесу супроводжувалося підвищенням абсолютного вмісту Т-лімфоцитів на 28,7%, В-лімфоцитів - на 44,2%, IgM - на 17,7%, IgA - на 50,6% в поєднанні із зниженням IgG на 62%. З другого боку, відсутність ефекту асоціювалась із збереженням імунодепресії.

Мерзляк С.В. (1999) в ранньому періоді після операції з приводу гострого обтураційного калькульозного пієлонефриту відзначив у хворих зниження відносного рівня Е-РУЛ всього до 91-95% СН, тоді як Еа-РУЛ - до 70-73% СН, при цьому співвідношення теофілінстійких і теофілінчутливих субпопуляцій зростало до 2,4-2,2 проти 1,8 в контролі за рахунок підвищення першої на 44-37% проти приросту другої субпопуляції всього на 8-11%. Це супроводжувалося підвищенням концентрації IgG на 52-47% і ЦІК - в 2,8-2,7 раза в поєднанні із зниженням IgM до 65-69% СН при збереженні IgA на рівні 95-92% СН. Загальновизнана терапія не спричиняла суттєвих змін вмісту ні пан-лімфоцитів, ні їх субпопуляцій, ні рівня ЦІК, при цьому підвищений рівень IgG знижувався до 131% СН, а знижений рівень IgM - підвищувався до 85% СН, разом з тим рівень IgA падав від 92% до 55% СН. Додаткове застосування антиоксиданта тіотриазоліну, поряд із вираженішим клінічним ефектом, чинило відчутнішу імунонормалізуючу дію. Так, вміст Еа-РУЛ зростав на 32%, IgM - на 44%, IgA - на 17%, натомість $Е_{ТФч}$-РУЛ і IgG - знижувався відповідно на 18,5% і 23,5%.

За аналогічних обставин на фоні цукрового діабету в цій же клініці (Бачурін В.І., Хаджихіє Фардін, 2000) констатовано таке ж зниження Е-РУЛ (до 89,5% СН), відчутніше - Еа-РУЛ (до 60% СН) в поєднанні із відчутнішим підвищення $Е_{ТФР}$-РУЛ (до 152% СН) та протилежним, гіпосупресивним, зсувом $Е_{ТФч}$-РУЛ (до 84% СН), що дало різке підвищення ІРІ - до 3,3.

Констатовано також зниження вмісту ЕАС-РУЛ до 67% СН, IgM - до 83% СН, підвищення ЦІК - в 2,4 раза, при відсутності суттєвих відхилень такого IgG (113% СН) та IgA (100,5% СН).

В руслі нашого викладу вельми цікаві дані Тарасова Н.И. и др. (2002). Виявляється, що прогностично несприятливим стосовно розвитку пієлонефриту після операцій з приводу нефролітіазу є поєднання гіперімуноглобулінемії А (125% СН) і М (111% СН) із гіпоімуноглобулінемією G (91% СН), тобто саме така констелляція, яка має місце у обстеженого нами контингенту ліквідаторів. Натомість у хворих на уролітіаз із нормальними рівнями IgA (107% СН), IgM (100% СН) і IgG (106% СН) констатовано гладкий післяопераційний період, що свідчить про збережений рівень захисних механізмів стосовно опортуністичної інфекції.

Паникратов К.Д. и др. (2001), порівнюючи початкові показники імунного статусу дітей з відсутніми та наявними післяопераційними ускладненнями інфекційного запального характеру, дійшли висновку, що гладкий післяопераційний період детермінується непорушеним функціонуванням Т- і В-ланок на фоні зменшення загальної кількості HLA-DR^+-лімфоцитів і зниження вмісту В-клітин без суттєвої зміни їх функціональної активності, за винятком синтезу IgA, рівень якого підвищений; натомість розвитку інфекційно-запальних ускладнень (у 71,4% випадків - гострого пієлонефриту) передує підвищена, стосовно першої групи, кількість активізованих лімфоцитів (і, як вже згадувалося, нейтрофілів) на фоні зниження готовності клітин до апоптозу, функціональної активності Т- і В-клітин і негативного прімування нейтрофілів. За нашими розрахунками, зробленими за приведеними авторами даними, середньогеометричний індекс стану Т-ланки у дітей із гладким перебігом післяопераційного періоду практично не відрізнявся від контрольного (98% СН), натомість активізація опортуністичної інфекції виявилася детермінованою початковим активізованим станом Т-ланки, індекс якого складав 138% СН. З другого боку, інтегральний стан В-ланки в останньому випадку виявився цілком нормальним (101% СН), тоді як гладкому післяопераційному періоду передувало відчутне пригнічення В-ланки (64% СН). Із врахуванням викладених попередньо даних про інтегральний стан фагоцитарної ланки у нас складається враження, що до імунодепресивної дії операційного стресу драматично чутливі особи із початково активізованим станом фагоцитарної і Т-ланок в поєднанні із нормальним (середньопопуляційним) станом В-ланки. Натомість у осіб із помірно зниженим відносно середнього рівнем фагоцитарної і В-ланок та нормальним станом Т-ланки стрес не спричиняє імунодепресії до рівня, достатнього для розвитку опортуністичної інфекції.

Експериментальні та клінічні дослідження патогенезу пошкоджень, викликаних тривалим впливом малих доз радіації, найгрунтовніше проведені групами авторів, очолюваних Ромодановим А.П. (1993) та Барабоєм В.А.(1996).

Наріжним каменем концепції патогенезу післярадіаційних порушень, висунутої школою Ромоданова А.П., є "післярадіаційна енцефалопатія", спричинена безпосередньою дією інкорпорованих радіонуклідів на ЦНС, передовсім гіпоталамус, яка, всупереч попереднім твердженням, виявилася не тільки не резистентною, а навпаки, високочутливою до радіації, навіть в малих дозах. З позицій концепції триєдиної нейро-ендокринно-імунної системи післярадіаційну енцефалопатію слід вважати патогенетичною основою виявлених нами порушень імунітету.

За Винницьким О.Р. (1993), є три фази розвитку післярадіаційної енцефалопатії: I - виникала у перші дні перебування в зоні аварії, проявлялася у більшості загальною слабкістю, головним болем, підвищеною втомою, запамороченням, поганим настроєм, сонливістю, нудотою, блюванням, кровотечами з десен чи носа, натомість у деяких осіб, навпаки, мали місце прояви ейфорії. II фаза - псевдоодужання - наступала через 3-4 тижні після відселення із 30-км зони і тривала 3-5 місяців, після чого переходила у III фазу - хронічної, прогресивно наростаючої декомпенсації. В цей період відновлювалися хворобливі явища з новими ознаками захворювання.

Поєднання скарг на загальну слабкість і підвищену втомлюваність з наявністю ознак гіпоталамічної дисфункції (артеріальної гіпертензії, метеочутливості чи імпотенції) Винницький О.Р. (1993) вважає обгрунтуванням діагнозу: діенцефальна дизадаптаційна дизергія. Вегетосудинні зміни за даних умов розглядаються лише як фрагмент клінічного синдрому. Найадекватнішим визначенням стану пацієнтів автор вважає тотальну дизадаптацію, внаслідок чого хворі погано пристосовуються до соціальних умов, фізичних і розумових навантажень, геофізичних змін, зокрема метеорологічних. В результаті дизергії значно збільшуються матеріальні витрати організму, що зумовлює швидке виснаження і втому, які автор класифікує як панастенію: нейропсихастенію з міастенічною компонентою.

Ураження гіпоталамуса, в свою чергу, викликає зміни в ендокринній і імунній системах. Ендокринні зрушення найчастіше проявляються дисфункцією щитовидної залози, імпотенцією чи

дисменореєю. Вплив патології діенцефальних структур на імунний статус виявляється загальним послабленням імунної системи, особливо кіллерної активності, що зумовлює дуже часті інфекційні захворювання або їх загострення.

Унікальну інформацію про вплив малих доз іонізувальної радіації на імунний статус хворих урологічного профілю дають результати досліджень мешканців м. Жовті Води з його специфічною радіаційною обстановкою, зумовленою видобутком та переробкою уранових руд. За даними Стуся В.П. та ін. (2000) на території міста виявлено біля 6 тис. аномалій, які характеризуються потужністю експозиційної дози 0,12-1 мР/год, біля 400 - 1-3 мР/год, 62 - понад 3 мР/год; в цілому близько 10% території міської забудови характеризується підвищеним рівнем радіації (понад 30 мкР/год). 70,5% обстежених житлових будинків мають еквівалентну рівноважну концентрацію радону понад 100 Бк/м^3, з них 3,5% - понад 1000 Бк/м^3, середнє значення - 633 Бк/м^3 при фоновому 40-50 Бк/м^3. Така несприятлива радіологічна обстановка супроводжується перевищенням регіональних показників розповсюдженості серед дорослого населення хронічного гломерулонефриту у 4 рази, нефролітіазу - у 3 рази, хронічного пієлонефриту - у 2 рази, як і хронічного бронхіту та інфаркту міокарда. При обстеженні урологічних хворих виявлено інкорпорацію (в нКі) ^{134}Cs 2,28-4,58; ^{137}Cs 0,59-1,44, що характеризує внутрішнє опромінювання, і ще вищий рівень радіоактивності при вимірюванні в одязі (2,16-5,44 і 1,05-2,16 відповідно), який характеризує зовнішнє опромінювання. Виявлено також ^{54}Mn (0,43-1,38), ^{65}Zn (0,43-2,33), ^{60}Co (1,24-1,75).

Позаяк перелічені речовини виводяться із організму нирками, об'єктом досліджень (Люлько О.В. та ін., 2000) стали різні категорії урологічних хворих, точніше їх імунний статус. Авторами не виявлено вірогідних розходжень між імунологічними параметрами хворих, котрі мешкають в різних екологічних умовах стосовно концентрації радону (І-й поверх; інші, окрім І-го; старий чи нові райони міста) чи працюють на шахті по видобутку руди. Натомість констатовано суттєві відхилення від нормальних показників. Найбільш відхиленим, на думку авторів, є гелперно-супресорний індекс (CD4$^+$/CD8$^+$): зниження на 22-45%, за рахунок, в основному, зниження вмісту гелперів (абсолютного - на 31-57%, відносного - на 46-57%), тоді як вміст супресорів складав 44-122% (абсолютний) та 54-88% (відносний) контрольного. Вміст Т-популяції (CD2$^+$,CD3$^+$) в цілому констатовано зниженим на 19-51% (абсолютний) та 38-52% (відносний). Судячи з даних, приведених в таблиці, ще в більшій мірі знижений вміст природних кіллерів: абсолютний - на 20-70%, відносний - на 67-81%. Натомість вміст В-лімфоцитів (CD22$^+$) виявився вищим від контрольного на 53-80% (абсолютний) та 28-60% (відносний). Це поєднувалося із зниженим відносно контролю вмістом в сироватці IgG на 39-48%, IgA - на 32-41% та IgM - на 19-34% (за винятком однієї групи з рівнем, аналогічним контрольному), а також ЦІК. Загальний вміст лімфоцитів в 4-х групах із 5-и перевищував контрольний на 18-33% (абсолютний) і 6-12% (відносний). Прості розрахунки, виконані нами на основі даних, викладених у таблиці, показують, що у хворих усіх 5-и груп абсолютний вміст 0-лімфоцитів перевищує контрольний рівень у 4,9-6,3 рази, відносний - у 4,3-5,5 рази. Це узгоджується з даними про зниження популяції Т- і NK-клітин на фоні лімфоцитозу і свідчить, як зауважують самі автори, про втрату Т-лімфоцитами поверхневих специфічних рецепторів. Фагоцитарна ланка імунітету теж виявилася пригніченою, про що свідчить зниження фагоцитарної активності нейтрофілів на 31-48%, фагоцитарного (мікробного) числа - на 37-44%.

Цитовані автори вважають, що в основі виявлених ними порушень імунного статусу у урологічних хворих, підданих дії малих доз радіації, лежать дефекти, викликані інтерлейкін-залежними імунодефіцитами. При цьому відзначається, що найважливішою ланкою імунної системи є Т-клітинна, яка володіє імунорегуляторними властивостями (регуляторна ланка імунітету); гелперно-супресорна взаємодія, вкупі із взаємодією з іншими імунокомпетентними клітинами і цитокінами, утворюють складну мережу імунологічних переплетень, що визначають у кінцевому рахунку силу імунної відповіді. На основі отриманих даних автори дійшли висновку про знижену здатність імуноцитів до активації, що спричиняє зниження проліферації, позаяк без активації клітин не можна очікувати їхнього диференціювання. Зниження проліферації супроводжується дефіцитом клону антигенспецифічних Т-гелперів, які активують цитотоксичність макрофагів. Зменшення кількості Т-лімфоцитів автори пов'язують, як вже було сказано, із втратою ними поверхневих специфічних рецепторів, опосередкованою пригніченням процесу відновлення мембранних білків, а також із дефіцитом Т-гелперів, котрі продукують ростові фактори Т-клітин. Зниження вмісту обидвох субпопуляцій Т-лімфоцитів зумовлене пригніченням функцій червоного кісткового мозку, матриксу регенерації імунокомпетентних клітин. Зниження вмісту NK-клітин

автори вважають наслідком їх дегрануляції та дефіциту лімфопоетичної функції кісткового мозку, а підвищення В-клітин - подразнення В-ланки імунітету.

Детальний аналіз літератури дозволяє дійти висновку, що зміни імунного статусу різних категорій осіб, підданих дії факторів чорнобильської катастрофи (малі дози іонізувальної радіації і хронічний стрес як радіогенної, так і психогенної природи), в принципі, однотипні.

Викладене стало підставою для висунення гіпотези патогенезу нефролітіазу у ліквідаторів. Ключовою ланкою, мабуть, є дистрофічні зміни епітелію дистальних відділів нефрона, а саме ділянки смочочка, зумовлені, в свою чергу, порушенням мікроциркуляції та активацією перекисного окислення фосфоліпідів цитомембран, причому як уротелія, так і ендотелія судин. Патогенез циркуляторних порушень включає, окрім морфологічних змін ендотелія, які супроводжуються пермеабільними порушеннями, функціонально-біохімічні зміни, зокрема підвищення реактивності до вазоконстрикторних і/або зниження - до вазодилататорних нервових і/або гуморальних регуляторних впливів; дисбаланс між продукцією місцевих ендотеліальних вазоактивних чинників, зокрема простакоїдів, лейкотрієнів і тромбоксанів. Ще однією ланкою патогенезу мікроциркуляторних порушень є автосенсибілізація власними тканинними антигенами, як "забар'єрних" органів, передовсім головного мозку, внаслідок підвищення проникності ГЕБ, так і інших, зокрема щитовидної залози і нирок, які набувають антигенних властивостей внаслідок радіаційного враження. Систематична антигенна стимуляція впродовж тривалого часу призводить до підвищення рівня ЦІК, особливо на тлі уповільнення їх елімінації через ослаблення макрофагоцитарної ланки імунітету. ЦІК ініціюють пошкодження тканин шляхом індукування запального процесу в місцях їх відкладення, в тому числі на епітелії судин. Продукти тканинного розпаду викликають автоантигенну стимуляцію В-лімфоцитів, утворення автоантитіл і лімфоцитів-кіллерів, сенсибілізованих до власних тканин. Сприятливим фоном для автоімунного процесу є зниження функції Т-супресорів. В результаті створюються передумови для участі автоантитіл і сенсибілізованих лімфоцитів у розвитку віддалених наслідків радіаційного впливу. Пошкодження ендотелію судин нирок, слід гадати, зумовлює зменшення секреції ним урокінази. Ще одним джерелом урокінази є лейкоцити, підлеглі депресорній дії радіації і стресу. Як наслідок - ослаблення місцевого протеолізу (фібринолізу); на користь цього припущення свідчать дані про підвищення у ліквідаторів загальної антипротеазної активності сироватки крові більш як у 2 рази (Клименко В.И., Любарец Т.Ф., 1993). За даних обставин має місце стресогенне виснаження фібринолітичного потенціалу ендотелію судин, в т.ч. ниркових. Підвищений вихід із дистрофічного епітелію лейцинамінопептидази веде до деградації інгібіторів кристалізації (білків і глюкозамінів), що вкупі із ослабленням місцевого тканинного фібринолізу сприяє утворенню матриці. З другого боку, стресогенне зниження вмісту літолітичних і підвищення - літогенних субстанцій, особливо на фоні вродженої оксало- чи уратоурії, створюють умови для седиментації солей. За умов підтримання на певному (докритичному) рівні стану контактних захисних систем уролітіаз залишається асептичним. Зниження рівня захисних сил нижче від критичної межі зумовлює розвиток опортуністичної інфекції - калькульозного пієлонефриту, латентного чи активного, залежно від вираженості імунодепресії, із можливим розвитком ремісії при спонтанній чи індукованій лікуванням редукції імунодепресії. Імунний статус детермінує вираженість як запального процесу, так і порушень ниркових функцій.

РОЗДІЛ 9
ОСОБЛИВОСТІ ДІЇ БАЛЬНЕОТЕРАПІЇ НА КУРОРТІ ТРУСКАВЕЦЬ НА ОКРЕМІ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ ЛІКВІДАТОРІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС З РІЗНИМ СТУПЕНЕМ ІМУНОДИСФУНКЦІЇ

9.1. Формування однорідних за імунним статусом груп осіб

Формування однорідних груп реалізовано методом кластерного аналізу. Застосування кластерного аналізу робить можливим **одночасне** врахування **усіх** ознак. Врахування усієї сукупності ознак осіб, взятих в їх взаємозв'язку і зумовленості одних з них (похідних) іншими (основними, визначальними) дає змогу здійснити природну класифікацію, яка відображує природу речей, їх суть. Вважається, що пізнання суті об'єкта зводиться до виявлення тих його якісних властивостей, котрі власне і визначають даний об'єкт, відрізняють його від інших .

Кластеризація контингенту пацієнтів реалізована ітеративним методом k-means clustering за програмою "Statistica". В даному методі об'єкт відносять до того класу, евклідова віддаль до якого мінімальна. Головний принцип структурного підходу до виділення однорідних груп полягає в тім, що об'єкти одного класу близькі, а різних – віддалені. Іншими словами, кластер (образ) – таке нагромадження точок в n-мірному геометричному просторі, в якому середня міжточкова віддаль менша за середню віддаль від даних точок до решти. Виділено 4 кластери. Евклідові віддалі параметрів 52 членів I кластеру до його респективного центру склали 0,56-7,61; 4 членів II кластеру – 1,93-1,95; 66 членів III кластеру – 0,47-6,32 і 18 членів IV кластеру – 1,18-3,89. Натомість дистанції між цетрами I-II – 18,3; I-III – 4,5; I-IV – 9,4; II-III – 22,9; II-IV – 25,5; III-IV – 5,0. Отже, кластеризація проведена цілком коректно.

Виявлено, що характерними рисами образу членів I кластеру є ослаблення фагоцитарної ланки на 11-55%, зниження на 12% рівня IgG – головного опсоніна, підвищення на 14-15% рівнів Igg A і M та ТНГАТ за мінімального дефіциту (-6%) Т-лімфоцитів. Особи II кластеру характеризуються глибокою депресією Ф-ланки (зниження параметрів на 45-88%) і вираженішою активізацією В-ланки (+22-23%). Аналогічний ступінь активізації В-ланки у осіб III кластеру поєднується із незначним (на 10-19%) зниженням параметрів нейтрофілів за нормальних НСТТ. У осіб IV кластеру нормальний стан Ф-ланки поєднується із помірним зниженням вмісту Т-лімфоцитів (-18%), вираженішим – IgG (-40%) та максимальною активізацією В-ланки (на 45-65%). Окрім того, має місце підвищення ЗАПА і ППРА плазми, котрі, як відомо, чинять суттєвий вплив на імунні процеси.

9.2. Особливості дії бальнеотерапії на Т- та кіллерну ланки імунітету

З метою інтегральної оцінки використано розроблену трускавецькою науковою школою (Попович І.Л. та ін., 2003) трирівневу методику.

При цьому для кожного показника спочатку обчислюється середнє значення (X), його стандартне відхилення (σ) та коефіцієнт варіації (Cv):

$Cv = \sigma / X$ (1).

Далі визначається індекс девіації (I_D):

$I_D = X/R$ (2).

На другому етапі спочатку для кожної ознаки обчислюється величина індексу t за формулою:

$t_i = 1-\exp\{-\exp[-0,86\ln I_D/ \ln(1-Cv)]+2\}$ (3).

Після цього з сукупності індексів t вираховується узагальнюючий показник T:

$T = (t_1 \cdot t_2 \cdot ... \cdot t_n)^{1/n}$ (4).

На третьому етапі, згідно із оригінальною методикою, відхилення кожного параметра від референтної величини виражаються нормованою евклідовою віддаллю (d) з врахуванням коефіцієнта вагомості (a) за формулою:

$d=(I_D-1)\cdot a/C_V$ (5).

Ми відмовилися від використання коефіцієнта вагомості, позаяк ставлення до нього в літературі неоднозначне. На завершення із індексів d окремих ознак вираховували усереднений інтегральний індекс D:

$D = (\Sigma d^2/n)^{0,5}$ (6).

Опираючись на класичну шкалу E. Harrington (1965), за якою дуже сильна вираженість ознаки оцінюється в 1; сильна - 0,9; більша від середньої, але не сильна - 0,715; середня - 0,5; слабка - 0,285; дуже слабка - 0,1; а відсутність ознаки - 0, ми пропонуємо уточнити існуючу кваліативно-квантитативну шкалу оцінки імунодисфункції. При цьому спочатку із рівняння (3) виводимо рівняння для обчислення I_D, після чого, підставивши I_D в рівняння (5), отримуємо рівняння для обчислення d:

d = {exp[-1,163ln(1-Cv)][-lnln(1-t)-2]-1} (7).

Виявивши, що усереднений коефіцієнт варіації C_V для 37 параметрів імунного статусу та неспецифічного захисту складає 0,267, і підставивши його в рівняння (7), отримуємо уточнений варіант шкали (табл.9.1).

Таблиця 9.1

Квалітативно-квантитативна шкала оцінки імунодисфункції

Міра відхилення від норми	Ст.	Параметри оцінки	
		T,t	D,d
Відсутня	0	>0,992	<0,53
Дуже слабка	Іа	0,992-0,900	0,53-1,29
Слабка	Іб	0,899-0,715	1,30-1,77
Середня	IIа	0,714-0,500	1,78-2,15
Більша за середню	IIб	0,499-0,285	2,16-2,52
Значна	IIIа	0,284-0,100	2,53-2,94
Дуже значна	IIIб	<0,100	>2,94

Конкретні величини показників Т- та кіллерної ланок імунітету у осіб різних кластерів наведені у табл. 9.2.

Таблиця 9.2

Особливості бальнеореакцій показників Т- та кіллерної ланок імунітету у осіб різних кластерів

	Кластер	Донори	Перший	Другий	Третій	Четвертий
№	Показник (n)	20	52	4	66	18
1.	$CD3^+$-лімфоцити, %	54,5±1,3	51,5±0,9 51,9±0,9	49,9±1,9* 54,2±2,1	49,6±0,9* 51,4±0,7*	44,8±1,7* 52,4±1,3#
2.	$CD4^+$-лімфоцити, %	35,5±1,6	33,2±1,5 35,3±1,5	37,8±1,3 35,5±2,0	34,4±1,3 37,7±1,2	35,3±1,7 38,8±1,6
3.	Еа-РУЛ, %	29,6±1,6	18,7±0,8* 20,2±0,7*	12,5±2,0* 20,0±1,9*#	19,5±0,8* 20,8±0,7*	15,8±1,5* 20,1±1,4*
4.	$Е_{ТФР}$-РУЛ, %	33,2±1,7	28,8±1,3* 30,3±1,1	28,0±1,8* 32,0±2,0	27,9±1,1* 31,2±0,9#	24,2±2,2* 32,4±1,3#
5.	$Е_{ТФч}$-РУЛ, %	20,9±1,1	20,7±0,9 19,6±1,0	19,0±0,3 21,5±1,0#	18,6±0,8 18,0±0,7*	15,2±0,8* 18,3±1,2#
6.	РБТЛ на ФГА	65,2±2,8	48,6±1,4* 52,6±1,3*#	47,5±3,0* 48,0±3,2*	44,5±1,6* 49,7±1,2*#	41,0±2,9* 51,0±2,0*#
7.	$CD8^+$-лімфоцити, %	24,8±0,9	24,1±0,6 23,4±0,7	22,7±0,4# 25,1±0,1#	22,4±0,6* 22,3±0,5*	19,3±0,8* 22,7±1,0#
8.	$CD16^+$-лімфоцити, %	14,9±2,1	5,6±0,7* 7,9±0,7*	4,1±0,7* 4,8±0,7*	6,7±0,7* 8,2±0,79	4.0±0,7* 8,4±1,1*#
9.	ПКА, %	29,4±4,9	9,7±1,4* 13,9±1,5*#	6,6±1,3* 7,8±1,5*	11,8±1,5* 14,6±1,4*	6,4±1,2* 14,9±2,3*#
10.	АЗЦ, %	32,3±3,5	21,5±2,2* 29,5±1,9#	18,5±4,1* 22,5±4,1	23,0±1,7* 29,3±1,7#	17,3±4,0* 30,6±3,9#

Примітки: 1. В кожній графі верхній рядок - початкові параметри, нижній - кінцеві.

2.Параметри, вірогідно відмінні від нормальних, позначені *.

3. Вірогідні розбіжності між кінцевими та початковими параметрами позначені #.

Таблиця 9.3

Особливості бальнеореакцій індексів відхилення від норми Т-ланки імунітету у осіб різних кластерів

Кластер (n)		Перший (52)		Другий (4)		Третій (66)		Четвертий (18)	
Показник		П	К	П	К	П	К	П	К
$CD3^+$-	I_D	0,945	0,952	0,916	0,994	0,910	0,943	0,882	0,961
лімфоцити	t	0,991	0,993	0,973	0,999	0,968	0,990	0,781	0,995
(Cv = 0,101)	d	-0,545	-0,475	-0,832	-0,059	-0,891	-0,564	-1,762	-0,386
$CD4^+$-	I_D	0,935	0,994	1,065	1,0	0,969	1,062	0,994	1,093
лімфоцити	t	0,997	0,999	0,997	1,0	0,999	0,997	0,999	0,995
(Cv = 0,207)	d	-0,314	-0,029	0,314	0	-0,150	0,300	-0,029	0,449
Еа-РУЛ	I_D	0,632	0,682	0,422	0,676	0,659	0,703	0,534	0,679
(Cv = 0,254)	t	0,853	0,910	0,445	0,904	0,886	0,927	0,690	0,907
	d	-1,449	-1,252	-2,276	-1,276	-1,343	-1,169	-1,835	-1,264
$Е_{ТФР}$-РУЛ	I_D	0,867	0,913	0,843	0,964	0,840	0,940	0,729	0,976
(Cv = 0,227)	t	0,990	0,996	0,985	0,998	0,984	0,997	0,923	0,999
	d	-0,586	-0,383	-0,692	-0,159	-0,705	-0,264	-1,194	-0,106
$Е_{ТФЧ}$-РУЛ	I_D	0,990	0,938	0,909	1,029	0,890	0,861	0,727	0,876
(Cv = 0,236)	t	0,999	0,998	0,996	0,999	0,994	0,990	0,931	0,942
	d	0,042	0,263	0,386	-0,123	0,466	0,589	1,157	0,525
РБТЛ на	I_D	0,745	0,807	0,729	0,736	0,683	0,762	0,629	0,782
ФГА	t	0,899	0,957	0,876	0,887	0,800	0,918	0,687	0,938
(Cv = 0,194)	d	-1,314	-0,995	-1,397	-1,361	-1,634	-1,227	-1,912	-1,124

Примітка. Відзначено ступінь відхилення від норми (за індексом d) кожного параметра

Проте вони, через свою різномасштабність, мало інформативні в плані інтегральної оцінки тієї чи іншої ланки та ефекту бальнеотерапії, тому слугують лише для обчислення відповідних індексів, приведених у табл. 9.3 і 9.4.

Таблиця 9.4

Особливості бальнеореакцій індексів відхилення від норми кіллерної ланки імунітету у осіб різних кластерів

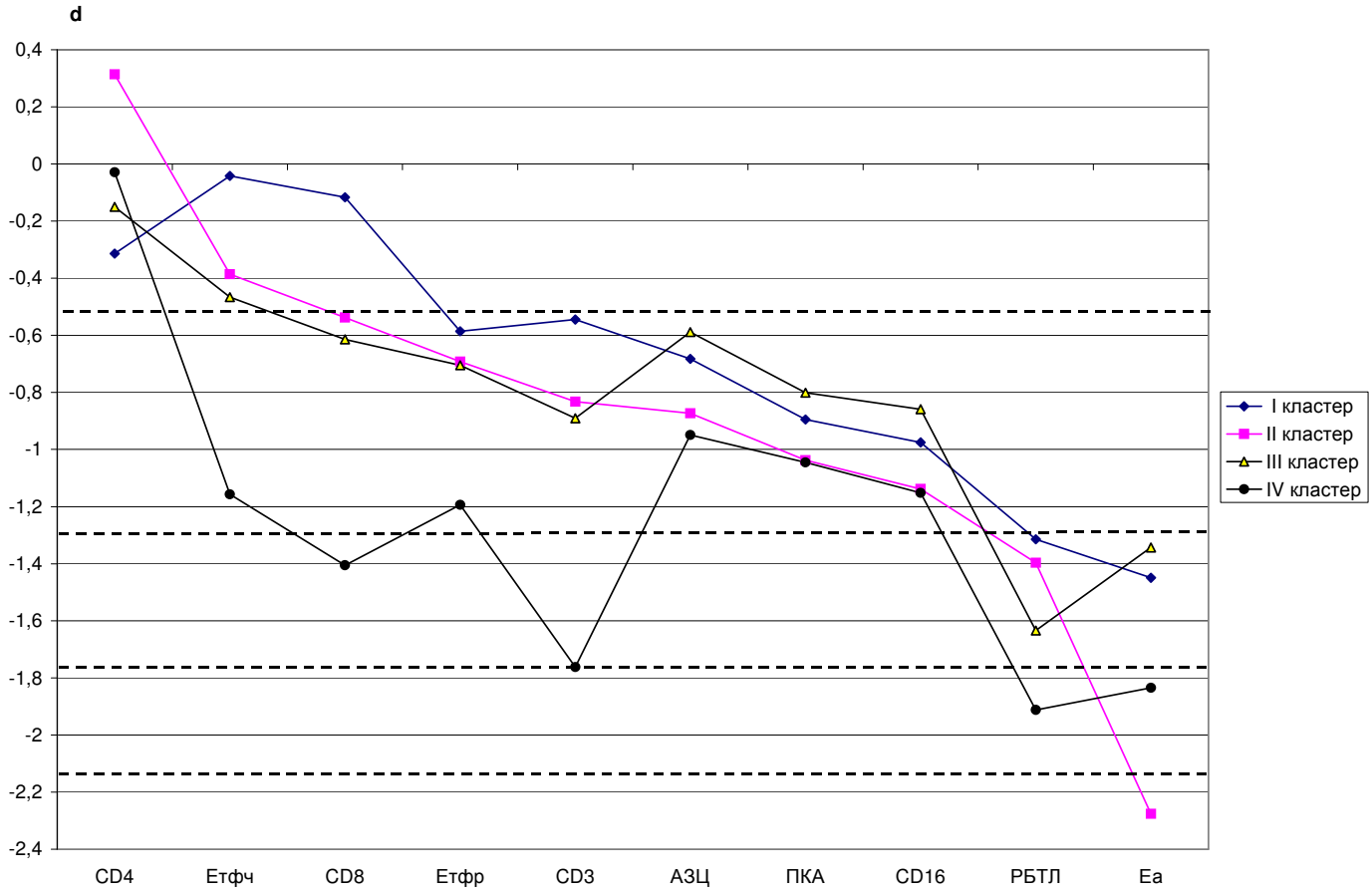
Кластер (n)		Перший (52)		Другий (4)		Третій (66)		Четвертий (18)	
Показник		П	К	П	К	П	К	П	К
$CD8^+$-	I_D	0,972	0,943	0,915	1,012	0,903	0,899	0,778	0,915
лімфоцити	t	0,998	0,996	0,991	0,999	0,988	0,987	0,879	0,991
(Cv = 0,158)	d	-0,117	-0,316	-0,538	0,076	-0,614	-0,639	-1,405	-0,536
$CD16^+$-	I_D	0,379	0,527	0,275	0,325	0,453	0,550	0,266	0,560
лімфоцити	t	0,961	0,986	0,916	0,942	0,977	0,988	0,910	0,989
(Cv = 0,631)	d	-0,975	-0,743	-1,138	-1,060	-0,859	-0,706	-1,152	-0,691
ПКА	I_D	0,330	0,473	0,224	0,265	0,401	0,497	0,218	0,507
(Cv = 0,748)	t	0,975	0,990	0,945	0,960	0,985	0,992	0,942	0,992
	d	-0,895	-0,705	-1,037	-0,983	-0,801	-0,672	-1,045	-0,659
АЗЦ	I_D	0,666	0,913	0,573	0,697	0,712	0,907	0,536	0,947
(Cv = 0,489)	t	0,988	0,999	0,973	0,990	0,992	0,998	0,964	0,999
	d	-0,683	-0,178	-0,873	-0,620	-0,589	-0,190	-0,949	-0,108

На основі отриманих індексів побудовано профілі Т- і кіллерної ланок імунітету, які дозволяють виявити особливості образів-кластерів.

Видно (рис. 9.1), що характерною рисою імунного образу осіб I кластера, яка вирізняє їх з-поміж інших кластерів, є розміщення в середній зоні норми параметрів Т-супресорів і Т-кіллерів.

Натомість особи IV кластера характеризуються дефіцитом останніх субпопуляцій, а також теофілінрезистентної субпопуляції Т-лімфоцитів та Т-популяції в цілому; слід відзначити і глибшу функціональну депресію Т-лімфоцитів - до IIа ст. проти Iб ст. у решти кластерів. II кластер вирізняється з-поміж інших розміщенням рівня Т-гелперів/індукторів у верхній зоні діапазону норми в поєднанні із максимальним дефіцитом "активної" субпопуляції. Чотири параметри III кластера майже співпадають з такими II кластера, ще п'ять параметрів знаходяться в аналогічних зонах шкали, і лише за рівнем Еа-РУЛ має місце суттєва розбіжність.

Рис. 9.1. Початкові профілі Т- і кіллерної ланок імунітету у осіб різних кластерів



В цілому у осіб I кластера три параметри знаходяться в зоні норми, п'ять - в зоні дефіциту Іа ст. і лише два - Іб ст. Інтегральний індекс D_6 Т-ланки складає -0,872, індекс D_4 К-ланки: -0,750, що свідчить за дефіцит Іа ст. Майже аналогічна кваліативно-квантитативна міра депресії обидвох ланок має місце у осіб III кластера: - 0,963 і -0,725. При цьому в зоні норми виявлено два параметри, в зоні Іа ст. - шість, Іб ст. - два. II кластер теж в цілому імунологічно кваліфікується як дефіцит Іа ст. (-1,158 і -0,925), разом з тим констатовано наявність одного параметра в межах IIб ст.

Натомість IV кластер за станом К-ланки знаходиться в нижній зоні Іа ст. (D_4 = -1,150), а за станом Т-ланки - на межі між Іа і Іб ст. (D_6 = -1,305), що зумовлено дефіцитністю двох параметрів на рівні IIа ст., ще двох - Іб ст., п'яти - Іа ст. за наявністю єдиного нормального.

За рис. 9.2 можна скласти враження про кластерні особливості бальнеореакцій параметрів Т-ланки. Видно, що вміст пан-Т-лімфоцитів у осіб I, II і IV кластерів досягає зони норми, і лише в III кластері зупиняється перед її межею (-0,564 при нормі -0,53). Аналогічна за скерованістю, але ще сприятливіша за кінцевим підсумком динаміка констатована щодо вмісту теофілінрезистентної субпопуляції Т-лімфоцитів: нормалізація досягається в усіх кластерах. Початково нормальний рівень гелперів/індукторів під впливом бальнеотерапії коливається в усіх кластерах в межах діапазону норми. При цьому в осіб I і II кластерів має місце переміщення із периферії до центру, натомість в III і IV кластері - із центру до верхньої межі. Стосовно теофілінчутливих Т-лімфоцитів (супресорів) можна відзначити відсутність суттєвої динаміки початково нормальних індексів у осіб I і II кластерів, формальну редукцію гіпосупресії в IV кластері та дрейф критичного рівня цієї субпопуляції (від -0,466) за нижню межу норми (до -0,589). Для динаміки вмісту "активної" субпопуляції характерне зменшення дефіциту від Іб до Іа ст. у осіб I і III кластерів та від IIб до Іа ст. - у осіб II і IV кластерів. Менш сприятлива в цілому динаміка функціональної активності Т-лімфоцитів: якщо в I і III кластерах має місце редукція гіпофункції від Іб до Іа ст., в IV - від IIа до Іа ст., то в осіб II кластера суттєвих змін не виявлено.

Рис. 9.2. Особливості бальнеореакцій параметрів Т-ланки (за індексами d) у осіб різних кластерів

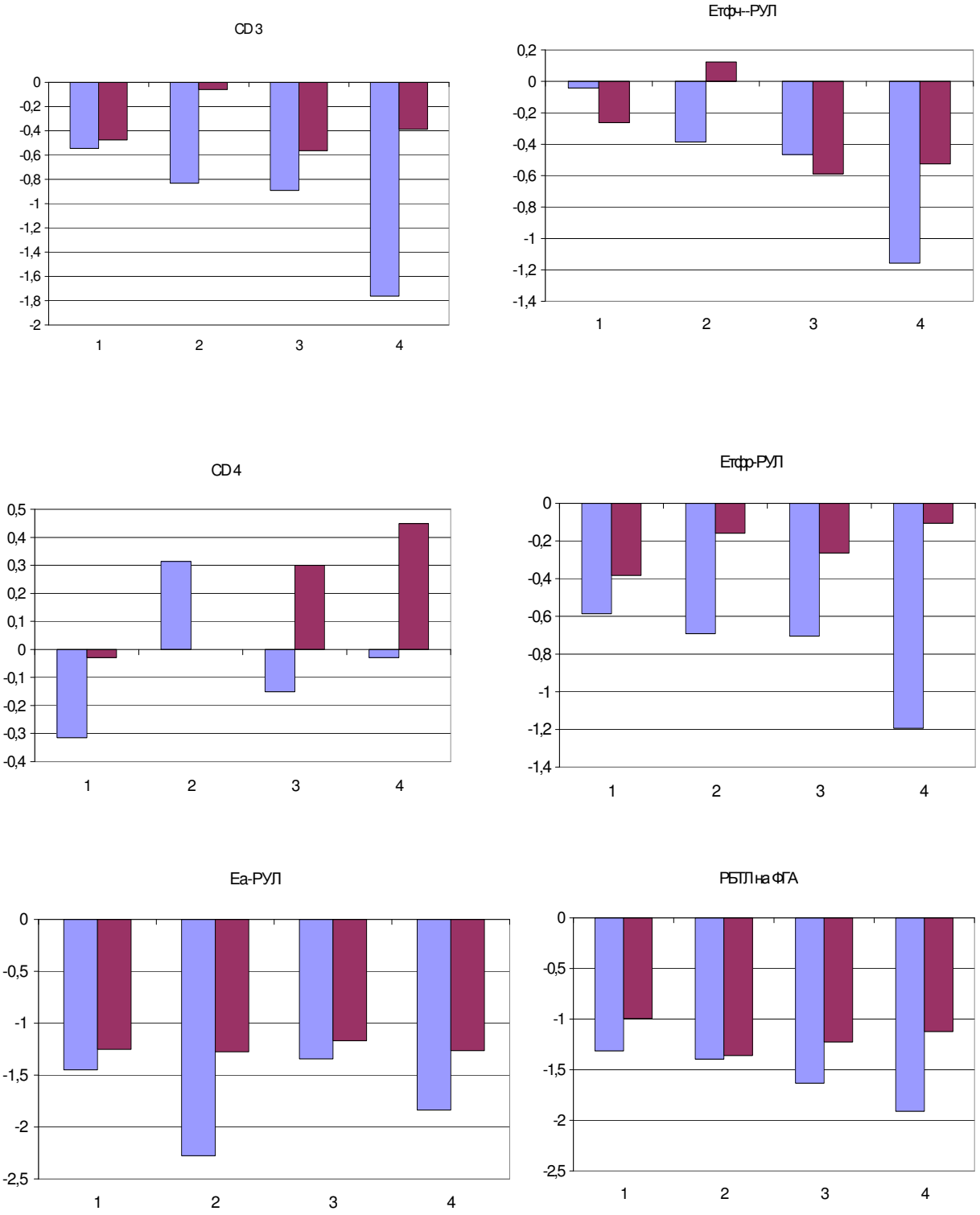
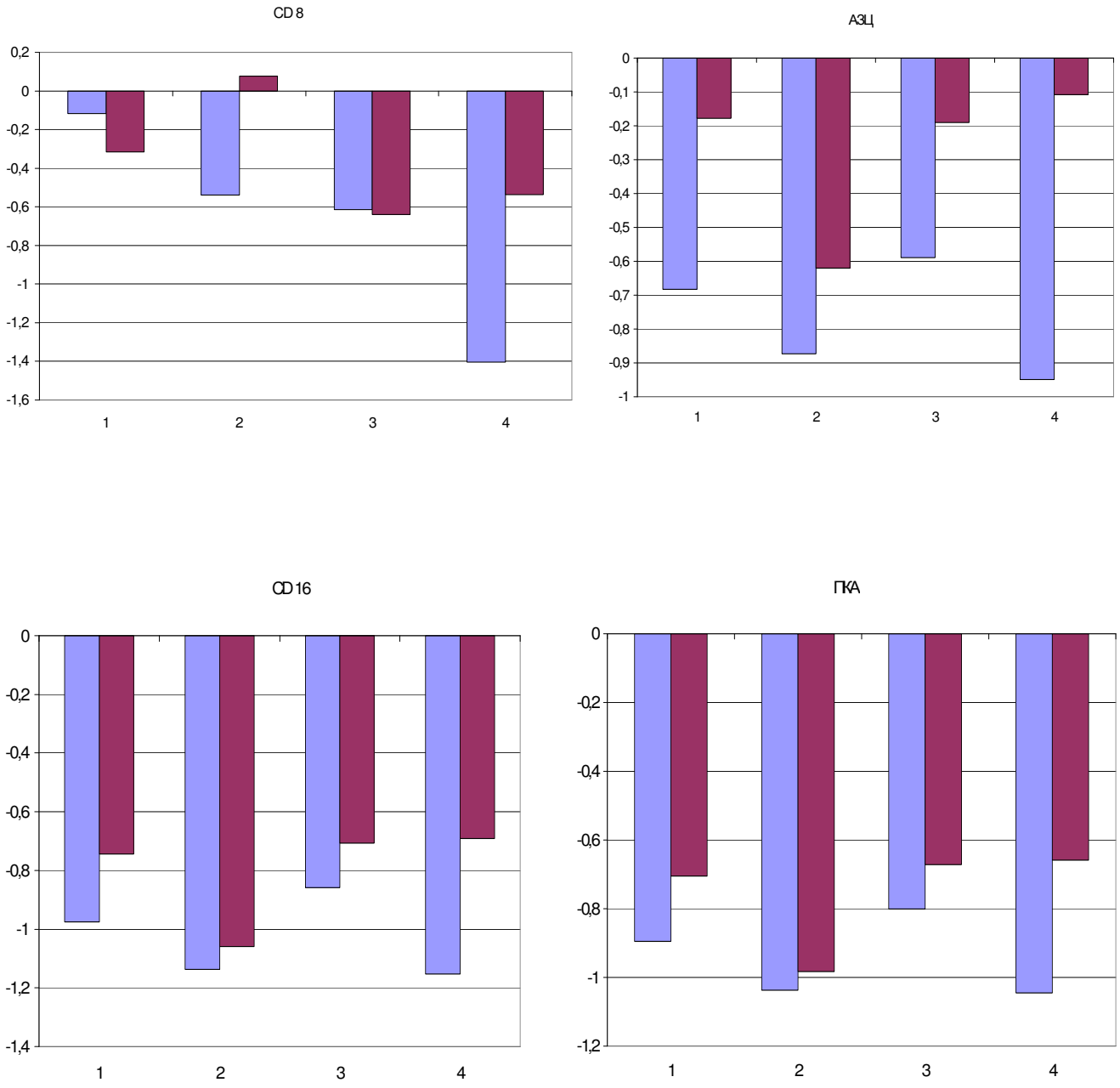


Рис. 9.3. Особливості бальнеореакцій параметрів кіллерної ланки (за індексами d) у осіб різних кластерів



Візуальний аналіз бальнеореакцій параметрів кіллерної ланки (рис. 9.3) дає підстави констатувати, що максимальний дефіцит Т-кіллерів у осіб IV кластера зменшується від Іб до Іа ст. Менше виражений дефіцит $CD8^+$-клітин в II кластері під впливом бальнеотерапії цілком редукується, натомість приблизно такий же їх рівень у осіб III кластера залишається без змін. Відсутні суттєві зміни і в I кластері, проте в межах діапазону норми. Початковий дефіцит вмісту натуральних кіллерів, приблизно в одинаковій мірі виражений в усіх кластерах, під впливом бальнеотерапії скорочується, залишаючись, проте, в межах Іа ст. При цьому найвідчутніші зміни мають місце в IV кластері, а найменші - в II. Сказане цілком стосується і природної (антитіланезалежної) кіллерної активності. Натомість антитілазалежна цитотоксичність, здійснювана К-кіллерами, початково пригнічена до рівня Іа ст., цілком нормалізується у осіб трьох кластерів і лише в II кластері її рівень ледь не досягає нижньої межі норми.

9.3. Особливості дії бальнеотерапії на В- та фагоцитарну ланки імунітету

Аналіз результатів, викладених в табл. 9.5 і 9.6, свідчить, що початковий стан В-ланки осіб I кластера характеризується дуже слабко вираженим зниженням рівня IgG в поєднанні із підвищенням в такій же мірі вмісту В-лімфоцитів, IgA та IgM, титру неповних гетерофільних антитіл (ТНГАТ), а також дуже значно підвищеним рівнем ЦІК. В цілому стан В-ланки оцінено як активізація Іб ст. Аналогічний початковий інтегральний стан констатовано і у осіб III кластера, разом з тим він характеризується відсутністю гіпоімуноглобулінемії G, меншою гіперЦІКемією, натомість відчутнішою гіперімуноглобулінемією А і М.

В IV кластері має місце активація IIа ст. завдяки понадсередньо вираженій мірі підвищення рівня Igg A і M, ТНГАТ, дуже значній - ЦІК за нормального рівня В-лімфоцитів та дуже слабкого зниження - IgG. Максимальна міра активізації (IIIб ст.) констатована у осіб II кластера.

Найбільший вклад у інтегральний індес D_6 вносить гіперЦІКемія. Це поєднується із максимальними В-лімфоцитозом і гіпоімуноглобулінемією G.

Таблиця 9.5

Особливості бальнеореакцій показників В- ланки імунітету у осіб різних кластерів

	Кластер		Донори	Перший	Другий	Третій	Четвертий
№	Показник (n)		20	52	4	66	18
1.	$CD19^+$-лімфоцити, %	П	20,3±0,4	21,4±0,3*	22,6±0,7*	21,4±0,3*	20,8±0,4
		К		21,8±0,3*	18,8±0,3*#	21,2±0,4	21,8±0,6*
2.	IgG, г/л	П	11,5±0,5	9,5±0,4*	7,8±0,8*	9,5±0,6*	9,0±0,8*
		К		10,9±0,4*	9,4±0,6*	10,4±0,5	9,8±0,7
3.	IgA, г/л	П	1,90±0,08	2,19±0,08*	2,33±0,12*	2,36±0,08*	2,78±0,15*
		К		2,16±0,08*	1,96±0,11#	2,21±0,06*	2,11±0,12#
4.	IgM, г/л	П	1,15±0,06	1,31±0,05*	1,39±0,08*	1,40±0,05*	1,67±0,09*
		К		1,29±0,04	1,17±0,06#	1,31±0,04*	1,26±0,07#
5.	ЦІК, од.	П	54±4	123±10*	215±14*	110±6*	119±9*
		К		120±10*	95±8*#	106±5*	108±10*
6.	ТНГАТ (реакція Coombs)	П	9,2±0,3	10,6±0,5*	11,5±1,0*	11,8±0,6*	15,2±1,3*
		К		10,4±0,5	9,1±1,3	10,6±0,4*	10,0±0,8#

Приміки. 1. * - показники, вірогідно відмінні від нормальних.

2. # - вірогідна розбіжність між початковими (П) і кінцевими (К) груповими показниками.

Таблиця 9.6

Особливості бальнеореакцій індексів відхилення від норми В- ланки імунітету у осіб різних кластерів

Кластер (n)		Перший (52)		Другий (4)		Третій (66)		Четвертий (18)	
Показник		П	К	П	К	П	К	П	К
$CD19^+$-лімфоцити (Cv=0,096)	I_D	1,054	1,074	1,113	0,926	1,054	1,044	1,025	1,074
	t	0,991	0,982	0,948	0,979	0,991	0,994	0,998	0,982
	d	+0,563	+0,771	+1,117	-0,771	+0,563	+0,458	+0,260	+0,771
IgG (Cv=0,253)	I_D	0,826	0,948	0,678	0,817	0,826	0,904	0,783	0,852
	t	0,985	0,998	0,905	0,983	0,997	0,999	0,972	0,997
	d	-0,688	-0,206	-1,273	-0,723	-0,687	-0,378	-0,858	-0,584
IgA (Cv=0,189)	I_D	1,153	1,137	1,226	1,032	1,242	1,163	1,463	1,111
	t	0,984	0,987	0,959	0,998	0,952	0,981	0,788	0,992
	d	+0,810	+0,725	+1,196	+0,169	+1,280	+0,862	+2,450	+0,587
IgM (Cv=0,182)	I_D	1,139	1,122	1,209	1,017	1,217	1,139	1,452	1,096
	t	0,985	0,989	0,962	0,999	0,958	0,985	0,776	0,993
	d	+0,764	+0,670	+1,148	+0,093	+1,192	+0,764	+2,484	+0,527
ЦІК (Cv=0,386)	I_D	2,278	2,222	3,981	1,759	2,037	1,963	2,204	2,000
	t	0,823	0,836	0,476	0,935	0,878	0,895	0,840	0,887
	d	+3,311	+3,166	+7,723	+1,966	+2,687	+2,495	+3,119	+2,591
ТНГАТ (Cv=0,267)	I_D	1,152	1,130	1,250	0,989	1,283	1,152	1,652	1,087
	t	0,993	0,995	0,981	0,999	0,975	0,993	0,841	0,997
	d	+0,569	+0,487	+0,936	-0,041	+1,060	+0,569	+2,442	+0,326

Фагоцитарна ланка, на відміну від В-ланки констатована в цілому пригніченою (табл. 9.7 і 9.8).

Таблиця 9.7

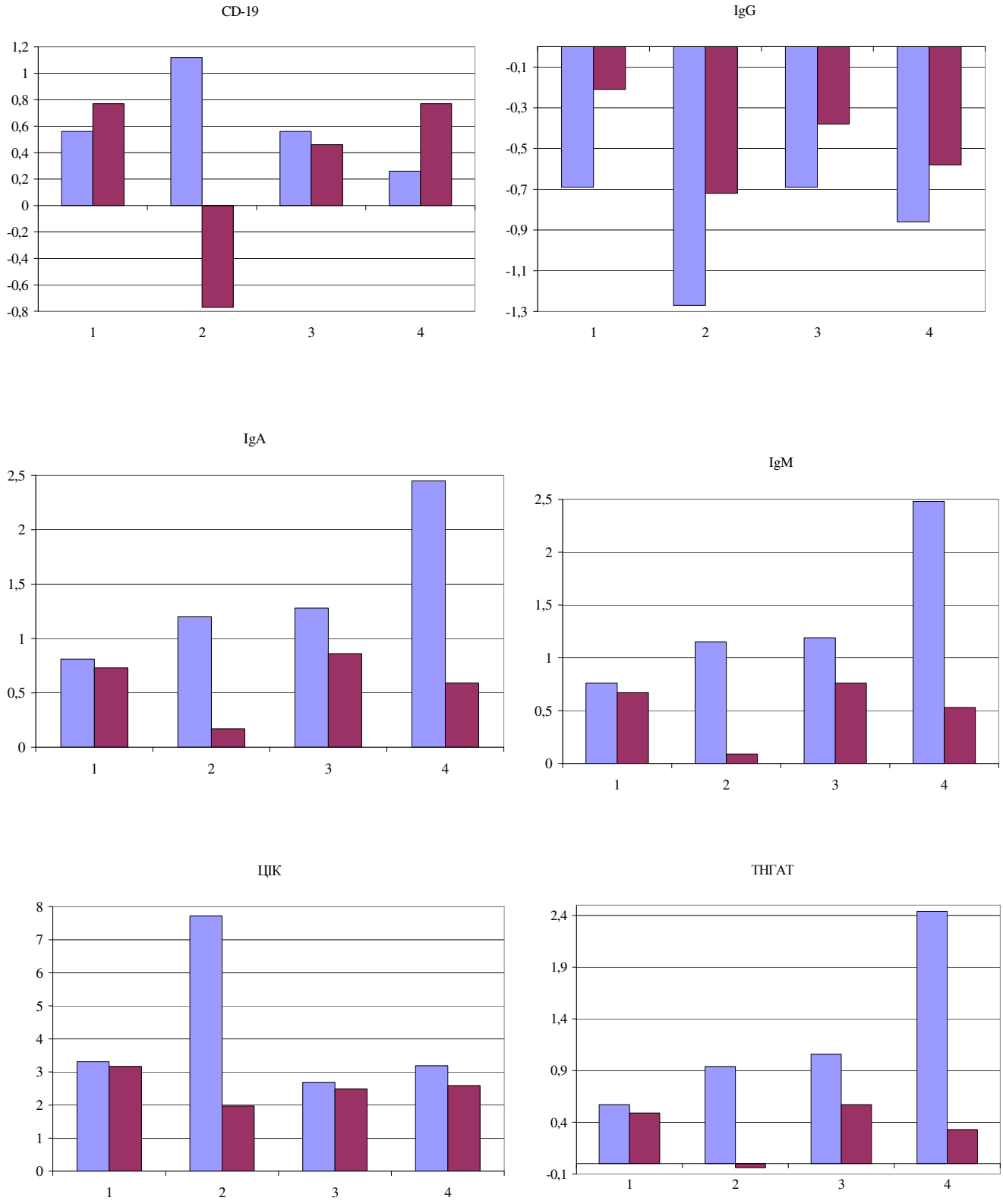
Особливості бальнеореакцій показників фагоцитарної ланки імунітету у осіб різних кластерів

	Кластер		Донори	Перший	Другий	Третій	Четвертий
№	Показник (n)		20	52	4	66	18
1.	Пан-нейтрофіли, Г/л	П	3,70±0,31	3,69±0,37	2,77±0,30*	3,51±0,17	3,33±0,39
		К		3,83±0,23	4,06±0,40	3,92±0,22	3,84±0,38
2.	Фагоцитарний індекс, %	П	76,1±2,5	51,6±0,8*	28,5±1,5*	62,3±0,7*	75,1±1,2
		К		58,7±1,6*#	61,0±1,6*#	63,2±1,1*	61,0±2,1*#
3.	Мікробне число, бактерій/фагоцит	П	8,0±0,3	6,0±0,3*	5,5±0,4*	7,3±0,2	7,4±0,4
		К		6,8±0,2#	6,5±0,5*	7,5±0,3	6,2±0,5*
4.	Індекс кіллінгу, %	П	68,0±4,2	42,4±1,9*	32,5±3,5*	44,9±2,3*	37,2±3,6*
		К		44,0±1,5*	22,5±3,0*#	49,8±2,1*	53,3±3,8*#
5.	НСТТ спонтанний, %	П	9,7±1,2	21,6±1,6*	84,5±5,8*	9,6±0,4	9,6±1,0
		К		14,6±1,6*#	9,7±0,7#	10,1±0,7	11,3±1,4
6.	Бактерицидна здатність нейтрофілів, Г/л	П	11,7±1,2	4,8±0,5*	1,1±0,1*	7,3±0,6*	6,75±1,0*
		К		7,0±0,7*#	3,6±0,3*#	9,1±0,6	7,65±1,2*

При цьому в найбільшій мірі (IIб ст.) - у осіб II кластера, дещо меншій (Iб ст.) - I кластера, в мінімальній (Iа ст) - III і IV кластерів. Максимально вираженою (дуже значуща міра пригнічення) виявилася активність фагоцитозу, тоді як його завершеність і інтенсивність пригнічені в слабкій мірі, так що розрахований дефіцит БЦЗН в II кластері виявився вираженим слабко, а в I - дуже слабко.

В III кластері констатовано пригнічення Iб ст., при цьому дефіцит активності і завершеності фагоцитозу супроводжується дуже слабкою його інтенсифікацією. Нарешті, в IV кластері інтегральний стан фагоцитарної ланки знаходиться на нижній межі зони норми, при цьому слабке пригнічення завершеності фагоцитозу асоціюється із нормальним станом параметрів активності і інтенсивності фагоцитозу.

Рис. 9.4. Особливості бальнеореакцій параметрів В-ланки (за індексами d) у осіб різних кластерів



Таблиця 9.8

Особливості бальнеореакцій індексів відхилення від норми фагоцитарної ланки імунітету у осіб ізних кластерів

Кластер (n)		Перший (52)		Другий (4)		Третій (66)		Четвертий (18)	
Показник		П	К	П	К	П	К	П	К
Пан-	I_D	0,997	1,035	0,749	1,097	0,949	1,059	0,900	1,038
нейтрофіли	t	0,999	0,999	0,989	0,998	0,999	0,999	0,998	0,999
(Cv=0,394)	d	-0,007	+0,089	-0,638	+0,247	-0,130	+0,151	-0,254	+0,096
Фагоцитарний	I_D	0,678	0,771	0,375	0,802	0,819	0,830	0,987	0,802
індекс	t	0,605	0,842	0,039	0,898	0,921	0,935	0,999	0,898
(Cv=0,149)	d	-2,161	-1,537	-4,194	-1,329	-1,215	-1,141	-0,087	-1,329
Мікробне	I_D	0,750	0,850	0,688	0,813	0,913	0,938	0,925	0,775
число	t	0,999	0,994	0,995	0,998	0,984	0,977	0,981	0,999
(Cv=0,234)	d	-1,060	-0,640	-1,335	-0,801	-0,384	-0,267	-0,320	-0,962
Індекс кіллінгу	I_D	0,624	0,647	0,478	0,331	0,660	0,732	0,547	0,784
(Cv=0,278)	t	0,881	0,904	0,651	0,329	0,915	0,961	0,777	0,979
	d	-1,354	-1,270	-1,878	-2,407	-1,222	-0,963	-1,629	-0,778
НСТТ	I_D	0,449	0,664	0,115	1,0	1,010	0,961	1,010	0,858
спонтанний	t	0,674	0,940	0,044	1,0	0,999	0,999	0,999	0,994
(Cv=0,306)	d	-1,801	-1,096	-2,893	0	+0,034	-0,128	+0,034	-0,463
БЦЗН	I_D	0,410	0,598	0,094	0,308	0,624	0,778	0,577	0,654
(Cv=0,540)	t	0,936	0,985	0,416	0,865	0,987	0,996	0,982	0,990
	d	-1,092	-0,744	-1,678	-1,282	-0,696	-0,412	-0,785	-0,641

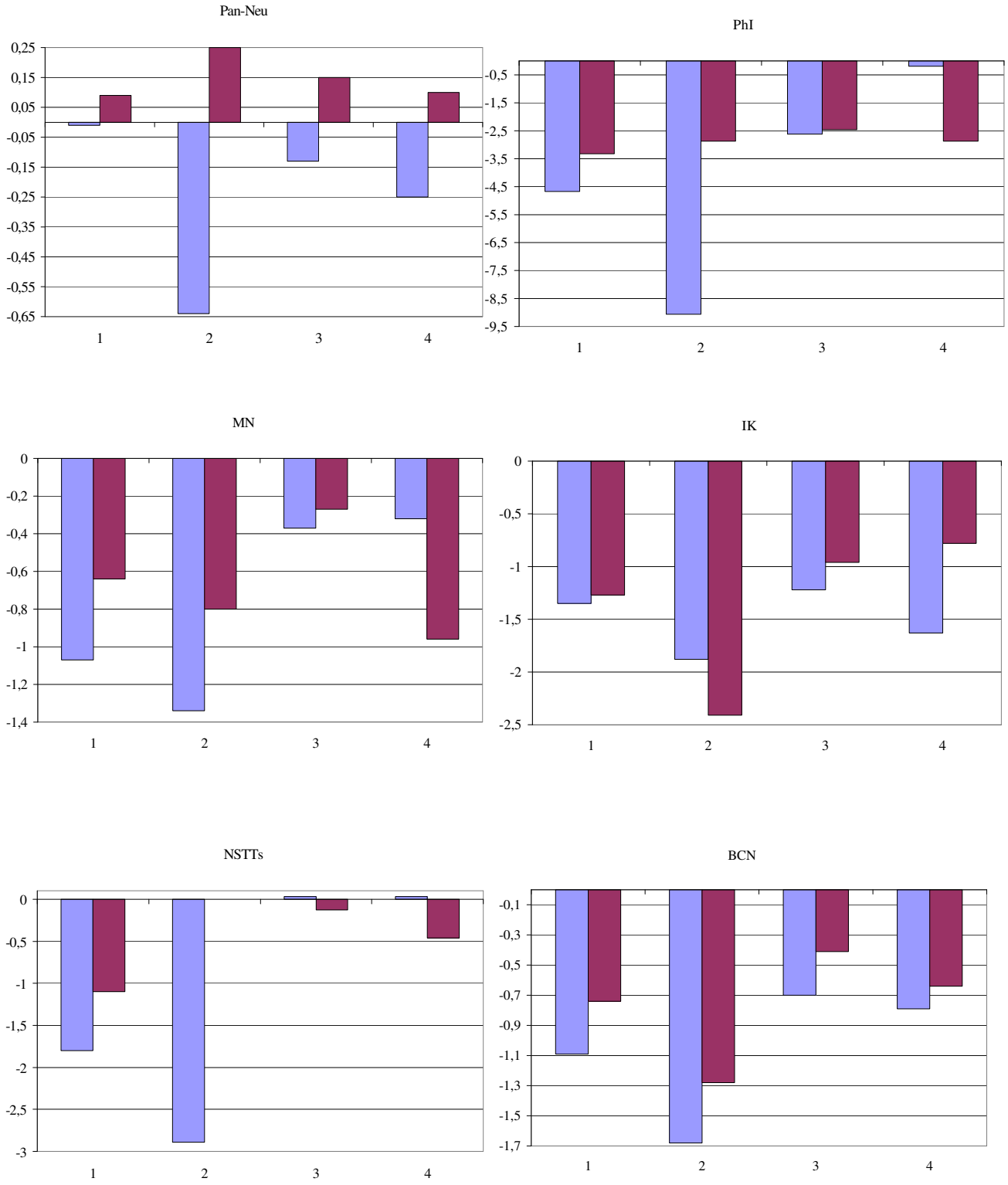
Таблиця 9.9

Динаміка під впливом бальнеотерапії інтегральних індексів D окремих ланок імунітету

Кластер		Перший	Другий	Третій	Четвертий
Т-ланка	П	-0,872 Ia	-1,158 Ia	-0,963 Ia	-1,305 IIa
(I=6)	К	-0,691 Ia	-0,766 Ia	-0,686 Ia	-0,651 Ia
	Е	+0,181	+0,392	+0,277	+0,654
К-ланка	П	-0,750 Ia	-0,925 Ia	-0,725 Ia	-1,150 Ia
(I=4)	К	-0,550 Ia	-0,786 Ia	-0,590 Ia	-0,550 Ia
	Е	+0,200	+0,139	+0,135	+0,600
Ph-ланка	П	-1,418 Iб	-2,398 IIб	-0,777 Ia	-0,758 Ia
(I=6)	К	-1,011 Ia	-1,277 Ia	-0,641 Ia	-0,808 Ia
	Е	+0,407	+1,121	+0,136	-0,050
В-ланка	П	+1,436 Iб	+3,238 IIIб	+1,368 Iб	+2,129 IIa
(I=6)	К	+1,402 Iб	+0,681 Ia	+1,137 Ia	+1,130 Ia
	Е	-0,034	-2,557	-0,231	-0,999

Примітки. 1. П - початкові величини, К - кінцеві, Е - ефект бальнеотерапії.
2. Відзначено ступінь відхилення від норми.

Рис. 9.5. Особливості бальнеореакцій параметрів фагоцитарної ланки (за індексами d) у осіб різних кластерів



Отримані нами результати дають підстави звести описане раніше розмаїття імунотропних бальнеоефектів (Бульба А.Я., 2001, 2002; Попович І.Л. та ін., 2003; Флюнт І.С., 2003; Чебаненко О.І. та ін., 2004) до чотирьох варіантів: відчутна редукція значно активізованого стану В-ланки і значно пригніченого стану Т-, К-, Ph-ланок; незначні сприятливі зміни початково помірних відхилень перелічених ланок; відсутність суттєвої динаміки; поєднання редукції активізації В-ланки із поглибленням депресії фагоцитарної ланки.

9.4. Особливості дії бальнеотерапії на неспецифічний захист

Розрахунок індексів d відхилення від норми, зроблений на основі даних, представлених в табл. 9.11, свідчить, що особи I кластера характеризуються більшою за середню мірою пригнічення активності лізоциму і дуже слабким зниженням вмісту в крові моноцитів та макрофагів, що поєднується із підвищенням в середній мірі рівня С-реактивного білка - маркера запального процесу, а також ЗАПА плазми (табл. 9.12).

Таблиця 9.11

Особливості бальнеореакцій показників неспецифічного захисту у осіб різних кластерів

	Кластер		Донори	Перший	Другий	Третій	Четвертий
№	Показник (n)		20	52	4	66	18
1.	γ-глобуліни, Г/л	П К	13,88±1,08	11,68±0,84 14,06±0,62#	9,45±1,02* 11,15±0,84	12,95±0,77 13,63±0,72	10,90±0,92* 12,33±1,27
2.	Комплемент, CH_{50}	П К	40,0±4,0	45,3±4,4 42,9±3,6	40,0±5,7 30,0±5,7	41,7±2,8 44,8±3,5	52,2±3,8* 47,2±4,0
3.	Лізоцим, нМ/л	П К	236±7	151±5* 161±5*	103±10* 154±15*	160±4* 173±3*#	149±11 177±5*#
4.	С-реактивний білок, од.	П К	1,0±0,13	2,00±0,23* 1,72±0,17*	1,50±0,29 1,00±0,13	1,64±0,16* 1,71±0,16*	2,22±0,32* 1,56±0,29
5.	Загальна антипротеазна активність плазми, г/л	П К	2,08±0,08	2,27±0,05 2,25±0,05	2,35±0,10* 2,13±0,10	2,39±0,06* 2,27±0,04*	2,70±0,12* 2,21±0,07#
6.	Початкова протамін-розщеплювальна активність плазми, нкат/л	П К	4,67±0,18	4,95±0,08 4,92±0,07	5,02±0,16 4,81±0,21	5,15±0,10* 4,94±0,06	5,72±0,28* 4,86±0,09#
7.	Моноцити, Г/л	П К	0,35±0,04	0,17±0,02* 0,18±0,02*	0,19±0,04* 0,16±0,04*	0,17±0,02* 0,20±0,02*	0,18±0,03* 0,25±0,04
8.	Макрофагоцитарний індекс, %	П К	53,5±2,9	58,0±2,7 57,8±2,7	63,3±0,5* 43,0±7,5#	58,6±2,6 59,1±2,7	59,7±4,1 57,9±6,7
9.	Макрофагоцитарна ємність, Г/л	П К	0,19±0,02	0,09±0,01* 0,10±0,01*	0,12±0,03 0,06±0,01*	0,10±0,01* 0,12±0,01*	0,10±0,02* 0,14±0,02

Таблиця 9.12

Особливості бальнеореакцій індексів відхилення від норми неспецифічного захисту у осіб різних кластерів

Кластер (n)		Перший (52)		Другий (4)		Третій (66)		Четвертий (18)	
Показник		П	К	П	К	П	К	П	К
γ-глобуліни (Cv=0,348)	I_D	0,841	1,013	0,681	0,803	0,933	0,982	0,785	0,888
	d	-0,455	+0,037	-0,917	-0,565	-0,193	-0,052	-0,617	-0,321
Лізоцим (Cv=0,165)	I_D	0,640	0,682	0,436	0,653	0,678	0,733	0,631	0,750
	d	-2,183	-1,926	-3,416	-2,106	-1,952	-1,618	-2,234	-1,515
С-реактивний білок (Cv=0,561)	I_D	2,0	1,72	1,5	1,0	1,64	1,71	2,22	1,56
	d	+1,783	+1,283	0,891	0	1,141	1,266	2,175	0,998
Загальна антипротеазна активність плазми (Cv=0,139)	I_D	1,091	1,082	1,130	1,024	1,149	1,091	1,298	1,063
	d	0,657	0,588	0,934	0,173	1,072	0,657	2,144	0,450
Початкова протамін-розщеплювальна активність плазми (Cv=0,115)	I_D	1,060	1,054	1,075	1,030	1,103	1,058	1,225	1,041
	d	0,521	0,466	0,652	0,261	0,894	0,503	1,955	0,354
Комплемент (Cv=0,445)	I_D	1,133	1,073	1,0	0,750	1,043	1,120	1,305	1,180
	d	+0,298	+0,163	0	-0,562	+0,096	+0,270	+0,685	0,404
Моноцити (Cv=0,544)	I_D	0,486	0,514	0,543	0,457	0,486	0,571	0,514	0,714
	d	-0,945	-0,893	-0,840	-0,998	-0,945	-0,788	-0,893	-0,525
Макрофагоцитарний індекс (Cv=0,239)	I_D	1,084	1,080	1,183	0,804	1,095	1,105	1,116	1,082
	d	0,352	0,336	0,766	-0,821	0,399	0,438	0,485	0,344
Макрофагоцитарна ємність (Cv=0,601)	I_D	0,474	0,526	0,632	0,316	0,526	0,632	0,526	0,737
	d	-0,876	-0,788	-0,613	-1,138	-0,788	-0,613	-0,788	-0,438

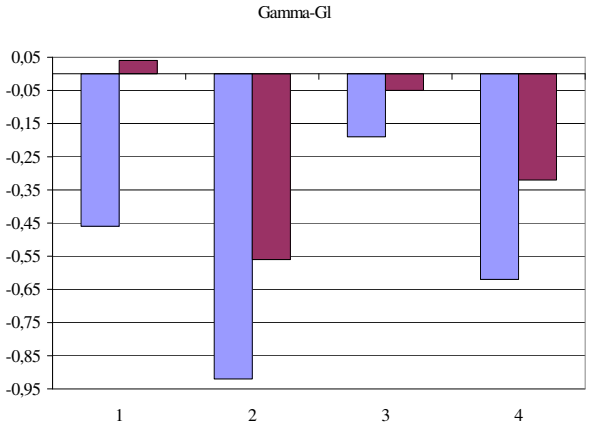
Останнє відзначено також Клименко В.И. і Любарец Т.Ф. (1993) у ліквідаторів з хронічним гастритом і персистуючим гепатитом. Відомо, що наслідками підвищення ЗАПА є пригнічення оксидаційного вибуху мікрофагів, природної кіллерної активності і антитілазалежної клітинноопосередкованої цитотоксичності, реакції лімфоцитів на мітогени, лектини, антигени і лімфокіни, гальмування синтезу і вивільнення останніх, зниження вмісту і активності Т-лімфоцитів, зміна їх субпопуляційного складу, дисфункція В-лімфоцитів (Веремеенко К.Н. и др., 1988; Братчик А.М. и др., 1993; Грицюк А.Й. и др., 1994). Практично всі перелічені відхилення мають місце і у обстеженого нами контингенту ліквідаторів. З огляду на цю обставину, ЗАПА, тісно зв'язана з нею ППРА, а також СРБ і комплемент при обчисленні інтегрального індексу неспецифічного захисту враховані із негативним "фізіологічним" знаком. Констатовано пригнічення Іа ст.

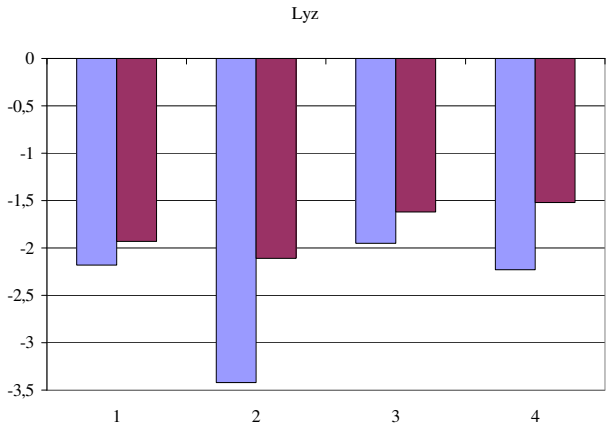
Аналогічний інтегральний стан неспецифічного захисту (Іа ст.) у осіб III кластера зумовлений менш вираженими відхиленнями активності лізоциму і рівня СРБ, натомість відчутнішим підвищенням ЗАПА і ППРА.

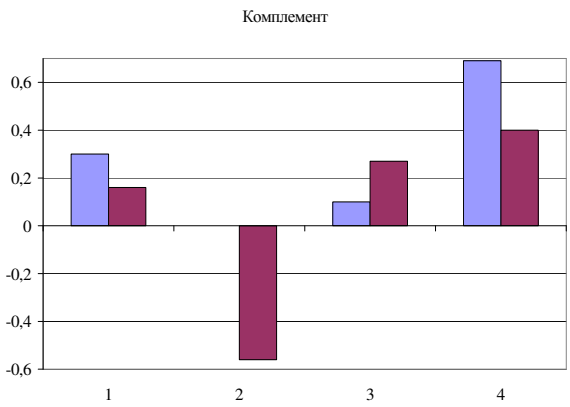
У ліквідаторів двох інших кластерів виявлено більше за середнє пригнічення неспецифічного захисту (Іб ст.). При цьому в II кластері воно пов'язане, головним чином, із пригніченням активності лізоциму, тоді як в IV - із підвищенням СРБ, ЗАПА і ППРА.

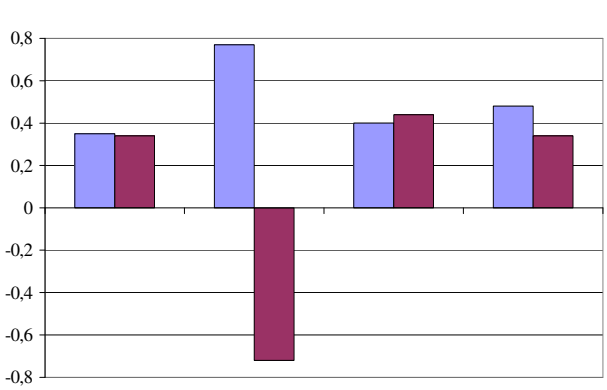
Бальнеотерапія найвідчутніше редукує пригнічення активності лізоциму, зменшуючи її міру в кожному кластері на один ступінь. З іншого боку, знижуються в тій чи іншій мірі підвищені рівні СРБ, ЗАПА і ППРА. Динаміка інших параметрів неспецифічного захисту менш відчутна. У підсумку найвиразніші сприятливі зміни виявилися у осіб IV кластера - редукція дефіциту Іб до Іа; менш відчутне поліпшення констатоване в II кластері. Початково менш виражене ослаблення неспецифічного захисту в I та III кластерах залишилось на цьому ж рівні за наявності тенденції до поліпшення.

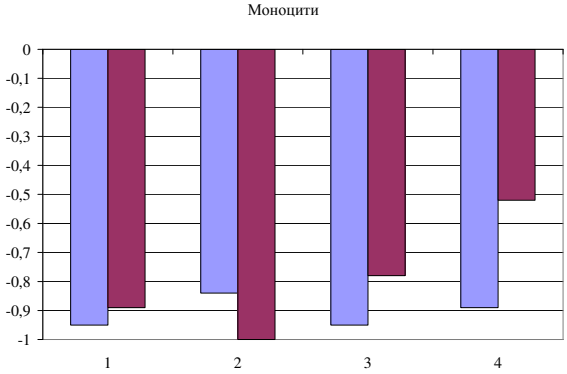
Рис. 9.6. Особливості бальнеореакцій параметрів неспецифічного захисту (за індексами d) у осіб різних кластерів

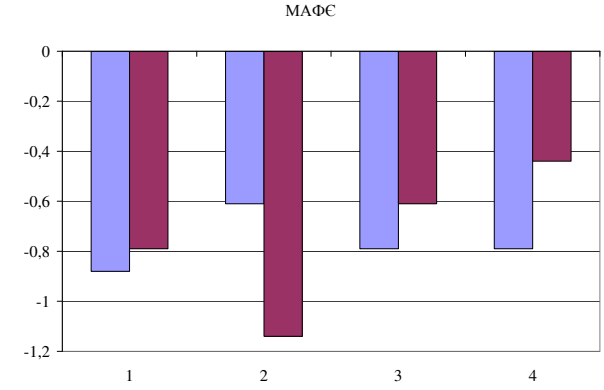












Цілісна картина ефектів курсу бальнеотерапії на стан імунітету та неспецифічного захисту у ліквідаторів з різною факторною структурою імунодисфункції показана на табл. 9.13. З огляду на однакову скерованість відхилення від норми стану неспецифічного захисту та Т- і К-ланок імунітету їх інтегральні індекси були об'єднані.

Таблиця 9.13

Динаміка під впливом бальнеотерапії інтегральних індексів D окремих ланок імунітету і неспецифічного захисту

Кластер		Перший	Другий	Третій	Четвертий
В-ланка (I=6)	П	+1,436 Iб	+3,238 IIIб	+1,368 Iб	+2,129 IIа
	К	+1,402 Iб	+0,681 Iа	+1,137 Iа	+1,130 Iб
	Е	-0,034	-2,557	-0,231	-0,999
Т-ланка (I=6)	П	-0,872 Iа	-1,158 Iа	-0,963 Iа	-1,305 IIа
	К	-0,691 Iа	-0,766 Iа	-0,686 Iа	-0,651 Iа
	Е	+0,181	+0,392	+0,277	+0,654
К-ланка (I=4)	П	-0,750 Iа	-0,925 Iа	-0,725 Iа	-1,150 Iа
	К	-0,550 Iа	-0,786 Iа	-0,590 Iа	-0,550 Iа
	Е	+0,200	+0,139	+0,135	+0,600
Ph-ланка (I=6)	П	-1,418 Iб	-2,398 IIб	-0,777 Iа	-0,758 Iа
	К	-1,011 Iа	-1,277 Iа	-0,641 Iа	-0,808 Iа
	Е	+0,407	+1,121	+0,136	-0,050
Неспецифічний захист (I=9)	П	-1,079 Iа	-1,295 Iб	-0,970 Iа	-1,497 Iб
	К	-0,897 Iа	-0,913 Iа	-0,802 Iа	-0,687 Iа
	Е	+0,182	+0,382	+0,168	+0,810

Примітки. 1. П - початкові величини, К - кінцеві, Е - ефект бальнеотерапії.
2. Відзначено ступінь відхилення від норми.

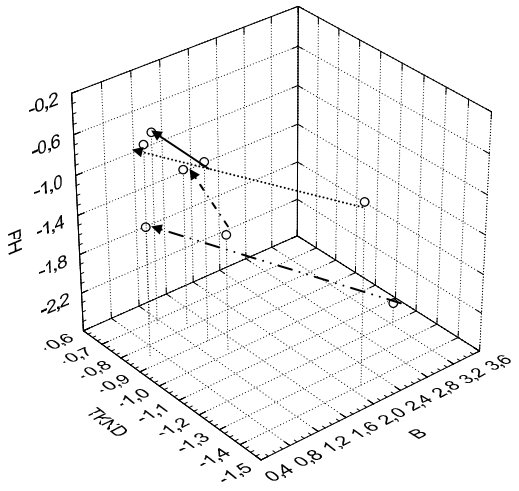


Рис. 9.7. Маршрути інтегральних індексів фагоцитарної (Ph), В- і Т,К,ND- ланок імунітету у осіб I (штрихо ва лінія), II (штрих-біпунктирна), III (суцільна) і IV (пунктирна) кластерів

Це дало змогу візуалізувати у тривимірному просторі маршрути станів захисних систем у осіб чотирьох кластерів (рис. 9.7). Видно, що незалежно від початкового рівня відхилення від норми параметрів захисних систем, тобто за вельми значного розсіяння характеристичних точок, під впливом бальнеотерапії їх вектори скеровуються в напрямку нормалізації і досягають досить обмеженої зони тривимірного простору.

РОЗДІЛ 10

МЕТАБОЛІЧНО-ГОРМОНАЛЬНИЙ І ГЕМОСТАЗІО-ЕРИТРОННИЙ АККОМПАНЕМЕНТИ ІМУНОТРОПНИХ РЕАКЦІЙ НА БАЛЬНЕОТЕРАПІЮ

З огляду на наявність у обстеженого контингенту метаболічних і гормональних порушень - з одного боку, та підлеглості імунокомпетентних клітин впливу метаболітів і гормонів - з іншого боку, цілком доречно проаналізувати передовсім особливості метаболічного і гормонального статусів та їх динаміки у осіб різних кластерів імунного статусу.

10.1. Метаболічний аккомпанемент

З-поміж параметів білково-азотистого обміну (табл. 10.1, 10.2) для осіб І кластера характерне дуже значне підвищення рівня молекул середньої маси (МСМ) та α1-глобулінів і слабке - α2-глобулінів в поєднанні із дуже слабким зниженям білірубінемії і урикемії. В IV кластері за такого ж відхилення рівня МСМ, α1-глобулінів і сечової кислоти відсутня гіпобілірубінемія, підвищення α2-глобулінів менш виражене (дуже слабке), як і креатиніну. Аналогічні з І кластером кількісно-якісні відхилення від норми перелічених параметрів мають місце у осіб ІІІ кластера, разом з тим у них виявлено дуже слабку гіпер-β-глобулінемію та гіпоальбумінемію. В ІІ кластері рівні МСМ, α1- і α2-глобулінів та сечової кислоти відхилені в тій же мірі, що й в IV, разом з тим, має місце дуже слабке зниження тимолової проби і альбумінів за відсутності відхилень рівнів білірубіну та креатиніну.

Під впливом бальнеотерапії найвідчутніші зміни параметрів білково-азотистого обміну виявлено в ІІ кластері. Зокрема, рівень сечової кислоти трансформувався із гіпоурикемії Іа ст. до гіперурикемії Іа ст., знижений показник тимолової проби досягнув нижньої межі норми, натомість нормальні рівні сечовини і креатиніну підвищились відповідно до Іа і Іб ст., а білірубіну - знизився до Іа ст. В І кластері констатовано лише дальше підвищення рівня α2-глобулінів - від Іб до ІІб ст., в ІІІ - зниження креатинінемії в межах норми, в IV кластері - зниження рівня МСМ, але в межах ІІІб ст.

Таблиця 10.1

Особливості бальнеореакцій показників білково-азотистого обміну у осіб різних кластерів

	Кластер		Донори	Перший	Другий	Третій	Четвертий
№	Показник (n)		20	52	4	66	18
1.	Альбуміни, г/л	П К	41,9±1,6	39,0±1,2 38,7±1,4	36,0±1,6 35,7±1,6	38,0±1,2 37,3±1,1	38,5±2,0 43,3±2,3
2.	α1-глобуліни, г/л	П К	2,93±0,14	5,64±0,23* 5,95±0,18*	5,20±0,21* 4,45±0,45*	5,77±0,22* 5,92±0,24*	5,97±0,52* 4,80±0,30
3.	α2-глобуліни, г/л	П К	6,60±0,29	8,57±0,29* 9,45±0,28*#	7,50±0,28* 7,55±0,24*	8,81±0,33* 9,30±0,37*	7,94±0,56* 9,50±0,70*
4.	β-глобуліни, г/л	П К	9,75±0,57	9,94±0,43 10,96±0,51	9,25±0,53 10,00±0,14	11,28±0,46* 10,90±0,42	9,80±1,30 10,33±0,67
5.	Тимолова проба, од.	П К	2,00±0,22	2,51±0,25 2,47±0,22	0,96±0,05* 1,44±0,17#	1,96±0,16 1,99±0,16	2,40±0,23 2,56±0,52
6.	Молекули середньої маси, од.екст*10^3	П К	215±12	527±22* 526±28*	585±30* 521±29*	502±30* 544±26*	557±13* 442±54*#
7.	Білірубін загальний, мкМ/л	П К	14,5±1,3	10,2±0,9* 10,3±0,6*	12,6±1,2 7,4±0,6*#	10,1±0,7* 10,4±0,6*	11,5±1,2 11,4±1,1
8.	Сечовина, мМ/л	П К	5,4±0,3	5,2±0,2 5,4±0,2	5,1±0,9 6,8±0,7	5,7±0,3 5,5±0,2	6,0±0,5 5,5±0,4
9.	Креатинін, мкМ/л	П К	79±3	81±2 84±2	78±6 94±4*#	84±2 77±2#	88±4 85±3
10.	Сечова кислота, мМ/л	П К	0,39±0,04	0,27±0,02* 0,27±0,02*	0,26±0,05* 0,48±0,01*#	0,28±0,02* 0,27±0,02*	0,23±0,03* 0,23±0,04*

Таблиця 10.2

Особливості бальнеореакцій індексів відхилення від норми показників білково-азотистого обміну у осіб різних кластерів

Кластер (n)		Перший (52)		Другий (4)		Третій (66)		Четвертий (18)	
Показник		П	К	П	К	П	К	П	К
Альбуміни (Cv= 0,168)	I_D	0,93	0,92	0,86	0,85	0,91	0,89	0,92	1,03
	d	$-0,41^{0}$	$-0,45^{0}$	$-0,84^{Ia}$	$-0,88^{Ia}$	$-0,55^{Ia}$	$-0,65^{Ia}$	$-0,48^{0}$	$+0,20^{0}$
α1-глобуліни (Cv= 0,217)	I_D	1,93	2,03	1,77	1,52	1,97	2,02	2,04	1,64
	d	$+4,26^{IIIб}$	$+4,75^{IIIб}$	$+3,57^{IIIб}$	$+2,39^{IIб}$	$+4,47^{IIIб}$	$+4,70^{IIIб}$	$+4,78^{IIIб}$	$+2,94^{IIIа}$
α2-глобуліни (Cv= 0,199)	I_D	1,30	1,43	1,14	1,15	1,34	1,41	1,20	1,44
	d	$+1,50^{Iб}$	$+2,17^{IIб}$	$+0,69^{Ia}$	$+0,72^{Ia}$	$+1,68^{Iб}$	$+2,06^{IIа}$	$+1,02^{Ia}$	$+2,21^{IIб}$
β-глобуліни (Cv= 0,256)	I_D	1,02	1,12	0,95	1,03	1,16	1,12	1,01	1,06
	d	$+0,08^{0}$	$+0,49^{0}$	$-0,20^{0}$	$+0,10^{0}$	$+0,61^{Ia}$	$+0,46^{0}$	$+0,02^{0}$	$+0,23^{0}$
Тимолова проба (Cv= 0,493)	I_D	1,26	1,24	0,48	0,72	0,98	0,995	1,20	1,28
	d	$+0,52^{0}$	$+0,48^{0}$	$-1,06^{Ia}$	$-0,57^{Ia}$	$-0,04^{0}$	$-0,01^{0}$	$+0,41^{0}$	$+0,57^{Ia}$
Молекули середньої маси (Cv= 0,260)	I_D	2,45	2,44	2,72	2,42	2,34	2,53	2,59	2,06
	d	+5,58	+5,56	$+6,62^{IIIб}$	$+5,47^{IIIб}$	$+5,13^{IIIб}$	$+5,89^{IIIб}$	$+6,12^{IIIб}$	$+4,06^{IIIб}$
Білірубін загальний (Cv= 0,415)	I_D	0,70	0,71	0,87	0,51	0,70	0,72	0,79	0,78
	d	$-0,72^{Ia}$	$-0,70^{Ia}$	$-0,32^{0}$	$-1,18^{Ia}$	$-0,73^{Ia}$	$-0,68^{Ia}$	$-0,50^{0}$	$-0,52^{0}$
Сечовина (Cv=0,258)	I_D	0,96	1,00	0,94	1,26	1,06	1,02	1,11	1,02
	d	$-0,14^{0}$	0^{0}	$-0,22^{0}$	$+1,01^{Ia}$	$+0,22^{0}$	$+0,07^{0}$	$+0,43^{0}$	$+0,07^{0}$
Креатинін (Cv=0,142)	I_D	1,03	1,06	0,99	1,19	1,06	0,98	1,11	1,08
	d	$+0,18^{0}$	$+0,45^{0}$	$-0,09^{0}$	$+1,34^{Iб}$	$+0,45^{0}$	$-0,18^{0}$	$+0,80^{Ia}$	$+0,54^{Ia}$
Сечова кислота (Cv=0,413)	I_D	0,69	0,69	0,65	1,23	0,71	0,70	0,60	0,59
	d	$-0,75^{Ia}$	$-0,76^{Ia}$	$-0,84^{Ia}$	$+0,56^{Ia}$	$-0,71^{Ia}$	$-0,74^{Ia}$	$-0,97^{Ia}$	$-0,99^{Ia}$

З-поміж параметів ферментемії (табл. 10.3, 10.4) виявлено дуже слабке зниження активності α-амілази в I кластері, лужної фосфатази - в II, псевдохолінестерази - в II-IV кластерах.

Таблиця 10.3

Особливості бальнеореакцій показників ферментемії у осіб різних кластерів

	Кластер		Донори	Перший	Другий	Третій	Четвертий
№	Показник (n)		20	52	4	66	18
1.	Аланінамінотрансфераза, мкМ/г*л	П	0,39±0,04	0,35±0,03	0,30±0,03	0,33±0,03	0,40±0,06
		К		0,36±0,03	0,30±0,03	0,27±0,02*	0,28±0,03*
2.	Аспартатамінотрансфераза, мкМ/г*л	П	0,28±0,03	0,26±0,02	0,30±0,04	0,24±0,02	0,29±0,03
		К		0,24±0,02	0,24±0,03	0,22±0,02	0,27±0,04
3.	Лужна фосфатаза, мкМ/год*л	П	0,90±0,12	0,94±0,09	0,57±0,07*	1,10±0,11	0,83±0,17
		К		0,87±0,09	1,50±0,20*#	1,15±0,09	0,97±0,19
4.	α-амілаза, г/год*л	П	22,0±1,8	17,1±1,3*	23,4±3,0	21,5±1,3	18,2±2,0
		К		18,6±1,3	14,7±1,5*#	20,7±1,5	21,7±2,8
5.	Псевдохолінестераза, мкМ/с*л	П	153±14	123±11	73±9*	112±6*	86±12*
		К		131±11	101±10*#	114±8*	144±26#

Таблиця 10.4

Особливості бальнеореакцій індексів відхилення від норми ферментемії у осіб різних кластерів

Кластер (n)		Перший (52)		Другий (4)		Третій (66)		Четвертий (18)	
Показник		П	К	П	К	П	К	П	К
Аланінамінотрансфераза (Cv= 0,496)	I_D	0,90	0,92	0,77	0,77	0,85	0,69	1,03	0,72
	d	$-0,21^{0}$	$-0,16^{0}$	$-0,47^{0}$	$-0,47^{0}$	$-0,31^{0}$	$-0,62^{Ia}$	$+0,05^{0}$	$-0,57^{Ia}$
Аспартатамінотрансфераза (Cv= 0,428)	I_D	0,93	0,86	1,07	0,86	0,86	0,79	1,04	0,96
	d	$-0,17^{0}$	$-0,33^{0}$	$+0,17^{0}$	$-0,33^{0}$	$-0,33^{0}$	$-0,50^{0}$	$+0,08^{0}$	$-0,08^{0}$
Лужна фосфатаза (Cv= 0,592)	I_D	1,04	0,97	0,63	1,67	1,22	1,28	0,92	1,08
	d	$+0,08^{0}$	$-0,06^{0}$	$-0,62^{Ia}$	$+1,13^{Ia}$	$+0,38^{0}$	$+0,47^{0}$	$-0,13^{0}$	$+0,13^{0}$
α-амілаза, (Cv= 0,373)	I_D	0,78	0,85	1,06	0,67	0,98	0,94	0,83	0,99
	d	$-0,60^{Ia}$	$-0,41^{0}$	$+0,17^{0}$	$-0,89^{Ia}$	$-0,06^{0}$	$-0,16^{0}$	$-0,46^{0}$	$-0,04^{0}$
Псевдохолінестераза (Cv= 0,423)	I_D	0,80	0,86	0,48	0,66	0,73	0,75	0,56	0,94
	d	$-0,46^{0}$	$-0,40^{0}$	$-1,24^{Ia}$	$-0,80^{Ia}$	$-0,63^{Ia}$	$-0,60^{Ia}$	$-1,04^{Ia}$	$-0,14^{0}$

Внаслідок бальнеотерапії знижена активність псевдохолінестерази в III кластері залишається без змін, в IV - нормалізується, а в II - підвищується без досягнення нижньої зони норми. Активність лужної фосфатази в цьому ж кластері підвищується майже втричі, трансформуючись від дуже слабкої міри зниження до такої ж міри підвищення, натомість нормальна активність амілази знижується до Іа ст.

Аналіз стану ліпідного обміну (табл. 10.5, 10.6) виявляє в I кластері лише дуже незначне підвищення рівня загальних ліпідів в поєднанні із аналогічним зниженням рівня дієнових кон'югатів. В III кластері, окрім таких же змін перелічених параметрів, дуже незначне зниження констатовано стосовно як загального холестерину, так і холестерину в складі β-ЛП в поєднанні із підвищенням в тій же мірі активностей обидвох антиоксидантних ферментів.

Таблиця 10.5

Особливості бальнеореакцій показників ліпідного обміну у осіб різних кластерів

	Кластер		Донори	Перший	Другий	Третій	Четвертий
№			20	52	4	66	18
1.	Холестерин загальний, мМ/л	П К	5,20±0,22	4,83±0,19 4,74±0,19	4,75±0,11 4,90±0,01	4,43±0,13* 4,33±0,17*	5,02±0,27 4,51±0,30
2.	Холестерин бета-ЛП, од.	П К	45,0±2,3	41,4±1,9 41,4±1,9	32,5±1,8* 34,2±1,3*	38,1±1,4* 38,0±1,2*	39,0±2,9 37,4±2,4*
3.	Холестерин альфа-ЛП, мМ/л	П К	1,30±0,07	1,44±0,08 1,39±0,05	1,90±0,05* 1,30±0,14#	1,35±0,05 1,35±0,07	1,56±0,12 1,40±0,11
4.	Ліпіди загальні, г/л	П К	5,75±0,27	6,45±0,23 6,60±0,32	7,45±0,38* 6,70±0,21*	6,66±0,24* 6,58±0,21*	7,36±0,68* 6,37±0,61
5.	Супероксиддисмутаза, од/мл	П К	62,0±4,0	70,8±3,4 64,5±3,3	67,2±2,9 60,9±2,7	67,4±2,7 70,4±3,0	42,8±5,5* 68,2±7,3#
6.	Каталаза, нМ/год*мл	П К	125±13	151±14 177±17*	160±14 165±4*	158±12 146±9	104±19 167±30#
7.	Дієнові кон'югати, E^{232}/мл	П К	1,90±0,12	1,60±0,06* 1,63±0,11	1,20±0,07* 1,35±0,17*	1,55±0,09* 1,60±0,07*	1,67±0,14 1,70±0,27
8.	Малоновий диальдегід, нМ/мл	П К	77,5±5,9	71,7±4,7 77,6±5,3	31,5±0,7* 44,6±2,2*#	71,5±4,1 76,9±4,3	68,0±6,4 99,4±8,1*#

Таблиця 10.6

Особливості бальнеореакцій індексів відхилення від норми ліпідного обміну у осіб різних кластерів

Кластер (n)		Перший (52)		Другий (4)		Третій (66)		Четвертий (18)	
Показник		П	К	П	К	П	К	П	К
Холестерин загальний (Cv=0,188)	I_D d	0,93 $-0,38^0$	0,91 $-0,47^0$	0,91 $-0,46^0$	0,94 $-0,31^0$	0,85 $-0,79^{Ia}$	0,83 $-0,89^{Ia}$	0,97 $-0,18^0$	0,87 $-0,71^{Ia}$
Холестерин бета-ЛП (Cv=0,225)	I_D d	0,92 $-0,36^0$	0,92 $-0,36^0$	0,72 $-1,24^{Ia}$	0,76 $-1,07^{Ia}$	0,85 $-0,68^{Ia}$	0,84 $-0,69^{Ia}$	0,87 $-0,59^{Ia}$	0,83 $-0,75^{Ia}$
Холестерин альфа-ЛП (Cv=0,242)	I_D d	1,11 $+0,45^0$	1,07 $+0,29^0$	1,46 $+1,91^{IIa}$	1,0 0^0	1,04 $+0,16^0$	1,04 $+0,16^0$	1,20 $+0,83^{Ia}$	1,08 $+0,32^0$
Ліпіди загальні (Cv=0,214)	I_D d	1,12 $+0,57^{Ia}$	1,15 $+0,69^{Ia}$	1,30 $+1,38^{Iб}$	1,17 $+0,77^{Ia}$	1,16 $+0,74^{Ia}$	1,14 $+0,68^{Ia}$	1,28 $+1,31^{Iб}$	1,11 $+0,50^0$
Супероксиддисмутаза (Cv=0,286)	I_D d	1,14 $+0,50^0$	1,04 $+0,14^0$	1,08 $+0,29^0$	0,98 $-0,06^0$	1,09 $+0,30^0$	1,14 $+0,47^0$	0,69 $-1,08^{Ia}$	1,10 $+0,35^0$
Каталаза (Cv=0,458)	I_D d	1,21 $+0,45^0$	1,42 $+0,91^{Ia}$	1,28 $+0,61^{Ia}$	1,32 $+0,70^{Ia}$	1,26 $+0,58^{Ia}$	1,17 $+0,37^0$	0,83 $-0,37^0$	1,34 $+0,73^{Ia}$
Дієнові кон'югати (Cv=0, 279)	I_D d	0,84 $-0,57^{Ia}$	0,86 $-0,51^0$	0,63 $-1,32^{Iб}$	0,71 $-1,04^{Ia}$	0,82 $-0,66^{Ia}$	0,84 $-0,57^{Ia}$	0,88 $-0,43^0$	0,90 $-0,38^0$
Малоновий диальдегід (Cv=0,339)	I_D d	0,93 $-0,22^0$	1,00 0^0	0,41 $-1,75^{Iб}$	0,58 $-1,25^{Ia}$	0,92 $-0,23^0$	0,99 $-0,02^0$	0,88 $-0,36^0$	1,28 $+0,83^{Ia}$

В IV кластері, за нормального рівня загального холестерину, має місце порушення розподілу його між β- і α-ліпопротеїдами на користь останніх; це поєднується із вираженішою (Іб ст.)

гіперліпідемією та дуже слабко зниженою активністю антиоксидантних ферментів. В II кластері виявлено відчутнішу (IIа ст.) ніж в IV, гіпоальфаліпопротеїдемію за аналогічного рівня гіпобеталіпопротеїдемії та гіперліпідемії; це поєднується із слабким зниженням рівня обидвох продуктів ліпопероксидації та дуже слабким підвищенням активності каталази.

Бальнеотерапія не впливає суттєво на параметри ліпідного обміну у осіб I і III кластерів. В II кластері виявлено цілковиту нормалізацію гіпоальфаліпопротеїдемії та зменшення виразності дефіциту МДА від Iб до Iа ст. В IV кластері гіперліпідемія знижується до верхньої межі норми, підвищуються знижені активності як каталази, так і СОД, причому останньої - понад норму, в поєднанні із підвищенням нормального рівня МДА.

