

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДУ УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ
МЕДИЦИНИ ТРАНСПОРТУ
ДНЗ ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО
УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М. КОПЕРНИКА, ТОРУНЬ, ПОЛЬЩА

М.В. ГРИЦАК
Н.С. БАДЮК
Д.В. ПОПОВИЧ
В.А. ЖУКОВ

МІНЕРАЛЬНІ ВОДИ
ТРУСКАВЕЦЬКОГО РОДОВИЩА “ВОРОТИЩЕ”
“МИРОСЛАВА” І “ХРИСТИНА”

Монографія

Торунь
2022

Рекомендовано до друку Вченою радою
ДП Український НДІ медицини транспорту МОЗ України
(протокол № 2 від 23.02.2022 р.)

Рецензенти:

Вастьянов Руслан Сергійович, доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри загальної та клінічної патофізіології ім. В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету

Савицький Іван Володимирович, доктор медичних наук, професор, проректор з науково-педагогічної роботи, завідувач кафедри медико-біологічних дисциплін Одеського міжнародного медичного університету

Грицак М.В.[та ін.]. Мінеральні води трускавського родовища “Воротище” “Мирослава” і “Христина”: монографія / М.В. Грицак, Н.С. Бадюк, Д.В. Попович, В.А. Жуков. Торунь. УМК; 2022: 214с.



ISBN 978-1-4717-5172-1 9 781471 751721
DOI <https://doi.org/10.5281/zenodo.6334934>

У монографії висвітлені результати пріоритетних експериментальних і клініко-фізіологічних досліджень впливу новостворених сульфатно-хлоридних натрієво-магнієвих мінеральних вод “Мирослава” (5 г/л) і ”Христина” (10 г/л) курорту Трускавець на нейроендокринну регуляцію, метаболізм, холекінетику та імунітет здорових щурів і пацієнтів курорту в процесі відновного лікування хронічного пієлонефриту і холециститу в фазі ремісії. В руслі концепцій функціонально-метаболичного континууму і нейроендокринно-імунного комплексу з використанням методів дискримінантного і канонічного кореляційного аналізів продемонстровано, що мінеральні води чинять як подібні, так і специфічні фізіологічно сприятливі модулюючі впливи на параметри досліджуваних систем організму.

Для спеціалістів медичної реабілітації, ендокринологів, імунологів, біохіміків, патофізіологів.

ISBN 978-1-4717-5172-1

© М.В. Грицак, Н.С. Бадюк, Д.В. Попович, В.А. Жуков, 2022

© УкрНДІ медицини транспорту, 2022

© Тернопільський НМУ ім. І.Я. Горбачевського, 2022

© Університет ім. М. Коперника, Торунь, 2022

ISBN 978-1-4717-5172-1

ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА. РЕЗЮМЕ.	5
РОЗДІЛ 1	
ВПЛИВ ПИТНИХ МІНЕРАЛЬНИХ ВОД НА МЕТАБОЛІЗМ І НЕЙРОЕНДОКРИННО-ІМУННИЙ КОМПЛЕКС (огляд літератури)	10
1.1. Метаболізм	17
1.2. Імунна система	27
1.3. Нейро-гормональна регуляція	37
1.4. Гастроентеро-панкреатична ендокринна система	62
РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	
2.1. Експеримент на щурах	70
2.2. Клініко-фізіологічні спостереження	76
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ	
РОЗДІЛ 3	
НЕЙРОЕНДОКРИННО-МЕТАБОЛІЧНІ І НЕЙРОЕНДОКРИННО-ІМУННІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ У ЗДОРОВИХ ЩУРІВ	
3.1. Канонічний кореляційний аналіз нейроендокринно-метаболічних взаємозв'язків	81
3.2. Канонічний кореляційний аналіз нейроендокринно-імуних взаємозв'язків	90
РОЗДІЛ 4	
НЕЙРО-ЕНДОКРИННІ І МЕТАБОЛІЧНІ ЕФЕКТИ МІНЕРАЛЬНИХ ВОД “МИРОСЛАВА” І “ХРИСТИНА”	
4.1. Спільні нейро-ендокринні і метаболічні ефекти	94
4.2. Специфічні нейро-ендокринні і метаболічні ефекти	104
РОЗДІЛ 5	
ІМУНОТРОПНІ ЕФЕКТИ МІНЕРАЛЬНИХ ВОД “МИРОСЛАВА” І “ХРИСТИНА”	
5.1. Спільні імуотропні ефекти	115
5.2. Специфічні імуотропні ефекти	122
5.3. Патерни специфічних імуотропних ефектів	129
РОЗДІЛ 6	
ІНТЕГРАЛЬНІ ЕФЕКТИ МІНЕРАЛЬНИХ ВОД “МИРОСЛАВА” І “ХРИСТИНА” НА НЕЙРОЕНДОКРИННО-ІМУННИЙ КОМПЛЕКС І МЕТАБОЛІЗМ	

6.1. Дискримінантний аналіз специфічних інтегральних ефектів	133
6.2. Патерни спільних і специфічних інтегральних ефектів	140

КЛІНІКО-ФІЗІОЛОГІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

РОЗДІЛ 7

НЕСПЕЦИФІЧНИЙ ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОЇ ПИТНОЇ БАЛЬНЕОТЕРАПІЇ НА НЕЙРОЕНДОКРИННО-ІМУННИЙ КОМПЛЕКС, МІКРОБІОТУ І МЕТАБОЛІЗМ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПІЄЛОНЕФРИТ І ХОЛЕЦИСТИТ

7.1. Скринінг параметрів, підлеглих впливу бальнеотерапії	143
7.2. Дискримінантний аналіз неспецифічних бальнеоефектів	146
7.3. Канонічний кореляційний аналіз зв'язків між ефектами бальнео-факторів на нейро-ендокринні і імунні та метаболічні параметри	152

РОЗДІЛ 8

ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ НА НЕЙРО-ЕНДОКРИННО-ІМУННИЙ КОМПЛЕКС І МЕТАБОЛІЗМ ПИТНОЇ МОНОТЕРАПІЇ ВОДОЮ “НАФТУСЯ” І ДОПОВНЕНОЇ МІНЕРАЛЬНИМИ ВОДАМИ “МИРОСЛАВА” І “ХРИСТИНА”

8.1. Дискримінантний аналіз бальнеоефектів на вегетативну нервову, ендокринну і імунну системи та метаболізм	157
8.2. Моделювання парціальних ефектів мінеральних вод на вегетативну нервову, ендокринну і імунну системи та метаболізм	165
8.3. Дискримінантний аналіз бальнеоефектів на ЕЕГ	166
8.4. Моделювання парціальних ефектів мінеральних вод на електроенцефалограму	173
8.5. Дискримінантний аналіз бальнеоефектів на нейроендокринно-імунний комплекс і метаболізм	174
8.6. Моделювання парціальних ефектів мінеральних вод на нейро-ендокринно-імунний комплекс і метаболізм	182

РОЗДІЛ 9

СПЕЦИФІЧНІ БАЛЬНЕОЕФЕКТИ МІНЕРАЛЬНИХ ВОД “МИРОСЛАВА” І “ХРИСТИНА”

9.1. Скринінг параметрів, зміни яких різні під впливом двох схем бальнеотерапії	185
9.2. Дискримінантний аналіз специфічних бальнеоефектів	187
9.3. Канонічний аналіз нейро-ендокринного механізму специфічних бальнеоефектів	193

ЛІТЕРАТУРА	198
-------------------	------------

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ	213
------------------------------	------------

ПЕРЕДМОВА



Місто Трускавець – це перлина курортології у підніжжі Карпатських гір. Багата земля нашого краю приховує у своїх надрах цілющі джерела здоров'я та довголіття. Широка гідрогеологічна база курорту простягається на площі більше ніж 600 га. На поверхню родовища відкривається 14 джерел мінеральної води і одна серед них - «Нафтуса» - унікальна мінеральна вода органічного походження. Своїй всесвітній славі наша оздоровниця завдячує саме їй - цілющій воді, що утворюється в нафтових карстах де є залезі і озокериту. Вперше про воду згадано у документах наприкінці 15 століття. Ближче знайомство з унікальним ресурсом курорту розпочалося зі згадки королівського лікаря Войцеха Очка. Невеличка репліка у підручнику «Натуральна історія», виданому латинською мовою у 1721 році в Сандомирі, де лікар написав, що «... селяни Трускавця та інших сіл Галіції п'ють воду з домішкою нафти для лікування багатьох захворювань». За великим рахунком вона і стала початком відліку існування курортної справи у Трускавці. Офіційно ж відлік часу заснування всесвітньовідомого курорту Трускавець науковці та дослідники вважають 1827 рік. Саме цього року було відкрито водолікарню на 8 кабін для мінеральних купелей.

Потужним кроком у наукових дослідженнях води «Нафтуса» стали праці львівського аптекаря Т. Торосевича. Саме він, в 1835 році, вперше зробив її хімічний аналіз, а лікар А. Машек, зробив інший важливий внесок - описав її лікувальну дію. Згодом цілюща нафтова вода була предметом для досліджень багатьох австрійських, польських та радянських вчених. До вивчення корисних властивостей королеви мінеральних вод доклалися такі відомі науковці як фізіолог, професор Б. Єсипенко, мікробіолог та кандидат біологічних наук Г. Конотоп та хімік-органік кандидат хімічних наук А. Ясевич. Проте це був лише початок. Таємнича, багатогранна, цілюща «Нафтуса» і далі залишалася невідомою і дивовижною. «Omne ignotum pro magnifico» - вирішили вчені і взялися досліджувати дивну воду з ще більшим натхненням.

Великий поштовх у розвитку науково-дослідницької роботи мінеральних вод Трускавця відбувся після II-ї світової війни. Починаючи з 1972 р. були організовані комплексні гідрогеологічні, хіміко-фізіологічні та мікробіологічні дослідження, започатковані лікарями Трускавця, експедиціями геологічної служби, Трускавецькою гідрорежимною станцією, інститутами НАН України - геологічних наук, фізіології ім. О.О. Богомольця, експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького, Центральним інститутом курортології та фізіотерапії (Москва), Одеським НДІ курортології і медичної реабілітації під керівництвом К.Д. Бабова. Відтоді вивчення мінеральних вод на основі сучасної аналітичної бази набуло прискореного розвитку.

На жаль, протягом останніх десятиліть, значно менше уваги приділяється дослідженню мінеральних вод та їх дії на організм. Тому, при готельно-курортному комплексі «Карпати» було створено наукову групу бальнеології і реабілітації, яка тісно співпрацює з Національним медичним університетом ім. Івана Горбачевського (Тернопіль) і Українським НДІ медицини транспорту (Одеса) МОЗ України в складі

наукових співробітників: М.В. Грицак, Н.С. Бадюк, Д.В. Попович та В.А. Жуков, які зайнялися дослідженням свердловини №27К одного із 5 родовищ мінеральних вод урочища «Воротище». Вода з цієї скважини ефективно використовується для зовнішнього застосування, але наукові праці вказують на її високу ефективність у вживанні для пиття. Дослідження на лабораторних тваринах та клінічні дослідження у санаторіях Трускавця показали хороші результати та виявили сприятливу активність при лікуванні чималої кількості захворювань.

Сподіваємось, що ця монографія буде корисною для науковців, які в подальшому вивчатимуть мінеральні води Трускавця та лікарів, які забезпечують надання санаторно-курортного лікування на курорті Трускавець, а також для рекомендацій оздоровлення пацієнтам у домашніх умовах.

Заслужений лікар України
Лауреат Державної премії України
Міський голова м.Трускавець 2002-2010рр
Генеральний директор ТОВ «ГКК «Карпати»
Лев Грицак



РЕЗЮМЕ

Проведено пріоритетне експериментальне і клініко-фізіологічне дослідження впливу новостворених сульфатно-хлоридних натрієво-магнієвих мінеральних вод “Мирослава” (5 г/л) і “Христина” (10 г/л) курорту Трускавець на нейро-ендокринну регуляцію, метаболізм, холекінетику та імунітет здорових щурів і пацієнтів курорту в процесі відновного лікування хронічного пієлонефриту і холециститу в фазі ремісії.

В руслі концепцій функціонально-метаболічного континууму і нейроендокринно-імунного комплексу з використанням методів дискримінантного і канонічного кореляційного аналізів продемонстровано, що мінеральні води чинять як подібні, так і специфічні фізіологічно сприятливі модулюючі впливи на параметри досліджуваних систем організму.

В експерименті на 50 здорових щурах-самках, розділених на 4 групи (інтактну, контрольну водопровідну і дві основні) показано, що обидві мінеральні води, вживані впродовж 6 днів, однаково ефективно запобігають спричинене аверсійним стресом збільшення товщини клубочкової зони кори надниркових залоз і зумовленої нею мінералокортикоїдної активності, а також глікемії та амілазурії, маси тимуса та вмісту в тимоцитограмі ендотеліоцитів і макрофагів у спленоцитограмі та фагоцитарного індексу нейтрофілів крові. Значно підвищені внаслідок стресу рівні тестостерону і каталаза плазми, плазмоцитів тимоцитограми і ентропії імуноцитограми під впливом мінеральних вод знижуються до верхньої зони норми. З іншого боку, обидві мінеральні води однаково запобігають стрес-індуковане зменшення товщини ретикулярної зони кори наднирників, трийодтироніемії, активності парашитовидних залоз, кальційемії, виведення з сечею натрію і хлориду, концентрації в сечі малонового діальдегіду, а також відносного вмісту в крові моноцитів та активності і інтенсивності фагоцитозу моноцитами бактерій.

Разом з тим, виявлені відмінності інтегральних ефектів мінеральних вод. Вода “Мирослава” поглиблює індуковане стресом зниження рівня кортикостерону плазми, активності супероксиддисмутази еритроцитів, вмісту лімфобластів в тимоцитограмі, плазмоцитів у спленоцитограмі і маси селезінки, загальних лейкоцитів в крові і рівня в лейкоцитограмі еозинофілів, а також інтенсивності фагоцитозу бактерій нейтрофілами і

реакції трансформації Т-лімфоцитів у бласти під впливом ФГА. Натомість вода “Христина” не впливає на цю констеляцію параметрів. Нечутливі до стресу параметри (амілаземія, натрігістія еритроцитів, магнійурія, вміст лімфобластів і ретикулоцитів в спленоцитогамі, вміст Т-цитолітичних лімфоцитів в імунцитогамі та індекс кілінгу бактерій нейтрофілами крові) під впливом води “Христина” підвищуються, тоді як вода “Мирослава” неефективна щодо цих параметрів. Натомість вода “Мирослава”, на відміну від води “Христина”, ініціює підвищення ентропії лейкоцитогамі і тимоцитогамі, вмісту в тимоцитогамі епітеліоцитів, макрофагів і ретикулоцитів, а також еозинофілів у спленоцитогамі і натуральних кілерів у крові.

В клініко-фізіологічному спостереженні за 34 чоловіками, хворими на хронічний пієлонефрит і холецистит в фазі ремісії, котрі отримували три варіанти питної бальнеотерапії (лише біоактивну воду “Нафтуса”; воду “Нафтуса” в поєднанні з мінеральною водою “Мирослава” або “Христина”), виявлено однакові фізіологічно сприятливі зміни:

а) параметрів електроенцефалограмі: підвищення в межах норми початково нормальних рівнів щільності спектральної потужності (ЩСП) бета ритму в локусах Fp2 і T4, тета ритму в локусі F7 та ентропії ЩСП в локусі T5 в поєднанні зі зниженням в межах норми початково нормальних рівнів ЩСП і її ентропії в локусі Fp2, а також лівостороннє зміщення початково симетричних тета і бета ритмів;

б) нормалізацію помірно підвищеного рівня тестостерону плазми;

в) метаболічних параметрів: нарощування помірно підвищеного добового діурезу, переміщення фосфатурії з нижньої зони норми у верхню, редукція гіпокреатинінурії і гіперкреатинінемії, зниження в межах норми концентрації в сечі натрію;

г) імунних параметрів: підвищення до нижньої зони норми зниженої бактерицидності нейтрофілів крові проти *Staphylococcus aureus* і *Escherichiacoli* та зростання нормального рівня IgG сироватки;

д) підвищення до нижньої зони норми зниженого вмісту в калі молочнокислих *Bifidobacter* і *Lactobacillus* в поєднанні зі зниженням підвищеного вмісту штаму *Escherichiacoli* з ослабленою ензиматичною активністю, тобто редукція дисбактеріозу;

е) редукція помірно вираженої бактерійурії;

є) нормалізація зниженої реактивності жовчевого міхура на стандартний холекінетик.

Комплексна бальнеотерапія шляхом інтервального вживання сульфатно-магнієвої мінеральної води разом з водою “Нафтуса” спричиняє суттєві зміни констеляції нейроендокринних, метаболічних і імунних параметрів, які відмінні від ефектів монотерапії водою “Нафтуса”.

Зокрема, початково знижені нейро-ендокринні (VLF і ULF смуги ВСР, кальцитонін, трийодтиронін, альдостерон), метаболічні (концентрація в сечі фосфатів, кальцію, магнію і креатиніну, фосфатурія, калійемія, кальційемія і холецистокінетична активність) змінні, а також завершеність фагоцитозу золотистого стафілокока зростають, як правило, до зони норми. З іншого боку, початково підвищені сечова екскреція і концентрація натрію та рівні в плазмі креатиніну і сечовини знижуються.

Разом з тим, має місце підвищення початково нормальних рівнів вагального тону, паратироїдної активності, тестостерону плазми, екскреції магнію і хлориду та інтерлейкінів 1 і 6 плазми, а також зниження початково нормальних рівнів концентрації сечової кислоти в сечі та глюкози і холестерину ліпопротеїдів низької щільності в плазмі, а також інтенсивності фагоцитозу золотистого стафілокока. Останній патерн формують початково знижені рівні натрію, фосфатів і хлориду плазми, хлориду і калію сечі, а також активних Т-лімфоцитів, які продовжують знижуватись.

При аналізі ЕЕГ виявлено два патерни різноскерованих нейротропних ефектів мінеральних вод. Перший патерн відображує більше чи менше виражену активацію генеруючих дельта-ритм нейронів, які проектується на локуси O2 і F7, альфа-ритм генеруючих нейронів, які проектується на локуси P3, F4, T4 і C3 та бета-ритм генеруючих нейронів, які проектується на локуси F8, Fp2 і F4, а також правосторонній зсув симетрії

бета- і альфа-ритмів. Натомість патерн-антипод відображує гальмування дельта-ритм генеруючих нейронів, які проєктуються на локуси T5, P3, C4 і F8, альфа-ритм генеруючих нейронів, які проєктуються на локус F8, та тета-ритм генеруючих нейронів, які проєктуються на локуси Fp2, T4, F7, F8, O2 і T4, а також лівосторонній зсув симетрії тета-ритму і зменшення ентропії ЕЕГ в локусах T5, T4, O2, T6, P3 і F7.

Скринінг відмінностей у бальнеоефектах мінеральних вод виявив 37 параметрів, згрупованих у 5 патернів. Перший патерн поєднує 11 параметрів, які під впливом води “Мирослава” зменшуються, а під впливом води “Христина” збільшуються. Зокрема, це ЩСП бета-ритму в локусах Fp1, F4, F8, C4, T6 та O2, а також LF діапазону ВСР; діастолічний, але не систолічний артеріальний тиск; альдостерон плазми, екскреція калію та відносний рівень моноцитів у крові. Щодо інших 7 параметрів другого патерну (ЩСП T5- β і F4- α ; натрій і хлорид плазми; активні Т-лімфоцити крові, а також обидва варіанти лейкоцитарного індексу напруження Поповича) вода “Мирослава” діє аналогічно, тоді як вода “Христина” неефективна. На 8 параметрів стимулюючу дію чинять обидві мінеральні води, при цьому “Мирослава” поступається “Христині”. Зокрема, це діурез і виведення з сечею креатиніну, сечової кислоти та магнію; рівень IgG у сироватці крові, завершеність фагоцитозу E. coli нейтрофілами крові; вміст у калі звичайного штаму E. coli, а також холецистокінетичний індекс. Принагідно відзначимо, що вміст у калі штамів E. coli з гемолітичною і ослабленою ферментативною здатністю, а також Klebsiella & Proteus знижується однаковою мірою. На 9 параметрів четвертого патерну вода “Мирослава” має стимулюючий вплив, тоді як вода “Христина” - гальмівний. Зокрема, це ЩСП дельта-ритму в локусах Fp1, F4, C3 і C4, а також VLF компонента ВСР та вегетативний індекс Кердью; рівень кортизолу в плазмі і IgM в сироватці. Нарешті, екскреція натрію та лейкоцитурія зменшуються під впливом обох мінеральних вод, але більшою мірою під впливом води “Христина”.

Отже, мінеральні води “Мирослава” і “Христина” чинять як подібні, так і відмінні ефекти на організм. Важливо, що відмінності проявляються не тільки у вираженості змін реєстрованих параметрів, а навіть у їх скерованості. Позаяк хімічний склад обох мінеральних вод якісно ідентичний, то відмінність фізіологічних ефектів зумовлена, очевидно, їх загальною мінералізацією (5 г/л і 10 г/л відповідно). Крім того, слід мати на увазі, що пацієнти вживали ці води в поєднанні з біологічно активною водою “Нафтуса”. Проте специфічність фізіологічних ефектів підтверджена в експерименті на щурах. Базуючись на даних попередніх досліджень Трускавецької наукової школи бальнеології, автори висунули і отриманими даними підтвердили гіпотезу, що первинним ефектом мінеральних вод є модуляція активності структур вегетативної і центральної нервової та ендокринної систем, котрі, своєю чергою, чинять регуляторний модулюючий вплив на імунну систему, мікробіоту, метаболізм, холецистику, артеріальний тиск і, мабуть, інші, ще не реєстровані параметри організму.

Матеріали монографії відображені у наступних публікаціях

1. **Hrytsak MV**, Barylyak LG, Usyns'kyi RS, Mysula IR. Endocrine and metabolic effects of sulfate chloride sodium-magnesium mineral waters "Myroslava" and "Khrystyna" of Truskavets' spa in healthy female rats. In: Proceedings of the XII All-Ukrainian scientific-practical conference "Topical issues of pathology under the influence of extraordinary factors on the body". Galician Readings II (Ternopil', October 29-30, 2020). Ternopil'; 2020: 125-127.
2. Mel'nyk OI, **Zukow W**, **Hrytsak MV**, **Popovych DV**, Zavidnyuk YV, Bilas VR, Popovych IL. Canonical analysis of neuroendocrine-metabolic and neuroendocrine-immune relationships at female rats. Journal of Education, Health and Sport. 2021; 11(5): 356-369.
3. Hrytsak MV, Popovych DV, Badiuk NS, Hrytsan II, **Zukow W**. Similar neuroendocrine and metabolic effects of sulfate-chloride sodium-magnesium mineral waters "Myroslava" and "Khrystyna" of Truskavets' spa in healthy female rats. Journal of Education, Health and Sport. 2021; 11(6): 320-334.
4. **Hrytsak MV**, **Popovych DV**, **Badiuk NS**, Hrytsan II, **Zukow W**. Peculiarities of neuroendocrine and metabolic effects of sulfate-chloride sodium-magnesium mineral waters "Myroslava" and "Khrystyna" of Truskavets' spa in healthy female rats. Journal of Education, Health and Sport. 2021; 11(9): 862-875.
5. **Badiuk NS**, **Popovych DV**, **Hrytsak MV**, Ruzhylo SV, Zakalyak NR, Kovalchuk GY, Mel'nyk OI, Zukow X. Similar and specific immunotropic effects of sulfate-chloride sodium-magnesium mineral waters "Myroslava" and "Khrystyna" of Truskavets' spa in healthy female rats. Journal of Education, Health and Sport. 2021; 11(11): 314-353.
6. **Popovych DV**, **Badiuk NS**, **Hrytsak MV**, Ruzhylo SV, Mel'nyk OI, Zukow X. Sulfate-chloride sodium-magnesium mineral waters modulate neuroendocrine-immune complex and metabolism in healthy female rats. Journal of Education, Health and Sport. 2021; 11(12): 455-466.
7. **Hrytsak MV**, **Popovych DV**, **Badiuk NS**, Hrytsan II, Zukow X. Comparative study of the effect on the neuroendocrine-immune complex and metabolism of drinking monotherapy with Naftussya water and therapy supplemented with "Myroslava" and "Khrystyna" mineral waters. Journal of Education, Health and Sport. 2022; 12(1): 355-367.
8. Popovych IL, Gozhenko AI, **Hrytsak MV**, **Popovych DV**, Korolyshyn TA, Kovbasnyuk MM, **Zukow W**. General non-specific effects of balneofactors of Truskavets' spa on parameters of neuroendocrine regulation, metabolism, immunity and microbiota in patients with chronic pyelonephritis and cholecystitis. Journal of Education, Health and Sport. 2022; 12(1): 368-384.
9. **Hrytsak MV**, **Popovych DV**, **Badiuk NS**, Hrytsan II, Zukow X. Comparative study of the effects on the EEG of drinking monotherapy with Naftussya water and therapy supplemented with "Myroslava" and "Khrystyna" mineral waters. Journal of Education, Health and Sport. 2022; 12(2): 141-150.
10. Gozhenko AI, **Hrytsak MV**, **Popovych DV**, **Badiuk NS**, Zukow X. "Myroslava" and "Khrystyna" drinking mineral waters modulate the state of neuroendocrine-immune complex and metabolism in patients of Truskavets' spa. Journal of Education, Health and Sport. 2022; 12(3): 11-23.
11. **Hrytsak MV**, **Popovych DV**, Ruzhylo SV, Zakalyak NR, **Zukow W**. Neuro-endocrine mechanism of specific balneoeffects of sulfate-chloride sodium-magnesium mineral waters. Journal of Education, Health and Sport. 2022; 12(3): 274-282.

РОЗДІЛ 1

ВПЛИВ ПИТНИХ МІНЕРАЛЬНИХ ВОД НА МЕТАБОЛІЗМ І НЕЙРОЕНДОКРИННО-ІМУННИЙ КОМПЛЕКС (огляд літератури)

Мінеральні води - природний лікувальний ресурс, який досить давно та інтенсивно використовуються людиною для корегування негараздів зі здоров'ям. Згідно з директивами 98/38/ЄС та 2009/54/ЄС природні мінеральні води – “води, що походять з водоносного горизонту, або підземного резервуару, отримані з одного або декількох природних джерел або свердловин, які мають специфічні гігієнічні особливості та специфічні властивості” [Comission ...1998; 2009].

Згідно зібранню федеральних правил, розділ 21; пункт 165 (напої) - мінеральні води (МВ) - “води, які містять не менш 250 промілей розчинених твердих речовин (TDS), які надходять з джерела через одну або декілька свердловин, джерел, водоймищ і виникають з геологічно і фізично захищеного підземного джерела”. Наводяться дані щодо класифікації мінеральних вод за вмістом сухого залишку солей [Quattrini Setal, 2016]. За ними виокремлюють наступні групи МВ: <50 mg/l - легка мінералізація; 50-500 mg/l - вода з низьким вмістом мінералів; 500–1500 mg/l - середня мінералізація; >1500 mg/l - значна мінералізація.

В Україні завдяки довготривалому вивченню та використанню МВ розроблено класифікації, оригінальні по відношенню до європейських класифікацій. Такий напрямок класифікацій базується не тільки на оцінці вмісту основного мінералу, але й на наявності біологічно активного агента (органічний вуглець, залізо, радон, кремній, бор тощо).

Крім класифікацій мінеральних вод за фізико-хімічними характеристиками, нині пропонуються класифікації мінеральних вод на основі їх біологічної дії. Для першого напрямку характерна класифікація, яка здійснена у відповідності з критеріями, доведеними ДСТУ-878-93. Попри те, що в мінеральних водах вміст мікроелементів незначний, фізіологічна дія їх виявляється дуже чітко і обумовлює, у ряді випадків, рекомендації для

використання цих вод (миш'як, залізо, кобальт, мідь, марганець, йод, цинк тощо) [Albertini MA et al, 2007; Rilander R, 2008].

Провідною установою України з вивчення бальнеочинників (питних мінеральних вод, вод для зовнішнього застосування, лікувальних грязей тощо) вважається Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ (Одеса). Підсумки досліджень співробітниками інституту питних мінеральних вод сконцентровані в їх монографії “Особенности биологического действия минеральных вод разной минерализации” [Бабов К.Д. и др., 2009] і низці статей [Алексеенко Н.А., 2005; Насибулин Б.А., Гуща С.Г., 2005; Бабов К.Д. та ін., 2006; Гуща С.Г., 2008; 2015; Алексеенго Н.О. та ін., 2012; Золотарёва Т.А. и др, 2014; Kolodenko OV et al., 2016; Гуща С.Г. та ін., 2017; Gushcha SG et al., 2018; 2018a; 2018b; 2019; 2019a; Dragomiretska NV et al, 2020].

Далі цитуємо авторів зі збереженням їх стилю. Курсове вживання мінеральних вод без специфічних компонентів викликає, передовсім, реакцію з боку периферійної крові, що проявляється збільшенням загальної кількості лейкоцитів та змінами співвідношення клітинних елементів крові. Кількість нейтрофілів (неспецифічний клітинний захист) збільшується в 1,6 раза; кількість лімфоцитів зменшується на 10%. При цьому кількість моноцитів (специфічний фагоцитоз залишків клітин) достовірно зменшується. Гуморальна ланка імунітету за показниками периферійної крові теж реагує на прийом вод цього типу. Ця реакція визначається у тенденції до збільшення вмісту гетерофільних антитіл, компліменту та циркулюючих імунних комплексів. Ці зміни свідчать про посилення регуляції білкового синтезу та підвищення захисного потенціалу. Стосовно клітинного компоненту імунітету суттєвих змін не спостерігається: кількість фагоцитів та їхня метаболічна і поглинальна здатність залишаються у межах контрольних значень.

Вивідна система організму теж реагує на прийом МВ без специфічних компонентів: об'єм добового діурезу збільшується на 35% тільки за рахунок підвищення швидкості фільтрації (на 27%) первинної сечі при збереженні

величини каналцевої реабсорбції на рівні контролю. Збільшується екскреція креатиніну та сечовини - на 27% та 28% відповідно, тобто посилюється виведення кінцевих продуктів обміну азотистих сполук. Зміни іонно-обмінної функції нирок визначаються зменшенням виведення хлоридів на 38%. При цьому реакція добової сечі незначно, але достовірно зсувається у кислий бік.

Стосовно стану метаболічних реакцій змін активності переамінування (АсАТ і АлАТ) не спостерігається. Рівень загального білірубіну не відрізняється від рівня інтактних тварин, але відбувається ріст прямого білірубіну та зниження рівня непрямого. Автори вважають, що це може бути пов'язано з активним переамінуванням і зменшенням активності розпаду еритроцитів.

Дослідження стану структурно-функціональних параметрів внутрішніх органів щурів при курсовому прийомі МВ без специфічних компонентів не виявило ні структурних змін, ні змін функціональної активності досліджених органів.

Наступна група МВ, біологічну активність яких досліджували одеські науковці, були води з підвищеним вмістом органічного вуглецю. Констатовано, що застосування МВ такого типу викликає в периферійній крові перерозподіл формених елементів. Це проявляється підвищенням вмісту лейкоцитів та нейтрофілів, тобто захисні можливості крові підвищуються. Вміст інших формених елементів залишається близьким до даних контролю. Прийом МВ з підвищеним вмістом вуглецю здійснює вплив на стан імунної відповіді периферійної крові. Це визначається підвищенням вмісту ЦК та гетерофільних антитіл, що автори трактують як підвищення потенціалу типових патофізіологічних реакцій організму, а оскільки водночас посилюється метаболічна функція нейтрофілів, то такі реакції будуть з підвищенням ефективності.

Функціональний стан нирок при прийомі МВ з підвищеним вмістом органічного вуглецю значно активується. Зокрема, об'єм добового діурезу збільшувався порівняно з контролем на 113%. Це обумовлено суттєвим

підвищенням швидкості клубочкової фільтрації на 73% і відчутним зниженням каналцевої реабсорбції на 0,75%. При цьому екскреція креатинну збільшувалась майже вдвічі - на 70%, екскреція сечовини збільшувалась на 39%, а екскреція хлоридів зменшилась на 23%. Тобто, цей тип МВ значно стимулює і сечоутворюючу, і видільну функцію нирок. Особливість впливу цих МВ полягає ще й в тому, що вони знижують екскрецію хлорид-іонів тобто забезпечують збереження іонного гомеостазу.

Активність ферментів переамінування дещо знижується (рівень тенденції) порівняно з контролем, співвідношення їх активностей зберігається. Автори вважають, що у підсумку детоксикаційна функція печінки дещо послабшала. Оскільки водночас зменшується загальний білірубін крові, в основному за рахунок непрямого білірубину, вважають, що послаблення переамінування обумовлено більш інтенсивним видаленням з жовчю несприятливих метаболітів. Крім того, застосування цих МВ супроводжується послаблення обміну вуглеводів, про що свідчить зниження активності амілази.

Проведення гістологічних досліджень серця, печінки, шлунка, нирок не виявило змін структури, які можливо було б віднести до проявів змін функціональної активності цих органів. Лише в печінці, на відміну від контролю, спостерігали відсутність двоядерних клітин, що трактується авторами як послаблення репаративних процесів в печінці.

Наступна група МВ - води, які містять метакремнієву кислоту. Згідно з існуючими матеріалами, вони здійснюють комплексний вплив на функціональні системи організму. Змін з боку показників червоної крові застосування МВ цієї групи не викликає. Водночас достовірно зростає ШОЕ, що може бути наслідком змін білоксинтезуючих процесів, оскільки метакремній-іон пригнічує інтенсивність реакцій енергоутворення. З боку білої крові виявлено зменшення вмісту лейкоцитів за рахунок зниження кількості нейтрофілів, ацидофілів та моноцитів. Вміст лімфоцитів не змінюється при застосуванні цих МВ, тобто захисна функція периферійної крові дещо слабшає, але система розпізнавання чужих функціонує в звичайному режимі. Зміна

відбувається і в функціональній системі імунної відповіді. Перш за все, загальна кількість нейтрофілів (неспецифічних фагоцитів) дещо знижується, але поглинальна функція їх та кількість активних фагоцитів зберігається на рівні контролю. Водночас збільшується концентрація ЦК та змінюється вміст гетерофільних антитіл, тобто гуморальна складова імунної відповіді, яка є не тільки захисною, але й регулюючою системою, знаходиться на досить активному рівні. В цілому, на думку авторів, можливо вважати, що під впливом МВ, збагачених мета-кремніевою кислотою, захисна система стає більш ефективною, оскільки її звичайна активність забезпечується меншою кількістю елементів.

Оцінюючи вплив МВ, збагачених метакремніевою кислотою, на стан метаболічних процесів, автори констатують, що гальмуючий ефект кремнію визначається в зниженні активності АЛАТ та АсАТ. При цьому співвідношення активності цих ферментів зберігається на рівні контролю, тобто процеси переамінування в гепатоцитах протікають оптимально, але дещо повільніше. Послаблення переамінування обумовлює підвищення вмісту загального білірубіну в крові і тенденцію до збільшення вмісту непрямого білірубіну.

Щодо впливу МВ з підвищеним вмістом кремнію на стан видільної системи авторами виявлено зростання добового діурезу на 96%, що обумовлено, з одного боку, збільшенням гломерулярної фільтрації на 63%, а з другого - зниженням канальцевої реабсорбції на 1,36%. Це супроводжується ростом екскреції креатиніну та сечовини (на 60% та 50% відповідно), тобто посилюється звільнення організму від токсичних метаболітів. Виведення хлоридів та рН сечі залишались на рівні референтних величин.

Структурно-функціональні перебудови у внутрішніх органах під впливом МВ, збагачених метакремніевою кислотою, не мають різкого або патологічного характеру. Мають місце лише зміни функціональної активності. В шлунку - еозинофілія цитоплазми частини клітин шлункових залоз та поява в деяких з епітеліоцитів темних гранул; в печінці - розширення частини міжбалкових просторів, гранулярна структура цитоплазми гепатоцитів, однаково високе

кровонаповнення судин триад та центральної вени. В нирках - розширення боуманових просторів, набряк та яскраве забарвлення епітеліоцитів каналців.

Курсове вживання МВ з підвищеним вмістом ортоборної кислоти, за даними одеських авторів, спричиняє збільшення вмісту в крові лейкоцитів на 39%, нейтрофілів - на 35,3% та зменшення вмісту моноцитів на 40 % за збереження вмісту лімфоцитів і ацидофілів на рівні контролю. Тобто, на думку авторів, застосування МВ, що містять ортоборну кислоту, дещо посилює неспецифічні захисні сили системи крові та пригнічує тонкий специфічний фагоцитоз (?). Імунна відповіді проявляється збільшенням рівня гетерогенних антитіл на 24%, комплементу на 12,5% та циркулюючих імунних комплексів на 30%. В цілому, як стверджують автори, активується гуморальна ланка імунітету, яка в більшому ступені пов'язана з функцією регуляції, а не захисту (?).

Стосовно вивідної системи констатовано збільшення діурезу на 92% за рахунок збільшення клубочкової фільтрації на 54% (величина каналцевої реабсорбції залишається без змін і не відрізняється від групи контролю). При цьому збільшується екскреція сечовини на 46%, креатиніну на 60%, хлориду на 40%. Реакція рН добової сечі незначно (на 6%?), але достовірно зсувається у лужний бік.

У той же час МВ з підвищеним вмістом ортоборної кислоти не чинить значного впливу на білковий обмін в печінці. Активність АлАТ та АсАТ та індекс Рітиса залишаються на рівні контролю. Водночас зростає вміст загального білірубину та його фракцій в крові, що свідчить про деяке гальмуванні процесів жовчеутворення та жовчевиведення, що, на думку авторів, може бути пов'язаним із заспокійливим впливом бору на білковий обмін. Заспокійливий характер впливу іонів бору на перебіг метаболічних реакцій підтверджує тенденція до зниження активності амілази - першого ферменту багатоланкового ланцюга обміну вуглеводів, що постачають основний енергетичний субстрат в організм.

Зміни у стані функціональних систем відбуваються на тлі змін структурно-функціональної організації внутрішніх органів. З боку шлунку це проявляється ознаками активації функції епітеліоцитів залоз і наявністю гранул нереалізованого секрету. В печінці в окремих гепатоцитах виявляються білкові включення, що свідчить про активацію деяких метаболічних процесів. Нирки характеризуються проявами посилення виведення метаболітів, аж до появи їх в просвіті каналців.

Одеські автори резюмують, що внутрішній прийом мінеральних вод здійснює вплив на всі (?) основні функціональні системи організму. Цей вплив односпрямований для МВ різних типів і вочевидь обумовлений їхнім макрокомпонентним складом. Присутність специфічного біоактивного агента вносить деякі корективи (особливості) в перебіг процесів життєдіяльності та таким чином забезпечує специфічність впливу кожної окремої мінеральної води.

Як бачимо, дослідження фізіологічної дії питних мінеральних вод різного складу сфокусовані на сечовидільній і травній системах; метаболічний аспект більшості досліджень обмежується вмістом в крові і екскрецією з сечею електrolітів і азотистих метаболітів, а також білірубінемією і активністю трансаміназ і амілази крові. Імунотропна дія мінеральних вод оцінена вкрай поверхнево. Зовсім не досліджувався вплив мінеральних вод на параметри вегетативної нервової і ендокринної систем в якості регуляторів метаболізму і імунітету.

На цьому тлі яскраво виділяється Трускавецька наукова школа бальнеології, дослідження якої впродовж останнього десятиліття проводяться в руслі концепції нейроендокринно-імунного комплексу, яка стала трендом української бальнеології [Портніченко А.Г., 2015]. Креативністю цієї школи, заснованої Б.Є. Єсипенком в 1973 р, пояснюється й той факт, що лєвова доля серед суб'єктів бальнеологічних досліджень належить біоактивній воді Нафтуса курорту Трускавець, яка неформально вважається "королевою лікувальних вод". До слова, представники Трускавецької наукової школи

бальнеології складають переважну більшість топ-20 рейтингу “GoogleScholar” в рубриці “RehabilitationTherapy” на чолі з її керівником Поповичем І.Л. (h=29).

Наводимо систематизований огляд літератури.

1.1. Метаболізм

З-поміж метаболічних параметрів найбільша увага дослідників була приділена водно-електролітному обміну.

В фундаментальних експериментальних дослідженнях на щурах Есипенко Б.Е. [1981] показав, що щоденне напоювання їх водою Нафтуса в дозі 10 мл/кг, яка відповідає застосовуваній в практиці бальнеотерапії, призводить впродовж перших 6 діб до зменшення об'єму крові на 13,8% (за рахунок циркулюючої плазми - на 7,5% і еритроцитарної маси - на 6,3%). Впродовж наступних 6 діб дефіцит об'єму складає вже лише 4,4%, на 13-18-у добу об'єм крові перевищує початковий на 6,1%, а на 19-21-у - аж на 27%, майже виключно за рахунок плазми. Це супроводжується зниженням в'язкості крові в другій половині курсу на 9% при відсутності її зміни - в першій.

В експериментах на собаках [Флюнт І.С., 1991; Чебаненко О.І. та ін., 1997] за аналогічних умов впродовж перших 12 днів об'єм циркулюючої плазми збільшувався на 14,9%, впродовж другої половини курсу - на 19,2%, в той час як в контрольних дослідах (водопровідна вода) збільшення не було вірогідним. Такі зміни були зумовлені не стільки збільшенням загального об'єму води в організмі, яке склало лише 4,1% і 11,4% в I та II половині курсу відповідно, скільки суттєвим перерозподілом води між секторами. Так, об'єм позаклітинної води зростав відповідно на 28,3% і 28,8%, тоді як внутрішньоклітинної - зменшувався на 10,9% і 0,6%. Пояснення механізму такого перерозподілу слід шукати в даних про активацію Нафтусею трансмембранного переносу води і іонів Na^+ в інкубованих зрізах гепатоцитів та підвищення АТФ-азної активності в печінці і скелетних м'язах щурів, напоюваних нею [Есипенко Б.Е, 1981].

В клінічних спостереженнях результати не настільки однозначні. Лише у 14 хворих із 22 об'єм циркулюючої плазми в кінці курсу зріс на 15%, тоді як у

решти закономірних змін не виявлено [Балановський В.П., 1993; Чебаненко О.І. та ін., 1997].

Позаяк обмін води тісно пов'язаний з обміном електролітів, передовсім іонів Na^+ , K^+ та Cl^- , логічно розглянути їх зміни за умов вживання Нафтусі. Литвиненко А.Г. і Гаске О.Д. [1975] при 2%-них курсових навантаженнях собак водою Нафтуса №1 виявили зростання водного діурезу на 10-32% за рахунок клубочкової фільтрації; добовий діурез зростав на 34%, збільшувалась екскреція хлориду і небілкового азоту. Води св. 21-Н і 8-НО чинили аналогічний ефект, а св. 1-НО - ще вираженіший. 1%-не 32-денне навантаження собак водою Нафтуса дж. №10 східницького родовища збільшувало добовий діурез на 36%, в той час як в контрольних дослідах з водопровідною водою він дещо зменшувався. Екскреція натрію і калію у дослідних собак не змінювалася [Алексеєнко Н.А., 1975]. За даними Прибыльської Т.Т. [1975], 2%-не 14-денне навантаження собак Нафтусею шкловського родовища збільшувало 3,5-годинний діурез на 243-311% порівняно з водопровідною водою. В іншій роботі показано, що 3-тижневе напоювання собак водою св. 16-НО, 17-НО, 22-Н трускавецького родовища в дозі 1% по 2 рази в день не впливало на спонтанний діурез, проте збільшувало водний діурез на 274-337%. При цьому фільтрація зростала на 46-90%, а реабсорбція знижувалась, екскреція хлориду зростала в меншій мірі, ніж діурез, тобто його концентрація в сечі знижувалася на 42-64% [Капская Е.И., 1980]. Вода Кала-Алти (Азербайджан), близька до Нафтусі, збільшувала швидкість сечовиділення у собак на 5-й день курсу на 150-161%, на 15-й - на 160-306%, на 26-й - на 122- 234%, в той час як прийом прісної води давав приріст лише 41%, 160% та 100% відповідно. Концентрація хлоридів сечі в першій період навантажень підвищувалась, а в другий - падала нижче фонової, концентрація кальцію - суттєво не змінювалася, хлоремія - теж [Баладжаєва С.С. и др., 1975].

В дослідах на щурах показано, що при 1%-ному курсовому навантаженні водами типу Нафтуса рай-єленівського, збручанського, жабинецького, маківського, сатанівського та гусятинського родовищ прогресуюче зростає

добовий діурез, екскреція хлориду та азотистих шлаків [Алексеев Н.А., 1975; Науменко Н.В., 1988; Лопань Е.В., 1988]. Близька до Нафтусі вода Мізунь не впливала на добовий діурез щурів внаслідок одночасного збільшення клубочкової фільтрації та канальцевої реабсорбції води [Лопань Е.В., 1988].

Вживання щурами води Гута, ідентифікованої як аналог Нафтусі, викликало приріст добового діурезу наприкінці 1-го тижня курсу на 15%, 2-го - на 48%, 3-го - на 45%, в основному за рахунок клубочкової фільтрації. При цьому концентрація в сечі калію залишалась незмінною, натрію - різко зменшувалася вже наприкінці 1-го тижня до 62%, залишаючись на цьому рівні і надалі (63% та 60%), а кальцію, магнію та H^+ - прогресивно підвищувалася. Із врахуванням зростання добового діурезу констатовано, що мало місце зростання екскреції перелічених іонів, за винятком натрію, екскреція котрого наприкінці 1-го тижня зменшувалася на 32%, а надалі не відрізнялась від контролю. Na/K -коефіцієнт при цьому знижувався з 1,08 до 0,57-0,75, а Ca/Mg - з 1,2 до 0,45-0,02. Вміст уратів в сироватці протягом перших двох тижнів підвищувався на 18 і 36%, в сечі - на 34 і 38%, ще через тиждень урикемія нормалізувалася, а урикурія зростала надалі - на 40%. Добова екскреція уратів при цьому зростала на 60-100% від початкового рівня [Івасівка С.В. та ін., 1990]. В іншому дослідженні при 1,5%-них 3-тижневих навантаженнях водою св. 21-Н було підтверджено зростання добового діурезу до 10,2 мл проти 4,5 мл в контролі, зниження Na/K -коефіцієнту до 0,23 проти 1,29 за рахунок збільшення екскреції калію до 1,51 проти 0,62 мМ/добу і зниження - натрію до 0,34 проти 0,68 мМ/добу [Левкут Л.Г., 1994; Попович І.Л., та ін., 1995].

Детальніше вплив курсових навантажень водою Нафтуся на видільну функцію нирок вивчався в експериментах Есипенко Б.Е. [1978, 1981], Флюнта І.С. и др. [1974, 1978, 1991], Лахина П.В. и др. [1990], клінічних спостереженнях Есипенко Б.Е. [1981], Балановського В.П. [1993], Шимонко І.Т. [1987], Флюнта І.С. [1999].

В дослідах на щурах показано, що після першого 1%-ного навантаження Нафтусею св. 21-Н добовий діурез зростає на 180%, проте вже на 3-й день

курсу його рівень опускається до початкового, а на 5-й - навіть нижче від нього, після чого починається другий підйом, в результаті чого на 21-й день курсу добовий діурез досягає рівня 240% від початкового, а потім знову швидко зменшується [Есипенко Б.Е., 1981]. В середньому за курс добовий діурез зростає на 57%. Екскреція нирками натрію протягом перших 8 днів курсу зменшувалася, досягаючи біля 50% від початкової, після чого починала зростати, досягнувши на 13-й день вихідного рівня, а під кінець 3-го тижня перевищуючи його в 1,5 раза. В середньому впродовж перших 12 діб екскреція натрію знижувалася на 30%, а наступні 12 - зростала на 25% відносно початкової. Екскреція калію, навпаки, наростала протягом всього курсу поїння: за першу половину - на 73%, за другу - на 110%, в результаті чого Na/K-коефіцієнт знижувався в першій половині курсу на 60%, в другій - на 41% [Есипенко Б.Е., 1978].

В досліджах на собаках 1%-не навантаження водою св. 21-Н збільшувало добовий діурез протягом перших 6 діб в середньому на 26%, других - на 44%, третіх - на 82%, четвертих - на 54%, в цілому за курс - на 52%, в той час як напоювання аналогічним об'ємом водопровідної води на 13% зменшувало його [Лахин П.В. и др., 1990; Флюнт И.С., 1991]. За іншими даними, водопровідна вода протягом першої половини курсу збільшувала добовий діурез на 5%, другої - на 13% проти 52% і 61% в досліджах з водою Нафтуса [Есипенко Б.Е., 1981]. В більш ранньому дослідженні Б.Е. Есипенко [1978] приріст добового діурезу в середньому за курс склав 31%. Поряд із збільшенням базального діурезу прискорювався і водний діурез протягом 2 годин після навантаження Нафтусею. Так, в перший день курсу водний діурез складав 174 мл, на другий - 214 мл, на третій - 252 мл, на п'ятий - 275 мл. Надалі інтенсивність водного діурезу зменшувалася до початкового рівня на 11-й день курсу, після чого - знову наростала. В середньому за першу половину курсу 2-годинне сечовиділення після введення Нафтусі переважало таке після введення водопровідної води на 136%, за другу - на 112% [Есипенко Б.Е., 1981]. В іншому досліді приріст водного діурезу протягом першої половини курсу у

собак, напоюваних Нафтусею, складав 46%, другої - 42%, тоді як у собак, напоюваних водопровідною водою - лише 7% і 10% відповідно [Ляхин П.В. и др., 1990; Флюнт И С., 1991]. Добова екскреція натрію зростала в середньому за курс на 63%, калію - на 64% і 130%, кальцію - на 26% і 17% відповідно за першу і другу половину курсу [Есипенко Б.Е., 1978]. За іншими даними, за першу половину курсу екскреція натрію зростала на 41%, калію - на 45%, кальцію - на 26%, магнію - на 330%, в другій половині курсу екскреція Na, K і Mg зростала ще в більшій мірі - відповідно на 82%, 130% і 617%, а кальцію і фосфатів - в меншій мірі - на 17% і 9% [Есипенко Б.Е., 1978]. В експерименті И.С. Флюнта [1991] добова екскреція натрію зростала в середньому за курс 1%-них навантажень Нафтусею на 50%, тоді як при аналогічних навантаженнях водопровідною водою - знижувалася на 17%; екскреція калію зростала в обох групах, але в більшій мірі в дослідній - на 77% проти 54% в контрольній.

При дослідженні механізмів стимулюючого впливу курсового навантаження водою Нафтуса на виділення сечі та електролітів Б.Е. Есипенко [1981] до основних його ланок відніс значне підвищення плазмоліну, клубочкової фільтрації і зниження каналцевої реабсорбції. Збільшення ниркового плазмоліну, в свою чергу, зумовлене зростанням об'єму циркулюючої плазми як частини позаклітинного водного простору організму, котрий суттєво розширюється за рахунок як збільшення загального вмісту води в організмі (в меншій мірі), так і, головним чином, внаслідок перерозподілу води між внутрішньоклітинним і позаклітинним просторами на користь останнього. Разом з тим інтенсифікується перехід електролітів, першою чергою, натрію, із тканин в кров, що зумовлює збільшення їх фільтраційного заряду, а це, поряд із зменшенням каналцевої реабсорбції, веде до збільшення їх екскреції з сечею.

Аналіз кореляційних зв'язків між діуретичною і парціальними функціями нирок собак в процесі водних навантажень привів И.С. Флюнта [1991] до висновку, що зростання базального діурезу зумовлене, головним чином, зниженням каналцевої реабсорбції води (коефіцієнт кореляції -0,81), в той час

як зростання ниркового плазмоліну і клубочкової фільтрації відіграє меншу роль ($r=0,30$ і $0,29$ відповідно). Сказане стосується і водного діурезу.

Суттєві зміни екскреції електролітів відбиваються на концентрації їх в плазмі. Так, в результаті 1%-них курсових навантажень собак рівень натрійемії зростав на 20,6%, 2%-них - на 22,2%, 3%-них - на 22,8%. Рівень калійемії при цьому майже не змінювався (відповідно 1,3%, -1,4% і 0%) [Чебаненко О.І. та ін., 1997].

Разом з тим, у людей, хворих на уролітіаз, при наявності значних приростів виділення натрію (на 21-35%), хлориду (на 21-45%) і калію (на 13-19%) констатовано лише тенденцію до підвищення їх вмісту в плазмі на 4,9-6,2% (натрій) і 2,6-10,7% (калій) в межах норми [Флюнт І.С. та ін., 1999].

За даними Алексеева А.И. и др. [1994], під кінець курсового лікування має місце вірогідне підвищення концентрації калію в сироватці на $0,42 \pm 0,09$ мМ/л та екскреції його з сечею на 11 ± 2 мМ/добу за відсутності закономірних змін обміну решти електролітів.

Комиссаров В.А. и др. [1988] вказують, що у хворих на ІХС із супутніми хронічними холециститом чи гепатитом, котрі вживали воду "Нафтуса-Шкло" (3,3 мл/кг за 30 хв до їжі) в комплексі із сірководневими ваннами, грязевими аплікаціями на область печінки, дозованою ходьбою і дієтою, рівень натрію в сироватці знизився від $142,4 \pm 1,1$ мМ/л до $138,3 \pm 0,5$ мМ/л за відсутності вірогідних змін рівня калію ($4,09 \pm 0,14$ мМ/л і $3,86 \pm 0,11$ мМ/л).

Дослідження залежності діуретичного ефекту води Нафтуса від її дози виявили "феномен ножиць" [Есипенко Б.Е., 1981; Лахин П.В. и др., 1990]. Суть його полягає в тім, що із збільшенням дози навантаження від 1% до 2% і 3% ефект Нафтусі зменшується, а водопровідної води - зростає, що графічно нагадує ножиці. Так, добовий діурез у собак в результаті 1%-них навантажень Нафтусею в середньому за курс зростав на 52%, 2%-них - на 40%, 3%-них - лише на 27%, в той час як 1%-ні навантаження водопровідною водою зменшували його на 13%, 2%-ні - збільшували на 55%, 3%-ні - на 172%. Звідси можна вирахувати, що відношення ефектів лікувальної і водопровідної води

для дози 1% складає 1,75, 2% - 0,91 і 3% - 0,47. Розрахунки, проведені Есипенко Б.Е. [1981] для показників водного діурезу, дали наступні цифри: 2,27; 1,04 і 0,63, що в принципі підтвердилося в дослідях Лахіна П.В. и др. [1990]: 1,33; 1,23 і 0,69. Аналогічна закономірність відмічена і для інших показників роботи нирок, що дало підставу Есипенко Б.Е. [1981] зробити загальний висновок про високу діуретичну ефективність Нафтусі в дозі 1%, відсутність її специфічної дії в дозі 2% і гальмівний вплив на водовидільну функцію нирок в дозі 3%.

Це положення було використане Есипенко Б.Е. [1981] для пояснення вкрай неоднозначних даних клінічних спостережень за змінами сечовиділення у урологічних хворих на курорті Трускавець. Такі факти відомі давно. Ще в монографії "Курорти західних областей України" [1959] відмічалось, що у 20% урологічних хворих сечогінна дія Нафтусі виражена слабо або зовсім відсутня. За повідомленням Байкалова Л.К. [1966], після прийому Нафтусі різке підвищення діурезу спостерігається лише у 20% хворих, помірне - у 50%, а у 30% хворих діуретичний ефект не має місця. Серед хворих на хронічний пієлонефрит помірне підвищення інтенсивності діурезу констатоване у 29%, понад 50% - у 34%, майже вдвічі - у 20%, а у 16% діурез знижувався [Есипенко Б.Е., 1981]. Частість випадків зростання добового діурезу в різних групах хворих на уrolітіаз і хронічний пієлонефрит складала 46%, 74%, 76% [Флюнт И.С. и др., 1974], 67%, 71%, 54% [Есипенко Б.Е., 1981], 47%, 61%, 45% [Габор Н.И. и др., 1984], 60%, 80%, 58% [Марковецкий Б.И., Габор Н.И., 1984]. У решти хворих діурез суттєво не змінювався або навіть зменшувався.

Розвиваючи свою концепцію про залежність діуретичного ефекту Нафтусі від її дози, котра базується на даних експериментів, Есипенко Б.Е. [1981] показав, що у хворих на хронічний пієлонефрит, котрі одержували добову дозу 0,6-0,8%, добовий діурез в кінці лікування зростав з 1417 мл на 13%, доза 0,9-1,0% дала приріст з 1568 мл на 20%, доза 1,1-1,4% - з 1539 мл на 4%; в іншому місці монографії сказано, що доза 0,6-0,7% збільшує діурез на 7%, 0,8-1,0% - на 19%. У хворих на уrolітіаз доза 0,7-0,8% спричинила зростання діурезу з 1532

мл на 11%; 0,9-1,2% - з 1603 мл на 16%; 1,3-1,6% - з 1680 мл на 1%. Ми спеціально зацентрували увагу на початкові показники добового діурезу, щоби показати їх близькість.

Отже, на думку Есипенко Б.Е. [1981], для обох нозологічних форм існують три діапазони доз: неефективний, оптимальний і несприятливий (передозування). Для хронічного пієлонефриту оптимальною слід вважати дозу 0,8-1,0%, для уролітіазу - 0,9-1,2%, що майже співпадає з даними експерименту про найбільшу діуретичну ефективність 1%-них навантажень Нафтусею.

Проте наступні дослідники намагалися довести, що оптимальними є інші дози, досить відмінні (в 1,5-3 рази). Так, для лікування пієлонефриту в якості оптимальних рекомендують дози Нафтусі 0,8-1,2% [Марковецкий Б.И., Габор Н.И., 1984], 1,0-1,2% [Шимонко И.Т., Скоробогатов М.А., 1990], 1,2-1,5% [Хохлов С.Б. и др., 1988] і 1,5-1,7% [Хохлов С.Б., Боржиевский Ц.К., 1990]. Для лікування уролітіазу оптимальними дозами вважають: 1,4-1,5% [Габор Н.И. и др., 1984], 1,5% [Шимонко И.Т., Скоробогатов М.А., 1990], 2,0% [Скоробогатов М.А.и др., 1988].

Викладене породжує сумніви щодо існування залежності діуретичного і/або лікувального ефекту від дози Нафтусі в діапазоні 0,7-2,0%. Одним із додаткових аргументів на користь цих сумнівів може бути порівняння розмаху частоти діуретичного ефекту у урологічних хворих (45-71%, автори вже приводились) і ефективності лікування на курорті Трускавець: 79-97% [Дудченко М.А., 1960; Смиян И.С., 1967, Есипенко Б.Е., 1981; Шимонко И.Т., 1987; Алексеев А.И. и др., 1994, 1995].

Ще вагомішим аргументом в цьому плані є результати клінічних спостережень В.П. Балановського [1993]. Автором показано, що спрямованість і величина змін добового діурезу у хворих на уролітіаз визначаються його початковим рівнем. Так, закономірний приріст добового діурезу спостерігався, як правило, у хворих з його початковим рівнем нижчим ніж 1,44 л; у осіб з діурезом в межах 1,5-2,3 л/добу зміни були незакономірні, а у випадках початкового сечовиділення в межах 2,4-2,8 л/добу в кінці курсу пиття

констатували його закономірне зменшення. В середньому у 60% хворих добовий діурез зростав з 1376 мл на 526 мл (або 38%), а у 40% зменшувався з 2038 мл на 518 мл (або 25%). Така ж закономірність виявлена стосовно концентрації в сечі і екскреції з нею електролітів: натрію, калію, кальцію, магнію, хлориду, фосфатів, що дало підстави Балановському В.П., Поповичу І.Л. та Ружилю С.В. [1993] сформулювати концепцію про амбівалентно-еквілібраторний характер дії лікувальної води Нафтуса. Суть концепції полягає в тому, що дія води Нафтуса на параметри водно-солевого обміну різноспрямована (амбівалентна), при цьому напрям дії визначається вихідним рівнем параметру: при низькому рівні дія стимулююча, а при високому - гальмуюча, тобто характер дії є нормалізуючим, вирівнюючим (еквілібраторним). Концепція знайшла підтвердження в наступних дослідженнях [Ницета І.В. та ін., 1995,1999].

Дані про вплив бальнеотерапії на **ліпідний** обмін неоднозначні. Комиссаров В.А. и др. [1988] вказують, що у хворих на ІХС із супутніми хронічними холециститом чи гепатитом, котрі вживали воду "Нафтуса-Шкло" (3,3 мл/кг за 30 хв до їжі) в комплексі із сірководневими ваннами, грязевими аплікаціями на область печінки, дозованою ходьбою і дієтою, наступало зменшення рівня загального холестерину і β -ліпопротеїдів, мали місце тенденція до підвищення серцевого викиду і зниження - питомого судинного опору за відсутності змін хвилинного об'єму крові, поліпшення перфузійної здатності артерій печінки. На жаль, жодної цифри автори не надали.

У хворих з патологією органів травлення, яка супроводжувалася гіперхолестеринемією і підвищенням вмісту в сироватці пребета- і бета-ліпопротеїдів, базова бальнеотерапія на курорті Трускавець спричиняла зниження обидвох показників на 21%, до верхньої межі норми [Бульба А.Я., 2000; Кит Е.И. и др., 1994]. У ліквідаторів аварії на ЧАЕС початково знижені показники загального холестерину та ліпопротеїдів дуже низької і низької щільності під впливом стандартного лікування не змінювалися. У хворих на цукровий діабет констатовано вірогідне зниження останнього показника на

11%, тоді як вміст в сироватці холестерину і тригліцеридів проявляв лише тенденцію до зниження, відповідно на 9% та 6% [Алексеев А.И. и др., 1994].

Методологічним недоліком згаданих досліджень є їх фрагментарність. Тому особливий інтерес викликають роботи, в яких досліджено вплив бальнеотерапії на весь спектр ліпідів. За даними Поповича І.Л. та ін. [1998], у жінок з хронічною патологією органів травлення початково підвищений вміст в сироватці тригліцеридів і пребета-ліпопротеїдів не змінювався або продовжував зростати. Водночас вміст загального холестерину, знаходячись в нижній зоні норми, проявляв тенденцію до зниження на 5%, при цьому рівень його в складі бета-ліпопротеїдів знижувався на 11-18%, а в складі альфа-ліпопротеїдів - підвищувався на 5-6%. В результаті коефіцієнт атерогенності, початково підвищений, в одній групі жінок знизився з $3,46 \pm 0,31$ до $3,21 \pm 0,34$, а в іншій - з $3,06 \pm 0,32$ до $2,83 \pm 0,37$, не досягаючи, проте, оптимального рівня ($2,45 \pm 0,24$).

Показано [Флюнт І.С. та ін., 2002], що у ліквідаторів з урологічною патологією рівень загальних ліпідів сироватки, як і загального холестерину, знаходяться в межах норми, разом з тим, коефіцієнт атерогенності виявився вірогідно нижчим від контрольного на 27% за рахунок підвищення на 24% вмісту альфа-ліпопротеїдів та зниження на 22% бета-ліпопротеїдів. Це узгоджується з даними про підвищення у даного контингенту вмісту естрогенів та зниження - тестостерону, так що коефіцієнт естрогени/тестостерон підвищується до 0,30-0,61 при нормі 0,19 [Бажан К.В., 1998]. В кінці бальнеотерапії вміст загальних ліпідів та холестерину не відрізнявся від початкового, тоді як рівень альфа-ліпопротеїдів знижувався до норми, що за відсутності суттєвого росту бета-ліпопротеїдів свідчить за поліпшення співвідношення тестостерон/естрогени.

В експерименті на щурах нативна Нафтуса не впливала ні на рівень загальних ліпідів, ні загального холестерину, ні його фракцій. Нафтуса, пропущена через мембранне сито, яке затримує її мікрофлору, спричиняє підвищення загальних ліпідів на 39%, холестерину - на 28%, але майже в рівній

мірі в обидвох фракціях, так що коефіцієнт атерогенності вірогідно не зростає. В той же час Нафтуса, піддана ультрафіолетовому опроміненню, збільшує вміст ліпідів і холестерину аналогічно (на 30 % і 29%), проте фракцію альфа-ліпопротеїдів в значно більшій мірі (+42%), ніж бета-ліпопротеїдів (+10%), так що коефіцієнт атерогенності знижується на 22% [Івасівка С.В. та ін., 1999; Ковальчук Г.Я. та ін., 1997].

В дослідженні Бейди П.А. [1997] показано, що вживання води Нафтуса в процесі навантаження щурів ^{137}Cs знижує вміст в сироватці, порівняно з водопровідним контролем, холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності на 49%, низької щільності - на 30%, тоді як вміст таких високої щільності навіть проявляє тенденцію до росту на 5%. Загальний рівень холестерину вірогідно не змінюється (-11%).

1.2. Імунна система

Перші прямі свідчення про імунотропну дію води Нафтуса містяться у монографії Есипенко Б.Е. и др. [1981]. Було показано, що 6-денний курс напоювання щурів підвищує вміст в сироватці β -глобулінів на 35%, γ -глобулінів – на 28%, в той час як приріст α -глобулінів складав лише 3%, загального білка – 22%. Ще відчутніше стимулююча дія Нафтусі на синтез імуноглобулінів та комплемента проявляється впродовж наступних 6 днів курсу: вміст β -глобулінів зростає на 51%, γ -глобулінів – на 73%, натомість α -глобулінів - лише на 6%, загального білка – на 7,5%, що поєднується із зниженням на 16,5% рівня альбумінів. Отже, має місце селективна дія Нафтусі на ті білкові фракції, в складі яких містяться комплемент та імуноглобуліни. На жаль, ні автор, ні інші дослідники впродовж наступного десятиліття не надали цьому факту належної уваги. Це можна пояснити домінуванням в ці часи концепції про зумовленість лікувальної дії Нафтусі у хворих на хронічний пієлонефрит та уролітіаз її діуретичним і салуретичним ефектами.

Інший прояв імунотропної дії Нафтусі було виявлено в 1989 р випадково, в рамках дослідження її трофічних ефектів на органи травлення щурів. Констатувавши очікуване збільшення після 4-тижневого вживання Нафтусі

маси печінки на 16%, кишківника - на 10%, нирок – на 12%, Попович І.Л. та ін. несподівано виявили, що в найбільшій мірі (на 44%) зростає за даних умов маса селезінки. Цей факт наштовхнув дослідників на думку про імуотропну дію Нафтусі. В наступному, вже цілеспрямованому експерименті Поповича І.Л. та ін. [1995], із напоюванням щурів водою Нафтуса (15 мл/кг, 3 тижні), поряд із підтвердженням виявленого раніше факту збільшення маси селезінки на 41%, було вперше виявлено зростання відносного (на 15%) і, особливо, абсолютного (на 42%) вмісту нейтрофілів, їх фагоцитарної активності (на 60%), фагоцитарної ємності нейтрофілів крові (на 127%), їх здатності поглинати часточки латекса (на 100%). Маса тимуса, вміст в крові лімфоцитів і моноцитів за даних умов не змінювалися, проявляючи все ж тенденцію до зниження, що асоціюється із збільшенням маси наднирників на 45%.

Приблизно в цей же період появилася публікація Хохлова С.Б. [1990], яку слід вважати пріоритетною стосовно клінічного дослідження імуотропної дії бальнеотерапії на курорті Трускавець. Природно, що вона стосувалася 20 хворих на хронічний калькульозний пієлонефрит. Виходячи із наявних на цей час скромних методичних можливостей, автор виявив, що після курсу бальнеотерапії на тлі відсутності суттєвих змін початково нормальних показників лейкоцитозу, абсолютного і відносного лімфоцитозу, суттєво знижений відносний вміст Е-РУЛ проявляє тенденцію до зростання від 60% до 63%. Початково нормальний вміст IgG зростав, натомість вираженість гіперімунोगлобулінемії А і М зменшувалася. Автор дійшов висновку, що комплексна бальнеотерапія на курорті Трускавець призводить до "тенденції до нормалізації кількості Т-лімфоцитів і наближення імуноглобулінів всіх класів до середніх величин здорових, що стало наслідком зменшення антигенної стимуляції". Останнє, в свою чергу, на думку автора, зумовлене ліквідацією або стиханням запального процесу в нирках. Виявлене в ряді випадків подальше підвищення імунних показників автор трактує як вказівку на "активацію неспецифічних захисних сил організму на фоні затихаючого інфекційного процесу".

В 1994 р. появилася публікація Райнигера О.С. и др. [1994], в якій було відзначено, що у хворих на хронічний пієлонефрит бальнеотерапія на курорті Трускавець спричиняє збільшення кількості Т-гелперів та середнього рівня імуноглобулінів. На жаль, автори не приводять жодної цифри.

На цій же конференції були оприлюднені результати пріоритетних спостережень Аксентийчук М.И. и др. [1994] за динамікою імунологічних показників у ліквідаторів аварії на ЧАЕС з хронічною патологією органів травлення та сечовиділення. Автори не зареєстрували вірогідних змін вмісту Е-РУЛ у хворих з початково нормальним їх рівнем, натомість у випадках Т-лімфопенії констатовано стимулювальний ефект у більшості хворих. Рівень IgM і IgA, початково знижений відповідно у 22,2% і 12% хворих, проявляв тяж тенденцію до підвищення. Натомість зміни концентрацій IgG відбувалися за “законом початкового рівня”: початково знижений рівень вірогідно підвищувався, натомість початково підвищений (у 45%) знижувався. У хворих із підвищеним рівнем ЦКК відзначено його зниження, натомість за умов нормального початкового рівня динаміки не було виявлено.

В монографії Алексеева А.И. и др. [1994] відзначено, що серед хворих на хронічний безкам'яний холецистит, котрі прибули на курорт Трускавець, виявлено підвищення рівня IgG у 41%; IgA – у 67%; IgM – у 59,7%, зниження РБТЛ - у 27,7%. Автори стверджують, що під впливом бальнеотерапії “спостерігалася тенденція до зниження в крові рівня імуноглобулінів і нормалізації кількості Т-лімфоцитів” (с. 87), не приводячи, проте, жодної цифри. Серед хворих на хронічний гепатит гіперімуноглобулінемія G констатована при поступленні у 60%, IgA - у 42,3%, IgM – у 64,6%, підвищення ЦКК – у 27%, що поєднувалося із зниженням рівня Т-лімфоцитів у 80,1% обстежених, показника пошкодження нейтрофілів - у 49,0%. На фоні Т-лімфопенії відзначалося зниження Т-супресорів у 31,5% та підвищення Т-гелперів - у 45%. В результаті бальнеотерапії автори виявили тенденцію до нормалізації імунологічних порушень в системах В- і Т-лімфоцитів. Так, вираженість гіперімуноглобулінемії М і G зменшилася, як і її частість.

Натомість динаміка IgA мала незначний різноскерований характер. Вміст E-РУЛ зріс, частість Т-лімфопенії знизилась від 80 до 60%, при менш вираженому відновленні нормальних співвідношень в субпопуляційному складі Т-лімфоцитів (с. 93).

В наступній монографії Алексєєва О.І та ін. [1995] викладено результати досліджень впливу бальнеотерапії на імунний статус ліквідаторів з патологією органів травлення і сечовиділення, проведених на тому ж методичному рівні. Показано, що в процесі лікування мало місце підвищення зниженого середнього рівня E-РУЛ до норми, тоді як у випадках початково нормального рівня Т-лімфоцитів вірогідних змін не зареєстровано. При цьому вірогідно збільшився вміст Т-гелперів, тоді як вміст Т-супресорів практично не змінився. Не було виявлено авторами і динаміки IgA і IgM, тоді як вміст IgG змінювався за “законом початкового рівня”. Рівень ЦІК проявляв тенденцію до зниження в різних групах ліквідаторів.

В третій монографії Алексєєва О.І. та ін. [1996] оцінка імунного статусу була проведена на дещо вищому рівні: поряд із параметрами Т- і В-ланок визначалися окремі показники фагоцитозу і неспецифічного захисту. Окрім того, спостережуваний контингент було розширено за рахунок школярів, що мешкали на радіаційно забруднених теренах. Виявлено, що імунний статус останніх реагує на бальнеотерапію за “законом початкового рівня”. Так, відносний вміст лімфоцитів у школярів із початковим діапазоном 18-36% зростає, натомість лімфоцитоз (37-52%) зменшувався. Рівень Т-лімфоцитів за початкового діапазону 36-53% зростає, тоді як у дітей з нормальними чи підвищеними показниками (54-74%) – закономірно не змінювався. Відносний вміст Т-гелперів збільшувався, натомість Т-супресорів – проявляв тенденцію до зниження. Знижені концентрації імуноглобулінів зростали, натомість нормальні не змінювалися. Вперше було виявлено, що знижені активність лізоциму слини, фагоцитарний індекс нейтрофілів крові, їх фагоцитарне число – підвищуються. Натомість у ліквідаторів підвищення активності лізоциму слини поєднувалося із відсутністю динаміки активності і інтенсивності фагоцитозу.

Ціла низка повідомлень, які стосуються дії бальнеотерапії на курорті Трускавець на імунний статус школярів, мешканців радіаційно забруднених теренів, а також жінок з гіперплазією щитовидної залози, опублікована Саранчею С.М. та ін. [1998, 1999], Грінченком Б.В. та ін. [1998, 1999, 2001], Бульбою А.Я. [2000-2009]. Авторами продемонстровано, що характер і вираженість ефектів стандартного бальнеотерапевтичного комплексу як на окремі імунні параметри, так і на ланки імунітету мають свої особливості, зумовлені початковим станом імунного статусу.

Зокрема, у школярів із помірною імунодисфункцією за типом відносної гіперсупресії при нормальному стані В-ланки та пригніченні фагоцитарної ланки інтегральний індекс D Т-ланки зростав на 46%), інтегральний індекс D В-ланки – на 50%, на 53% зменшувався індекс 0-лімфоцитів, що з врахуванням підвищення на 23% індексу вмісту загальних лімфоцитів дає зменшення вираженості інтегрального індекса D пригнічення Т- і В-ланок від -1,41 до -0,76 (на 46%). Індекс D пригнічення фагоцитарної ланки під впливом бальнеотерапії зменшувався при цьому на 77% (від -2,09 до -0,49).

У іншій групі школярів при первинному обстеженні авторами була констатована слабовиражена імунодисфункція за типом активації В-ланки при збереженні гелперно-супресорного балансу в поєднанні із пригніченням фагоцитарної ланки. За даних початкових умов ефекти бальнеотерапії виявилися неоднозначними. Так, незначне пригнічення Т-ланки поглиблювалося, збільшився індекс 0-лімфоцитів, активація В-ланки реверсувалася у її пригнічення, натомість міра пригнічення фагоцитарної ланки суттєво зменшилася. Саме тут доречно привести застереження Середюка Н.М. [1995, 1998] про те, що хворим на хронічний гепатит з гіперреактивним станом В-системи імунітету внутрішнє призначення моршинської мінеральної води протипоказане з огляду на можливість трансформації хронічного персистуючого гепатиту в автоімунний.

У школярів третьої групи [Бульба А.Я. і Саранча С.М. 2001] при поступленні констатували помірну імунодисфункцію за типом абсолютної

гуперсупресії з пригніченням В- і фагоцитарної ланки. Під впливом бальнеотерапії відбулася суттєва трансформація гелперно-супресорного балансу: надмірне збільшення відносного вмісту гелперів (від 75% до 110% норми) в поєднанні із протилежною динамікою супресорів (від 109% до 80%), так що ІРІ трансформувався із зниженого (82% норми) у підвищений (148% норми). Відповідно відбулася і реверсія інтегрального індексу D Т-ланки, за рахунок, на думку авторів, трансформації 0-лімфоцитів у Т-гелпери. Описані зміни супроводжувалися цілковитою ліквідацією дефіциту В-ланки та фагоцитарної ланки.