Таблиця 10.7

Особливості бальнеореакцій показників вуглеводного обміну у осіб різних кластерів

	Кластер		Донори	Перший	Другий	Третій	Четвертий
№	Показник (n)		20	52	4	66	18
1.	Глікемія натще, мМ/л	П К	4,44±0,18	3,65±0,06* 3,65±0,05*	3,65±0,31* 3,75±0,11*	3,71±0,15* 3,63±0,14*	3,42±0,10* 3,55±0,09*
2.	Глікемія ч/з 1,5 год ОТТГ, мМ/л	П К	6,13±0,21	6,26±0,08 6,10±0,11	7,10±0,41* 6,85±0,04*	5,98±0,19 5,77±0,22	5,46±0,18 5,80±0,30
3.	Рання гіперглікемічна реакція, %	П К	138±4	173±2* 169±3*	195±4* 183±6*	163±4* 159±5*	160±6* 164±8*
4.	Глікемія ч/з 2,5 год ОТТГ, мМ/л	П К	5,15±0,27	4,07±0,12* 4,51±0,16*#	4,15±0,39* 4,50±0,49	4,26±0,17* 4,41±0,20*	4,21±0,36* 4,37±0,27*
5.	Пізня гіперглікемічна реакція, %	П К	116±6	112±3 125±5#	112±12 120±9	115±3 121±5	124±13 123,5±8
6.	Сіалові кислоти, од.	П К	140±6	170±6* 164±4*	162±8* 150±7	163±6* 157±4*	168±7* 161±7*

Таблиця 10.8

Особливості бальнеореакцій індексів відхилення від норми вуглеводного метаболізму у осіб різних кластерів

Кластер (n)		Перший (52)		Другий (4)		Третій (66)		Четвертий (18)	
Показник		П	К	П	К	П	К	П	К
Глікемія натще (Cv=0,178)	I_D d	0,82 $-1,0^{Ia}$	0,82 $-1,0^{Ia}$	0,82 $-1,0^{Ia}$	0,85 $-0,87^{Ia}$	0,84 $-0,92^{Ia}$	0,82 $-1,03^{Ia}$	0,77 $-1,29^{Ia}$	0,80 $-1,13^{Ia}$
Глікемія ч/з 1,5 год ОТТГ(Cv=0,152)	I_D d	1,02 $+0,14^{0}$	0,99 $-0,03^{0}$	1,16 $+1,04^{Ia}$	1,12 $+0,77^{Ia}$	0,98 $-0,16^{0}$	0,94 $-0,39^{0}$	0,89 $-0,72^{Ia}$	0,95 $-0,35^{0}$
Рання гіперглікемічна реакція (Cv=0,130)	I_D d	1,25 $+1,95^{IIa}$	1,22 $+1,73^{Iб}$	1,41 $+3,18^{IIIб}$	1,33 $+2,51^{IIб}$	1,18 $+1,39^{Iб}$	1,15 $+1,17^{Ia}$	1,16 $+1,23^{Ia}$	1,19 +1,45
Глікемія ч/з 2,5 год ОТТГ (Cv=0,231)	I_D d	0,79 $-0,91^{Ia}$	0,88 $-0,54^{Ia}$	0,81 $-0,84^{Ia}$	0,87 $-0,55^{Ia}$	0,83 $-0,74^{Ia}$	0,86 $-0,62^{Ia}$	0,82 $-0,79^{Ia}$	0,85 $0,66^{Ia}$
Пізня гіперглікемічна реакція (Cv=0,221)	I_D d	0,97 $-0,16^{0}$	1,08 $+0,35^{0}$	0,97 $-0,16^{0}$	1,03 $+0,16^{0}$	0,99 $-0,04^{0}$	1,04 $+0,19^{0}$	1,07 $+0,31^{0}$	1,07 $+0,29^{0}$
Сіалові кислоти (Cv=0,181)	I_D d	1,21 $+1,18^{Ia}$	1,17 $+0,95^{Ia}$	1,16 $+0,87^{Ia}$	1,07 $+0,40^{0}$	1,16 $+0,91^{Ia}$	1,12 $+0,67^{Ia}$	1,20 $+1,11^{Ia}$	1,15 $+0,83^{Ia}$

З-поміж параметрів орального тесту толерантності до глюкози (ОТТГ) (табл. 10.7, 10.8) рівень глікемії натще і через 2,5 год після вживання глюкози виявився дуже слабко зниженим в усіх кластерах, натомість через 1,5 год мали місце розбіжності. Зокрема в I і III кластерах рівень гіперглікемії знаходився в межах норми, в IV - був дуже слабко зниженим, а в II - в тій же мірі підвищеним. Рання гіперглікемічна реакція констатована підвищеною в усіх кластерах, але в різній мірі: дуже слабко - в IV, слабко - в III, посередньо - в I і дуже значно - в II кластері. Натомість пізня гіперглікемічна реакція констатована нормальною у всіх кластерах. Рівень сіалових кислот у осіб усіх кластерів виявився підвищеним, але дуже слабко. У відповідь на бальнеотерапію вірогідно змінився лише один параметр: зменшився дефіцит пізньої гіперглікемії в I кластері, але в межах Iа ст.

Кореляційний аналіз зв'язків між інтегральними індексами D стану окремих ланок імунітету і неспецифічного захисту - з одного боку, та індексами d параметрів метаболізму - з іншого боку,

виявив наступне.

Стан Т-ланки інверсно дуже тісно пов'язаний із рівнем загальних ліпідів (r=-0,93), тісно - із рівнем МСМ (r=-0,88), сіалових кислот (r=-0,79) і α1-глобулінів (r=-0,75) та прямо тісно - із пізньою гіперглікемією (r=0,89), активністю псевдохолінестерази (r=0,85) і базальною глікемією (r=0,84).

Для кіллерної ланки імунітету виявлено аналогічні за характером і силою лінійні кореляційні зв'язки, а саме: інверсні із ліпідемією (r=-0,91), молекулами середньої маси (r=-0,87), сіаловими кислотами (r=-0,72) і α1-глобулінами (r=-0,69) та прямі із ПХЕ (r=0,86), глікемією через 2,5 год (r=0,85) і натще (r=0,83).

Інтегральний стан фагоцитарної ланки має негативні зв'язки із ранніми гіперглікемічною реакцією (r=-0,86) і гіперглікемією (r=-0,73) та вмістом холестерину в складі α-ЛП (r=-0,82), з одного боку, позитивні - із рівнем дієнових кон'югатів (r=0,83) і малонового диальдегіду (r=0,68) та вмістом холестерину в складі β-ЛП (r=0,66).

Неспецифічний захист, як і попередні ланки імунітету, інверсно пов'язаний із загальними ліпідами (r=-0,92), МСМ (r=-0,91), сіаловими кислотами (r=-0,81) і α1-глобулінами (r=-0,78) та прямо - із глікемією натще (r=0,85) і через 2,5 год після вживання глюкози (r=0,885), а також активністю псевдохолінестерази (r=0,84).

В-ланка імунітету, на відміну від попередніх, має зв'язки протилежного характеру з тими ж параметрами. А саме: прямі - із ліпідемією (r=0,90), МСМ (r=0,73), холестерином α-ЛП (r=0,93), ранньою гіперглікемічною реакцією (r=0,68) і сіаловими кислотами (r=0,675) та інверсні - із ПХЕ (r=-0,80), пізньою гіперглікемією (r=-0,75), дієновими кон'югатами (r=-0,65), лужною фосфатазою (r=-0,63) і базальною глікемією (r=-0,63).

З метою оцінки зв'язків між станом окремих ланок імунітету і неспецифічного захисту, з одного боку, та виявленими констелляціями найефективніших стосовно кожної ланки метаболічних параметрів - з іншого боку, проведено канонікальний кореляційний аналіз. Результати аналізу візуалізовані на рис. 10.1-10.5. Викладене дає підстави для твердження про детермінованість стану окремих ланок захисних систем організму комбінацією тих чи інших показників обміну речовин.

Складається враження, що констатоване для контингенту в цілому пригнічення Т-, кіллерної і фагоцитарної ланок імунітету та неспецифічного захисту в поєднанні із активізацією В-ланки (тобто імунодисфункція), тісно пов'язана із підвищенням в плазмі холестерину в складі α-ліпопротеїдів загальних ліпідів, молекул середньої маси, з одного боку, та із зниженням вмісту ДК, МДА, активності псевдохолінестерази, β-ліпопротеїдів, а також рівня глюкози натще і через 1,5 год після її вживання під час ОГТТ - з іншого боку. Канонікальний кореляційний аналіз уточнює і конкретизує перше враження. Передовсім було відібрано 6 метаболічних параметрів із найвищими модулями коефіцієнтів лінійної кореляції з інтегральним індексом імунодисфункції. Ними виявилися: холестерин в складі α-ЛП (0,908), рання гіперглікемічна реакція в ході ОГТТ (0,863); дієнові кон'югати (-0,829); загальні ліпіди (0,779); активність псевдохолінестерази (-0,752); вміст малонового диальдегіду (-0,677).

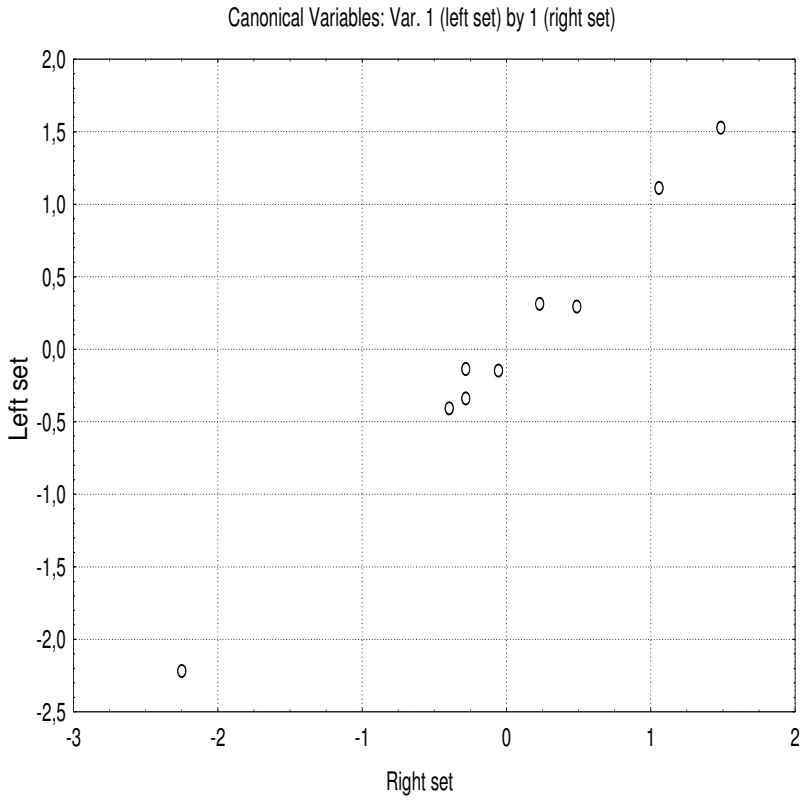


Рис. 10.1. Канонікальна кореляція між імунотропними метаболітами (ліпіди, пізня гіперглікемія, МСМ, ПХЕ, базальна глікемія, сіалові кислоти) та Т-ланкою імунітету (вісь Y)

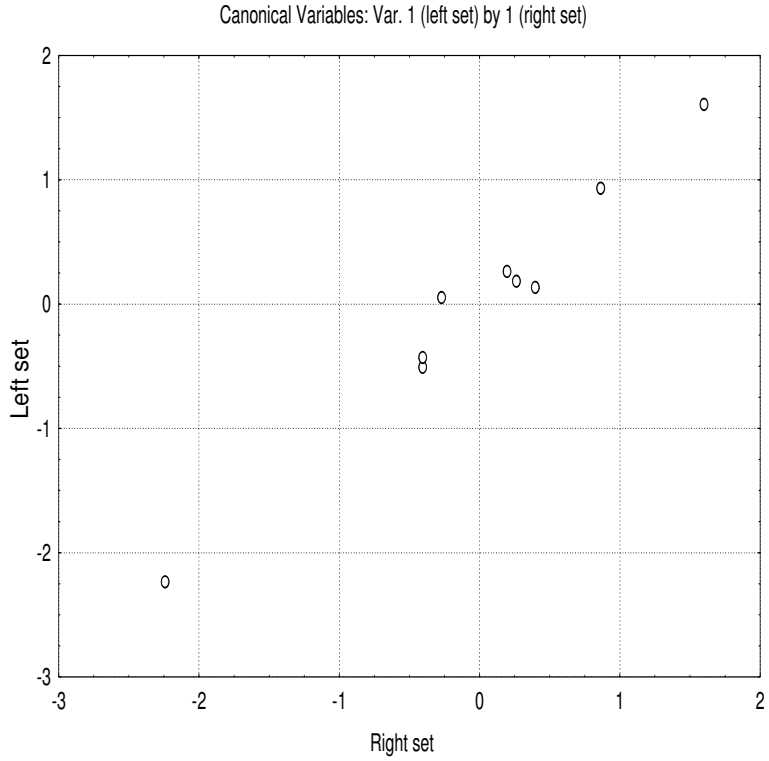


Рис. 10.2. Канонікальна кореляція між імунотропними метаболітами (ліпіди, пізня гіперглікемія, МСМ, ПХЕ, базальна глікемія, сіалові кислоти) та кіллерноюланкою імунітету (вісь Y)

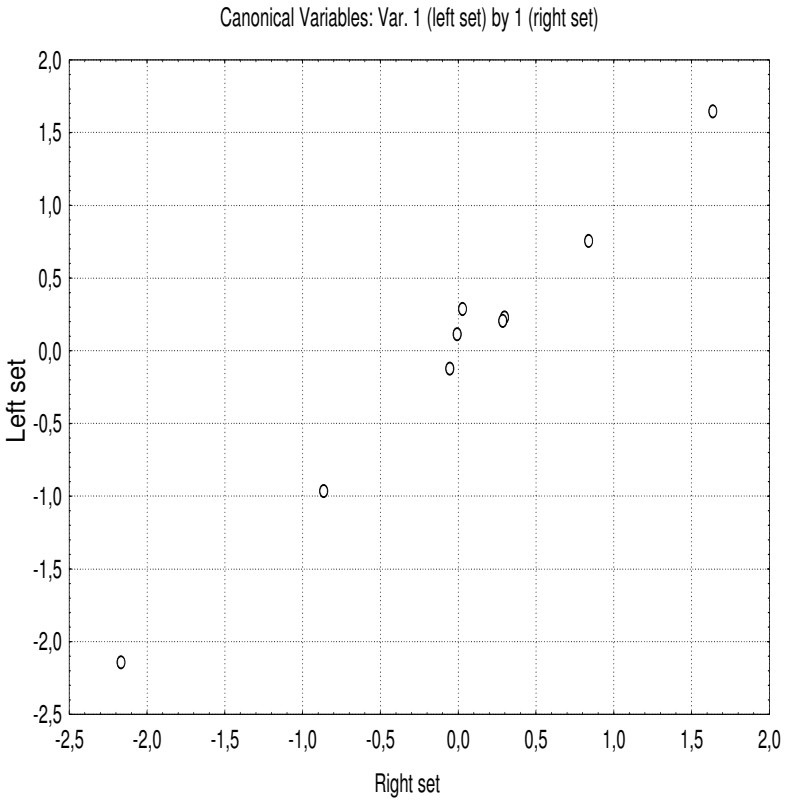


Рис. 10.3. Канонікальна кореляція між імунотропними метаболітами (альфа-ЛП, ліпіди, ПХЕ, МСМ, пізня та рання гіперглікемія) та В-ланкою імунітету (вісь Y)

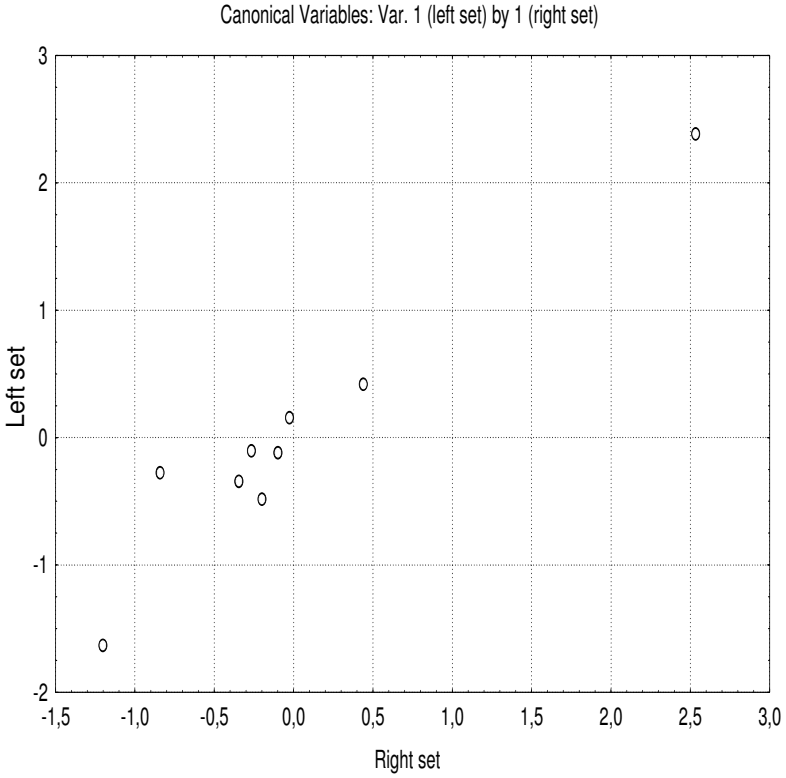


Рис. 10.4. Канонікальна кореляція між імунотропними метаболітами (рання гіперглікемічна реакція, ДК, альфа-ЛП, МДА, бета-ЛП) та фагоцитарною ланкою імунітету (вісь Y)

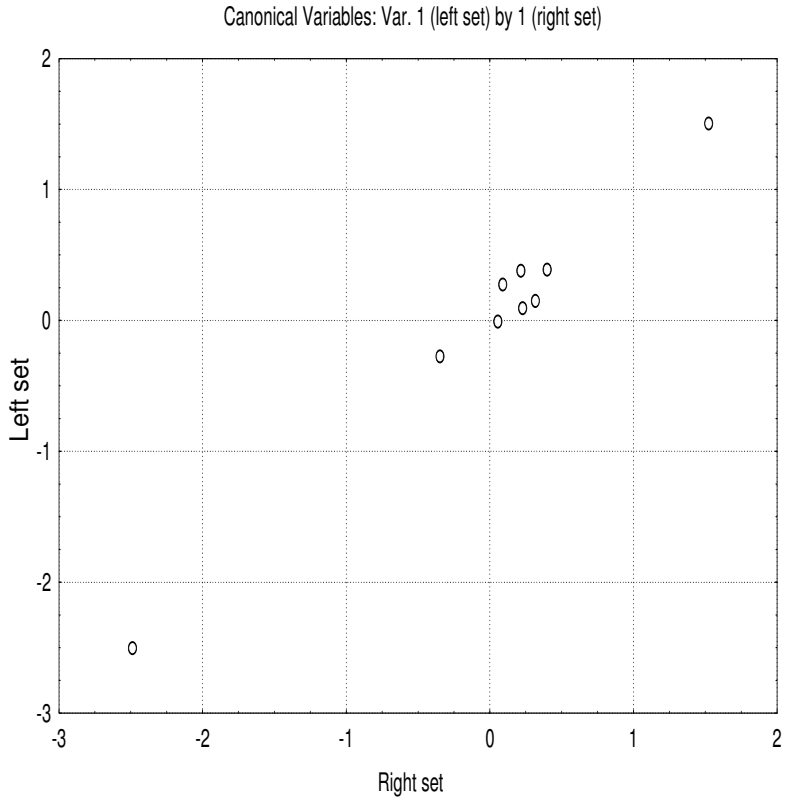


Рис. 10.5. Канонікальна кореляція між імунотропними метаболітами (ліпіди, МСМ, пізня гіперглікемія, базальна глікемія, ПХЕ, сіалові кислоти) та неспецифічним захистом (вісь Y)

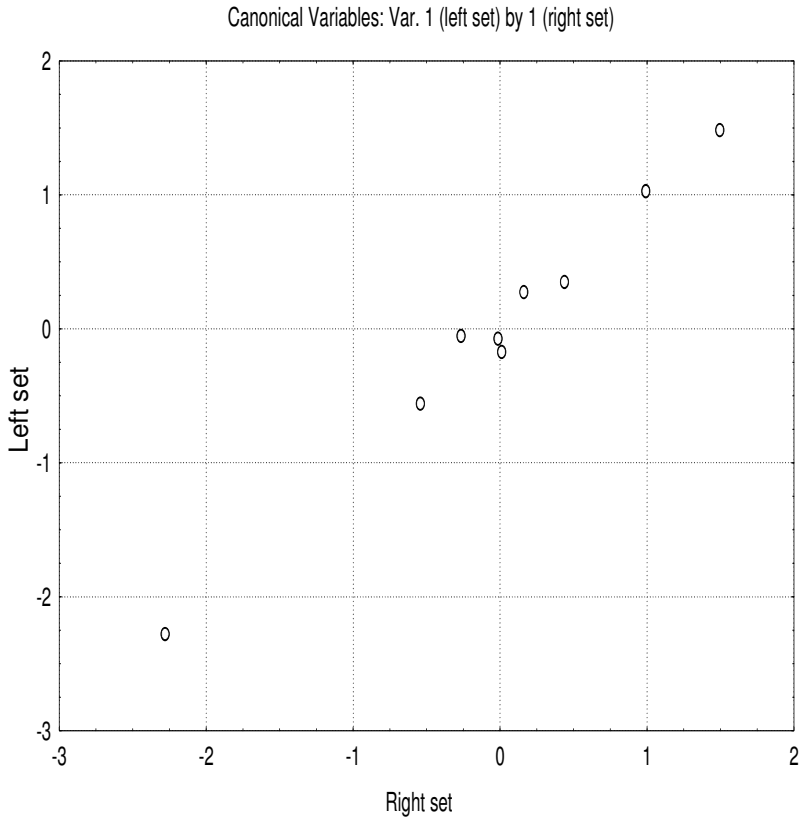


Рис. 10.6. Канонікальна кореляція між імунотропними метаболітами (альфа-ЛП, рання гіперглікемічна реакція, ДК, ліпіди, ПХЕ, МДА) та мірою імунодисфункції (вісь Y)

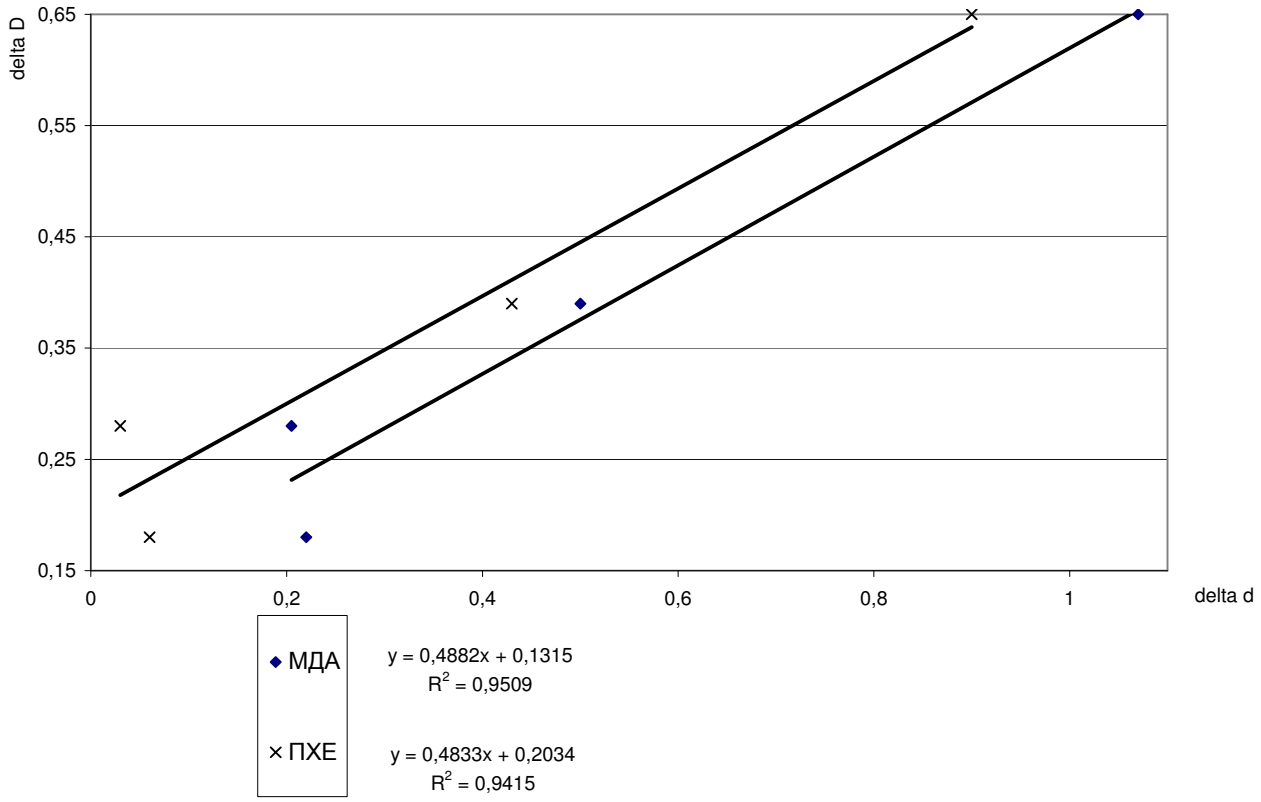
Коефіцієнт канонікальної кореляції між виразністю імунодисфункції і відхиленням від норми 6 найефективніших імунотропних параметрів метаболізму складає 0,993 (χ^2=17,38; p=0,008; Λ Prime=0,013).

При цьому структурні коефіцієнти кореляції радикалу із індексом відхилення від норми α-ЛП складає -0,914, ранньої гіперглікемічної реакції: -0,869; дієнових кон'югатів: 0,834; ліпідів: -0,784; псевдохолінестерази: 0,757; малонового диальдегіду: 0,705.

Підсумок візуалізований на рис. 10.6.

На наступному етапі дослідження проаналізовано зв'язки між змінами під впливом бальнеотерапії індексів відхилення від норми окремих ланок імунітету і неспецифічного захисту, з одного боку, та метаболічних параметрів - з іншого.

Рис. 10.7. Пряма детермінація змін Т-ланки імунітету параметрами метаболізму



Стосовно інтегрального стану Т-ланки імунітету виявлено, що його динаміка дуже тісно пов'язана із односкерованими змінами вмісту в плазмі малонового диальдегіду і активності псевдохолінестерази (рис. 10.7) та протилежними змінами вмісту в плазмі α1-глобулінів, загальних ліпідів, а також пізньої гіперглікемічної реакції під час ОГТТ (рис. 10.8).

Рис. 10.8. Інверсна детермінація змін Т-ланки імунітету параметрами метаболізму

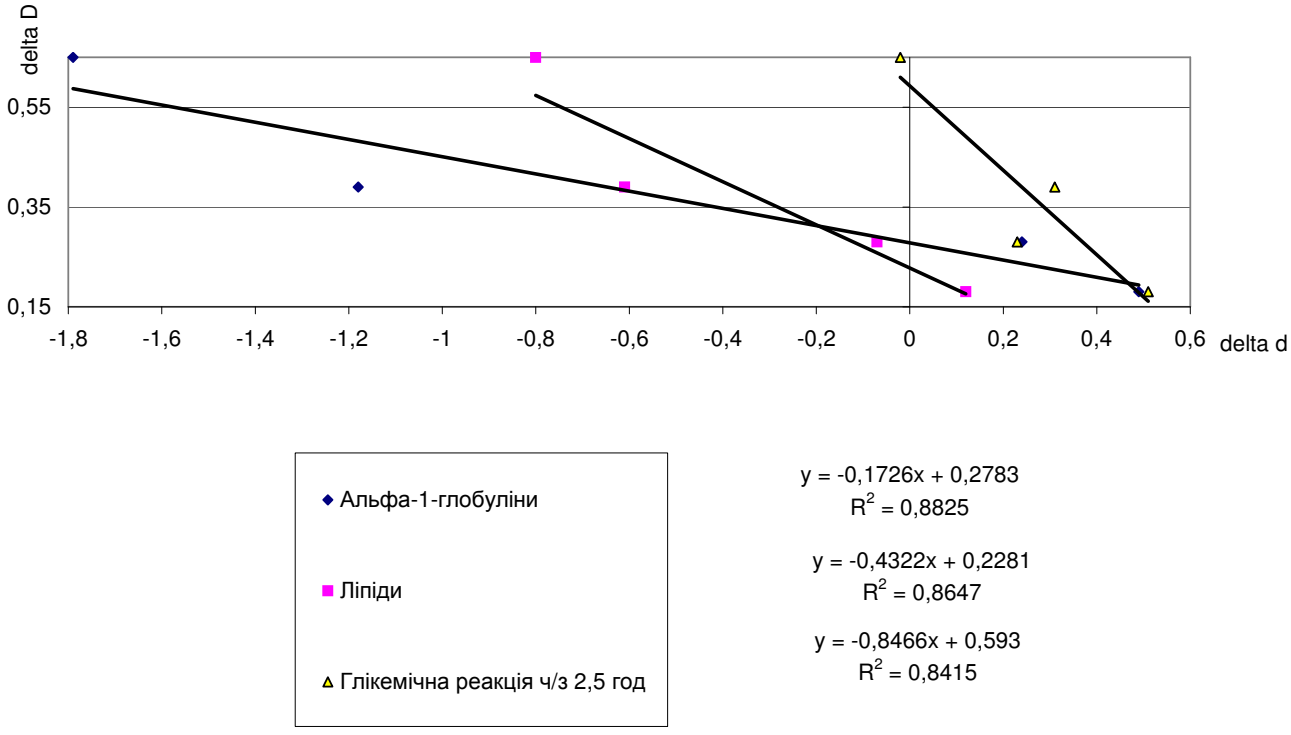


Рис. 10.9. Пряма детермінація змін К-ланки імунітету параметрами метаболізму

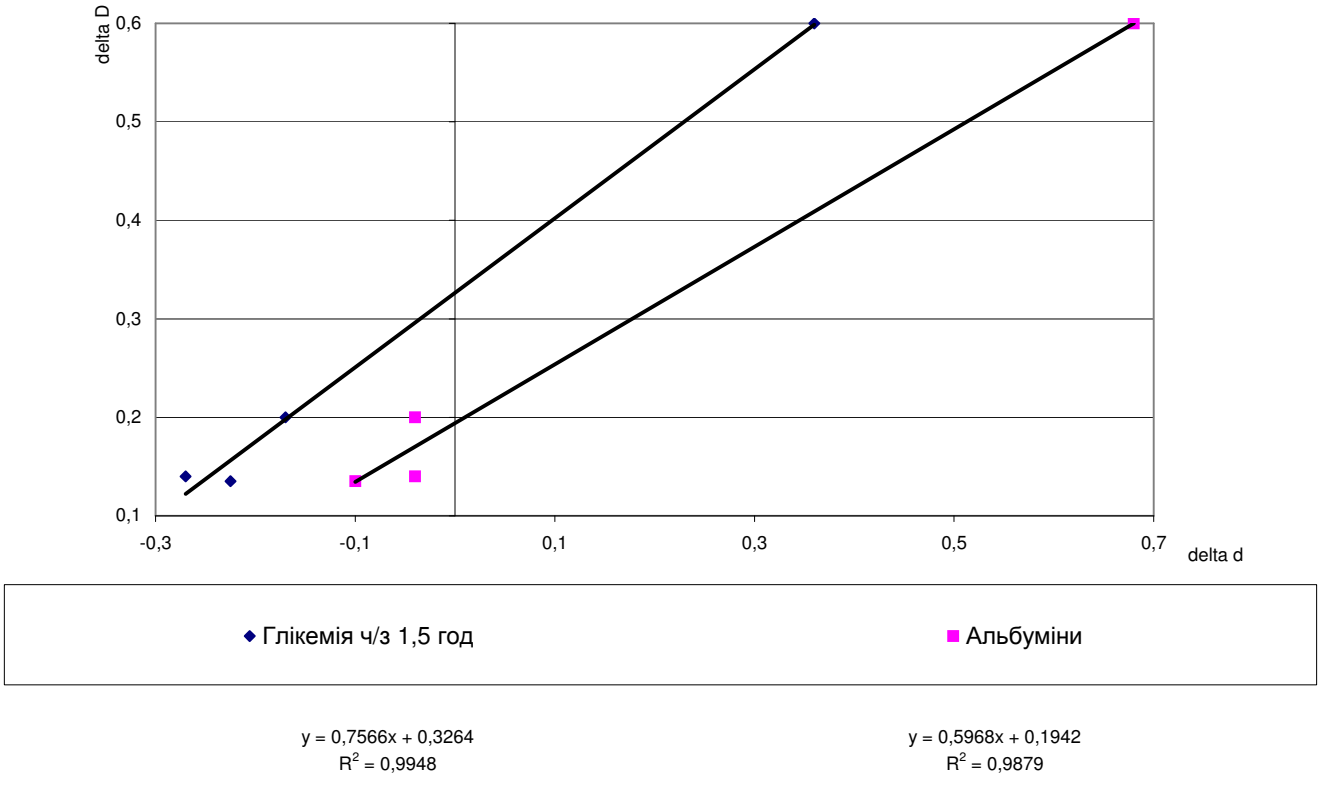


Рис. 10.10. Інверсна детермінація змін К-ланки імунітету холестеринемією

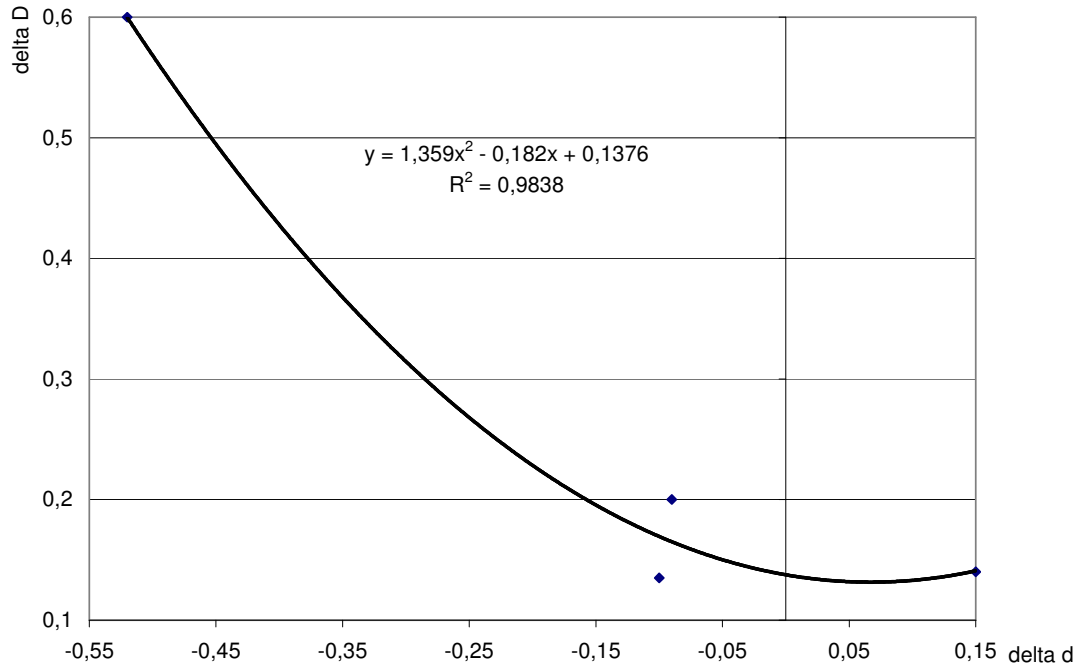


Рис. 10.11. Пряма детермінація змін фагоцитарної ланки імунітету параметрами метаболізму

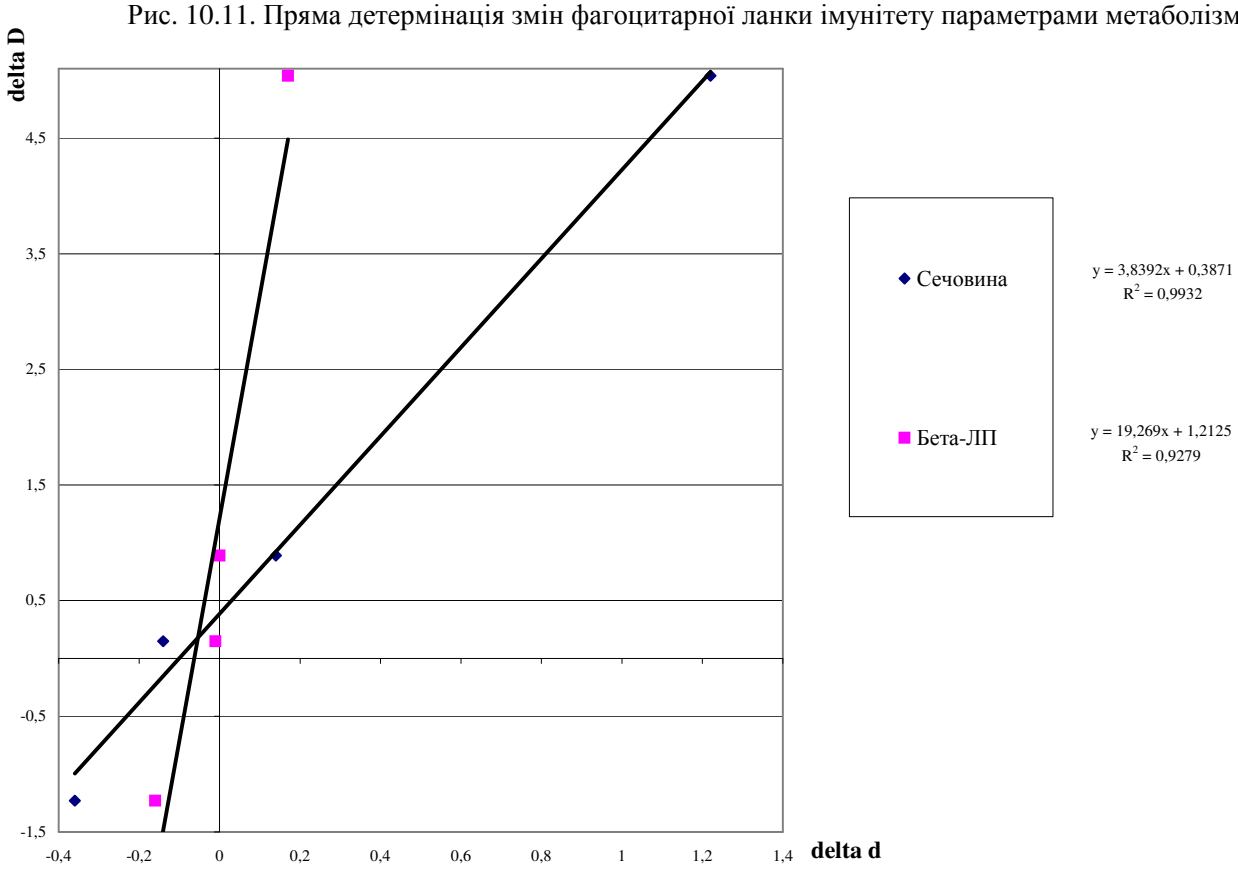


Рис. 10. 12. Інверсна детермінація змін фагоцитарної ланки імунітету параметрами метаболізму

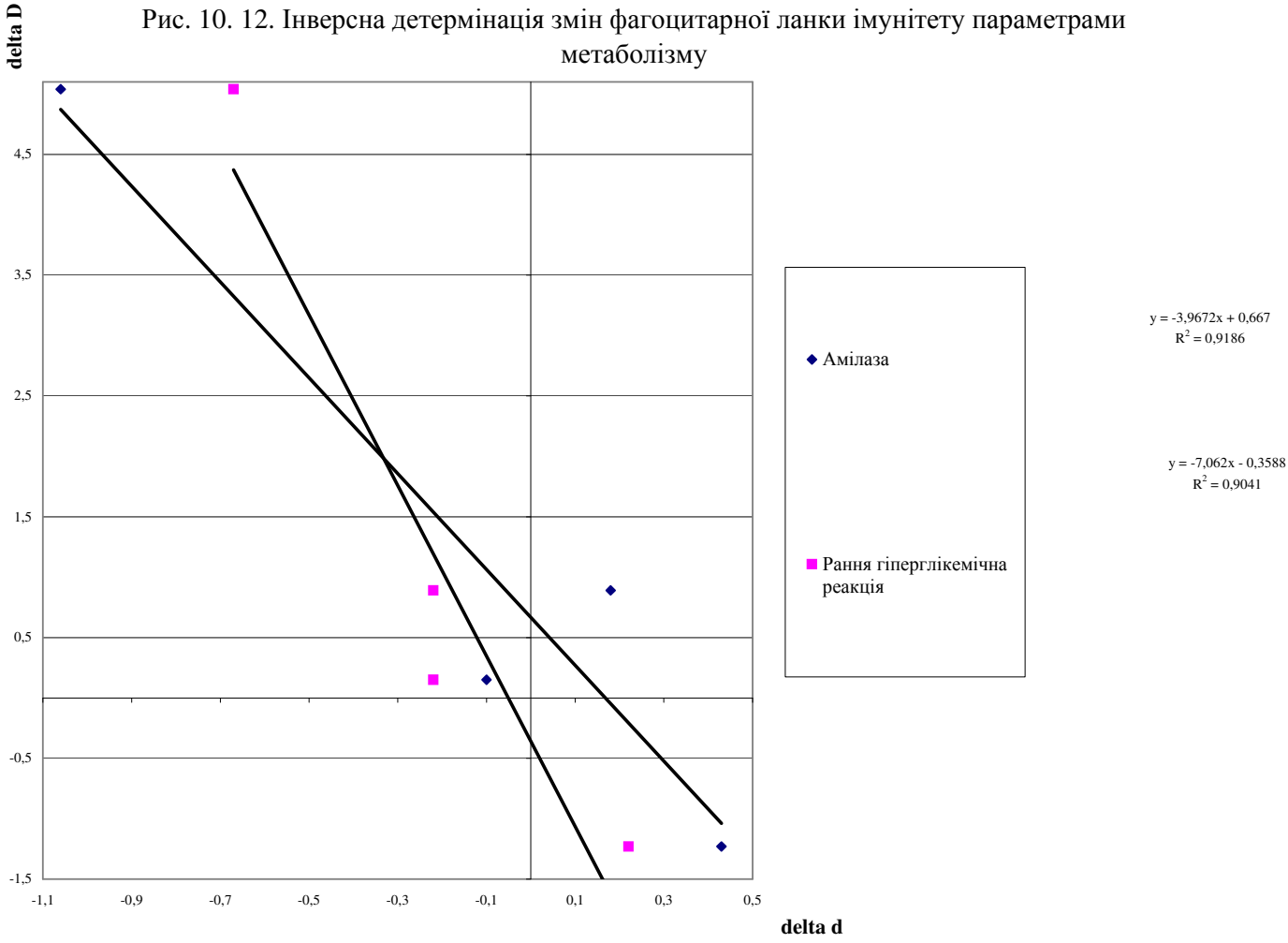


Рис. 10.13. Пряма детермінація змін неспецифічного захисту параметрами метаболізму

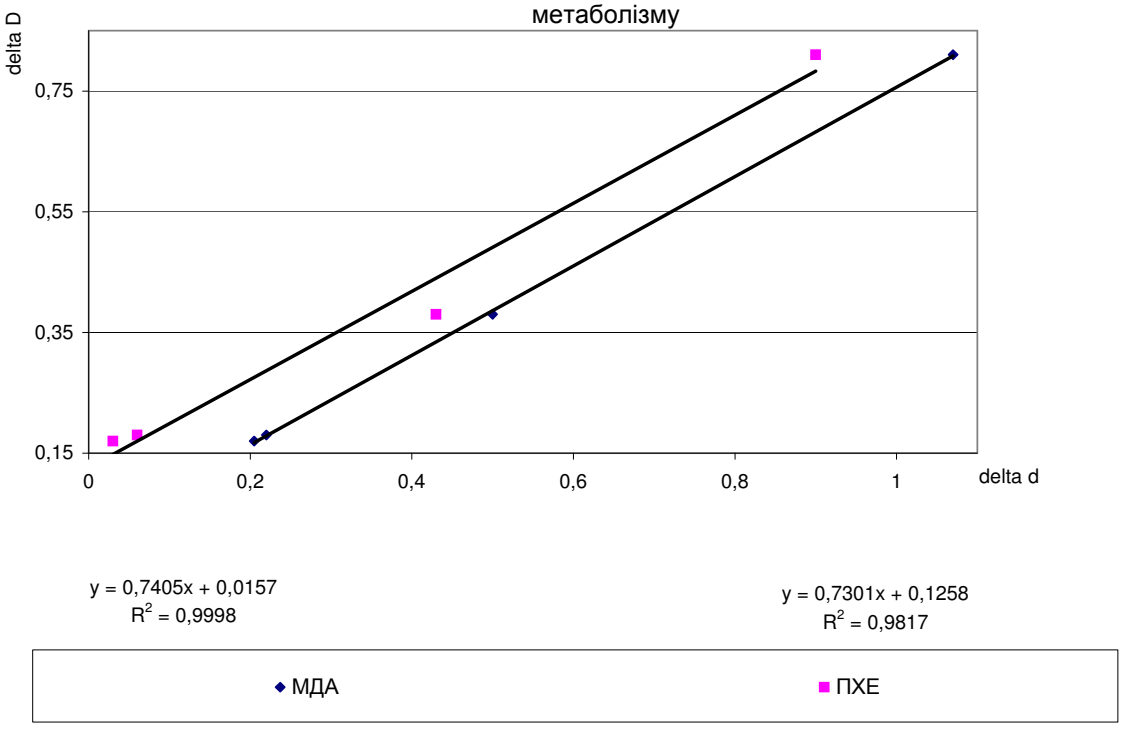


Рис. 10.14. Інверсна детермінація змін неспецифічного захисту параметрами метаболізму

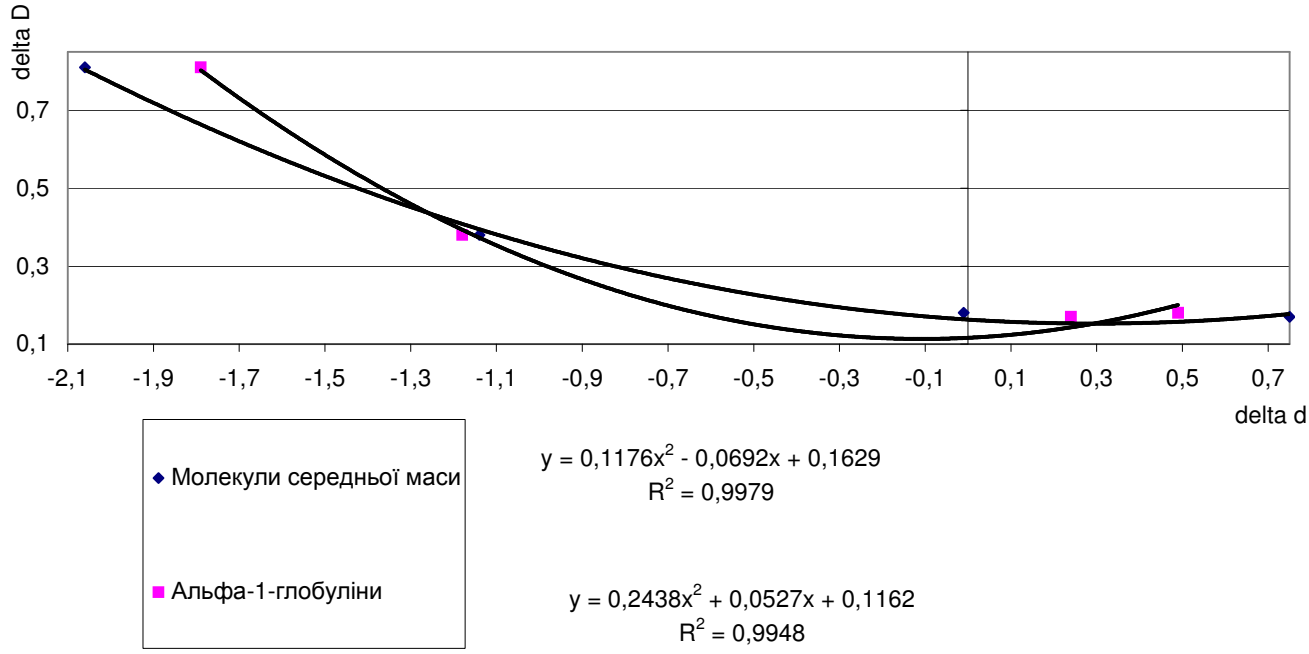


Рис. 10.15. Інверсна детермінація змін В-ланки імунітету лужною фосфатазою

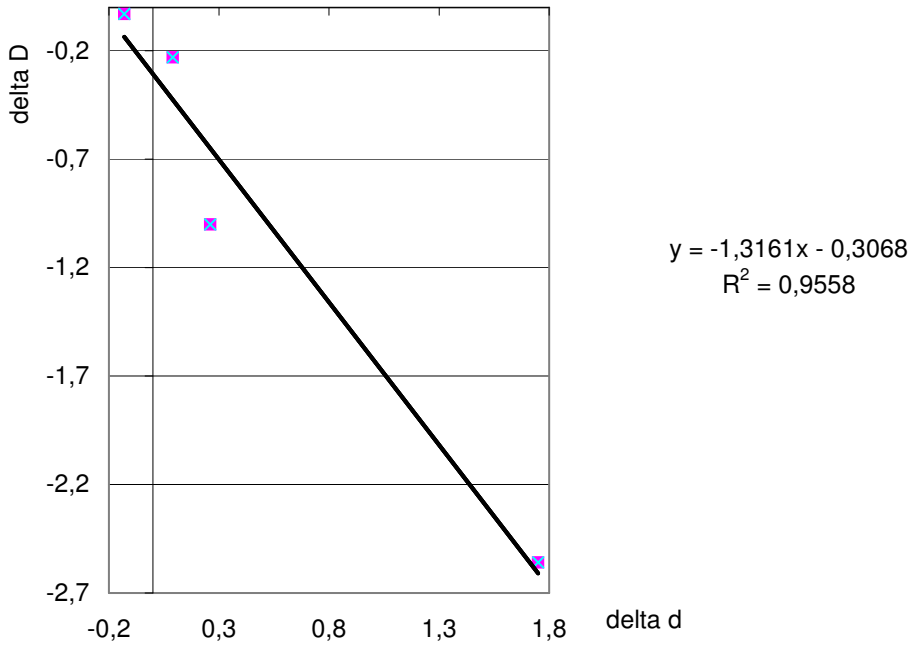


Рис. 10.16. Пряма детермінація змін В-ланки імунітету альфа-ліпопротеїнами

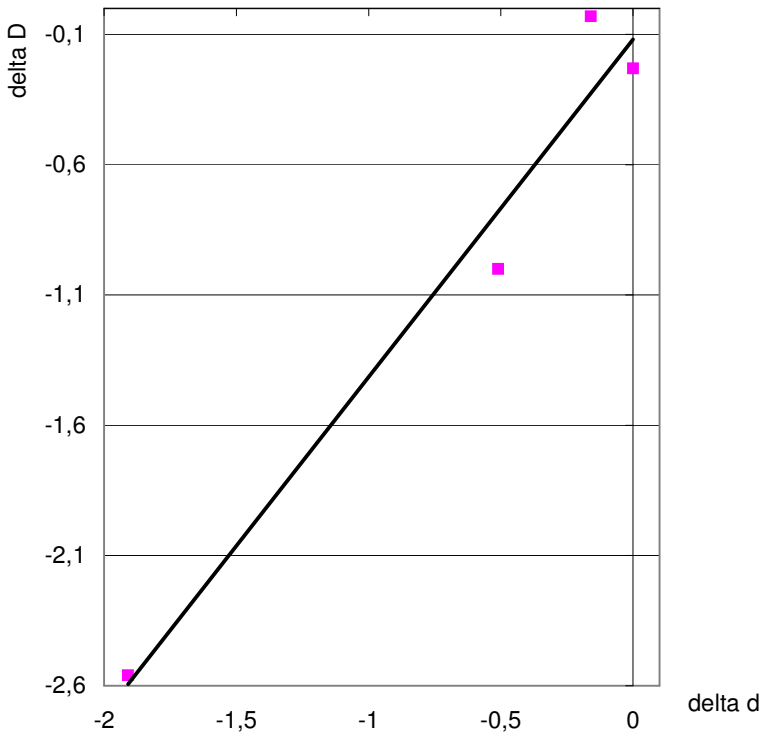


Рис. 10. 17. Пряма детермінація змін імунодисфункції сечовиною

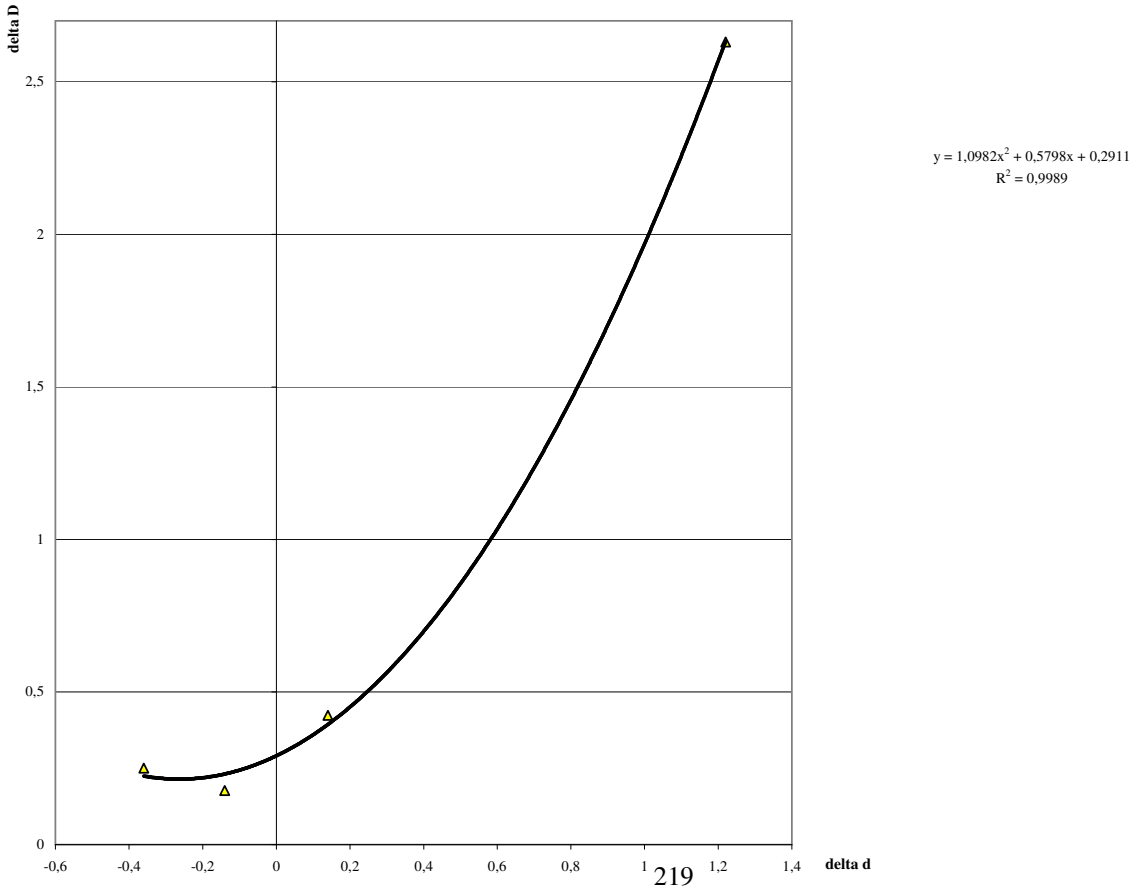
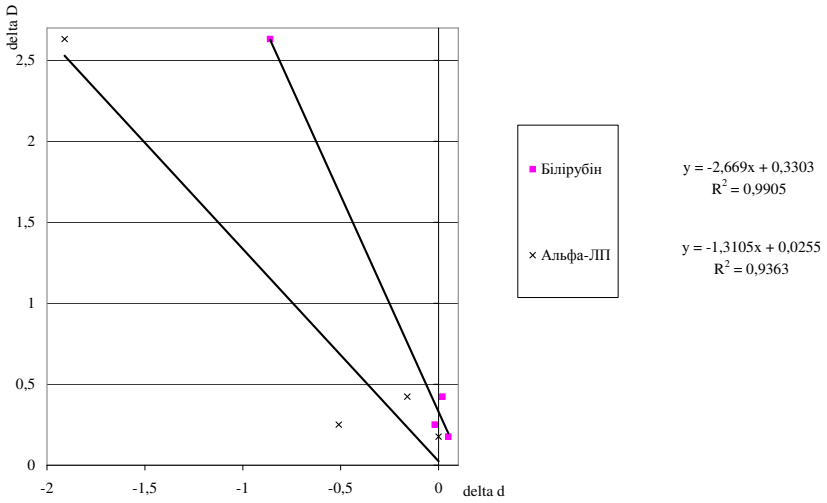


Рис. 10.18. Інверсна детермінація змін імунодисфункції параметрами метаболізму



Динаміка кіллерної ланки імунітету прямо детермінується рівнем глікемії через 1,5 год після вживання глюкози і вмістом в плазмі альбумінів (рис. 10.9) та інверсно - загальним вмістом холестерину (рис. 10.10).

Реакція на бальнеотерапію фагоцитарної ланки імунітету здійснюється односкеровано із реакцією рівня в плазмі сечовини і холестерину β-ліпопротеїдів (рис. 10.11) та різноскеровано - із активністю амілази та ранньою гіперглікемічною реакцією (рис. 10.12).

Зміни стану неспецифічного захисту прямо зумовлені змінами рівня в плазмі малонового диальдегіду і активності псевдохолінестерази (рис.10.13) та інверсно - динамікою рівня молекул середньої маси і α1-глобулінів (рис. 10.14).

Активований, на противагу попереднім, стан В-ланки імунітету змінюється під впливом бальнеотерапії в протилежному напрямку до змін активності лужної фосфатази (рис. 10.15) та в прямому - стосовно динаміки вмісту холестерину в складі α-ліпопротеїдів (рис. 10.16).

Інтегральний імуномодулюючий ефект бальнеотерапії найтісніше прямо пов'язаний із змінами рівня в плазмі сечовини (рис. 10.17) та інверсно - із змінами рівня білірубіну і холестерину α-ЛП (рис. 10.18).

10.2. Гормональний аккомпанемент

Особи I кластеру характеризуються дуже слабкою глюкокортикоїдною гіпофункцією і слабкою тиреоїдною гіпофункцією за нормального стану андрогенної і мінералокортикоїдної функцій (табл. 10.9 і 10.10).

Таблиця 10.9

Особливості бальнеореакцій показників гормональної регуляції у осіб різних кластерів

	Кластер		Донори	Перший	Другий	Третій	Четвертий
№	Показник (n)		20	52	4	66	18
1.	17-кетостероїди сечі, мкМ/добу	П К	52,0±1,8	50,0±1,3 51,6±1,4	46,8±1,9 42,0±1,0*#	51,6±1,4 52,8±1,4	45,6±2,4* 55,0±2,9#
2.	17-оксикортикостероїди сечі, мкМ/добу	П К	12,0±0,7	8,7±0,4* 8,2±0,3*	6,8±0,9* 6,8±0,7*	8,0±0,3* 8,4±0,4*	7,2±0,6* 7,2±0,5*
3.	Трийодтиронінемія, нМ/л	П К	2,15±0,06	1,83±0,04* 1,87±0,03*	1,70±0,06* 1,62±0,06*	1,84±0,03* 1,80±0,03*	1,74±0,07* 1,85±0,06*
4.	Na/K-коефіцієнт плазми	П К	30,0±0,9	29,5±0,7 29,9±0,7	31,8±2,0 32,9±2,0	30,8±0,7 31,4±0,8	32,5±1,5 32,8±1,5

Таблиця 10.10

Особливості бальнеореакцій індексів гормональної регуляції у осіб різних кластерів

Кластер (n)		Перший (52)		Другий (4)		Третій (66)		Четвертий (18)	
Показник		П	К	П	К	П	К	П	К
17-КС сечі (Cv=0,152)	I_D d	0,96 $-0,25^{0}$	0,99 $-0,05^{0}$	0,90 $-0,66^{Ia}$	0,81 $-1,27^{Ia}$	0,99 $-0,05^{0}$	1,02 $+0,10^{0}$	0,88 $-0,81^{Ia}$	1,06 $+0,38^{0}$
17-ОКС сечі (Cv=0,256)	I_D d	0,73 $-1,07^{Ia}$	0,68 $-1,24^{Ia}$	0,570 $-1,68^{Iб}$	0,57 $-1,69^{Iб}$	0,67 $-1,30^{Iб}$	0,70 $-1,17^{Ia}$	0,60 $-1,56^{Iб}$	0,60 $-1,55^{Iб}$
Трийодтиронінемія (Cv=0,115)	I_D d	0,85 $-1,29^{Iб}$	0,87 $-1,13^{Ia}$	0,791 $-1,82^{IIa}$	0,75 $-2,14^{IIa}$	0,86 $-1,25^{Ia}$	0,84 $-1,42^{Iб}$	0,81 $-1,66^{Iб}$	0,86 $-1,21^{Ia}$
Na/K-коефіцієнт плазми (Cv=0,131)	I_D d	0,98 $-0,13^{0}$	1,0 $-0,02^{0}$	1,06 $+0,46^{0}$	1,10 $+0,74^{Ia}$	1,03 $+0,20^{0}$	1,05 $+0,36^{0}$	1,08 $+0,64^{Ia}$	1,09 $+0,71^{Ia}$

У осіб III кластера за нормального функціонального стану гломерулярного і ретикулярного шарів кори наднирників та гонад констатовано дуже слабку гіпофункцію щитовидної залози і слабку гіпофункцію фасцикулярного шару кори наднирників. В II кластері в межах норми знаходиться лише мінералокортикоїдна функція, тоді як андрогенна знижена до Іа ст., глюкокортикоїдна - до Іб ст., тиреоїдна - до IIа ст. Відчутна дисфункція адаптивних залоз має місце і у осіб IV кластера: у них тиреоїдна і глюкокортикоїдна гіпофункція Іб ст. та андрогенна гіпофункція Іа ст. поєднуються із мінералокортикоїдною гіперфункцією I а ст.

Під впливом бальнеотерапії в IV кластері наступила нормалізація андрогенної гіпофункції і тенденція до мінімізації тиреоїдної гіпофункції за відсутністю змін зниженої екскреції 17-ОКС та дещо підвищеної мінералокортикоїдної активності. В III кластері стан андрогенної і мінералокортикоїдної функцій залишився в межах норми, міра глюкокортикоїдної гіпофункції проявила тенденцію до зменшення, натомість тиреоїдної - до дальшого поглиблення. В I кластері нормальні екскреція 17-КС і Na/K-коефіцієнт плазми теж не змінювалися, знижений рівень T_3 проявляв тенденцію до підвищення, а 17-ОКС - до дальшого зниженняє. На відміну від попередніх кластерів, в II кластері констатовано поглиблення андрогенної і тиреоїдної гіпофункцій в межах Іа та IIа ст відповідно в поєднанні із тенденцією до дальшого підвищення мінералокортикоїдної активності. Індекс адаптації в II кластері залишився без змін (1,48±0,12 і 1,49±0,12 напочатку і наприкінці курсу відповідно), в I та III кластерах підвищився помірно (з 1,90±0,22 до 3,13±0,37 та з 1,96±0,18 до 3,18±0,35 відповідно), а в IV - відчутно (з 1,62±0,14 до 3,52±0,65).

При аналізі зв'язків між параметрами гормональної регуляції та станом окремих ланок імунітету напочатку і наприкінці бальнеотерапії виявлено, що стан глюкокортикоїдної функції прямо сильно пов'язаний із станом Т- (r=0,81) і кіллерної (r=0,84) ланок імунітету та неспецифічного захисту (r=0,80), інверсно посередньо - із станом В-ланки (r=-0,63) і прямо слабо - із станом фагоцитарної ланки імунітету (r=0,49). Стан андрогенної функції прямо посередньо корелює із станом кіллерної ланки (r=0,59) і неспецифічного захисту (r=0,51), слабо - із станом Т-ланки (r=0,47). Стан мінералокортикоїдної функції інверсно слабо пов'язаний із станом кіллерної (r=-0,48) і Т- (r=-0,39) ланок імунітету і неспецифічного захисту (r=-0,32). Натомість стан тиреоїдної функції прямо посередньо корелює із станом фагоцитарної ланки імунітету (r=0,55).

За даними канонікального кореляційного аналізу коефіцієнт кореляції між гормональним статусом і Т-ланкою (рис. 10.19) складає 0,95 (χ^2=10,3; p=0,067; Λ Prime=0,10); К-ланкою (рис. 10.20): 0,96 (χ^2=11,7; p=0,039; Λ Prime=0,07); В-ланкою (рис. 10.21): 0,92 (χ^2=8,6; p=0,13; Λ Prime=0,15); фагоцитарною ланкою (рис. 10.22): 0,97 (χ^2=12,6; p=0,027; Λ Prime=0,06); неспецифічним захистом (рис. 10.23): 0,97 (χ^2=12,6; p=0,027; Λ Prime=0,06).

Коефіцієнт канонікальної кореляції між мірою імунодисфункції і гормональним статусом складає 0,96 (χ^2=11,0; p=0,050; Λ Prime=0,086), при цьому виразність імунодисфункції корелює інверсно із станом глюкокортикоїдної (r=-0,61), андрогенної (r=-0,35) і тиреоїдної (r=-0,34) функцій адаптивної системи (рис. 10.24).

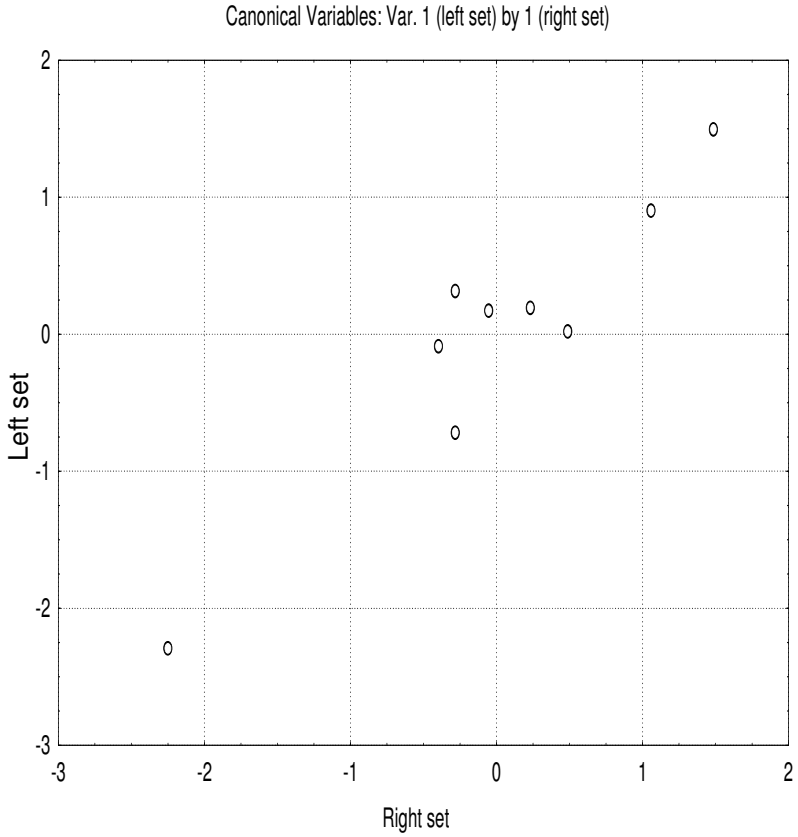


Рис. 10.19. Канонікальна кореляція між параметрами гормональної регуляції (вісь X) та Т-ланкою імунітету (вісь Y)

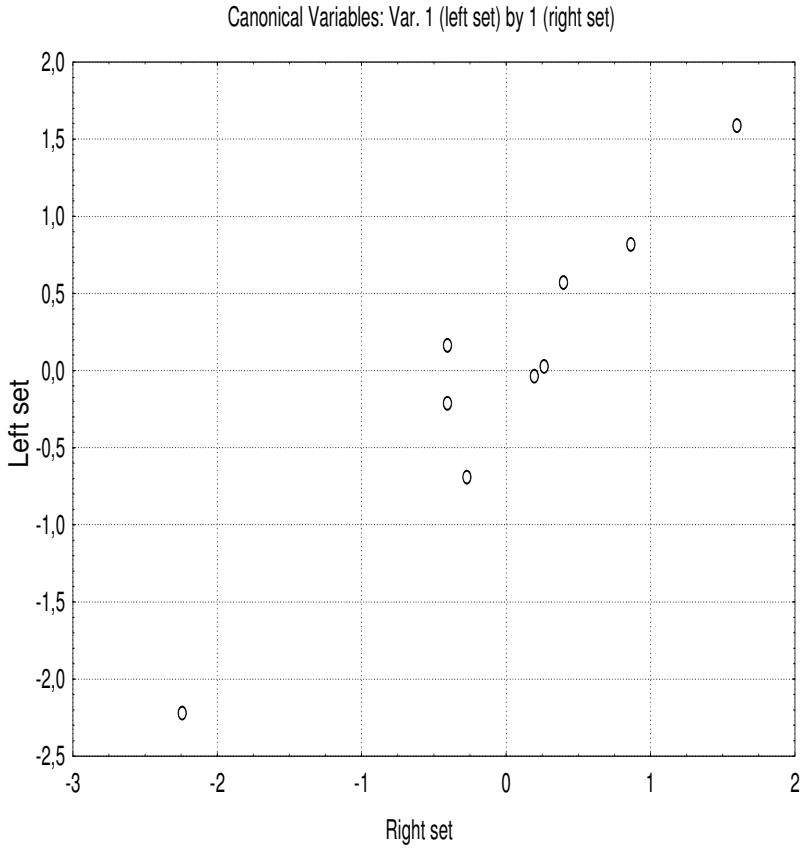


Рис. 10.20. Канонікальна кореляція між параметрами гормональної регуляції (вісь X) та К-ланкою імунітету (вісь Y)

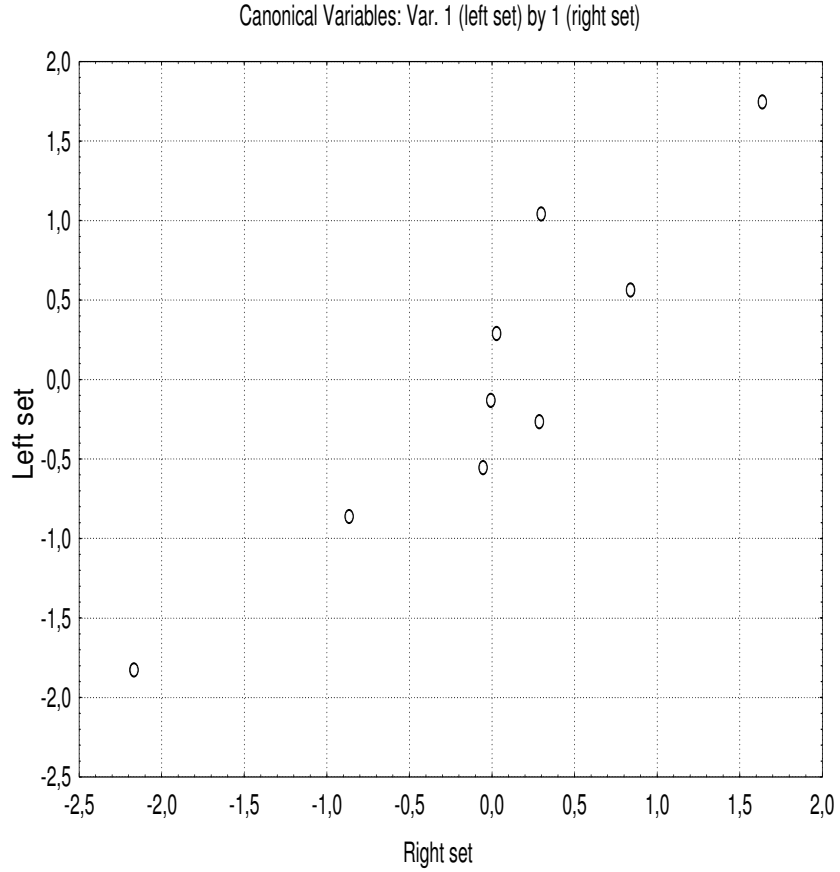


Рис. 10.21. Канонікальна кореляція між параметрами гормональної регуляції (вісь X) та В-ланкою імунітету (вісь Y)

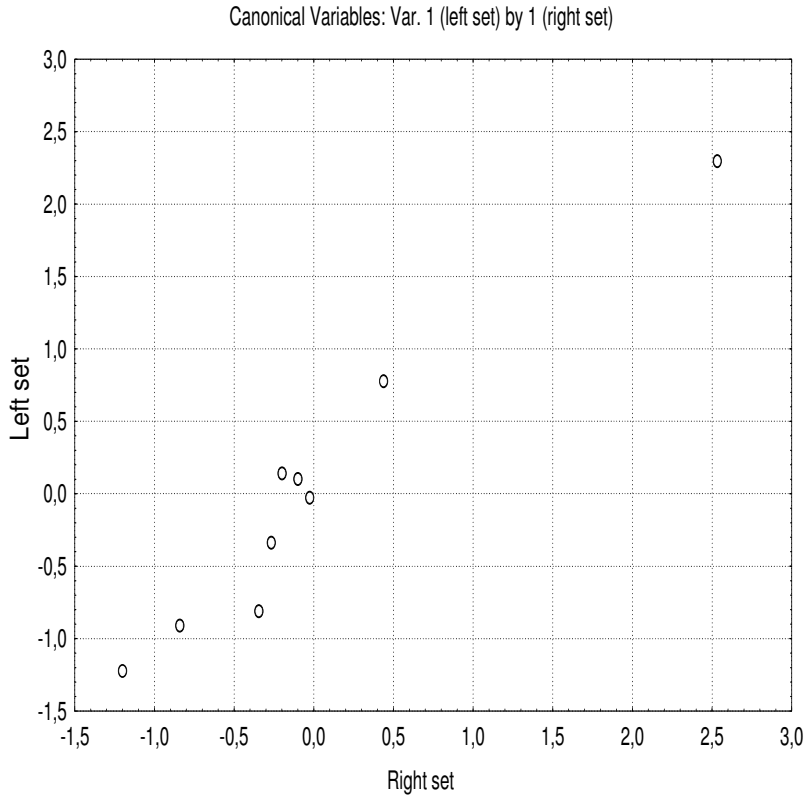


Рис. 10.22. Канонікальна кореляція між параметрами гормональної регуляції (вісь X) та фагоцитарною ланкою імунітету (вісь Y)

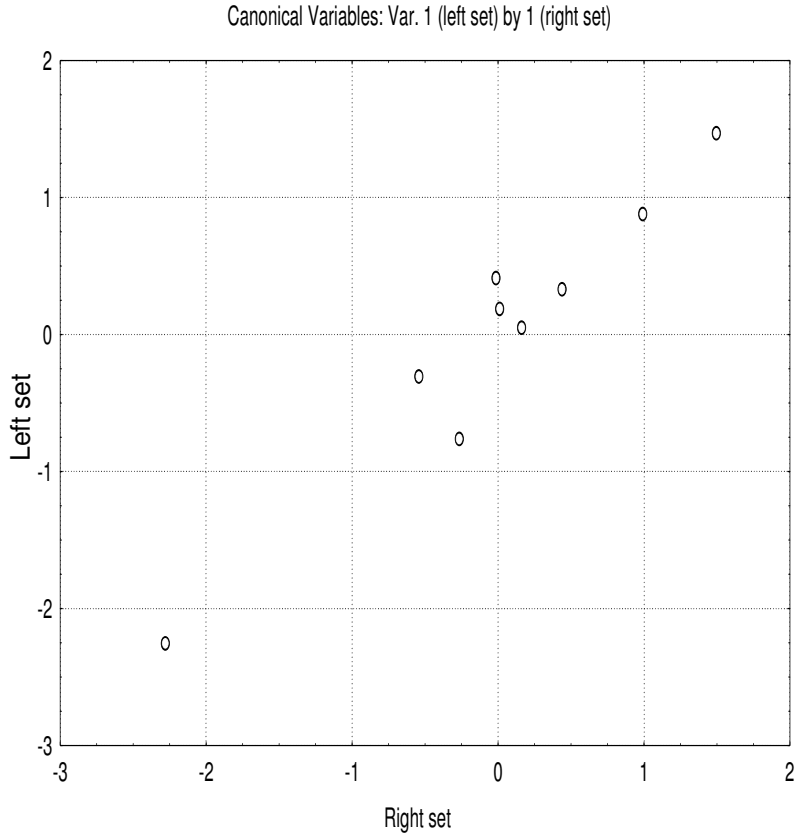


Рис. 10.23. Канонікальна кореляція між параметрами гормональної регуляції (вісь X) та неспецифічним захистом (вісь Y)

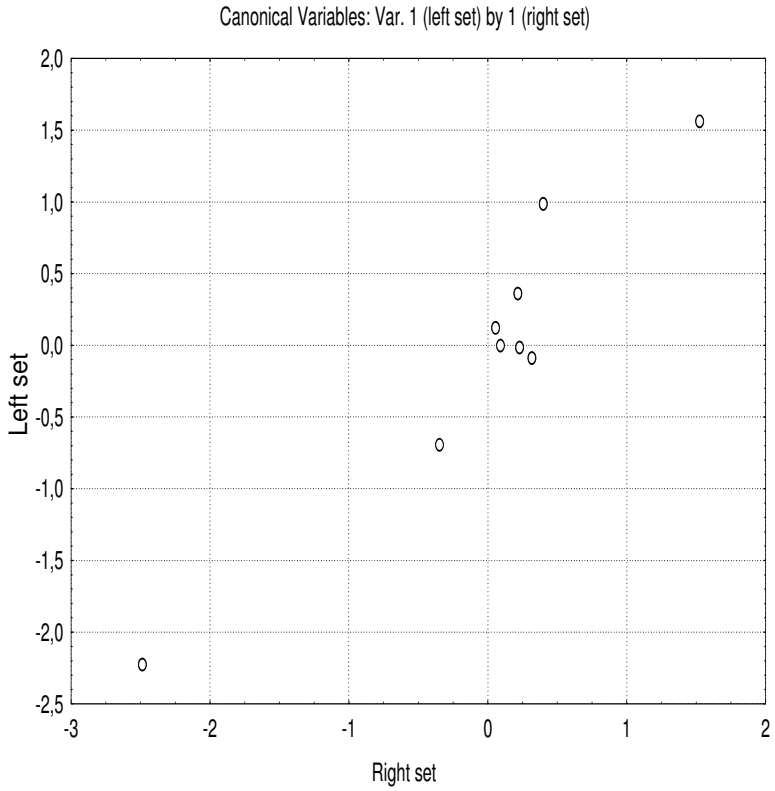


Рис. 10.24. Канонікальна кореляція між параметрами гормональної регуляції (вісь X) та мірою імунодисфункції (вісь Y)

При суцільному лінійному кореляційному аналізі зв'язків між змінами гормональних параметрів та окремих ланок імунітету виявлено, що динаміка Т-ланки посередньо прямо пов'язана лише із динамікою екскреції 17-КС (r=0,59). Зв'язок точніше апроксимується кривою другого порядку (рис. 10.25). Зміни під впливом бальнеотерапії стану кіллерної ланки (рис. 10.26) прямо корелюють із динамікою екскреції з сечею 17-КС (r=0,89) та трийодтиронінемії (r=0,87). Динаміка стану фагоцитарної ланки (рис. 10.27) прямо пов'язана із такою мінералокортикоїдної функції (r=0,94) і інверсно - андрогенної (r=-0,91). Коефіцієнт лінійної кореляції між змінами стану В-ланки та параметрів гормонального статусу достатньо високий лише стосовно мінералокортикоїдної активності (r=-0,81), при цьому інверсна залежність точніше апроксимується кривою другого порядку (рис. 10.28).

Рис. 10.25. Детермінація змін Т-ланки імунітету андрогенною активністю

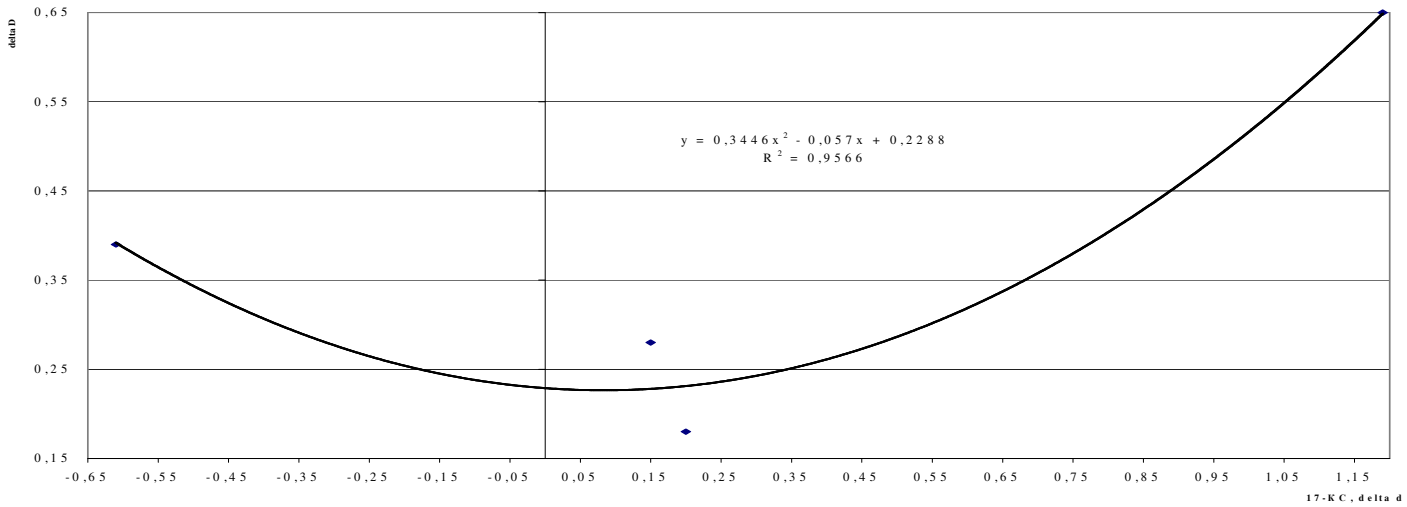


Рис. 10.26. Детермінація змін К-ланки імунітету андрогенною та тиреоїдною активностями

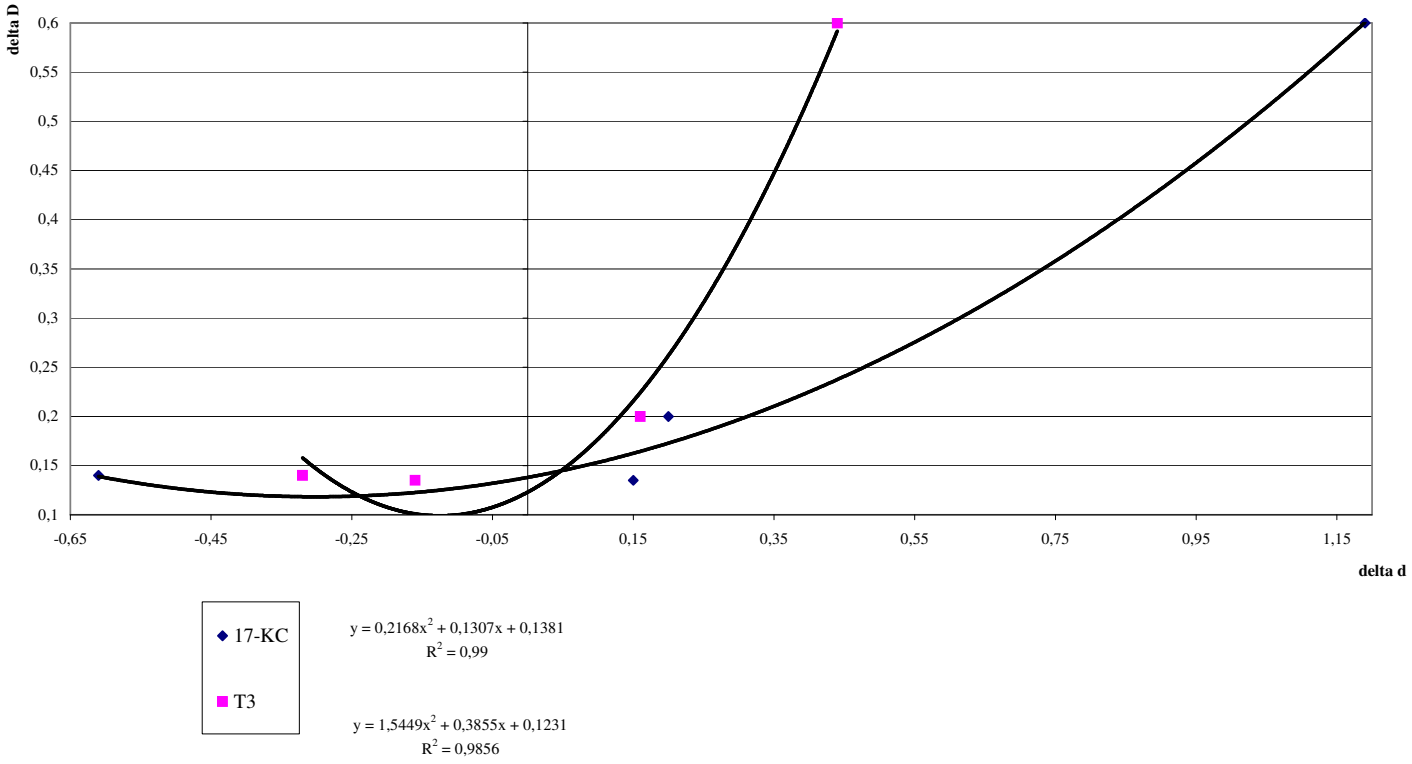


Рис. 10.27. Детермінація змін фагоцитарної ланки імунітету мінералокоритикоїдною та андрогенною активностіми

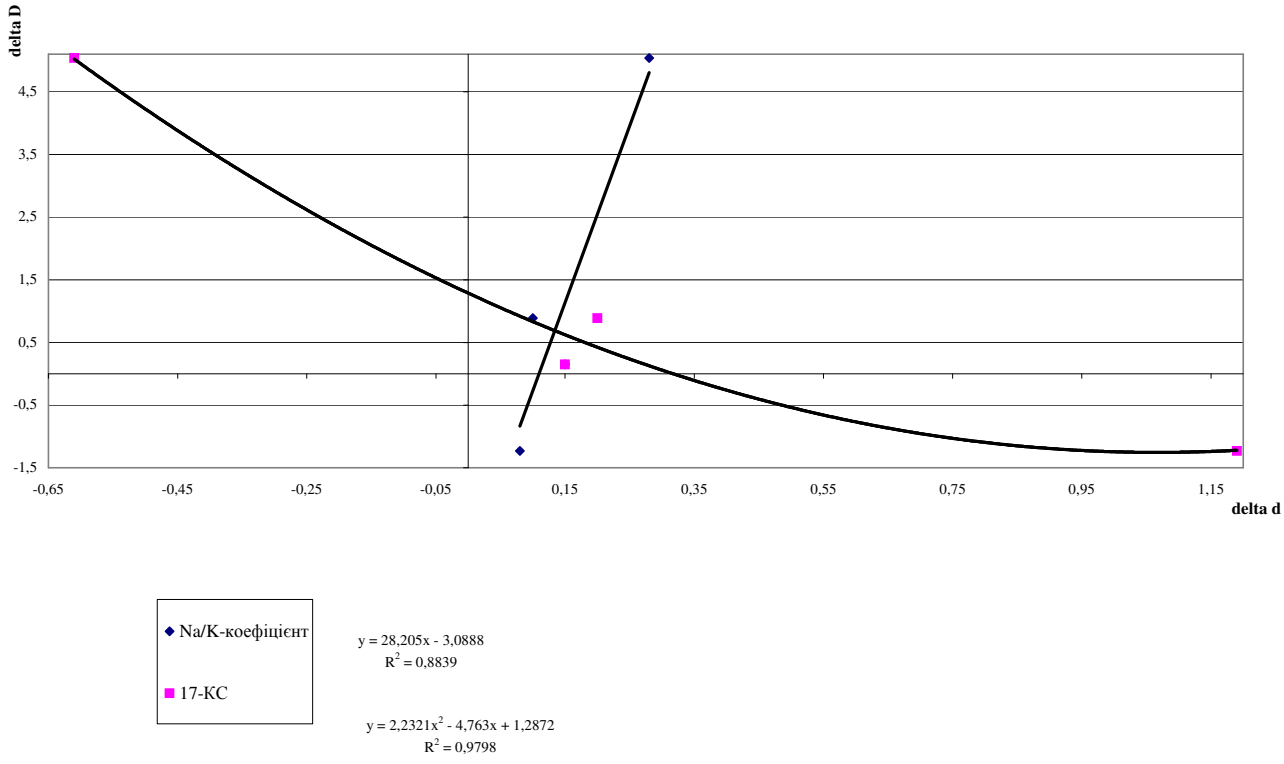


Рис. 10.28. Детермінація змін В-ланки мінералокортикоїдною активністю

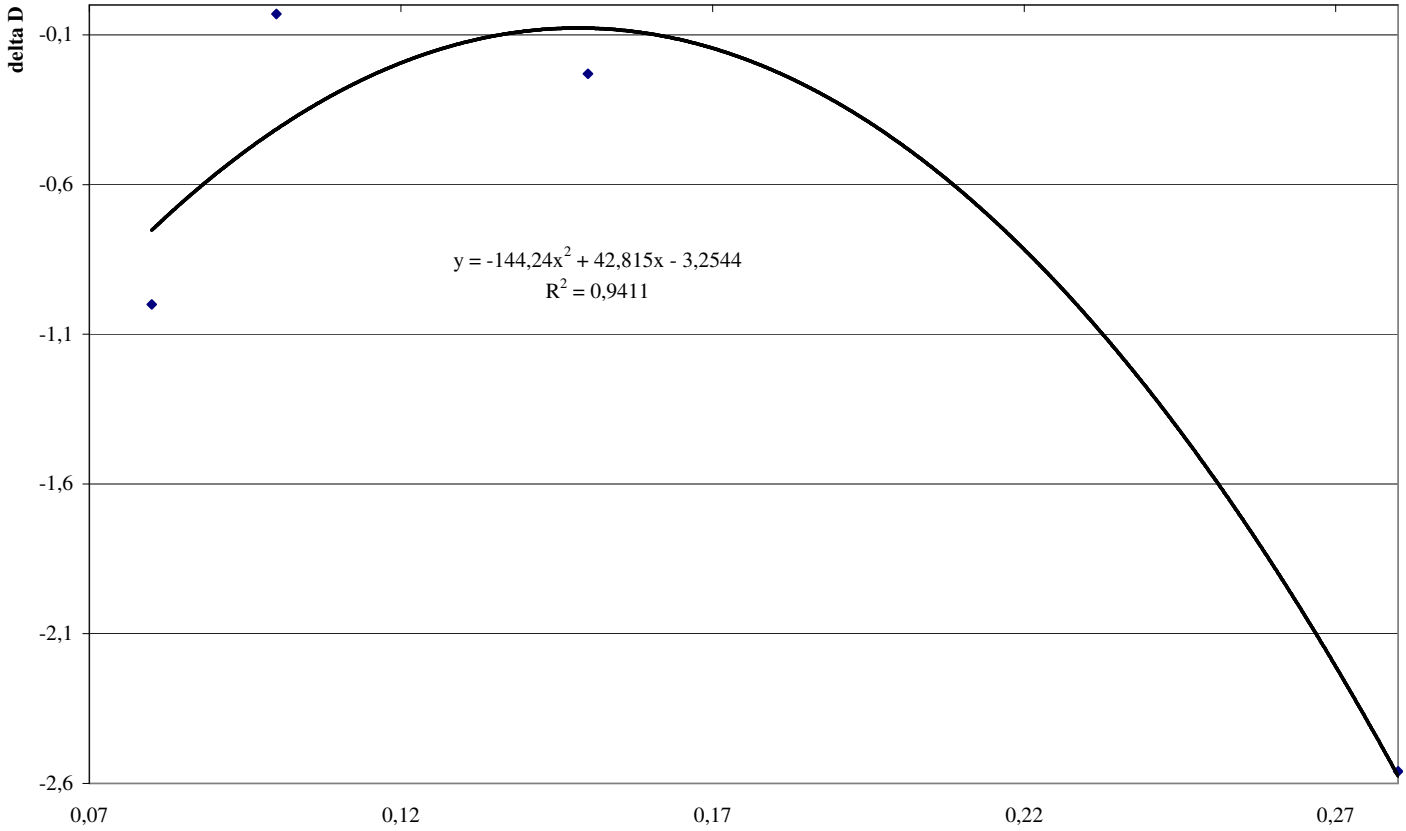
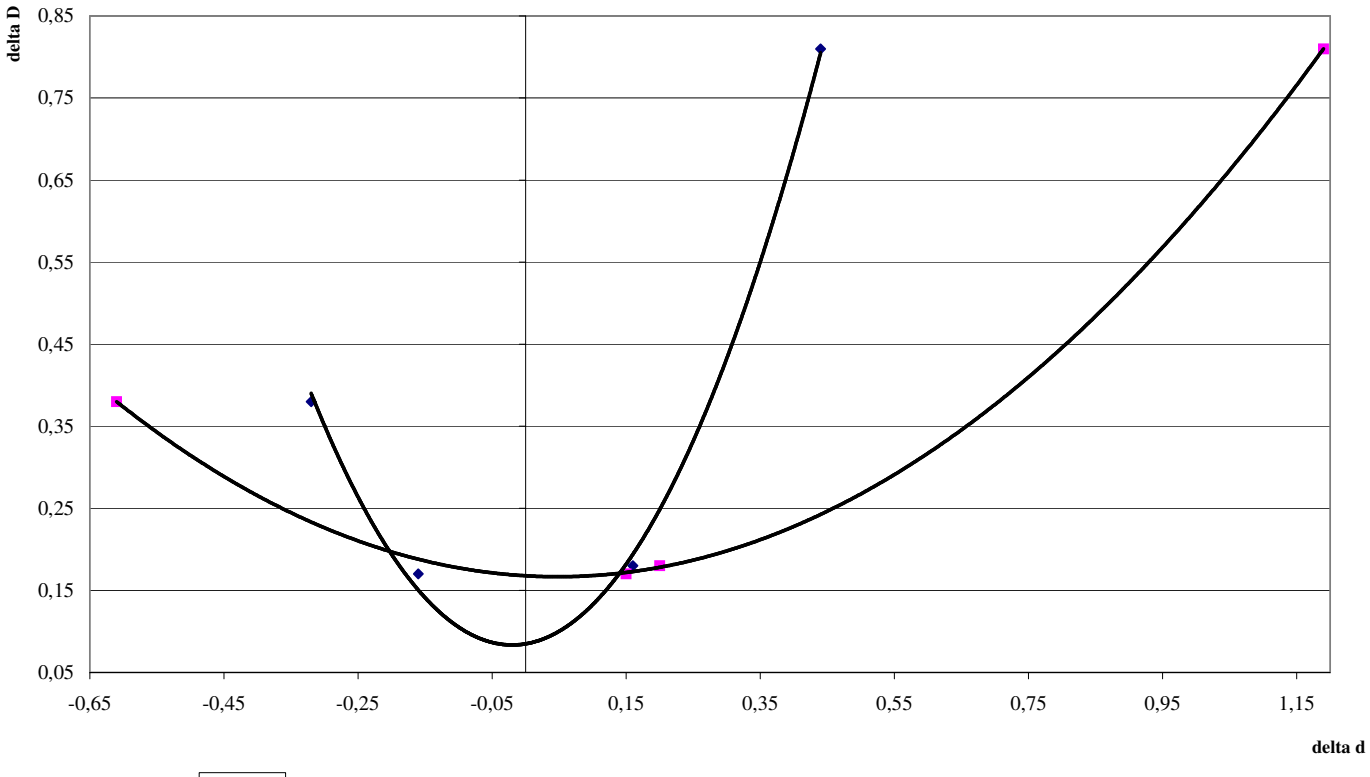


Рис. 10.29. Детермінація змін неспецифічного захисту андрогенною та тиреоїдною активностями



Ще виразніше нелінійний характер зв'язків проявляється стосовно динаміки стану неспецифічного захисту (рис. 10.29): мінімальні позитивні зміни останнього супроводжуються мінімальними квазінульовими змінами трийодтиронінемії та екскреції 17-КС, натомість відчутніша динаміка асоційована як із підвищенням, так і із зниженням обидвох гормональних параметрів.

10.3. Гемостазний аккомпанемент

Порівняльний аналіз інтегрального стану тромбоцитарно-коагуляційних систем на основі даних, приведених у табл. 10.11 і 10.12, свідчить про наступне. Тромбоцитемія знаходиться в діапазоні норми у осіб всіх кластерів, при цьому в I і IV - на його нижній межі.

Таблиця 10.11

Особливості бальнеореакцій показників гемостазу у осіб різних кластерів

	Кластер		Донори	Перший	Другий	Третій	Четвертий
№	Показник (n)		20	52	4	66	18
1.	Тромбоцити, Г/л	П К	300±15	272±11 292±13	318±29 304±14	294±11 308±12	269±29 345±6*#
2.	Активований час рекальцифікації плазми, с	П К	60±3	78±4* 73±3*	68±5 88±2*#	74±4* 75±4*	81±9* 74±6*
3.	Протромбіновий індекс, %	П К	97,5±2,4	91,8±1,6 95,0±1,8	81,0±4,1 85,5±1,8*	93,6±2,1 92,2±1,7	91,1±2,4 94,0±3,4
4.	Фібриноген А, г/л	П К	3,04±0,26	3,22±0,19 2,96±0,18	2,70±0,30 1,70±0,35*#	2,75±0,17 2,64±0,17	3,22±0,47 2,98±0,30
5.	Етаноловий тест, од.	П К	1,00	1,64±0,09* 1,64±0,09*	1,50±0,35 1,50±0,35	1,81±0,10* 1,65±0,08*	1,86±0,11* 1,22±0,15#
6.	Толерантність плазми до гепарину, хв	П К	5,3±0,5	7,2±0,5* 5,8±0,3#	11,3±0,7* 9,7±0,4*	6,7±0,4* 6,7±0,3*	5,8±0,5 6,6±0,8

Таблиця 10.12

Особливості бальнеореакцій індексів відхилення від норми параметрів гемостазу у осіб різних кластерів

Кластер (n)		Перший (52)		Другий (4)		Третій (66)		Четвертий (18)	
Показник		П	К	П	К	П	К	П	К
Тромбоцити (Cv=0,221)	I_D d	0,91 $-0,42^0$	0,97 $-0,12^0$	1,06 $+0,27^0$	1,01 $+0,06^0$	0,98 $-0,09^0$	1,03 $+0,12^0$	0,90 $-0,47^0$	1,15 $+0,68^{Ia}$
Актив.час рекальцифікації плазми (Cv=0,267)	I_D d	1,30 $+1,12^{Ia}$	1,22 $+0,81^{Ia}$	1,13 $+0,50^0$	1,47 $+1,75^{Iб}$	1,23 $+0,87^{Ia}$	1,25 $+0,94^{Ia}$	1,35 $+1,31^{Iб}$	1,23 $+0,87^{Ia}$
Протромбіновий індекс (Cv=0,110)	I_D d	0,94 $-0,53^{Ia}$	0,97 $-0,23^0$	0,83 $-1,54^{Iб}$	0,88 $-1,12^{Ia}$	0,96 $-0,36^0$	0,95 $-0,49^0$	0,93 $-0,60^{Ia}$	0,96 $-0,33^0$
Фібриноген А (Cv=0,380)	I_D d	1,06 $+0,16^0$	0,97 $-0,07^0$	0,89 $-0,29^0$	0,56 $-1,16^{Ia}$	0,90 $-0,25^0$	0,87 $-0,35^0$	1,06 $+0,16^0$	0,98 $-0,05^0$
Етаноловий тест (Cv=0,299)	I_D d	1,64 $+2,14^{IIa}$	1,64 $+2,14^{IIa}$	1,50 $+1,67^{Iб}$	1,50 $+1,67^{Iб}$	1,81 $+2,70^{IIIa}$	1,64 $+2,15^{IIa}$	1,89 $+2,97^{IIIб}$	1,22 $+0,74^{Ia}$
Толерантність плазми до гепарину Cv=0,405)	I_D d	1,36 $+0,89^{Ia}$	1,09 $+0,23^0$	2,13 $+2,80^{IIIa}$	1,83 $+2,05^{IIб}$	1,26 $+0,64^{Ia}$	1,26 $+0,64^{Ia}$	1,09 $+0,23^0$	1,25 $+0,61^{Ia}$

Перша фаза коагуляції - тромбопластиноутворення - виявлена в межах норми лише в II кластері, натомість в решти - уповільнена: дуже слабко - в I і III, слабко - в IV кластері. Тромбіноутворення - друга фаза коагуляції - не відхиляється від норми в III кластері, ледь опускається нижче від її межі в IV і I кластерах, ще дещо нижче - в II кластері. Третя фаза коагуляційного гемостазу - фібриноутворення - констатована нормальною у хворих усіх кластерів. Натомість весь контингент характеризується підвищеним етаноловим тестом, який виявляє розчинні комплекси фібрин-мономера з продуктами розщеплення фібриногена/фібрина плазміном і тромбіном, тобто свідчить за активацію фібринолізу. При цьому дуже значна активізація має місце в IV кластері, значна - в III, посередня - в II і слабка - в I кластері. Толерантність плазми до гепарину як тест на антикоагуляційну (передовсім антитромбінову) активність виявлена значно зниженою в II кластері, дуже слабко - в I і III, нормальною - в IV кластері осіб.

Отже, для контингенту в цілому характерне поєднання гіпокоагуляції за одними тестами із нормокоагуляцією - за іншими, що свідчить за наявність хронічного дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові . Індекс тромбофілії, обчислений за ідеєю Грицюка О.Й.

(1994), відповідає Іб ст. у осіб II (-1,49) і IV (-1,36) кластерів, та Іа ст. - III (-1,20) і I (-1,08) кластерів. Гіпокоагулабільність зумовлена асоціацією пригнічення прокоагулянтних систем із активізацією антикоагуляційних/фібринолітичних. Зокрема, в II кластері міра пригнічення перших складає -0,81, а активізації других: +2,30; в IV: -0,75 і +2,10; в III: -0,49 і +1,96; в I: -0,65 і +1,63 відповідно.

Під впливом бальнеотерапії найвідчутніші сприятливі зміни констатовано у осіб IV кластера: індекс D_4 прокоагуляції підвищився до нижньої межі норми (-0,32), водночас міра активізації фібринолізу/антикоагуляції знизилась до Іа ст. (+0,68), так що індекс D_6 тромбофілії досяг -0,43. В II кластері виявлено редукцію активізації антикоагулянтних систем до IIа ст. (до 1,87) в поєднанні із дальшим пригніченням прокоагулянтних систем в межах Іа ст. (до -1,19), так що індекс тромбофілії не змінився (-1,45). В III кластері редукція активації фібринолізу/антикоагуляції до Іб ст. (+1,58) не супроводжувалася суттєвими змінами міри гіпокоагуляції, так що індекс тромбофілії залишився в діапазоні Іа ст. (-1,02). Аналогічна інтегральна динаміка, точніше її відсутність, має місце і у I кластері, проте при цьому мінімізація дефіциту прокоагуляції (до -0,43) поєднувалася із стабільним станом активації фібринолізу/антикоагуляції (+1,52).

Інтегральний стан гемостазу виявився тісно пов'язаним із імунним статусом. Зокрема, коефіцієнт канонікальної кореляції із станом Т-ланки (рис. 4.30) складає 0,98 (χ^2=13,8; p=0,032; Λ Prime=0,032). При цьому суттєві зв'язки виявлено із етаноловим тестом (r=-0,81), протромбіновим індеком (r=0,61) і часом рекальцифікації плазми (r=-0,54).

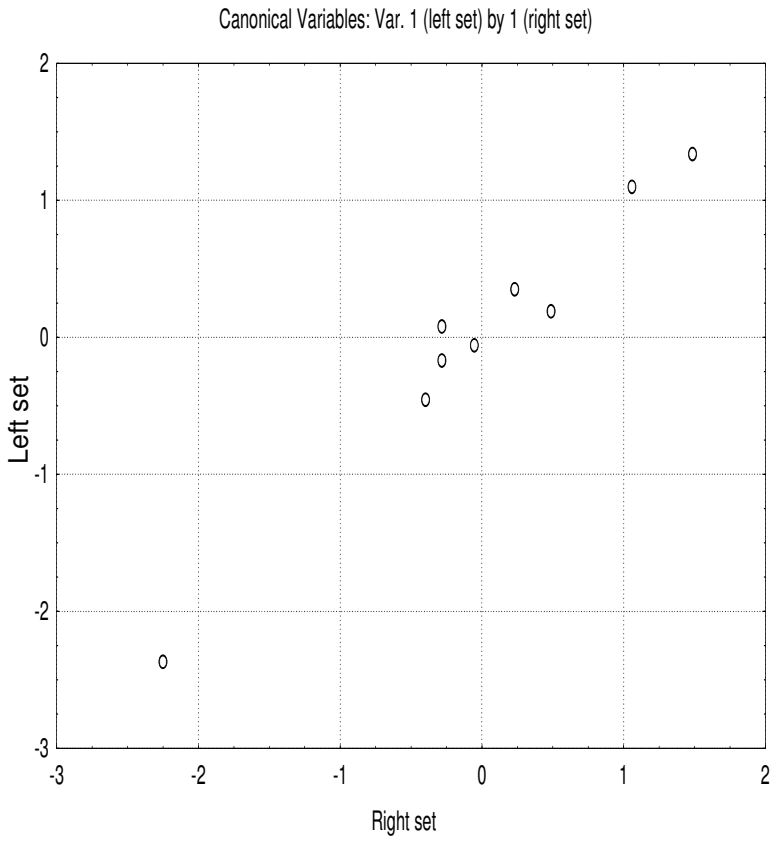


Рис. 10.30. Канонікальна кореляція між параметрами гемостазу (вісь X) та Т-ланкою імунітету (вісь Y)

Аналогічну канонікальну кореляцію (r*=0,98) виявлено і стосовно кіллерної ланки (рис. 10.31) (χ^2=13,9; p=0,031; Λ Prime=0,031). Відмінності - у деталях: зв'язок дещо слабший із етаноловим тестом (r=-0,785), натомість дещо сильніший - із часом рекальцифікації плазми (r=-0,67) та протромбіновим індексом (r=0,65).

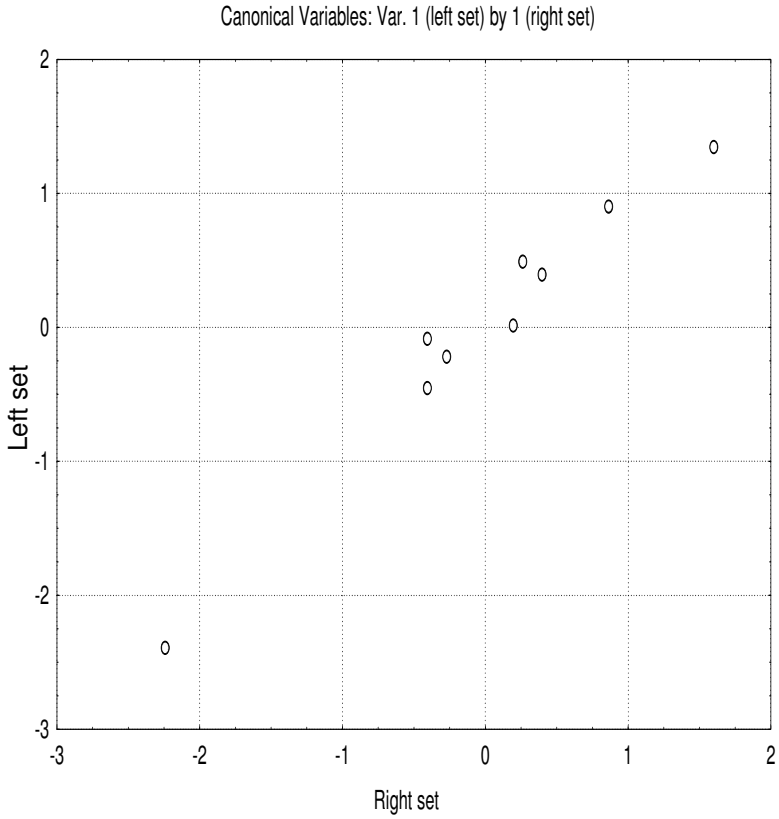


Рис. 10.31. Канонікальна кореляція між параметрами гемостазу (вісь X) та К-ланкою імунітету (вісь Y)

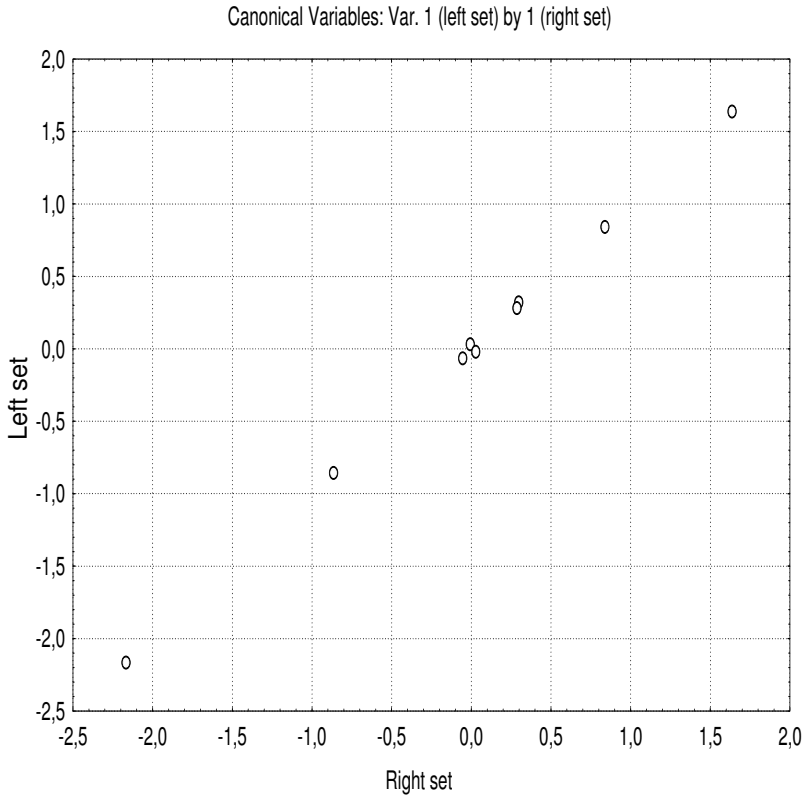


Рис. 10.32. Канонікальна кореляція між параметрами гемостазу (вісь X) та В-ланкою імунітету (вісь Y)

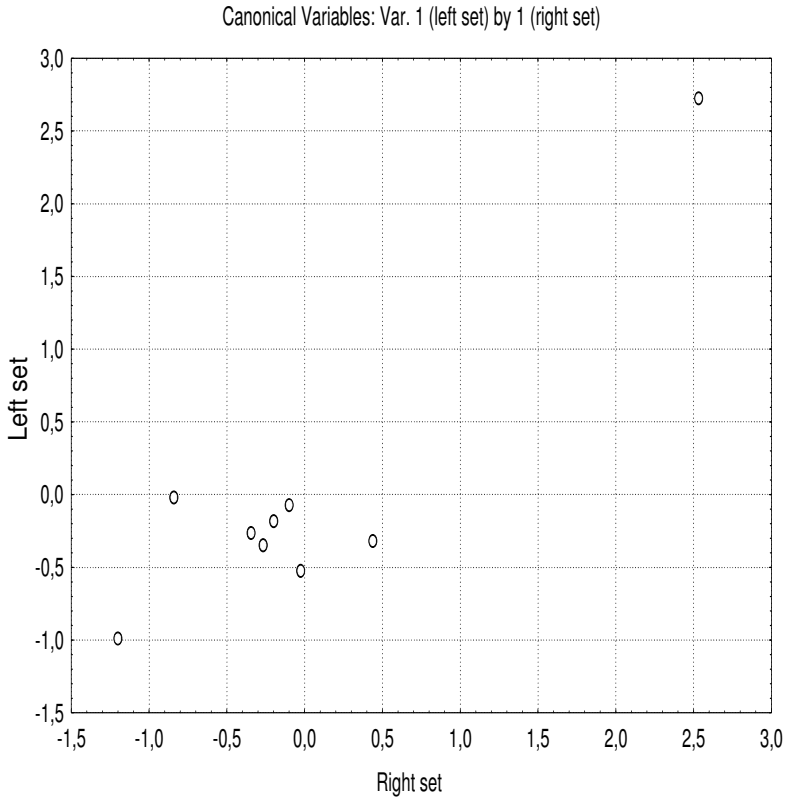


Рис. 10.33. Канонікальна кореляція між параметрами гемостазу (вісь X) та фагоцитарною ланкою імунітету (вісь Y)

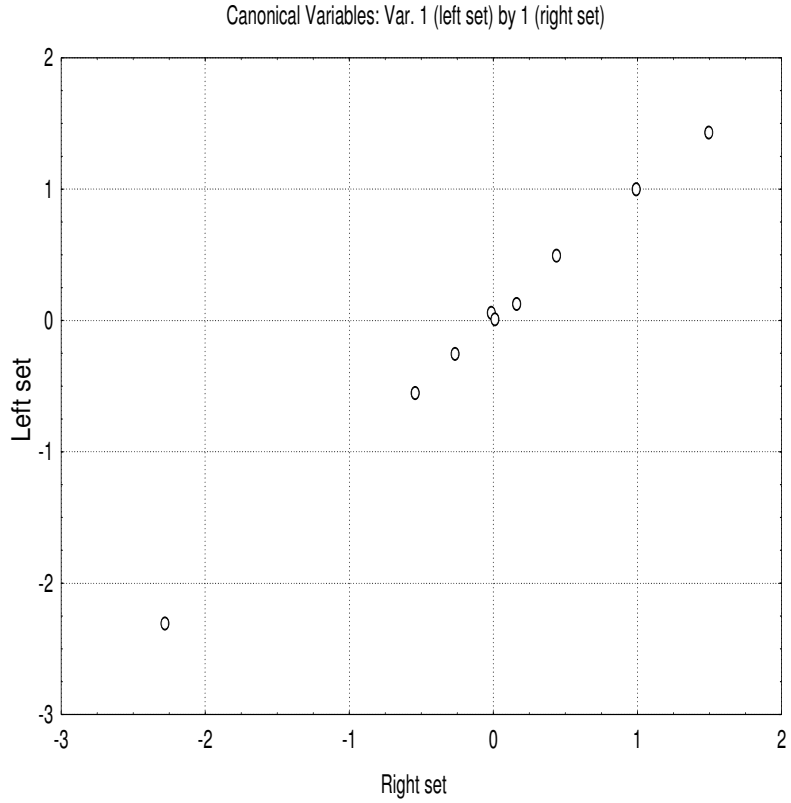


Рис. 10.34. Канонікальна кореляція між параметрами гемостазу (вісь X) та неспецифічним захистом (вісь Y)

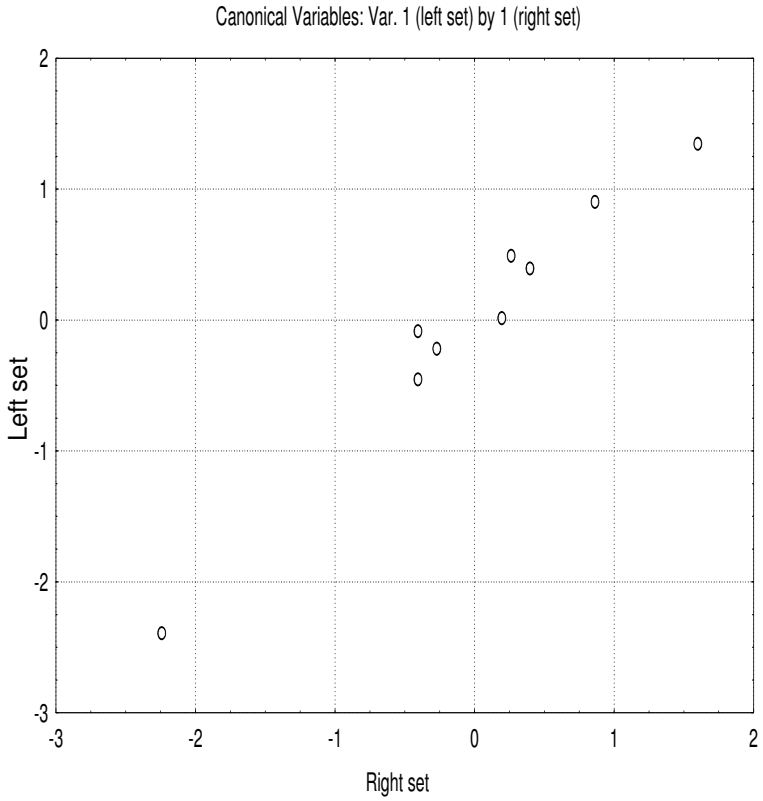


Рис. 10.35. Канонікальна кореляція між параметрами гемостазу (вісь X) та мірою імунодисфункції (вісь Y)

Із інтегральним станом В-ланки (рис. 10.32) канонікальна кореляція гемостазу практично повна (r*=0,999; χ^2=30,4; p=3*10^{-4}; Λ Prime=5*10^{-4}). Найсуттєвіший вклад вносить протромбіновий індекс (r=-0,67) та етаноловий тест (r=0,48). Протромбіновий індекс відіграє ще суттєвішу роль (r=0,87) у канонікальній кореляції гемостазу із станом фагоцитарної ланки (r*=0,91; χ^2=7,1; p=0,31; Λ Prime=0,17) (рис. 10.33). Нарешті, практично повна канонікальна кореляція (r*=0,999; χ^2=25,7; p=2*10^{-4}; Λ Prime=0,002) гемостазу із станом неспецифічного захисту (рис. 10.34) зумовлена етаноловим тестом (r=-0,82), протромбіновим індексом (r=0,60), часом рекальцифікації (r=-0,57) та вмістом тромбоцитів (r=0,35).

Виразність імунодисфункції в цілому (рис. 10.35) виявляється пов'язаною із станом гемостазу майже лінійно (r*=0,984; χ^2=13,9; p=0,031; Λ Prime=0,031). При цьому найбільший вклад у факторну структуру вносять протромбіновий індекс (r=-0,83) та етаноловий тест (r=0,31).

10.4. Еритронний аккомпанемент

Контингент в цілому (табл. 10.13, 10.14) характеризується зниженням вмісту еритроцитів в тій чи іншій мірі: посереднім (II кластер), вищим за середнє (III кластер) чи значним (I і IV кластери. Вміст гемоглобіну знижений в тій же чи більшій мірі, що й еритроцитів. Виразність ретикулоцитопенії менш відчутна (з огляду на широку варіабільність рівня ретикулоцитів) і ледь опускається за нижню межу діапазону норми. Величина гематокриту цілком нормальна в II і IV кластерах та дуже слабо підвищена в I і III кластерах осіб. Останнє стосується і швидкості зсідання еритроцитів. Натомість в IV кластері цей параметр підвищений в більшій мірі, а в II - дуже слабо знижений.

Таблиця 10.13

Особливості бальнеореакцій показників еритрону у осіб різних кластерів

	Кластер		Донори	Перший	Другий	Третій	Четвертий
№	Показник (n)		20	52	4	66	18
1.	Еритроцити, Т/л	П К	4,55±0,06	3,85±0,04* 3,95±0,05*	4,03±0,02* 3,98±0,01*	3,93±0,04* 3,96±0,04*	3,82±0,06* 4,00±0,03*#
2.	Гемоглобін, г/л	П К	158±3	126±2* 129±2*	128±1* 130±1*	129±2* 130±2*	124±2* 131±1*#
3.	Ретикулоцити, %	П К	0,69±0,06	0,52±0,04* 0,53±0,03*	0,55±0,04 0,60±0,14	0,46±0,03* 0,46±0,03*	0,42±0,05* 0,53±0,07
4.	Швидкість осідання еритроцитів, мм/год	П К	5,5±1,0	8,6±1,5 7,2±0,8	2,5±0,4* 2,5±0,3*	8,0±1,0 7,6±0,7	11,6±2,1* 5,9±0,9#
5.	Гематокрит, %	П К	43,9±1,2	48,2±1,0* 48,0±1,1*	44,0±0,1 48,5±1,8*#	48,6±1,2* 49,9±0,9*	44,7±1,2 46,9±1,5

Таблиця 10.14

Особливості бальнеореакцій індексів відхилення від норми параметрів гемостазу і еритрону у осіб різних кластерів

Кластер (n)		Перший (52)		Другий (4)		Третій (66)		Четвертий (18)	
Показник		П	К	П	К	П	К	П	К
Еритроцити (Cv=0,058)	I_D d	0,85 $-2,65^{IIIa}$	0,87 $-2,27^{IIб}$	0,89 $-1,97^{IIa}$	0,88 $-2,16^{IIб}$	0,86 $-2,35^{IIб}$	0,87 $-2,24^{IIб}$	0,84 $-2,77^{IIIa}$	0,88 $-2,08^{IIб}$
Гемоглобін (Cv=0,072)	I_D d	0,80 $-2,81^{IIIa}$	0,82 $-2,55^{IIIa}$	0,81 $-2,64^{IIIa}$	0,82 $-2,46^{IIб}$	0,82 $-2,55^{IIIa}$	0,82 $-2,46^{IIб}$	0,79 $-2,99^{IIIб}$	0,83 $-2,37^{IIб}$
Ретикулоцити (Cv=0,403)	I_D d	0,75 $-0,61^{Ia}$	0,77 $-0,58^{Ia}$	0,80 $-0,50^{0}$	0,87 $-0,32^{0}$	0,67 $-0,83^{Ia}$	0,67 $-0,83^{Ia}$	0,61 $-0,97^{Ia}$	0,77 $-0,58^{Ia}$
Швидкість осідання еритроцитів (Cv=0,778)	I_D d	1,56 $+0,72^{Ia}$	1,31 $+0,40^{0}$	0,46 $-0,70^{Ia}$	0,46 $-0,70^{Ia}$	1,46 $+0,58^{Ia}$	1,38 $+0,49^{0}$	2,11 $+1,43^{Iб}$	1,07 $+0,09^{0}$
Гематокрит (Cv=0,120)	I_D d	1,10 $+0,82^{Ia}$	1,09 $+0,78^{Ia}$	1,00 $+0,02^{0}$	1,11 $+0,87^{Ia}$	1,11 $+0,89^{Ia}$	1,14 $+1,14^{Ia}$	1,02 $+0,15^{0}$	1,07 $+0,57^{Ia}$

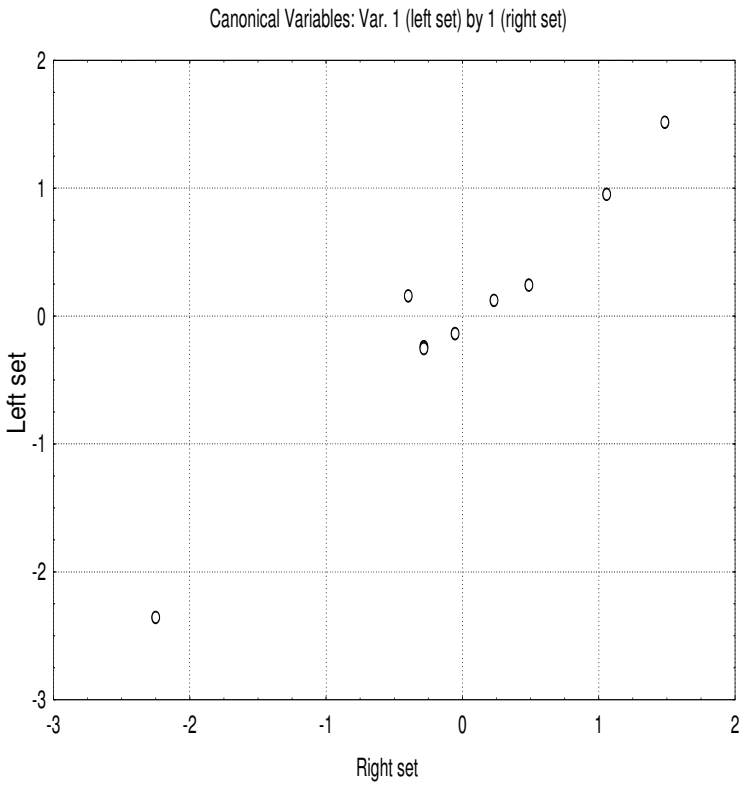


Рис. 10.36. Канонікальна кореляція між параметрами еритрону (вісь X) та Т-ланкою імунітету (вісь Y)

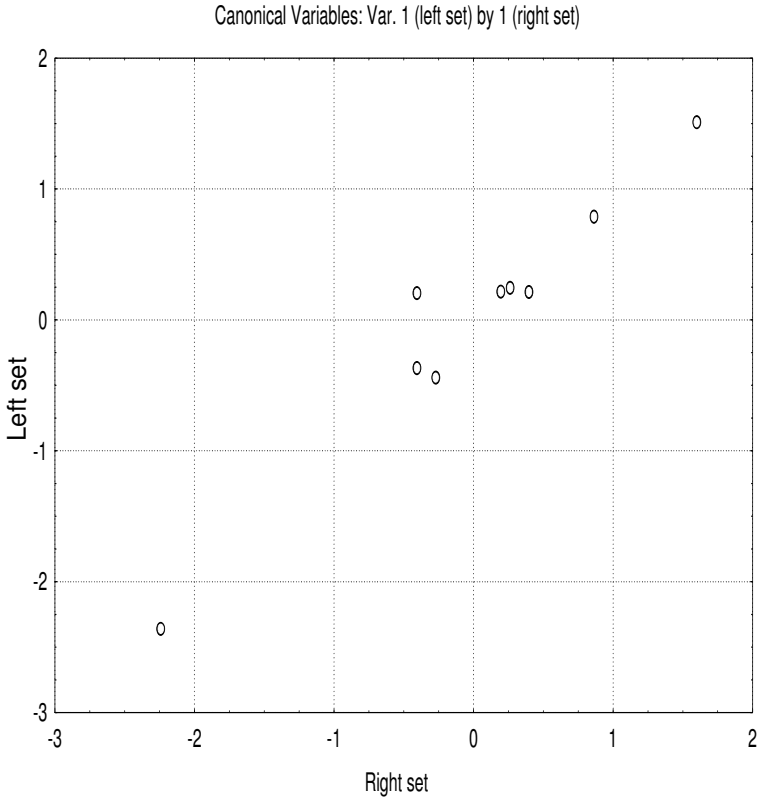


Рис. 10.37. Канонікальна кореляція між параметрами еритрону (вісь X) та К-ланкою імунітету (вісь Y)

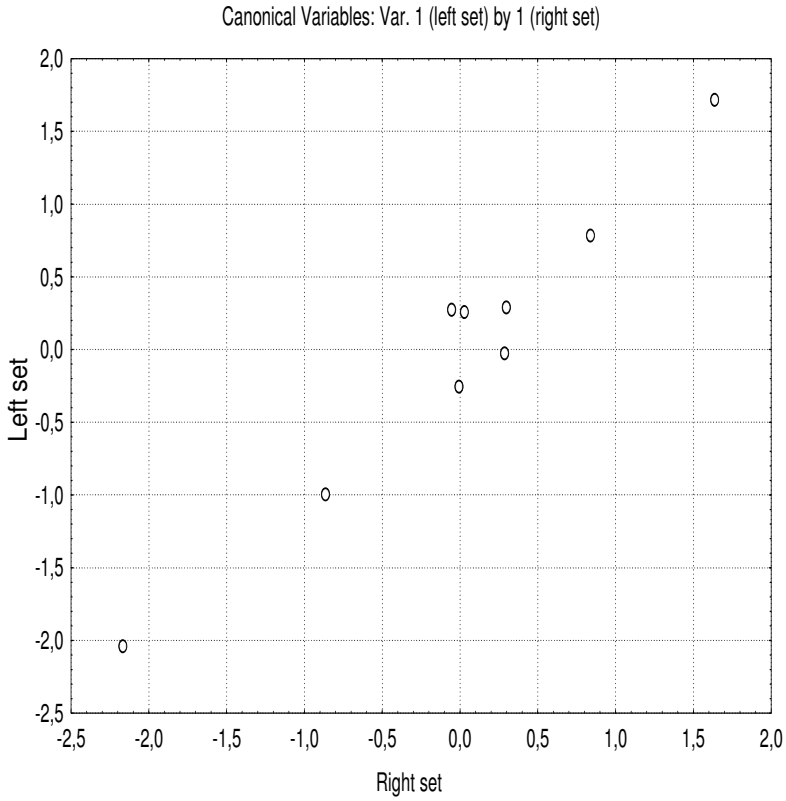


Рис. 10.38. Канонікальна кореляція між параметрами еритрону (вісь X) та В-ланкою імунітету (вісь Y)

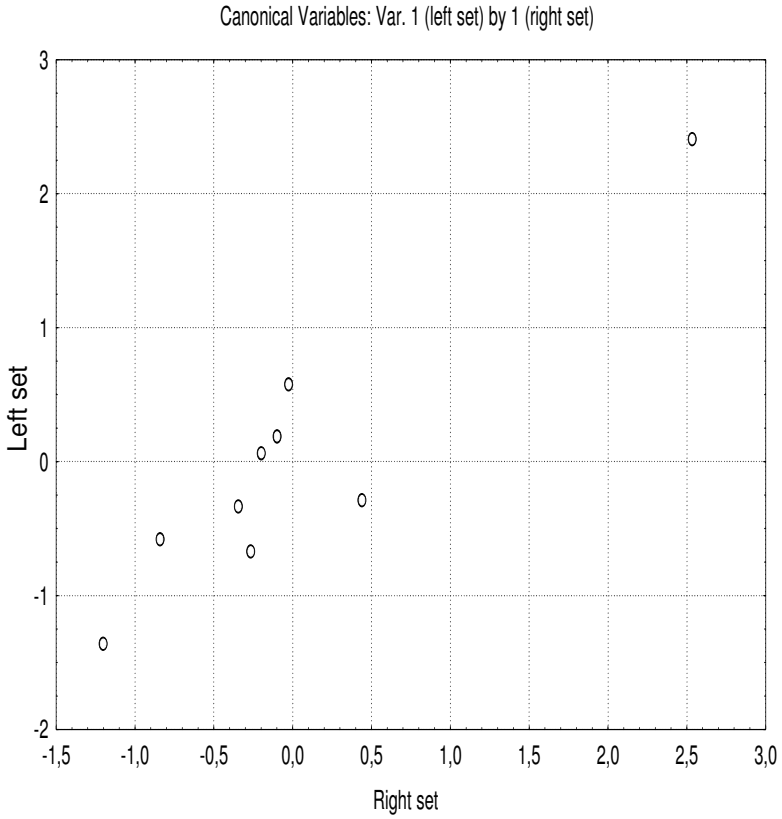


Рис. 10.39. Канонікальна кореляція між параметрами еритрону (вісь X) та фагоцитарною ланкою імунітету (вісь Y)

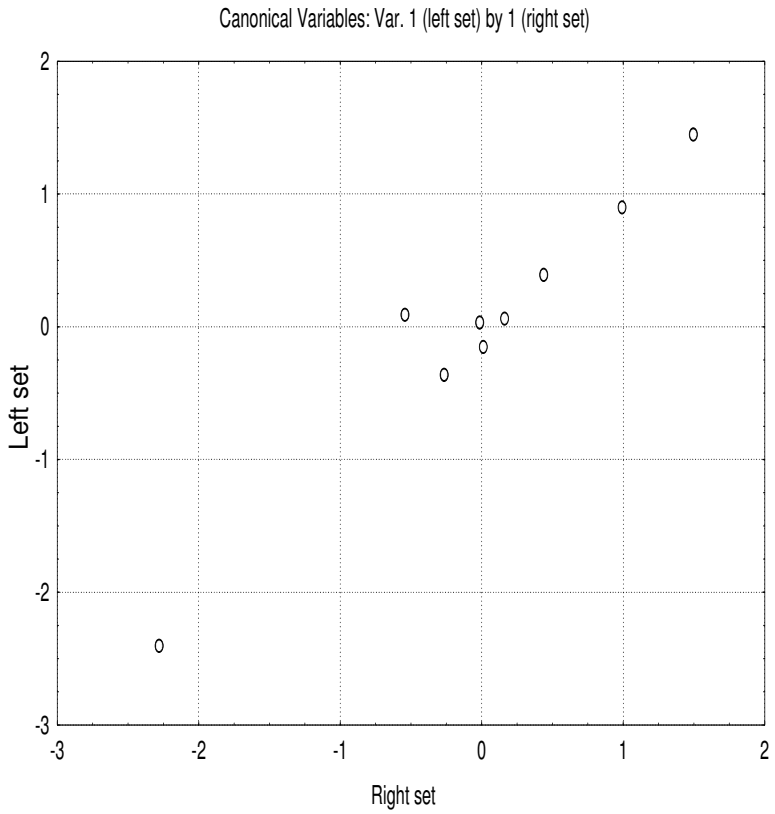


Рис. 10.40. Канонікальна кореляція між параметрами еритрону (вісь X) та неспецифічним захистом (вісь Y)

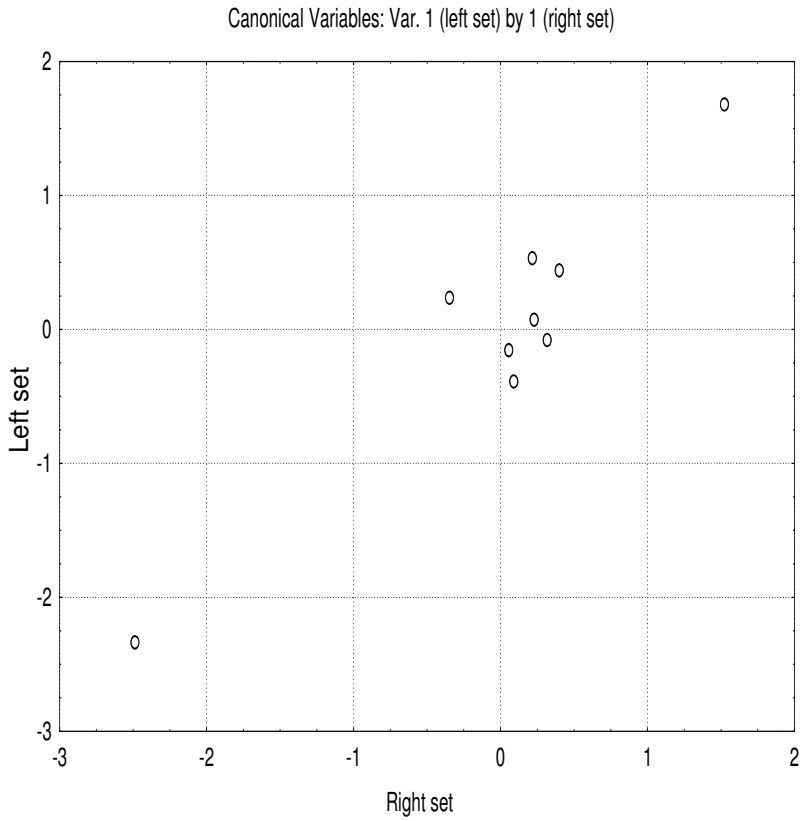


Рис. 10.41. Канонікальна кореляція між параметрами еритрону (вісь X) та мірою імунодисфункції (вісь Y)

За даними канонікального аналізу, зв'язок інтегрального стану Т-ланки (рис. 10.36) з еритроном характеризується величиною r* 0,977 (χ^2=13,9; p=0,016; Λ Prime=0,045), при цьому найвагомішу роль у факторній структурі відіграє рівень гемоглобіну (r=0,88), далі йдуть еритроцити (r=0,83) і ретикулоцити (r=0,75).

Стосовно кіллерної ланки (рис. 10.37) параметри канонікального аналізу практично аналогічні (r*=0,974; χ^2=13,4; p=0,02; Λ Prime=0,051), як і факторної структури (r=0,88; 0,84 і 0,70 відповідно).

В-ланка (рис. 10.38), демонструючи таку ж силу зв'язку із еритроном (r*=0,980; χ^2=14,5; p=0,013; Λ Prime=0,04), відрізняється, по-перше, його інверсним характером, а по-друге, рівномірними вкладами у факторну структуру окремих параметрів: гемоглобіну (r=-0,67), еритроцитів (r=-0,54), ретикулоцитів (r=-0,51), а також гематокриту (r=-0,30).

Фагоцитарна ланка (рис. 10.39) характеризується дещо слабшою канонікальною кореляцією (r*=0,927; χ^2=8,8; p=0,117; Λ Prime=0,141) та провідними ролями у факторній структурі швидкості зсідання еритроцитів (r=0,55) і гемоглобіну (r=0,845). Натомість факторна структура канонікальної кореляції з еритроном стану неспецифічного захисту (рис. 10.40) дуже подібна до такої Т- і кіллерної лакнок. Так, величини r складають для гемоглобіну 0,90; еритроцитів: 0,86; ретикулоцитів: 0,73 (r*=0,973; χ^2=13,3; p=0,021; Λ Prime=0,052).

Зрозуміло, що міра імунодисфункції в цілому (рис. 10.41) теж пов'язана із еритроном майже лінійно (r*=0,948; χ^2=10,3; p=0,068; Λ Prime=0,102). При цьому найвагоміший вклад у факторну структуру канонікальної кореляції вносять гемоглобін (r=-0,57) і еритроцити (r=-0,42).

Аналіз кореляційних зв'язків між динамікою стану окремих ланок імунітету та параметрів гемостазу і еритрону виявив наступне. Сприятливі зміни Т-ланки (рис. 10.42) пов'язані інверсно із змінами етанолового тесту (r=-0,90) та прямо - із динамікою вмісту ретикулоцитів (r=0,95). Стан кіллерної ланки (рис. 10.43) змінюється різноскеровано із етаноловим тестом (r=-0,97) і швидкістю зсідання еритроцитів (r=-0,99) та односкеровано - із рівнем гемоглобіну (r=0,98.)

Зміни фагоцитарної ланки (рис. 10.44) супроводжуються односкерованою динамікою часу рекальцифікації плазми (r=0,94), тобто інверсно пов'язані із змінами тромбопластиноутворення. Зменшення міри активізації В-ланки (рис. 10.45) асоціюється із редукцією гіпофібриногенемії (r=0,93) та підвищенням гематокриту (r=-0,96). З іншого боку, редукція депресії неспецифічного захисту (рис. 10.46) супроводжується підвищенням рівня гемоглобіну (r=0,91), ретикулоцитів (r=0,99) та зменшенням показника етанолового тесту (r=-0,92).

Рис. 10.42. Сумісні зміни Т-ланки імунітету і вмісту ретикулоцитів та етанолового тесту

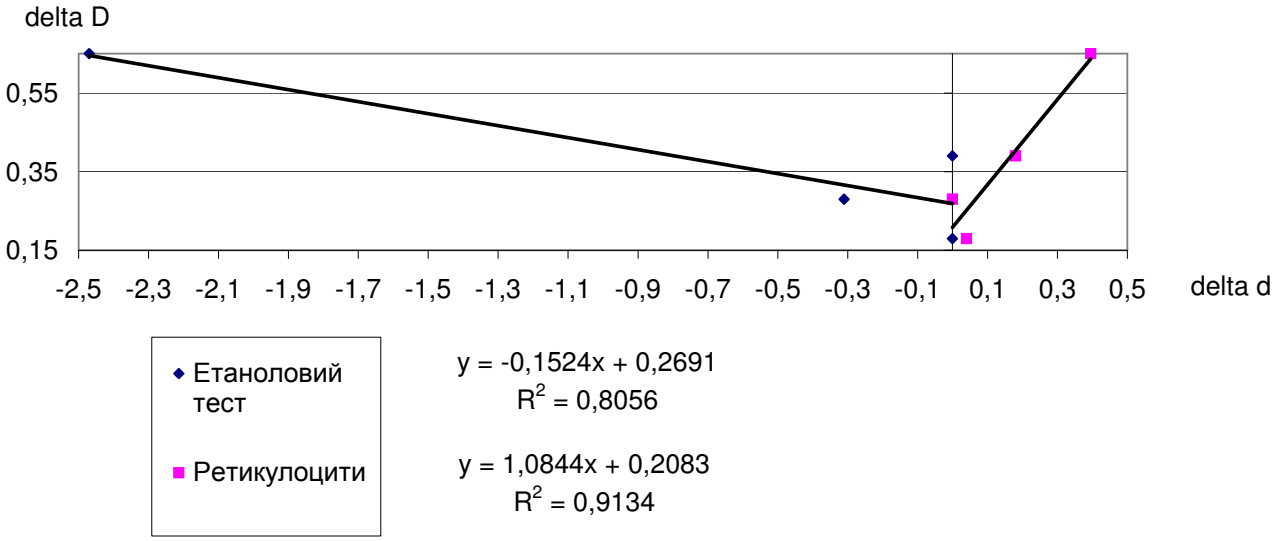


Рис. 10.43. Сумісні зміни К-ланки імунітету і параметрів гемостазу та еритрону

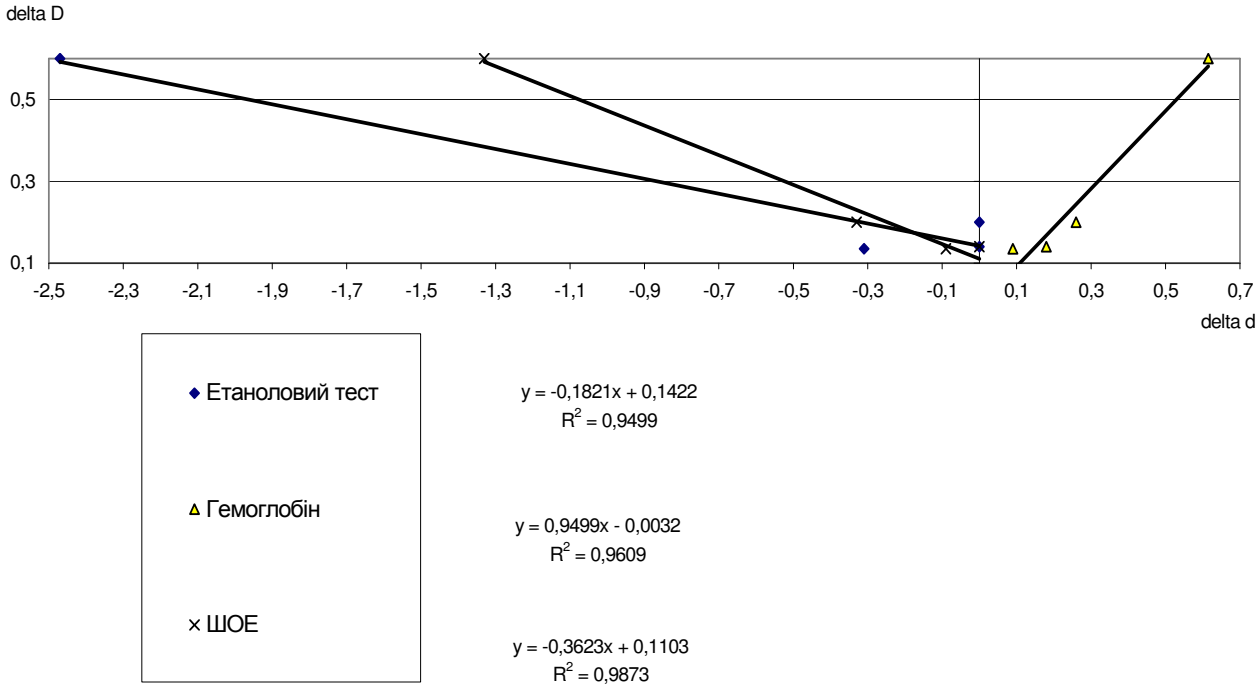


Рис. 10.44. Сумісні зміни фагоцитарної ланки імунітету і параметру гемостазу

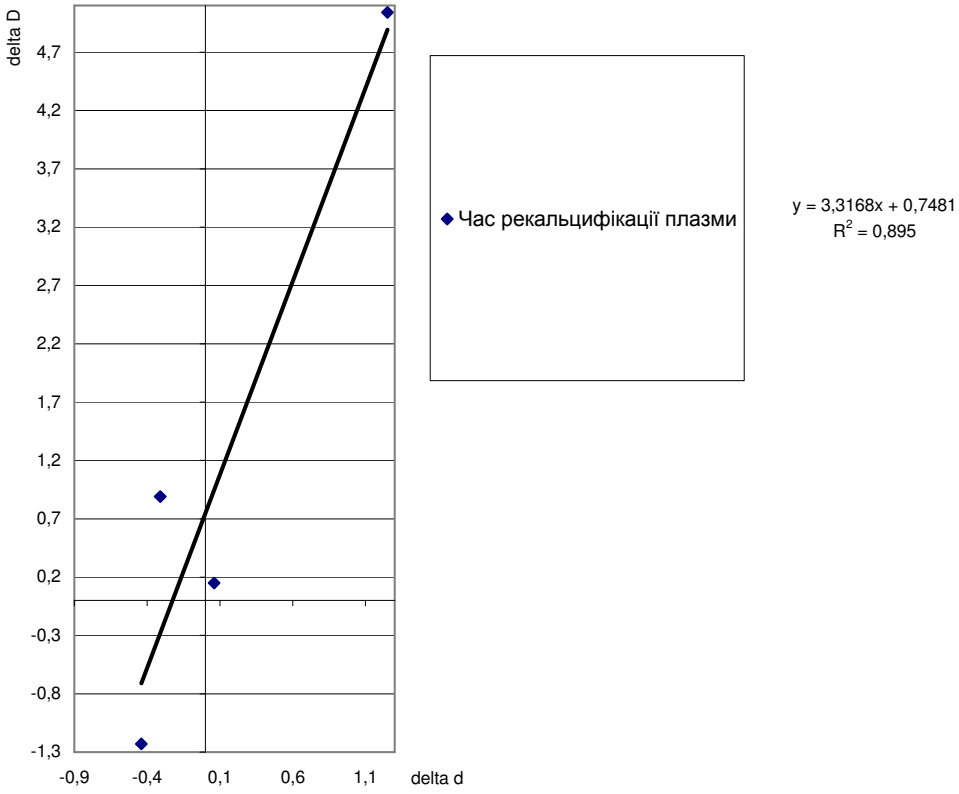


Рис. 10.45. Сумісні зміни В-ланки імунітету і параметрів гемостазу та еритрону

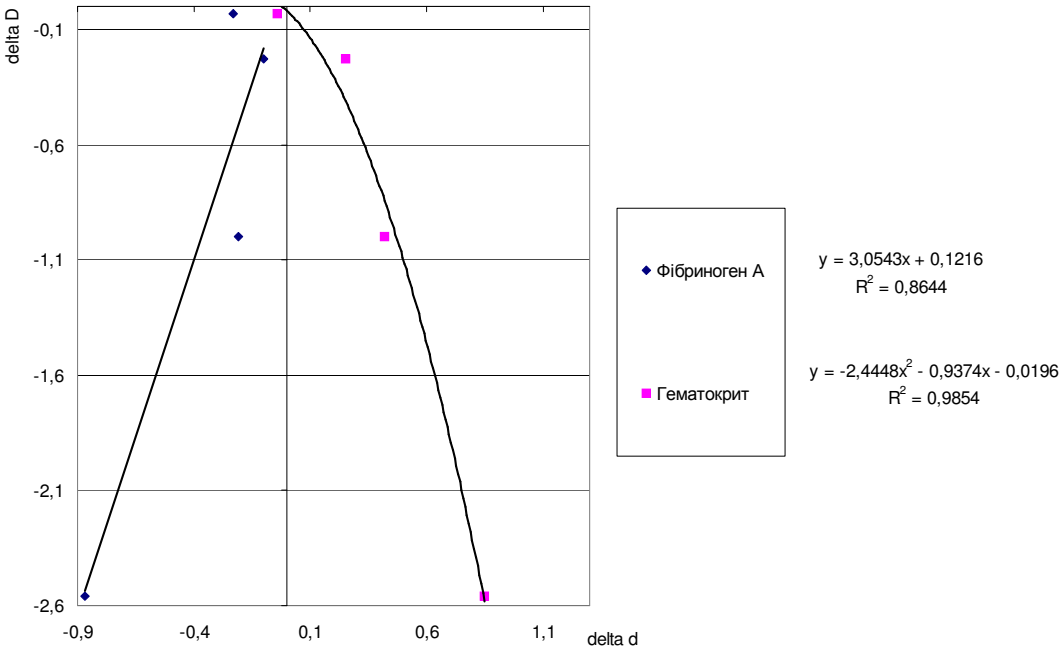
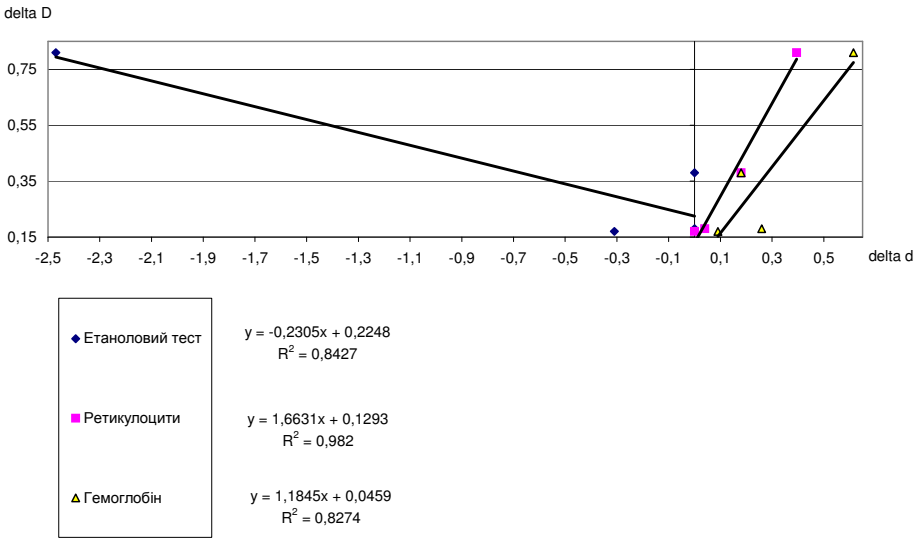


Рис. 10.46. Сумісні зміни неспецифічного захисту і параметів гемостазу та еритрону



Отже, імунодисфункція супроводжується відхиленнями від норми параметрів еритрону, характерними для гіперхромної макроцитарної гіпорегенераторної анемії. Це пов'язано, слід гадати із порушенням однієї із функцій нейтрофілів - синтезу і секреції білка, який зв'язує вітамін B_{12} З іншого боку, сприятлива імуномодулююча дія бальнеотерапії супроводжується поліпшенням стану еритрону.

РОЗДІЛ 11
ЗАСТОСУВАННЯ АДАПТОГЕНІВ ДЛЯ РЕАБІЛІТАЦІЇ ПРИСТОСУВАЛЬНО-ЗАХИСНИХ СИСТЕМ У ОСІБ, ПІДДАНИХ ДІЇ ЧИННИКІВ ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ КАТАСТРОФИ

Оскільки головними патогенними факторами чорнобильської катастрофи є малі дози іонізувальної радіації, хронічний психо-емоційний стрес, поллютанти тощо, проблема підвищення ефективності реабілітації осіб даного контингенту зводиться, по суті, до пошуку оптимальних радіопротекторів та адаптогенів. За умов тривалої дії малих доз іонізувальної радіації класичні радіопротектори малоперспективні, тому препаратами вибору вважаються біологічні радіопротектори з класу адаптогенів. Це зумовлено їх здатністю підвищувати стійкість організму не лише до іонізувальної радіації, але й до інших патогенних чинників, які мають місце в реальних умовах забруднених радіонуклідами теренів – психо-емоційного стресу і хімічних поллютантів. Наявність перехресної адаптації до радіаційних і нерадіаційниї факторів відкриває принципову можливість фармакологічної регуляції стійкості організму до несприятливих комбінованих впливів за допомогою адаптогенів (Малюк В.И., 1994; Барабой В.А., Ялкут С.І., 1994; Руднев М.И., Малюк В.И., 1995; Барабой В.А., 1995, 1996). На думку Дранника Г.Н. и др. (1994), рослинні адаптогени, поряд з іншими засобами, доцільно застосовувати на другій стадії – субкомпенсації, яка характеризується зниженням функціональної активності одних і активізацією інших імунокомпетентних клітин, тобто регуляторним дисбалансом. Адаптогени здатні як пом'якшувати пошкодження організму радіацією при їх профілактичному застосуванні, так і прискорювати його одужання при його лікувальному застосуванні. Обидва ефекти є наслідком, а вірніше проявом підвищення під впливом адаптогенів загальної (неспецифічної) опірності організму до дії несприятливих (пошкоджувальних) чинників довкілля фізичної, хімічної та біологічної природи (Адаптогени і радіація, 1996).

Впродовж останнього десятиріччя дослідженями трускавецької бальнеологічної школи виявлено адаптогенні властивості біоактивної води Нафтуся (Попович І.Л., Івасівка С.В., 1990; Івасівка С.В., 1994, 1997; Івасівка С.В. та ін., 1990,1999; Попович І.Л. та ін., 1990,1995,1999; Попович І.Л., 2001). Одним із напрямків досліджень є пошук методів посилення її адаптогенної дії. З огляду на спільність "мішеней" найкращих результатів слід було очікувати від сумісного застосування адаптогенів рослинного походження. Одним із численних адаптогенів є вітчизняна фітокомпозиція бальзам "Кримський". За результатами експериментального дослідження, проведеного Левкут Л.Г. (1994) на базі відділу експериментальної бальнеології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, захищено кандидатську дисертацію і отримано патент на винахід "Адаптогенний засіб" (Пат. № 94052398 Україна МКІ^5 А61К31/00, 1996). В дослідженні, проведеному Алєксєєвим О.І. (1996) на базі санаторію "Перлина Прикарпаття" МВС і узагальненому в його кандидатській дисертації та колективній монографії "Адаптогени і радіація" (1996), показано сприятливий вплив фітоадаптогену, включеного в стандартний бальнеотерапевтичний комплекс, на деякі параметри імунітету, неспецифічного захисту, гемостазу, розумової та фізичної працездатності у ліквідаторів аварії на ЧАЕС та школярів, котрі мешкають на теренах, забруднених радіонуклідами. Проте клініко-фізіологічні дослідження були проведені із застосуванням застарілих методик, передовсім імунологічних, носять фрагментарний характер, без інтегральної оцінки стану пристосувально-захисних систем. Викладене спонукало нас до продовження розпочатих досліджень.

Зазвичай під радіопротекторами розуміють речовини різного походження, які підвищують стійкість організму до іонізувальної радіації. По часу дії радіопротектори поділяють на профілактичні (ефективні до опромінення) та терапевтичні (ефективні після опромінення). За походженням розрізняють синтетичні (меркаптоалкіламіни, індолілалкіламіни, карбамати, феноли тощо) і природні (біологічні) радіопротектори. Синтетичні радіопротектори виявилися непридатними для застосування в ситуації, що склалася після чорнобильської катастрофи, в той час як природні радіопротектори стали препаратами вибору завдяки поєднанню цілого ряду позитивних властивостей – радіопротекторних, адаптогенних, антиоксидантних, антистресорних, гемо- та імуностимулюючих тощо. До них належать препарати аралієвих і інших рослин (фенольні сполуки), продукти моря, бджолиної отрути, амніону, епіталамо-епіфізарної ділянки мозку (Барабой В.А., 1995; Барабой В.А., Ятченко О.О., 1996; Бойко М.І., 1995, Борщевська М.І., 1995а, б; Малюк В.И., 1991, 1994; Малюк В.И. и др. 1994, 1995; Руднев М..И., Малюк В.И., 1995).

Оскільки, адаптогени підвищують опірність організму до широкого спектру несприятливих факторів довкілля різної природи, є підстави передбачати, що іонізувальна радіація не стане винятком. Іншими словами, адаптогени повинні чинити також і радіопротекторну дію.

Отож перейдемо до огляду результатів експериментів, в котрих досліджувалася профілактична і лікувальна дія адаптогенів при опроміненні. В одному з них білі щурі спочатку піддавалися щоденним м'язевим навантаженням (висіння на жердині з тягарем) до повної втоми, потім, починаючи з п'ятого тижня, коли їх працездатність, досягнувши "стелі", стала знижуватися, тваринам однієї групи вводили жень-шень, другої – елеутерокок, третьої – дибазол, а четверта залишалася контрольною, і нарешті, ще через 2,5 тижні всі щурі були піддані рентгенівському опроміненню (11,0 Гр). Виявилося, що на 9-й день після опромінення в групі, котра одержувала елеутерокок, загинуло лише 50% тварин, тоді як в решти – 71-80%. В іншому експерименті цього ж автора, поставленому за подібною схемою, смертність в контрольній групі через місяць після опромінення (11,0 Гр) становила 77%, серед щурів, котрі піддавалися виснажливим м'язевим тренуванням, - 72%, додаткове введення тваринам жень-шеню зменшувало смертність до 69%, дибазолу – до 65%, а елеутерококу – до 61% (Головачева Д.А., 1963).

За даними Брехмана И.И. (1968), профілактичне введення мишам жень-шеню зменшувало їх смертність після опромінення дозою 5,60 Гр з 55% до 41%; ще ефективніше діяв інший адаптоген – елеутерокок, зменшуючи смертність до 25%. В іншому експерименті цього ж автора обидва адаптогени попереджували порушення функції статевих залоз у самок мишей, зумовлені опроміненням дозою 4,0 Гр.

Групою дослідників (Каплан Е.А. и др., 1990) був випробуваний новий адаптогенний комплексний препарат кардекаїм, в котрий входять речовини з 4 рослин – карагани, дев'ясилу, кардамону та імбиру. Виявлено, що якщо в контрольних групах мишей середня тривалість життя після опромінення складала 11 днів (4,50 Гр), 7 днів (5,50 Гр) і 3 дні (6,50 Гр) при 100%-й смертності, то профілактичне введення кардекаїму продовжувало тривалість життя до 19, 15 і 10 днів і зменшувало летальність до 50%, 70%, 90% відповідно дозі опромінення. Ще раз було підтверджено захисну дію жень-шеню, котрий використовувався як еталон: середня тривалість життя та смертність складали для дози 4,50 Гр 20 днів і 60%; 5,50 Гр – 15 днів і 70%; 6,50 Гр – 7 днів і 90%.

Концентрат кореня солодки, котра вважається адаптогеном, добавлюваний щурам в питну воду протягом 4-х тижнів, не знижував їх смертності після γ-опромінення дозою 6 Гр: вона складала, як і в контролі, 90%, в той час як класичний радіопротектор цистамін зменшував її до 30%. В іншому експерименті гліцирам – основне діюче начало кореня солодки – не продовжував тривалості життя тварин після опромінення їх абсолютною летальною дозою (8 Гр), котра складала 5,3 дня проти 4,5 дня в контролі; правда, і цистамін за цих умов виявився неефективним – 5,8 дня (Шилов В.В. и др., 1990).

Отже, адаптогени чинять радіопротективну дію – при попередньому введенні захищають організм від смертельного ураження радіацією. Але їх захисна дія не повинна переоцінюватися, адже виживають далеко не всі тварини, що опромінені, а лише найстійкіші з-поміж; них.

З метою вивчення лікувальної дії адаптогенів при гострій променевій хворобі останню моделювали шляхом одноразового рентгенівського опромінення дозою 4,0 Гр і через добу починали вводити препарати протягом місяця через день. Виявилося, що в контрольній групі мишей, котрим вводили фізрозчин, протягом місяця загинуло 84% тварин, середня тривалість їх життя складала 11,5 дня. Смертність серед мишей, котрі одержували жень-шень, зменшувалася до 60%, а середня тривалість життя – продовжувалася до 14,6 дня. Ще ефективніше діяв елеутерокок: відповідні цифри склали 24% і 18,3 дня. Крім того, тварини, котрі одержували адаптогени, менше втрачали в масі тіла. Автор прийшов до висновку, що лікувальна дія адаптогенів проявляється не в періоді первинних реакцій і не в прихований період, а під час розпалу гострої променевої хвороби (Брехман И.И., 1961).

Застосування препарату кореня солодки протягом до- і післярадіаційного періоду при дозі γ-опромінення 5 Гр знижувало смертність щурів від 40-50% до 20-30%. При вищій дозі опромінення (6 Гр), котра викликала смерть 85% тварин, як солодка, так і гліцирам (в оптимальних дозах) виявилися ще ефективнішими – зменшували смертність відповідно до 60% і 50%, що наближало їх до цистаміну (30%). Однак ці препарати не продовжували суттєво тривалості життя щурів при опроміненні їх абсолютно летальною дозою (8 Гр). Застосування солодки в чисто лікувальному варіанті зменшувало смертність від дози 5 Гр з 40% до 10% (Шилов В.В.и др., 1990).

Значно більший інтерес викликають дані про лікувальну дію адаптогенів при хронічній променевій хворобі, отримані Маянским Г.М. (1964). У щурів хронічну променеву хворобу моделювали шляхом опромінення їх γ-променями (джерелом котрих служив радіоактивний Со) по 18 годин щоденно, в результаті чого добова доза складала 0,55 Гр. Крім того, щурі піддавалися додатковому негативному впливу – "трясці і вібрації", щоб обтяжити їх стан. В першій серії дослідів щурі спочатку опромінювалися впродовж 60 днів, одержавши сумарну дозу 30,0 Гр. Після цього тварин розділяли на три рівні групи: контрольну, котра одержувала 20%-ний спирт, тобто розчинник, і дві дослідних, в котрих щурі лікувалися адаптогенами, одержуючи їх спиртові настійки через день впродовж 3-х місяців з 2-тижневими перервами. Встановлено, що якщо середня тривалість життя тварин контрольної групи склала лише 102 дні, то при лікуванні елеутерококом чи жень-шенем відповідно 190 і 191 день. Поряд з цим адаптогени не тільки прискорювали відновлення маси тіла, а й сприяли її нарощенню, в той час як в контролі маса тіла не відновилася впродовж 3-х місяців. Сказане стосується і такого чутливого показника радіаційного ураження організму як вміст лейкоцитів в крові. Якщо в контролі в кінці опромінення вміст лейкоцитів падав з 14 Г/л до 5-6 Г/л і у відновлювальному періоді піднімався дуже повільно, досягаючи вкінці першого місяці рівня 8 Г/л, другого – 9 Г/л, четвертого – 10 Г/л, то під впливом лікування адаптогенами відповідні цифри складали 9, 12 і 14 Г/л, тобто наступало повне відновлення.

В другій серії дослідів цього ж автора щурі були поставлені в ще важчі умови: після одержання ними сумарної дози 30 Гр і початку лікування опромінення продовжувалося аж до смерті, так що сумарна доза досягала 70-75 Гр. Зрозуміло, це викликало важку форму хронічної променевої хвороби, котра проявлялася у контрольних щурів різким схудненням (до 50% початкової маси), лейкопенією (до 22%), ретикулопенією (до 23%), тромбоцитопенією (до 43% від початкової величини); середня тривалість життя складала лише 45 днів. Введення елеутерококу за таких умов протягом 2-3 місяців майже відновлювало початкову масу тіла і значно покращувало картину крові, продовжувало середню тривалість життя до 67 днів.

Комплекс фізіологічно активних речовин – амніоцен, який виділено з амніону людини, з одного боку, чинить адаптогенну дію, котра проявляється в мобілізації функціональної відповіді наднирників на велоергометричне навантаження, підвищенні знижених рівнів кортизолу, тестостерону і пролактину (Мітряєва Н.А. та ін., 1995б), а з другого – має протипроменеву ефективність. Так, щоденне введення щурам, підданим одноразовому рентгенівському опроміненню в дозах 4 та 6 Гр, амніоцену впродовж 30 днів з розрахунку 10 мг/кг підвищувало виживання на 30 добу з 35% до 70% (6 Гр) і з 70% до 95% (4 Гр); на 60 добу пострадіаційного періоду гинули всі щурі контрольної групи, опроміненої дозою 6 Гр, тоді як в дослідній залишалися живими 60%. При цьому у дослідних тварин вміст лейкоцитів і тромбоцитів на 7-му добу після опромінення був вищим, ніж у контрольних, відмічалося швидше і повніше відновлення форменних елементів в периферійній крові (Борщевська М.І. та ін., 1995).

Вода Нафтуся, про адаптогенні властивості котрої вже згадувалось (Алєксєєв О.І. та ін., 1996; Флюнт І.С. та ін., 2001; Івасівка С.В. та іе., 2000; Попович І.Л., 2001), володіє також і радіопротекторними властивостями. За даними Пухової Г.Г. і Мойсеєвої Н.П. (1992, курсове напоювання водою Нафтуся Збручанського родовища щурів, у котрих внаслідок дворічного перебування в природних умовах чорнобильської зони відчуження наступила функціональна недостатність кісткового мозку, сприяло зростанню в ньому кількості молодих форм мієлоїдного ряду з 7,1 Г/л до 10,7 Г/л, загальної кількості лейкоцитів у периферійній крові – з 6,0 Г/л до 15,0 Г/л, нейтрофільних гранулоцитів – з 2 Г/л до 3,5 Г/л, тобто повному відновленню. Ще через місяць відновлювалася клітинність кісткового мозку – до 18,0 Г/л. Досягнуті зміни зберігалися протягом 5-6 місяців після повернення тварин у Чорнобиль і поєднувалися з продовженням тривалості їх життя до нижньої межі норми.

В експериментах нашого відділу (Ивасивка С.В. и др., 1995а,б) кістково-мозковий синдром у щурів моделювався шляхом їх триразового рентгенівського опромінення в сумарній дозі 4 Гр, що призводило до зниження кількості мієлокаріоцитів з 1253 до 564-590 Г/л, лейкоцитів периферійної крові – з 14,5 до 6,2-6,5 Г/л, тромбоцитів – з 310-313 до 132-139 Г/л. Тритижневе напоювання щурів водою Нафтуся Трускавецького родовища, як в превентивному варіанті (почате одночасно з опромінюванням), так і в терапевтичному (почате після променевого впливу), покращувало функціональну активність кісткового мозку. Про це свідчить підвищення кількості мієлокаріоцитів до 928 Г/л, лейкоцитів – до 9,0-10,4 Г/л і тромбоцитів – до 195-200 Г/л проти 804 Г/л, 8,55 Г/л і 146 Г/л відповідно у тварин, котрі одержували водопровідну воду.

В інших дослідах відділу вивчався вплив води Нафтуся на відновлення еритропоезу після радіаційного ураження. Встановлено, що двотижневе введення щурам, опроміненим в сумарній дозі 2 Гр, води Нафтуся джерела 15-С Східницького родовища, котра містить окрім органічних речовин ще й залізо (29-61 мг/л), приводить до повного відновлення сироваткового заліза, гемоглобіну і кількості еритроцитів; це поєднувалося з відновленням нормальної гістологічної будови слизової тонкої кишки і щільності ендокриноцитів в ній (Івасівка С.В. та ін., 1992). В наступній роботі радіаційна анемія викликалася рентгенівським опроміненням в дозі 4 Гр, що призводить до зменшення ретикулоцитів в 1,6 раза, еритроцитів – на 7% і гемоглобіну – на 13%. Протягом 16-денного післярадіаційного періоду у контрольних тварин, напоюваних водопровідною водою, чисельність еритроцитів і ретикулоцитів продовжувала падати, в той час як у щурів, котрим вводили воду Нафтуся Трускавецького родовища, розвивався ретикулоцитоз і відновлювався вміст еритроцитів. Ефект Нафтусі відтворювався її біотехнологічним прототипом, отриманим шляхом мікробної біотрансформації озокериту. Це свідчить за те, що ефект не зв'язаний з присутністю заліза (Ковбаснюк М.М., Іваксівка С.В., 1994).

В лабораторії Малюка В.И. радіопротективну дію препаратів оцінювали за їх впливом на метаболічні зміни, викликані пролонгованим γ-опроміненням в малих дозах. Встановлено, що сукцинат натрію, раніше відомий як адаптоген і антиоксидант, нівелює активацію супероксиддисмутази еритроцитів, зниження вмісту "середніх молекул" сироватки і її пептидів, посилює активацію каталази сироватки, зумовлені 30-денним опроміненням щурів в сумарній дозі 0,28 Гр (Малюк В.И., 1994). В іншій роботі (Малюк В.И., 1994) показано, що відвар коріння лапчатки прямостоячої і настій трави тисячелистника знижують активність супероксиддисмутази еритроцитів щурів, підвищену внаслідок γ-опромінення впродовж 3 тижнів в дозах 30 і 90 сГр.

В ряді робіт показано, що адаптогени поєднують в собі властивості радіопротекторів і декорпорантів. Під останніми, як відомо, розуміють речовини і фармакологічні препарати, які прискорюють виведення із організму радіонуклідів. До них належать: комплексони, іонообмінні смоли, сорбенти, пектини, альгінати, ферроцин тощо (Руднев М.И. и др., 1995). Пошук декорпорантів природного походження привів до космолу, мідійного гідролізату МИГИ-К, сукцинату натрію, збору лікарських трав "Карпатський чай".

Виявилося, що мідійний гідролізат МИГИ-К, відомий раніше як адаптоген і радіопротектор (Кудряшов Ю.Б., Гончаренко Е.Н., 1981) прискорює виведення із організму щура інкорпорованого радіонукліду ^{137}Cs, що проявлялося в нижчому на 10-12% рівні радіоактивності тіла, а також окремих органів і тканин через 7-30 днів від одноразового затруєння (Малюк В.И., 1994; Руднев М.И.и др., 1992). Вже згадуваний пептидний комплекс, виділений із амніону людини, ін'єкований регулярно щурам, затруєним ^{137}Cs, сприяв виведенню через 30 діб 92% початково введеної активності радіонукліду проти 75% у щурів, яким впорскували фізрочин і 60% - у контрольних. Розрахована ефективність радіозахисної дії препарату склала 79% (Борщевська М.І. та ін., 1995). Відвар лікарських рослин (астрагал, бузина, звіробій, кропива, глід, липа, корінь кульбаби, м'ята перцева, шипшина, дев'ясил) – фіточай "Карпатський" – при напоюванні щурів, підданих γ-опроміненню (50 рад), зменшував радіогенні зміни імунітету (зростання рівня ЦІК, зменшення впливу сироваткового супресорного фактору, α-2-антитрипсину, субпопуляції Т-супресорів), тобто чинив імуномодулюючу дію, а також інтоксикацію і сприяв нормалізації функції щитовидної залози (Ганич О.М.. та ін., 1992). В іншому дослідженні було виявлено здатність цього препарату прискорювати виведення з організму щурів ^{137}Cs (Малюк В.И.., 1994). Препарат "Він-Віта", що являє собою поліфенольний комплекс виноградної вижимки і володіє радіопротекторними властивостями, водночас прискорює виведення цезію з організму корів (Гоженко А.И. и др., 1994). Нарешті, вода Нафтуся Збручанського родовища, за даними Пуховой Г.Г. и др. (1995), при курсовому напоюванні щурів, котрі впродовж 1 року знаходилися в м. Чорнобилі і мали питому активність ^{137}Cs в межах 30-80 нКі/кг, ^{134}Cs – 1-9 нКі/кг, зменшувала її на 1,5-2 порядки. Результати Івасівки С.В. та ін. (1996) із застосуванням води Нафтуся Трускавецького родовища у щурів, одноразово затруєних ^{137}Cs в дозі 480-500 Бк, не такі сенсаційні, але і з них витікає, що після 30 днів напоювання активність радіонукліду знизилась у 8,1 раза проти 5,6 раза в контролі (вода з крану), період напіввиведення скорочувався з 12 до 10 днів.

Відомо про зменшення накопичення в організмі щурів радіонуклідів ^{137}Cs і ^{85}Sr при їх щоденному надходженні під впливом флавоноїдних сполук (Деревяго И.Б., Парац А.Н., 1992), рослинного препарату соргол (Жила В.А. и др., 1993), поліфенольного комплексу із гречки (Ковалев В.Н. и др., 1993), відвару кореня солодки (Охрончук Б.В. и др., 1993).

В клінічних спостереженнях радіопротекторну дію рослинних адаптогенів оцінювали в основному за їх здатністю відновлювати порушення в антиоксидантному, імунному і гематологічному статусі потерпілих.

На думку Дранника Г.Н. и др. (1991), рослинні адаптогени, поряд з іншими засобами, доцільно застосовувати на другій стадії – субкомпенсації, яка характеризується зниженням функціональної активності одних і активізацією інших імунокомпетентних клітин, регуляторним дисбалансом.

Показано, що фітододатки до раціону (петрушка, кріп, базилик, котовник, зародки пшениці, чорний перець тощо), які володіють антиоксдантними і біостимулюючими властивостями, підвищують у осіб з високим вмістом радіонуклідів активність каталази, знижують рівень малонового диальдегіду, що супроводжувалося тенденцією до нормалізації зниженого вмісту в крові Т-лімфоцитів, в тому числі Т-гелперів, а також імунорегуляторного індексу, в той же час як гіперімуноглобулінемія зберігалась (Анистратенко Т.И. и др., 1991; Анистратенко Т.И., 1994). Вже згадуваний фіточай "Карпати" у ліквідаторів аварії нормалізував імунний статус, стан перекисного окислення ліпідів, підвищував м'язеву працездатність; у дітей із зони радіоактивного контролю – покращував імунологічні, гематологічні і біохімічні показники (Ганич О.М. та ін.., 1991, 1992). Фітопрепарат "Полісол" зумовлював зростання зниженого вмісту лейкоцитів, ліквідацію їх якісних змін у підлітків, що зазнали впливу радіації (Місурагіна О.А., 1994). Вживання ягід брусниці ліквідаторами протягом 2-3 тижнів викликав позитивну динаміку показників клітинного і гуморального імунітету, що поєднується із зниженням на 53% вмісту інкорпорованого радіонукліду ^{137}Cs (Воробьева А.М. и др., 1993). Позитивний вплив на імунний статус жителів 30-кілометрової зони чинили бальзами з рослинної сировини, що містить біостимулятори (Гулич М.П. и др., 1993). Застосування екстракту кореня солодки голої нормалізувало у потерпілих знижену фагоцитарну активність, знизило концентрацію аутантитіл (Качалай Д.П. и др., 1993). Безалкогольний бальзам "Ілля Муромець", приготовлений на основі 12 лікувальних трав, підвищував імунний статус, сприяв росту вмісту лімфоцитів, еритроцитів, гемоглобіну і тромбоцитів у дітей із зон жорсткого радіаційного режиму (Троценко А.И., Галимова Р.Б., 1994). Німецький фітопрепарат Esberitox N, вживаний протягом 10 днів, чинив нормалізуючу дію у ліквідаторів на знижені показники Т-лімфоцитів, Т-гелперів, В-лімфоцитів, підвищені – IgG, помірно збільшував кількість лейкоцитів і тромбоцитів, не впливаючи на показники червоної крові (Братусь Г.Г. и др., 1994). Китайський фітопрепарат "Сяньди" у школярів із зон радіоактивного забруднення сприяв нормалізації вмісту IgG, A, M, лізоциму, збільшував вміст еритроцитів і гемоглобіну, підвищував м'язеву і розумову працездатність (Голубова Т.Ф. и др., 1994).

Отже, адаптогени здатні як пом'якшувати пошкодження організму радіацією при їх профілактичному застосуванні, так і прискорювати його одужання при його лікувальному застосуванні. Обидва ефекти є наслідком, а вірніше проявом підвищення під впливом адаптогенів загальної (неспецифічної) опірності організму до дії несприятливих (пошкоджувальних) чинників довкілля фізичної, хімічної та біологічної природи.

В поле нашого зору потрапив бальзам "Кримський", виготовлений на заводі-радгоспі "Нижнегорский" (Крим) і розповсюджуваний через торгівельну мережу в офіційній якості алкогольного напою. Бальзам містить 43^{o} етилового спирту, 22% цукру і комплекс біологічно активних речовин, зокрема поліфеноли, ефірні масла, вітаміни, амінокислоти, макро- і мікроелементи, джерелом яких є екологічно чисті ефірно-масляні і пряноароматичні трави Криму. Всі включені в рецептуру трави дозволені МОЗ Криму (1980 р.) і рекомендовані Комітетом по охороні здоров'я Європейської Ради (Страсбур, 1987 р.) по групі Н-2 як рослини, добавлювані до їжі в малих кількостях, використання котрих вважається можливим при обмеженні активного начала в кінцевому продукті. Випускається по ТУ 565/46-75-82-92.

З метою порівняльної оцінки ефектів бальзаму були використані такі препарати: класичний адаптоген жень-шень у вигляді настійки, виготовленої на об'єднанні "Лубнихімфарм" ММП, представник класичних ксенобіотиків-барбітуратів нембутал (етамінал натрію), виробництва Таліннського ХФЗ ММП, лікувальна вода Нафтуся (свердловина 21-Н Трускавецького родовища), котра має як антиксенобіотичні (Ивасивка С.В. и др., 1990), так і адаптогенні (Попович И.Л.и др., 1990) властивості.

Оцінку антиксенобіотичних властивостей препаратів давали за їх здатністю індукувати процеси канальцевої секреції (Варшавский Б.Я., 1973; Берхин Е.Б., 1979, 1985); та мікросомального гідроксилювання (Скакун Н.П., 1976; Ляхович В.В., Цырлов В.В., 1978, 1981 Горчакова Н.О., Криворучко І.Ф., 1991).

Встановлено, що впродовж першого 40-хвилинного періоду після ін'єкції виділяється 51,0±4,4% фенолроту з 2,7±0,45 мл сечі, другого - ще 23,9±3,5% із 2,6±0,4 мл, а третього - лише 5,8±2,0% із 0,9±0,3 мл сечі. В цілому впродовж двох годин виділяється 80,7±3,1% введеної фарби з 6,2±0,4 мл сечі. Одержані дані задовільно узгоджуються з результатами клінічних досліджень, за якими у дітей у нормі нирки виводять впродовж першої години 40-60% введеної в м'яз фарби, а впродовж двох годин - 60-75% (Возианов А.Ф. и др., 1982).

Виявлено, що у 15 контрольних щурів із введених в м'яз 0,3 мг фенолроту в 0,5 мл води за 2 год виділяється з сечею в середньому 63±3%. У 7 щурів, котрі одержували бальзам, швидкість секреції була вірогідно вищою і склала 71±2%/2 год ($p<0,05$). Аналогічну дію чинив у 15 тварин прийом води Нафтуся: 73±2%/2 год ($p<0,01$), в той час як жень-шень виявився неефективним (64±3%/2 год). При цьому об'єми сечі, виділеної за дві години, були у всіх групах практично однаковими: контроль - 5,9±0,2 мл, бальзам - 5,7±0,3 мл, жень-шень - 6,4±0,3 мл, Нафтуся - 5,2±0,3 мл.

Отже, 4-денний пероральний прийом бальзаму індукує процес канальцевої секреції, збільшуючи її швидкість на 13%. Ця дія бальзаму аналогічна такій води Нафтуся і вигідно відрізняє його від неефективного у цьому відношенні жень-шеню.

У другій серії експерименту на 31 самці пероральне введення препарату було замінене на парентеральне. При цьому 8 контрольним щурам двічі на день протягом 2 днів впорскували підшкірно по 0,2 мл ізотонічного розчину NaCl. 7 тваринам другої групи вводили по цій же схемі 0,1 мл бальзаму, змішаного з 0,1 мл дистильованої води. Щурі третьої групи (8) одержували аналогічну дозу жень-шеню, а четвертої - 0,1 мг нембуталу, розчиненого в 0,2 мл води. В такій формі експерименту бальзам при скорював екскрецію з сечею фенолроту до 68±2%/2 год проти 60±3%/2 год в контролі ($p<0,05$), а жень-шень і нембутал не були ефективними: відповідні величини складали 62±3% і 54±3%/2 год. Як і в попередній серії, двогодиний діурез, стимульований введенням в шлунок 6 мл дистильованої води, не відрізнявся в різних групах: 6,1±0,2; 6,2±0,3; 5,9±0,2; 5,7±0,3 мл. Отже, і при парентеральному 2-денному введенні бальзаму має місце індукція канальцевої секреції.

Тест на швидкість мікросомального гідроксилювання був поставлений на 48 самках, розділених на 4 групи, котрим впродовж 4 днів вводили перорально препарати за схемою, описаною вище. На 6-й день щурам впорскували внутрішньоочеревинно нембутал (28 мг/кг) і фіксували тривалість сну. Виявлено, що у 16 контрольних щурів тривалість сну складає в середньому 159±7 хв. В групі із 8 тварин, що одержували бальзам, вона скорочувалася до 87±9 хв ($p<0,001$). Жень-шень діяв слабше, ніж бальзам - 131±8 хв ($p<0,01$ відносно бальзаму, і $p<0,05$ відносно контролю), а вода Нафтуся - сильніше - 65±5 хв ($p<0,05$ відносно бальзаму, $p<0,001$ відносно контролю).

З метою узагальнюючої оцінки антиксенобіотичної активності того чи іншого препарату ми вивели так званий антитоксичний індекс (ATI), котрий являє собою середнє геометричне індукційних впливів препарату на канальцеву секрецію та мікросомальне гідроксилювання. Оскільки залежність між останнім і тривалістю депривації обернена, у формулі IKI використана обернена величина індукції. Виявлено, що за антитоксичною дією бальзам переважає жень-шень і поступається воді Нафтуся (інтегральний антитоксичний індекс складає відповідно 1,44; 1,11 і 1,68)

Стосовно лейкограми показано, що вживання бальзаму не викликає вірогідних змін ні загальної кількості лейкоцитів, ні співвідношення між їх окремими формами, хоч і можна відзначити незначну тенденцію до зниження лейкоцитів і лімфоцитів. В той же час для щурів, котрі одержували жень-шень, ця тенденція перетворювалась в закономірність. Однак при цьому зміни лейкограми не доходили до рівня, характерного для загальної адаптаційної реакції напруження (анеозинофілія, лімфопенія).

Після забору проб крові щурам вводили ще раз по 0,2 мл препаратів в 2 мл водопровідної води, а через добу напували їх 5 мл такої ж води і збирали сечу впродовж 8 годин. Об'єм сечі виявився практично однаковим: 5,9±0,6 мл в контролі, 7,2±0,4 мл в групі, котра одержувала бальзам ($p > 0,05$) і 6,4±0,6 мл - жень-шень ($p>0,05$). При цьому екскреція з сечею 17-кетостероїдів під впливом бальзаму зростала на 126%, складаючи 97±22 мкг проти 43 ± 8 мкг в контролі. У щурів, котрі одержували жень-шень, екскреція 17-КС теж зростала майже вдвічі - до 84±21 мкг.

З метою оцінки функції кори надниркників у інтактних (до експерименту) тварин і після курсу поїння визначили добову екскрецію з сечею натрію і калію, вираховували Na/K коефіцієнт сечі і вимірювали її pH, крім того, після сакрифікації зважували надниркники, селезінку і вилочкову залозу. Встановлено, що тривале вживання бальзаму викликає майже триразове зменшення Na/K-

коефіцієнту добової сечі за рахунок зниження екскреції натрію і підвищення - калію, що поєднується із зниженням pH сечі, а отже - підвищенням концентрації і екскреції іонів водню. При цьому виявляється тенденція до зростання маси наднирників і селезінки і зменшення - вилочкової залози. Зміни у цьому ж напрямку констатовані і у щурів із груп порівняння. Щоб оцінити їх в цілому, ми ввели інтегральний адаптаційний індекс (IAI). Виявилось, що для інтактних щурів IAI складає 1,25; для тварин, котрих напоювали лише водопровідною водою - 1,0; для тих, що одержували бальзам - 2,1; жень-шень - 2,0; воду Нафтуся - 2,4.

Отже, вживання бальзаму викликає активацію функцій кори наднирників, що проявляється в зростанні її маси, збільшенні екскреції 17-КС, калію і іонів водню при зменшенні - натрію. При цьому, на відміну від жень-шеню, не наступає пригнічення тіміко-лімфоїдної тканини.

Встановлено, що в контролі статична витривалість складає в середньому 30 сек (межі коливання: 3-72 сек). Вживання бальзаму закономірно підвищує її в середньому до 94 сек (7-196 сек, U=15, p<0,05). Для інших препаратів статистично вірогідної різниці не знайдено.

Виявлено, що бальзам суттєво підвищує динамічну м'язеву витривалість, збільшуючи максимальну тривалість плавання в середньому до 65 хв (12-142 хв) проти 32 хв (8-86 хв) в контролі (U=14, p<0,05), в той час як жень-шень виявився неефективним: 29 хв (8-65 хв).

Отже, пероральний прийом бальзаму підвищує як статичну, так і динамічну м'язеву витривалість, переважаючи препарати порівняння.

Виявилося, що в контрольній групі приріст часу виживання хоч і мав місце, але не був статистично вірогідним. Бальзам же викликав приріст в 1,32 рази більший, ніж в контролі. Інші препарати порівняння, з одного боку, підвищували початковий рівень резистентності, але з другого - це підвищення не відрізнялось вірогідно від такого в контролі.

З метою оцінки стреслімітуючої дії перед початком курсу введення препаратів реєстрували ЕКГ, визначали стан слизової шлунку за екскрецією з сечею введеного перорально фенолроту, вимірювали температуру в прямій кишці, брали проби крові з хвоста. В кінці курсу через годину після повторного тесту на резистентність до гіпоксії щурів всіх 5 груп піддавали іммобілізаційно-холодовому стресу шляхом імерсії в воду на 4 години. Зразу після закінчення імерсії проводили повторну термометрію, а через 20 год - електрокардіографію, тест з фенолротом та визначали лейкоцитарну формулу крові.

Наслідком стресу стали істотні зміни ЕКГ, лейкограми і слизової оболонки шлунку. У інтактних щурів ЕКГ в II стандартному відведенні характеризувалася розміщенням з'єднання S-T на 5-100 мкВ вище ізоелектричної лінії і чітко вираженим позитивним зубцем T з вольтажем 93-183 мкВ. Відмінностей між статями не виявлено. Через 20 год після стресу у щурів, котрі отримували лише водопровідну воду, реєструвалися кількісні і якісні зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу. Це проявлялось депресією (зниженням) з'єднання S-T до рівня 47-0 мкВ або навіть його інверсією нижче ізолінії на -12÷-106 мкВ, депресією (81÷12 мкВ) або інверсією (-24÷-106 мкВ) зубця T. Слід відмітити також появу в 5 щурів із 10 додаткового зубця r вольтажем 16÷110 мкВ, в той час як у інтактних тварин він був зареєстрований лише в 2 випадках із 18. Інші компоненти ЕКГ у відповідь на стрес закономірно не змінювалися.

У лейкограмі периферійної крові інтактних щурів найбільше лімфоцитів - 45÷75%, вміст сегментоядерних нейтрофілів коливався в межах 14÷46%, паличкоядерних - 1÷8%, моноцитів - 2÷6%, еозинофілів - 1÷6%, поодинокі базофіли були виявлені лише в 12 випадках із 43. Відмінностей між статтями не знайдено. Після стресорної дії констатоване різке падіння вмісту лімфоцитів - до 18÷32% - і реципрокне підвищення - сегментоядерних нейтрофілів - до 49÷70%. Крім того, зросла кількість моноцитів - до 2÷15%, знизився вміст паличкоядерних нейтрофілів - до 1÷4% і еозинофілів - до 0÷4%.

Екскреція з сечею введеного в шлунок фенолроту у інтактних щурів, незалежно від статі, складала за 4 год 1,0÷4,9%. Стрес збільшував її до 3,8÷9,1%.

Отже, іммобілізаційно-холодовий стрес, викликаний імерсією щурів у воду, ініціював чіткі зміни ЕКГ, лейкограми і слизової шлунку, що узгоджується з даними літератури (Левкут Л.Г., 1994, Левкут Л.Г. та ін., 1994; Nakamura J. et al., 1984; Takagi K., Okabe S., 1968).

Констатовано, що вживання бальзаму практично цілком попереджує стресорні зміни з'єднання S-T та зубця T. Правда, при цьому у 7 щурів із 9 появлявся чіткий додатковий зубець r, тому правильніше говорити про з'єднання r-T. Вода Нафтуся теж чинить повну протективну дію, якщо судити по відсутності вірогідних змін кінцевої частини шлункового комплексу ЕКГ. Нембутал попереджує цілком лише депресію.

З метою інтегральної оцінки стресорних змін ЕКГ ми ввели індекс стресорної альтерації міокарду (ІСАМ). Обчислений таким способом ІСАМ, прийнятий у інтактних за 1, у контрольній групі склав 2,82; в групі бальзаму - 1,07; жень-шеню - 1,29; води Нафтуся - 1,10; нембуталу - 1,14.

Для оцінки захисної дії препаратів при стресорному пошкодженні міокарду ми ввели кардіопротективний індекс (КПІ). Встановлено, що найвищий КПІ мав місце при прийомі бальзаму - 2,64. Вода Нафтуся і нембутал діяли трохи слабше - 2,56 і 2,47 відповідно, а жень-шень значно поступався їм - 2,19.

Разом з тим, вживання бальзаму не попереджує, а лише пом'якшує стресорну лімфопенію і нейтрофільоз. При цьому вміст еозинофілів не відрізнявся вірогідно від такого у інтактивних тварин. За аналогією з оцінкою змін ЕКГ, був введений індекс стресорної альтерації лейкограми (ІСАЛ). Виявилося, що ІСАЛ в контрольній групі склав 1,98; в групі бальзаму - 1,53; жень-шеню - 1,72; води Нафтуся - 1,61; нембуталу - 1,49.

Захисну дію препаратів оцінювали за величиною лімфопротективного індексу (ЛПІ). Якщо базуватися на ЛПІ, то найефективніше зменшував стресорні зміни лейкограми нембутал - 1,33, трохи переважаючи бальзам - 1,29. Дещо слабше діяла вода Нафтуся - 1,23 і найслабше - жень-шень - 1,15. Захисна дія препаратів у самців була виражена дещо сильніше, але статеві відмінності не були вірогідними.

Виявлено, що бальзам попереджує пошкодження слизової шлунку, причому однаково ефективно у щурів обох статей. Так, індекс стресорної альтерації шлунку (ІСАШ), обчислений як відношення швидкості екскреції фенолроту у підданих стресу тварин до такої у інтактних, складав у контрольних самців 2,18, у самок - 2,04. Прийом бальзаму зменшував ІСАЛ до 1,25 у щурів обох статей. Жень-шень діяв аналогічно, зменшуючи ІСАШ у самців до 1,29, у самок - до 1,25. На відміну від перших двох препаратів, два інших чинили гастропротективну дію лише у самців. Так, вода Нафтуся зменшувала ІСАШ у самців до 1,29, тоді як у самок він вірогідно не відрізнявся від контролю, складаючи 1,86. У групі щурів, котрі приймали нембутал, ІСАШ складав 1,29 і 1,75 у самців і самок відповідно. Гастропротективний індекс (ГПІ), вирахуваний для груп в цілому, виявився найвищим для бальзаму - 1,69 і для жень-шеню - 1,67. Вода Нафтуся і нембутал за цим показником поступалися: 1,40 і 1,43 відповідно. Інтегральний індекс стресорної альтерації, ІІСА склав для контрольної групи 2,25. Бальзам зменшував його до 1,44; жень-шень - до 1,49; вода Нафтуся - до 1,41; нембутал - до 1,37. Відповідно інтегральний стреспротективний індекс складає для бальзаму 1,56, жень-шеню - 1,52, води Нафтуся - 1,60, нембуталу - 1,65.

Отже, вживання бальзаму в більшій чи меншій мірі обмежує стресорні зміни ЕКГ, лейкограми і слизової шлунку, тобто чинить стреслімітуючу дію.

На завершення зберемо в одній таблиці (табл. 11.1) інтегральні показники, що характеризують окремі сторони адаптогенних властивостей бальзаму і препаратів порівняння.

Таблиця 11.1

Інтегральні індекси, що характеризують адаптогенні властивості препаратів

№	Індекс	Бальзам	Жень-шень	Нафтуся	Нембутал
1.	Інтегральний адаптаційний	2,1	2,0	2,4	-
2.	Інтегральний антиксенобіотичний	1,44	1,11	1,68	1,35
3.	Актопротективний	3,13	1,47	1,90	1,80
4.	Антигіпоксичний	1,32	1,08	1,03	1,02
5.	Кардіопротективний	2,64	2,19	2,56	2,47
6.	Лімфопротективний	1,29	1,15	1,23	1,33
7.	Гастропротективний	1,69	1,67	1,40	1,43

Якщо вивести для кожного препарату середнє геометричне всіх 7 індексів, то виявиться, що найвищим значенням володіє бальзам - 1,84. Для води Нафтуся цей показник складає 1,66 або 90% від показника бальзаму, для нембуталу - 1,51 (82%), а для жень-шеню - лише 1,47 (80%).

Одержані результати слід обговорити в таких напрямках. По-перше, чи дають вони принципову відповідь на питання про наявність у бальзаму адаптогенних властивостей? По-друге, як співвідносяться виявлені властивості бальзаму і препаратів порівняння? По-третє, який механізм адаптогенної дії бальзаму? І, нарешті, по-четверте, які перспективи майбутніх досліджень

відкривають наші результати? За Гаркави Л.Х. и др. (1990), адаптогени (біостимулятори рослинного та тваринного походження за термінологією авторів) здатні викликати загальні адаптаційні реакції організму. Наші дані свідчать про виникнення таких реакцій у щурів у відповідь на поступлення в організм бальзаму. Так, активується функція кори надниркників - центрального органу адаптогенезу. Про це судимо за незначним зростанням маси залоз і суттєвими змінами екскреції з сечею Na^+, K^+ і H^+. Відомо, що як мінерало-, так і глюкокортикоїди посилюють в дистальних канальцях нефрона реабсорбцію натрію в обмін на секрецію калію; в той же час мінералокортикоїди зменшують діурез і pH сечі, а глюкокортикоїди чинять діуретичну дію (Бондаренко Б.Б., 1972; Берхин Е.Б., 1979; Ulmer H. et al., 1986). За даними, наведеними Берхиним Е.Б. (1979), 8-денне введення щурам кортизолу збільшує як діурез, так і натрійурез, поряд з калійурезом. Цей же автор говорить про здатність глюкокортикоїдів компенсувати деякі ефекти мінералокортикоїдів; так, при первинному гіперальдостеронізмі, на відміну від вторинного, набряки відсутні, що зумовлено діуретичною дією глюкокортикоїдів. Виходячи з наведеного, ми інтерпретуємо наші дані про зниження натрійурезу і збільшення екскреції з сечею К і Н на фоні збільшення добового діурезу як доказ одночасної активації клубочкової та пучкової зон кори надниркників, можливо, з переважаючим підвищенням секреції інералокортикоїдів, що в свою чергу, компенсує пригнічуючу дію глюкокортикоїдів на тіміко-лімфоїдний апарат. Одночасне збільшення секреції глюкокортикоїдів і мінералокортикоїдів можна пояснити здатністю АКТГ стимулювати не тільки пучкову, а й клубочкову зони кори надниркників (Дружинина К.В., 1976; Ulmer H. et al., 1986). До речі, АКТГ стимулює ще й сітчасту зону кори, секретуючу андрогени (Покровский Б.В., 1976; Ulmer H. et al., 1986). Відомо, що 17-кетостероїди сечі є метаболітами андрогенів, практично єдиним джерелом котрих у самок є сітчаста зона кори надниркників (Резников А.Г., 1980). Так як наші досліди з визначенням екскреції з сечею 17-КС проведені саме на самках, можна стверджувати, що вживання бальзаму спричиняє тотальну активацію кори надниркників, опосередковану, напевно, стимуляцією виділення АКТГ. Додатковими непрямими доказами збільшення секреції з сечею андрогенів є, окрім збільшення діурезу і зниження натрійурезу, виявлене нами посилення канальцевої секреції, оскільки саме такі ефекти спостерігаються у щурів та собак при хронічному введенні тестостерону, а також скорочення тривалості барбітуратного сну, яке корелює з екскрецією 17-КС ($r=-0,41$; $p<0,05$), позаяк так звані кататоксичні стероїди (за H. Selye, 1979), до котрих належать андрогени, індукують реакції інактивації токсинів шляхом їх руйнування в мікросомах, головним чином, гепатоцитів (Remmer H., 1970; Hansch C., 1972; Скакун Н.П., 1976; Горизонтов П.Д., 1981а, б).

Іншим атрибутом загальної адаптаційної реакції організму є стан тіміко-лімфоїдного апарату. Вживання бальзаму викликає лише тенденцію до лімфопенії, збільшує масу селезінки і не впливає суттєво на масу тимуса, тобто не супроводжується інволюцією, характерною для дії глюкокортикоїдів. Більше того, можна говорити навіть про активацію лімфоїдної тканини. Описане явище ми пояснюємо антагоністичною дією мінералокортикоїдів, секреція котрих підвищена, і, можливо, СТГ, оскільки відомо, що СТГ збільшує розміри селезінки, лімфовузлів і тимуса (Чеботарев В.Ф., 1979). Відсутність збільшення тимуса зумовлена, можливо, гіперсекрецією андрогенів, котрі, зокрема тестостерогн, здатні вибірково пригнічувати тимус, не впливаючи на лімфоцити крові і масу периферичних лімфоїдних органів; вказана дія тестостерону потенціюється глюкокортикоїдами (Чеботарев В.Ф., 1979)..

Прийнявши до уваги положення про здатність СТГ стимулювати секрецію мінералокортикоїдів (Славин М.Б., 1989), можна змалювати для себе наступну гіпотетичну картину. Вживання бальзаму якимсь чином стимулює вивільнення аденогіпофізом АКТГ, СТГ і, можливо, ГТГ. Своєю чергою, перелічені тропні гормони стимулюють кору надниркників і, можливо, гонади, збільшуючи виділення стероїдних гормонів, в більшій мірі мінералокортикоїдів, в меншій - андрогенів і глюкокортикоїдів. В результаті взаємодії ефектів перелічених груп стероїдів, котра має як потенціюючий, так і компенсуючий характер, наступає затримка виділення нирками Na^+, збільшується виділення води, K^+ і H^+, активується канальцева секреція і мікросомальне гідроксилювання ксенобіотиків, збільшується маса селезінки без зміни маси тимуса і вмісту лімфоцитів крові. Всі ці зміни ми розглядаємо в даному контексті як маркери загальної адаптаційної реакції організму.

Отже, вживання бальзаму викликає загальну адаптаційну реакцію. Але яку саме? Гіперфункція кори надниркників з переважаючим виділенням мінералокортикоїдів і андрогенів, збільшення селезінки дають підстави класифікувати дану загальну адаптаційну реакцію як реакцію активації. Проте нами не виявлені описані Гаркави Л.Х. и др. (1990) при реакції активації лімфоцитоз і

гіпертрофія тимуса. До слова, твердження вказаних авторів про співіснування підвищеної активності статевих залоз і суттєвого збільшення маси тимуса викликає сумніви принаймі стосовно самців, адже загальновідомо про антагонізм чоловічих гонад і вилочкової залози (Чеботарев В.Ф., 1979). Відсутність змін в лейкограмі периферійної крові в поєднанні з помірною активацією селезінки і виділення андрогенів могли б свідчити на користь загальної адаптаційної реакції тренування, якби не наявна активація кори наднирників. Позаяк одержані нами факти не цілком вписуються в картини загальних адаптаційних реакцій активації і тренування, можна припустити, що маємо справу зі стадією резистентності загальної адаптаційної реакції напруження (стресу), адже при цьому відновлюються зміни в тиміко-лімфоїдному апараті і ендокринних залозах, що наступають в стадії тривоги стресу.

З огляду на ці застереження, ми обмежимося констатацією принципового факту виникнення загальної адаптаційної реакції організму на вживання бальзаму без уточнення якості цієї реакції. В цьому плані бальзам вигідно відрізняється від води Нафтуся, котра викликає вірогідну інволюцію тимуса, і, особливо, від жень-шеню, котрий, крім того, спричинює ще й лімфопенію, що можна розцінити як прояви стресу.

Тепер розглянемо отримані результати з позицій творця терміну "адаптогени" Лазарева Н.В. (1962,1963) і його однодумцыв та послідовників (Брехман И.И., 1957, 1968, 1987; Дардымов И.В., 1976; Кириллов О.И., 1964). Згідно з ними, при дії адаптогенів відсутні помітні зміни (порівняно з контролем) в залежних від гіпофізу залозах (за винятком активації гонад) і тимусі. Суть ефекту адаптогенів полягає в розвитку "стану неспецифічно підвищеної опірності", котрий характеризується підвищенням стійкості до найрізноманітніших несприятливих факторів середовища і стресорів.

Брехман И.И. (1968) головним критерієм адаптогенної дії препарату вважає його спроможність підвищувати працездатність, як розумову, так і фізичну (м'язеву), і рекомендує використовувати її в якості скрінінг-тесту. Дардымов И.В. (1976), Лупандин А.В. (1989) трактують підвищення м'язевої працездатності як окремий випадок зростання неспецифічної опірності організму. В цьому плані бальзам цілком відповідає поставленим вимогам, позаяк вдвічі збільшує тривалість плавання до знемоги і втричі - час утримання щурів на вертикальній жердині, тобто підвищує як динамічну. так і статичну м'язеву працездатність або іншими словами - здатність спротиву м'язевій втомі. І в даному випадку констатована перевага бальзаму перед препаратом жень-шеню, котрий виявився неефективним.