В руслі викладеного значний інтерес викликають результати дослідження Яременком М.С. та ін. [1997] імунотропної дії анаеробно консервованої води Нафтуса Збручанського і Трускавецького родовищ при монотерапії хворих гастроентерологічного профілю. За твердженням авторів, клінічне покращення супроводжується вірогідним збільшенням відносного та абсолютного вмісту всієї популяції CD3⁺-лімфоцитів, а також їх активної субпопуляції, субпопуляції CD4⁺- та CD8⁺-клітин, що в цілому призводило до усунення реверсії гелперно-супресорного співвідношення і відновлення імунорегуляторного індексу. Стосовно гуморальної ланки імунітету авторами констатовано редукцію В-лімфоцитозу і підвищення рівня антитіл класів IgG та IgA в сироватці та sIgA в слині та жовчі. При цьому вірогідно знизився абсолютний вміст недиференційованих 0-лімфоцитів та зник пул D-лімфоцитів, які у здорових не виявляються. Було виявлено також зниження на 50% вмісту ЦК середнього розміру, що автори пов'язують із активацією макрофагальної ланки імунітету.

В цьому ж році були опубліковані Шерстюк П.Я. [1997] результати дослідження динаміки імунних показників у хворих на хронічні запальні захворювання біліарної системи при лікуванні їх на курорті Сатанів мінеральною водою типу Нафтуса Збручанського родовища. Як можна судити із приведеного автором цифрового матеріалу, у осіб із початково пониженою реактивністю Т- і В-систем імунітету бальнеотерапія викликала лише

тенденцію до нормалізації більшості параметрів. Зокрема індекс відносного вмісту Е-РУК зростав від 0,66 до 0,85, абсолютного – від 0,81 до 0,90; індекс РБТЛ з ФГА – від 0,65 до 0,70; індекс відносного вмісту ЕАС-РУК – від 0,88 до 0,95; концентрації ІgА – від 0,70 до 0,79, натомість гіперімуноглобулінемія G зменшувалася від 1,28 до 1,22; реакція зв'язування комплемента – від 1,94 до 1,46 за відсутності динаміки початково нормальних індексів абсолютного вмісту В-клітин та ІgМ. Не виявлено динаміки параметрів у осіб із початково нормальною імунологічною реактивністю, за винятком росту ІgА (від 1,05 до 1,19) та редукції гіперімуноглобулінемії М (від 1,29 до 1,02) та G (від 1,37 до 1,29) і рівня ЦІК. У хворих із імунодисфункцією (поєднанням гіпорективності Т-системи із гіперреактивністю В-системи) проявлявся імунорегуляторний ефект: параметри першої зростали, другої – знижувалися. Зокрема індекс Е-РУК – від 0,75 до 0,84 та від 0,79 до 0,98; РБТЛ з ФГА – від 0,72 до 0,81; ЕАС-РУК – від 1,33 до 1,10 та від 1,57 до 1,33; ІgМ – від 1,77 до 1,11; ІgG – від 1,74 до 1,39; РЗК – від 8,8 до 5,7 при відсутності динаміки нормального рівня ІgА. Автор, відзначивши в цілому сприятливу імуномодулюючу дію бальнеотерапії, зовсім не схильний переоцінювати її ефективність і приходять до висновку про необхідність включати в санаторно-лікувальний комплекс імуностимулюючі препарати, з чим важко не погодитись.

В статті Ракші-Слюсарєвої О.А. [1997] йдеться про можливість застосування консервованої Збручанської Нафтусі в якості нового імунокоректора для екокризових регіонів, зокрема Донбасу. Задекларований висновок автора ґрунтується на результатах дослідження впливу 3-тижневого вживання цієї води на показники імунітету “умовно здорових” медичних працівників, але із симптомами хронічної втоми і імунодисфункції. Із представленого матеріалу випливає, що індекс абсолютного вмісту CD3⁺-клітин зростає від 0,72 до 0,91; CD4⁺- від 0,60 до 0,86; CD8⁺- від 0,77 до 0,97; CD22⁺- від 0,82 до 0,94; ІgG – від 0,56 до 0,83; ІgМ – від 0,58 до 0,84 за відсутності динаміки ІgА (1,03 і 0,94) та фагоцитарної активності нейтрофілів (0,73 і 0,79). Натомість індекс підвищених показників знижується: ЦІК – від 1,46 до 0,89;

НСТТ – від 1,43 до 1,17. Описані сприятливі зміни поєднуються із нормалізацією цитотоксичності плазми (за парамеційним тестом), патологічних цитоморфологічних показників лейкоцитів, гемограми.

Яременком М.С. та ін. [1997а] вперше була продемонстрована імунотропна дія води Нафтуса Збручанського родовища *in vitro* в тесті “активного” Е-розеткоутворення. Згідно з їх даними, за присутності води Нафтуса в середовищі інкубації лімфоцитів людини в розведенні 1:6 – 1:3 кількість Еа-РУЛ зростає в середньому на 90%. Консервована в анаеробних умовах Нафтуса св. 1-НО Трускавецького родовища підвищує активність Т-лімфоцитів на 24-37%, а св. 17-НО – на 31-81%.

Експерименти, проведені за тією ж методикою Зав'яловою О.Р. та ін. [2001] із нативною Нафтусею св. 1-НО, 21-Н, 8-НО і 22-Н Трускавецького родовища через 1, 3 і 5 год після відбору і аеробного зберігання, показали її здатність не лише активувати, а й гальмувати “активне” розеткоутворення, що повніше узгоджується як із клініко-імунологічними спостереженнями, так і з існуючою концепцією про одночасну присутність в складі Нафтусі активаторів та інгібіторів низки ферментів і процесів, співвідношення між якими підлегле різним впливам [Івасівка С.В., 1997; Івасівка С.В. та ін., 1999; Яременко М.С. и др., 1989].

Флюнтом І.С. та ін. [2002] виявлено, що глибоке пригнічення функціонального стану мікрофагів, оцінене як недостатність Ша ст., яке мало місце при поступленні у хворих з активним запальним процесом, в результаті бальнеотерапії редукувалося на 74%, піднявшись до межі між Іа і Іб ст. При цьому найсуттєвіші зміни спостерігалися стосовно спонтанного НСТ-тесту, значно підвищеного при поступленні, що вкупі із менш вираженими змінами активованого зимозаном НСТ-тесту свідчить за тенденцію до відновлення функціонального резерву кисеньзалежних механізмів бактерицидності. Все ж ступінь завершеності фагоцитозу залишилась без змін, що зумовлено, мабуть, глибокими її порушеннями, натомість інтенсивність (в меншій мірі) і активність (в більшій мірі) фагоцитозу зростала, в основі чого лежить активація

експресії рецепторів до C_{3b} -компонента комплементу та Fc-фрагмента IgG на поверхні нейтрофілів. У хворих, котрі поступали на реабілітацію у фазі латентного процесу, функціональний рівень мікрофагів знаходився на межі між Іа і Іб ст. недостатності, і суттєвого впливу на цю ланку не зареєстровано (приріст 11%). При цьому найсприятливішою до бальнеочинників виявилася інтенсивність фагоцитозу, яка навіть перевищила середній рівень донорів. На такому ж рівні знаходилася при поступленні функція мікрофагів у ліквідаторів із КПН в ф. ремісії запалення чи його відсутності. Аналогічним (+13%) виявився і стимуляційний ефект бальнеотерапії. Разом з тим, за даних умов в найбільшій мірі відновлювалася завершеність фагоцитозу. Пересічна активність макрофагів в усіх групах при поступленні перевищувала середній рівень донорів, що слід розцінити як компенсаторну реакцію на знижену активність мікрофагів. На користь цього свідчить як обернена залежність між цими показниками, так і зменшення міри активації при затиханні запалення. Фібронектин і комплемент виявилися малочутливими до бальнеотерапії, і лише активність лізоциму – маркера кисеньнезалежної бактерицидності - вірогідно зростала, найвідчутніше у хворих на латентний КПН. В цілому блок із 6 параметрів неспецифічного захисту і макрофагоцитарної ланки недостатньо чітко реагував на бальнеочинники: міра відхилення від норми зменшувалася від Іб ст. на 16% у хворих з активним процесом, від Іа ст. на 24% - з латентним, від Іб ст. на 10% - в ф. ремісії. Інтегральний індекс D фагоцитарної ланки, знаходячись на межі між Іб і ІІа ст. недостатності у хворих на активний КПН, зменшувався на 60%, перемістившись до середини Іб ст. У хворих на латентний КПН поліпшення на 19% відбулося в межах Іб ст., тоді як у випадках ремісії запалення чи його відсутності суттєвих зрушень навколо межі між Іб і Іа ст. не відбулося (+11%).

Флюнтом І.С. та ін. [2002, 2003] показано, що на відміну від фагоцитарної ланки, суттєвих розбіжностей між інтегральним станом Т-клітинної ланки імунітету, судячи за індексом D, у ліквідаторів з активним і латентним КПН не виявлено. В обох групах при поступленні було констатовано недостатність Іа

ст. Разом з тим, в активній фазі мало місце відчутніше зниження вмісту Т-лімфоцитів, натомість в латентній фазі – їх функціональної активності. Тому цілком логічно, що ефект бальнеотерапії в останній групі виявився дещо вираженішим: 45% проти 38%, при цьому в першому випадку недостатність редукувалася до рівня Іа ст, тоді як в другому – до рівня Іб ст. У ліквідаторів першої групи з мінімальним дефіцитом Т-ланки незначні сприятливі зміни відбулися в межах Іа ст., при цьому найбільш сприятливою до бальнеочинників виявилася РБТЛ, тобто функціональний параметр. В цілому, судячи за динамікою вмісту 0-лімфоцитів, складається враження, що бальнеотерапія активує експресію ними рецепторів CD8 у хворих із активним чи латентним запальним процесом. В-клітинна ланка імунітету, на противагу фагоцитарній та Т-клітинній, констатована активованою, при цьому в найбільшій мірі у хворих із активним процесом (до рівня ІІб ст.), менш виражено – у осіб із латентним запаленням (ІІа ст.), мінімально (в межах Іб ст.) – при його ремісії чи відсутності. Виявилося, що бальнеотерапія редукує вираженість активації В-ланки до майже однакового рівня (Іб ст.) у ліквідаторів усіх трьох груп. При цьому відносний ефект в найбільш обтяженій нозологічно групі склав 51%, в проміжній – 38%, натомість в найблагополучнішій інтегральній зміні не зареєстровано. Серед окремих параметрів найдинамічніші зміни у випадках активного процесу зареєстровані стосовно вмісту В-лімфоцитів, який цілком нормалізувався, як і IgG, а також титру неповних гетерофільних антитіл. Останній параметр, поряд з рівнем дрібномолекулярних ЦК, виявився найбільш підлеглим бальнеотерапії у хворих з латентним процесом, тоді як серед ліквідаторів першої групи суттєва динаміка зареєстрована стосовно лише найпатогенніших ЦК. Параметри, які характеризують стан НК- і К-лімфоцитів, виявилися відхиленими від норми в найменшій мірі, при цьому у ліквідаторів із активним чи латентним запаленням – до рівня недостатності Іб ст., а у випадках його ремісії чи відсутності – в межах Іа ст. Бальнеотерапія спричиняла як кількісні, так і якісні сприятливі зміни кіллерної ланки імунітету. В обох групах інтегральний індекс поліпшувався відповідно на 31% і 34%, знаменуючи

редукцію недостатності від Іб до Іа ст., а в першій групі зсув на 32% відбувся в межах початкової Іа ст. недостатності.

Отже, бальнеотерапевтичний комплекс курорту Трускавець, основу якого складає біоактивна вода Нафтуся, чинить сприятливу модуляційну дію на імунну систему - головну компоненту захисних систем організму.

1.3. Нейро-гормональна регуляція

Куркудым Ф.Е. [1963], базуючись на отриманих даних про позитивні інотропний та хронотропний ефекти Нафтусі на ізольоване серце жаби, наділяв її симпатоміметичними властивостями, зумовленими органічними речовинами. Попович І.Л. [1987] в умовах цілісного організму показав, що Нафтуся, введена в шлунок інтактних собак, гальмує базальне кислотоутворення, натомість на тлі попередньої блокади α -адренорецепторів фентоламіном активує ацидогенез. В іншому експерименті на собаках ним виявлено, що фентоламін в кілька разів збільшує викликане Нафтусею вивільнення в кров інсуліну [Попович І.Л., 1989]. В клініко-фізіологічних спостереженнях виявлено суттєве посилення холецистокінетичного ефекту Нафтусі, вжитої на тлі блокади α -адренорецепторів [Чебаненко О.І. та ін., 1997]. Всі приведені факти теж свідчать за адреноміметичні властивості води Нафтуся. Проте Загороднюк В.П. [1989], не зумівши відвернути позитивні інотропний та хронотропний ефекти Нафтусі на ізольоване серце жаби ні α -, ні β -адреноблокаторами, відкинув цю гіпотезу, заразом пояснюючи їх дією карбонових кислот.

Тим не менше, цілий ряд фактів свідчать про спроможність Нафтусі активувати нейро-гормональні регуляторні механізми. Так, ще півстоліття тому Марковым І.І. и др. [1971] було повідомлено, що у гастроентерологічних хворих після триразового вживання Нафтусі збільшується добова екскреція з сечею катехоламінів, 17-кетостероїдів, 17-кетогенних стероїдів та 5-оксиіндолілацетату. Про активацію кори наднирників після курсового вживання Нафтусі непрямо свідчили дані про зниження Na/K-коефіцієнта сечі

у щурів [Левкут Л.Г., 1994], собак [Флюнт И.С., 1991] та людей [Івасівка С.В. та ін., 1999], а також збільшення маси наднирників [Левкут Л.Г., 1994].

Особливий інтерес викликають дані про вплив бальнеочинників на вегетативне забезпечення серцевої діяльності. Вперше Перченком В.П. та ін [1999] методом кардіоінтервалографії було показано, що навіть одноразове вживання 200 мл Нафтусі чинить відчутний вплив на холінергічно-адренергічну регуляцію серця у людей. При цьому у 49% осіб виникали різні варіанти симпатотонічних реакцій, у 24% - ваготонічних реакцій, а у решти 27% величина індекса напруження закономірно не змінювалася.

Аналогічне розмаїття вегетативних реакцій було отримано в результаті курсу бальнеотерапії у дітей [Величко Л.М., 1998]. При I варіанті початковий вегетативний гомеостаз характеризувався як ваготонія. В 73% випадків стандартна бальнеотерапія спричиняла підвищення симпатичного тону на 31%, до нижньої межі нормотонії, зниження тону вагуса на 12% при відсутності суттєвих змін зі сторони гуморального каналу регуляції. В підсумку показник вегетативного балансу (ПВБ) зріс на 49%, а індекс напруження (ІН) - на 45%, так що вегетативний гомеостаз змістився в бік ослаблення ваготонії. У решти 27% дітей з початковою ваготонією за аналогічних умов симпатичний тонус зріс на 121%, а вагусний - знизився на 75%, що дало підвищення ПВБ в 8,5 разів, а ІН - в 8,9 разів, так що ваготонія трансформувалася у симпатотонію. При III варіанті на початку мала місце нормотонія, в кінці курсу тонус вагуса знизився на 18,5%, що при тенденції до підвищення симпатичного тону дало ріст ПВБ на 29%, ІН - на 19%, але в межах нормотонії. Нарешті, в кількох випадках початкової симпатотонії стандартна бальнеотерапія ще більше її обтяжувала за рахунок дальшого підвищення симпатичного тону на 40%, прада, при ослабленні на 23% гуморальних стимулюючих впливів. В результаті ІН зростав лише на 14%. В цілому, як бачимо, стандартна бальнеотерапія спричинила симпатотропну дію.

В даному контексті слід згадати результати спостережень Алексєєва О.І. та ін. [1995], хоч вони базуються на недостатньо високому методичному рівні,

позаяк про стан вегетативного гомеостазу автори судили за індексами Кердо і Вейна. Показано, що серед дітей "чорнобильської зони" переважала симпатотонія (51,7%), тоді як нормотонія мала місце лише у 15,6%. Після проведення курсу курортної реабілітації частка нормотонії зростає до 45% за рахунок падіння випадків симпатотонії до 24,6% при попередньому рівні ваготонії.

Вісьтак Г.І. [2008-2013] вивчала ефекти БАВН на вегетативний гомеостаз та їх прогнозування у жінок з ендокринно-гінекологічною патологією. Обстежено 122 жінки репродуктивного віку з хронічною гінекологічно-ендокринною патологією, котрі вживали впродовж індивідуального оваріально-менструального циклу БАВН. Констатовано три варіанти вегетотонічного ефекту: ваготонічний (у 25%), нейтральний (у 37%) і симпатотонічний (у 38% жінок). В спостереженнях за 30 жінками віком 32-59 років з гіперплазією щитовидної залози в поєднанні з хронічним безкам'яним холециститом в фазі ремісії підтверджено поліваріантний характер вегетотонічного ефекту БАВН: ваготонічний у 33%, нейтральний у 30% і симпатотонічний у 37% осіб.

При індивідуальному аналізі виявлено, що курс пиття БАВН, розпочатий в перші дні оваріально-менструального циклу і тривалістю, рівною останньому, спричиняє різноманітні вегетотонічні ефекти, оцінені за змінами ІНБ: у 25% жінок він знижується, у 37% - практично не змінюється, а у 38% - підвищується.

При цьому VE характеризується зниженням підвищеного симпатичного тону у поєднанні із підвищенням дещо зниженого вагального тону за відсутності суттєвих змін нормального гуморального каналу вегетативної регуляції (Mo). Натомість SE проявляється підвищенням дещо зниженого симпатичного тону і зниженням дещо підвищеного вагального тону, а також симпатотонічним зсувом нормальної Mo. У підсумку бальнеотерапії початково відхилені параметри вегетативного гомеостазу переміщуються у середню зону норми як за ваготонічного, так і симпатотонічного ефектів. За NE початково нормальні параметри регуляції суттєво не змінюються. Отже,

вегетотонічні ефекти БАВН здійснюються за загальнобіологічним "законом початкового рівня", що є свідченням природного начала її діючих факторів.

З метою виявлення провісників того чи іншого вегетотонічного ефекту матриця всіх зареєстрованих початкових параметрів була піддана дискримінантному аналізу. Програмою включено у модель 23 предиктори, які для зручності подальшого розгляду згруповані у три плеяди: нейро-гормональну, гінекологічну і імунну. Першу плеяду предикторів очолює симпатичний тонус, тут же знаходяться інші показники вегетативного гомеостазу: гуморальний канал, вагальний тонус і ІНБ, а також вегетативний індекс Кердью з його складовими і вегетативна реактивність, оцінена за співвідношенням ІНБ стоячи і лежачи. З-поміж низки визначуваних гормонів провісниками виявились лише прогестерон і трийодтиронін. Гінекологічну плеяду предикторів очолює величина міоми, сюди ж включено об'єм правого (домінуючого) яйника, виразність і ехогенність його кистозу та аналогічні характеристики мастопатії (при цьому лівостороння мастопатія виявилась значно інформативнішою для прогнозу від правосторонньої), а також тривалість оваріально-менструального циклу. Імунну плеяду провісників очолює субпопуляція "активних" Т-лімфоцитів, компанію їй складають імунорегуляторний індекс і його складова - субпопуляція Т-гелперів/індукторів, популяція натуральних кілерів, IgM, а також алкалорезистентність шкіри, яка вважається маркером пристосувально-захисних механізмів.

Прогностична інформація, яка міститься у предикторах, сконденсована у двох радикалах. При цьому перший радикал містить 69,2% прогностичних можливостей і значуще корелює з симпатичним ($r=-0,48$) і вагальним ($r=0,37$) тонусами та тривалістю ОМЦ ($r=-0,17$), а другий - решту 30,8% і корелює з ЧСС стоячи ($r=-0,34$), виразністю кистозу правого яйника ($r=0,28$) і його об'ємом ($r=0,21$), імунорегуляторним індексом ($r=-0,23$), рівнями E_A -лімфоцитів ($r=-0,19$) і $CD3^+CD4^+$ -лімфоцитів ($r=-0,17$).

Обчислення класифікуючих дискримінантних функцій уможливило ретроспективне прогнозування VE з точністю 90,3%, NE - 91,1% , SE - 87,0 % за тотальної коректності прогнозу 89,3%.

При індивідуальному аналізі виявлено, що у 39% жінок індекс вегетативної реактивності (ВР) знижується, у 13% - залишається без змін, натомість у 48% підвищується. У випадках зниження індексу ВР частість гіперсимпатикотонічної ВР зменшується від $35,4 \pm 7,0\%$ до $14,6 \pm 5,1\%$, нормальної - від $62,5 \pm 7,1$ до $50,0 \pm 7,3\%$, тоді як асимпатикотонічної - збільшується від $2,1 \pm 2,1\%$ до $35,4 \pm 7,0\%$. Підвищення індексу ВР асоціюється зі збільшенням частоти гіперсимпатикотонічної ВР від $10,3 \pm 4,0\%$ до $39,7 \pm 6,5\%$ і нормальної - від $41,4 \pm 6,5\%$ до $51,7 \pm 6,6\%$ в поєднанні зі зменшенням випадків асимпатикотонічної ВР від $48,3 \pm 6,6\%$ до $8,6 \pm 3,7\%$. В групі з відсутністю змін долі різних типів ВР залишаються стабільними: нормальної - $56,3 \pm 12,8\%$, гіперсимпатикотонічної - $25,0 \pm 11,2\%$, асимпатикотонічної - $18,7 \pm 10,0\%$.

При цьому зниження ВР супроводжується зниженням вагального тонузу від верхньої зони норми до її середини і симпатотонічним зсувом оптимального стану гуморального каналу до нижньої зони норми за збереженням оптимального симпатичного тонузу. Натомість підвищення ВР асоціюється зі зниженням симпатичного і підвищенням вагального тонузу в межах норми за аналогічного симпатотонічного зсуву гуморального каналу вегетативної регуляції. Стабільності ВР відповідає стабільність показників вегетативного гомеостазу.

Предметом іншого дослідження Вісьтак Г.І. [2008-2013] були ефекти БАВН на вегетативний гомеостаз, їх тироїдний, метаболічний і гемодинамічний супроводи та прогнозування у жінок з гіперплазією щитовидної залози в поєднанні з хронічним безкам'яним холециститом в фазі ремісії. В спостереженнях за 30 жінками іншого контингенту підтвержено поліваріантний характер вегетотонічного ефекту БАВН: VE у 33%, NE у 30% і SE у 37% осіб. VE, верифікований за зниженням ІНБ від 128 ± 15 до 75 ± 9 од., супроводжується підвищенням ВРС-маркерів вагального тонузу (ΔX , HRVTI, SDNN, RMSSD,

pNN₅₀, HF) в поєднанні зі зниженням ВРС-маркерів симпатичного тону (АМо і LFnu), а також індексу LF/HF. Натомість SE, верифікований за підвищенням ІНБ від 72±9 до 125±17 од., супроводжується протилежними змінами ВРС-маркерів вегетативного гомеостазу. За NE (ІНБ 116±11 і 111±12 од до і після курсу відповідно) останні суттєво не змінюються, разом з тим, виявлено значуще підвищення спектральної потужності VLF компоненти ВРС від 658±84 мс² на 539±184 мс², що може свідчити про підвищення рівня в крові глюкокортикоїдів, катехоламінів або реніну [Котельников С.А. и др., 2002]. Виявлено значущі зв'язки між змінами параметрів ВРС і рівня в плазмі трийодтироніну (LF/HF: 0,57; LFnu: 0,57; HF: -0,53), холестерину α-ліпопротеїнів (LF/HF: 0,52), хлориду (АМо: 0,63), натрію (HF: -0,41), магнію (LFr: -0,41), активності Са-АТФази еритроцитів (HF:-0,41), вмісту в еритроцитах калію (VLF: -0,47). Канонічна кореляція між змінами параметрів ВРС і метаболізму виявилась дуже сильною (R=0,96).

Козявкіна О.В. [2008, 2009, 2009а, 2012, 2015] в експерименті на 60 здорових самках і 50 самцях щурів вивчала вегетотропні ефекти курсового вживання Нафтусі та їх ендокринний і імунний супроводи.

Показано, що у самок біоактивна вода Нафтуса чинить у 44% ваготонічний, а у 26% - симпатотонічний ефект, не впливаючи суттєво на вегетативний статус у 30% особин. Виявлено, що ваготонічний ефект досягається за рахунок як значного підвищення вагального тону і ваготонічного зсуву гуморального каналу, так і значного зниження симпатичного тону. Натомість симпатотонічний ефект асоціюється із значним підвищенням симпатичного тону, симпатотонічним зсувом гуморального каналу і значним зниженням вагального тону. За нейтрального вегетотропного ефекту помірне зменшення ΔХ компенсується незначним збільшенням АМо і зменшенням Мо. При цьому зміни параметрів вегетативної регуляції мають реципрокний характер, про що свідчить значна інверсна кореляція між ΔХ і АМо (r=-0,72) та між Мо і АМо (r=-0,82), а також пряма кореляція між ΔХ і Мо (r=0,84).

Такі кореляційні зв'язки є відображенням давно відомих фактів, що посилення симпатичних ефекторних впливів на β_1 -адренорецептори постсинаптичних мембран супроводжується реципрокним ослабленням вагальних впливів на постсинаптичні мембрани через β_2 - і, можливо, α_2 -адренорецептори пресинаптичних мембран парасимпатичних терміналей, що зменшує вивільнення ними ацетилхоліну. І навпаки, посилення вагальних ефекторних впливів на постсинаптичні М-холінорецептори асоційоване із реципрокним ослабленням симпатичних впливів через М-холінорецептори пресинаптичних мембран адренергічних нервових закінчень шляхом гальмування вивільнення ними норадреналіну [Ткаченко Б.И. и др., 1998].

При аналізі супутніх змін морфо-функціональних параметрів кори наднирників передовсім привертає до себе увагу значне зниження рівня в плазмі кортикостерону, асоційоване із збільшенням товщини продукуючої його фасцикулярної зони у щурів, підлеглих симпатотонічному ефекту Нафтусі. Протилежні зміни цих морфо-функціональних параметрів, але лише у вигляді тенденції, мають місце і за ваготонічного ефекту Нафтусі.

Попри відсутність реципрокності за нейтрального ефекту, в цілому для 60 тварин виявлено значну інверсну кореляцію між кортикостеронемією і товщиною фасцикулярної зони адреналової кори ($r=-0,64$). Звідси складається враження, що під впливом Нафтусі гальмується вивільнення глюкокортикоїдного гормону із клітин цієї зони, значно виражене за її симпатотонічного ефекту, помірно – за нейтрального і лише у вигляді тенденції – за ваготонічного ефекту. Натомість товщина гломерулярної зони за ваготонічного ефекту зменшується суттєво, за нейтрального – лише у вигляді тенденції, а за симпатотонічного ефекту проявляє тенденцію до збільшення. Тому за аналогією можна припустити, що ваготонічний ефект Нафтусі супроводжується збільшенням вивільнення в кров альдостерону, яке редукується за її нейтрального вегетотропного ефекту і реверсується у гальмування – за симпатотонічного ефекту. Товщина ретикулярної зони адреналової кори закономірно не змінюється, як і маса наднирників, все ж

можна відзначити протилежні тенденції за альтернативних вегетотропних ефектів Нафтусі.

Скринінг кореляційних зв'язків між параметрами вегетативної регуляції, з одного боку, та морфо-функціональними параметрами кори наднирників – з іншого боку, виявив значущі коефіцієнти кореляції АМо з товщиною гломерулярної ($r=0,40$) і фасцикулярної ($r=0,37$) зон, Мо – з ними ж, але протилежного характеру ($r=-0,25$ і $-0,33$ відповідно). Заслужують уваги пограничні зв'язки ΔX з гломерулярною зоною ($r=-0,23$) і АМо – з кортикостероном ($r=-0,22$). Маса наднирників слабо пов'язана лише з АМо ($r=-0,18$), як і товщина ретикулярної зони ($r=0,14$).

Стосовно тироїдних гормонів значущі зміни виявлено лише за нейтрального вегетотропного ефекту Нафтусі, при цьому рівень прогормону тироксину зростає, а істинного тироїдного гормону трийодтироніну – знижується (між їх рівнями існує значний інверсний зв'язок: $r=-0,68$). Звідси випливає припущення, що Нафтуса активує вивільнення T_4 , але гальмує його трансформацію у T_3 , проте лише за умов стабільного вегетативного статусу. З параметрами вегетативної регуляції тироїдні гормони значуще не корелюють, можна відзначити лише зв'язок між T_4 і Мо ($r=0,20$).

Процедура канонічного кореляційного аналізу виявила значний зв'язок між вегетативним і ендокринним статусами : $R=0,60$.

Аналіз супутніх змін параметрів імунного статусу доречно розпочати з центрального органу імунітету – тимусу. За середніми величинами виявлено, що паттерну вегетотропної динаміки відповідає більш-менш лише паттерн відносного вмісту в тимусі епітеліоцитів: тенденція до зниження за ваготонічного ефекту, відсутність змін – за нейтрального і тенденція до підвищення - за симпатотонічного ефекту Нафтусі. Скринінг виявив значущі зв'язки симпатичного тону з відносним вмістом в тимусі не лише епітеліоцитів ($r=0,27$), а і лімфоцитів ($r=-0,31$), а також з ентропією тимоцитограми ($r=0,29$) і пограничний зв'язок з масою тимуса ($r=0,23$). Гуморальний канал регуляції корелює з цими параметрами протилежним

чином: $r=-0,29$; $0,27$ і $-0,25$ відповідно, а вагальний тонус – лише з Т-лімфоцитозом ($r=0,25$) і погранично – з ентропією ($r=-0,23$).

Канонічний кореляційний аналіз засвідчує лише помірний зв'язок між вегетативним статусом і морфо-функціональним станом тимуса: $R=0,44$.

Складається враження, що тимотропні ефекти Нафтусі, виявлені в одній чи кількох групах тварин: зменшення маси тимуса, відносного вмісту в ньому лімфобластів і ендотеліоцитів та підвищення вмісту макрофагів і тілець Гассаля – зовсім не пов'язані з її вегетотропними ефектами, а спричинені іншими чинниками.

Серед супутніх змін морфо-функціональних параметрів селезінки передовсім звертає на себе увагу паттерн відносного вмісту в ній макрофагів: суттєве зниження за ваготонічного ефекту, відсутність змін за нейтрального і суттєве підвищення – за симпатотонічного ефекту Нафтусі. Про підлеглість вмісту макрофагів селезінки вегетативним впливам свідчить його значний прямий зв'язок із симпатичним корелятом АМо ($r=0,68$) та інверсний – з вагальними корелятами: ΔX ($r=-0,41$) і Мо ($r=-0,64$).

Протилежним чином і лише помірно пов'язаний з параметрами вегетативної регуляції вміст в селезінці лімфобластів- відповідні коефіцієнти кореляції складають: $-0,27$ (АМо); $0,24$ (ΔX) і $0,30$ (Мо). Виявлено також погранично значущу інверсну кореляцію симпатичного тонусу з лімфоцитозом і плазмоцитозом селезінки ($r=-0,25$ в обидвох випадках), а також варту уваги – з ретикулоцитозом ($r=0,20$). У підсумку канонічна кореляція між вегетативним статусом і морфо-функціональним станом селезінки виявляється вельми сильною: $R=0,75$.

Перейшовши до аналізу лейкоцитограми периферійної крові, відзначимо, що виявлена значна пряма кореляція між еозинофілією та вагальними параметрами: Мо ($r=0,51$) і ΔX ($r=0,48$). Позаяк останні тісно взаємозв'язані, їх сумісний вплив на рівень еозинофілів практично не відрізняється від впливів кожного окремого фактора.

З-поміж параметрів фагоцитарної функції нейтрофілів-мікрофагів і моноцитів-макрофагів периферійної крові слабка кореляція з параметрами вегетативної регуляції виявлена лише для фагоцитарного числа нейтрофілів ($r=0,33$ з вагальним тонусом і $r=0,30$ з гуморальним каналом) та фагоцитарного індексу моноцитів ($r=-0,29$ з симпатичним тонусом). Це проявляється у мінімальній мірі пригнічення інтенсивність фагоцитозу **мікрофагів** за ваготонічного ефекту Нафтусі та протилежних змінах активності фагоцитозу **макрофагів** за її альтернативних вегетотропних ефектів, тоді як активність фагоцитозу мікрофагів однаковою мірою знижувалась, а індекс кілінгу мікрофагів та інтенсивність фагоцитозу макрофагів - однаковою мірою підвищувались в усіх групах тварин.

Попри слабкі попарні кореляційні зв'язки між показниками вегетативної регуляції – з одного боку, і лейкоцитограми та фагоцитозу – з іншого боку, канонічна кореляція між цими сетами виявилась дуже сильною: $R=0,89$.

Зовсім слабкими виявились попарні кореляційні зв'язки між показниками вегетативної регуляції і імуноцитограми периферійної крові. Уваги заслуговують хіба що зв'язки вагального тонусу з відносним вмістом Т-гелперів ($r=-0,21$), В-лімфоцитів ($r=-0,19$) і натуральних кілерів ($r=0,15$). Разом з тим, має місце значуща кореляція ($r=0,31$) з ним ентропії імуноцитограми. Це проявляється у слабких, але протилежних тенденціях змін ентропії, як індикатора структурного резерву імуноцитів, за альтернативних вегетотропних ефектів Нафтусі.

Канонічний кореляційний зв'язок між вегетативним статусом і імуноцитограмою знайдено помірним: $R=0,50$.

Спарений з симпатоактивуючим імунно-ендокринний радикал репрезентований прямим чином макрофагами селезінки ($r=0,67$), гломерулярною ($r=0,43$) і фасцикулярною ($r=0,41$) зонами кори наднирників, еозинофілією крові ($r=0,41$), масою тимуса ($r=0,28$), ентропією тимоцитограми ($r=0,25$) і її епітеліоцитами ($r=0,24$) та оберненим чином – плазмоцитозом селезінки ($r=-0,35$), активністю фагоцитозу макрофагів ($r=-0,32$), Т-гелперами

крові ($r=-0,32$), масою наднирників ($r=-0,31$), лімфоцитозом селезінки ($r=-0,27$) і тимуса ($r=-0,25$), а також кортикостеронемією ($r=-0,23$). Канонічна кореляція між радикалами теж дуже сильна: $R=0,92$. Це свідчить про те, що симпатичні (в основному нервові, меншою мірою гуморальні) впливи на 85% детермінують відповідно одно- чи протилежно скеровані зміни перелічених ендокринних і імунних параметрів.

В експерименті на щурах-самцях цією ж авторкою показано, що на 57,5% тварин БАВН чинить симпатотонічний ефект, а на 42,5% - ваготонічний.

Виявлено, що за ваготонічного ефекту БАВН зниження індексу напруження зумовлено зниженням симпатичного тонусу на 26% в поєднанні з підвищенням на 39% вагального тонусу і ваготонічним зсувом стану гуморального каналу. Натомість симпатотонічний ефект БАВН характеризується підвищенням на 48% симпатичного тонусу, асоційованим зі зниженням на 65% вагального тонусу і симпатотонічним зсувом на 20% стану гуморального каналу. Величина M_0 , своєю чергою, тісно прямо корелює з ΔX ($r=0,88$) і інверсно – з AM_0 ($r=-0,76$).

Враження про реципрокні зміни симпатичної і вагальної ланок вегетативної регуляції підтверджується кореляційним аналізом: коефіцієнт кореляції між AM_0 і ΔX становить $-0,90$. Це узгоджується з положенням, що посилення симпатичних ефекторних впливів на β_1 -адренорецептори постсинаптичних мембран супроводжується реципрокним ослабленням вагальних впливів на постсинаптичні мембрани через β_2 - і, можливо, α_2 -адренорецептори пресинаптичних мембран парасимпатичних терміналей, що зменшує вивільнення ними ацетилхоліну. І навпаки, посилення вагальних ефекторних впливів на постсинаптичні M-холінорецептори асоціюється з реципрокним ослабленням симпатичних впливів через M-холінорецептори пресинаптичних мембран адренергічних нервових закінчень шляхом гальмування вивільнення ними норадреналіну [HenningR.J. et al., 1991; McGrattanP.A. et al., 1987; Ткаченко Б.И. и др., 1998].

Виявлені суттєві зміни вегетативної регуляції супроводжуються певними змінами низки морфо-функціональних параметрів наднирників.

Зокрема, маса наднирників і екскреція 17-кетостероїдів за ваготонічного ефекту БАВН збільшуються, натомість за симпатотонічного ефекту проявляють тенденцію до зменшення. Ваготонічний ефект БАВН супроводжується також потовщенням фасцикулярної і ретикулярної зон кори наднирників та підвищенням рівня в плазмі кортикостерону, тоді як за симпатотонічного ефекту перші два параметри проявляють лише тенденцію до збільшення, а кортикостеронемія підвищується меншою мірою.

З іншого боку, товщина гломерулярної зони кори наднирників за ваготонічного ефекту БАВН не змінюється, тоді як за симпатотонічного – значуще зменшується. Разом з тим, товщина мозкової речовини наднирників закономірно не змінюється за жодного вегетотропного ефекту БАВН.

Не виявлено змін і стосовно рівнів в плазмі тестостерону і тироксину. Натомість рівень трийодтироніну за симпатотонічного ефекту БАВН значуще зростає, проявляючи лише тенденцію до підвищення за вагототонічного ефекту.

З огляду на загальновідомі факти, що паратиридин підвищує рівень в плазмі кальцію і знижує рівень фосфатів, а кальцитонін знижує рівні обидвох електролітів, Попович І.Л. [2007] запропонував індекси паратиридинової і кальцитонінової активності, обчислювані за рівнями в плазмі цих електролітів.

Застосувавши такий підхід, констатуємо, що симпатотонічний ефект БАВН супроводжується підвищенням на 14% (або на $0,43\sigma$) кальцитонінової активності і/або зниженням на 9% (або на $0,37\sigma$) - паратиридинової, про що свідчить зниження рівнів в плазмі кальцію і фосфатів. Натомість за ваготонічного ефекту БАВН рівні цих електролітів зміщуються у протилежні сторони, що можна інтерпретувати як підвищення на 9% (або на $0,38\sigma$) паратиридинової і/або зниження на 11% (або на $0,32\sigma$) кальцитонінової активностей.

Аналіз особливостей стану параметрів обміну натрію і калію за альтернативних вегетотропних ефектів БАВН виявив, що ваготонічний ефект

супроводжується підвищенням рівня калію в плазмі і екскреції його з сечею за відсутності змін вмісту калію в еритроцитах. Натомість в еритроцитах підвищується вміст натрію, тоді як ні концентрація його в плазмі, ні екскреція з сечею не змінюються. Симпатотонічний ефект БАВН асоціюється зі зменшенням екскреції натрію з сечею в поєднанні з тенденцією до зниження його концентрації в плазмі за нормального вмісту в еритроцитах. При цьому всі три параметри обміну калію не відрізняються від контрольних.

З метою оцінки сили зв'язку між параметрами вегетативної регуляції – з одного боку, і ендокринними і метаболічними параметрами - з іншого боку, було проведено процедуру канонічного кореляційного аналізу. Програмою виділено два канонічні корені. Вегетативний канонічний корень отримує негативне факторне навантаження від АМо ($r=-0,97$) і позитивні – від ΔX ($r=0,88$) і Мо ($r=0,65$). Ендокринно-метаболічний корінь представлений масою наднирників ($r=0,54$), товщиною гломерулярної ($r=0,53$) і фасцикулярної ($r=0,33$) зон їх кори, екскрецією з сечею 17-кетостероїдів ($r=0,33$), а також рівнями в плазмі калію ($r=0,59$), кальцію ($r=0,41$) і натрію ($r=0,31$). Канонічна кореляція між радикалами виявилась значною: $R=0,66$.

Маса центрального органу імунітету – тимуса – зростає однаковою мірою за обидвох типів вегетотропних ефектів БАВН. Натомість вміст в тимоцитограмі лімфоцитів – її мажорного елемента – проявляє протилежні тенденції: до зростання – за ваготонічного в до зниження – за симпатотонічного ефекту. Протилежні зміни виявлено і стосовно тілець Гассала, вміст яких за ваготонічного ефекту знижується значуще, а за симпатотонічного – проявляє тенденцію до росту. Рівні інших двох елементів тимоцитограми змінюються односкеровано, але різною мірою. Зокрема, приріст вмісту в тимусі макрофагів відчутніший за симпатотонічного ефекту, а падіння вмісту ендотеліоцитів глибше за ваготонічного ефекту БАВН. Решта елементів тимоцитограми – лімфобласти, епітеліоцити і ретикулоцити – не підлягли суттєвим впливам БАВН.

Канонічний кореляційний зв'язок між вегетативними параметрами і параметрами тимоцитограми виявився значним за силою: $R=0,67$.

Вегетативний канонічний радикал представлений найбільшою мірою гуморальним каналом ($r=0,86$), менші за модулем і протилежні за характером факторні навантаження на радикал дають вагальний ($r=0,74$) і симпатичний ($r=-0,66$) тонуси. Тимусний канонічний радикал отримує негативні навантаження від відносної маси вилочкової залози ($r=-0,53$) та рівнів в ній макрофагів ($r=-0,57$), тілець Гассаля ($r=-0,48$) і ендотеліоцитів ($r=-0,32$), натомість позитивні факторні навантаження на радикал дають лімфобласти ($r=0,47$) і лімфоцити ($r=0,33$).

Маса, особливо відносна, іншого центрального імунного органу – селезінки – проявляє протилежні тенденції до змін за альтернативних вегетотропних ефектів БАВН: до збільшення – за ваготонічного та до зменшення – за симпатотонічного.

Ваготонічний ефект БАВН асоціюється з підвищенням вмісту в спленоцитогамі плазмоцитів, фібробластів і еозинофілів в поєднанні зі зниженням вмісту ретикулоцитів, за відсутності суттєвих змін з боку лімфоцитів, лімфобластів, нейтрофілів і макрофагів. Натомість за симпатотонічного ефекту вміст нейтрофілів суттєво знижується, а макрофагів – ще суттєвіше зростає, тоді як рівні інших елементів спленоцитогамі не відрізняються значуще від контрольних.

Виявлено дуже сильний канонічний кореляційний зв'язок між вегетативними параметрами і параметрами спленоцитогамі: $R=0,94$.

В даному випадку вегетативний радикал представлений інверсним чином симпатичним тонусом ($r=-0,99$) та прямим чином – вагальним тонусом ($r=0,97$) і гуморальним каналом ($r=0,80$). Селезінковий канонічний радикал отримує негативні факторні навантаження від макрофагів ($r=-0,90$) і ретикулоцитів ($r=-0,23$) та позитивні – від маси селезінки ($r=0,48$) і вмісту в ній нейтрофілів ($r=0,36$), лімфоцитів ($r=0,31$) та еозинофілів ($r=0,30$).

Супутні зміни імунних параметрів периферійної крові розпочнемо аналізувати з лейкоцитограми. Виявлено, що ваготонічний ефект БАВН супроводжується незначним, але значущим підвищенням вмісту в крові лейкоцитів. При цьому серед формених елементів лейкоцитограми значущі зміни відносного вмісту виявлено лише стосовно еозинофілів (підвищення) і базофілів (зниження). За симпатотонічного ефекту БАВН загальний вміст лейкоцитів не відрізняється від контролю, разом з тим, значуще знижується відносний вміст лімфоцитів і підвищується відносний вміст моноцитів.

Стосовно супутніх змін параметрів фагоцитозу моноцитів і нейтрофілів периферійної крові виявлено, що ваготонічний ефект БАВН супроводжується незначним зниженням активності фагоцитозу (фагоцитарного індексу) моноцитів в поєднанні з більш відчутним підвищенням його інтенсивності (мікробного числа), тоді як за симпатотонічного ефекту фагоцитарний індекс макрофагів знижується дещо більшою мірою, а підвищення мікробного числа суттєво менш виражене порівняно з таким за ваготонічного ефекту БАВН.

За ваготонічного ефекту значуще знижуються як активність, так і інтенсивність фагоцитозу нейтрофілів/мікрофагів, тоді як за симпатотонічного ефекту БАВН перший параметр знижується лише у вигляді тенденції, а другий – меншою мірою. Натомість завершеність фагоцитозу мікрофагів залишається стабільною за обидвох типів ваготропних ефектів.

Абсолютний вміст в периферійній крові лімфоцитів значуще не змінюється за жодного вегетотропного ефекту БАВН. Серед елементів імуноцитограми найвідчутніші зміни за ваготонічного ефекту виявлено стосовно 0-лімфоцитів, відносний вміст яких зростає. При цьому відповідно знижується відносний вміст Т-кілерів, натуральних кілерів і В-лімфоцитів разом з тенденцією до зниження вмісту Т-гелперів і плазмоцитів. Знижується також мітогенна здатність Т-лімфоцитів. Отже, ваготонічний ефект супроводжується зниженням чи тенденцією до зниження вмісту в крові та активності всіх популяцій лімфоцитів, які експресують диференціюючі

поверхневі рецептори, в поєднанні з підвищенням вмісту лімфоцитів, які ці рецептори не експресують або втратили.

Симпатотонічний ефект БАВН теж супроводжується підвищенням вмісту 0-лімфоцитів, але значуще меншою мірою, ніж ваготонічний ефект. Відповідно популяції Т-лімфоцитів і NK-лімфоцитів проявляють лише тенденцію до зниження, а рівень В-лімфоцитів не відрізняється від контрольного. При цьому активність Т-лімфоцитів, оцінена за їх здатністю трансформуватися у лімфобласти, залишається без змін, а трансформація В-лімфоцитів у плазмоцити проявляє тенденцію до зростання.

Канонічна кореляція між вегетативними параметрами і імунними параметрами крові виявилась сильною: $R=0,79$. При цьому вегетативний канонічний радикал отримує негативне факторне навантаження від симпатичного тону ($r=-0,72$) та позитивні – від вагального тону ($r=0,72$) і гуморального каналу ($r=0,74$). З іншого боку, імунний радикал периферійної крові репрезентований інверсним чином В-лімфоцитами ($r=-0,57$), базофілами ($r=-0,37$), сегментоядерними ($r=-0,33$) і паличкоядерними ($r=-0,26$) нейтрофілами та плазмоцитами ($r=-0,26$); а позитивні факторні навантаження на імунний радикал чинять: фагоцитарний індекс моноцитів ($r=0,36$), лейкоцитоз ($r=0,31$), рівні еозинофілів ($r=0,27$) і загальних лімфоцитів ($r=0,22$) та завершеність фагоцитозу нейтрофілів ($r=0,21$).

Козявкіна Н.В. [2008, 2009, 2009а, 2012, 2015] в експериментах на щурах обох статей цілеспрямовано вивчала вплив тижневого вживання води Нафтуса на рівень в плазмі тироїдних гормонів і їх метаболічний та нейроендокринно-імунний супровід. Авторкою виявлено широкий спектр тиротропних ефектів, які супроводжувалися певними змінами метаболічних параметрів. Рівень триацилгліцеридів (ТАГ) значуще не змінюється в жодній групі, проявляючи лише тенденцію до підвищення, найвираженішу за гальмівного тиротропного ефекту. Натомість зміни рівня загального холестерину (ХС) плазми чітко реципрочно співвідносяться із змінами сумарного тироїдного індексу (СТІ). Так, зниження СТІ асоціюється із підвищенням ХС на $19\pm 7\%$, помірне

підвищення - із зниженням ХС на $18\pm 3\%$, ще більш значному росту СТІ відповідає глибше падіння рівня ХС - на $28\pm 3\%$. Нарешті, відсутність змін СТІ супроводжується відсутністю змін і ХС. Супутні зміни вмісту ХС в складі ліпопротеїдів (ЛП) різної густини не настільки однозначні. Якщо ХС не α -ЛП змінюється за паттерном, подібним до такого загального ХС, то ХС α -ЛП за гальмівного тиротропного ефекту проявляє лише тенденцію до підвищення (на $7\pm 7\%$), а знижується однаковою мірою як за нейтрального (на $11\pm 4\%$), так і за помірно стимулювального (на $9\pm 4\%$) ефектів, і лише максимальному підвищенню СТІ відповідає найглибше падіння ХС α -ЛП (на $18\pm 4\%$). Тому холестериновий коефіцієнт атерогенності Клімова значуще знижується лише за стимулювальних тиротропних ефектів, причому приблизно однаковою мірою, натомість він проявляє тенденцію до підвищення як за гальмівного, так і за нейтрального ефектів.

З метою оцінки стану обміну мажорних катіонів – натрію і калію, Козьявкіна Н.В. визначала вміст їх в плазмі і в еритроцитах, а також екскрецію з добовою сечею. Нею виявлено, що вміст як натрію, так і калію в плазмі практично однаковий у щурів всіх груп і не відрізняється від контролю. Натомість вміст обох катіонів в еритроцитах, як маркер вмісту їх у внутрішньоклітинному просторі, суттєво і реципрочно змінюється за різних тиротропних ефектів. Зокрема, гальмівний ефект супроводжується зниженням рівня калію в поєднанні із підвищенням - натрію. Нейтральному тиротропному ефекту відповідає відсутність суттєвих змін як натрію, так і калію. Натомість помірно стимулювальний ефект характеризується протилежними змінами рівнів цих катіонів.

Стосовно показників нейро-ендокринної регуляції виявлено, що гальмівний тиротропний ефект БАВН супроводжується значущим підвищенням симпатичного тону і зниженням - вагального в поєднанні із симпатотонічним відхиленням гуморального каналу вегетативної регуляції. Разом з тим, значно підвищується рівень в плазмі кортикостерону, тоді як рівень тестостерону проявляє тенденцію до зниження, а екскреція з сечею метаболітів андрогенів

знижується значуще. Відсутність закономірних змін сумарного тироїдного індексу (нейтральний тиротропний ефект) асоціюється з відсутністю значущих відхилень від норми показників нейро-гормональної регуляції. Натомість стимулювальні тиротропні ефекти БАВН знову супроводжуються симпатотонічним зсувом вегетативного гомеостазу, дещо відчутнішим за значно, ніж за помірно стимулювальній дії на тироїдний статус. Однак показники стероїдних гормонів значуще не відхиляються від норми, за винятком зниження тестостерону за помірно стимулювального ефекту.

Відносна маса наднирників за гальмування тироїдної функції теж значуще зменшується, в тому числі і за рахунок збільшення маси тіла; за незмінної тироїдної функції цей параметр теж не змінюється, натомість помірно підвищення функції супроводжується гіпертрофією наднирників, проте остання сходиться нанівець у випадках значно стимулювального тиротропного ефекту.

Зменшення маси наднирників зумовлене, очевидно, стоншенням їх гломерулярної зони і, меншою мірою, ретикулярної, тоді як гіпертрофія відбувається за рахунок потовщення фасцикулярної, ретикулярної і медулярної зон. Разом з тим, за відсутності закономірних змін маси наднирників має місце поєднання потовщення фасцикулярної і ретикулярної зон із стоншенням - медулярної і гломерулярної.

Мінералокортикоїдна активність кори наднирників, здійснювана у щурів, як відомо, не лише альдостероном - продуктом клітин гломерулярної зони, а й кортикостероном, секретованим кортикоцитами фасцикулярної зони, закономірно не змінюється в жодній із груп.

Разом із ендокринною функцією тироцитів пригнічується також функція С-клітин щитовидної залози, про що свідчить значуще зниження індексу кальцитонінової активності, відображенням якої є гіперкальціємія. У випадках нейтрального тиротропного ефекту кальцитонінова активність залишається незмінною, як і за помірно стимулювального ефекту, і лише значно стимулювальний тиротропний ефект супроводжується значним підвищенням кальцитонінової активності, яка проявляється гіпокальціємією.

Паратиринова активність змінюється реципрокно до кальцитонінової, що підтверджується високим ($r=-0,92$) коефіцієнтом інверсної кореляції між ними.

Стосовно імунного супроводу виявлено, що гальмівний тиротропний ефект супроводжується, передовсім, зниженням вмісту в крові загальних лейкоцитів. Активність фагоцитозу макрофагів за гальмівного тиротропного ефекту значно пригнічена, натомість його інтенсивність - ще більшою мірою підвищена, так що бактерицидна здатність макрофагів (БЦЗМ) крові виявляється суттєво вищою, ніж в контролі. Нейтральний тиротропний ефект теж супроводжується реципрокними змінами фагоцитарного індексу і мікробного числа макрофагів, але менш вираженими і більш співрозмірними, так що БЦЗМ проявляє лише тенденцію до підвищення. Сказане стосується і обидвох стимулювальних тиротропних ефектів. Слабка інверсна кореляція із СТІ виявлена лише для мікробного числа моноцитів ($r=-0,23$). Аналогічна, але пряма кореляція із СТІ ($r=0,25$) має місце для бактерицидної здатності нейтрофілів (БЦЗН) крові. БЦЗН значно знижена за гальмівного тиротропного ефекту (внаслідок пригнічення активності, інтенсивності і завершеності фагоцитозу макрофагів) і практично не відрізняється від контролю - за нейтрального. Разом з тим, підвищення СТІ не супроводжується значущим підвищенням БЦЗН.

Стосовно показників Т-ланки імунітету виявлено, що гальмівний тиротропний ефект супроводжується значним зниженням рівнів як Т-гелперів, так і Т-кіллерів.

За нейтрального ефекту це зниження сходить нанівець, і такий стан зберігається за обидвох стимулювальних ефектів, за винятком повторного зниження Т-кіллерів/супресорів за значно стимулювального тиротропного ефекту.

Реакція бласттрансформації лімфоцитів на гемаглютинін залишається близькою до контрольної за всіх тиротропних ефектів БАВН, за винятком пригнічення у випадках нейтрального ефекту.

Рівень 0-лімфоцитів приблизно однаковою мірою підвищується в усіх дослідних групах, натомість рівень натуральних кіллерів (NK) за гальмівного

тиротропного ефекту залишається нормальним, а в інших випадках суттєво знижується. Виявлено слабку інверсну кореляцію NK із СТІ ($r=-0,26$).

З-поміж показників В-ланки імунітету значущі супутні зміни виявлено лише для гальмівного тиротропного ефекту: зниження концентрації IgM в поєднанні з підвищенням рівня циркулюючих імунних комплексів.

Ентропія імуноцитограми, складаючи у інтактних щурів $0,524\pm 0,004$, виявлена зниженою у всіх групах, але не значуще ($0,515\pm 0,007$; $0,519\pm 0,005$; $0,516\pm 0,003$ і $0,515\pm 0,006$).

Стосовно елементів спленоцитограми за гальмівного тиротропного ефекту виявлено, при стабільній масі селезінки, зниження вмісту в ній лімфобластів і, меншою мірою, лімфоцитів в поєднанні з підвищенням вмісту макрофагів і фібробластів. За нейтрального ефекту відзначені зміни нівелюються або редукуються (стосовно макрофагів), разом з тим, підвищується вміст плазмоцитів і знижується - ретикулоцитів. Обидва стимуловальні ефекти супроводжуються повторним підвищенням вмісту макрофагів, а також суттєвим зниженням вмісту нейтрофілів, яке за гальмівного ефекту проявлялось лише як тенденція. Слабка кореляція із СТІ виявлена лише стосовно лімфобластів ($r=0,24$).

Ентропія спленоцитограми (в нормі: $0,591\pm 0,007$) виявилася підвищеною як за гальмівного (до $0,610\pm 0,006$), так і за значно стимуловального (до $0,602\pm 0,003$) ефектів, залишаючись незмінною в інших випадках ($0,589\pm 0,011$ і $0,589\pm 0,007$).

Маса тимуса, на відміну від селезінки, суттєво зростає, при цьому найбільшою мірою за нейтрального тиротропного ефекту БАВН, залишаючись незмінною лише за гальмівного.

Кореляція з СТІ виявляється значущою ($r=0,32$). Проте більш очевидною, хоч і дещо слабшою ($r=-0,27$) є кореляція з СТІ вмісту в тимусі лімфобластів, який найвідчутніше знижений за значно стимуловального ефекту, у вигляді тенденції - за помірно стимуловального, не відрізняється від контролю - за

нейтрального і проявляє тенденцію до підвищення - за гальмівного тиротропного ефекту.

Як гальмівний, так і стимулювальні тиротропні ефекти супроводжуються значущим підвищенням вмісту макрофагів в поднанні із зниженням - ендотеліоцитів. За нейтрального ефекту виразність першого акомпанементу зменшується, а другого - зростає.

Аналогічний дизайн Козьявкіна Н.В. [2013] застосувала і в експерименті над самками щурів.

Стосовно холестеринового акомпанементу тиротропних ефектів БАВН виявлено, що значно гальмувальний тиротропний ефект супроводжується підвищенням концентрації в плазмі загального холестерину на 30%, при цьому в складі не α -(пре- β - і β -) ліпопротеїдів (ЛП) більшою мірою, ніж в складі α -ЛП (на 51% і 8% відповідно), так що холестериновий коефіцієнт атерогенності Клімова зростає на 42% відносно інтактного контролю. За помірно гальмувального тиротропного ефекту вміст загального холестерину зростає лише на 10%, майже цілком за рахунок проатерогенних фракцій (+18%), тоді як антиатерогенна фракція не відрізняється від контролю, що дає підвищення коефіцієнту атерогенності на 17%. За відсутності суттєвих змін сумарного тироїдного індексу коефіцієнт атерогенності помірно знижується (на 17%) за рахунок зниження вмісту холестерину в складі пре- β - і β -ЛП більшою мірою (на 26%), ніж в складі α -ЛП (на 8%).

В той же час стимулювальний тиротропний ефект БАВН супроводжується значним антиатерогенним ефектом завдяки зниженню вмісту холестерину в складі атерогенних фракцій на 40% в поєднанні з тенденцією до підвищення його вмісту в складі α -ЛП на 6%, що дає зниження коефіцієнту атерогенності на 43%.

Стосовно іншого аспекту ліпідного статусу – ліпопероксидації – виявлено, що за значно гальмувального тиротропного ефекту БАВН значно підвищується вміст в плазмі первинних (дієнові кон'югати, ДК) і вторинних (малоновий

диальдегід, МДА) продуктів перекисного окиснення ліпідів разом з активацією антиоксидантного ферменту каталази, але не супероксиддистутази (СОД).

Менша міра пригнічення тироїдної функції супроводжується меншим рівнем МДА і лише тенденцією до підвищення рівня ДК за аналогічної активності антиоксидантних ферментів. Разом з тим, за відсутності змін тироїдного статусу відносно контролю констатовано максимальні рівні МДА і активності каталази в поєднанні з нормальними рівнями ДК і СОД. А стимулювальний тиротропний ефект БАВН супроводжується патерном параметрів ліпопероксидації, дуже подібним до такого за значно гальмувального тиротропного ефекту.

Вміст в плазмі азотистих метаболітів за значно гальмувального тиротропного ефекту БАВН закономірно не змінюється, при цьому виявлено значуще підвищення рівня глюкози. Натомість помірне зниження сумарного тироїдного індексу супроводжується підвищенням рівнів в плазмі сечовини і креатиніну в поєднанні зі зниженням вмісту молекул середньої маси (МСМ), тоді як рівні уратів, білірубіну і глюкози не відрізняються від контрольних.

Нейтральний тиротропний ефект БАВН асоціюється із максимально підвищеними рівнями сечовини і креатиніну за квазінульових відхилень від норми решти 4 параметрів. Підвищення ж сумарного тироїдного індексу супроводжується менш вираженими змінами в цьому ж напрямку згаданих азотистих метаболітів зі збереженням стабільності рівнів уратів, МСМ і білірубіну. Разом з тим, констатовано максимальне підвищення рівня глікемії.

Стосовно електролітів виявлено, що значне зниження сумарного тироїдного індексу поєднується із незначним, але закономірним зниженням рівнів основних електролітів плазми – натрію і хлориду, в поєднанні з тенденцією до зниження калію і до підвищення – фосфатів за нормальних рівнів магнію і кальцію. За помірно гальмувального тиротропного ефекту БАВН ці тенденції стосовно калію і фосфатів трансформуються у закономірність, натомість зміни натрію і хлориду редукуються. Разом з тим, появляється тенденція до зниження рівнів кальцію і магнію.

Квазінульові відхилення сумарного тироїдного індексу асоціюються з аналогічним квазінормальним станом рівнів натрію, хлориду, калію і магнію. Разом з тим, виявлено значуще зниження кальційемії в поєднанні з підвищенням фосфатемії. Стимулювальний тиротропний ефект БАВН супроводжується значущим зниженням рівнів калію, хлориду і кальцію в поєднанні з тенденцією до підвищення рівня фосфатів.

Стосовно ендокринного супроводу виявлено, що значно гальмувальний тиротропний ефект БАВН супроводжується помірним підвищенням мінералокортикоїдної активності (МКА) в поєднанні з помірним зниженням кальцитонінової (КТА) і тенденцією до зниження паратиринової (ПТА) активності. Послаблення міри пригнічення тироїдної функції асоціюється з дальшим підвищенням МКА і поглибленням пригнічення ПТА, тоді як пригнічення КТА редукується. Квазінормальний стан сумарного тироїдного індексу на тлі вживання БАВН поєднується з максимальним пригніченням ПТА, повторним зниженням КТА і редукцією підвищеної МКА. За стимулювального тиротропного ефекту БАВН констатовано різноскеровані зміни відносно нейтрального ефекту МКА і КТА за стабільно пригніченої ПТА.

Щодо супутніх змін параметрів вегетативної регуляції виявлено, що значне пригнічення тироїдної функції супроводжується значущим ваготонічним зсувом гуморального каналу регуляції, в поєднанні з тенденцією до підвищення вагального тону, за відсутності суттєвих змін симпатичного тону. Натомість за помірно гальмувального тиротропного ефекту БАВН параметри вегетативної регуляції значуще не відрізняються від контрольних. За відсутності змін сумарного тироїдного індексу виявлено значуще зниження вагального тону при цілком нормальному симпатичному тонусі. Активація ж тироїдної функції супроводжується протилежними змінами (у вигляді тенденцій) тонічних вегетативних нервових регуляторних впливів у бік ваготонії.

Стосовно супутніх змін морфо-функціональних параметрів наднирників виявлено, що за значно гальмувального тиротропного ефекту БАВН знижується

на 9% їх маса (але не масовий індекс, позаяк маса тіла теж знижується на 6%). При цьому зменшується товщина гломерулярної зони кори, що, з огляду на відзначене раніше підвищення МКА, можна трактувати як прояв вивільнення її ендокриноцитами в кров альдостерону, тим більше, що відсутність змін товщини фасцикулярної зони кори поєднується з відсутністю змін рівня в плазмі секретованого нею кортикостерону.

Дискордантні зміни товщини клубочкової зони кори і МКА спостерігаються також за нейтрального і стимулювального тиротропних ефектів БАВН. І навпаки, що більше потовщується за цих умов пучкова зона кори, то нижчим стає рівень кортикостеронемії ($r=-0,65$), що, мабуть, відображує депонування глюкокортикоїда у ендокриноцитах. Однак стосовно мінералокортикоїдів така закономірність порушується за помірно гальмувального тиротропного ефекту, коли максимально підвищена МКА поєднується з незначним потовщенням клубочкової зони кори наднирників, так що в цілому морфо-функціональна кореляція відсутня ($r=0,06$). Відсутність закономірних змін товщини сітчастої зони кори, мабуть, свідчить і за відсутність значущих змін секретованих нею андрогенів.

Аналіз супутніх змін параметрів імунітету логічно розпочати з крові, склад імуноцитів котрої відображує характер і інтенсивність їх міграції (трафіку) між тимусом, кістковим мозком і селезінкою.

Виявлено, що за значно гальмувального тиротропного ефекту БАВН загальний вміст в крові лейкоцитів практично не змінюється, як і відносний вміст в лейкоцитограмі лімфоцитів, базофілів і сегментоядерних нейтрофілів (СЯН). Разом з тим, вміст еозинофілів і паличкоядерних нейтрофілів (ПЯН) дещо підвищується, а моноцитів – суттєво знижується. Послаблення міри гальмування тироїдної функції супроводжується і послабленням моноцитопенії.

При цьому підвищується відносний вміст лімфоцитів і базофілів, еозинофілія сходить нанівець, а рівень ПЯН знижується. Відсутність змін сумарного тироїдного індексу асоціюється з виникненням максимально виражених лімфоцитозу, моноцитопенії і СЯ-нейтропенії, а також зі зниженням

рівнів ПЯН і еозинофілів та зникненням базофілів. На тлі стимуляції тироїдної функції Нафтусею вираженість лімфоцитозу і моноцитопенії зменшується, ПЯ-нейтропенії – не змінюється, а СЯ-нейтропенії – дещо поглиблюється, рівень еозинофілів нормалізується, а базофілів – сягає максимуму.

Стосовно окремих популяцій лімфоцитів, то за умов значного гальмування тироїдної функції змін не виявлено. Аналогічна ситуація зафіксована і за діаметрально протилежного стану тироїдної функції – її стимуляції. Натомість помірно гальмівний тиротропний ефект БАВН супроводжується значущим підвищенням відносного вмісту в імунцитогамі В-лімфоцитів, натуральних кілерів і тенденцією до підвищення вмісту субпопуляції Т-супресорів/кілерів; при цьому, природно, зменшується доля 0-лімфоцитів. Нейтральний тиротропний ефект БАВН асоціюється з максимальним підвищенням вмісту НК-лімфоцитів в поєднанні з максимальним зниженням вмісту В-лімфоцитів і тенденцією до зниження вмісту Т-супресорів/кілерів.

Аналіз супутніх змін параметрів фагоцитозу нейтрофілами/мікрофагами і моноцитами/макрофагами культури *Staphylococcus aureus* виявив наступне. Значно гальмувальний тиротропний ефект БАВН супроводжується максимальним пригніченням активності (фагоцитарного індексу, ФІ) і інтенсивності (мікробного числа, МЧ) фагоцитозу мікрофагів в поєднанні з максимальним підвищенням індексу кілінгу (ІК) - міри завершеності фагоцитозу. Натомість параметри фагоцитарної функції макрофагів за даних умов максимально зростають.

Послаблення гальмування тироїдної функції асоціюється і з менш вираженими змінами параметрів фагоцитозу, а за відсутності суттєвих змін тироїдного статусу всі параметри мікрофагів і макрофагів не відрізняються значує від контрольних. Проте стимуляція тироїдної функції знову призводить до пригнічення активності і інтенсивності поглинання мікробів та посилення їх кілінгу мікрофагами, але не макрофагами.

Маса тимуса – центрального органу імунітету - за значно гальмувального тиротропного ефекту БАВН значує зменшується. При цьому в тимоцитограмі

знижується доля лімфобластів і епітеліоцитів, натомість зростає доля плазмоцитів і тілець Гассаля. Послаблення міри пригнічення тироїдної функції асоціюється зі сходженням нанівець гіпоплазії тимуса в цілому і епітеліоцитопенії зокрема; при цьому міра лімфобластопенії зменшується. Підвищений вміст тілець Гассаля зберігається на попередньому рівні, разом з тим, сходять нанівець плазмоцитоз тимоцитограми, натомість підвищується до рівня значущості вміст в ній макрофагів.

Нейтральний тиротропний ефект БАВН супроводжується такою ж гіпоплазією тимуса, як і значно гальмувальний, в поєднанні з аналогічно підвищеним вмістом тілець Гассаля і зниженим вмістом епітеліоцитів. Разом з тим, знижується вміст ендотеліоцитів, а рівні решти елементів тимоцитограми не відрізняються значуще від контрольних. Стимуляція тироїдної функції супроводжується дальшим підвищенням вмісту в тимоцитограмі тілець Гассаля в поєднанні зі зниженням вмісту лімфобластів і підвищенням – макрофагів мірою, аналогічною такій за помірного пригнічення тироїдної функції.

Маса іншого органу імунітету – селезінки – теж зменшується за значно гальмувального тиротропного ефекту БАВН. Однак спленоцитограма при цьому не відрізняється значуще від контрольної, за винятком тенденції до підвищення долі лімфобластів.

Натомість помірно гальмувальний тиротропний ефект супроводжується зниженням вмісту плазмоцитів і фібробластів в поєднанні з підвищенням вмісту еозинофілів на тлі нормальної маси селезінки. За відсутності суттєвих змін тироїдного індексу виявлено зниження вмісту в спленоцитограмі нейтрофілів і підвищення - ретикулоцитів. Стимуляція тироїдної функції супроводжується зменшенням міри ретикулоцитозу і нейтропенії в поєднанні з розвитком фібробластозу і плазмоцитопенії.

1.4. Гастроентеро-панкреатична ендокринна система (ГЕПЕС)

Існує концепція про реалізацію фізіологічної та лікувальної дії мінеральних вод через їх модулюючий вплив на ГЕПЕС.

Піонером в цьому плані став Schmidt-KessenW. (1978). В ґрунтовному клініко-фізіологічному експерименті на здорових добровольцях він показав, що прийом натще 300 мл карлсбадської мінеральної води (майже ізотонічної, хлоридно-сульфатної натрієво-кальцієво-магнієвої) вже через кілька хвилин після початку пиття викликав підвищення концентрації в сироватці крові гастрину, котре досягало піку - 31 пг/мл проти 11 пг/мл натще - через 10-15 хв, а до 30-ї хвилини рівень гастринемії опускався до базального. Звичайна питна вода теж викликала підйом гастрину в крові, але в меншій мірі - лише до 22 пг/мл, в той час як при періодичному заборі крові протягом 30-хвилинного моніторингу у тих же осіб рівень гастрину закономірно не змінювався, залишаючись в межах 9-14 пг/мл. Мінеральна вода не тільки підвищувала рівень гастрину натще, а й суттєво - в 7,4 раза - збільшувала гастринінкреторну реакцію на прийом їжі, що відбувався через 15 хв після закінчення пиття води. Питна вода за цих умов збільшувала пік гастринемії в 5,5 раза, тоді як на саму їжу рівень гастрину зростав лише в 4,6 раза. На тривалість постпрандіальної гастринінкреторної реакції, котра складала 45 хв, ні питна, ні мінеральна вода не впливали.

У цих же осіб одночасно вивчалася інсулінінкреторна реакція на прийом води і наступне вживання їжі. Встановлено, що питна вода викликає поступовий приріст рівня інсулінемії в середньому на 22 мкОД/мл через 15 хв після початку пиття з наступним крутим спадом до базального на 25-й хвилині. На відміну від неї, мінеральна вода сприяє підйому рівня інсуліну на 30 мкОД/мл вже через 5 хв, утриманню його протягом наступних 15 хв, після чого цей рівень круто падав, навіть нижче від базального, на 25-й хвилині. Цікаво, що інсулінінкреторна реакція на саму їжу навіть дещо поступалася такій на мінеральну воду. За умови попереднього прийому останньої постпрандіальна інсулінінкреторна реакція суттєво зростала: це стосується як величини приросту інсулінемії (на 70 мкОД/мл), так і її тривалості (25 хв проти 18 хв в контролі).

Процитована робота німецького бальнеолога дала могутній імпульс для аналогічних досліджень інших мінеральних вод.

В піонерських дослідженнях П'ятигорського НДІ курортології на здорових щурах [Полушина Н.Д. и др., 1990; 1993; 1994] виявлено, що одноразове введення води Єсентуки №17 стимулює вивільнення гормонів ГЕПЕС – гастрину, глюкагону, ВІП, інсуліну, серотоніну, а також АКТГ і альдостерону, гальмуючи при цьому вивільнення кортизону і в незначній мірі – трийодтироніну та тироксину.

Вміст соматостатину – ще одного гормону ГЕПЕС, з огляду на паракринний характер його дії, визначали не в крові, а в тканинах. Виявилось, під впливом води Єсентуки №17 соматостатингістія тонкого кишківника і підшлункової залози зменшувалася, а шлунку – збільшувалася [Кузнецов Б.Г. и др., 1984].

Викладені дані стосуються термінових ефектів мінеральних вод. Значно більший практичний інтерес становлять результати дослідження впливу на ГЕПЕС курсового вживання питних лікувальних вод, позаяк вони саме таким чином застосовуються.

За одними даними [Саакян А.Г. и др., 1983], курсове вживання води Єсентуки №17 чи Славяновської не впливає на базальний рівень інсуліну у щурів (здорових і з експериментальною виразкою), у хворих виразковою хворобою дванадцятипалої кишки (ВХДК) в фазі ремісії (повної чи неповної). За іншими даними цієї ж групи авторів, базальна концентрація інсуліну у хворих ВХДК (дорослих і дітей) в фазі ремісії та у щурів з ацетатною виразкою за Окабе в результаті курсу питного лікування підвищується [Осипов И.С. и др., 1981; Тарвердян Т.А. и др., 1983], а у хворих ВХДК в фазі затухаючого загострення – знижується [Саакян А. Г. и др., 1983]. У хворих цукровим діабетом, котрі лікувалися мінеральною водою, базальна інсулінемія знижувалася [Кузнецов Б.Г., 1980] або підвищувалася [Рахманова Р.Т. и др., 1984].

Показано, що у здорових щурів і людей, хворих на цукровий діабет чи ВХДК в фазі повної ремісії чи затухаючого загострення курсове пиття супроводжується зменшенням інкреції інсуліну, стимульованої глюкозою, розчиненою в мінеральній воді Єсентуки №17 чи Славяновській [Кузнецов Б.Г., 1978; 1980; Сааакян А.Г. и др., 1983). У хворих ВХДК в фазі неповної ремісії реактивність при цьому не змінювалася, а у щурів з ацетатною виразкою Окабе - підвищувалася (Сааакян А.Г. и др., 1983). Отже, як в нормі, так і за певних патологічних станів, курсове вживання мінеральних вод, як правило, не впливає на базальний рівень інсуліну крові. Водночас реактивність інсулярної ланки ГЕПЕС змінюється, як правило, в бік ослаблення.

Інший гормон ГЕПЕС - гастрин - більш підлеглий впливу курсового пиття мінеральних вод. За даними Осипова Ю.С. и др. (1981) та Тарвердян Т.А. и др. (1983) в результаті бальнеотерапії в Желєзноводську дітей з ВХДК знижений базальний рівень гастрину підвищується; у дорослих з аналогічною патологією на початку лікування мала місце базальна і гіпергастринемія, яка в кінці лікування ставала ще вираженішою. Выгоднер Е.Б. (1987) показала, що після вживання Московської мінеральної води знижені та нормальні показники гастрину крові зростали напочатку лікування лише у 44% хворих, тоді як після курсу пиття нормальні і знижені показники підвищувалися, а підвищені - знижувалися. За даними Дзвонковского Т.М. (1986), курсове лікування хворих хронічним гастродуоденітом із застосуванням моршинської хлоридно-сульфатної калієво-магнієво-натрієвої води, незалежно від режиму пиття, вірогідно не впливало ні на базальний, ні на постпрандіальний рівні гастринемії.

Рівень глюкозону у дорослих з ВХДК, початково підвищений, в результаті лікування в Желєзноводську підвищувався ще в більшій мірі, тоді як у дітей гіперглюкозонемія знижувалася на 33%, не досягаючи норми (Осипов Ю.С. и др. 1981; Тарвердян Т.А. и др., 1983). В дослідженнях групи Полушиной Н.Д. (1990,1993,1994) показано, що курсове напоювання щурів водою Єсентуки №17 підвищує базальну концентрацію в крові гастрину на 80%, глюкозону - на

102%, інсуліну - на 43%, кортизолу - на 33%, АКТГ - на 33%, серотоніну - на 74%, і знижує концентрацію альдостерону - на 19%, трийодтироніну - на 33%, тироксину - на 41%. У контрольних щурів, напоюваних водопровідною водою, мали місце аналогічні зсуви стосовно інсуліну (+31%), трийодтироніну (-17%) і тироксину (-29%), тому можна говорити про специфічність дії курсового вживання мінеральної води на рівень гастрину, глюкагону, кортизолу і альдостерону. На відміну від інсуліну, реактивність гастрину і серотоніну на введення мінеральної води в кінці курсу напоювання зростає.

Морфологічним субстратом розвитку гіпергастринемії при курсовому введенні солей кальцію виступає гіперплазія G-клітин антральної слизової, про що свідчать дані експериментів на щурах із 5-денним введенням їм 0,11 М хлориду кальцію в дозі 2 мл/200г (KaticV. et al., 1981) або 8-тижневим - 1-2 мл антациду, що містить бікарбонат кальцію (KadukB, HauserH., 1980).

Вплив Нафтусі на ГЕПЕС у людей досліджено Поповичем І.Л. та ін. (2000). Авторами показано, що скерованість і міра реакції гастрину визначаються його початковим рівнем в сироватці. Зокрема, у всіх пацієнтів з нормальною базальною гастринемією ($57 \div 93$ пг/мл) та у 16% хворих із незначною гіпергастринемією ($115 \div 127$ пг/мл) через 15 хв після вживання Нафтусі рівень гастрину підвищується на 50 ± 14 пг/мл. Тоді як у 84% хворих з гіпергастринемією він знижується, пересічно на 35 ± 20 пг/мл. Виявлено тісну інверсну кореляцію ($r = -0,76$) між базальною гастринемією та величиною гастринінкреторної реакції на Нафтусю. Характер глюкагонінкреторної реакції теж визначається початковим рівнем гормону: у випадках гіпоглюкагонемії ($210 \div 350$ пг/мл) вміст глюкагону через 15 хв підвищувався пересічно на 59 ± 16 пг/мл, при цьому нормальний рівень гормону ($380 \div 450$ пг/мл) знижувався пересічно на 73 ± 28 пг/мл. Коефіцієнт кореляції між базальною глюкагонемією та глюкагонінкреторною реакцією на Нафтусю складає $-0,90$. Вміст в сироватці інсуліну у 2/3 хворих у відповідь на Нафтусю підвищувався з $1 \div 3$ мкМО/мл до $8 \div 10$ мкМО/мл, пересічно на $7,0 \pm 0,5$ мкМО/мл, а у решти - суттєвих змін виявлено або мало місце незначне зниження інсулінемії. Констатовано тісний

зв'язок реакцій на Нафтусю інсуліну і гастрину ($r=0,84$) та інсуліну і глюкагону ($r=0,99$). Зв'язок між реакціями гастрину і глюкагону відсутній ($r=0,03$).

В цій же роботі показано, що курс бальнеотерапії з питтям Нафтусі відчутно впливає як на базальний рівень гормонів, так і їх термінові реакції на Нафтусю. Зокрема, наприкінці питного лікування у всіх спостережуваних хворих базальний рівень гастринемії виявлено в межах норми, разом з тим, реакція на Нафтусю суттєво редукувалася, як гастринактивуюча (від 60% до 4%), так і гастринінгібіторна (до -17%); при цьому зникав інверсний зв'язок між базальним рівнем гормону та його реакцією на Нафтусю ($r=-0,20$).

Базальний рівень глюкагонемії під впливом бальнеотерапії теж нормалізувався, тоді як реактивність глюкагонової ланки ГЕПЕС на Нафтусю, на відміну від гастринової, зросла: від -17% до -30%, якщо судити за зміною базального рівня. При цьому зберігався тісний інверсний зв'язок між базальним рівнем і мірою його зниження ($r=-0,91$).

Базальний рівень інсуліну наприкінці лікування проявив лише тенденцію до зростання. В 43% осіб у відповідь на вживання Нафтусі рівень інсуліну зростав від $3\div 15$ мкМО/мл до $8\div 19$ мкМО/мл, пересічно на $4,7\pm 0,8$ мкМО/мл, натомість у 57% хворих залишився без змін чи знижувався на $1\div 2$ мкМО/мл, тобто реактивність інсулінової ланки ГЕПЕС дещо знижувалась. Не виявлено кореляції між базальною інсулінемією та інсулінінкреторною реакцією на Нафтусю ($r=-0,17$).

Описані функціональні зміни ГЕПЕС супроводжувалися збільшенням в антральній слизовій сумарної щільності G- і Ес-ендокриноцитів від $7\div 9$ кл/мм² до $38\div 63$ кл/мм².

Експерименти на щурах і собаках дають підстави віднести функціональні і морфологічні зміни ГЕПЕС під впливом комплексного лікування на рахунок саме Нафтусі. Так, показано, що курсове вживання Нафтусі спричиняє у щурів підвищення щільності аргірофільних ендокриноцитів на 19% (до 205 ± 5 кл/мм² проти $172\pm 3,5$ кл/мм² в контролі). Це супроводжується підвищенням на 25%

базальної гастринемії (до 76 ± 6 пг/мл проти 61 ± 1 пг/мл) та майже триразовим підвищенням вмісту гастрину в антрумі.

В експерименті на собаках відслідковано зміни гастринової і інсулінової ланок ГЕПЕС на 4-й, 7-й і 15-й день курсу напоювання їх Нафтусею (по 3 мл/кг за 4 год та через 4 год після їжі), а також через 7 днів після завершення курсу. Контрольні собаки отримували штучний сольовий аналог Нафтусі (ШСАН). Виявлено, що вже на 4-й день курсу базальний рівень гастринемії зростає на 70% проти 9% в контролі; на 7-й день приріст досягає відповідно 77% і 16%. В останній, 15-й день курсу в контрольних собак базальна гастринемія перевищувала таку напочатку лише на 5%, тоді як у собак основної групи - на 58%. Підвищеним виявився рівень гастрину (на 30%) і на 7-й день періоду відновлення. Стосовно базальної інсулінемії закономірних змін не виявлено.

В іншому експерименті собак напоювали Нафтусею в дозі 15 мл/кг одноразово впродовж 20 днів. На 5-й, 10-й, 15-й і 20-й дні курсу реєстрували гастринемію в базальних умовах і через 30 хв після інтрагастрального введення Нафтусі. Виявлено, що вже на 5-й день курсу базальний рівень гастринемії досягав 246% від фонового, надалі він спадав до 213% на 10-й день і до 167% - на 15-й день, після чого знову зростав до 291% на 20-й день. При цьому реактивний рівень гастринемії суттєво не відрізнявся від фонового ні на 5-й, ні на 10-й день курсу, так що виразність гастринінкреторної реакції зменшувалася відповідно до $124 \pm 9\%$ і $124 \pm 5\%$ проти $215 \pm 54\%$ напочатку. На 15-й день курсу реактивність відновлювалася ($199 \pm 46\%$) за рахунок зниження базального та підвищення реактивного рівнів гастрину. Наприкінці курсу напоювання констатовано реверсію гастринінкреторної реакції: максимальний базальний рівень ($70,7 \pm 3,5$ пг/мл) після введення Нафтусі знижувався до $16,3 \pm 3,2$ пг/мл.

На основі отриманих фактів Попович І.Л. і співавтори [2000] припускають, що діючі фактори Нафтусі (гіпотонічність, іони, органічні речовини) реалізують свій гастринінкреторний ефект через подразнення інтерорецепторів (осмо- і хеморецепторів) антрально-дуоденальної слизової, імпульси від яких

поступають до афферентних нейронів інтрамуральної (метасимпатичної) нервової системи, якими є клітини Догеля II типу; холінергічні аксони останніх через N-холінорецептори збуджують ефektorні нейрони - клітини Догеля I типу, як холінергічні, так і адренергічні (звідси термін - метасимпатична нервова система). Аксони перших нейронів, своєю чергою, закінчуються на активуючих M-холінорецепторах гастринвмісних G-клітин і інсулінвмісних β -клітин та гальмівних M-холінорецепторах D-, H-, A- і, можливо, α -клітин, що містять відповідно соматостатин, ВІП, ентероглюкагон і глюкагон. Аксони інших нейронів, навпаки, збуджують α - і β -адренорецептори перелічених клітин ГЕПЕС. Відомо, що вивільнення гастрину реалізується через M-, α - і β -адренорецептори, вивільнення соматостатину, глюкагону, інших поліпептидів сімейства секретину - через адренорецептори обидвох типів, натомість вивільнення інсуліну при збудженні β -адренорецепторів активується, а α -адренорецепторів - гальмується. З іншого боку, ендокриноцити різних типів взаємодіють між собою через свої продукти (інкрети) паракринним чи ендокринним шляхом, зокрема соматостатин, глюкагон, ВІП гальмують вивільнення гастрину, тобто діють як гастрони; соматостатин гальмує, а гастрин, глюкагон, ВІП, ЖІП стимулюють вивільнення інсуліну, тобто діють як інкретини. Саме такою взаємодією можна пояснити виявлене розмаїття реакцій ГЕПЕС на Нафтусю.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Сповідуючи принцип “Ex experimento ad clinic”, дослідження виконані нами у форматі хронічного експерименту на щурах і клініко-фізіологічного спостереження.

2.1. Експеримент на щурах

Експеримент поставлено на 50 здорових щурах-самках лінії Wistar масою 220-300 г, розділених на 4 групи. 10 тварин першої групи залишались інтактними, вживаючи водопровідну воду з поїлок ad libitum. Щурам інших груп впродовж 6 днів одноразово вводили через зонд в дозі 1,5 мл/100 г водопровідну воду та мінеральні води “Христина” (мінералізація 10 г/л, як і води “Софія” курорту Трускавець) і “Мирослава” (мінералізація 5 г/л, як і води “Марія”), приготовлені з розсолу свердловини 27-КТрускавецького родовища. Хімічний склад застосованих вод, за даними Трускавецької гідрогеологічної режимно-експлуатаційної станції, приведений у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1. Хімічний склад застосованих мінеральних вод

	Вода з крану	Вода Софія	Вода Христина	Вода Мирослава
Електроліти, мМ/л				
SO ₄ ²⁻	1,2	13,1	54,5	27,3
Cl ⁻	3,4	142	43	22
Na ⁺	0,5	156	127	64
Mg ²⁺	0,5	4,3	11,9	6,0
HCO ₃ ⁻	2,9	7,5	0,6	0,3
Ca ²⁺	3,4	5,3	0,77	0,39
K ⁺	0,4	0,3	0,4	0,2
Мікроелементи, мг/л				
H ₂ SiO ₃	5	4,43	0,23	0,125
H ₃ BO ₃	0,25	8,39	0,10	0,05
Br ⁻	8,3	6,7	2,68	1,34
J ⁻	0,025	1,29	0,004	0,002
F ⁻	0,95	0,52	1,16	0,58
Органічні речовини, мг/л				
Corg	5,0	5,5	0,83	0,42
Norg	0,02	0,8		

Наступного дня після завершення курсу у всіх щурів спочатку брали пробу периферійної крові (шляхом надрізу кінчика хвоста) для підрахунку уніфікованим методом кількості лейкоцитів і аналізу лейкоцитарної формули (лейкоцитограми). З цією метою готували мазки, висушували їх на повітрі, фіксували 3 хв в метанолі, а потім в абсолютному спирті, фарбували за Паппенгеймом. Підраховували 200 клітин.

За даними лейкоцитограми обчислювали її ентропію (h) за формулою, запропонованою Поповичем І.Л. [2007], яка витікає з класичної формули Shannon C.E. [1948]:

$$h = -[E \cdot \log_2 E + ПЯН \cdot \log_2 ПЯН + СЯН \cdot \log_2 СЯН + М \cdot \log_2 М + Л \cdot \log_2 Л + Б \cdot \log_2 Б] / \log_2 6$$

Далі оцінювали стан вегетативної регуляції. Загальноприйнято, що варіабільність ритму серця (коливання тривалостей кардіоінтервалів) відображує як активність різних ланок вегетативної нервової системи, так і вплив на систему кровообігу численних регуляторних механізмів (нервових, гормональних, гуморальних), а також ступінь напруження регуляторних систем, зумовлену активацією симпато-адреналової і гіпофізарно-адреналової систем у відповідь на будь-який стресорний вплив [Баевский Р.М. и др., 1984; Баевский Р.М. и др., 2000]. В руслі нашого дослідження вельми важливим є положення, що активність симпатичної і вагальної ланок вегетативної нервової системи, оцінена за варіабільністю ритму серця, водночас стосується регуляції й інших іннервованих нею систем, зокрема імунної [Nance D.M., Sanders V.M., 2007; Thayer J.F., Sternberg E.M., 2010; Tracey K.J., 2010], не кажучи вже за ендокринну, травну, бронхо-легеневу тощо системи, а також метаболізм, адже як симпатичні, так і вагальні волокна, які взаємодіють з адренергічними і холінергічними рецепторами імунних, ендокринних, секреторних і гладком'язевих клітин, беруть початок від спільних нервових центрів.

Ще на ранніх етапах розвитку методу варіаційної кардіоінтервалометрії було доказано, що такий її параметр як мода (M_0 , величина найчастішого кардіоінтервалу) відображує стан гуморального каналу центральної регуляції синусового вузла, представленого, передовсім, циркулюючими

катехоламінами, а також глюкокортикоїдами, тироїдними гормонами, глюкагоном, електролітами; амплітуда моди (АМо, відсоток кардіоінтервалів, які відповідають значенню моди) відображує регуляторний вплив симпатичного відділу вегетативної нервової системи (симпатичний тонус), натомість вагальний тонус характеризується варіаційним розмахом (MxDMn) – різницею між крайніми значеннями кардіоінтервалів [Баевский Р.М. и др., 1984].

Базуючись на викладеному, ми оцінювали стан вегетативної регуляції методом варіаційної кардіоінтервалографії. Для цього під легким ефірним наркозом впродовж 15-20 сек реєстрували ЕКГ (швидкість 50 мм/сек) у II відведенні, вводючи голчасті електроди під шкіру лапок. Ряд із приблизно 100 циклів, тривалість яких визначали штангенциркулем з точністю 0,1 мм (2 мсек), розділяли на 6-мілісекундні інтервали, з наступним розрахунком параметрів варіаційної кардіоінтервалограми: Мо, АМо і MxDMn [Попович І.Л., 2011].

Далі тварин поміщали у індивідуальні камери з перфорованим дном для збору добової сечі. Експеримент завершували декапітацією щурів з метою збору максимально можливої кількості крові, в плазмі якої визначали вміст головних адаптивних гормонів: кортикостерону, трийодтироніну (Т₃) та тестостерону, вплив яких на метаболізм і імунну систему загальновідомий.

Гормональні дослідження проводили методом твердофазного конкурентного імуоферментного аналізу (ELISA) на аналізаторі "Tescan" (Oesterreich) з використанням відповідних наборів ("Алкор Био", СПб, РФ).

Принцип роботи набору полягає в тім, що під час інкубації плазми в лунці з іммобілізованими мишачими моноклональними антитілами до певного гормону цей гормон плазми конкурує з кон'югованим гормоном за зв'язування з антитілами на поверхні лунки. У підсумку утворюється зв'язаний з пластиком сендвіч, що містить пероксидазу. Під час інкубації з розчином субстрату тетраметилбензидину здійснюється зафарбовування розчину в лунках. Інтенсивність забарвлення обернено пропорційна концентрації гормону в

досліджуваній пробі. Концентрацію гормону в пробі визначають за калібрувальним графіком залежності оптичної щільності від вмісту гормону в калібрувальних пробах. Мінімальна вірогідно визначувана концентрація не перевищує для T_3 0,2 нМ/л, для кортикостерону 5 нМ/л, для тестостерону 0,15 нМ/л.

Ще одним підходом до оцінки морфо-функціонального стану наднирників, використаним в даному дослідженні, є визначення їх маси з наступним приготуванням мазків-відбитків, в яких вимірювали під мікроскопом товщину гломерулярної, фасцикулярної, ретикулярної і медулярної зон [Білас В.Р., Попович І.Л., 2008; Попович І.Л., 2011]. Крім того, визначали концентрацію в сечі 17-кетостероїдів (за кольоровою реакцією з мета-динітробензолом).

В плазмі крові визначали вміст низки параметрів метаболізму. Електролітів: кальцію (за реакцією з арсеназо III), магнію (за реакцією з колгаміте), фосфатів (фосфат-молібдатним методом), хлориду (ртутно-роданідним методом), натрію і калію (як в плазмі, так і в еритроцитах) - методом полум'яної фотометрії; азотистих метаболітів: креатиніну (за кольоровою реакцією Яффе методом Поппера), сечовини (уреазним методом за реакцією з фенолгіпохлоритом), сечової кислоти (уриказним методом), середньомолекулярних поліпептидів (спектрофотометричним методом), загального білірубину (за діазореакцією методом Єндрашика-Клеггорна-Грофа); загального холестерину (прямий метод за реакцією Златкіса-Зака), продуктів ліпопероксидації: дієнових кон'югатів (спектрофотометрія гептанової фази екстракту ліпідів [Гаврилов В.Б. и др., 1983]) і малонового диальдегіду (в тесті з тіобарбітуровою кислотою [Андреева Л.И. и др., 1988]), ферментів антиоксидантного захисту: супероксиддисмутази еритроцитів (за ступенем гальмування відновлення нітросинього тетразолію в присутності N-метилфеназонію метасульфату і НАДН [Дубинина Е.Е. и др., 1988; Макаренко Е.В., 1988]) і каталази плазми (за швидкістю розкладання перекису водню [Королюк М.А. и др., 1988]), а також амілази (амілокластичним методом Каравея з крохмальним субстратом) і глюкози (глюкозо-оксидазним методом).

Більшість перелічених показників метаболізму визначали і в добовій сечі. Обчислювали індекс літогенності сечі за формулою Tiselius' HS[1978], модифікованою Flyunt V Retal [2017]:

$$\text{Lithogenicity} = (\text{Uric acid} \cdot \text{Calcium} / \text{Magnesium} \cdot \text{Creatinine})^{0,25}.$$

Користувалися аналізаторами "Pointe-180" ("Scientific", USA) і "Reflotron" ("Boehringer Mannheim", BRD) з відповідними наборами та полум'яним спектрофотометром "СФ-47".

За показниками електролітного обміну оцінювали гормональні активності: паратиринову - за коефіцієнтами $(\text{Ca}_p/\text{Pp})^{0,5}$ і $(\text{Pu}/\text{Ca}_u)^{0,5}$, кальцитонінову - за коефіцієнтами $(1/\text{Ca}_p \cdot \text{Pp})^{0,5}$ і $(\text{Ca}_u \cdot \text{Pu})^{0,5}$ і мінералокортикоїдну - за коефіцієнтами $(\text{Na}_p/\text{Kp})^{0,5}$ і $(\text{Ku}/\text{Na}_u)^{0,5}$, базуючись на їх класичних ефектах і рекомендаціях [Попович І.Л., 2011; Gozhenko A.I. et al, 2019].

В крові визначали параметри імунограми за тестами I і II рівнів ВООЗ, як це описано у керівництві [Передерий В.Г. и др., 1995].

Виділення лімфоцитів проводили на фіколл-верографіні (густина 1,077 г/см³).

Відносний вміст в крові популяції Т-лімфоцитів визначали за тестом спонтанного розеткоутворення із еритроцитами барана за Jondal M. et al. [1972]. При цьому еритроцити доводили середовищем 199 до 0,5%-ної концентрації. В силіконові пробірки вносили 0,1 мл суспензії лімфоцитів ($2 \cdot 10^6$ /мл), суміш інкубували при 37⁰С 5 хв, потім її центрифугували при 750 об/хв 5 хв і інкубували при 12⁰С 60 хв. Після інкубації клітини фіксували глютаральдегідом (0,1 мл 0,8%-го розчину). Мазки фіксували в метанолі і фарбували по Романовському Гімзе впродовж 20 хв. Далі мазки промивали в дистильованій воді, висушували, мікроскопували в іммерсійній системі, підраховували кількість лімфоцитів, котрі фіксували на своїй поверхні 3 і більше еритроцитів на 200 лімфоцитів.

Відносний вміст теофілінчутливої субпопуляції Т-лімфоцитів (Т-кілерів) визначали за тестом чутливості розеткоутворення до теофіліну за Limatibu S. et al. [1978]. При цьому в пробірці змішували 0,1 мл $2 \cdot 10^6$ лімфоцитів з 0,1 мл

розчину теофіліну (1,8 мг/мл) в середовищі 199 і витримували її в термостаті 60 хв при 37⁰С. Після цього повторювали операції, описані вище.

Вміст теофілінрезистентної субпопуляції Т-лімфоцитів (Т-гелперів) визначали за різницею між вмістом Т-популяції і її теофілінчутливої субпопуляції.

Відносний вміст популяції В-лімфоцитів визначали за тестом комплементарного розеткоутворення із еритроцитами барана за BiancoС. [1970]. При цьому в силіконові пробірки вносили 0,1 мл суспензії лімфоцитів ($2 \cdot 10^6$ /мл) і 0,1 мл 0,5% ЕАС-комплексу, суміш центрифугували при 150-200 g впродовж 5 хв. Утворені розетки фіксували, додаючи в пробірки 0,05 мл 3%-ного розчину глютаральдегіду в фосфатному буфері, впродовж 20 хв при кімнатній температурі і припиняли її додаванням надлишку дистильованої води. Клітини осаджували при центрифугуванні (150-200 g 5 хв), рідину над осадом відсмоктували. Суспензію, що залишилась, наносили піпеткою на знежирене скло, котре потім висушували на повітрі і фіксували 5 хв в метанолі. Наступні процедури щодо фарбування і підрахунку проводили за описаним вище алгоритмом.

Природні кіллери (NK лімфоцити) ідентифікували як великі грануловмісні лімфоцити лейкоцитограми. Вміст в імуноцитогамі 0-лімфоцитів вираховували балансовим (залишковим) методом з 100% суми.

Ентропію імуноцитогамі розраховували за аналогічним алгоритмом:

$$h = - [T_c \cdot \log_2 T_c + T_h \cdot \log_2 T_h + B \cdot \log_2 B + NK \cdot \log_2 NK + 0 \cdot \log_2 0] / \log_2 5$$

Про стан фагоцитарної функції нейтрофілів (мікрофагів) і моноцитів (макрофагів) судили за фагоцитарним індексом, мікробним (фагоцитарним) числом та індексом кіллінгу стосовно *Staphylococcus aureus* [Douglas S.D., Quie P.G., 1981; Білас В.Р., Попович І.Л., 2008]. Деталі – в наступному підрозділі.

Після декапітації у тварин видаляли селезінку і тимус. Імунні органи зважували і робили з них мазки-відбитки для підрахунку сплено- і

тимоцитограм [Белоусова О.И., Федорова М.И., 1968; Базарнова М.А., 1988; Білас В.Р., Попович І.Л., 2008].

Компонентами тимоцитограми є Т-лімфоцити (Lc), лімфобласти (Lb), плазмоцити (P), ретикулоцити (R), макрофаги (Ma), ендотеліоцити (En), епітеліоцити (Ep) і тільця Гассаля (H). Спленоцитограма включає лімфоцити (T і B), лімфобласти, плазмоцити, ретикулоцити, макрофаги, фібробласти (F), мікрофаги (Mi) і еозинофіли (Eo).

Ентропію тимоцитограми (hTCG) і спленоцитограми (hSCG) обчислювали за описаним вище алгоритмом з врахуванням кількості елементів:

$$hTCG = - [Lc \cdot \log_2 Lc + Lb \cdot \log_2 Lb + P \cdot \log_2 P + R \cdot \log_2 R + Ma \cdot \log_2 Ma + En \cdot \log_2 En + Ep \cdot \log_2 Ep + H \cdot \log_2 H] / \log_2 8$$

$$hSCG = - [Lc \cdot \log_2 Lc + Lb \cdot \log_2 Lb + P \cdot \log_2 P + R \cdot \log_2 R + Ma \cdot \log_2 Ma + F \cdot \log_2 F + Mi \cdot \log_2 Mi + Eo \cdot \log_2 Eo] / \log_2 8$$

2.2. Клініко-фізіологічні спостереження

Об'єктом клініко-фізіологічного спостереження були 34 чоловіків віком 23-70 років, котрі проходили на курорті Трускавець відновне лікування хронічного пієлонефриту і холециститу в фазі ремісії на тлі дисфункції нейроендокринно-імунного комплексу. Обстеження проводилося двічі, до та після 7-10-денного курсу бальнеотерапії. Всі пацієнти отримували біоактивну воду "Нафтуса" (3 мл/кг за годину до їжі тричі денно), разом з тим, 11 чоловіків через півгодини додатково вживали воду "Христина", а інші 11 чоловіків - воду "Мирослава" в такій же дозі.

Напередодні збирали добову сечу, в якій визначали концентрацію сечової кислоти, креатиніну, сечовини, глюкози, кальцію, магнію, фосфатів, хлориду, натрію і калію згадуваними методами.

Вранці в базальних умовах впродовж 7 хв реєстрували ЕКГ у II відведенні (апаратно-програмним комплексом "КардіоЛаб+ВСП", в-ва "ХАІ-Медика", Харків) для визначення спектральних і часових параметрів ВРС. Frequency Domain Methods: HF (0,4÷0,15 Hz), LF (0,15÷0,04 Hz), VLF (0,04÷0,015 Hz), ULF (0,015÷0,003 Hz) компоненти. Time Domain Methods: HR, SDNN, RMSSD, pNN₅₀ [HRV, 1996; Berntson GG et al, 1997].

Одночасно реєстрували ЕЕГ (апаратно-програмним комплексом “НейроКом Стандарт” цього ж в-ва) монополярно у 16 локусах (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, C3, C4, T3, T4, P3, P4, T5, T6, O1, O2) за міжнародною системою “10-20”, з розташуванням референтних електродів А і Ref на китицях вух. Вимірювали та обчислювали середню амплітуду (μV), середню частоту (Hz), відхилення частоти (Hz), індекси (%), коефіцієнти асиметрії (%), а також абсолютну ($\mu\text{V}^2/\text{Hz}$) і відносну (%) щільність спектральної потужності (ЩСП) основних ритмів: β ($35 \div 13$ Hz), α ($13 \div 8$ Hz), θ ($8 \div 4$ Hz) і δ ($4 \div 0,5$ Hz) у всіх локусах, згідно з інструкцією.

Крім того, обчислювали індекс латералізації (LI) ЩСП кожного ритму за формулою [Newberg AB et al, 2001]:

$$LI, \% = \Sigma [200 \cdot (\text{Right} - \text{Left}) / (\text{Right} + \text{Left})] / 8.$$

Ентропію (h) нормалізованих ЩСП (SPD) ВРС (HRV) і локусів ЕЕГ обчислювали за формулою Popovych IL [2016], виведеною на основі формули Shannon CE [1948]:

$$h_{HRV} = - [\text{SPHF} \cdot \log_2 \text{SPHF} + \text{SPLF} \cdot \log_2 \text{SPLF} + \text{SPVLF} \cdot \log_2 \text{SPVLF} + \text{SPULF} \cdot \log_2 \text{SPULF}] / \log_2 4$$

$$h_{EEG} = - [\text{SPD}\alpha \cdot \log_2 \text{SPD}\alpha + \text{SPD}\beta \cdot \log_2 \text{SPD}\beta + \text{SPD}\theta \cdot \log_2 \text{SPD}\theta + \text{SPD}\delta \cdot \log_2 \text{SPD}\delta] / \log_2 4$$

Вмазку капілярної крові підраховували лейкоцитограму (LCG), на основі якої обчислювали два варіанти індексу напруження (Strain Index) і виводили два варіанти індексу адаптації Поповича І.Л. [Попович І.Л. та ін., 2000; Костюк П.Г. та ін., 2006; Barylyak LG et al, 2013; Petsyukh SV et al, 2016].

Алгоритм квантифікації показників індексу адаптації Поповича заснований на запропонованих Гаркави Л.Х. и др. [1990, 1998] діапазонах відносного вмісту в лейкоцитограмі лімфоцитів, який визначає тип загальної адаптації реакції організму (ЗАРО), а також інших компонент лейкоцитограми і загального рівня лейкоцитів, які вказують на гармонічний або дисгармонічний характер ЗАРО (Табл. 2.2).

Таблиця 2.2. Перша шкала кількісної оцінки патологічних, дисгармонійних і гармонійних ЗАРО та формула для обчислення індексу напруження лейкоцитограми [Попович І.Л. та ін., 2000; Костюк П.Г. та ін., 2006].

Leukocyto-gram Lymphocytes level, %	General Adaptation Reaction of Organism	Eosinophiles and Stub Neutrophiles: 1÷6 %; Monocytes: 4÷7 %; Leukocytes: 4÷8 G/l	Eosinophiles and Stub Neutrophiles: <1; >6; Monocytes: <4; >7; Leukocytes: <4; >8 G/l
<21	Stress	1,22	0,02
21÷27	Training	1,46	0,74
28÷33	Quiet Activation	1,95	0,98
34÷43,5	Heightened Activation	1,70	0,50
≥44	Superactivation	0,26	

$$\text{Strain Index-1} = [(Eo/3,5-1)^2 + (SN/3,5-1)^2 + (Mon/5,5-1)^2 + (Leu/6-1)^2]/4$$

Пізніше Гаркави Л.Х. и др. [2000] запропонували трохи інші діапазони компонент лейкоцитограми, на базі яких Поповичем І.Л. [2019] було створено другу шкалу (табл. 2.3).

Таблиця 2.3. Друга шкала кількісної оцінки патологічних, дисгармонійних і гармонійних ЗАРО та формула для обчислення індексу напруження лейкоцитограми

Leukocyto-gram Lymphocytes level, %	General Adaptation Reaction of Organism	Eosinophiles: 1÷4,5 %; Stub Neutrophiles: 3÷5,5 %; Monocytes: 5÷7 %; Leukocytes: 4÷6 G/l	Eosinophiles: <1;>4,5% Stub Neutrophiles: <3; >5,5; Monocytes: <5; >7; Leukocytes: <4; >6 G/l
<21	Stress	1,22	0,02
21÷27	Training	1,46	0,74
28÷33	Quiet Activation	1,95	0,98
34÷43,5	Heightened Activation	1,70	0,50
≥44	Superactivation	0,26	

$$\text{Strain Index-2} = [(Eo/2,75-1)^2 + (SN/4,25-1)^2 + (Mon/6-1)^2 + (Leu/5-1)^2]/4$$

Ентропію лейкоцитограми обчислювали за формулою:

$$hLGC = -[Ly \cdot \log_2 Ly + Mon \cdot \log_2 Mon + Eos \cdot \log_2 Eos + SNN \cdot \log_2 SNN + StubN \cdot \log_2 StubN] / \log_2 5$$

На завершення брали пробу венозної крові для визначення сечової кислоти, креатиніну, сечовини, електролітів і параметрів імунітету.

Імунний статус оцінювали за відносним вмістом в крові лімфоцитів, який визначали методом розеткоутворення з еритроцитами барана, на котрих адсорбовані моноклональні антитіла проти рецепторів CD3, CD4, CD8, CD22 і CD56 (в-ва компанії "Granum", Харків) з візуалізацією під мікроскопом з імерсійною системою. Субпопуляцію Т-лімфоцитів з високою афінністю рецепторів визначали в тесті "активного" розеткоутворення. В сироватці

визначали вміст імуноглобулінів G, A, M (ELISA, аналізатор "Immunochem", USA) і циркулюючих імунних комплексів (методом преципітації з поліетиленгліколем) [Лаповець Л.Є., Луцик Б.Д., 2002].

Крім того, визначали вміст в крові цитокінів IL-1 β і IL-6 та С-реактивного протеїну (метод твердофазного імуноферментного аналізу - ELISA, аналізатор "RT-2100C", набір реагентів фірми "Vector-Best", RF).

За аналогічним алгоритмом обчислювали ентропію імуноцитограми (ICG):
$$hICG = - [CD4 \cdot \log_2 CD4 + CD8 \cdot \log_2 CD8 + CD22 \cdot \log_2 CD22 + CD56 \cdot \log_2 CD56] / \log_2 4$$

Параметри фагоцитарної функції нейтрофілів визначали за методом Douglas SD, Quie PG. [1981], модифікованим Kovbasnyuk MM [Kul'chyns'kyi AB et al, 2016].

Приводимо авторський опис модифікації. Використовували свіжозабрану венозну кров. 5 крапель цієї крові, зразу ж після забору, вносили в скляні центрифужні пробірки з 2 мл 4%-го розчину цитрату натрію. Оскільки кров забирали у пацієнтів впродовж 2 год, вже готові зразки крові зберігали у холодильнику при температурі 4⁰С. В подальшому зразки центрифугували (5 000 об/хв, впродовж 5 хв). Супернатант видаляли при допомозі пастерівської піпетки. Для дослідження використовували фракцію лейкоцитів, із слідами фракції еритроцитів. Об'єктами фагоцитозу були денні культури *Staphylococcus aureus* (ATCCN25423F49) і *Escherichiacoli* (O55 K59), отримані у хіміко-бактеріологічній лабораторії філії ГГРЕС ПрАТ "Трускавецькурорт". Для приготування суспензії мікробних тіл робили змиви з відповідних косячків стерильним фізіологічним розчином, занурювали пробірки в окріп на 3 с, охолоджували до кімнатної температури. Цілісність мікробних тіл контролювали при допомозі мікроскопа. Для цього крапельку суспензії *St. aureus* і *E. coli* наносили на знежирене предметне скельце, фіксували у полум'ї спиртівки. Готові препарати фарбували за Папенгеймом, мікроскопіювали при імерсії, об'єктив x90, окуляр x10. Дослідні проби готували наступним чином. У пластикові відалівські пробірки вносили у наступній послідовності 0,05 мл гепарину, 0,05 мл стерильного фізіологічного розчину, 0,1 мл суспензії

лейкоцитів, 0,05 мл суспензії з мікробними тілами *St. aureus* або *E. coli*. Проби струшували і поміщали у термостат при температурі 37⁰С на 30 хв, стряхуючи їх при цьому через кожні 10 хв. Після цього, для зупинки фагоцитозу, проби охолоджували під проточною водою впродовж 10 хв. В подальшому проби центрифугували (5 000 об/хв, впродовж 5 хв), супернатант видаляли при допомозі пастерівської піпетки. Із суспензії лейкоцитів (із слідами еритроцитів) готували мазки, висушували на повітрі при кімнатній температурі і фарбували за Папенгеймом. Мікроскопіювали при імерсії, об'єктив x90, окуляр x10. Фагоцитарну активність нейтрофілів периферійної крові оцінювали згідно наступних показників. Підраховували фагоцитарну активність (чисельність фагоцитів на 100 нейтрофілів); мікробне число (число поглинутих мікробів кожним конкретним фагоцитом) та індекс перетравлення (кілінгу) поглинутих мікроорганізмів (% повністю перетравлених мікроорганізмів до загального числа поглинутих мікроорганізмів). Мікробне число та індекс їх перетравлення визначали для кожного фагоцита і фіксували у фагоцитарній рамці. Користуючись цими індивідуальними даними, вираховували середні мікробне число та індекс кілінгу. На основі зареєстрованих парціальних параметрів фагоцитозу з врахуванням вмісту нейтрофілів (N) в 1 л крові, ми розраховували інтегральний параметр – бактерицидну здатність нейтрофілів – за формулою:

$$BCCN (10^9 \text{ Bact/L}) = N (10^9/\text{L}) \cdot \text{PhI} (\%) \cdot \text{MC} (\text{Bact/Phag}) \cdot \text{KI} (\%) \cdot 10^{-4}$$

Вміст в плазмі кортизолу, трийодтироніну, тестостерону і кальцитоніну визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням аналізаторів „Tescan” і “RT-2100C” та наборів реагентів ЗАО “Алкор Био”, ХЕМАСо., Ltd і DRGInternationalInc.

Цифровий матеріал піддано статистичній обробці на комп'ютері з використанням пакету програм “MicrosoftExcell” та StatSoftInc “Statistica 64” для варіаційного, кореляційного, канонічного і дискримінантного аналізу.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

РОЗДІЛ 3

НЕЙРОЕНДОКРИННО-МЕТАБОЛІЧНІ І НЕЙРОЕНДОКРИННО-ІМУННІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ У ЗДОРОВИХ ЩУРІВ

Згідно з концепціями функціонально-метаболического континууму [Гоженко А.І., 2016] і нейроендокринно-імуного комплексу [Попович І.Л., 2009; 2011; Козьявкіна О.В. та ін., 2015; Gozhenko A I et al., 2019; Popovych I I et al., 2020; Гоженко А.І. та ін., 2021], між нервовою, ендокринною і імуною системами та метаболізмом існують численні причинно-наслідкові взаємозв'язки, при цьому причина і наслідок постійно міняються місцями. Отже, при кореляційному аналізі параметрів їх поділ на факторні і результативні вельми умовний. Все ж, віддаючи данину традиції, вважатимемо нейроендокринні параметри факторними, а метаболічні і імунні результативними.

3.1. Канонічний кореляційний аналіз нейроендокринно-метаболических взаємозв'язків

Скринінг коефіцієнтів кореляції між показниками нейроендокринної регуляції, з одного боку, і метаболічними показниками крові і сечі - з іншого боку, виявив наступні зв'язки (табл. 3.1).

Таблиця 3.1. Матриця кореляційних зв'язків між нейроендокринними і метаболічними параметрами щурів

Variables	Sympat tone	Glom ZAC	Fasc ZAC	Retic ZAC	Adren MassI	T ₃	Mo-de	Vag tone	Cortico-sterone	Testo-sterone
Na Urine	-,39	-,15	-,03	-,24	-,16	-,23	,24	,21	,03	,07
Cl Urine	-,22	-,18	,05	-,20	-,20	-,08	,06	,01	,02	,12
K Urine	,29	-,08	-,02	,06	-,09	,10	-,28	-,30	,02	,05
Mg Urine	,24	,03	,46	,41	,06	,68	-,20	-,18	,12	,10
Ca Urine	-,11	-,00	-,25	-,07	,17	-,38	,11	,04	,35	-,10
Pi Urine	-,02	,14	-,15	-,14	,17	-,23	,09	,05	,14	-,01
Urea Urine	-,18	,07	-,11	-,13	,03	-,11	,18	,23	,05	-,05
Creatinine Urine	,30	,13	,23	,11	-,03	,28	-,25	-,15	-,06	,28
Uric acid Urine	-,07	,07	-,50	,04	-,21	-,54	,14	,25	-,08	-,16
Amylase Urine	,28	,30	,18	,10	,16	-,03	-,29	-,19	-,06	,11
MMU Urine	-,07	-,12	-,20	-,16	,21	-,26	,09	-,03	,14	-,07
Katalase Urine	-,20	-,33	-,28	-,21	,15	-,33	,19	,05	,17	,08
MDA Urine	,01	,00	-,03	,30	-,19	,15	-,04	-,09	,00	,13
DC Urine	-,33	,04	,03	,17	-,25	,07	,33	,22	-,17	,07

Na Excretion	-,31	-,26	-,08	-,27	-,01	-,24	,23	,23	,00	-,01
Cl Excretion	-,21	-,28	,04	-,27	-,10	-,11	,10	,07	,01	,00
K Excretion	,15	-,22	,00	,01	-,02	,02	-,14	-,24	,11	-,13
Mg Excretion	,15	-,03	,45	,45	,02	,69	-,13	-,16	,10	,01
Ca Excretion	-,07	-,18	-,23	-,12	,23	-,29	,07	,02	,21	-,07
Pi Excretion	-,07	-,17	-,12	-,09	,11	-,15	,10	,03	,08	-,13
Creatinine Excretion	,09	-,08	,18	,08	,02	,20	-,09	-,10	,04	,01
Urea Excretion	-,14	-,12	-,14	-,16	,11	-,14	,13	,12	,03	-,05
Uric acid Excretion	-,08	-,19	-,44	,06	-,12	-,50	,18	,20	-,00	-,20
Diurese	-,08	-,21	-,02	-,01	,07	-,03	,08	,02	,04	-,13
Canalicular Reabsorbtion	,25	,22	,27	,01	-,04	,33	-,14	-,02	-,42	,14
Glomerular Filtration	-,03	,11	,27	-,04	-,07	,20	,09	,12	-,23	-,10
Creatinine Plasma	-,02	-,19	-,15	,13	,05	-,12	-,09	-,17	,49	,03
Na Erythrocytes	-,31	-,19	-,09	-,14	-,06	-,37	,22	,26	,02	,04
K Erythrocytes	,15	,03	,16	,07	-,10	,14	-,20	-,13	,03	,10
Na Plasma	,32	,06	-,03	,02	,01	-,05	-,28	-,16	,08	,14
K Plasma	-,01	-,21	-,16	-,08	,03	-,34	,06	-,07	,13	-,09
Mg Plasma	-,24	,10	-,16	,14	-,10	-,14	,16	,22	,15	,13
Ca Plasma	-,01	,16	,31	,16	-,06	,36	,03	-,05	-,03	-,08
Pi Plasma	,20	,08	,47	,29	-,04	,65	-,16	-,19	,06	,12
Cl Plasma	,19	,06	-,04	,03	-,02	-,08	-,16	-,08	,09	,10
Glucose Plasma	-,17	,10	-,03	,18	-,08	-,01	,13	,11	-,04	-,01
Cholesterol Plasma	-,08	,06	,11	-,25	,02	-,16	,13	,11	-,01	-,11
Bilirubine Plasma	-,04	-,01	-,28	-,30	,30	-,34	,05	-,07	,03	-,23
Urea Plasma	,20	-,11	-,09	,13	,09	,02	-,25	-,31	,38	,11
Uric acid Plasma	-,23	,02	-,22	-,06	-,15	-,27	,24	,37	-,10	-,09
MMM	-,15	-,02	-,00	,01	,18	-,12	,11	-,02	,25	-,11
Amylase Plasma	,23	,21	,08	,20	,04	,23	-,29	-,23	-,12	,10
SOD Erythrocytes	,06	,24	,22	,23	-,14	,00	,00	-,10	,18	,01
Katalase Plasma	-,24	-,08	-,29	-,23	,11	-,31	,19	,07	,16	,06
MDA Plasma	-,29	-,02	-,38	,03	,04	-,33	,15	,12	,11	,06
DC Plasma	-,65	,19	-,13	,08	-,10	-,15	,48	,52	-,13	-,02

Примітка. Згідно розрахунків за формулою:

$$|r| \geq \frac{\exp[2t/(n-1,5)^{0,5}] - 1}{\exp[2t/(n-1,5)^{0,5}] + 1},$$

для вибірки із 58 тварин критичний рівень модуля коефіцієнта кореляції при $p < 0,05$ ($t > 2,00$) становить **0,26**, при $p < 0,01$ ($t > 2,66$) **0,34**, при $p < 0,001$ ($t > 3,66$) **0,45**.

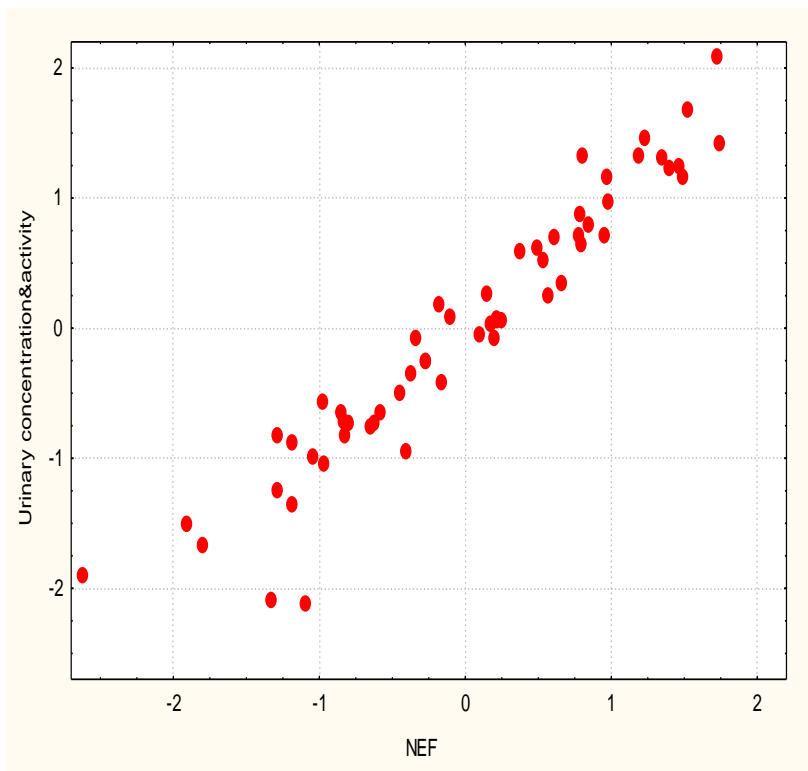
На базі створеної матриці проведено канонічний кореляційний аналіз, тобто аналіз кореляції між нейроендокринним і метаболічним сетами. Останній сет для зручності розділено на три субсети: концентраційний сечовий, екскреторний і концентраційний кровний. Програмою виділено 6 пар канонічних радикалів.

Факторну структуру першого нейроендокринного радикалу формують, в порядку зменшення навантаження, трийодтироніємія, товщина фасцикулярної і ретикулярної зон кори наднирників і тестостероніємія (табл. 3.2).

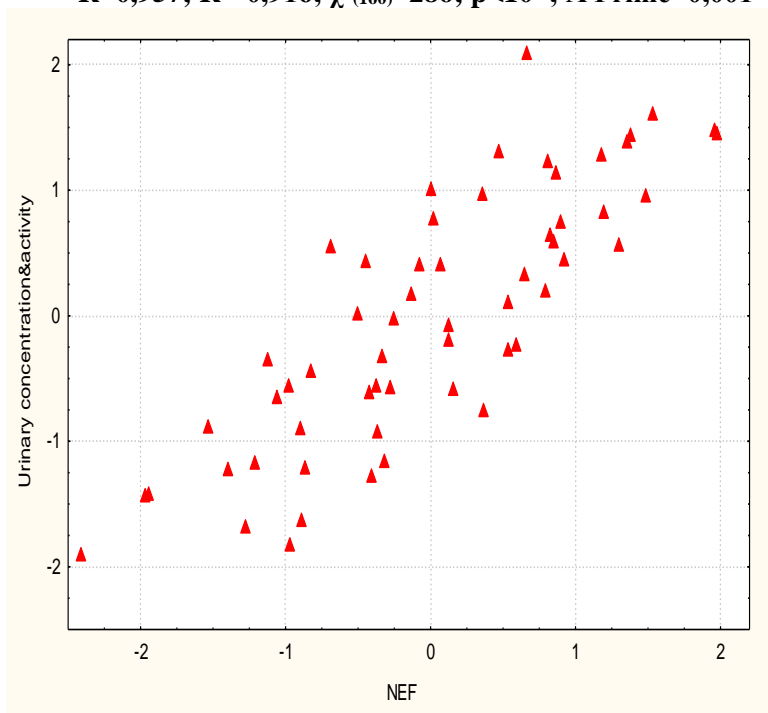
Таблиця 3.2. Факторна структура двох пар канонічних коренів, які репрезентують нейроендокринні параметри і концентрацію чи активність в сечі метаболітів

Neuroendocrine factors	Root 1	Root 2
Triiodothyronine	,973	,015
Fascicular ZAC	,712	,172
Reticular ZAC	,326	-,245
Testosterone	,268	,169
Sympathetic tone	,286	,639
Catecholamines (1/Mode)	,285	,585
Adrenals Mass Index	,029	,562
Glomerular ZAC	-,035	,274
Corticosterone	-,045	,166
Vagal tone	-,283	-,585
Metabolic parameters	Root 1	Root 2
Uric acid Urine Concentr	-,578	-,220
Ca Urine Concentration	-,422	,225
Katalase activity Urine	-,328	-,049
Middle Mass Molecules U	-,280	,186
Pi Urine Concentration	-,273	,285
Mg Urine Concentration	,717	,057
Creatinine Urine Concent	,317	,155
Malonic dialdehyd Urine	,137	-,252
KUrine Concentration	,112	,082
Diene conjugates Urine	,066	-,505
Na Urine Concentration	-,209	-,323
Cl Urine Concentration	-,044	-,269
UreaUrine Concentration	-,148	-,048
Amylase activity Urine	-,019	,469

Концентрація чи активність в сечі метаболітів репрезентується в канонічному радикалі сечовою кислотою, кальцієм, каталазою, молекулами середньої маси і фосфатами інверсно, отже, їх рівень підлягає **негативному** впливу переліченої гормональної констеляції. Натомість **позитивному** впливу підлеглі концентрації в сечі магнію, креатиніну, малонового диальдегіду і калію. У підсумку констатуємо детермінацію ендокринними факторами рівнів в сечі перелічених метаболітів на 92% (рис. 3.1 зверху).



R=0,957; R²=0,916; $\chi^2_{(160)}=286$; p<10⁻⁶; Δ Prime=0,001



R=0,831; R²=0,690; $\chi^2_{(135)}=178$; p=0,007; Δ Prime=0,017

Рис. 3.1. Канонічна кореляція між показниками нейроендокринної регуляції (вісь X) і концентраціями в сечі метаболітів (вісь Y)

Другий нейроендокринний радикал репрезентують прямо симпатичний тонус, циркулюючі катехоламіни (маркером яких є обернена величина моди ВРС), маса наднирників, товщина гломерулярної зони їх кори і

кортикостеронемія, натомість інверсно - вагальний тонус. Метаболічний канонічний радикал отримує негативні факторні навантаження, передовсім, від концентрації дієвних кон'югатів, натрію, хлориду і сечовини. Натомість активність амілази дає позитивне навантаження. У підсумку детермінація нейроендокринними факторами рівнів в сечі перелічених метаболітів становить 69% (рис. 3.1 знизу).

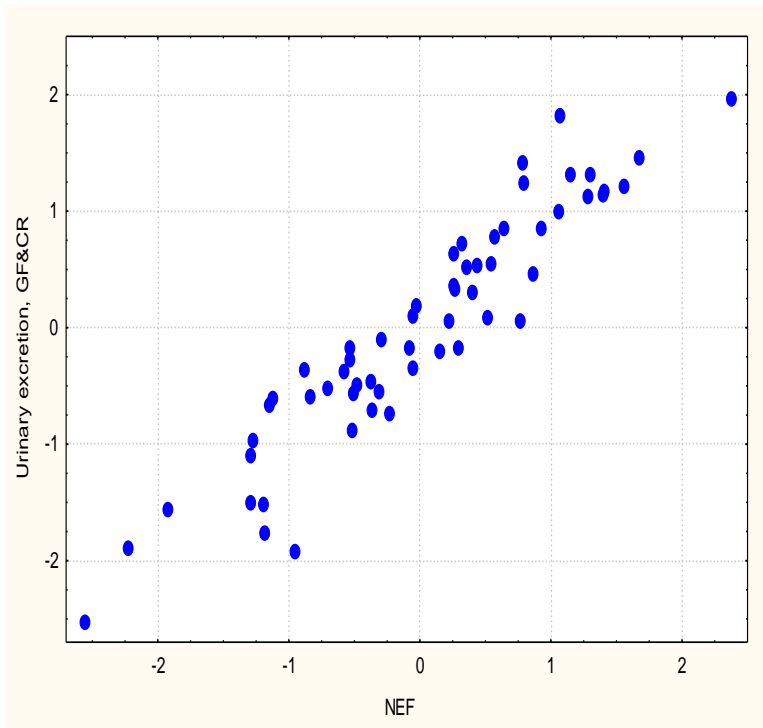
Канонічний аналіз нейроендокринно-екскреторних зв'язків виявив наступне (табл. 3.3).

Таблиця 3.3. Факторна структура двох пар канонічних коренів, які репрезентують нейроендокринні параметри і параметри екскреції метаболітів

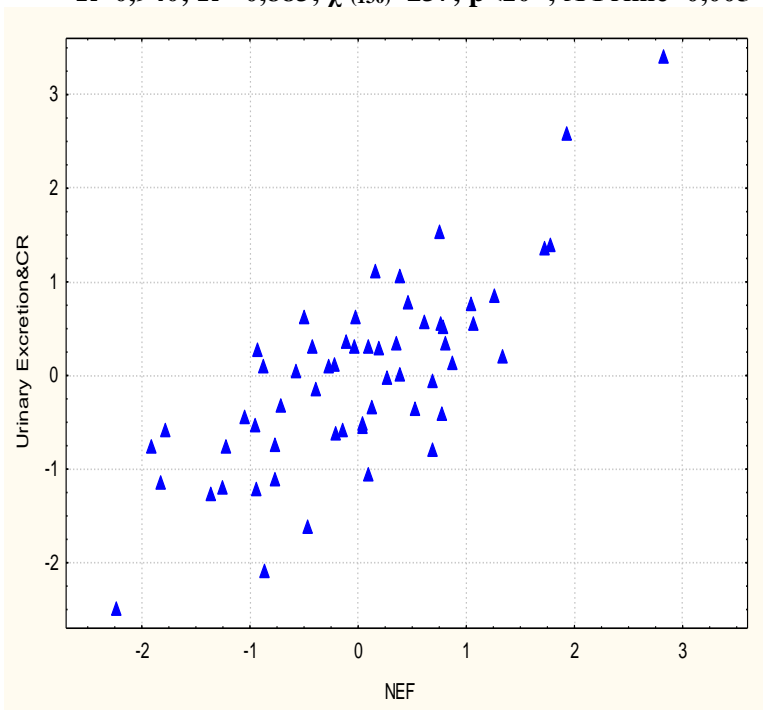
Neuroendocrine factors	Root 1	Root 2
Triiodothyronine	,980	,041
Fascicular ZAC	,712	-,157
Reticular ZAC	,317	,342
Testosterone	,182	,072
Catecholamines (1/Mode)	,235	,045
Vagal tone	-,225	,189
Sympathetic tone	,201	,457
Glomerular ZAC	,103	,331
Adrenals Mass Index	-,045	,154
Corticosterone	-,126	-,362
Metabolic parameters	Root 1	Root 2
Mg Excretion	,713	,070
Glomerular Filtration	,268	,025
Creatinine Excretion	,214	-,026
Uric acid Excretion	-,532	,196
Ca Excretion	-,348	-,106
Pi Excretion	-,170	-,119
Urea Excretion	-,158	-,116
Cl Excretion	-,074	-,468
Osmolality Urine	-,155	-,440
Na Excretion	-,226	-,366
Diurese	-,028	-,156
KExcretion	,020	-,136
Canalicular Reabsorbtion	,397	,382

Факторна структура першого нейроендокринного радикалу отримує позитивні навантаження від трийодтироніемії, товщини фасцикулярної і ретикулярної зон кори наднирників, тестостеронемії і катехоламінемії, та негативне – від вагального тонусу. В результативному канонічному радикалі прямо репрезентовані гломерулярна фільтрація та екскреція магнію і креатиніну. Натомість негативні навантаження дають рівні екскреції сечової

кислоти, кальцію, фосфатів і сечовини. У підсумку детермінація нейроендокринними факторами перелічених параметрів екскреторної функції нирок становить 88% (рис. 3.2 зверху).



R=0,940; R²=0,883; $\chi^2_{(130)}=237$; p<10⁻⁶; Δ Prime=0,005



R=0,772; R²=0,596; $\chi^2_{(108)}=141$; p=0,018; Δ Prime=0,044

Рис. 3.2. Канонічна кореляція між показниками нейроендокринної регуляції (вісь X) і показниками ниркової екскреції (вісь Y)

Другий нейроендокринний радикал репрезентують прямо симпатичний тонус, товщина гломерулярної зони кори наднирників і їх маса, натомість інверсно – кортикостеронемія.

Метаболічний канонічний радикал отримує значні негативні факторні навантаження від екскреції з сечею хлориду і натрію, а також пов'язаної з ними осмоляльності сечі, та незначні – від діурезу і екскреції калію, що відображує **негативний** вплив на ці параметри симпатичного тонусу і мінералокортикоїдів. Натомість каналцева реабсорбція води **негативно** пов'язана з рівнем в плазмі кортикостерону. У підсумку констатуємо детермінацію нейроендокринними факторами даного сету параметрів екскреторної функції нирок на 60% (рис. 3.2 знизу).

При аналізі канонічної кореляції регуляторних чинників з метаболічними параметрами крові з'ясувалось, що факторна структура першого радикалу винятково ендокринна і отримує, як правило, значні позитивні навантаження, в порядку зниження, від трийодтироніемії, товщини фасцикулярної, ретикулярної і гломерулярної зон кори наднирників та тестостеронемії (табл. 3.4).

Таблиця 3.4. Факторна структура двох пар канонічних коренів, які репрезентують нейроендокринні параметри і концентрацію в крові метаболітів

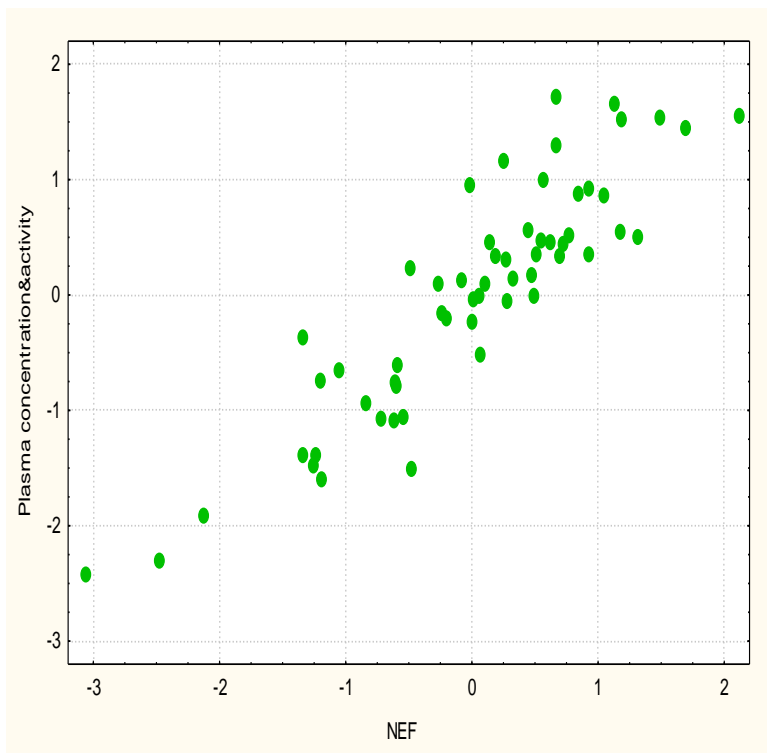
Neuroendocrine factors	Root 1	Root 2
Triiodothyronine	,875	-,037
Fascicular ZAC	,677	-,122
Reticular ZAC	,436	,298
Glomerular ZAC	,295	,241
Testosterone	,231	,184
Vagal tone	-,210	,630
Sympathetic tone	,399	-,603
Catecholamines (1/Mode)	,287	-,395
Adrenals Mass Index	-,195	-,250
Corticosterone	-,054	-,063
Metabolic parameters	Root 1	Root 2
Bilirubine	-,516	-,346
Malonic dyaldehyd	-,447	,352
Katalase activity	-,439	,036
Na Erythrocytes	-,367	,254
K	-,346	-,246
Middle Mass Molecules	-,218	-,090
Creatinine	-,187	,054
Cholesterol	-,116	-,162
Pi	,704	-,067

Amylase Activity	,234	,016
KErythrocytes	,210	,026
Superoxide dismutase	,185	-,072
Na	,090	-,054
Cl	,030	,008
Diene conjugates	-,246	,730
Mg	-,102	,490
Uric acid	-,206	,358
Glucose	-,010	,220
Urea	-,009	-,108

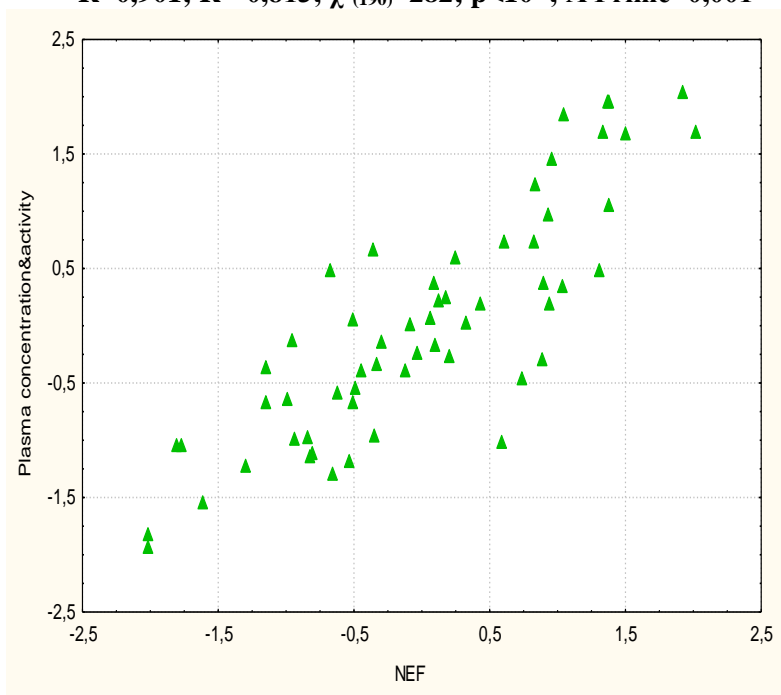
Даний ендокринний сет чинить **негативний** вплив на рівень в плазмі білірубіну, малонового диальдегіду, калію, молекул середньої маси, креатиніну і холестеролу, активності каталази, а також рівень натрію в еритроцитах. Натомість **позитивний** вплив ці ендокринні фактори чинять на рівень в плазмі фосфату, натрію і хлориду, активності амілази плазми і супероксиддисмутази еритроцитів, а також вміст в них калію. Міра ендокринно-метаболічної детермінації складає 81% (рис. 3.3 зверху).

Другий нейроендокринний радикал репрезентує прямо вагальний тонус, натомість інверсно – симпатичний тонус, катехоламіни, маса наднирників і кортикостеронемія.

Позитивні факторні навантаження на відповідний метаболічний радикал з боку рівнів в плазмі дієвих кон'югатів, магнію, сечової кислоти і глюкози відображують їх пряму залежність від вагального тонусу і інверсну – від симпатичного тонусу і катехоламінів. Суттєве негативне навантаження на радикал з боку білірубінемії відображує його **позитивний** зв'язок з масою наднирників. Натомість рівень в плазмі сечовини прямо залежить від кортикостеронемії, катехоламініемії і симпатичного тонусу (див. табл. 3.1). У підсумку детермінація нейроендокринними факторами даного сету метаболітів плазми крові складає 72% (рис. 3.3 знизу).



$R=0,901$; $R^2=0,813$; $\chi^2_{(190)}=282$; $p<10^{-4}$; Δ Prime=0,001



$R=0,851$; $R^2=0,723$; $\chi^2_{(152)}=212$; $p=0,006$; Δ Prime=0,006

Рис. 3.3. Канонічна кореляція між показниками нейроендокринної регуляції (вісь X) та метаболічними показниками крові (вісь Y)

3.2. Канонічний кореляційний аналіз нейроендокринно-іmunних взаємозв'язків

Дотримуючись прийнятого алгоритму, спочатку було створено матрицю **вартих уваги** кореляцій між нейроендокринними показниками, з одного боку, і показниками імунітету – з іншого (табл. 3.5).

Таблиця 3.5. Матриця кореляцій між нейроендокринними і імунними показниками

Г	HL CG	HI CG	HT CG	FN N	FIM	FN M	FI N	Lb S	Pla S	RetS	Fib S	MacS	Thy mus	Lc T	Ret T	Epi T	Мо-нос	Ly-mph	NK	Th	Tc	B
Tз				-,89	,22	,47	-,60	-,27	-,40					-,24		,36	,87	-,23	,90			-,21
AMo			,28	-,28				-,31	-,31			,69		-,30		,29	,29		,30			
CA	-,28		,23	-,24				-,34	-,22			,65		-,26		,31	,30		,27			-,24
DX	,25	,28		,27		-,24	,24	,30				-,43		0,24		-,22	-,33	,24	-,29			,22
Med				,28				,53	,52			-,29	-,38	,23		-,37	-,35		-,28			
CTA	-,25			,24			,28	,41	,35			-,29				-,36	-,21		-,23			
PTA												-,25					,29		,29	-,22		
MC		,23		-,34					-,30	-,22			,24				,28		,28		,20	,20
Glo					-,21					-,25	-,32		,46									,24
Cort	-,27	-,28																			-,22	-,27
Fasc				-,61		,36	-,37		-,25						,19	,23	,63		,56			-,23
Test			,23	-,28								,32										-,22
Ret				-,26									,39				,31		,29			

Для дальшого розгляду відібрано дві пари значуще пов'язаних між собою канонічних радикалів (табл. 3.6).

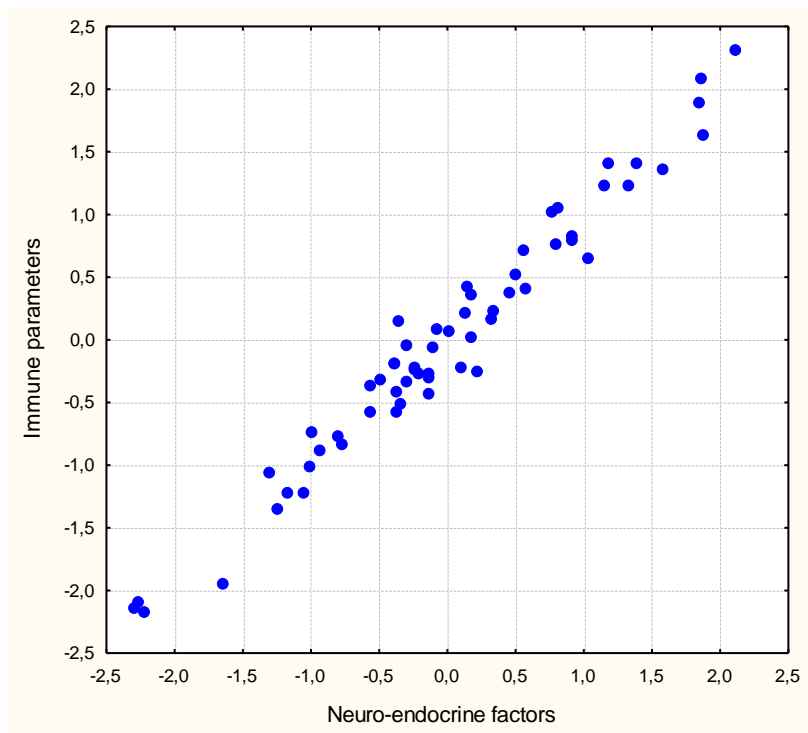
Таблиця 3.6. Факторна структура двох пар канонічних коренів, які репрезентують нейроендокринні і імунні параметри

<i>Neuro-endocrine factors</i>	Root 1	Root 2
Triiodothyronine	0,935	0,181
FascicularZone Adrenal Cortex	0,596	0,348
Mineralocorticoid activity	0,408	-0,357
Reticular Zone Adrenal Cortex	0,335	-0,082
Parathyroid activity	0,290	0,009
Catecholamines (1/Mode)	0,289	-0,287
Testosterone	0,173	-0,144
MedullarZone Adrenal	-0,435	0,303
Calcitonin activity	-0,319	0,074
Vagal tone (MxDMn)	-0,285	0,011
GlomerularZone Adrenal Cortex	0,138	-0,488
Sympathetic tone (AMo)	0,344	-0,484
Corticosterone	-0,056	0,379
Immunity	Root 1	Root 2
NK Lymphocytes Blood	0,928	0,134
Monocytes Blood	0,909	0,128
Microbial Count Monocytes	0,496	0,248

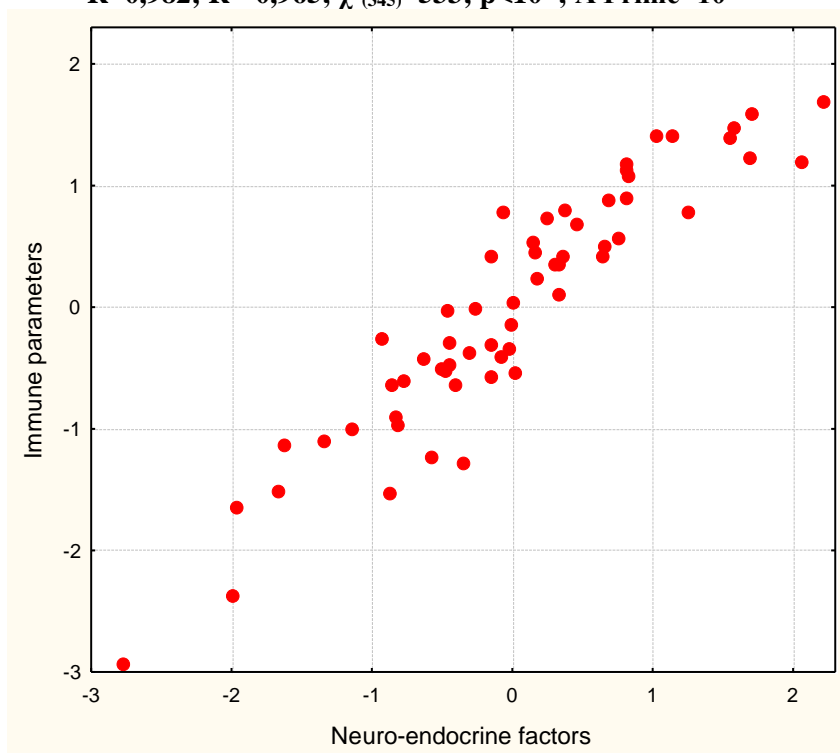
Epitheliocytes Thymus	0,435	-0,214
Entropy Thymocytogram	0,256	-0,287
Reticulocytes Thymus	0,213	0,078
Phagocytic Index Monocytes	0,185	0,201
Reticulocytes Spleen	0,139	0,172
Microbial Count Neutrophils	-0,908	-0,144
Phagocytic Index Neutrophils	-0,610	-0,275
Plasmocytes Spleen	-0,510	0,223
Lymphoblastes Spleen	-0,334	0,188
Lymphocytes Thymus	-0,310	0,261
Pan-Lymphocytes Blood	-0,257	-0,043
T-helper Lymphocytes Blood	-0,129	-0,079
Macrophages Spleen	0,218	-0,568
Thymus Mass Index	0,277	-0,425
Entropy Immunocytogram	-0,028	-0,423
T-cytolytic Lymphocytes Blood	0,097	-0,347
Entropy Leukocytogram	0,181	-0,344
B-Lymphocytes Blood	-0,126	-0,232
Fibroblastes Spleen	0,094	0,155

Виявлено, що нейро-ендокринний корінь першої пари отримує максимальне позитивне факторне навантаження від трийодтироніну, менш виражене - від маркерів глюкокортикоїдної, мінералокортикоїдної і андрогенної функцій кори наднирників, циркулюючих катехоламінів, а також паратироїдної активності, натомість негативні - від секретуючої адреналін медулярної зони наднирників, вагального тонуусу і кальцитонінової активності. А імунний корінь представлений параметрами **крові**, **тимуса**, а також плазмоцитами і лімфобластами **селезінки**, які підлегли впливам за типами **upregulation/downregulation**. Міра нейроендокринної імуномодуляції дуже значна - 96,5% (рис. 3.4, зверху).

Нейро-ендокринний корінь другої пари представлений симпатичним тонуусом, гломерулярною зоною адреналової кори і протилежним чином кортикостероном. Симпатичний тонуус здійснює **upregulation** макрофагів селезінки. Кортикостерон чинить супресорний вплив на Т-кілери і В-лімфоцити та зменшує ентропію лейкоцитограми і тимоцитограми. Мінералокортикоїди відповідальні за збільшення маси тимуса і зменшення вмісту в селезінці фібробластів. Міра імуномодуляції даною нейроендокринною констеляцією менш виражена - 87% (рис. 3.4, знизу).



$R=0,982$; $R^2=0,965$; $\chi^2_{(345)}=533$; $p<10^{-6}$; Λ Prime= 10^{-6}



$R=0,933$; $R^2=0,871$; $\chi^2_{(308)}=400$; $p<10^{-3}$; Λ Prime= $0,00004$

Рис. 3.4. Канонічна кореляція між показниками нейроендокринної регуляції (вісь X) та імунітету (вісь Y)

РЕЗЮМЕ

Методом канонічного кореляційного аналізу виявлено причинно-наслідкові зв'язки між нейроендокринними і метаболічними та нейроендокринними і імунними параметрами організму. Міра нейроендокринної детермінації окремих сетів метаболічних параметрів коливається від 60% до 92%, а імунного статусу – від 87% до 96,5%.

РОЗДІЛ 4

НЕЙРО-ЕНДОКРИННІ І МЕТАБОЛІЧНІ ЕФЕКТИ МІНЕРАЛЬНИХ ВОД “МИРОСЛАВА” І “ХРИСТИНА”

В руслі положення про загальні і специфічні реакції організму на дію природних подразників розглянемо спочатку спільні, а потім відмінні бальнеоефекти досліджуваних мінеральних вод на зареєстровані параметри вегетативної, ендокринної і імунної систем та метаболізму здорових щурів-самок.

4.1. Спільні нейро-ендокринні і метаболічні ефекти

У відповідності до поставленої мети - виявити нейроендокринні та метаболічні ефекти, спільні для обох мінеральних вод, щури, які навантажувались ними, були об'єднані в групу “Солоні води”.

Для виявлення саме тих параметрів, за констеляцією яких три групи тварин (інтактна, контрольна і об'єднана основна) суттєво відрізняються одна від одної, інформаційне поле зареєстрованих параметрів було піддано дискримінантному аналізу [KleckaWR, 1989].

Програма forwardstepwise включила в модель 6 ендокринних і 11 метаболічних параметрів, у тому числі 7 електролітівплазми і сечі та 4 неелектролітиплазми і сечі, а також клубочкову фільтрацію (табл. 4.1 і 4.2).