Існує думка, що резистентність до гіпоксії як універсального патологічного стану (процесу) визначає резистентність до найрізноманітніших несприятливих факторів - м'язевих навантажень, емоційного напруження, радіації, холоду, крововтрати, токсичної дії ряду отрут тощо, тобто служить критерієм загальної резистентності організму (Меерсон Ф.З., 1981, 1984, 1986; Маркова О.О. та ін., 1997). Встановлено, що бальзам підвищує резистентність до гіпоксичної гіпоксії тих особин щурів, котрі характеризувались конституційно низькою стійкістю до неї, і не змінює чи навіть знижує її у особин з конституційно високою антигіпоксичною стійкістю. Це узгоджується з концепцією Брехмана И.И. (1968) про чіткішу сприятливу дію адаптогенів на зміненому (в гіршу сторону) функціональному фоні, і з даними Горчаковой Л.А. (1987, 1990) про підвищення під певним впливом резистентності до гіпоксії у низькостійких до неї щурів і зниження - у високостійких. Прискорення під впливом бальзаму виведення з організму ін'єкованого фенолроту ми інтерпретуємо як підвищення його резистентності до актуальної чи потенційної токсичної дії гідрофільних ксенобіотиків, представником котрих є фенолрот, і котрі виводяться шляхом секреції канальцевим епітелієм нирок (Remmer H., 1970; Берхин Е.Б., 1979). Аналогічно скорочення нембуталової депривації може бути інтерпретоване як підвищення резистентності організму до гідрофобних ксенобіотиків, представлених в даному випадку нембуталом, котрі елімінуються шляхом гідроксилювання в мікросомах, головним чином, гепатоцитів з наступним виведенням з сечею або жовчю (Remmer H., 1970; Скакун Н.П., 1976; Ляхович В.В., Цырлов И.Б., 1978, 1981). Отже, бальзам підвищує антитоксичну резистентність організму в цілому.

З другого боку, індукція двох основних систем організму, відповідальних за елімінацію ксенобіотиків - канальцевої секреції і мікросомального окислення, спричинена бальзамом, дає підстави розглядати і сам бальзам в якості ксенобіотика.

В руслі нашого обговорення особливий інтерес повинні викликати дані про позитивну кореляцію між стійкістю щурів до гострої гіпоксичної гіпоксії і активністю мікросомальної системи окислення печінки (Березовский В.А. и др., 1981; Горчакова Л.А., 1987, 1990); про зворотний зв'язок між антигіпоксичною резистентністю щурів і підлеглістю їх печінки до дії

отрути (тетрахлорметану) (Андренчин М.А. та ін., 1993); про одночасне зростання під впливом спеціалізованого продукту рівня цитохрому Р-450 в печінці як маркера мікросомального гідроксилювання і тривалості плавання щурів як показника фізичної працездатності (Бенмансур А. И др., 1990); про взаємозв'язок фізичної працездатності з неспецифічними (загальними) адаптаційними реакціями організму спортсменів (Яшвили Г.М. и др., 1990); про залежність переносимості фізичних навантажень від індивідуальної стійкості до гіпоксії (Айдарлиев А.А., Максимов А.Л., 1979). Загальновідомо також про зв'язок м'язевої працездатності з рівнем продукції в організмі андрогенів і глюкокортикоїдів (Виру А.А., Кырге П.А., 1983), а також між антитоксичною функцією печінки і імунологічною реактивністю організму щурів, детермінованою тиміко-лімфоїдною системою (Ковалев И.Е., Полевая О.Ю., 1985; Алексеева И.Н. и др., 1991, 1993), між здатністю препаратів стимулювати Т-лімфоцити і канальцеву секрецію органічних речовин (Берхин Е.Б., 1985).

Викладене стало вагомими підставами для ствердження, що виявлені ефекти бальзаму - активація кори наднирників, збільшення селезінки, інтенсифікація елімінації ксенобіотиків, підвищення м'язевої працездатності і резистентності до гіпоксії - закономірно взаємопов'язані і взаємозумовлені.

Тепер зупинимося на антистресорній дії бальзаму. На думку Дардымова И.В. (1976), саме нею зумовлені більшість біологічних ефектів жень-шеню і елеутерококу - класичних адаптогенів, і саме перешкоджуючи розвиткові стресу, адаптогени підвищують неспецифічну опірність (стійкість) організму. Показано, що профілактичне введення щурам бальзаму відвертає або пом'якшує пошкодження слизової шлунку, міокарду та лімфоїдної тканини - основних "мішеней" патологічної дії стресу, зумовленого охолодженням та іммобілізацією. Ці дані можна трактувати в широкому плані як свідчення підвищення антистресорної резистентності організму, тобто стійкості його до надзвичайних (сильних) подразників (стресорів) взагалі, і у вузькому - як доказ підвищення стійкості до комбінованої дії холоду і психоемоційного напруження.

Спроба виявити ще одну сторону адаптогенної дії бальзаму - попередження астенізуючого (дезадаптогенного) впливу на організм гіпокінезії, як це властиво елеутерококу, кардекаїму та іншим препаратам (Брехман И.И., 1987; Каплан Е.А. и др., 1990), не вдалася, але не з причин його неефективності, а через відсутність необхідного фону для прояву адаптогенної дії, а саме астенізації у вигляді зниження резистентності до гіпоксії і м'язевої працездатності. Очевидно, тривалість режиму гіпокінезії була недостатньою. Відомо, що в перший період (1-2 тижні) гіпокінезії окремі показники функціонального стану організму можуть навіть покращуватися (Маркова О.О. та ін., 1997), що мало місце і в нашому експерименті.

Отже, бальзам "Кримський" володіє набором властивостей, описаних в літературі як характерних для адаптогенів. Плануючи дослідження, ми ставили перед собою завдання порівняти адаптогенні властивості бальзаму, якщо такі будуть відкриті, перш за все з еталоном, котрим справедливо вважається жень-шень (Ling C. et al., 2005; Zhang L. et al., 2004; Ng T.B. et al., 2004; Lim T.S. et al., 2004; Oh G.S. et al., 2004; Lee E.J. et al., 2004a, b; Nakaja T.A. et al., 2004; Park E.K. et al., 2003, 2004; Liu Z.Q. et al, 2003; Engels H.J. et al., 2003; Wang H. et al., 2003; Suh S.O. et al., 2002; Gao Y. et al., 1998).

Що ж стосується адаптогенних властивостей іншого препарату порівняння - лікувальної води Нафтуся, то на додаток до описаних раніше (Флюнт І.С. та ін., 2001; Івасівка С.В., 1997; Івасівка С.В. та ін., 1999; Попович І.Л. та ін., 1990, 2003) пізніше виявлені такі як здатність підвищувати стійкість до гіпоксії, попереджувати чи пом'якшувати стресорні пошкодження міокарду та лімфопенію. Відтворена, в принципі, і здатність нембуталу, як представника барбітуратів, підвищувати резистентність до гіпоксії (Горчакова Л.А., 1987) і протидіяти стресорним пошкодженням шлунку і міокарду (Заводская И.С., Морева Е.В., 1981), причому в значно нижчій, ненаркотичній дозі.

В кількісному відношенні бальзам принаймі не поступається перед препаратами порівняння, чи навіть переважає їх. Слід відмітити, правда, що таке порівняння досить відносне і неточне, оскільки не відомі достеменно і не співставлені діючі начала.

Який же механізм адаптогенної дії бальзаму? Ми можемо зараз висловити лише загальні зауваження і припущення. Діючим началом бальзаму, за аналогією з іншими адаптогенними рослинними препаратами, слід вважати поліфеноли-аглікони глікозидів типу панаксозидів, елеутерозидів, родозидів тощо (Лупандин А.В., 1989), виявлені в його складі в концентрації 4 мг/кг. Сполуки поліфенольної природи виявлені в складі і нерослинних адаптогенів, зокрема нафталану (Алиев Н.Д. и др., 1983), води Нафтуся (Івасівка С.В. та ін., 1994; Ясевич А.П., 1982) і

багатьох інших лікувальних мінеральних вод (Царфис П.Г., Данилова Ю.Е., 1975). Автори припускають, що походять вони з нафти (нафтоносної породи), грунту чи опалого листя рослин. В будь-якому випадку поліфеноли є для тваринного організму чужерідними речовинами (іншими словами - ксенобіотиками), а значить - потенційно чи актуально (залежно від дози) токсичними (Remmer H., 1970; Алиев Н.Д. и др., 1983; Барабой В.А., 1976, 1984). Відомо, що всяка чужа організму речовина викликає з його боку опір у вигляді захисних реакцій пристосувального (адаптивного) і регуляторного характеру. Цікаво, що загальний адаптаційний синдром був вперше виявлений Selye H. (1960) як реакція саме на інтоксикацію. Виходячи з положення Selye H. (1960,1979) про те, що всі потенційно патогенні агенти і всі лікарські речовини володіють, окрім специфічних, певними неспецифічними або стресорними ефектами, і Меерсона Ф.З. (1981), що реакція на будь-який новий і досить сильний вплив середовища забезпечується, по-перше, системою, що специфічно реагує на даний подразник, і, по-друге, неспецифічно реагуючими стресреалізуючими системами, ми наважилися припустити наступну принципову схему механізму адаптогенної дії бальзаму.

Багаторазове тривале поступлення в організм пероральним чи парентеральним шляхом поліфенолів, чужих його природі, сприймається ним як сигнал потейційного отруєння, котрий активує, з одного боку, системи, відповідальні за елімінацію ксенобіотиків шляхом їх біотрансформації в мікросомах клітин головним чином печінки (а також кишківника, легень тощо) і секреції в жовч та/або сечу, а з другого боку - адаптивні системи, відповідальні за загальну (неспецифічну) опірність. Аналогічним чином діють і використані нами препарати порівняння. На користь сказаного свідчать виявлені нами тісні кореляційні зв'язки між ксенобіотичною активністю препаратів і вираженістю загальної адаптаційної реакції на них, з одного боку, і їх захисною (антиалармною) здатністю - з другого.

Можна висловити окремі припущення і стосовно конкретних сторін механізму адаптогенної дії бальзаму, вірніше його поліфенолів, грунтуючись на аналізі літератури. Так, достеменно відомо, що активація мікросомального гідроксилювання барбітуратами та поліциклічними ароматичними вуглеводнями (Ляхович В.В., Цырлов И.Б., 1981) і канальцевої секреції органічними кислотами та основами (Берхин Е.Б., 1979, 1985) здійснюється шляхом індукції ними синтезу ферментів de novo. Іншими словами, класичні ксенобіотики активують біосинтез РНК та білка. Нафталан теж підвищує активність ДНК, вміст РНК, збільшує синтез білка (Алиев Н.Д. и др., 1983). Показано, що води типу Нафтуся збільшують вміст РНК в клітинах регенеруючої печінки шляхом активації синтезу інгібітора рибонуклеази (Горчакова Г.А., Скридоненко А.Д., 1975). Подібні ефекти – активація синтезу нуклеїнових кислот і білка в регенеруючій печінці - встановлені для жень-шеню і елеутерококу, при цьому вони знімаються інгібіторами біосинтезу (Дардымов И.В., 1976). Отже, оскільки застосовані в нашому дослідженні препарати порівняння реалізують свою дію, в числі інших, шляхом індукції біосинтезу нуклеїнових кислот і білка, можна допустити цей механізм і для бальзаму.

Інша сторона механізму адаптогенної дії - активація адренергічних процесів. Відомо, що жень-шень (Дардымов И.В., 1976), нафталан (Алиев Н.Д. и др., 1983), вода Нафтуся (Івасівка С.В. та ін., 1999) активують тканинне дихання, стимулюють роботу ізольованого серця жаби, тобто діють подібно адреноміметикам. В основі адреноміметичної дії поліфенолів адаптогенів лежить гальмування катехол-О-метилтрансферази (Лупандин А.В., 1989). В експерименті бальзам теж посилював скорочення серця жаби in vitro (Алєксєєв О.І. та ін., 1996), що дозволяє припустити його адреноміметичну дію.

Нарешті, ще одна сторона механізму дії бальзаму може полягати в обмеженні перекисного окислення ліпідів, оскільки поліфеноли відзначаються, перш за все, антиоксидантними властивостями (Барабой В.А., 1976, 1984).

На основі викладених експериментальних досліджень було отримано патент на винахід “Адаптогенний засіб” (Пат. № 94052398 Україна МКІ[5] А 61К31/00). ЗАТ “Оболонь” випускає тонізуючий напій “Оболонь-Спорт”, основу якого складає даний бальзам. Цим були створені всі підстави для клінічної апробації фітоадаптогену.

РОЗДІЛ 12
ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ФІТОАДАПТОГЕНІВ НА ЗМІНИ МІЄЛО-ЛІМФОЇДНОЇ ТКАНИНИ ТА МЕТАБОЛІЗМУ У ЩУРІВ, ЗУМОВЛЕНІ МАЛОЮ ДОЗОЮ ^{137}Cs І ХРОНІЧНИМ ЗООСОЦІАЛЬНИМ СТРЕСОМ

Дослідження проведено в рамках експерименту, описаного в розділі 7. Перші дві групи тварин були спільними: контрольні та піддані сумісній дії ^{137}Cs і хронічного зоосоціального стресу. В третій і четвертій групах тварини теж піддавалися комбінованій дії обидвох патогенних чинників, проте отримували щоденно одноразово фітоадаптогени жень-шень та "Бальзам Кримський" відповідно в дозі 0,1 мл/200 г маси тіла, попередньо розчиненій в 2 мл водопровідної води.

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.).

12.1. Мієло-лімфотропні ефекти

В модельному експерименті виявлено (табл. 12.1, 12.2), що за умов комбінованого впливу патогенних чинників розвивається чіткий відносний та, особливо, абсолютний сегментоядерний нейтрофільоз, який супроводжується зниженням відносного вмісту паличкоядерних нейтрофілів, моноцитопенією та тенденцією до еозинопенії. Вживання жень-шеню на тлі дії патогенних факторів в значній мірі редукує спричинений ними розвиток як відносного сегментоядерного нейтрофільозу, так і паличкоядерної нейтропенії, моноцитопенії, еозинопенії. Бальзам чинить ще відчутнішу превентивну дію, практично цілком відвертаючи відхилення перелічених параметрів лейкоцитограми.

Таблиця 12.1

Вплив фітоадаптогенів на спричинені патогенними чинниками зміни компонентів лейкоцитограми щурів

		Показник		Лейкоцити,	Еозинофіли,	Паличко-	Сегменто-	Моноцити,	Лімфоцити,	ВГЛ ,
№	Група	n		Г/л	%	ядерні, %	ядерні, %	%	%	%
1.	Контроль	7	X	14,9	1,57	1,86	34,4	3,86	58,4	3,14
			m	2,0	0,30	0,34	2,5	0,55	2,7	0,40
2.	^{137}Cs+Стрес	8	X	20,3	1,38	1,50	36,5	3,63	58,4	3,29
	+жень-шень		m	3,0	0,26	0,19	2,3	0,42	1,8	0,57
3.	^{137}Cs+Стрес	15	X	18,1	1,73	1,80	34,5	3,87	59,0	3,07
	+бальзам		m	1,9	0,23	0,14	1,7	0,29	1,3	0,33
4.	^{137}Cs+Стрес	8	X	20,0	1,25	1,00	39,3	2,75	55,6	2,88
			m	2,0	0,16	0*	2,3	0,37	2,4	0,44
			P_{2-3}	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
			P_{2-4}	ns	ns	a	ns	ns	ns	ns
			P_{3-4}	ns	ns	c	ns	a	ns	ns

Примітки. 1. Показники, які вірогідно відрізняються від контрольних, позначені *.

2. Вірогідність розбіжностей між дослідними групами позначені буквами (a - $p<0,05$; b - $p<0,01$p; c - $p<0,001$).

Таблиця 12.2

Вплив фітоадаптогенів на спричинені патогенними чинниками зміни індексів лейкоцитограми щурів

			Лейкоцити	Еозинофіли	Паличко-ядерні	Сегменто-ядерні.	Моноцити	Лімфоцити	ВГЛ
Група	n	Cv	0,358	0,499	0,407	0,185	0,341	0,100	0,406
^{137}Cs+Стрес	8	I_D	1,36	0,88	0,81	1,06	0,94	1,00	1,05
+жень-шень		m	0,20	0,18	0,10	0,07	0,11	0,03	0,18
		d	0,94	-0,25	-0,48	0,33	-0,18	-0,01	0,11
		m	0,53	0,33	0,21*	0,36	0,32	0,30	0,44
^{137}Cs+Стрес	15	I_D	1,21	1,10	0,97	1,00	1,00	1,01	0,98
+бальзам		m	0,13	0,14	0,08	0,05	0,07	0,02	0,10
		d	0,55	0,21	-0,08	0,01	0,01	0,10	-0,05
		m	0,34	0,29	0,19	0,27	0,22	0,23	0,26
^{137}Cs+Стрес	8	I_D	1,34	0,80	0,54	1,14	0,71	0,95	0,92
		m	0,14*	0,10	0*	0,06*	0,09	0,04	0,04
		d	0,89	-0,41	-1,14	0,76	-0,84	-0,48	-0,21
		m	0,35*	0,21	0*	0,36*	0,28*	0,41	0,35

Порівняльне дослідження параметрів фагоцитарної здатності нейтрофілів (табл. 12.3, 12.4) свідчить, що сумісна дія радіаційного і стресорного факторів суттєво знижує активність фагоцитозу на 13%, його інтенсивність - на 26%, а завершеність - на 48%.

Таблиця 12.3

Вплив фітоадаптогенів на спричинені патогенними чинниками зміни показників фагоцитарної здатності нейтрофілів щурів

		Показник		Фагоцитарний індекс, %	Мікробне число, б/ф	Індекс кіллінгу, %	Індекс бактерицидності, %
№	Група	n					
1.	Контроль	7	X	80,3	8,3	70,3	56,7
			m	3,5	0,7	1,7	3,5
2.	^{137}Cs+Стрес +жень-шень	8	X	80,1	7,8	47,9	39,0
			m	1,2	0,3	2,3*	2,0*
3.	^{137}Cs+Стрес +бальзам	15	X	83,3	8,1	49,9	42,0
			m	1,1	0,3	1,9*	1,8*
4.	^{137}Cs+Стрес	8	X	70,0	6,2	36,6	25,3
			m	2,6*	0,2*	2,0*	0,5*
			P_{2-3}	ns	ns	ns	ns
			P_{2-4}	b	c	b	c
			P_{3-4}	c	c	c	c

Таблиця 12.4

Вплив фітоадаптогенів на спричинені патогенними чинниками зміни індексів фагоцитарної здатності нейтрофілів щурів

			Фагоцитарний індекс	Мікробне число	Індекс кіллінгу	Індекс бактерицидності
Група	n	Cv	0,097	0,184	0,246	0,291
^{137}Cs+Стрес +жень-шень	8	I_D	1,00	0,93	0,68	0,69
		m	0,01	0,04	0,03*	0,04*
		d	-0,02	-0,38	-1,30	-1,07
		m	0,15	0,20	0,13*	0,12*
^{137}Cs+Стрес +бальзам	15	I_D	1,04	0,98	0,71	0,74
		m	0,01*	0,04	0,03*	0,03*
		d	0,39	-0,13	-1,18	-0,89
		m	0,14*	0,20	0,11*	0,11*
^{137}Cs+Стрес	8	I_D	0,87	0,74	0,52	0,45
		m	0,03*	0,02*	0,03*	0,01*
		d	-1,32	-1,41	-1,95	-1,9
		m	0,33*	0,11*	0,11*	0,03*

Жень-шень цілком превентує пригнічення активності фагоцитозу, в значній мірі - його інтенсивності, натомість стосовно завершеності фагоцитозу превентивна дія менш вагома. Бальзам в цьому плані ефективніший від жень-шеню, особливо стосовно фагоцитарного індексу, величина якого навіть дещо перевищує таку у інтактних контрольних щурів.

Дослідження селезінки (табл. 10.5, 10.6) за умов сумісної дії обидвох чинників виявило збільшення її маси, розвиток моноцитозу, еозинофілії, фібробластозу в поєднанні із лімфобластопенією. Жень-шень попереджує збільшення маси селезінки та вмісту в ній еозинофілів, але не моноцитів і фібробластів, що поєднується із редукцією лімфобластопенії. Разом з тим, розвивається незначний лімфоцитоз, асоційований із нейтропенією. Бальзам, теж відвертаючи приріст маси селезінки, попереджує розвиток моноцитозу і, особливо, фібробластозу, а еозинофілію реверсує у тенденцію до еозинопенії. При цьому лімфоцитоз і нейтропенія виражені приблизно такою ж мірою, як і за умов превентивного вживання жень-шеню.

Таблиця 12.5

Вплив фітоадаптогенів на спричинені патогенними чинниками зміни маси селезінки та спленоцитограми щурів

№	Група	n		Маса, мг	Лімфоцити, %	Лімфобласти, %	Плазмоцити, %	Моноцити, %	Ретикулоцити, %	Фібробласти, %	Макрофаги, %	Нейтрофіли, %	Еозинофіли, %
1.	Контроль	7	X	620	60,9	4,4	3,6	2,1	3,3	1,8	3,8	18,4	1,9
			m	59	2,3	0,5	0,4	0,3	0,6	0,3	0,3	1,7	0,6
2.	^{137}Cs+Стрес+жень-шень	8	X	641	64,6	3,7	3,4	3,3	3,0	2,4	4,1	13,9	1,7
			m	49	1,2	0,3	0,3	0,5	0,4	0,3	0,5	0,8*	0,5
3.	^{137}Cs+Стрес+бальзам	15	X	649	66,3	4,2	3,3	2,6	3,0	1,9	4,1	13,2	1,5
			m	38	1,1*	0,4	0,3	0,4	0,3	0,3	0,4	1,0*	0,4
4.	^{137}Cs+Стрес	8	X	703	60,9	3,0	4,1	3,4	3,3	2,3	3,9	16,8	2,9
			m	70	2,1	0,4*	0,4	0,5*	0,4	0,4	0,5	1,4	0,6
			P_{2-3}	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
			P_{2-4}	ns	a	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
			P_{3-4}	ns	a	a	ns	ns	ns	ns	ns	a	ns

Таблиця 12.6

Вплив фітоадаптогенів на спричинені патогенними чинниками зміни індексів маси селезінки та компонентів спленоцитограми щурів

			Маса	Лімфоцити	Лімфобласти	Плазмоцити	Моноцити	Ретикулоцити	Фібробласти	Макрофаги	Нейтрофіли	Еозинофіли
Група	n	Cv	0,239	0,84	0,378	0,311	0,517	0,382	0,464	0,322	0,285	0,867
^{137}Cs+Стрес+жень-шень	8	I_D	1,03	1,06	0,84	0,96	1,53	0,91	1,31	1,07	0,75	0,92
		m	0,08	0,02*	0,07*	0,10	0,24*	0,12	0,15*	0,12	0,04*	0,26
		d	0,14	0,73	-0,43	-0,13	1,03	-0,23	0,66	0,23	-0,87	-0,09
		m	0,33	0,24*	0,20*	0,31	0,48*	0,32	0,30*	0,38	0,16*	0,30
^{137}Cs+Стрес+бальзам	15	I_D	1,05	1,09	0,95	0,92	1,23	0,91	1,00	1,07	0,72	0,81
		m	0,06	0,02*	0,09	0,08	0,20	0,09	0,14	0,09	0,05*	0,24
		d	0,19	1,06	-0,13	-0,26	0,45	-0,23	0	0,23	-0,99	-0,22
		m	0,26	0,22*	0,23	0,26	0,38	0,23	0,31	0,29	0,19*	0,28
^{137}Cs+Стрес	8	I_D	1,13	1,00	0,68	1,15	1,58	0,99	1,21	1,00	0,91	1,55
		m	0,05*	0,03	0,08*	0,11	0,23*	0,11	0,10*	0,14	0,08	0,26*
		d	0,56	0	-0,85	0,50	1,12	0,03	0,45	0,01	-0,32	0,63
		m	0,27*	0,42	0,23*	0,24*	0,45*	0,29	0,21*	0,44	0,30	0,30*

Стосовно гемолімфатичного вузла (табл. 12.7, 12.8) сумісна патогенна дія спричиняє збільшення його маси. Жень-шень, обмежуючи збільшення маси вузла, спричиняє тенденцію до підвищення долі ендотеліоцитів і ретикулоцитів та зниження - плазмоцитів, натомість за умов вживання бальзаму доля ретикулоцитів і, особливо, ендотеліоцитів зростає в більшій мірі, що поєднується із розвитком плазмоцитопенії.

Таблиця 12.7

Вплив фітоадаптогенів на спричинені патогенними чинниками зміни маси гемолімфатичного вузла щурів та його клітинного складу

№	Група	Показник n		Маса, мг	Лімфоцити, %	Пролімфобласти, %	Лімфобласти, %	Плазмоцити, %	Ретикулоцити, %	Ендотеліоцити, %	Макрофаги, %
1.	Контроль	7	X	18	76,6	6,3	4,1	5,9	2,9	1,6	1,6
			m	2	1,5	0,7	0,3	1,5	0,4	0,2	0,4
2.	^{137}Cs+Стрес+жень-шень	8	X	21	75,7	5,7	3,9	4,9	3,3	2,0	2,1
			m	6	2,8	0,8	0,5	0,9	0,4	0,3	0,4
3.	^{137}Cs+Стрес+бальзам	15	X	21	76,7	5,5	4,0	4,4	3,4	2,1	1,7
			m	4	1,7	0,5	0,4	0,5	0,2	0,2	0,3
4.	^{137}Cs+Стрес	8	X	26	76,1	5,9	4,1	5,9	2,8	1,6	1,8
			m	3*	0,7	0,8	0,4	0,4	0,4	0,2	0,3
			P_{2-3}	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
			P_{2-4}	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
			P_{3-4}	ns	ns	ns	ns	a	ns	ns	ns

Таблиця 12.8

Вплив фітоадаптогенів на спричинені патогенними чинниками зміни індексів маси гемолімфатичного вузла та компонентів гемолімфоцитограми щурів

			Маса	Лімфо-цити	Пролім-фобласти	Лімфо-бласти	Плазмо-цити	Ретику-лоцити	Ендоте-ліоцити	Макро-фаги
Група	n	Cv	0,651	0,073	0,356	0,305	0,492	0,333	0,409	0,572
^{137}Cs+Стрес	8	I_D	1,15	0,99	0,91	0,93	0,83	1,15	1,27	1,36
+жень-шень		m	0,32	0,04	0,13	0,11	0,16	0,14	0,23	0,24
		d	0,23	-0,15	-0,26	-0,22	-0,35	0,45	0,67	0,64
		m	0,49	0,50	0,36	0,38	0,33	0,41	0,55	0,42
^{137}Cs+Стрес	15	I_D	1,13	1,00	0,87	0,97	0,76	1,20	1,32	1,09
+бальзам		m	0,22	0,02	0,09	0,10	0,10*	0,08*	0,12*	0,19
		d	0,21	0,03	-0,35	-0,11	-0,50	0,60	0,78	0,16
		m	0,34	0,31	0,25	0,32	0,20*	0,25*	0,29*	0,33
^{137}Cs+Стрес	8	I_D	1,41	0,99	0,93	1,00	1,00	0,96	1,04	1,12
		m	0,20*	0,01	0,12	0,08	0,07	0,14	0,12	0,20
		d	0,63	-0,08	-0,19	-0,01	0,01	-0,12	0,09	0,20
		m	0,30*	0,13	0,35	0,28	0,14	0,43	0,28	0,35

Оцінка інтегрального стану фагоцитозу дає змогу констатувати, що індекс D_3, обчислений за індексами d параметрів активності, інтенсивності і завершеності, під впливом сумісної дії обидвох патогенних чинників знижується до 69% контрольного рівня, що відповідає депресії Іб ст. (D_3=-1,585). Жень-шень редукує виразність депресії до 86%, або Іа ст. (D_3=-0,78). Аналогічний превентивний ефект спричиняє і бальзам (I_D=0,90; D_3=-0,65).

Із отриманих даних ми відібрали вісім параметрів мієло-лімфоїдної тканини, відхилення від норми яких (з врахуванням "фізіологічного знаку") адекватні пригніченню (в цілому) фагоцитозу.

Таблиця 12.9

Вплив фітоадаптогенів на патологічні зміни мієло-лімфоїдної тканини щурів

		Показник		Паличко-ядерні, %	Сегменто-ядерні, %	Моноцити, %	Лімфо-бласти, %	Плазмо-цити, %	Еозино-філи, %	Маса селез., мг	Маса ГЛВ, мг
№	Група	n		Лейкоцитограма			Спленоцитограма				
1.	Контроль	7	X	1,86	34,4	3,86	4,4	3,6	1,9	620	18
			m	0,34	2,5	0,55	0,5	0,4	0,6	59	2
2.	^{137}Cs+Стрес	8	X	1,50	36,5	3,63	3,7	3,4	1,7	641	21
	+жень-шень		m	0,19	2,3	0,42	0,3	0,3	0,5	49	6
3.	^{137}Cs+Стрес	15	X	1,80	34,5	3,87	4,2	3,3	1,5	649	21
	+бальзам		m	0,15	1,7	0,29	0,4	0,3	0,4	38	4
4.	^{137}Cs+Стрес	8	X	1,00	39,3	2,75	3,0	4,1	2,9	703	26
			m	0*	2,3	0,37	0,4*	0,4	0,6	70	3*
			P_{2-3}	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
			P_{2-4}	a	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
			P_{3-4}	c	ns	a	a	ns	ns	ns	ns

Видно (табл. 12.9, 12.10), що за умов комбінованої дії патогенних чинників пригнічення всіх трьох параметрів фагоцитозу асоціюється із паличкоядерною нейтропенією, сегментоядерним нейтрофільозом, моноцитопенією, збільшенням маси гемолімфатичного вузла і селезінки та долі в спленоцитограмі еозинофілів і плазмоцитів в поєднанні із зниженням долі лімфобластів.

Таблиця 12.10

Вплив фітоадаптогенів на індекси патологічних змін мієло-лімфоїдної тканини щурів

		Показник		Паличко-ядерні	Сегменто-ядерні	Моноцити	Лімфобласти	Плазмоцити	Еозинофіли	Маса селез.	Маса ГЛВ	
№	Група	n		Лейкоцитограма			Спленоцитограма					Σ_8
1.	^{137}Cs+Стрес+ жень-шень	8	I_D	0,81	1,06	0,94	0,84	0,96	0,92	1,03	1,15	0,934
			m	0,10	0,07	0,11	0,07*	0,10	0,26	0,08	0,32	
			d	-0,48	0,33	-0,18	-0,43	-0,13	-0,09	0,14	0,23	-0,275
			m	0,21*	0,36	0,31	0,20*	0,31	0,30	0,33	0,49	
2.	^{137}Cs+Стрес+ бальзам	15	I_D	0,97	1,00	1,00	0,95	0,92	0,81	1,05	1,13	1,005
			m	0,08	0,05	0,07	0,09	0,08	0,24	0,06	0,22	
			d	-0,08	0,01	0,01	-0,13	-0,26	-0,22	0,19	0,21	0,040
			m	0,19	0,27	0,22	0,23	0,26	0,28	0,26	0,34	
3.	^{137}Cs+Стрес	8	I_D	0,54	1,14	0,71	0,68	1,15	1,55	1,13	1,41	0,730
			m	0*	0,06*	0,09*	0,08*	0,05*	0,26*	0,05*	0,20*	
			d	-1,14	0,76	-0,84	-0,85	0,50	0,63	0,56	0,63	-0,758
			m	0*	0,36*	0,28*	0,23*	0,24*	0,30*	0,27*	0,30*	

Жень-шень, вживаний на тлі дії патогенних факторів, суттєво обмежує спричинювані ними паличкоядерну нейтропенію крові і лімфобластопенію селезінки, цілком редукує сегментоядерний нейтрофільоз і моноцитопенію крові та збільшення маси гемолімфатичного вузла і селезінки, а плазмоцитоз і еозинофілія спленоцитограми навіть реверсуються. У підсумку інтегральний індекс патологічних змін зменшується до нижньої межі діапазону норми (рис. 12.1). Бальзам же цілком відвертає його відхилення, при цьому всі параметри значуще не відрізняються від контрольних.

Таблиця 12.11

Вплив фітоадаптогенів на компенсаторні зміни мієло-лімфоїдної тканини щурів

		Показник		Пролімфоцити, %	Плазмоцити, %	Ендотеліоцити, %	Нейтрофіли, %
№	Група	n		Гемолімфоаденоцитограма			Селезінка
1.	Контроль	7	X	6,3	5,9	1,6	18,4
			m	0,7	1,5	0,2	1,7
2.	^{137}Cs+Стрес +жень-шень	8	X	5,7	4,9	2,0	13,9
			m	0,8	0,9	0,3	0,8*
3.	^{137}Cs+Стрес +бальзам	15	X	5,5	4,4	2,1	13,2
			m	0,5	0,6	0,2*	1,0*
4.	^{137}Cs+Стрес	8	X	5,9	5,9	1,6	16,8
			m	0,8	0,4	0,2	1,4*
			P_{2-3}	ns	ns	ns	ns
			P_{2-4}	ns	ns	ns	ns
			P_{3-4}	ns	ns	ns	a

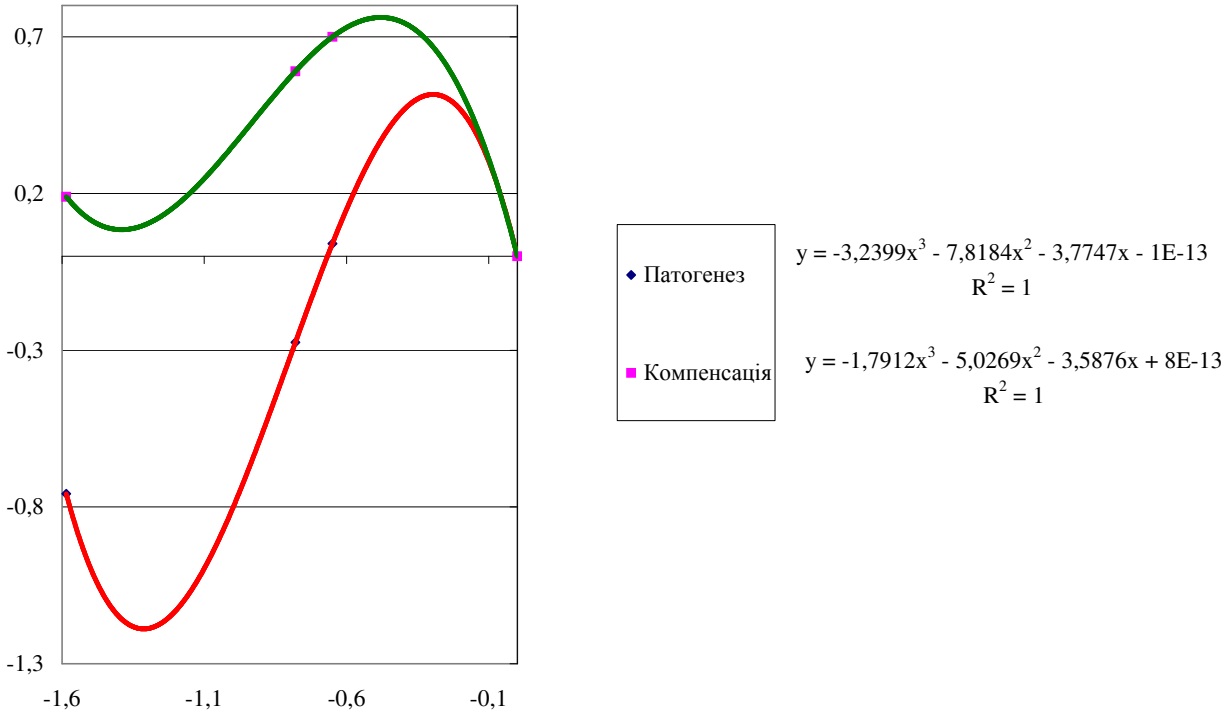
Таблиця 12.12

Вплив фітоадаптогенів на індекси компенсаторних змін мієло-лімфоїдної тканини щурів

		Показник		Пролімфоцити	Плазмоцити	Ендотеліоцити	Нейтрофіли	
№	Група	n		Гемолімфоаденоцитограма			Селезінка	Σ_4
1.	^{137}Cs+Стрес +жень-шень	8	I_D	0,91	0,83	1,27	0,75	1,224
			m	0,13	0,16	0,22	0,04*	
			d	-0,26	-0,35	0,67	-0,87	0,591
			m	0,36	0,33	0,55	0,16*	
2.	^{137}Cs+Стрес +бальзам	15	I_D	0,87	0,76	1,32	0,72	1,290
			m	0,09	0,10*	0,12*	0,05*	
			d	-0,35	-0,50	0,78	-0,99	0,700
			m	0,25	0,20*	0,29*	0,19*	
3.	^{137}Cs+Стрес	8	I_D	0,93	1,00	1,04	0,91	1,0,53
			m	0,12	0,07	0,12	0,08	
			d	-0,19	0,01	0,09	-0,32	0,191
			m	0,35	0,14	0,28	0,30	

Рис. 12.1. Порівняльна оцінка впливу фітоадаптогенів на патологічні та компенсаторні зміни мієло-лімфоїдної тканини (МЛТ) у щурів, спричинені сумісною дією радіаційного та стресорного факторів

Рис. 12.2. Супутні патологічні компенсаторні зміни (D) мієло-лімфоїдної тканини (вісь (Y) на тлі пригнічення фагоцитозу (вісь X) у щурів



З огляду на те, що міра пригнічення параметрів фагоцитозу пов'язана інверсно із зниженням відносного вмісту в селезінці нейтрофілів, а в гемолімфатичному вузлі - плазмоцитів і пролімфобластів, а також із підвищенням в гемолімфоаденоцитограмі вмісту ендотеліоцитів, є підстави вважати, що зміни цих параметрів відіграють компенсаторну роль при комбінованій дії ^{137}Cs і стресу, тобто є факторами саногенезу (павловською "фізіологічною мірою проти хвороби"). Видно (табл. 12.11, 12.12, рис. 12.1, 12.2), що комбінована дія патогенних чинників, спричиняючи максимальні патологічні зміни, асоціюється із мінімальною активацією компенсаторних процесів. Натомість обидва фітоадаптогени приблизно одинаковою мірою відчутно їх активують.

12.2. Метаболічні і ендокринні ефекти

Паралельне визначення в плазмі параметрів білково-азотистого обміну (табл. 12.13, 12.14) виявило, що сумісна дія обидвох факторів спричиняє суттєве підвищення рівнів сечовини, МСМ, активності амілази та тенденцією до підвищення активності АсТ і АлТ, рівнів креатиніну, глобулінів і альбумінів. Натомість концентрація білірубіну та показник тимолової проби суттєво знижуються.

Таблиця 12.13

Вплив фітоадаптогенів на спричинені патогенними чинниками зміни показників білково-азотистого обміну

		Показник		Альбу-міни,г/л	Глобу-ліни,г/л	Сечовина, мМ/л	МСМ, од.	Амілаза, мг/с*л	АлТ, нкат/л	АсТ, нкат/л	Тимолова проба, од.	Білірубін, мкМ/л	Креатинін, мкМ/л
№	Група	n											
1.	Контроль	7	X	17,6	17,6	1,53	709	126	105	81	2,40	7,4	35,6
			m	1,3	2,0	0,18	97	18	17	16	0,64	2,1	2,0
2.	^{137}Cs+Стрес +жень-шень	8	X	14,0	17,6	1,71	841	146	123	88	1,36	6,3	33,0
			m	1,5	1,5	0,16	66	9	26	15	0,19	1,7	4,0
3.	^{137}Cs+Стрес +бальзам	15	X	15,0	17,6	1,55	713	130	109	79	2,02	9,3	29,6
			m	1,1	1,8	0,11	64	8	15	11	0,34	1,8	2,8
4.	^{137}Cs+ Стрес	8	X	20,8	20,5	2,01	938	155	115	101	1,20	2,6	41,4
			m	3,1	1,6	0,09*	17*	8	5	8	0,02	0,3*	2,0*
			P_{2-3}	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
			P_{2-4}	ns	ns	a	ns	ns	ns	ns	ns	a	ns
			P_{3-4}	ns	ns	a	b	a	ns	ns	a	b	c

Таблиця 12.14

Вплив фітоадаптогенів на спричинені патогенними чинниками зміни індексів білково-азотистого обміну

			Альбу-міни	Глобу-ліни	Сечо-вина	МСМ	Амілаза	АлТ	АсТ	Тимолова проба	Біліру-бін	Креати-нін
Група	n	Cv	0,350	0,229	0,263	0,284	0,247	0,453	0,454	0,670	0,856	0,295
^{137}Cs+Стрес+ жень-шень	8	I_D	0,79	1,00	1,12	1,19	1,16	1,17	1,08	0,57	0,86	0,93
		m	0,08*	0,09	0,11	0,09*	0,07*	0,25	0,19	0,08*	0,24	0,11
		d	-0,59	0,00	0,45	0,65	0,67	0,38	0,18	-0,65	-0,17	-0,25
		m	0,24*	0,38	0,40	0,31*	0,30*	0,54	0,41	0,12*	0,28	0,39
^{137}Cs+Стрес+ бальзам	15	I_D	0,85	0,99	1,01	1,01	1,03	1,04	0,98	0,84	1,26	0,83
		m	0,06*	0,05	0,07	0,09	0,07	0,14	0,14	0,14	0,24	0,08*
		d	-0,42	-0,02	0,05	0,02	0,12	0,08	-0,04	-0,24	0,30	-0,57
		m	0,17*	0,21	0,28	0,32	0,27	0,31	0,30	0,21	0,28	0,27*
^{137}Cs+Стрес	8	I_D	1,18	1,16	1,32	1,32	1,24	1,10	1,25	0,50	0,36	1,16
		m	0,10	0,09	0,06*	0,02*	0,06*	0,04*	0,10*	0,04*	0,05*	0,06*
		d	0,52	0,71	1,20	1,14	0,96	0,21	0,55	-0,75	-0,75	0,55
		m	0,30	0,39	0,23*	0,08*	0,26*	0,10*	0,23*	0,06*	0,05*	0,19*

Жень-шень значно обмежує міру підвищення рівнів сечовини, МСМ і активності амілази, цілком відвертає як підвищення концентрації глобулінів і активності АсТ (але не АлТ), так і зниження концентрації білірубіну, але не тимолової проби, а також інверсує характер змін альбумінемії і креатинінемії. Бальзам же цілком превентує відхилення під впливом патогенних факторів від норми восьми параметрів білково-азотистого обміну, в більшій мірі, ніж жень-шень, інверсує динаміку креатинінемії і в такій же мірі - альбумінемії.

З-поміж іншого блоку метаболічних параметрів (табл. 12.15, 12.16) констатовано, що комбінація обидвох чинників, не впливаючи на рівень в плазмі загальних ліпідів і холестерину α-ліпопротеїнів, має наслідком підвищення концентрації холестерину β-ліпопротеїнів і активності каталази плазми в поєднанні із зниженням вмісту в плазмі рівня первинних і вторинних продуктів ліпопероксидації і активності СОД еритроцитів. Жень-шень мінімізує як приріст холестерину β-ліпопротеїнів, так і зниження рівнів параметрів ліпопероксидації, тоді як гіперкаталаземію відвертає цілком. Натомість бальзам, не впливаючи суттєво на різноскеровані ефекти патогенних чинників на антиоксидантні ферменти, реверсує характер змін вмісту продуктів ліпопероксидації, а також цілком відвертає тенденцію до гіпербеталіпопротеїнемії.

Зміни параметрів обміну ліпідів закономірно прямо пов'язані із змінами активності та інтенсивності фагоцитозу (r=0,41÷0,59), але не завершеності його (r=0,15÷0,16).

Таблиця 12.15

Вплив фітоадаптогенів на спричинені патогенними чинниками зміни показників обміну ліпідів та ліпопероксидації у щурів

		Показник		Ліпіди,	ХС β-ЛП	ХС α-ЛП,	ДК,	МДА,	СОД,	Каталаза,
№	Група	n		мг/мл	мкМ/мл	мкМ/мл	E^{232}/мл	нМ/мл	од/мл	пкат/мл
1.	Контроль	7	X	2,41	0,79	1,29	1,57	51,4	108	28,6
			m	0,20	0,12	0,21	0,10	3,9	19	3,9
2.	^{137}Cs+Стрес	8	X	2,39	0,87	1,20	1,49	47,9	81	28,0
	+жень-шень		m	0,16	0,08	0,14	0,14	4,9	14	2,7
3.	^{137}Cs+Стрес	15	X	2,29	0,81	1,25	1,68	57,0	71	34,2
	+бальзам		m	0,13	0,05	0,13	0,09	4,0	12	3,2
4.	^{137}Cs+Стрес	8	X	2,40	0,90	1,23	1,32	45,6	70	35,5
			m	0,21	0,10	0,15	0,08*	3,4	11	2,7
			P_{2-3}	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
			P_{2-4}	ns	ns	ns	ns	ns	ns	a
			P_{3-4}	ns	ns	ns	b	a	ns	ns

Таблиця 12.16

Вплив фітоадаптогенів на спричинені патогенними чинниками зміни індексів параметрів обміну ліпідів та ліпопероксидації у щурів

			Ліпіди	ХС β-ЛП	ХС α-ЛП	ДК	МДА	СОД	Каталаза
Група	n	Cv	0,211	0,288	0,370	0,227	0,261	0,563	0,319
^{137}Cs+Стрес	8	I_D	0,99	1,10	0,93	0,95	0,93	0,75	0,98
+жень-шень		m	0,06	0,10	0,11	0,09	0,09	0,13	0,09
		d	-0,05	0,36	-0,19	-0,22	-0,26	-0,44	-0,07
		m	0,31	0,35	0,30	0,38	0,36	0,22	0,29
^{137}Cs+Стрес	15	I_D	0,95	1,03	0,97	1,07	1,11	0,66	1,20
+бальзам		m	0,05	0,07	0,10	0,06	0,08	0,11*	0,11
		d	-0,23	0,09	-0,08	0,31	0,41	-0,61	0,61
		m	0,25	0,24	0,27	0,36	0,30	0,20*	0,35
^{137}Cs+Стрес	8	I_D	1,00	1,14	0,96	0,84	0,89	0,65	1,24
		m	0,09	0,10	0,11	0,06*	0,07	0,10*	0,09*
		d	-0,02	0,50	-0,12	-0,69	-0,43	-0,62	0,76
		m	0,41	0,32	0,31	0,26*	0,23	0,18*	0,29*

Обидва патогенні чинники цілком спрогнозовано спричиняють гіпертрофію кори надниркових, при цьому в максимальній мірі збільшується товщина клубочкового шару, в мінімальній - сітчатого. Екскреція з сечею 17-КС - метаболітів андрогенів, джерелом яких у самок є виключно ретикулярний шар надниркових, теж суттєво зростає (табл. 12.17, 12.18).

Таблиця 12.17

Вплив фітоадаптогенів на спричинені патогенними чинниками зміни показників морфо-функціонального стану кори надниркових у щурів

№	Група	Показник n		Товщина шарів надниркових, мкм Гломерулярного	Фасцикулярного	Ретикулярного	Екскреція з сечею 17-КС, нМ/10год
1.	Контроль	7	X	156	246	27,1	67
			m	10	11	0,7	12
2.	^{137}Cs+Стрес +жень-шень	8	X	220	315	31,4	104
			m	7*	7*	0,5*	12*
3.	^{137}Cs+Стрес +бальзам	15	X	209	303	30,7	87
			m	6*	7*	0,4*	11
4.	^{137}Cs+Стрес	8	X	272	371	35,0	99
			m	2*	17*	0,1*	9*
			P_{2-3}	ns	ns	ns	ns
			P_{2-4}	c	b	c	ns
			P_{3-4}	c	c	c	ns

Таблиця 12.18

Вплив фітоадаптогенів на спричинені патогенними чинниками зміни індексів морфо-функціонального стану кори надниркових у щурів

	Показник		Товщина шарів надниркових Гломерулярного	Фасцикулярного	Ретикулярного	Екскреція з сечею 17-КС
Група	n	Cv	0,196	0,148	0,092	0,466
^{137}Cs+Стрес +жень-шень	8	I_D	1,40	1,28	1,16	1,57
		m	0,04*	0,03*	0,02*	0,24*
		d	2,06	1,90	1,73	1,22
		m	0,22*	0,21*	0,19*	0,52*
^{137}Cs+Стрес +бальзам	15	I_D	1,33	1,23	1,13	1,31
		m	0,04*	0,03*	0,02*	0,17
		d	1,71	1,57	1,43	0,66
		m	0,20*	0,18*	0,16*	0,37
^{137}Cs+Стрес	8	I_D	1,74	1,51	1,29	1,49
		m	0,01*	0,01*	0,01*	0,13*
		d	3,75	3,46	3,15	1,04
		m	0,05*	0,05*	0,04*	0,28*

Жень-шень суттєво обмежує гіпертрофію кори надниркових, але не екскрецію 17-КС, яка навіть проявляє тенденцію до дальшого росту. Стреслімітуюча дія бальзаму за даних умов відчутніша, особливо стосовно екскреції 17-КС, яка знаходиться біля верхньої межі зони норми.

Виявлені функціонально-морфологічні зміни кори надниркових закономірно пов'язані із змінами параметрів фагоцитозу. При цьому активація андрогенної функції визначає пригнічення бактерицидності нейтрофілів (r=-0,55) та інтенсивності фагоцитозу (r=-0,30).

В руслі ксенобіотико-адаптогенної концепції механізмів лікувально-профілактичної дії води Нафтуся, висунутої трускавецькою науковою школою бальнеології, вважаємо за необхідне з'ясувати можливості впливу фітоадаптогенів на спричинені патогенними чинниками зміни показників швидкості елімінації ксенобіотиків, як це показано для Нафтусі.

Як видно із отриманих результатів (табл. 12.19, 12.20), інкорпоровані радіонукліди в комбінації із стресом помірно пригнічують швидкість мікросомального гідроксилювання ксенобіотика нембуталу, про що свідчить подовження тривалості його снотворної дії; разом з тим, за даних умов суттєво прискорюється екскреція іншого ксенобіотика - фенолроту, що зумовлено активацією його секреції епітелієм ниркових канальців.

Таблиця 12.19

Вплив фітоадаптогенів на спричинені патогенними чинниками зміни показників швидкості елімінації ксенобіотиків у щурів

		Показник		Секреція фенолроту,	Нембуталовий сон,
№	Група	n		%/2 год	хв
1.	Контроль	7	X	46	70
			m	6	9
2.	^{137}Cs+Стрес	8	X	66	64
	+жень-шень		m	4*	8
3.	^{137}Cs+Стрес	15	X	60	59
	+бальзам		m	4	6
4.	^{137}Cs+Стрес	8	X	75	83
			m	4*	4
			P_{2-3}	ns	ns
			P_{2-4}	ns	a
			P_{3-4}	a	b

Таблиця 12.20

Вплив фітоадаптогенів на спричинені патогенними чинниками зміни індексів швидкості елімінації ксенобіотиків у щурів

	Показник		Секреція фенолроту	Нембуталовий сон
Група	n	Cv	0,293	0,346
^{137}Cs+Стрес	8	I_D	1,44	0,91
+жень-шень		m	0,09*	0,13
		d	1,50	-0,25
		m	0,30*	0,37
^{137}Cs+Стрес	15	I_D	1,30	0,85
+бальзам		m	0,08*	0,09
		d	1,03	-0,44
		m	0,28*	0,25
^{137}Cs+Стрес	8	I_D	1,62	1,19
		m	0,08*	0,07*
		d	2,12	0,55
		m	0,29*	0,19*

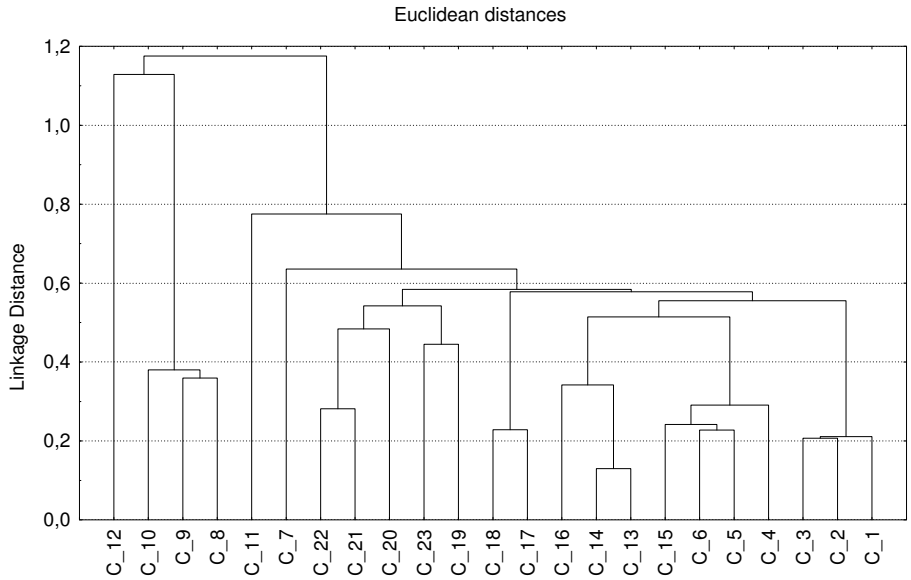


Рис. 10.3. Деревовидна діаграма кластеризації методом Single Linkage метаболічно-гормональних параметрів

Жень-шень суттєво редукує активацію канальцевої секреторно-транспортної системи, спричинену, мабуть, продуктами катаболізму, та цілком відвертає пригнічення за даних умов мікросомальної монооксигеназної системи. Ефект бальзаму в цьому напрямку ще відчутніший: швидкість секреції незначно перевищує верхню межу норм и, а тривалість сну навіть вкорочується до нижньої її межі.

З метою отримання однорідних метаболічно-гормональних ефектів комбінації патогенних факторів per se і на тлі вживання фітоадаптогенів констелляція 23 параметрів метаболізму, кори надниркиків та систем елімінації ксенобіотиків була піддана процедурі кластерного аналізу. На першому етапі методом Single Linkage виявлено оптимальну кількість кластерів - чотири (рис. 12.3). На другому етапі методом k-means ці кластери було сформовано.

Перший кластер (рис. 12.4) об'єднує 8 параметрів білково-азотистого і ліпідного обміну та тривалість нембуталового сну; другий (рис. 12.5) - 4 параметри білково-азотистого обміну та екскрецію 17-КС; третій (рис. 12.6) включає товщину шарів кори надниркиків та канальцеву секрецію фенолроту і четвертий (рис. 12.7) - 6 параметрів білково-азотистого обміну.

Середні величини індексів D кластерів, нанесені на графік, візуалізують 4 паттерни метаболічно-ендокринних ефектів (рис. 12.8). Перший паттерн об'єднує параметри, індекси d яких внаслідок стресорно-радіаційного (SR) впливу зростають до верхньої межі діапазону норми (пересічно 0,48), а обидва фітоадаптогени цілком і практично в одинаковій мірі превентують ці відхилення (-0,03 і -0,10 жень-шень і бальзам відповідно). Другий паттерн ілюструє підвищення рівня регуляторних параметрів до Іа ст. (D=1,09) в основній групі, субкомпенсуючий превентивний ефект жень-шеню (редукцію D до 0,75) та цілковиту превентацію в цьому плані з боку бальзаму (D=0,21). Третій паттерн відображує різку, до рівня IIIб ст (D=3,12) активацію кори надниркиків та канальцевої сереторно-транспортної системи, яка обмежується фітоадаптогенами лише частково, при цьому жень-шенем до межі між IIа і Іб ст. (D=1,80), а бальзамом - до середньої зони Іб ст. (D=1,44). Натомість параметри четвертого кластера, на відміну від попередніх, під впливом патогенних факторів знижуються до нижньої зони норми чи Іа ст., пересічно до нижньої межі (D=-0,56±0,10). Жень-шень чинить незначний превентивний ефект (D=-0,41±0,09), тоді як бальзам, як правило, цілком відвертає зниження параметрів (D=0,02±0,16).

Рис. 12.4. Перший паттерн змін метаболічних параметрів під дією патогенних і саногенних чинників

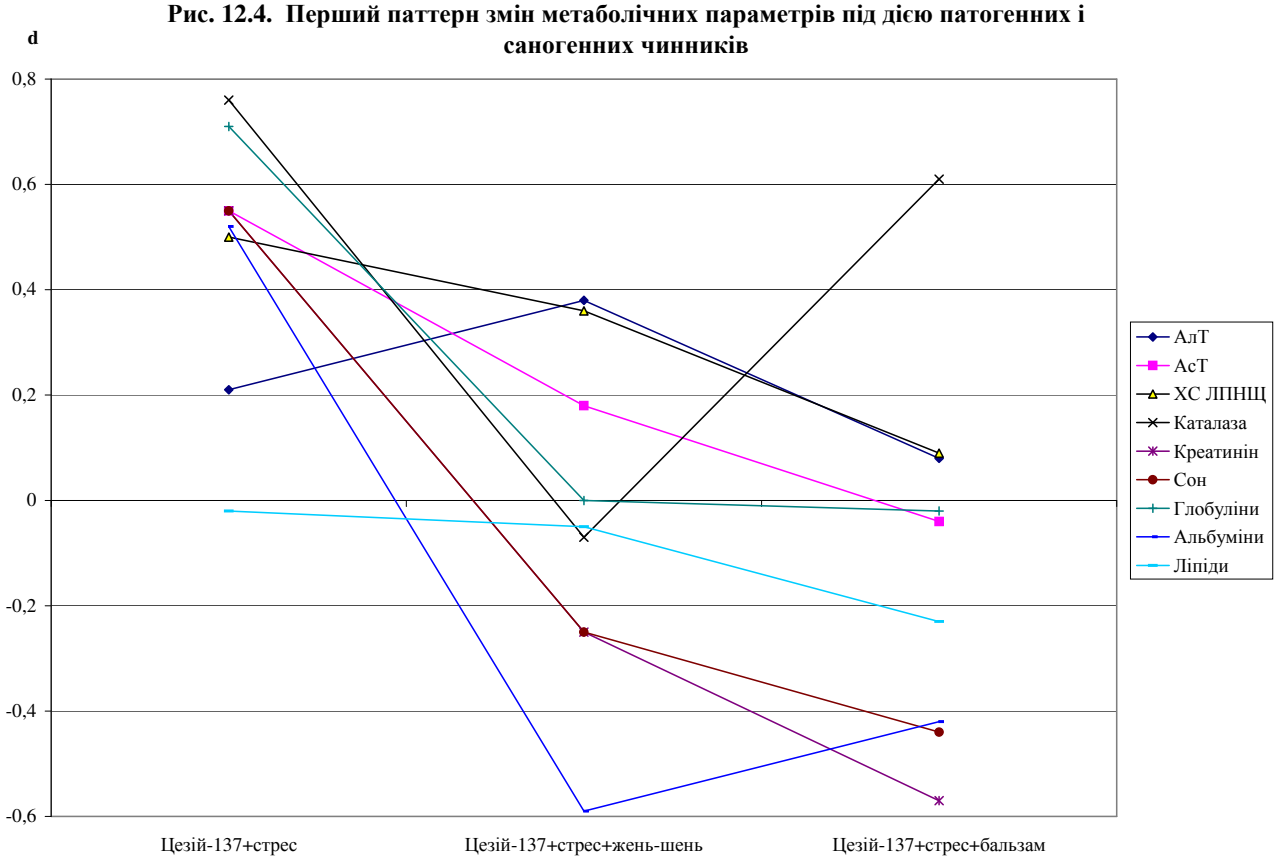


Рис. 12.5. Другий паттерн змін метаболічних і ендокринних параметрів під дією патогенних і саногенних чинників

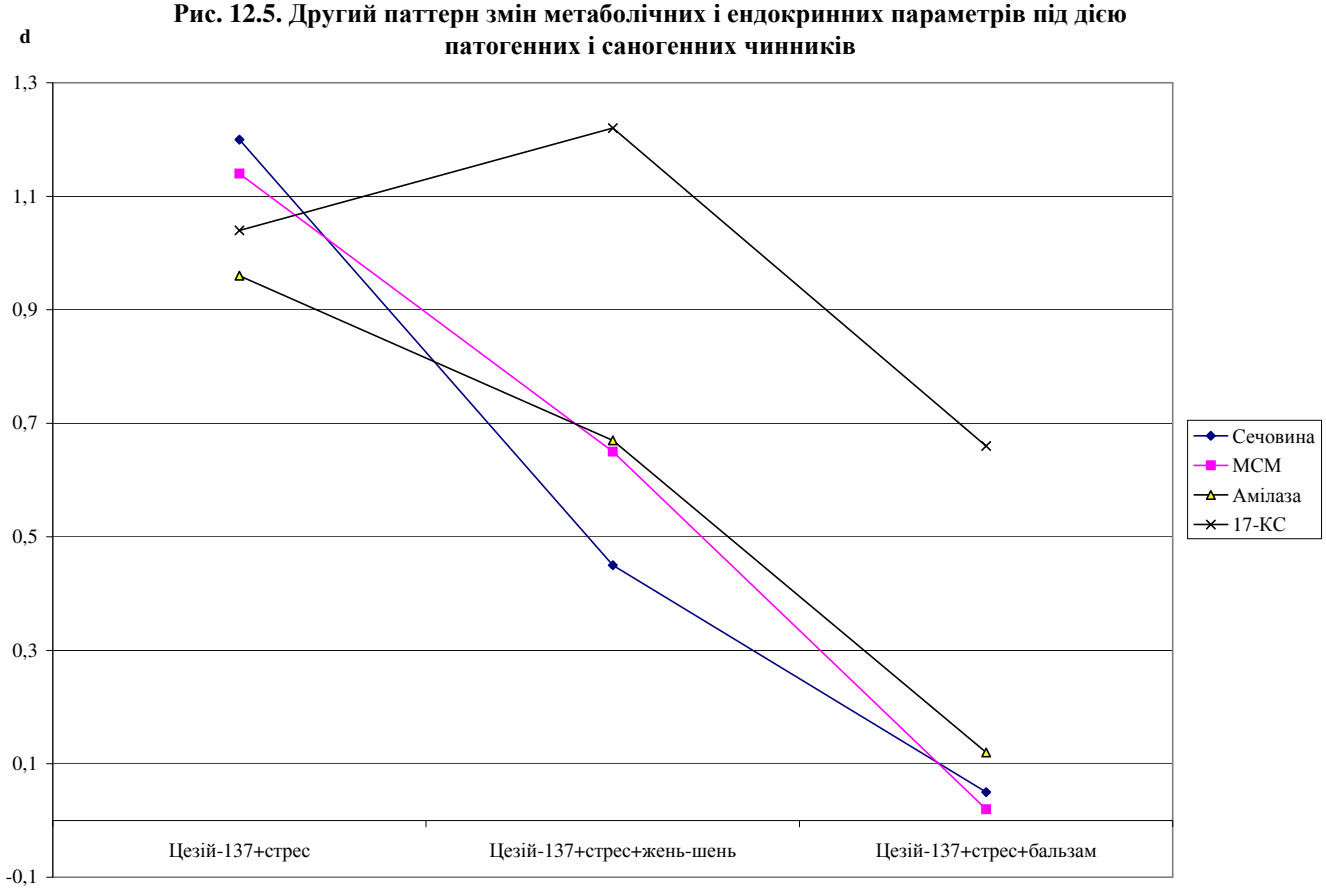


Рис. 12.6. Третій паттерн змін ендокринних параметрів під дією патогенних і саногенних чинників

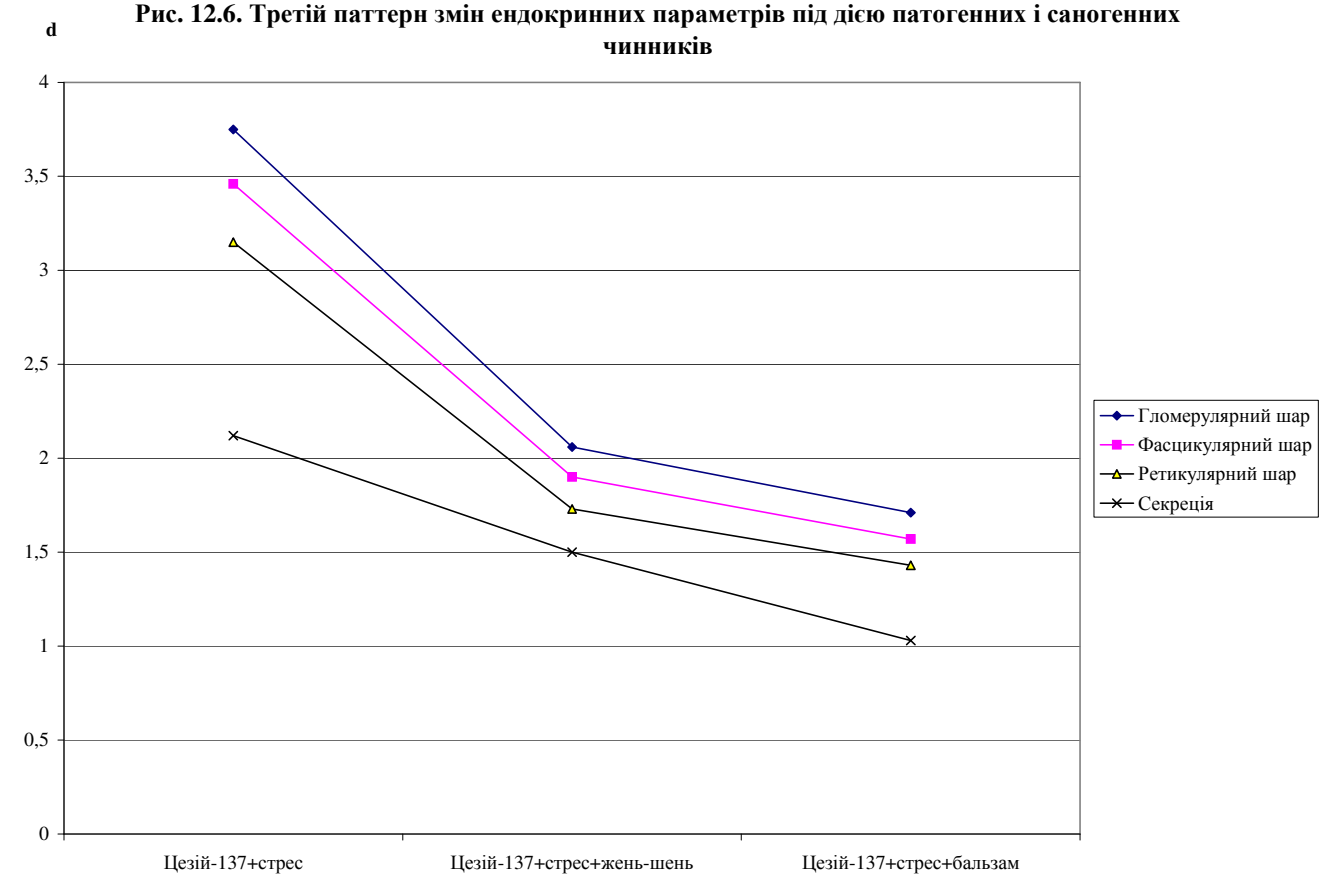


Рис. 12.7. Четвертий паттерн змін метаболічних параметрів під дією патогенних і саногенних чинників

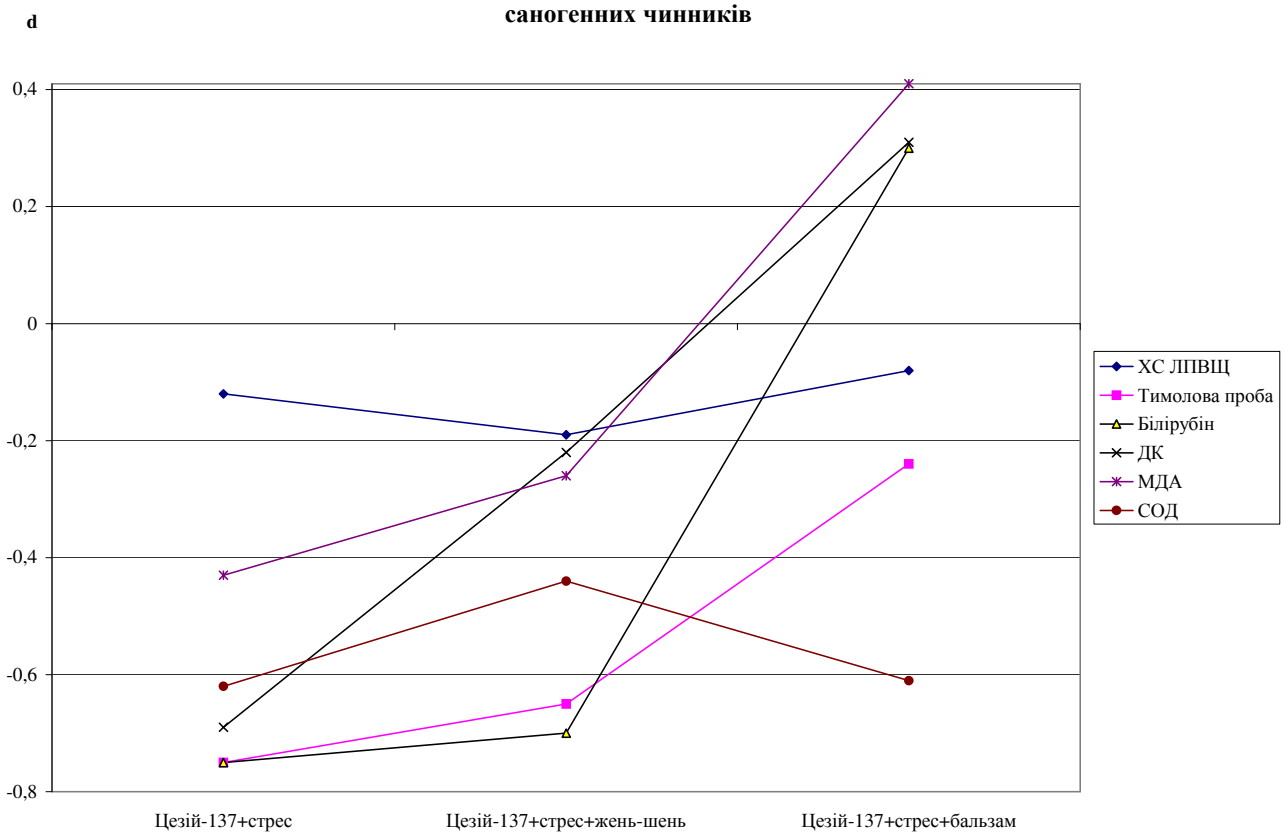
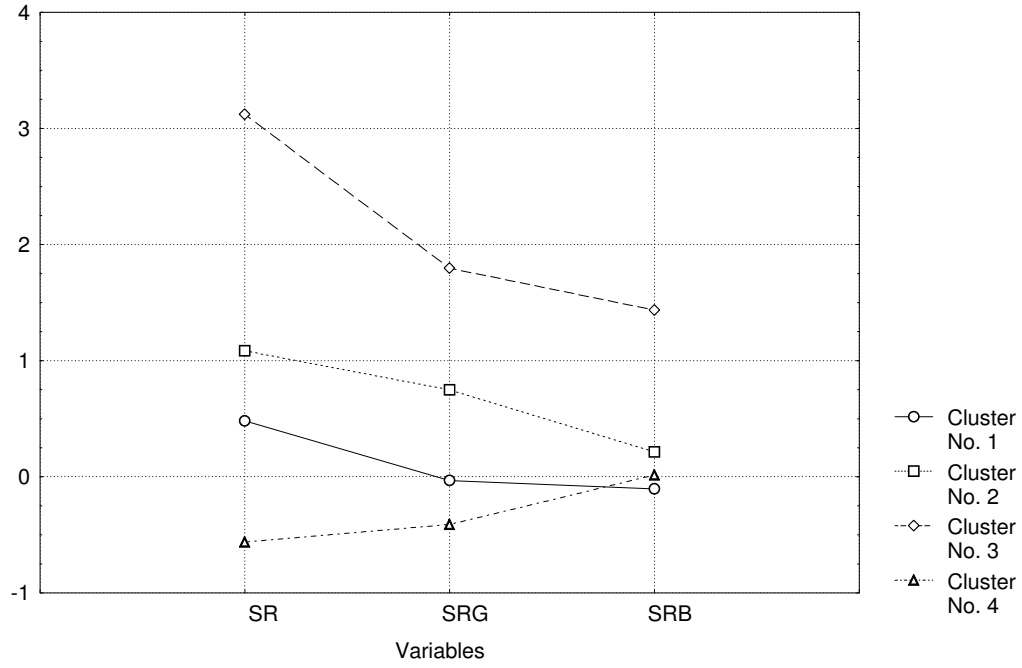


Рис. 12.8. Графік середніх величин індексів D відхилення від норми чотирьох кластерів-паттернів метаболічно-гормональних параметрів



З огляду на односкерованість змін 17 параметрів перших трьох кластерів є підстави об'єднати їх в якості гормонально-метаболічних факторів, інгібуючих фагоцитоз. Пересічна величина індексу D_{17} складає для основної групи щурів 1,24±0,28, тобто досягає межі між Іа і Іб ст. Жень-шень лімітує підвищення рівня інгібіторів до верхньої межі зони норми (D_{17}=0,58±0,20), тоді як бальзам цілком відвертає їх патологічне відхилення (D_{17}=0,33±0,17). З іншого боку, решта 6 параметрів

можуть бути номіновані як активатори фагоцитозу. Це положення ілюструється на рис. 12.9 та 12.10.

Отримані результати в їх сукупності свідчать, що комбінована дія на організм щурів головних факторів чорнобильської катастрофи - інкорпорованого ^{137}Cs та хронічного зоосоціального стресу - спричиняє глибоке пригнічення фагоцитозу нейтрофілів периферійної крові, яке супроводжується як патологічними, так і компенсаторними відхиленнями параметрів мієло-лімфоїдної тканини, білково-азотистого і ліпідного метаболізму, морфо-функціонального стану кори надниркових та мікросомальної монооксигеназної і канальцевої секреторно-транспортної систем елімінації ксенобіотиків.

Рис. 12.9. Порівняльна оцінка впливу фітоадаптогенів на патологічні та компенсаторні зміни МЛТ і інгібіторні та активуючі імунотропні гормонально-метаболічні регулятори у щурів, спричинені сумісною дією радіаційного та стресорного факторів

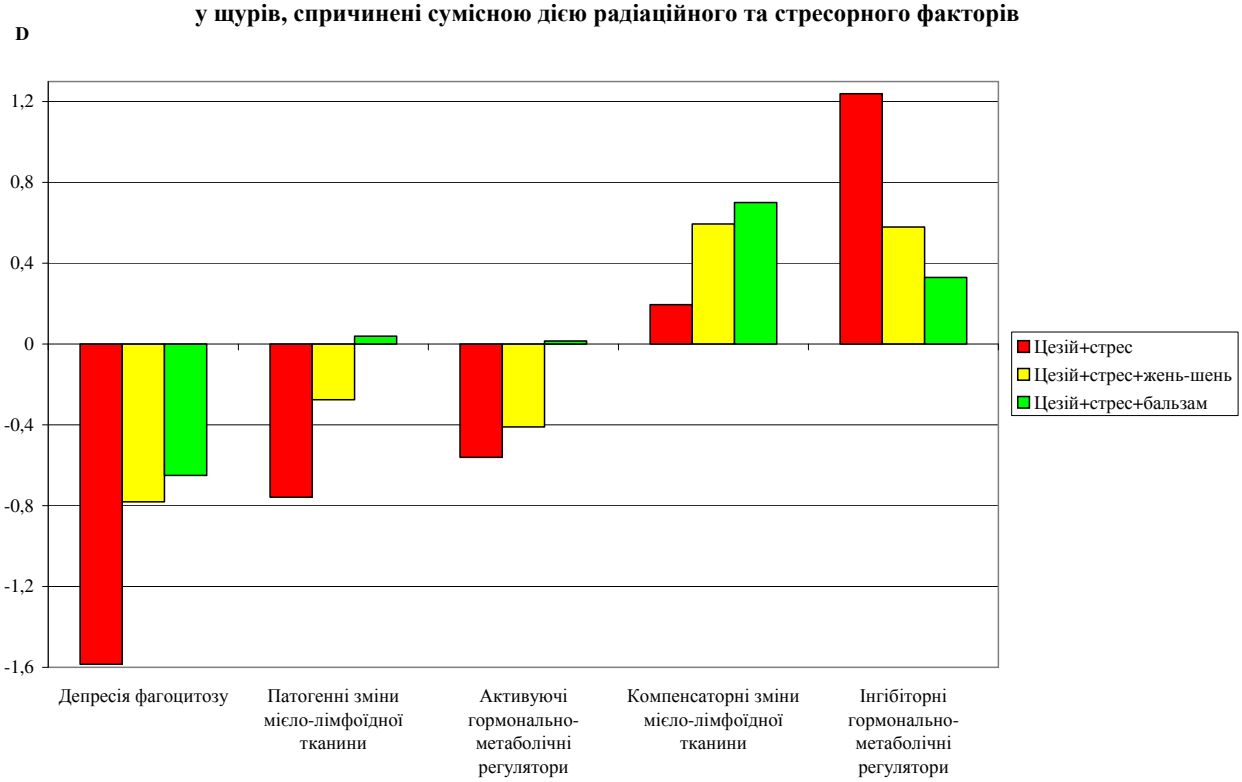
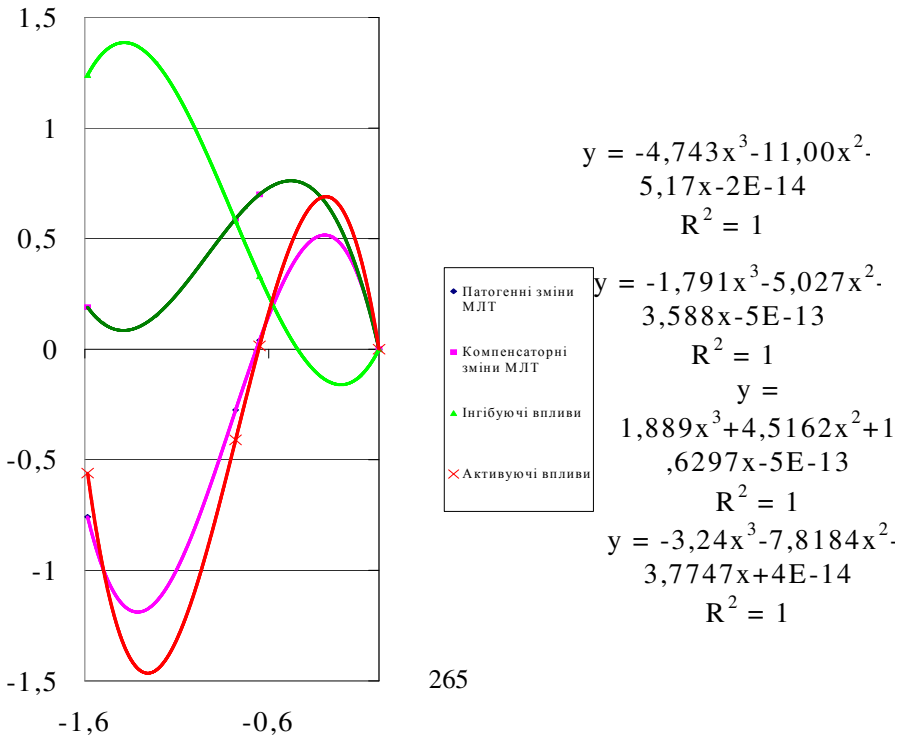


Рис. 12.10. Супутні патологічні і компенсаторні зміни МЛТ та інгібуючих та активуючих гормонально-метаболічних факторів (вісь Y) на тлі пригнічення фагоцитозу (вісь X)



12.3. Факторний аналіз стану мієло-лімфоїдної тканини та метаболізму у щурів

З метою виявлення найінформативніших показників мієло-лімфоїдної тканини та метаболізму проведено факторний аналіз сукупності визначуваних параметрів (змінних). Застосовано метод головних компонент. На першому етапі аналізу, провівши screen-test Cattel, суть якого полягає у аналізі сумісної динаміки власного числа (λ) та кількості факторів, було відібрано сім з них, які в сукупності пояснюють 70,7% дисперсії 55 змінних. На другому етапі визначалися неротовані факторні навантаження. Підсумок факторного аналізу методом ГК поля змінних відображено на табл. 12.21.

Таблиця 12.21

Факторні навантаження (неротовані) на головні компоненти

Головні компоненти **Змінні**	**F1**	**F2**	**F3**	**F4**	**F5**	**F6**	**F7**
Молекули середньої маси плазми	**0,93**	0,04	-0,11	0,07	0,04	0	0,02
Сечовина плазми	**0,86**	0,26	-0,03	0,01	0	0,20	0,08
Білірубінемія	**-0,85**	-0,10	0	-0,15	-0,14	-0,17	0,01
Індекс бактерицидності нейтрофілів	**-0,73**	0,50	0,09	0,07	0,38	-0,05	0,03
Гломерулярний шар наднирників	**0,73**	-0,53	-0,08	-0,04	-0,37	0,04	-0,03
Фасцикулярний шар наднирників	**0,73**	-0,53	-0,08	-0,04	-0,37	0,04	-0,03
Ретикулярний шар наднирників	**0,73**	-0,53	-0,08	-0,04	-0,37	0,04	-0,03
Креатинінемія	**0,72**	0,30	-0,12	0,05	0,36	0,14	-0,06
Тимолова проба	**-0,71**	-0,05	-0,08	0,09	0,24	0,14	-0,24
Паличкоядерні нейтрофіли лейкоцитограми	**-0,70**	0	-0,19	0,10	0,24	0,24	-0,30
Амілаза плазми	**0,70**	0,30	-0,30	0	-0,22	0,10	0,01
Аспартатамінотрансфераза плазми	*0,69*	0,17	0,37	0,23	0,05	0,18	0,09
Екскреція 17-КС з сечею	*0,67*	-0,35	0	-0,01	0,27	-0,11	0,13
Лімфобласти спленоцитограми	*-0,66*	0,21	-0,32	0,22	-0,33	-0,02	0,03
Дієнові кон'югати плазми	*-0,64*	-0,03	-0,43	0,04	-0,12	0,45	-0,09
Малоновий диальдегід плазми	*-0,63*	-0,14	-0,40	0,19	-0,23	0,32	-0,08
Мікробне число нейтрофілів	*-0,63*	0,26	-0,28	0,10	0,10	-0,14	0,27
Аланінамінотрансфераза плазми	*0,62*	0,31	0,18	0,20	0,30	0,19	0,26
Фагоцитарний індекс нейтрофілів	*-0,62*	0,05	-0,19	-0,27	0,44	0,30	0,28
Моноцити спленоцитограми	*0,61*	0,12	-0,09	-0,10	0,31	0,26	0,43
Індекс кіллінгу нейтрофілів	*-0,60*	0,58	0,20	0,18	0,27	-0,18	0,07
Холестерин β-ліпопротеїдів	0,58	0,13	-0,28	-0,27	0,21	0,33	0,15
Моноцити лейкоцитограми	-0,55	0,16	0,36	0,32	-0,23	0,06	0,27
Еозинофіли спленоцитограми	0,53	0,09	0,04	0,37	-0,29	0,07	-0,11
Нембуталовий сон	0,48	-0,25	0,19	0,10	0,40	-0,26	-0,41
Лейкоцити крові	0,45	-0,19	0,33	-0,15	0,05	-0,15	0,21
Ліпіди плазми	0,36	*0,61*	0,07	-0,52	0	0,10	-0,06
Супероксиддисмутаза еритроцитів	0,32	*0,61*	0,30	0,09	0,03	-0,18	-0,16
Лімфоцити гемолімфоаденоцитограми	-0,33	*-0,59*	0,59	0,14	0,15	0,15	-0,17
Пролімфоцити гемолімфоаденоцитограми	0,32	*0,58*	-0,38	-0,04	-0,17	-0,08	-0,21
Лімфобласти гемолімфоаденоцитограми	0,35	*0,56*	-0,27	0,10	0,07	-0,13	0,17
Плазмоцити гемолімфоаденоцитограми	0,44	*0,52*	-0,41	-0,01	-0,10	0	-0,26
Холестерин α-ліпопротеїдів плазми	0,09	0,33	*0,65*	-0,50	-0,11	0,01	-0,23
Плазмоцити спленоцитограми	0,01	0,15	*-0,50*	0,18	-0,31	-0,11	-0,37
Макрофаги гемолімфоаденоцитограми	0,05	-0,06	-0,49	-0,25	0,11	-0,43	0,38
Фібробласти спленоцитограми	0,29	-0,20	-0,40	-0,29	0,39	0,30	-0,18
Альбуміни плазми	0	-0,08	-0,38	0,26	0,07	-0,14	0,06
Лімфоцити спленоцитограми	-0,41	-0,31	0,14	**-0,71**	0,16	-0,05	0,04
Нейтрофіли спленоцитограми	0,29	0,41	0,19	*0,61*	-0,31	-0,17	-0,05
Маса гемолімфатичного вузла	0,34	-0,47	0,15	*0,50*	0,15	0,29	0,13
Маса селезінки	0,41	0,13	0,09	0,48	0,19	-0,02	0,32
Макрофаги спленоцитограми	0,08	-0,22	0,37	0,42	0,20	0,11	0,17
Ретикулоцити спленоцитограми	-0,04	-0,40	-0,37	0	*0,62*	-0,01	-0,13
Каталаза плазми	-0,20	-0,33	0,10	0,21	-0,49	-0,02	0,02
ВГЛ лейкоцитограми	0,04	-0,44	0,22	0,38	0,49	-0,15	0,23
Канальцева секреція	0,18	-0,15	0,05	-0,16	-0,35	-0,18	0,17
Сегментоядерні нейтрофіли лейкоцитограми	0,32	-0,10	-0,33	-0,09	0,22	**-0,70**	-0,07
Лімфоцити лейкоцитограми	-0,15	0,14	0,25	-0,04	-0,26	*0,52*	0,25
Глобулінемія	0,40	0,09	-0,12	-0,19	0,11	0,46	-0,15
Еозинофіли лейкоцитограми	-0,41	-0,03	-0,37	0,19	-0,15	0,45	-0,09
Ретикулоцити гемолімфоаденоцитограми	-0,26	0,21	-0,09	-0,06	-0,21	0,26	**0,71**
Ендотеліоцити гемолімфоаденоцитограми	-0,32	0,22	0,23	-0,31	-0,22	-0,34	*0,54*
Власне число (λ)	**14,09**	**6,06**	**4,98**	**4,27**	**3,76**	**2,96**	**2,77**
Доля пояснюваної дисперсії, %	**25,6**	**11,0**	**9,1**	**7,8**	**6,8**	**5,4**	**5,0**
Кумуляція пояснюваної дисперсії, %	**25,6**	**36,6**	**45,7**	**53,4**	**60,3**	**65,7**	**70,7**

Як видно на табл. 12.21, I головна компонента відтворює максимальну долю дисперсії даних, тобто за визначенням містить найбільшу долю інформації (25,6%) про стан мієло-лімфоїдної тканини та метаболізму. Вона стосується семи груп параметрів: по-перше, вмісту в плазмі молекул середньої маси, сечовини, білірубіну, креатиніну, які характеризують стан катаболізму; по-друге, дієнових кон'югатів, малонового диальдегіду, тривалості нембуталового сну, що відображують активність перекисного окиснення; по-третє, активності амілази, АсТ, АлТ як маркерів стану анаболізму; по-четверте, екскреції з сечею 17-кетостероїдів, товщини гломерулярного, фасцикулярного та ретикулярного шарів кори наднирників, тобто параметрів їх морфо-функціонального стану; по-п'яте, параметрів завершеності, інтенсивності і активності фагоцитозу нейтрофілів та долі паличкоядерних нейтрофілів і моноцитів лейкоцитограми; по-шосте, долі лімфобластів, моноцитів і еозинофілів спленоцитограми; по-сьоме, тимолової проби та вмісту холестерину в складі β-ліпопротеїдів. II головна компонента містить 11,0% інформації і пов'язана, з одного боку, із вмістом в плазмі ліпідів та активністю супероксиддисмутази еритроцитів, з іншого - із долею лімфоцитів, пролімфобластів, лімфобластів і плазмоцитів гемолімфоцитограми. III головна компонента пояснює 9,1% дисперсії і стосується трьох груп параметрів: долі макрофагів гемолімфоцитограми; плазмоцитів і фібробластів спленоцитограми та вмісту холестерину в складі α-ліпопротеїдів плазми та альбумінемії. IV головна компонента відображає 7,8% інформації і пов'язана, передовсім, із долею лімфоцитів, а також нейтрофілів і макрофагів спленоцитограми, в меншій мірі - із масою гемолімфатичного вузла, селезінки і наднирників та вмістом в плазмі загального холестерину. V головна компонента пояснює 6,8% дисперсії і стосується долі ретикулоцитів спленоцитограми та, в певній мірі, великих грануловмісних лейкоцитів лейкоцитограми, активності каталази плазми і швидкості канальцевої секреції в нирках. Ще 5,4% інформації припадає на VI головну компоненту, яка пов'язана із долею сегменоядерних нейтрофілів і лімфоцитів лейкоцитограми та, в певній мірі, еозинофілів лейкоцитограми. Нарешті, VII головна компонента містить 5,0% дисперсії і стосується долі ретикулоцитів і ендотеліоцитів гемолімфоцитограми.

Після ортогональної ротації факторна структура набуває дещо іншого вигляду (табл. 12.22).

Таблиця 12.22

Факторні навантаження (після ротації методом Varimax normalized) на головні компоненти

Головні компоненти **Змінні**	**F1**	**F2**	**F3**	**F4**	**F5**	**F6**	**F7**
Індекс бактерицидності нейтрофілів	**0,95**						
Гломерулярний шар наднирників	**0,95**						
Фасцикулярний шар наднирників	**0,95**						
Ретикулярний шар наднирників	**0,95**						
Індекс кіллінгу нейтрофілів	**0,88**						
Мікробне число нейтрофілів	0,60						
Фагоцитарний індекс нейтрофілів	0,59						
Тимолова проба	0,53						
Екскреція 17-КС з сечею	0,45						
Канальцева секреція	0,38						
ВГЛ лейкоцитограми		**0,74**					
Лімфоцити гемолімфоаденоцитограми		**0,74**					
Пролімфоцити гемолімфоаденоцитограми		0,68					
Маса гемолімфатичного вузла		0,68					
Плазмоцити гемолімфоаденоцитограми		0,63					
Макрофаги спленоцитограми		0,63					
Ліпіди плазми		0,55					
Плазмоцити спленоцитограми		0,49					
Холестерин α-ліпопротеїдів плазми			**0,81**				
Макрофаги гемолімфоаденоцитограми			0,62				
Сегментоядерні нейтрофіли лейкоцитограми			0,53				
Лейкоцити крові			0,47				
Альбуміни плазми			0,47				
Лімфоцити спленоцитограми				**0,86**			
Нейтрофіли спленоцитограми				**0,86**			
Еозинофіли спленоцитограми				0,59			
Маса селезінки				0,51			
Аспартатамінотрансфераза плазми				0,50			
Супероксиддисмутаза еритроцитів				0,48			
Лімфобласти гемолімфоаденоцитограми				0,39			
Моноцити спленоцитограми					**0,78**		
Холестерин β-ліпопротеїдів					**0,76**		
Креатинінемія					**0,76**		
Сечовина плазми					0,69		
Аланінамінотрансфераза плазми					0,67		

Білірубінемія					0,65		
Молекули середньої маси плазми					0,59		
Глобулінемія					0,56		
Фібробласти спленоцитограми					0,55		
Каталаза плазми					0,51		
Лімфобласти спленоцитограми					0,48		
Амілаза плазми					0,48		
Дієнові кон'югати плазми						**0,79**	
Малоновий диальдегід плазми						**0,74**	
Еозинофіли лейкоцитограми						**0,72**	
Паличкоядерні нейтрофіли лейкоцитограми						0,57	
Ретикулоцити гемолімфоаденоцитограми							**0,84**
Нембуталовий сон							**0,71**
Ендотеліоцити гемолімфоаденоцитограми							0,60
Лімфоцити лейкоцитограми							0,52
Моноцити лейкоцитограми							0,47
Ретикулоцити спленоцитограми							0,47

Примітка. **Жирним шрифтом** позначені кластери навантажень, які детермінують косокутні фактори для ієрархічного аналізу

Перша ГК тісно пов'язана із морфо-функціональним станом кори наднирників і бактерицидністю нейтрофілів крові. Друга ГК стосується вмісту в крові натуральних кіллерів, джерелом яких є, очевидно, гемолімфатичний вузол, та долі макрофагів і плазмоцитів селезінки, які, своєю чергою, пов'язані із ліпідемією. Третя ГК пов'язана, з одного боку, із вмістом в плазмі загального холестерину та долею його в складі α-ліпопротеїдів, з іншого - із долею макрофагів гемолімфоцитограми та сегментоядерних нейтрофілів лейкоцитограми. Четверта ГК характеризує вміст в селезінці, передовсім, лімфоцитів і нейтрофілів та, в меншій мірі, еозинофілів, а також масу селезінки і наднирників. П'ята ГК одинаково тісно пов'язана із долею моноцитів спленоцитограми та вмістом в плазмі холестерину β-ліпопротеїдів і креатиніну, дещо слабше - із параметрами азотистого обміну і ферментемії. Шоста ГК характеризує, з одного боку, стан ліпопероксидації, з іншого - долю еозинофілів і паличкоядерних нейтрофілів лейкоцитограми. Нарешті, сьома ГК пов'язана із долею нейтрофілів і ендотеліоцитів в гемолімфатичному вузлі, лімфоцитів і моноцитів в лейкоцитограмі периферійної крові - з одного боку, та активністю гідроксилювання ксенобіотиків - з іншого боку.

12.4. Дискримінантний аналіз параметрів, які характеризують особливості функціонального стану щурів, підданих дії патогенниї і саногенних чинників

З метою оцінки глобальних відмінностей між чотирма експериментальними групами та пошуку параметрів, які визначають ці відмінності, ми застосували дискримінантний аналіз (метод forward stepwise) . Із всієї сукупності зареєстрованих параметрів програмою включені у модель 18: 11 імунних, 6 метаболічних, а також 1 ендокринний (табл. 12.23).

В таблиці 12.23 відображено ранжування дискримінантних можливостей відібраних змінних за величиною Λ. Далі 19-мірний простір **дискримінантних змінних** трансформується у 3-мірний простір **канонічних дискримінантних функцій** (канонічних змінних), кожна з яких є лінійною комбінацією дискримінантних змінних.

Оцінка реальної корисності дискримінантної функції дається за коефіцієнтом канонікальної кореляції (r*) - міри зв'язку, ступеня залежності між групами і дискримінантною функцією. За означенням, перша канонічна дискримінантна функція володіє максимальною дискримінуючою (розрізняючою) здатністю. Друга функція забезпечує максимальне розрізнення після першої і так далі. Згідно з теорією дискримінантного аналізу, замість перевірки статистичної значущості самої дискримінантної функції розглядається **залишкова дискримінантна здатність** системи до визначення цієї функції. Залишкова дискримінантна здатність - це здатність змінних розрізняти групи, якщо виключити інформацію, отриману з допомогою раніше обчислених функцій. Оберненою мірою розбіжностей між групами за кількома дискримінантними змінними є Λ-статистика Wilks'. Дуже малі величини Wilks' Λ свідчать за високе розрізнення, тобто добре розділення центрів груп і сильну відмінність між собою стосовно ступеня розкиду всередині груп. Високий рівень значущості для кожної групи, обчислений за тестом χ^2, свідчить, що результати отримано із генеральної сукупності з розбіжностями між групами і що функції статистично значущі. Інший спосіб оцінки реальної корисності дискримінантних функцій здійснюється за відносним %-ним вмістом - долею власного числа в їх сумі.

Таблиця 12.23

Ідентифікаційні параметри щурів, підданих дії патогенних і саногенних чинників

		Кластер	Контроль	^{137}Cs+стрес+жень-шень	^{137}Cs+стрес+бальзам	^{137}Cs+стрес		
№	Параметр (змінна)	n	7	8	15	8		
1.	Товщина ретикулярного шару наднирників, мкм	X±m CCF	27,1±0,7 13585	31,4±0,5 13910	30,7±0,4 13906	35,0±0,1 14125	Λ F	0,229 38,2
2.	Індекс кіллінгу нейтрофілів,%	X±m CCF	70,3±1,7 287	47,9±2,3 291	49,9±1,9 291	36,6±2,0 300	Λ F	0,151 17,3
3.	Ендотеліоцити гемолімфоцитограми, %	X±m CCF	1,6±0,3 -1371	2,0±0,3 -1398	2,1±0,2 -1398	1,6±0,2 -1402	Λ F	0,095 14,1
4.	Альбумінемія, г/л	X±m CCF	17,6±1,3 223	14,0±1,5 228	15,0±1,1 228	20,8±3,1 234	Λ F	0,066 12,3
5.	Індекс бактерицидності нейтрофілів, %	X±m CCF	56,7±3,5 2435	39,0±2,0 2495	42,0±1,8 2494	25,3±0,5 2526	Λ F	0,051 10,8
6.	Маса гемолімфатичного вузла, мг	X±m CCF	18,1±2,3 -129	20,9±5,8 -132	20,6±4,0 -132	25,6±5,0 -134	Λ F	0,037 10,1
7.	Макрофаги гемолімфоцитограми, %	X±m CCF	1,6±0,4 2591	2,1±0,4 2646	1,7±0,3 2645	1,8±0,3 2696	Λ F	0,025 8,45
8.	Нейтрофіли спленоцитограми, %	X±m CCF	18,4±1,8 -740	13,9±0,8 -759	13,2±1,0 -759	16,8±1,6 -771	Λ F	0,020 7,93
9.	Маса селезінки, мг	X±m CCF	620±59 15	641±49 15	649±38 15	703±70 16	Λ F	0,017 7,50
10.	Креатинінемія, мкМ/л	X±m CCF	36±2 -684	33±4 -703	30±3 -703	41±2 -708	Λ F	0,013 7,38
11.	Аланінамінотрансфераза, нкат/л	X±m CCF	105±17 57	123±25 58	109±15 58	115±5 59	Λ F	0,007 8,31
12.	Сечовина плазми, мМ/л	X±m CCF	1,5±0,2 9642	1,7±0,2 9883	1,6±0,1 9882	2,0±0,1 9997	Λ F	0,004 8,89
13.	Великі грануловмісні лімфоцити крові, %	X±m CCF	3,1±0,4 -1774	3,2±0,6 -1816	3,1±0,3 -1817	2,9±0,4 -1845	Λ F	$2,6*10^{-3}$ 9,65
14.	Білірубінемія, мкМ/л	X±m CCF	7,4±2,1 363	6,3±1,7 371	9,3±1,8 371	2,6±0,3 378	Λ F	$2,1*10^{-3}$ 9,39
15.	Глобулінемія, г/л	X±m CCF	17,6±2,0 455	17,6±1,5 464	17,6±0,8 464	20,5±1,6 476	Λ F	$1,2*10^{-3}$ 10,4
16.	Лімфобласти спленоцитограми, %	X±m CCF	4,4±0,7 1051	3,7±0,3 1071	4,2±0,4 1072	3,0±0,4 1105	Λ F	$0,9*10^{-3}$ 10,3
17.	Ретикулоцити спленоцитограми, %	X±m CCF	3,3±0,6 1043	3,0±0,4 1065	3,0±0,3 1065	3,3±0,4 1088	Λ F	$0,7*10^{-3}$ 10,2
18.	Плазмоцити спленоцитограми, %	X±m CCF	3,6±0,4 -616	3,4±0,3 -628	3,3±0,3 -629	4,1±0,4 -647	Λ F	$0,4*10^{-3}$ 10,5
		Constant	-265151	-277841	-277696	-286661		

Примітки. 1. X±m - початкові середні значення змінних та їх стандартні похибки.
2. CCF - коефіцієнти класифікуючих функцій.
3. Constant - константи класифікуючихих функцій.
4. F, Λ - параметри статистики Wilks (для всіх змінних $p<10^{-4}$).

Виявлено, що I радикал поглинає 86,0% загальних дискримінантних можливостей, II - 13,9% і III - лише 0,1%. Доля дисперсії, пояснюваної розподілом на групи, складає для I радикалу 99,1% (r^*=0,995; Wilks' Λ=0,0004; χ^2=197; $p<10^{-6}$); для II - 94,5% (r^*=0,972; Wilks' Λ=0,048; χ^2=77; $p<10^{-4}$); для III - 12,7% (r^*=0,356; Wilks' Λ=0,87; χ^2=3,5; p=1).

Розрізняють нестандартизовані (біжучі) коефіцієнти канонікальних змінних, стандартизовані (нормовані) коефіцієнти та повні структурні коефіцієнти - коефіцієнти кореляції між дискримінантними функціями і змінними. Коефіцієнт в нестандартизованій формі дає інформацію про абсолютний вклад даної змінної у значення дискримінаційної функції, натомість стандартизовані коефіцінти відображають відносний вклад змінної, незалежний від одиниці виміру. Вони дають змогу виявляти ті змінні, які вносять найбільший вклад у значення. Структурний коефіцієнт показує, наскільки тісно зв'язані змінні і дискримінантні функції, тобто яка доля інформації про дискримінантну функцію закладена у цій змінній.

Сума добутків нестандартизованих коефіцієнтів на значення дискримінантних змінних разом із константою дають значення дискримінантної функції для кожного щура. Значення дискримінантних функцій визначають точку в просторі дискримінантних функцій.