Таблиця 4.1. Підсумок аналізу дискримінантних функцій для нейроендокринних і метаболічних змінних

Step 18, N of Variables currently in the model: 18; Grouping: 3 groups
Wilks' Lambda: 0,1058; approx. $F_{(37)}=3,46$; $p<10^{-5}$

Variables currently in the model	Groups (n)			Parameters of Wilks' Statistics				
	Intact rats (10)	Daily Water (10)	Salt Waters (30)	Wilks' Λ	Partial Λ	F-re-move (2,30)	p-level	Tolerance
Calcium Plasma, mM/L	3,35 1 0	2,08 0,62 -1,24	2,71 0,81 -0,63	0,110	0,964	0,56	0,579	0,437
Potassium Plasma, mM/L	4,23 1 0	3,54 0,84 -0,98	3,38 0,80 -1,21	0,157	0,673	7,28	0,003	0,355
Sodium Excretion,	135 1	76 0,56	219 1,63	0,118	0,897	1,72	0,196	0,366

μM/24h•100 g Body Mass	0	-0,70	+1,00					
(Cap/Pp)^{0,5} as Parathyroid Activity	2,56 1 0	1,58 0,62 -0,84	1,83 0,71 -0,63	0,150	0,706	6,25	0,005	0,127
Glomerular Filtration, μL/min•100 g Body Mass	86,0 1 0	85,2 0,99 -0,03	146,7 1,71 +1,97	0,115	0,922	1,27	0,296	0,613
Glomerular Zone of Adrenal Cortex, μM	193 1 0	207 1,07 +0,29	184 0,95 -0,21	0,120	0,881	2,02	0,151	0,484
Katalase Activity Plasma, μM/h•L	103 1 0	148 1,43 +1,58	125 1,21 +0,77	0,138	0,769	4,50	0,019	0,138
Mode HRV as Humoral channel, msec	124 1 0	105 0,85 -1,27	119 0,96 -0,34	0,133	0,795	3,87	0,032	0,415
Diene conjugates Plasma, E²³²/mL	1,34 1 0	1,42 1,06 +0,20	1,50 1,12 +0,39	0,149	0,710	6,11	0,006	0,389
Sodium Plasma, mM/L	128,6 1 0	131,9 1,03 +0,65	127,7 0,99 -0,16	0,135	0,784	4,12	0,026	0,065
Cholesterol Plasma mM/L	1,57 1 0	1,70 1,08 +0,28	1,57 1,00 -0,01	0,114	0,927	1,19	0,319	0,591
Medullar Zone of Adrenals, μM	94 1 0	65 0,69 -0,93	94 1,00 -0,01	0,124	0,855	2,55	0,095	0,366
Triiodothyronine Plasma, nM/L	2,14 1 0	2,11 0,99 -0,05	2,35 1,10 +0,36	0,122	0,869	2,26	0,122	0,509
Phosphate Plasma, mM/L	0,72 1 0	1,01 1,41 +0,65	0,96 1,34 +0,53	0,129	0,823	3,24	0,053	0,104
Chloride Plasma, mM/L	94,3 1 0	95,4 1,01 +0,14	90,7 0,96 -0,51	0,120	0,882	2,00	0,153	0,061
Katalase Activity Urine, μM/h•L	123 1 0	149 1,22 +0,96	146 1,19 +0,86	0,124	0,853	2,59	0,092	0,132
Testosterone Plasma, nM/L	3,93 1 0	6,04 1,54 +1,97	4,75 1,21 +0,77	0,114	0,928	1,16	0,326	0,551
Magnesium Plasma, mM/L	0,88 1 0	0,99 1,13 +0,19	0,73 0,83 -0,24	0,113	0,933	1,09	0,351	0,412

Примітка. В кожному стовпці перший рядок – середня величина (V), другий рядок – доля норми (V/N), третій рядок - Z-величина: $Z = (V/N-1)/Cv$.

Таблиця 4.2. Підсумок покрокового аналізу нейроендокринних і метаболічних змінних, ранжованих за критерієм Δ

Variables currently in the model	F to enter	p-level	Δ	F-value	p-level
Calcium Plasma	5,92	0,005	0,799	5,92	0,005
Potassium Plasma	4,33	0,019	0,672	5,05	0,001
Sodium Excretion	5,34	0,008	0,543	5,35	10 ⁻⁴
(Cap/Pp)^{0,5} as Parathyroid Activity	4,43	0,018	0,452	5,36	10 ⁻⁴
Glomerular Filtration	3,21	0,050	0,393	5,11	10 ⁻⁵

Glomerular Zone of Adrenal Cortex	1,93	0,157	0,360	4,66	10 ⁻⁵
Katalase Plasma	1,94	0,157	0,329	4,35	10 ⁻⁵
Mode HRV as Humoral channel	2,45	0,099	0,293	4,24	10 ⁻⁵
Diene conjugates Plasma	2,68	0,081	0,258	4,20	10 ⁻⁵
Sodium Plasma	1,86	0,169	0,235	4,04	10 ⁻⁵
Cholesterol Plasma	2,13	0,133	0,210	3,97	10 ⁻⁵
Medullar Zone of Adrenals	2,27	0,118	0,187	3,94	10 ⁻⁵
Triiodothyronine Plasma	1,37	0,268	0,173	3,78	10 ⁻⁵
Phosphate Plasma	2,12	0,136	0,154	3,76	10 ⁻⁵
Chloride Plasma	1,74	0,192	0,139	3,69	10 ⁻⁵
Katalase Urine	2,16	0,131	0,123	3,71	10 ⁻⁵
Testosterone Plasma	1,28	0,294	0,113	3,59	10 ⁻⁵
Magnesium Plasma	1,09	0,351	0,106	3,46	10 ⁻⁵

Решта зареєстрованих параметрів опинились за межами дискримінантної моделі (табл. 4.3-4.6).

Таблиця 4.3. Нейро-ендокринні змінні, не включені у модель

Variables	Groups (n)			Parameters of Wilks' Statistics				
	Intact rats (10)	Daily Water (10)	Salt Waters (30)	Wilks' Λ	Partial Λ	F to enter	p-level	Tolerance
MxDMn HRV as Vagal tone, msec	53 1 0	37 0,70 -0,39	55 1,04 +0,05	0,100	0,948	0,79	0,463	0,179
Amplitude Mode HRV as Sympathetic tone, %	56 1 0	70 1,26 +0,84	56 1,00 -0,01	0,099	0,940	0,93	0,406	0,112
Corticosterone Plasma, nM/L	482 1 0	383 0,80 -0,78	413 0,86 -0,55	0,103	0,970	0,45	0,641	0,701
(Nap/Kp) ^{0,5} as Mineralocorticoid Activity	5,57 1 0	6,22 1,12 +1,18	6,26 1,12 +1,25	0,105	0,988	0,18	0,839	0,038
(Ku/Nau) ^{0,5} as Mineralocorticoid Activity	1,44 1 0	2,34 1,63 +1,09	1,39 0,97 -0,05	0,103	0,976	0,36	0,699	0,226
17-Ketosteroide Excretion, nM/24h•100g Body Mass	61 1 0	59 0,97 -0,04	75 1,22 +0,24	0,104	0,986	0,20	0,817	0,453
Adrenals Mass Index, mg/100 g Body Mass	25,2 1 0	26,8 1,06 +0,31	26,1 1,04 +0,18	0,105	0,990	0,15	0,863	0,842
Fascicular Zone of Adrenal Cortex, μ M	391 1 0	398 1,02 +0,09	420 1,08 +0,34	0,104	0,983	0,25	0,778	0,483
Reticular Zone of Adrenal Cortex, μ M	43 1 0	40 0,95 -0,29	43 1,01 +0,04	0,101	0,958	0,63	0,540	0,614
(Cap•Pp) ^{0,5} as Calcitonin Activity	0,79 1 0	0,78 0,98 -0,05	0,78 0,92 -0,18	0,105	0,994	0,08	0,918	0,034
(Cau•Pu) ^{0,5} as Calcitonin Activity	3,63 1 0	3,63 1,00 0,00	3,50 0,97 -0,15	0,103	0,973	0,41	0,668	0,582
(Pu/Cau) ^{0,5} as Parathyroid Activity	1,76 1 0	1,80 1,02 +0,08	1,82 1,03 +0,13	0,102	0,966	0,51	0,605	0,527

Таблиця 4.4. Електроліти сечі і еритроцитів, не включені у модель

Variables	Groups (n)			Parameters of Wilks' Statistics				
	Intact rats (10)	Daily Water (10)	Salt Waters (30)	Wilks' Λ	Partial Λ	F to enter	p-level	Tolerance
Magnesium Urine, mM/L	2,56 1 0	2,34 0,91 -0,12	2,69 1,05 +0,07	0,103	0,976	0,36	0,699	0,226
Potassium Urine, mM/L	131 1 0	130 0,99 -0,02	122 0,93 -0,23	0,103	0,976	0,36	0,699	0,226
Calcium Urine, mM/L	2,10 1 0	2,17 1,03 +0,19	2,08 0,99 -0,03	0,104	0,986	0,20	0,817	0,453
Phosphate Urine, mM/L	6,39 1 0	6,20 0,97 -0,24	6,13 0,96 -0,33	0,105	0,990	0,15	0,863	0,842
Sodium Urine, mM/L	105 1 0	55 0,52 -0,76	126 1,20 +0,32	0,104	0,983	0,25	0,778	0,483
Chloride Urine, mM/L	115 1 0	70 0,61 -0,56	137 1,19 +0,28	0,101	0,958	0,63	0,540	0,614
Phosphates Excretion, $\mu\text{M}/24\text{h}\cdot 100\text{ g Body Mass}$	9,4 1 0	9,9 1,05 +0,08	11,5 1,22 +0,33	0,105	0,988	0,18	0,839	0,038
Potassium Excretion, $\mu\text{M}/24\text{h}\cdot 100\text{ g Body Mass}$	189 1 0	203 1,08 +0,12	197 1,05 +0,07	0,105	0,994	0,08	0,918	0,034
Magnesium Excretion, $\mu\text{M}/24\text{h}\cdot 100\text{ g Body Mass}$	3,30 1 0	3,55 1,07 +0,12	4,46 1,35 +0,56	0,099	0,940	0,93	0,406	0,112
Chloride Excretion, $\mu\text{M}/24\text{h}\cdot 100\text{ g Body Mass}$	144 1 0	107 0,74 -0,38	220 1,52 +0,76	0,100	0,943	0,88	0,424	0,022
Calcium Excretion, $\mu\text{M}/24\text{h}\cdot 100\text{ g Body Mass}$	2,90 1 0	3,22 1,11 +0,21	3,86 1,33 +0,63	0,103	0,970	0,45	0,641	0,701
Potassium Erythrocytes, mM/L	87,0 1 0	85,8 0,99 -0,18	87,5 1,01 +0,08	0,100	0,948	0,79	0,462	0,684
Sodium Erythrocytes, mM/L	22,0 1 0	22,6 1,03 +0,13	23,0 1,05 +0,23	0,104	0,986	0,20	0,817	0,453

Таблиця 4.5. Нелектроліти сечі, не включені у модель

Variables	Groups (n)			Parameters of Wilks' Statistics				
	Intact rats (10)	Daily Water (10)	Salt Waters (30)	Wilks' Λ	Partial Λ	F to enter	p-level	Tolerance
Malondialdehyde Urine, $\mu\text{M}/\text{L}$	92 1 0	75 0,81 -0,40	92 1,00 0,00	0,103	0,973	0,41	0,668	0,582
Diene conjugates Urine, E^{232}/mL	1,86 1 0	1,68 0,91 -0,26	1,87 1,01 +0,03	0,102	0,966	0,51	0,605	0,527
Urea Excretion,	169 1	179 1,06	262 1,55	0,100	0,948	0,79	0,462	0,684

μM/24h•100 g Body Mass	0	+0,08	+0,69					
Urea Urine, mM/L	107 1 0	110 1,03 +0,07	131 1,22 +0,58	0,105	0,988	0,18	0,839	0,038
Uric Acid Urine, mM/L	3,68 1 0	4,29 1,17 +0,33	3,30 0,90 -0,20	0,103	0,976	0,36	0,699	0,226
Middle Mass Molecules Urine, units	182 1 0	174 0,95 -0,16	158 0,87 -0,46	0,104	0,986	0,20	0,817	0,453
Creatinine Excretion, μM/24h•100 g Body Mass	8,7 1 0	10,7 1,23 +0,46	12,5 1,43 +0,86	0,105	0,990	0,15	0,863	0,842
Creatinine Urine, mM/L	6,41 1 0	7,23 1,13 +0,45	7,16 1,12 +0,41	0,104	0,983	0,25	0,778	0,483
Amylase Activity Urine, g/h•L	202 1 0	217 1,07 +0,26	204 1,01 +0,03	0,105	0,994	0,08	0,918	0,034
Uric Acid Excretion, μM/24h•100 g Body Mass	5,72 1 0	6,02 1,05 +0,05	5,33 0,93 -0,07	0,100	0,948	0,79	0,462	0,684

Таблиця 4.6. Неелектроліти крові та параметри ниркових функцій, не включені у модель

Variables	Groups (n)			Parameters of Wilks' Statistics				
	Intact rats (10)	Daily Water (10)	Salt Waters (30)	Wilks' Λ	Partial Λ	F to enter	p-level	Tolerance
Superoxide Dismutase Erythrocytes, un/mL	58,0 1 0	58,2 1,00 +0,02	53,8 0,93 -0,39	0,106	0,998	0,03	0,972	0,602
Malondyaldehyde Plasma, μM/L	63 1 0	79 1,25 +0,74	68 1,08 +0,24	0,105	0,992	0,11	0,896	0,205
Creatinine Plasma, μM/L	72,5 1 0	92 1,26 +0,79	76 1,05 +0,14	0,104	0,983	0,25	0,778	0,483
Bilirubin Plasma, μM/L	4,63 1 0	4,65 1,00 +0,01	4,34 0,94 -0,11	0,101	0,958	0,63	0,540	0,614
Urea Plasma, mM/L	7,42 1 0	9,46 1,27 +1,19	8,32 1,12 +0,53	0,105	0,994	0,08	0,918	0,034
Middle Mass Molecules Plasma, units	154 1 0	175 1,14 +0,41	129 0,84 -0,48	0,099	0,940	0,93	0,406	0,112
Glucose Plasma, mM/L	4,95 1 0	5,49 1,11 +0,49	5,39 1,09 +0,40	0,100	0,943	0,88	0,424	0,022
Amylase Activity Plasma, g/h•L	152 1 0	154 1,02 +0,10	159 1,05 +0,30	0,103	0,970	0,45	0,641	0,701
Uric Acid Plasma, μM/L	662 1 0	620 0,94 -0,12	787 1,19 +0,37	0,105	0,988	0,18	0,839	0,038
Diuresis, mL/24h•100 g Body Mass	1,44 1 0	1,48 1,03 +0,05	1,83 1,27 +0,43	0,103	0,976	0,36	0,699	0,226
Canalicular	98,7	98,6	98,9	0,104	0,986	0,20	0,817	0,453

Reabsorbtion, %	1 0	1,00 -0,05	1,00 +0,23					
(Ca•UA/Mg•Cr)^{0,25} as Lithogenicity Urine Index	0,90 1 0	0,90 1,00 0,00	0,82 0,91 -0,31	0,100	0,948	0,79	0,462	0,684

Далі 18-мірний простір **дискримінантних змінних** трансформується у 2-мірний простір **канонічної дискримінантної функції** (канонічного кореня), який є лінійною комбінацією дискримінантних змінних.

Дискримінуючу (розрізняючу) здатність кореня характеризують два показники: %-ний вміст, тобто доля власного числа кореня в їх сумі, а також коефіцієнт канонічної кореляції (r^*) як міра зв'язку, ступеня залежності між групами (інтактних і підданих навантаженню шурів) і дискримінантною функцією. Перший (мажорний) корінь містить 68,7% дискримінантних можливостей ($r^*=0,866$; Wilks' $\Lambda=0,1058$; $\chi^2_{(36)}=86$; $p<10^{-5}$), а другий (мінорний) - 31,3% ($r^*=0,760$; Wilks' $\Lambda=0,4227$; $\chi^2_{(17)}=33$; $p=0,011$).

В таблиці 4.7 приведені нестандартизовані (актуальні) і стандартизовані (нормовані) коефіцієнти дискримінантних змінних. 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 4.7. Стандартизовані і нестандартизовані коефіцієнти і константи для змінних та власні числа і долі коренів

Variables	Coefficients		Standardized		Raw	
	Root 1	Root 2	Root 1	Root 2	Root 1	Root 2
Calcium Plasma	-0,209	-0,292	-0,254	-0,355		
Potassium Plasma	0,967	0,616	1,277	0,813		
Sodium Excretion	-0,494	-0,413	-0,0028	-0,0024		
(Cap/Pp)^{0,5} as Parathyroid Activity	1,685	0,567	2,468	0,830		
Glomerular Filtration	-0,121	-0,449	-0,0014	-0,0053		
Glomerular Zone of Adrenal Cortex	0,474	0,364	0,013	0,010		
Katalase Plasma	-1,484	0,187	-0,032	0,004		
Mode HRV as Humoral channel	0,812	-0,0004	0,0412	-0,00002		
Diene conjugates Plasma	-0,996	-0,035	-2,176	-0,076		
Sodium Plasma	-1,856	1,139	-0,346	0,212		
Cholesterol Plasma	-0,276	0,341	-0,650	0,803		
Medullar Zone of Adrenals	0,439	-0,662	0,013	-0,020		
Triiodothyronine Plasma	-0,112	-0,656	-0,276	-1,618		
Phosphate Plasma	1,506	0,105	2,784	0,194		

Chloride Plasma	1,368	-0,946	0,214	-0,148
Katalase Urine	1,221	0,039	0,031	0,001
Testosterone Plasma	-0,292	0,340	-0,142	0,166
Magnesium Plasma	0,228	0,465	0,452	0,921
	Constants		10,41	-16,16
	Eigenvalues		2,994	1,366
	Proportions		0,687	0,313

Сума добутків нестандартизованих коефіцієнтів на значення дискримінантних змінних разом із константою дають значення дискримінантної функції (кореня) для кожної тварини і уможливають її візуалізацію в інформаційному полі коренів (рис. 4.1).

Ще однією характеристикою дискримінантного кореня є **повні структурні коефіцієнти** - коефіцієнти кореляції між коренем і змінними (табл. 4.9). Структурний коефіцієнт показує, наскільки тісно зв'язані змінні і дискримінантні функції, тобто яка доля інформації про дискримінантну функцію (корінь) закладена у цій змінній.

Локалізація кластера щурів **контрольної** групи в крайній лівій зоні осі першого кореня відображує їх максимально підвищені рівні тестостерону, циркулюючих катехоламінів, симпатичного тонузу і мінералокортикоїдної активності, які корелюють з коренем інверсно, і максимально знижені рівні паратироїдної активності, кортикостерону, вагального тонузу і товщини медулярної зони наднирників, які корелюють з коренем прямо (табл. 4.9).

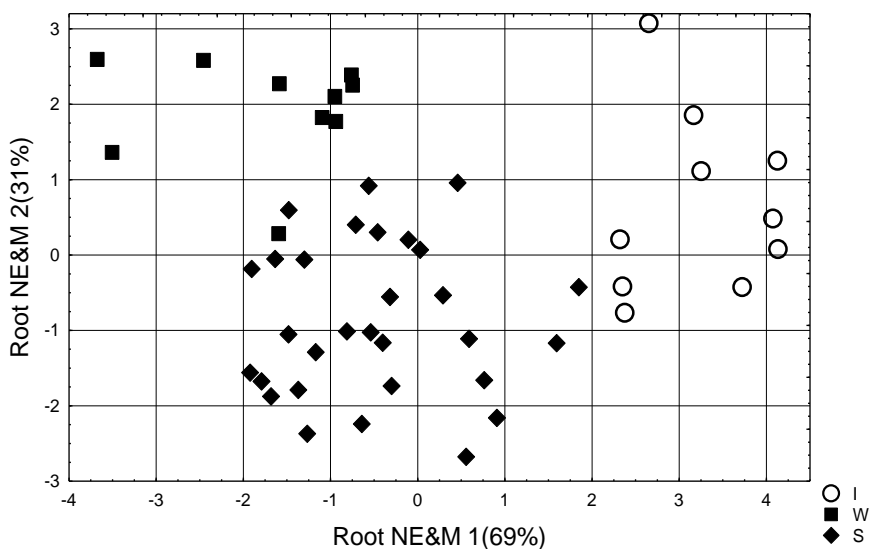


Рис. 4.1. Індивідуальні величини першого і другого коренів, які містять інформацію про нейроендокринні і метаболічні змінні інтактних щурів (I) та навантажуваних водою з крану (W) або сольовими водами (S)

Оскільки контрольні щури отримували ту ж воду, що й інтактні, але через металеву трубку з попередньою фіксацією в руці експериментатора, виявлені зміни нейроендокринного статусу, очевидно, є проявом хронічного авersiveного стресу [Polovynko IS, 2016; Polovynko ISetal, 2016; 2016a; Gozhenko AIetal, 2019; Popovych ILetal, 2020].

Метаболічними проявами хронічного стресу, очевидно, є підвищення рівня в плазмі сечовини, креатиніну і малонового діальдегіду та активності каталази в плазмі і сечі [Zavidnyuk YVetal, 2018]. Тестовані мінеральні води мінімізують чи нівелюють нейроендокринні і метаболічні прояви хронічного стресу, тобто чинять стреслімітуючий ефект.

Стреслімітуючий ефект мінеральних вод ілюструється зміщенням локалізації їх кластера в бік кластера інтактних тварин. Однак розмежування з контрольними тваринами не зовсім чітке. Додаткове розмежування відбувається вздовж осі другого кореня. Найнижче розташування точок щурів, навантажуваних мінеральними водами, відображує максимальні для вибірки рівень трийодтироніну і товщину фасцикулярного шару кори наднирників в поєднанні з максимумами гломерулярної фільтрації, діурезу і екскреції електролітів та азотистих метаболітів, а також рівнів в плазмі дієнових кон'югатів і сечової кислоти. З іншого боку, ці щури характеризуються мінімальною товщиною гломерулярного шару кори наднирників і мінімальними рівнями в плазмі регульованих її гормонами електролітів, а також активності супероксиддисмутази еритроцитів і молекул середньої маси. Рівень останніх мінімальні також в сечі, як і сечової кислоти і літогенності сечі.

В цілому, в інформаційному просторі дискримінантних коренів усі групи чітко розмежовані, тобто відрізняються одна від одної констеляцією з 18 метаболічних і нейроендокринних параметрів. Це розмежування

документується шляхом обчислення квадратів відстаней Mahalanobis між ними (табл. 4.8).

Таблиця 4.8. Квадрати віддалей Mahalanobis між групами (над діагоналлю), F-критерії (df=18,3) і p-рівні (під діагоналлю)

Groups	I (10)	DW (10)	SW (30)
Intact rats (I)	0,0	26,1	16,1
Daily Water (DW)	4,64 ,0001	0,0	9,4
Salt Waters (SW)	4,27 ,0002	2,50 ,0129	0,0

Рисунок 4.2 ілюструє відсутність відмінностей між двома мінеральними водами за сукупністю дискримінантних змінних, що підтверджує подібність впливу “Мирослави” і ”Христини” на дану констеляцію нейроендокринних і метаболічних параметрів попри дворазову різницю у мінералізації.

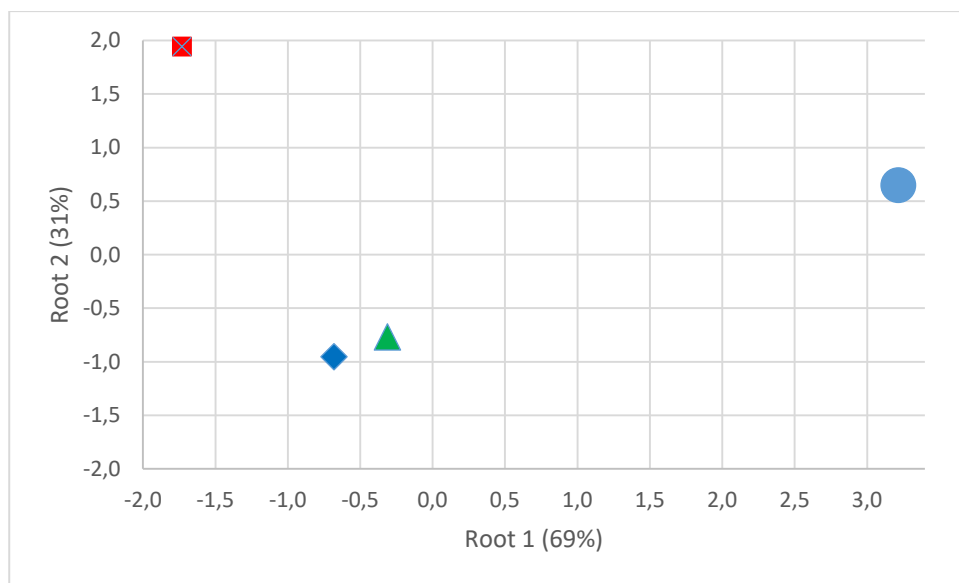


Рис. 4.2. Середні величини (Mean±SD) першого і другого коренів, які містять інформацію про нейроендокринні і метаболічні змінні інтактних щурів (○) і навантажуваних водою з крану та мінеральними водами “Мирослава” і “Христина”

У таблиці 4.9 зібрані Z-величини дискримінантних змінних разом з тими, що не включені у модель, але все ж несуть розпізнавальну інформацію.

Таблиця 4.9. Кореляції між змінними і коренями та середні значення коренів і Z-величин нейроендокринних і метаболічних змінних щурів різних груп

	Correlations Variables-Roots		Daily Water	Salt Waters	Intact rats
	R1	R2			
Root 1 (68,7%)			-1,73	-0,50	+3,21
Testosterone Plasma	-0,169	0,148	+1,97	+0,77	0
1/Mode as Circulating Catecholamines	-0,150	0,169	+1,27	+0,34	0
Amplitude Mode as Sympathetic tone			+0,84	-0,01	0
(Ku/Nau) ^{0,5} as Mineralocorticoid Activity			+1,09	-0,05	0
Katalase Plasma Activity	-0,162	0,086	+1,58	+0,77	0
Katalase Urine Activity	-0,137	-0,038	+0,96	+0,86	0
Malondyaldehyde Plasma			+0,74	+0,24	0
Urea Plasma			+1,19	+0,53	0
Creatinine Plasma			+0,79	+0,14	0
Phosphate Plasma	-0,122	-0,043	+0,65	+0,53	0
Calcium Plasma	0,268	-0,164	-1,24	-0,63	0
(Cap/Pp) ^{0,5} as Parathyroid Activity	0,289	-0,003	-0,84	-0,63	0
Medullar Zone of Adrenals	0,099	-0,241	-0,93	-0,01	0
Corticosterone Plasma			-0,78	-0,55	0
MxDMn HRV as Vagal tone			-0,39	+0,05	0
Root 2 (31,3%)			+1,94	-0,86	+0,65
Triiodothyronine Plasma	-0,044	-0,229	-0,05	+0,36	0
Fascicular Zone of Adrenal Cortex			+0,09	+0,34	0
Glomerular Filtration	-0,074	-0,291	-0,03	+1,97	0
Diuresis			+0,05	+0,43	0
Sodium Excretion	-0,010	-0,297	-0,70	+1,00	0
Chloride Excretion			-0,38	+0,76	0
Calcium Excretion			+0,21	+0,63	0
Magnesium Excretion			+0,12	+0,56	0
Creatinine Excretion			+0,46	+0,86	0
Urea Excretion			+0,08	+0,69	0
Urea Urine			+0,07	+0,58	0
Phosphates Excretion			+0,08	+0,33	0
Sodium Urine			-0,76	+0,32	0
Chloride Urine			-0,56	+0,28	0
Diene conjugates Plasma	-0,059	-0,090	+0,20	+0,39	0
Uric Acid Plasma			-0,12	+0,37	0
Glomerular Zone of Adrenal Cortex	-0,019	0,220	+0,29	-0,21	0
Potassium Plasma	0,231	0,178	-0,98	-1,21	0
Chloride Plasma	0,040	0,278	+0,14	-0,51	0
Sodium Plasma	-0,060	0,251	+0,65	-0,16	0
Magnesium Plasma	-0,000	0,167	+0,19	-0,24	0
Middle Mass Molecules Plasmas			+0,41	-0,48	0
Middle Mass Molecules Urine			-0,16	-0,46	0
Uric Acid Urine			+0,33	-0,20	0
(Ca•UA/Mg•Cr) ^{0,25} as Urolithogenicity			0,00	-0,31	0
Superoxide Dismutase Erythrocytes			+0,02	-0,39	0
Cholesterol Plasma	-0,033	0,108	+0,28	-0,01	0

Ці ж дискримінантні змінні можуть бути використані для ідентифікації (класифікації) приналежності того чи іншого щура до групи інтактних чи підданих навантаженню. Ця мета дискримінантного аналізу реалізується з допомогою класифікуючих (дискримінантних) функцій (табл. 4.10).

Ці функції є особливими лінійними комбінаціями, 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 добутоків величин змінних на коефіцієнти класифікуючих функцій плюс константа.

Таблиця 4.10. Коефіцієнти і константи для класифікаційних функцій

Variables currently in the model	Intact rats	Daily Water	Salt Waters
Calcium Plasma	1,778	2,573	3,254
Potassium Plasma	19,33	14,07	13,36
Sodium Excretion	-0,014	-0,0032	0,0002
(Cap/Pp) ^{0.5} as Parathyroid Activity	-7,293	-18,43	-17,71
Glomerular Filtration	-0,237	-0,236	-0,223
Glomerular Zone of Adrenal Cortex	0,237	0,185	0,172
Katalase Activity Plasma	-0,066	0,098	0,047
Mode HRV as Humoral channel	0,914	0,711	0,761
Diene conjugates Plasma	7,478	18,14	15,67
Sodium Plasma	24,44	26,42	25,40
Cholesterol Plasma	26,42	30,67	27,62
Medullar Zone of Adrenals	-0,240	-0,333	-0,259
Triiodothyronine Plasma	11,88	11,15	15,34
Phosphate Plasma	-41,86	-55,38	-52,48
Chloride Plasma	-16,73	-17,98	-17,30
Katalase Activity Urine	0,393	0,241	0,277
Testosterone Plasma	2,848	3,767	3,127
Magnesium Plasma	38,08	37,04	35,02
Constants	-941,7	-1012	-949,9

В даному випадку можливо ретроспективно розпізнати інтактних щурів **безпомилково**, а підданих водному навантаженню – з одиничними помилками (табл. 4.11).

Таблиця 4.11. Класифікаційна матриця

Рядки: спостережувані класифікації; стовпці: прогнозовані класифікації

Groups	Percent correct	I	DW	SW
		p=,20	p=,20	p=,60
Intact rats (I)	100	10	0	0
Daily Water (DW)	90,0	0	9	1
Salt Waters (SW)	96,7	1	0	29
Total	96,0	11	9	30

4.2. Специфічні нейро-ендокринні і метаболічні ефекти

З метою виявлення саме тих нейро-ендокринних і метаболічних параметрів, за сукупністю впливу на які обидві мінеральні води відрізняються одна від одної та від води з крану, знову було застосовано дискримінантний аналіз. Програма forwardstepwise включила у модель 24 параметри (табл. 4.12 і

4.13), зокрема, 9 ендокринних параметрів, 5 параметрів **електролітів крові**, 2 параметри **електролітів сечі**, 5 параметрів **ензимів і неелектролітів крові**, а також 3 параметри **сечі**.

Таблиця 4.12. Підсумок аналізу дискримінантних функцій для нейроендокринних і метаболічних параметрів

Step 24, N of vars in model: 24; Grouping:4 grps

Wilks' Lambda: 0,0253; approx. $F_{(73)}=2,34$; $p=0,0002$

Variables currently in the model	Groups (n)				Parameters of Wilks' Statistics				
	Intact rats (10)	Daily Water (10)	Myroslava (15)	Khrystyna (15)	Wilks' Λ	Partial Λ	F-remove	p-level	Tolerance
Calcium Plasma, mM/L	3,35 1 0	2,08 0,62 -1,24	2,91 0,87 -0,43	2,51 0,75 -0,83	0,042	0,598	5,16	0,007	0,011
Superoxide Dismutase Erythrocytes, un/mL	58,0 1 0	58,2 1,00 +0,02	49,9 0,86 -0,75	57,7 0,99 -0,03	0,030	0,838	1,48	0,247	0,326
Sodium Excretion, $\mu\text{M}/24\text{h}\cdot 100\text{ g Body Mass}$	135 1 0	76 0,56 -0,70	167 1,24 +0,39	271 2,01 +1,62	0,029	0,872	1,12	0,360	0,256
Potassium Plasma, mM/L	4,23 1 0	3,54 0,84 -0,98	3,42 0,81 -1,15	3,33 0,79 -1,27	0,032	0,785	2,09	0,129	0,021
(Cap/Pp)^{0,5} as Parathyroid Activity	2,56 1 0	1,58 0,62 -0,84	1,91 0,75 -0,56	1,75 0,68 -0,70	0,027	0,942	0,47	0,705	0,408
Triiodothyronine Plasma, nM/L	2,14 1 0	2,11 0,99 -0,05	2,31 1,08 +0,30	2,38 1,11 +0,42	0,038	0,657	4,01	0,020	0,166
Glucose Plasma, mM/L	4,95 1 0	5,49 1,11 +0,49	5,55 1,12 +0,55	5,22 1,05 +0,25	0,048	0,529	6,83	0,002	0,264
Sodium Plasma, mM/L	128,6 1 0	131,9 1,03 +0,65	128,1 1,00 -0,09	127,3 0,99 -0,24	0,036	0,710	3,13	0,045	0,047
Katalase Activity Plasma, $\mu\text{M}/\text{h}\cdot\text{L}$	103 1 0	148 1,43 +1,58	122 1,18 +0,67	128 1,24 +0,88	0,036	0,712	3,10	0,046	0,367
Chloride Excretion, $\mu\text{M}/24\text{h}\cdot 100\text{ g Body Mass}$	144 1 0	107 0,74 -0,38	195 1,35 +0,51	244 1,69 +1,02	0,041	0,619	4,72	0,010	0,007
(Ku/Nau)^{0,5} as Mineralocorticoid Activity	1,44 1 0	2,34 1,63 +1,09	1,37 0,95 -0,08	1,42 0,99 -0,02	0,037	0,690	3,45	0,033	0,214
Corticosterone Plasma, nM/L	482 1 0	383 0,80 -0,78	365 0,76 -0,92	460 0,96 -0,17	0,033	0,768	2,31	0,103	0,580
Glomerular Zone of Adrenal Cortex, μM	193 1 0	207 1,07 +0,29	182 0,94 -0,25	185 0,96 -0,18	0,040	0,628	4,53	0,012	0,307
Amylase Activity Urine, $\text{g}/\text{h}\cdot\text{L}$	202 1 0	217 1,07 +0,26	204 1,01 0,04	204 1,01 +0,02	0,029	0,879	1,05	0,389	0,351
Reticular Zone of Adrenal Cortex,	43 1	40 0,95	44 1,04	42 0,98	0,036	0,702	3,26	0,040	0,306

μM	0	-0,29	+0,20	-0,12					
Testosterone Plasma, nM/L	3,93 1 0	6,04 1,54 +1,97	4,97 1,27 +0,98	4,50 1,15 +0,53	0,031	0,827	1,61	0,215	0,546
Amylase Activity Plasma, g/h•L	152 1 0	154 1,02 +0,10	155 1,02 +0,14	163 1,07 +0,46	0,031	0,810	1,79	0,177	0,384
Magnesium Urine, mM/L	2,56 1 0	2,34 0,91 -0,12	2,49 0,97 -0,04	2,89 1,13 +0,18	0,031	0,804	1,87	0,162	0,175
(Nap/Kp)^{0,5} as Mineralocorticoid Activity	5,57 1 0	6,22 1,12 +1,18	6,20 1,11 +1,15	6,32 1,13 +1,36	0,034	0,747	2,59	0,077	0,012
Chloride Plasma, mM/L	94,3 1 0	95,4 1,01 +0,14	90,5 0,96 -0,54	90,9 0,96 -0,48	0,030	0,841	1,44	0,256	0,074
Sodium Erythrocytes, mM/L	22,0 1 0	22,6 1,03 +0,13	21,8 0,99 -0,04	24,2 1,10 +0,51	0,034	0,736	2,76	0,066	0,130
Uric Acid Plasma, $\mu\text{M/L}$	662 1 0	620 0,94 -0,12	944 1,43 +0,83	630 0,95 -0,09	0,034	0,744	2,63	0,074	0,230
Malondialdehyde Urine, $\mu\text{M/L}$	92 1 0	75 0,81 -0,40	88 0,95 -0,10	96 1,04 +0,09	0,031	0,809	1,81	0,173	0,248
Uric Acid Excretion, $\mu\text{M}/24\text{h}\cdot 100\text{ g Body Mass}$	5,72 1 0	6,02 1,05 +0,05	5,32 0,93 -0,08	5,35 0,93 -0,07	0,029	0,867	1,17	0,342	0,242

Таблиця 4.13. Підсумок покрокового аналізу нейроендокринних і метаболічних змінних, ранжованих за критерієм Δ

Variables currently in the model	F to enter	p-level	Δ	F-value	p-level
Calcium Plasma	4,49	0,008	0,773	4,49	0,008
Superoxide Dismutase Plasma	4,18	0,011	0,605	4,29	0,001
Sodium Excretion	2,90	0,045	0,505	3,86	10^{-3}
Potassium Plasma	4,48	0,008	0,385	4,13	10^{-4}
(Cap/Pp)^{0,5} as Parathyroid Activity	3,39	0,026	0,310	4,10	10^{-5}
Triiodothyronine	2,53	0,071	0,261	3,93	10^{-5}
Glucose Plasma	2,47	0,076	0,221	3,81	10^{-5}
Sodium Plasma	1,74	0,174	0,194	3,60	10^{-5}
Katalase Plasma	1,63	0,198	0,172	3,42	10^{-5}
Chloride Excretion	1,60	0,190	0,150	3,30	10^{-5}
(Ku/Nau)^{0,5} as Mineralocorticoid Activity	2,24	0,100	0,128	3,26	10^{-5}
Corticosterone	1,25	0,306	0,116	3,11	10^{-5}
Glomerular Zone of Adrenals	1,29	0,295	0,104	2,99	10^{-5}
Amylase Urine	1,73	0,180	0,090	2,94	10^{-5}
Reticular Zone of Adrenals	1,52	0,227	0,079	2,88	10^{-5}
Testosterone	1,33	0,284	0,070	2,81	10^{-5}
Amylase Plasma	1,29	0,297	0,062	2,74	10^{-4}
Magnesium Urine	1,27	0,303	0,055	2,67	10^{-4}
(Nap/Kp)^{0,5} as Mineralocorticoid Activity	1,42	0,257	0,047	2,64	10^{-4}
Chloride Plasma	1,11	0,363	0,042	2,56	10^{-4}
Sodium Erythrocytes	1,01	0,403	0,038	2,49	10^{-4}
Uric Acid Plasma	1,04	0,393	0,034	2,42	10^{-3}
Malondialdehyde Urine	1,21	0,327	0,029	2,38	10^{-3}
Uric Acid Excretion	1,17	0,342	0,025	2,34	10^{-3}

Інші реєстровані параметри виявились поза моделлю (табл. 4.14 - 4.16).

Таблиця 4.14. Нейро-ендокринні змінні, а також параметри ниркових функцій, не включені у модель

Variables	Groups (n)				Parameters of Wilks' Statistics				
	Intact rats (10)	Daily Water (10)	Myroslava (15)	Khrystyna (15)	Wilks' Λ	Partial Λ	F to enter	p-level	Tolerance
Amplitude Mode HRV as Sympathetic tone, %	56 1 0	70 1,26 +0,84	54 0,96 -0,13	58 1,03 +0,11	0,023	0,897	0,84	0,485	0,412
MxDMn HRV as Vagal tone, msec	53 1 0	37 0,70 -0,39	62 1,18 +0,22	47 0,89 -0,14	0,022	0,883	0,97	0,423	0,260
Mode HRV as Humoral channel, msec	124 1 0	105 0,85 -1,27	122 0,98 -0,13	115 0,93 -0,57	0,024	0,936	0,50	0,686	0,324
Adrenals Mass Index, mg/100 g Body Mass	25,2 1 0	26,8 1,06 +0,31	27,4 1,09 +0,42	24,9 0,99 -0,06	0,025	0,987	0,10	0,959	0,505
Fascicular Zone of Adrenal Cortex, μ M	391 1 0	398 1,02 +0,09	411 1,05 +0,23	430 1,10 +0,46	0,024	0,943	0,45	0,722	0,344
Medullar Zone of Adrenals, μ M	94 1 0	65 0,69 -0,93	94 1,01 +0,02	93 0,99 -0,03	0,024	0,935	0,51	0,680	0,320
17-Ketosteroide Excretion, nM/24h•100g Body Mass	61 1 0	59 0,97 -0,04	73 1,19 +0,22	76 1,24 +0,27	0,024	0,945	0,43	0,737	0,241
(Cau•Pu) ^{0,5} as Calcitonin Activity	3,63 1 0	3,63 1,00 0,00	3,36 0,93 -0,32	3,65 1,01 +0,03	0,024	0,941	0,46	0,712	0,419
(Cap•Pp) ^{-0,5} as Calcitonin Activity	0,79 1 0	0,78 0,98 -0,05	0,72 0,91 -0,20	0,74 0,93 -0,16	0,024	0,960	0,28	0,840	0,490
(Pu/Cau) ^{0,5} as Parathyroid Activity	1,76 1 0	1,80 1,02 +0,08	1,82 1,03 +0,14	1,81 1,03 +0,11	0,024	0,940	0,40	0,737	0,241
Glomerular Filtration, μ L/min•100 g Body Mass	86,0 1 0	85,2 0,99 -0,03	158 1,84 +2,35	134 1,56 +1,56	0,022	0,882	0,98	0,421	0,340
Canalicular Reabsorbtion, %	98,7 1 0	98,6 1,00 -0,05	99,1 1,00 +0,50	98,6 1,00 -0,06	0,025	0,999	0,00	0,999	0,481
Diuresis, mL/24h•100 g Body Mass	1,44 1 0	1,48 1,03 +0,05	1,77 1,23 +0,37	1,89 1,31 +0,50	0,024	0,941	0,46	0,712	0,419
(Ca•UA/Mg•Cr) ^{0,25} as Lithogenicity Urine Index	0,90 1 0	0,90 1,00 0,00	0,85 0,95 -0,19	0,79 0,88 -0,43	0,024	0,961	0,28	0,838	0,497

Таблиця 4.15. Параметри обміну електролітів, не включені у модель

Variables	Groups (n)				Parameters of Wilks' Statistics				
	Intact rats (10)	Daily Water (10)	Myroslava (15)	Khrystyna (15)	Wilks' Λ	Partial Λ	F to enter	p-level	Tolerance

Potassium Urine, mM/L	131 1 0	130 0,99 -0,02	128 0,98 -0,06	115 0,88 -0,41	0,025	0,983	0,13	0,942	0,314
Potassium Excretion, µM/24h•100 g Body Mass	189 1 0	203 1,08 +0,12	207 1,10 +0,15	187 0,99 -0,02	0,025	0,985	0,11	0,953	0,269
Calcium Urine, mM/L	2,10 1 0	2,17 1,03 +0,19	2,04 0,97 -0,16	2,13 1,02 +0,10	0,024	0,961	0,30	0,827	0,435
Calcium Excretion, µM/24h•100 g Body Mass	2,90 1 0	3,22 1,11 +0,21	3,67 1,26 +0,50	4,07 1,40 +0,76	0,024	0,961	0,30	0,827	0,435
Phosphate Urine, mM/L	6,39 1 0	6,20 0,97 -0,24	5,85 0,91 -0,69	6,43 1,01 +0,05	0,024	0,941	0,46	0,712	0,419
Phosphates Excretion, µM/24h•100 g Body Mass	9,4 1 0	9,9 1,05 +0,08	10,9 1,16 +0,23	12,1 1,29 +0,44	0,024	0,945	0,43	0,736	0,295
Sodium Urine, mM/L	105 1 0	55 0,52 -0,76	102 0,97 -0,05	153 1,45 +0,72	0,024	0,941	0,46	0,712	0,419
Chloride Urine, mM/L	115 1 0	70 0,61 -0,56	125 1,09 +0,13	150 1,31 +0,44	0,022	0,882	0,98	0,421	0,340
Magnesium Excretion, µM/24h•100 g Body Mass	3,30 1 0	3,55 1,07 +0,12	4,17 1,26 +0,42	4,77 1,45 +0,71	0,024	0,951	0,38	0,769	0,242
Magnesium Plasma, mM/L	0,88 1 0	0,99 1,13 +0,19	0,64 0,73 -0,39	0,83 0,95 -0,08	0,024	0,945	0,43	0,736	0,295
Phosphate Plasma, mM/L	0,72 1 0	1,01 1,41 +0,65	0,98 1,36 +0,57	0,94 1,31 +0,49	0,023	0,891	0,89	0,459	0,076
Potassium Erythrocytes, mM/L	87,0 1 0	85,8 0,99 -0,18	85,9 0,99 -0,16	89,3 1,03 +0,33	0,024	0,963	0,28	0,839	0,497

Таблиця 4.16. Параметри обміну неелектролітів, не включені у модель

Variables	Groups (n)				Parameters of Wilks' Statistics				
	Intact rats (10)	Daily Water (10)	Myroslava (15)	Khrystyna (15)	Wilks' Λ	Partial Λ	F to enter	p-level	Tolerance
Cholesterol Plasma mM/L	1,57 1 0	1,70 1,08 +0,28	1,49 0,95 -0,16	1,64 1,05 +0,16	0,025	0,992	0,06	0,981	0,477
Bilirubin Plasma, µM/L	4,63 1 0	4,65 1,00 +0,01	4,34 0,94 -0,11	4,35 0,94 -0,11	0,025	0,999	0,00	0,999	0,481
Creatinine Plasma, µM/L	72,5 1 0	92 1,26 +0,79	64 0,88 -0,37	89 1,23 +0,69	0,024	0,949	0,40	0,756	0,310
Creatinine Urine, mM/L	6,41 1 0	7,23 1,13 +0,45	7,25 1,13 +0,46	7,07 1,10 +0,36	0,024	0,963	0,28	0,839	0,497
Creatinine Excretion, µM/24h•100 g Body Mass	8,7 1 0	10,7 1,23 +0,46	12,4 1,43 +0,85	12,5 1,43 +0,87	0,022	0,883	0,97	0,423	0,260
Urea Plasma, mM/L	7,42 1 0	9,46 1,27 +1,19	7,65 1,03 +0,13	9,05 1,22 +0,95	0,024	0,939	0,48	0,702	0,313

Urea Urine, mM/L	107 1 0	110 1,03 +0,07	124 1,16 +0,40	139 1,30 +0,77	0,024	0,945	0,43	0,736	0,295
Urea Excretion, µM/24h•100 g Body Mass	169 1 0	179 1,06 +0,08	234 1,39 +0,48	292 1,73 +0,91	0,023	0,919	0,65	0,591	0,243
Uric Acid Urine, mM/L	3,68 1 0	4,29 1,17 +0,33	3,42 0,93 -0,14	3,18 0,86 -0,27	0,024	0,951	0,38	0,769	0,242
Middle Mass Molecules Plasma, units	154 1 0	175 1,14 +0,41	133 0,87 -0,40	126 0,82 -0,55	0,023	0,928	0,57	0,641	0,467
Middle Mass Molecules Urine, units	182 1 0	174 0,95 -0,16	154 0,85 -0,53	161 0,89 -0,40	0,024	0,935	0,51	0,681	0,438
Diene conjugates Plasma, E²³²/mL	1,34 1 0	1,42 1,06 +0,20	1,56 1,16 +0,55	1,44 1,07 +0,23	0,024	0,938	0,48	0,700	0,453
Diene conjugates Urine, E²³²/mL	1,86 1 0	1,68 0,91 -0,26	1,79 0,97 -0,10	1,96 1,06 +0,16	0,025	0,994	0,04	0,988	0,393
Malondyaldehyde Plasma, µM/L	63 1 0	79 1,25 +0,74	74 1,16 +0,47	63 1,00 -0,01	0,025	0,978	0,17	0,917	0,487
Katalase Activity Urine, µM/h•L	123 1 0	149 1,22 +0,96	145 1,18 +0,81	148 1,21 +0,92	0,024	0,930	0,55	0,654	0,128

Розпізнавальна інформація, що міститься у 24 змінних, сконденсована у 3 канонічних дискримінантних коренях (табл. 4.17). При цьому перший корінь містить 41,2% дискримінантних можливостей ($r^*=0,868$; Wilks' $\Lambda=0,025$; $\chi^2_{(72)}=129$; $p<10^{-4}$), другий - 37,3% ($r^*=0,857$; Wilks' $\Lambda=0,102$; $\chi^2_{(46)}=80$; $p=0,001$), третій - 21,5% ($r^*=0,784$; Wilks' $\Lambda=0,386$; $\chi^2_{(22)}=33$; $p=0,057$).

Розрахунок значень дискримінантних коренів для кожної тварини як суми добутків нестандартизованих коефіцієнтів (табл. 4.17) на індивідуальні значення дискримінантних змінних разом із константами дає змогу візуалізувати кожного щура в інформаційному просторі коренів.

Таблиця 4.17. Стандартизовані і нестандартизовані коефіцієнти і константи для змінних та власні числа і долі коренів

Variables	Coefficients	Standardized			Raw		
		Root 1	Root 2	Root 3	Root 1	Root 2	Root 3
Calcium Plasma		-2,644	6,571	0,014	-3,231	8,030	0,0165
Superoxide Dismutase Erythrocytes		0,266	-0,706	-0,351	0,0298	-0,0792	-0,0394
Sodium Excretion		-0,492	-0,546	0,399	-0,0029	-0,0032	0,0023
Potassium Plasma		3,450	1,103	0,991	4,5149	1,4429	1,2963
(Cap/Pp)^{0.5} as Parathyroid Activity		0,074	0,430	0,052	0,1082	0,6264	0,0756
Triiodothyronine		-0,675	-1,370	0,755	-1,6521	-3,3524	1,8481
Glucose Plasma		-1,488	0,379	0,156	-1,7945	0,4577	0,1888
Sodium Plasma		-0,706	-2,640	-1,007	-0,1302	-0,4869	-0,1858
Katalase Plasma		-0,699	0,579	-0,527	-0,015	0,012	-0,011

Chloride Excretion	-0,490	-0,540	0,400	-0,0030	-0,0036	0,0025
(Ku/Nau)^{0,5} as Mineralocorticoid Activity	1,184	-0,696	-0,261	1,2402	-0,7288	-0,2737
Corticosterone	0,310	-0,354	0,618	0,0018	-0,0021	0,0036
Glomerular Zone of Adrenals	1,090	-0,617	-0,242	0,0303	-0,0171	-0,0067
Amylase Urine	-0,645	-0,187	-0,082	-0,0161	-0,0047	-0,0020
Reticular Zone of Adrenals	-0,774	0,821	-0,207	-0,0725	0,0768	-0,0194
Testosterone	0,161	-0,001	-0,696	0,0778	-0,0004	-0,3366
Amylase Plasma	-0,545	0,057	0,659	-0,0157	0,0016	0,0190
Magnesium Urine	0,627	1,061	-0,027	0,3727	0,6301	-0,0158
(Nap/Kp)^{0,5} as Mineralocorticoid Activity	0,180	5,387	0,903	0,2587	7,7366	1,2966
Chloride Plasma	-0,009	1,612	0,602	-0,0014	0,2495	0,0932
Sodium Erythrocytes	0,586	-1,399	0,738	0,1222	-0,2915	0,1538
Uric Acid Plasma	-0,592	1,075	-0,027	-0,0013	0,0024	-0,0001
Malondialdehyde Urine	0,767	-0,543	0,426	0,0235	-0,0166	0,0130
Uric Acid Excretion	0,390	-0,759	0,135	0,1125	-0,2191	0,0391
			Constants	-3,048	23,12	-5,443
			Eigenvalues	3,051	2,766	1,593
			Proportions	0,412	0,373	0,215

Локалізація щурів, напоюваних водою “**Мирослава**”, в крайній лівій зоні осі першого кореня (рис. 4.3 зверху) відображує їх максимально знижені рівні активності супероксиддисмутази еритроцитів і кортикостерону плазми в поєднанні з максимально підвищеними рівнями сечової кислоти і глюкози, а також нормальною, але максимальною для вибірки товщиною ретикулярної зони кори наднирників, тоді як в двох інших експериментальних групах ці параметри не відрізняються від норми чи менші/більші відповідно.

Щурі, напоювані водою “**Христина**”, характеризуються максимально підвищеними рівнями плазменних маркерів мінералокортикоїдної активності, активності амілали плазми, концентрації натрію в еритроцитах і магнію в сечі, а також добового діурезу в поєднанні з максимальною для вибірки гіпокаліємією. Однак їх розмежування з щурами, напоюваними **водою з крану**, вздовж осі другого кореня не зовсім чітке. Натомість вздовж осі третього кореня (рис. 4.3 знизу) розмежування цілком чітке, але за іншою констеляцією змінних.

Локалізація щурів контрольної групи в нижній зоні осі третього кореня відображує максимальне зниження у них концентрації у сечі і добової екскреції натрію і хлориду, концентрації малонового диальдегіду в сечі і кальцію в плазмі, паратироїдної активності і Са/К-маркера симпато-вагального балансу, а також мінімальний для вибірки рівень трийодтироніну. З іншого боку,

контрольні щурі характеризуються максимально підвищеними рівнями сечових маркерів мінералокортикоїдної активності, тестостерону, натрію і каталази плазми та максимальними для вибірки хлоридемією, амілазурією і урикозурією, а також товщиною гломерулярної зони кори наднирників.

Мабуть, відхилення перелічених параметрів від норми зумовлене аверсійним стресом, а мінеральні води редукують ці відхилення.

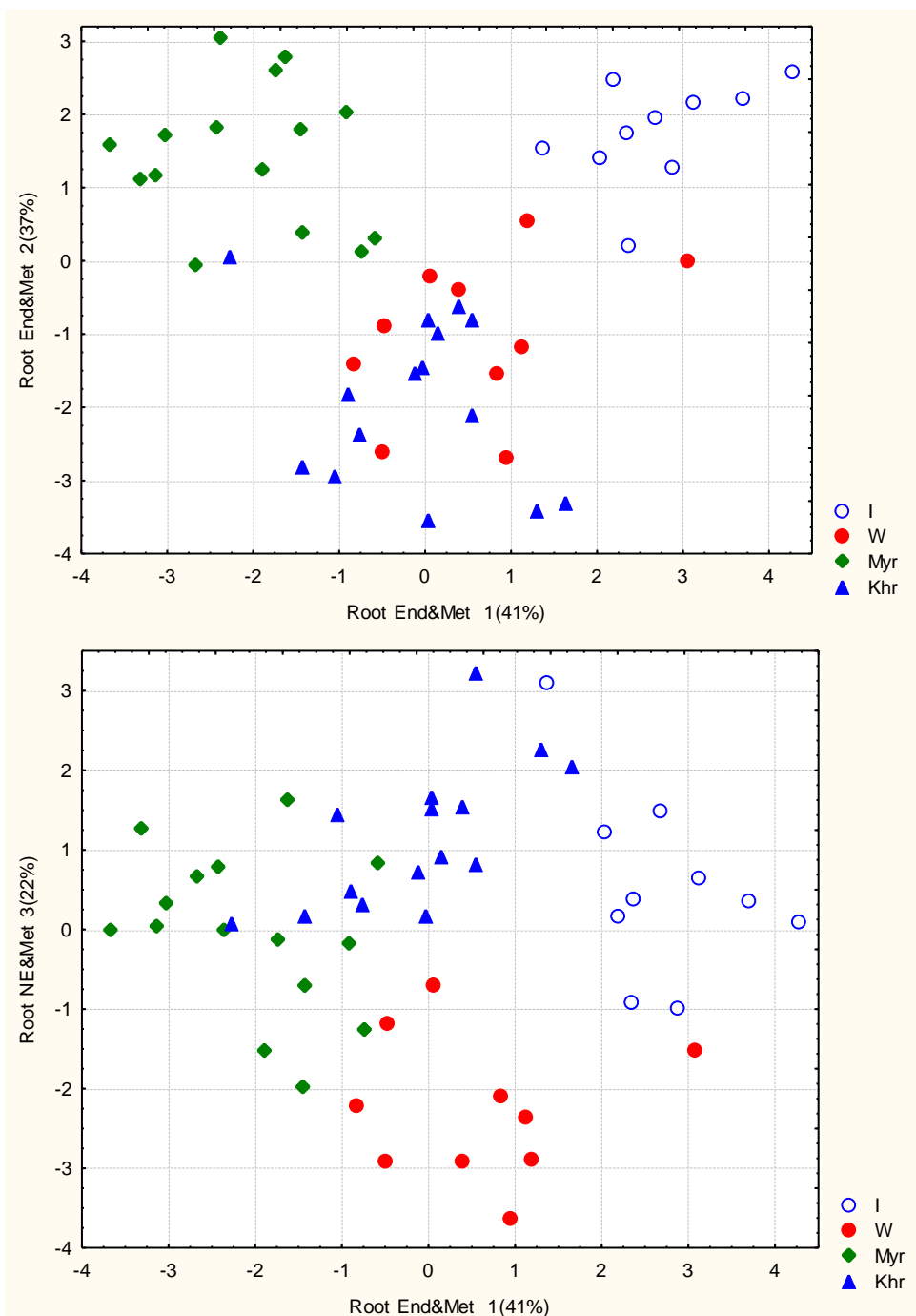


Рис. 4.3. Індивідуальні величини першого і другого (зверху) та першого і третього (знизу) коренів ендокринних і метаболічних параметрів інтактних

щурів (о) та напоюваних водою з крану чи мінеральними водами “Мирослава” і “Христина”

Попри окремі взаємні проникнення, в інформаційному полі трьох дискримінантних коренів всі чотири кластери досить чітко розмежовуються, що документується віддалами Mahalanobis між ними (табл. 4.18).

Таблиця 4.18. Квадрати віддалей Mahalanobis між групами (над діагоналлю) та значення критерію F(df=33) і р-рівня (під діагоналлю)

Groups	I (10)	DW (10)	Myr (15)	Khr (15)
Intact rats (I)	0,0	21,8	25,1	23,6
Daily Water (DW)	2,05 ,045	0,0	19,8	13,9
“Myroslava” Water (Myr)	2,86 ,007	2,26 ,028	0,0	17,7
“Khrystyna” Water (Khr)	2,69 ,010	1,58 ,137	2,59 ,013	0,0

Застосування класифікаційних функцій (табл. 4.20) дає змогу ретроспективно ідентифікувати інтактних щурів безпомилково, а щурів інших груп – з одиничними помилками (табл. 4.21).

Таблиця 4.20. Коефіцієнти та константи для класифікаційних функцій

Variables currently in the model	Intact rats	Daily Water	Myroslava	Khrystyna
Calcium Plasma	-290,0	-305,7	-277,1	-310,3
Superoxide Dismutase Plasma	-0,185	0,084	-0,280	-0,003
Sodium Excretion	0,147	0,156	0,161	0,168
Potassium Plasma	363,9	346,7	341,2	346,7
(Cap/Pp)^{0,5} as Parathyroid Activity	34,21	32,03	33,46	31,66
Triiodothyronine	99,38	107,1	107,2	117,4
Glucose Plasma	0,842	2,830	9,141	4,343
Sodium Plasma	20,80	22,95	21,67	22,83
Katalase Plasma	-0,050	-0,021	0,024	-0,060
Chloride Excretion	0,150	0,166	0,160	0,170
(Ku/Nau)^{0,5} as Mineralocorticoid Activity	45,18	45,36	39,65	44,18
Corticosterone	0,174	0,166	0,164	0,179
Glomerular Zone of Adrenals	0,479	0,482	0,344	0,453
Amylase Urine	0,103	0,156	0,182	0,164
Reticular Zone of Adrenal Cortex	-1,325	-1,332	-0,993	-1,413
Testosterone	-4,555	-3,777	-4,736	-4,974
Amylase Plasma	1,046	1,021	1,109	1,095
Magnesium Urine	-15,25	-17,76	-17,21	-18,62
(Nap/Kp)^{0,5} as Mineralocorticoid Activity	118,8	93,07	114,5	90,60
Chloride Plasma	-17,56	-18,51	-17,68	-18,41
Sodium Erythrocytes	12,42	12,55	11,85	13,24
Uric Acid Plasma	-0,024	-0,027	-0,018	-0,029
Malondialdehyde Urine	0,415	0,375	0,300	0,417
Uric Acid Excretion	-0,575	-0,310	-1,065	-0,068
Constants	-2368	-2409	-2355	-2444

Таблиця 4.21. Матриця класифікації

Рядки: спостережувані класифікації, стовпці: прогнозовані класифікації

Groups	Percent correct	I	DW	Myr	Khr
		p=,20	p=,20	p=,30	p=,30
Intact rats (I)	100	10	0	0	0
Daily Water (DW)	90,0	1	9	0	0
Water "Myroslava" (Myr)	93,3	0	1	14	0
Water "Khrystyna" (Khr)	93,3	0	0	1	14
Total	94,0	11	10	15	14

У таблиці 4.22 разом із дискримінантними змінними приведені також змінні, які несуть ідентифікаційну/розділювальну інформацію, але були поза моделлю через її дублювання/надлишковість. Для зручності порівняння актуальні значення змінних перетворені на Z-показники.

Таблиця 4.22. Матриця факторної структури (кореляції змінні-канонічні корені) та середні величини коренів і Z-величини змінних

	Correlations Variables-Roots			Myro-slava	Khry-styna	Daily Water	Intact rats
	R1	R2	R3				
Root 1 (41,2%)	R1	R2	R3	-2,06	-0,12	0,58	2,70
Superoxide DismutaseErythr	0,203	-0,149	-0,012	-0,75	-0,03	+0,02	0
Corticosterone	0,092	-0,035	0,129	-0,92	-0,17	-0,78	0
Phosphates Urine				-0,69	+0,05	-0,24	0
Middle Mass Molecules Urine				-0,53	-0,40	-0,16	0
Magnesium Plasma				-0,39	-0,08	+0,19	0
Uric Acid Plasma	-0,140	0,129	0,010	+0,83	-0,09	-0,12	0
Glucose Plasma	-0,138	-0,003	-0,125	+0,55	+0,25	+0,49	0
Reticular Zone of Adrenals	-0,040	0,062	0,044	+0,20	-0,12	-0,29	0
Diene conjugatesPlasma				+0,55	+0,23	+0,20	0
Glomerular Filtration				+2,35	+1,56	-0,03	0
Canalicular Reabsorption				+0,50	-0,06	-0,05	0
Root 2 (37,3%)	R1	R2	R3	1,44	-1,91	-1,04	1,75
(Nap/Kp)^{0,5} as MCA	-0,175	-0,164	-0,036	+1,15	+1,36	+1,18	0
Fascicular Zone of Adrenals				+0,23	+0,46	+0,09	0
Sodium Erythrocytes	0,008	-0,120	0,074	-0,04	+0,51	-0,13	0
Amylase Plasma	-0,023	-0,063	0,054	+0,14	+0,46	+0,10	0
Magnesium Urine	0,002	-0,040	0,086	-0,04	+0,18	-0,12	0
Urea Excretion				+0,48	+0,91	+0,08	0
Magnesium Excretion				+0,42	+0,71	+0,12	0
Calcium Excretion				+0,50	+0,76	+0,21	0
Diurese				+0,37	+0,50	+0,05	0
Phosphates Excretion				+0,23	+0,44	+0,08	0
Potassium Plasma	0,211	0,159	0,005	-1,15	-1,27	-0,98	0
Lithogenicity Urine				-0,19	-0,43	0,00	0
Root 3 (21,5%)	R1	R2	R3	-0,01	1,15	-2,25	0,55
Sodium Excretion	-0,067	-0,118	0,291	+0,39	+1,62	-0,70	0
Sodium Urine				-0,05	+0,72	-0,76	0
Chloride Excretion	-0,063	0,089	0,204	+0,51	+1,02	-0,38	0
Chloride Urine				+0,13	+0,44	-0,56	0
Calcium Plasma	0,065	0,257	0,247	-0,43	-0,83	-1,21	0

Malondialdehyde Urine	0,007	-0,006	0,175	-0,10	+0,09	-0,40	0
(Cap/Pp) ^{0,5} as PTA	0,164	0,222	0,164	-0,56	-0,70	-0,84	0
MxDMn HRV as Vagal tone				+0,22	-0,14	-0,39	0
Medullar Zone of Adrenals				+0,02	-0,03	-0,93	0
Triiodothyronine	-0,104	-0,055	0,162	+0,30	+0,42	-0,05	0
Testosterone	-0,073	-0,065	-0,245	+0,98	+0,53	+1,97	0
1/Mo as Circul Catecholamines				+0,13	+0,57	+1,27	0
AMoas Sympathetic tone				-0,13	+0,11	+0,84	0
(Ku/Nau) ^{0,5} as MCA	0,055	-0,086	-0,293	-0,08	-0,02	+1,09	0
Glomerular Zone of Adrenals	0,086	-0,035	-0,164	-0,25	-0,18	+0,29	0
Katalase Plasma	-0,059	-0,124	-0,154	+0,67	+0,88	+1,58	0
Urea Plasma				+0,13	+0,95	+1,19	0
Middle Mass Molecules Plasma				-0,40	-0,55	+0,41	0
Malondyaldehyde Plasma				+0,47	-0,01	+0,74	0
Sodium Plasma	0,047	-0,013	-0,242	-0,09	-0,24	+0,65	0
Creatinine Plasma				-0,37	+0,69	+0,79	0
Chloride Plasma	0,145	0,005	-0,171	-0,54	-0,48	+0,14	0
Amylase Urine	0,002	-0,025	-0,093	+0,04	+0,02	+0,26	0
Uric Acid Excretion	0,031	-0,003	-0,051	-0,08	-0,07	+0,05	0

РЕЗЮМЕ

Мінеральні води “Мирослава” і “Христина”, попри дворазову різницю в мінералізації, чинять подібні впливи на констеляцію 18 нейроендокринних і метаболічних параметрів здорових щурів-самок. Разом з тим, стосовно констеляції інших 24 нейроендокринних і метаболічних параметрів ефекти відмінні.

РОЗДІЛ 5

ІМУНОТРОПНІ ЕФЕКТИ МІНЕРАЛЬНИХ ВОД “МИРОСЛАВА” І “ХРИСТИНА”

5.1. Спільні імунотропні ефекти

Дотримуючись прийнятого алгоритму, на першому етапі аналізу обидві дослідні групи були об'єднані в групу “Сольові води”. Методом дискримінантного аналізу виявлено 12 параметрів, за сукупністю яких імунні статуси тварин, навантажуваних мінеральними водами і водою з крану, а також інтактних, суттєво відрізняються одні від одних. Розпізнавальними виявились по два параметри **тимоцитограми** і **спленоцитограми**, 7 параметрів **лейкоцитограми** і **фагоцитозу**, а також параметр **імуноцитограми крові** (Табл. 5.1).

Таблиця 5.1. Підсумок аналізу дискримінантних функцій для імунних параметрів

Step 12, N of Variables currently in the model: 12; Grouping: 3 groups
Wilks' Lambda: 0,2735; approx. $F_{(25)}=2,74$; $p=0,0005$

Variables currently in the model	Groups (n)			Parameters of Wilks' Statistics				
	Intact rats (10)	Salt Waters (30)	Daily Water (10)	Wilks' Λ	Partial Λ	F-remove (2,36)	p-level	Tolerance
Microbial Count	8,6	7,4	8,2	0,525	0,521	16,5	10^{-5}	0,104
Neutrophils, Bacteria/Phagocyte	1	0,86	0,95					
	0	-0,65	-0,21					
Monocytes Blood, %	4,80	5,10	4,20	0,329	0,832	3,64	0,036	0,133
	1	1,06	0,88					
	0	+0,10	-0,20					
Phagocytic Index Neutrophils, %	69,5	69,1	71,9	0,406	0,674	8,69	0,001	0,259
	1	0,99	1,03					
	0	-0,10	+0,56					
Eosinophils Blood, %	4,60	3,63	3,80	0,295	0,926	1,44	0,250	0,754
	1	0,79	0,83					
	0	-0,32	-0,27					
Plasmocytes Thymus, %	1,80	1,97	2,44	0,377	0,726	6,81	0,003	0,513
	1	1,09	1,36					
	0	+0,21	+0,82					
Macrophages Spleen, %	7,90	8,13	9,10	0,379	0,721	6,96	0,003	0,604
	1	1,03	1,15					
	0	+0,15	+0,75					
Entropy Leukocytogram	0,596	0,571	0,557	0,284	0,963	0,69	0,507	0,825
	1	0,96	0,94					
	0	-0,42	-0,66					
Phagocytic Index Monocytes %	2,90	2,83	2,75	0,300	0,910	1,77	0,184	0,656
	1	0,98	0,95					
	0	-0,10	-0,21					
NK Lymphocytes Blood,	15,6	16,3	14,8	0,299	0,915	1,67	0,203	0,124
	1	1,04	0,95					

%	0	+0,25	-0,30					
Lymphocytes Thymus, %	70,3 1 0	68,8 0,98 -0,61	69,3 0,99 -0,43	0,311	0,880	2,45	0,101	0,587
Basophiles Blood, %	0,30 1 0	0,43 1,44 +0,28	0,30 1,00 0,00	0,306	0,893	2,15	0,131	0,561
Reticulocytes Spleen, %	14,3 1 0	15,1 1,05 +0,41	14,8 1,03 +0,26	0,303	0,903	1,93	0,160	0,653

Таблиця 5.2. Підсумок покрокового аналізу імунних змінних, ранжованих за критерієм Δ

Variables currently in the model	F to enter	p-level	Δ	F-value	p-level
Microbial Count Neutrophils, Bac/Phag	3,95	0,026	0,856	3,95	0,026
Monocytes Blood, %	5,07	0,010	0,701	4,46	0,002
Phagocytic Index Neutrophils, %	3,19	0,051	0,614	4,14	0,001
Eosinophiles Blood, %	2,69	0,079	0,547	3,87	0,001
Plasmocytes Thymus, %	2,32	0,111	0,494	3,64	10 ⁻⁴
Macrophages Spleen, %	2,58	0,087	0,440	3,55	10 ⁻⁴
Entropy Leukocytogram	1,74	0,188	0,405	3,34	10 ⁻⁴
Phagocytic Index Monocytes, %	1,53	0,230	0,377	3,15	10 ⁻⁴
NK Lymphocytes Blood, %	1,79	0,180	0,345	3,04	10 ⁻⁴
Lymphocytes Thymus, %	1,25	0,297	0,324	2,88	10 ⁻⁴
Basophiles Blood, %	1,27	0,293	0,303	2,75	0,001
Reticulocytes Spleen, %	1,93	0,160	0,274	2,74	0,001

Решта зареєстрованих параметрів імунітету виявились поза дискримінантною моделлю, попри те, що окремі з них несуть розпізнавальну інформацію (Табл. 5.3-5.6).

Таблиця 5.3. Імунні змінні тимуса, не включені у модель

Variables	Groups (n)			Parameters of Wilks' Statistics				
	Intact rats (10)	Salt Waters (30)	Daily Water (10)	Wilks' Δ	Partial Δ	F to enter	p-level	Tolerance
Thymus Mass Index, mg/100g Body Mass	28,5 1 0	27 0,96 -0,10	32 1,14 +0,34	0,263	0,963	0,67	0,520	0,695
Epitheliocytes Thymus, %	8,80 1 0	9,67 1,10 +0,44	8,79 1,00 -0,01	0,272	0,993	0,12	0,884	0,392
Lymphoblastes Thymus, %	7,40 1 0	6,93 0,94 -0,55	7,22 0,98 -0,21	0,261	0,953	0,87	0,430	0,763
Reticulocytes Thymus, %	4,70 1 0	4,83 1,03 +0,08	4,44 0,95 -0,15	0,273	0,997	0,04	0,956	0,674
Endotheliocytes Thymus, %	2,60 1 0	2,50 0,96 -0,10	3,00 1,15 +0,41	0,263	0,962	0,69	0,506	0,733
Macrophages Thymus, %	2,70 1 0	3,23 1,20 +0,40	3,00 1,11 +0,22	0,267	0,974	0,46	0,636	0,756
Hassal's corpuscles	1,70	2,02	1,83	0,267	0,977	0,41	0,667	0,385

Thymus, %	1 0	1,19 +0,59	1,08 +0,25					
Entropy Thymocytoqram	0,538 1 0	0,559 1,04 +0,60	0,560 1,04 +0,61	0,269	0,985	0,26	0,769	0,043

Таблиця 5.4. Імунні змінні селезінки, не включені у модель

Variables	Groups (n)			Parameters of Wilks' Statistics				
	Intact rats (10)	Salt Waters (30)	Daily Water (10)	Wilks' Λ	Partial Λ	F to enter	p-level	Tolerance
Spleen Mass Index, mg/100g Body Mass	312 1 0	289 0,93 -0,23	294 0,94 -0,18	0,263	0,961	0,71	0,497	0,647
Lymphocytes Spleen, %	48,7 1 0	48,5 1,00 -0,07	48,2 0,99 -0,18	0,270	0,988	0,22	0,804	0,576
Lymphoblastes Spleen, %	3,90 1 0	4,20 1,08 +0,25	3,80 0,97 -0,08	0,264	0,966	0,61	0,547	0,569
Plasmocytes Spleen, %	2,50 1 0	1,77 0,71 -0,46	2,00 0,80 -0,32	0,268	0,979	0,38	0,688	0,589
Fibroblastes Spleen, %	8,20 1 0	7,97 0,97 -0,11	7,90 0,96 -0,14	0,271	0,992	0,14	0,872	0,758
Microphages Spleen, %	13,0 1 0	12,9 0,99 -0,05	12,8 0,98 -0,14	0,269	0,983	0,31	0,736	0,654
Eosinophils Spleen, %	1,50 1 0	1,43 0,96 -0,06	1,40 0,93 -0,09	0,270	0,985	0,26	0,774	0,669
Entropy Splenocytoqram	0,753 1 0	0,750 1,00 -0,12	0,750 1,00 -0,11	0,273	0,999	0,02	0,976	0,866

Таблиця 5.5. Імунні змінні крові, не включені у модель

Variables	Groups (n)			Parameters of Wilks' Statistics				
	Intact rats (10)	Salt Waters (30)	Daily Water (10)	Wilks' Λ	Partial Λ	F to enter	p-level	Tolerance
Blast Transformation T- Lymphocytes Blood, %	78,8 1 0	75,1 0,95 -0,52	78,5 1,00 -0,04	0,269	0,982	0,32	0,727	0,636
T helper Lymphocytes Blood, %	31,5 1 0	30,6 0,97 -0,28	30,5 0,97 -0,32	0,271	0,990	0,18	0,838	0,782
T cytolytic Lymphocytes Blood, %	16,0 1 0	16,2 1,01 +0,07	15,8 0,99 -0,08	0,269	0,984	0,28	0,755	0,700
B Lymphocytes Blood, %	16,0 1 0	16,1 1,00 +0,02	16,7 1,04 +0,24	0,269	0,985	0,26	0,770	0,613
Plasmocytes Blood, %	0,47 1 0	0,85 1,82 +0,83	0,86 1,84 +0,85	0,268	0,978	0,39	0,680	0,753
0-Lymphocytes Blood, %	22,2 1 0	21,4 0,96 -0,13	23,5 1,06 +0,21	0,269	0,985	0,27	0,763	0,888

Entropy Immunocytogram	0,874 1 0	0,883 1,01 +0,51	0,887 1,02 +0,76	0,273	0,999	0,02	0,980	0,680
-------------------------------	-----------------	------------------------	------------------------	-------	-------	------	-------	-------

Таблиця 5.6. Параметри лейкоцитограми і фагоцитозу, не включені у модель

Variables	Groups (n)			Parameters of Wilks' Statistics				
	Intact rats (10)	Salt Waters (30)	Daily Water (10)	Wilks' Λ	Partial Λ	F to enter	p-level	Tolerance
Leukocytes Blood, 10⁹/L	12,68 1 0	11,02 0,87 -0,28	12,55 0,99 -0,02	0,261	0,955	0,83	0,446	0,734
Pan Lymphocytes Blood, %	60,7 1 0	59,4 0,98 -0,14	61,1 1,01 +0,04	0,263	0,963	0,67	0,518	0,667
Rod-shaped Neutrophils Blood, %	3,60 1 0	3,23 0,90 -0,34	3,20 0,89 -0,37	0,271	0,992	0,14	0,870	0,777
Polymorphonuclear Neutrophils Blood, %	26,0 1 0	28,1 1,08 +0,31	27,4 1,05 +0,21	0,260	0,949	0,93	0,402	0,734
Killing Index Neutrophils, %	50,7 1 0	54,6 1,08 +0,62	51,9 1,02 +0,19	0,259	0,947	0,99	0,383	0,790
Microbial Count Monocytes, Bacteria/Phagocyte	5,0 1 0	4,9 0,97 -0,07	3,8 0,76 -0,64	0,271	0,992	0,14	0,866	0,345

Далі дискримінантна інформація згущується у 2 корені (табл. 5.7). Мажорний корінь містить 75% дискримінантних можливостей ($r^*=0,770$; Wilks' $\Lambda=0,274$; $\chi^2_{(24)}=54$; $p=0,0005$), а мінорний - 25% ($r^*=0,572$; Wilks' $\Lambda=0,673$; $\chi^2_{(11)}=16$; $p=0,125$).

На наступному етапі, використавши приведені в табл. 5.7 необроблені коефіцієнти і константи, були обчислені індивідуальні величини дискримінантних коренів, що дозволило візуалізувати кожного щура у інформаційному полі цих коренів (рис. 5.1).

Таблиця 5.7. Стандартизовані і нестандартизовані коефіцієнти і константи для імунних змінних та власні числа і долі коренів

Variables	Coefficients		Standardized		Raw	
	Root 1	Root 2	Root 1	Root 2	Root 1	Root 2
Microbial Count Neutrophils, Bac/Phag	-2,730	-0,734	-2,080	-0,559		
Monocytes Blood, %	-1,058	-1,353	-0,437	-0,558		
Phagocytic Index Neutrophils, %	1,435	-0,337	0,372	-0,087		
Eosinophils Blood, %	-0,274	-0,405	-0,135	-0,199		
Plasmocytes Thymus, %	0,903	-0,397	1,192	-0,525		
Macrophages Spleen, %	0,735	-0,656	0,407	-0,363		
Entropy Leukocytogram	-0,275	-0,019	-4,408	-0,312		
Phagocytic Index Monocytes, %	0,443	-0,250	0,5118	-0,288		
NK Lymphocytes Blood, %	-0,840	0,897	-0,388	0,414		

Lymphocytes Thymus, %	0,529	-0,340	0,211	-0,135
Basophiles Blood, %	-0,517	0,312	-0,963	0,580
Reticulocytes Spleen, %	0,499	-0,039	0,268	-0,021
	Constants		-23,83	21,85
	Eigenvalues		1,459	0,487
	Proportions		0,750	0,250

Локалізація в крайній правій зоні осі першого кореня щурів, навантажуваних **водою з крану**, відображує максимальне збільшення імунних параметрів, які репрезентують корінь прямо, і максимальне зниження інверсно корелюючих з коренем параметрів (рис. 5.1 і табл. 5.11). Натомість у щурів обох дослідних груп ці параметри імунітету не відрізняються суттєво від нормальних або відхиляються значно меншою мірою. Позаяк контрольні і інтактні тварини отримували ту ж прісну воду, то виявлені зміни імунних параметрів, очевидно, зумовлені адверсивним стресом від введення в шлунок зонду [PolovynkoISetal, 2016; 2016а; GozhenkoAletal. 2019; PopovychIIetal, 2020]. Обидві мінеральні води відвертають чи мінімізують імунотропні ефекти стресу.

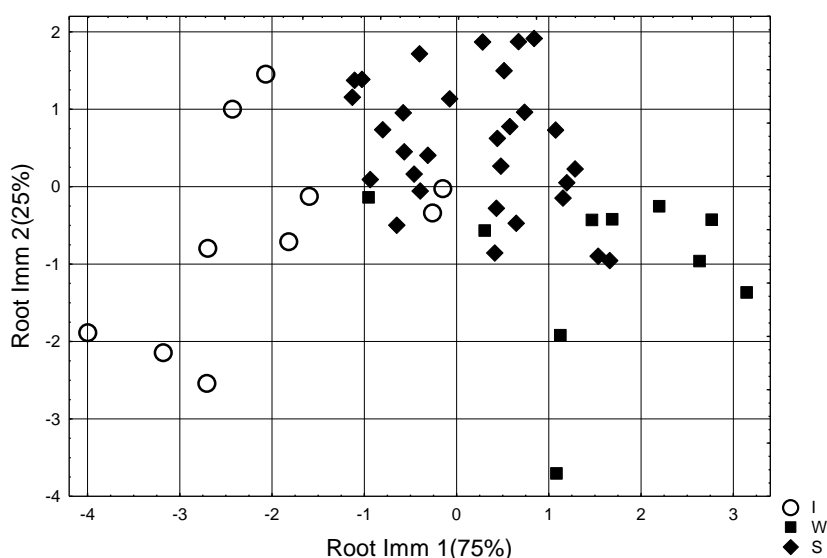


Рис. 5.1. Індивідуальні величини першого і другого коренів, які містять інформацію про імунні змінні інтактних щурів (I) та навантажуваних **водою з крану** (W) або **сольовими водами** (S)

Інша констеляція імунних параметрів не підлегла впливу факторів стресу зовсім або підлегла незначно. Натомість одні з них зростають, а інші зменшуються під впливом мінеральних вод. Така ситуація ілюструється топ

позицією навантажуваних мінеральними водами щурів вздовж осі другого кореня.

Інтегральний модулюючий ефект на перелічені імунні параметри практично однаковий від обох мінеральних вод, про що свідчать ідентичність центроїдів першого імунного кореня і відсутність суттєвої різниці між центроїдами другого кореня (рис. 5.2).

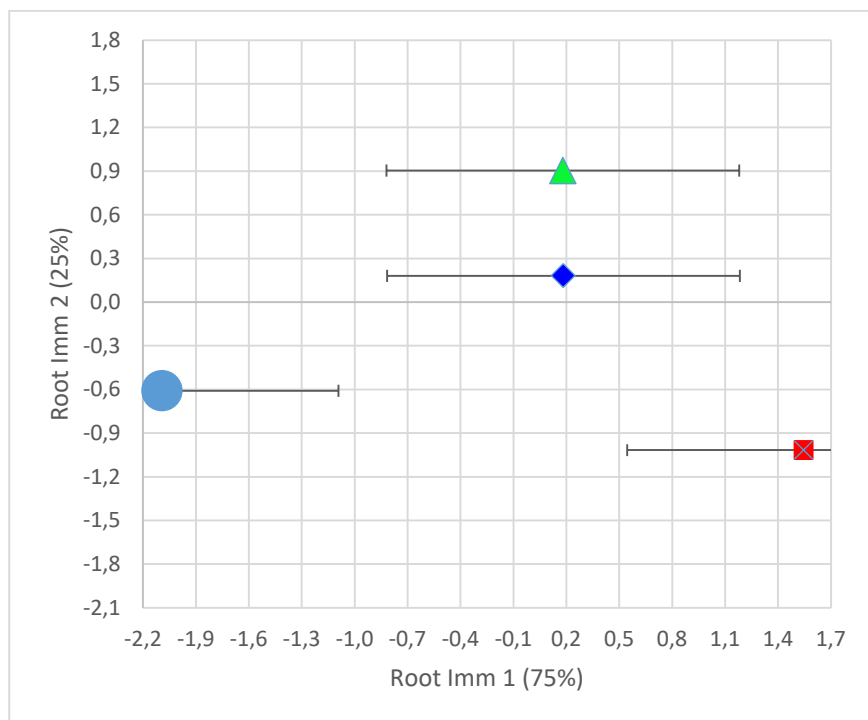


Рис. 5.2. Середні величини (Mean±SD) першого і другого коренів, які містять інформацію про імунні змінні інтактних щурів (O) і навантажуваних **водою з крану** та мінеральними водами “**Мирослава**” і “**Христина**”

Попри не зовсім чітке розмежування трьох кластерів, відмінності між ними все ж статистично значущі (табл. 5.8).

Таблиця 5.8. Квадрати віддалей Mahalanobis між групами (над діагоналлю) та значення критерію F(df=12,4) і **p-рівня** (під діагоналлю)

Groups	I (10)	DW (10)	SW (30)
Intact rats (I)	0,0	13,4	6,49
Daily Water (DW)	4,27 ,0003	0,0	4,29
Salt Waters (SW)	3,11 ,004	2,05 ,048	0,0

Застосувавши класифікаційні функції (табл. 5.9), констатуємо, що точність ретроспективної ідентифікації інтактних щурів становить лише 70%,

контрольних – 80%, натомість напоюваних мінеральними водами – 93,3% (табл. 5.10).

Таблиця 5.9. Коефіцієнти та константи для класифікаційних функцій

Variables currently in the model	Intact rats	Daily Water	Salt Waters
Microbial Count Neutrophils, Bac/Phag	-40,97	-48,30	-46,34
Monocytes Blood, %	-21,68	-23,04	-23,32
Phagocytic Index Neutrophils, %	22,76	24,14	23,50
Eosinophiles Blood, %	9,189	8,780	8,654
Plasmocytes Thymus, %	68,48	73,02	70,58
Macrophages Spleen, %	17,55	19,18	18,06
Entropy Leukocytogram	363,5	347,6	353,1
Phagocytic Index Monocytes, %	15,63	17,61	16,47
NK Lymphocytes Blood, %	26,28	24,70	25,88
Lymphocytes Thymus, %	21,93	22,75	22,25
Basophiles Blood, %	-69,75	-73,49	-71,27
Reticulocytes Spleen, %	20,34	21,32	20,92
Constants	-1958	-2053	-1984

Таблиця 5.10. Матриця класифікації

Рядки: спостережувані класифікації, стовпці: прогнозовані класифікації

Groups	Percent correct	I	DW	SW
		p=,20	p=,20	p=,60
Intact rats (I)	70,0	7	0	3
Daily Water (DW)	80,0	0	8	2
Salt Waters (SW)	93,3	0	2	28
Total	86,0	7	10	33

Дотримуючись алгоритму, доповнюємо матрицю дискримінантних змінних іншими змінними, які не були включені програмою у модель попри їх очевидну розпізнавальну здатність (табл. 5.11).

Таблиця 5.11. Матриця факторної структури (кореляції змінні-канонічні корені) та середні величини коренів і Z-величини імунних змінних

	Correlations Variables-Roots		Intact Rats (10)	Salt Waters (30)	Daily Water (10)
	R1	R2			
Root 1 (75%)			-2,09	+0,18	+1,54
Plasmocytes Thymus, %	0,197	-0,197	0	+0,21	+0,82
Macrophages Spleen, %	0,160	-0,204	0	+0,15	+0,75
Phagocytic Index Neutrophils, %	0,131	-0,356	0	-0,10	+0,56
Endotheliocytes Thymus			0	-0,10	+0,41
Entropy Immunocytogram			0	+0,51	+0,76
Entropy Leukocytogram	-0,170	-0,006	0	-0,42	-0,66
Phagocytic Index Monocytes, %	-0,045	0,022	0	-0,10	-0,21
Microbial Count Monocytes			0	-0,07	-0,64
Root 2 (25%)			-0,61	+0,54	-1,02
Microbial Count Neutrophils, Bac/Phag	-0,143	-0,533	0	-0,65	-0,21
Lymphocytes Thymus, %	-0,138	-0,229	0	-0,61	-0,43
Blast Transformation T- Lymphocytes			0	-0,52	-0,04
Eosinophiles Blood, %	-0,126	-0,163	0	-0,32	-0,27
Plasmocytes Spleen			0	-0,46	-0,32

Lymphoblastes Thymus			0	-0,55	-0,21
NK Lymphocytes Blood, %	-0,062	0,400	0	+0,25	-0,30
Monocytes Blood, %	-0,046	0,198	0	+0,10	-0,20
Basophiles Blood, %	0,020	0,176	0	+0,28	0,00
Epitheliocytes Thymus			0	+0,44	-0,01
Reticulocytes Spleen, %	0,093	0,173	0	+0,41	+0,26
Killing Index Neutrophils			0	+0,62	+0,19
Hassal's corpuscles Thymus			0	+0,59	+0,25

5.2. Специфічні імунотропні ефекти

На другому етапі дискримінантному аналізу були піддані імунні параметри всіх чотирьох груп. Програма включила у модель 15 параметрів, в тому числі: 3 параметри **тимоцитограми**, 4 параметри **спленоцитограми**, 7 параметрів **лейкоцитограми і фагоцитозу**, а також один параметр **імуноцитограми крові** (Табл. 5.12 - 5.13).

Таблиця 5.12. Підсумок аналізу дискримінантних функцій для імунних параметрів

Step 15, N of Variables currently in the model: 15; Grouping: 4 groups
Wilks' Lambda: 0,1528; approx. $F_{(46)}=1,88$; $p=0,005$

Variables currently in the model	Groups (n)				Parameters of Wilks' Statistics				
	Daily Water (10)	Myroslava (15)	Khrystyna (15)	Intact rats (10)	Wilks' Λ	Partial Λ	F-remove (3,3)	p-level	Tolerance
Microbial Count Neutrophils, Bac/Phag	8,2 0,95 -0,21	7,3 0,84 -0,70	7,5 0,87 -0,60	8,6 1 0	0,280	0,545	8,91	10^{-4}	0,119
Monocytes Blood, %	4,20 0,88 -0,20	4,87 1,01 +0,02	5,33 1,11 +0,18	4,80 1 0	0,195	0,785	2,93	0,049	0,106
Eosinophiles Blood, %	3,80 0,83 -0,27	3,33 0,72 -0,42	3,93 0,86 -0,22	4,60 1 0	0,184	0,829	2,20	0,107	0,735
Phagocytic Index Neutrophils, %	71,9 1,03 +0,56	68,9 0,99 -0,13	69,2 1,00 -0,07	69,5 1 0	0,192	0,796	2,73	0,060	0,313
Entropy Leukocytogram	0,557 0,94 -0,66	0,592 0,99 -0,07	0,552 0,93 -0,76	0,596 1 0	0,197	0,777	3,07	0,042	0,725
Macrophages Spleen, %	9,1 1,15 +0,75	7,9 1,00 +0,02	8,3 1,05 +0,27	7,9 1 0	0,203	0,751	3,54	0,026	0,507
Plasmocytes Thymus, %	2,44 1,36 +0,82	2,00 1,11 +0,25	1,93 1,07 +0,17	1,80 1 0	0,193	0,791	2,82	0,055	0,549
Leukocytes Blood, $10^9/L$	12,55 0,99 -0,02	10,51 0,83 -0,36	11,53 0,91 -0,19	12,68 1 0	0,165	0,927	0,85	0,479	0,669
Eosinophiles Spleen, %	1,40 0,93 -0,09	1,73 1,16 +0,22	1,13 0,76 -0,34	1,50 1 0	0,169	0,903	1,15	0,343	0,747
NK Lymphocytes Blood,	14,8 0,95	16,3 1,04	16,4 1,05	15,6 1	0,179	0,853	1,83	0,161	0,099

%	-0,30	+0,23	+0,26	0					
Phagocytic Index	2,75	2,83	2,83	2,90	0,162	0,941	0,67	0,579	0,603
Monocytes	0,95	0,98	0,98	1					
%	-0,21	-0,10	-0,10	0					
Spleen Mass Index, mg/100g Body Mass	294	268	309	312	0,190	0,806	2,57	0,071	0,470
	0,94	0,86	0,99	1					
	-0,18	-0,44	-0,03	0					
Lymphoblastes Spleen, %	3,80	4,00	4,40	3,90	0,182	0,838	2,06	0,125	0,419
	0,97	1,03	1,13	1					
	-0,08	+0,08	+0,42	0					
Lymphocytes Thymus, %	69,3	68,2	69,5	70,3	0,188	0,813	2,45	0,081	0,417
	0,99	0,97	0,99	1					
	-0,43	-0,88	-0,33	0					
Endotheliocytes Thymus, %	3,00	2,47	2,53	2,60	0,172	0,887	1,37	0,269	0,507
	1,15	0,95	0,97	1					
	+0,41	-0,14	-0,07	0					

Таблиця 5.13. Підсумок покрокового аналізу імунних змінних, ранжованих за критерієм Δ

Variables currently in the model	F to enter	p-level	Δ	F-value	p-level
Microbial Count Neutrophils, Bac/Phag	2,64	0,060	0,853	2,64	0,060
Monocytes Blood, %	4,43	0,008	0,658	3,49	0,004
Eosinophils Blood, %	2,63	0,062	0,558	3,23	0,002
Phagocytic Index Neutrophils, %	2,10	0,114	0,487	2,97	0,001
Entropy Leukocytogram	1,79	0,163	0,431	2,76	0,001
Macrophages Spleen, %	1,87	0,150	0,380	2,64	0,001
Plasmocytes Thymus, %	1,87	0,150	0,333	2,57	0,001
Leukocytes Blood, 10⁹/L	1,24	0,309	0,304	2,41	0,001
Eosinophiles Spleen, %	1,07	0,372	0,280	2,26	0,002
NK Lymphocytes Blood, %	1,07	0,372	0,258	2,14	0,002
Phagocytic Index Monocytes, %	1,38	0,266	0,231	2,08	0,003
Spleen Mass Index, mg/100g Body Mass	1,09	0,367	0,211	2,00	0,003
Lymphoblastes Spleen, %	1,12	0,354	0,192	1,94	0,004
Lymphocytes Thymus, %	1,28	0,299	0,172	1,90	0,005
Endotheliocytes Thymus, %	1,37	0,269	0,153	1,88	0,005

Для повноти картини приводимо імунні параметри, не включені у модель (Табл. 14-17).

Таблиця 5.14. Імунні змінні тимуса, не включені у модель

Variables	Groups (n)				Parameters of Wilks' Statistics				
	Daily Water (10)	Myroslava (15)	Khrystyna (15)	Intact rats (10)	Wilks' Δ	Partial Δ	F to enter	p-level	Tolerance
Thymus Mass Index, mg/100g Body Mass	32,4	27,0	27,6	28,5	0,149	0,976	0,25	0,860	0,677
	1,14	0,95	0,97	1					
	+0,34	-0,13	-0,08	0					
Lymphoblastes Thymus, %	7,22	6,93	6,93	7,40	0,148	0,968	0,34	0,796	0,801
	0,98	0,94	0,94	1					
	-0,21	-0,55	-0,55	0					
Reticulocytes Thymus, %	4,44	5,13	4,53	4,70	0,141	0,920	0,90	0,454	0,573
	0,95	1,09	0,96	1					
	-0,15	+0,25	-0,10	0					
Epitheliocytes Thymus, %	8,78	9,80	9,53	8,80	0,147	0,964	0,38	0,767	0,357
	1,00	1,11	1,08	1					

%	-0,01	+0,50	+0,37	0					
Macrophages Thymus, %	3,00 1,11 +0,22	3,47 1,28 +0,57	3,00 1,11 +0,22	2,70 1 0	0,143	0,936	0,71	0,555	0,632
Hassal's corpuscles Thymus, %	1,83 1,08 +0,25	2,00 1,18 +0,56	2,03 1,20 +0,62	1,70 1 0	0,144	0,941	0,65	0,588	0,578
Entropy Thymocytogram	0,560 1,04 +0,61	0,568 1,05 +0,85	0,551 1,02 +0,35	0,538 1 0	0,151	0,987	0,13	0,941	0,031

Таблиця 5.15. Імунні змінні селезінки, не включені у модель

Variables	Groups (n)				Parameters of Wilks' Statistics				
	Daily Water (10)	Myroslava (15)	Khrystyna (15)	Intact rats (10)	Wilks' Λ	Partial Λ	F to enter	p-level	Tolerance
Lymphocytes Spleen, %	48,2 0,99 -0,18	48,8 1,00 +0,04	48,2 0,99 -0,18	48,7 1 0	0,146	0,954	0,50	0,685	0,647
Plasmocytes Spleen, %	2,00 0,80 -0,32	1,73 0,69 -0,49	1,80 0,72 -0,44	2,50 1 0	0,144	0,941	0,65	0,590	0,450
Reticulocytes Spleen, %	14,8 1,03 +0,26	14,7 1,03 +0,23	15,4 1,08 +0,58	14,3 1 0	0,148	0,968	0,35	0,792	0,568
Fibroblastes Spleen, %	7,90 0,96 -0,14	8,07 0,98 -0,06	7,87 0,96 -0,16	8,20 1 0	0,152	0,993	0,08	0,973	0,746
Microphages Spleen, %	12,8 0,98 -0,14	13,0 1,00 0,00	12,9 0,99 -0,09	13,0 1 0	0,151	0,986	0,15	0,930	0,621
Entropy Splenocytogram	0,750 1,00 -0,11	0,750 1,00 -0,11	0,749 0,99 -0,14	0,753 1 0	0,149	0,972	0,29	0,831	0,494

Таблиця 5.16. Імунні змінні крові, не включені у модель

Variables	Groups (n)				Parameters of Wilks' Statistics				
	Daily Water (10)	Myroslava (15)	Khrystyna (15)	Intact rats (10)	Wilks' Λ	Partial Λ	F to enter	p-level	Tolerance
Blast Transformation T-Lymphocytes Blood, %	78,5 1,00 -0,04	73,4 0,93 -0,75	76,8 0,97 -0,28	78,9 1 0	0,150	0,980	0,21	0,891	0,623
T helper Lymphocytes Blood, %	30,5 0,97 -0,32	30,7 0,97 -0,27	30,6 0,97 -0,29	31,5 1 0	0,152	0,997	0,03	0,991	0,711
T cytolytic Lymphocytes Blood, %	15,8 0,99 -0,08	15,6 0,98 -0,17	16,7 1,05 +0,31	16,0 1 0	0,144	0,942	0,64	0,595	0,655
B Lymphocytes Blood, %	16,7 1,04 +0,24	16,2 1,01 +0,07	15,9 1,00 -0,02	16,0 1 0	0,148	0,970	0,32	0,813	0,647
Plasmocytes Blood, %	0,86 1,84 +0,85	0,78 1,66 +0,66	0,93 1,97 +0,98	0,47 1 0	0,142	0,931	0,77	0,521	0,450
0-Lymphocytes Blood, %	23,5 1,06 +0,21	22,1 0,99 -0,02	20,7 0,93 -0,24	22,2 1 0	0,141	0,925	0,83	0,486	0,532
Entropy	0,887	0,886	0,881	0,887	0,145	0,951	0,53	0,665	0,516

Immunocytoqram	1,02 +0,76	1,01 +0,65	1,01 +0,37	1 0					
-----------------------	---------------	---------------	---------------	--------	--	--	--	--	--

Таблиця 5.17. Параметри лейкоцитограми і фагоцитозу, не включені у модель

Variables	Groups (n)				Parameters of Wilks' Statistics				
	Daily Water (10)	Myroslava (15)	Khrystyna (15)	Intact rats (10)	Wilks' Λ	Partial Λ	F to enter	p-level	Tolerance
Pan Lymphocytes Blood, %	61,1 1,01 +0,04	59,7 0,98 -0,10	59,1 0,97 -0,17	60,7 1 0	0,146	0,955	0,48	0,696	0,633
Basophiles Blood, %	0,30 1,00 0,00	0,40 1,33 +0,21	0,47 1,56 +0,35	0,30 1 0	0,144	0,940	0,66	0,582	0,626
Rod-shaped Neutrophils Blood, %	3,20 0,89 -0,37	3,20 0,89 -0,37	3,27 0,91 -0,31	3,60 1 0	0,152	0,993	0,08	0,972	0,697
Polymorphonuclear Neutrophils Blood, %	27,4 1,05 +0,21	28,3 1,09 +0,34	27,9 1,07 +0,28	26,0 1 0	0,145	0,950	0,54	0,657	0,709
Killing Index Neutrophils, %	51,9 1,02 +0,19	53,4 1,05 +0,42	55,9 1,10 +0,81	50,7 1 0	0,143	0,934	0,74	0,539	0,758
Microbial Count Monocytes, Bacteria/Phagocyte	3,8 0,76 -0,64	4,8 0,97 -0,08	4,9 0,98 -0,05	5,0 1 0	0,145	0,948	0,57	0,638	0,322

Розпізнавальна інформація, що міститься у 15 змінних, сконденсована у 3 канонічних дискримінантних коренях (табл. 5.18). При цьому перший корінь містить 53,6% дискримінантних можливостей ($r^*=0,774$; Wilks' $\Lambda=0,153$; $\chi^2_{(45)}=74$; $p=0,004$), другий - 34,2% ($r^*=0,698$; Wilks' $\Lambda=0,381$; $\chi^2_{(28)}=38$; $p=0,097$), третій - 12,2% ($r^*=0,506$; Wilks' $\Lambda=0,744$; $\chi^2_{(13)}=12$; $p=0,553$).

Розрахунок значень дискримінантних коренів для кожної тварини за нестандартизованими коефіцієнтами і константами (табл. 5.18) уможлиблює візуалізацію кожного щура в інформаційному просторі коренів (рис. 5.3).

Таблиця 5.18. Стандартизовані і нестандартизовані коефіцієнти і константи для змінних та власні числа долі коренів

Variables	Coefficients			Standardized			Raw		
	Root 1	Root 2	Root 3	Root 1	Root 2	Root 3	Root 1	Root 2	Root 3
Microbial Count Neutrophils, Bac/Phag	2,425	-0,709	0,482	1,831	-0,535	0,364			
Monocytes Blood, %	0,821	-1,821	-0,219	0,336	-0,746	-0,090			
Eosinophiles Blood, %	0,453	-0,467	0,121	0,222	-0,228	0,059			
Phagocytic Index Neutrophils, %	-1,017	-0,249	0,099	-0,260	-0,064	0,025			
Entropy Leukocytoqram	0,523	0,456	0,407	8,584	7,483	6,668			
Macrophages Spleen, %	-0,715	-0,610	-0,111	-0,393	-0,335	-0,061			
Plasmocytes Thymus, %	-0,744	-0,274	0,223	-0,972	-0,358	0,292			
Leukocytes Blood, $10^9/L$	0,343	-0,278	-0,084	0,071	-0,058	-0,017			
Eosinophiles Spleen, %	-0,086	0,066	0,695	-0,101	0,078	0,814			
NK Lymphocytes Blood, %	1,123	1,199	0,298	0,513	0,548	0,136			

Phagocytic Index Monocytes, %	-0,328	-0,215	-0,201	-0,375	-0,246	-0,230
Spleen Mass Index, mg/100g Body Mass	0,664	0,257	-0,678	0,010	0,004	-0,010
Lymphoblastes Spleen, %	0,564	0,274	-0,788	0,407	0,198	-0,569
Lymphocytes Thymus, %	-0,615	-0,659	0,207	-0,248	-0,266	0,084
Endotheliocytes Thymus, %	-0,358	-0,519	0,253	-0,394	-0,571	0,278
			Constants	7,663	22,85	-12,10
			Eigenvalues	1,495	0,951	0,345
			Proportions	0,536	0,342	0,122

Як бачимо, вздовж осі першого кореня (рис. 5.3 зверху) імунні кластери інтактних і контрольних щурів локалізовані на протилежних полюсах.

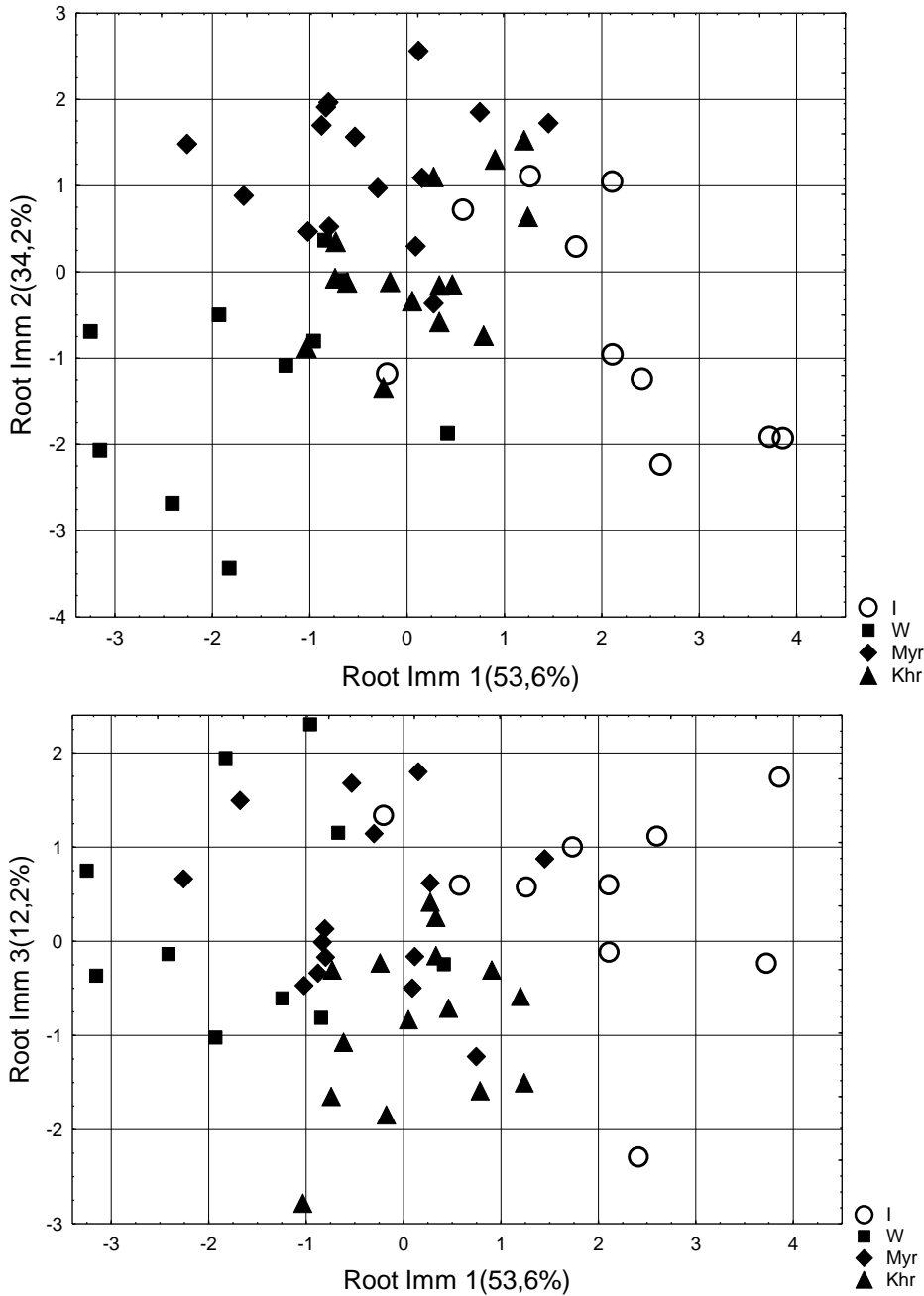


Рис. 5.3. Індивідуальні величини першого і другого (зверху) та першого і третього (знизу) коренів імунних параметрів інтактних щурів (o) та напоюваних водою з крану чи мінеральними водами “Мирослава” і “Христина”

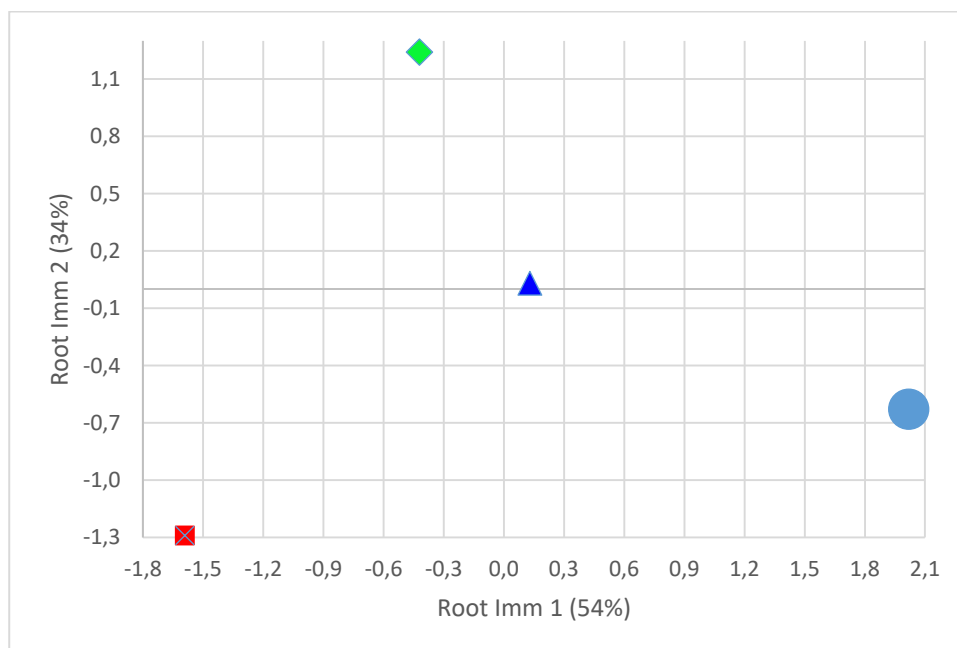
Це відображує стресорну **активацію** 4 параметрів і **супресію** 2 параметрів, які нівелюються або мінімізуються приблизно однаковою мірою обидвома мінеральними водами (табл. 5.19).

Відмінності між імунотропними ефектами обох мінеральних вод візуалізуються вздовж осей другого і третього коренів.

Зокрема, топ позиція кластера води “Мирослава” вздовж осі другого кореня відображує максимальну для вибірки **супресію** 5 параметрів і **активацію** натуральних кілерів, переважаючу таку під впливом води “Христина”.

З іншого боку, найнижча позиція кластера води “Христина” вздовж осі третього кореня (рис. 5.3 знизу) відображує максимальні для вибірки **зниження** ентропії лейкоцитограми і вмісту в селезінці еозинофілів та **підвищення** вмісту в ній лімфобластів.

Окремішність всіх чотирьох груп щурів чіткіше видно при їх обмеженні стандартними відхиленнями (рис. 5.4).



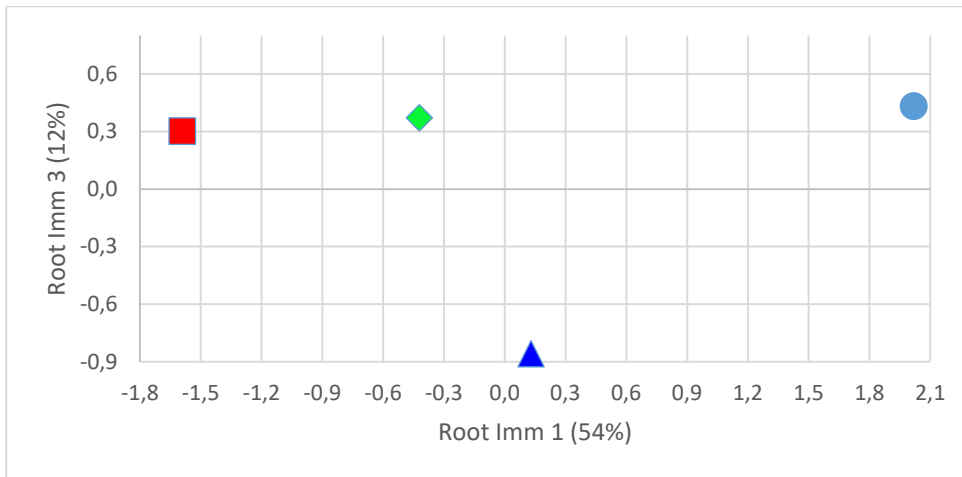


Рис. 5.4. Середні величини (Mean±SD) першого і другого (зверху) та першого і третього (знизу) коренів, які містять інформацію про імунні змінні інтактних щурів (O) і навантажуваних водою з крану та мінеральними водами “Мирослава” і “Христина”

Не зовсім чітке розмежування груп (вода “Христина”) документується обчисленням віддалей Mahalanobis (табл. 5.20).

Таблиця 5.20. Квадрати віддалей Mahalanobis між групами (над діагоналлю) та значення критерію F(df=15) і р-рівня (під діагоналлю)

Groups	I (10)	DW (10)	Myr (15)	Khr (15)
Intact rats (I)	0,0	13,4	9,44	5,64
Daily Water (DW)	3,12 ,003	0,0	7,77	6,03
Water “Myroslava” (Myr)	2,63 ,011	2,16 ,033	0,0	3,29
Water “Khrystyna” (Khr)	1,57 ,139	1,68 ,108	1,14 ,361	0,0

Точність ретроспективної класифікації (табл. 5.21 і 5.22) окремих груп виявилась в діапазоні 70-86,7%, що теж недостатньо вражаюче.

Таблиця 5.21. Коефіцієнти та константи для класифікаційних функцій

Variables currently in the model	Intact rats	Daily Water	Myroslava	Khrystyna
Microbial Count Neutrophils, Bac/Phag	-5,543	-11,84	-11,03	-9,811
Monocytes Blood, %	-14,03	-14,73	-16,23	-15,03
Eosinophiles Blood, %	7,771	7,116	6,800	7,128
Phagocytic Index Neutrophils, %	15,53	16,51	16,05	15,95
Entropy Leukocytogram	94,33	57,53	86,99	74,49
Macrophages Spleen, %	9,139	10,79	9,474	9,738
Plasmocytes Thymus, %	46,53	50,23	48,21	47,75
Leukocytes Blood, 10 ⁹ /L	1,045	0,829	0,765	0,896
Eosinophils Spleen, %	26,64	26,84	26,98	25,83
NK Lymphocytes Blood, %	31,69	29,46	31,46	30,91
Phagocytic Index Monocytes, %	2,796	4,343	3,265	3,638
Spleen Mass Index, mg/100g Body Mass	-0,063	-0,098	-0,078	-0,066
Lymphoblastes Spleen, %	-15,83	-17,35	-16,42	-15,73

Lymphocytes Thymus, %	23,84	24,89	23,94	24,02
Endotheliocytes Thymus, %	23,92	25,68	23,79	23,93
Constants	-1714	-1755	-1688	-1696

Таблиця 5.22. Матриця класифікації

Рядки: спостережувані класифікації, стовпці: прогнозовані класифікації

Groups	Percent correct	I	DW	Myr	Khr
		p=,20	p=,20	p=,30	p=,30
Intact rats (I)	70,0	7	1	2	
Daily Water (DW)	70,0	0	7	1	2
Myroslava (Myr)	80,0	0	0	12	3
Khrystyna (Khr)	86,7	0	0	2	13
Total	78,0	7	10	33	

Отже, специфічність імуномодулюючих ефектів мінеральних вод за сукупністю дискримінантних змінних недостатньо значуща.

5.3. Патерни специфічних імуотропних ефектів

З огляду на недостатньо високу точність дискримінації і класифікації надалі було застосовано інший підхід. Він полягає у створенні 6 патернів Z-величин імунних параметрів, як відібраних за підсумком дискримінантного аналізу, так і не включених у дискримінантну модель (табл. 5.23).

Обчислення алгебраїчної різниці між Z-величинами імунних параметрів в експериментальних і контрольній групах дозволяє оцінити парціальні (perse) імуотропні ефекти мінеральних вод (рис. 5.5 і 5.6).

Таблиця 5.23. Матриця факторної структури (кореляції змінні-канонічні корені) та середні величини коренів і Z-величини імунних змінних

	Correlations Variables-Roots			Daily Water	Myro Slava	Khry styna	Intact rats
	R1	R2	R3				
Root 1 (53,6%)				-1,59	-0,42	+0,13	+2,02
Plasmocytes Thymus	-0,201	-0,118	0,097	+0,82	+0,25	+0,25	0
Macrophages Spleen	-0,147	-0,184	-0,064	+0,75	+0,02	+0,15	0
Phagocytic Index Neutrophils	-0,131	-0,244	0,126	+0,56	-0,13	-0,03	0
Endotheliocytes Thymus	-0,080	-0,180	0,082	+0,41	-0,14	-0,10	0
Entropy Immunocytogram				+0,76	+0,65	+0,37	0
Thymus Mass Index				+0,34	-0,13	-0,08	0
B Lymphocytes Blood				+0,24	+0,07	-0,02	0
Monocytes Blood	0,061	0,086	-0,213	-0,20	+0,02	+0,09	0
Phagocytic Index Monocytes	0,044	0,017	0,003	-0,21	-0,10	-0,01	0
Microbial Count Monocytes				-0,64	-0,08	-0,05	0
Root 2 (34,0%)				-1,29	+1,24	+0,03	-0,63
Microbial Count Neutrophils	0,137	-0,350	0,285	-0,21	-0,70	-0,54	0
Lymphocytes Thymus	0,164	-0,243	-0,113	-0,43	-0,88	-0,30	0
Spleen Mass Index	0,119	-0,195	-0,240	-0,18	-0,44	0,00	0
Leukocytes Blood	0,041	-0,187	0,030	-0,02	-0,36	-0,15	0
Eosinophils Blood	0,138	-0,153	-0,026	-0,27	-0,42	-0,20	0
Blast Transformation T-Lym				-0,04	-0,75	-0,28	0

Plasmocytes Spleen				-0,32	-0,49	-0,44	0
NK Lymphocytes Blood	0,072	0,242	-0,244	-0,30	+0,23	+0,15	0
Epitheliocytes Thymus				-0,01	+0,50	+0,37	0
Macrophages Thymus				+0,22	+0,57	+0,22	0
Reticulocytes Thymus				-0,15	+0,25	-0,10	0
Entropy Thymocytogram				+0,61	+0,85	+0,35	0
Root 3 (12,4%)	R1	R2	R3	+0,30	+0,37	-0,86	+0,43
Entropy Leukocytogram	0,132	0,142	0,439	-0,66	-0,07	-0,76	0
Eosinophils Spleen	-0,011	0,146	0,422	-0,09	+0,22	-0,33	0
0-Lymphocytes Blood				+0,21	-0,02	-0,24	0
Lymphoblastes Spleen	0,021	0,056	-0,281	-0,08	+0,08	+0,38	0
Killing Index Neutrophils				+0,19	+0,42	+0,81	0
T cytolytic Lymphocytes				-0,08	-0,17	+0,31	0
Reticulocytes Spleen				+0,26	+0,23	+0,58	0

Перший патерн (рис. 5.5) відображує, як обидві мінеральні води однаковою мірою відвертають стрес-індуковане підвищення маси тимуса і вмісту в тимоцитограмі плазмоцитів і ендотеліоцитів, в спленоцитограмі – макрофагів, в імуноцитограмі – В-лімфоцитів і її ентропії, а також фагоцитарного індексу нейтрофілів крові.

З іншого боку (другий патерн), вони запобігають стрес-індуковане зниження вмісту в крові моноцитів та активності і інтенсивності фагоцитозу ними бактерій.

Третій патерн відображує, як вода “Мирослава” суттєво поглиблює стрес-індуковане зменшення вмісту в тимоцитограмі лімфобластів, маси селезінки і вмісту в спленоцитограмі плазмоцитів, вмісту в крові лейкоцитів в цілому і еозинофілів зокрема, а також інтенсивності фагоцитозу бактерій нейтрофілами і трансформації Т-лімфоцитів в бласти. Натомість вода ”Христинаа” майже не потенціює вплив стресу на перелічені параметри.

Четвертий патерн демонструє, що нечутливі до стресу імунні параметри (вміст лімфобластів і ретикулоцитів в спленоцитограмі, цитолітичні Т-лімфоцити, а також бактерицидність нейтрофілів крові) зростають (вміст 0-лімфоцитів знижується) під впливом мінеральних вод, причому вода “Христина” значно активніша, ніж вода “Мирослава”.

Натомість вода “Мирослава” значно активніша, ніж вода “Христина” стосовно підвищення вмісту в тимоцитограмі епітеліоцитів, макрофагів і ретикулоцитів, а також НК лімфоцитів в крові.

Крім того, на ентропію лейкоцитограми і тимоцитограми, а також вміст еозинофілів в спленоцитогамі вода “Христина” чинить протилежний супресорний вплив.

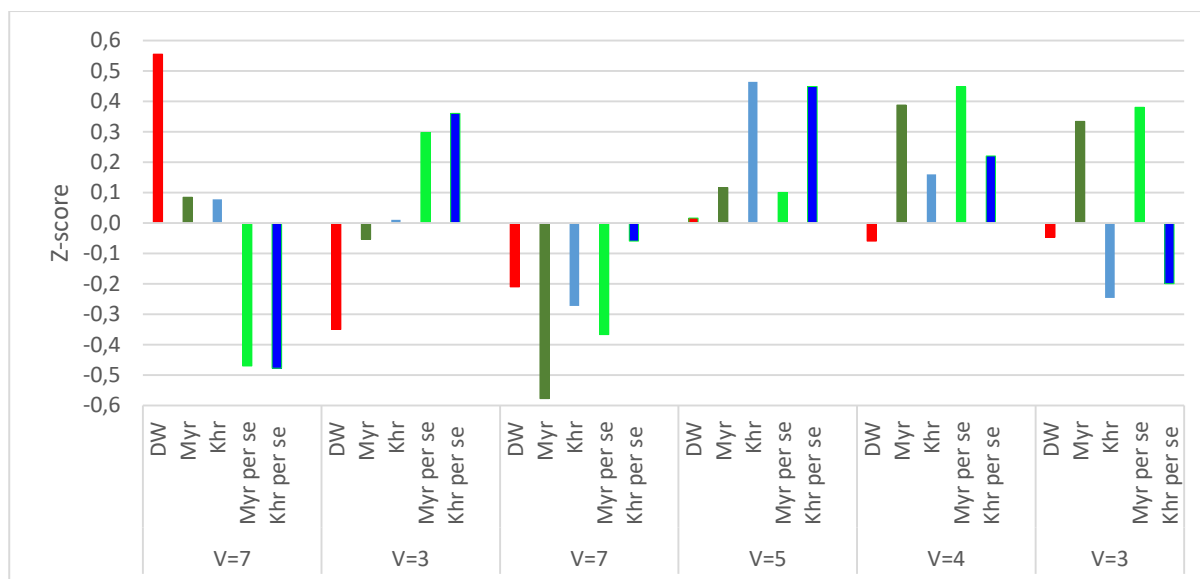


Рис. 5.5. Патерни (V – кількість змінних) імунотропних ефектів щоденної води і мінеральних вод "Мирослава" і "Христина" та змодельовані парціальні ефекти мінеральних вод "Мирослава" і "Христина"

Описані особливості власних імунотропних ефектів мінеральних вод, змодельованих шляхом обчислення алгебраїчних різниць між експериментальними і контрольною групами, візуалізовані у вигляді двох профілів (рис. 5.6).

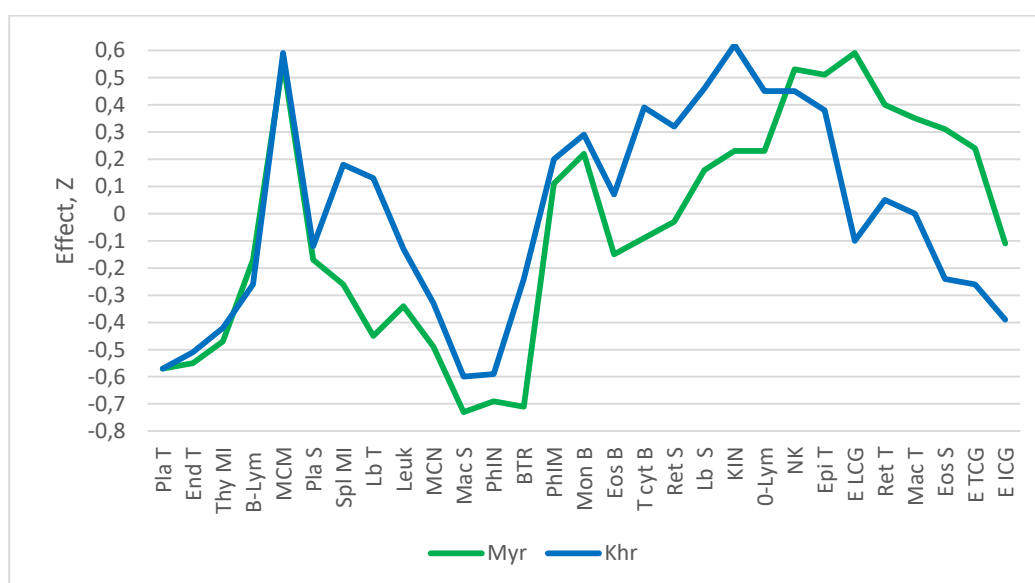


Рис. 5.6. Профілі змодельованих власних імунотропних ефектів мінеральних вод "Мирослава" і "Христина"

Складається враження, що вода “Христина” спричиняє більш відчутну імуномодуляцію, ніж вода “Мирослава”.

РЕЗЮМЕ

Мінеральні води “Мирослава” і “Христина”, попри дворазову різницю в мінералізації, чинять подібні впливи на констеляцію 12 імунних параметрів здорових щурів-самок. Разом з тим, стосовно констеляції інших 15 імунних параметрів ефекти відмінні.

РОЗДІЛ 6

ІНТЕГРАЛЬНІ ЕФЕКТИ МІНЕРАЛЬНИХ ВОД “МИРОСЛАВА” І “ХРИСТИНА” НА НЕЙРОЕНДОКРИННО-ІМУННИЙ КОМПЛЕКС І МЕТАБОЛІЗМ

З метою виявлення інтегральних ефектів мінеральних вод на заключному етапі аналізу були піддані всі зареєстровані параметри тварин.

6.1. Дискримінантний аналіз специфічних інтегральних ефектів

Методом дискримінантного аналізу виявлено 7 **ендокринних**, 15 **імуних** і 9 **метаболических** параметрів (табл. 6.1 і 6.2), за сукупністю яких групи твариністотно відрізняються одна від одної.

Таблиця 6.1. Підсумок аналізу дискримінантних функцій для параметрів нейроендокринно-імуного комплексу і метаболізму

Step 31, N of Variables currently in the model: 31; Grouping: 4 groups

Wilks' Lambda: 0,00387; approx. $F_{(93)}=2,83$; $p=0,0001$

Variables currently in the model	Groups (n)				Parameters of Wilks' Statistics				
	Khrystyna (15)	Myroslava (15)	Daily Water (10)	Intact rats (10)	Wilks' Λ	Partial Λ	F-remove	p-level	Tolerance
Calcium Plasma, mM/L	2,51 0,75 -0,83	2,91 0,87 -0,43	2,08 0,62 -1,24	3,35 1 0	0,004	0,910	0,52	0,672	0,361
Superoxide Dismutase Erythrocytes, un/mL	57,7 0,99 -0,03	49,9 0,86 -0,75	58,2 1,00 +0,02	58,0 1 0	0,005	0,814	1,22	0,335	0,263
Microbial Count Neutrophils, Bacteria/Phagocyte	7,6 0,88 -0,54	7,3 0,84 -0,70	8,2 0,95 -0,21	8,6 1 0	0,005	0,822	1,16	0,357	0,070
Sodium Excretion, $\mu\text{M}/24\text{h}\cdot 100\text{ g Body Mass}$	271 2,01 +1,62	167 1,24 +0,39	76 0,56 -0,70	135 1 0	0,005	0,782	1,49	0,255	0,057
Monocytes Blood, %	5,07 1,06 +0,09	4,87 1,01 +0,02	4,20 0,88 -0,20	4,80 1 0	0,006	0,655	2,81	0,073	0,053
Eosinophiles Blood, %	4,00 0,87 -0,20	3,33 0,72 -0,42	3,80 0,83 -0,27	4,60 1 0	0,007	0,550	4,37	0,020	0,267
Potassium Plasma, mM/L	3,33 0,79 -1,27	3,42 0,81 -1,15	3,54 0,84 -0,98	4,23 1 0	0,006	0,647	2,91	0,067	0,344
(Cap/Pp) ^{0,5} as Parathyroid Activity	1,75 0,68 -0,70	1,91 0,75 -0,56	1,58 0,62 -0,84	2,56 1 0	0,008	0,478	5,82	0,007	0,181
Testosterone Plasma, nM/L	4,50 1,15 +0,53	4,97 1,27 +0,98	6,04 1,54 +1,97	3,93 1 0	0,007	0,518	4,96	0,013	0,193
NK Lymphocytes Blood, %	16,1 1,03 +0,15	16,3 1,04 +0,23	14,8 0,95 -0,30	15,6 1 0	0,006	0,698	2,30	0,116	0,043
Malondialdehyde Urine,	96 1,04	88 0,95	75 0,81	92 1	0,007	0,528	4,77	0,015	0,127

µM/L	+0,09	-0,10	-0,40	0					
Leukocytes Blood, 10⁹/L	11,76 0,93 -0,15	10,51 0,83 -0,36	12,55 0,99 -0,02	12,68 1 0	0,004	0,920	0,47	0,710	0,510
Spleen Mass Index, mg/100g Body Mass	312 1,00 0,00	268 0,86 -0,44	294 0,94 -0,18	312 1 0	0,004	0,902	0,58	0,635	0,365
Amylase Activity Urine, g/h•L	204 1,01 +0,02	204 1,01 0,04	217 1,07 +0,26	202 1 0	0,009	0,437	6,86	0,003	0,092
Katalase Activity Plasma, µM/h•L	128 1,24 +0,88	122 1,18 +0,67	148 1,43 +1,58	103 1 0	0,007	0,556	4,25	0,022	0,219
Chloride Excretion, µM/24h•100 g Body Mass	244 1,69 +1,02	195 1,35 +0,51	107 0,74 -0,38	144 1 0	0,007	0,552	4,34	0,020	0,062
Triiodothyronine Plasma, nM/L	2,38 1,11 +0,42	2,31 1,08 +0,30	2,11 0,99 -0,05	2,14 1 0	0,006	0,677	2,55	0,092	0,045
Corticosterone Plasma, nM/L	460 0,96 -0,17	365 0,76 -0,92	383 0,80 -0,78	482 1 0	0,006	0,684	2,46	0,100	0,332
Glucose Plasma, mM/L	5,22 1,05 +0,25	5,55 1,12 +0,55	5,49 1,11 +0,49	4,95 1 0	0,006	0,641	2,98	0,063	0,265
Phagocytic Index Monocytes %	2,89 1,00 -0,01	2,83 0,98 -0,10	2,75 0,95 -0,21	2,90 1 0	0,006	0,687	2,43	0,103	0,269
Sodium Erythrocytes, mM/L	24,2 1,10 +0,51	21,8 0,99 -0,04	22,6 1,03 +0,13	22,0 1 0	0,006	0,600	3,56	0,038	0,116
Amylase Activity Plasma, g/h•L	163 1,07 +0,46	155 1,02 +0,14	154 1,02 +0,10	152 1 0	0,005	0,717	2,10	0,140	0,266
Macrophages Spleen, %	8,1 1,03 +0,15	7,9 1,00 +0,02	9,1 1,15 +0,75	7,9 1 0	0,005	0,759	1,70	0,208	0,247
Phagocytic Index Neutrophils, %	69,4 1,00 -0,03	68,9 0,99 -0,13	71,9 1,03 +0,56	69,5 1 0	0,007	0,533	4,67	0,016	0,092
Reticular Zone of Adrenal Cortex, µM	42 0,98 -0,12	44 1,04 +0,20	40 0,95 -0,29	43 1 0	0,006	0,609	3,42	0,043	0,219
Entropy Leukocytogram	0,551 0,93 -0,76	0,592 0,99 -0,07	0,557 0,94 -0,66	0,596 1 0	0,006	0,622	3,24	0,050	0,295
Plasmocytes Thymus, %	2,00 1,11 +0,25	2,00 1,11 +0,25	2,44 1,36 +0,82	1,80 1 0	0,006	0,690	2,40	0,106	0,300
Eosinophiles Spleen, %	1,14 0,76 -0,33	1,73 1,16 +0,22	1,40 0,93 -0,09	1,50 1 0	0,006	0,684	2,46	0,100	0,352
Glomerular Zone of Adrenal Cortex, µM	185 0,96 -0,18	182 0,94 -0,25	207 1,07 +0,29	193 1 0	0,006	0,651	2,87	0,069	0,298
(Ku/Nau)^{0,5} as Mineralocorticoid Activity	1,42 0,99 -0,02	1,37 0,95 -0,08	2,34 1,63 +1,09	1,44 1 0	0,005	0,781	1,49	0,254	0,172
Magnesium Urine, mM/L	2,89 1,13 +0,18	2,49 0,97 -0,04	2,34 0,91 -0,12	2,56 1 0	0,005	0,818	1,19	0,346	0,118

Таблиця 6.2. Підсумок покрокового аналізу параметрів нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму, ранжованих за критерієм Λ

Variables currently in the model	F to enter	p-level	Λ	F-value	p-level
Calcium Plasma, mM/L	4,49	0,008	0,773	4,49	0,008
Superoxide Dismutase Erythrocytes, un/mL	4,18	0,011	0,605	4,29	0,001
Microbial Count Neutrophils, Bac/Phag	3,38	0,027	0,492	4,03	10 ⁻⁴
Sodium Excretion, $\mu\text{M}/24\text{h}\cdot 100\text{ g Body Mass}$	3,88	0,015	0,387	4,10	10 ⁻⁴
Monocytes Blood, %	3,07	0,038	0,317	4,00	10 ⁻⁵
Eosinophiles Blood, %	2,49	0,074	0,268	3,83	10 ⁻⁵
Potassium Plasma, mM/L	2,04	0,124	0,233	3,63	10 ⁻⁵
(Cap/Pp) ^{0,5} as Parathyroid Activity	2,68	0,060	0,193	3,62	10 ⁻⁵
Testosterone Plasma, nM/L	2,07	0,121	0,166	3,51	10 ⁻⁵
NK Lymphocytes Blood, %	2,21	0,103	0,141	3,46	10 ⁻⁶
Malondialdehyde Urine, $\mu\text{M}/\text{L}$	2,37	0,087	0,118	3,46	10 ⁻⁶
Leukocytes Blood, 10 ⁹ /L	1,69	0,186	0,103	3,36	10 ⁻⁶
Spleen Mass Index, mg/100g Body Mass	1,70	0,185	0,089	3,28	10 ⁻⁶
Amylase Activity Urine, g/h•L	1,79	0,168	0,077	3,23	10 ⁻⁶
Katalase Activity Plasma, $\mu\text{M}/\text{h}\cdot\text{L}$	1,25	0,307	0,069	3,12	10 ⁻⁵
Chloride Excretion, $\mu\text{M}/24\text{h}\cdot 100\text{ g Body Mass}$	1,74	0,179	0,059	3,09	10 ⁻⁵
Triiodothyronine Plasma, nM/L	1,57	0,217	0,051	3,04	10 ⁻⁵
Corticosterone Plasma, nM/L	1,55	0,224	0,044	3,00	10 ⁻⁵
Glucose Plasma, mM/L	1,31	0,292	0,038	2,93	10 ⁻⁵
Phagocytic Index Monocytes, %	1,38	0,270	0,033	2,89	10 ⁻⁵
Sodium Erythrocytes, mM/L	1,63	0,207	0,028	2,88	10 ⁻⁵
Amylase Activity Plasma, g/h•L	1,59	0,217	0,024	2,87	10 ⁻⁵
Macrophages Spleen, %	1,11	0,363	0,021	2,80	10 ⁻⁵
Phagocytic Index Neutrophils, %	1,27	0,308	0,018	2,76	10 ⁻⁵
Reticular Zone of Adrenal Cortex, μM	1,61	0,216	0,015	2,77	10 ⁻⁵
Entropy Leukocytogram	1,43	0,262	0,012	2,76	10 ⁻⁴
Plasmocytes Thymus, %	1,38	0,279	0,010	2,74	10 ⁻⁴
Eosinophiles Spleen, %	1,36	0,285	0,008	2,73	10 ⁻⁴
Glomerular Zone of Adrenal Cortex, μM	2,76	0,072	0,006	2,92	10 ⁻⁴
(Ku/Nau) ^{0,5} as Mineralocorticoid Activity	1,09	0,381	0,005	2,87	10 ⁻⁴
Magnesium Urine, mM/L	1,19	0,346	0,004	2,83	10 ⁻⁴

Розпізнавальна інформація 31 змінних надалі була згущена у трьох канонічних дискримінантних коренях (табл. 6.3 і 6.4). Перший корінь містить 53,0% дискримінантних можливостей ($r^*=0,950$; Wilks' $\Lambda=0,0039$; $\chi^2_{(93)}=175$; $p<10^{-6}$), другий - 28,9% ($r^*=0,914$; Wilks' $\Lambda=0,0397$; $\chi^2_{(60)}=100$; $p=0,0006$), третій - 18,1% ($r^*=0,871$; Wilks' $\Lambda=0,2406$; $\chi^2_{(29)}=45$; $p=0,030$).

Далі, згідно алгоритму, за параметрами, що приведені в табл 6.3, було розраховано індивідуальні величини дискримінантних коренів з наступною візуалізацією кожної тварини в інформаційному просторі коренів.

Таблиця 6.3. Стандартизовані і нестандартизовані коефіцієнти і константи для змінних та власні числа і долі коренів

Variables	Coefficients			Standardized			Raw		
	Root 1	Root 2	Root 3	Root 1	Root 2	Root 3	Root 1	Root 2	Root 3
Calcium Plasma, mM/L	0,485	-0,198	-0,058	0,593	-0,243	-0,071			
Superoxide Dismutase Erythrocytes, un/mL	-0,012	0,701	-0,625	-0,0013	0,079	-0,070			
Microbial Count Neutrophils, Bac/Phag	1,398	0,690	0,702	1,055	0,521	0,530			
Sodium Excretion, $\mu\text{M}/24\text{h}\cdot 100\text{ g}$	1,779	-0,952	0,524	0,010	-0,0055	0,0031			
Monocytes Blood,%	2,493	-0,441	-1,006	1,021	-0,180	-0,412			
Eosinophiles Blood,%	1,251	0,526	-0,241	0,612	0,257	-0,118			
Potassium Plasma,mM/L	1,027	0,285	-0,079	1,344	0,373	-0,104			
(Cap/Pp) ^{0.5} as Parathyroid Activity	1,245	-1,222	0,551	1,812	-1,779	0,802			
TestosteronePlasma, nM/L	1,136	-0,912	-0,913	0,549	-0,441	-0,442			
NK Lymphocytes Blood,%	-1,105	1,289	2,461	-0,505	0,589	1,125			
Malondialdehyde Urine, $\mu\text{M}/\text{L}$	0,765	1,886	0,528	0,023	0,058	0,016			
Leukocytes Blood, $10^9/\text{L}$	0,114	0,377	-0,188	0,024	0,078	-0,039			
SpleenMass Index,mg/100g Body Mass	0,181	0,436	0,327	0,0026	0,0063	0,0047			
Amylase ActivityUrine,g/h•L	-0,408	-2,591	0,686	-0,010	-0,065	0,017			
Katalase ActivityPlasma, $\mu\text{M}/\text{h}\cdot\text{L}$	-0,670	-1,366	-0,280	-14,41	-29,38	-6,018			
Chloride Excretion, $\mu\text{M}/24\text{h}\cdot 100\text{ g}$	-2,664	1,002	0,090	-0,018	0,0069	0,0006			
TriiodothyroninePlasma, nM/L	-2,288	1,660	0,354	-5,598	4,062	0,866			
CorticosteronePlasma, nM/L	-0,402	0,905	0,398	-0,0024	0,0055	0,0024			
Glucose Plasma,mM/L	-1,140	-0,337	0,335	-1,375	-0,407	0,405			
Phagocytic Index Monocytes, %	-0,764	0,094	-0,908	-0,874	0,108	-1,038			
Sodium Erythrocytes,mM/L	-0,591	1,534	1,238	-0,123	0,320	0,258			
Amylase ActivityPlasma,g/h•L	-0,523	0,715	0,714	-0,015	0,021	0,021			
Macrophages Spleen,%	-0,904	0,143	-0,541	-0,497	0,079	-0,298			
Phagocytic Index Neutrophils,%	-1,157	2,080	-0,598	-0,296	0,533	-0,153			
Reticular Zone of Adrenal Cortex, μM	-0,355	-1,414	-0,007	-0,033	-0,132	-0,001			
Entropy Leukocytogram	0,754	-0,931	0,244	12,37	-15,26	3,994			
Plasmocytes Thymus,%	-0,769	0,683	-0,384	-1,005	0,892	-0,503			
Eosinophiles Spleen,%	0,112	-0,958	0,397	0,131	-1,121	0,465			
Glomerular Zone of Adrenal Cortex, μM	0,273	1,032	-0,530	0,008	0,029	-0,015			
(Ku/Nau) ^{0.5} as Mineralocorticoid Activity	1,076	0,519	-0,008	1,128	0,544	-0,008			
Magnesium Urine,mM/L	1,208	0,111	-0,534	0,717	0,066	-0,317			
			Constants	26,74	-54,47	-16,66			
			Eigenvalues	9,26	5,06	3,16			
			Proportions	0,530	0,289	0,181			

Таблиця 6.4. Матриця факторної структури (кореляції змінні-канонічні корені) та середні величини коренів і Z-величини параметрів нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму

	Correlations Variables-Roots			Khrystyna	Myroslava	Daily Water	Intact rats
	R1	R2	R3				
Root 1 (53,0%)	R1	R2	R3	-1,96	-1,59	-0,41	+5,73
(Cap/Pp)^{0.5} as Parathyroid Act	0,148	-0,039	0,127	-0,70	-0,56	-0,84	0
Calcium Plasma	0,112	-0,084	0,212	-0,83	-0,43	-1,24	0
Potassium Plasma	0,149	-0,011	-0,003	-1,27	-1,15	-0,98	0
Microbial Count Neutrophils	0,118	0,040	-0,105	-0,54	-0,70	-0,21	0
Eosinophils Blood	0,061	0,057	0,006	-0,20	-0,42	-0,27	0
Glucose Plasma	-0,070	-0,074	-0,058	+0,25	+0,55	+0,49	0
Katalase Activity Plasma	-0,068	0,024	-0,120	+0,88	+0,67	+1,58	0
Amylase Activity Plasma	-0,029	0,038	0,027	+0,46	+0,14	+0,10	0
Root 2 (28,9%)	R1	R2	R3	+2,64	-2,92	+0,26	+0,15
Corticosterone Plasma	0,054	0,104	0,068	-0,17	-0,92	-0,78	0
SOD Erythrocytes	0,054	0,166	-0,082	-0,03	-0,75	+0,02	0

Sodium Erythrocytes	-0,030	0,087	0,021	+0,51	-0,04	+0,13	0
Spleen Mass Index	0,041	0,110	0,006	0,00	-0,44	-0,18	0
Leukocytes Blood	0,042	0,044	-0,056	-0,15	-0,36	-0,02	0
Eosinophils Spleen	0,015	-0,126	0,002	-0,33	+0,22	-0,09	0
Entropy Leukocytoqram	0,060	-0,114	0,061	-0,76	-0,07	-0,66	0
Root 3 (18,1%)	R1	R2	R3	+1,06	+0,78	-3,39	+0,63
Testosterone Plasma	-0,059	-0,033	-0,165	+0,53	+0,98	+1,97	0
(Ku/Nau)^{0,5} as MC Activity	-0,004	0,021	-0,228	-0,02	-0,08	+1,09	0
Glomerular ZAC	0,028	0,025	-0,136	-0,18	-0,25	+0,29	0
Phagocytic Index Neutrophils	0,007	0,021	-0,164	-0,03	-0,13	+0,56	0
Plasmocytes Thymus	-0,034	-0,011	-0,144	+0,25	+0,25	+0,82	0
Macrophages Spleen	-0,024	0,045	-0,127	+0,15	+0,02	+0,75	0
Amylase Activity Urine	-0,008	-0,000	-0,068	+0,02	0,04	+0,26	0
Triiodothyronine Plasma	-0,063	0,021	0,117	+0,42	+0,30	-0,05	0
Reticular ZAC	-0,000	-0,045	0,052	-0,12	+0,20	-0,29	0
Sodium Excretion	-0,062	0,095	0,183	+1,62	+0,39	-0,70	0
Chloride Excretion	-0,064	0,049	0,163	+1,02	+0,51	-0,38	0
Malondialdehyde Urine	0,004	0,037	0,115	+0,09	-0,10	-0,40	0
Magnesium Urine	-0,010	0,040	0,048	+0,18	-0,04	-0,12	0
NK Lymphocytes Blood	-0,036	-0,002	0,151	+0,15	+0,23	-0,30	0
Monocytes Blood	-0,014	0,029	0,084	+0,09	+0,02	-0,20	0
Phagocytic Index Monocytes	0,011	-0,001	0,026	-0,01	-0,10	-0,21	0

Як бачимо (рис. 6.1 зверху), вздовж осі першого кореня щурі як контрольної, так і обох основних груп, значно віддалені від інтактних тварин, тоді як їх проекції на вісь тісно перемішуються. Така диспозиція відображує зниження паратироїдної активності та рівня в плазмі кальцію і калію, а також еозинофілів в крові і інтенсивності фагоцитозу нейтрофілами бактерій – з одного боку, натомість підвищення рівнів в плазмі глюкози та активності каталази і амілази – з іншого боку. Описані зміни неспецифічні і спричинені, очевидно, адверсивним стресом.

Натомість групи, піддані водному навантаженню, досить чітко розмежовуються вздовж осі другого кореня. Найнижча позиція щурів, навантажуваних водою “Мирослава”, відображує максимальне зниження у них рівнів кортикостерону в плазмі, натрію і супероксиддисмутази в еритроцитах, лейкоцитів в крові та маси селезінки в поєднанні з максимальним вмістом в спленоцитограмі еозинофілів і максимальною ентропією лейкоцитограми. На протилежному полюсі осі знаходяться тварини, навантажувани водою “Христина”, а щурі контрольної групи посідають проміжну позицію. Очевидно, це ілюструє специфічність модулюючих ефектів мінеральних вод з різною мінералізацією.

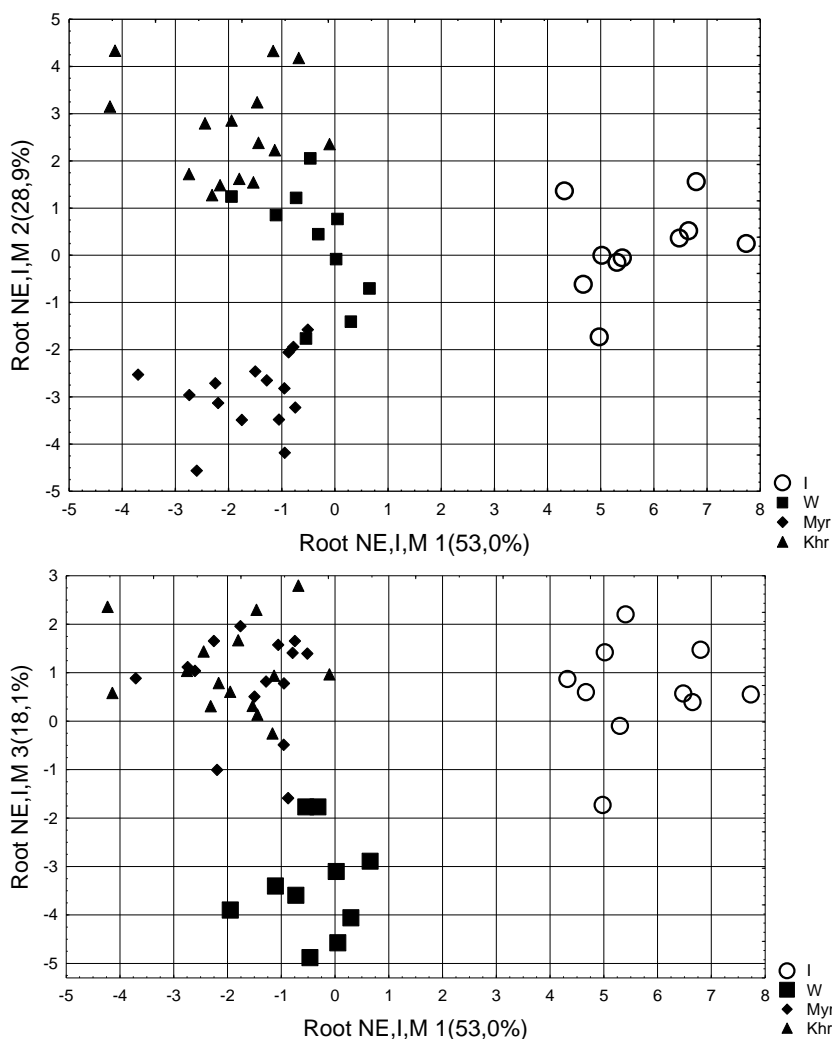


Рис. 6.1. Індивідуальні величини першого і другого (зверху) та першого і третього (знизу) коренів ендокринних, імунних і метаболічних параметрів інтактних щурів (o) та напоюваних **водою з крану** чи мінеральними водами **“Мирослава”** і **“Христина”**

Додаткове розмежування щурів контрольної групи відбувається вздовж осі третього кореня (рис. 6.1 знизу). Їх найнижча локалізація відображує підвищені або максимальні для вибірки рівні тестостерону, мінералокортикоїдної активності, товщини гломерулярної зони кори наднирників, амілазурії, фагоцитарного індексу нейтрофілів крові, а також вмісту плазмоцитів в тимусі і макрофагів в селезінці. З іншого боку, цей кластер характеризується зниженими або мінімальними для вибірки рівнями трийодтироніну, товщини ретикулярної зони кори наднирників, екскреції з сечею натрію і хлориду, концентрації в сечі магнію і малонового діальдегіду, а також фагоцитарного індексу моноцитів крові та вмісту в ній моноцитів і натуральних кілерів. Обидві мінеральні води

однаковою мірою запобігають зміни перелічених параметрів, що є проявом їх неспецифічного стрес-лімітуючого ефекту.

В цілому в інформаційному полі трьох коренів всі чотири групи тварин досить чітко відрізняються одна від одної, що документується віддалами Магаланобіса (табл. 6.5).

Таблиця 6.5. Квадрати віддалей Mahalanobis між групами (над діагоналлю) та значення критерію F(df=31) і p-рівня (під діагоналлю)

Groups	I (10)	DW (10)	Myr (15)	Khr (15)
Intact rats (I)	0,0	54	63	65
Daily Water (DW)	3,03 ,011	0,0	29	28
Water "Myroslava" (Myr)	4,25 ,002	1,95 ,080	0,0	31
Water "Khrystyna" (Khr)	4,41 ,001	1,88 ,092	2,61 ,023	0,0

Застосування класифікаційних функцій (табл.6.6) дозволяє ретроспективно ідентифікувати приналежність тварини до тієї чи іншої групи без єдиної помилки (табл.6.7).