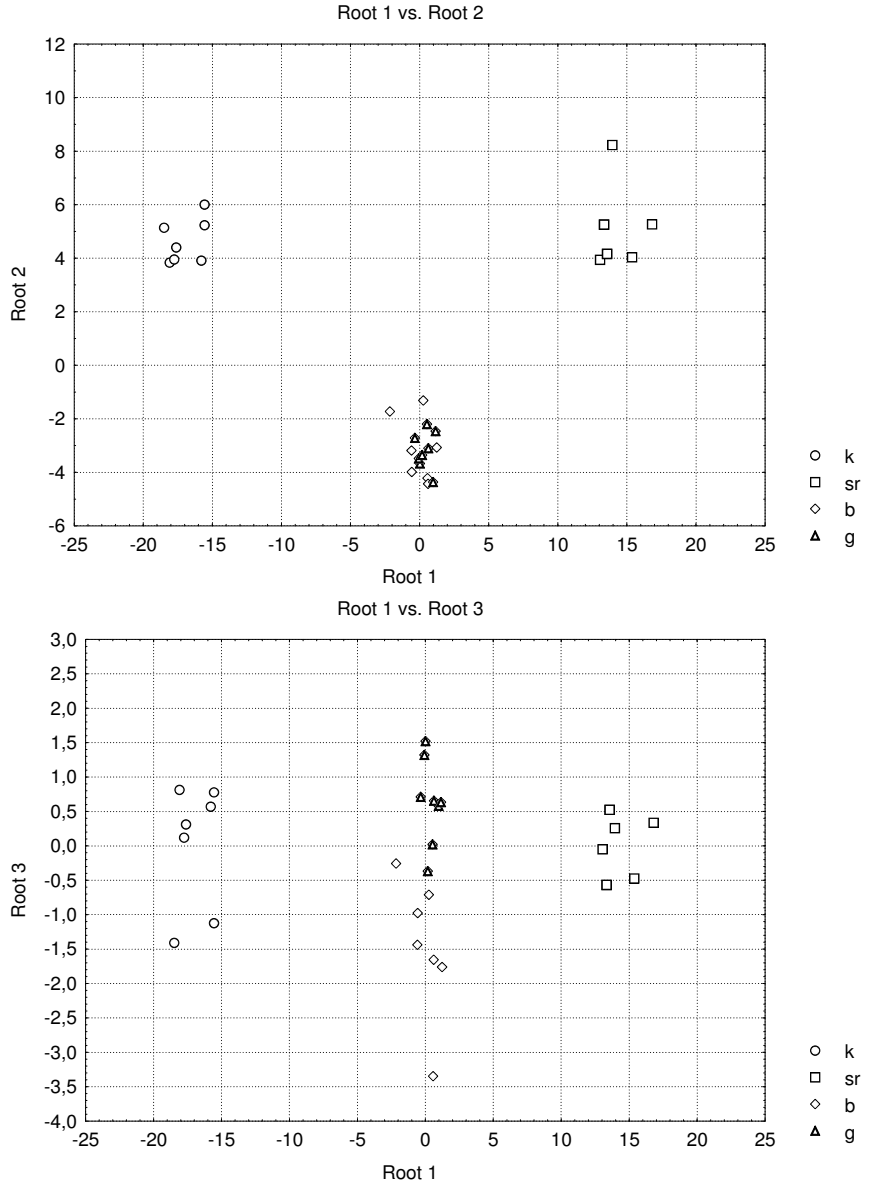


Рис. 12.11. Діаграми розсіювання нестандартизованих канонікальних значень I і II (верхня) та I і III (нижня) радикалів щурів, підданих дії патогенних і саногенних чинників

Отже, розбіжності між контрольною і трьома експериментальними групами вичерпно пояснюються 18 параметрами, з-поміж яких 5 стосуються спленоцитограми, 3 - гемолімфоцитограми, 3 - лейкоцитограми периферійної крові, 6 - метаболізму і 1 - гормональної регуляції. Інформація, що міститься в цих параметрах, може бути сконденсована у трьох, а по суті - у двох радикалах.

Іншими словами, відібрані 18 параметрів можуть бути використані для передбачення групи, до якої належить конкретний об'єкт експерименту, тобто для ідентифікації того чи іншого суб'єкту впливу. Ця мета дискримінантного аналізу реалізується з допомогою класифікуючих (дискримінантних) функцій - особливих лінійних комбінацій для кожної групи, які максимізують розбіжності між групами і мінімізують дисперсію всередині груп. Коефіцієнти класифікуючих функцій не стандартизовані, тому не інтерпретуються. Об'єкт відноситься до групи із максимальним значенням функції, обчислюваним шляхом сумування добутків величин змінних на коефіцієнти класифікуючих функцій та константи.

I і II канонічні функції значуще не корелюють з жодним показником III - із білірубінемією (r=-0,52), товщиною ретикулярного шару наднирників (r=0,49), індексом бактерицидності

нейтрофілів (r=-0,44), долею моноцитів гемолімфоцитограми (r=0,38), вмістом в плазмі сечовини та креатиніну (по r=0,37) та долею лімфобластів спленоцитограми (r=-0,33).

Потужність дискримінації (за критерієм Wilks' Λ) складає 0,00045; значення F-статистики, зв'язаної з Wilks' Λ: approx. F (57,48)=10,5; $p<10^{-4}$. Квадрати віддалей Mahalanobis між групами склали: контроль - ^{137}Cs+стрес - 1081 (F=86,5; $p<10^{-6}$); контроль -^{137}Cs+стрес+бальзам - 397 (F=41,3; $p=10^{-6}$); контроль - ^{137}Cs+стрес+жень-шень - 406 (F=32,5; $p<10^{-6}$); ^{137}Cs+стрес - ^{137}Cs+стрес+бальзам - 293 (F=33,8; $p<10^{-6}$); ^{137}Cs+стрес-^{137}Cs+стрес+жень-шень - 286 (F=24,8; $p<10^{-6}$); ^{137}Cs+стрес+бальзам- ^{137}Cs+стрес+жень-шень - (F=0,13; p=1,0).

Отже, щурі, піддані комбінованій дії радіонукліду та стресу, чітко відмежовуються від контрольної. З іншого боку, тварини, котрі отримували фітоадаптогени, чітко відрізняються як від контрольних, так і від підданих дії патогенних чиників. Натомість відмінності між обома групами щурів, котрі отримували жень-шень чи бальзам, практично відсутні. Це візуалізовано на рис. 12.11.

Видно, що контрольні (k) тварини характеризуються різко від'ємними величинами I радикалу та помірно позитивними - II радикалу. Комбінована дія стресорного та радіаційного патогенних чинників (sr) спричиняє різку реверсію величин I радикалу за відсутності суттєвих змін - II радикалу. Одночасне застосування фітоадаптогенів обмежує зміщення величин I радикалу до квазінульових значень, а величини II радикалу реверсуються у помірно від'ємні. При цьому розбіжності між щурами, які отримували бальзам (b) чи жень-шень (g), цілком відсутні як за I, так і за II радикалами, і лише за III радикалом має місце їх нечітке розмежування.

РОЗДІЛ 13
ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ РЕАБІЛІТАЦІЇ ПРИСТОСУВАЛЬНО-ЗАХИСНИХ СИСТЕМ ЛІКВІДАТОРІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС

Під спостереженням знаходились 59 ліквідаторів аварії на ЧАЕС 1986-1987 рр віком 30-50 років, цілеспрямовано відібраних серед тих, у котрих після першої половини курсу лікування на курорт Трускавець від уролітіазу та хронічного пієлонефриту в яазі ремісії або латентного процесу не було виявлено суттєвих адаптогенного та імуномодулювального ефектів, як і динаміки клініко-лабораторних показників. За даними документів, сумарна ефективна доза опромінення складала від 10 до 25 сҐр, що є найбільш характерною для даного континґенту (Алєксєєв О.І., 1995, 1996). Контрольну групу склали 20 донорів аналогічного віку.

З метою кількісної оцінки (квантифікації) клінічних проявів захворювань була використана шкала Harrington E.C. (1965).

Згідно з концепцією школи Ромоданова А.П. (1993), клінічними проявами післярадіаційної енцефалопатії є дратівливість, порушення сну, підвищена втомлюваність, загальна слабкість, метеочутливість, метеолабільність, лабільність емоційної сфери та настрою, зниження пам'яті і потенції.

Комплексна оцінка клінічних симптомів дала підстави констатувати у переважної більшості (61,5%) обстежених ліквідаторів слабку вираженість післярадіаційної енцефалопатії, у 23,9% - середню, ще у 13,3% - дуже слабку і лише у 1,5% - більше середньої, але не сильну вираженість. Пересічний індекс енцефалопатії за шкалою Harrington E.C. (індекс H) склав 0,315. Це узгоджується із порівняно низькою сумарною ефективною дозою опромінення обстеженого контингенту (10-25 сГр).

Больовий синдром, який включав болі в поперековій і епігастральній ділянках, як спонтанну, так і при пальпації, виявлено у 98,3% ліквідаторів, проте у переважної більшості (54,0%) він був виражений дуже слабко, ще у 30,0% - слабко, натомість середня і більша від середньої вираженість відзначена лише у 6,6% і 7,6% обстежених відповідно. Пересічний індекс больового синдрому складає 0,228.

Дизуричні прояви констатовано у 95,7% хворих, в тому числі дуже слабко виражені – у 41,3%, слабко виражені – у 45,9%, середньо виражені – у 8,6%, що дало середню величину дизуричного індексу 0,215.

Диспепсичний синдром (нудота, блювання, відрижка, печія, здуття) мав місце у 93,7% ліквідаторів, проте був дуже слабко виражений у 59,3% і слабко виражений – ще у 34,4%, так що величина пересічного індексу – лише 0,157.

Типування ЗАРО здійснювали за лейкограмою периферійної крові згідно з класичною методикою Гаркави Л.Х., Квакиной Е.Б., Уколовой М.А. (1990) в модифікації Поповича І.Л. та ін. (2000).

Стан холінергічної та адренергічної вегетативних регуляторних систем оцінений нами методом варіаційної кардіоінтервалографії за Баевским Р.М. и др. (1984). Метод базується на концепції авторів про систему кровообігу як індикатор адаптаційної діяльності організму. При цьому функціонування системи кровообігу вплітається в конструкцію адаптаційних механізмів цілісного організму. Обгрунтування використання системи кровообігу в якості індикатора адаптаційної реакції здійснено через категорію адекватності результуючого стану апарату управління кровообігом стану гіпоталамо-гіпофізарно-адренокортикальної, симпато-адреналової і парасимпатичної регуляторних систем. Інформація про характер процесів, котрі протікають в системі управління автоматією синусового вузла, закодована в ряді кардіоінтервалів R-R, а вона, в свою чергу, служить індикатором більш загальних змін в організмі, зумовлених адаптаційною реакцією.

Головними числовими характеристиками варіаційної кардіоінтервалограми (пульсограми) є: мода (Мо) - значення найчастішого R-R - інтервалу; амплітуда моди (АМо) - відсоток кардіоінтервалів, котрі відповідають значенню Мо; варіаційний розмах (ΔX) - різниця між крайніми значеннями кардіоінтервалів. Величина Мо характеризує гуморальний канал центральної регуляції синусового вузла, представлений циркулюючими катехоламінами та іншими чинниками. АМо відображує вплив симпатичного відділу вегетативної нервової системи (симпатичний тонус), тобто стабілізуючий (мобілізуючий) ефект централізації управління ритмом серця, тоді як ВР є показником стану парасимпатичного відділу (тонуса вагуса) і відображує сумарний ефект вегетативної регуляції ритму.

З головних вираховують ряд вторинних показників, з них найчастіше використовують індекс вегетативної рівноваги (синоніми: показник вегетативного балансу, ступінь вегетативного балансу): IVB=AMo/ΔX, та індекс напруження регуляторних систем IH=AMo/2 ΔX Mo. IVB вказує на співвідношення між активністю симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи, тобто характеризує вегетативний гомеостаз, а IH відображує ступінь централізації управління серцевим ритмом. Використано комплекс "Cardio" (Київ).

Імунний статус оцінювали за тестами I і II рівнів згідно з меморандумом ВООЗ (1988), користуючись уніфікованими методиками.

Про стан ліпопероксидації (ЛПО) як джерела активних форм кисню для бактерицидності нейтрофілів, судили за вмістом в плазмі крові продуктів ЛПО: дієнових кон'югатів (ДК) ліпідів і малонового диальдегіду (МДА) та активністю ферментів антиоксидантного захисту: супероксиддисмутази (СОД) еритроцитів і каталази сироватки.

З огляду на тісний взаємозв'язок імуногенезу і гемостазу, останній теж став об'єктом дослідження. Стан тромбоцитарно-судинного гемостазу оцінено за вмістом в крові тромбоцитів, їх адгезивністю, швидкістю агрегації. I фазу коагуляційного гемостазу (тромбопластино-утворення) оцінено за активованим каоліном часом рекальцифікації плазми (КЧРП), II фазу (тромбіноутворення) - за протромбіновим індексом, III фазу (фібриноутворення) - за вмістом в плазмі фібриногена А та фібриногена Б - розчинних комплексів фібрин-мономера з фібриногеном А (β-нафтоловий тест). IV фазу (посткоагуляційну) - за вмістом розчинних комплексів фібрин-мономера з продуктами розщеплення фібриногену/фібрину плазміном і фібрином (етаноловий тест). Про активність антикоагулянтної системи судили за загальною фібринолітичною активністю та толерантністю плазми до гепарину (ТПГ). Останній, як відомо, є кофактором антитромбіну III, проте гальмує не лише перехід фібриногену у фібрин, а й протромбіну у тромбін.

В дослідній групі ліквідаторам додатково призначали бальзам "Кримський" по 5 мл тричі на день впродовж 2 тижнів, в еталонній групі – бальзам Біттнера за аналогічною схемою.

Приводимо порівняльний перелік компонентів фітокомпозицій (складений за даними Алєксєєва О.І. та ін., 1996; Вікторова О.П. та ін., 1998; Черных В.П. и др., 1998).

Фітокомпоненти спільні для обох бальзамів	Фітокомпоненти лише бальзаму Біттнера	Фітокомпоненти лише бальзаму "Кримський"
1. Аїру тростинового корінь 2. Анісу зірчастого плоди 3. Бобівник трьохлистий 4. Гісоп 5. Лаванда гірська 6. Меліса лікарська 7. М'ята перцева 8. Оману високого корінь 9. Полин гіркий 10. Розмарин справжній 11. Ромашка аптечна 12. Фенхель звичайний 13. Чорниця 14. Шавлія 15. Яловець	1. Алканна східна 2. Ангустура 3. Будяк кучерявий 4. Ваніла 5. Гвоздичного дерева квіти 6. Деревій мускусний 7. Дивина 8. Дудника насіння і коріння 9. Золототисячник 10. Імператорій 11. Калган справжній 12. Кардамон 13. Касії квіти 14. Кмин 15. Кориця 16. Коріандр 17. Кубеба 18. Куркума запашна 19. Лимон 20. Любисток 21. Майоран 22. Манна 23. Мірра 24. Перець чорний 25. Піменти плоди 26. Померанця квіти, плоди, шкірки 27. Ревень 28. Сени листя 29. Солодець 30. Тирлич 31. Хіни кора 32. Хміль 33. Цератонія 34. Шафран 35. Ячмінник запашний	1. Валеріана лікарська 2. Волчець кучерявий 3. В'язіль звичайний 4. Габринець звичайний 5. Гірчак зміїний 6. Гірчак пташиний 7. Дягіль аптечний 8. Естрагон звичайний 9. Змієголовник молдавський 10. Ладанник смолистий 11. Материнка звичайна 12. Нагідки лікарські 13. Печіночниця звичайна 14. Півники горнолистні 15. Полин лимонний 16. Рожа ефіромасляна 17. Рутка лікарська 18. Фіалка запашна 19. Цикорій звичайний 20. Чаполох пахуча

Стандартний бальнеотерапевтичний комплекс курорту Трускавець включає: щоденне пиття біоактивної води Нафтуся (12-13 мл/кг за добу, 18-20°С, тричі на день, за 1 год до їжі; мінеральні купелі (концентрація Cl-SO_4-Na-Mg солі 20-30 г/л, t° - 36-37° С, тривалість 8-10 хв) через день, 8 процедур; аплікації озокериту на поперекову ділянку чи у вигляді "трусів" (45°С, експозиція 30 хв, через день, 8-10 процедур); дієта №5, ЛФК (РР - II-III).

13.1. Аналіз факторної структури

Сукупність вимірюваних параметрів пристосувально-захисних систем (змінних) була піддана факторному аналізу (метод maximum likelihood) з метою ідентифікації її латентної факторної структури, тобто виявлення "гіпотетичних, безпосередньо не вимірюваних, прихованих змінних (факторів), в термінах яких описуються вимірювані змінні" (Kim J.-O., Mueller Ch.W., 1986). Виходили із припущення, що спостережувані змінні є лінійними комбінаціями деяких неспостережуваних (латентних, гіпотетичних) факторів, серед яких існують як характерні для кожного параметра окремо, так і спільні для принаймі двох змінних. Підсумком факторного аналізу стала матриця, в якій стовбці відповідають загальним факторам, а рядки - спостережуваним змінним (табл. 13.1). Разом з тим, було виділено тенденції до скупчення змінних в кластери. Зокрема, I фактор об'єднує параметри В- і Т-ланок імунітету (концентрація IgM і IgA, відносний вміст CD3-, CD8-, теофілінрезистентних і "активних" лімфоцитів, реакція бласт-трансформації Т-лімфоцитів) та ліпопероксидації (активність супероксид-дисмутази та каталази). У II факторі скупчені, по-перше, параметри фагоцитарної ланки імунітету, які характеризують здатність нейтрофілів фіксувати мікроби на своїй поверхні, поглинати їх та убивати з допомогою кисеньзалежних і кисеньнеза- лежних механізмів (цілком закономірно в цьому кластері виявилися також циркулюючі імунні комплекси як об'єкт фагоцитозу та малоновий диальдегід як маркер генерації активних форм кисню); по-друге, глюкокортикоїдної, мінералокортикоїдної та андрогенної ендокринних функцій; по-третє, толерантність плазми до гепарину - один із інтегральних параметрів гемостазу. III фактор стосується лише відносного вмісту Т-гелперів та супресорів.

Таблиця 13.1

Факторні навантаження (Varimax normalized). Кластери навантажень, котрі детермінують косокутні фактори для ієрархічного аналізу

Змінна	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10
Імуноглобулін М	**0,944**									
CD3-лімфоцити	**0,937**									
Імуноглобулін А	**0,935**									
Теофілінрезистентні Т-лімфоцити	**0,763**									
CD8-лімфоцити	**0,725**									
Активні Т-лімфоцити	0,537									
РБТЛ на ФГА	0,521									
Супероксиддисмутаза еритроцитів	0,477									
Каталаза сироватки	0,435									
FcIgGR-нейтрофіли		**0,942**								
Тест з нітросинім тетразолєм спонтанний		**0,941**								
Тест з нітросинім тетразолєм активований		**0,936**								
Фагоцитарний індекс		**0,902**								
Мієлопероксидаза нейтрофілів		**0,898**								
C3bR-нейтрофіли		**0,833**								
Екскреція 17-ОКС		**0,790**								
Лізосомально-катіонний тест нейтрофілів		**0,749**								
Na/K-коефіцієнт плазми		**0,748**								
Індекс бактерицидності нейтрофілів		0,621								
Бактерицидна здатність нейтрофілів		0,603								
Мікробна ємність нейтрофілів		0,600								
Екскреція 17-КС		0,574								
Активність лізоциму		0,570								
Циркулюючі імунні комплекси		0,539								
Мікробне число нейтрофілів		0,487								
Толерантність плазми до гепарину		0,359								
Малоновий диальдегід плазми		0,354								
CD4-лімфоцити			**0,787**							
Теофілінчутливі Т-лімфоцити			**0,709**							
CD16-лімфоцити				**0,880**						
Антитілазалежна цитотоксичність плазми				**0,872**						
Природна кіллерна активність				**0,853**						
CD16-лімфоцити (абсолютний вміст)				**0,814**						

Тироксин плазми				0,659						
Трийодтиронін плазми				0,653						
Лімфоцити загальні				0,570						
Нейтрофіли				0,522						
Лейкоцити					**0,833**					
Нейтрофіли (абсолютний вміст)					**0,761**					
Лімфоцити (абсолютний вміст)					0,670					
Паличкоядерні нейтрофіли					0,641					
РБТЛ на ФГА (абсолютна)					0,620					
CD19-лімфоцити					0,596					
Фагоцитарна ємність					0,576					
Індекс кіллінгу нейтрофілів					0,510					
Активні Т-лімфоцити (абсолютний вміст)					0,538					
α1-глобуліни						**0,795**				
С-реактивний протеїн						**0,747**				
Глобуліни загальні							**0,853**			
β-глобуліни							**0,737**			
γ-глобуліни							0,66			
Альбуміни							0,645			
Імуноглобулін G							0,64			
α2-глобуліни							0,510			
Етаноловий тест							0,367			
Гемоглобін								0,686		
Еритроцити								0,667		
Загальний білок сироватки								0,499		
Ретикулоцити								0,488		
Еозинофіли								0,414		
Активність комплемента									0,472	
Фібриноген А									0,382	
Фібриноген В									0,287	
Моноцити (абсолютний вміст)										0,653
Моноцити										0,610
Гематокрит										0,468
Активований час рекальцифікації плазми										0,464
Індекс адаптації Поповича										0,339
Протромбіновий індекс										0,291
Дієнові кон'югати плазми										0,272
Тромбоцити										0,265
Власне число (λ)	**15,11**	**14,02**	**8,10**	**7,60**	**6,22**	**5,77**	**5,33**	**4,46**	**4,20**	**4,10**
Доля відтворюваної дисперсії (%)	**11,9**	**11,0**	**6,4**	**6,0**	**4,9**	**4,5**	**4,2**	**3,5**	**3,3**	**3,2**
Кумулятивна доля відтворюваної дисперсії (%)	**11,9**	**22,9**	**29,3**	**35,3**	**40,2**	**44,7**	**48,9**	**52,4**	**55,8**	**59,0**
Канонікальна кореляція (r*)	**0,968**	**0,966**	**0,943**	**0,940**	**0,928**	**0,923**	**0,917**	**0,904**	**0,899**	**0,897**

Натомість в IV факторі об'єднані параметри кіллерної ланки імунітету, тиреоїдної функції та відносний вміст лейкоцитів та нейтрофілів. V фактор характеризує, по-перше, абсолютний вміст лейкоцитів в цілому, а також нейтрофілів (в тому числі мікрофагів), лімфоцитів загальних, Т-активних та підлеглих бласттрансформації; по-друге, індекс кіллінгу мікрофагів; по-третє, відносний вміст В-лімфоцитів. VI фактор стосується вмісту в сироватці α1-глобулінів та приналежного до них С-реактивного білка, тоді як VII фактор об'єднує вміст альбумінів і глобулінів в цілому та β- і γ- фракцій останніх, а також присутніх в їх складі IgG; в цьому ж кластері виявився і етаноловий тест - маркер посткоагуляційної фази гемостазу. VIII фактор стосується параметрів еритрону, загального білка сироватки та еозинофілії. IX фактор об'єднує параметри третьої фази гемостазу та активність комплемента. Нарешті, у X факторі скупчені аж чотири параметри гемостазу, а також індекс адаптації і вміст первинних продуктів ліпопероксидації.

Отже, факторний аналіз підтверджує концепцію, що імунна система, поряд із нервовою і ендокринною, складає тріаду головних систем регуляції, призначення яких полягає у підтриманні гомеостазу за умов несприятливих стосовно нього впливів ендогенних і екзогенних чинників фізичної, хімічної і біологічної природи. Можна говорити за існування триєдиної регуляторної системи організму. Саме тісний і безперервний функціональний взаємозв'язок нервової, гормональної і імунної систем, який базується на існуванні загальних і однотипних рецепторних структур, зумовлює високу адаптаційну здатність організму. З іншого боку, імунна система є невід'ємним складником функціонально цілісної контактної захисної системи ("системи чотирьох систем"), утвореної, окрім неї, системами гемостазу, комплемента і каллікреїн-кініновою (Акмаев И.Г., 1990; Кузник Б.И. и др., 1985; Дранник Г.Н., 1989, 1999; Оэме П., 1989).

Повертаючись до характеристики вихідного стану, слід відзначити, що у обстежених

зберігався гіпоглюкокортицизм, про що свідчить зниження екскреції з сечею метаболітів глюкортикоїдів до 65-69% середньої норми (СН), та гіпотиреоз, про що свідчить зниження рівня трийодтироніну плазми до 83-84% СН, попри деяке перевищення середньонормального рівня тироксину. З врахуванням вагомості відхилення від норми перелічених параметрів можна констатувати гіпофункцію ерготропних систем адаптації Іб ст. Натомість стан трофотропних систем, судячи за інтегральним індексом відхилення маркерів андрогенної та мінералокортикоїдної функцій, знаходився на нижній межі зони норми. ІАП, який відображує не лише рівень функціонування адаптивних систем, а й гармонійність їх взаємодії, свідчить за дизадаптоз Іа ст.

Стан ліпопероксидації характеризувався активізацією антиоксидантного захисту (за рахунок СОД) в поєднанні із ослабленням генерації первинних (в більшій мірі) та вторинних (в меншій мірі) продуктів.

При обстеженні наприкінці першої половини курсу було констатовано також збереження пригнічення Т-ланки імунітету, що проявляється у зниженні відносного вмісту популяції Т-лімфоцитів до 87-90% СН, субпопуляції Т-"активних" – до 53-58%, гелперів – до 81-89%, теофілінрезистентних лімфоцитів – до 71-80%, реакції бласттрансформації на фітогемаглютинін – до 69-72% СН. Це поєднувалося із суттєвим підвищенням вмісту функціонально неповноцінних 0-лімфоцитів. Кіллерна ланка імунітету характеризувалася зниженням вмісту Т-кіллерів до 89-92% СН, натуральних кіллерів (NK-лімфоцитів) - до 31-42% СН, їх активності - до 26-32% СН, активності К-лімфоцитів - до 58-71% СН. В-ланка імунітету, навпаки, виявлена активованою: вміст в сироватці IgA складав 173-191%, IgM – 125-132%, циркулюючих імунних комплексів – 239-272% СН. Всього на 3-12% перевищував середню норму вміст В-лімфоцитів. Разом з тим, вміст IgG був зниженим (до 72-78%). Фагоцитарна ланка імунітету у ліквідаторів залишалася ослабленою в значно більшій мірі. Її інтегральний показник – бактерицидна здатність нейтрофілів (БЦЗН) – складав лише 40-44% СН, що зумовлено зниженням до рівня 63-68% індексу кіллінгу і до 72-75% - фагоцитарного індексу, при збереженій інтенсивності фагоцитозу (мікробне число – 95-103% СН). Інтегральна оцінка ланок імунітету, проведена за індексом D, свідчить, що на фоні загального лімфоцитозу зберігається пригнічення К-ланки Іа ст., Т- і фагоцитарної ланок - Іб ст. і активація В-ланки ІІа ст.

Імунодисфункція супроводжувалася активацією до рівня Іа ст. як прокоагулянтних, так і антикоагулянтних систем гемостазу, що характерно для хронічного синдрому дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові.

13.2. Адаптогенний, імунотропний та коагулотропний ефекти

За результатами тестування було сформовано три рівноцінні групи. В першій (контрольній) для подальшого лікування використано цей же стандартний бальнеотерапевтичний комплекс, в другій додатково призначали "Бальзам Кримський" по 5 мл тричі на день впродовж 2 тижнів, в третій – "Бальзам Біттнера" за аналогічною схемою.

Таблиця 13.2

Вплив різних бальнеофітотерапевтичних комплексів на параметри адаптації у ліквідаторів аварії на ЧАЕС

Група	Донори	Контроль (24)		Б."Кримський" (20)		Б. Біттнера (15)	
Показник	(20)	П	К	П	К	П	К
Екскреція 17-ОКС, мкМ/д	12,0 0,7	8,3 0,5*	8,4 0,4*	7,9 0,4*	8,3 0,5*	7,8 0,4*	7,9 0,4*
T_4 плазми, нМ/л	104 5	128 6*	134 6*	128 7*	128 6*	128 7*	130 5*
T_3 плазми, нМ/л	2,15 0,12	1,81 0,04*	1,84 0,04*	1,78 0,06*	1,79 0,05*	1,80 0,05*	1,81 0,04*
Екскреція 17-КС, мкМ/д	52,1 1,7	49,0 1,3	49,5 1,6	48,8 1,6	53,7 1,7#	48,2 1,7	54,3 1,6#
Na/K-коефіцієнт плазми	29,9 0,9	30,0 0,8	30,1 0,8	30,5 1,1	32,0 1,0	30,3 0,9	32,3 0,9
Індекс адаптації Поповича, од.	5,49 0,15	1,69 0,11*	2,17 0,30*	1,64 0,13*	3,76 0,51*#	1,53 0,09*	4,29 0,44*#

Примітки: 1. Показники, які вірогідно відрізняються від нормальних, позначені *.

2. Вірогідні розбіжності між кінцевими (К) та початковими (П) величинами позначені #.

Виявилося (табл. 13.2, 13.3), що жоден із лікувальних комплексів суттєво не впливає на стан ерготропних систем адаптації. Під впливом СБТК суттєво не поліпшується також стан ні трофотропних систем, ні адаптації в цілому. Натомість обидва фітоадаптогени спричиняють реверсію схильності до гіпофункції трофотропних систем у її помірну гіперфункцію. Це супроводжується суттєвим підвищенням ІАП, іншими словами - редукцією дизадаптозу.

Таблиця 13.3

Вплив різних бальнеофітотерапевтичних комплексів на індекси відхилення від норми параметрів адаптації у ліквідаторів аварії на ЧАЕС

Група				Контроль (24)		Б."Кримський" (20)		Б. Біттнера (15)	
Показник				П	К	П	К	П	К
Екскреція 17-ОКС	Cv a	0,256 0,893	I_D d	0,686 -1,095	0,696 -1,060	0,662 -1,179	0,693 -1,071	0,647 -1,231	0,662 -1,179
T_4 плазми	Cv a	0,220 1,039	I_D d	1,228 +1,077	1,286 +1,349	1,234 +1,103	1,231 +1,090	1,229 +1,081	1,253 +1,194
T_3 плазми	Cv a	0,113 2,024	I_D d	0,842 -2,833	0,856 -2,583	0,828 -3,082	0,833 -2,999	0,837 -2,916	0,842 -2,833
Ерготропні системи			D_3	-1,640	-1,411	-1,795	-1,728	-1,717	-1,632
Екскреція 17-КС	Cv a	0,151 1,514	I_D d	0,940 -0,602	0,951 -0,491	0,937 -0,632	1,030 +0,300	0,925 -0,752	1,043 +0,431
Na/K-коефіцієнт плазми	Cv a	1,131 1,746	I_D d	1,003 +0,040	1,008 +0,107	1,020 +0,267	1,070 +0,933	1,015 +0,200	1,080 +1,066
Трофотропні системи			D_2	-0,425	-0,339	-0,405	+0,693	-0,512	+0,813
Індекс адаптації Поповича	Cv a	0,501 0,456	I_D d	0,308 -0,630	0,395 -0,550	0,299 -0,638	0,685 -0,287	0,279 -0,657	0,781 -0,199

Адаптогенний ефект обидвох бальнеофітотерапевтичних комплексів асоціюється із дальшим підвищенням антиоксидантного індексу (АОІ) крові, передовсім за рахунок приросту активності каталази плазми та зниження вмісту в ній вторинних продуктів ЛПО (табл. 13.4,13.5).

Таблиця 13.4

Вплив різних бальнеофітотерапевтичних комплексів на ліпопероксидацію

Група	Здорові	Контроль (24)		Б."Кримський" (20)		Б. Біттнера (15)	
Показник	(20)	П	К	П	К	П	К
Дієнові кон'югати, E^{232}/мл	1,90 0,11	1,61 0,10*	1,55 0,10*	1,51 0,09*	1,56 0,13*	1,56 0,08*	1,56 0,10*
Малоновий диальдегід, нМ/мл	77,5 6,2	67,0 4,3	67,4 4,9	72,4 6,9	61,9 6,6	75,4 6,3	63,4 5,0
Супероксид-дисмутаза, од/мл	62,0 2,9	72,3 5,3	71,9 5,2	71,7 5,8	71,7 5,6	71,0 5,2	71,8 4,5
Каталаза, пкат/мл	35,0 2,5	34,7 2,5	44,2 4,4#	35,3 3,3	49,7 4,7*#	34,5 2,7	47,8 3,6*#

Таблиця 13.5

Вплив різних бальнеофітотерапевтичних комплексів на індекси відхилення від норми параметрів ліпопероксидації

Група				Контроль (24)		Б."Кримський" (20)		Б. Біттнера (15)	
Показник				П	К	П	К	П	К
Дієнові кон'югати	Cv a	0,296 1,178	I_D d	0,847 -0,607	0,816 -0,733	0,795 -0,817	0,821 -0,712	0,821 -0,712	0,821 -0,712
Малоновий диальдегід	Cv a	0,358 0,971	I_D d	0,864 -0,367	0,870 -0,353	0,934 -0,178	0,799 -0,546	0,973 -0,073	0,818 -0,493
Супероксиддисмутаза	Cv a	0,275 1,268	I_D d	1,166 +0,766	1,160 +0,736	1,156 +0,721	1,156 +0,721	1,145 +0,669	1,158 +0,729
Каталаза	Cv a	0,465 0,750	I_D d	0,991 -0,014	1,272 +0,439	1,016 +0,026	1,432 +0,697	0,986 -0,023	1,376 +0,606

Вміст Т-популяції (табл. 13.6, 13.7) в цілому суттєво не змінювався в жодній групі. В контрольній групі не відмічено закономірних змін і в складі субпопуляцій. Водночас під впливом

бальзаму “Кримський” нормалізувався вміст гелперів, вміст теофілінрезистентних лімфоцитів зростав до 88% СН, а теофілінчутливих – ще більше знижувався (до 85%), так що імунорегуляторний індекс (ІРІ) досягав 105% СН проти початкових 89%. Бальзам Біттнера чинив аналогічний ефект на приріст $Е_{ТФР}$-РУЛ і дещо менший - на зниження $Е_{ТФч}$-РУЛ , так що ІРІ склав 99% СН. Вміст “активних” Т-лімфоцитів зростав в обидвох групах в одинаковій мірі – до 68% і 67% СН. Це ж стосується і РБТЛ, яка зростала відповідно до 77% і 76% СН. Підвищений вміст 0-лімфоцитів теж знижувався, що свідчить про тенденцію до відновлення експресії маркерних рецепторів, головним чином Т-лімфоцитів. Пригнічення Т-ланки в обидвох дослідних групах зменшується від Іб ст. до Іа ст, тоді як в контрольній суттєвих змін не виявлено.

Таблиця 13.6

Вплив різних бальнеофітотерапевтичних комплексів на параметри Т-ланки імунітету ліквідаторів аварії на ЧАЕС

Група	Донори	Контроль (24)		Б."Кримський" (20)		Б. Біттнера (15)	
Показник	(20)	П	К	П	К	П	К
$CD3^+$-Л,	54,5	49,0	49,2	47,4	50,0	47,6	50,6
%	1,1	0,9*	0,9*	1,0*	1,0*	1,1*	1,2*
Еа-РУЛ,	29,6	17,3	17,3	15,8	20,1	15,8	19,9
%	2,2	1,2*	0,9*	1,0*	1,2*#	1,4*	1,6*
$CD4^+$-Л,	35,5	31,7	32,6	30,7	35,6	28,6	34,8
%	1,6	1,3	1,3	1,4*	1,6#	1,5*	1,8#
$Е_{ТФР}$-РУЛ,	33,2	26,5	27,0	24,4	29,3	23,6	29,4
%	1,8	1,4*	1,3*	1,1*	1,4#	1,2*	1,7#
$Е_{ТФч}$-РУЛ,	20,9	19,4	18,9	18,9	17,8	20,1	18,6
%	1,2	1,1	1,0	0,9	0,9*	0,9	1,0
РБТЛ на ФГА,	65,2	44,9	48,2	46,4	49,7	47,2	50,4
%	2,9	2,1*	2,3*	1,6*	1,3*	2,8*	1,9*
0-лімфоцити,	4,5	18,3	18,5	20,0	13,9	20,7	14,6
%	0,3	1,0*	1,0*	1,1*	0,8*#	1,4*	1,0*#

Таблиця 13.7

Вплив різних бальнеофітотерапевтичних комплексів на індекси відхилення від норми параметрів Т-ланки імунітету у ліквідаторів аварії на ЧАЕС

Група				Контроль (24)		Б."Кримський" (20)		Б. Біттнера (15)	
Показник				П	К	П	К	П	К
$CD3^+$-Л	Cv	0,091	I_D	0,899	0,903	0,870	0,917	0,873	0,928
	a	2,462	d	-2,730	-2,631	-3,525	-2,234	-3,425	-1,936
Еа-РУЛ	Cv	0,332	I_D	0,584	0,584	0,534	0,679	0,534	0,672
	a	0,675	d	-0,845	-0,845	-0,948	-0,653	-0,948	-0,666
$CD4^+$-Л	Cv	0,197	I_D	0,893	0,918	0,865	1,003	0,806	0,980
	a	1,137	d	-0,618	-0,471	-0,780	+0,016	-1,122	-0,114
$Е_{ТФР}$-РУЛ	Cv	0,241	I_D	0,798	0,813	0,735	0,883	0,711	0,886
	a	0,929	d	-0,778	-0,720	-1,022	-0,453	-1,115	-0,441
$Е_{ТФч}$-РУЛ	Cv	0,253	I_D	0,928	0,904	0,904	0,852	0,962	0,890
	a	0,885	d	-0,251	-0,335	-0,335	-0,519	-0,134	-0,385
РБТЛ на ФГА	Cv	0,197	I_D	0,689	0,739	0,712	0,762	0,724	0,773
	a	1,137	d	-1,797	-1,505	-1,661	-1,372	-1,593	-1,310
0-лімфоцити	Cv	0,257	I_D	0,248	0,243	0,225	0,324	0,217	0,308
	a	0,872	d	-2,559	-2,568	-2,630	-2,295	-2,655	-2,347

СБТК виявився неефективним і стосовно К-ланки (табл. 13.8, 13.9), спричинивши навіть тенденцію до поглиблення її пригнічення. Натомість обидва фітоадаптогени реверсують цю тенденцію і спричиняють суттєве підвищення вмісту натуральних кіллерів і їх активності та нормалізацію функції К-лімфоцитів. Разом з тим, початково нормальний вміст Т-кіллерів суттєво не змінювався.

Таблиця 13.8

Вплив різних бальнеофітотерапевтичних комплексів на параметри К-ланки імунітету ліквідаторів аварії на ЧАЕС

Група	Донори	Контроль (24)		Б."Кримський" (20)		Б. Біттнера (15)	
Показник	(20)	П	К	П	К	П	К
$CD8^+$-Л,	24,8	22,8	22,5	22,1	21,9	22,9	22,6
%	0,9	0,7	0,7	0,8	0,8*	0,9	0,9
$CD16^+$-Л,	14,9	6,29	5,01	4,63	7,50	5,04	7,08
%	2,0	0,87*	0,61*	0,59*	0,84*#	0,73*	0,99*#
ПКА,	29,4	9,5	8,6	7,6	13,2	8,3	12,4
%	4,6	1,4*	1,2*	1,2*	1,7*#	1,5*	2,0*
АЗЦ,	32,3	22,8	19,7	18,8	27,8	20,3	26,8
%	3,5	2,4*	2,2*	2,0*	2,1#	2,2*	2,8#

Таблиця 13.9

Вплив різних бальнеофітотерапевтичних комплексів на індекси відхилення від норми параметрів К-ланки імунітету у ліквідаторів аварії на ЧАЕС

Група				Контроль (24)		Б."Кримський" (20)		Б. Біттнера (15)	
Показник				П	К	П	К	П	К
$CD8^+$-Л	Cv	0,155	I_D	0,919	0,907	0,891	0,883	0,923	0,911
	a	3,140	d	-1,634	-1,879	-2,206	-2,369	-1,552	-1,797
$CD16^+$-Л	Cv	0,604	I_D	0,422	0,336	0,311	0,503	0,338	0,475
	a	0,806	d	-0,771	-0,886	-0,920	-0,663	-0,883	-0,701
ПКА	Cv	0,701	I_D	0,323	0,293	0,259	0,449	0,282	0,422
	a	0,694	d	-0,670	-0,700	-0,734	-0,545	-0,711	-0,572
АЗЦ	Cv	0,487	I_D	0,706	0,610	0,582	0,861	0,628	0,830
	a	0,999	d	-0,603	-0,800	-0,857	0,286	-0,762	-0,349

Вміст В-лімфоцитів (табл. 13.10, 13.11) в обох дослідних групах знижувався до нормального рівня. Не виявлено динаміки імуноглобулінів в контролі, тоді як фітоадаптогени викликали тенденцію до нормалізації дизімуноглобулінемії: знижений вміст IgG зростав до 82% і 85% СН, а підвищені рівні Igg A і M знижувалися, відповідно до 154% і 152% та 120% і 117% СН. Рівень ЦІК падав до 207% в контролі, до 200% - під впливом бальзаму “Кримський” і до 193% СН – при вживанні бальзаму Біттнера.

Інтегральний індекс активації В-ланки в першому випадку знижувався на 41,5%, а в другому - на 49% на фоні значно менш виразних змін в контрольній групі (-15%).

Таблиця 13.10

Вплив різних бальнеофітотерапевтичних комплексів на параметри В-ланки імунітету ліквідаторів аварії на ЧАЕС

Група	Донори	Контроль (24)		Б."Кримський" (20)		Б. Біттнера (15)	
Показник	(20)	П	К	П	К	П	К
$CD19^+$-Л,	20,3	20,9	21,4	22,6	21,1	22,8	20,9
%	0,4	0,4	0,4	0,5*	0,4#	0,5*	0,5#
IgG,	11,6	9,05	9,17	8,38	9,53	8,53	9,86
г/л	0,69	0,58*	0,56	0,37*	0,54	0,39*	0,63
IgA,	1,88	3,26	3,00	3,48	2,89	3,60	2,85
г/л	0,08	0,20*	0,15*	0,20*	0,19*#	0,26*	0,19*#
IgM,	1,14	1,43	1,41	1,50	1,37	1,48	1,33
г/л	0,05	0,06*	0,06*	0,04*	0,06*	0,04*	0,07*
ЦІК,	54	129	112	140	108	147	104
од.	4	12*	8*	10*	7*#	13*	8*#

Таблиця 13.11

Вплив різних бальнеофітотерапевтичних комплексів на індекси відхилення від норми параметрів В-ланки імунітету у ліквідаторів аварії на ЧАЕС

Група				Контроль (24)		Б."Кримський" (20)		Б. Біттнера (15)	
Показник				П	К	П	К	П	К
$CD19^+$-Л	Cv a	0,094 2,383	I_D d	1,030 +0,749	1,054 +1,374	1,113 +2,872	1,039 +0,999	1,123 +3,122	1,030 +0,749
IgG	Cv a	0,266 0,842	I_D d	0,780 -0,696	0,791 -0,663	0,722 -0,879	0,822 -0,565	0,735 -0,838	0,850 -0,475
IgA	Cv a	0,200 1,120	I_D d	1,734 +4,111	1,596 +3,336	1,851 +4,766	1,537 +3,009	1,915 +5,123	1,516 +2,889
IgM	Cv a	0,195 1,149	I_D d	1,254 +1,499	1,237 +1,396	1,316 +1,861	1,202 +1,189	1,298 +1,757	1,167 +0,982
ЦІК	Cv a	0,365 0,614	I_D d	2,389 +2,336	2,074 +1,807	2,593 +2,679	2,000 +1,682	2,722 +2,897	1,926 +1,558

В контрольній групі БЦЗН (табл. 13.12, 13.13) зростала до 58% СН за рахунок підвищення, передовсім, інтенсивності фагоцитозу, яка перевищувала середню норму на 16%, а також активності фагоцитозу – до 84% СН, при незначному прирості ступеня його завершеності (до 65%). Обидва фітоадаптогени майже відновлювали БЦЗН, яка досягала відповідно 89,5% і 91% СН. Нормалізація була досягнута за рахунок суттєвого підвищення індексу кіллінгу – до рівня 80% і 82% СН, і нарощування мікробного числа – до 128% і 131% СН за відсутності дальшого приросту фагоцитарного індексу.

Таблиця 13.12

Вплив різних бальнеофітотерапевтичних комплексів на параметри фагоцитозу та неспецифічного захисту ліквідаторів аварії на ЧАЕС

Група	Донори	Контроль (24)		Б."Кримський" (20)		Б. Біттнера (15)	
Показник	(20)	П	К	П	К	П	К
Нейтрофіли, Г/л	3,70 0,30	3,60 0,23	3,36 0,19	2,99 0,23	3,91 0,24#	3,06 0,29	3,73 0,23
Фагоцитарний індекс,%	76,1 2,9	55,0 1,8*	64,1 1,8*#	57,0 2,7*	63,1 1,6*	54,4 3,1*	62,7 1,9*#
Фагоцитарна ємність, Г/л	2,81 0,24	1,99 0,14*	2,34 0,17	1,66 0,16*	2,55 0,17#	1,70 0,21*	2,61 0,15#
Мікробне число, б/ф	6,1 0,3	5,8 0,3	7,1 0,3*#	6,2 0,3	7,8 0,3*#	6,3 0,3	8,0 0,3*#
Мікробна ємність, Г/л	17,15 1,72	11,72 1,25*	15,00 1,01#	10,62 1,13*	19,12 1,35#	10,92 1,50*	18,57 1,40#
Індекс кіллінгу,%	68,0 4,6	42,8 3,2*	44,5 3,0*	44,0 2,6*	54,3 2,6*#	46,0 3,2*	56,0 3,3*#
БЦЗН, Г/л	11,66 1,54	4,91 0,54*	6,73 0,66*#	4,72 0,65*	10,44 0,98#	5,09 0,84*	10,57 1,22#
Комплемент, CH_{50}	60,1 6,9	46,7 4,2	53,9 4,7	41,9 3,6*	44,5 3,7	43,5 5,4	47,1 3,6
С-реактивний білок, од.	1,0 0,12	1,71 0,19*	1,75 0,17*	1,72 0,20*	2,00 0,28*	1,93 0,28*	2,14 0,33*
Лізоцим, мкМ/л	236 11	139 9*	158 6*#	139 5*	156 8*	142 6*	165 8*#

Таблиця 13.13

Вплив різних бальнеофітотерапевтичних комплексів на індекси відхилення від норми параметрів фагоцитозу та неспецифічного захисту у ліквідаторів аварії на ЧАЕС

Група				Контроль (24)		Б."Кримський" (20)		Б. Біттнера (15)	
Показник				П	К	П	К	П	К
Нейтрофіли	Cv a	0,3661 1,030	I_D d	0,973 -0,076	0,908 -0,25*9	0,808 -0,540	1,057 +0,160	0,827 -0,487	1,008 +0,023
Фагоцитарний індекс	Cv a	0,172 2,192	I_D d	0,723 -3,534	0,842 -2,010	0,749 -3,199	0,829 -2,177	0,715 -3,634	0,824 -2,244
Фагоцитарна ємність	Cv a	0,379 0,995	I_D d	0,708 -0,766	0,833 -0,439	0,591 -1,074	0,907 -0,243	0,605 -1,037	0,929 -0,187
Мікробне число	Cv a	0,247 1,527	I_D d	0,951 -0,304	1,164 +1,013	1,016 +0,101	1,279 +1,723	1,033 +0,203	1,311 +1,926
Мікробна ємність	Cv a	0,449 0,840	I_D d	0,683 -0,592	0,875 -0,235	0,619 -0,712	1,115 +0,215	0,637 -0,680	1,083 +0,155
Індекс кіллінгу	Cv a	0,305 1,236	I_D d	0,629 -1,502	0,654 -1,400	0,647 -1,430	0,799 -0,816	0,676 -1,311	0,824 -0,715
БЦЗН	Cv a	0,590 0,639	I_D d	0,421 -0,627	0,577 -0,458	0,405 -0,645	0,895 -0,113	0,437 -0,610	0,907 -0,101
Комплемент	Cv a	0,516 0,731	I_D d	0,777 -0,316	0,897 -0,146	0,697 -0,429	0,740 -0,368	0,724 -0,391	0,784 -0,306
С-реактивний білок	Cv a	0,5350 0,705	I_D d	1,71 +0,936	1,75 +0,988	1,72 +0,949	2,00 +1,318	1,93 +1,226	2,14 +1,502
Лізоцим	Cv a	0,212 1,779	I_D d	0,589 -3,449	0,669 -2,773	0,589 -3,449	0,661 -2,844	0,602 -3,342	0,699 -2,525

Інтегральний індекс фагоцитарної ланки, на відміну від попередніх, суттєво зростав під впливом стандартного бальнеотерапевтичного комплексу (на 33%), тобто виразність пригнічення зменшувалася від Іб ст. до Іа ст., бальзам "Кримський" посилював цей ефект до 41%, дещо сильніший нормалізуючий ефект чинив бальзам Біттнера (52,5%).

Таблиця 13.14

Вплив різних бальнеофітотерапевтичних комплексів на параметри гемостазу ліквідаторів аварії на ЧАЕС

Група	Донори	Контроль (24)		Б."Кримський" (20)		Б. Біттнера (15)	
Показник	(20)	П	К	П	К	П	К
Тромбоцити, Г/л	300 15	273 14	287 12	278 13	299 14	276 15	293 12
Адгезивність тромбоцитів, %	22,1 1,6	31,7 2,4*	31,2 2,4*	29,1 2,5*	40,5 3,4*#	28,2 2,6*	42,4 4,1*#
Активований час рекальцифікації плазми, с	60,1 3,8	75,2 3,7*	75,3 4,5*	73,7 4,4*	75,1 4,7*	74,3 4,2*	71,6 3,8*
Час зсідання крові, хв	7,4 0,6	7,3 0,6	7,5 0,6	7,3 0,7	7,8 0,7	7,1 0,7	7,9 0,8
Протромбіновий індекс, %	97,5 2,5	90,7 2,1*	93,7 1,5	91,6 2,2	89,0 2,9*	91,4 2,7	91,5 3,5
Фібриноген А, г/л	3,04 0,22	2,88 0,24	2,90 0,21	2,96 0,26	2,54 0,19	3,00 0,30	2,42 0,16*
Фібриноген Б, балів	1,00 0,07	1,75 0,12*	1,83 0,10*	1,83 0,11*	2,22 0,14*#	1,85 0,13*	2,29 0,16*#
Етаноловий тест, балів	1,00 0,07	1,71 0,11*	1,79 0,08*	1,84 0,11*	2,11 0,15*	1,86 0,13*	2,21 0,18*
Ретракція згустку, %	50,2 3,5	67,6 5,2*	67,2 5,1*	64,2 5,4*	76,7 5,7*	63,6 5,3*	76,9 6,2*
Толерантність плазми до гепарину, хв	5,3 0,4	7,9 0,7*	6,4 0,4	7,35 0,6*	8,3 0,9*	8,0 0,7*	8,35 1,0*
Загальна фібринолітична активність, %	12,5 0,9	22,4 1,7*	21,8 1,6*	19,3 1,6*	33,8 2,9*#	18,1 1,5*	36,8 2,8*#

Одним із механізмів відновлення бактерицидності нейтрофілів можна вважати посилення продукції активних форм кисню, зокрема перекису водню, свідченням чого є підвищення

активності каталази сироватки відповідно на 27%, 38% і 41%. Разом із кисеньзалежним активується і кисеньнезалежний механізм бактерицидності, зокрема лізоцим, але в меншій мірі. Так, активність лізоциму, початково знижена до рівня 59% СН, зростає в контрольній групі до 66%. Фітоадаптогени майже не посилювали цього ефекту.

Активізація пригніченого неспецифічного захисту супроводжується дальшою активізацією прокоагулянтних систем гемостазу (табл. 13.14, 13.15), при цьому фітоадаптогени посилюють цей ефект СБТК. Натомість антикоагулянтні системи під впливом останнього проявляють тенденцію до пригнічення, тоді як фітоадаптогени спричиняють ще відчутнішу активацію антикоагуляції (фібринолізу).

Таблиця 13.15

Вплив різних бальнеофітотерапевтичних комплексів на індекси відхилення від норми параметрів гемостазу у ліквідаторів аварії на ЧАЕС

Група				Контроль (24)		Б."Кримський" (20)		Б. Біттнера (15)	
Показник				П	К	П	К	П	К
Тромбоцити	Cva	0,221 1,500	I_D d	0,910 -0,611	0,957 -0,294	0,926 -0,498	0,997 -0,023	0,920 -0,543	0,977 -0,158
Адгезивність тромбоцитів	Cva	0,380 0,872	I_D d	1,434 +0,997	1,412 +0,945	1,317 +0,727	1,833 +1,910	1,276 +0,633	1,91 +2,108
Активований час рекальцифікації плазми	Cva	0,267 1,241	I_D d	0,799 -0,933	0,798 -0,938	0,815 -0,858	0,799 -0,933	0,809 -0,888	0,839 -0,746
Час зсідання крові	Cva	0,390 0,850	I_D d	1,014 +0,030	0,987 -0,029	1,014 +0,030	0,949 -0,112	1,042 +0,092	0,937 -0,137
Протромбіновий індекс	Cva	0,110 3,013	I_D d	0,930 -1,910	0,961 -1,067	0,939 -1,658	0,913 -2,388	0,937 -1,714	0,938 -1,686
Фібриноген А	Cva	0,380 0,872	I_D d	0,947 -0,121	0,954 -0,106	0,974 -0,060	0,835 -0,377	0,987 -0,030	0,796 -0,468
Фібриноген Б	Cva	0,315 1,052	I_D d	1,75 +2,505	1,83 +2,772	1,83 +2,772	2,22 +4,074	1,85 +2,839	2,29 +4,308
Етаноловий тест	Cva	0,299 1,109	I_D d	1,71 +2,633	1,79 +2,930	1,84 +3,116	2,11 +4,117	1,86 +3,190	2,21 +4,488
Ретракція згустку	Cva	0,379 0,875	I_D d	1,347 +0,800	1,339 +0,782	1,279 +0,644	1,528 +1,219	1,267 +0,616	1,532 +1,228
Толерантність плазми до гепарину	Cva	0,405 0,818	I_D d	0,671 +0,665	0,828 +0,347	0,721 +0,563	0,638 +0,563	0,638 +0,730	0,663 +0,682
Загальна фібринолітична активність	Cva	0,382 0,868	I_D d	0,558 +1,004	0,573 +0,969	0,648 +0,801	0,370 +1,432	0,691 +0,703	0,340 +1,500

З метою оцінки ефектів фітоадаптогенів per se на стан пристосувально-захисних систем використано формулу, виведену нами із класичної формули Webb L. (1965):

$E_{Ph} = (E_{\sum} - E_C)/(1+E_C)$, де

E_{Ph} - ефект фармакону,

$E_{\sum}$ - ефект сумісного застосування СБТК і фармакону,

E_C - ефект СБТК (контроль).

Дані останньої таблиці візуалізовані на рис. 11.1. При цьому, з огляду на одинакову скерованість відхилень, інтегральні індекси Т-, К- та фагоцитарної ланок імунітету об'єднані. Видно, що, передовсім, обидві фітокомпозиції суттєво посилюють адаптогенну дію СБТК, що, власне, і стало підставою для номінації їх фітоадаптогенами. При цьому власний адаптогенний ефект бальзаму Біттнера суттєво перевищує такий СБТК (50,6% проти 12,7% відповідно), натомість адаптогенні властивості бальзаму "Кримський" дещо слабші (37,5%). Адаптогенна дія фітокомпозицій реалізується через активацію трофотропних систем адаптації, тоді як стан ерготропних систем адаптації суттєво не змінюється. Адаптогенна дія усіх лікувальних комплексів поєднується із антиоксидантним ефектом. Розрахунки показують, що власні антиоксидантні властивості СБТК та бальзаму Біттнера практично одинакові (15,8% і 13,2% відповідно), а бальзам "Кримський" в цьому плані знову дещо слабший (приріст АОІ складає 7,7%).

Прокоагулянтна дія бальзаму Біттнера дещо перевищує таку СБТК, тоді як бальзаму "Кримський" - приблизно в цій же мірі поступається дії останнього. Натомість обидві фітокомпозиції приблизно одинаково сильно (на 92,3% і 99,7% відповідно) активують антикоагулянтні системи, що різко контрастує із тенденцією СБТК їх пригнічувати (на 14,6%).

Таблиця 13.16

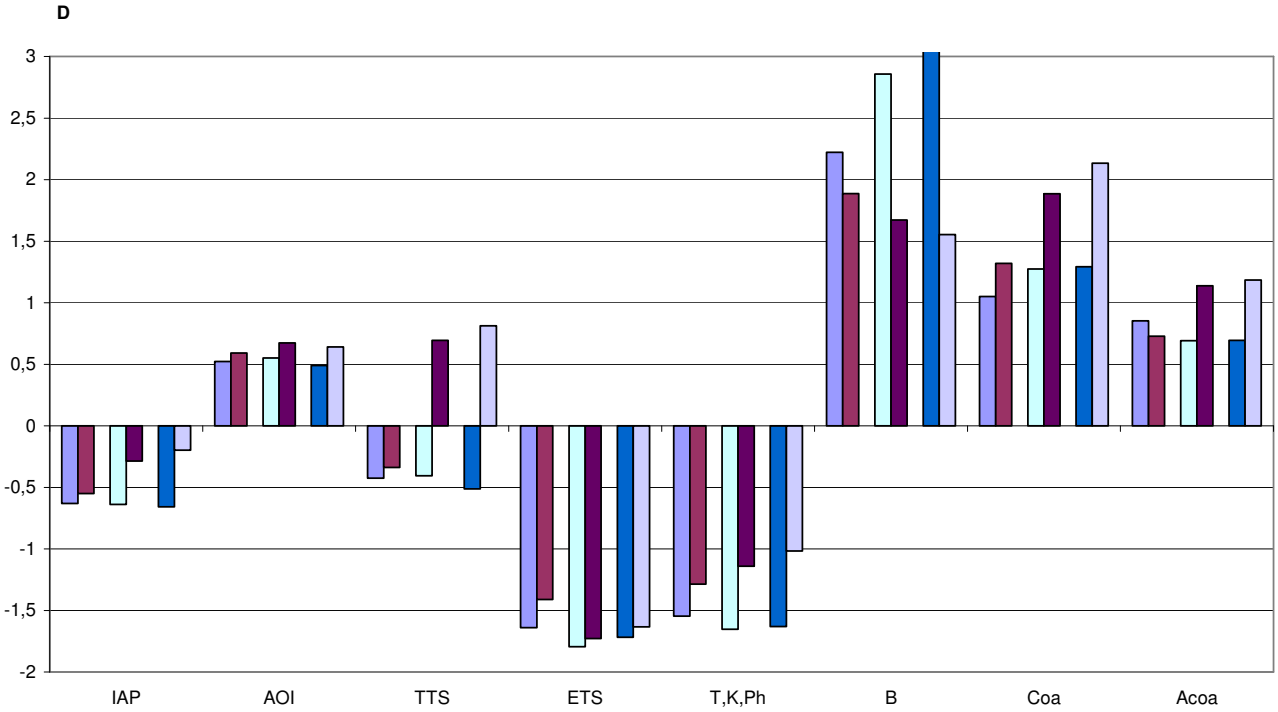
Вплив різних бальнеофітотерапевтичних комплексів на індекси відхилення від норми окремих ланок пристосувально-захисної системи у ліквідаторів аварії на ЧАЕС

			Лікувальний комплекс		
Ланка	I		СБТК (контроль)	СБТК + Бальзам "Кримський"	СБТК+Бальзам Біттнера
Індекс адаптації Поповича	1	Di	-0,630	-0,638	-0,657
		Df	-0,550	-0,287	-0,199
		E, %	+12,7	+55,0	+69,7
		E_{Ph},%	-	+37,5	+50,6
Антиоксидаційно-прооксидаційний індекс	4	Di	+0,522	+0,552	+0,490
		Df	+0,591	+0,673	+0,642
		E, %	+13,2	+21,9	+31,1
		E_{Ph},%	-	+7,7	+15,8
Прокоагулянтні системи гемостазу	9	Di	+1,051	+1,274	+1,291
		Df	+1,319	+1,884	+2,134
		E, %	+25,5	+47,9	+65,3
		E_{Ph},%	-	+17,8	+31,7
Антикоагулянтні системи гемостазу	2	Di	+0,852	+0,692	+0,693
		Df	+0,728	+1,137	+1,183
		E, %	-14,6	+64,2	+70,6
		E_{Ph},%	-	+92,3	+99,7
Т-ланка імунітету	7	Di	-1,640	-1,873	-1,878
		Df	-1,564	-1,309	-1,280
		E, %	+4,6	+30,1	+31,8
		E_{Ph},%	-	+24,4	+26,0
К-ланка імунітету	4	Di	-1,010	-1,322	-1,034
		Df	-1,167	-1,268	-1,021
		E, %	-15,5	+4,1	+1,3
		E_{Ph},%	-	+23,2	+19,8
Неспецифічний захист (фагоцитарна ланка)	10	Di	-1,652	-1,607	-1,639
		Df	-1,106	-0,945	-0,779
		E, %	+33,0	+41,2	+52,5
		E_{Ph},%	-	+6,2	+14,6
В-ланка імунітету	5	Di	+2,222	+2,858	+3,058
		Df	+1,886	+1,672	+1,554
		E, %	-15,1	-41,5	-49,2
		E_{Ph},%	-	-31,1	-40,2
Імунний статус в цілому	26	Di	-1,697	-1,944	-1,986
		Df	-1,422	-1,261	-1,140
		E, %	+16,2	+35,2	+42,6
		E_{Ph},%	-	+16,3	+22,7

Примітки. I - кількість врахованих параметрів ланки; Di - стан ланки до лікування; Df - стан ланки після лікування; E% - ефект лікування; E_{Ph}% - розрахунковий ефект фітоадаптогену.

Приблизно одинаковий, але менш відчутний (24,4% і 26,0%) стимулюючий вплив чинять обидва фітоадаптогени на Т-ланку імунітету, забезпечуючи цим сприятливий ефективний вплив на неї бальнеофітотерапевтичних комплексів. Разом з тим, на неспецифічний захист додаткового самостійного ефекту фітокомпозицій не виявлено: він складає всього 14,6% і 6,2% (з боку бальзамів Біттнера і "Кримський" відповідно) проти 33,0% з боку СБТК. Натомість стосовно К-ланки приблизно одинаковий стимулюючий ефект фітоадаптогенів (23,2% і 19,8%) спричиняє реверсію незначного несприятливого ефекту СБТК. З іншого боку, на початково активовану В-ланку обидва бальзами чинять гальмівний вплив, сприятливий в плані нормалізації її стану. При цьому дія бальзаму Біттнера знову ж дещо відчутніша, ніж бальзаму "Кримський" (-40,2% проти -31,1%) і переважає гальмівний ефект СБТК (-15,1%). Стосовно інтегральних імуномодулювальних ефектів виявляється, що СБТК редукує виразність імунодисфункції на 16,2%, бальзам "Кримський" чинить практично ідентичний власний ефект (16,3%), а бальзам Біттнера - дещо сильніший (22,7%). Сумація імуномодулювальних ефектів при застосуванні бальнеофітотерапевтичних комплексів сприяє значно повнішій редукції імунодисфункції - від Іб ст. до середньої зони Іа ст., тоді як в контрольній групі інтегральний індекс імунодисфункції досягає лише межі між Іб і Іа ст.

Рис. 13.1. Порівняльна характеристика стану пристосувально-захисних систем до (перші стовбці) та після (другі стовбці) застосування бальнеофітотерапевтичних комплексів (I пара - СБТК; II- СБТК + Б. "Кримський"; III - СБТК + Б. Біттнера)

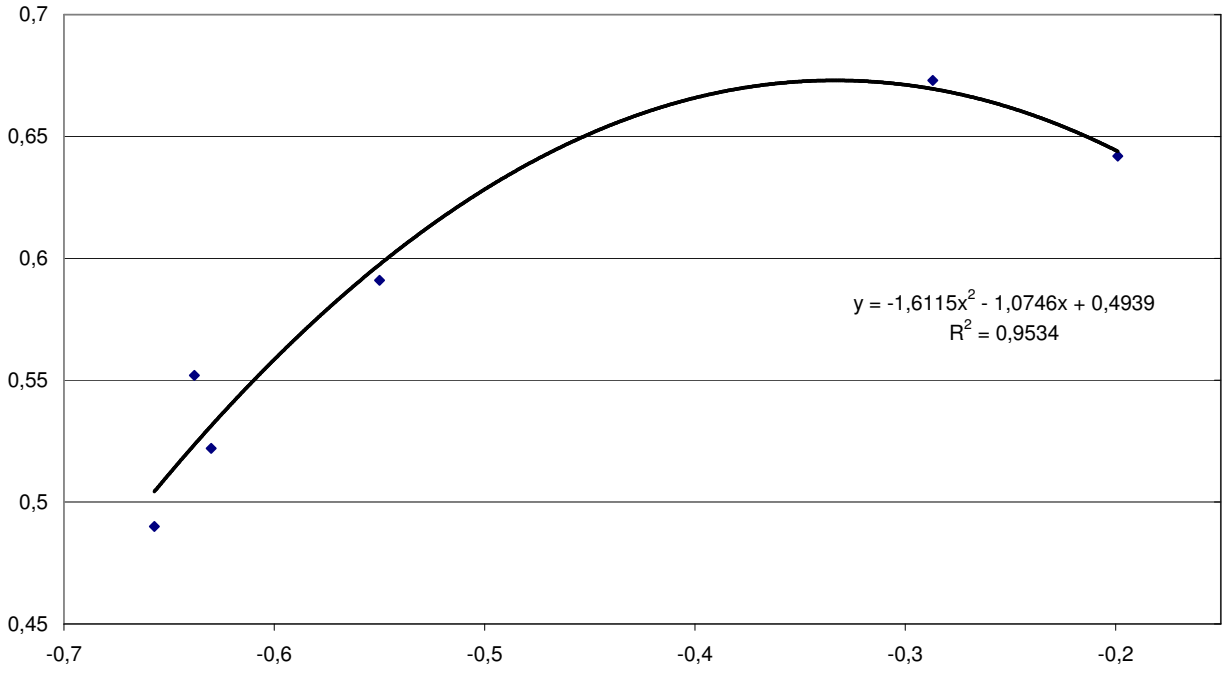


В цілому ефективність обидвох фітокомпозицій приблизно одинакова стосовно 5 пристосувально-захисних систем, разом з тим вплив бальзаму Біттнера на індекс адаптації, В-ланку імунітету та прокоагулянтні системи гемостазу переважає такий бальзаму "Кримський".

Рис. 13.2 демонструє, що виразність дизадаптозу закономірно пов'язана із станом антиоксидантно-прооксидантної системи. Це узгоджується із відомою концепцією про атрибутивність антиоксидантних властивостей адаптогенів.

Аналогічний зв'язок виявлено між дизадаптозом та імунодисфункцією (рис. 13.3), що свідчить про асоціацію адаптогенних і імуномодулювальних властивостей застосовуваних засобів.

Рис. 13.2. Зв'язок між індексом D ІАП (вісь X) та антиоксидантно-прооксидантної системи (вісь Y)



Як видно на рис. 13.4, що виразніший дизадаптоз, тим в меншій мірі активовані як прокоагулянтні, так і антикоагулянтні системи гемостазу. Це узгоджується із концепцією про приналежність системи гемостазу до пристосувально-захисної суперсистеми "чотирьох систем".

Із взаємозв'язку між станами адаптації та ліпопероксидації логічно витікає положення про закономірні односкеровані адаптогенні і антиоксидантні ефекти лікувальних комплексів: що відчутніша сприятлива зміна ІАП, тим відчутніша зміна АОІ (рис. 13.5). Іншими словами, антиоксидантні властивості бальнеофіто-терапевтичного комплексу визначаються його адаптогенними властивостями.

Рис 13.3. Зв'язок між індексом D ІАП (вісь X) та інтегральним індексом D імунодисфункції (вісь Y)

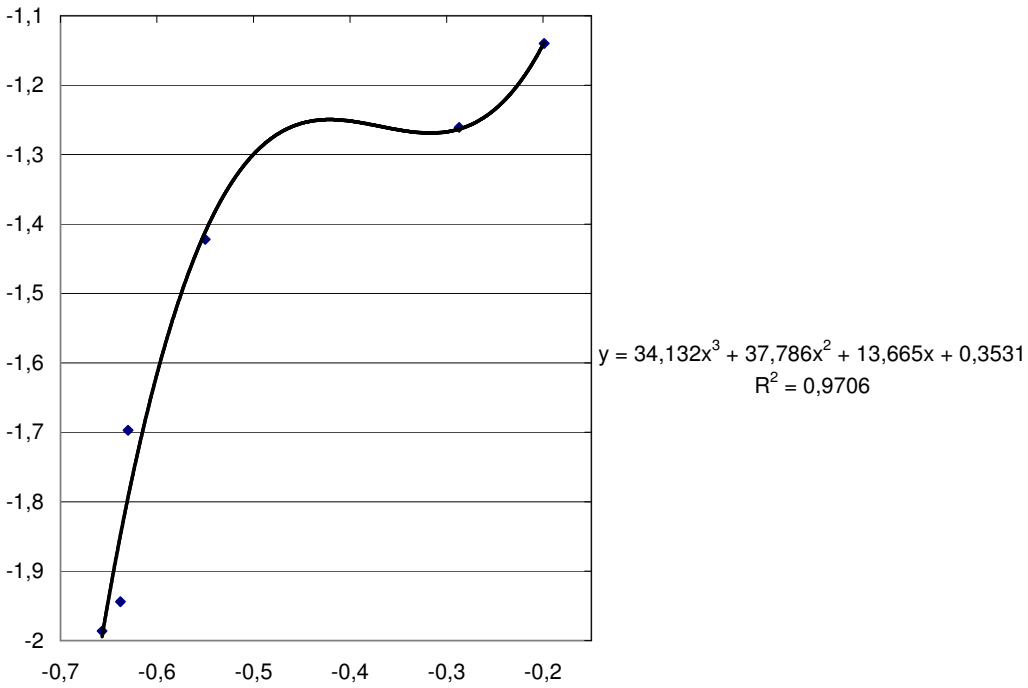


Рис. 13.4. Зв'язки між індексами D ІАП (вісь X) та прокоагулянтної і антикоагулянтної систем (вісь Y)

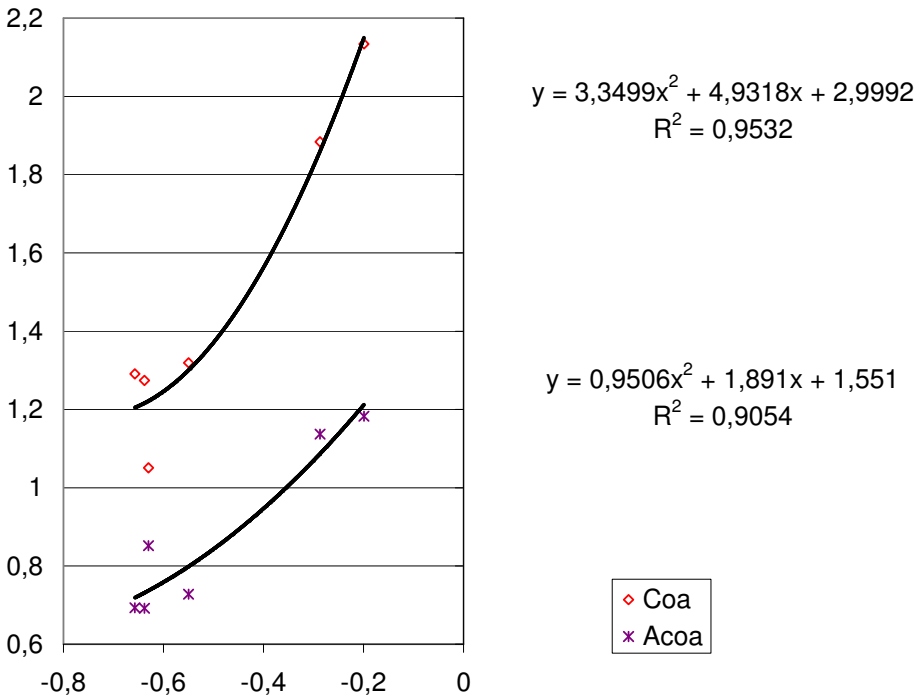


Рис. 13.5. Детермінація адаптогенним ефектом бальнеотерапії її антиоксидантного ефекту

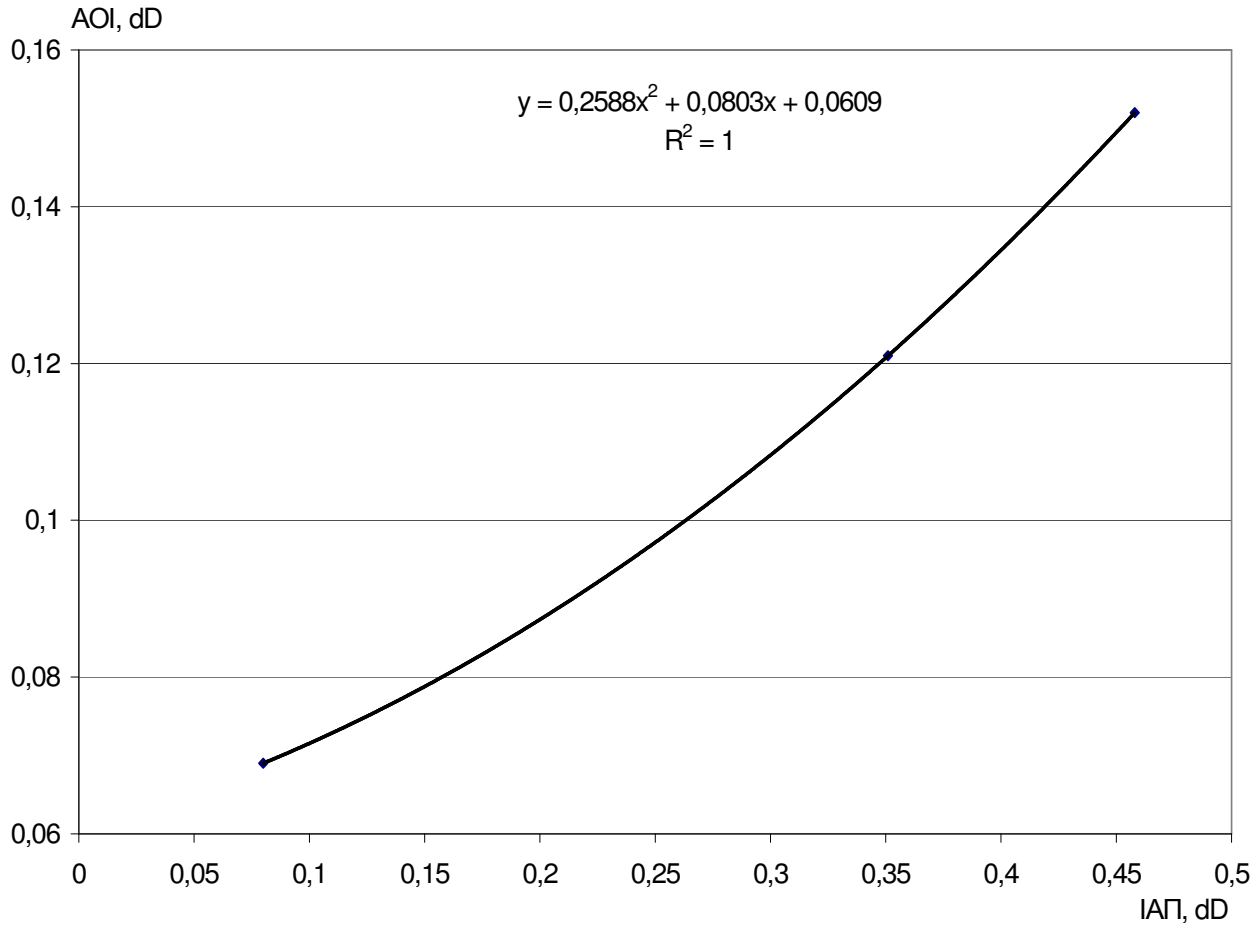


Рис. 13.6. Детермінація адаптогенним ефектом бальнеотерапії її ефектів на захисні системи організму

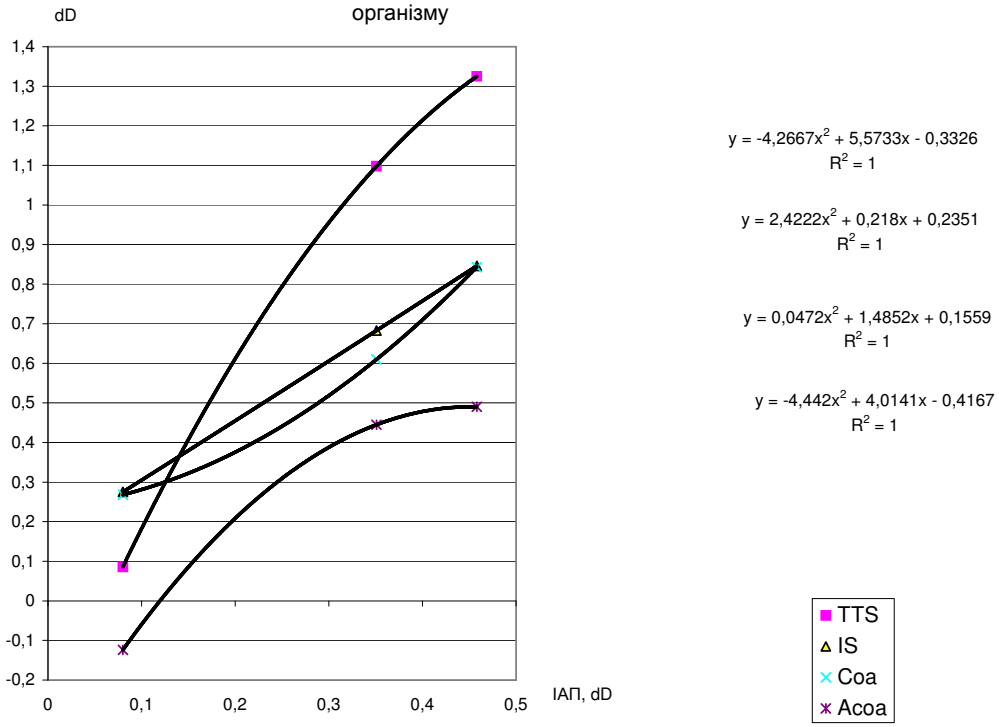


Рис. 13.6 демонструє, що приріст ІАП, а отже - редукція дизадаптозу, закономірно супроводжується активацією трофотропних систем адаптації, прокоагулянтних і антикоагулянтних систем гемостазу та сприятливими змінами інтегрального індексу імунодисфункції. Іншими словами, адаптогенна дія бальнеофітотерапевтичних комплексів детермінує їх коагулотропний та імунотропний ефекти.

РОЗДІЛ 14
ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ РЕАБІЛІТАЦІЇ ПРИСТОСУВАЛЬНО-ЗАХИСНИХ СИСТЕМ МЕШКАНЦІВ РАДІАЦІЙНО ЗАБРУДНЕНИХ ТЕРЕНІВ

Контингент для клініко-фізіологічних спостережень склали 37 дітей обох статей віком від 10 до 13 років. Всі вони прибували на планову реабілітацію з теренів Маневицького, Камінь-Каширського та Любешівського районів Волині, найбільш забруднених радіонуклідами. Згідно з картою розподілу ^{137}Cs в грунтах України, складеною Оставненко А.И. (1995), щільність радіонукліду там складає 4-185 кБк/м^2, за даними радіаційної служби – 37-93 кБк/м^2. Це значно вище, ніж на переважній більшості забруднених теренів (4-18,5 кБк/м^2), проте нижче, ніж на найзабрудненіших (185-1850 кБк/м^2). Доаварійний фон: 0,7-1,5 кБк/м^2 (Коваль Г.Н. и др., 1995). З огляду на те, що коефіцієнт переходу ^{137}Cs в ланцюзі грунт-молоко для західної гілки радіоактивного сліду складає 2,8 нКі/л/Кі/км^2, що в 2-5 раз переважає такий для південної та східної віток (Лось И.П. и др., 1991), вміст цього радіонукліду в молоці коливається в межах 1-500 Бк/л проти фонових 0,1-0,3 Бк/кг (Коваль Г.Н. и др., 1995).

Активність інкорпорованого ^{137}Cs, за даними γ-спектрометрії ("ЛВЛ" типу "Скринер-3М"), складала при поступленні в середньому 410±60 Бк на весь організм або 11±2 Бк/кг, коливаючись від 1 кБк до рівня, нижчого від порогу чутливості приладу (150 Бк), що задовільно узгоджується з положенням про молоко як основне (на 1/3) джерело інкорпорованого ^{137}Cs (Коваль Г.Н. и др., 1995). З другого боку, такий стан є типовим для дитячого контингенту курорту Трускавець, підлеглого реабілітації. Так, за даними Стеценка Г.І. та ін. (1996), із 4668 дітей, обстежених впродовж 1995 року у 33% активність радіоцезію в організмі не перевищувала 100 Бк, у 63,5% знаходилась в межах 0,1-2 кБк, у 3% - 2-8 кБк, у 0,5% - перевищувала 8 кБк. В попередньому дослідженні Стеценка Г.І. та ін. (1995), інкорпорація радіоцезію у 35 дітей з Народицького району Житомирщини (щільність забруднення понад 185 кБк/м^2, активність в молоці – 270-360 Бк/л), розрахована за екскрецією його з добовою сечею (6,72±1,39 Бк/л), склала 466±102 Бк.

На основі даних Шидловского П.Р. (1992) та Бандажевского Ю.И. и др. (1996), Флюнтом І.С. та ін. (2001) побудовано графік залежності між щільністю забруднення грунту ^{137}Cs та активністю його в організмі дітей та підлітків. Звідси виходить, що за даних умов проживання і недотримання правил радіобезпеки інкорпорація ^{137}Cs у 7-13-річних складає 14-22 Бк/кг, у 14-17-річних - 24-37 Бк/кг.

На прикладі Чернігівської обл. (Белявенко В.С. и др., 1996) показано, що проживання на теренах із щільністю поверхневого забруднення грунту ^{137}Cs 0,51-2,05 Кі/км^2 (19-76 кБк/м^2) та ^{90}Sr 0,07-0,20 Кі/км^2 (2,6-7,4 кБк/м^2) формує загальну ефективну еквівалентну дозу опромінення дорослого населенняв діапазоні 0,02-0,72 мЗв/рік, при цьому на долю зовнішнього опромінення припадає 30%, внутрішнього за рахунок ^{137}Cs - 60%, ^{90}Sr -10%. За іншими даними цих же авторів (Белявенко В.С. и др., 1996а), за цих же умов сумарна ефективна еквівалентна доза складає 0,2-0,72 мЗв/рік, в тому числі зовнішнього опромінення за ^{137}Cs 0,07-0,25, внутрішього опромінення за ^{137}Cs 0,13-0,47, за ^{90}Sr 0,023-0,063 мЗв/рік. Для порівняння відзначено, що ^{40}K формує еквівалентну дозу зовнішнього опромінення 0,10-0,14, внутрішнього 0,15-0,21, сумарну - 0,25-0,35 мЗв/рік.

Позаяк реабілітація проводилася в плановому порядку, переважна більшість спостережуваних школярів не мали соматичної патології, лише у 1/3 діагностовано хронічні захворювання (гастродуоденіт, холецистохолангіт). Контрольна група сформована із 30 здорових школярів аналогічного віку, мешканців м. Трускавця.

Серед школярів симптоми енцефалопатії виявлено у 97,3% обстежених. Серед них у 38,5% вираженість цього синдрому оцінена як дуже слабка, у 52,7% – як слабка, і лише у 6,1% – як середня. Пересічний індекс Н енцефалопатії склав 0,226.

З-поміж 33,8% обстежених із хронічною патологією органів травлення больовий синдром (постпрандіальні болі в пілородуоденальній зоні, пальпаторна болючість в мезогастрії, напруження м'язів живота) у 25,7% оцінено як слабко виражений, у 8,1% – як середньо виражений. Пересічний індекс Н склав 0,337, при цьому не виявлено розбіжностей між групами із одинокою чи поєднаною патологією (0,330 і 0,343 відповідно). Натомість вираженість диспепсичного синдрому (відрижка, нудота, печія, зниження апетиту) констатована на 20% вищою в групі із 2 нозоформами (0,328 проти 0,393). Ці розбіжності зумовлені дещо вищою частістю середньої вираженості симптому (50,0% проти 20,0%) і відповідно нижчою – слабкої вираженості (50,0% проти 80,0%).

14.1. Аналіз факторної структури стану пристосувально-захисних систем

На першому етапі проведено факторний аналіз сукупності визначуваних параметрів пристосувально-захисних систем та працездатності. Виділено 7 факторів, які охоплюють 2/3 дисперсії поля даних (табл. 14.1). І фактор об'єднує абсолютні параметри Т- і В-ланок імунітету, а також тест "сидячи-стоячи" Тесленка - маркер якості регуляції серцево-судинної системи. ІІ фактор стосується параметрів фагоцитозу, а також кількісної сторони коректурного тесту Анфімова на розумову працездатність. У ІІІ факторі скупчено три параметри фізичної працездатності, стільки ж - неспецифічного захисту, а також по одному - Т- і В-ланок імунітету. IV фактор об'єднує 2 параметри останньої, а також параметри гемодинаміки в спокої, маркери транспорту кисню, вегетативної регуляції, якісної сторони розумової працездатності. V фактор ілюструє взаємозв'язок між параметрами Т- і В-ланок імунітету, адаптації та фізичної працездатності, об'єднавши їх у кластер. Натомість VI фактор документує зв'язок між інтегральним станом адаптації та фагоцитарною ланкою імунітету. Нарешті, VII фактор об'єднує у єдиному кластері маркери кіллерної ланки імунітету, андрогенної і тиреоїдної адаптивних систем, транспорту кисню, а також моноцити.

Таблиця 14.1

Факторні навантаження (Varimax normalized). Кластери навантажень, котрі детермінують косокутні фактори для ієрархічного аналізу

Змінна	F_1	F_2	F_3	F_4	F_5	F_6	F_7
Реакція бласттрансформації лімфоцитів (абсолютна)	**0,93**						
CD4- лімфоцити (абсолютний вміст)	**0,92**						
CD19 - лімфоцити (абсолютний вміст)	**0,91**						
Теофілінрезистентні лімфоцити (абсолютний вміст)	**0,91**						
CD3 - лімфоцити (абсолютний вміст)	**0,88**						
Пан-лімфоцити (абсолютний вміст)	**0,87**						
Лімфоцити (абсолютний вміст)	**0,87**						
Теофілінчутливі лімфоцити (абсолютний вміст)	**0,73**						
CD19- лімфоцити (відносний вміст)	0,63						
Лейкоцити	0,62						
Паличкоядерні нейтрофіли (абсолютний вміст)	0,59						
Індекс тесту Тесленка	0,48						
Паличкоядерні нейтрофіли (відносний вміст)	0,41						
FcIgGR-нейтрофіли		**0,97**					
Індекс кіллінгу нейтрофілів		**0,97**					
Тест на мієлопероксидазу		**0,96**					
Фагоцитарний індекс нейтрофілів		**0,96**					
Індекс бактерицидності нейтрофілів		**0,96**					
C3bR-нейтрофіли		**0,94**					
Лізосомально-катіонний тест		**0,91**					
Тест з нітросинім тетразолієм спонтанний		**0,80**					
Тест з нітросинім тетразолієм активований		**0,77**					
Кількість пройдених знаків в тесті Анфімова		0,44					
Теофілінчутливі лімфоцити (відносний вміст)			**0,72**				
Імуноглобулін М			0,66				
Максимальне вбирання кисню			0,64				
PWC_{170} (актуальна)			0,64				
Мікробне число			0,57				
Індекс працездатності Поповича			0,48				
Активність лізоциму сироватки			0,46				
Еозинофіли (абсолютний вміст)			0,45				
Активність лізоциму слини			0,40				
Еозинофіли (відносний вміст)			0,39				
Індекс Кердо				**0,88**			
Діастолічний тиск (%належного)				**0,83**			
Систолічний тиск (% належного)				0,64			
Кількість помилок в тесті Анфімова				0,55			
Тест Генча				0,53			
Симпатичний тонус (Амо)				0,50			
Циркулюючі імунні комплекси				0,48			
Частота ритму сидячи				0,45			
Гемоглобінемія				0,40			
Вагальний тонус (ΔХ)				0,37			
Імуноглобулін G				0,32			
Реакція бласттрансформації лімфоцитів					**0,88**		
0-лімфоцити (абсолютний вміст)					**0,84**		
CD4-лімфоцити (відносний вміст)					**0,83**		
CD3-лімфоцити (відносний вміст)					**0,83**		
0-лімфоцити (відносний вміст)					**0,80**		
CD8-лімфоцити (відносний вміст)					0,68		
Теофілінрезистентні лімфоцити (відносний вміст)					0,63		
Екскреція з сечею 17-оксикортикостероїдів (абсолютна)					0,51		
Екскреція з сечею 17-оксикортикостероїдів (% належної)					0,51		
Гуморальні регуляторні впливи (Мо)					0,43		
PWC_{170} (% належної)					0,43		
Імуноглобулін А					0,24		
Сегментоядерні нейтрофіли (абсолютний вміст)						**0,86**	

Фагоцитарна ємність крові						**0,74**	
Мікробна ємність нейтрофілів						**0,72**	
Сегментоядерні нейтрофіли (відносний вміст)						**0,71**	
Лімфоцити (відносний вміст)						**0,71**	
Бактерицидна здатність нейтрофілів						0,67	
Індекс адаптації Поповича						0,65	
CD16-лімфоцити (відносний вміст)							**0,75**
Вечірня субаксилярна температура							**0,70**
Екскреція з сечею 17-кетостероїдів (абсолютна)							0,68
Гемоглобінемія (% належної)							0,61
Екскреція з сечею 17-кетостероїдів (% належної)							0,59
Ранкова субаксилярна температура							0,49
Моноцити (абсолютний вміст)							0,44
Моноцити (відносні)							0,41
Тест Штанге							0,33
Власне число (λ)	**15,4**	**10,6**	**7,91**	**6,16**	**5,67**	**5,44**	**4,40**
Доля відтворюваної дисперсії (%)	**17,9**	**12,3**	**9,2**	**7,2**	**6,6**	**6,3**	**5,2**
Кумулятивна доля відтворюваної дисперсії (%)	**17,9**	**30,2**	**39,4**	**46,6**	**53,2**	**59,5**	**64,6**
Канонікальна кореляція (r*)	**0,969**	**0,956**	**0,942**	**0,928**	**0,922**	**0,919**	**0,903**

Отже, на даному контингенті методом факторного аналізу продемонстровано взаємозв'язок параметрів адаптації, вегетативної регуляції, імунітету та фізичної і розумової працездатності.

14.2. Вплив на окремі ланки імунітету

За результатами первинного обстеження сформовано три приблизно рівноцінні за статево-віковим складом та функціональним станом групи: контрольну, члени якої отримували стандартний бальнеотерапевтичний комплекс (СБТК), та дві дослідні: з додатковим призначенням жень-шеню (по 1 мл настійки 1:10 на 70°-му етиловому спирті) чи “Бальзаму Кримський" (по 5 мл). Повторне тестування проводили через 12 днів.

Для отримання референтних показників обстежили 30 здорових школярів аналогічного віку, жителів Трускавця.

Встановлено (табл. 14.2), що ні абсолютий, ні відносний загальний вміст лімфоцитів в усіх групах не відрізнявся від норми і закономірно не змінювався в процесі бальнеотерапії.

Таблиця 14.2

Вплив бальнеотерапевтичних комплексів на нелімфоїдні елементи лейкограми периферійної крові

	Група (n)	Норма (30)	Контрольна (20)		Жень-шень (7)		Бальзам (10)	
№	Показник		П	К	П	К	П	К
1.	Лейкоцити, Г/л	5,94± 0,18	5,76± 0,28	5,77± 0,19	5,60± 0,49	5,71± 0,42	6,22± 0,49	6,03± 0,30
2.	Моноцити, %	5,5± 0,5	4,4± 0,4	4,5± 0,5	2,6± 0,7*	2,9± 0,3*	3,0± 0,6*	3,3± 0,3*
3.	Моноцити, Г/л	0,33± 0,04	0,26± 0,03	0,26± 0,04	0,14± 0,04*	0,20± 0,04*	0,18± 0,04*	0,20± 0,02*
4.	Еозинофіли, %	3,5± 0,5	3,3± 0,6	3,3± 0,5	3,0± 0,7	2,7± 0,6	4,1± 1,1	2,8± 0,6
5.	Еозинофіли, Г/л	0,20± 0,04	0,18± 0,03	0,19± 0,03	0,17± 0,04	0,16± 0,04	0,26± 0,09	0,17± 0,04
6.	Паличкоядерні нейтрофіли, %	3,5± 0,5	3,7± 0,4	3,3± 0,5	3,7± 0,5	2,4± 0,3	3,0± 0,3	2,9± 0,4
7.	Паличкоядерні нейтрофіли, Г/л	0,21± 0,04	0,23± 0,03	0,20± 0,03	0,21± 0,04	0,14± 0,02	0,18± 0,02	0,18± 0,03
8.	Сегментоядерні нейтрофіли, %	51,8± 3,0	53,2± 1,8	52,8± 1,3	55,7± 3,9	56,0± 3,5	53,4± 3,2	56,9± 2,1
9.	Сегментоядерні нейтрофіли, Г/л	3,08± 0,18	3,05± 0,15	3,03± 0,11	3,08± 0,32	3,17± 0,27	3,31± 0,39	3,49± 0,26

Натомість серед окремих популяцій лімфоцитів констатовано суттєві відхилення. Це, передовсім, зниження відносного вмісту Е-РУЛ на 9-15%, CD3-клітин - на 14-20% за рахунок, головним чином, теофілінрезистентної субпопуляції (на 19-29%) та гелперів (на 16-19%) при нормальному чи на верхній межі норми рівні теофілінчутливої субпопуляції в поєднанні із більш як дворазовим підвищенням вмісту 0-лімфоцитів, тобто функціонально неповноцінних, що узгоджується із зниженням їх функціональної здатності (на 7-13%). Вміст натуральних кіллерів (CD16-клітин) виявився зниженим майже вдвічі, натомість Т-кіллерів (CD8-клітин) - в діапазоні норми чи на верхній її межі. Інтегральний індекс стану Т- і кіллерної ланок імунітету, обчислений на основі 9 відносних показників, коливається в межах 0,75÷0,78 (при нормі - 1), що відповідає

дефіциту I ст. за шкалою Передерия В.Г. и др. (1995) . Індекс D_9 знаходиться в діапазоні -1,85÷-2,18, що теж свідчить про дефіцит Iб ст. за шкалою трускавецької наукової школи бальнеології. Натомість абсолютні показники Т- та К-ланок виявлені біля нижньої межі діапазону норми. Пригнічення В-ланки виражене в меншій мірі (0,74÷0,91; D_8: -0,67÷-0,77), що зумовлено різноскерованими відхиленнями рівня імуноглобулінів, тобто правильніше слід говорити про імунодисфункцію Iа ст. Початковий інтегральний індекс D_{14} фагоцитарної ланки знаходиться в діапазоні -1,70÷-1,95, тобто Iб ст. При цьому в найбільшій мірі виявилися пригніченими механізми бактерицидності.

СБТК, не впливаючи на загальний вміст лімфоцитів, сприяв позитивним зрушенням відносного вмісту його популяцій. Передовсім, сходить нанівець дефіцит Т-популяції, при цьому найсуттєвіше підвищується вміст теофілінрезистентної субпопуляції та гелперів за рахунок, мабуть, експресії рецепторів на 0-лімфоцитах, оскільки вміст останніх суттєво знижується. Це поєднувалося із відновленням функціональної здатності Т-лімфоцитів. Цілком нормалізується вміст NK-клітин за відсутності суттєвих змін вмісту Т-кіллерів (табл. 14.3, 14.4). З-поміж абсолютних показників вірогідні зміни констатовано лише стосовно 0-лімфоцитів (табл. 14.5, 14.6). Інтегральний стан Т- і К-ланок поліпшується на 38,6%: D_{18} зростає від -1,17 до -0,72. Доповнення СБТК жень-шенем дало змогу досягти значно відчутнішого імуномодулюючого ефекту: індекс D_{18} перемістився із зони дефіциту Iа ст. (-1,34) в зону норми (-0,23); величина ефекту складає 83,2%, при цьому розрахований ефект самого фітоадаптогену склав 32,1%. Аналіз курсової динаміки окремих імунних параметрів свідчить, що інтегральна нормалізація досягається за рахунок сприятливих реципрокних змін: збільшення зниженої РБТЛ і зниженого вмісту натуральних кіллерів і гелперів в поєднанні із зниженням підвищеного вмісту 0-лімфоцитів та супресорів. При цьому більшість показників переміщуються до верхньої межі діапазону норми.

Доповнення СБТК бальзамом "Кримський" суттєво не відбилося на його імуномодулюючому ефекті на Т- і кіллерну ланки імунітету. Так, індекс D_{18} зростав від -1,28 до -0,70, тобто на 45,5%. Звідси легко вирахувати, що ефект самого фітоадаптогену складає лише 5,0%.

Таблиця 14.3

Вплив бальнеотерапевтичних комплексів на відносні показники Т- та К-ланок імунітету

	Група (n)	Норма	Контрольна (20)		Жень-шень (7)		Б. "Кримський" (10)	
№	Показник	(30)	П	К	П	К	П	К
1.	Е-РУЛ,	61,4	52,2	59,0	55,6	65,0	52,3	59,5
	%	2,7	2,5*	1,9#	1,8	2,6#	2,9	2,8#
2.	CD3-Л,	72,5	58,5	69,4	62,2	80,6	57,9	70,3
	%	5,2	4,3*	3,8#	3,1*	5,6#	5,1*	5,3#
3.	$Е_{ТФР}$-РУЛ,	42,0	33,9	40,2	29,9	46,7	30,8	40,7
	%	2,8	2,0*	1,8#	1,9*	3,5#	2,6*	3,3#
4.	CD4-Л,	45,6	38,3	41,0	36,7	42,5	36,8	40,7
	%	1,5	0,9*	0,5*	1,1*	0,5#	1,4*	1,1*#
5.	$Е_{ТФч}$-РУЛ,	19,3	18,2	18,8	25,7	18,3	21,4	18,8
	%	1,7	1,0	0,7	2,7	2,0#	1,2	1,9#
6.	РБТЛ на ФГА,	59,4	52,1	58,4	55,2	64,2	52,7	57,0
	%	3,3	2,1	1,7#	1,7	2,6#	2,7	2,7#
7.	0-лімфоцити, %	10,8	25,7	16,8	20,7	7,8	24,4	14,9
		1,2	3,4*	2,4*#	3,2*	3,3#	4,3*	4,0#
8.	CD16-Л,	11,1	5,6	8,3	6,6	9,7	6,4	9,4
	%	1,7	0,7*	0,9#	2,1*	2,1#	1,6*	1,3#
9.	CD8-Л,	22,9	20,3	21,9	28,8	22,5	23,6	21,9
	%	2,0	1,5	1,1	3,5	2,4	1,7	2,4

Примітки: 1. Показники, які вірогідно відрізняються від нормальних, позначені *

2. Вірогідні розбіжності між кінцевими (К) та початковими (П) показниками позначені #.