Таблиця 6.6. Коефіцієнти та константи для класифікаційних функцій

Variables currently in the model	Intact rats	Daily Water	Myroslava	Khrystyna
Calcium Plasma,mM/L	-29,94	-33,33	-33,55	-35,14
Superoxide Dismutase Erythrocytes, un/mL	3,424	3,723	3,182	3,599
Microbial Count Neutrophils,Bac/Phag	62,39	53,83	53,14	55,80
Sodium Excretion,µM/24h•100 g BM	-0,818	-0,895	-0,877	-0,910
Monocytes Blood,%	-71,75	-76,39	-78,74	-80,23
Eosinophiles Blood,%	2,272	-0,987	-3,021	-1,847
Potassium Plasma,mM/L	17,16	9,361	6,150	7,709
(Cap/Pp)^{0,5} as Parathyroid Activity	-124,1	-138,6	-131,8	-142,1
TestosteronePlasma, nM/L	-46,69	-48,34	-49,44	-52,21
NK Lymphocytes Blood,%	123,9	122,5	125,9	129,7
Malondialdehyde Urine,µM/L	2,913	2,710	2,567	2,883
Leukocytes Blood,10⁹/L	7,374	7,395	6,955	7,370
SpleenMass Index,mg/100g Body Mass	0,582	0,548	0,544	0,579
Amylase ActivityUrine,g/h•L	-3,227	-3,240	-2,952	-3,302
Katalase ActivityPlasma,µM/h•L	-1238	-1129	-1043	-1203
Chloride Excretion,µM/24h•100 g BM	1,260	1,370	1,372	1,417
TriiodothyroninePlasma, nM/L	578,3	609,7	607,0	631,9
CorticosteronePlasma, nM/L	0,494	0,500	0,495	0,527
Glucose Plasma,mM/L	50,91	57,69	62,29	60,65
Phagocytic Index Monocytes, %	18,45	28,00	24,36	24,98
Sodium Erythrocytes,mM/L	31,46	31,22	31,42	33,32
Amylase ActivityPlasma,g/h•L	2,534	2,546	2,584	2,710
Macrophages Spleen,%	12,83	17,09	16,19	16,72
Phagocytic Index Neutrophils,%	52,39	54,89	52,91	55,93
Reticular Zone of Adrenal Cortex, µM	-6,299	-6,106	-5,649	-6,372
Entropy Leukocytogram	-674,7	-768,5	-717,9	-806,0

Plasmocytes Thymus,%	113,4	121,7	118,0	123,1
Eosinophiles Spleen,%	-18,41	-21,20	-15,86	-22,00
Glomerular Zone of Adrenal Cortex, μM	1,349	1,365	1,203	1,356
(Ku/Nau)^{0,5} as Mineralocorticoid Activity	-4,639	-11,47	-14,57	-11,96
Magnesium Urine,mM/L	-39,64	-42,77	-45,15	-45,13
Constants	-3953	-4046	-3974	-4291

Таблиця 6.7. Матриця класифікації

Рядки: спостережувані класифікації, стовпці: прогнозовані класифікації

Groups	Percent correct	I	DW	Myr	Khr
		p=,20	p=,20	p=,30	p=,3
Intact rats (I)	100	10	0	0	0
Daily Water (DW)	100	0	10	0	0
Myroslava (Myr)	100	0	0	15	0
Khrystyna (Khr)	100	0	0	0	15
Total	100	10	10	15	15

6.2. Патерни спільних і специфічних інтегральних ефектів мінеральних вод

Для виявлення спільних і специфічних ефектів мінеральних вод на нейроендокринно-імунний комплекс і метаболізм було застосовано апробований раніше підхід, який полягає у створенні 6 патернів Z-величин параметрів, як включених у дискримінантну модель, так і позамоделних, але несучих розпізнавальну інформацію (рис. 6.2).

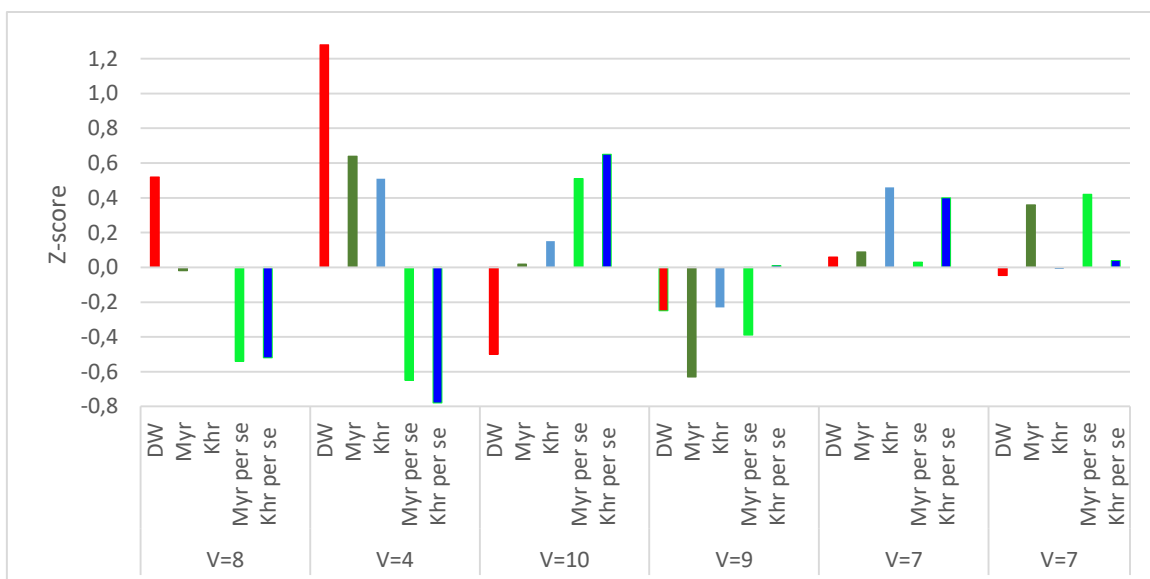


Рис. 6.2. Патерни (V – кількість змінних) інтегральних ефектів **щоденної води** і мінеральних вод "Мирослава" і "Христина" та змодельовані парціальні ефекти мінеральних вод "Мирослава" і "Христина"

Перший патерн показує, як обидві мінеральні води однаково запобігають спричинене стресом збільшення товщини клубочкової зони кори надниркових залоз і зумовленої нею мінералокортикоїдної активності, а також глікемії та амілазуриї, маси тимуса та вмісту в тимоцитограмі ендотеліоцитів і макрофагів у спленоцитограмі та фагоцитарного індексу нейтрофілів крові.

Значно підвищені внаслідок стресу рівні тестостерону і каталаза плазми, плазмоцитів тимоцитограми і ентропії імуноцитограми під впливом мінеральних вод знижуються до верхньої зони норми.

З іншого боку (третій патерн), обидві мінеральні води однаково запобігають стрес-індуковане зменшення товщини ретикулярної зони кори надниркових залоз, трийодтиронінемії, активності паращитовидних залоз, кальційемії, виведення з сечею натрію і хлориду, концентрації в сечі малонового діальдегіду, а також відносного вмісту в крові моноцитів та активності і інтенсивності фагоцитозу моноцитами бактерій.

Наступні три патерни відображують відмінності інтегральних ефектів мінеральних вод. Вода “Мирослава” поглиблює індуковане хронічним стресом зниження рівня кортикостерону плазми, активності супероксиддисмутази еритроцитів, вмісту лімфобластів в тимоцитограмі, плазмоцитів у спленоцитограмі і маси селезінки, загальних лейкоцитів в крові і рівня в лейкоцитограмі еозинофілів, а також інтенсивності фагоцитозу бактерій нейтрофілами і реакції трансформації Т-лімфоцитів у бласти під впливом ФГА. Натомість вода “Христина” не впливає на цю констеляцію параметрів.

П’ятий патерн демонструє, що нечутливі до стресу параметри (амілаземія, натрігістія еритроцитів, магнійурія, вміст лімфобластів і ретикулоцитів в спленоцитограмі, вміст Т-цитолітичних лімфоцитів в імуноцитограмі та індекс кілінгу бактерій нейтрофілами крові) під впливом води “Христина” підвищуються, тоді як вода “Мирослава” неефективна щодо цих параметрів.

Натомість вода “Мирослава”, на відміну від води “Христина”, ініціює підвищення ентропії лейкоцитограми і тимоцитограми, вмісту в тимоцитограмі

епітеліоцитів, макрофагів і ретикулоцитів, а також еозинофілів у спленоцитограмі і натуральних кілерів у крові.

РЕЗЮМЕ

Виявлено як спільні, так і специфічні ефекти мінеральних вод “Мирослава” і “Христина” на нейроендокринно-імуний комплекс і метаболізм здорових самок щурів.

КЛІНІКО-ФІЗІОЛОГІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Об'єктом клініко-фізіологічного спостереження були 34 чоловіків віком 23-70 років, котрі проходили на курорті Трускавець відновне лікування хронічного пієлонефриту і холециститу в фазі ремісії на тлі дисфункції нейроендокринно-імунного комплексу. Обстеження проводилося двічі, до та після 7-10-денного курсу бальнеотерапії. В умовах курорту організаційно (а й етично) було неможливо запропонувати пацієнтам вживати лише новостворені мінеральні води. Тому всі пацієнти отримували біоактивну воду “Нафтуса” (3 мл/кг за годину до їжі тричі денно), разом з тим, 11 чоловіків через півгодини додатково вживали воду “Мирослава”, а інші 11 чоловіків - воду “Христина” в такій же дозі.

Базуючись на даних експерименту на щурах про спільні і специфічні ефекти досліджуваних мінеральних вод на окремі констеляції реєстрованих параметрів нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму, аналіз результатів клініко-фізіологічного спостереження було проведено за аналогічним алгоритмом. На першому етапі з'ясовували бальнеоефекти, спільні для всіх трьох лікувальних вод, на другому – спільні для обох новостворених мінеральних вод, на третьому – їх специфічні бальнеоефекти.

РОЗДІЛ 7

НЕСПЕЦИФІЧНИЙ ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОЇ ПИТНОЇ БАЛЬНЕОТЕРАПІЇ НА НЕЙРОЕНДОКРИННО-ІМУННИЙ КОМПЛЕКС, МІКРОБІОТУ І МЕТАБОЛІЗМ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПІЄЛОНЕФРИТ І ХОЛЕЦИСТИТ

7.1. Скринінг параметрів, підлеглих впливу бальнеотерапії

На підготовчому етапі аналізу даних зареєстровані параметри були нормалізовані, що уможливило їх коректне порівняння. Надалі були створені профілі нормалізованих параметрів нейроендокринно-імунного комплексу, мікробіоти і метаболізму, рівні яких до і після бальнеотерапії значуще

відрізняються, а також кількох параметрів, які за підсумком наступного дискримінантного аналізу виявилися все ж розпізнавальними попри незначущу величину критерію t (рис. 7.1).

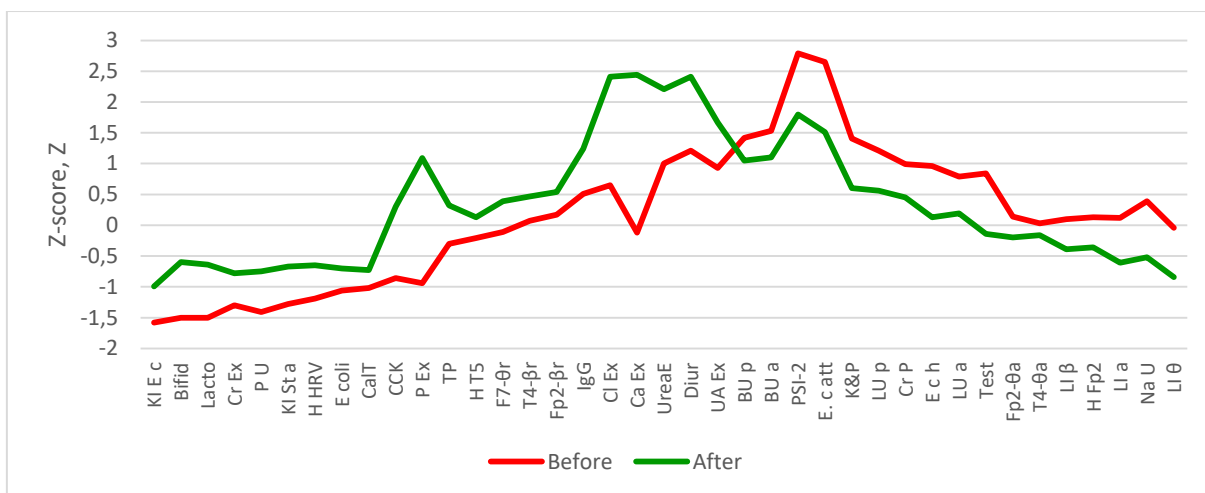


Рис. 7.1. Профілі нормалізованих параметрів ($Z \pm SE$) нейро-ендокринно-імунного комплексу, мікробіоти і метаболізму до і після бальнеотерапії

На наступному етапі профілі були трансформовані у 9 патернів (рис. 7.2).

Перший патерн відображує параметри (індекс кілінгу нейтрофілами обох типів бактерій, вміст в калі звичайної *E. coli*, *Bifidobacter* і *Lactobacillus*, екскреція креатиніну і концентрація в добовій сечі фосфатів, ентропія ВСР і рівень в плазмі кальцитоніну), які до бальнеотерапії були суттєво знижені, а під її впливом підвищились, але лише до нижньої зони діапазону норми.

Два наступні патерни містять лише по одному параметру, відображуючи повну нормалізацію ослабленої холекінетики і переміщення рівня фосфатурії з нижньої зони норми у верхню відповідно.

Четвертий патерн відображує незначне, але статистично достовірне зростання цілком нормальних рівнів загальної потужності ВСР, ентропії ЕЕГ в локусі T5, а також ЩСП тета ритму в локусі F7 і бета ритму в локусах T4 і Fp2.

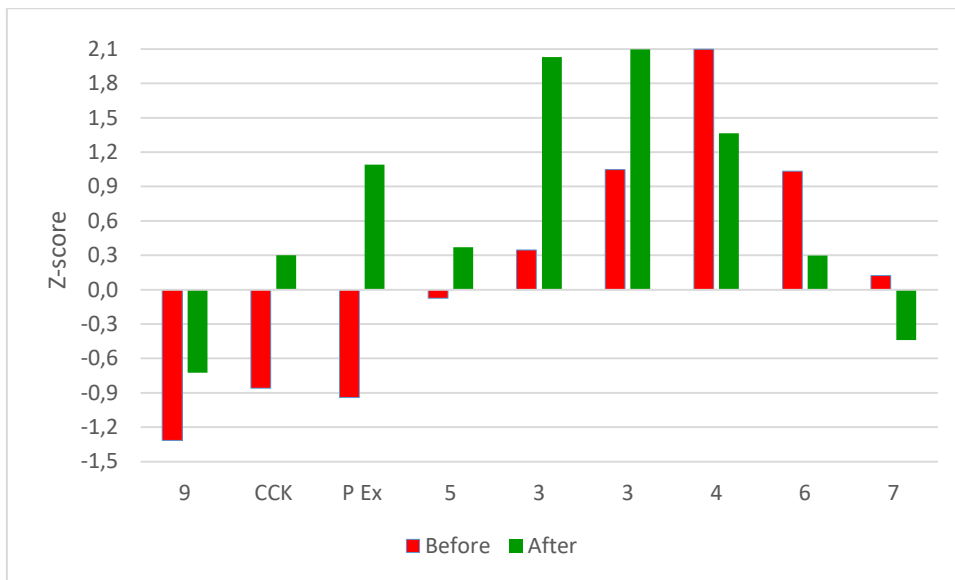


Рис. 2. Патерни нормалізованих параметрів ($Z \pm SD$) нейро-ендокринно-імунного комплексу, мікробіоти і метаболізму до і після бальнеотерапії. Вказана кількість компонентів патернів

Наступні два патерни ілюструють, як бальнеотерапія спричиняє значне підвищення початково нормальних рівнів IgG сироватки, хлоридурії і кальційурії та далі зростання початково підвищених рівнів діурезу і екскреції сечовини і сечової кислоти.

На відміну від описаних вище патернів активуючих ефектів бальнеотерапії, три останні патерни відображають її редуруючі ефекти.

Зокрема, перший патерн відображує зменшення (але не до зони норми) вираженості бактерійурії, оціненої як у IgKYO, так і у балах, вмісту в калі штаму *E. coli* з ослабленою ензиматичною активністю, а також лейкоцитарного індексу напруження Поповича як маркера дизадаптозу.

Натомість помірно підвищені маркери дизбактеріозу (вміст в калі гемолізуючого штаму *E. coli* та *Klebsiella&Proteus*) і пієлонефриту (лейкоцитурія, оцінена як в IgLeu/мл, так і в балах), а також креатиніну і тестостерону плазми нормалізуються цілковито.

Нарешті, початково нормальні концентрація в сечі натрію, а також ентропія ЕЕГ в локусі Fr2 та ЩСП тета ритму в локусах Fr2 і T4 незначно, але статистично значуще знижуються. Зниження індексів латералізації бета, альфа і тета ритмів відображує лівосторонній зсув їх симетрії.

Інший підхід до кількісної оцінки бальнеоефектів полягає у обчисленні прямих різниць між кінцевими і початковими параметрами кожного пацієнта (рис. 7.3).

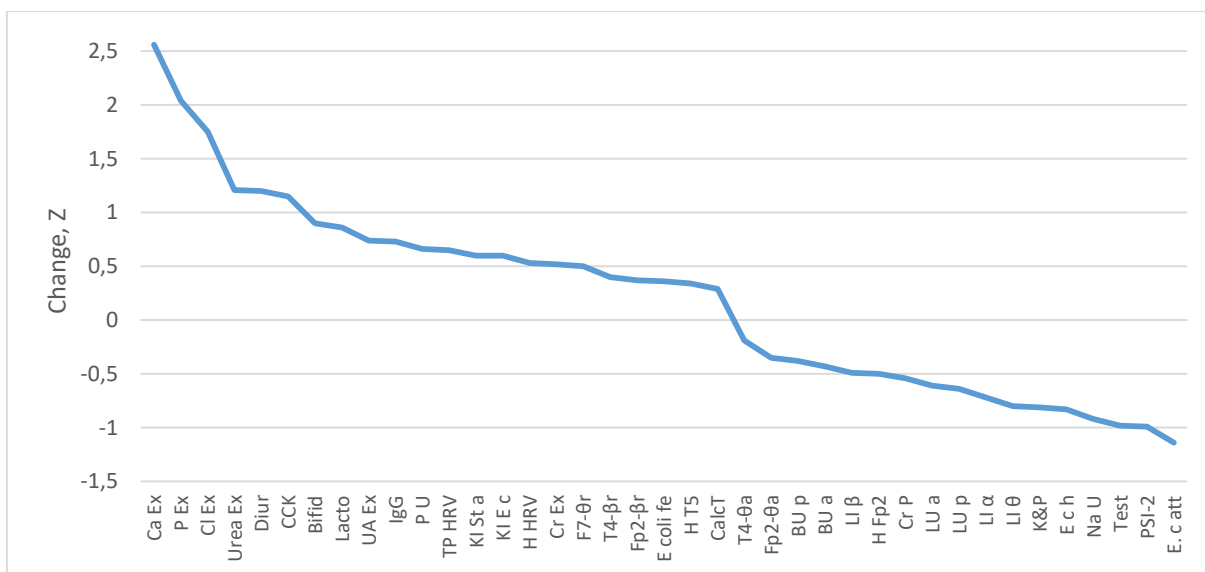


Рис. 7.3. Неспецифічні ефекти ($Z \pm SE$) бальнеотерапії на параметри нейроендокринно-імунного комплексу, мікробіоти і метаболізму

Складається враження, що стимулюючі ефекти бальнеотерапії численніші і відчутніші, ніж редуруючі. Разом з тим, всі вони фізіологічно сприятливі.

7.2. Дискримінантний аналіз неспецифічних бальнеоефектів

За підсумками дискримінантного аналізу (method forward stepwise) у модель були включені лише 22 параметри: 9 **нейро-ендокринних**, 3 **імунних**, 4 **мікробіоти**, 5 **метаболічних**, а також холецистокінетичний індекс (табл. 7.1 і 7.2).

Таблиця 7.1. Підсумок аналізу дискримінантних функцій щодо параметрів нейро-ендокринно-імунного комплексу, мікробіоти та метаболізму

Step 22, N of vars in model: 22; Grouping: 2 grps; Wilks' Λ : 0,1777; approx. $F_{(22)}=9,5$; $p < 10^{-6}$

Variables currently in the model	Groups (n) and Means \pm SE			Parameters of Wilks' Statistics					
	Before therapy (34)	After therapy (34)	Effect therapy (34)	Wilks' Λ	Partial Λ	F-remove (1,45)	p-level	Tolerance	Norm Cv; SD (30)
Phosphate Excretion, mM/24h	18,2 1,2	33,3 3,3	+15,1 3,0	0,183	0,969	1,43	0,23 8	0,480	25,2 0,294
Testosterone, nM/L	18,5 1,6	13,1 1,5	-5,4 1,0	0,179	0,991	0,416	0,52 2	0,523	14,8 0,400
Laterality θ , %	-4 7	-30 7	-26 10	0,186	0,955	2,11	0,15 4	0,296	-3 32
Lactobacillus feces, lgCFU/g	5,92 0,25	7,17 0,18	+1,25 0,27	0,206	0,861	7,29	0,01 0	0,021	8,10 0,015
Entropy T5	0,744	0,800	+0,056	0,219	0,813	10,4	0,00	0,355	0,778

	0,033	0,027	0,043				2		0,211
Ig G Serum, g/L	14,10 0,70	16,01 0,63	+1,91 0,80	0,179	0,994	0,265	0,60 9	0,688	12,75 0,206
E. coli attenuated feces, %	63,5 4,8	43,6 4,5	-19,9 5,5	0,178	1,000	0,017	0,89 8	0,057	17,4 1,000
Cholecystokinetic Index, units	554 27	648 22	+94 31	0,189	0,942	2,75	0,10 4	0,610	624 0,131
Entropy Fp2	0,817 0,024	0,747 0,032	-0,072 0,039	0,224	0,791	11,9	0,00 1	0,297	0,799 0,180
F7-θ PSD, %	7,1 0,7	9,3 0,9	+2,2 0,9	0,231	0,769	13,5	0,00 1	0,327	7,9 0,568
Laterality β, %	-3 5	-17 4	-14 6	0,263	0,676	21,6	10 ⁻⁴	0,280	-6 28
T4-βPSD, %	29,0 2,5	35,6 3,3	+6,6 3,4	0,199	0,894	5,31	0,02 6	0,369	27,9 0,591
Fp2-βPSD, %	29,9 2,8	35,5 3,5	+5,5 4,2	0,201	0,882	6,01	0,01 8	0,361	27,2 0,570
Fp2-θPSD, μV²/Hz	29 7	19 3	-11 7	0,206	0,860	7,30	0,01 0	0,344	25 1,186
Sodium Urine, mM/L	119 5	98 6	-21 8	0,195	0,911	4,40	0,04 2	0,440	110 0,211
Creatinine Plasma, μM/L	92,6 2,6	85,5 1,7	-7,1 1,8	0,209	0,851	7,88	0,00 7	0,496	79,5 0,167
Killing Index vs Staph. aur., %	48,2 1,5	53,3 1,5	+5,1 2,2	0,179	0,994	0,29	0,59 0	0,330	58,9 0,142
Diuresis, L/24 h	1,86 0,12	2,32 0,11	+0,46 0,08	0,202	0,880	6,16	0,01 7	0,269 0921	1,40 0,274
Creatinine Excretion, mM/24h	6,72 0,52	8,43 0,71	+1,71 0,68	0,195	0,912	4,36	0,04 3	0,397	11,0 0,300
Bacteriuria, points	0,34 0,04	0,25 0,04	-0,09 0,05	0,190	0,935	3,14	0,08 3	0,565	0 0,24
Killing Index vs E. coli, %	46,7 2,7	52,5 1,8	+5,8 2,7	0,190	0,936	3,09	0,08 5	0,060	62,0 0,156
Bifidobacter feces, lgCFU/g	5,23 0,20	6,26 0,15	+1,03 0,23	0,183	0,969	1,42	0,24 0	0,025	6,94 0,011

Примітки. В усіх стовпцях перший рядок – середня величина, другий рядок – стандартна похибка, натомість в стовпці “Норма” - коефіцієнт варіації C_v або стандартне відхилення SD . Стовпці “Effect” і “Norm” не є предметом дискримінантного аналізу

Таблиця 7.2. Підсумок покрокового аналізу дискримінантних змінних, ранжованих за критерієм Λ

Variables currently in the model	F to enter	p-level	Λ	F-value	p-level
Phosphates Excretion, mM/24 h	18,4	10 ⁻⁴	0,782	18,4	10 ⁻⁴
Testosterone, nM/L	9,47	0,003	0,683	15,1	10 ⁻⁵
Laterality θ, %	8,42	0,005	0,603	14,0	10 ⁻⁶
Lactobacillus feces, lgCFU/g	9,41	0,003	0,525	14,3	10 ⁻⁶
Entropy T5	9,19	0,004	0,457	14,7	10 ⁻⁶
Ig G Serum, g/L	5,18	0,026	0,421	14,0	10 ⁻⁶
E. coli attenuated feces, %	3,34	0,072	0,399	12,9	10 ⁻⁶
Cholecystokinetic Index, units	3,36	0,072	0,378	12,2	10 ⁻⁶
Entropy Fp2	3,99	0,050	0,353	11,8	10 ⁻⁶
F7-θ PSD, %	4,66	0,035	0,327	11,8	10 ⁻⁶
Laterality β, %	4,42	0,040	0,303	11,7	10 ⁻⁶
T4-βPSD, %	3,78	0,057	0,283	11,6	10 ⁻⁶
Fp2-βPSD, %	2,50	0,119	0,271	11,2	10 ⁻⁶
Fp2-θPSD, μV²/Hz	3,05	0,086	0,256	11,0	10 ⁻⁶
Sodium Urine, mM/L	3,23	0,078	0,241	10,9	10 ⁻⁶

Creatinine Plasma, $\mu\text{M/L}$	2,53	0,118	0,230	10,7	10^{-6}
Killing Index vs Staph. aureus, %	2,97	0,091	0,217	10,6	10^{-6}
Diuresis, L/24 h	2,35	0,132	0,207	10,4	10^{-6}
Creatinine Excretion, mM/24 h	2,12	0,152	0,198	10,2	10^{-6}
Bacteriuria, points	1,93	0,171	0,190	10,0	10^{-6}
Killing Index vs E. coli, %	1,76	0,191	0,183	9,76	10^{-6}
Bifidobacter feces, lgCFU/g	1,42	0,240	0,178	9,47	10^{-6}

Низка показників, попри свої розпізнавальні властивості, опинились поза дискримінантною моделлю, очевидно, внаслідок дублювання і/або надлишковості інформації (Табл. 7.3).

Таблиця 7.3. Параметри нейро-ендокринно-імунного комплексу, мікробіоти та метаболізму, не включені у модель

Variables	Groups (n) and Means \pm SE			Parameters of Wilks' Statistics					
	Before therapy (34)	After therapy (34)	Effect therapy (34)	Wilks Λ	Partial Λ	F-to-enter	p-level	Tolerance	Norm Cv; SD (30)
Calcitonin, ng/L	6,95 0,62	8,96 0,93	+2,01 1,22	0,174	0,982	0,81	0,372	0,482	13,95 0,493
Urea Excretion, mM/24 h	543 41	647 39	+103 33	0,178	1,000	0,00	0,993	0,190	458 0,186
Bacteriuria, lgCFU/mL	1,50 0,17	1,08 0,18	-0,42 0,19	0,175	0,983	0,74	0,394	0,073	0 0,98
Leukocyturia, points	0,18 0,03	0,08 0,02	-0,10 0,04	0,177	0,993	0,29	0,594	0,483	0 0,15
Leukocyturia, lgLeu/L	3,40 0,14	3,09 0,09	-0,30 0,16	0,176	0,991	0,40	0,531	0,267	3,00 0,070
E. coli hemolytica feces, %	24 7	3 1	-21 6	0,178	1,000	0,02	0,900	0,497	0 25
Klebsiela&Proteus feces, %	15,5 3,2	6,6 1,7	-8,9 3,3	0,177	0,995	0,23	0,633	0,358	0 11
Escherichia coli feces, lgCFU/g	8,25 0,05	8,39 0,04	+0,14 0,05	0,177	0,999	0,06	0,801	0,297	8,66 0,045
Popovych Strain Index-2	0,225 0,032	0,171 0,023	-0,054 0,032	0,177	0,999	0,06	0,800	0,762	0,072 0,762
Total Power HRV, msec ²	2042 215	2615 345	+611 343	0,177	0,994	0,25	0,619	0,686	2379 0,402
Entropy HRV	0,696 0,021	0,745 0,022	+0,049 0,022	0,176	0,992	0,36	0,553	0,486	0,806 0,114
Phosphates Urine, mM/L	10,5 0,7	14,0 1,1	+3,5 1,2	0,177	0,996	0,16	0,688	0,123	18,0 0,294
Calcium Excretion, mM/24 h	4,26 0,41	6,66 0,62	+2,40 0,69	0,177	0,996	0,17	0,679	0,421	4,38 0,214
Chloride Excretion, mM/24 h	186 13	237 19	+51 20	0,178	1,000	0,01	0,943	0,342	167,5 0,172
Laterality α , %	-1 6	-20 4	-19 7	0,175	0,986	0,60	0,441	0,184	-4 27
T4- θ PSD, $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$	34 7	18 3	-16 7	0,176	0,992	0,35	0,560	0,179	32 2,582
Uric acid Excretion, mM/24h	3,70 0,24	4,26 0,26	+0,56 0,25	0,178	1,000	0,01	0,933	0,204	3,00 0,250

Обчислення величини дискримінантного кореня для кожного пацієнта як суми добутоків нестандартизованих (raw) коефіцієнтів на індивідуальні

величини дискримінантних змінних разом із константою (табл. 7.4) уможлиблює візуалізацію кожного пацієнта у інформаційному просторі кореня (рис. 7.4 і 7.5).

Таблиця 7.4. Стандартизовані і нестандартизовані коефіцієнти і константа для дискримінантних змінних

Variables	Coefficients	
	Standardized	Raw
Phosphates Excretion, mM/24 h	-0,280	-0,143
Testosterone, nM/L	0,146	0,082
Laterality θ , %	-0,429	-0,012
Lactobacillus feces, lgCFU/g	-2,835	-2,239
Entropy T5	-0,800	-5,098
Ig G Serum, g/L	-0,102	-0,069
E. coli attenuated feces, %	0,089	0,003
Cholecystokinetic Index, units	-0,339	-0,002
Entropy Fp2	0,924	6,297
F7- θ PSD, %	-0,926	-0,226
Laterality β , %	1,185	0,045
T4- β PSD, %	-0,590	-0,040
Fp2- β PSD, %	0,630	0,039
Fp2- θ PSD, $\mu V^2/Hz$	0,702	0,026
Sodium Urine, mM/L	0,496	0,016
Creatinine Plasma, $\mu M/L$	0,604	0,0478
Killing Index vs Staph. aureus, %	0,155	0,018
Diuresis, L/24 h	-0,738	-1,081
Creatinine Excretion, mM/24 h	0,520	0,473
Bacteriuria, points	0,375	1,491
Killing Index vs E. coli, %	1,138	0,085
Bifidobacter feces, lgCFU/g	1,212	1,172
	Constant	0,920
	Eigenvalue	4,63
Squared Mahalanobis Distance=18; $F_{(22)}=9,5$; $p<10^{-6}$		
Canonical R=0,907; Wilks' $\Lambda=0,1777$; $\chi^2_{(22)}=95$; $p<10^{-6}$		

Рис. 7.4 ілюструє, що у пацієнтів усіх трьох груп, по-перше, був майже однаковий початковий інтегральний стан дискримінантних змінних, по-друге, він відчутно змінився під впливом бальнеотерапії, по-третє, інтегральний вплив як самої біоактивної води “Нафтуса”, так і в комбінації з одною чи іншою мінеральною водою, майже однаковий. Іншими словами, ефекти бальнеофакторів неспецифічні.

Переформатований рис. 7.5 акцентує увагу на односкеровані, хоч і виражені різною мірою, зміни інтегрального стану у всіх без винятку пацієнтів. Нижчі рівні кореня після бальнеотерапії відображують її стимулюючий вплив на 13 змінних, інформація про які відображена в корені оберненим чином,

натомість редукуючий вплив на 9 змінних, які пов'язані з коренем прямо (табл. 7.5).

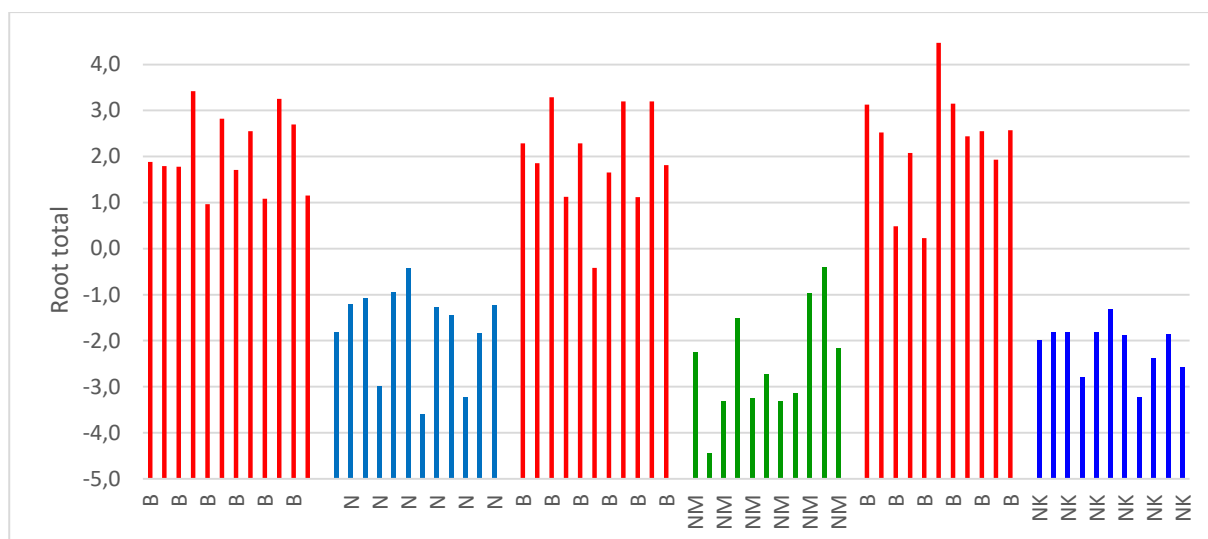


Рис. 7.4. Індивідуальні величини дискримінантного кореня до (В) та після курсу пиття лише води “Нафтуса” (N), вод “Нафтуса” і “Мирослава” (NM), “Нафтуса” і “Христина” (NK)

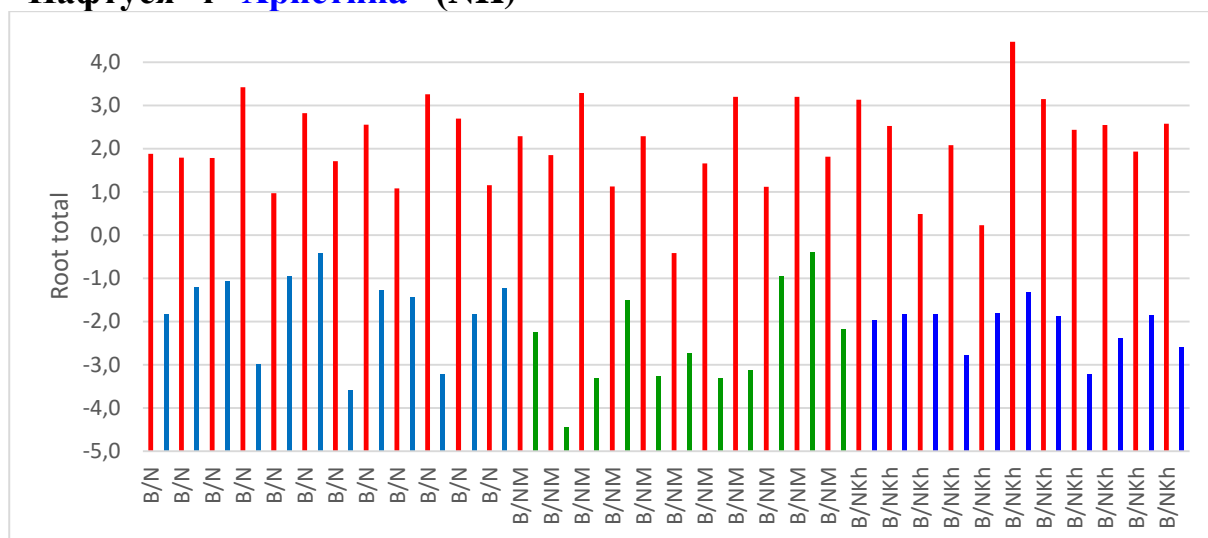


Рис. 7.5. Початкові і кінцеві індивідуальні величини дискримінантного кореня за різних схем питної бальнеотерапії

Таблиця 7.5. Кореляції між змінними і коренем, Z-величини змінних та їх прямі різниці (M±SE)

Variables	R	Before therapy (34)	After therapy (34)	Effect therapy (34)
Phosphates Excretion	-0,245	-0,94±0,16	+1,09±0,45	+2,04±0,40
Bifidobacter feces	-0,234	-1,50±0,18	-0,60±0,13	+0,90±0,20
Lactobacillus feces	-0,232	-1,50±0,17	-0,64±0,13	+0,86±0,19
Diuresis	-0,159	+1,21±0,32	+2,41±0,29	+1,20±0,20
Cholecystokinetic Index	-0,156	-0,86±0,33	+0,30±0,26	+1,15±0,38
Killing Index vs Staph. aureus	-0,137	-1,28±0,17	-0,67±0,18	+0,60±0,26
Ig G Serum	-0,116	+0,51±0,27	+1,24±0,24	+0,73±0,30
Creatinine Excretion	-0,111	-1,30±0,16	-0,78±0,22	+0,52±0,21
Killing Index vs E. coli	-0,102	-1,58±0,28	-0,99±0,18	+0,60±0,27

F7-θ PSDr	-0,098	-0,11±0,16	+0,39±0,20	+0,50±0,22
T4-βPSDr	-0,083	+0,07±0,15	+0,47±0,20	+0,40±0,21
Fp2-βPSDr	-0,065	+0,17±0,18	+0,54±0,23	+0,37±0,28
Entropy T5	-0,066	-0,21±0,20	+0,13±0,16	+0,34±0,26
E. coli attenuated feces	0,173	+2,65±0,27	+1,51±0,26	-1,14±0,32
Sodium Urine	0,160	+0,39±0,21	-0,52±0,25	-0,92±0,33
Laterality θ	0,134	-0,04±0,21	-0,84±0,22	-0,80±0,32
Creatinine Plasma	0,133	+0,99±0,19	+0,45±0,13	-0,54±0,14
Testosterone	0,130	+0,84±0,33	-0,14±0,28	-0,98±0,18
Laterality β	0,100	+0,10±0,17	-0,39±0,19	-0,49±0,23
Entropy Fp2	0,090	+0,13±0,17	-0,36±0,23	-0,50±0,27
Bacteriuria (p)	0,085	+1,42±0,18	+1,05±0,18	-0,38±0,21
Fp2-θPSDa	0,070	+0,14±0,23	-0,20±0,10	-0,35±0,24

Примітка. Столбець “Effect” не є предметом дискримінантного аналізу

Візуальні враження документуються обчисленням середніх величин дискримінантного кореня до і після бальнеотерапії для кожної групи пацієнтів (рис. 7.6).

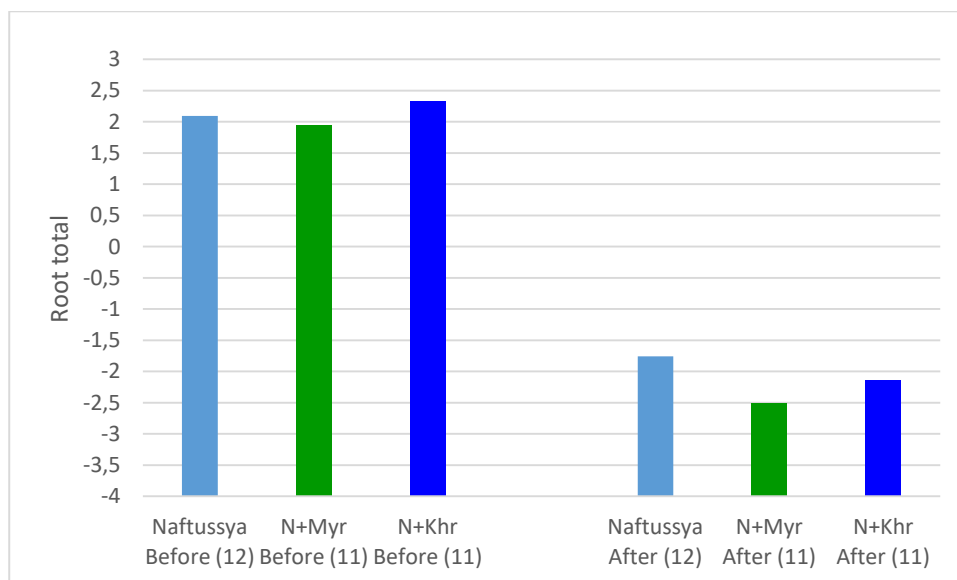


Рис. 7.6. Середні величини (Mean±SD) дискримінантного кореня до та після курсу пиття лише води “Нафтуса” (N), вод “Нафтуса” і “Мирослава” (NM), “Нафтуса” і “Христина” (NKh)

Додатковим критерієм чіткої відмінності між інтегральними станами пацієнтів до і після бальнеотерапії є 98,5%-на точність (єдина помилка для 68 випадків) класифікації, проведеної на основі коефіцієнтів і констант для класифікаційних функцій (табл. 7.6).

Таблиця 7.6. Коефіцієнти та константи класифікаційних функцій

Clusters	Before therapy	After therapy
Variables	p=,500	p=,500
Phosphates Excretion, mM/24 h	-2,694	-3,299

Testosterone, nM/L	-9,193	-8,845
Laterality θ , %	-0,724	-0,775
Lactobacillus feces, lgCFU/g	-8,873	-18,37
Entropy T5	83,08	61,46
Ig G Serum, g/L	4,999	4,706
E. coli attenuated feces, %	5,058	5,072
Cholecystokinetic Index, units	0,133	0,123
Entropy Fp2	60,12	86,82
F7- θ PSD, %	0,726	-0,231
Laterality β , %	0,610	0,800
T4- β PSD, %	0,908	0,740
Fp2- β PSD, %	-0,399	-0,236
Fp2- θ PSD, $\mu V^2/Hz$	0,370	0,480
Sodium Urine, mM/L	0,836	0,903
Creatinine Plasma, $\mu M/L$	1,078	1,280
Killing Index vs Staph. aureus, %	0,879	0,955
Diuresis, L/24 h	16,16	11,57
Creatinine Excretion, mM/24 h	-3,183	-1,177
Bacteriuria, points	15,11	21,43
Killing Index vs E. coli, %	7,152	7,513
Bifidobacter feces, lgCFU/g	69,24	74,21
Constants	-737,7	-733,8

Вважаємо необхідним акцентувати увагу на тому, що як активуючі, так і редуруючі ефекти бальнеофакторів фізіологічно сприятливі, тому що скеровані, як правило, на нормалізацію відхилень параметрів організму від норми. Саме неспецифічність і нормалізація є головними атрибутами адаптогенного ефекту [Балановський В.П. та ін., 1993; Попович І.Л., 2011; Porovych I.L. et al., 2020; Гоженко А.І. та ін., 2021].

7.3. Канонічний кореляційний аналіз зв'язків між ефектами бальнеофакторів на нейро-ендокринні і імунні та метаболічні параметри

Раніше як в експерименті, так і в клініко-фізіологічних спостереженнях Трускавецької наукової школи бальнеології були виявлені тісні зв'язки між параметрами центральної і автономної нервової та ендокринної систем, з одного боку, та імунітету і метаболізму – з іншого [Попович І.Л., 2011; Porovych I.L. et al., 2013; 2014; 2020; Mel'nyk O.I. et al., 2021; Гоженко А.І. та ін., 2021], які базуються на концепціях нейро-ендокринно-імунного комплексу [Попович І.Л., 2009] і функціонально-метаболічного континууму [Гоженко А.І., 2016].

Дотримуючись прийнятого алгоритму, нами спочатку було створено матрицю кореляцій між змінами нейро-ендокринних параметрів як факторних

ознак, з одного боку, та параметрів імунітету, мікробіоти і метаболізму як результативних ознак – з іншого боку (табл. 7.7).

Таблиця 7.7. Матриця кореляцій між змінами нейро-ендокринних параметрів та параметрів імунітету, мікробіоти і метаболізму

N=34	CT	Test	H HR	LIB	LIT	H Fp2	Fp2Br	Fp2Ta	F7Tr	T4Br	H T5
Lg BU	0,283	-0,182	-0,037	0,084	-0,040	0,276	0,086	-0,156	0,045	0,066	0,266
Lg LU	0,219	-0,164	-0,402	0,099	0,138	0,265	-0,129	0,022	0,086	-0,054	0,069
Lg Bifidobacter	-0,270	0,054	0,343	0,105	0,335	-0,287	-0,076	0,094	0,317	-0,458	-0,229
Lg Lactobacillus	-0,291	0,038	0,411	0,114	0,325	-0,331	-0,103	0,116	0,317	-0,474	-0,282
E. coli atten,%	0,290	-0,100	-0,467	0,074	0,074	0,155	-0,082	-0,103	0,140	0,010	-0,033
E. coli hemol,%	0,341	-0,206	-0,099	0,177	0,154	0,203	-0,132	0,117	0,002	0,046	0,091
Klebs&Proteus,%	0,200	0,127	-0,443	-0,009	-0,143	0,171	0,112	-0,170	0,009	0,231	-0,016
Lg E. coli feces	-0,233	-0,162	0,573	0,027	0,072	-0,060	-0,015	0,268	0,200	-0,083	0,031
Killing I vs St. aur	-0,248	0,173	0,136	-0,184	-0,043	-0,193	0,070	0,039	0,159	0,009	-0,196
Killing I vs E. coli	-0,404	0,130	0,327	-0,150	-0,103	-0,177	0,143	0,038	0,077	0,110	-0,062
IgG	0,006	-0,272	0,014	0,114	0,066	-0,125	-0,203	0,123	0,061	-0,087	-0,230
Cr P	-0,134	-0,057	0,014	-0,353	-0,075	0,034	0,001	-0,024	0,018	0,025	0,056
Diuresis	-0,004	0,009	0,103	-0,265	-0,425	-0,029	0,268	-0,286	0,040	0,348	-0,126
Na U	-0,439	0,141	0,096	-0,395	0,063	-0,379	-0,120	-0,031	0,315	-0,164	-0,250
Cr Exc	-0,247	-0,238	0,108	-0,478	-0,352	0,017	0,187	-0,138	0,009	0,161	-0,011
UA Exc	0,171	-0,113	-0,058	-0,116	-0,294	0,041	0,132	-0,165	0,030	0,177	0,080
Ca Exc	0,079	-0,127	-0,036	-0,032	-0,055	0,236	0,265	-0,063	0,212	0,322	0,249
P Exc	0,075	-0,360	0,064	0,082	0,088	0,071	-0,011	-0,116	0,090	0,023	-0,051
Cl Exc	-0,288	0,097	0,011	-0,395	-0,115	-0,116	0,011	0,049	0,064	-0,004	-0,061
Cholekinetics	0,292	-0,295	0,022	0,118	-0,170	0,133	0,334	-0,270	0,054	0,269	0,055
Urea Exc	-0,103	-0,005	-0,206	-0,398	-0,283	0,116	0,215	-0,096	0,064	0,235	0,009

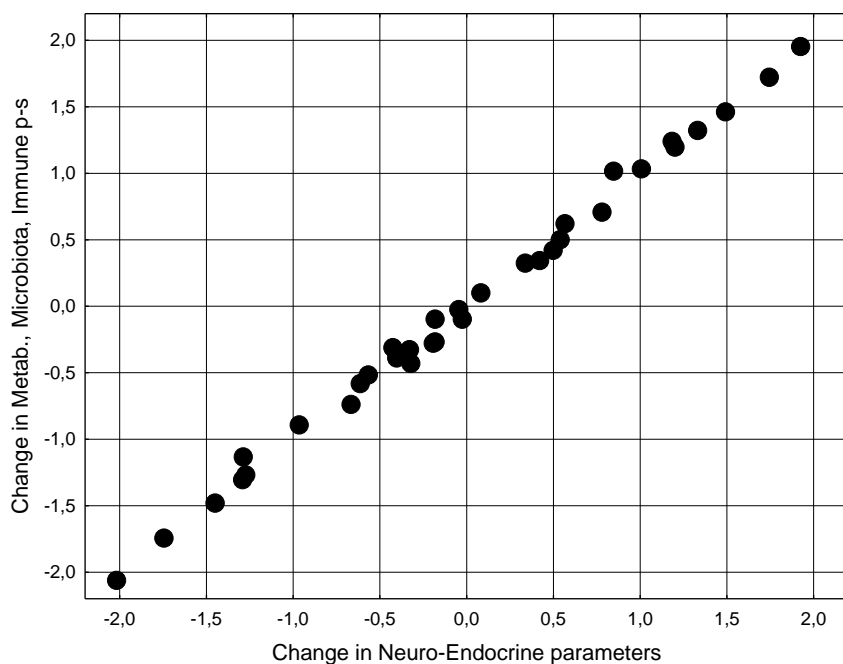
Примітки. Згідно з формулою: $|r| \geq \frac{\exp[2t/(n-1,5)^{0,5}] - 1}{\exp[2t/(n-1,5)^{0,5}] + 1}$, для вибірки із 34 спостережень критичний рівень модуля коефіцієнту кореляції при $p < 0,05$ ($t > 2,04$) - $|0,340|$, при $p < 0,02$ ($t > 2,46$) - $|0,400|$, при $p < 0,01$ ($t > 2,75$) - $|0,441|$, при $p < 0,001$ ($t > 3,64$) - $|0,554|$. Технічні обмеження програми дозволили задіяти в канонічному аналізі лише 32 параметри ($n=34 - 2$).

За підсумком аналізу виділено дві пари канонічних коренів. Факторна структура нейро-ендокринного кореня першої пари представлена змінами рівнів в плазмі тестостерону і кальцитоніну, ЩСП тета і бета ритмів та їх ентропії і латералізації. Зміни цих регуляторних параметрів детермінують зміни констеляції параметрів мікробіоти, імунітету, метаболізму і холекінетики на 99,6% (табл. 7.8 і рис. 7.7).

Таблиця 7.8. Факторна структура першої пари нейро-ендокринного і метаболічно-мікробіотно-імуного коренів бальнеоефектів

Neuro-Endocrine Variables	R 1
F7-θ PSD, %	-0,634
Testosterone, nM/L	-0,328
Entropy Fp2	-0,310
Entropy T5	-0,305

Fp2-βPSD, %	-0,180
Fp2-θPSD, μV ² /Hz	-0,177
T4-βPSD, %	-0,151
Calcitonin, ng/L	0,404
Laterality θ, %	0,364
Laterality β, %	0,168
Metabolic-Microbiota-Immune Variables	R 1
E. coli hemolytica feces, %	0,318
E. coli attenuated feces, %	0,286
Phosphates Excretion, mM/24 h	0,284
Ig G Serum, g/L	0,233
Cholecystokinetic Index, units	0,233
Leukocyturia, lgLeu/L	0,205
Bacteriuria, lgCFU/mL	0,126
Uric acid Excretion, mM/24h	0,098
Lactobacillus feces, lgCFU/g	0,041
Bifidobacter feces, lgCFU/g	0,037
Killing Index vs E. coli, %	-0,288
Escherichia coli feces, lgCFU/g	-0,166
Chloride Excretion, mM/24 h	-0,138
Urea Excretion, mM/24 h	-0,136
Creatinine Excretion, mM/24 h	-0,074
Killing Index vs Staph. aureus, %	-0,069



$R=0,998$; $R^2=0,996$; $\chi^2_{(231)}=330$; $p<10^{-4}$; $\Lambda Prime<10^{-6}$

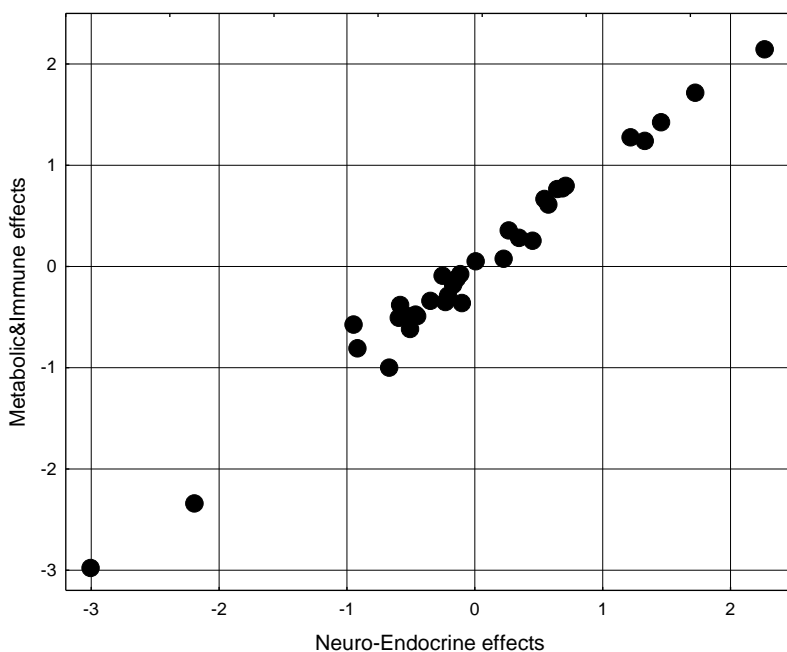
Рис. 7.7.Точковий графік канонічної кореляції між змінами нейро-ендокринних (вісь X) таметаболічних, мікробіотних і імунних(вісь Y) параметрів. Перша пара коренів

Факторна структура другої пари коренів тією чи іншою мірою відрізняється як за складом змінних, так і за факторними навантаженнями (табл. 7.9). Однак міра нейро-ендокринної детермінації параметрів

холекінетики, метаболізму і мікробіоти залишається такою ж значною (рис. 7.8).

Таблиця 7.9. Факторна структура другої пари нейро-ендокринного і метаболічно-мікробіотного коренів бальнеоефектів

Neuro-Endocrine Variables	R 2
Entropy Fp2	0,520
F7-θ PSD, %	0,347
Fp2-θPSD, $\mu V^2/Hz$	0,254
Entropy HRV	0,238
Fp2-βPSD, %	0,224
Laterality β, %	0,211
Laterality θ, %	0,208
Entropy T5	0,193
Calcitonin, ng/L	0,174
T4-βPSD, %	0,158
Testosterone, nM/L	-0,451
Metabolic&Microbiota Variables	R 2
Cholecystokinetic Index, units	0,382
Escherichia coli feces, lgCFU/g	0,349
E. coli hemolytica feces, %	0,261
Calcium Excretion, mM/24 h	0,242
Phosphates Excretion, mM/24 h	0,185
Bacteriuria, lgCFU/mL	0,175
Diuresis, L/24 h	0,118
Sodium Urine, mM/L	-0,479
Chloride Excretion, mM/24 h	-0,202
Creatinine Plasma, $\mu M/L$	-0,107
Klebsiela&Proteus feces, %	-0,049



$R=0,991$; $R^2=0,982$; $\chi^2_{(200)}=240$; $p=0,027$; $\Lambda Prime < 10^{-6}$

Рис. 7.7. Точковий графік канонічної кореляції між змінами нейро-ендокринних (вісь X) та метаболічних і мікробіотних (вісь Y) параметрів. Друга пара коренів

РЕЗЮМЕ

В клініко-фізіологічному спостереженні за 34 чоловіками, хворими на хронічний пієлонефрит і холецистит в фазі ремісії, котрі отримували три варіанти питної бальнеотерапії (лише біоактивну воду “Нафтуса”; воду “Нафтуса” в поєднанні з мінеральною водою “Мирослава” або ”Христина”), виявлено однакові фізіологічно сприятливі зміни:

а) 8 параметрів електроенцефалограми: підвищення в межах норми початково нормальних рівнів щільності спектральної потужності (ЩСП) бета ритму в локусах Fp2 і T4, тета ритму в локусі F7 та ентропії ЩСП в локусі T5 в поєднанні зі зниженням в межах норми початково нормальних рівнів ЩСП і її ентропії в локусі Fp2, а також лівостороннє зміщення початково симетричних тета і бета ритмів;

б) нормалізацію помірно підвищеного рівня тестостерону плазми;

в) 5 метаболічних параметрів: нарощування помірно підвищеного добового діурезу, переміщення фосфатурії з нижньої зони норми у верхню, редукція гіпокреатиніурії і гіперкреатиніемії, зниження в межах норми концентрації в сечі натрію;

г) 3 імунних параметрів: підвищення до нижньої зони норми зниженої бактерицидності нейтрофілів крові проти *Staphylococcus aureus* і *Escherichia coli* та зростання нормального рівня IgG сироватки;

д) підвищення до нижньої зони норми зниженого вмісту в калі молочнокислих *Bifidobacter* і *Lactobacillus* в поєднанні зі зниженням підвищеного вмісту штаму *Escherichia coli* з ослабленою ензиматичною активністю, тобто редукція дисбактеріозу;

е) редукція помірно вираженої бактерійурії;

є) нормалізація зниженої реактивності жовчевого міхура на стандартний холекінетик.

РОЗДІЛ 8

ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ НА НЕЙРОЕНДОКРИННО-ІМУННИЙ КОМПЛЕКС І МЕТАБОЛІЗМ ПИТНОЇ МОНОТЕРАПІЇ ВОДОЮ “НАФТУСЯ” І ДОПОВНЕНОЇ МІНЕРАЛЬНИМИ ВОДАМИ “МИРОСЛАВА” І “ХРИСТИНА”

З’ясувавши, які бальнеоефекти спільні для всіх трьох питних вод, переходимо до з’ясування бальнеоефектів, спільні для обох новостворених мінеральних вод і відмінних від таких біоактивної води “Нафтуса”. Для досягнення мети пацієнти, котрі отримували мінеральну воду “Мирослава” чи “Христина”, були зведені в одну групу “Мінеральні води”.

8.1. Дискримінантний аналіз бальнеоефектів на вегетативну нервову, ендокринну і імунну системи та метаболізм

З метою виявлення саме тих показників, за сукупністю яких стани хворих при поступленні на лікування і після монотерапії чи комплексної бальнеотерапії суттєво відрізняються, було проведено дискримінантний аналіз зареєстрованих показників. Програма включила у дискримінантну модель 27 показників, зокрема 15 метаболічних, 7 нейро-ендокринних і 5 імунних (Табл. 8.1 і 8.2).

Таблиця 8.1. Підсумок аналізу дискримінантних функцій щодо параметрів метаболізму та нейро-ендокринно-імунного комплексу

Step 27, N of vars in model: 27; Grouping: 3 grps; Wilks' Λ : 0,022; approx. $F_{(57)}=7,9$; $p<10^{-6}$

Variables currently in the model	Groups (n)and Means±SE			Parameters of Wilks' Statistics					Norm Cv (30)
	Before therapy (34)	After Naftus-sya (12)	After Salt Waters and N (22)	Wilks' Λ	Partial Λ	F-remove (2,4)	p-level	Tolerance	
Phosphates Excretion, mM/24 h	18,2 1,2	16,8 1,8	42,4 3,8	0,050	0,428	25,3	10^{-6}	0,233	25,2 0,294
Calcitonin, ng/L	6,95 0,62	6,16 1,11	10,48 1,21	0,029	0,747	6,42	0,004	0,427	13,95 0,493
Creatinine Plasma, μ M/L	92,6 2,6	81,9 2,8	87,4 2,0	0,033	0,654	10,1	10^{-3}	0,426	79,5 0,167
Testosterone, nM/L	18,5 1,6	9,0 1,0	15,3 2,1	0,036	0,602	12,6	10^{-4}	0,359	14,8 0,400
Sodium Plasma, mM/L	141,5 1,5	146,7 2,1	142,3 2,0	0,031	0,699	8,19	0,001	0,260	145,0 0,034
Phosphate Plasma, mM/L	1,04 0,03	1,13 0,06	0,91 0,04	0,028	0,785	5,20	0,010	0,274	1,20 0,167
Magnesium Urine,	2,40	2,14	2,22	0,027	0,816	4,28	0,021	0,095	2,93

mM/L	0,11	0,23	0,13						0,256
Chloride Excretion, mM/24 h	186 13	197 15	259 27	0,023	0,936	1,30	0,284	0,025	167,5 0,172
Interleukin-6, ng/L	4,45 0,36	3,67 0,56	4,58 0,33	0,026	0,843	3,54	0,039	0,240	4,25 0,324
LD Cholesterol Plasma, mM/L	3,54 0,18	3,43 0,32	3,25 0,21	0,032	0,670	9,35	10 ⁻³	0,237	3,44 0,192
Sodium Urine, mM/L	119 5	114 8	89 7	0,031	0,689	8,57	0,001	0,010	110 0,211
Microbian Count for Staph. aur., Bac/Ph	62,8 1,2	66,0 2,0	60,2 2,3	0,024	0,883	2,52	0,094	0,624	61,6 0,160
Glucose Plasma, mM/L	4,77 0,17	4,68 0,33	4,59 0,18	0,027	0,807	4,55	0,017	0,532	4,70 0,160
Chloride Urine mM/L	102 3	127 14	96 10	0,026	0,840	3,63	0,036	0,027	120 0,172
Sodium Excretion, mM/24 h	225 18	179 11	238 19	0,029	0,743	6,56	0,004	0,014	154 0,211
(Ca/K) ^{0,5} Plasma as Symp/Vagal balance	0,728 0,012	0,729 0,014	0,708 0,010	0,023	0,928	1,48	0,240	0,194	0,710 0,104
VLF HRV PS, msec ²	969 99	869 141	1238 168	0,025	0,860	3,09	0,057	0,319	1250 0,572
HF HRV PS, msec ²	354 75	407 262	541 100	0,024	0,900	2,12	0,134	0,206	350 0,713
Magnesium Excretion, mM/24 h	4,40 0,29	3,43 0,36	5,98 0,43	0,031	0,703	8,04	0,001	0,035	4,10 0,256
(UA•Ca)/(Cr•Mg) ^{0,25} Lithogenicity Urine	0,86 0,03	0,83 0,03	0,95 0,03	0,028	0,770	5,67	0,007	0,443	0,73 0,300
Killing Index vs Staph. aur., %	48,2 1,5	45,2 1,9	57,7 1,4	0,026	0,833	3,81	0,031	0,375	58,9 0,142
CD3 ⁺ active T-Lymphocytes, %	28,3 0,8	31,3 0,9	26,1 1,1	0,026	0,817	4,27	0,021	0,470	30,0 0,167
Interleukin-1, ng/L	4,94 0,19	4,36 0,37	5,17 0,30	0,022	0,964	0,72	0,495	0,613	4,51 0,173
Potassium Urine, mM/L	39,5 3,2	41,5 3,6	30,5 1,7	0,026	0,827	3,99	0,027	0,022	46,4 0,269
Aldosterone, pM/L	225 5	236 10	229 4	0,025	0,861	3,06	0,058	0,023	238 0,187
ULF HRV PS, msec ²	73 15	139 56	110 34	0,024	0,908	1,92	0,161	0,331	122 0,892
HD Cholesterol Plasma, mM/L	1,35 0,08	1,41 0,14	1,31 0,08	0,023	0,949	1,02	0,370	0,458	1,34 0,300

Примітки. В усіх стовпцях перший рядок – середня величина, другий рядок – стандартна похибка, натомість в стовпці “Норма” - коефіцієнт варіації Cv.

Таблиця 8.2. Підсумок покрокового аналізу дискримінантних змінних, ранжованих за критерієм Λ

Variables currently in the model	F to enter	p-level	Λ	F-value	p-level
Phosphates Excretion, mM/24 h	33,0	10 ⁻⁶	0,496	33,0	10 ⁻⁶
Calcitonin, ng/L	7,42	0,001	0,403	18,4	10 ⁻⁶
Creatinine Plasma, μ M/L	5,95	0,004	0,279	13,8	10 ⁻⁶
Testosterone, nM/L	5,86	0,005	0,234	13,0	10 ⁻⁶
Sodium Plasma, mM/L	5,68	0,005	0,197	12,5	10 ⁻⁶
Phosphate Plasma, mM/L	5,55	0,006	0,166	12,3	10 ⁻⁶
Magnesium Urine, mM/L	5,20	0,008	0,140	12,1	10 ⁻⁶
Chloride Excretion, mM/24 h	4,11	0,022	0,123	11,7	10 ⁻⁶
Interleukin-6, ng/L	3,38	0,041	0,110	11,3	10 ⁻⁶
LD Cholesterol Plasma, mM/L	3,83	0,028	0,096	11,1	10 ⁻⁶

Sodium Urine, mM/L	2,83	0,068	0,087	10,8	10 ⁻⁶
Microbian Count for Staph. aur., Bac/Ph	2,49	0,092	0,080	10,4	10 ⁻⁶
Glucose Plasma, mM/L	2,44	0,097	0,073	10,1	10 ⁻⁶
Chloride Urine mM/L	2,51	0,092	0,066	9,81	10 ⁻⁶
Sodium Excretion, mM/24 h	2,05	0,140	0,061	9,51	10 ⁻⁶
(Ca/K) ^{0,5} Plasma as Symp/Vagal balance	1,75	0,185	0,057	9,18	10 ⁻⁶
VLF HRV PS, msec ²	1,40	0,255	0,054	8,81	10 ⁻⁶
HF HRV PS, msec ²	4,41	0,018	0,045	9,13	10 ⁻⁶
Magnesium Excretion, mM/24 h	2,16	0,127	0,042	8,99	10 ⁻⁶
(UA•Ca)/(Cr•Mg) ^{0,25} Lithogenicity Urine	3,04	0,058	0,037	9,06	10 ⁻⁶
Killing Index vs Staph. aur., %	2,17	0,126	0,033	8,96	10 ⁻⁶
CD3 ⁺ active T-Lymphocytes, %	2,33	0,109	0,030	8,92	10 ⁻⁶
Interleukin-1, ng/L	1,10	0,341	0,029	8,61	10 ⁻⁶
Potassium Urine, mM/L	1,17	0,321	0,027	8,34	10 ⁻⁶
Aldosterone, pM/L	1,54	0,226	0,025	8,18	10 ⁻⁶
ULF HRV PS, msec ²	1,95	0,155	0,023	8,12	10 ⁻⁶
HD Cholesterol Plasma, mM/L	1,02	0,370	0,022	7,87	10 ⁻⁶

Низка показників, попри свої розпізнавальні властивості, опинились поза дискримінантною моделлю, очевидно, внаслідок дублювання і/або надлишковості інформації (Табл. 8.3).

Таблиця 8.3. Параметри метаболізму та нейро-ендокринно-імунного комплексу, не включені у модель

Variables	Groups (n) and Means±SE			Parameters of Wilks' Statistics					Norm Cv (30)
	Before therapy (34)	After Naftus-sya (12)	After Salt Waters and N (22)	Wilks Λ	Partial Λ	Fto en-er	p-level	Tolerance	
Cholecystokinetic Activity, units	553 22	584 24	675 28	0,021	0,982	0,34	0,715	0,572	624 0,131
Calcium Urine, mM/L	2,34 0,18	2,40 0,82	3,04 0,26	0,022	0,995	0,10	0,910	0,354	3,13 0,214
Phosphates Urine, mM/L	10,8 0,7	10,5 1,1	15,8 1,3	0,021	0,975	0,47	0,629	0,071	18,0 0,294
Potassium Plasma, mM/L	4,21 0,10	4,25 0,16	4,43 0,10	0,021	0,990	0,19	0,831	0,457	4,55 0,104
Uric Acid Urine, mM/L	2,33 0,23	1,93 0,10	1,79 0,12	0,021	0,979	0,39	0,681	0,344	2,14 0,250
VLF HRV PS, %	50,8 3,0	51,1 6,5	44,4 2,5	0,021	0,980	0,37	0,691	0,346	53,9 0,277
Triiodothyronine, nM/L	1,97 0,13	1,93 0,30	1,78 0,13	0,022	0,996	0,07	0,932	0,142	2,20 0,227
Chloride Plasma, mM/L	100,8 1,0	105,3 1,2	101,3 1,6	0,022	0,999	0,02	0,980	0,044	101,5 0,032
CD4 ⁺ T-helper Lymphocytes, %	28,0 1,3	34,8 2,1	26,7 0,9	0,022	0,999	0,02	0,980	0,044	39,5 0,082
CD8 ⁺ T-cytolytic Lymphocytes, %	22,6 0,8	24,3 1,5	21,5 1,0	0,021	0,974	0,49	0,613	0,057	23,5 0,138
VLD Cholesterol Plasma, mM/L	0,57 0,05	0,48 0,08	0,64 0,08	0,022	0,999	0,02	0,980	0,474	0,54 0,612
LF HRV PS, msec ²	717 101	691 213	1604 158	0,021	0,965	0,67	0,519	0,189	625 0,482
Calcium Plasma, mM/L	2,20 0,04	2,23 0,04	2,20 0,04	0,022	0,997	0,06	0,943	0,169	2,30 0,065

Urea Plasma, mM/L	5,60 0,17	6,17 0,19	6,04 0,26	0,021	0,984	0,31	0,737	0,442	5,00 0,330
Creatinine Urine, mM/L	3,9 0,3	5,2 0,6	3,1 0,3	0,021	0,969	0,60	0,554	0,246	7,9 0,300
Cortisol, nM/L	373 26	441 30	419 41	0,021	0,993	0,13	0,875	0,716	405 0,524
Parathyroid activity, units	1,81 0,06	1,73 0,07	1,90 0,04	0,022	0,999	0,37	0,519	0,189	1,82 0,230
Blood Pressure systolic, mmHg	141,2 2,7	141,9 5,3	141,4 3,5	0,021	0,978	0,42	0,663	0,493	124,5 0,076
Blood Pressure diastolic, mmHg	84,6 1,7	85,7 1,7	86,0 8,2	0,021	0,987	0,25	0,780	0,476	79,0 0,054
Kerdoo Vegetative Index, units	-18,8 3,4	-23,1 5,1	-19,5 3,8	0,021	0,969	0,13	0,663	0,442	-23,5 20,1

Розпізнавальна інформація, що міститься у 27 дискримінантних змінних, сконденсована в двох коренях. Мажорний корінь містить 80% дискримінантних можливостей ($r^*=0,958$; Wilks' $\Lambda=0,022$; $\chi^2_{(56)}=197$; $p<10^{-6}$), а мінорний - 20% ($r^*=0,857$; Wilks' $\Lambda=0,265$; $\chi^2_{(27)}=68$; $p<10^{-4}$).

Обчислення величин дискримінантних коренів для кожного пацієнта як суми добутоків нестандартизованих (raw) коефіцієнтів на індивідуальні величини дискримінантних змінних разом із константою (табл. 8.3) уможливають візуалізацію кожного пацієнта у інформаційному просторі коренів (рис. 8.1).

Таблиця 8.3. Стандартизовані і нестандартизовані коефіцієнти і константи для дискримінантних змінних

Variables	Coefficients		Standardized		Raw	
	Root 1	Root 2	Root 1	Root 2	Root 1	Root 2
Phosphates Excretion, mM/24 h	-1,619	0,244	-0,1389	0,0210	-0,1389	0,0210
Calcitonin, ng/L	-0,802	0,038	-0,1817	0,0085	-0,1817	0,0085
Creatinine Plasma, μM/L	0,857	-0,435	0,0678	-0,0344	0,0678	-0,0344
Testosterone, nM/L	0,389	-1,150	0,0448	-0,1325	0,0448	-0,1325
Sodium Plasma, mM/L	-0,434	1,159	-0,0493	0,1318	-0,0493	0,1318
Phosphate Plasma, mM/L	-0,0586	1,031	-0,3130	5,5092	-0,3130	5,5092
Magnesium Urine, mM/L	-1,217	-0,886	-1,8362	-1,3358	-1,8362	-1,3358
Chloride Excretion, mM/24 h	0,666	-1,712	0,0071	-0,0182	0,0071	-0,0182
Interleukin-6, ng/L	-0,161	-0,926	-0,0841	-0,4839	-0,0841	-0,4839
LD Cholesterol Plasma, mM/L	1,059	0,701	1,0159	0,6727	1,0159	0,6727
Sodium Urine, mM/L	5,833	-0,777	0,1913	-0,0255	0,1913	-0,0255
Microbian Count for Staph. aur., Bac/Ph	0,4101	0,2130	0,0491	0,0255	0,0491	0,0255
Glucose Plasma, mM/L	-0,502	0,423	-0,5240	0,4415	-0,5240	0,4415
Chloride Urine mM/L	-1,351	2,433	-0,0379	0,0683	-0,0379	0,0683
Sodium Excretion, mM/24 h	-4,335	1,370	-0,0463	0,0146	-0,0463	0,0146
(Ca/K)^{0,5} Plasma as Symp/Vagal balance	-0,566	0,327	-9,7651	5,6385	-9,7651	5,6385
VLF HRV PS, msec²	-0,440	0,596	-0,0007	0,0009	-0,0007	0,0009
HF HRV PS, msec²	0,596	-0,468	0,0011	-0,0008	0,0011	-0,0008
Magnesium Excretion, mM/24 h	2,973	0,751	1,7012	0,4299	1,7012	0,4299
(UA•Ca)/(Cr•Mg)^{0,25}Lithogenicity Urine	-0,714	-0,262	-5,0313	-1,8465	-5,0313	-1,8465
Killing Index vs Staph. aur., %	-0,624	-0,346	-0,0821	-0,0455	-0,0821	-0,0455

CD3 ⁺ active T-Lymphocytes, %	0,325	0,632	0,0700	0,1363
Interleukin-1, ng/L	-0,191	0,187	-0,1547	0,1510
Potassium Urine, mM/L	-2,663	-1,391	-0,1784	-0,0932
Aldosterone, pM/L	2,345	1,221	0,0876	0,0456
ULF HRV PS, msec ²	-0,3119	-0,5054	-0,0023	-0,0037
HD Cholesterol Plasma, mM/L	0,344	0,057	0,7764	0,1275
		Constants	-10,23	-37,42
		Eigenvalues	11,26	2,77
		Proportion	0,802	0,198

Дотримуючись прийнятого алгоритму, у таблиці 8.4 зібрані Z-величини дискримінантних змінних разом з тими, що не включені у модель, але все ж відображують специфіку вживаних вод.

Таблиця 8.4. Кореляції між імунними змінними і коренями, центроїди кластерів і Z-величини кластерів

Variables	Correlations Variables-Roots		After Salt Water&Na-ftussya (22)	After Naftussya (12)	Before therapy (44)
	Root 1	Root 2			
Root 1(80 %)	Root 1	Root 2	-4,73	+1,87	+2,40
Phosphates Excretion	-0,299	-0,063	+2,31	-1,14	-0,94
Magnesium Excretion	-0,146	-0,141	+1,79	-0,64	+0,29
Chloride Excretion	-0,106	0,012	+3,16	+1,02	+0,62
(UA•Ca)/(Cr•Mg) ^{0,25} Lithogenicity Urine	-0,094	-0,066	+0,98	+0,43	+0,59
HF HRV PS	-0,045	0,016	+0,82	-0,03	-0,04
Cholecystokinetic Activity			+0,62	-0,30	-0,86
Killing Index vs Staph. aureus	-0,190	-0,111	-0,15	-1,64	-1,28
Potassium Plasma			-0,25	-0,64	-0,72
Calcium Urine			-0,13	-1,09	-1,18
Phosphates Urine			-0,42	-1,36	-1,41
Triiodothyronine			-0,46	-0,55	-0,85
VLF HRV PS²	-0,065	-0,043	-0,01	-0,47	-0,36
Calcitonin	-0,119	-0,054	-0,51	-1,14	-1,02
Phosphate Plasma	0,108	0,122	-1,43	-0,36	-0,82
Sodium Urine	0,135	-0,022	-0,90	+0,17	+0,39
Uric Acid Urine			-0,65	-0,24	+0,30
Potassium Urine	0,089	0,041	-1,27	-0,40	-0,56
LD Cholesterol Plasma	0,036	-0,019	-0,28	-0,11	+0,16
Glucose Plasma	0,025	-0,018	-0,15	-0,02	+0,09
(Ca/K)^{0,5} Plasma as Symp/Vagal balance	0,051	0,009	-0,05	+0,23	+0,24
Root 2(20 %)	Root 1	Root 2	-0,14	+3,39	-1,11
Testosterone	0,019	-0,241	+0,24	-0,82	+0,84
Magnesium Urine	0,027	-0,082	-0,95	-1,05	-0,71
Interleukin-6	-0,022	-0,093	+0,24	-0,42	+0,14
Interleukin-1	-0,040	-0,110	+0,78	-0,24	+0,50
VLD Cholesterol Plasma			+0,09	-0,21	+0,32
Parathyroid activity			+0,19	-0,22	-0,03
Creatinine Plasma	0,032	-0,185	+0,60	+0,18	+0,99
Urea Plasma			+0,63	+0,45	+0,83
Sodium Excretion	-0,035	-0,111	+2,58	+0,78	+2,17
Chloride Urine	0,047	0,164	-1,15	+0,38	-0,85
Creatinine Urine			-2,02	-1,11	-1,69
Cloride Plasma			-0,07	+1,00	-0,26
CD3⁺ active T-Lymphocytes	0,088	0,151	-0,78	+0,25	-0,33
Sodium Plasma	0,005	0,130	-0,55	+0,33	-0,71
Calcium Plasma			-0,64	-0,44	-0,66

Microbian Count for Staph. aureus	0,056	0,092	-0,14	+0,44	+0,12
HD Cholesterol Plasma	0,017	0,031	-0,08	+0,21	+0,04
ULF HRV PS	-0,023	0,103	-0,11	+0,16	-0,45
Aldosterone	-0,012	0,091	-0,19	-0,05	-0,30

Інформація, представлена в табл. 8.4, візуалізована на рис. 8.1. Локалізація у крайній лівій зоні осі першого кореня кластера пацієнтів, котрі отримували дві мінеральні води, відображує суттєве збільшення відносно початкових рівнів параметрів, які пов'язані з коренем **негативно**, та суттєве зменшення **позитивно** корелюючих з коренем параметрів. Натомість у пацієнтів, котрі отримували лише воду **Нафтуса**, дані параметри залишались без змін або змінювались значно меншою мірою.

З іншого боку, такі пацієнти характеризуються суттєвим **зниженням/підвищенням** іншого ряду параметрів, пов'язаних з другим коренем **негативно/позитивно**, тоді як за умов комбінованої бальнеотерапії їх зміни несуттєві або значно менше виражені.

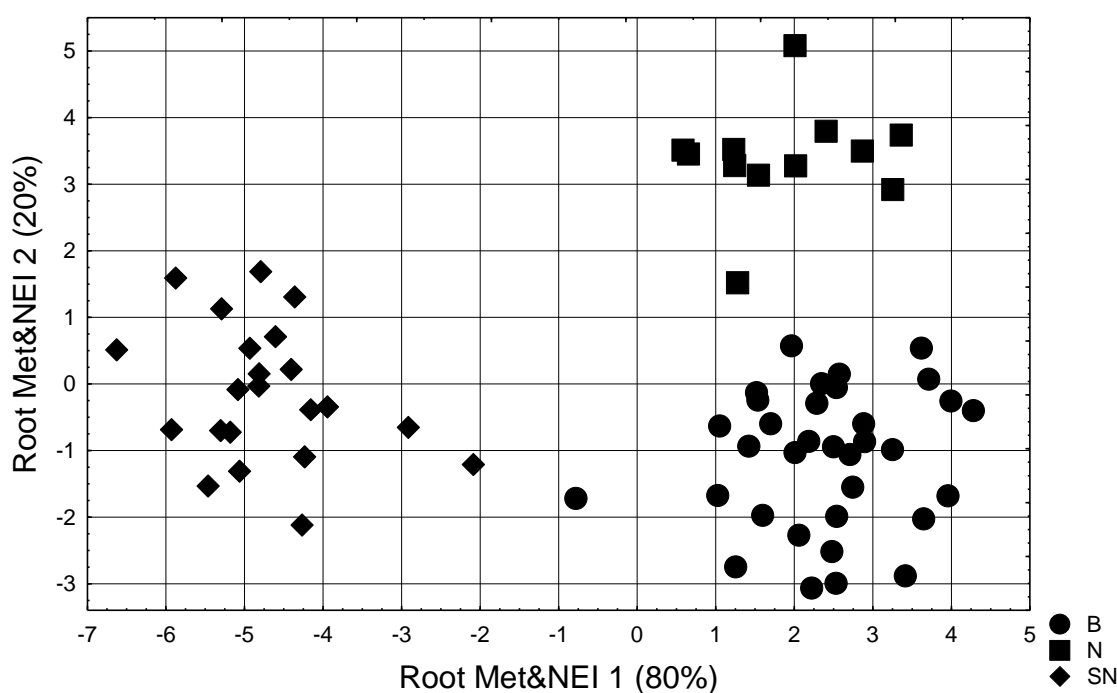


Рис. 8.1. Розсіювання індивідуальних величин першого та другого дискримінантних коренів пацієнтів до (кружечки) і після курсу пиття лише води “Нафтуса” (квадратики) та в комбінації з водою “Мирослава” чи “Христина” (ромбики)

Рис. 8.2 ілюструє, що інтегральний початковий стан всіх трьох груп пацієнтів був практично однаковим, як і вплив на дискримінантні змінні обидвох сульфатно-магнієвих мінеральних вод.

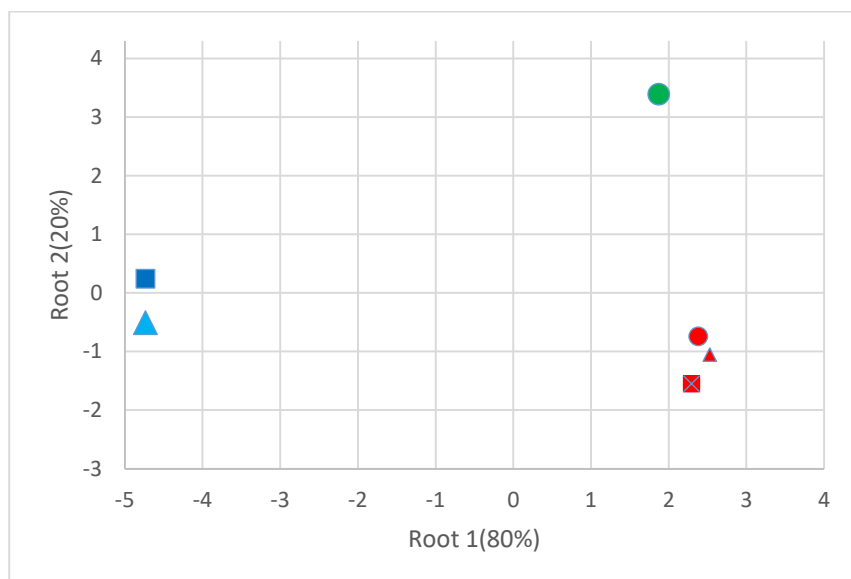


Рис. 8.2. Середні величин ($M \pm SD$) першого та другого дискримінантних коренів пацієнтів до (червона заливка) і після курсу пиття лише води “Нафтуся” (круг) та в комбінації з водою “Мирослава” (трикутник) чи “Христина” (квадрат)

Візуальне враження про чітке розмежування трьох кластерів у інформаційному полі двох коренів документується обчисленням віддалей Mahalanobis (Табл. 8.5).

Таблиця 8.5. Квадрати віддалей Mahalanobis між кластерами (над діагоналлю) та F-критерії ($df=15,4$) і p-рівні (під діагоналлю)

Clusters	Before therapy	After Naftussya	After SW&N
Before therapy	0	21	52
After Naftussya	3,8 10^{-4}	0	56
After SW&N	14,5 10^{-6}	9,1 10^{-6}	0

Відібрані дискримінантні змінні використані для ідентифікації приналежності того чи іншого пацієнта до того чи іншого кластера. Ця мета дискримінантного аналізу реалізується з допомогою класифікуючих функцій (табл. 8.6).

Застосування класифікуючих функцій уможливило безпомилкову ретроспективну ідентифікацію всіх кластерів (табл. 8.7).

Таблиця 8.6. Коефіцієнти та константи класифікаційних функцій для імунного супроводу кластерів метаболізму і нейроендокринно-імунного комплексу

Clusters	Before therapy	After Naftussya	After Salt W&N
Variables	p=,500	p=,176	p=,324
Phosphates Excretion, mM/24 h	-0,742	-0,574	0,270
Calcitonin, ng/L	-2,613	-2,478	-1,308
Creatinine Plasma, μM/L	-0,164	-0,355	-0,681
Testosterone, nM/L	-2,692	-3,312	-3,141
Sodium Plasma, mM/L	5,563	6,182	6,043
Phosphate Plasma, mM/L	471,4	496,4	479,0
Magnesium Urine, mM/L	-41,67	-46,71	-29,86
Chloride Excretion, mM/24 h	-0,108	-0,194	-0,176
Interleukin-6, ng/L	-30,56	-32,69	-30,43
LD Cholesterol Plasma, mM/L	70,60	73,08	64,00
Sodium Urine, mM/L	7,063	6,846	5,673
Microbian Count for Staph. aur., Bac/Ph	3,221	3,310	2,895
Glucose Plasma, mM/L	12,50	14,76	16,66
Chloride Urine mM/L	0,682	1,009	1,019
Sodium Excretion, mM/24 h	-0,511	-0,420	-0,166
(Ca/K) ^{0,5} Plasma as Symp/Vagal balance	149,1	179,7	224,2
VLF HRV PS, msec ²	0,091	0,095	0,097
HF HRV PS, msec ²	-0,088	-0,092	-0,097
Magnesium Excretion, mM/24 h	34,30	35,33	22,57
(UA•Ca)/(Cr•Mg) ^{0,25} Lithogenicity Urine	40,54	34,90	74,66
Killing Index vs Staph. aureus, %	-0,166	-0,328	0,376
CD3 ⁺ active T-Lymphocytes, %	10,05	10,62	9,678
Interleukin-1, ng/L	7,842	8,604	9,093
Potassium Urine, mM/L	-19,99	-20,32	-18,81
Aldosterone, pM/L	10,02	10,18	9,436
ULF HRV PS, msec ²	-0,512	-0,528	-0,500
HD Cholesterol Plasma, mM/L	26,96	27,12	21,55
Constants	-2151	-2319	-2122

Таблиця 8.7. Матриця класифікації

Рядки: спостережувані класифікації; стовпці: прогнозовані класифікації

	Percent Correct	Before therapy	After Naftussya	After Salt W&N
Groups		p=,500	p=,176	p=,324
Before therapy	100	34	0	0
After Naftussya	100	0	12	0
After Salt W&N	100	0	0	22
Total	100	34	12	22

8.2. Моделювання парціальних ефектів мінеральних вод на вегетативну нервову, ендокринну і імунну системи та метаболізм

Обчислення алгебраїчних різниць між середніми Z-величинами розпізнавальних параметрів в обох групах пацієнтів дає змогу оцінити самостійні ефекти сульфатно-хлоридної натрієво-магнієвої мінеральних вод (рис. 8.3).

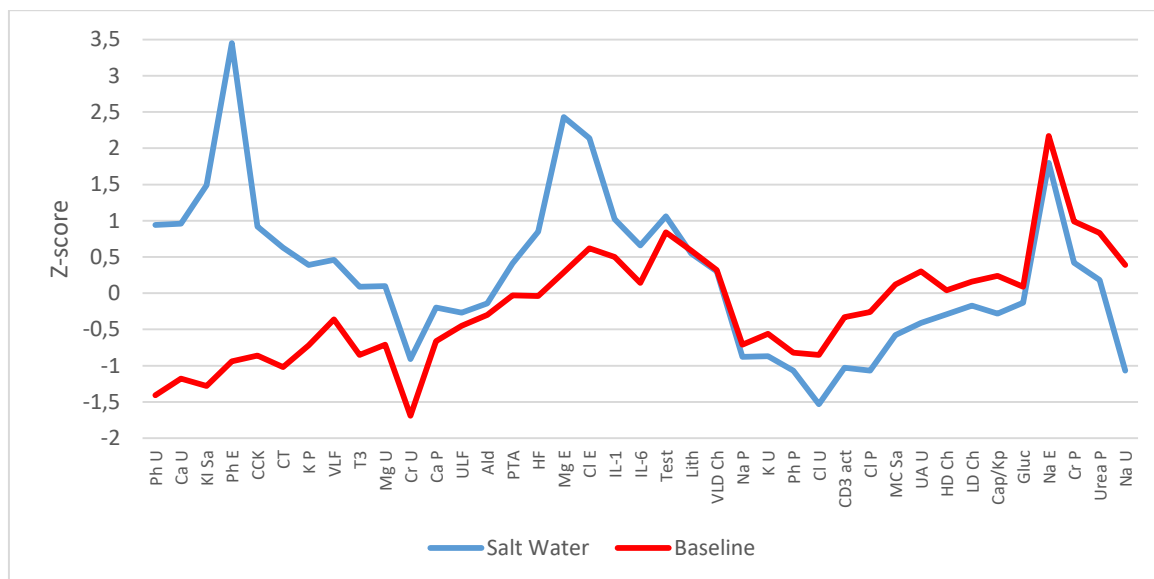


Рис. 8.3. Профілі реальних Z-величин **початкових** автономних, ендокринних, імунних і метаболічних параметрів і їх **змодельованих** Z-величин після вживання сульфатно-хлоридних натрієво-магнієвих мінеральних вод

Такий підхід дає підстави припускати, що самостійне вживання сульфатно-хлоридних натрієво-магнієвих мінеральних вод чинить більш-менш виражений вплив на констеляцію параметрів нейро-ендокринно-імунного комплексу і метаболізму, незалежно від їх початкових рівнів.

Зокрема, початково знижені нейро-ендокринні (VLF і ULF смуги ВСР, кальцитонін, трийодтиронін, меншою мірою альдостерон), метаболічні (концентрація в сечі фосфатів, кальцію, магнію і креатиніну, фосфатурія, калійемія, кальційемія і холецистокінетична активність) змінні, а також завершеність фагоцитозу золотистого стафілокока зростають, як правило, до зони норми. З іншого боку, початково підвищені сечова екскреція і концентрація натрію та рівні в плазмі креатиніну і сечовини знижуються. Такі

ефекти узгоджуються з давньою концепцією про амбівалентно-еквілібраторний характер впливу бальнеофакторів на організм [Балановський В.П. та ін., 1993].

Разом з тим, має місце підвищення початково нормальних рівнів вагального тонусу, паратироїдної активності, екскреції магнію і хлориду та інтерлейкінів 1 і 6 плазми, а також зниження початково нормальних рівнів Са/К-маркера симпато-вагального балансу, концентрації сечової кислоти в сечі та глюкози і холестерину в плазмі, а також інтенсивності фагоцитозу золотистого стафілокока. Останній патерн формують початково знижені рівні натрію, фосфатів і хлориду плазми, хлориду і калію сечі, а також активних Т-лімфоцитів, які продовжують знижуватись. Такі ефекти не вписуються у згадану концепцію, але узгоджуються з відомими даними про поліваріантність реакцій нейроендокринно-імуного комплексу і метаболізму на бальнеофактори [Попович І.Л., 2011; Чебаненко О.І. та ін., 2013; Rorovuch I.L. et al., 2020; Гоженко А.І. та ін., 2021].

8.3. Дискримінантний аналіз бальнеоефектів на електроенцефалограму

З огляду на значну чисельність зареєстрованих параметрів електроенцефалограми (n=168), їх аналізу був відведений окремий підрозділ.

Дотримуючись прийнятого алгоритму, методом дискримінантного аналізу виявлено 30 параметрів ЕЕГ, за сукупністю яких стани пацієнтів до і після двох схем бальнеотерапії суттєво відрізняються. Характерними виявились 4 параметри **бета**-ритму, по 6 параметрів **альфа**- і **тета**-ритму та 8 параметрів **дельта**-ритму, а також **ентропія** of PSD в 6 локусах (Табл. 8.8 і 8.9).

Таблиця 8.8. Підсумок аналізу дискримінантних функцій щодо параметрів електроенцефалограми

Step 30, N of vars in model: 30; Grouping: 3 grps; Wilks'Λ: 0,057; approx. $F_{(61)}=3,8$; $p<10^{-6}$

Variables currently in the model	Groups (n) and Means±SE			Parameters of Wilks' Statistics					Norm Cv/σ (122)
	After Naftussya (12)	After Salt Waters and Naft (22)	Before therapy (34)	Wilks' Λ	Partial Λ	F-remove (2,36)	p-level	Tolerance	
Laterality β, %	-33 10	-4 4	-3 5	0,086	0,666	9,03	0,001	0,179	-6 28
F4-βPSD, μV ² /Hz	68 11	92 12	86 9	0,061	0,938	1,19	0,317	0,101	73 0,612

T4-βPSD, %	33,6 4,7	37,3 4,6	29,0 2,4	0,071	0,798	4,56	0,017	0,111	27,9 0,591
Fp2-βPSD, μV²/Hz	50 7	74 10	74 8	0,061	0,936	1,23	0,305	0,232	61 0,629
Laterality α, %	-23 9	-18 5	-1 6	0,066	0,858	2,97	0,064	0,096	-4 27
T4-αPSD, %	23,0 3,2	32,6 3,9	28,0 2,9	0,058	0,987	0,23	0,794	0,069	29,2 0,628
F8-αPSD, μV²/Hz	37 13	23 2	37 4	0,063	0,909	1,80	0,179	0,267	40 0,957
F4-αPSD, %	22,0 3,8	31,5 3,1	31,4 3,4	0,120	0,475	19,9	10 ⁻⁶	0,031	32,7 0,564
P3-αPSD, %	37,7 5,5	49,5 3,8	42,1 3,6	0,077	0,737	6,44	0,004	0,032	40,8 0,480
C3-αPSD, %	30,1 4,8	38,9 3,4	35,5 3,2	0,071	0,803	4,43	0,019	0,057	35,3 0,510
Laterality θ, %	-24 10	-35 10	-4 7	0,119	0,478	19,7	10 ⁻⁵	0,036	-3 32
T4-θ PSD, μV²/Hz	22 4	19 3	34 7	0,079	0,724	6,85	0,003	0,032	32 2,582
F7-θ PSD, %	9,8 1,0	8,8 1,3	7,1 0,7	0,127	0,450	22,0	10 ⁻⁶	0,055	7,9 0,568
T4-θ PSD, %	9,1 0,8	6,4 0,7	9,5 1,2	0,101	0,565	13,86	10 ⁻⁴	0,016	8,7 0,539
Fp2-θ PSD, %	8,9 0,8	6,7 1,3	9,7 1,5	0,095	0,600	12,0	10 ⁻⁴	0,028	8,3 0,588
Fp2-θPSD, μV²/Hz	18 3	20 4	29 7	0,083	0,690	8,08	0,001	0,033	25 1,186
Deviation δ, Hz	0,71 0,10	0,57 0,04	0,73 0,05	0,067	0,846	3,27	0,050	0,490	0,66 0,405
T6-δPSD, μV²/Hz	53 11	279 136	174 73	0,124	0,458	21,3	10 ⁻⁶	0,006	276 4,53
T5-δPSD, μV²/Hz	85 21	234 111	395 200	0,078	0,735	6,49	0,004	0,084	174 3,737
F7-δPSD, μV²/Hz	84 26	870 621	342 169	0,095	0,602	11,9	10 ⁻⁴	0,016	319 4,542
F8-δPSD, %	50,2 8,8	28,3 7,3	38,8 4,7	0,074	0,770	5,37	0,009	0,183	38,3 0,700
C4-δPSD, %	34,8 6,5	22,9 4,0	28,6 3,5	0,066	0,865	2,81	0,073	0,107	29,9 0,617
O2-δPSD, μV²/Hz	104 19	624 338	272 117	0,062	0,913	1,72	0,193	0,086	181 2,438
P3-δPSD, %	27,5 4,9	19,8 3,4	27,3 3,3	0,082	0,695	7,89	0,001	0,036	26,5 0,672
Entropy F7	0,851 0,024	0,724 0,054	0,704 0,039	0,060	0,956	0,83	0,446	0,122	0,751 0,282
Entropy Fp2	0,797 0,036	0,705 0,048	0,817 0,024	0,202	0,282	45,9	10 ⁻⁶	0,021	0,799 0,180
Entropy T4	0,843 0,029	0,736 0,030	0,819 0,022	0,131	0,434	23,5	10 ⁻⁶	0,029	0,790 0,215
Entropy O2	0,798 0,027	0,669 0,037	0,769 0,028	0,082	0,698	7,77	0,002	0,106	0,727 0,242
Entropy T6	0,834 0,026	0,710 0,046	0,790 0,031	0,069	0,826	3,79	0,032	0,108	0,761 0,249
Entropy P3	0,851 0,032	0,771 0,025	0,797 0,024	0,068	0,834	3,57	0,038	0,098	0,804 0,155

Примітка. У кожному стовпці перший рядок – середнє значення, другий – SE для змінних і CV або SD для норми.

Таблиця 8.9. Підсумок покрокового аналізу дискримінантних ЕЕГ змінних, ранжованих за критерієм Λ

Variables currently in the model	F to enter	p-level	Λ	F-value	p-level
Laterality β , %	6,28	0,003	0,84	6,28	0,003
Laterality θ , %	4,02	0,023	0,74	5,09	0,001
Entropy F7	2,83	0,067	0,68	4,41	10^{-3}
Entropy Fp2	3,31	0,043	0,62	4,23	10^{-3}
T4- α PSD, %	2,00	0,144	0,58	3,83	10^{-3}
Entropy T4	2,37	0,102	0,54	3,65	10^{-3}
T6- δ PSD, $\mu V^2/Hz$	2,87	0,065	0,49	3,62	10^{-4}
T4- θ PSD, $\mu V^2/Hz$	1,96	0,150	0,46	3,46	10^{-4}
F8- α PSD, $\mu V^2/Hz$	2,25	0,115	0,42	3,38	10^{-4}
F4- α PSD, %	1,72	0,188	0,40	3,25	10^{-4}
P3- α PSD, %	3,02	0,057	0,36	3,32	10^{-4}
T5- δ PSD, $\mu V^2/Hz$	3,22	0,048	0,32	3,43	10^{-5}
F7- θ PSD, %	2,08	0,135	0,30	3,38	10^{-5}
Entropy O2	2,78	0,071	0,27	3,43	10^{-5}
T4- θ PSD, %	2,26	0,115	0,25	3,43	10^{-5}
F7- δ PSD, $\mu V^2/Hz$	5,41	0,007	0,20	3,80	10^{-6}
F4- β PSD, $\mu V^2/Hz$	3,21	0,049	0,18	3,91	10^{-6}
Fp2- θ PSD, %	1,63	0,207	0,17	3,82	10^{-6}
Laterality α , %	2,22	0,120	0,15	3,83	10^{-6}
Fp2- θ PSD, $\mu V^2/Hz$	2,13	0,131	0,14	3,82	10^{-6}
Deviation δ , Hz	2,06	0,139	0,13	3,82	10^{-6}
F8- δ PSD, %	1,97	0,152	0,12	3,80	10^{-6}
C4- δ PSD, %	1,77	0,183	0,11	3,77	10^{-6}
O2- δ PSD, $\mu V^2/Hz$	2,61	0,085	0,10	3,85	10^{-6}
P3- δ PSD, %	1,34	0,272	0,09	3,78	10^{-6}
Entropy T6	2,29	0,114	0,08	3,83	10^{-6}
Entropy P3	1,13	0,334	0,08	3,74	10^{-6}
T4- β PSD, %	1,05	0,359	0,07	3,65	10^{-6}
C3- α PSD, %	3,86	0,030	0,06	3,89	10^{-6}
Fp2- β PSD, $\mu V^2/Hz$	1,23	0,305	0,06	3,83	10^{-6}

Кілька змінних, незважаючи на їхні розпізнавальні властивості, виявилися за межами дискримінантної моделі, очевидно, через дублювання та/або надмірність інформації (табл. 8.10).

Таблиця 8.10. Параметри електроенцефалограми, не включені у модель

Variables	Groups (n) and Means \pm SE			Parameters of Wilks' Statistics					Norm Cv (122)
	After Naftusyya (12)	After Salt Waters and Naft (22)	Before therapy (34)	Wilks' Λ	Partial Λ	F to enter	p-level	Tolerance	
F8- β PSD, %	23,9 4,9	39,0 5,1	29,9 3,5	0,057	0,995	0,09	0,912	0,067	28,7 0,702
F8- θ PSD, $\mu V^2/Hz$	23 5	11 2	22 5	0,056	0,985	0,26	0,772	0,252	19 1,791
O2- θ PSD, %	7,2 0,8	5,1 0,6	6,1 0,7	0,057	0,996	0,07	0,928	0,255	6,0 0,603
Entropy T5	0,835 0,028	0,770 0,041	0,744 0,033	0,057	0,998	0,03	0,969	0,170	0,778 0,211

Розпізнавальна інформація, що міститься у 30 дискримінантних змінних, сконденсована в двох коренях. Мажорний корінь містить 90% дискримінантних можливостей ($r^*=0,944$; Wilks' $\Lambda=0,057$; $\chi^2_{(60)}=145$; $p<10^{-6}$), а мінорний – лише 10% ($r^*=0,689$; Wilks' $\Lambda=0,526$; $\chi^2_{(29)}=32$; $p=0,299$).

На підставі нестандартизованих коефіцієнтів і констант (табл. 8.11) були обчислені індивідуальні величини першого та другого дискримінантних коренів пацієнтів з наступною їх візуалізацією у двомірному інформаційному просторі

Таблиця 8.11. Стандартизовані і нестандартизовані коефіцієнти і константи для дискримінантних змінних

Coefficients Variables	Standardized		Raw	
	Root 1	Root 2	Root 1	Root 2
Laterality β , %	1,374	-0,613	0,0550	-0,0245
Laterality θ , %	-3,999	0,492	-0,1119	0,0138
Entropy F7	-0,591	-0,314	-3,1466	-1,6701
Entropy Fp2	6,220	-0,378	42,538	-2,5875
T4- α PSD, %	-0,174	-0,578	-0,0122	-0,0404
Entropy T4	-4,676	0,530	-40,737	4,6211
T6- δ PSD, $\mu V^2/Hz$	10,024	0,449	0,0252	0,0011
T4- θ PSD, $\mu V^2/Hz$	-3,112	0,440	-0,1137	0,0161
F8- α PSD, $\mu V^2/Hz$	0,083	0,840	0,0034	0,0350
F4- α PSD, %	4,266	1,032	0,2782	0,0673
P3- α PSD, %	-3,000	-0,717	-0,1691	-0,0404
T5- δ PSD, $\mu V^2/Hz$	-1,756	0,903	-0,0022	0,0011
F7- θ PSD, %	-3,351	-0,172	-0,8149	-0,0419
Entropy O2	1,788	0,087	13,073	0,6355
T4- θ PSD, %	5,478	-1,528	1,1257	-0,3139
F7- δ PSD, $\mu V^2/Hz$	-5,196	-1,160	-0,0036	-0,0008
F4- β PSD, $\mu V^2/Hz$	-0,261	-1,081	-0,0057	-0,0237
Fp2- θ PSD, %	-4,001	0,581	-0,6332	0,0920
Laterality α , %	1,280	-0,107	0,0480	-0,0040
Fp2- θ PSD, $\mu V^2/Hz$	3,187	0,695	0,1170	0,0255
Deviation δ , Hz	-0,575	0,198	-2,3259	0,8004
F8- δ PSD, %	-1,147	0,423	-0,0429	0,0159
C4- δ PSD, %	1,024	-0,824	0,0565	-0,0454
O2- δ PSD, $\mu V^2/Hz$	0,121	-1,455	0,0001	-0,0017
P3- δ PSD, %	-3,103	0,037	-0,1946	0,0023
Entropy T6	1,313	-0,371	8,3683	-2,3617
Entropy P3	-1,378	0,050	-12,129	0,4444
T4- β PSD, %	-1,370	-0,549	-0,0913	-0,0366
C3- α PSD, %	-1,903	-0,704	-0,1222	-0,0452
Fp2- β PSD, $\mu V^2/Hz$	0,487	0,366	0,0126	0,0095
	Constants		7,567	5,967
	Eigenvalues		8,22	0,90
	Proportions		0,901	0,099

Локалізація кластера пацієнтів, котрі отримували лише воду “Нафтуса”, у крайній лівій зоні осі першого кореня (рис. 8.4) відображує максимальне зниження початкових параметрів, які пов'язані з коренем **ПОЗИТИВНО**, а також

максимальне зростання **інверсно** корелюючих з ним параметрів (табл. 8.12). Натомість у пацієнтів, котрі отримували комплексну бальнеотерапію, ці параметри ЕЕГ відхилялись від початкових значно меншою мірою чи залишались без суттєвих змін.

Нагадаємо, що від'ємне значення індексу латералізації свідчить про лівосторонній зсув симетрії.

З іншого боку, ці пацієнти характеризуються зниженими або мінімальними для вибірки параметрами ЕЕГ, які корелюють з другим коренем **позитивно**, і відповідно підвищеними або максимальними для вибірки параметрами ЕЕГ, які корелюють з ним **негативно**, що візуалізовано локалізацією кластера в нижній зоні осі кореня.

Таблиця 8.12. Кореляції між ЕЕГ-змінними і коренями, центроїди кластерів і Z-величини кластерів

Variables	Correlations Variables-Roots		After Naftussya (12)	After Salt Waters and N (22)	Before therapy (34)
	Root 1	Root 2			
Root 1 (90%)	Root 1	Root 2	-5,77	+0,06	+2,00
Laterality β	0,149	-0,112	-0,95	+0,08	+0,10
Laterality α	0,098	0,144	-0,71	-0,52	+0,12
F4- α PSDr	0,076	-0,065	-0,58	-0,06	-0,07
Fp2- β PSDa	0,075	-0,061	-0,26	+0,35	+0,35
Fp2- θ PSDa	0,048	0,079	-0,23	-0,17	+0,14
T5- δ PSDa	0,047	0,032	-0,14	+0,09	+0,34
Entropy F7	-0,096	0,039	+0,47	-0,13	-0,22
Entropy T5			+0,35	-0,05	-0,20
F7- θ PSDr	-0,077	-0,082	+0,51	+0,29	-0,11
Root 2 (10%)	Root 1	Root 2	+0,61	-1,34	+0,65
Entropy O2	-0,031	0,277	+0,40	-0,32	+0,24
Entropy T4	-0,032	0,272	+0,31	-0,32	+0,17
Entropy Fp2	0,012	0,256	-0,02	-0,66	+0,13
Laterality θ	0,063	0,240	-0,66	-0,98	-0,04
Deviation δ	0,007	0,218	+0,17	-0,34	+0,26
T4- θ PSDr	0,006	0,215	+0,08	-0,49	+0,17
Entropy T6	-0,039	0,206	+0,39	-0,27	+0,15
F8- α PSDa	-0,007	0,201	-0,07	-0,44	-0,08
F8- δ PSDr	-0,056	0,180	+0,45	-0,37	+0,02
P3- δ PSDr	-0,005	0,166	+0,06	-0,38	+0,04
Fp2- θ PSDr	0,012	0,157	+0,13	-0,34	+0,29
T4- θ PSDa	0,049	0,155	-0,12	-0,16	+0,03
C4- δ PSDr	-0,045	0,145	+0,27	-0,38	-0,07
O2- θ PSDr			+0,32	-0,25	+0,03
F8- θ PSDa			+0,11	-0,24	+0,08
Entropy P3	-0,061	0,127	+0,38	-0,27	-0,06
P3- α PSDr	0,034	-0,171	-0,15	+0,45	+0,07
O2- δ PSDa	0,028	-0,167	-0,18	+1,00	+0,21
T4- β PSDr	-0,034	-0,164	+0,35	+0,58	+0,07
F4- β PSDa	0,050	-0,085	-0,11	+0,43	+0,30

F8-βPSDr			-0,24	+0,51	+0,06
T4-αPSDr	0,046	-0,147	-0,34	+0,19	-0,07
F7-δPSDa	0,025	-0,145	-0,16	+0,38	+0,02
T6-δPSDa	0,040	-0,123	-0,18	0,00	-0,08
C3-αPSDr	0,045	-0,111	-0,29	+0,20	+0,01

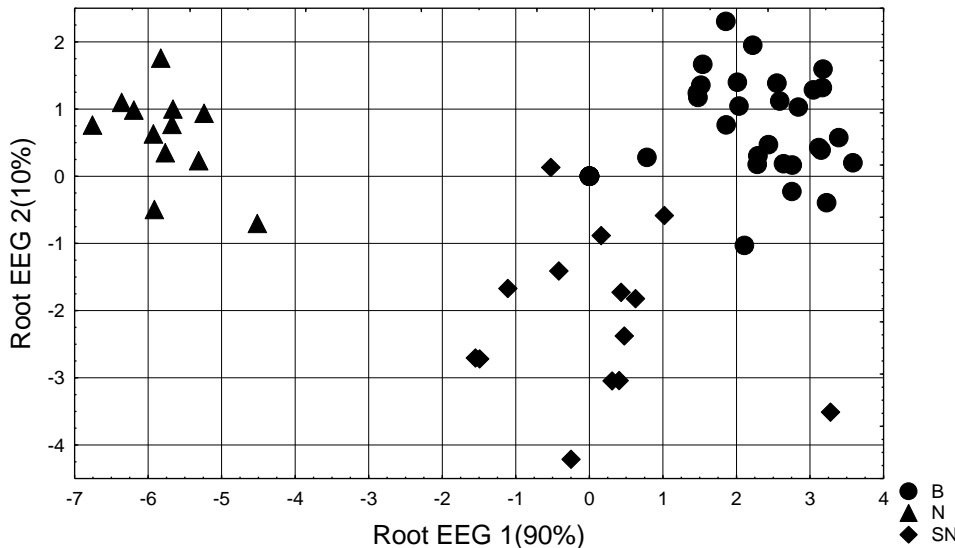


Рис. 8.4. Розсіювання індивідуальних величин I та II коренів пацієнтів до (кружечки) і після курсу пиття лише води “Нафтуса” (трикутники) та в комбінації з водою “Мирослава” чи “Христина” (ромбики)

Обчислення середніх величин коренів демонструє, по-перше, практично однаковий початковий стан усіх трьох груп пацієнтів за констеляцією 30 параметрів ЕЕГ, а по-друге, практично однакові їх зміни при вживання обох мінеральних вод (рис. 8.5).

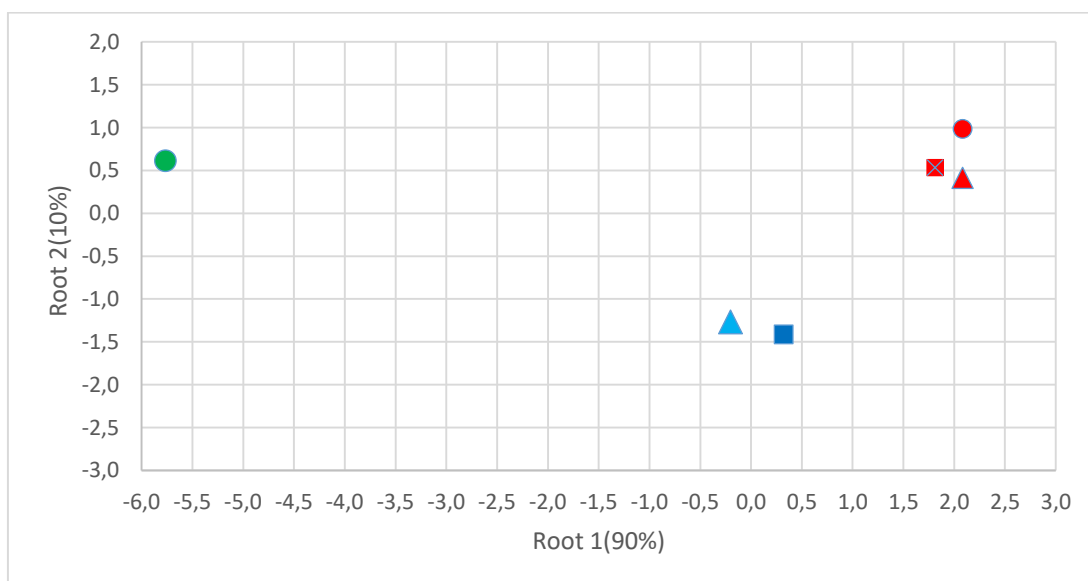


Рис. 8.5. Середні величин ($M \pm SD$) I та II коренів пацієнтів до (червона заливка) і після курсу пиття лише води “Нафтусся” (круг) та в комбінації з водою “Мирослава” (трикутник) чи “Христина” (квадрат)

Візуальне враження про чітке розмежування трьох кластерів у інформаційному полі двох коренів документується обчисленням віддалей Mahalanobis (Табл. 8.13).

Таблиця 8.13. Квадрати віддалей Mahalanobis між кластерами (над діагоналлю) та F-критерії ($df=30,3$) і p-рівні (під діагоналлю)

Clusters	Before therapy	After Naftussya	After SW&N
Before therapy	0	60	7,7
After Naftussya	9,9 10^{-6}	0	38
After SW&N	1,91 0,033	5,4 10^{-5}	0

Застосування коефіцієнтів та констант класифікаційних функцій (табл. 8.14) дозволяє ретроспективно розпізнати членів трьох груп за ЕЕГ з точністю 91,2% (Табл. 8.15).

Таблиця 8.14. Коефіцієнти та константи класифікаційних функцій для ЕЕГ-супроводу кластерів

Clusters	Before therapy	After Naftussya	After Salt W&N
Variables	$p=,500$	$p=,176$	$p=,324$
Laterality β , %	-0,914	-1,340	-0,972
Laterality θ , %	-0,046	0,822	0,143
Entropy F7	233,3	257,8	242,8
Entropy Fp2	-83,74	-413,79	-160,9
T4- α PSD, %	2,086	2,182	2,190
Entropy T4	-353,5	-37,51	-283,9
T6- δ PSD, $\mu V^2/Hz$	-0,226	-0,422	-0,277
T4- θ PSD, $\mu V^2/Hz$	-0,583	0,299	-0,395
F8- α PSD, $\mu V^2/Hz$	0,032	0,004	-0,045
F4- α PSD, %	-0,515	-2,678	-1,188
P3- α PSD, %	6,436	7,750	6,844
T5- δ PSD, $\mu V^2/Hz$	0,037	0,055	0,040
F7- θ PSD, %	-4,860	1,466	-3,200
Entropy O2	386,6	285,1	360,0
T4- θ PSD, %	15,31	6,583	13,76
F7- δ PSD, $\mu V^2/Hz$	0,054	0,081	0,062
F4- β PSD, $\mu V^2/Hz$	0,976	1,021	1,035
Fp2- θ PSD, %	2,844	7,755	3,886
Laterality α , %	1,108	0,735	1,023
Fp2- θ PSD, $\mu V^2/Hz$	-2,362	-3,270	-2,639
Deviation δ , Hz	11,68	29,70	14,59
F8- δ PSD, %	0,296	0,628	0,347
C4- δ PSD, %	2,239	1,802	2,220
O2- δ PSD, $\mu V^2/Hz$	0,069	0,068	0,072

P3-δPSD, %	6,638	8,148	7,010
Entropy T6	-135,2	-200,0	-146,7
Entropy P3	757,5	851,7	780,1
T4-βPSD, %	5,517	6,227	5,766
C3-αPSD, %	5,831	6,781	6,158
Fp2-βPSD, $\mu V^2/Hz$	-0,295	-0,392	-0,338
Constants	-838,8	-913,5	-864,5

Таблиця 8.15. Матриця класифікації

Рядки: спостережувані класифікації; стовпці: прогнозовані класифікації

	Percent Correct	Before therapy	After Naftussya	After Salt W&N
Groups		p=,500	p=,176	p=,324
Before therapy	82,4	28	0	6
After Naftussya	100	0	12	0
After Salt W&N	100	0	0	22
Total	91,2	28	12	28

8.4. Моделювання парціальних ефектів мінеральних вод на електроенцефалограму

Шляхом застосування описаного математичного підходу виявлено два патерни різноскерованих нейротропних ефектів мінеральних вод (рис. 8.6). Перший патерн відображує більше чи менше виражену активацію генеруючих дельта-ритм нейронів, які проектуються на локуси O2 і F7, альфа-ритм генеруючих нейронів, які проектуються на локуси P3, F4, T4 і C3 та бета-ритм генеруючих нейронів, які проектуються на локуси F8, Fp2 і F4, а також правосторонній зсув симетрії бета- і альфа-ритмів.

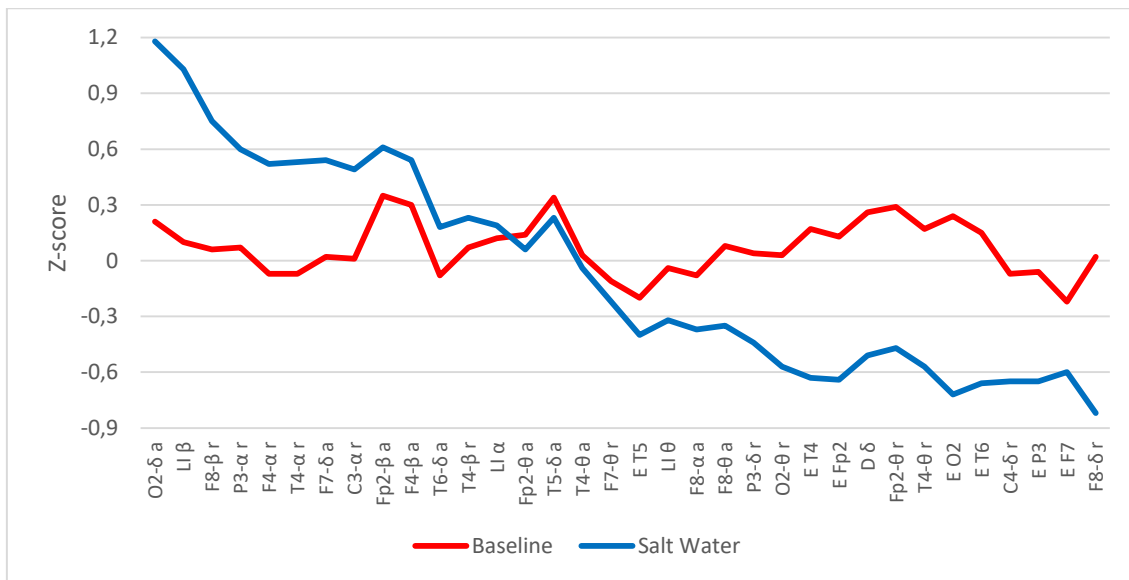


Рис. 8.6. Профілі реальних Z-величин початкових дискримінантних EEG-змінних і їх змодельованих Z-величин після вживання сульфатно-хлоридних натрієво-магнієвих мінеральних вод

Натомість патерн-антипод відображує гальмування дельта-ритм генеруючих нейронів, які проектується на локуси T5, P3, C4 і F8, альфа-ритм генеруючих нейронів, які проектується на локус F8, та тета-ритм генеруючих нейронів, які проектується на локуси Fp2, T4, F7, F8, O2 і T4, а також лівосторонній зсув симетрії тета-ритму і зменшення ентропії EEG в локусах T5, T4, O2, T6, P3 і F7.

8.5. Дискримінантний аналіз бальнеоефектів на нейроендокринно-імунний комплекс і метаболізм

На заключному етапі об'єктом дискримінантного аналізу були 168 параметрів EEG, 17 параметрів ВРС, 5 гормональних, 33 імунних і 34 метаболічних. У підсумку розпізнавальними виявились 14 параметрів EEG, 2 параметри ВРС, 2 гормони, 4 імунних і 13 метаболічних параметрів (табл. 8.16 і 8.17).

Таблиця 8.16. Підсумок аналізу дискримінантних функцій щодо параметрів нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму

Step 35, N of vars in model: 35; Grouping: 3 grps; Wilks'Λ: 0,0072; approx. $F_{(71)}=9,5$; $p<10^{-6}$

Variables currently in the model	Groups (n) and Means±SE			Parameters of Wilks' Statistics					
	Before therapy (34)	After Naftussya (12)	After SW nd N (22)	Wilks' Λ	Partial Λ	F-re-move (2,31)	p-level	Tolerance	Norm Cv SD
Phosphates Excretion, mM/24 h	18,2 1,2	16,8 1,8	42,4 3,8	0,013	0,538	13,3	10^{-4}	0,187	25,2 0,294

Calcitonin, ng/L	6,95 0,62	6,16 1,11	10,48 1,21	0,009	0,778	4,41	0,021	0,404	13,95 0,493
Killing Index vs Staph. aur., %	48,2 1,5	45,2 1,9	57,7 1,4	0,011	0,631	9,04	0,001	0,286	58,9 0,142
Testosterone, nM/L	18,5 1,6	9,0 1,0	15,3 2,1	0,013	0,568	11,8	10 ⁻⁴	0,286	14,8 0,400
Magnesium Urine, mM/L	2,40 0,11	2,14 0,23	2,22 0,13	0,011	0,655	8,16	0,001	0,055	2,93 0,256
Creatinine Plasma, μM/L	92,6 2,6	81,9 2,8	87,4 2,0	0,011	0,657	8,10	0,001	0,352	79,5 0,167
Laterality β, %	-3 5	-33 10	-4 4	0,008	0,925	1,25	0,301	0,286	-6 28
Sodium Plasma, mM/L	141,5 1,5	146,7 2,1	142,3 2,0	0,012	0,613	9,79	0,001	0,254	145,0 0,034
LD Cholesterol Plasma, mM/L	3,54 0,18	3,43 0,32	3,25 0,21	0,010	0,729	5,77	0,007	0,269	3,44 0,192
Interleukin-6, ng/L	4,45 0,36	3,67 0,56	4,58 0,33	0,011	0,673	7,52	0,002	0,146	4,25 0,324
F7-θ PSD, %	7,1 0,7	9,8 1,0	8,8 1,3	0,010	0,748	5,23	0,011	0,128	7,9 0,568
VLF HRV PS, msec²	969 99	869 141	1238 168	0,010	0,730	5,72	0,008	0,259	1250 0,572
Entropy Fp2	0,817 0,024	0,797 0,036	0,705 0,048	0,008	0,948	0,84	0,440	0,208	0,799 0,180
Sodium Urine, mM/L	119 5	114 8	89 7	0,009	0,759	4,93	0,014	0,017	110 0,211
Chloride Urine mM/L	102 3	127 14	96 10	0,009	0,814	3,54	0,041	0,023	120 0,172
Phosphate Plasma, mM/L	1,04 0,03	1,13 0,06	0,91 0,04	0,007	0,997	0,05	0,949	0,306	1,20 0,167
CD3⁺ active T-Lymphocytes, %	28,3 0,8	31,3 0,9	26,1 1,1	0,009	0,824	3,32	0,050	0,508	30,0 0,167
Lithogenicity Urine	0,86 0,03	0,83 0,03	0,95 0,03	0,010	0,750	5,17	0,012	0,358	0,73 0,300
T4-θ PSD, μV²/Hz	34 7	22 4	19 3	0,009	0,819	3,42	0,045	0,210	32 2,582
Laterality θ, %	-4 7	-24 10	-35 10	0,011	0,670	7,65	0,002	0,096	-3 32
C3-αPSD, %	35,5 3,2	30,1 4,8	38,9 3,4	0,012	0,588	10,9	10 ⁻³	0,089	35,3 0,510
P3-αPSD, %	42,1 3,6	37,7 5,5	49,5 3,8	0,010	0,731	5,71	0,008	0,089	40,8 0,480
Sodium Excretion, mM/24 h	225 18	179 11	238 19	0,009	0,821	3,39	0,047	0,011	154 0,211
Magnesium Excretion, mM/24 h	4,40 0,29	3,43 0,36	5,98 0,43	0,012	0,613	9,78	0,001	0,022	4,10 0,256
Chloride Excretion, mM/24 h	186 13	197 15	259 27	0,008	0,874	2,23	0,124	0,020	167,5 0,172
HF HRV PS, msec²	354 75	407 262	541 100	0,008	0,854	2,65	0,087	0,266	350 0,713
Glucose Plasma, mM/L	4,77 0,17	4,68 0,33	4,59 0,18	0,008	0,883	2,06	0,145	0,441	4,70 0,160
F8-δPSD, %	38,8 4,7	50,2 8,8	28,3 7,3	0,007	0,987	0,21	0,816	0,316	38,3 0,700
Fp2-βPSD, μV²/Hz	74 8	50 7	74 10	0,009	0,793	4,05	0,027	0,130	61 0,629
T5-δPSD, μV²/Hz	395 200	85 21	234 111	0,008	0,916	1,42	0,258	0,252	174 3,737
F4-βPSD, μV²/Hz	86 9	68 11	92 12	0,008	0,923	1,29	0,290	0,106	73 0,612
Entropy T6	0,790	0,834	0,710	0,009	0,801	3,86	0,032	0,126	0,761

	0,031	0,026	0,046						0,249
Microbian Count for St. aur., B/Ph	62,8 1,2	66,0 2,0	60,2 2,3	0,009	0,847	2,81	0,076	0,478	61,6 0,160
Laterality α, %	-1 6	-23 9	-18 5	0,008	0,854	2,64	0,087	0,129	-4 27
Entropy F7	0,704 0,039	0,851 0,024	0,724 0,054	0,008	0,911	1,52	0,235	0,127	0,751 0,282

Примітка. У кожному стовпці перший рядок – середнє значення, другий – SE для змінних і Cv або SD для норми.

Таблиця 8.17. Підсумок покрокового аналізу дискримінантних змінних, ранжованих за критерієм Λ

Variables currently in the model	F to enter	p-level	Λ	F-value	p-level
Phosphates Excretion, mM/24 h	33,0	10^{-6}	0,496	33,0	10^{-6}
Calcitonin, ng/L	7,42	0,001	0,403	18,4	10^{-6}
Killing Index vs Staph. aureus, %	6,14	0,004	0,337	15,2	10^{-6}
Testosterone, nM/L	5,86	0,005	0,283	13,6	10^{-6}
Magnesium Urine, mM/L	5,57	0,006	0,240	12,7	10^{-6}
Creatinine Plasma, μM/L	6,31	0,003	0,198	12,5	10^{-6}
Laterality β, %	6,32	0,003	0,163	12,4	10^{-6}
Sodium Plasma, mM/L	4,61	0,014	0,141	12,1	10^{-6}
LD Cholesterol Plasma, mM/L	3,61	0,033	0,125	11,6	10^{-6}
Interleukin-6, ng/L	4,05	0,023	0,109	11,4	10^{-6}
F7-θ PSD, %	4,09	0,022	0,095	11,2	10^{-6}
VLF HRV PS, msec²	2,99	0,058	0,085	10,9	10^{-6}
Entropy Fp2	3,84	0,028	0,075	10,8	10^{-6}
Sodium Urine, mM/L	3,43	0,040	0,066	10,7	10^{-6}
Chloride Urine mM/L	2,49	0,094	0,060	10,5	10^{-6}
Phosphate Plasma, mM/L	2,81	0,069	0,054	10,3	10^{-6}
CD3⁺ active T-Lymphocytes, %	1,76	0,183	0,050	9,96	10^{-6}
Lithogenicity Urine	2,51	0,092	0,046	9,82	10^{-6}
T4-θ PSD, μV²/Hz	2,33	0,109	0,042	9,66	10^{-6}
Laterality θ, %	4,06	0,024	0,035	9,94	10^{-6}
C3-αPSD, %	2,03	0,144	0,032	9,76	10^{-6}
P3-αPSD, %	2,36	0,106	0,029	9,70	10^{-6}
Sodium Excretion, mM/24 h	1,58	0,218	0,027	9,46	10^{-6}
Magnesium Excretion, mM/24 h	4,18	0,022	0,023	9,86	10^{-6}
Chloride Excretion, mM/24 h	2,95	0,063	0,020	10,0	10^{-6}
HF HRV PS, msec²	2,62	0,085	0,018	10,1	10^{-6}
Glucose Plasma, mM/L	2,97	0,063	0,015	10,3	10^{-6}
F8-δPSD, %	1,73	0,191	0,014	10,1	10^{-6}
Fp2-βPSD, μV²/Hz	1,62	0,211	0,013	9,98	10^{-6}
T5-δPSD, μV²/Hz	1,48	0,241	0,012	9,82	10^{-6}
F4-βPSD, μV²/Hz	1,78	0,184	0,011	9,75	10^{-6}
Entropy T6	1,73	0,192	0,010	9,69	10^{-6}
Microbian Count for St. aureus, B/Ph	1,60	0,218	0,009	9,59	10^{-6}
Laterality α, %	2,02	0,149	0,008	9,64	10^{-6}
Entropy F7	1,52	0,235	0,007	9,55	10^{-6}

Слідуючи алгоритму, в окремій таблиці виділено констеляцію змінних, не включених у модель, але все ж вартих уваги за їхні розпізнавальні властивості (табл. 8.18).

Таблиця 8.18. Параметри нейроендокринно-імуного комплексу і метаболізму, не включені у модель

Variables	Groups (n) and Means±SE			Parameters of Wilks' Statistics					Norm Cv/σ
	Before therapy (34)	After Naftussya (12)	After SW and N (22)	Wilks' Λ	Partial Λ	F to enter	p-level	Tolerance	
Deviation δ, Hz	0,73 0,05	0,71 0,10	0,57 0,04	0,007	0,979	0,33	0,725	0,364	0,66 0,405
Fp2-θ PSD, %	9,7 1,5	8,9 0,8	6,7 1,3	0,007	0,994	0,09	0,911	0,173	8,3 0,588
Fp2-θPSD, μV²/Hz	29 7	18 3	20 4	0,007	0,999	0,02	0,983	0,150	25 1,186
F4-αPSD, %	31,4 3,4	22,0 3,8	31,5 3,1	0,007	0,959	0,65	0,530	0,100	32,7 0,564
F7-δPSD, μV²/Hz	342 169	84 26	870 621	0,007	0,992	0,12	0,887	0,153	319 4,542
F8-αPSD, μV²/Hz	37 4	37 13	23 2	0,007	0,955	0,71	0,499	0,222	40 0,957
T4-βPSD, %	29,0 2,4	33,6 4,7	37,3 4,6	0,007	0,974	0,40	0,676	0,256	27,9 0,591
T4-αPSD, %	28,0 2,9	23,0 3,2	32,6 3,9	0,007	0,997	0,04	0,963	0,113	29,2 0,628
Entropy T4	0,819 0,022	0,843 0,029	0,736 0,030	0,007	0,960	0,62	0,545	0,326	0,790 0,215
T4-θ PSD, %	9,5 1,2	9,1 0,8	6,4 0,7	0,007	0,996	0,06	0,943	0,171	8,7 0,539
C4-δPSD, %	28,6 3,5	34,8 6,5	22,9 4,0	0,007	0,994	0,10	0,908	0,221	29,9 0,617
T6-δPSD, μV²/Hz	174 73	53 11	279 136	0,007	0,994	0,09	0,910	0,075	276 4,53
Entropy P3	0,797 0,024	0,851 0,032	0,771 0,025	0,007	0,975	0,38	0,687	0,261	0,804 0,155
P3-δPSD, %	27,3 3,3	27,5 4,9	19,8 3,4	0,007	0,966	0,53	0,595	0,121	26,5 0,672
Entropy O2	0,769 0,028	0,798 0,027	0,669 0,037	0,007	0,981	0,30	0,746	0,163	0,727 0,242
O2-δPSD, μV²/Hz	272 117	104 19	624 338	0,007	0,942	0,93	0,407	0,200	181 2,438
Potassium Urine, mM/L	39,5 3,2	41,5 3,6	30,5 1,7	0,007	0,957	0,67	0,519	0,386	46,4 0,269
Cholecystokinetic Activity, units	553 22	584 24	675 28	0,007	0,973	0,42	0,661	0,437	624 0,131
(Ca/K)^{0,5} as S/V balance	0,728 0,012	0,729 0,014	0,708 0,010	0,007	0,972	0,43	0,654	0,410	0,710 0,104
Interleukin-1, ng/L	4,94 0,19	4,36 0,37	5,17 0,30	0,007	0,987	0,19	0,825	0,428	4,51 0,173
Aldosterone, pM/L	225 5	236 10	229 4	0,007	0,982	0,27	0,764	0,516	238 0,187
ULF HRV PS, msec²	73 15	139 56	110 34	0,007	0,967	0,52	0,602	0,276	122 0,892

Дискримінуюча інформація, що міститься у 35 змінних, сконцентрована у двох коренях. Мажорний корінь містить 71% дискримінантних можливостей ($r^*=0,971$; Wilks'Λ=0,0072; $\chi^2_{(70)}=237$; $p<10^{-6}$), а мінорний - 29% ($r^*=0,934$; Wilks'Λ=0,127; $\chi^2_{(34)}=99$; $p<10^{-6}$).

На підставі нестандартизованих коефіцієнтів і констант (табл. 8.19), вже звично, були обчислені індивідуальні величини дискримінантних коренів з наступною візуалізацією кожного пацієнта у двомірному інформаційному просторі цих коренів (рис. 8.7).

Таблиця 8.19. Стандартизовані і нестандартизовані коефіцієнти і константи для дискримінантних змінних

Variables	Coefficients		Raw	
	Root 1	Root 2	Root 1	Root 2
Phosphates Excretion, mM/24 h	1,447	-0,749	0,124	-0,064
Calcitonin, ng/L	0,760	-0,067	0,172	-0,015
Killing Index vs Staph. aureus, %	1,123	-0,334	0,148	-0,044
Testosterone, nM/L	-0,771	-1,043	-0,089	-0,120
Magnesium Urine, mM/L	1,093	-2,423	1,649	-3,655
Creatinine Plasma, μM/L	-0,989	-0,241	-0,078	-0,019
Laterality β, %	-0,305	-0,445	-0,012	-0,018
Sodium Plasma, mM/L	0,135	1,313	0,015	0,149
LD Cholesterol Plasma, mM/L	-0,894	0,543	-0,857	0,521
Interleukin-6, ng/L	-0,368	-1,556	-0,192	-0,813
F7-θ PSD, %	0,512	1,407	0,124	0,342
VLF HRV PS, msec ²	0,936	0,496	0,0015	0,0008
Entropy Fp2	-0,111	-0,520	-0,762	-3,557
Sodium Urine, mM/L	-3,648	-1,215	-0,120	-0,040
Chloride Urine mM/L	0,173	3,030	0,005	0,085
Phosphate Plasma, mM/L	0,052	0,099	0,279	0,527
CD3 ⁺ active T-Lymphocytes, %	-0,603	0,072	-0,130	0,016
Lithogenicity Urine	0,673	-0,558	4,746	-3,934
T4-θ PSD, μV ² /Hz	-0,476	-0,863	-0,017	-0,032
Laterality θ, %	-0,389	1,942	-0,011	0,054
C3-αPSD, %	-2,167	-0,498	-0,139	-0,032
P3-αPSD, %	1,787	-0,101	0,101	-0,006
Sodium Excretion, mM/24 h	3,994	1,081	0,043	0,012
Magnesium Excretion, mM/24 h	-3,408	2,714	-1,950	1,553
Chloride Excretion, mM/24 h	0,528	-2,613	0,0056	-0,0278
HF HRV PS, msec ²	-0,758	-0,079	-0,0014	-0,0001
Glucose Plasma, mM/L	0,514	0,136	0,537	0,142
F8-δPSD, %	-0,192	0,087	-0,007	0,003
Fp2-βPSD, μV ² /Hz	-0,996	-0,870	-0,026	-0,022
T5-δPSD, μV ² /Hz	-0,532	-0,275	-0,0007	-0,0003
F4-βPSD, μV ² /Hz	0,857	0,181	0,0188	0,0040
Entropy T6	-0,298	-1,309	-1,901	-8,342
Microbian Count for St. aureus, Bac/Phag	-0,126	0,592	-0,015	0,071
Laterality α, %	0,159	-1,125	0,006	-0,042
Entropy F7	-0,085	0,892	-0,450	4,748
		Constants	4,70	-8,79
		Eigenvalues	16,7	6,86
		Cumulative Proportion	0,708	1

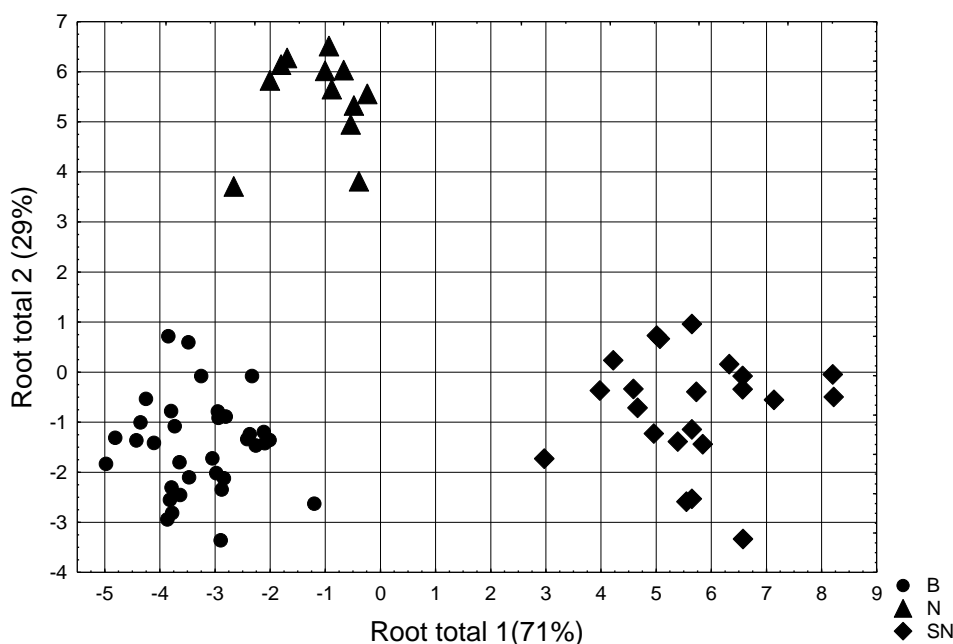


Рис. 8.7. Розсіювання індивідуальних величин першого та другого дискримінантних коренів пацієнтів до (кружечки) і після курсу пиття лише води “Нафтуса” (трикутники) та в комбінації з водою “Мирослава” чи “Христина” (ромбики)

Локалізація в крайній правій зоні осі першого кореня скупчення пацієнтів, які отримували дві мінеральні води, показує значне збільшення початково знижених або мінімальних для вибірки параметрів, які **позитивно** пов’язані з коренем, і зниження початково нормальних або ще глибше падіння початково знижених параметрів, які корелюють з коренем **негативно** (табл. 8.20). Натомість у пацієнтів, які отримували лише воду “Нафтуса”, ці параметри залишалися незмінними або змінювались значно меншою мірою. З іншого боку, для таких пацієнтів характерне значне зниження/підвищення іншої констеляції параметрів, пов’язаних із другим коренем негативно/позитивно, тоді як при комбінованій бальнеотерапії їх зміни незначні або значно менш виражені.

Таблиця 8.20. Кореляції між параметрами **нейроендокринно-імунного** комплексу та **метаболізму** і дискримінантними коренями, центроїди кластерів і Z-величини кластерів

Variables	Correlations Variables-Roots		Before therapy (44)	After Naftus-sya (12)	After Salt Waters and N (22)
	Root 1	Root 2			
Root 1 (70,8 %)			-3,27	-1,11	+5,66
Calcitonin	0,094	-0,055	-1,02	-1,14	-0,51
Triiodothyronine			-0,85	-0,55	-0,46
VLF HRV PS	0,050	-0,039	-0,36	-0,47	-0,01
P3-αPSDr	0,035	-0,048	+0,07	-0,15	+0,45

HF HRV PS	0,038	0,002	-0,04	-0,03	+0,82
Cholecystokinetic Activity			-0,86	-0,30	+0,62
Killing Index vs Staph. aureus	0,148	-0,104	-1,28	-1,64	-0,15
Phosphates Excretion	0,240	-0,093	-0,94	-1,14	+2,31
Magnesium Excretion	0,111	-0,115	+0,29	-0,64	+1,79
Chloride Excretion	0,087	-0,011	+0,62	+1,02	+3,16
(UA•Ca)/(Cr•Mg)^{0,25}Lithogenicity Urine	0,072	-0,058	+0,59	+0,43	+0,98
Potassium Plasma			-0,72	-0,64	-0,25
Calcium Urine			-1,18	-1,09	-0,13
Phosphates Urine			-1,41	-1,36	-0,42
Laterality θ	-0,063	-0,052	-0,04	-0,66	-0,98
Entropy Fp2	-0,060	0,004	+0,13	-0,02	-0,66
T4-θ PSDa	-0,042	-0,043	+0,03	-0,12	-0,16
(Ca/K)^{0,5} Plasma as Symp/Vagal balance			+0,24	+0,23	-0,05
Phosphate Plasma	-0,081	0,096	-0,82	-0,36	-1,43
Potassium Urine			-0,56	-0,40	-1,27
Sodium Urine	-0,111	0,010	+0,39	+0,17	-0,90
Uric Acid Urine			+0,30	-0,24	-0,65
LD Cholesterol Plasma	-0,031	-0,006	+0,16	-0,11	-0,28
Glucose Plasma	-0,021	-0,007	+0,09	-0,02	-0,15
Root 2 (29,2 %)	Root 1	Root 2	-1,47	+5,49	-0,72
Laterality β	0,007	-0,167	+0,10	-0,95	+0,08
Laterality α	-0,045	-0,096	+0,12	-0,71	-0,52
Fp2-βPSDa	0,004	-0,085	+0,35	-0,26	+0,35
F4-βPSDa	0,013	-0,060	+0,30	-0,11	+0,43
C3-αPSDr	0,020	-0,055	+0,01	-0,29	+0,20
T5-δPSDa	-0,013	-0,049	+0,34	-0,14	+0,09
Testosterone	-0,029	-0,148	+0,84	-0,82	+0,24
Parathyroid activity			-0,03	-0,22	+0,19
Interleukin-6	0,013	-0,062	+0,14	-0,42	+0,24
Interleukin-1			+0,50	-0,24	+0,78
VLD Cholesterol Plasma			+0,32	-0,21	+0,09
Creatinine Plasma	-0,037	-0,111	+0,99	+0,18	+0,60
Urea Plasma			+0,83	+0,45	+0,63
Sodium Excretion	0,022	-0,076	+2,17	+0,78	+2,58
Magnesium Urine	-0,027	-0,047	-0,71	-1,05	-0,95
Entropy F7	0,003	0,106	-0,22	+0,47	-0,13
F7-θ PSDr	0,029	0,078	-0,11	+0,51	+0,29
F8-δPSDr	-0,034	0,072	+0,02	+0,45	-0,37
Entropy T6	-0,042	0,055	+0,15	+0,39	-0,27
ULF HRV PS			-0,45	+0,16	-0,11
Aldosterone			-0,30	-0,05	-0,19
CD3⁺ active T-Lymphocytes	-0,063	0,110	-0,33	+0,25	-0,78
Microbian Count for Staph. aureus	-0,040	0,068	+0,12	+0,44	-0,14
Chloride Urine	-0,029	0,111	-0,85	+0,38	-1,15
Chloride Plasma			-0,26	+1,00	-0,07
Sodium Plasma	0,003	0,083	-0,71	+0,33	-0,55
Calcium Plasma			-0,66	-0,44	-0,64
Creatinine Urine			-1,69	-1,11	-2,02

На рис. 8.8 показано, що, по-перше, інтегральний вихідний стан усіх трьох груп пацієнтів був майже однаковим, по-друге, впливи на констеляцію дискримінантних змінних обох сульфатно-хлоридних натрієво-магнієвих мінеральних вод практично ідентичні.

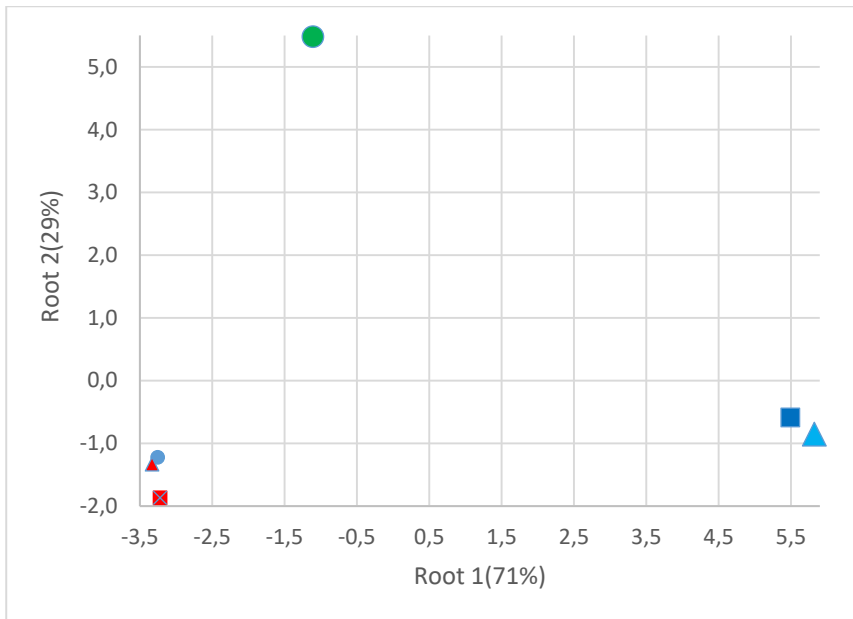


Рис. 8.8. Середні величин ($M \pm SD$) першого та другого дискримінантних коренів пацієнтів до (червона заливка) і після курсу пиття лише води “Нафтусся” (круг) та в комбінації з водою “Мирослава” (трикутник) чи “Христина” (квадрат)

Видиме чітке розмежування трьох кластерів пацієнтів у інформаційному просторі дискримінантних коренів документується обчисленням віддалей Mahalanobis (табл. 8.21).

Таблиця 8.21. Квадрати віддалей Mahalanobis між кластерами (над діагоналлю) та F-критерії ($df=35,3$) і p-рівні (під діагоналлю)

Clusters	Before therapy	After Naftussya	After SW&N
Before therapy	0	53	80
After Naftussya	6,4 10^{-5}	0	84
After SW&N	14,6 10^{-6}	8,9 10^{-6}	0

Застосування коефіцієнтів та констант класифікаційних функцій (табл. 8.22) дозволяє ретроспективно розпізнати членів трьох груп за дискримінантними змінними з 100%-ною точністю.

Таблиця 8.22. Коефіцієнти та константи класифікаційних функцій для нейроендокринно-імуного і метаболічного супроводу кластерів

Clusters	Before therapy	After Naftussya	After Salt W&N
Variables	$p=,500$	$p=,176$	$p=,324$
Phosphates Excretion, mM/24 h	-0,132	-0,310	0,929

Calcitonin, ng/L	-0,193	0,073	1,332
Killing Index vs Staph. aureus, %	1,681	1,695	2,969
Testosterone, nM/L	-1,552	-2,580	-2,434
Magnesium Urine, mM/L	-17,24	-39,09	-5,234
Creatinine Plasma, μ M/L	0,956	0,654	0,243
Laterality β , %	0,346	0,195	0,223
Sodium Plasma, mM/L	6,044	7,115	6,292
LD Cholesterol Plasma, mM/L	27,72	29,49	20,46
Interleukin-6, ng/L	-15,60	-21,67	-17,92
F7- θ PSD, %	-8,705	-6,057	-7,339
VLF HRV PS, msec ²	0,036	0,045	0,050
Entropy Fp2	161,3	134,9	151,9
Sodium Urine, mM/L	0,716	0,181	-0,382
Chloride Urine mM/L	1,289	1,891	1,395
Phosphate Plasma, mM/L	159,5	163,7	162,3
CD3 ⁺ active T-Lymphocytes, %	4,920	4,748	3,772
Lithogenicity Urine	135,3	118,2	174,7
T4- θ PSD, μ V ² /Hz	0,758	0,501	0,579
Laterality θ , %	-0,953	-0,599	-1,010
C3- α PSD, %	2,162	1,639	0,896
P3- α PSD, %	-2,219	-2,041	-1,324
Sodium Excretion, mM/24 h	-0,041	0,132	0,349
Magnesium Excretion, mM/24 h	26,65	33,23	10,39
Chloride Excretion, mM/24 h	-0,398	-0,579	-0,368
HF HRV PS, msec ²	-0,049	-0,052	-0,061
Glucose Plasma, mM/L	22,68	24,82	27,57
F8- δ PSD, %	0,186	0,193	0,124
Fp2- β PSD, μ V ² /Hz	0,506	0,295	0,260
T5- δ PSD, μ V ² /Hz	0,041	0,037	0,034
F4- β PSD, μ V ² /Hz	-0,399	-0,331	-0,228
Entropy T6	1,772	-60,33	-21,40
Microbian Count for St. aureus, Bac/Phag	0,501	0,962	0,420
Laterality α , %	1,040	0,759	1,062
Entropy F7	233,8	265,8	233,3
Costants	-1041	-1102	-1015

8.6. Моделювання парціальних ефектів мінеральних вод на нейро-ендокринно-імунний комплекс і метаболізм

Розрахунок алгебраїчних різниць між середніми Z-величинами параметрів пацієнтів, котрі отримували комплексну чи монотерапію, дозволяє змоделювати спільні власні (perse) бальнеоефекти сульфатно-хлоридних натрієво-магнієвих мінеральних вод (рис. 8.9).

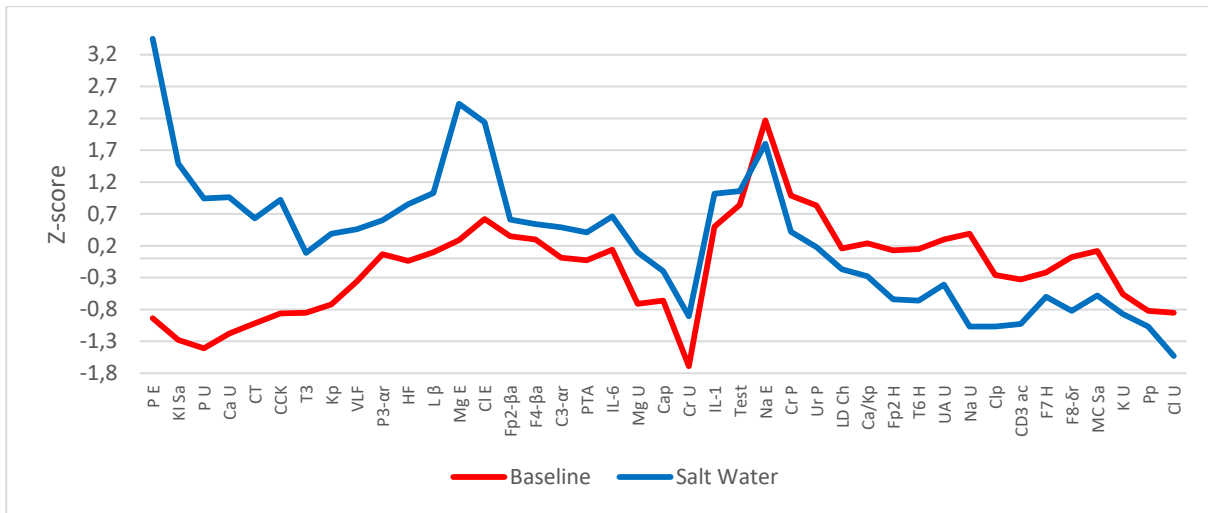


Рис. 8.9. Профілі реальних Z-величин початкових ЕЕГ, ВСР, ендокринних, імунних і метаболічних змінних та їх змодельованих Z-величин після вживання сульфатно-хлоридних натрієво-магнієвих мінеральних вод

Зокрема, початково знижені нейроендокринні (VLF компонента ВСР, кальцитонін, трийодтиронін) та метаболічні (концентрації фосфатів, кальцію, магнію та креатиніну в сечі, фосфатурія, калій і кальцій плазми, холецистокінетична активність) параметри, а також завершеність фагоцитозу нейтрофілами *Staphylococcus aureus* підвищуються, як правило, до зони норми.