Таблиця 14.4

Вплив бальнеотерапевтичних комплексів на індекси відхилення від норми відносних показників Т- та К-ланок імунітету

	Група (n)				Контрольна (20)		Жень-шень (7)		Б. "Кримський" (10)	
№	Показник				П	К	П	К	П	К
1.	Е-РУЛ	Cv	0,183	I_D	0,849	0,961	0,906	1,059	0,852	0,969
				d	-1,44	-0,37	-0,91	+0,56	-1,42	-0,30
2.	CD3-Л	Cv	0,283	I_D	0,807	0,957	0,858	1,112	0,798	0,970
				d	-0,77	-0,17	-0,57	+0,45	-0,81	-0,12
3.	$Е_{ТФР}$-РУЛ	Cv	0,253	I_D	0,808	0,958	0,711	1,112	0,733	0,969
				d	-0,96	-0,21	-1,44	+0,56	-1,33	-0,15
4.	CD4-Л	Cv	0,102	I_D	0,839	0,898	0,806	0,931	0,807	0,892
				d	-4,95	-3,13	-5,98	-2,12	-5,95	-3,31
5.	$Е_{ТФч}$-РУЛ	Cv	0,273	I_D	0,943	0,973	1,332	0,947	1,109	0,974
				d	+0,24	+0,12	-1,43	+0,23	-0,47	+0,11
6.	РБТЛ на ФГА	Cv	0,162	I_D	0,877	0,984	0,929	1,080	0,870	0,980
				d	-1,50	-0,20	-0,87	+0,98	-1,58	-0,25
7.	0-лімфоцити	Cv	0,565	I_D	0,406	0,663	0,510	1,456	0,462	0,700
				d	-0,59	-0,34	-0,49	+0,46	-0,54	-0,30
8.	CD16-Л	Cv	0,707	I_D	0,507	0,745	0,594	0,873	0,577	0,846
				d	-0,32	-0,16	-0,26	-0,08	-0,27	-0,10
9.	CD8-Л	Cv	0,326	I_D	0,886	0,955	1,258	0,982	1,029	0,958
				d	-0,34	-0,14	+0,78	-0,05	+0,09	-0,13

Таблиця 14.5

Вплив бальнеотерапевтичних комплексів на абсолютні показники Т- та К-ланок імунітету

	Група (n)	Норма	Контрольна (20)		Жень-шень (7)		Б. "Кримський" (10)	
№	Показник	(30)	П	К	П	К	П	К
1.	Е-РУЛ,	1,30	0,98	1,05	0,94	1,19	1,17	1,17
	Г/л	0,08	0,09*	0,08*	0,09*	0,09#	0,10	0,09
2.	CD3-Л,	1,54	1,11	1,24	1,05	1,48	1,22	1,33
	Г/л	0,11	0,11*	0,12	0,11*	0,13#	0,14	0,12
3.	$Е_{ТФР}$-РУЛ,	0,89	0,64	0,73	0,49	0,84	0,69	0,80
	Г/л	0,06	0,04*	0,07	0,06*	0,09#	0,08*	0,08#
4.	CD4-Л,	0,97	0,72	0,73	0,62	0,77	0,78	0,78
	Г/л	0,06	0,06*	0,05*	0,06*	0,06*	0,07	0,05*
5.	$Е_{ТФч}$-РУЛ,	0,41	0,34	0,32	0,45	0,34	0,48	0,37
	Г/л	0,03	0,03	0,02*	0,06	0,05#	0,03	0,05#
6.	РБТЛ на	1,26	0,97	1,03	0,94	1,17	1,14	1,14
	ФГА, Г/л	0,07	0,08*	0,07*	0,08*	0,08#	0,09	0,07
7.	0-лімфоцити,	0,23	0,48	0,27	0,37	0,13	0,47	0,34
	Г/л	0,03	0,07*	0,04#	0,07	0,05#	0,10*	0,08#
8.	CD16-Л,	0,24	0,10	0,15	0,11	0,18	0,13	0,19
	Г/л	0,03	0,02*	0,02	0,03*	0,04	0,03*	0,03
9.	CD8-Л,	0,49	0,38	0,38	0,50	0,42	0,49	0,42
	Г/л	0,04	0,04	0,03*	0,07	0,06	0,05	0,06

Таблиця 14.6

Вплив бальнеотерапевтичних комплексів на індекси відхилення від норми абсолютних показників Т- та К-ланок імунітету

	Група (n)				Контрольна (20)		Жень-шень (7)		Б. "Кримський" (10)	
№	Показник				П	К	П	К	П	К
1.	Е-РУЛ	Cv	0,391	I_D d	0,758 -0,51	0,809 -0,40	0,868 -0,28	1,05 +0,10	0,848 -0,32	0,871 -0,27
2.	CD3-Л	Cv	0,399	I_D d	0,718 -0,57	0,807 -0,39	0,682 -0,64	0,959 -0,08	0,790 -0,42	0,865 -0,27
3.	$Е_{ТФР}$-РУЛ	Cv	0,452	I_D d	0,722 -0,43	0,815 -0,29	0,710 -0,45	1,11 +0,17	0,732 -0,42	0,867 -0,21
4.	CD4-Л	Cv	0,347	I_D d	0,743 -0,68	0,748 -0,67	0,639 -0,96	0,795 -0,54	0,800 -0,53	0,803 -0,52
5.	$Е_{ТФч}$-РУЛ	Cv	0,401	I_D d	0,829 +0,34	0,791 +0,42	1,212 -0,42	0,920 +0,16	1,096 -0,19	0,879 +0,24
6.	РБТЛ на ФГА	Cv	0,325	I_D d	0,773 -0,69	0,820 -0,55	0,743 -0,78	0,925 -0,23	0,857 -0,43	0,877 -0,37
7.	0-лімфоцити	Cv	0,595	I_D d	0,479 -0,47	0,868 -0,12	0,630 -0,33	1,73 +0,65	0,476 -0,47	0,749 -0,23
8.	CD16-Л	Cv	0,741	I_D d	0,427 -0,33	0,623 -0,22	0,456 -0,32	0,730 -0,16	0,530 -0,27	0,776 -0,13
9.	CD8-Л	Cv	0,411	I_D d	0,777 -0,42	0,776 -0,43	1,027 +0,05	0,861 -0,26	1,004 +0,01	0,856 -0,27

Інтегральний модулюючий ефект СБТК на В-ланку імунітету (табл. 14.7, 14.8) виявився майже аналогічний такому на дві попередні ланки, склавши 35,0% (переміщення індексу D_8 від -0,87 до -0,50).

Таблиця 14.7

Вплив бальнеотерапевтичних комплексів на показники В-ланки імунітету

	Група (n)	Норма	Контрольна (20)		Жень-шень (7)		Бальзам (10)	
№	Показник	(30)	П	К	П	К	П	К
1.	ЕАС-РУЛ, %	27,8 1,9	22,1 1,2*	24,2 0,6	23,7 1,1	27,2 1,3#	23,3 1,2*	25,6 1,2#
2.	ЕАС-РУЛ, Г/л	0,59 0,04	0,42 0,04*	0,45 0,04*	0,41 0,05*	0,50 0,05#	0,51 0,05	0,51 0,04
3.	CD19-Л, %	11,1 0,4	9,6 0,5	10,8 0,1#	10,7 0,2	10,8 0,2	10,1 0,4	10,8 0,2
4.	CD19-Л, Г/л	0,24 0,01	0,19 0,02*	0,19 0,01*	0,18 0,02*	0,20 0,01*	0,21 0,02	0,21 0,01
5.	Ig G, г/л	11,8 1,2	13,7 1,7	10,6 1,4#	8,0 1,6	11,1 2,2#	6,6 1,5*	10,5 1,6#
6.	Ig A, г/л	1,90 0,22	1,04 0,09*	1,16 0,16*	0,71 0,04*	0,83 0,13*	1,22 0,12*	1,42 0,15
7.	Ig M, г/л	1,15 0,10	1,48 0,16	1,13 0,10#	0,86 0,09*	0,89 0,19	0,86 0,10*	0,95 0,13
8.	ЦІК, од.	44 4	65 7*	50 4#	49 2	52 2	43 3	42 2

При цьому констатовано нормалізацію зниженого відносного рівня В-лімфоцитів та підвищеного рівня ЦІК. Додаткове застосування настоянки жень-шеню суттєво не відобразилось на інтегральному ефекті СБТК на В-ланку: приріст індексу D_8 склав 30,6% (від -0,68 до -0,47), звідси випливає, що ефект жень-шеню per se близький до нуля (-3,2%). Натомість бальзам "Кримський" сумісно із стандартними бальнеочинниками сприяє переміщенню інтегрального стану В-ланки до нижньої межі норми (від -0,67 до -0,33), тобто сумісний імуномодулюючий ефект складає 51,2%, а ефект бальзаму per se +12,0%.

Таблиця 14.8

Вплив бальнеотерапевтичних комплексів на індекси відхилення від норми показників В-ланки імунітету

	Група (n)				Контрольна (20)		Жень-шень (7)		Бальзам (10)	
№	Показник				П	К	П	К	П	К
1.	ЕАС-РУЛ	Cv	0,211	I_D d	0,797 -1,46	0,871 -0,92	0,851 -1,07	0,977 -0,16	0,809 -1,37	0,930 -0,50
2.	ЕАС-РУЛ (абс)	Cv	0,409	I_D d	0,711 -0,55	0,754 -0,47	0,691 -0,59	0,854 -0,28	0,819 -0,35	0,837 -0,31
3.	CD19-Л	Cv	0,182	I_D d	0,865 -1,30	0,976 -0,23	0,965 -0,34	0,970 -0,29	0,910 -0,87	0,971 -0,28
4.	CD19-Л (абс)	Cv	0,389	I_D d	0,775 -0,48	0,798 -0,43	0,767 -0,49	0,817 -0,39	0,901 -0,21	0,859 -0,30
5.	Ig G	Cv	0,670	I_D d	1,158 +0,11	0,901 -0,07	0,678 -0,23	0,941 -0,04	0,563 -0,31	-0,892 -0,08
6.	Ig A	Cv	0,386	I_D d	0,548 -0,97	0,609 -0,84	0,376 -1,34	0,436 -1,21	0,642 -0,77	0,747 -0,54
7.	Ig M	Cv	0,539	I_D d	1,283 +0,31	0,978 -0,02	0,745 -0,28	0,776 -0,25	0,747 -0,28	0,826 -0,19
8.	ЦІК	Cv	0,462	I_D d	1,475 +0,71	1,128 +0,19	1,117 +0,18	1,172 +0,26	0,975 -0,04	0,964 -0,05

Стосовно фагоцитарної ланки імунітету (табл. 14.9, 14.10) констатовано, що під впливом СБТК наступає суттєве поліпшення, але без нормалізації, показників, які характеризують здатність нейтрофілів фіксувати на своїй поверхні, поглинати та вбивати мікроби. Це супроводжується підвищенням знижених активності лізоциму слини, лізосомально-катіонного тесту нейтрофілів, нормалізацією активності мієлопероксидази нейтрофілів, спонтанного та активованого тестів з нітросинім тетразолієм, тобто як кисеньнезалежних, так і кисеньзалежних механізмів бактерицидності.

Таблиця 14.9

Вплив бальнеотерапевтичних комплексів на відносні показники фагоцитарної ланки імунітету

	Група (n)	Норма (30)	Контрольна (20)		Жень-шень (7)		Бальзам "Кримський" (10)	
№	Показник		П	К	П	К	П	К
1.	Нейтрофіли загальні, %	57,8 1,6	56,8 1,8	56,4 1,3	58,9 4,3	58,0 3,9	56,1 3,2	59,5 2,1
2.	$C_{3b}R^+$-нейтрофіли, %	66,4 2,3	52,9 1,4*	60,9 1,1*#	54,4 3,0*	62,6 2,5#	57,0 3,2*	65,9 2,5#
3.	$FcIgGR^+$-нейтрофіли, %	80,7 1,2	70,5 1,3*	77,2 0,7*#	70,8 3,9*	78,1 1,6#	73,4 2,2*	79,9 1,4#
4.	Фагоцитарний індекс, %	73,5 2,3	57,8 1,9*	67,6 1,2*#	58,9 5,0*	69,3 2,7#	62,4 3,6*	72,6 2,5#
5.	Індекс кіллінгу, %	68,0 4,2	44,8 0,4*	48,6 0,4*#	44,6 1,3*	48,7 0,8*#	45,1 0,8*	50,2 0,8*#
6.	Лізосомально-катіонний тест, од.	1,62 0,04	1,40 0,02*	1,53 0,02*#	1,43 0,07*	1,56 0,04#	1,47 0,05*	1,62 0,04#
7.	Мієлопероксидаза, од.	2,58 0,03	2,41 0,02*	2,52 0,01#	2,42 0,04*	2,54 0,03#	2,46 0,04*	2,57 0,03#
8.	НСТТ спонтанний, %	8,1 1,3	15,9 2,2*	8,4 0,3#	19,0 3,1*	9,3 0,6#	14,5 2,0*	10,6 1,0
9.	НСТТ активований, %	40,7 0,6	37,9 0,8*	40,7 0,1#	36,7 1,1*	40,3 0,2#	38,4 0,7*	39,7 0,5
10.	Мікробне число, бактерій/фагоцит	6,0 0,2	5,0 0,3*	6,8 0,3*#	4,0 0,3*	6,6 0,5#	3,4 0,2*	7,7 0,6*#
11.	Лізоцим слини, мг/л	181 5	160 5*	171 8	143 4*	169 7#	150 4*	164 5*#

Таблиця 14.10

Вплив бальнеотерапевтичних комплексів на індекси відхилення від норми відносних показників фагоцитарної ланки імунітету

	Група (n)				Контрольна (20)		Жень-шень (7)		Б. "Кримський" (10)	
№	Показник				П	К	П	К	П	К
1.	Нейтрофіли загальні, %	Cv	0,160	I_D d	0,984 -0,21	0,976 -0,30	1,018 +0,23	1,003 +0,04	0,971 -0,37	1,029 +0,37
2.	$C_{3b}R^+$-нейтрофіли, %	Cv	0,157	I_D d	0,797 -2,64	0,917 -1,07	0,819 -2,35	0,943 -0,74	0,858 -1,84	0,992 -0,10
3.	$FcIgGR^+$-нейтрофіли, %	Cv	0,150	I_D d	0,874 -1,80	0,957 -0,61	0,877 -1,75	0,968 -0,46	0,910 -1,28	0,990 -0,14
4.	Фагоцитарний індекс, %	Cv	0,171	I_D d	0,786 -2,35	0,919 -0,88	0,801 -2,18	0,942 -0,63	0,849 -1,65	0,988 -0,13
5.	Індекс кіллінгу, %	Cv	0,180	I_D d	0,659 -3,37	0,714 -2,82	0,657 -3,39	0,717 -2,80	0,663 -3,33	0,739 -2,58
6.	Лізосомально-катіонний тест, од.	Cv	0,170	I_D d	0,864 -1,51	0,942 -0,64	0,883 -1,30	0,962 -0,43	0,906 -1,04	0,998 -0,02
7.	Мієлопероксидаза, од.	Cv	0,155	I_D d	0,935 -0,87	0,976 -0,32	0,939 -0,81	0,983 -0,22	0,954 -0,61	0,997 -0,03
8.	НСТТ спонтанний, %	Cv	0,544	I_D d	0,510 -0,53	0,960 -0,04	0,426 -0,62	0,873 -0,14	0,561 -0,47	0,761 -0,26
9.	НСТТ активований, %	Cv	0,160	I_D d	0,933 -0,84	1,0 0	0,901 -1,23	0,990 -0,12	0,944 -0,70	0,975 -0,31
10.	Мікробне число, бактерій/фагоцит	Cv	0,301	I_D d	0,841 -0,56	1,14 +0,50	0,667 -1,18	1,09 +0,34	0,558 -1,56	1,29 +1,03
11.	Лізоцим слини, мг/л	Cv	0,130	I_D d	0,883 -2,21	0,943 -1,08	0,793 -3,92	0,936 -1,22	0,828 -3,25	0,907 -1,76

Розраховані індекси фагоцитарної ємності нейтрофілів та їх бактерицидної здатності (табл. 14.11, 14.12) наближаються впритул до нижньої межі зони норми, а мікробна ємність нейтрофілів нормалізується цілком. Індекс D_{14} інтегрального стану фагоцитарної ланки поліпшується на 44,2%, переміщуючись із зони Іб ст. (-1,74) у зону Іа ст. (-0,97).

Таблиця 14.11

Вплив бальнеотерапевтичних комплексів на абсолютні показники фагоцитарної ланки імунітету

	Група (n)	Норма (30)	Контрольна (20)		Жень-шень (7)		Бальзам "Кримський" (10)	
№	Показник		П	К	П	К	П	К
1.	Нейтрофіли, Г/л	3,43± 0,18	3,25± 0,16	3,24± 0,12	3,25± 0,25	3,28± 0,29	3,61± 0,43	3,66± 0,29
2.	Фагоцитарна ємність, Г/л	2,52± 0,12	1,87± 0,11*	2,19± 0,09*#	1,91± 0,25*	2,28± 0,22#	2,14± 0,24	2,69± 0,19#
3.	Мікробна ємність, Г/л	15,13± 1,09	9,34± 0,72*	14,86± 0,75#	7,71± 1,17*	15,03± 1,93#	7,25± 1,03*	20,50± 2,34*#
4.	Бактерицидна здатність нейтрофілів, Г/л	10,29 0,59	4,22 0,34*	7,26 0,42*#	3,51 0,61*	7,40 1,05*#	3,28 0,43*	10,40 1,25#

Таблиця 14.12

Вплив бальнеотерапевтичних комплексів на індекси відхилення від норми абсолютних показників фагоцитарної ланки імунітету

	Група (n)				Контрольна (20)		Жень-шень (7)		Б. "Кримський" (10)	
№	Показник				П	К	П	К	П	К
1.	Нейтрофіли	Cv	0,279	I_D d	0,948 -0,21	0,945 -0,23	0,948 -0,21	0,955 -0,18	1,013 +0,05	1,066 +0,27
2.	Фагоцитарна ємність нейтрофілів	Cv	0,298	I_D d	0,742 -0,93	0,870 -0,47	0,757 -0,87	0,904 -0,35	0,848 -0,55	1,067 +0,24
3.	Мікробна ємність нейтрофілів	Cv	0,378	I_D d	0,617 -0,86	0,982 -0,04	0,509 -1,10	0,993 -0,01	0,479 -1,17	1,355 +0,79
4.	Бактерицидна здатність нейтрофілів	Cv	0,398	I_D d	0,410 -1,19	0,706 -0,59	0,341 -1,33	0,719 -0,57	0,318 -1,38	1,011 +0,02

Ні настоянка жень-шеню, ні бальзам "Кримський", вкючені у склад СБТК, не в змозі суттєво посилити вплив останнього на фагоцитарну ланку. Так, в першому випадку стимулюючий ефект складає 52,7% (зсув індексу D_{14} від -1,95 до -0,92), а в другому - 53,2% (переміщення від -1,70 до -0,80). Розраховані ефекти per se складають +5,9% і +6,3% для жень-шеню і бальзаму відповідно.

14.3. Вплив на стан адаптації

При порівняльному дослідженні ефектів фітоадаптогенів на параметри адаптації констатовано (табл. 14.13, 14.14), що під впливом СБТК суттєво підвищується знижений рівень екскреції з сечею метаболітів глюкокортикоїдів, тоді як дещо підвищений рівень екскреції метаболітів андрогенів залишається таким без змін. Індекс адаптації Поповича як інтегральна характеристика загальної адаптаційної реакції організму, початково суттєво знижений, зростав майже вдвічі, що є відображенням адаптогенної дії СБТК. Симпатичний тонус, оцінений за амплітудою моди кардіоінтервалограми, проявляв лише тенденцію до підвищення, натомість вагальний тонус, оцінений за варіаційним розмахом, вірогідно знижувався, що за відсутності змін величини моди дало півтораразове підвищення індексу напруження Баєвського, але в межах ейтонії. Індекс Тесленка проби "сидячи-стоячи" як маркер якості регуляції серцево-судинної системи закономірно не змінювався.

Таблиця 14.13

Вплив різних бальнеофітотерапевтичних комплексів на стан адаптації дітей

№	Група (n)	Контрольна (20)			Жень-шень (7)			Бальзам (10)		
	Показник	П	К	Δ%	П	К	Δ%	П	К	Δ%
1.	17-КС сечі, мг/добу	4,87± 0,39	4,80± 0,37	-1,2± 2,7	4,81± 0,28	4,93± 0,83	+3,2± 2,9	4,95± 0,14	5,17± 0,09	+4,8± 2,2*
2.	17-ОКС сечі, мг/добу	2,35± 0,14	2,60± 0,14	+19,0± 9,2*	2,11± 0,25	1,70± 0,23	-13,0 ±8,5	2,19± 0,19	2,26± 0,20	+13,5± 6,1*
3.	Індекс адаптації Поповича, од. ГКУ	1,74± 0,13	3,33± 0,46	+91± 14,1*	1,79± 0,20	3,76± 0,82	+110± 9,4*	1,69± 0,24	4,31± 0,51	+155± 20,6*
4.	Симпатотонус (АМо), %	34,6± 2,8	37,4± 2,9	+8,1± 4,0	34,1± 0,9	47,8± 1,1	+40,2± 3,2*	32,3± 3,8	36,7± 5,4	+13,6± 6,1*
5.	Ваготонус (ΔХ), с	0,33± 0,03	0,28± 0,03	-15,2± 6,8*	0,28± 0,03	0,17± 0,03	-39,3± 10,7*	0,33± 0,03	0,35± 0,05	+6,1± 5,5
6.	Гуморальні впливи (Мо), с	0,83± 0,04	0,83± 0,03	-1,0± 3,6	0,77± 0,02	0,78± 0,04	+2,1± 5,0	0,79± 0,03	0,96± 0,05	+21,5± 6,7*
7.	Індекс напруження Баєвського, од.	86± 14	126± 23	+46,5± 19,5*	83± 9	216± 39	+160± 46*	75± 17	85± 24	+13,3± 6,6
8.	Індекс Тесленка, од.	3,47± 0,50	3,46± 0,32	-0,3± 10,4	3,64± 0,61	3,79± 0,90	+4,1± 10,7	3,40± 0,28	4,20± 0,42	+23,5± 10,5*

Примітка: П - початок, К - кінець курсу; Δ% - ефекти терапії, вірогідні серед яких позначені *.

Таблиця 14.14

Вплив різних бальнеофітотерапевтичних комплексів на індекси адаптації дітей

	Група (n)				Контрольна (20)		Жень-шень (7)		Б. "Кримський" (10)	
№	Показник				П	К	П	К	П	К
1.	17-КС	Cv	0,262	I_D d	1,133 +0,70	1,118 +0,62	1,110 +0,58	1,149 +0,78	1,155 +0,81	1,205 +1,08
2.	Ваготонус (ΔХ)	Cv	0,420	I_D d	1,467 +0,95	1,244 +0,50	1,244 +0,50	0,756 -0,50	1,467 +0,95	1,556 +1,13
3.	17-ОКС	Cv	0,271	I_D d	0,823 +0,87	0,904 +0,47	0,793 +1,01	0,639 +1,77	0,823 +0,87	0,899 +0,50
4.	Симпатотонус (АМо)	Cv	0,334	I_D d	0,865 +0,44	0,935 +0,21	0,853 +0,48	1,195 -0,63	0,808 +0,62	0,917 +0,27
5.	Індекс адаптації Поповича	Cv	0,346	I_D d	0,316 -2,06	0,605 -1,19	0,325 -2,03	0,684 -0,95	0,307 -2,08	0,784 -0,65
6.	Індекс Тесленка	Cv	0,523	I_D d	0,434 -0,74	0,433 -0,75	0,455 -0,72	0,474 -0,69	0,425 -0,76	0,525 -0,62

Інтегральний ефект СБТК на стан адаптації, обчислений за величинами 6 параметрів, складає +33,6%, при цьому констатовано досягнення нижньої межі зони норми (переміщення від -0,64 до -0,42). СБТК, доповнений настоянкою жень-шеню, теж не справляє ефекту на екскрецію 17-КС, натомість спричиняє тенденцію до поглиблення глюкокортикоїдної гіпофункції. У підсумку ІАП зростає дещо в більшій мірі, ніж в контрольній групі. На відміну від останньої, в даній групі констатовано відчутні реципрокні зміни симпатичного і вагального тонусів, так що індекс напруження Баєвського зростає в півтора раза, відображуючи зміщення вегетативного гомеостазу із зони ейтонії в зону симпатотонії. Разом з тим, індекс Тесленка закономірно не змінюється. Індекс інтегрального стану адаптації переміщується від -0,68 до +0,53, розрахований ефект самого жень-шеню складає +108%. Додаткове застосування бальзаму "Кримський" дещо обмежує стимулюючий вплив СБТК на екскрецію 17-ОКС, натомість сприяє дальшому приросту початково підвищеної екскреції 17-КС. Це супроводжується максимальним підвищенням ІАП, до нижньої зони норми. Стосовно вегетативного гомеостазу констатовано поєднання помірної активації симпатичних регуляторних впливів із збереженням рівня вагального тонусу, що за збільшення величини моди зумовлює в підсумку збереження індексу напруження Баєвського в зоні ейтонії. Інтегральний адаптогенний ефект, обчислений із врахуванням 6 показників, зростає від -0,61 до +0,57, при цьому ефект бальзаму per se складає +120%.

Таблиця 14.15

Вплив різних бальнеофітотерапевтичних комплексів на індекси відхилення від норми окремих ланок пристосувально-захисної системи у мешканців радіаційно забруднених теренів

			Лікувальний комплекс		
Ланка	I		СБТК (контроль)	СБТК + жень-шень	СБТК+Бальзам "Кримський"
Адаптація	6	Di Df E, % E_{Ph},%	-0,639 -0,424 +33,6 -	-0,683 +0,535 +178,3 +108,3	-0,606 +0,571 +194,2 +120,2
Т- і К-ланки імунітету	18	Di Df E, % E_{Ph},%	-1,167 -0,716 +38,6 -	-1,342 -0,226 +83,2 +32,1	-1,278 -0,697 +45,5 +5,0
В-ланка імунітету	8	Di Df E, % E_{Ph},%	-0,765 -0,497 +35,0 -	-0,684 -0,474 +30,6 -3,2	-0,668 -0,326 +51,2 +12,0
Фагоцитарна ланка імунітету	14	Di Df E, % E_{Ph},%	-1,739 -0,971 +44,2 -	-1,953 -0,923 +52,7 +5,9	-1,700 -0,795 +53,2 +6,3

Примітки. I - кількість врахованих параметрів ланки; Di - стан ланки до лікування; Df - стан ланки після лікування; E% - ефект лікування; E_{Ph}% - розрахунковий ефект фітоадаптогену.

Отже, стандартний бальнеотерапевтичний комплекс курорту Трускавець чинить сприятливий модулюючий вплив на Т-, кіллерну, В- і фагоцитарну ланки імунітету. Класичний фітоадаптоген жень-шень, застосований сумісно із СБТК, посилює ефект останнього на Т- і кіллерну ланки імунітету, сприяючи нормалізації їх стану, проте не змінює суттєво ефектів СБТК на В- і фагоцитарної ланки. Вітчизняний фітоадаптоген бальзам "Кримський", включений у склад СБТК, не чинить суттєвого додаткового впливу на Т-, кіллерну і фагоцитарну ланки, натомість посилює вплив на В-ланку, сприяючи її нормалізації.

Відзначені потенціюючі впливи фітоадаптогенів на імунотропні ефекти СБТК асоціюються із посиленням адаптогенної дії останнього.

РОЗДІЛ 15
ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ РЕАБІЛІТАЦІЇ ПРАЦЕЗДАТНОСТІ

У школярів рівень розумової працездатності оцінено за коректурним тестом Анфимова, фізичної працездатності - методом східцевої проби в модифікації Душаніна С.А. та ін. (1982). Метод полягає у ритмічному підйомі на сходинку (висота 37 см) і опусканні з неї 90 разів впродовж 3 хв. При цьому враховується як пульсова реакція на навантаження (потужність якого складає 2,412 Вт/кг), так і швидкість відновлення. Індекс працездатності (ІП) автори пропонують обчислювати за формулою:

ІП = ($П_1$ + $П_2$ + $П_3$ – 200) / 10, де

$П_1$ – пульс за 1 хв в положенні сидячи після 5 хв відпочинку;

$П_2$ – пульс за перші 10 сек після навантаження, помножений на 6;

$П_3$ – пульс за перші 10 сек другої хвилини відновлення, помножений на 6.

Дана формула не враховує фактичного часу (t), затраченого на 90 сходжень, тому Попович І.Л. (1996) запропонував свій варіат індексу (ІПП):

ІПП = 180 * 100 / ($П_1$ + $П_2$ + $П_3$ – 200) * t

Разом з тим, ми обчислювали класичні індекси PWC_{170} та VO_2 max (Аулик И.В., 1979, Белоцерковский З.Б., 1986).

З огляду на детермінованість рівня фізичної працездатності статтю та віком, отримані показники слід співвідносити з належними. Використавши таблицю статево-вікових нормативів PWC_{170} та маси тіла, а також формулу Карпмана В.Л., Белоцерковского З.Б. и Любиной Б.Г (1982), розраховано належні величини PWC_{170} та $VO_{2\ max.}$ (Попович І.Л. та ін., 2005).

Про стан систем транспорту кисню судили за даними проб Штанге, Генча, O_2-ємністю крові, яку обчислювали за вмістом в ній гемоглобіну та її загальним об'ємом.

Фізичну працездатність ліквідаторів оцінено за субмаксимальним велоергометричним тестом в його щадному варіанті "пробі PWC з врахуванням віку обстежуваних" (Белоцерковский З.Б., 1986). Автор рекомендує під час першого навантаження тривалістю 5 хв задавати для осіб, котрі не займаються фізичною працею чи з передбачуваною низькою фізичною працездатністю, роботу потужністю 0,5 Вт/кг при частоті педалювання 60-75 об/хв. При першому навантаженні частоту серцевих скорочень визначають аускультативно впродовж останніх 30 сек роботи. Перед другим навантаженням - трихвилинний відпочинок, впродовж якого ЧСС, як правило, відновлюється до початкового чи близького до нього рівня. Потужність другого навантаження автор рекомендує підібрати такою, щоби ЧСС під кінець його була близькою до вирахованою за формулою:

ЧСС = (220 - вік) * 0,87,

виходячи з того, що при цьому вона вкладеться в зону оптимального для даного віку функціонування апарату кровообігу.

Амосов Н.М. и Бендет Я.Л. (1989) вважають необхідним після кожного навантаження вимірювати АТ.

Оцінку фізичної працездатності зазвичай виражають у вигляді PWC_{170} або PWC_{150}, обчисленої за формулою Карпмана В.Л. (1982). Є й інший варіант - у вигляді ватт-пульсу, тобто потужності у Вт на одне серцеве скорочення (Амосов Н.М. и Бендет Я.Л. (1989).

Відомо, що в практиці лікарського контролю використовуються 1-2-3-моментні функціональні проби з врахуванням реакцій ЧСС та АТ і виділенням нормо-, гіпер-, гіпо- та дистонічного їх типів, але без чіткої кількісної оцінки (Куколевский Г.М., 1975). В цьому плані вигідно відрізняється індекс ефективності роботи серця Aptecar (Белоконь Н.А., Кубергер М.Б., 1987). З огляду на це, Ружило С.В. та ін. (2003) запроновано враховувати індекси тахікардійної (мВт/кг*удар) і тахікардійно-гіпертензивної (мкВт/кг*удар*мм рт.ст.) реакцій, відповідно ІТКР і ІТКГТР.

Окрім того, враховували класичні величини індексу напруження Оріе ("подвійного добутку"):

ІН = Атс * ЧСС / 100

та індексу Кердо:

ІК = (ЧСС / Атд - 1) * 100.

Для дослідження застосовували велоергометр "ТУНТУРІ" (Фінляндія).

Про стан деяких психологічних функцій судили за даними комп'ютерного тестування за програмою "Комплексное тестирование уровня функционального состояния человека" (УкрРНПФ "Медицина-Экология", 1996).При цьому швидкісні функції ЦНС оцінювали за мінімальним часом переробки інформації (МЧПІ), часом простої зорово-рухової реакції (ЧПЗРР), кількістю правильно відтворених мінімальних чисел (КПВМЧ), відсотком правильно розв'язаних задач на додавання

(ВПРЗД) та віднімання (ВПРЗВ). Про працездатність та надійність обробки інформації ЦНС судили за відсотками правильних та неправильних відповідей та їх часом. Отримані величини співвідносили до належних для кожного обстеженого.

15.1. Мешканці радіаційно забруднених теренів

Порівняльні дослідження ефектів фітоадаптогенів на параметри розумової і фізичної працездатності дітей проведено на цьому ж контингенті, на котрому тестувались адаптогенні та імунотропні ефекти.

За даними коректурної проби (табл. 15.1), СБТК сприяє підвищенню як швидкості обробки інформації, про що свідчить збільшення кількості пройдених за 120 сек знаків (КЗ), так і якості обробки, відображенням чого є зменшення кількості помилок (КП). В результаті індекс розумової працездатності S, обчислений за формулою:

S = (0,59 КЗ - 2,8 КП)/120,

зростає на 29,3%. Інтегральний ефект з врахуванням 4 параметрів складає 1,402.

Бальзам, не впливаючи вірогідно на збільшення швидкості обробки інформації, підвищує її якість. Інтегральний індекс ефективності даної схеми бальнеофітотерапії складає 1,871, в тому числі бальзаму per se 1,335. Ефект комплексу з жень-шенем - 1,619, самого жень-шеню - 1, 155.

Таблиця 15.1

Вплив різних бальнеофітотерапевтичних комплексів на розумову працездатність дітей

№	Група (n)	Контрольна (20)			Жень-шень (7)			Бальзам (10)		
	Показник	П	К	Δ%	П	К	Δ%	П	К	Δ%
1.	Кількість знаків	258± 15	301± 15	+24,3± 6,4*	250± 15	312± 23	+28,3± 12,3*	241± 24	287± 27	+19,9± 3,2*
2.	Кількість помилок	3,3± 0,8	2,3± 0,4	-30,3± 12,3*	2,9± 0,4	1,6± 0,6	-44,8± 19,0*	3,7± 1,0	1,3± 0,4	-64,9± 10,9*
3.	КП на 500 знаків	6,2± 1,7	3,7± 0,6	-40,3± 9,6*	5,8± 0,9	2,6± 1,0	-55,2± 17,2*	6,8± 1,8	2,4± 0,8	-64,7± 11,7*
4.	Індекс S, дв. од./с	1,19± 0,07	1,42± 0,07	+29,3± 6,9*	1,16± 0,07	1,49± 0,11	+32,3± 14,8*	1,10± 0,11	1,37± 0,13	+26,6± 6,0*

Стосовно фізичної працездатності, якщо судити за результатами степ-тесту (табл. 15.2, 15.3), виявлено, що вона дещо перевищує належну. Це узгоджується з підвищеним рівнем екскреції андрогенів, а також наявністю ваготонії. Ваготонія зумовлює утримання на належному рівні часу затримки дихання на вдиху за рахунок підвищення ефективності використання кисню попри знижений вміст гемоглобіну. В результаті застосування СБТК стан фізичної працездатності та систем транспорту кисню майже не змінюється: інтегральний ефект складає 1,074. Жень-шень прискорює реституцію пульсу через 1 хв після припинення стандартного навантаження, проте зменшує приріст часу затримки дихання, в результаті інтегральний ефект залишається аналогічним: 1,064. Бальзам уповільнює приріст індексу тесту Душаніна і цілком нівелює поліпшення тесту Штанге, так що інтегральний ефект комплексу виявляється нижчим за контрольний: 1,034, при цьому ефект самого бальзаму складає 0,963.

Таблиця 15.2

Вплив різних бальнеофітотерапевтичних комплексів на фізичну працездатність та системи транспорту кисню дітей

№	Група (n)	Контрольна (20)			Жень-шень (7)			Бальзам (10)		
	Показник	П	К	Δ%	П	К	Δ%	П	К	Δ%
1.	PWC_{170}, Вт/кг	2,42± 0,04	2,50± 0,04	+3,95± 2,0	2,51± 0,06	2,59± 0,08	+3,5± 3,7	2,55± 0,08	2,61± 0,09	+2,6± 3,3
2.	VO_{2max}, мл/кг·хв	54,5± 1,5	55,4± 1,3	+2,0± 1,0	59,0± 3,7	59,6± 4,3	+0,5± 1,5	62,0± 2,2	62,4± 2,5	+0,6± 1,5
3.	Індекс працездатності	0,59± 0,03	0,61± 0,03	+6,5± 4,9	0,58± 0,03	0,70± 0,04	+20,5± 9,0*	0,65± 0,05	0,73± 0,07	+13,7± 6,2*
4.	Проба Штанге, с	38± 3	45± 3	+25,9± 9,8*	34± 5	37± 5	+8,8± 3,6*	38± 4	38± 5	+0,5± 10,2
5.	Проба Генча, с	26± 2	34± 3	+30,8± 9,9*	32± 5	35± 5	+9,4± 5,2	21± 2	27± 2	+28,6± 8,5*
6.	Гемоглобін, г/л	129,3± 0,8	129,9± 0,7	+0,4± 0,2	127,3± 0,9	127,4± 0,7	+0,1± 0,3	128,6± 0,9	128,8± 1,0	+0,2± 0,5

Таблиця 15.3

Вплив різних бальнеофітотерапевтичних комплексів на індекси фізичної працездатності та транспорту кисню дітей

	Група (n)		Контрольна (20)		Жень-шень (7)		Б. "Кримський" (10)	
№	Показник		П	К	П	К	П	К
1.	PWC_{170}	I_D	1,168	1,214	1,181	1,213	1,203	1,227
2.	VO_{2max}	I_D	1,056	1,076	1,043	1,052	1,102	1,109
3.	Індекс працездатності Поповича	I_D	1,076	1,116	1,062	1,267	1,174	1,329
4.	Проба Штанге	I_D	0,910	1,079	0,876	0,949	0,978	0,972
5.	Проба Генча	I_D	1,266	1,623	1,644	1,833	1,082	1,405
6.	Гемоглобін	I_D	0,954	0,958	0,966	0,968	0,976	0,978

Стосовно базальних параметрів гемодинаміки констатовано відсутність суттєвого впливу лікувальних комплексів на артеріальний тиск, разом з тим, індекс Кердо в контрольній групі та групі жень-шеню знижувався, тоді як в групі бальзаму - проявляв тенденцію до зростання (табл. 15.4).

Таблиця 15.4

Вплив різних бальнеофітотерапевтичних комплексів на деякі параметри гемодинаміки дітей

№	Група (n)	Контрольна (20)		Жень-шень (7)		Бальзам (10)	
	Показник	П	К	П	К	П	К
1.	Систолічний тиск, мм Hg	100,8± 2,5	103,5± 2,5	98,0± 1,7	100,0± 0,5	99,3± 2,7	100,8± 2,5
2.	Діастолічний тиск, мм Hg	58,8± 1,7	61,5± 3,0	60,0± 1,0	60,2± 1,0	60,0± 0,9	60,8± 0,6
3.	Частота ритму, $хв^{-1}$	77,8± 0,5	72,0± 1,8#	77,0± 0,8	74,0± 1,0	77,7± 1,2	78,8± 0,9
4.	Індекс Кердо	35± 4	22± 2#	28± 1	23± 1#	27± 3	34± 8

З метою виявлення параметрів, які зумовлюють розбіжності між трьома групами за сукупністю цих параметрів застосовано дискримінантний аналіз (метод forward stepwise). Із 84 зареєстрованих параметрів програмою відібрані в якості класифікаційних 10 (табл. 15.5).

Як бачимо, розбіжності між групами-кластерами визначаються параметрами адаптації, фагоцитарної і В-ланок імунітету, фізичної працездатності та гемодинаміки.

Віддалі Mahalanobis, як обернена міра близькості, між кластерами склали: контроль - жень-шень – 3,11 (F=3,24; p=0,008); контроль - бальзам – 3,44 (F=5,33; p=0,0003), натомість між кластерами жень-шень - бальзам розбіжність виявилась несуттєвою – 2,42 (F=1,55; p=0,18).

Розділяюча (класифікуюча) інформація міститься у двох дискримінантних функціях (радикалах): у I - 79,8% дискримінантних можливостей, у II - решта 20,2%. Коефіцієнт канонічної кореляції (r^*), як міра залежності між дискримінантною функцією і групами, складає в першому випадку 0,84 (Wilks' Λ=0,182; χ^2=50,2; p=0,0002), в другому - 0,615 (Wilks' Λ=0,622; χ^2=14,0; p=0,12). Іншими словами, доля дисперсії ($\eta^2=r^{*2}$), яка пояснюється відмінностями між групами, для I канонічної функції складає 0,706, для II - 0,378.

I канонічна функція корелює із активованим тестом з нітросинім тетразолієм (r=0,29), екскрецією 17-КС (r=0,27) та максимальним вбиранням кисню (r=-0,26); II функція - з мікробною ємністю нейтрофілів (r=-0,43) та екскрецією 17-ОКС (r=-0,42).

Потужність дискримінації (за критерієм Wilks' Λ) складає 0,182; значення F-статистики, зв'язаної з Wilks' Λ: approx. F (20,5) = 3,36; p<0,0003.

Чітка розбіжність між контрольною та дослідними групами, як і відсутність такої між останніми, візуалізована на рис. 13.1. Як видно, контрольна група характеризується майже виключно позитивними величинами I радикалу та широким різноспрямованим розсіюванням величин II радикалу. Натомість групи-кластери G і B, чітко відмежовані від контрольної, між собою перекриваються.

Таблиця 15.5.

Підсумки дискримінантного аналізу факторів, які характеризують ефект лікувального комплексу на пристосувально-захисні системи дітей

		Кластер	СБТК	СБТК+Жень-шень	СБТК+Б. "Кримський"		
№	Змінна						
1.	17-ОКС сечі, мг/добу	X±m CCF	2,60±0,14 53,0	1,70±0,23 50,6	2,17±0,21 53,8	Λ F	0,76 5,36
2.	Мікробна ємність нейтрофілів, Г/л	X±m CCF	14,9±0,8 8,26	15,0±1,9 8,18	20,5±2,1 8,57	Λ F	0,58 5,18
3.	VO_{2max}, мл/кг*хв	X±m CCF	55,4±1,3 8,12	59,6±4,4 7,85	62,4±2,5 8,09	Λ F	0,49 4,53
4.	Моноцити, %	X±m CCF	4,5±0,5 22,6	2,9±0,3 20,9	3,3±0,3 21,4	Λ F	0,43 4,10
5.	17-КС сечі, мг/добу	X±m CCF	6,13±0,38 13,3	4,93±0,23 12,1	5,13±0,11 12,0	Λ F	0,38 3,77
6.	Діастолічний тиск, % належного	X±m CCF	79,2±2,8 0,67	85,5±0,3 0,91	86,5±0,9 1,02	Λ F	0,33 3,64
7.	Індекс Кердо	X±m CCF	22,4±1,8 -0,41	23,0±1,0 -0,31	33,6±7,8 -0,16	Λ F	0,29 3,47
8.	Тест з нітросинім тетразолієм активований, %	X±m CCF	40,7±0,1 88,0	40,3±0,2 85,5	39,7±0,5 85,3	Λ F	0,25 3,42
9.	В-лімфоцити, %	X±m CCF	24,3±0,6 -9,02	27,2±1,2 -8,34	25,9±1,1 -8,23	Λ F	0,20 3,60
10.	Лізоцим, мг/л	X±m CCF	10,7±0,6 107,2	9,3±0,6 104,6	11,4±0,6 106,9	Λ F	0,18 3,36
		Constant	-2732	-2608	-2669		

Примітки. 1. X±m - початкові середні значення змінних та їх стандартні похибки.
2. CCF - коефіцієнти класифікуючих функцій.
3. Constant - константи класифікуючих функцій.
4. F, Λ - параметри статистики Wilks (для всіх змінних p<0,001).

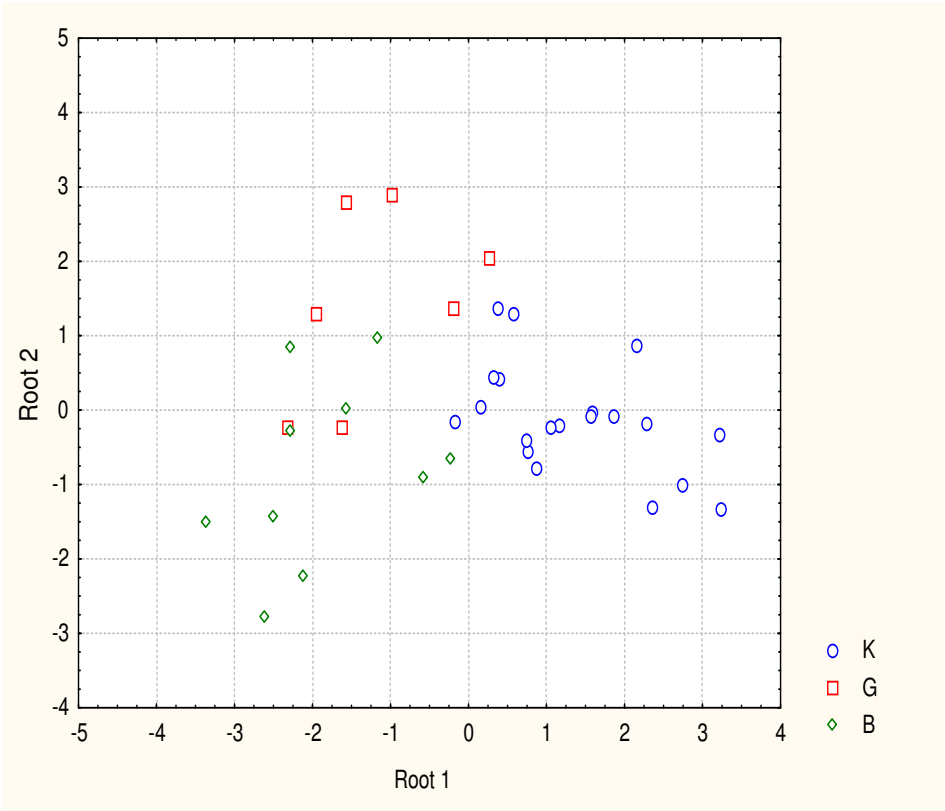


Рис. 15.1. Діаграма розсіювання канонікальних коренів кінцевих параметрів дітей, котрі отримували СБТК (К), СБТК+жень-шень (G) чи СБТК+ бальзам "Кримський" (В).

15.2. Ліквідатори аварії на ЧАЕС

Для оцінки впливу бальзаму "Кримський" на фізичну та розумову працездатність ліквідаторів було сформовано групу із 24 мужчин. Фізична працездатність, судячи за показником тахікардійної реакції при роботі субмаксимальної потужності, у 72% обстежених знаходилася нижче від нижньої межі норми (11,9 мВт/удар*кг), ще у 17% - була меншою від величини середньої норми (14,37 мВт/удар*кг). В цілому по контингенту індекс фізичної працездатності склав 10,45 мВт/удар*кг, тобто 73% від середньої норми. Результати тестування психо-фізіологічних функцій виявилися неоднозначними (табл. 15.6).

Таблиця 15.6

Характеристика параметрів працездатності та надійності обробки інформації ЦНС ліквідаторів

№	Назва параметрів	X	Δ X ± m
А.	Відсоток (абсолютний)		
1.	Правильних відповідей	28,3	-12,6±5,5*
2.	Неправильних відповідей	23,3	-0,3±4,0
3.	Ненатискань на клавішу	48,4	+13,0±5,0*
Б.	Середній час (мсек)		
1.	Правильних відповідей	367	-118±39**
2.	Неправильних відповідей	439	-36±48
3.	Експозицій сигналу	500	-118±12***

Примітка: X - середнє значення; ΔX ± m - середнє відхилення від належної величини та його стандартна похибка; вірогідність відхилення P<0,05 - *; 0,01 - **;0,001 - ***.

Показано, що 78% обстежених давали менший від належного відсоток правильних відповідей, 67% частіше від належного не натискали на клавішу, що відбилося у зниженні першого показника на 31 відносний % і підвищенні другого на 37 відносних %. При цьому абсолютний відсоток неправильних відповідей не відрізнявся від належного (табл.15.7). Разом з тим, час правильних відповідей виявився на 24% коротшим від належного.

При дослідженні швидкісних функцій ЦНС констатовано прискорення переробки інформації у 89% осіб, що дало скорочення мінімального часу стосовно належного на 44%. Кількість правильно відтворених елементів перевищувала належну у 83% осіб, перевищення склало 69%. При цьому зорово-рухова реакція у 39% осіб виявилася прискореною, у такої ж кількості - сповільненою, а у 22% - в межах належної. Інші параметри теж закономірно не відхилялися від належних величин.

Таблиця 15.7

Характеристика параметрів швидкісних функцій ЦНС ліквідаторів

№	Назва параметрів	X	ΔX ± m
1.	Мінімальний час переробки інформації (мсек)	193	-153±58**
2.	Час простої зорово-рухової реакції (мсек)	257	+2±2
3.	Кількість правильно відтворених елементів пред'явлення	3,67	+1,50±0,27***
4.	Кількість правильно відтворених мінімальних чисел	2,99	-0,28±0,25
5.	% правильно розв'язаних задач на додавання	59,8	-4,0±7,2
6.	% правильно розв'язаних задач на віднімання	69,2	+11,4±7,2

При суцільному кореляційному аналізі 120 пар параметрів виявлено ряд вірогідних ($|r| > 0,40$) лінійних міжсистемних та внутрішньосистемних зв'язків. Зокрема, ІТКР при субмаксимальному навантаженні, як критерій фізичної працездатності, тісніше зв'язаний негативним зв'язком з систолічним АТ (r=-0,57), ніж з індексом напруження Оріе (r=-0,46) при відсутності зв'язку (r=0,24) з ІТКР при розминочному навантаженні. Серед психо-фізіологічних параметрів найтісніший зв'язок (r=-0,70) виявлено між відсотком правильних відповідей і середнім часом експозицій сигналу при ненатисненій клавіші. Аналогічний зв'язок середньої сили (r=-0,60) має місце між відсотком неправильних відповідей і середнім часом неправильних відповідей. Нарешті, слабкий позитивний зв'язок (r=0,46) виявлено між відсотком правильних відповідей на додовання і часом простої зорово-моторної реакції. Найбільший інтерес викликають міжсистемні зв'язки. ІТКР при розминочному навантаженні слабо негативно (r=-0,42) корелює з мінімальним часом переробки інформації, тоді як такий же індекс при субмаксимальному навантаженні - аналогічним

чином (r=-0,40) з кількістю правильно відтворених елементів пред'явлення та середнім часом експозицій сигналу при ненатисканні, а також позитивно (r=0,44) - з відсотком неправильних відповідей. При аналізі множинної кореляції виявлено, що зв'язок ІТКР при розминочному навантаженні з ЧПЗМР і МЧПІ характеризується величиною R 0,47, а з МЧПІ і % ненатиснень на клавішу - 0,52. ІТКР при субмаксимальному навантаженні зв'язаний з КПВЕП і середнім часом експозиції при натисканні коефіцієнтом 0,56.

Цікава нелінійна залежність виявлена між індексом фізичної працездатності та ЧПЗМР (рис.15.2). Видно, що ІТКР набуває максимальних значень, близьких до зони норми, при нормальних величинах ЧПЗМР, а відхилення останніх в любу сторону супроводжується зниженням фізичної працездатності. Складається враження, що між фізичною та розумовою працездатністю зв'язки негативні.

В результаті бальнеотерапії параметри працездатності та надійності обробки інформацій ЦНС ліквідаторів закономірно не змінювалися (табл. 15. 8).

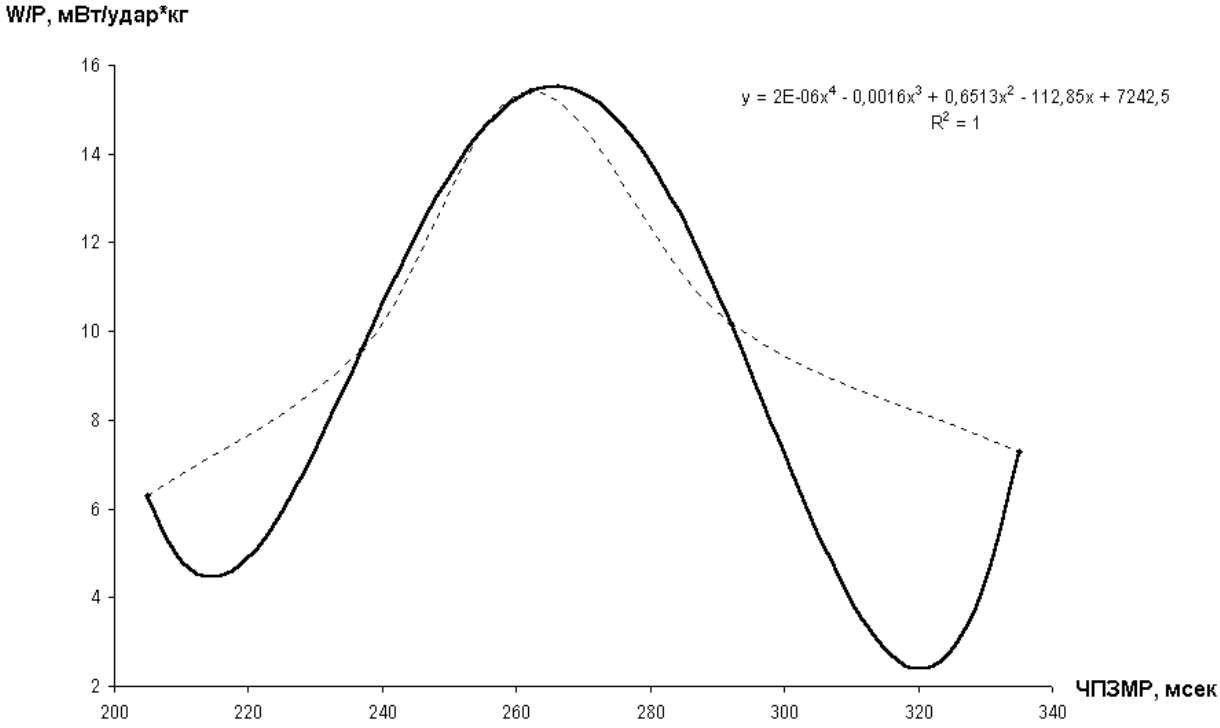


Рис. 1 Взаємозв"язок між часом простої зоровo-моторгої реакції та фізичною працездатністю

Таблиця 15.8

Вплив бальнеотерапії на параметри працездатності та надійності обробки інформації ЦНС ліквідаторів

Назва параметрів	Групи спостереження (n)					
	Контрольна (14)		Основна (14)		P_1	P_2
Відсоток (абсолютний)	До	Після	До	Після		
Правильних відповідей	25,3± 5,1	21,8±4,2	25,0±5,2	29,0±5,5	нв	нв
Неправильних відповідей	20,3± 3,7	16,7±3,0	19,9±3,5	24,0±4,1	нв	нв
Ненатискань на клавішу	54,4± 5,3	61,5±5,9	55,1±5,4	47,0±5,1	нв	нв
Середній час (мсек)						
Правильних відповідей	323± 32	355±34	350±33	317±30	нв	нв
Неправильних відповідей	315± 30	353±34	347±33	308±29	нв	нв
Експозицій сигналу	469± 23	494±25	471±23	443±22	нв	нв

Параметри швидкісних функцій ЦНС теж закономірно не змінювалися (табл. 15.9), за винятком ЧПЗМР в контрольній групі, який зростав на 22%. ІТКР при розминочному навантаженні в обидвох групах закономірно не змінювався: в контрольній при початковій величині 5,27±0,23мВт/удар*кг різниця склала -0,09±0,22 мВт/удар*кг, а в основній групі відповідно 4,90±0,16 мВт/удар*кг і +0,30±0,19 мВт/удар*кг. Індекс Оріе в контрольній групі не змінювався (+13±8 од.), в основній - знижувався на 13±3 од ($p<0,001$). Водночас при субмаксимальному

навантаженні ІТКР в контрольній групі знизився з початкового 9,52±1,20 мВт/удар*кг на 1,47±0,62 мВт/удар*кг (p<0,05), тоді як в основній групі при аналогічній початковій величині (9,38±1,08 мВт/удар*кг) констатовано приріст на 1,64±0,27 мВт/удар*кг (p<0,001). Іншими словами, якщо в контрольній групі фізична працездатність знизилася на 15%, то в основній - зросла на 18%.

Таблиця 15.9

Вплив бальнеотерапії на параметри швидкісних функцій ЦНС ліквідаторів

Назва параметрів	Групи спостереження (n)					
	Контрольна (14)		Основна (14)		P_1	P_2
	До	Після	До	Після		
Мінімальний час переробки інформації, Мсек	213±31	219±32	173±28	188±29	нв	нв
Час простої зорово-рухової реакції, Мсек	253±15	308±20*	252±13	252±9	нв	<0,05
Кількість правильно відтворених елементів пред'явлення	4,12±0,25	4,33±0,26	4,14±0,24	3,90±0,23	нв	нв
Кількість правильно відтворених мінімальних чисел	2,95±0,24	2,79±0,22	280±0,21	2,97±0,20	нв	нв
% правильно розв'язаних задач на додавання	62,3±7,3	61,0±7,1	62,2±6,9	63,4±7,0	нв	нв
% правильно розв'язаних задач на віднімання	60,8±6,8	62,4±6,9	70,0±7,4	62,2±6,3	нв	нв

Обернений зв'язок між фізичною працездатністю та часом простої зорово-моторної реакції підтвердився також за результатами бальнеотерапії: коефіцієнт кореляції між змінами обидвох параметрів склав -0,52.

Отже, в результаті традиційної бальнеотерапії на курорті Трускавець параметри психо-фізіологічних функцій ліквідаторів закономірно не змінюються, за винятком незначного подовження часу простої зорово-рухової реакції, що поєднується з незначним зниженням фізичної працездатності. Доповнення бальнеотерапев-тичного комплексу фітоадаптогеном бальзамом "Кримський" відвертає ці несприятливі зміни.

Дослідження актотропних ефектів були проведені теж на "нечорнобильському" контингенті - 41 гастроентерологічному хворому обох статей. При цьому оцінювали стан центральної гемодинаміки в спокої за показниками інтегральної реографії та рівень фізичної працездатності за реакцією частоти серцевого ритму та артеріального тиску на стандартне велоергометричне навантаження. На основі отриманих даних формували три приблизно рівноцінних групи. Перша - контрольна, в якій хворі отримували традиційний бальнеотерапевтичний комплекс, друга - дослідна, в якій останній був доповнений вживанням бальзаму "Кримський" по 5 мл до їжі тричі на впродовж 2 тижнів, третя - еталонна, в якій хворі вживали бальзам Бітнера за аналогічною схемою. Після завершення курсу тестування повторювали. Виявлено (табл. 15.10), що в контрольній групі в кінці бальнеотерапії тахікардійна реакція на стандартне фізичне навантаження (частота ритму F) зростала на 5%, тоді як гіпертензивна реакція (систолічний артеріальний тиск Ps) проявляла тенденцію до зниження на 4%. В результаті індекс напруження Оріе практично не змінювався.

Таблиця 15.10.

Вплив різних схем терапії на показники велоергометрії після навантаження 1,5 Вт/кг

Група (n)	Контроль (15)		Бальзам "Кримський" (14)		Бальзам Біттнера (12)				
Показник	X_1±m	Δ X_1±m	X_2±m	Δ X_2±m	X_3±m	Δ X_3±m	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
F, хв$^{-}$	133,1±4,1	+6,6±3,2*	134,5±4,2	-8,4±3,6*	136,2±4,2	-6,7±4,0	<0,005	<0,005	нв
Ps, мм Hg	150±7	-6±4	152±7	-10±4*	149±8	-8±5	нв	нв	нв
Pd, мм Hg	88±3	-1±3	84±2	0±2	83±3	0±2	нв	нв	нв
ІК, од.	53±8	+9±8	62±6	-7±6	64±7	-5±7	нв	нв	нв
ІН, од.	193±11	-1±5	205±13	-25±10*	204±15	-21±11	<0,05	>0,05	нв
ІТКР, мВт/уд*кг	11,27±0,35	-0,53±0,26*	11,15±0,36	+0,75±0,32*	11,01±0,36	+0,57±0,34	<0,005	<0,02	нв
ІТКГТР, од.	7,78±0,47	-0,10±0,23	7,57±0,44	+0,98±0,37*	7,63±0,49	-0,71±0,35*	<0,03	>0,05	нв

Примітки. 1. Вірогідні зміни показників позначені *.

2. Відмінності між початковими показниками груп невірогідні.

3. Цифрами позначена вірогідність відмінностей між змінами показників в групах (нв - невірогідно).

Ще один класичний показник - індекс Кердо - теж закономірно не змінювався. Якщо судити за ІТКР, то працездатність закономірно знизилася на 5%. Якщо ж судити за показником, який враховує обидва (тахікардійний і гіпертензивний) компоненти реакції, то зниження фізичної працездатності виявиться несуттєвим.

Додаткове застосування бальзаму "Кримський" не тільки відвертало посилення тахікардійної реакції на тест, а й спричиняло зниження її на 6% стосовно початкового рівня. При цьому виявлена в контрольній групі тенденція до зниження гіпертензивної реакції набувала закономірного характеру (6,5%). В результаті "подвійний добуток" виявився зниженим на 12%. Фізична працездатність зросла на 7%, якщо судити за тахікардійною реакцією, чи навіть на 13% - за індексом тахікардійно-гіпертензивної реакції. Бальзам Бітнера підтвердив свій актопротективний ефект, проте він не тільки не перевищував такий вітчизняного фітопрепарату, а й навіть невірогідно поступався йому.

Таблиця 15.11.

Вплив різних схем терапії на показники інтегральної реографії в стані спокою

Група (n)	Контроль (15)		Бальзам "Кримський" (14)		Бальзам Біттнера (12)				
Показник	X_1±m	Δ X_1±m	X_2±m	Δ X_2±m	X_3±m	Δ X_3±m	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
F, хв$^{-}$	65,3±3,0	-0,4±1,9	68,0±2,7	+1,0±2,5	68,0±3,0	+1,5±2,7	нв	нв	нв
Ps, мм Hg	126±4	-2±3	125±5	-3±3	120±5	-2±3	нв	нв	нв
Pd, мм Hg	81±2	0±3	80±2	-1±3	79±2	-1±3	нв	нв	нв
ІК, од.	-15±5	0±4	-13±4	+3±4	-11±4	+3±5	нв	нв	нв
ІН, од.	85±5	-2±3	87±6	-1±5	84±6	+1±5	нв	нв	нв
СІ, л/м^2*хв	2,81±0,31	-0,34±0,24	2,97±0,26	-0,20±0,33	3,01±0,28	-0,31±0,36	нв	нв	нв
ІХРС, кДж/м^2*хв	39,0±5,3	-5,6±3,9	39,8±4,0	-2,9±4,9	39,2±3,5	-3,8±5,2	нв	нв	нв
ПЛШ, Вт	3,58±0,49	-0,20±0,38	3,77±0,40	-0,32±0,40	3,75±0,38	-0,39±0,44	нв	нв	нв

Позаяк в дослідах на ізольованому серці жаби бальзам "Кримський" чинив позитивний інотропний ефект (Алєксєєв О.І., 1996), що пов'язано із симпатоміметичними властивостями поліфенолів, цікаво було перевірити останній в умовах цілісного організму людини. Встановлено, що за умов спокою (лежачи) показники центральної гемодинаміки в кінці традиційної бальнеотерапії закономірно не змінюються в жодній із трьох груп (табл. 15.11).

РЕЗЮМЕ

Загальні адаптаційні реакції різних типів та рівнів реактивності відрізняються між собою величинами параметів, їх дисперсією та скорельованістю, які можуть бути оцінені кількісно.На основі аналізу середньогрупових показників виявлено, що лише гармонійна загальна адаптаційна реакція спокійної активації супроводжується нормальними параметрами імунітету і неспецифічного захисту, тоді як стосовно інших станів адаптації дійти однозначних висновків неможливо. Методом факторного аналізу виявлено, що понад 3/4 дисперсії інформації про стан пристосувально-захисних механізмів обстеженого контингенту, яка міститься у 68 параметрах-змінних, конденсується у восьми головних компонентах, тобто може бути пояснена обмеженим числом іх лінійних комбінацій. Методом дискримінантного аналізу показано, що розбіжності між типами ЗАРО вичерпно пояснюються 26 параметрами, з-поміж яких 12 стосуються лейкоцитограми, 5 - фагоцитарної ланки імунітету і неспецифічного захисту, 6 - Т-клітинної, 2 - кіллерної та 1 - В-клітинної ланок імунітету. Інформація, що міститься в цих параметрах, може бути сконденсована у шести, а по суті - у трьох функціях-радикалах. Підсумком дискримінантного аналізу стала оптимальна (з огляду на співвідношення інформативність/кількість) цифрова характеристика параметрів різних типів загальних адаптаційних реакцій організму, їх ранжування та квантифікація. Методом канонікального аналізу виявлено, що функціональний стан головних адаптивних залоз на 92% детермінує лейкоцитограму периферійної крові. Іншими словами, остання є адекватним відображенням загальної адаптаційної реакції організму. Індекс адаптації Поповича адекватно відображує стан пристосувально-захисних систем організму за різних типів його загальних адаптаційних реакцій. Показано, що параметри ЗАРО тісно корелюють із параметрами антибактеріальних захисних систем, що відображує патогенетичні зв'язки між станом адаптації і резистентності організму. Наслідком адаптогенної дії бальнеочинниів курорту Трускавець є зменшення вираженості дизгармонії у функціонуванні головних адаптивних систем, тобто пом'якшення дизадаптозу, що супроводжується сприятливими змінами метаболічних процесів, пов'язаних з діяльністю антибактеріальних захисних систем. Продемонстровано, що під впливом бальнеотерапії мінімізація імунодисфункції (у вигляді дефіциту Т- і кіллерної ланок імунітету та фагоцитозу і неспецифічного антибактеріального захисту в поєднанні із активацією В-ланки імунітету) асоціюється із мінімізацією дизадаптозу (у вигляді відхилень від норми параметрів функціонального стану адаптивних ендокринних залоз та їх маркерів - елементів лейкограми периферійної крові). Іншими словами, імуномодулювальна дія бальнеотерапії детермінується її адаптогенною дією. В цілому, стандартний бальнеотерапевтичний комплекс курорту Трускавець спричиняє "значне покращення" загального клінічного стану у 15,7%, "покращення" – у 51,4%, "незначне покращення" – у 32,9% ліквідаторів аварії на ЧАЕС.

Показано, що ліквідаторам аварії на ЧАЕС, котрі прибувають на реабілітацію на курорт Трускавець, притаманні відхилення від норми показників білково-азотистого, ліпідного і вуглеводного обмінів та функціонального стану головних адаптивних систем. Методом факторного аналізу виявлено, що 62,3% дисперсії інформації про стан метаболізму та головних адаптивних ендокринних залоз обстеженого контингенту, яка міститься у 50 зареєстрованих параметрах-змінних, конденсується у десяти головних компонентах. Методом кластерного аналізу створено чотири метаболічно-гормональні образи ліквідаторів. Методом дискримінантного аналізу відібрано 22 класифікуючих параметри, з-поміж яких найбільш суттєві - рівні в сечі та плазмі молекул середньої маси, активність каталази і псевдохолінестерази плазми, а також урикемія. Шляхом суцільного кореляційного аналізу виявлено, що дуже сильно (модулі коефіцієнтів множинної кореляції >0,90) підлеглі впливу метаболічно-гормональних чинників відносний вміст Т-лімфоцитів, концентрація IgM та природна кіллерна активність. Сильна (R=0,71÷0,90) залежність виявлена для натуральних кіллерів, IgG, антитілазалежної цитотоксичності, теофілінрезистентних Т-лімфоцитів і Т-кіллерів. Детермінація середньої міри (R=0,51÷0,70) має місце стосовно відносного і абсолютного вмісту теофілінчутливих Т-лімфоцитів, реакції бласттрансформації Т-лімфоцитів на ФГА, відносного вмісту субпопуляції "активних" Т-лімфоцитів, активності лізоциму, абсолютного вмісту Т-популяції, рівня IgA, комплемента і фібронектину. Решта 12 параметрів детермінуються метаболічно-гормональними чинниками слабко (R=0,31÷0,50), але закономірно. Лише для рівня крупних ЦІК не виявлено значущого зв'язку ні з метаболічним, ні з гормональним параметрами. Клінічним проявом дефіциту факторів антибактеріального захисту є параметри сечового синдрому. Максимальна бактерійурія (на межі між "середньою" і "слабкою"), виявлена в II кластері, дещо меншою кількісно, але в межах "слабко вираженої" - в I кластері;

натомість в III і IV кластерах бактерійурія знаходиться на межі між градаціями "дуже слабко" і "слабко" вираженими. Стан основних ниркових функцій залишається задовільним, що досягається включенням компенсаторних механізмів. Показано, що антибактеріальна і протизапальна дія бальнеотерапії зумовлена активізацією захисних систем організму. При цьому редукція сечового синдрому визначається фагоцитарною ланкою імунітету на 82%, Т-клітинною – на 82%, кіллерною – на 64%. Клінічний стан ліквідаторів в тій чи іншій мірі детермінується станом окремих ланок захисних систем організму, стан котрих, в свою чергу, визначається станом метаболічно-гормональних регуляторних систем. Поліпшення останніх, як прояв адаптогенної дії бальнеочинників курорту, закономірно мінімізує вираженість імунодисфункції, зменшуючи як депресію фагоцитарної, кіллерної і Т-ланок, так і активізацію В-ланки, що сприяє редукції клінічних синдромів. Стандартний бальнеотерапевтичний комплекс курорту Трускавець спричиняє “значне покращення” загального клінічного стану у 16%, “покращення” – у 51%, “незначне покращення” – у 33% ліквідаторів аварії на ЧАЕС. При цьому коефіцієнт ефективності редукції окремих синдромів, як правило, тим вищий, чим вираженіший той чи інший синдром при поступленні, що відповідає “закону початкового рівня”. Разом з тим, прояви енцефалопатії, початково порівняно достатньо виражені, піддаються лікувальному впливу незначно.

Наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової задачі, що виявляється у з'ясуванні ролі хронічного психо-емоційного стресу і малих доз ^{137}Cs за умов їх окремої та поєднаної дії у розвитку змін у імунній системі ліквідаторів аварії на ЧАЕС з різними формами урологічної патології. Ця задача вирішена шляхом модельного експерименту та клініко-фізіологічних спостережень. В модельному експерименті на щурах з'ясовано, що мала доза інкорпорованого ^{137}Cs помірно пригнічує бактерицидність нейтрофілів, не впливає на інтенсивність фагоцитозу та дещо підвищує його активність. Хронічний психо-емоційний (зоосоціальний) стрес спричиняє відчутніше пригнічення індексу кіллінгу мікробів, помірне зменшення мікробного числа за відсутності змін фагоцитарного індексу нейтрофілів. Натомість комбінована дія обох патогенних чинників призводить до максимального пригнічення усіх трьох параметрів фагоцитозу. Виявлено супутні патологічні відхилення від норми низки параметрів мієло-лімфоїдної тканини: відносного вмісту в лейкоцитограмі периферійної крові паличко- і сегментоядерних нейтрофілів та моноцитів, в спленоцитограмі - вмісту лімфобластів, фібробластів і еозинофілів, а також збільшення маси гемо-лімфатичного вузла. Патологічні відхилення максимально виражені за умов комбінованої дії радіаційного та стресорного чинників. Поряд із патологічними виявлено і компенсаторні відхилення від норми, які максимально виражені при дії малої дози ^{137}Cs, помірно - за умов зоосоціального стресу та сходять нанівець при комбінації обох змодельованих чинників чорнобильської катастрофи. Виявлено низку параметрів метаболічного та ендокринного статусу, закономірно пов'язаних із патологічними та компенсаторними змінами мієло-лімфоїдної тканини, спричиненими досліджуваними чинниками.

В клініко-фізіологічному спостеженні за хворими на хронічний калькульозний пієлонефрит в фазі ремісії чи латентного процесу констатовано, що виразність імунодисфункції (депресії фагоцитарної, кіллерної та Т-ланок в поєднанні із активізацією В-ланки імунітету) мінімальна у осіб, не підлеглих дії ні інкорпорованих радіонуклідів, ні хронічного психо-емоційного стресу, натомість імунодисфункція максимально виражена у ліквідаторів аварії на ЧАЕС. Хворі, які мешкають на теренах, забруднених ^{137}Cs, а також ті, що працюють за умов хронічного психо-емоційного стресу, посідають проміжне становище стосовно виразності імунодисфункції. Відхилення від норми параметрів імунітету в тій чи іншій мірі зумовлені метаболічними факторами: підвищенням в крові рівня молекул середньої маси, зниженням – кальцію, диспротеїнемією. Шляхом застосування методів факторного і дискримінантного аналізів виділено низку параметрів імунітету та метаболізму, які пояснюють максимальну долю дисперсії, тобто найбільш інформативні, і можуть бути рекомендовані в якості скринінг-тестів та предикторів при оцінці виразності імунодисфункції у хворих на хронічний калькульозний пієлонефрит та ризику рецидиву активного запального процесу. Проаналізовано внутрішньосистемну і міжсистемну скорельованість параметрів захисних систем і продемонстровано високу інформативність коефіцієнту спряження, суттєво відмінного при різних фазах патологічного запального процесу в нирках. Визначення внутрішньосистемних та міжсистемних коефіцієнтів спряження теж може бути рекомендовано в якості достатньо інформативної характеристики стану функціональних захисних систем і застосовуватися з метою оцінки ефективності лікувально-профілактичних заходів. Висунуто концепцію, що імунні прояви "чорнобильського синдрому" є наслідком поєднаної дії

радіаційного та стресорного чинників, кожен із яких зокрема за даних рівнів інтенсивності малоефективний.

Обстежений контингент ліквідаторів за сукупністю параметрів імунного статусу розділяється на 4 групи. Характерними рисами імунного образу членів I групи є ослаблення фагоцитарної ланки, зниження рівня IgG, підвищення рівнів Igg A і M та титру неповних гетерофільних антитіл за мінімального дефіциту Т-лімфоцитів. Особи II групи характеризуються глибокою депресією Ф-ланки і вираженішою активізацією В-ланки. Аналогічний ступінь активізації В-ланки у осіб III групи поєднується із незначним зниженням параметрів нейтрофілів. У осіб IV групи нормальний стан Ф-ланки поєднується із помірним зниженням вмісту Т-лімфоцитів, вираженішим – IgG, максимальною активізацією В-ланки. Виявлено 4 варіанти імунотропних бальнеоефектів: відчутна редукція значно активізованого стану В-ланки і значно пригніченого стану Т-, К-, Ф-ланок; незначні сприятливі зміни початково помірних відхилень перелічених ланок; відсутність суттєвої динаміки; поєднання редукції активізації В-ланки із поглибленням депресії фагоцитарної ланки. Інтегральний стан Т-ланки інверсно дуже тісно пов'язаний із рівнем загальних ліпідів, тісно - із рівнем МСМ, сіалових кислот і α1-глобулінів та прямо тісно - із пізньою гіперглікемією, активністю псевдохолінестерази і базальною глікемією. Для кіллерної ланки імунітету виявлено інверсні зв'язки із ліпідемією, молекулами середньої маси, сіаловими кислотами і α1-глобулінами та прямі - із ПХЕ, глікемією через 2,5 год і натще. Інтегральний стан фагоцитарної ланки має тісні негативні зв'язки із ранніми гіперглікемічною реакцією і гіперглікемією та вмістом холестерину в складі α-ЛП, з одного боку, позитивні - із рівнем ДК, МДА та вмістом холестерину в складі β-ЛП. Неспецифічний захист інверсно пов'язаний із загальними ліпідами, МСМ, сіаловими кислотами і α1-глобулінами та прямо - із глікемією натще і через 2,5 год після вживання глюкози, а також активністю псевдохолінестерази. В-ланка імунітету, на відміну від попередніх, має зв'язки протилежного характеру з тими ж параметрами. А саме: прямі - із ліпідемією, МСМ, холестерином α-ЛП, ранньою гіперглікемічною реакцією і сіаловими кислотами та інверсні - із ПХЕ, пізньою гіперглікемією, дієновими кон'югатами, лужною фосфатазою і базальною глікемією. З інтегральним індексом імунодисфункції найвищі коефіцієнти лінійної кореляції виявлені для холестерину в складі α-ЛП (0,91), ранньої гіперглікемічної реакції в ході ОГТТ (0,86); дієнових кон'югатів (-0,83); загальних ліпідів (0,78); активності псевдохолінестерази (-0,75); вмісту малонового диальдегіду (-0,68). Коефіцієнт канонікальної кореляції між виразністю імунодисфункції і відхиленням від норми 6 найефективніших імунотропних параметрів метаболізму складає 0,993. При аналізі зв'язків між параметрами гормональної регуляції та станом захисних систем виявлено, що стан глюкокортикоїдної функції прямо сильно пов'язаний із станом Т- і кіллерної ланок імунітету та неспецифічного захисту, інверсно посередньо - із станом В-ланки і прямо слабо - із станом фагоцитарної ланки імунітету. Стан андрогенної функції прямо посередньо корелює із станом кіллерної ланки і неспецифічного захисту, слабо - із станом Т-ланки. Стан мінералокортикоїдної функції інверсно слабо пов'язаний із станом кіллерної і Т- ланок імунітету і неспецифічного захисту. Натомість стан тиреоїдної функції прямо посередньо корелює із станом фагоцитарної ланки імунітету. За даними канонікального кореляційного аналізу коефіцієнт кореляції між гормональним статусом і Т-ланкою складає 0,95; К-ланкою: 0,96; В-ланкою: 0,92; фагоцитарною ланкою: 0,97; неспецифічним захистом: 0,97. Коефіцієнт канонікальної кореляції між мірою імунодисфункції і гормональним статусом складає 0,96, при цьому виразність імунодисфункції корелює інверсно із станом глюкокортикоїдної (r=-0,61), андрогенної (r=-0,35) і тиреоїдної (r=-0,34) функцій адаптивної системи. Зміни під впливом бальнеотерапії стану Т-ланки посередньо прямо пов'язана лише із динамікою екскреції 17-КС. Динаміка кіллерної ланки прямо корелює із динамікою екскреції з сечею 17-КС та трийодтиронінемії. Динаміка стану фагоцитарної ланки прямо пов'язана із такою мінералокортикоїдної функції і інверсно - андрогенної. Коефіцієнт лінійної кореляції між змінами стану В-ланки та параметрів гормонального статусу достатньо високий лише стосовно мінералокортикоїдної активності. Кореляційний аналіз зв'язків між інтегральними індексами D стану окремих ланок імунітету і неспецифічного захисту - з одного боку, та індексами d параметрів метаболізму - з іншого боку, виявив 6 метаболічних параметрів із найвищими модулями коефіцієнтів лінійної кореляції з інтегральним індексом імунодисфункції. Ними виявилися: холестерин в складі α-ліпопротеїдів (r=0,91), рання гіперглікемічна реакція в ході орального глюкозотолерантного тесту (r=0,86); дієнові кон'югати (r=-0,83); загальні ліпіди (r=0,78); активність псевдохолін-естерази (r=-0,75); вміст малонового диальдегіду (r=-0,68). З метою оцінки зв'язків між станом окремих ланок імунітету і неспецифічного захисту, з одного боку, та метаболічними

параметрами - з іншого боку, проведено канонікальний кореляційний аналіз. Коефіцієнт канонікальної кореляції між виразністю імунодисфункції і відхиленням від норми 6 найефективніших імунотропних параметрів метаболізму складає 0,993. Із імунним статусом тісно пов'язані параметри гемостазу. Зокрема, стан Т-ланки суттєво зв'язаний із етаноловим тестом, протромбіновим індеком і часом рекальцифікації плазми. Аналогічні зв'язки виявлено і стосовно кіллерної ланки. Із інтегральним станом В-ланки найсуттєвіше зв'язані протромбіновий індекс та етаноловий тест. Із станом фагоцитарної ланки тісно зв'язаний протромбіновий індекс, неспецифічного захисту - етаноловий тест, протромбіновий індекс, час рекальцифікації та вміст тромбоцитів. Виразність імунодисфункції в цілому виявляється пов'язаною із станом гемостазу майже лінійно. При цьому найбільший вклад у факторну структуру вносять протромбіновий індекс та етаноловий тест. З-поміж параметрів еритрону стан Т- і кіллерної ланок тісно корелює із рівнем гемоглобіну, еритроцитів і ретикулоцитів. В-ланка інверсно корелює із рівнем гемоглобіну, еритроцитів, ретикулоцитів, а також гематокриту. Фагоцитарна ланка характеризується дещо слабшою канонікальною кореляцією та провідними ролями у факторній структурі швидкості зсідання еритроцитів і гемоглобіну. Сприятливі зміни внаслідок бальнеотерапії Т-ланки пов'язані інверсно із змінами етанолового тесту та прямо - із динамікою вмісту ретикулоцитів. Стан кіллерної ланки змінюється різноскеровано із етаноловим тестом і швидкістю зсідання еритроцитів та односкеровано - із рівнем гемоглобіну. Зміни фагоцитарної ланки супроводжуються односкерованою динамікою часу рекальцифікації плазми. Зменшення міри активізації В-ланки асоціюється із редукцією гіпофібриногенемії та підвищенням гематокриту. З іншого боку редукція депресії неспецифічного захисту супроводжується підвищенням рівня гемоглобіну, ретикулоцитів та зменшенням показника етанолового тесту. Інформація, що міститься у параметрах захисних та регуляторних систем, може бути редукована до десяти головних компонент, в межах кожної з яких містяться параметри, об'єднані причинно-наслідковими функціонально-регуляторними зв'язками. Розбіжності між кластерами вичерпно пояснюються 30 параметрами імунітету, гемостазу, еритрону та їх гормонально-метаболічного супроводу. Інформація, що міститься в цих параметрах, може бути сконденсована у трьох, а по суті - у двох радикалах.

В експерименті на щурах показано, що класичний фітоадаптоген жень-шень, вживаний на тлі дії патогенних факторів, редукує, превентує чи реверсує перелічені патологічні зміни мієло-лімфоїдної тканини, так що у підсумку інтегральний індекс патологічних змін зменшується до нижньої межі діапазону норми. Вітчизняний фітоадаптоген "Бальзам Кримський" чинить навіть дещо відчутніший превентивний ефект. Обидва фітоадаптогени, окрім обмеження патологічних змін, спричиняють появу чи посилення змін, розцінених як компенсаторні (саногенні): зниження відносного вмісту в селезінці нейтрофілів, в гемолімфатичному вузлі - пролімфобластів і плазмоцитів та підвищення ендотеліоцитів і епітеліоцитів. Відзначені сприятливі мієло-лімфотропні ефекти фітоадаптогенів супроводжуються обмеженням, сходженням нанівець чи зміною характеру відхилень метаболічних і ендокринних параметрів, спричинених сумісною дією інкорпорованого ^{137}Cs і хронічного зоосоціального стресу.

Клініко-фізіологічними спостереженнями виявлено, що у мешканців радіаційно забруднених теренів СБТК чинить сприятливий модулюючий вплив на Т-, кіллерну, В- і фагоцитарну ланки імунітету. Жень-шень, застосований сумісно із СБТК, посилює ефект останнього на Т- і кіллерну ланки імунітету, сприяючи нормалізації їх стану, проте не змінює суттєво ефектів СБТК на В- і фагоцитарної ланки. "Бальзам Кримський", включений у склад СБТК, не чинить суттєвого додаткового впливу на Т-, кіллерну і фагоцитарну ланки, натомість посилює вплив на В-ланку, сприяючи її нормалізації. Відзначені потенціюючі впливи фітоадаптогенів на імунотропні ефекти СБТК асоціюються із посиленням адаптогенної дії останнього. СБТК сприяє підвищенню як швидкості, так і якості обробки інформації. Бальзам, не впливаючи вірогідно на швидкісні, підвищує якісні показники. Інтегральний індекс ефективності складає 1,87, в тому числі бальзаму per se - 1,34. Ефект комплексу з жень-шенем - 1,62, самого жень-шеню - 1,16. Під впливом СБТК стан фізичної працездатності суттєво не змінюється. Ні жень-шень, ні бальзам при додатковому застосуванні не підвищують інтегрального індексу стану кардіо-респіраторної системи.

У ліквідаторів обидві фітокомпозиції суттєво посилюють адаптогенну дію СБТК. При цьому власний адаптогенний ефект "Бальзаму Біттнера" суттєво перевищує такий СБТК (50,6% проти 12,7% відповідно), натомість адаптогенні властивості "Бальзаму Кримський" дещо слабші (37,5%). Адаптогенна дія фітокомпозицій реалізується через активацію трофотропних систем адаптації, тоді як стан ерготропних систем адаптації суттєво не змінюється. Адаптогенний ефект поєднується із антиоксидантним ефектом. Власні антиоксидантні властивості СБТК та "Бальзаму Біттнера"

практично одинакові (15,8% і 13,2% відповідно), а "Бальзам Кримський" дещо слабший (7,7%). Прокоагулянтна дія "Бальзаму Біттнера" дещо перевищує таку СБТК, тоді як "Бальзаму Кримський" - приблизно в цій же мірі поступається дії останнього. Натомість обидві фітокомпозиції приблизно одинаково сильно (на 92,3% і 99,7% відповідно) активують антикоагулянтні системи, що різко контрастує із тенденцією СБТК їх пригнічувати (на 14,6%). Приблизно одинаковий стимулюючий (24,4% і 26,0%) вплив чинять обидва фітоадаптогени на Т-ланку імунітету. Разом з тим, на неспецифічний захист додаткового самостійного ефекту фітокомпозицій не виявлено (14,6% і 6,2% проти 33,0% з боку СБТК). Натомість стосовно К-ланки приблизно одинаковий стимулюючий ефект фітоадаптогенів (23,2% і 19,8%) спричиняє реверсію незначного несприятливого ефекту СБТК. З іншого боку, на початково активовану В-ланку обидва бальзами чинять гальмівний вплив, сприятливий в плані нормалізації її стану. При цьому дія "Бальзаму Біттнера" дещо відчутніша, ніж "Бальзаму Кримський" (-40,2% проти -31,1%) і переважає гальмівний ефект СБТК (-15,1%). Розрахунок інтегральних імуномодулювальних ефектів показує, що СБТК редукує виразність імунодисфункції на 16,2%, "Бальзам Кримський" чинить практично ідентичний власний ефект (16,3%), а "Бальзам Біттнера" - дещо сильніший (22,7%). Сумація імуномодулювальних ефектів при застосуванні бальнеофітотерапевтичних комплексів сприяє значно повнішій редукції імунодисфункції - від Іб ст. до середньої зони Іа ст., тоді як в контрольній групі інтегральний індекс імунодисфункції досягає лише межі між Іб і Іа ст. Продемонстровано, що редукція дизадаптозу закономірно супроводжується активацією прокоагулянтних і антикоагулянтних систем гемостазу та сприятливими змінами інтегрального індексу імунодисфункції. Іншими словами, адаптогенна дія бальнеофітотерапевтичних комплексів детермінує їх коагулотропний та імунотропний ефекти. Під впливом СБТК параметри психо-фізіологічних функцій ліквідаторів закономірно не змінюються, за винятком незначного подовження часу простої зорово-рухової реакції, що поєднується з незначним зниженням фізичної працездатності. Доповнення СБТК "Бальзамом Кримський" відвертає ці несприятливі зміни.

Отже, вітчизняна фітокомпозиція "Бальзам Кримський" чинить саногенний вплив, аналогічний такому "Бальзаму Біттнера" та настоянки жень-шеню, на пристосувально-захисні системи осіб, підданих дії чинників чорнобильської катастрофи. Це дає підстави рекомендувати "Бальзам Кримський" в якості засобу реабілітації даної категорії осіб, а також осіб із проявами дизадаптозу та імунодисфункції іншого генезу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авраменко О.І., Сиваченко Т.П. Стан здоров'я населення після аварії на ЧАЕС (за даними Київської обл.)// Лік. справа.- 1993. - № 7.- С. 6-10.
2. Адаптогени і радіація. Застосування бальзаму "Кримський" - нового адаптогену - для реабілітації на курорті Трускавець потерпілих внаслідок Чорнобильської катастрофи / Алєксєєв О.І., Попович І.Л., Панасюк Є.М., Бариляк Л.Г. та ін.- К.: Наукова думка, 1996.- 126 с.
3. Адо А.Д. Общие вопросы учения о реактивности организма // Патологическая физиология / ред. А.Д.Адо и Л.М.Ишимова. - М.:Медицина, 1973. - С.100-125.
4. Айдарлиев А.А., Максимов А.Л. Переносимость физических нагрузок в выскогорье при различной индивидуальной устойчивости к гипоксии // Специальная и клиническая физиологи ягипоксических состояний.- К.: Наукова думка, 1979.- Ч.3.- С. 100-103.
5. Аклеев А.В., Косенко М.М. Количественная, функциональная и цитогенетическая характеристика лимфоцитов и некоторые показатели иммунитета у лиц, принимавших участие в аварийно-восстановительных работах на ЧАЭС // Гематология и трансфузиология.- 1991.-36, № 8.- С. 24-26.
6. Акмаев И.Г. Взаимодействие основных регуляторных систем (нервной, эндокринной и иммунной) и клиническая манифестация их нарушений // Клин.мед.- 1990.- № 8.- С. 7-12.
7. Аксентійчук Б.І., Івасівка С.В., Попович І.Л., Стеценко Г.І., Перченко В.П. Фізіологічні та патогенетичні основи лікувального застосування природних курортних чинників Трускавця // Курортна реабілітація потерпілих від чорнобильської катастрофи.- К.: Здоров'я.- 1999.- С. 51-64.
8. Аксентійчук Б.І., Попович І.Л., Києнко В.М. Роль сечової кислоти у ефектах бальнеотерапії на курорті Трускавець на фагоцитарну ланку імунітету та неспецифічний захист // Медична гідрологія та реабілітація.- 2003.- 1, №2.- С. 26-34.
9. Актуальні питання медичної реабілітації.- Тези доп. наради-конф.- Одеса, 1994.- 188 с.
10. Алексатин Р.М. Авария на Чернобыльской АЭС и радиологические проблемы // Медицинская радиология.- 1992.- № 1.- С. 40-42.
11. Алексеев А.И., Орлов О.Б., Шимонко И.Т. Трускавец – жемчужина Прикарпатья.- К.: Наукова думка, 1999.- 185 с.
12. Алексеев А.И., Саранча С.Н., Левкут Л.Г., Попович И.Л. Потенцирование адаптогенного действия лечебных факторов курорта Трускавец бальзамом "Крымский" // Лечение и реабилитация больных на бальнеологических курортах: Тез. докл. науч.-практ. конф., посв. 10-летию сан. "Молдова" (Трускавец, июль 1994 г.).- Трускавец, 1994.- С. 46-47.
13. Алексеев О.И., Шимонко И.Т., Орлов О.Б. Лечение и реабилитация на курортах Трускавец и Сходница.- К.: Здоров'я, 1994.- 176 с.
14. Алексеева И.Н., Брызгина Т.М., Павлович С.И., Ильчевич Н.В. Печень и иммунологическая реактивность организма.- К.: Наукова думка, 1991.- 167 с.
15. Алексєєва І.М., Алексюк Л.І., Бризгіна Т.М. та ін. Біохімічні та морфологічні зміни у печінці щурів із зони аварії на ЧАЕС та таких, що зазнали опромінення інкорпорованим ^{137}Cs в умовах м. Києва // УРЖ.- 1997.- 5, вип. 1.- С. 63-66.
16. Алесіна М.Ю., Архіпов М.П., Богданова Т.І. та ін. Морфофункціональна та нейрохімічна характеристика ендокринних механізмів адаптації тварин за умов хронічної дії радіаційного фактора у Чорнобильській зоні відчуження // Чорнобиль. Зона відчуження: Збірник наукових праць.- К.: Наукова думка, 2001.- С. 472-499.
17. Алєксєєв О.І. Експериментальне і клініко-фізіологічне обгрунтування застосування бальзаму "Кримський" для реабілітації на курорті Трускавець потерпілих в результаті Чорнобильської катастрофи: Автореф. дис. ... канд. мед. Наукова- Львів, 1996.- 25 с.
18. Алєксєєв О.І. Перебіг процесів адаптації під час курортної реабілітації у хворих, що зазнали дії радіоактивного опромінення // Мед. реабил., курортол., физиотер.- 1996.- № 4.- С. 8-11.
19. Алєксєєв О.І., Бариляк Л.Г., Баєв Є.Я., Попович І.Л. Дослідження впливу бальзаму "Кримський" на серцево-судинну систему // Реабілітація та лікування в санаторно-курортних умовах: Тези доп. Наукова-практ. конф. - Трускавець, 1996.- С. 6-8.
20. Алєксєєв О.І., Величко Л.М., Білас В.Р., Саранча С.М. Зв'язок між типом лейкограми крові та станом неспецифічного захисту організму дітей та підлітків // Мед. реабіл., курортол., фізіотер.- 1998.- № 1 (13).- С. 58-59.
21. Алєксєєв О.І., Грінченко Б.В., Радисюк М.І., Луців М.Ф., Попович І.Л. Модуляція бальзамом "Кримський" впливу бальнеотерапії на курорті Трускавець на обмін речовин у ліквідаторів аварії на ЧАЕС // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія.- Т.2.- Львів, 1997.- С.53-55.
22. Алєксєєв О.І., Панасюк Є.М., Попович І.Л., Бариляк Л.Г., Білас В.Р., Баєв Є.Я. Експериментальне і клініко-фізіологічне обгрунтування застосування бальзаму "Кримський" для підвищення ефективності реабілітації на курорті Трускавець потерпілих від Чорнобильської катастрофи // Медична реабілітація потерпілих внаслідок чорнобильської катастрофи: Тези доп. н.-практ. конф. (Трускавець, травень 1996 р.).- Трускавець, 1996.- С. 75-76.

23. Алєксєєв О.І., Радисюк М.І., Шимонко І.Т. Радіація. Санаторно-курортна реабілітація.- К.: Наукова думка, 1995.- 94 с.
24. Алєксєєв О.І., Ружило С.В., Попович І.Л. Вплив бальзаму "Кримський" на постпрандіальне скорочення жовчного міхура у осіб з гіпокінетичною дискінезією// Експериментальна та клінічна фізіологія: Зб. наук. праць до 100-річчя каф. фізіології (Львів, 10-14 жовтня 1995 р.).- Львів, 1995.- С. 83-84.
25. Алєксєєв О.І., Саранча С.М., Попович І.Л. Вплив лікування на курорті Трускавець на імунітет і неспецифічну опірність у осіб, проживаючих в зоні радіоактивного контролю // Перспективи відновлювального лікування та актуальні питання санаторно-курортного оздоровлення: Тези доп. н.-пр. конф., присв. 25-річчю сан. "Південний Буг" МВС України (Хмільник, листопад 1995 р.).- Вінниця, 1995.- С. 21-22.
26. Алєксєєв О.І., Стецик В.І., Петровський О.Б. та ін. Застосування біорезонансної інформотерапії для підвищення ефективності відновлення бактерицидної здатності крові урологічних хворих в умовах бальнеотерапії на курорті Трускавець // Нетрадиційні методи діагностики і лікування в курортній практиці: Матер. Укр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю.- (Київ, 9-11 жовтня 1997 р.).- К., 1997.- С. 58-59.
27. Алиев Н.Д., Тагдиси Д.Г., Мамедов Я.Д. Механизмы терапевтического действия нафталана.- Баку: Азернешр, 1983.- 192 с.
28. Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г., Кузьмин А.В. Биорегулирующая терапия больных хроническим пиелонефритом // Урология.- 1997.- № 4.- С. 6-8.
29. Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г., Смирнов В.С. Иммунное состояние у больных первичным и вторичным хроническим пиелонефритом // Урология и нефрология.- 1996.- № 3.- С. 17-20.
30. Аміразян С.А., Філіпова С.М., Тихомирова М.Ю. Семіотика "чорнобильського синдрому" та роль соціально-психологічних чинників у його формуванні та розвитку // УРЖ.- 1997.- 5, вип. 1.- С. 13-15.
31. Амосов Н.М., Бендет Я.А. Физическая активность и сердце.- К.: Здоров'я, 1989.- 215 с.
32. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело.- 1988.- № 11.- С. 41-43.
33. Андрейчин М.А., Виклюк Л.Т., Гнатюк М.С. Особливості функціонально-морфологічних змін печінки при токсичному гепатиті в залежності від індивідуальної резистентності організму до гіпоксії // Физиол. журн. - 1993. -39, №2-3. - С. 52-56.
34. Анистратенко Т.И. Влияние алиментарного фактора на антиоксидантную и иммунную системы организма в условиях воздействия радиации // Чернобыль и здоровье населения.- Тез. докл. н.- пр. конф.- К., 1994.- Т.1.- С. 35-36.
35. Анистратенко Т.И., Рудавская А.Б., Циприян В.И. Радиопротекторные свойства некоторых видов пищевого сырья и продуктов, приготовленных на их основе // Итоги оценки медицинских последствий аварии на ЧАЭС.- Тез. докл. респ. н.-пр. конф.- К., 1991.- С. 8-9.
36. Анна-Гельдыева А.Г. Нейрогуморальная регуляция фагоцитарной активносты лейкоцитов крови (экспериментально-клинические исследования): Автореф. дисс. … д-ра мед. наук.- Ашхабад, 1963.- 26 с.
37. Арбулиев М.Г., Арбулиев К.М., Османов Г.М. К вопросу лечения гнойного пиелонефрита // Урология.- 1997.- № 6.- С. 14-17.
38. Аулик И.В. Определение физической работоспособности в клинике и спорте.- М.: Медицина, 1979.- 195 с.
39. Афанасьев Б.В., Алмазов В.А. Родоначальные кроветворные клетки человека.- Л.: Наука, 1985.- 204 с.
40. Афанасьєва Н.І. Імунна реактивність і тиреоїдна патологія у населення сходу України після аварії на ЧАЕС. Повідомлення 2. Доброякісна та злоякісна тиреоїдна патологія // УРЖ.- 1997.- 5, вип. 2.- С. 162-166.
41. Афанасьєва Н.І., Ткаченко Г.І., Астап'єва О.М. та ін. Критерії формування "групи ризику" виникнення захворювань щитовидної залози серед ліквідаторів аварії на ЧАЕС // УРЖ.- 1994.- 1.- С. 14-16.
42. Баевский Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии.- М.: Медицина, 1979.- 298 с.
43. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе.- М.: Наука, 1984.- 221 с.
44. Бажан К.В. Природні чинники в лікуванні пацієнтів, що зазнали впливу екстремальних факторів.- Полтава: Полтава,1998.- 208 с.
45. Базарнова М.А. Цитологическое исследование пунктатов селезёнки // Руководство к практическим занятиям по клинической лабораторной диагностике.- К.: Вища школа, 1988.- С. 263-264.
46. Бакай Т.С. Вплив малих доз іонізуючої радіації на показники адренергічної регуляції при фізичному навантаженні: Автореф. дис. … канд. біол. наук.- К., 1995.- 20 с.
47. Бакай Т.С., Митряева Н.А., Губский В.И. Симпато-адреналовая система ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в разные сроки после аварии // УРЖ.- 1993.- 1, № 3.- С. 157-160.
48. Балановский С.В., Панасюк Е.Н., Левкут Л.Г., Алексеев А.И., Попович И.Л. Анализ лейкограммы больных с хроническими заболеваниями системы пищеварения и включением в комплексную курортотерапию "Крымского бальзама" // Проблемы патологии в эксперименте и клинике: Научные труды.- Т. XIV.- Львив, 1993.- С. 24-26.

49. Балановський В.П., Попович І.Л. Жива вода "Нафтуся".- Вінниця: СМК "Наш час", 1993.- 34 с.
50. Балановський В.П., Попович І.Л., Карпинець С.В. Про амбівалентно-еквілібраторний характер дії лікувальної води Нафтуся на організм людини // Доп. АН України. Мат., прир., техн. науки.- 1993.- № 3.- С. 154-158.
51. Балаховский И.С. Гормоны. Неорганические вещества // Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В.В. Меньшикова.- М.: Медицина, 1987.- С. 250-276.
52. Балаховский И.С. Липиды // Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В.В. Меньшикова.- М.: Медицина, 1987.- С. 240-249.
53. Балаховский И.С. Углеводы и родственные соединения // Лабораторные методы исследованияв клинике: Справочник / Под ред. В.В. Меньшикова.- М.: Медицина, 1987.- С. 230-240.
54. Бальнеофіторадіодефензологія. Вплив лікувальних чинників курорту Трускавець на стан пристосувально-захисних систем осіб, потерпілих від наслідків Чорнобильської катастрофи / Флюнт І.С., Чебаненко О.І., Грінченко Б.В., Бариляк Л.Г., Попович І.Л.-К.: Комп'ютерпрес, 2002.- 112 с.
55. Бандажевский Ю.И. Патогенетические аспекты структурно-функциональных изменений со стороны ряда органов и систем в условиях воздействия инкорпорированных в организм радионуклидов // Чернобыль: экология и здоровье.-Гомель, 1996.- № 1.- С. 55-57.
56. Бандажевский Ю.И., Угольник Т.С., Вуевская И.В. и др. Состояние иммунитета у детей из районов, загрязненных радионуклидами // Клинико-экспериментальные аспекты влияния инкорпорированных радионуклидов на организм / Под ред. Ю.И. Бандажевского, В.В. Лелевича.- Гомель, 1995.- С. 35-47.
57. Бандажевский Ю.И., Фомченко Н.Е. Патоморфология почек и печени у лабораторных животных при воздействии радионуклидов и энтеросорбентов // Чернобыль: экология и здоровье.- Гомель, 1996.- № 3.- С. 49-52.
58. Барабой В.А. Биологические эффекты у животных. Изменение биофизических и биохимических показателей жизненно важных систем организма. Изменения показателей функций эндокринной системы // Чернобыльская катастрофа.- К.: Наукова думка, 1995.- С. 263- 269.
59. Барабой В.А. Биологическое действие растительных фенольных соединений.- К.: Наукова думка, 1976.- 260 с.
60. Барабой В.А. Изменения биофизических и биохимических показателей жизненно важных систем организма // Чернобыльская катастрофа.- К.: Наукова думка, 1995.- С. 263-267.
61. Барабой В.А. Изменения показателей функции эндокринной системы // Чернобыльская катастрофа.- К.: Наукова думка, 1995.- С. 267-269.
62. Барабой В.А. Патогенез медицинских последствий радиационных катастроф.- К., 1996.- 23 с.
63. Барабой В.А. Радіобіологія малих доз та низьких інтенсивностей // Курортна реабілітація потерпілих від чорнобильської катастрофи.- К.: Здоров'я, 1999.- С. 9-17.
64. Барабой В.А. Растительные фенолы и здоровье человека.- М.: Наука, 1984.- 160 с.
65. Барабой В.А. Чернобыль: 10 лет спустя. Медицинские последствия радиационных катастроф.- К.: Чорнобильінтерінформ, 1996.- 187 с.
66. Барабой В.А., Олійник С.А., Білокінь Ю.М. та ін. Динаміка процесів перекисного окислення ліпідів у крові і органах щурів в умовах максимального фізичного навантаження та фракціонованого опромінення в низьких дозах // Доповіді НАН України, 1995.- № 7.- С. 127-129.
67. Барабой В.А., Ялкут С.І. Фармакологічний захист від тривалої дії низькоінтенсивного опромінення // УРЖ.- 1994.- 2, вип. 2.- С. 115-118.
68. Барабой В.А., Ятченко О.О. Харчові продукти та добавки з антирадіаційною активністю (радіологічне обгрунтування їх застосування) // УРЖ.- 1997.- 5, вип. 2.- С. 184-188.
69. Бариляк И.Р., Демина Э.А. Лучевые маркеры в лимфоцитах периферической крови ликвидаторов со злокачественными новообразованиями // Доп. НАН України.- 2001.- № 2.- С. 190-193.
70. Бариляк Л.Г., Грінченко Б.В., Флюнт І.С., Києнко В.М. Застосування адаптогенів для реабілітації осіб із синдромом хронічної втоми та імунодисфункції чорнобильського генезу (огляд) // Медична гідрологія та реабілітація.- 2004.- 2, №1.- С. 4-19.
71. Баркаган З.С., Личов В.Г. Методи визначення показників системи гемостазу // Клінічна лабораторна діагностика / За ред. А.Г. Базарнової, З.П. Гетте.- К.: Вища школа, 1994.- С. 291-373.
72. Бачурін В.І., Хаджихіє Ф. Динаміка змін імунологічних показників у хворих на гострий калькульозний пієлонефрит на основі цукрового діабету при комплексному лікуванні з застосуванням вітчизняного препарату тіотриазоліну // Урологія.- 2000.- № 2.- С. 14-17.
73. Бачурін Г.В. Вплив іонізуючого опромінення на розвиток пієлонефриту в експерименті // Урологія.- 1999.- № 1.- С. 12-15.
74. Бебешко В.Г., Базика Д.А., Клименко В.І. та ін. Гематологічні та імунологічні ефекти хронічного опромінення // Чорнобиль. Зона відчуження: Збірник наукових праць.- К.: Наукова думка, 2001.- С. 170-188.
75. Бебешко В.Г., Клименко В.И. Клинические аспекты чернобыльской катастрофы. Кроветворная система // Чернобыльская катастрофа.- К.- Наукова думка, 1995.- С. 449-454.
76. Белоконь Н.А., Кубергер М.Б. Болезни сердца и сосудов у детей: Рук-во для врачей; в 2 томах, Т. 1.- М.: Медицина, 1987.- 448 с.

77. Белоцерковский З.Б. Определение физической работоспособности // Инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы (Справочник)/ Под ред. Т.С. Виноградовой.- М.: Медицина, 1986.- С. 394-405.
78. Белошицкий П.В., Барабой В.А., Красюк А.Н. и др. Пострадиационная реабилитация в условиях гор. К.: Б.и.,1996.- 230 с.
79. Белявенко В.С., Бондарьков М.Д., Вишневский И.Н. и др. Методы оценки дозовых нагрузок на основании спектрометрических и радиометрических данных // Чернобыль: экология и здоровье.- Гомель,1996.- № 3.- С. 45-48.
80. Беляков И.М., Яриллин А.А., Надеждина Н.М. и др. Некоторые показатели периферического звена иммунной системы у ликвидаторов и больных, перенесших острую лучевую болезнь, через 5 лет после воздействия факторов радиационной аварии // Радиобиология.- 1992.- 32, № 3.- С. 349-355.
81. Беляков И.М., Ярылин А.А. К вопросу о механизме формирования Т-клеточного иммунодефицита у ликвидаторов и больных, перенесших острую лучевую болезнь, в отдаленный период после воздействия факторов радиационной аварии//Всесоюзн. конф. "Радиобиологические последствия аварии на Чернобыльской АЭС": Тез. докл.- Минск, 1991.- С. 10-11.
82. Бенмансур А., Коровников К.А., Тхоревский В.И. и др. Влияние специализированного продукта на физическую работоспособность и уровень цитохрома Р-450 в печени крыс // Функциональные резервы и адаптация.- Мат. Всесоюзн. научн. конф. (Киев, 13-15 ноября 1990 г.).- К., 1990.- С. 139.
83. Береза В.Я., Чаяло П.П. Вплив пектину на пострадіаційні зміни у вільнорадикальних та антиоксидантних системах щурів // УРЖ.- 1997.- 5, вип. 1.- С. 53-55.
84. Береза В.Я., Чаяло П.П. Дослідження пектинвмісних харчових продуктів з метою корекції пострадіаційних метаболічних змін // УРЖ.- 1997.- 5, вип. 2.- С. 149-151.
85. Березовский В.А., Носарь В.И., Сукачева Л.А. Индивидуальные различия в реактивности высоко- и низкоустойчивых к острой гипоксии крыс и их связь с микросомальным окислением // Актуальные проблемы современной патофизиологии.- К.: Наукова думка, 1981. – С. 440-441.
86. Березовський В.Я. Риси індивідуальності в реакції на гіпоксію // Фізіол. журн. - 1975. - 21, №3. - С. 371-376.
87. Берхин Е.Б. Влияние иммуностимуляторов на канальцевую секрецию ксенобиотиков в почке // Бюл.эксп.биол.мед.- 1985.- 100, № 11.- С. 584-586.
88. Берхин Е.Б. Секреция органических веществ в почке.- Л.:Наука, 1979.- 213 с.
89. Біоактивна вода "Нафтуся" і шлунок / За ред. Поповича І.Л., Івасівки С.В., Флюнта І.С., Перченка В.П.- К: Комп'ютерпрес, 2000.- 234 с.
90. Боголюбов В.М., Зубкова С.М. Адаптивные изменения в организме при действии физических факторов // Мед. реабіл., курортол., фізіотер.- 1995.- № 1.- С. 5-9.
91. Бойко М.І. Оцінка сексуальної функції у ліквідаторів аварії на ЧАЕС та використання єпіталаміну для лікування її розладів // УРЖ.- 1995.- 3, № 1.- С. 30-33.
92. Бондаренко Б.Б. Влияние гормонов коры надпочечников на функцию почки // Физиология почки: Рук-во по физиологии.- Л.: Наука, 1972.- С. 221-235.
93. Борисов И.А. Пиелонефрит // Нефрология: Рук-во для врачей: в. 2 т. Т. 2 / Под ред. И.Е. Тареевой.-М.: Медицина, 1995.- С. 109-140.
94. Борщевська М.І., Краснопьорова А.П., Лєбєдєва Л.Т., Юхно В.В. Експериментальне вивчення процесів виведення інкорпорованого цезію-137 під впливом пептидного комплексу, виділеного із амніону людини // УРЖ.- 1995.- 3, № 1.- С. 48-50.
95. Борщевська М.І., Попов В.В., Абрамов Л.П., Кузьмінова І.А. Протипроменева ефективність фізіологічно активного комплексу, виділеного із амніону людини // УРЖ.- 1995.- 3, № 2.- С. 151-154.
96. Боцюрко В.І. Віддалені наслідки впливу інкорпорованого радіоактивного йоду на ендокринну систему в умовах ендемічної місцевості // Лік. справа. -1995.- № 3-4.- С. 29-31.
97. Боцюрко В.І. Віддалені соматичні ефекти застосування радіоактивного йоду у осіб із захворюваннями щитовидної залози // УРЖ.- 1994.-2, вип. 1.- С. 40-42.
98. Братусь Г.Г. Дарчук Г.Ф., Зверкова А.С. и др. Влияние препарата "Esberitox N" на имммуный статус и некоторые показатели периферической крови лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС // Чернобыль и здоровье населения.- Тез. докл. н.- пр. конф.- К., 1994.- Т.1.- С. 97-98.
99. Братчик А.М., Веремеенко К.М., Бокарев И.М., Ена Я.М. Клинические проблемы фибринолиза. -К.: Здоров'я, 1993. -344 с.
100. Брехман И.И. Введение в валеологию - науку о здоровье.- Л.: Наука, 1987.- 125 с.
101. Брехман И.И. Жень-шень.- Л.: Медгиз, 1957.- 182 с.
102. Брехман И.И. Элеутерококк.- Л.: Наука, 1968.- 186 с.
103. Булдаков Л.А. Радиобиология и радиационная гигиена // Радиобиология.- 1991.- 31(4).- С. 527-536.
104. Бульба А.Я Типи сумісних реакцій на курс бальнеотерапії на курорті Трускавець тиреоїдного статусу і В-ланки імунітету жінок із гіперплазією щитовидної залози // Укр. бальнеол. журн.-2002.-№4.- С. 35-39.
105. Бульба А.Я. Аналіз зв’язків між параметрами тиреоїдного і клінічного статусів жінок з гіперплазією щитовидної залози та їх динаміки під впливом бальнеотерапії на курорті Трускавець // Укр. бальнеол. журн.-2003.-№3.- С. 71-76.

106. Бульба А.Я. Взаємозв'язки клінічних, тиреоїдних та імунних параметрів у жінок з гіперплазією щитовидної залози і їх динаміка під впливом бальнеотерапії на курорті Трускавець: Матеріали III конференції Асоціації учених м. Трускавця, присвяченої 55-річчю гідрогеологічної режимно-експлуатаційної станції (Трускавець, 16-17 травня 2005 року) // Медична гідрологія та реабілітація.- 2005.- 3, № 1.- С. 59-60.
107. Бульба А.Я. Взаємозв'язки між проявами "синдрому хронічної втоми та імунодисфункції" і вплив на них курсу бальнеотерапії на курорті Трускавець // Укр. бальнеол. журн. –2002. -№2. – С.41-44
108. Бульба А.Я. Взаємозв'язки між параметрами тиреоїдного статусу та вмістом в крові тропних гіпофізарних гормонів у жінок з гіперплазією щитовидної залози // Медична гідрологія та реабілітація.- 2005.- 3, №.3- С. 21-25.
109. Бульба А.Я. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на білково-азотистий, ліпідно-пігментний та вуглеводний обмін (Огляд) // Укр. бальнеол. журн. –2000. -№3,4. – С.67-72.
110. Бульба А.Я. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на тиреоїдний статус жінок із гіперплазією щитовидної залози // Укр. бальнеол. журн. –2002. -№3. – С.46-50.
111. Бульба А.Я. Інформаційно-діагностична цінність міри скорельованості параметрів імунітету // Укр.бальнеол.журн.-2001.-№4.- С. 36-40.
112. Бульба А.Я. Клініко-тиреоїдно-імунні кореляції під впливом бальнеотерапії на курорті Трускавець у жінок з гіперплазією щитовидної залози // Медична гідрологія та реабілітація.- 2003.- 1, № 1.- С. 48-51.
113. Бульба А.Я. Особливості клінічного стану у жінок репродуктивного віку з гіперплазованою щитовидною залозою // Укр. бальнеол. журн. –2000. -№1(2). – С.50-52.
114. Бульба А.Я. Особливості перебігу радіогенної імунодисфункції (Огляд) // Мед. реабіл., курортол., фізіотер. -2002. -№2(30). – С.27-29
115. Бульба А.Я. Оцінка деяких показників імунологічної реактивності за наявності гіперплазії щитовидної залози // Укр.бальнеол.журн.-1999.-№1.- С. 67-68.
116. Бульба А.Я. Оцінка імунного статусу та його зв'язку зі станом адаптації у жінок репродуктивного віку зі сукупною урогінекологічною патологією, котрі перебувають на лікуванні на курорті Трускавець // Експер.та клін.фізіол. і біохім.- 2000.- № 3 (11).- С. 71-77.
117. Бульба А.Я. Оцінка структурно-функціонального стану щитовидної залози у жінок репродуктивного віку з різних регіонів України, які перебувають на санаторно-курортному лікуванні. // Укр. бальнеол. журн. –1999. -№1. – С.58-60.
118. Бульба А.Я. Регіональні особливості імунного статусу жінок з гіперплазією щитоподібної залози // Укр.бальнеол.журн.-2001.-№1.- С. 48-54.
119. Бульба А.Я. Типи реакцій параметрів В-клітинної ланки імунітету на курс бальнеотерапії на курорті Трускавець // Укр. бальнеол. журн.-2002.-№1.- С. 45-48 .
120. Бульба А.Я. Типи реакцій параметрів Т-клітинної ланки імунітету на курс бальнеотерапії на курорті Трускавець // Експер.та клін.фізіол. і біохім.- 2002.- № 3 (19).- С. 39-44.
121. Бульба А.Я., Бариляк Л.Г., Яремчук Т.П. Взаємозв'язки між параметрами тиреоїдного статусу та вмістом в крові тропних гіпофізарних гормонів у жінок з гіперплазією щитовидної залози // Медична гідрологія та реабілітація.- 2005.- 3, №3.- С. 21-25.
122. Бульба А.Я., Бульба Т.В. Кластерний аналіз тиреоїдного та імунного статусу жінок з гіперплазією щитовидної залози та його динаміки під впливом бальнеотерапії на курорті Трускавець // Укр. бальнеол. журн.-2003.-№1.- С. 27-32.
123. Бульба А.Я., Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на параметри гематоімунного статусу і вміст ліпідів у плазмі та їх взаємозв'язки в дітей та підлітків із радіаційно забруднених районів // Експер.та клін.фізіол. і біохім.- 2002.- № 4 (20).- С. 88-92.
124. Бульба А.Я., Прокопович Л.Н. Особливості дії бальнеотерапії на курорті Трускавець на В- та фагоцитарну ланки імунітету ліквідаторів аварії на ЧАЕС з різним ступенем імунодисфункції // Медична гідрологія та реабілітація.- 2004.- 2, № 1.- С. 29-34.
125. Бульба А.Я., Саранча С.М. Вплив бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець із застосуванням амаранту багряного на пристосувально-захисні механізми школярів, мешканців радіаційно забруднених теренів // Укр.бальнеол.журн.-2001.-№ 3.- С. 45-54.
126. Бульба А.Я., Чебаненко Л.О., Величко Л.М. Особливості стану Т- і В-ланок імунітету у школярів з різною нозологічною обтяженістю, котрі прибувають на реабілітацію на курорт Трускавець з радіаційно забруднених теренів // Укр.бальнеол.журн.-2001.-№2.- С. 71-76.
127. Бульба А.Я., Чебаненко О.І., Прокопович Л.Н. Особливості імуномодулювальної дії бальнеочинників курорту Трускавець у ліквідаторів аварії на ЧАЕС з різним ступенем імунодисфункції // II міжнародна наук.-практ. конф. "Ресурси природних вод Карпатського регіону" (Львів, 15-16 травня 2003 р.).- Львів, 2003.- С. 123-125.
128. Валуцкас К., Ашкочюс В., Мілашене В., Меркіте Р. Дослідження імунної системи мешканців зони спостереження Інгалінської АЕС та працюючих на АЕС // УРЖ.- 1994.-2, вип. 4.- С. 229-231.
129. Варшавский Б.Я. Механизмы почечного транспорта лекарственных веществ // Регуляция функции почек и водно-солевого обмена.- Вып.3. - Барнаул, 1973. - С. 5-23.

130. Василенко И.Я. Поражение продуктами ядерного деления: метаболизм, клиника, патогенез // Врач. дело.- 1987.- № 8.- С. 4-11.
131. Васильев Н.В., Кузник Б.И. Современные представления о системе иммуногенеза и неспецифической резистентности организма // Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма. -М.: Медицина, 1985.- С. 12-40.
132. Ващенко В.И., Смирнов В.С. О некоторых критериях оценки иммуномодулирующего действия малых доз радиации // Радиобиология.- 1990.- 30, №4.- С. 561.
133. Величко Л.М., Алєксєєв О.І., Попович І.Л. та ін. Чи відображає лейкограма крові стан опірності організму? // Здобутки клінічної та експериментальної медицини.- Випуск 2: Мат. XL підсумк. наук. конф.- Ч. 1.- Тернопіль, 1997.- С. 60-62.
134. Величко Л.М., Грінченко Б.В., Чебаненко Л.О., Попович І.Л., Саранча С.М., Ружило С.В., Чапля М.М. Вегетативний гомеостаз у школярів з радіаційно контрольованих територій і вплив на нього реабілітації на курорті Трускавець // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія.- 1998.- 1(1).- С. 67-75.
135. Веремеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.Н. Протеолиз в норме и при патологии.- К.: Здоров'я, 1988.- 198 с.
136. Винницький О.Р. Післярадіаційна енцефалопатія // Післярадіаційна енцефалопатія. Експериментальні дослідження та клінічні спостереження / За ред. А.П. Ромоданова.- К.: УНДІНХ, 1993.- С. 100-116.
137. Виру А.А. Гормональные механизмы адаптации и тренировки.- Л.: Наука, 1981.- 155 с.
138. Виру А.А., Кырге П.К. Гормоны и спортивная работоспособность.- М.: Ф и С, 1983.- 159 с.
139. Вихоть Н.Е., Пастер Е.У. Факторы естественной резистентности // Иммунология: Практикум.- К.: Выща школа, 1989.- С. 265-298.
140. Віддалені наслідки опромінення в імунній та гемопоетичній системах.- Тези наук.-практ. конф. (м. Київ, 7-10 жовтня 1996 р.). - К., 1996.- 210 с.
141. відчуження: Збірник наукових праць.- К.: Наукова думка, 2001.- С. 77-99.
142. Вікторов О.П., Сапожникова Н.Ф., Сапожников І.Г. Фітокомпозиція "Бальзам Біттнера": фармакологічні властивостивості, реалії та перспективи клінічного застосування // Клінічна фармація.- 1998.- 2, №2 (спец. випуск).- С. 29-32.
143. Вінніков В.А., Мазник Н.О., Гайсенюк Л.О., Роздільський С.І. Цитогенетичні ефекти у ліквідаторів у віддалені терміни після опромінення // УРЖ.- 1997.- 5, вип. 1.- С. 16-18.
144. Возианов А.Ф., Гудзенко П.Н., Штанько Л.В., Ильинская Т.Н. Функциональные методы исследования в детской урологии.- К.: Здоров'я, 1982.- 144 с.
145. Возианов А.Ф., Дранник Г.Н., Петровская И.А. Острый пиелонефрит и состояние иммунитета // Врач. дело.- 1991.- № 4.- С. 26-29.
146. Возианов А.Ф., Дранник Г.Н., Петровская И.Я., Мусий Н.Я. Нарушения иммунитета и синдром повышенной утомляемости у жителей г. Киева // Врачеб. дело.- 1991.- №11.- С. 14-17.
147. Возіанов О.Ф., Люлько О.В. Урологія: Підручник.- К.: Вища школа, 1993.- 711 с.
148. Возіанов О.Ф., Сайдакова Н.О., Павлова Л.П., Непомнящий В.М. Епідеміологічний аналіз захворюваності на рак нирки у радіаційно забруднених регіонах України // Урологія.- 2000.- № 4.- С. 3-9.
149. Возіанов С.О., Бойко С.О., Забарко Л.Б., Романенко А.М. Особливості морфогенезу уротеліального раку сечового міхура у хворих, які проживають на екологічно та радіоактивно забруднених територіях України // Урологія.- 1999.- № 4.- С. 50-54.
150. Войтенко В.П. Здоровье здоровых. Введение в санологию.- К.: Здоров'я, 1991.- 246 с.
151. Воробьев Е.М., Степанов Р.П. Ионизирующее излучение и кровеносные сосуды.- М.: Энергоиздат, 1985.- 293 с.
152. Воробьев Л.П., Бусарова Г.А. Адаптационные реакции у больных острой пневмонией //Лік. справа.- 1993.- № 1.- С. 47-51.
153. Воробьева А.М., Баланчик Э.Т., Форманеко Е.Д. и др. Влияние растительных препаратов, применяемых в качестве пищевых добавок, на иммунный статус и выведение цезия из организма // Чернобыль и здоровье людей.- Тез. докл. н.- пр. конф.- К., 1993.- Ч.1.- С. 69.
154. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело.- 1983.- № 3.- С. 33-36.
155. Ганич О.М., Желтвай В.В., Палко А.І. та ін. Деякі питання фітопрофілактики ускладнень, спричинених дією малих доз радіації // Проблеми санаторно-курортної реабілітації уражених в результаті Чорнобильської аварії на курортах Трускавець і Східниця.- Мат. Наукова-практ. конф. (Трускавець, липень 1991 р.).- Трускавець, 1992.- С. 29-32.
156. Ганич О.Н., Мисерова Н.И., Ганич Т.М. Некоторые вопорсы фитопрофилактики осложнений заболеваний, связанных с малыми дозами радиации // Итоги оценки медицинских последствий аварии на ЧАЭС.- Тез. докл. респ. н.-пр. конф.- К., 1991.- С. 44-45.
157. Ганич Т.М. Деякі особливості загального та імунологічного стану дітей під впливом малих доз іонізуючого випромінення // Актуальные вопросы санаторно-курортного лечения .- Мат. науч.-практ. конф.- Ужгород, 1990.- С. 153-155.
158. Ганова Л.О., Співак М.Я., Благодатний В.М., Семерніков В.А. Корекція рідостимом імунологічної реактивності організму у віддалені строки після опромінювання // УРЖ.- 1994.- 1.- С. 46-48.

159. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С. Антистрессорные реакции и активационная терапия.- М.: Имедис, 1998.- 654 с.
160. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. - Ростов н/Д: Изд-во Ростов. ун-та, 3-изд. дополн.- 1990. - 224 с.
161. Гоженко А.И., Славина Н.Г., Аверин В.С., Шумилин В.А. Влияние полифенольного комплекса виноградной выжимки на выведение радиоцезия из организма коров // Чернобыль и здоровье населения.- Тез. докл. н.- пр. конф.- К., 1994.- Т.1.- С. 154-155.
162. Головачева Д.А. К вопросу о влиянии некоторых фармакологических веществ на уровень работоспособности и на устойчивость к рентгеновскому облучению крыс, тренируемых с различной интенсивностью // Тр. Краснознаменного воен. фак. физич. культ. и спорта при ГДОИФК им. П.Ф.Лесгафта.- Вып. 31.- 1963. - С. 43-51.
163. Голубова Т.Ф., Прочан В.Ф., Николаева Р.И. и др. Применение биологиски активного препарата "Сяньди" (пр-во КНР) в комплексе санаторно-курортного лечения детей из зон радионуклидного загрязнения // Чернобыль и здоровье населения.- Тез. докл. н.- пр. конф.- К., 1994.- Т.1.- С. 156-157.
164. Горбань Є.М. Ендокринна система в умовах дії низьких доз іонізувального випромінення // УРЖ. - 1996.- 4.- С. 96-103.
165. Гордиенко С.М. Приемлемый для клинической практики метод оценки активности естественных и антителозависимых киллерных клеток // Лаб. дело.- 1983.- № 9.- С. 45-48.
166. Горизонтов П.Д. Гомеостаз, его механизм и значение // Гомеостаз.- М.: Медицина, 1981. - С. 5-28.
167. Горизонтов П.Д. Стресс. Система крови в механизме гомеостаза. Стресс и болезни // Гомеостаз. - М.: Медицина, 1981. - С.538-573.
168. Горчакова Г.А., Скридоненко А.Д. Действие слабоминерализованных вод - аналогов Нафтуси на содержание нуклеинових кислот и нуклеотидов в ядерных фракциях клеток регенерирующей печени крыс // Физические и курортные факторы и их лечебное применение. - Вип. 9. - К.:Здоров'я, 1975. - С. 47-50.
169. Горчакова Л.А. Дисперсия адаптивных возможностей крыс // Функциональные резервы и адаптация.- Мат. Всесоюзн. конф.- К., 1990.-С. 48-49.
170. Горчакова Л.А. Исследование связи между устойчивостью крыс к острой гипоксической гипоксии и активностью микросомальной системы окисления печени // Физиол. журн.-1987.-33,№3.-С.53-58.
171. Горчакова Н.О., Криворучко І.Ф. Індивідуальна чутливість організму до ліків. - К.: Здоров'я, 1991. - 40 с.
172. Горячковский А.М. Клиническая биохимия.- Одесса: Астропринт, 1998.- 608 с.
173. Гофман Дж. Чернобыльская авария: радиационные последствия для настоящего и будущих поколений.- Минск: Вышейшая школа, 1994.- 574 с.
174. Гриневич Ю.А., Ганул В.Л., Бендюг Г.Д. и др. Изменение состояния некоторых показателей имунной системы у людей после аварии на ЧАЭС // Лік. справа.- 1993.- № 4.- С. 28-31.
175. Грицай Н.М., Литвин А.А., Лазарева З.А. Динаміка лімфоцитів та імуноглобулінів у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС через 5 і 6 років після опромінення // Лік. справа.- 1993.- № 9.- С. 47-48.
176. Грицюк А.Й., Амосова К.М., Грицюк И.А. Практическая гемостазиология.- К.: Здоров'я, 1994.- 256 с.
177. Грищенко В.А., Бухарин О.В., Вялкова А.А. Факторы риска развития пиелонефрита у детей // Российкий вестник перинатологии и педиатрии.- 1999.- № 1.- С. 23-26.
178. Грінченко Б. Саногенетичне обгрунтування застосування нового українського фітоадаптогену для підвищення ефективності бальнеотерапії на курорті Трускавець // VIII Конгрес Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (Львів, Трускавець, 13-17 серпня 2000 р.).- Тези доповідей.- Львів, Трускавець.- 2000.- С. 126-127.
179. Грінченко Б.В. Відновлення неспецифічного захисту хворих на калькульозний пієлонефрит засобами бальнео- та фітотерапії на курорті Трускавець // Междунар. науч.- пр.конф. "Медицинская реабилитация, курортология и физиотерапия" (Ялта, Украина, 29 сентября-2 октября 1999 г.). - Мед. реабіл., курортол., фізіотер.-1999.- №3 (дод).- С. 81.
180. Грінченко Б.В. Застосування бальзаму "Кримський" в комплексній бальнеотерапії на курорті Трускавець // Матер. VII Конгресу Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (Ужгород, 16-20 серпня 1998 р.).- Укр. мед. вісті.- 1998.- 2, № 1-2 (59-60).- С. 193.
181. Грінченко Б.В. Імуномодулюючі ефекти фітоадаптогенів "Бальзам Кримський" та жень-шеню на фоні бальнеотерапії на курорті Трускавець // Матер. II конф. Асоціаціїї учених м. Трускавця (18 жовтня 2002 р.).- Трускавець, 2002.- С. 18-20.
182. Грінченко Б.В. Підвищення ефективності реабілітації шляхом додаткового застосування фітоадаптогенів // Саногенетичні засади реабілітації на курорті Трускавець урологічних хворих чорнобильського контингенту.- К.: Комп'ютерпрес, 2003.- С. 154-169.
183. Грінченко Б.В. Порівняльне дослідження впливу бальнеотерапії із застосуванням бальзамів "Кримський" та Біттнера на фізичну працездатність та центральну гемодинаміку // Укр. бальнеол. журн.- 1998.- 1, № 4.- С. 36-38.
184. Грінченко Б.В. Порівняльне дослідження впливу бальнеофітотерапевтичних комплексів із включенням бальзаму "Кримський" та настоянки жень-шеню на стан пристосувально-захисних механізмів мешканців радіаційно забруднених теренів // Медична гідрологія та реабілітація.- 2004.- 2, №4.- С. 35-45.

185. Грінченко Б.В. Порівняльне дослідження впливу фітоадаптогенів жень-шеню і бальзаму "Кримський" на ефективність стимулюючої дії бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець на стан адаптації та працездатності // Укр. бальнеол. журн.- 2001.- № 3.- С. 41-44.
186. Грінченко Б.В. Фітоадаптогени як засоби підвищення ефективності імуномодулюючої дії бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець // Учені Трускавця - жертвам Чорнобиля.-Тези доп. членів асоціації учених м. Трускавця на конф., присвяч. 15-річчю чорнобильської катастрофи та 20-річчю від. експериментальної бальнеології (3 травня 2001 р.).- Трускавець, 2001.- С. 27-29.
187. Грінченко Б.В., Алєксєєв О.І., Гарванко С.В. Порівняльне дослідження впливу фітоадаптогенів жень-шеню і бальзаму "Кримський" на імуномодулюючу дію бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець // Укр. бальнеол. журн.- 2001.- № 4.- С. 41-47.
188. Грінченко Б.В., Бариляк Л.Г., Флюнт І.С., Києнко В.М. Саногенетичні засади оптимізації адаптогенних ефектів бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець фітоадаптогенами (огляд) // Медична гідрологія та реабілітація.- 2004.- 2, №2.- С. 4-18.
189. Грінченко Б.В., Попович І.Л., Гучко Б.Я., Білас В.Р. Порівняльне дослідження впливу фітоадаптогенів на зміни мієло-лімфоїдної тканини у щурів, зумовлені малою дозою ^{137}Cs і хронічним зоосоціальним стресом // Медична гідрологія та реабілітація.- 2005.- 3, №2.- С. 74-84.
190. Грінченко Б.В., Попович І.Л., Гучко Б.Я., Білас В.Р. Порівняльне дослідження впливу фітоадаптогенів на зміни метаболізму у щурів, зумовлені малою дозою ^{137}Cs і хронічним зоосоціальним стресом // Медична гідрологія та реабілітація.- 2005.- 3, №4.- С. 65-74.
191. Грінченко Б.В., Ружило С.В., Флюнт І.С. Вплив комплексної бальнеотерапії на курорті Трускавець з використанням фітоадаптогену на психофізіологічні функції та фізичну працездатність // Медична гідрологія та реабілітація.- 1999.- 2, №1.- С. 31-35.
192. Грінченко Б.В., Саранча С.М., Величко Л.М., Чебаненко Л.О., Ружило С.В., Церковнюк Р.Г., Лоїк І.В., Кутельмах М.М., Попович І.Л. Загальні адаптаційні реакції та їх гормональне і метаболічне забезпечення у школярів, що мешкають на радіаційно контрольованих територіях, і вплив на них реабілітації на курорті Трускавець // Укр. бальнеол. журн.- 1998.- 1, № 1.- С. 35-41.
193. Грінченко Б.В., Флюнт Р.М., Алєксєєв О.І. Вплив комплексної бальнеотерапії із застосуванням бальзаму "Кримський" на обмін натрію і калію у хворих уролітіазом, потерпілих в результаті аварії на ЧАЕС // Праці VIII пленуму асоціації урологів України (Трускавець, 18-20 травня 1998 року).- К., 1998.- С. 169-170.
194. Грінченко Б.В., Цимбала Я.І., Бариляк Л.Г. Застосування вітчизняного фітоадаптогену "Бальзам Кримський" для підвищення ефективності імунореабілітації на курорті Трускавець дітей-мешканців радіаційно забруднених регіонів: II націон. конг. фізіотер. і курортол. "Курортні природні ресурси та фізичні чинники в медичній реабілітації" (Слов'янськ, 12-13 листопада 2002 р.) // Мед. реабіл., курортол., фізіотер.- 2002.- №3 (дод.).- С. 267-268.
195. Гройсман С.Д., Каревина Т.Г. Экспериментальное изучение действия метоклопрамида на язвообразование // Физиол. журн.- 1982.- 28, №3.- С. 334-339.
196. Грыцив В.Е., Епишин А.В. Т-, В-системы лимфоцитов и неспецифические факторы защиты у больных гипотиреозом // Врач. дело.- 1988.- № 2.- С. 52-56.
197. Губрий И.Б. Изменения иммунокомпетентных клеток под воздействием ионизирующей радиации // Цитол. и генет.- 1994.- 28, № 1.- С. 90-98.
198. Губрий И.Б. Максюк Т.В. Исследования действия ионизирующей радиации на развитие возрастной супрессии // Радиобиологический съезд (Киев, 20-25 сент.1993 г.).- Пущино.- Тез.докл.- Ч. 1.- С. 276.
199. Гуда В., Козак Р. Медичні проблеми наслідків аварії на ЧАЕС // Лік. справа.- 1993.- № 10-12.- С. 21-24.
200. Гулич М.П., Оноприенко Е.Н., Степанова-Дворцова Н.В. К вопросу о биологической эффективности новых продуктов лечебно-профилак-тического питания загрязнения // Чернобыль и здоровье людей.- Тез. докл. н.- пр. конф.- К., 1993.- Ч.1.- С. 92.
201. Гуляев Г.К., Даутова Р.Ю., Каминская Т.А. и др. Некоторые особенности клиники и санаторно-курортного лечения детей из зоны радионуклидного загрязнения // Вестн. физиотер. и курортол.- 1995.- № 3.- С. 9-10.
202. Данилаш М.М., Вощепинець Г.А., Урбан В.І., Фекийшгазі С.Б. Особливості імунного статусу та функція нирок у осіб, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання // Лікар. справа.- 1996.- № 1-2.- С. 18-20.
203. Данилова Л.Я. Реактивность и ее роль в патологии // Патологическая физиология / ред. Н.Н.Зайко. - К.: Вища школа, 1985.- С. 73-83.
204. Дардымов И.В. Женьшень, элеутерококк (К механизму биологического действия). - М.: Наука, 1976. - 189 с.
205. Денисенко П.П. Роль холинореактивных систем в регуляторных процессах.- М.: Медицина, 1980.- 296 с.
206. Деревяго И.Б., Парац А.Н. Возможность использования флавоноидных соединений с целью профилактики поступления радионуклидов цезия-137 и стронция-85 в организм человека // Проблемы радиационной медицины.- 1992.- Вып.4.- С. 118-120.

207. Дерев'янко Л.П., Руднєв М.І., Чеботарьов Є.Ю. та ін. Стан ендокринної системи за умов хронічної дії малих доз іонізувального випромінювання та коригування виявлених порушень // Чорнобиль. Зона відчуження: Збірник наукових праць.- К.: Наукова думка, 2001.- С. 449-471.
208. Джангурова Н.Э., Баскович Г.А., Барышникова Г.В. Антиоксиданты и адаптация.- М.: Медицина, 1990.- 300 с.
209. Дмитриев И.Б., Зубаренко А.В., Павлова Е.С. и др. Иммунореабилитация детей с аутоиммунным тиреоидитом из районов радионуклидного загрязнения // Мед. реабил., курортол., физиотер.- 1997.- № 3.- С. 44-47.
210. Дмитриев И.Б., Зубаренко А.В., Павлова Е.С. и др. Реабилитация детей с патологией щитовидной железы, пострадавших в результате аварии на ЧАЭС // Мед. реабил., курортол., физиотер.- 1997.- № 4.- С. 48-49.
211. Дмитрієв І.Б. Фізичні фактори в комплексній реабілітації дітей з патологією щитовидної залози, що потерпіли внаслідок аварії на ЧАЕС: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- Одеса, 1997.-14 с.
212. Доценко С.А. Эффективность санаторно-курортного лечения детей с различными формами склеродермии в зависимости от адаптационно-приспособительных реакций организма // Мед. реабил., курортол., физиотер.- 1995.- № 2-3.- С. 21-25.
213. Доценко Э.А., Юпатов Г.И., Чиркин А.А. Холестерин и липопротеины низкой плотности как эндогенные иммуномодуляторы // Иммунол., аллергол., инфектология.- 2003.- №3.- С. 6-15.
214. Дранник Г.Н. Иммунонефрология.- К.: Здоров'я, 1989.- 184 с.
215. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология.- Одеса: АстроПринт, 1999.- 604 с.
216. Дранник Г.Н., Гриневич Ю.А., Дизик Г.М. Иммунотропные препараты.- К.: Здоров'я, 1994.- 228 с.
217. Дранник Г.Н., Петровская И.А., Кушко Л.Я. и др. Дисфункция иммунитета и "синдром повышенной утомляемости" у жителей Киева // Итоги оценки медицинских последствий аварии на ЧАЭС.- Тез. докл. респ. н.-пр. конф.- К., 1991.- С. 66-68.
218. Дриянская В.Е. Клинико-иммунологические эффекты иммунотерапии у больных острым пиелонефритом // Лікар. справа.- 1997.- № 4.- С. 89-92.
219. Дружинина К.В. Альдостерон // Биология гормонов и гормональной регуляции.- М.: Наука, 1976. - С. 228-245.
220. Дубинина Е.Е., Ефимова Л.Ф., Софронова Л.Н., Геронимус А.Л. Сравнительный анализ активности супероксиддисмутазы и каталазы эритроцитов и цельной крови у новонародженных детей при хронической гипоксии // Лаб. дело.- 1988.- №8.- С. 16-19.
221. Душанін С.А., Пирогова О.Я., Іващенко Л.Я. Оздоровчий біг. - К.: Здоров'я, 1982.- 128 с.
222. Елманов И.В. Острый гестационный пиелонефрит // Урология.- 1997.- № 6.- С. 49-53.
223. Есипенко Б.Е. Физиологическое действие минеральной воды “Нафтуся”.- К.: Наукова думка, 1981.- 216 с.
224. Жданова Е.В., Курлович Н.А., Машьянова И.А. Ритмическая организация резистентности у женщин репродуктивного возраста // Бюлл. экпер. биол. мед.–2002.–Т. 133,№ 3. – С. 257 – 261.
225. Жербин Е.А., Чухловин А.Б. Радиационная гематология.- М.: Медицина, 1989.- 176 с.
226. Жила В.А., Гаценко Г.Н., Михайлов С.А. Разработка препаратов, ускоряющих выведение из организма инкорпорированных цезия-137 и стронция-90 в условиях хронической токсикации // Чернобыль и здоровье людей.- Тез. докл. н.- пр. конф.- К., 1993.- Ч.1.- С. 111.
227. Зав’ялова О.Р. Взаємозв'язки між загальною антипротеазною активністю крові та деякими параметрами імунітету у ліквідаторів аварії на ЧАЕС з урологічною патологією // Укр. бальнеол. журн.- 2002.- №2.- С. 45-48.
228. Зав’ялова О.Р. Взаємозв'язки між метаболічним та імунним статусом у ліквідаторів аварії на ЧАЕС при різних формах урологічної патології // Укр. бальнеол. журн.- 2001.- №3.- С. 72-74.
229. Зав’ялова О.Р. Метаболічно-гормональні образи ліквідаторів аварії на ЧАЕС, котрі прибувають на курорт Трускавець // Медична гідрологія та реабілітація.- 2005.- 3, №3.- С. 26-32.
230. Зав’ялова О.Р., Попович І.Л., Сов’як О.С. Імуномодулююча дія води Нафтуся in vitro // Учені Трускавця – жертвам Чорнобиля.- Тез. доп. конф. Асоціації учених (Трускавець, 3 травня 2001 р.).- Трускавець, 2001.- С. 29-30.
231. Зав'ялова О.Р., Величко Л.М., Матковська В.В. Сечова кислота як імуномодулятор // Учені Трускавця – жертвам Чорнобиля.- Тез. доп. конф. Асоціації учених (Трускавець, 3 травня 2001 р.).- Трускавець, 2001.- С. 46.
232. Зав'ялова О.Р., Гуменний Є.В. Ліпідний та вуглеводний метаболізм у ліквідаиторів аварії на ЧАЕС із різною активністю лізоциму // Учені Трускавця – жертвам Чорнобиля.- Тез. доп. конф. Асоціації учених (Трускавець, 3 травня 2001 р.).- Трускавець, 2001.- С. 20-22.
233. Зав'ялова О.Р., Гуменний С.В. Особливості ліпідного обміну у ліквідаторів аварії на ЧАЕС з різною активністю лізоциму // Механізми фізіологічних функцій в експерименті та клініці: Тези доп. конф., присвяч. 100-річчю з дня народження проф. Я.П. Склярова.- Львів, 2001.- С. 56.
234. Зав'ялова О.Р., Попович І.Л. Метаболічні і гормональні чинники імунодисфункції у ліквідаторів аварії на ЧАЕС // Медична гідрологія та реабілітація.- 2006.- 4, №2.- С.

235. Зав'ялова О.Р., Попович І.Л. Вплив аеробного зберігання води "Нафтуся" на її імуномодулюючу дію in vitro: "Актуальні проблеми застосування мінеральних вод в медичній практиці": Мат. наук.-практ. конф. (Трускавець-Моршин, 23-25 жовтня 2001 р.) // Мед. реабіл., курортол., фізіотер.- 2001.- Т. 1.- № 3 (дод.).- С. 132-133.
236. Зав'ялова О.Р., Флюнт І.С., Ковальський С.В., Пікуш В.М. Метаболічний супровід загальних адаптаційних реакцій на бальнеотерапію на курорті Трускавець // Медична гідрологія та реабілітація.- 2003.- 1, №2.- С. 50-58.
237. Зав'ялова О.Р., Флюнт І.С., Саф'яник Т.В. Стан метаболізму та вплив на нього бальнеотерапії на курорті Трускавець у урологічних хворих, учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС: ІІІ наук.-практ. конф. "Лікувальні грязі: екологічні аспекти, раціональна експлуатація та нові технології їх використання" (Бердянськ, 29 травня 2002 р.) // Мед. реабіл., курортол., фізіотер.- 2002.- № 1 (дод.).- С. 58.
238. Зав'ялова О.Р., Флюнт І.С., Яремчук Я.М. Особливості ендокринного статусу урологічних хворих та вплив на нього бальнеотерапії на курорті Трускавець: ІІІ наук.-практ. конф. "Лікувальні грязі: екологічні аспекти, раціональна експлуатація та нові технології їх використання" (Бердянськ, 29 травня 2002 р.) // Мед. реабіл., курортол., фізіотер.- 2002.- № 1 (дод.).- С. 59.
239. Задорожная В.И., Маричев И.Л., Бондаренко В.И. и др. Влияние на иммунитет населения малых доз ионизирующего излучения // Лік. справа. -1996.- № 5-6.- С. 55-60.
240. Зайцев В.А., Балаклеевская В.Г., Петренко С.В. О функциональном состоянии гипофизарно-кортикоадреналовой системы адаптации детей Беларуси, живущих в условиях действия малых доз радиации после аварии на ЧАЭС // Радиобиология.- 1992.-32, вип. 4.- С. 483-487.
241. Зак К.П., Афанасьева В.В., Комиссаренко С.В. Содержание, ультраструктура и ультрацитохимия нейтрофилов крови // Радиация и иммунитет человека / Под ред. С.В. Комиссаренко и К.П. Зака.- К.: Наукова думка, 1994. - С. 64-83.
242. Зак К.П., Михайловская Э.В., Грузов М.А. и др. Гематологический и иммунологический мониторинг ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС через 5-12 лет // Укр.мед.часопис.- 2000.- № 3 (17).- С. 26-31.
243. Застосування нового адаптогенного препарату бальзаму "Кримський" для підвищення ефективності реабілітації потерпілих від наслідків аварії на ЧАЕС: Інформ. лист № 50-96.- К.: Укрмедпатентінформ, 1996 / Панасюк Є.М., Алєксєєв О.І., Саранча С.М., Бариляк Л.Г., Попович І.Л.
244. Застосування природних і преформованих цілющих фізичних факторів у відновному лікуванні осіб, які брали участь у ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС.- Метод. рекоменд. / Бабов К.Д., Литвиненко А.Г., Шмакова І.П. та ін.- Одеса, 1994.- 29 с.
245. Зверкова А.С., Федоровская Е.А., Назарчук Л.В. и др. Критерии формирования групп риска среди населения, подвергшегося воздействию ионизирующего излучения после аварии на ЧАЭС //Лік. справа.- 1994.- № 5-6.- С. 87-91.
246. Земсков А.М., Земсков В.М., Вороновский В.А. Типовые реакции иммунной системы при патологических процессах // Физиология человека.- 2001.- 27, №1.- С. 113-121.
247. Змушко Е.И., Белозеров Е.С., Митин Е.А. Клиническая иммунология: Рук-во для врачей.- СПб: Питер, 2001.- 576 с.
248. Зубаренко А.В., Доценко С.А., Полбщакова Т.В. Реабилитация детей с заболеваниями щитовидной железы, проживающих в районах, подвергшихся радионуклидному загрязнению // Мед. реабил., курортол., физиотер.- 1996.- № 2.- С. 31-35.
249. Иваницкая Н.Ф., Савченко М.В., Сорокина С.Ф., Ли Я.Б. Состояние иммунной системы у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС //Лікар. справа.- 1996.- № 3-4.- С. 31-33.
250. Ивасивка С.В., Ломейко С.Н., Ковбаснюк М.Н. Влияние лечебной воды Нафтуся на лейкопоэз у крыс после облучения // Тр. междун. н. конф.- Кишинев, 1995.- С. 59-60.
251. Ивасивка С.В., Ломейко С.Н., Ковбаснюк М.Н. Восстановление пострадиационной тромбоцитопении у крыс под влиянием лечебной воды Нафтуся // Тр. междун. н. конф.- Кишинев, 1995.- С. 58-59.
252. Ивасивка С.В., Попович И.Л., Яременко М.С., Ковбаснюк М.Н. Минеральная вода Нафтуся как ксенобиотик // Физиол. журн.- 1990.- 36, № 3.- С. 40-45.
253. Иллек Я.Ю., Зайцева Г.А., Разин М.П. и др. Иммунные нарушения при врожденном гидронефрозе, осложненном обструктивным пиелонефритом // Урология.- 2001.- № 2.- С. 42-45.
254. Иммунологические методы / Под ред. Г. Фримеля: Пер. с нем.- М,: Медицина, 1987.- 472 с.
255. Ионизирующее излучение: источники и биологические эффекты // НКДАР. Доклад за 1982 г. Генеральной Ассамблее (с приложениями).- 1,2.- Нью-Йорк, ООН, 1982.
256. Івасівка С.В. Біологічно активні речовини води Нафтуся, їх генез та механізми фізіологічної дії.- К.: Наукова думка, 1997.- 110 с.
257. Івасівка С.В. Механізми фізіологічної дії лікувальної води Нафтуся і її окремих компонентів: Автореф. дис. ... докт. мед. наук.- Одеса, 1994.- 47 с.
258. Івасівка С.В., Аксентійчук Б.І., Попович І.Л. Роль сечової кислоти у атрибутивних ефектах біоактивної води Нафтуся у щурів // Медична гідрологія та реабілітація.- 2003.- 1, №2.- С. 87-90.
259. Івасівка С.В., Бубняк А.Б., Ковбаснюк М.М., Попович І.Л. Походження та роль фенолів у водах родовища Нафтусі // Проблеми патології в експерименті та клініці: Наук. роботи Дрогобицького мед. ін-

ту.- Т. XV.- Дрогобич, 1994.- С. 6-11.
260. Івасівка С.В., Ковбаснюк М.М., Файда О.І. Радіопротекторна дія мінеральної води Нафтуся // Реабілітація та лікування в санаторно-курортних умовах.- Доп. н.-практ. конф.- Трускавець, 1996.- С. 16-18.
261. Івасівка С.В., Корзун В.Н., Бейда П.А., Ковбаснюк М.М., Стеценко Г.І. Роль слабомінералізованої води Нафтуся у прискоренні виведення з організму цезію-137 // Реабілітація та лікування в санаторно-курортних умовах.- Доп. н.-практ. конф.- Трускавець, 1996.- С. 19-20.
262. Івасівка С.В., Попович І,Л, Аксентійчук Б.І., Флюнт І.С. Бальнеосанація - нова сфера діяльності курорту Трускавець // Міжнародний конгрес "Проблеми інформатизації рекреаційної та туристичної діяльності в Україні: Перспективи культурного та економічного розвитку" (Трускавець, 23-28 травня 2000 р.).- Львів: Державний НДІ інформаційної інфраструктури, 2000.- С. 15-16.
263. 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.- 1, № 4.- С. 9-15.
264. Івасівка С.В., Попович І.Л. Ксенобіотичні ефекти органічних речовин, вилучених з води Нафтуся, та мікробних метаболітів озокериту // Проблеми патології в експерименті та клініці: Наук. роботи Дрогобицького мед. ін-ту.- Т. XV.- Дрогобич, 1994.- С. 3-6.
265. Івасівка С.В., Попович І.Л., Аксентійчук Б.І., Білас В.Р. Природа бальнеочинників води Нафтуся і суть її лікувально-профілактичної дії.- Трускавець, 1999.- 125 с.
266. Івасівка С.В., Попович І.Л., Аксентійчук Б.І., Білас В.Р., Ковальчук Г.Я. Суть лікувально-профілактичної дії води Нафтуся // Укр. бальнеол. журн.- 1998.- 1,№2.- С. 7-20.
267. Івасівка С.В., Попович І.Л., Аксентійчук Б.І., Флюнт І.С. Фізіологічна активність сечової кислоти та її роль в механізмі дії води Нафтуся.- К.: Комп'ютерпрес, 2004.- 163 с.
268. Івасівка С.В., Попович І.Л., Гучко Б.Я. Еволюція концепції лікувально-профілактичної дії води "Нафтуся" // Фізичні чинники в медичній реабілітації: Матер. І національного конгресу фізіотерапевтів і курортологів України (Хмільник, 13-14 травня 1998 р.).- Хмільник, 1998.- С. 56-58.
269. Івасівка С.В., Попович І.Л., Гучко Б.Я. Сучасна концепція лікувально-профілактичної дії води "Нафтуся" // Актуальні питання санаторно-курортного лікування та реабілітації: Мат. доп. н.-практ. конф., присв. 30-річчю сан. "Прикарпаття" (Трускавець, 10 червня 1998 р.).- Трускавець, 1998.- С. 42-44.
270. Івасівка С.В., Попович І.Л., Ковальчук Г.Я., Білас В.Р., Ковбаснюк М.Ф., Гучко Б.Я., Бубняк А.Б., Кутереба М.Й. Нові дані про бальнеоактивність води "Нафтуся" і вплив на неї різних методів очищення від аллохтонної мікрофлори // Медична гідрологія та реабілітація.- 1999.- 2, №1.- С. 16-24.
271. Івасівка С.В., Попович І.Л., Ковальчук Г.Я., Гучко Б.Я., Білас В.Р. Взаємозв'язки між окремими проявами бальнеоактивності води Нафтуся у щурів // Укр. бальнеол. журн.- 1998.- 1, № 4.- С. 9-15.
272. Klecka W.R. Discriminant Analysis (Seventh Printing, 1986) // Факторный, дискриминантный и кластерный анализ: Пер. с англ./ Под ред. И.С. Енюкова.- М.: Финансы и статистика, 1989.- С. 78-138.
273. Казначеев В.П., Баевский Р.М., Берсенева А.П. Донозоологическая диагностика в практике массовых обследований населения.- М.: Медицина, 1980.- 207 с.
274. Каладзе Н.Н., Богадельников И.В., Любчик В.Н., Сакун Н.В. Гелиотерапия у детей различных групп здоровья, проживающих в регионах радионуклидного загрязнения (Сообщение 2) // Вест. физиотер. и курортол.- 1995.- № 3.- С. 5-8.
275. Каплан Е.А., Цыренжапова О.Д., Шантанова Л.Н. Оптимизация адаптивных процессов организма.- М.: Наука, 1990.- 94 с.
276. Карпенко В.С., Стаховський Е.О., Вукалович П.С. та ін. Вплив довгострокової дії малих доз радіації на патогенез, клініку та лікування гідронефрозу // Урологія.- 1999.- № 2.- С. 17-22.
277. Картиш А.П. Радіаційно-гігієнічні наслідки аварії на ЧАЕС // УРЖ. -1996.- 4, вип. 1.- С. 11-15.
278. Качалай Д.П., Любенко П.Х., Пилипчук О.Р. и др. К вопросу о коррегирующей терапии адаптивных возможностей организма // Чернобыль и здоровье людей.- Тез. докл. н.- пр. конф.- К., 1993.- Ч.1.- С. 143.
279. Киеня А.И., Рудницкая А.С., Заика Э.М., Ермолицкая Н.М. Исследование состояния и реактивности вегетативной нервной системы у детей, проживающих на территории с периодическим радиологическим контролем // Чернобыль: экология и здоровье.-Гомель,1996.- № 1.- С. 25-29.
280. Києнко В.М., Попович І.Л., Івасівка С.В., Флюнт І.С., Чапля М.М. Статистичні методи інтегральної оцінки імунного статусу // Матер. ІІ конф. Асоціаціїї учених м. Трускавця (18 жовтня 2002 р.).- Трускавець, 2002.- С. 30-32.
281. Киндзельский Л.П., Злочевская Л.Л., Цыганюк Т.В., Шабаева М.М. Естественная резистентность организма жителей г. Киева вследствие аварии на ЧАЭС // Лік. справа.- 1993.- № 4.- С. 25-28.
282. Кириллов О.И. Изучение некоторых механизмов адаптогенного действия элеутерококка: Авторефер. дисс. ... канд. мед. наук.- Томск, 1964. - 22 с.
283. Кімакович В.Й., Чоп'як В.В., Бродик О.В. Імунна система шлунково-кишкового тракту в нормі та патології.- Тернопіль: Укрмедкнига, 1999.- 100 с.
284. Кіндзельський Л.П., Злочевська Л.Л., Шевченко Ю.М., Осипенко М.І. Стан природної резистентності організму ліквідаторів через 10 років після аварії на ЧАЕС // УРЖ. -1997.- 5, вип. 3.- С. 292-294.

285. Клапчук В.В., Хмелевская Г.А. Адаптационные реакции больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких // Врач. дело. - 1988.- № 9.- С. 80-82.
286. Клименко В.И., Дягиль И.С., Юхимчук Л.Н. и др. Состояние кроветворной системы у лиц, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения, в динамике (1986-1993 г.г.) // Лік. справа. - 1996.- № 7-9.- С. 41-44.
287. Клименко В.И., Любарец Т.Ф. Кининовая система крови у лиц, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения в результате аварии на ЧАЭС //Лік. справа.- 1993.- № 5-6.- С. 42-45.
288. Клинико-экспериментальные аспекты влияния инкорпорированных радионуклидов на организм / Под ред. Ю.И. Бандажевского и В.В. Лелевича.- Гомель, 1995.- 151 с.
289. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. А.В. Караулова.- М.: МИА, 2002.- 651 с.
290. Клиническая иммунология. Руководство для врачей / Под ред. Е.И. Соколова.- М.: Медицина, 1998.- 272 с.
291. Клінічна лабораторна діагностика / За ред. А.Г. Базарнової, З.П. Гетте.- К.: Вища школа, 1994. - 423 с..
292. Ковалев В.Н., Журавель И.А., Зупанец И.А. и др. Радиопротекторные свойства природного комплекса из околоплодника гречихи посевной организма // Чернобыль и здоровье людей.- Тез. докл. н.- пр. конф.- К., 1993.- Ч.1.- С. 147.
293. Ковалев И.Е., Полевая О.Ю. Биохимические основы иммунитета к низкомолекулярным химическим соединениям.- М.: Наука, 1985.- 304 с.
294. Коваленко А.Н. Пострадиационная эндокринопатия у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС.- К.: Наукова думка, 1998.- 185 с.
295. Коваленко В.М., Швед М.І., Дячан Л.П., Мартинюк Л.П. Системна ензимотерапія у комплексному лікуванні хворих на хронічний пієлонефрит: Метод. рекоменд.- Київ -Тернопіль, 1998.- 38 с.
296. Коваленко О.М. Гормональні та вегетативні зрушення у учасників ліквідації аварії на ЧАЕС // УРЖ.- 1996.- 4.- С. 65-69.
297. Коваленко О.М. Стохастичні і нестохастичні ефекти іонізуючого випромінювання //Курортна реабілітація потерпілих від чорнобильської катастрофи.- К.: Здоров'я, 1999.- С. 18-36.
298. Коваль Г.Н., Дрозд И.П., Сваричевская Е.В. Радиоэкологическая ситуация на загрязненных территориях в доаварийный период // Чернобыльская катастрофа / Под ред. В.Г. Барьяхтара.- К.: Наукова думка, 1995.- С. 183-198.
299. Ковальчук Г.Я., Алєксєєв О.І., Луців М.Ф., Попович І.Л. Метаболічні ефекти лікувальної води "Нафтуся" // Здобутки клінічної та експериментальної медицини.- Вип. 2: Мат. XL підсумк. наук. конф.- Ч. 1.- Тернопіль, 1997.- С. 119-122.
300. Ковальчук Г.Я., Белз В.П., Городецька І.В., Іванців Н.М. Вплив дезинфекції біоактивної води "Нафтуся" на її імунотропну дію // Укр. бальнеол. журн.- 2001.- № 4.- С. 29-35.
301. Ковальчук Г.Я., Білас В.Р., Попович І.Л., Гучко Б.Я. Вплив води "Нафтуся" на захисну функцію крові щурів // Актуальні питання санаторно-курортного лікування та реабілітації: Мат. доп. н.-практ. конф., присв. 30-річчю сан. "Прикарпаття" (Трускавець, 10 червня 1998 р.).- Трускавець, 1998.- С. 10-11.
302. Ковальчук Г.Я., Івасівка С.В., Попович І.Л., Білас В.Р. Вплив води "Нафтуся" на процес ліпопероксидації та імунітет у щурів // Проблеми патології в експерименті та клініці: Зб. наук. праць.- Т. XVII.- Львів: Світ, 1996.- С. 181-184.
303. 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.
304. Ковальчук Г.Я., Попович І.Л., Івасівка С.В. Нові прояви бальнеоактивності лікувальної води Нафтуся // VII Україн. біохім. з'їзд (Тези доп.).- Ч. III.- К., 1997.- С.40.
305. Ковбаснюк М.М., Івасівка С.В. Стимуляція еритропоезу мінеральною водою Нафтуся і її біотехнологічним аналогом // Чернобыль и здоровье населения.- Тез. докл. н.-практ. конф.- Т. 2.- К., 1994.- С. 38-39.
306. Ковбаснюк М.М., Івасівка С.В., Гавдяк М.В. та ін. Вплив залізистих вод Східниці на інтенсивність виведення у щурів цезію-137 і на активність метаболічних процесів, потенційно задіяних на його виведення //Мед.реабіл.,курортол.,фізіотер.- 2001.- № 3(27).- С. 30-35.
307. Козиненко И.И., Заводникова Н.С. Иммуно-микробиологические исследования мышевидных грызунов из зоны влияния ЧАЭСС // Радиобиологический съезд (Киев, 20-25 сент. 1993 г.): Тез. докл.- Пущино, 1993.- Ч. 2.- С. 469-470.
308. Козлов А.А. К проблеме "малых доз" в радиобиологии // Радиобиология.- 1991.- 31(4).- С. 538-534.
309. Коломиевский М.Л. Адаптационные реакции у больных ИБС // Клин. мед.- 1982.- № 7.- С. 32-35.
310. Коляда Т.И., Волянский Ю.Л., Васильев Н.В., Мальцев В.И. Адаптационный синдром и иммунитет.- Харьков: Основа, 1995.- 368 с.
311. Комиссаренко В.Г., Зверкова А.С., Федоровская Е.А., Назарчук Л.В. Состояние иммунитета у жителей г. Киева через 5 лет после аварии на ЧАЭС // Лік. справа.- 1993.- № 4.- С. 23-25.
312. Комиссаренко С.В., Зак К.П., Мельников О.Ф. и др. Состояние системы ЕК-клеток // Радиация и иммунитет человека.- К.: Наукова думка, 1994.-С. 39-63.

313. Комиссаренко С.В., Зак К.П., Хоменко Б.М. и др. Содержание, ультраструктура и фунция основных популяций лимфоцитов крови человека // Радиация и иммунитет человека.- К.: Наукова думка, 1994.-С. 17-38.
314. Концепція національного реєстру України осіб, що постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи.- К.: МОЗ України, 1992.- 21 с.
315. Кордіяк А.Ю., Радченко О.М. Форми адаптаційної реакції при системних розладах у пацієнтів з металевими зубними протезами // Львівський медичний часопис (AML). - 1999. - № 3. - С. 32 - 36.
316. Корнева Е.А., Лесникова М.П., Яковлева Е.Э. Молекулярно-биологические аспекты изучения взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной системы // Проблемы и перспективы современной иммунологии. Методологический анализ.- Новосибирск: Наука, 1988.- С. 87-100.
317. Критерии эффективности оздоровления и санаторно-курортного лечения детей из зон с радионуклидным загрязнением: Метод. рекомендации / Дриневский Н.П., Голубова Т.Ф., Лысенко Б.И. и др. / УкрНИИ детской курортологии и физиотерапии.- К., 1993.- 25 с.
318. Круглов Б.А., Игнашин Н.С. Ультрасонография в диагностике обструктивных уропатий // Урология.- 1998.- № 4.- С. 48-51.
319. Крюков Н.Н., Дорман Е.С. Ультразвуковые критерии хронического пиелонефрита // Урология.- 2000.- № 2.- С. 15-17.
320. Крючко Т.О. Оцінка імунного статусу дітей, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС // Імунол. і алерголог.- 2000.- № 1.- С. 36-38.
321. Кудряшов Ю.Б., Гончаренко Е.Н. Новые пути поиска химической защиты от лучевого поражения // Івсесоюзн. радиобиол. съезд.- Тез. докл.- Т. 3.- Пущино, 1981.- С. 730-732.
322. Куев В.А., Смульский С.П., Гончаров Н.И. и др. Полифункциональное средство защиты человека от вредных факторов окружающей среды на основе растительных веществ // Актуальні питання медичної реабілітації.- тези доп. респ. наради-конф.- Одеса, 1994.- С.79.
323. Кузник Б.И., Васильев М.В., Цыбиков Н.Н. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма.- М.: Медицина, 1985.- 320 с.
324. Куколевский Г.М. Врачебные наблюдения за спортсменами.- М.: ФиС, 1975.- 335 с.
325. Кундиев Ю.И., Стежка В.А., Крыжановская М.В. и др. Особенности адаптационных реакций у женщин, подвергающихся воздействию неблагоприятных факторов производственной и окружающей среды в сельской местности (медико-биологический мониторинг)// Журнал АМН України. – 1997. –3, .№4. – С.625—642.
326. Кундиев Ю.И., Трахтенберг И.М. Химические факторы // Чернобыльская катастрофа / Под ред. В.Г. Барьяхтара.- К.: Наукова думка, 1995.- С. 406-408.
327. Курортна реабілітація потерпілих від чорнобильської катастрофи / За ред. С.В. Івасівки, В.Н. Корзуна, Г.І. Стеценка.- К.: Здоров'я, 1999.- 108 с.
328. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В.В. Меньшикова.- М.: Медицина, 1987.- С. 240-249.
329. Лазарев Н.В. Актуальные вопросы изучения действия адаптогенов, в том числе препаратов элеутерококка колючего // Матер. симп. по элеутерококку и жень-шеню. - Владивосток, 1962. - С. 7-10.
330. Лазарев Н.В. Состояние неспецифически повышенной сопротивляемости и онкологии // Мат.конф.по проблеме профилактики, лечения рака и поиска противораковых средств из дальневосточного лекарственного сырья.- Владивосток, 1963. - С. 3-11.
331. Лаповець Л.Є., Луцик Б.Д. Посібник з лабораторної імунології.- Львів, 2002.- 173 с.
332. Лахин П.В., Флюнт И.С., Попович И.Л., Дербиш Г.В. Влияние минеральной воды "Нафтуся" на обмен воды в желудочно-кишечном тракте и почках // Экспериментальная и клиническая бальнеология вод типа "Нафтуся": Мат. н.-практ. конф.- Трускавец, 1990.- С. 4-48.
333. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунограмма в клинической практике.- М.: Наука, 1990.- 224 с.
334. Левкут (Бариляк) Л.Г. Експериментальне дослідження адаптогенних властивостей бальзаму "Кримський": Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- Львів, 1994.- 17 с.
335. Левкут Л.Г., Алєксєєв О.І., Попович І.Л. Стреслімітуюча дія деяких ксенобіотиків та адаптогенів // Проблеми патології в експерименті та клініці: Наук. роботи Дрогобицького мед. ін-ту.- Т. XV.- Дрогобич, 1994.- С. 23-25.
336. Леонтьева Н.В., Ростова Н.С., Белоцерковский М.В. Влияие низкоинтенсивного лазерного облучения на систему гемостаза больных с клинической манифестацией атеросклероза. // Гематол. и трансфузиол. – 2001. – 46, № 2.- С. 39 – 46.
337. Литвиненко А.Г. Патогенетические основы использования физических лечебных средств в восстановительном лечении // УРЖ.- 1996.- 4, вип. 1.- С. 21-22.
338. Литвиненко А.Г., Шмакова И.П., Павлова Е.С., Шаповалов А.Л. Коррекция и восстановительное лечение иммунологических нарушений у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС с цереброваскулярной патологией // Мед. реабил., курортол., физиотер. -1996.- № 2.- С. 22-27.
339. Лихтарев И.А., Гулько Г.М., Кайро И.А., Соболев Б.Г. Радиационный риск и прогноз последствий // Чернобыльская катастрофа / Под ред. В.Г. Барьяхтара.- К.: Наукова думка, 1995.- С. 441-446.

340. Лихтарев И.А., Лось, И.П., Зеленский А.В. и др. Дозы облучения населения в результате аварии на ЧАЭС и их вклад в сумммарное облучение всеми источниками ионизирующих излучений // Чернобыльская катастрофа / Под ред. В.Г. Барьяхтара.- К.: Наукова думка, 1995.- С.391-393.
341. Лісяний М.І., Курганова Л.В., Руденко В.А. та ін. Вплив малих доз радіонуклідів на деякі імунні показники у щурів // Післярадіаційна енцефалопатія. Експериментальні дослідження та клінічні спостереження / За ред. А.П. Ромоданова.- К.: УНДІНХ, 1993.- С. 78-89.
342. Лісяний М.І., Любич Л.Д., Степаненко І.В. та ін. Варіанти аутоімунних реакцій до нейроспецифічних білків у хворих на пострадіаційну енцефалопатію // Діагностика та профілактика негативних наслідків радіації: 3-й симпозіум. Матеріали.- К., 1997.- С. 145-149.
343. Лісяний М.І., Маркова О.В., Руденко В.А. та ін. Особливості імунного стану // Післярадіаційна енцефалопатія. Експериментальні дослідження та клінічні спостереження / За ред. А.П. Ромоданова.- К.: УНДІНХ, 1993.- С. 189-202.
344. Лісяний М.І., Руденко В.А., Маркова О.В. та ін. Нейроімунні процеси при вогнищевих ураженнях ЦНС // Імунол. і алерголог.- 2000.- № 1.- С. 50-55.
345. Лопаткин Н.А., Пугачев А.Г., Родома В.Е. Пиелонефрит у детей.- М.: Медицина, 1979.- 254 с.
346. Лось И.П., Сердюк А.М. Определение обобщенного показателя выхода биологического эксперимента по множеству использованных тестов // Врач. дело.- 1977.- № 6.- С. 113-117.
347. Лось И.П., Сердюк А.М. Темп роста функциональных изменений в организме как критерий оценки факторов среды // Врач. дело.- 1979.- № 2.- С. 87-92.
348. Лось И.П., Шандала Н.К., Гулько Г.М. и др. Радиационная обстановка // Медицинские последствия аварии на ЧАЭС: Информ. бюл.- К., 1991.- С. 9-68.
349. Луніна Н.В., Гончар О.О. Роль тироїдних гормонів у формуванні адаптаційних реакцій організму при стресі. // Арх. клин. экспер. мед. – 1996. – 5, № 1. – С. 18-21.
350. Лупандин А.В. О роли катехоламинэргических синапсов в механизме формирования адаптаций при участии полифенольных адаптогенов // Физиол. ж. СССР.- 1989.- 75, № 8.- С. 1082-1088.
351. Лупандин А.В., Лапаев И.И. Лимонник.- Хабаровск: Хабар. кн. изд-во, 1981. - 128 с.
352. Любарец Т.Ф. Некоторые показатели кининовой системы крови у жителей зоны усиленного радиоэкологического контроля // Лік. справа.- 1993.- № 1.- С. 16-19.
353. Любарец Т.Ф. Современные представления о воздействии ионизирующего излучения на организм человека (обзор литературы) // Лік. справа.- 1995.- № 3-4.- С. 15-22.
354. Люлько А.А. Морфо-функциональное состояние мочевой и половой системы после острого и хронического воздействия ионизирующего излучения в сочетании с СВЧ-облучением: Автореф. дис. ... докт. мед. наук.- К., 1992.- 43 с.
355. Люлько О.В., Бачурін Г.В., Бібик О.А. Патоморфологічні зміни нирок при гострому пієлонефриті у інтактних та опромінеих тварин // Урологія.- 2000.- № 1.- С. 47-55.
356. Люлько О.В., Стусь В.П., Авраменко Л.М. та ін. Оцінка показників імунного статусу у хворих урологічного профілю м. Жовті Води // Урологія.- 2000.- № 3.- С. 45-50.
357. Ляхович В.В., Цырлов И.Б. Индукция ферментов метаболизма ксенобиотиков. - Новосибирск: Наука, 1981. - 242 с.
358. Ляхович В.В., Цырлов И.Б. Структурные аспекты биохимии монооксидаз.- Новосибирск: Наука, 1978. - 238 с.
359. Маждраков Г. Пиелонефрит // Болезни почек / Под ред. Г. Маждракова и Н. Попова.- София: Медиц. и физкульт., 1976.- С. 326-402.
360. Маждраков Г. Радиационные нефропатии // Болезни почек / Под ред. Г. Маждракова и Н. Попова.- София: Мед. и физкульт., 1976.- С. 555-560.
361. Майданник В.Г. Анатомо-фізіологічні особливості органів і систем дитячого організму // Медицина дитинства.- Т. 1 / За ред. П.С. Мощича.- К., Здоров'я.- 1994.- С. 187-238.
362. Макаренко Е.В. АТФазная активность эритроцитов при хронических заболеваниях печени и желудка // Лаб. дело.- 1987.- № 2.- С. 14-17.
363. Маковецкая Г.А., Жесткова В.В. Патогенетическое обоснование применения иммуномодулирующих препаратов при заболевании почек у детей // Int. J. Immunorehabilit.- 1999.- № 11.- С. 139-143.
364. Малижев В.О., Шарафан В.А. Дозозалежні ефекти іонізуючої радіації на функціонування імунної системи у мишей // Діагностика та профілактика негативних наслідків радіації: 3-й симпозіум. Матеріали.- К., 1997.- С. 154-157.
365. Малышев А.А. Жень-шень: 3-е изд., перераб. и доп.- М.: Агропромиздат, 1991.- 144 с.
366. Малюк В.И. Малые дозы излучений: фармакологические подходы к профилактике и коррекции // Влияние низких доз ионизирующей радиации и других факторов окружающей среды на организм.- К.: Наукова думка, 1994.- С. 192-198.
367. Малюк В.И. О противорадионных фармакологических средствах // Медицинские последствия аварии на ЧАЭС. Информ. бюл.- К., 1991.- С. 312-319.
368. Малюк В.И., Репецкая А.Г., Федоров В.И. и др. Радиомодифицирующие свойства лапчатки прямостоячей и тысячелистника // Чернобыль и здоровье населения.- Тез. докл. н.-практ. конф.- Т. 2.- К., 1994.- С. 124-125.

369. Малюк В.И., Руднев М.И. Противорадиационная защита населения. Модификаторы лучевого поражения // Чернобыльская катастрофа.- К.: Наукова думка, 1995.- С. 550-552.
370. Марков И.И., Дуновец В.Н. Влияние воды «Нафтуся» № 1 на экскрецию с мочой 17-КС, 17-КГС, катехоламинов и 5-ОИУК у больных хроническим гастритом и язвенной болезнью // Диагностика и лечение заболеваний органов пищеварения в санаторно-курортных условиях.- Трускавец, 1971.- С. 66-68.
371. Маркова О.О., Попович І.Л., Церковнюк А.В, Бариляк Л.Г. Адреналінова міокардіодистрофія і реактивність організму.- К.:Комп'ютерпрес,1997.-126 с.
372. Мартиненко С.В. Деякі механізми пригнічення ендокринної функції тимуса після опромінювання та можливості її реабілітації тактивіном // УРЖ.- 1996.- 4.- С. 92-95.
373. Маршак М.Е. Регуляция дыхания у человека.- М.: Медгиз, 1961.- 226 с.
374. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге.- Новосибирск: Наука, 1983.- 237 с.
375. Маянский Г.М. Исследование лечебного действия препаратов элеутерокка и жень-шеня при хронической лучевой болезни (экспериментальное исследования): Автореф. дисс. …канд. мед. наук.- Владивосток, 1964.- 21 с.
376. Медицинские последствия Чернобыльской аварии. Результаты пилотных проектов АЙФЕКА из соответственных национальных программ. Научный отчет.- Женева: ВОЗ, 1995.- 560 с.
377. Медична реабілітація потерпілих внаслідок Чорнобильської катастрофи.- Тези доп. наук.-практ. конф.- Трускавець, 1996.- 110 с.
378. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: концепция долговременной адаптации.- М.: Дело, 1993.- 138 с.
379. Меерсон Ф.З. Адаптация к стрессорным ситуациям и стресс-лимитирующие системы организма // Физиология адаптационных процессов. Руководство по физиологии.- М.: Наука, 1986.- С. 521-621.
380. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам.- М.: Медицина, 1988.- 253 с.
381. Мельников О.Ф., Самбур М.Б. Состояние местного и системного иммунитета у лиц, проживающих в 30-километровой зоне и г. Киеве после аварии на ЧАЭС // Радиация и иммунитет человека.- К.: Наукова думка, 1994.-С. 84-91.
382. Мельников О.Ф., Самбур М.Б., Розенфельд Л.Г., Сидоренко Т.В. Динаміка стану імунної системи у мешканців Києва після аварії на ЧАЕС // УРЖ.- 1993.- 1, вип.2.- С. 81-84.
383. Мельников О.Ф., Самбур М.Б., Тимченко С.В. та ін. Порушення імунного гомеостазу у щурів різних поколінь в умовах хронічної дії малих доз іонізуючої радіації // УРЖ.- 1994.- 2.- С. 107-111.
384. Мельнов С.Б., Корытко С.С., Адерихо К.Н. и др. Оценка иммунологического статуса ликвидаторов 1986-1987 гг. в отдаленные сроки после участия в аварийных работах // Иммунол., аллергол., инфектология.- 2003.- №4.- С. 35-41.
385. Мищук А.В., Мищук В.Г. Динамика иммунологической реактивности организма у больных с некоторыми заболеваниями органов пищеварения под влиянием минеральных вод курорта Моршин // Санаторно-курортное лечение больных заболеваниями органов пищеварения.- Тез. докл. Всесоюзн. н.-пр. конф.- Моршин, 1986.- С. 33-34.
386. Місурагіна О.А. Зміни в клітинах периферичної крові після застосування лікувально-профілактичних заходів у дівчат та підлітків, які зазнали впливу іонізуючої радіації // Чернобыль и здоровье населения.- Тез. докл. н.-практ. конф.- Т. 2.- К., 1994.- С. 148-149.
387. Мітряєва Н.А., Ішханова М.А., Бакай Г.С., Губський В.І. Адаптивні системи регуляції у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС (за даними 7-річного спостереження) // УРЖ.- 1995.- 3, вип. 3.- С. 213-218.
388. Мітряєва Н.А., Ішханова М.А., Губський В.І. та ін. Використання амніоцену для підвищення адаптивних можливостей організму у осіб, які брали участь у ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС // УРЖ.- 1995.- 3, вип. 1.- С. 34-39.
389. Міщук В.Г. Вплив сульфатно-хлоридної магнієво-натрієвої мінеральної води на функцію окремих залоз внутрішньої секреції // Укр. бальнеол. журн.- 2001.- № 4.- С. 74-76.
390. Москалев Ю.И. Отдаленные последствия воздействия ионизирующих излучений.- М.: Медицина, 1991.- 462 с.
391. Москалев Ю.И., Булдаков Л.А., Калмыкова З.И. и др. Проблемы радиобиологии америция-241.- М.: Атомиздат, 1977.- 167 с.
392. Москалев Ю.И., Стрельцова В.Н., Степанов С.В., Жорова Е.С. Проблемы радиобиологии калифорния-252.- М.: Энергоатомиздат, 1985.- 142 с.
393. Нагорная А.М., Картыш А.П., Проклина Т.Л. и др. Динамика показателей заболеваемости по некоторым видам патологии у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС // Лік. справа.- 1993.- № 9.- С. 44-46.
394. Нальовина О.Є., Остапченко Л.І., Долишняк О.І., Кучеренко М.Є. Радіочутливість кровотворної та імунної системи // УРЖ.- 1997.- 5, вип. 3.- С. 308-312.
395. Нейко Є.М., Боцюрко В.І. Показники захворюваності у осіб з інкорпорованим радіоактивним йодом // Лік. справа.- 1995.- № 7-8.- С. 64-67.

396. Неймарк А.И., Малазония З.Т., Карабасова Е.Б. Возможности местного и внутрисосудистого лазерного облучения для устранения иммунологических нарушений у больных хроническим пиелонефритом // Уролог. и нефролог.- 1995.- № 2.- С. 27-29.
397. Нефрология: Рук-во для врачей: в. 2 т. / Под ред. И.Е. Тареевой.-М.: Медицина, 1995.- 496 с.
398. Никула Т.Д. Радиационные и токсические поражения почек // Практическая нефрология / Под ред. А.П. Пелещука.- К.: Здоров'я, 1983.- С. 196-205.
399. Ніщета І.В., Флюнт І.С., Церковнюк Р.Г., Попович І.Л. та ін. Особливості гематологічного статусу та метаболізму у зворих з різними загальними адаптаційними реакціями організму // Укр. бальнеол. журн.- 1998.- 1, № 4.- С. 21-29.
400. Ніщета І.В., Церковнюк Р.Г. Новий підхід до ранжування та квантифікації загальних адаптаційних реакцій організму // Учені Трускавця - жертвам Чорнобиля: Тези доп. членів Асоціації учених м. Трускавця на конф., присвяч. 15-річчю чорнобильської катастрофи та 20-річчю відділу експериментальної бальнеології (Трускавець, 3 травня 2001 р.).- Трускавець, 2001.- С. 39-41.
401. Новиков Д.К., Новикова Д.И. Клеточные методы иммунодиагностики.- Мн.,1987.- 222 с.
402. Нові підходи до організації і проведення лікування, реабілітації та рекреації в умовах курорту.- Мат. міжнар. наук.-практ. конф. (жовтень, 1995 р.).- Трускавець, 1995.- 303 с.
403. Оставненко А.И. Карта распределения цезия-137 в почвах Украины // Чернобыльская катастрофа.- К.: Наукова думка, 1995.- С. I-II.
404. Охрончук Б.В., Неделько В.П., Музыка Н.Н., Сичкарь И.А. Эффективность радиозащитного действия пищевых добавок при хроническом поступлении в организм беременных и небеременных животных радионуклидов цезия и стронция // Чернобыль и здоровье людей.- Тез. докл. н.-практ. конф.- Ч. 2.- К., 1993.- С. 233.
405. Оцінка віталітету (загального рівня здоров'я): Інформ.-метод. лист./ Ін-т фізіології ім. О.О. Богомольця НАН/ Флюнт І.С., Попович І.Л., Івасівка С.В., Чебаненко О.І., Чебаненко Л.О., Ружило С.В., Чапля М.М., Саранча С.М., Величко Л.М.- Трускавець, 2000.- 33 с.
406. Оэме П. Общественная значимость современных медицинских исследований // Патол. физиол.- 1989.- № 4.- С. 3-6.
407. Павлова Л.П., Сайдакова Н.О., Приходько В.А. Характеристика розповсюдженості та прогнозу раку сечового міхура в Україні // Урологія.- 1999.- № 3.- С. 7-13.
408. Палеев Н.Р., Порядина Г.В., Палеев Ф.Н., Санина Н.П. Иммунные механизмы в патогенезе воспалительных заболеваний миокарда // Кардіологія. – 2001. -- № 10. – С.64 – 68.
409. Панасюк Е.Н., Левкут Л.Г., Ковбаснюк М.Н., Попович И.Л., Балановский С.В. Экспериментальное изучение влияния бальзама "Крымский" на некоторые показатели реактивности организма // Проблемы патологии в эксперименте и клинике: Научные труды.- Т. XIV.- Львов, 1993.- С. 35-40.
410. Панасюк Є.М., Левкут Л.Г., Попович І.Л., Алєксєєв О.І., Ковбаснюк М.М., Балановський В.П. Експериментальне дослідження адаптогенних властивостей бальзаму "Кримський" // Фізіол. журн.- 1994.- 40, № 3-4.- С. 25-30.
411. Паникратов К.Д., Полозов В.В., Стрельников А.И., Сотникова Н.Ю. Состояние иммунитета при развитии ранних послеоперационных осложнений у детей с аномалиями почек и верхних мочевых путей // Урология.- 2001.- № 1.- С. 36-40.
412. Панчишин М.В., Бевз В.П., Радченко О.М., Федорів Я.М. Адаптаційні реакції хворих ревматизмом // Науково-методичні аспекти фізіології. - Львів, 1993. - С. 64 - 65.
413. Панчишин М.В., Радченко О.М. Адаптаційні реакції як метод оцінки несприятливого впливу медикаментів. - Інформаційний лист. - Київ, 2003.
414. Панчишин М.В., Радченко О.М. Стан периферійної крові органів імунної системи при різних адаптаційних реакціях в експерименті // Фізіол. журн.- 2002.-48,№6.- С. 60-65.
415. Пат. 10271, Україна, МКІ А 61 К 31/00. Адаптогенний засіб / Панасюк Є.М., Левкут Л.Г., Попович І.Л., Шумаков М.Ф., Сичова А.О., Алєксєєв О.І., Бакова М.М.- 1996.- Бюл. № 4.
416. Пат. 2033644, РФ, МКИ G 09 B 23/28. Способ профилактики эрозивно-язвенных поражений слизистой желудка у лабораторных животных / Яременко М.С., Попович И.Л., Ивасивка С.В.-1995.- Бюл. № 11.
417. Передерий В.Г., Земсков А.М., Бычкова Н.Г., Земсков В.М. Иммунный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений.- К.: Здоров'я, 1995.- 211 с.
418. Перспективи відновлювального лікування та актуальні питання санаторно-курортного оздоровлення.- Тези доп. наук.-практ. конф. - Вінниця, 1995.- 61 с.
419. Петров Д.А., Игнашин Н.С. Ультразвуковые методы в диагностике и лечении пиелонефрита // Урология.- 1998.- № 5.- С. 48-51.
420. Петров Р.В., Орадовская Н.В. Итоги трехлетнего иммунологического мониторинга за контингентом лиц, учавствовавших в ликвидации последствий аварии (ЛПА) на ЧАЭС.- М., 1990.- 206 с.
421. Петрова И.В., Беляева Н.Н. Всегда ли сдвиги в иммунном и цитологическом статусе можно отнести к патологическим? // Физиология человека. – 2001. – 27, № 4. – С. 123-125.
422. Пиелонефрит / Люлько А.В., Горев Б.С., Кондрат П.С. и др.- К.: Здоров'я, 1989.- 272 с.
423. Післярадіаційна енцефалопатія. Експериментальні дослідження та клінічні спостереження / За ред. А.П. Ромоданова.- К.: УНДІНХ, 1993.- 223 с.

424. Плєхова О.І., Голобородько А.В., Хижняк О.О., Череватова С.Х. Особливості гормональної регуляції статевого дозрівання хлопчиків підлітків, відселених із зон підвищеної радіації // УРЖ.- 1994.- 2.- С. 226-228.
425. Поберская В.А., Дементьева О.И., Кожелупенко Л.В., Крадинова Е.А. Влияние бальнеогрязелечения на состояние вегетативной нервной и сердечно-сосудистой систем у детей, переселенных из контролируемых регионов после Чернобыльской аварии // Мед. реабил., курортол., физиотер.- 1996.- № 1.- С. 28-32.
426. Поберская В.А., Крадинова Е.А. Применение локального вакуумного массажа в лечении детей с кардиальной патологией // Мед. реабил., курортол., физиотер.- 1997.- № 4.- С. 14-18.
427. Покровский Б.В. Половые гормоны // Биохимия гормонов и гормональной регуляции.- М.: Наука, 1976.- С. 246-299.
428. Полушина Н.Д. Гормональные механизмы первичной профилактики гастродуоденальной язвы при действии питьвых минеральных вод: Автореф. дис. … д-ра мед. наук.- Пятигорск, 1993.- 47 с.
429. Пономаренко В.М. Деякі показники функціонального стану ендокринної системи дітей, які мешкають у зоні тривалої дії малих доз радіації // УРЖ.- 1992.- 4, вип. 1.- С. 19-20.
430. Пономаренко В.М., Нагорная А.М., Щербатый А.И., Полищук В.Н. Чернобыль… Здоровье детей.- К., 1996.- 253 с.
431. Пономаренко В.М., Шатило В.І., Маркевич В.Е., Набухотний Т.К. Функціональний стан гіпофізарно-тиреоїдної системи у дітей Житомирської області, що проживають в районах, забруднених радіонуклідами внаслідок аварії на ЧАЕС // Врач. дело.- 1992.- № 5.- С. 16-20.
432. Понякина И.Д., Робустова Т.Г., Лохвицкий С.В. и др. Активация работы иммунной системы при острых воспалительных заболеваниях // Физиология чел. – 2001. – 27, № 4. – С. 116 – 122.
433. Попова І.Ю., Степаненко І.В., Лихачова Т.А. Адаптаційні можливості організму людей // Післярадіаційна енцефалопатія. Експериментальні дослідження та клінічні спостереження / За ред. А.П. Ромоданова.- К.: УНДІНХ, 1993.- С. 116-126.
434. Попович И.Л., Балановский В.П., Саранча С.Н., Перченко В.П., Стеценко Г.И. Нормализующее влияние курортной терапии за счет адаптогенного эффекта "Нафтуси" // Лечение и реабилитация больных на бальнеологических курортах: Тез. докл. науч.-практ. конф., посв. 10-летию сан. "Молдова" (Трускавец, июль 1994 г.).- Трускавец, 1994.- С. 43.
435. Попович И.Л., Бутусова И.А. Роль гастрина в адаптационном повышении резистентности слизистой желудка крыс к изъязвлению // Функциональные резервы и адаптация: Мат. Всесоюзн. конф.- К., 1990.- С. 368-370.
436. Попович И.Л., Бутусова И.А., Ивасивка С.В. Гастропротективное действие люминального гастрина // Физиол. журн.- 1991.- 37, №5.- С. 117-120.
437. Попович И.Л., Бутусова И.А., Ивасивка С.В., Яременко М.С. Особенности реакции гастрина у крыс с различной подверженностью повреждениям слизистой желудка при иммобилизационно-холодовом стрессе // Бюл. эксп. биол. медиц.- 1992.- 113, № 2.- С. 126-127.
438. Попович И.Л., Ивасивка С.В. Профилактика экспериментального язвообразования минеральной водой "Нафтуся" // IX Всесоюзный съезд физиотерапевтов и курортологов.- Т. 1.- М., 1989.- С. 69-70.
439. Попович И.Л., Ивасивка С.В., Аксентийчук Б.И., Ковбаснюк М.Н. Активация процессов выделения лечебными водами типа нафтуся как проявление защитной реакции организма на ксенобиотики // Патофизиология органов и систем. Типовые патологические процессы (экспериментальные и клинические аспекты): Тез. докл. I Российского Конгресса по патофизиологии (Москва, 17-19 октября 1996 г.).- М.: РГМУ, 1996.- С. 129.
440. Попович И.Л., Ивасивка С.В., Ковбаснюк М.Н., Билык И.И. Гастропротективное действие органических веществ воды нафтуся // IV Всесоюзный съезд гастроэнтерологов: Матер. съезда (Ленинград 17-20 октября 1990 г.).- М.-Л., 1990.- С. 503-505.
441. Попович И.Л., Ивасивка С.В., Унковская Д.М., Павлык В.И., Ковбаснюк М.Н., Пастернак А.Б. Новые данные в пользу ксенобиотико-адаптогенной гипотезы механизма действия минеральных вод // Проблеми і перспективи подальшого розвитку санаторно-курортної справи: Тези доп. наук.-пр. конф.- Трускавець, 1991.- С.79-80.
442. Попович И.Л., Ивасивка С.В., Ясевич А.П., Гавдяк М.В., Билык И.И. Защитное действие органических веществ воды нафтуся на эрозивно-язвенные повреждения слизистой оболочки желудка у крыс при иммобилизационно-холодовом стрессе // Физиол. журн.- 1990.- 36, № 4.- С. 68-76.
443. Попович И.Л., Перченко В.П., Бутусова И.А., Пастернак А.Б. Влияние курсового приема воды нафтуся на гастроэнтеропанкреатическую эндокринную систему // Вопр. курортол.- 1991.- № 3.- С. 33-38.
444. Попович И.Л., Перченко В.П., Ивасивка С.В., Стеценко Г.И., Ковбаснюк М.Н., Бутусова И.А., Лахин П.В. Адаптационно-трофические изменения в слизистой жедудка при курсовом приеме лечебной воды "Нафтуся" // Физиология пищеварения и всасывания: Тез. докл. XV Всесоюзной конф. (Краснодар, 27-29 сентября 1990 г.).- Краснодар, 1990.- С. 223-224.
445. Попович И.Л., Стеценко Г.И. Индуцирование неспецифических адаптационных реакций организма курортными факторами // Тез. докл. V съезда физиотерапевтов и курортологов Украины (Одесса, октябрь 1991 г.).- Одесса, 1991.- С. 196-197.

446. Попович И.Л., Стеценко Г.И., Ивасивка С.В. Ксенобиотико-адаптогенная концепция механизма действия питьевых лечебных вод // Актуальные проблемы медицины и биологии.- Т. 1.- К., 1990.- С. 227-236.
447. Попович И.Л., Флюнт И.С., Стеценко Г.И. Лечебные воды типа Нафтуся как адаптогены // Функциональные резервы и адаптация.- Мат. Всесоюзн. научн. конф. (Киев, 13-15 ноября 1990 г.).- К., 1990.- С. 370-372.
448. Попович І. Нова концепція механізму лікувально-профілактичної дії води "Нафтуся": Мат. VII Конгресу світової федерації українських лікарських товариств (Ужгород, Україна, 16-20 серпня 1998 р.) // Українські медичні вісті.- 1998.- Т. 2.- Ч. І.- № 1-2 (59-60).- С. 210.
449. Попович І.Л, Перченко В..П., Флюнт І. С., Тимочко О.Б., Гумега М.Д. Питні мінеральні води і ГЕПЕС // Укр. бальнеол. журн.- 1998.- 1, № 3.- С. 60-66.
450. Попович І.Л. Адаптогенна амбівалентно-еквілібраторна теорія механізму лікувально-профілактичної дії біоактивної води Нафтуся // 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.
451. Попович І.Л. Валеологічні засади застосування води "Нафтуся" для реабілітації потерпілих від аварії на ЧАЕС // Діагностика та профілактика негативних наслідків радіації: Мат. 3-го симпозіуму (Київ, 16-17 грудня 1997 р.).- К., 1997.- С. 183-184.
452. Попович І.Л. Ксенобіотико-адаптогенна концепція механізму лікувально-профілактичної дії води Нафтуся: Мат. XV з'їзду Укр. фізіол. товариства (Донецьк, 12-15 травня 1998 р.) // Фізіол. журн.- 1998.- 44, № 3.- С. 334.
453. Попович І.Л. Особливості реабілітації потерпілих від чорнобильської катастрофи на курорті та характер впливу води Нафтуся // Жінки за оздоровче харчування.- К, 1998.- С. 45-47.
454. Попович І.Л., Аксентійчук Б.І., Києнко В.М. Імунотропна дія бальнеочинників курорту Трускавець // Медична гідрологія та реабілітація.- 2003.- 1, №1.- С. 4-12.
455. Попович І.Л., Алєксєєв О.І., Саранча С.М, Бариляк Л.Г., Грінченко Б.В. Вплив природних лікувальних засобів на пристосувально-захисні механізми опроміненого організму // Курортна реабілітація потерпілих від чорнобильської катастрофи.- К.: Здоров'я, 1999.- С. 80-95.
456. Попович І.Л., Баєв Є.Я., Унковська Д.М. Профілактика стресорних пошкоджень шлунку у щурів деякими ксенобіотиками та адаптогенами // Науково-методичні аспекти фізіології.- Львів, 1993.- С.70-71.
457. Попович І.Л., Білас В.Р., Стецик В.І. Гіпотеза про інформаційно-хвильову природу біоактивності води Нафтуся // VIII Конгрес Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (Львів, Трускавець, 13-17 серпня 2000 р.).- Тези доп.- Львів, Трускавець, 2000.- С. 138.
458. Попович І.Л., Бутусова І.В., Павка Р.М. Роль гастрину в ульцерації слизової шлунку у щурів // Експериментальна та клінічна фізіологія: Зб. наук. праць до 100-річчя каф. фізіології (Львів, 10-14 жовтня 1995 р.).- Львів, 1995.- С. 263-265.
459. Попович І.Л., Величко Л.М., Чебаненко Л.О. Стан здоров'я дітей та підлітків, що проживають на радіаційно забруднених теренах України, і його санаторно-курортна реабілітація // Укр. бальнеол. журн.- 1998.- 1, № 1.- С. 7-23.
460. Попович І.Л., Івасівка С.В. Ксенобіотично-адаптогенна гіпотеза механізму дії питних мінеральних вод // Актуальные вопросы санаторно-курортного лечения: Мат. научн.-практ. конф., посвященной 25-летию базового санатория "Сонячне Закарпаття" и 45-летию Ужгородского государственного университета.- Ужгород, 1990.- С. 33-34.
461. Попович І.Л., Івасівка С.В. Сов'як О.С. Спільний механізм стимулюючого впливу біоактивної води "Нафтуся" на канальцеву секрецію та макрофагально-лімфоцитарну систему: Актуальні проблеми застосування мінеральних вод в медичній практиці: Мат. наук.-практ. конф. з міжнар. уч. (Трускавець-Моршин, 23-25 жовтня 2001р.) // Мед.реабіл., курортол., фізіотер.- 2001.- Т. І.- № 3 (дод.).- С. 111-112.
462. Попович І.Л., Івасівка С.В., Аксентійчук Б.І., Ковбаснюк М.М. Нове трактування давно відомих ефектів лікувальної води "Нафтуся" // Тези доп. н.-практ. конф., присв. 55-річчю Трускавецького військового санаторію.- Трускавець, 1996.- С. 58-61.
463. Попович І.Л., Івасівка С.В., Аксентійчук Б.І., Ковбаснюк М.М., Білас В.Р. Активація органічними речовинами лікувальних вод типу "Нафтуся" систем захисту організму від чужерідних агентів // Мед. реаб., курортол., фізіотер.- 1996.- № 3 (7).- С. 30-36.
464. Попович І.Л., Івасівка С.В., Бутусова І.А. Аналіз механізму впливу інтрагастрального кальцію і магнію на вивільнення гастрину і інсуліну у собак // Фізіол. журн.- 1992.- 38, № 4.- С. 51-56.
465. Попович І.Л., Івасівка С.В., Яременко М.С., Бутусова І.А., Ковбаснюк М.М. Особливості реакції гастринового апарату у щурів з різною підлеглістю стресовим пошкодженням шлунка // Розвиток фізіології в Українській РСР за 1986-1990 роки: Зб. матер. XIII з'їзду Українського фізіологічного тов-ва ім. І.П. Павлова (Харків, 17-21 вересня 1990 р.).- Т.2.- К.: Наукова думка, 1990.- С. 85-86.
466. Попович І.Л., Ковальчук Г.Я., Івасівка С.В., Алєксєєв О.І., Луців М.Ф. Вплив лікувальної води "Нафтуся" на деякі показники обміну речовин у щурів // Укр. біохім. журн.- 1997.- 70, № 3.- С. 82-87.
467. Попович І.Л., Луців М.Ф., Попович М.В. Гематологічний статус ліквідаторів аварії на ЧАЕС і вплив на нього реабілітації на курорті Трускавець // Медична реабілітація потерпілих внаслідок чорнобильської катастрофи: Тези доп. н.-практ. конф. (Трускавець, травень 1996 р.).- Трускавець, 1996.- С. 49-50.

468. Попович І.Л., Павка Р.М., Левкут Л.Г. Роль гастрину у гастропротективній дії води "Нафтуся" // Нові підходи до організації і проведення лікування, реабілітації та рекреації в умовах курорту: Мат. міжн. н.-пр. конф. (Трускавець, жовтень 1995 р.).- Трускавець, 1995.- С. 145-146.
469. Попович І.Л., Павка Р.М., Саранча С.М., Левкут Л.Г. Вплив води "Нафтуся" на неспецифічну опірність організму у щурів // Нові підходи до організації і проведення лікування, реабілітації та рекреації в умовах курорту: Матер. міжн. наук.-практ. конф. (Трускавець, жовтень 1995р.).- Трускавець, 1995.- С. 142-145.
470. Попович І.Л., Павка Р.М., Саранча С.М., Левкут Л.Г. Індукція стану неспецифічно підвищеної резистентності організму тривалим вживанням води "Нафтуся" // XIV з'їзд Українського фізіологічного т-ва ім. І.П. Павлова: Тези доп.- К, 1994.- С. 286-287.
471. Попович І.Л., Прийма Б.Г. Варіанти модулюючих ефектів бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець на функціональний стан головних адаптивних залоз: Актуальні проблеми застосування мінеральних вод в медичній практиці: Мат. наук.-практ. конф. з міжнар. уч. (Трускавець-Моршин, 23-25 жовтня 2001р.) // Мед.реабіл., курортол., фізіотер.- 2001.- Т. II.- № 3 (дод.).- С. 67-68.
472. Попович І.Л., Саранча С.М., Алєксєєв О.І. та ін. Вплив реабілітації на курорті Трускавець на показники гемато-імунного статусу організму, підданого дії малих доз радіації // Галицький лікар. вісник.- 1995.- 2, № 1.- С. 28-31.
473. Попович І.Л., Стеценко Г.І. Теоретичні обгрунтування можливого застосування води типу "Нафтуся" при радіаційному ураженні організму // Проблеми санаторно-курортної реабілітації уражених в результаті Чорнобильської аварії на курортах Трускавець і Східниця: Матер. наук.-практ. конф. (Трускавець, липень 1991 р.).- Трускавець, 1992.- С. 27-28.
474. Попович І.Л., Флюнт І.С. Концепція віталітету як методологічна основа оцінки загального стану здоров'я та ефективності бальнеотерапії, бальнеореабілітації і бальнеосанації // Актуальні проблеми застосування мінеральних вод у медичній практиці.- Матер. наук-практ. конф. з міжнародною участю (Трускавець, Моршин, 23-25 жовтня 2001 р.).- Т. 1.- Мед. реабіл., курортол., фізіотер.- 2001.- № 3 (дод.).- С. 232-233.
475. Попович І.Л., Флюнт І.С., Алєксєєв О.І. та ін. Саногенетичні засади реабілітації на курорті Трускавець урологічних хворих чорнобильського контингенту.- К.: Комп'ютерпрес, 2003.- 192 с.
476. Попович І.Л., Флюнт І.С., Ніщета І.В. та ін Загальні адаптаційні реакції і резистентність організму ліквідаторів аварії на ЧАЕС.- К.: Комп'ютерпрес, 2000.- 117 с.
477. Попович І.Л., Церковнюк Р.Г., Гучко Б.Я. Факторний і дискримінантний аналіз інформаційного поля параметрів адаптації та імунітету і неспецифічного захисту // Медична гідрологія та реабілітація.- 2005.- 3, №4.- С. 25-40.
478. Попович І.Л., Церковнюк Р.Г., Флюнт І.С. Детермінація рівнем адаптації імунного статусу, сечового синдрому та функціонального стану нирок у ліквідаторів аварії на ЧАЕС з урологічною патологією // Укр. бальнеол. журн.- 2002.- № 4.- С. 44-47.
479. Поповська Т.М., Нікіфорова Н.А., Губський В.І. та ін. Методичні підходи до діагностики стану імунітету у осіб, які брали участь у ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС // УРЖ.- 1994.- № 3.- С. 158-160.
480. Практическая нефрология /Под ред. А.П. Пелещука.- К.: Здоров'я, 1983.- 344 с.
481. Прийма Б.Г., Левицький А.Б., Флюнт І.С. Курортна реабілітація потерпілих від Чорнобильської катастрофи, які мають патологію сечовидільної системи // Медична реабілітація потерпілих внаслідок чорнобильської катастрофи. Тез. доп. наук.-практ. конф. Трускавець, 1996- С. 45-46.
482. Приказ № 535 "Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений".- М.: МЗО СССР, 1985.
483. Прокопович Л.Н. Метаболічний аккомпанемент імунотропних ефектів на бальнеотерапію на курорті Трускавець у ліквідаторів аварії на ЧАЕС з різним станом імунодисфункції // Медична гідрологія та реабілітація.- 2005.- 3, № 2.- С. 29-45.
484. Прокопович Л.Н. Особливості імунотропної дії бальнеочинників курорту Трускавець у ліквідаторів аварії на ЧАЕС з різнною факторною структурою імунодисфункції // Медична гідрологія та реабілітація.- 2005.- 3, № 1.- С. 57-59.
485. Прокопович Л.Н., Бульба А.Я. Особливості дії бальнеотерапії на курорті Трускавець на Т- та кіллерну ланки імунітету ліквідаторів аварії на ЧАЕС з різним ступенем імунодисфункції // Медична гідрологія та реабілітація.- 2003.- 1, № 2.- С. 67-75.
486. Прокопович Л.Н., Бульба А.Я. Особливості дії бальнеотерапії на курорті Трускавець на неспецифічний захист ліквідаторів аварії на ЧАЕС з різним ступенем імунодисфункції // Медична гідрологія та реабілітація.- 2004.- 2, № 2.- С. 48-51.
487. Прокопович Л.Н., Бульба А.Я. Особливості імунотропної дії бальнеочинників курорту Трускавець у ліквідаторів аварії на ЧАЕС з різною факторною структурою імунодисфункції: Матеріали III конференції Асоціації учених м. Трускавця, присвяченої 55-річчю гідрогеологічної режимно-експлуатаційної станції (Трускавець, 16-17 травня 2005 року) // Медична гідрологія та реабілітація.- 2005.- 3, № 1.- С. 57-59.
488. Прокопович Л.Н., Попович І.Л. Факторний і дискримінантний аналізи стану захисно-пристосувальних систем учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС, котрі лікуються на курорті Трускавець // Медична

гідрологія та реабілітація.- 2006.- 4, №2.- С.
489. Прокопович Л.Н., Флюнт І.С. Гемостазний і еритронний супроводи імунотропних реакцій на бальнеотерапію на курорті Трускавець учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС з різним станом імунодисфункції // Медична гідрологія та реабілітація.- 2005.- 3, № 4.- С. 48-60.
490. Пулатов А.Т. Уролитиаз у детей.- Л.: Медицина, 1990.- 208 с.
491. Пухова Г.Г., Мойсеева Н.П., Гела А.А. и др. Регуляция нарушений в организме при хроническом радиационном воздействии малой интенсивности на основе курсового применения лечебной минеральной воды "Нафтуся" // Нові підходи до організації і проведення лікування, реабілітації та рекреації в умовах курорту.- Мат. міжн. наук.-практ. конф.- Трускавець, 1995.- С. 21-27.
492. Пухова Г.Г., Мойсеєва Н.П. Використання води "Нафтуся" для оновлення кровотворної функці кісткового мозку // Проблеми санаторно-курортної реабілітації уражених в результаті Чорнобильської аварії на курортах Трускавець і Східниця.- Мат. наук.-практ. конф. (Трускавець, липень 1991 р.).- Трускавець, 1992.- С. 17-18.
493. Радиация и иммунитет человека / Под ред. С.В. Комиссаренко и К.П. Зака.-К.: Наукова думка, 1994.- 112 с.
494. Радисюк М.І. Вплив курортної реабілітації на імуно-біохімічний гомеостаз у ліквідаторів наслідків чорнобильської катастрофи // Медиц. реабилитация, курортология, физиотерапия.- 1996.- № 4.- С. 61-62.
495. Радисюк М.І. Ефективність відновлювального лікування хронічного пієлонефриту в ліквідаторів наслідків чорнобильської катастрофи на курорті Трускавець: Автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.01.33 / Укр. НДІ медичної реабілітації та курортології.- Одеса, 1997.- 17 с.
496. Радисюк М.І., Шимонко І.Т. Нафтуся в оздоровчому комплексі потерпілих від дії радіонуклідів // Лік. справа.- 1996.- № 5-6.- С. 71-74.
497. Радченко Е.М. Общие неспецифические реакции и возраст // Проблемы старения и долголетия. - 2001. - 10, № 2. - С. 136 - 140.
498. Радченко О.М. Адаптаційні процеси у хворих на бронхолегеневу патологію // Буковинський медичний вісник. - 2003. - 7, № 1. - С. 158 - 162.
499. Радченко О.М. Адаптаційні реакції в клініці внутрішніх хвороб.- Львів: Ліга-Прес, 2004.- 232 с.
500. Радченко О.М. Використання адаптаційних реакцій для визначення перебігу хронічної патології // Вісник Вінницького державного медичного університету.-2003.- 1,№ 1.-С.211.
501. Радченко О.М. Виявлення адаптаційних реакцій у хворих з патологією нирок // Вісник проблем біології і медицини. - 2002. - № 11-12. - С. 12 - 16.
502. Радченко О.М. Добові та річні ритми загальних неспецифічних адаптаційних реакцій // Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія. -2001.- 28, №4.- С. 6 -8.
503. Радченко О.М. Загальні адаптаційні реакції при ремісії хронічних неспецифічних хвороб органів дихання // Львівський медичний часопис (AML). - 1999.-№ 2.-С. 14-18.
504. Радченко О.М. Загальні адаптаційні реакції та відповідь на ревматичне запалення // Укр. ревматологічний журнал. Матеріали III національного конгресу ревматологів України. - 2001, Додаток. - С.16.
505. Радченко О.М. Загальні адаптаційні реакції у хворих з патологією щитовидної залози // Укр. медичний альманах. - 2002. - № 5. - С. 118 - 121.
506. Радченко О.М. Загальні неспецифічні адаптаційні реакції у хворих з негоспітальною пневмонією // Укр. медичний часопис. - 2003. - 35, №3. - С. 116-118.
507. Радченко О.М. Загальні неспецифічні адаптаційні реакції у хворих з патологією шлунка та дванадцятипалої кишки // Практична медицина. - 2003. - 9, №3.-С.37-39.
508. Радченко О.М. Загальні неспецифічні адаптаційні реакції як критерії ремісії хронічної патології // Тези доп. VII з'їзду ВУЛТ (Тернопіль, 2003). -Укр. медичні вісті. - 2003.- 5, № 1. - С. 225.
509. Радченко О.М. Кореляційні зв'язки між тимусом, селезінкою та надниркoвими залозами при різних типах адаптаційних реакцій в експерименті // Актуальні проблеми медицини, біології, ветеринарії і сільського господарства. - Львів, 1998. - С. 175 - 176.
510. Радченко О.М. Кортизол як маркер гострого та хронічного стресу // Тези пленуму правління асоціації ендокринологів України. - Львів, 2003. - С. 96.
511. Радченко О.М. Оцінка повної, неповної та неповноцінної ремісії з використанням адаптаційних реакцій. - Інформаційний лист. - К., 2003.
512. Радченко О.М. Порівняльна характеристика впливу аспірину та ібупрофену на периферичну кров та імунокомпетентні органи в експерименті // Эксперим. та клін. фізіол. і біохім.- 1998.- №3-4 (3).- С. 19-22.
513. Радченко О.М. Роль реакцій неповноцінної адаптації та переактивації у внутрішній патології // Зб. наукових праць співробітників КМАПО.– К., 2003,. – С. 288 – 293.
514. Радченко О.М. Тип адаптаційної реакції як критерій відповіді організму на запалення при ревматоїдному артриті // Матеріали XIV з'їзду терапевтів України. - К., 1998. - С. 317 - 318.
515. Радченко О.М. Тип адаптаційної реакції як критерій стану хворого з хірургічною патологією // Врачебная практика. - 2001. - № 6. - С. 59 - 62.
516. Радченко О.М. Тривожність та тип загальної неспецифічної адаптаційної реакції у хворих з внутрішньою патологією // Укр. вісник психоневрології. -Харків, 2003. - Т. 11, вип. 2 (35). - С. 60 - 62.
517. Радченко О.М., Будзінський В.П., Ільчук М.П., Панчишина Ю.М.Адаптаційні реакції у хворих з патологією внутрішніх органів // Збірник наукових праць лікарів ПрикВО. - Львів, 1997. - С. 61 - 62.

518. Радченко О.М., Жакун В.М. Психо-емоційний стан та тип загальної неспецифічної адаптаційної реакції // Укр. медичний альманах. - 2003. - №1. -С. 99 - 101
519. Радченко О.М., Жакун І.Б., Панчишина М.В. Адаптаційні реакції та важкі ураження печінки // Сб. научных трудов: Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. - К., 2001. - С. 214 - 217.
520. Радченко О.М., Кореляційні зв'язки між морфометричними показниками імунокомпетентних органів, надниркових залоз і клітинами периферійної крові при різних типах адаптаційних реакцій в експерименті // Фізіол. журн.- 2000.- 46, №3.- С. 22-25.
521. Радченко О.М., Королюк О.Я., Сироїд Н.В. Особливості перебігу цукрового діабету при різних типах загальних неспецифічних адаптаційних реакцій // Галицький лікарський вісник. - 2003. - 10, № 3. - С. 68 - 72.
522. Радченко О.М., Панчишин М.В. Вплив деяких медикаментів на формування загальних адаптаційних реакцій та тимус в експерименті // Ліки.- 2002. - № 3-4. - С. 87 - 90.
523. Радченко О.М., Панчишин М.В., Королюк О.Я. Загальні неспецифічні адаптаційні реакції та параметри клітинного імунітету // Эксперим. фізіол. та клін. біохімія. - 2003. - № 3. - С. 72 - 78.
524. Радченко О.М., Федорів Я.М. Адаптаційні реакції при обструктивних захворюваннях органів дихання // Эксперим. та клінічна фізіологія. -Львів, 1995. - С. 326 - 327.
525. Райнигер О.С., Аксентийчук Б.И., Мандзюк Б.Н., Алексеев А.И. Лечение хронического пиелонефрита в условиях бальнеологического курорта под иммунологическим контролем // Лечение и реабилитация больных на бальнеологических курортах.- Тез. докл. науч.-практ. конф. (июль, 1994 г.).- Трускавец, 1994.- С. 78-79.
526. Ракша-Слюсарева Е.А. Деякі показники системи імунітету та цитоморфологія лейкоцитів у гірняків вугільних шахт Донбасу, що працюють в умовах різних радіаційних навантажень // Діагностика та профілактика негативних наслідків радіації: 3-й симпозіум. Матеріали.- К., 1997.- С. 194-196.
527. Ракша-Слюсарева О.А. Консервована мінеральна вода Збручанська Нафтуся – новий імунокректор для екокризових регіонів // Лік. справа.- 1997.- № 2.- С. 116-119.
528. Реабілітація та лікування в санаторно-курортних умовах.- Доп. наук.-практ. конф., присв. 55-річчю Трускавецького військового санаторію.- Трускавець, 1996.- 96 с.
529. Резников А.Г. Методы определения гормонов: Справочное пособие.- К.: Наукова думка, 1980. - 400 с.
530. Рекомендации МКРЗ. Нестохастические эффекты ионизирующего излучения. Публикация 41 / Под ред. А.А. Моисеева.-М.: Энергоатомиздат, 1987.- 50 с.
531. Романенко А.Е., Пятак О.А., Коваленко А.Н. Здоровье участников ликвидации последствий аварии // Чернобыльская катастрофа.- К.: Наукова думка, 1995.- С. 417-421.
532. Романенко А.М., Антонович Т.М., Дейнека С.В., Непомнящий В.М. Морфологічна характеристика нефропатій учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС // Урологія.- 1999.- № 3.- С. 45-50.
533. Романенко А.М., Возіанов С.О., Сенде Б. та ін. Зміни проліферативної активності епітелію передміхурової залози хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози, які проживають після аварії на ЧАЕС на забруднених радіонуклідами територіях України // Урологія.- 2000.- № 1.- С. 13-19.
534. Романенко А.М., Возіанов С.О., Сенде Б., Забарко Л.Б. Морфологічні зміни доброякісної гіперплазії передміхурової залози у хворих, які проживають на забруднених радіонуклідами територіях України // Урологія.- 1999.- № 1.- С. 44-49.
535. Романенко А.Ю. Медичні наслідки Чорнобильської катастрофи (підсумки 10-річної діяльності Наукового центру радіаційної медицини) // УРЖ.- 1996.- 4, вип. 1.- С. 16-18.
536. Романенко А.Ю., Бомко О.І., Кучер О.В. та ін. Довгостроковий моніторинг стану здоров'я дітей, потерпілих внаслідок аварії на ЧАЕС (10 років після аварії) // УРЖ.- 1996.- 4, вип. 1.- С. 24-26.
537. Ромоданов А.П. Стан головного мозку при внутрішньому опромінюванні малими дозами радіонуклідів та при хронічній променевій хворобі (дискусійні питання та шляхи їх вирішення) // Післярадіаційна енцефалопатія. Експериментальні дослідження та клінічні спостереження / За ред. А.П. Ромоданова.- К.: УНДІНХ, 1993.- С. 5-17.
538. Ромоданов А.П., Винницький О.Р. Ураження головного мозку при променевій хворобі легкого ступеня // Лік. справа. -1993.- № 1.- С. 10-16.
539. Руднев М.И., Варецкий В.В. Комбинированное действие радиации и других факторов на организм.- К.: Здоров'я, 1992.- 95 с.
540. Руднев М.И., Варецкий В.В., Береговская Н.Н. и др. Влияние низких доз ионизирующей радиации и других факторов окружающей среды на организм.- К.: Наукова думка, 1994.- 216 с.
541. Руднев М.И., Малюк В.И. Радиопротекторы // Чернобыльская катастрофа.- К.: Наукова думка, 1995.- С. 546-547.
542. Руднев М.И., Малюк В.И., Атаманюк Н.П. и др. Влияние мидийного гидролизата МИГИ-К на содержание и распределение цезия-137 в организме крыс // Проблемы радиационной медицины.- 1992.- Вып. 4.- С. 114-117.
543. Руднев М.И., Малюк В.И., Корзун В.Н. Декорпоранты // Чернобыльская катастрофа.- К.: Наукова думка, 1995.- С. 548-549.
544. Руднєв М.І. Проблеми дії малих рівнів радіації у зв'язку з Чорнобильською катастрофою // УРЖ.- 1997.- 5, вип. 1.- С. 77-80.

545. Руководство по аллергологии и клинической иммунологии / Федосеева В.Н., Порядин Г.В., Ковальчук Л.В. и др.- Львив, 1997.- 304 с.
546. Сабадош Р. В. Варіанти гемостазіологічних порушень при різних формах синдрому діабетичної ступні. // Галицький лікарський вісник. – 2001. – 8, № 4. – С. 95 – 99.
547. Савицкая К.И., Трапезникова М.Ф., Русанова Е.В. и др. Этиологические факторы пиелонефрита, протекающего на фоне нефролитиаза // Урол. и нефрол.- 1995.- № 4.- С. 4-8.
548. Савцова З.Д. Влияние на иммунную систему // Чернобыльская катастрофа / Под ред. В.Г. Барьяхтара.- К.: Наукова думка, 1995.- С. 273-276.
549. Савцова З.Д., Джаман Н.І. Вплив радіоактивного випромінювання на імунну систему живих організмів // Чорнобиль. Зона відчуження: Збірник наукових праць.- К.: Наукова думка, 2001.- С. 410-422.
550. Савцова З.Д., Индык В.М., Ковбасюк С.А. Изменения в иммунном статусе линейных мышей, постоянно находящихся в условиях внешнего и внутреннего воздействия радиации низких интенсивностей // Радиобиологический съезд (Киев, 20-25 сент. 1993): Тез.докл.- Пущино, 1993.- Ч.3. С. 879.
551. Самбур М.Б., Мельников О.Ф., Индык В.М. и др. Состояние системы иммунитета у различных поколений мышей, подвергшихся хроническому действию ионизирующей радиации в малых дозах // Імунологія та алергологія.- 2000.- № 1.- С.81-85.
552. Санаторно-курортна реабілітація приїжджаючих в Трускавець з територій, що зазнали радіаційної дії: Інформаційний лист / Стародуб Г.М., Прийма Б.Г., Саранча С.М. та ін.- Трускавець, 1990.- 12 с.
553. Санаторно-курортное лечение заболеваний крови и кроветворных органов в комплексе реабилитационных мероприятий у лиц, подвергшихся воздействию ионизирующей радиации.- Метод. рекоменд. / Бебешко В.Г., Клименко В.И., Дягиль И.С. и др.- К., 1992.- 9 с.
554. Сапин М.Р., Бахмет А.А. Клеточный состав и некоторые особенности цитоархитекторники лимфоидных образований почечной лоханки и мочеточника у людей зрелого возраста // Урол. и нефрол. - 1995.- № 1.- С. 18-21.
555. Сапов И.Л., Новиков В.С. Неспецифические механизмы адаптации человека. - Л.: Наука, 1984. - 146 с.
556. Саранча С. Саногенетичне обгрунтування застосування амаранту багряного для підвищення ефективності реабілітації на курорті Трускавець дітей та підлітків з радіаційно забруднених теренів України // VIII Конгрес Світової Федерації Українських Лікарських Товариств.- Тези доповідей.- Львів, Трускавець.- 2000.- С. 19.
557. Саранча С.М. Вплив бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець із застосуванням амаранту багряного на захисно-пристосувальні механізми школярів, мешканців радіаційно забруднених теренів // Мат. II конф. Асоціації учених м. Трускавця (18 жовтня 2002 р.).- Трускавець, 2002.- С. 20-21.
558. Саранча С.М. Вплив комплексної бальнеотерапії із застосуванням амаранту багряного на віталітет школярів - мешканців радіаційно забруднених теренів // Укр. бальнеол. журн.- 1998.- 1, № 4.- С. 29-36.
559. Саранча С.М. Вплив чинників курорту Трускавець на параметри віталітету школярів, котрі прибувають з радіаційно контрольованих теренів // Учені Трускавця – жертвам Чорнобиля.- Тези доп. членів асоціації учених м. Трускавця на конф., присв. 15-річчю чорнобильської катастрофи та 20-річчю від. експериментальної бальнеології (3 травня 2001 р.).- Трускавець, 2001.-С. 23-25.
560. Саранча С.М. Оптимізація амарантом багряним впливу бальнеотерапії на курорті Трускавець на імунний статус дітей, котрі мешкають на радіаційно забруднених теренах: Междунар. науч.-пр.конф. "Медицинская реабилитация, курортология и физиотерапия" (Ялта, Украина, 29 сентября-2 октября 1999 г.) // Мед. реабіл., курортол., фізіотер.-1999.- №3 (дод).- С. 216-217.
561. Саранча С.М. Особливості деяких сторін віталітету, залежні від стану вегетативного гомеостазу, у школярів, котрі мешкають на забруднених радіонуклідами теренах // Укр. бальнеол. журн.- 1998.- 1, № 1.- С. 43-45.
562. Саранча С.М., Алєксєєв О.І., Гребінюк О.В., Денісов С.Г., Сивохіп І.С., Ягельська Г.С., Попович І.Л., Назаренко Н.К. Вплив лікування на курорті Трускавець на рівень імуноглобулінів у школярів, проживаючих на території, забрудненій радіонуклідами // Реабілітація та лікування в санаторно-курортних умовах: Тези доп. н.-пр. конф., присв. 55-річчю Трускавецького військового санаторію (Трускавець, лютий 1996 р.).- Трускавець, 1996.- С. 6-8.
563. Саранча С.М., Алєксєєв О.І., Левкут Л.Г., Шевченко О.М., Попович І.Л., Балановський С.В. Особливості порушень загальних адаптаційних реакцій у осіб, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, та їх корекція засобами бальнео- та фітотерапії // Лікарська справа.- 1995.- № 7-8.- С. 48-51.
564. Саранча С.М., Гребінюк О.В., Величко Л.М. та ін. Стан неспецифічного захисту та імунітету у школярів, котрі проживають на радіаційно контрольованих територіях // Укр. бальнеол. журн.- 1998.- 1, № 2.- С. 37-39.
565. Саранча С.М., Панасюк Є.М., Попович І.Л., Гребінюк О.В., Сивохіп І.С., Денісов С.Г., Ягельська Г.С., Назаренко Н.К., Білас В.Р. Імунний статус школярів, проживаючих на радіаційно контрольованих територіях, і вплив на нього лікувальних факторів курорту Трускавець // Медична реабілітація потерпілих внаслідок Чорнобильської катастрофи: Тези доп. н.-пр. конф., (Трускавець, 9 травня 1996 р.).- Трускавець, 1996.- С. 49-50.
566. Саранча С.Н., Велычко В.Г., Поповыч И.Л., Подолець Д.Г. Влияние лечения на курорте Трускавец на вегетативный гомеостаз детей, проживающих на территории, загрязненной радионуклидами // Труды

междунар. науч. конф. (Кишинэу, 29 сентября 1995 г.),- Кишинэу, 1995.- С. 131-132.
567. Саранча С.Н., Павка Р.М., Левкут Л.Г., Попович И.Л. Вода "Нафтуся" как индуктор состояния неспецифически повышенной сопротивляемости организма // Лечение и реабилитация больных на бальнеологических курортах: Тез. докл. науч.-практ. конф., посв. 10-летию сан. "Молдова" (Трускавец, июль 1994 г.).- Трускавец, 1994.- С. 48-49.
568. Саранча С.Н., Попович И.Л., Беруль А.Ф., Сывохип И.С., Денисов С.Г. Влияние лечения на курорте Трускавец на толерантность к глюкозе и умственную работоспособность детей, проживающих на территории, загрязненной радионуклидами // Труды междунар. науч. конф. 29 сентября 1995 г.- Кишинэу, 1995.- С. 132-134.
569. Саратиков А.С., Краснов Е.А. Родиола розовая – ценное лекарственное растение (золотой корень).- Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1987.- 254 с.
570. Саратиков А.С., Скакун Н.П. Желчеобразование и желчегонные средства.- Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1977.- 272 с.
571. Сахно Т.А. Иммунный статус больных нейро-циркуляторной дистонией, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения при ликвидации аварии на ЧАЭС // Лік. справа.- 1992.- № 1.- С. 20-22.
572. Сахно Т.О., Давидова Т.І., Чумак А.А. Вплив іонізувальної радіації на імунокомпетентні клітини // УРЖ.- 1997.- 5, вип. 1.- С. 87-89.
573. Свинаренко А.В. Характер розладів функціонального стану вегетативної нервової системи у осіб чорнобильського контингенту // УРЖ.- 1997.- 5, вип. 3.- С. 301-303.
574. Свинаренко А.В., Бакай Т.С. Стан периферійного кровообігу на тлі дизбалансу симпато-адреналової системи у ліквідаторів аварії на ЧАЕС // УРЖ.- 1996.- 4, вип. 1.- С. 50-51.
575. Сердюк А.М. Медико-экологические последствия Чернобыльской катастрофы // Лік. справа.- 1997.- № 1.- С. 3-9.
576. Сердюк А.М., Бобильова О.О., Набока М.В. Медична політика в галузі охорони здоров'я населення після Чорнобильської катастрофи // УРЖ.- 1996.- 4, вип. 1.- С. 7-10.
577. Середюк Н.М. Імунореабітація хворих на хронічні гепатити в Моршині // Укр. бальнеол. журн.- 1998.- 1, № 2.- С. 42-47.
578. Середюк Н.М., Нейко С.М., Глушко Л.А. Деякі аспекти застосування маломінералізованих вод в якості засобу еферентної медицини // Мед. реабіл., курортол., фізіотер.- 1995.- № 1.- С. 31-34.
579. Серкиз Я.И. Особенности биологических эффектов радиации низкой эффективности // Чернобыльская катастрофа / Под ред. В.Г. Барьяхтара.- К.: Наукова думка, 1995.- С. 259-263.
580. Серкиз Я.И., Пинчук В.Г., Пинчук Л.Б. Радиобиологические аспекты аварии на ЧАЭС.- К.: Наукова думка, 1992.- 172 с.
581. Сидорович Н.Г., Татаурщикова Н.С. Некоторые особенности дезадаптационного синдрома, сформированного после неблагоприятного воздействия факторов радиационной катастрофы // Int. J. Immunorehabilit.- 1999.- № 11.- С. 198-202.
582. Синюхин В.Н., Ковальчук Л.В., Ходырева Л.А., Чирун Н.В. Иммунологические аспекты острого пиелонефрита // Урология.- 2001.- № 1.- С. 7-11.
583. Синюхин В.Н., Яненко Э.К., Сафаров Р.М. и др. Влияние эндоваскулярной гелий-неоновой лазерной терапии на иммунный статус больных острым калькулезным пиелонефритом // Урология.- 1996.- № 6.- С. 9-11.
584. Скакун Н.П. Основы фармакогенетики. - К.: Здоров'я, 1976. - 168 с.
585. Славин М.Б. Методы системного анализа в медицинских исследованиях. - М.: Медицина, 1989. - 304 с.
586. Соловьев Г.М., Петрова И.В., Ковалев С.В. Иммунокоррекция, профилактика и лечение гнойно-септических осложнений в кардиохирургии.- М.: Медицина, 1987.- 160 с.
587. Сорокман Т.В. Імунологічна реактивність і тиреоїдна патологія у дітей, які постійно проживають в зоні посиленого радіоекологічного контролю // Лік. справа.- 1998.- № 5.- С. 54-56.
588. Соціальні та медико-біологічні особливості життєдіяльності дітей і дорослого населення, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС / Завацький В.І., Грейда Б.П., Зимовін А.І. та ін.- Луцьк: Надстир'я, 1994.- 152 с.
589. Стеценко Г.І., Аксентійчук Б.І., Яцюк В.М. та ін. Особливості реабілітації потерпілих від чорнобильської катастрофи на курорті Трускавець: Інформаційно-методичний матеріал.- Трускавець, 1997.- 15 с.
590. Стеценко Г.І., Бедевельська І.М., Бейда П.А., Гумега М.Д., Лоїк І.В., Саранча С.М., Юник Є.В. Курортне оздоровлення - обов'язковий і надійний етап медичної рабілітації потерпілих від чорнобильської катастрофи // 3-й симпозіум "Діагностика та профілактика негативних наслідків радіації" (Київ, 16-17 грудня 1997 р.): Матер. симпоз.- К., 1997.- С. 250-252.
591. Стеценко Г.І., Бейда П.А., Ковальський С.В. та ін. Інтенсивність виведення цезію-137 у дітей в період реабілітації на бальнео-логічному курорті.- Тези доп. наук.-практ. конф.- Трускавець, 1996.- С. 60-61.
592. Стеценко Г.І., Бейда П.А., Перченко В.П., Флюнт І.С Відновлення системи травлення та сечовиділення у потерпілих від чорнобильської катастрофи в умовах бальнеологічного курорту // Курортна реабілітація потерпілих від чорнобильської катастрофи.- К.: Здоров'я.- 1999.- С. 65-79.

593. Стеценко Г.І., Бейда П.А., Сов'як С.І. та ін. Інтенсивність виведення цезію-137 у потерпілих внаслідок Чорнобильської катастрофи на бальнеологічному курорті Трускавець // Лік. справа. -1997.- № 5.- С. 42-44.
594. Стеценко Г.І., Бейда П.А., Чорнобиль, здоров'я, курорт.- Трускавець, 1995.- 69 с.
595. Стусь В.П., Ляшенко В.І., Берестенко С.В. Аналіз результатів радіоекологічного обстеження та рівня інкорпорації радіонуклідів у хворих урологічною профпатологією м. Жовті Води // Урологія.- 2000.- № 2.- С. 60-64.
596. Суббота А.Г. "Золотое сечение" ("Sectio aurea") в медицине.- Спб.: СЛП, 1996.- 168 с.
597. Тарасов Н.И., Волчегорский И.А., Попов А.Н. Иммунологическая оценка риска развития инфекционно-воспалительных осложнений после перкутанных операций при нефролитиазе // Урология.- 2001.- № 1.- С. 17-19.
598. Теодосиев Л. Эндокринные нефропатии // Болезни почек / Под ред. Г. Маждракова и Н. Попова.- София: Мед. и физкульт., 1976.- С. 684-692.
599. Тимофеев-Ресовский Н.В., Иванов В.И., Корогодин В.И. Применение принципа попадания в радиобиологии.- М.: Атомиздат, 1968.- 226 с.
600. Товстоп'ятов С.М. Гемостатичний балянс цільної крові у хворих на артеріяльну гіпертензію. // Лікарський вісник. – 1994. – 14, № 3. – С. 155 – 160.
601. Тондий Л.Д., Васильева-Линецкая Л.Я. О воздействии физических и курортных факторов на механизмы саногенеза // Харьковский мед. журн. 1995.- № 1.- С.19-21.
602. Торохтін О.М. Діагностика, реабілітація, ефективність.- Ужгород: Карпати, 1999.- 206 с.
603. Тронько Н.Д., Корнюшенко Н.П., Безверхая Т.П. Неопухолевые лучевые поражения щитовидной железы (обзор литературы) // Лік. справа. -1993.- № 8.- С. 5-13.
604. Троценко А.И., Галимова Р.Б. Коррекция показателей крови и иммунного статуса у детей из загрязненных зон // Актуальні питання медичної реабілітації.- Тези доп. респ. наради-конф.- Одеса, 1994.- С. 154.
605. Трунова О.А., Кухяс В.М., Левадная О.В. Состояние показателей местного иммунитета у жителей экологически чистых и загрязненных территорий // Імунолог. і алерголог.- 2000.- № 1.- С. 90-92.
606. Трускавецькі мінеральні води і методики їх внутрішнього застосування: Метод. рекоменд. / Яцюк В.М., Ломейко С.М., Партола С.В., Бульба А.Я.- Трускавець, 1998.- 39 с.
607. Улащик В.С. Последствия аварии на ЧАЭС и лечебные физические факторы // Вопр. курортол. -1992.- № 1.- С. 59-64.
608. Физические лечебные факторы в медицинской реабилитации.- Мат. респ. межрегион. науч.-практ. конф. (Миргород, 15-16 ноября 1995 г.).- Одесса, 1995.- 215 с.
609. Фільц О.В., Кінах М.В., Михайлович В.В. Порушення системи гемостазу та джерела геморагій у хворих на цироз печінки, ускладнений травно-шлунковою кровотечею. // AML. – 1996. – Т. 2, № 3-4. – С. 47 – 52.
610. Флюнт И.С. Характеристикика гемостаза и эритрона и их взаимосвязи с показателями иммунитета и метаболизма у ликвидаторов аварии на ЧАЭС // Весці Нацыянальнай Акадэміі навук Беларусі. Серыя біялагічных навук.- 2001.-№ 2.- С. 115-118.
611. Флюнт И.С., Поповыч И.Л., Нищета И.В. Общие адаптационные реакции и резистентность организма ликвидаторов аварии на ЧАЭС // Медико-социальная экспертиза и реабилитация.- Вып.3.Ч.2.- Мн., 2001.- С. 182-187.
612. Флюнт І.С. Взаємозв'язки між показниками сечового синдрому, ниркових функцій та імунітету у ліквідаторів аварії на ЧАЕС з різними формами урологічної патології // Acta med. Leopol.- 2002.- 8, №3.- С.60-66.
613. Флюнт І.С. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на метаболізм та гемостаз в урологічних хворих // Галицьк. лікарськ. вісн. - 2000. - 7, № 3. - С. 117-119.
614. Флюнт І.С. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на природну кілерну активність та антитілозалежну клітинну цитотоксичність у ліквідаторів аварії на ЧАЕС з урологічною патологією // Експер.та клін.фізіол. і біохім.- 2002.- № 4 (20).- С. 99-103.
615. Флюнт І.С. Імуномодулююча природа саногенезу калькульозного пієлонефриту під впливом бальнеотерапії на курорті "Трускавець" // Эксперим. та клін. фізіол. і біохім.- 2002.- № 2 (18).- С. 107-115.
616. Флюнт І.С. Інтегральна оцінка імуномодулювальної дії мінеральної води Нафтуся як складової частини бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець // Фармац. журн.- 2003.- № 2.- С. 97-101.
617. Флюнт І.С. Інтегральна оцінка імуномодулюючої дії бальнеотерапії на курорті "Трускавець" при різних формах урологічної патології в ліквідаторів аварії на ЧАЕС // Эксперим. та клін. фізіол. і біохім.- 2002.- № 3 (19).- С. 114-117.
618. Флюнт І.С. Метаболічні чинники імунної дисфункції у ліквідаторів аварії на ЧАЕС, котрі реабілітуються на курорті Трускавець // Мед. реабіл., курортол., фізіотер.- 2000.- № 2 (22).- С. 12-16.
619. Флюнт І.С. Роль захисно-пристосувальних систем в патогенезі захворювань нирок у ліквідаторів аварії на ЧАЕС: Автореф. дис. … докт. мед. наук / 14.03.04 - патологічна фізіологія / Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України.- К., 2003.- 40 с.

620. Флюнт І.С. Чапля М.М. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на імунний статус урологічних хворих // Імунологія та алергологія.- 2000.- № 1.- С. 92-95.
621. Флюнт І.С., Грінченко Б.В., Ніщета І.В., Чапля М.М. Вплив на неспецифічний захист та ліпопероксидацію у хворих на калькульозний пієлонефрит засобами бальнео- та фітотерапії // Оздоровчі ресурси Карпат і прилеглих регіонів: Мат. конф. -Чернівці, 1999.- С. 109-112.
622. Флюнт І.С., Грінченко Б.В., Попович І.Л. Бальзами "Кримський" та Біттнера як засоби підвищення ефективності імуномодулюючої дії бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець // Фармац.журн.- 2001.- № 5.- С. 94-99.
623. Флюнт І.С., Грінченко Б.В., Попович І.Л. Імуномодулюючі ефекти фітоадаптогенів "Бальзам Кримський" та “Настойка жень-шеню” на фоні бальнеотерапії на курорті Трускавець // Фармац. журн.- 2002.- № 6.- С. 80-83.
624. Флюнт І.С., Грінченко Б.В., Чапля М.М. та ін. Бальнеотерапія на курорті Трускавець: вплив на імунний статус ліквідаторів Чорнобильської аварії // Проблеми патології в експерименті та клініці.- Т. XIX.- Львів: Світ, 1998.- С. 55-57.
625. Флюнт І.С., Грінченко Б.В., Чапля М.М., Лехкун Г.М., Білас В.Р., Попович І.Л. Бальнеотерапія на курорті Трускавець: вплив на імунний статус ліквідаторів Чорнобильської аварії // Проблеми патології в експерименті та клініці.- Т. XIX.- Львів: Світ, 1998.- С. 55-57.
626. Флюнт І.С., Попович І.Л., Ніщета І.В. Новий підхід до ранжування та квантифікації загальних адаптаційних реакцій організму // Експер. та клін. фізіол. і біохім.- 2002.- № 1(17).- С. 76-81.
627. Флюнт І.С., Попович І.Л., Церковнюк Р.Г. Ваємозв’язки між станом адаптації та окремими ланками імунної системи у ліквідаторів аварії на ЧАЕС з різними формами урологічної патології // Мед. реабіл., курортол., фізіотер.- 2002.- № 3 (31).- С. 13-15.
628. Флюнт І.С., Церковнюк Р.Г., Чапля М.М., Білас В.Р., Попович І.Л., Ніщета І.В., Чебаненко О.І., Величко Л.М. Особливості імунного статусу у хворих з різними загальними адаптаційними реакціями організму // Укр. бальнеол. журн.- 1998.- 1, № 4.- С. 15-21.
629. Флюнт І.С., Чапля М.М. Показники імунного статусу, що детермінують виникнення та перебіг хронічного пієлонефриту у ліквідаторів аварії на ЧАЕС, хворих на уролітіаз // Буковинський медичний вісник.- 2002.- 6, №1.- 126-131.
630. Флюнт І.С., Чапля М.М., Попович І.Л., Прийма Б.Г. Характеристика взаємозв'язків між параметрами контактних захисних систем організму у ліквідаторів аварії на ЧАЕС з урологічною патологією, котрі прибувають на курорт Трускавець // Эксперим. та клін. фізіол. і біохім.- 2001.- № 3(15).- С. 95-101.
631. Флюнт І.С., Чебаненко Л.О., Чапля М.М. та ін. Особливості стану захисних сил організму у різних категорій урологічних хворих, котрі прибувають на курорт Трускавець // Эксперим. та клін. фізіол. і біохім.- 1999.- № 4 (8).- С. 111-116.
632. Фролов В.М., Дранник Г.Н. Проблемы иммуноэкологии: от синдрома повышенной утомляемости до синдрома хронической усталости // Імунол. та алергологія.- 1998.- № 1.- С. 69-81.
633. Фролов В.М., Рычнев В.Е. Исследование циркулирующих иммунных комплексов: диагностическое и прогностическое значение // Лаборат. дело.- 1986.- №3.- С. 159-161.
634. Хаитов Р.М. Лесков В.П. Иммунитет и стресс // Рос. физиол. журн.- 2001.- 87, №8.- С. 1060-1072.
635. Хвороби дезадаптації в практиці відновлювальної медицини / За ред. Лободи М.В., Бабова К.Д., Стеблюка В.В..- К.: НАУ, 2004.- 200 с.
636. Хмелевский Ю.В., Усатенко О.К. Основные биохимические константы человека в норме и при патологии.- К.: Здоров'я, 1987.- 160 с.
637. Хомазюк И.Н. Сердечно-сосудистая система // Чернобыльская катастрофа / Под ред. В.Г. Барьяхтара.- К.: Наукова думка, 1995.- С. 465-468.
638. Хохлов С.Б. Изменение некоторых иммунологических тестов у больных хроническим калькулезным пиелонефритом в результате санаторно-курортного лечения на курорте Трускавец // Эксперимента льная и клиническая бальнеология вод типа «Нафтуся».- Тез.докл. на н.-практ. конф. – Трускавец, 1990.- С. 148-149.
639. Царегородцев Г.И., Алферов Б.П. Адаптационные изменения организма в состоянии здоровья и болезни // Вестн. АМН СССР.- 1976.- №4.- С. 22-29.
640. Царфис П.Г., Данилова Ю.Е. Основные принципы лечения больных на курортах СССР.- М.: Медицина, 1975.- 312 с.
641. Цветцих В.Е., Султанбаев В.Р., Бердичевский Б.А. и др. Эндоваскулярное облучение крови гелий-неоновым лазером больных хроническим пиелонефритом // Урология.- 1999.- № 6.- С. 13-15.
642. Церковнюк Р.Г. Адаптогенний механізм модулюючої дії бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець на стан імунітету і неспецифічного захисту // Медична гідрологія та реабілітація.- 2005.- 3, № 3.- С. 10-15.
643. Церковнюк Р.Г. Вплив бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець на індекс адаптації ліквідаторів аварії на ЧАЕС // Учені Трускавця - жертвам Чорнобиля: Тези доп. членів Асоціації учених м. Трускавця на конф., присвяч. 15-річчю чорнобильської катастрофи та 20-річчю відділу експериментальної бальнеології (Трускавець, 3 травня 2001 р.).- Трускавець, 2001.- С. 37-38.

644. Церковнюк Р.Г. Канонікальний аналіз інформаційного поля параметрів адаптації та імунітету і неспецифічного захисту // Медична гідрологія та реабілітація.- 2006.- 4, №2.- С.
645. Церковнюк Р.Г., Ніщета І.В. Адаптогенна природа стимулюючої дії бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець на фагоцитарну ланку імунітету // Укр. бальнеол. журн.- 2001.- № 3.- С. 63-66.
646. Чапля М., Флюнт І. Імунологічні аспекти бальнеотерапії на курорті Трускавець ліквідаторів аварії на ЧАЕС з урологічною патологією // VIII Конгрес Світової Федерації Українських Лікарських Товариств.- (Трускавець, 16 серпня 2000 р.).- Тези доповідей.- Львів, Трускавець.- 2000.- С. 140-141.
647. Чапля М.М. Імуномодулююча дія літогенних субстанцій у хворих на сечокам'яну хворобу, котрі лікуються на курорті Трускавець // Медицинская реабилитация, курортология и физиотерапия: Междун. науч.-практ. конфер. (Ялта, 29 сен.-2 окт. 1999 г.).- Мед. реаб., курортол., фізіотер.- 1999.- № 3 (дод.).- С.116.
648. Чапля М.М. Клінічний аналіз самостійних і поєднаних імунотропних ефектів факторів чорнобильської катастрофи // Медична гідрологія та реабілітація.- 2004.- 2, № 3.- С. 18-28,
649. Чапля М.М. Фактори метаболічної депресії фагоцитозу в урологічних хворих // Укр. бальнеол. журн.- 1998.- 1, № 1.- С. 47-49.
650. Чапля М.М., Білас В.Р., Гучко Б.Я., Попович І.Л. Роль інкорпорованого ^{137}Cs та психо-емоційного стресу у імунотропних та метаболічних ефектах у щурів // Медична гідрологія та реабілітація.- 2004.- 2, № 4.- С. 57-72.
651. Чапля М.М., Зав'ялова О.Р., Флюнт І.С., Грицук К.Г., Величко Л.М., Подебрій І.С., Гребінюк А.І. Стан захисних систем у хворих на калькульозний пієлонефрит в різних фазах патологічного процесу // Медична гідрологія та реабілітація.- 2003.- 1, №2.- С. 35-49.
652. Чапля М.М., Флюнт І.С. Взаємозв'язки між параметрами ниркових функцій та імунітету при різних формах пієлонефриту // 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. 110-114.
653. Чапля М.М., Флюнт І.С., Лехкун О.Я., Славич О.М. Імунний статус ліквідаторів аварії на ЧАЕС з різними формами урологічної патології // Учені Трускавця - жертвам чорнобиля.- Тези доп. членів асоціації учених м. Трускавця на конф., присв. 15-річчю чорнобильської катастрофи та 20-річчю від. експериментальної бальнеології (Трускавець, 3 травня 2001 р.).- Трускавець, 2001.- С. 17.
654. Чебаненко Л. О., Лехкун Г.М., Білас В.Р., Флюнт Р.М., Флюнт І.С., Попович І.Л. Порівняльне дослідження неспецифічного захисту і імунного статусу у ліквідаторів аварії на ЧАЕС, хворих на уролітіаз та калькульозний пієлонефрит // Діагностика та профілактика негативних наслідків радіації: Мат. 3-го симпозіуму (Київ, 16-17 грудня 1997 р.).- К., 1997.- С. 269-270.
655. Чебаненко Л.О. Нейро-гормональний і метаболічний статус у різних категорій дітей та підлітків, котрі прибувають на реабілітацію на курорт Трускавець з радіаційно забруднених теренів // Укр. бальнеол. журн.-1998.-1, № 4.- С. 55-59.
656. Чебаненко Л.О. Особливості імунного статусу у різних категорій дітей, котрі прибувають на курорт Трускавець з теренів, забруднених радіонуклідами // Междунар.н.-пр.конф. "Медицинская реабилитация, курортология и физиотерапия" (Ялта, 29 сен.-2 окт. 1999 г.).- Мед.реаб., курортол., фізіотер.- 1999.- № 3 (додаток).- С. 217-218.
657. Чебаненко Л.О. Особливості метаболізму та його нейро-гормональної регуляції у різних категорій дітей та підлітків із радіаційно забруднених теренів України // VIII Конгрес Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (Львів, Трускавець, 13-17 серпня 2000 р.).- Тези доп.- Львів, Трускавець,- 2000.- С.116.
658. Чебаненко Л.О., Бульба А.Я., Чебаненко О.І. Особливості стану фагоцитарної ланки імунітету у школярів з різною нозологічною обтяженістю, котрі прибувають на реабілітацію на курорт Трускавець з радіаційно забруднених теренів // Укр. бальнеолог. журн. - 2001.- № 2.- С. 59-64.
659. Чебаненко Л.О., Лехкун Г.М., Білас В.Р. та ін. Порівняльне дослідження неспецифічного захисту і імунного статусу у ліквідаторів аварії на ЧАЕС, хворих на уролітіаз і калькульозний пієлонефрит // 3-й симпозіум "Діагностика та профілактика негативних наслідків радіації" (Київ, 16-17 грудня 1997 р.): Матер. симпоз.- К., 1997.- С. 269-270.
660. Чебаненко Л.О., Попович І.Л., Саранча С.М., Величко Л.М., Чапля М.М. Нейро-гормональний, метаболічний та імунний статус у дітей та підлітків, що прибувають на курорт Трускавець з радіаційно контрольованих територій // Діагностика та профілактика негативних наслідків радіації: Мат. 3-го симпозіуму (Київ, 16-17 грудня 1997 р.).- К., 1997.- С. 271-273.
661. Чебаненко Л.О., Саранча С.М., Білас В.Р. Стан імунітету у школярів з різною активністю інкорпоровано цезію-137, котрі прибувають на курорт з теренів, забруднених радіонуклідами // Учені Трускавця – жертвам Чорнобиля.- Тези доп. членів асоціації учених м. Трускавця на конф., присв. 15-річчю чорнобильської катастрофи та 20-річчю від. експериментальної бальнеології (3 травня 2001 р.).- Трускавець, 2001.-С.18-20.
662. Чебаненко Л.О., Саранча С.М., Гребінюк О.В. Стан метаболізму у різних категорій дітей та підлітків, котрі мешкають на радіаційно забруднених теренах // Оздоровчі ресурси Карпат і прилеглих регіонів: Матер. конф. з міжнар. участю (Чернівці, 5-6 жовтня 1999 р.).- Чернівці: Буковинська ДМА, 1999.-

С.221-224.
663. Чебаненко Л.О., Саранча С.М., Грінченко Б.В., Подолець Д.Г., Кутельмах М.М., Попович І.Л. Особливості імунного і метаболічного статусів у дітей та підлітків з різними типами вегетативної регуляції, прибуваючих на курорт з радіаційно забруднених теренів // Актуальні питання санаторно-курортного лікування та реабілітації: Матер. доп. н.-пр. конф., присв. 30-річчю санаторію "Прикарпаття" (Трускавець, 10 червня 1998 р.).- Трускавець, 1998.- С. 33-34.
664. Чебаненко Л.О., Саранча С.М., Чебаненко О.І. Особливості імунного статусу школярів з різною активністю інкорпорованого цезію-137, котрі прибувають на реабілітацію на курорт Трускавець з радіаційно забруднених теренів // Укр. бальнеол. журн.- 2001.- № 1.- С. 74-77.
665. Чебаненко Л.О., Флюнт І.С., Чапля М.М. Взаємозв'язки між показниками ліпопероксидації та бактерицидності крові хворих, котрі лікуються на курорті Трускавець // Мед. гідролог. та реабіл.- 1999.- 2, № 1.- С. 46-51.
666. Чебаненко О.І., Попович І.Л., Бульба А.Я. та ін. Жовчогінна дія води "Нафтуся".- К.: Комп'ютерпрес, 1997.- 103 с.
667. Чебаненко О.І., Прокопович Л.Н. Особливості дії бальнеотерапії на курорті Трускавець на фагоцитарну ланку імунітету ліквідаторів аварії на ЧАЕС з різним ступенем імунодисфункції // Укр. бальнеол. журн.- 2003.-№2.- С. 48-51.
668. Чебаненко О.І., Флюнт І.С., Попович І.Л. та ін. Вода Нафтуся і водно-сольовий обмін.- К.: Наукова думка, 1997.- 141 с.
669. Чебаненко О.І., Флюнт І.С., Церковнюк Р.Г., Попович І.Л., Алєксєєв О.І., Києнко В.М. Реабілітація захисно-пристосувальних систем на курорті Трускавець.- К.: ЮНЕСКО-СОЦІО, 2004.- 448 с.
670. Чеботарев В.Ф. Эндокринная регуляция иммуногенеза.- К.: Здоров'я, 1979. - 160 с.
671. Чеботарьова Л.Л. Аналіз викликаних симпатичних шкірних потенціалів // Післярадіаційна енцефалопатія. Експериментальні дослідження та клінічні спостереження / За ред. А.П. Ромоданова.- К.: УНДІНХ, 1993.- С. 171-181.
672. Чернобыльская катастрофа / Под ред. В.Г. Барьяхтара.- К.: Наукова думка, 1995.- 559 с.
673. Черногуз Л.С., Купчинская Е.Г. Состояние некоторых показателей у больных гипертонической болезнью при воздействии ионизирующего излучения // Лік. справа. -1994.- № 5-6.- С. 97-99.
674. Черных В.П., Сапожников И.Г., Зайченко А.В. Химико-фармакологическое обоснование лечебного действия оригинального большого бальзама Биттнера // Клінічна фармація.- 1998.- 2, №2 (спец. випуск).- С. 17-28.
675. Чорнобиль, імунітет, нирки. Вплив факторів чорнобильської катастрофи на імунітет та уролітіаз і опортуністичні інфекції нирок / Флюнт І.С., Попович І.Л., Чебаненко Л.О. та ін.- К.: Комп'ютерпрес, 2001.- 210 с.
676. Чорнобиль. Зона відчуження: Збірник наукових праць.- К.: Наукова думка, 2001.- 547 с.
677. Чумак А.А. Імунний статус потерпілих у віддалений період після аварії на ЧАЕС // Імунологія та алергологія.- 1998.- № 1.- С. 85-90.
678. Чумак А.А., Базыка Д.А. Взаимодействие нервной и иммунной систем при воздействии ионизирующей радиации // Радиационный мониторинг, клинические проблемы, социально-психологические аспекты, демографическая ситуация, малые дозы ионизирующего излучения: Информ. бюлл. / УНИРММЗ и АМ Украины.- К., 1992.- 2, Вип. 2.- С. 106-112.
679. Чумак В.В., Лихтарев И.А., Репин В.С. Дозы облучения участников ликвидации последствий аварии // Чернобыльская катастрофа / Под ред. В.Г. Барьяхтара.- К.: Наукова думка, 1995.- С. 393-396.
680. Шерстюк П.Я. Динаміка імунних показників у хворих на хронічні запальні захворювання біліарної системи при лікуванні мінеральною водою Збручанського родовища // Мед. реабіл., курортол., фізіотер.- 1997.- № 2 (10).- С. 27-30.
681. Шидловский П.Р. Динамика общей заболеваемости населения Беларуси до и после аварии на ЧАЭС (1985-1989 г.г.) // Врач. дело.- 1992.- № 2.- С. 20-22.
682. Шилов В.В., Котельников А.А., Лобанюк Л.Н. Исследование радиозащитных свойств корня солодки // Мат. I н.-пр. конф.- Минск, 1990.- С. 223-228.
683. Шимонко И.Т. Санаторно-курортное лечение и реабилитация детей, подвергшихся радиационному воздействию // Вопр. курортол.- 1993.- № 2.- С. 45-46.
684. Шимонко И.Т. Современное состояние изученности и перспективы использования курортных факторов при оздоровлении лиц из зон повышенной радиации // Проблеми і перспективи подальшого розвитку санаторно-курортної справи.- Тез. доп.- Трускавець, 1991.- С. 192-194.
685. Шимонко И.Т., Гребинюк О.В. Санаторно-курортная реабилитация детей, больных хроническим пиелонефритом, длительно проживающих в радиационно опасных условиях // Лікарська справа.- 1994.- № 1.- С. 48-50.
686. Шимонко І.Т., Гребенюк О.В., Сивохіп І.С. Використання бальнеологічних факторів при реабілітації дітей, які зазнали впливу малих доз радіації // Проблеми санаторно-курортної реабілітації уражених в результаті Чорнобильської аварії на курортах Трускавець і Східниця.- Мат. наук.-пр. конф.- Трускавець, 1992.- С. 35-37.

687. Шишкина Н.В. Эффективность санаторно-курортного лечения больных хроническим гастродуоденитом детей, постоянно проживающих в зоне радионуклидного загрязнения, с учетом адаптационно-приспособительных механизмов организма // Мед. реаб., курортол., фізіотер.- 2001.- № 4 (28).- С. 10-13.
688. Шишкіна В.В., Чеботарьова Е.Д., Зам'ятін С.С., Власенко О.О. Гіпофізарно-тиреоїдні взаємовідношення у ліквідаторів аварії на ЧАЕС та обмеженої групи населення із забрудненого радіонуклідами р-ну Рівненської обл. // УРЖ. -1993.- 1, вип. 4.- С. 239-241.
689. Шубик В.М. Иммунологические исследования в радиационной гигиене.- М.: Энергоатомиздат, 1987.- 143 с.
690. Шубик В.М. Состояние иммунитета при радиационных воздействиях // Гигиена и санитария.- 1989.- № 1.- С. 25-28.
691. Шубик В.М., Левин М.Я. Иммунитет и здоровье спортсменов.- М.: ФиС, 1985.- 175 с.
692. Шубик В.М., Левин М.Я. Иммунологическая реактивность юных спортсменов.- М.: ФиС, 1982.- 136 с.
693. Юхимук Л.М., Зуєва Н.О., Кліменко В.І., Єфімов А.С. Стан системи гемостазу, осмотична резистентність та структура мембран еритроцитів у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС, хворих і нехворих на цукровий діабет II типу // Експер. клін. фізіол. біохім.- 1999.- № 4(8).- С. 73-79.
694. Яковлев Г.М., Новиков В.С., Хавинсон В.Х. Резистентность, стресс, регуляция.- Л.: Наука, 1990.- 238 с.
695. Яковлєв О.О., Бєлікова Н.М., Бобильова О.О. та ін. Морфофункціональний стан тиреоїдної системи дітей з Чернігівської обл. після опромінення щитовидної залози внаслідок аварії на ЧАЕС // УРЖ. - 1994.- 2,вип. 1.- С. 11-13.
696. Яковлєва Є.Б., Шахман Н.В. Особливості перебігу хронічного пієлонефриту у дітей // Урологія.- 2000.- № 4.- С. 74-78.
697. Яременко М.С., Ивасивка С.В., Попович И.Л. и др. Физиологические основы лечебного действия воды Нафтуся.- К.: Наукова думка, 1989.- 144 с.
698. Яременко М.С., Бичкова Н.Г., Морозова З.В., Скітяк С.А. Клініко-імунологічна ефективність привізних вод типу Нафтуся в лікуванні хворих гастро-ентерологічного профілю // Нетрадиційні методи діагностики і лікування в курортній практиці.- Мат. Укр. наук.-практ. конф. з міжнар. уч. (Київ, 9-11 жовтня 1997 р.).- Ч. 1.- К., 1997.- С. 134-138.
699. Яременко М.С., Бичкова Н.Г., Скітяк С.А., Лахін П.В. Тест активного Е-розеткоутворення - ефективний спосіб оцінки біологічної активності лікувальної води Нафтуся // Нетрадиційні методи діагностики і лікування в курортній практиці.- Мат. Укр. наук.-практ. конф. з міжнар. уч. (Київ, 9-11 жовтня 1997 р.).- Ч. 2.- К., 1997.- С. 154-158.
700. Яременко М.С., Флюнт І.С., Лахін П.В., Попович І.Л. Інтегральна оцінка дозозалежного ефекту води "Нафтуся" на водний обмін у собак // Мед. реабіл., курортол., фізіотер.- 1997.- № 2 (10).- С. 36-39.
701. Ярилин А.А. Действие ионизирующей радиации на лимфоциты: Повреждающий и активизирующий эффекты // Иммунология.- 1988.- № 5.- С. 5-11.
702. Ясевич А.П. Исследование химической природы органических ве-ществ и условий их изменения в минеральной воде Нафтуся : Автореф. дис. ... канд. хим. наук.- Ростов н/Д, 1982.- 22 с.
703. Яшвили Г.М., Терукашвили Т.И., Латибашвили З.А. Взаимосвязь физической работоспособности с неспецифическими адаптационными реакциями организма спортсменов // Функциональные резервы и адаптация. Матер. всесоюзн. конф. - К., 1990. - С. 229-231.
704. Abboud H.E. Гистамин и серотонин / Почечная эндокринология / Под ред. M.J. Dunn / Пер. с англ. М.: Медицина, 1987.- С. 559-599.
705. Akagawa G., Abe S., Tansho S. et al. Protection of C3H/HE J mice from development of Candida albicans infection by oral administration of Juzen-taiho-to and its component, Ginseng radix: possible roles of macrophages in the host defense mechanisms // Immunopharmacol. Immunotoxicol.- 1996.- 18(1).- P. 73-89.
706. Aldendelfer M.S., Blashfield R.K. Cluster analysis (Second printing, 1985) // Факторный, дискриминантный и кластерный анализ: Пер. с англ./ Под ред. И.С. Енюкова.- М.: Финансы и статистика, 1989.- С. 139-214.
707. Avramenko A.I. Health conditions of children in the Kiev radion 10 years after the Chernobyl nuclear power plant accident: based on the resulns of health examinations made by Chernobyl Sasakawa Diagostice Center (Kiev Regional Hospital No 2) //Chernobyl: A Decade: Proceedings the Fifth Chernobyl Sasakawa Medical Cooperation Symposium, Kiev, Ukraine, 14-15 Oktober 1996 / Edit. by Yamashita S., Shibata Y.- Amsterdam: Elsevier, 1997.- P. 3-10.
708. Bebeshko V., Kovalenko A., Belyi D. Long term follow-up irradiated persons: Rehabilitation process // The radiological consequences of the Chernobyl accident: Proceedings of the first international conference (Minsk, Belarus, 18-20 March 1996) / Edr. A. Karaoglou, G. Desmet, G.N. Kelly and H.G. Mencel.- Luxemburg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996.- P. 607-609.
709. Belogortseva N.I., Yoon J.Y., Kim K.H. Inhibition of Helicobacter pylori hemagglutination by polysaccharide fractions from roots of Panax ginseng // Planta Med.- 2000.- 66(3).- P. 217-220.
710. Benencia F., Courreges M.C. Nitric oxide and macrophage antiviral extrinsic activity //Immunology.-1999.- 98,N3.-P.363-370.

711. Berczi I. The stress concept and neuroimmunoregulation in modern biology // Stress of life: from molecules to man / Ed. By P. Csermely.- Annals of the NYAS.- Vol. 851.- 1998.- P. 3-12.
712. Berczi I., Bertok L., Chow D.A. Natural Immunity and Neuroimmune Host Defense//Neuroimmodulation. Perspectives at the new millennium / Ed. by A. Conti et al.- Ann. NYAS.- Vol. 917.- NY, 2000.- P. 248-257.
713. Bergmann M., Gornikiewicz A., Sautner T. et al. Attenuation of catecholamine-induced immunosuppression in whole blood from patients with sepsis // Shock.- 1999.- 12, № 6.- P. 421-427.
714. Blažej A., Šuty L. Фенольные соединения растительного происхождения / Пер. со словац. - М.: Мир, 1977. - 240 с.
715. Bloom S.R., Daniel P.M.,Johnston D.I.,Ogawa O., Pratt O.E. Release of glukagon, induced by stress // Q.J. Exp. Physiol. - 1973. - 58, N 1. - P.99-108.
716. Bogdanova T., Bragarnik M., Tronko N.D. et al. The pathology of thyroid cancer in Ukraine post Chernobyl // The radiological consequences of the Chernobyl accident: Proceedings of the first international conference (Minsk, Belarus, 18-20 March 1996) / Edr. A. Karaoglou, G. Desmet, G.N. Kelly and H.G. Mencel.- Luxemburg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996.- P. 785-789.
717. Bosch J.A., de Geus E.J., Veerman E.C. et al. Innate secretory immunity in response to laboratory stressors that evoke distinct patterns of cardiac autonomic activity // Psychosom. Med.- 2003.- 65(2).- P. 245-258.
718. Broerse J.J., Bakker B., Davelaar J. et al. Late organ damage: The effects of single dose TBI on hepatic and renal function in non-human primates and ratients // The radiological consequences of the Chernobyl accident: Proceedings of the first international conference (Minsk, Belarus, 18-20 March 1996) / Edr. A. Karaoglou, G. Desmet, G.N. Kelly and H.G. Mencel.- Luxemburg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996.- P. 611-617.
719. Brundig P., Berg W., Schneider H.-J. Stress und Harnsteinbildungsrisiko. II. Der Einfluss von Stress auf litholytische Harnsubstanzen // Urol. int.- 1981.- 36, №4.- S. 265-273.
720. Bugai A., Baryakchtar V.G., Baran N. et al. ESR/tooth enamel dosimetry application to Chernobyl case: individual retrospective dosimetry of the liquidators and wild animals // The radiological consequences of the Chernobyl accident: Proceedings of the first international conference (Minsk, Belarus, 18-20 March 1996) / Edr. A. Karaoglou, G. Desmet, G.N. Kelly and H.G. Mencel.- Luxemburg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996.- P. 1049-1052.
721. Cavagnaro J. Molecular basis for the bidirectional modulation of the neuroendocrine and the immune systems (Review) // Year Immunol.- 1986.- 2.- P. 303-322.
722. Cavallotti C., Artico M., Cavallotti D. Occurrence of adrenergic nerve fibers and of noradrenaline in thymus gland of juvenile and aged rats //Immunol. Lett.-1999.-70,N1.-P.53-62.
723. Cellular immunity and sterols in nonatopic chronical asthma patients / Panchyshyn J., Panchyshyn M., Al-Qdeimat Y., Radchenko E., Kazmirchuk T. // Final programme and abstract book 6 Interscience World Conferention on Inflammation, Antirheumatics, Analgesics, Immunomodulators. - Geneva, 1995. -P. 71.
724. Chan T.W., But P.P., Cheng S.W. et al. Differentiation and authentication of Panax ginseng, Panax quinquefolius, and ginseng products by using HPLC/MS // Anal. Chem.- 2000.- 72(6).- P. 1281-1287.
725. Chatterjee P.K., Hawksworth G.M., McLay J.S. Cytokine-stimulated nitric oxide production in the human renal proximal tubule and its modulation by natriuretic peptides: A novel immunomodulatory mechanism? //Exp. Nephrol.-1999.-7,N5-6.-P.438-448.
726. Chen X., Gillis C.N., Moalli R.Vascular effects of ginsenosides in vitro // Br. J. Pharmacol.- 1984.- 82(2).- P. 485-491.
727. Chernyshova E.V., Starostin V.I. Morphological studies of peripheral blood cells // Consequences of the Chernobyl Catastrophe: Environmental Health / Edit. by Zakharov V.M., Krysanov E.Y.- Moskow, 1996.- P. 84-86.
728. Chesnokova V., Melmed S. Minireview: Neuro-immuno-endocrine modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis by gp130 signaling molecules (Review) // Endocrinology.- 2002.- 143(5).- P. 1571-1574.
729. Chong S.K., Brown H.A., Rimmer E. et al. In vitro effect of Panax ginseng on phytohaemagglutinin-induced lymphocyte transformation // Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.- 1984.- 73(3).- P. 216-220.
730. Chong S.K., Oberholzer V.G. Ginseng - is there a use in clinical medicine? // Postgrad. Med. J.- 1988.- 64(757).- P. 841-846.
731. Chrousos G.P. Stressors, stress and neuroendocrine integration of the adaptive response.-The 1997 Hans Selye memorial lecture //Stress of life: from molecules to man / Ed. By P. Csermely.- Annals of the NYAS.- Vol. 851.- 1998.- P. 311-335.
732. Chrousos G.P. The Stress Response and Immune Function: Clinical Implications: Novera H. Spector Lecture //Neuroimmodulation. Perspectives at the new millennium / Ed. by A. Conti et al.- Ann. NYAS.- Vol. 917.- NY, 2000.- P.38-67.
733. Chubarev V.N., Rubtsova E.R., Filatova I.V. Immunotropic effect of a tincture of the tissue culture biomass of ginseng cells and of an Eleutherococcus extract in mice // Farmakol. Toksikol.- 1989.- 52(2).- P. 55-59.
734. Chumak V.V., Sholom S.V., Likhtarev I.A. Some results of the retrospective dose reconstruction for selected groups of exposed population in Ukraine // The radiological consequences of the Chernobyl accident: Proceedings of the first international conference (Minsk, Belarus, 18-20 March 1996) / Edr. A. Karaoglou, G.

Desmet, G.N. Kelly and H.G. Mencel.- Luxemburg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996.- P. 1059-1062.
735. Concha C., Hu S., Holmberg O. The proliferative responses of cow stripping milk and blood lymphocytes to pokeweed mitogen and ginseng in vitro // Vet. Res.- 1996.- 27(2).- P. 107-115.
736. Cox T. Стресс. /Пер. с англ.- М.: Медицина, 1981. - 216 с.
737. Curbakova E., Dzerve B., Eglite M. et al. Health status and follow-up of the Chernobyl nuclear power plant accident liquidators in Latvia // The radiological consequences of the Chernobyl accident: Proceedings of the first international conference (Minsk, Belarus, 18-20 March 1996) / Edr. A. Karaoglou, G. Desmet, G.N. Kelly and H.G. Mencel.- Luxemburg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996.- P. 929-934.
738. Dardenne M. Role of thymic peptides as transmitters between the neuroendocrine and immune systems //Ann. Med.-1999.-31, Suppl.2.-P.34-39.
739. Downing J.E., Miyan J.A. Neural immunoregulation: emerging roles for nerves in immune homeostasis and disease (Review) // Immunol. Today.- 2000.- 21(6).- P. 281-289.
740. Dunn M.J. Почечные простагландины // Почечная эндокринология / Под ред. M.J. Dunn / Пер. с англ. М.: Медицина, 1987.- С. 11-110.
741. Engels H.J., Fahlman M.M., Wirth J.C. Effects of ginseng on secretory IgA, performance, and recovery from interval exercise // Med. Sci. Sports Exerc. 2003.- 35(4).- P. 690-696.
742. Eze M.O., Yuan L., Crawford R.M. et al. Effects of opsonization and gamma interferon on growth of Brucella melitensis 16M in mouse peritoneal macrophages in vitro // Infect. Immun.- 2000.- 68, № 1.- P. 257-263.
743. Ferone D., van Hagen P.M., Colao A. et al. Somatostatin receptors in the thymus //Ann. Med.-1999.-31,Suppl.2.-P.28-33.
744. Fleming S.D., Leenen P.J., Freed J.H., Campbell P.A. Surfase interleukin-10 inhibits listericidal activity by primary macrophages // J. Leukoc. Biol.- 1999.- 66,N6.- P. 961-967.
745. Forslund T., Welin M.J., Laasonen L. et al. Peripheral blood lymphocite subsents in radiologists exposed to ionizing radiation // Acta Radiat. Oncol.-1985.- 24.- P. 415-417.
746. Gao Y., Chen Y., Wang B. Research on the mechanism of Yin-enriching and Qi-reinforcing, strengthening body and tonification deficiency syndrome action of radix Panacis quinquefolii // Zhong Yao Cai.- 1998.-21(12).- P. 621-624.
747. Greisen J., Hokland M., Grofte T. et al. Acute pain induces an instant increase in natural killer cell cytotoxicity in humans and this response is abolished by local anaesthesia // Br. J. Anaesth.- 1999.- 83, N2.- P. 235-240.
748. Guidi L., Tricerri A., Vangeli M. et al. Neuropeptide Y plasma levels and immunological changes during academic stress //Neuropsychobiology.-1999.-40,N4.-P.188-195.
749. Gurlo T., Kawamura K., von Grafenstein H. Role of inflamatory infiltrate in activation and effector function of cloned islet reactive nonobese diabetic CD8+ T cells: involvement of a nitric oxide-dependent pathway //J. Immunol.-1999.-163,N11.-P.5770-5780.
750. Hansch C. Quantitative relationships between lipophilhilic charakter and drug metabolism // Drug metab. Revs. - 1972. - 1. - P. 1-14.
751. Harrington E.C. (1965) – Цит.за: Гапонюк П.Я., Рубинов Б.Е., Шерковина Т.Ю, Рубинова А.А. Многокритериальный анализ и его применение для оценки эффективности акупунктурной терапии // Вопр.курортол.- 1985,- № 4.- С. 37-39.
752. Health consequences of the Chernobyl accident. Results of the IPHECA pilot projects programmes: Summary report.- Geneva: WHO, 1995.- 40 p.
753. Hofland L.J., van Hagen P.M., Lamberts S.W. Functional role of somatostatin receptors in neuroendocrine and immune cells //Ann. Med.-1999.-31, Suppl.2.-P.23-27.
754. Hoft D.F., Schnapp A.R., Eickhoff C.S., Roodman S.T. Involvement of CD4 (+) Th1 cells in systemic immunity protective against primary and secondary challenges with Trypanosoma cruzi // Infect. Immun.- 2000.- 68, № 1.- P. 197-204.
755. Hu S., Concha C., Cooray R., Holmberg O. Ginseng-enhanced oxidative and phagocytic activities of polymorphonuclear leucocytes from bovine peripheral blood and stripping milk // Vet. Res.- 1995.- 26(3).- P. 155-161.
756. Hu S., Concha C., Johannisson A. et al. Effect of subcutaneous injection of ginseng on cows with subclinical Staphylococcus aureus mastitis // J. Vet. Med. B. Infect. Dis. Vet. Public Health.- 2001.- 48(7).- P. 519-528.
757. Hu S., Concha C., Lin F., Persson Waller K. Adjuvant effect of ginseng extracts on the immune responses to immunisation against Staphylococcus aureus in dairy cattle // Vet. Immunol. Immunopathol.- 2003.- 91(1).- P. 29-37.
758. Isaeva E.I., Vyazov S.O. Amphibians. Immune Status. General assessment of immune status // Consequences of the Chernobyl Catastrophe: Environmental Health / Edit. by Zakharov V.M., Krysanov E.Y.- Moskow, 1996.- P. 52-59.
759. Isaeva E.I., Vyazov S.O. Mammals. Immune status. General assessment of immune status // Consequences of the Chernobyl Catastrophe: Environmental Health / Edit. by Zakharov V.M., Krysanov E.Y.- Moskow, 1996.- P. 80-84.

760. Ivanov V. Health status and follow up of the liquidators in Russia // The radiological consequences of the Chernobyl accident: Proceedings of the first international conference (Minsk, Belarus, 18-20 March 1996) / Edr. A. Karaoglou, G. Desmet, G.N. Kelly and H.G. Mencel.- Luxemburg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996.- P. 861-870.
761. Ivasivka S., Sklyarov A., Beyda R., Popovych I., Zuk I. Influence of small doses of an internal irradiation on activity proteolytics enzymes of digestive system in conditions latory mechanisms of experiment // International conference "Neuro-humoral and cellular regulation of digestion processes".- Lviv, 2003.- P. 36-36.
762. Izrael Yu. A., De Cort M., Jones A.R. et al. The Atlas of Caesium-137 contamination of Europe after the Chernobyl accident // The radiological consequences of the Chernobyl accident: Proceedings of the first international conference (Minsk, Belarus, 18-20 March 1996) / Edr. A. Karaoglou, G. Desmet, G.N. Kelly and H.G. Mencel.- Luxemburg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996.- P. 1-10.
763. Jie Y.H., Cammisuli S., Baggiolini M. Immunomodulatory effects of Panax Ginseng C.A. Meyer in the mouse // Agents. Actions.- 1984.-15(3-4).- P. 386-391.
764. Jondal M., Holm G., Wigzell H. Surface markers on human T and B lymphocytes. I. A large population of lymphocytes forming nonimmune rosettes with sheep red blood cells // J. Exp. Med.- 1972.- 136, № 2.- P. 207-215.
765. Ju G.S., Liu S.Z., Liu W.H. et al. The effect of low versus higth dose radiation on the immune system // // Chernobyl: A Decade: Proceedings the Fifth Chernobyl Sasakawa Medical Cooperation Symposium, Kiev, Ukraine, 14-15 Oktober 1996 / Edit. by Yamashita S., Shibata Y.- Amsterdam: Elsevier, 1997.- P. 75.
766. Karevskaya I.V., Fokina M.M., Kozyreva E.A. et al. Hematological findings of the Chernobyl Sasakawa Health and Medical Cooperation Project // Chernobyl: A Decade: Proceedings the Fifth Chernobyl Sasakawa Medical Cooperation Symposium, Kiev, Ukraine, 14-15 Oktober 1996 / Edit. by Yamashita S., Shibata Y.- Amsterdam: Elsevier, 1997.- P. 45-58.
767. Karkanitsa L.V. Radiation damage to hematopoiesis: what do we know better?// Radiation Injury and the Chernobyl Catastrophe: International Consortium for Research on the Health Effects of Radiation / Edit. by Dainiak N., Schull W.J., Karkanitsa L., Aleinikova O.A.- Miamisburg: Alpha Med Press, 1997.- P. 71-73.
768. Kenarova B., Neychev H., Hadjiivanova C., Petkov V.D. Immunomodulating activity of ginsenoside Rg1 from Panax ginseng // Jpn. J. Pharmacol.- 1990.- 54(4).- P. 447-454.
769. Kim D.S., Oh S.R., Lee I.S. et al. Anticomplementary activity of ginseng saponins and their degradation products // Phytochemistry.- 1998.- 47(3).- P. 397-399.
770. Kim J.O., Mueller Ch. W. Factor analysis: statistical methods and practical issues (elevent printing, 1986) // Факторный, дискриминантный и кластерный анализ: Пер. с англ./ Под ред. И.С.Енюкова.- М.: Финансы и статистика, 1989.- С.5-77.
771. Kim K.H., Lee Y.S., Jung I.S. et al. Acidic polysaccharide from Panax ginseng, ginsan, induces Th1 cell and macrophage cytokines and generates LAK cells in synergy with rIL-2 // Planta Med.- 1998.- 64(2).- P. 110-115.
772. Kipper-Galperin M., Galilly R., Danenberg H.D., Brenner T. Dehydroepiandrosterone sellectively inhibits production of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 in astrocytes // Int. J. Dev. Neurosci.- 1999.- 17, № 8.- P. 765-775.
773. Klimenko V., Dyagil I., Yukhimuk L. et al. The hematopoetic system of the acute radiation syndrome reconvalescents in post-accidental period // The radiological consequences of the Chernobyl accident: Proceedings of the first international conference (Minsk, Belarus, 18-20 March 1996) / Edr. A. Karaoglou, G. Desmet, G.N. Kelly and H.G. Mencel.- Luxemburg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996.- P. 637-639.
774. Kolpakov V.V., Fateeva N.M., Rybtsova T.N. Systemic reactions of haemostasis, haemodynamics, blood lipids and thrombocyte membrane state in watch labour in the trans-polar region. // Int. J. Circumpolar. Health. – 2001. – V. 60, № 4. – P. 525 – 533.
775. Kopp S. Neuroendocrine, immune, and local responses related to temporomandibular disorders (Review) // J. Orofac. Pain.- 2001.- 15(1).- P. 9-28.
776. Korneva E.A. Beginnings and main directions of psychoneuroimmunology (Review) // Int. J. Psychophysiol.- 1989.- 7(1).-P. 1-18.
777. Kortmann B., Fischer R., Shaverda V.F. et al. ^{137}Cs radiation burden on children from a highly contaminated area of Belarus // The radiological consequences of the Chernobyl accident: Proceedings of the first international conference (Minsk, Belarus, 18-20 March 1996) / Edr. A. Karaoglou, G. Desmet, G.N. Kelly and H.G. Mencel.- Luxemburg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996.- P. 1041-1044.
778. Krissenko N. Overview of 1993 research achivities in Belarus related to the Chernobyl accident // Radiation Injury and the Chernobyl Catastrophe: International Consortium for Research on the Health Effects of Radiation / Edit. by Dainiak N., Schull W.J., Karkanitsa L., Aleinikova O.A.- Miamisburg: Alpha Med Press, 1997.- P. 207-210.
779. Lazar G. Stress: from concept to modern immunology // Stress of life: from molecules to man / Ed. By P. Csermely.- Annals of the NYAS.- Vol. 851.- 1998.- P. 16-18.
780. Lee E.J., Ko E., Lee J. et al. Ginsenoside Rg1 enhances CD4(+) T-cell activities and modulates Th1/Th2 differentiation // Int. Immunopharmacol.- 2004.- 4(2).- P. 235-244.

781. Lee J.H., Lee J.S., Chung M.S., Kim K.H. In vitro anti-adhesive activity of an acidic polysaccharide from Panax ginseng on Porphyromonas gingivalis binding to erythrocytes // Planta Med.- 2004.- 70(6).- P. 566-568.
782. Lee J.H., Park E.K., Uhm C.S. et al. Inhibition of Helicobacter pylori adhesion to human gastric adenocarcinoma epithelial cells by acidic polysaccharides from Artemisia capillaris and Panax ginseng // Planta Med.- 2004.- 70(7).- P. 615-619.
783. Lee T.K., Allison R.R., O'Brien K.F. et al. Ginseng reduces the micronuclei yield in lymphocytes after irradiation // Mutat. Res.- 2004.- 557(1).- P. 75-84.
784. Lee Y.S., Chung I.S., Lee I.R. et al. Activation of multiple effector pathways of immune system by the antineoplastic immunostimulator acidic polysaccharide ginsan isolated from Panax ginseng // Anticancer Res.- 1997.- 17(1A).- P. 323-331.
785. Levite M. Nerve-Driven Immunity: The Directs Effects of Neurotransmitters on T-Cell Function //Neuroimmodulation. Perspectives at the new millennium / Ed. by A. Conti et al.- Ann. NYAS.- Vol. 917.- NY, 2000.- P. 307-321.
786. Lim D.S., Bae K.G., Jung I.S. et al. Anti-septicaemic effect of polysaccharide from Panax ginseng by macrophage activation // J. Infect.- 2002.- 45(1).- P. 32-38.
787. Lim T.S., Na K., Choi E.M. et al. Immunomodulating activities of polysaccharides isolated from Panax ginseng // J. Med. Food.- 2004.- 7(1).- P. 1-6.
788. Limatibul S., Shore A., Dosch H.M., Gelfand E.W., Theophylline modulation of E-rosette formation: an indicator of T-cell maturation // Clin. Exp. Immunol.- 1978.- 33, № 3.- P. 503-513.
789. Ling C., Li Y., Zhu X. et al. Ginsenosides may reverse the dexamethasone-induced down-regulation of glucocorticoid receptor // Gen. Comp. Endocrinol.- 2005.- 140(3).- P. 203-209.
790. Liu Z.Q., Luo X.Y., Liu G.Z. et al. In vitro study of the relationship between the structure of ginsenoside and its antioxidative or prooxidative activity in free radical induced hemolysis of human erythrocytes // J. Agric. Food. Chem.- 2003.- 51(9).- P. 2555-2558.
791. Lloyd D.C., Edwards A.A., Leonard A. et al. Chromosomal aberrations in human lymphocytes induced in vitro by very low doses of X-raze // Int. J. Radiation. Biol., 1992.- 61 № 3.- P. 335-343.
792. Lloyd D.C., Edwards A.A., Sevan'kaev A.V. et al. Retrospective dosimetry by chromosomal analysis // The radiological consequences of the Chernobyl accident: Proceedings of the first international conference (Minsk, Belarus, 18-20 March 1996) / Edr. A. Karaoglou, G. Desmet, G.N. Kelly and H.G. Mencel.- Luxemburg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996.- P. 965-973.
793. Luckey T.D. Hormesis with ionizing radiation.- Florida, 1980.- 222 p.
794. Luo Y.M., Cheng X.J., Yuan W.X. Effects of ginseng root saponins and ginsenoside Rb1 on immunity in cold water swim stress mice and rats // Zhongguo Yao Li Xue Bao.- 1993.- 14(5).- P. 401-404.
795. Luxton R.W. Effect of irradiation on the kidney // Disease of the Kidney.- Boston, 1971.-Vol. 2.- P. 1049-1070.
796. Ma L., Zhou Z.L., Yang Q. Study on effect of polysaccharides of ginseng on peripheral blood mononuclear cell induced interleukin-2 production and activity of its receptors in vitro // Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.- 1995.- 15(7).- P. 411-413.
797. Mancini G., Carbonasa A., Heremans J. Immunochemical quantitation of antigens by simple radial immunodiffusion // Immunochemistry.- 1965.- №1.- P. 235-264.
798. Mantani N., Sakai S., Kogure T. et al. Herbal medicine and false-positive results on lymphocyte transformation test // Yakugaku Zasshi.- 2002.- 122(6).- P. 399-402.
799. Marchetti B., Gallo F., Farinella Z. et al. Gender, neuroendocrine-immune interactions and neuron-glial plasticity. Role of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) (Review) // Ann. N. Y. Acad. Sci.- 2000.- 917.- P. 678-709.
800. Markovic L. Interaction involving the thymus and the hypothalamus-pituitary axis, immunomodulation by hormones (Review) // Srp. Arh. Celok. Lek.- 2004.- 132(5-6).- P. 187-193.
801. Matera L., Contarini M., Bellone G. et al. Up-modulation of interferon-gamma mediates the enhancement of spontanous cytotoxicity in prolactin-activated natural killer cells //Immunology.-1999.-98,N3.-P.386-392.
802. Matera L.,Geuna M., Pastore C. et al. Expression of prolactin and prolactin receptors by non - Hodgkin's lymphoma cells // Int. J. Cancer.- 2000.- 85, № 1.- P. 124-130.
803. Miller T.E., Scott L., Stewart E., North D. Modification by suppressor cells and serum factors of the cell-mediated immune response in experimental pyelonephritis // J. Clin. Invest.- 1978.- 61.- P. 964-972.
804. Miller T.E., Stewart E., North D. Immunobacteriological aspects of pyelonephritis // Cont. Nephrol.- 1979.- 16.- P. 11-15.
805. Mizruchin A., Gold I., Krasnov I. et al. Comparison of the effects of dopaminergic and serotonergic activity of the immune system //J. Neuro-immunology.-1999.-101,N2.-P.201-204.
806. Mizuno M., Yamada J., Terai H. et al. Differences in immunomodulating effects between wild and cultured Panax ginseng // Biochem. Biophys. Res. Commun.- 1994.- 200(3).- P. 1672-1678.
807. Nakamura J., Takada S., Ohtsuka N., Heya T. et al. An assess ment of gastric ulcers in vivo: enhancement of urinary recovery after oral administration of phenolsulfonphtalein in rats // J. Parm. Dyn. - 1984. - 7, N 7. - P. 485-491.

808. Nakaya T.A., Kita M., Kuriyama H. et al. Panax ginseng induces production of proinflammatory cytokines via toll-like receptor // J. Interferon Cytokine Res.- 2004.- 24(2).- P. 93-100.
809. Naskalski J.W. Strategie racjonalizacij wykorystania badan laboratoryjnych. // Medycyna practyczna. – 1997. - № 7 – 8. – P. 206.
810. Ng T.B., Liu F., Wang H.X. The antioxidant effects of aqueous and organic extracts of Panax quinquefolium, Panax notoginseng, Codonopsis pilosula, Pseudostellaria heterophylla and Glehnia littoralis // J. Ethnopharmacol.- 2004.- 93(2-3).- P. 285-288.
811. Nikiforova N.V., Nedozhdy A.V., Semushina S.V. et al. Findings of the Chernobyl Sasakawa Health and Medical Cooperation Project: goiter and iodine around Chernobyl // Chernobyl: A Decade: Proceedings the Fifth Chernobyl Sasakawa Medical Cooperation Symposium, Kiev, Ukraine, 14-15 Oktober 1996 / Edit. by Yamashita S., Shibata Y.- Amsterdam: Elsevier, 1997.- P. 85-92.
812. Oh G.S., Pae H.O., Choi B.M. et al. 20(S)-Protopanaxatriol, one of ginsenoside metabolites, inhibits inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expressions through inactivation of nuclear factor-kappaB in RAW 264.7 macrophages stimulated with lipopolysaccharide // Cancer Lett.- 2004.- 205(1).- P. 23-29.
813. Okeanov A.E., Cardis E., Antipova S.I. et al. Health status and follow up of the liquidators in Belarus // The radiological consequences of the Chernobyl accident: Proceedings of the first international conference (Minsk, Belarus, 18-20 March 1996) / Edr. A. Karaoglou, G. Desmet, G.N. Kelly and H.G. Mencel.- Luxemburg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996.- P. 851-859.
814. Park E.K., Choo M.K., Han M.J., Kim D.H. Ginsenoside Rh1 possesses antiallergic and anti-inflammatory activities // Int. Arch. Allergy Immunol.- 2004.- 133(2).- P. 113-120.
815. Park E.K., Choo M.K., Kim E.J. et al. Antiallergic activity of ginsenoside Rh2 // Biol. Pharm. Bull.- 2003.- 26(11).- P. 1581-1584.
816. Prisyazhniuk A., Fedorenko Z., Okeanov A. et al. Epidemiology of cancer in population living in contaminated territories of Ukraine, Belarus, Russia after the Chernobyl accident // The radiological consequences of the Chernobyl accident: Proceedings of the first international conference (Minsk, Belarus, 18-20 March 1996) / Edr. A. Karaoglou, G. Desmet, G.N. Kelly and H.G. Mencel.- Luxemburg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996.- P. 909-921.
817. Pronin A.V., Deyeva A.V., Nikolaeva T.N. et al. Assessment of functional activity of immune system // Consequences of the Chernobyl Catastrophe: Environmental Health / Edit. by Zakharov V.M., Krysanov E.Y.- Moskow, 1996.- P. 86-95.
818. Pruett S.B. Quantitative aspects of stress-induced immunomodulation (Review) // Int. Immunopharmacol.- 2001.- 1(3).- P. 507-520.
819. Pyatak O.A. The Chernobyl catastrophe and population health: the state of knowledge in 1993 // Radiation Injury and the Chernobyl Catastrophe: International Consortium for Research on the Health Effects of Radiation / Edit. by Dainiak N., Schull W.J., Karkanitsa L., Aleinikova O.A.- Miamisburg: Alpha Med Press, 1997.- P. 125-128.
820. Remennik L.V., Starinsky V.V., Mokina V.D. et al. Malignant neoplasms on the territories of Russia damaged owing to the Chernobyl accident // The radiological consequences of the Chernobyl accident: Proceedings of the first international conference (Minsk, Belarus, 18-20 March 1996) / Edr. A. Karaoglou, G. Desmet, G.N. Kelly and H.G. Mencel.- Luxemburg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996.- P. 825-828.
821. Remmer H. The role of the liver in drugs metabolism // Amer. J. Med.- 1970. - 49. - P. 617-629.
822. Rivera E., Hu S., Concha C. Ginseng and aluminium hydroxide act synergistically as vaccine adjuvants // Vaccine.- 2003.- 21(11-12).- P. 1149-1157.
823. Roosendaal R., Vellenga E., Postma D.S. et al. Nitric oxide selectively decreases interferon-gamma expression by activated human T lymphocytes via a cGMP-independet mechanism //Immunology.-1999.-98,N3.-P.393-399.
824. Saiko A.S., Goncharenko O.E., Daniliuk V.V. et al. Findings of the Chernobyl Sasakawa Health and Medical Cooperation Project: abnormal thyroid echodenity and autoimune thyroid diseases around Chernobyl // Chernobyl: A Decade: Proceedings the Fifth Chernobyl Sasakawa Medical Cooperation Symposium, Kiev, Ukraine, 14-15 Oktober 1996 / Edit. by Yamashita S., Shibata Y.- Amsterdam: Elsevier, 1997.- P. 73-84.
825. Santoni G., Cantalamessa F., Spreghini E. et al. Alterations of T cell distribution and functions in prenatally cypermethrin exposed rats: possible involvement of catecholamines // Toxycology.- 1999.- 138, № 3.- P. 175-187.
826. Sasagawa S., Yoshimoto Y., Toyota E. et al. Phagocytic and bactericidial activities of leucocytes in whole blood from atomic bomb survivors // Radiat. Res.- 1990.- 124, № 1.- P. 103-106.
827. Scaglione F., Ferrara F., Dugnani S. et al. Immunomodulatory effects of two extracts of Panax ginseng C.A. Meyer // Drugs Exp. Clin. Res.- 1990.- 16(10).- P. 537-542.
828. Schauenstein K., Felsner P., Rinner I. et al. ***In Vivo*** Immunomodulation by Peripheral Adrenergic and Cholinergic Agonists/Antagonists in Rat and Mouse Models //Neuroimmodulation. Perspectives at the new millennium / Ed. by A. Conti et al.- Ann. NYAS.- Vol. 917.- NY, 2000.- P. 618-627.
829. See D.M., Broumand N., Sahl L., Tilles J.G. In vitro effects of echinacea and ginseng on natural killer and antibody-dependent cell cytotoxicity in healthy subjects and chronic fatigue syndrome or acquired immunodeficiency syndrome patients // Immunopharmacology.- 1997.- 35(3).- P. 229-235.

830. Selye H. От мечты к открытию. - М.: Прогресс,1987. - 367 с.
831. Selye H. Очерки об адаптационном синдроме. - М.:Медгиз, 1960.- 254 с.
832. Selye H. Стресс без дистресса.-М.:Прогресс,1979.-126 с.
833. Shanks N., Moore P.M., Perks P., Lightman S.L. Alterations in hypothalamic-pituitary-adrenal function correlated with the onset of murine SLE in MRL + / + and lpr / lpr mice // Brain Behav. Immun.- 1999.- 13, № 4.- P. 348-360.
834. Shin J.Y., Song J.Y., Yun Y.S. et al. Immunostimulating effects of acidic polysaccharides extract of Panax ginseng on macrophage function // Immunopharmacol. Immunotoxicol.- 2002.- 24(3).- P. 469-482.
835. Song J.Y., Han S.K., Son E.H. et al. Induction of secretory and tumoricidal activities in peritoneal macrophages by ginsan // Int. Immunopharmacol.- 2002.- 2(7).- P. 857-865.
836. Song Z., Wu H., Mathee K. et al. Gerimax ginseng regulates both humoral and cellular immunity during chronic Pseudomonas aeruginosa lung infection // J. Altern. Complement. Med.- 2002.- 8(4).- P. 459-466.
837. Song Z.J., Johansen H.K., Faber V., Hoiby N. Ginseng treatment enhances bacterial clearance and decreases lung pathology in athymic rats with chronic P. aeruginosa pneumonia // APMIS.- 1997.- 105(6).- P. 438-444.
838. Souchkaevitch G., Lyasko L. Investigation of the impact of radiation dose on gormones biologically active metabolites and immunoglobulins in Chernobyl accident recovery workers // Radiation Injury and the Chernobyl Catastrophe: International Consortium for Research on the Health Effects of Radiation / Edit. by Dainiak N., Schull W.J., Karkanitsa L., Aleinikova O.A.- Miamisburg: Alpha Med Press, 1997.- P. 151-154.
839. St-Denis A., Caouras V., Gervais F., Descoteaux A. Role of protein kinase C-alpha in the control of infection by intracellular pathogens in macrophages // J. Immunol.- 1999.- 163, № 10.- P. 5505-5511
840. Stress of life: from molecules to man / Ed. By P. Csermely.- Annals of the NYAS.- Vol. 851.- 1998.- 547 p.
841. Suh S.O., Kroh M., Kim N.R. et al. Effects of red ginseng upon postoperative immunity and survival in patients with stage III gastric cancer // Am. J. Chin. Med.- 2002.- 30(4).- P. 483-494.
842. Szabo C. Regulation of the expression of the inducible isoform of nitric oxide synthase by glucocorticoids // Stress of life: from molecules to man / Ed. By P. Csermely.- Annals of the NYAS.- Vol. 851.- 1998.- P. 336-341.
843. Szepesi T., Fliedner T.M. Reversible und irreversible Schaedigung der Haemopoese nach unerwarteter Ganzkoerperbesttrachlung: Merkmale im peripheren Blut // Wien. Klin. Wochenschr.- 1989.- 101, № 9.- 309-313.
844. Takagi K., Okabe S. The effect of drugs on the production and recoveri processes of the stress ulcer // Japan. J. Pharmacol. - 1968.- 18. - P. 9-18.
845. The radiological consequences of the Chernobyl accident: Proceedings of the first international conference (Minsk, Belarus, 18-20 March 1996) / Edr. A. Karaoglou, G. Desmet, G.N. Kelly and H.G. Mencel.- Luxemburg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996.- 1192 p.
846. Tolochko G.V., Ivanov E.P., Okeanov A.E. et al. Hemoblastoses of the Chernobyl accident clean-up workers and the population in Belarus // The radiological consequences of the Chernobyl accident: Proceedings of the first international conference (Minsk, Belarus, 18-20 March 1996) / Edr. A. Karaoglou, G. Desmet, G.N. Kelly and H.G. Mencel.- Luxemburg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996.- P. 633-636.
847. Tomoda M., Hirabayashi K., Shimizu N. et al. The core structure of ginsenan PA, a phagocytosis-activating polysaccharide from the root of Panax ginseng // Biol. Pharm. Bull.- 1994.- 17(9).- P. 1287-1291.
848. Tomoda M., Takeda K., Shimizu N. et al. Characterization of two acidic polysaccharides having immunological activities from the root of Panax ginseng // Biol. Pharm. Bull.- 1993.- 16(1).- P. 22-25.
849. Tronko N., Bogdanova T., Komissarenko I. et al. Thyroid cancer in children and adolescents in Ukraine after the Chernobyl accident (1986-1995) // The radiological consequences of the Chernobyl accident: Proceedings of the first international conference (Minsk, Belarus, 18-20 March 1996) / Edr. A. Karaoglou, G. Desmet, G.N. Kelly and H.G. Mencel.- Luxemburg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996.- P. 683-690.
850. Tronko N.D. Summary of the 10-years observation of thyroid disorders among Ukrainian children who were exposed to ionizing radiation after the Chernobyl disaster: tasks for the future // Chernobyl: A Decade: Proceedings the Fifth Chernobyl Sasakawa Medical Cooperation Symposium, Kiev, Ukraine, 14-15 Oktober 1996 / Edit. by Yamashita S., Shibata Y.- Amsterdam: Elsevier, 1997.- P. 11-14.
851. Ulmer H., Bruck K., Waldek F., Hart O., Thews G. Физиология человека: В 4-х томах. Т. 4. Пер. с англ. / Под ред. Р.Шмидта и Г.Тевса. - М.: Мир, 1986. - 312 с.
852. Vizi E. Receptor-mediated local fine-tuning by noradrenergic innervation of neuroendocrine and immune systems // Stress of life: from molecules to man / Ed. By P. Csermely.- Annals of the NYAS.- Vol. 851.- 1998.- P. 388-396.
853. Wang H., Actor J.K., Indrigo J. et al. Asian and Siberian ginseng as a potential modulator of immune function: an in vitro cytokine study using mouse macrophages // Clin. Chim. Acta.- 2003.- 327(1-2).- P. 123-128.
854. Wang M., Guilbert L.J., Ling L. et al. Immunomodulating activity of CVT-E002, a proprietary extract from North American ginseng (Panax quinquefolium) // J. Pharm. Pharmacol.- 2001.- 53(11).- P. 1515-1523.
855. Webb L. Ингибиторы ферментов и метаболизма / Пер. с англ.- М..: Мир, 1966.- 862 с.
856. Wilder J.F. Stimulus and response: the low of initial value.- Bristol: J. Wright and Sous Ltd., 1967.- 352 p.

857. Williams M.V. The cellular basis of renal injury by radiation // Brit. J. Cancer.- 1986.- 53, Suppl. 7.- P. 257-264.
858. Wybran J., Fudenberg H.H. Rosette formation, a test for cellular immunity // Trans. Assoc. Am. Physicians.- 1971.- 84.- P. 239-247.
859. Yun Y.S., Lee Y.S., Jo S.K., Jung I.S. Inhibition of autochthonous tumor by ethanol insoluble fraction from Panax ginseng as an immunomodulator // Planta Med.- 1993.- 59(6).- P. 521-524.
860. Yun Y.S., Moon H.S., Oh Y.R. et al. Effect of red ginseng on natural killer cell activity in mice with lung adenoma induced by urethan and benzo(a)pyrene // Cancer. Detect. Prev. Suppl.- 1987.- 1.- P. 301-309.
861. Zak K.P., Gruzov M.A., Bolshova E.V. et al. Immunologic status of children with thyroid cancer leaving near Chernobyl // The radiological consequences of the Chernobyl accident: Proceedings of the first international conference (Minsk, Belarus, 18-20 March 1996) / Edr. A. Karaoglou, G. Desmet, G.N. Kelly and H.G. Mencel.- Luxemburg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996.- P. 821-823.
862. Zakharov V.M., Krysanov E.Yu., Pronin A.V. Methodology of Assessing Health of the Environment // Consequences of the Chernobyl Catastrophe: Environmental Health / Edit. by Zakharov V.M., Krysanov E.Y.- Moskow, 1996.- P. 22-32.
863. Zhang C., Yang X., Xu L. Immunomodulatory action of the total saponin of Gynostemma pentaphylla // Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.- 1990.- 10(2).- P. 96-98, 69-70.

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

CD - кластер диференціації

Ig - імуноглобуліни

NK- натуральні кіллери

АлТ - аланінамінотрансфераза

АМо - амплітуда моди

АОІ - антиоксидантний індекс

АсТ - аспартатамінотрансфераза

Бк - беккерель

БЦЗН - бактерицидна здатність нейтрофілів

ВГЛ - великий грануловмісний лімфоцит

Гр - грей

ДК - дієнові кон'югати

Еа-РУЛ - "активні" лімфоцити

Е-РУЛ - лімфоцити, що утворюють розетки з еритроцитами барана спонтанно

$Е_{ТФР}$-РУЛ - теофілінрезистентні лімфоцити

$Е_{ТФч}$-РУЛ - теофілінчутливі лімфоцити

ЗАРО - загальна адаптаційна реакція організму

ІАП - індекс адаптації Поповича

ІБЦ - індекс бактерицидності

ІК - індекс кіллінгу

ІНБ - індекс напруження Баєвського

ІП - індекс працездатності

Кі – кюрі

КС - кетостероїди

ЛП - ліпопротеїди

ЛПО - ліпопероксидація

МДА - малоновий діальдегід

МіФЄ - мікрофагоцитарна ємність

МЛТ - мієлолімфоїдна тканина

Мо - мода

МСМ - молекули середньої маси

МЧ - мікробне число

ОКС - оксикортикостероїди

РБТЛ - реакція бласттрансформації лімфоцитів

СБТК - стандартний бальнеотерапевтичний комплекс

СН - середня норма

СОД- супероксиддисмутаза

$Т_3$ - трийодтиронін

$Т_4$ - тироксин

ТТГ - тиреотропний гормон

ТТІ - трофотропний індекс

ФГА - фітогемагглютинін

ФІ - фагоцитарний індекс

ХС - холестерин

ЦІК - циркуляційні імунні комплекси

ЧАЕС - чорнобильська атомна електростанція

ЧПЗМР - час простої зорово-моторної реакції

Автори:

КОСТЮК Платон Григорович - академік НАН і АМН України, директор Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України

ПОПОВИЧ Ігор Львович - к.м.н., провідний науковий співробітник відділу експериментальної бальнеології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України

ІВАСІВКА Степан Васильович - д.м.н., проф., завідувач відділу експериментальної бальнеології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України

БУЛЬБА Алла Яківна - к.м.н., старший науковий співробітник відділу експериментальної бальнеології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, асистент кафедри реабілітації і нетрадиційної медицини Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького

ЧЕБАНЕНКО Людмила Олександрівна - к.м.н., молодший науковий співробітник відділу експериментальної бальнеології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України

ПРОКОПОВИЧ Любомир Несторович - молодший науковий співробітник відділу експериментальної бальнеології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України

ГУЧКО Богдан Ярославович - молодший науковий співробітник відділу експериментальної бальнеології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України

БІЛАС Володимира Романівна - к.м.н., старший науковий співробітник відділу експериментальної бальнеології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України

БАРИЛЯК Лілія Григорівна - к.м.н., старший науковий співробітник відділу експериментальної бальнеології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України

ФЛЮНТ Ігор Степанович - д.м.н., проф., провідний науковий співробітник відділу експериментальної бальнеології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, професор кафедри реабілітації і нетрадиційної медицини Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького

КИЄНКО Валерій Максимович - к.б.н., старший науковий співробітник, вчений секретар Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України

РАДЧЕНКО Олена Мирославівна - д.м.н., професор кафедри факультетської терапії Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького

ЦЕРКОВНЮК Руслан Георгієвич - молодший науковий співробітник відділу експериментальної бальнеології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України

ГРІНЧЕНКО Борис Вікторович - молодший науковий співробітник відділу експериментальної бальнеології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України

ЧАПЛЯ Микола Миколайович - молодший науковий співробітник відділу експериментальної бальнеології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України

КОВАЛЬЧУК Галина Ярославівна - к.б.н., молодший науковий співробітник відділу експериментальної бальнеології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, доцент кафедри біології Дрогобицького державного педагогічного університету ім. І.Я. Франка

САРАНЧА Сергій Миколайович - молодший науковий співробітник відділу експериментальної бальнеології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України

ЛОЇК Іван Васильович - молодший науковий співробітник відділу експериментальної бальнеології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України

ЗАВ'ЯЛОВА Ольга Ростиславівна - молодший науковий співробітник відділу експериментальної бальнеології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, асистент кафедри реабілітації і нетрадиційної медицини Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького

ГЕРА Олег Михайлович - молодший науковий співробітник відділу експериментальної бальнеології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України