З іншого боку, початково підвищені екскреція і концентрація в сечі натрію та концентрація креатиніну і сечовини в плазмі знижуються. Такі ефекти узгоджуються з давньою концепцією амбівалентно-еквілібраторної природи впливу бальнеофакторів на організм [Балановський В.П. та ін., 1993].

Разом з тим, спостерігається підвищення початково нормальних рівнів ЩСП альфа-ритму в локусах P3 і C3, ЩСП бета-ритму в локусах Fp2 і F4 та його латеральності, тонусу блукаючого нерва, тестостерону плазми, активності паращитовидних залоз, екскреції магнію та хлоридів, інтерлейкінів 6 і 1 плазми, а також зниження початково нормальних рівнів ентропії ЕЕГ в локусах Fp2 і T6, Са/К маркера симпатико-вагального балансу, концентрації сечової кислоти в сечі і холестерину ліпопротеїнів низької щільності в плазмі, а також інтенсивності фагоцитозу золотистого стафілокока.

Останній патерн формується початково зниженою ентропією ЕЕГ в локусі F7, ЩСП дельта-ритму в локусі F8, рівнями фосфатів і хлоридів в плазмі,

хлориду і калію в сечі, а також активних Т-лімфоцитів в крові, які продовжують знижуватися.

РЕЗЮМЕ

Комплексна бальнеотерапія шляхом інтервального вживання сульфатно-магнієвої мінеральної води разом з водою “Нафтуса” спричиняє суттєві зміни констеляції нейроендокринних, метаболічних і імунних параметрів, які відмінні від ефектів монотерапії водою “Нафтуса”. Зокрема, початково знижені нейроендокринні і метаболічні змінні, а також завершеність фагоцитозу золотистого стафілокока зростають, як правило, до зони норми. З іншого боку, початково підвищені параметри метаболізму знижуються. Разом з тим, має місце як підвищення так і зниження початково нормальних чи знижених рівнів інших констеляцій нейроендокринних, метаболічних і імунних параметрів.

РОЗДІЛ 9

СПЕЦИФІЧНІ БАЛЬНЕОЕФЕКТИ МІНЕРАЛЬНИХ ВОД “МИРОСЛАВА” І “ХРИСТИНА”

Отже, ми виявили ефекти на нейроендокринно-імунний комплекс і метаболізм, які спільні для мінеральних вод "Мирослава" і "Христина", натомість відмінні від ефектів води “Нафтуса”. Метою даного розділу є пошук специфічних ефектів цих вод.

9.1. Скринінг параметрів, зміни яких різні під впливом двох схем бальнеотерапі

Ефекти бальнеотерапії оцінені за прямими різницями між кінцевими і початковими Z-величинами реєстрованих параметрів.

Скринінг виявив специфічні зміни 37 параметрів (рис. 9.1).

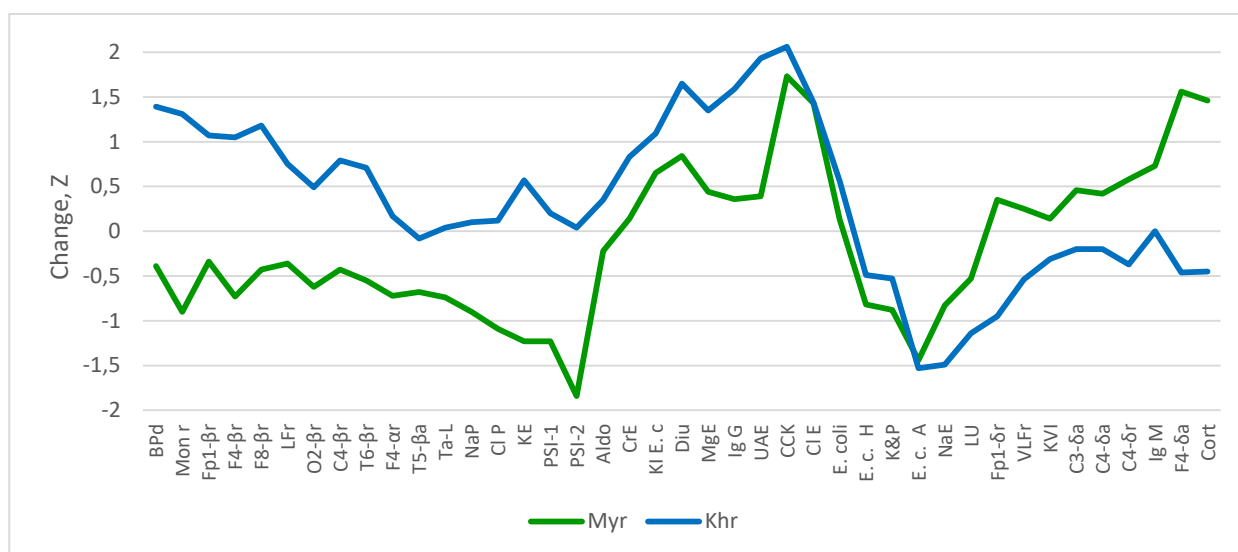


Рис. 9.1. Профілі специфічних ефектів мінеральних вод “Мирослава” і “Христина”

Надалі профілі були згрупованих у 5 патернів (рис. 9.2).

Перший патерн поєднує 11 параметрів, які під впливом води “Мирослава” зменшуються, а під впливом води “Христина” збільшуються. Зокрема, це ЩСП бета-ритму в локусах Fp1, F4, F8, C4, T6 та O2, а також LF діапазону ВСР;діастолічний, але не систолічний артеріальний тиск;альдостерон плазми, екскреція калію та відносний рівень моноцитів у крові. Щодо інших 7 параметрів другого патерну (ЩСП T5-β і F4-α; натрій і хлорид плазми; активні

Т-лімфоцити крові, а також обидва варіанти лейкоцитарного індексу напруження Поповича) вода “Мирослава” діє аналогічно, тоді як вода “Христина” неефективна.

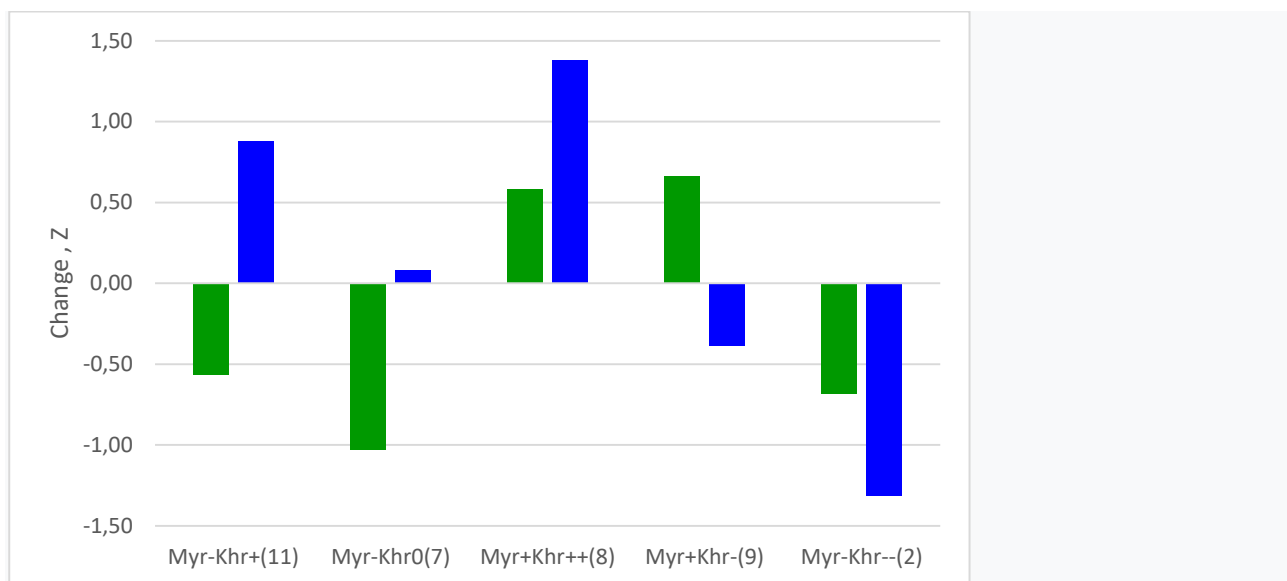


Рис. 9.2. Патерни специфічних бальнеоефектів (Mean±SD) мінеральних вод. В дужках – кількість параметрів

На 8 параметрів стимулюючу дію чинять обидві мінеральні води, при цьому “Мирослава” поступається “Христині”. Зокрема, це діурез і виведення з сечею креатиніну, сечової кислоти та магнію; рівень IgG у сироватці крові, завершеність фагоцитозу *E. coli* нейтрофілами крові; вміст у калі звичайного штаму *E. coli*, а також холецистокінетичний індекс. Принагідно відзначимо, що вміст у калі штамів *E. coli* з гемолітичною і ослабленою ферментативною здатністю, а також *Klebsiela* & *Proteus* знижується однаковою мірою. На 9 параметрів четвертого патерну вода “Мирослава” має стимулюючий вплив, тоді як вода “Христина” - гальмівний. Зокрема, це ЩСП дельта-ритму в локусах Fp1, F4, C3 і C4, а також VLF компонента ВСР та вегетативний індекс Кердью; рівень кортизолу в плазмі і IgM в сироватці. Нарешті, екскреція натрію та лейкоцитурія зменшуються під впливом обох мінеральних вод, але більшою мірою під впливом води “Христина”.

9.2. Дискримінантний аналіз специфічних бальнеоефектів

За підсумком дискримінантного аналізу у модель були включені зміни лише 12 параметрів (табл. 9.1 і 9.2), тоді як решта опинились поза моделлю (табл. 9.3-9.5), мабуть, як носії надлишкової/дублюючої інформації.

Таблиця 9.1. Підсумок аналізу дискримінантних функцій щодо змін параметрів нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму

Step 12, N of vars in model: 12; Grouping: 2 grps; Wilks'Λ: 0,078; appr. $F_{(13)}=8,8$; $p=0,0014$

Variables currently in the model	Groups (n) and Means±SE			Parameters of Wilks' Statistics					Norm Cv/σ
	Before therapy (22)	Effect by Myros-lava (11)	Effect by Khrystyna (11)	Wilks' Λ	Partial Λ	F-re-move (1,9)	p-level	Tolerance	
F8-βPSD, %	31,0 +0,11	-8,6 -0,43	+23,7 +1,18	0,296	0,265	25,01	0,001	0,116	28,7 0,702
Monocytes, %	6,8 +0,77	-0,9 -0,90	+1,3 +1,31	0,213	0,369	15,40	0,003	0,096	6,0 0,166
Uric acid Excretion, mM/24 h	3,90 +1,19	+0,29 +0,39	+1,45 +1,93	0,259	0,303	20,75	0,001	0,164	3,00 0,250
Corticosterone, nM/L	363 -0,06	+163 +1,46	-51 -0,45	0,159	0,492	9,30	0,014	0,180	370 0,303
Sodium Excretion, mM/24 h	276 +3,74	-27 -0,83	-48 -1,49	0,146	0,538	7,72	0,021	0,283	154 0,211
Escherichia coli feces, IgCFU/g	8,33 -0,86	+0,05 +0,13	+0,22 +0,56	0,087	0,905	0,94	0,357	0,388	8,66 0,045
C3-δPSD, μV²/Hz	87 -0,26	+90 +0,46	-0,40 -0,20	0,083	0,950	0,48	0,507	0,243	139 1,423
Creatinine Excretion, mM/24 h	6,84 -1,26	+0,47 +0,14	+2,73 +0,86	0,144	0,543	7,56	0,022	0,273	11,0 0,300
Killing Index vs E. coli, %	48,3 -1,41	+6,3 +0,65	+10,6 +1,09	0,101	0,776	2,59	0,142	0,274	62,0 0,156
VLF HRV, %	46,8 -0,51	+3,4 +0,25	-8,2 -0,54	0,141	0,558	7,13	0,026	0,184	53,9 0,277
Ig G Serum, g/L	13,49 +0,28	+0,95 +0,36	+4,18 +1,59	0,113	0,697	3,92	0,079	0,318	12,75 0,206
T5-βPSD, μV²/Hz	94 +0,19	-53 -0,68	-6 -0,08	0,098	0,802	2,22	0,170	0,132	79 0,995

Примітки. В першому стовпці верхній рядок – середня актуальна величина, нижній рядок – середня Z-величина. В другому і третьому стовпцях приведені середні прямі різниці між кінцевими і початковими величинами. В останньому стовпці верхній рядок – середня норма, нижній рядок – Cv або σ. Перший і останній стовпці не є предметом дискримінантного аналізу.

Таблиця 9.2. Підсумок покрокового аналізу дискримінантних змінних, ранжованих за критерієм Λ

Variables currently in the model	F to enter	p-level	Λ	F-value	p-level
F8-βPSD, %	5,54	0,029	0,783	5,54	0,029
Monocytes, %	8,23	0,010	0,547	7,88	0,003
Uric acid Excretion, mM/24 h	5,69	0,028	0,415	8,45	0,001
Corticosterone, nM/L	3,21	0,091	0,349	7,92	0,001
Sodium Excretion, mM/24 h	4,97	0,040	0,266	8,81	0,0004

Escherichia coli feces, lgCFU/g	3,11	0,098	0,221	8,83	0,0003
C3-δPSD, μV²/Hz	1,76	0,205	0,196	8,20	0,001
Creatinine Excretion, mM/24 h	1,53	0,239	0,175	7,64	0,001
Killing Index vs E. coli, %	1,96	0,187	0,151	7,51	0,001
VLF HRV, %	1,86	0,200	0,129	7,43	0,001
Ig G Serum, g/L	3,19	0,104	0,098	8,39	0,001
T5-βPSD, μV²/Hz	2,22	0,170	0,078	8,82	0,001

Таблиця 9.3. Нейро-ендокринні параметри, зміни яких не включені у модель

Variables	Groups (n) and Means \pm SE			Parameters of Wilks' Statistics					
	<i>Before therapy (22)</i>	<i>Effect of Myros-lava (11)</i>	<i>Effect of Khrysty-na (11)</i>	Wilks' Λ	Partial Λ	F to enter	p-level	Tolerance	Norm Cv/ σ
LF HRV, %	33,5 +0,92	-3,3 -0,26	+6,9 +0,75	0,076	0,969	0,25	0,629	0,055	26,1 0,312
Fp1-βPSD, %	30,7 +0,19	-4,7 -0,34	+14,8 +1,07	0,078	0,997	0,02	0,886	0,297	28,1 0,492
Fp1-δPSD, %	25,0 -0,04	+6,8 +0,35	-18,5 -0,95	0,078	0,995	0,04	0,847	0,258	25,9 0,748
F4-βPSD, %	28,5 +0,30	-9,8 -0,73	+14,0 +1,05	0,078	1,000	0,00	0,960	0,162	24,5 0,544
F4-α PSD, %	38,4 +0,31	-13,4 -0,72	+3,2 +0,17	0,071	0,910	0,79	0,399	0,308	32,7 0,564
F4-δPSD, μV²/Hz	101 -0,23	+369 +1,56	-100 -0,46	0,078	1,000	0,00	0,970	0,146	155 1,521
C4-δPSD, %	20,2 -0,52	+10,7 +0,58	-6,9 -0,37	0,078	0,998	0,02	0,900	0,104	29,9 0,617
C4-δPSD, μV²/Hz	82 -0,24	+87 +0,42	-42 -0,20	0,075	0,954	0,39	0,551	0,114	131 1,593
T6-βPSD, %	32,0 +0,10	-10,6 -0,55	+13,9 +0,71	0,078	0,997	0,03	0,872	0,078	30,1 0,646
C4-βPSD, %	26,2 -0,01	-5,6 -0,43	+10,3 +0,79	0,077	0,980	0,16	0,698	0,275	26,3 0,493
O2-βPSD, %	24,5 +0,07	-9,5 -0,62	+7,5 +0,49	0,077	0,977	0,18	0,679	0,379	23,4 0,652
Aldosterone, pM/L	227 -0,25	-10 -0,22	+15 +0,35	0,078	0,996	0,03	0,863	0,439	238 0,187
Kerdoe Vegetative Index, units	-18 +0,28	+3 +0,14	-6 -0,31	0,078	0,998	0,02	0,900	0,104	-23 20
Blood Pressure Diastolic, mmHg	83,7 -0,18	-1,8 -0,39	+6,3 +1,38	0,072	0,918	0,71	0,423	0,371	84,5 0,054

Таблиця 9.4. Метаболічні параметри, зміни яких не включені у модель

Variables	Groups (n) and Means \pm SE			Parameters of Wilks' Statistics					
	<i>Before therapy (22)</i>	<i>Effect of Myros-lava (11)</i>	<i>Effect of Khrysty-na (11)</i>	Wilks' Λ	Partial Λ	F to enter	p-level	Tolerance	Norm Cv/ σ
Diuresis, L/24 h	2,19 +2,07	+0,32 +0,84	+0,63 +1,65	0,076	0,969	0,25	0,628	0,214	1,40 0,274
Potassium Excretion, mM/24 h	88 +1,31	-21 -1,23	+10 +0,57	0,074	0,947	0,45	0,522	0,423	65 0,269
Magnesium Excretion, mM/24 h	5,04 +0,89	+0,46 +0,44	+1,42 +1,35	0,078	0,998	0,02	0,900	0,104	4,10 0,256
Chloride Excretion, mM/24 h	217 +1,73	+41 +1,43	+41 +1,44	0,078	1,000	0,00	0,960	0,162	167,5 0,172
Chloride Plasma, mM/L	102,9 +0,42	-3,6 -1,09	+0,4 +0,12	0,071	0,910	0,79	0,399	0,308	101,5 0,032
Sodium Plasma,	144,3	-4,5	+0,5	0,072	0,918	0,71	0,423	0,371	145,0

mM/L	-0,15	-0,90	+0,10						0,034
Cholecystokinetic Index, units	519 -1,28	+142 +1,73	+168 +2,06	0,078	1,000	0,00	0,960	0,162	624 0,131

Таблиця 9.5. Параметри імунітету і мікробіоти, зміни яких не включені у модель

Variables	Groups (n) and Means±SE			Parameters of Wilks' Statistics					Norm Cv/σ
	Before therapy (22)	Effect of Myros-lava (11)	Effect of Khrystyna (11)	Wilks' Λ	Partial Λ	F to enter	p-level	Tolerance	
CD3 ⁺ active T-Lymphocytes, %	27,9 -0,43	-3,7 -0,74	+0,2 +0,04	0,075	0,952	0,40	0,544	0,627	30,0 0,167
Ig M Serum, g/L	1,35 +0,71	+0,20 +0,73	0,00 0,00	0,076	0,969	0,25	0,628	0,214	1,15 0,239
Popovych' Strain Index-1	0,162 +1,18	-0,068 -1,23	+0,011 +0,20	0,074	0,947	0,45	0,522	0,423	0,097 0,559
Popovych' Strain Index-2	0,206 +2,43	-0,101 -1,84	+0,002 +0,04	0,074	0,947	0,45	0,522	0,423	0,072 0,762
E. coli hemolytica feces, %	20 0,82	-20 -0,82	-12 -0,49	0,074	0,945	0,46	0,515	0,382	0 25
E. coli attenuated feces, %	58,1 +2,34	-25,0 -1,44	-26,5 -1,53	0,078	0,998	0,02	0,900	0,104	17,4 1,000
Klebsiela&Proteus feces, %	9,7 +0,88	-9,6 -0,88	-5,9 -0,53	0,071	0,904	0,85	0,384	0,140	0 11
Leukocyturia, IgLeu/L	3,29 +0,58	-0,26 -0,53	-0,57 -1,14	0,078	0,995	0,04	0,847	0,258	3,00 0,070

Обчислення індивідуальних величин дискримінантного кореня за необробленими коефіцієнтами і константою (табл. 9.6) дозволяє візуалізувати бальнеоефекти мінеральних вод для кожного пацієнта.

Таблиця 9.6. Стандартизовані і нестандартизовані коефіцієнти і константа для дискримінантних змінних

Variables	Coefficients	Standardized	Raw
		Root 1	Root 1
F8-βPSD, %		-2,618	-0,128
Monocytes, %		-2,677	-1,091
Uric acid Excretion, mM/24 h		-2,151	-1,643
Corticosterone, nM/L		-1,751	-4,038
Sodium Excretion, mM/24 h		-1,331	-0,012
Escherichia coli feces, IgCFU/g		0,515	1,845
C3-δPSD, μV ² /Hz		-0,474	-0,004
Creatinine Excretion, mM/24 h		1,347	0,361
Killing Index vs E. coli, %		-0,941	-0,072
VLF HRV, %		1,616	0,129
Ig G Serum, g/L		-1,018	-0,189
T5-βPSD, μV ² /Hz		1,273	0,031
		Constant	3,992
		Eigenvalue	11,75
Squared Mahalanobis Distance=43; F=8,8; p=0,0014			
Canonical R=0,960; Wilks' Λ=0,0784; χ ² (12)=37; p=0,0004			

Протилежні за знаком величини кореня пацієнтів, котрі отримували різні мінеральні води, відображують (рис. 9.3 і табл. 9.7), по-перше, підвищення під

впливом води “Мирослава” натомість зниження під впливом води “Христина” початково нормальних рівнів кортизолу і електричної активності генеруючих дельта ритм нейронів, які проєктуються на локус С3 (ймовірно, лівого гіпокампа) та помірно зниженої відносної потужності VLF компоненти ВРС, фізіологічна сутність якої залишається предметом дискусії.

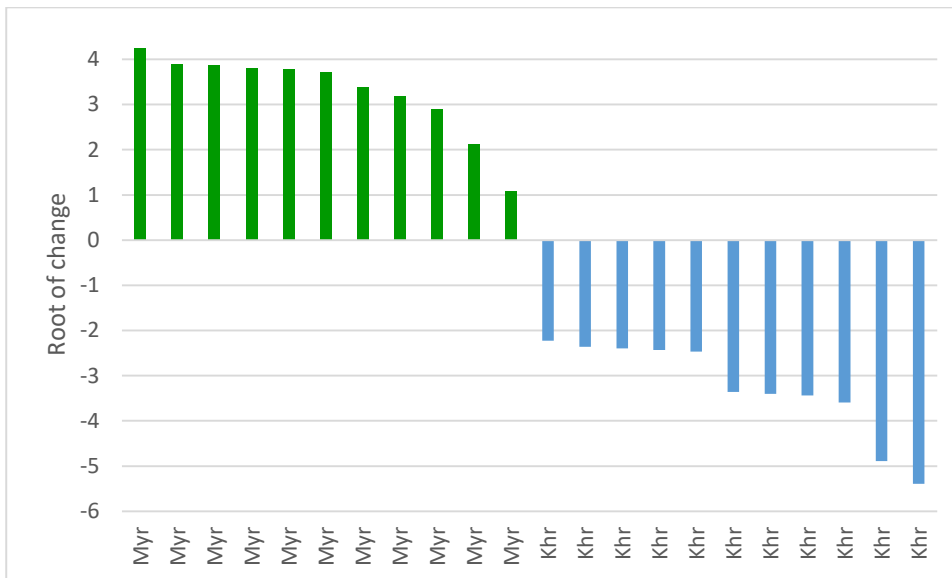


Рис. 9.3. Індивідуальні величини дискримінантного кореня бальнео-ефектів мінеральних вод “Мирослава” і “Христина”

Як зазначають ShafferF&GinsbergJP [2017], існує невизначеність щодо фізіологічних механізмів, відповідальних за активність у діапазоні VLF (0,04÷0,0033 Гц). Внутрішня нервова система серця, мабуть, бере участь у VLF ритмі, а симпатична нервова система впливає на амплітуду та частоту цих коливань. Потужність VLF компоненти також може генеруватися фізичною активністю, терморегуляцією, ренін-ангіотензиновим та ендотеліальним впливами на серце. Активність вагуса може сприяти потужності VLF смуги, оскільки парасимпатична блокада майже повністю скасовує її. Навпаки, симпатична блокада не впливає на потужність VLF смуги. Ритм VLF, мабуть, генерується стимуляцією аферентних сенсорних нейронів серця. Це, у свою чергу, активує різні рівні зворотного зв'язку та зворотного зв'язку у внутрішній нервовій системі серця, а також між серцем, зовнішніми серцевими гангліями та спинним мозком. Видається, що серце самостійно генерує VLF ритм, а

активність еферентної симпатичної нервової системи внаслідок фізичної активності та стресових реакцій модулює її амплітуду та частоту.

По-друге, вода “Мирослава” знижує підвищену екскрецію натрію меншою мірою, ніж вода “Христина”.

По-третє, вода “Мирослава” гальмує початково нормальну активність генеруючих бета-ритм нейронів, які проєктуються на локуси F8 and T5, тоді як вплив на них води “Христина” збуджуючий чи нейтральний відповідно.

Досить імовірно, що локус F8 фіксує активність правої передньої поясної кори, а локус T5 проєктує ліву каудальну передню поясну кору. Ці коркові структури впливають на діяльність блукаючого і симпатичного ядер [Winkelmann et al., 2017; Yoo et al., 2018].

Таким же протилежним чином впливають мінеральні води на підвищений відносний рівень моноцитів крові.

По-четверте, вода “Христина” значно збільшує початково знижені бактерицидність нейтрофілів проти *E. coli* і вміст її в калі, а також екскрецію креатиніну. Крім того, має місце підвищення нормального рівня IgG і даліше нарощування гіперурикозурії. Натомість вода “Мирослава” впливає на перелічені параметри значно меншою мірою.

Таблиця 9.7. Кореляція між змінами параметрів **нейроендокринно-імунного комплексу, **мікробіоти** та **метаболізму** і дискримінантним коренем, та Z-величини змін**

Variables	R	Effect of Myroslava	Effect of Khrystyna
VLF HRVr	0,142	+0,25	-0,54
Kerdoe Vegetative Index		+0,14	-0,31
C3- δ PSDa	0,114	+0,46	-0,20
C4- δ PSDa		+0,42	-0,20
C4- δ PSDr		+0,58	-0,37
Fp1- δ PSDr		+0,35	-0,95
F4- δ PSDa		+1,56	-0,46
Corticosterone	0,015	+1,46	-0,45
Ig M Serum		+0,73	0,00
Sodium Excretion	0,031	-0,83	-1,49
Leukocyturia, lg L/mL		-0,53	-1,14
LF HRVr		-0,36	+0,75
F8- β PSDr	-0,153	-0,43	+1,18
Fp1- β PSDr		-0,34	+1,07
F4- β PSDr		-0,73	+1,05
O2- β PSDr		-0,62	+0,49
C4- β PSDr		-0,43	+0,79

T6-βPSDr		-0,55	+0,71
F4-α PSDr		-0,72	+0,17
T5-βPSDa	-0,112	-0,68	-0,08
Aldosterone		-0,22	+0,35
Blood Pressure Diastolic		-0,39	+1,39
Monocytes	-0,137	-1,80	+2,62
CD3⁺ active T-Lymphoc		-0,74	+0,04
Popovych' Strain Index-1		-1,23	+0,20
Popovych' Strain Index-2		-1,84	+0,04
E. coli hemolytica feces		-0,82	-0,49
Klebsiela&Proteus feces		-0,88	-0,53
Potassium Excretion		-1,23	+0,57
Sodium Plasma		-0,90	+0,10
Chloride Plasma		-1,09	+0,12
Uric acid Excretion	-0,135	+0,39	+1,93
Diuresis		+0,84	+1,65
Magnesium Excretion		+0,44	+1,35
Creatinine Excretion	-0,093	+0,14	+0,83
Ig G Serum	-0,092	+0,36	+1,59
Killing Index vs E. coli	-0,050	+0,65	+1,09
Cholecystokinetic Index		+1,73	+2,06
Escherichia coli feces	-0,078	+0,13	+0,56

В табл. 9.7 приведені також параметри, не включені у дискримінантну модель, проте варті уваги.

Візуальне враження про дуже чітке розмежування ефектів обох мінеральних вод документується обчисленням віддалі Mahalanobis (табл. 9.6), а також 100%-ною точністю класифікації на основі коефіцієнтів і констант, приведених в табл. 9.8.

Таблиця 9.8. Коефіцієнти та константи класифікаційних функцій

Clusters	Effect of Myroslava	Effect of Khrystyna
Variables	p=,500	p=,500
F8-βPSD, %	0,120	0,957
Monocytes, %	0,365	7,497
Uric acid Excretion, mM/24 h	2,013	12,76
Corticosterone, nM/L	2,181	28,58
Sodium Excretion, mM/24 h	-0,002	0,079
Escherichia coli feces, lgCFU/g	-5,650	-17,71
C3-δPSD, μV²/Hz	0,004	0,031
Creatinine Excretion, mM/24 h	-0,430	-2,793
Killing Index vs E. coli, %	0,116	0,587
VLF HRV, %	-0,191	-1,037
Ig G Serum, g/L	0,354	1,588
T5-βPSD, μV²/Hz	-0,087	-0,291
Constants	-2,75	-28,8

Слід зазначити, що скерованість бальнеоефектів не повністю узгоджується з раніше запропонованою концепцією про амбівалентно-еквілібаторний

характер впливу лікувальної води Нафтуса на організм людини [Балановський В.П. та ін., 1993].

Дійсно, поряд з підвищенням знижених і зниженням підвищених параметрів виявлено інші варіанти ефектів, як правило, фізіологічно сприятливих, за винятком хіба що підвищення діастолічного тиску під впливом води “Христина”, зумовленого, мабуть, високим вмістом в її складі NaCl.

9.3. Канонічний аналіз нейро-ендокринного механізму специфічних бальнеоефектів

В попередніх дослідженнях Трускавецької наукової школи бальнеології у пацієнтів курорту було виявлено суттєві взаємозв'язки між параметрами ЕЕГ і ВСР [PorovychIetal, 2013; 2014], ЕЕГ і ВСР, з одного боку, та лейкоцитограми [Kul'chyns'kyiABetal, 2017], фагоцитозу [Kul'chyns'kyiABetal, 2016] і імунограми [Kul'chyns'kyiABetal, 2017a] – з іншого боку, а також між змінами цих констеляцій під впливом бальнеотерапії [Kul'chyns'kyiABetal, 2017b; PorovychIetal, 2017; 2018]. Разом з тим, недавно виявлено тісні нейроендокринно-метаболичні і нейроендокринно-іммунні взаємозв'язки у здорових щурів, як інтактних, так і підданих водно-сольовим навантаженням [Mel'nykOIetal, 2021].

Ці здобутки дають підстави для гіпотези про нейроендокринний механізм специфічних ефектів мінеральних вод на параметри імунітету, мікробіоти, метаболізму, холекінетики і діастолічний тиск.

Для перевірки гіпотези виявлені раніше дискримінантні змінні були розділені на два сеті. Програма канонічного аналізу обмежує кількість параметрів до 20 ($n = 22$ пацієнти - 2). Виділено дві пари канонічних коренів. Перший сет склали нейро-ендокринні параметри в якості факторних (причинних), а другий сет – параметри імунітету, мікробіоти, метаболізму, холекінетики і діастолічний тиск як результативні, тобто такі, зміни яких є, очевидно, результатом регуляторних впливів каузальних параметрів (табл. 9.9).

Таблиця 9.9. Матриця кореляцій між змінами нейро-ендокринних і результативних параметрів

Variables	BP d	lg LU	lg EC	KI EC	Mon	Pop SI-1	CD3 TaL	Ig G	Ig M	Cr Ex	UA Ex	Na Ex	CCK Ind	Mg Ex
LF r	0,12	0,43	-0,34	-0,42	0,43	0,41	0,05	0,03	0,12	0,41	0,14	-0,34	0,40	-0,15
VLF r	-0,07	-0,14	-0,15	-0,02	-0,34	-0,34	-0,23	0,14	-0,03	-0,29	-0,08	0,35	-0,46	0,28
T5-β a	0,18	0,35	-0,31	-0,27	0,08	0,18	-0,07	-0,08	-0,22	0,14	0,36	-0,39	0,63	0,03
C3-δ a	-0,18	0,03	0,04	-0,20	-0,04	-0,17	-0,03	-0,07	0,36	-0,22	-0,29	0,25	-0,53	-0,49
Cortisol	-0,16	-0,00	-0,06	0,02	-0,59	-0,34	-0,23	-0,15	-0,04	0,01	-0,04	-0,20	0,35	-0,17
F8-β r	0,32	-0,04	0,01	0,12	-0,12	0,17	-0,06	-0,23	-0,45	0,11	0,26	-0,44	0,36	0,28
Aldost	0,03	0,15	-0,09	-0,04	0,00	0,03	-0,12	0,07	-0,02	0,35	0,03	-0,15	-0,04	-0,05

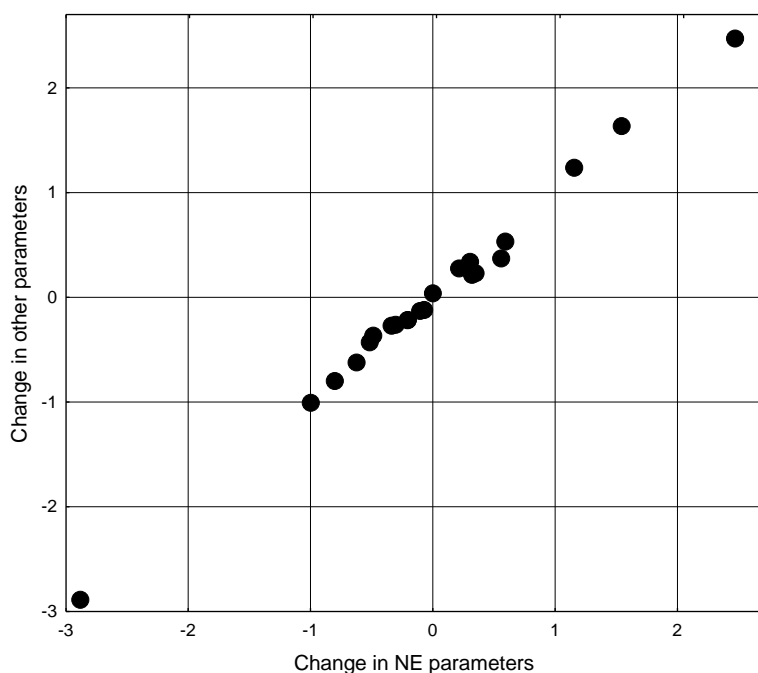
Далі було проаналізовано канонічну кореляцію між двома сетами параметрів.

Факторну структуру першого нейро-ендокринного кореня (табл. 9.10) формують: LF компонента ВРС (відображує як симпатичні, так і вагальні впливи) інверсно і VLF компонента (її фізіологічна суть викладена вище) прямо; генеруючі бета-ритм нервові структури лівої каудальної передньої поясної кори інверсно і генеруючі дельта-ритм нервові структури лівого гіпокампа прямо, а також кортизол плазми.

Зміни згаданих нейро-ендокринних факторів детермінують зміни параметрів імунітету, мікробіоти, метаболізму і холекінетики на 99,5% (рис. 9.4).

Таблиця 9.10. Факторні навантаження на першу пару канонічних коренів

Neuro-Endocrine Variables	R 1
LF, %	-0,823
T5 β, PSD, $\mu V^2/Hz$	-0,536
VLF, %	0,559
Cortisol	0,489
C3-δ PSD, $\mu V^2/Hz$	0,175
Dependent Variables	R 1
Monocytes, %	-0,643
Popovych's Strain Index-1	-0,469
Leukocyturia, lgLeu/L	-0,435
Creatinine Excretion, mM/24 h	-0,354
Cholecystokinetic Index, units	-0,298
Ig G Serum, g/L	-0,211
Uric acid Excretion, mM/24 h	-0,200
Killing Index vs E. coli, %	0,421
Escherichia coli feces, lgCFU/g	0,375
Sodium Excretion, mM/24 h	0,141



$R=0,997$; $R^2=0,995$; $\chi^2(91)=155$; $p<10^{-4}$; $\Delta Prime<10^{-6}$

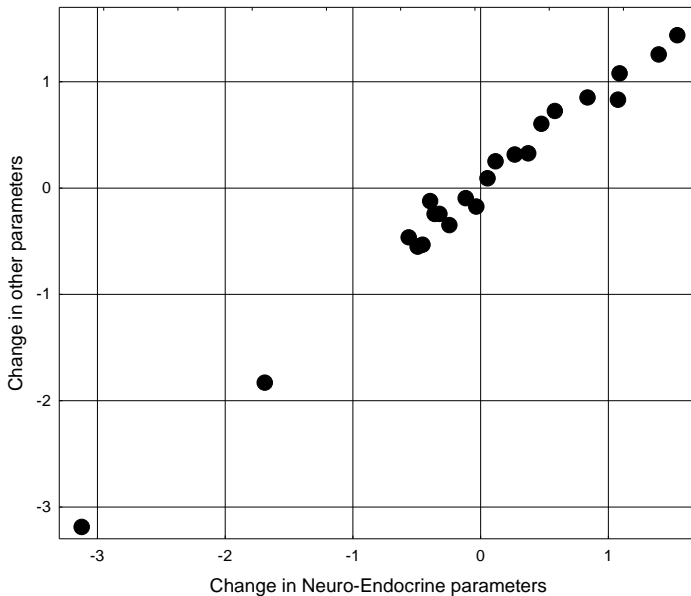
Рис. 9.4. Точковий графік канонічної кореляції між змінами нейро-ендокринних параметрів (вісь X) і параметрів імунітету, мікробіоти та метаболізму (вісь Y). Перша пара коренів

Факторна структура нейро-ендокринного кореня другої пари (табл. 11) доповнена генеруючими бета-ритм нервовими структурами правої префронтальної кори і альдостероном. Зміни такої констеляції нейро-ендокринних параметрів детермінують зміни параметрів холекінетики, метаболізму, мікробіоти, імунітету, а також діастолічного тиску на 98,6% (рис. 9.5).

Таблиця 9.11. Факторні навантаження на другу пару канонічних коренів

Neuro-Endocrine Variables	R 2
F8-β PSD, %	0,710
T5 β, PSD, μV ² /Hz	0,674
Cortisol	0,669
LF, %	0,307
Aldosterone	0,125
C3-δ PSD, μV ² /Hz	-0,574
VLF, %	-0,189
Dependent Variables	R 2
Cholecystokinetic Index, units	0,615
Uric acid Excretion, mM/24 h	0,216
Leukocyturia, IgLeu/L	0,163
Blood Pressure Diastolic, mmHg	0,130
Creatinine Excretion, mM/24 h	0,103
Sodium Excretion, mM/24 h	-0,466
Monocytes, %	-0,330
Escherichia coli feces, IgCFU/g	-0,272
Ig M Serum, g/L	-0,238

Ig G Serum, g/L	-0,209
CD3 ⁺ active T-Lymphocytes, %	-0,197
Killing Index vs E. coli, %	-0,182



$R=0,993$; $R^2=0,986$; $\chi^2(72)=100$; $p=0,017$; Λ Prime $<10^{-4}$

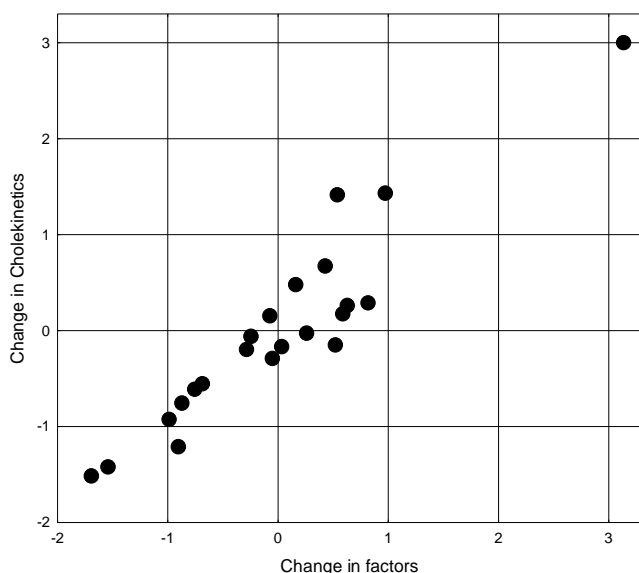
Рис. 9.5. Точковий графік канонічної кореляції між змінами нейроендокринних параметрів (вісь X) і параметрів імунітету, мікробіоти та метаболізму (вісь Y). Друга пара коренів

З огляду на наявність у спостережуваного контингенту хронічного холециститу окремого аналізу заслуговує механізм нормалізуючого впливу мінеральних вод на знижену евакуаторну функцію жовчевого міхура, оцінену за холецистокінетичним індексом. Спочатку було проведено скринінг кореляційних зв'язків між динамікою холецистокінетичного індексу і дискримінантними змінними. Після цього була створена регресивна модель шляхом покрокового виключення змінних до досягнення максимального значення AdjustedR² (табл. 9.12). Констатовано, що динаміка холецистокінетичного індексу пов'язана позитивно зі змінами рівня трийодтироніну плазми, активності генеруючих бета-ритм нервових структур, які проектується на локус Т4 (ймовірно, правої мигдалини [Ромоданов А.П., 1993] і/або темпоральної звинини кори [WinkelmannTetal, 2016]), ентропії ЕЕГ в локусах Т4, О2 і F7, а також холестерину ліпопротеїнів низької густини. Натомість зі змінами глікемії і концентрації в сечі хлориду та магнію динаміка холецистокінетичного індексу пов'язана негативно.

Таблиця 9.12.Регресивна модель для змін холецистокінетичного індексу
 $R=0,939$; $R^2=0,882$; $AdjustedR^2=0,794$; $F_{(9,1)}=10,0$; $p=0,0003$

N=22		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	t ₍₁₂₎	p-level
Variables	r		Intercept	239	35,5	6,74	10 ⁻⁴
Triiodothyronine, nM/L	0,48	-0,306	0,160	-80,13	42,06	-1,90	0,081
T4-β PSD, %	0,42	0,519	0,158	4,586	1,393	3,29	0,006
Entropy T4	0,42	0,564	0,172	746,4	227,0	3,29	0,006
Entropy O2	0,40	0,638	0,269	541,6	228,7	2,37	0,036
Entropy F7	0,38	-0,570	0,237	-381,8	158,8	-2,40	0,033
LD Cholesterol, mM/L	0,32	-0,254	0,174	-33,66	23,08	-1,46	0,170
Glucose Plasma, mM/L	-0,55	-0,272	0,146	-39,63	21,33	-1,86	0,088
Cl Urine, mM/L	-0,55	-0,653	0,170	-2,285	0,595	-3,84	0,002
Mg Urine, mM/L	-0,33	-0,230	0,124	-58,91	31,82	-1,85	0,089

Взяті разом, зумовлені мінеральними водами зміни перелічених факторів детермінують зміни холекінетики на 88% (рис. 9.6).



$R=0,939$; $R^2=0,882$; $\chi^2_{(9)}=33$; $p=0,0001$; $\Lambda Prime=0,118$

Рис. 9.6. Точковий графік канонічної кореляції між змінами нейроендокриннихі метаболічних параметрів (вісь X) та холецистокінетичного індексу(вісь Y)

РЕЗЮМЕ

Мінеральні води “Мирослава” і “Христина” чинять як подібні, так і відмінні ефекти на організм. Важливо, що відмінності проявляються не тільки у вираженості змін реєстрованих параметрів, а навіть у їх скерованості. Позаяк хімічний склад обох мінеральних вод якісно ідентичний, то відмінність фізіологічних ефектів зумовлена, очевидно, їх загальною мінералізацією. Первинними ефектами мінеральних вод є модуляція активності структур і

центральної і вегетативної нервової та ендокринної систем, котрі, своєю чергою, чинять регуляторний модулюючий вплив на імунну систему, мікробіоту, метаболізм, холекінезику і артеріальний тиск.

ЛІТЕРАТУРА

1. Акмаев И.Г. Взаимодействие основных регуляторных систем (нервной, эндокринной и иммунной) и клиническая манифестация их нарушений. Клини.мед. 1990; 8: 7-12.
2. Акмаев И.Г. Современные представления о взаимодействиях регулирующих систем: нервной, эндокринной и иммунной. Успехи физиологических наук. 1996; 27(1): 3-20.
3. Аксентийчук М.И., Волчко Я.И., Ковальчин С.И. и др. Динамика иммунологических показателей у участников восстановительных работ на ЧАЭС на этапе санаторно-курортной реабилитации. Тез. докл. науч.-пр. конф. Трускавец; 1994: 41-42.
4. Алексеев А.И., Орлов О.Б., Шимонко И.Т. Трускавец – жемчужина Прикарпатья. К. Наукова думка; 1999: 185.
5. Алексеев О.И., Шимонко И.Т., Орлов О.Б. Лечение и реабилитация на курортах Трускавец и Сходница. К. Здоров'я; 1994: 176.
6. Алексеев О.И. Перебіг процесів адаптації під час курортної реабілітації у хворих, що зазнали дії радіоактивного опромінення. Мед. реабіл., курортол., фізіотер. 1996; 4: 8-11.
7. Алексеев О.И., Радисюк М.И., Шимонко И.Т. Радіація. Санаторно-курортна реабілітація. К. Наукова думка; 1995: 94.
8. Алексеенко Н.А. Изменение концентрации и экскреции электролитов в суточной моче собак под воздействием воды источника №10 поселка Сходница. Физические и курортные факторы и их лечебное применение. К. Здоров'я; 1975: 82-84.
9. Алексеенко Н.А., Гуца С.Г., Тихоход Л.В. Влияние слабоминерализованных кремнийсодержащих минеральных вод Украины на водно-солевой обмен в организме экспериментальных животных. Медицинская реабилитация, курортология и физиотерапия. 2005; 3(43): 21-23.
10. Алексеенко Н.О., Ярошенко Н.О., Гуца С.Г. Стреслімітуюча дія слабкомінералізованої кремнієвої мінеральної води Березівського родовища за умов хронічного емоційно-іммобілізаційного стресу, ускладненого ситуаційними чинниками в експерименті. Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія. 2012; 1(69): 37-41.
11. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой. Лаб. дело. 1988; 11: 41-43.
12. Бабов К.Д., Золотарева Т.А., Насибулин Б.А., Никипелова Е.М., Павлова Е.С., Алексеенко Н.А., Олешко А.Я. Особенности биологического действия минеральных вод разной минерализации. К. КіМ; 2008: 60.
13. Бабов К.Д., Золотарьова Т.А., Насібулін Б.А., Гуца С.Г. Влияние борсодержащих минеральных вод различной минерализации на водно-солевой обмен и функцию почек крыс. Медична гідрологія та реабілітація. 2006; 4(2): 82-85.
14. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М. Наука; 1984: 22.
15. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность ритма сердца: теоретические аспекты и возможности клинического применения. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2001; 3: 106-127.
16. Бажан К.В. Природні чинники в лікуванні пацієнтів, що зазнали впливу екстремальних факторів. Полтава. Полтава; 1998: 208.

17. Базарнова М.А. Цитологическое исследование пунктатов селезёнки. В кн.: Руководство к практическим занятиям по клинической лабораторной диагностике. К. Вища школа; 1988: 263-264.
18. Баладжаева С.С., Рзакулиева Д.М., Мамедов И.М., Шамхаллы А.Г. Действие минеральной воды "Кала-Алты" на выделительную и концентрационную способность почек в эксперименте. Курорт Кала-Алты (Сб. трудов). Вып. 15. Баку; 1975: 112-115.
19. Балановський В.П. Вплив води Нафтуса на деякі показники водно-електролітного обміну у людей. Фізіол. журн. 1992; 3(6): 85-92.
20. Балановський В.П., Попович І.Л., Карпинець С.В. Про амбівалентно-еквілібраторний характер дії лікувальної води Нафтуса на організм людини. Доп. АН України. Мат., прир., техн. науки. 1993; 3: 154-158.
21. Бейда П.А. Вплив слабомінералізованої води "Нафтуса" і деяких ентеросорбентів на процеси накопичення і виведення цезію-137 та зменшення наслідків внутрішнього опромінення організму: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Львів; 1997: 16.
22. Белоусова О.И., Федотова М.И. Сравнительные данные об изменении количества лимфоцитов селезенки, зубной железы и костного мозга в ранние сроки после облучения в широком диапазоне доз. Радиобиология-радиотерапия. 1968; 9(3): 309-313.
23. Білас В.Р., Попович І.Л. Роль мікрофлори та органічних речовин вод Нафтуса у її модульовальному впливі на нейроендокринно-імунний комплекс та метаболізм. Медична гідрологія та реабілітація. 2009; 7(1): 68-102.
24. Бульба А.Я. Типи реакцій параметрів В-клітинної ланки імунітету на курс бальнеотерапії на курорті Трускавець. Укр. бальнеол. журн. 2002; 1: 45-48.
25. 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): 39-44.
26. 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): 88-92.
27. 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): 29-34.
28. 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: 45-54.
29. Величко Л.М., Грінченко Б.В., Чебаненко Л.О. та ін. 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): 67-75.
30. Вісьтак Г.І. Поліваріантність вегетотонічних ефектів біоактивної води Нафтуса та їх гемодинамічний супровід. Медична гідрологія та реабілітація. 2009; 7(2): 88-91.
31. Вісьтак Г.І. Ендокринний та імунний супровід поліваріантних вегетотонічних ефектів біоактивної води Нафтуса у жінок. Медична гідрологія та реабілітація. 2009; 7(3): 81-85.
32. Вісьтак Г.І., Маркевич Р.О. Поліваріантність ефектів біоактивної води Нафтуса на вегетативну реактивність, їх ендокринний і імунний супровід та можливість прогнозування. Медична гідрологія та реабілітація. 2009; 7(4): 43-50.
33. Вісьтак Г.І. Прогнозування ефектів біоактивної води Нафтуса на вегетативний гомеостаз у жінок з гінекологічно-ендокринною патологією. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2009; 2(11): 86-90.
34. Вісьтак Г.І., Попович І.Л., Маркевич О.Р., Маркевич Р.О. Поліваріантність вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса та їх ендокринний супровід у жінок. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2010; 1(49): 97-102.

35. Вісьтак Г.І., Попович І.Л. Вегетотропні ефекти біоактивної води Нафтуса та їх ендокринний і імунний супроводи у щурів-самок. Медична гідрологія та реабілітація. 2011; 9(2): 39-57.
36. Вісьтак Г.І. Взаємозв'язки між вегетотропними та ендокринними, імунотропними і клінічними ефектами біоактивної води Нафтуса у жінок з гіперплазією щитовидної залози. Медична гідрологія та реабілітація. 2012; 10(2): 37-66.
37. Выгоднер Е.Б. Физические факторы в гастроэнтерологии. М. Медицина; 1987: 304.
38. Габор И.И., Шимонко И.Т., Марковецкий В.И. Функциональное состояние почек у детей, страдающих МКБ, под влиянием МВ "Нафтуса". Тез. докл. науч.-пр. конф. (13-14 ноября 1984 г). Трускавец; 1984: 49-50.
39. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. Лаб. дело. 1983; 3: 33-36.
40. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С. Антистрессорные реакции и активационная терапия. М. Имедис; 1998: 654.
41. 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.
42. Гаркави Л.Х., Ромасюк С.И., Баранцев Ф.Г., Кузьменко Т.С., Откидач С.А., Татков О.В., Баранцева Л.П. Активационная терапия в комплексе санаторно-курортного этапа реабилитации больных с заболеваниями внутренних органов. Сочи; 2000: 94.
43. Гоженко А.И. Функционально-метаболический континуум. Ж НАМН України. 2016; 22(1): 3-8.
44. Гоженко А.І., Корда М.М., Попадинець О.О., Попович І.Л. Ентропія, гармонія, синхронізація та їх нейро-ендокринно-імунні кореляти. Одеса. Фенікс; 2021: 232.
45. Горячковский А.М. Клиническая биохимия. Одесса. Астропринт; 1998: 608.
46. Грінченко Б.В. Підвищення фітоадаптогенами ефективності реабілітації пристосувально-захисних систем ліквідаторів аварії на ЧАЕС. В кн.: Чорнобиль, пристосувально-захисні системи, реабілітація. К. Комп'ютерпрес; 2006: 272-298.
47. 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): 35-45.
48. Грінченко Б.В., Алексєєв 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: 41-47.
49. Гумега М.Д., Левицький А.Б., Попович І.Л. Бальнеогастроентерологія. Вегетативно-гуморальний механізм функціональних реакцій органів гастродуодено-панкреато-біліарної системи та нирок на вживання питних мінеральних вод курорту Трускавець. К. ЮНЕСКО-СОЦЮ; 2011: 243.
50. Гуца С.Г. Мінеральні води як засіб корекції змін тканинних електролітів при алоксановій інтоксикації. Вісник морської медицини. 2008; 2(40): 92-95.
51. Гуца С.Г. Вплив сульфідної мінеральної води на фізіологічні, метаболічні та морфологічні характеристики здорових щурів. Вода: гігієна та екологія. 2014; 1-4(2): 84-97.
52. Гуца С.Г. До механізму фізіологічної активності кремнієвмісних слабкомінералізованих вод. Вода: гігієна та екологія. 2015; 1-2(3):157-172.
53. Гуца С.Г., Кисилевская А.Ю., Тихоход Л.В. и др. Исследование действия минеральной природной кремниевой лечебно-столовой воды "Крайна" на крыс с экспериментальным нарушением толерантности к глюкозе. Вода: гігієна та екологія. 2017; 1-4(5): 50-53.
54. Гуца С.Г., Насібуллін Б.А., Бахолдіна О.І., Олешко О.Я. Порівняльна оцінка біологічної активності кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної кальцієво-натрієвої

- мінеральної води при її зовнішньому та внутрішньому застосуванні. Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія. 2016; 4(88): 29-33.
55. Гуца С.Г., Насібуллін Б.А., Плакіда О.Л., Сторчак О.В. Обґрунтування можливості застосування залізистих мінеральних вод Східницького родовища в корекції патологічних станів. Вісник проблем біології і медицини. 2016; 3(131): 44-47.
 56. Гуца С.Г., Насібуллін Б.А., Трубка І.О., Крокос А.А., Могилевська Т.В. Дослідження впливу середньомінералізованої хлоридної натрієвої мінеральної води для корекції порушень функціонального стану нирок щурів з експериментальним дистресом. Вода: гігієна та екологія. 2017; 1(5): 54-58.
 57. Дерябина В.М., Саакян А.Г., Кузнецов Б.Г. и др. Влияние питья минеральной воды Эссенуки N17 па содержание гастринна в крови больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Вопр. курортол. 1979; 6: 40-43.
 58. Дзвонковский Т.М. Влияние моршинской минеральной воды на больных хроническим дуоденитом. Вопр. курортол. 1986; 5: 53-55.
 59. Драновський А.Л., Попович І.Л. Адаптогенна бальнеофітотерапія на курорті Трускавець. Дрогобич. Посвіт; 2010: 203.
 60. Дубинина Е.Е., Ефимова Л.Ф., Софронова Л.Н., Геронимус А.Л. Сравнительный анализ активности супероксиддисмутазы и каталазы ритроцитов и цельной крови у новорожденных детей при хронической гипоксии. Лаб. дело. 1988;8: 16-19.
 61. Дудченко М.А. Мочекаменная болезнь и ее лечение на курорте Трускавец. Львов. Изд-во Львовского университета; 1960: 120.
 62. Дудченко М.А., Сорокина С.И., Третяк Н.Г. Использование курорта Трускавец как нефрологической здравницы. Вісник проблем біології і медицини. 2016; 4(133): 10-16.
 63. Есипенко Б.Е. Физиологические свойства минеральной воды "Нафтуса". В кн.: Состав и свойства минеральной воды "Нафтуса". К. Наукова думка; 1978: 93-123.
 64. Есипенко Б.Е. Физиологическое действие минеральной воды "Нафтуса". К. Наукова думка; 1981: 216.
 65. Зав'ялова О.Р., Попович І.Л., Сов'як О.С. Імуномодулююча дія води Нафтуса *in vitro*. Учені Трускавця – жертвам Чорнобиля. Тез. доп. конф. Асоціації учених (Трускавець, 3 травня 2001 р.). Трускавець; 2001: 29-30.
 66. Загороднюк В.П., Баев Е.Я., Яременко М.С. Угнетающее влияние жирных кислот на электрическую и сократительную активность гладких мышц. Физиол. журн. 1991; 37(2): 80-85.
 67. Золотарёва Т.А., Насибуллин Б.А., Гуца С.Г. и др. Влияние борных минеральных лечебно-столовых вод на функциональное состояние печени экспериментальных животных с хронической алкоголизацией. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2014; 1: 4-7.
 68. Ивасивка С.В., Попович И.Л., Яременко М.С., Ковбаснюк М.Н. Минеральная вода Нафтуса как ксенобиотик. Физиол. журн. 1990; 36(3): 40-45.
 69. Инструкции по применению набора реагентов для иммуноферментного определения гормонов в сыворотке крови человека. СПб. ЗАО "Алкор Био"; 2000.
 70. Івасівка С.В. Біологічно активні речовини води Нафтуса, їх генез та механізми фізіологічної дії. К. Наукова думка; 1997: 110.
 71. Івасівка С.В., Попович І.Л., Аксентійчук Б.І., Білас В.Р. Природа бальнеочинників води Нафтуса і суть її лікувально-профілактичної дії. Трускавець. Трускавецькурорт; 1999: 125.
 72. Капская Е. И., Гаске О.Д. Влияние минеральных вод новых скважин трускавецкого месторождения на выделительную функцию почек. Курортология и физиотерапия. Вып. 13.К. Здоров'я; 1980: 90-93.
 73. Кит Е.И., Краевский С.Л., Стеценко Г.И. Влияние энтеросорбции на уровень липидов в процессе курортной бальнеотерапии. Лечение и реабилитация больных на

- бальнеологических курортах. Тез. докл. науч.-пр. конф. (июль 1994 г.). Трускавец; 1994: 59.
74. Ковальчук Г.Я., Алексеев О.И., Луців М.Ф., Попович І.Л. Метаболічні ефекти лікувальної води "Нафтуса". В кн.: Здобутки клінічної та експериментальної медицини. Вип. 2. Ч. I. Матер. XL підсумк. наук. конф. Тернопіль. Медична академія; 1997: 119-122.
 75. Козявкіна Н.В. Варіанти тиротропних ефектів біоактивної води Нафтуса та їх ліпідний супровід. Медична гідрологія та реабілітація. 2008; 6(3): 115-122.
 76. Козявкіна Н.В. Нейро-ендокринний та електролітний аккомпанемент поліваріантних тиротропних ефектів біоактивної води Нафтуса. Медична гідрологія та реабілітація. 2009; 7(1): 51-55.
 77. Козявкіна Н.В. Імунний аккомпанемент поліваріантних тиротропних ефектів біоактивної води Нафтуса у щурів. Медична гідрологія та реабілітація. 2009; 7(2): 27-39.
 78. Козявкіна Н.В., Баріляк Л.Г., Янчій О.Р., Фучко О.Л. Тиреотропні ефекти води Нафтуса, їх вегетативний прояв і можливість прогнозування. Фізіол. журн. 2013; 59(6): 81-87.
 79. Козявкіна Н.В. Поліваріантність тиротропних ефектів біоактивної води Нафтуса у жінок з хронічною ендокринно-гінекологічною патологією, їх нейроендокринно-імунний і клінічний супроводи та можливості прогнозування. Медична гідрологія та реабілітація. 2011; 9(2): 4-23.
 80. Козявкіна Н.В. Тиротропні ефекти біоактивної води Нафтуса у щурів-самок та їх метаболічний, нейроендокринний і імунний супроводи. Медична гідрологія та реабілітація. 2012; 10(4): 91-113.
 81. Козявкіна Н.В., Гоженко А.І., Баріляк Л.Г., Королишин Т.А., Попович І.Л. Поліваріантність термінових тиротропних ефектів біоактивної води Нафтуса, їх нейроендокринно-імунний супровід та можливість прогнозування. Медична гідрологія та реабілітація. 2013; 11(4): 27-54.
 82. Козявкіна О.В. Постстресові зміни нейро-ендокринного статусу та метаболізму у щурів з різними типами початкового вегетативного гомеостазу, індукованими біоактивною водою Нафтуса. Медична гідрологія та реабілітація. 2009; 7(1): 42-50.
 83. Козявкіна О.В. Стан постстресових параметрів вегетативного гомеостазу та ендокринного, метаболічного і імунного статусів і зв'язки між ними у щурів з альтернативними типами достресового вегетативного гомеостазу, індукованими біоактивною водою Нафтуса. Медична гідрологія та реабілітація. 2009; 7(2): 40-56.
 84. Козявкіна О.В. Вегетотропні ефекти біоактивної води Нафтуса у дітей з дисфункцією нейроендокринно-імунного комплексу, їх ендокринно-імунний супровід та можливість прогнозування. Медична гідрологія та реабілітація. 2011; 9(2): 24-39.
 85. Козявкіна О.В. Вегетотропні ефекти біоактивної води Нафтуса у щурів-самців та їх ендокринний, електролітний і імунний супроводи. Медична гідрологія та реабілітація. 2012; 10(3): 65-92.
 86. Козявкіна О.В., Козявкіна Н.В., Гоженко О.А., Гоженко А.І., Баріляк Л.Г., Попович І.Л. Біоактивна вода Нафтуса і нейроендокринно-імунний комплекс. К.ЮНЕСКО-СОЦІО; 2015: 349.
 87. Комиссаров В.А., Гучук В.Г., Вербицкий Н.В. Особенности влияния минеральной воды Нафтуса на внутрпеченочную гемодинамику у больных ИБС с сопутствующей патологией гепато-билиарной системы. Курортология и физиотерапия. Вып. 21. К. Здоров'я; 1988: 51-53.
 88. Корнева Е.А., Шхинек Э.К., Фролов Б.А. и др. Нейроэндокринные механизмы регуляции функций иммунной системы. В кн.: Иммунофизиология / Ред. Е.А. Корнева. СПб. Наука; 1993:6-84.
 89. Королук М.А., Иванова М.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. Лаб. дело. 1988;1: 16-19.

90. Костюк П.Г., Попович І.Л., Івасівка С.В.(ред). 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. К. Комп'ютерпрес; 2006: 348.
91. Котельников С.А., Ноздрачев А.Д., Одинак М.М., Шустов Е.Б., Коваленко И.Ю., Давиденко В.Ю. Вариабельность ритма сердца: представления о механизмах. Физиология человека. 2002; 28(1):130-143.
92. Кузнецов Б.Г. "Энтеро-инсулярная ось" и регулирование гликемии и инсулинемии после пероральной нагрузки глюкозой. Физиол. журн. СССР.1978; 64(11): 1626-1631.
93. Кузнецов Б.Г. Адаптационные реакции островкового аппарата поджелудочной железы при внутреннем применении минеральных вод. Адаптационные и компенсаторные процессы при воздействии физических факторов. Пятигорск; 1980: 38-49.
94. Кузнецов Б.Г., Осипов Ю.С., Саакян А.Г. и др. Ранние эндокринные реакции при приеме минеральной воды. Вопр. курортол. 1986;5: 5-11.
95. Кузнецов Б.Г., Саакян А.Г., Осипов Ю.С. и др. Гормональные механизмы действия питьевых минеральных вод при язвенной болезни. Вопр. курортол. 1984;6: 1-7.
96. Кульчинський А.Б., Гоженко А.І., Попович І.Л. Взаємозв'язки між вегетативною нервовою і імунною системами (огляд). Актуальні проблеми транспортної медицини. 2017; 3(49): 7-25.
97. Куркудым Ф.Е. О некоторых биологически активных веществах Нафтуси. Науч.-практ. конф. Тез. докл. (16-18 дек. 1963 г.). Одесса; 1963: 76-79.
98. Курорты західних областей України / Ред.: Т.Т. Глухенький. К. Держмедвидав УРСР; 1959: 232.
99. Курортна реабілітація потерпілих від чорнобильської катастрофи / Ред.: С.В. Івасівка, В.Н. Корзун, Г.І. Стеценко. К.Здоров'я; 1999: 108.
100. Лаповець Л.Є., Луцик Б.Д. Посібник з лабораторної імунології. Львів; 2004: 173.
101. Лахин П.В., Флюнт И.С., Попович И.Л., Дербиш Г.В. Влияние минеральной воды Нафтуса на обмен воды в желудочно-кишечном тракте и почках. Экспериментальная и клиническая бальнеология вод типа Нафтуса. Мат. н.-пр. конф. Трускавец; 1990: 4-48.
102. Левкут (Барияк) Л.Г. Експериментальне дослідження адаптогенних властивостей бальзаму "Кримський". Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Львів; 1994: 17.
103. Литвиненко А.Г., Гаске О.Д. Особенности биологического действия слабоминерализованных вод типа Нафтуса. Физиологические и курортные факторы и их лечебное применение. Вып. 9. К. Здоров'я; 1975: 40-46.
104. Лопань Е.В. Исследование влияния слабоминерализованной хлоридно-гидрокарбонатно-натриевой воды на организм животных. Курортология и физиотерапия. Вып.21.К. Здоров'я; 1988: 42-43.
105. Макаренко Е.В. Комплексное определение активности супероксиддисмутазы и глутатионредуктазы в эритроцитах у больных с хроническими заболеваниями печени. Лаб. дело. 1988; 11: 48-50.
106. Марков И.И., Дуновец В.Н. Влияние воды «Нафтуса» №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: 66-68.
107. Марковецкий Б.И., Габор Н.И. Изменение функционального состояния почек больных хроническим пиелонефритом под влиянием приема минеральной воды источника "Нафтуса". Тез. респ. науч.-практ. конф., посвящ. сан.-кур. леч. больных с заболеванием почек и мочеполовых органов (13-14 нояб. 1984 г.). Трускавец; 1984: 132-135.
108. Міщук В.Г. Вплив сульфатно-хлоридної магнієво-натрієвої мінеральної води на функцію окремих залоз внутрішньої секреції. Укр. бальнеол. журн. 2001; 4: 74-76.

109. Насибуллин Б.А., Гуца С.Г. Возможное участие иона бора в осуществлении регуляции функциональной активности почек. Вісник проблем біології і медицини. 2005; 3: 5-9.
110. Науменко Н.В. Исследование влияния слабоминерализованной воды Рай-Еленовского месторождения Харьковской области на организм животных. Курортология и физиотерапия. Вып. 21.К. Здоров'я; 1988: 43-44.
111. Ніщета І.В. Модуляція впливу комплексної бальнеотерапії на курорті Трускавець на обмін Na, K та Ca у хворих на уролітіаз застосуванням фітокомпозиції. Междунар. науч.-пр.конф. "Медицинская реабилитация, курортология и физиотерапия" (Ялта, Украина, 29 сентября-2 октября 1999 г.). Мед. реабіл., курортол., фізіотер.1999;3 (дод.): 83-84.
112. Ніщета І.В., Саранча С.М., Ніщета Ю.М., Попович І.Л. Вплив лікування на курорті Трускавець на обмін електролітів у хворих уролітіазом. Нові підходи до організації, реабілітації і рекреації в умовах курорту. Мат. міжн. н.-пр. конф. Трускавець; 1995: 199-201.
113. Осипов Ю.С., Кузнецов Б.Г., Фролков В.К. и др. Влияние курортного лечения на концентрацию гастрин, инсулина и глюкогона в крови больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Вопр. курортол. 1981; 3: 18-19.
114. Передерий В.Г., Земсков А.М., Бычкова Н.Г., Земсков В.М. Иммуный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений. К. Здоров'я; 1995: 211.
115. Перченко В.П., Ружило С.В., Кіт Є.І. та ін. Варіанти термінових реакцій вегетативної нервової системи на вживання води Нафтуся. Укр. бальнеол. журн. 1998; 1(3): 67-69.
116. Полушина Н.Д. Гормональные механизмы первичной профилактики гастродуоденальной язвы при действии питьевых минеральных вод. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Пятигорск; 1993: 47.
117. Полушина Н.Д., Бабина Л.М., Шведунова Л.Н. Влияние питьевых минеральных вод на гормональный и психологический статусы (экспериментально-клиническое исследование). Вопр. курортол. 1994; 2: 4-6.
118. Полушина Н.Д., Фролков В.П. Перспективы использования питьевых минеральных вод в качестве средства первичной профилактики гастродуоденальных язв. Вопр. курортол. 1990;5: 12-17.
119. 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): 334-334.
120. Попович І.Л. Інформаційні ефекти біоактивної води Нафтуся у щурів: модуляція ентропійної, відвернення десинхронізувальної та обмеження дизгармонізувальної дій водно-імерсійного стресу на інформаційні складові нейро-ендокринно-імунної системи і метаболізму, що корелює з гастропротективним ефектом. Медична гідрологія та реабілітація. 2007; 5(3): 50-70.
121. Попович І.Л. Концепція нейро-ендокринно-імунного комплексу. Медична гідрологія та реабілітація. 2009; 7(2): 9-18.
122. Попович І.Л. Біоактивної вода Нафтуся, в цілому подібно до жень-шеню, обмежує, зводить нанівець, вивертає навиворіть нейро-гормональні, метаболічні та імунні патогенні прояви і посилює - саногенні прояви гострого стресу у щурів, не впливаючи суттєво на показники, невіддільні стресорній дії. Медична гідрологія та реабілітація. 2007; 5(4): 7-29.
123. Попович І.Л. Стреслімітуючий адаптогенний механізм біологічної та лікувальної активності води Нафтуся. К. Комп'ютерпрес; 2011: 300.
124. Попович І.Л., Вісьтак Г.І., Гумега М.Д., Ружило С.В. Вегетотропні ефекти біоактивної води Нафтуся та їх ендокринно-імунний, метаболічний і гемодинамічний супроводи. К. ЮНЕСКО-СОЦІО; 2014: 163.
125. Попович І.Л., Івасівка С.В., Флюнт І.С. та ін. Біоактивна вода "Нафтуся" і шлунок. К. Комп'ютерпрес; 2000: 234.

126. Попович І.Л., Козьявкіна Н.В. Метаболічний супровід тиротропних ефектів біоактивної води Нафтуса у жінок з гіперплазією щитовидної залози. Медична гідрологія та реабілітація. 2012; 10(4): 114-138.
127. Попович І.Л., Ружи́ло С.В., Івасівка С.В., Білас В.Р. Бальнеокардіоангіологія. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на серцево-судинну систему та фізичну працездатність. К. Комп'ютерпрес; 2005: 239.
128. 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.
129. Попович І.Л., Флюнт І.С., Алексеев О.І. та ін. Саногенетичні засади реабілітації на курорті Трускавець урологічних хворих чорнобильського контингенту. К. Комп'ютерпрес; 2003: 192.
130. Портніченко А.Г. Українська бальнеологія: наукові тенденції останнього десятиліття (наукометричний аналіз). Медична гідрологія та реабілітація. 2015; 13(4): 41-52.
131. Прибыльская Т.Т., Гаске О.Д. Влияние воды скважины №21-Н курорта Трускавец на транспортную функцию изолированного кишечника. Физические и курортные факторы и их лечебное применение. Вып. 9. К. Здоров'я; 1975: 69-74.
132. 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: 78-79.
133. Ракша-Слюсарева О.А. Консервована мінеральна вода Збручанська Нафтуса – новий імунокректор для екокризових регіонів. Лік. справа. 1997; 2: 116-119.
134. Рахманова Р.Т., Хусаинова Ф. С., Френкель И.Д. Влияние различных физических факторов на уровень иммунореактивного инсулина и соматотропного гормона в крови больных сахарным диабетом. Вопр. курортол. 1984; 1: 33-36.
135. Ромоданов А.П. (редактор). Пострадіаційна енцефалопатія. Експериментальні дослідження та клінічні спостереження. К. УкрНДІ нейрохірургії; 1993: 224.
136. Саакян А.Г., Кузнецов Б.Г., Осипов Ю.С. и др. Влияние минеральных вод на секрецию инсулина, гастрина и гликемию у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и у крыс с экспериментальной язвой. Вопр. курортол. 1983; 6: 6-11.
137. Саранча С.М. Вплив комплексної бальнеотерапії із застосуванням амаранту багряного на віталітет школярів - мешканців радіаційно забруднених теренів. Укр. бальнеол. журн. 1998; 1(4): 29-36.
138. Середюк Н.М. Імунореабітація хворих на хронічні гепатити в Моршині. Укр. бальнеол. журн. 1998; 1(2): 42-47.
139. 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: 31-34.
140. Сидорук Н.О., Чебаненко О.І., Жуков В.А., Попович І.Л. Порівняльне дослідження фізіологічної активності води Нафтуса Трускавецького і Помірецького родовищ. К. ЮНЕСКО-СОЦІО; 2017: 176.
141. Скоробогатов М.А. Роль битумов минеральных вод типа Нафтуса в их лечебном действии при хроническом пиелонефрите. Курортология и физиотерапия. Вып. 21. К. Здоров'я; 1988: 57-59.
142. Смиян И.С. Климато-бальнеологическое лечение детей при хронических заболеваниях почек и мочевыводящих путей. М. Медицина; 1967: 231.
143. Смиян И.С. Комплексное лечение детей с хроническими заболеваниями печени и желчных путей в условиях курорта. М. Медицина; 1973: 192.
144. Стеценко Г.І., Бейда П.А. Чорнобиль, здоров'я, курорт. Трускавець; 1995: 69.
145. Тарвердян Т.А., Тихомирова К.С., Кузнецов Б.Г. и др. Нарушение эндокринных механизмов гастро-энтеропанкреатической эндокринной системы у детей, больных язвенной болезнью, в процессе курортного лечения. Вопр. курортол. 1983; 1: 45-47.

146. Ткаченко Б.И., Евлахов В.И., Шалковская Л.Н. Механизмы потенциации тормозных парасимпатических влияний на сердце при сочетанной стимуляции его вегетативных нервов. *Экспер. і клін. фізіол. та біохім.* 1998; 1(1): 31-44.
147. Учакин П.Н., Учакина О.Н., Тобин Б.В., Ершов Ф.И. Нейроэндокринная иммуномодуляция. *Вестн. Росс. АМН.* 2007; 9: 26-32.
148. Флюнт И.С. Диуретическая функция почек у собак при курсовом приеме минеральной воды Нафтуса. Бальнеологические факторы и вопросы санаторно-курортного лечения на курорте Трускавец. *Трускавец;* 1978: 82-86.
149. Флюнт И.С. Особливості обміну електролітів у хворих на уролітіаз з каменями різного складу і вплив на нього бальнеотерапії 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.): 85-85.
150. Флюнт И.С. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на природну кілерну активність та антитілозалежну клітинну цитотоксичність у ліквідаторів аварії на ЧАЕС з урологічною патологією. *Экспер.та клін.фізіол. і біохім.* 2002; 4(20): 99-103.
151. Флюнт И.С. Імуномодулююча природа саногенезу калькульозного піелонефриту під впливом бальнеотерапії на курорті "Трускавець". *Эксперим. та клін. фізіол. і біохім.* 2002; 2(18): 107-115.
152. Флюнт И.С. Інтегральна оцінка імуномодулювальної дії мінеральної води Нафтуса як складової частини бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець. *Фармац. журн.* 2003; 2: 97-101.
153. Флюнт И.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): 114-117.
154. Флюнт И.С., Скоробогатов М.А., Есипенко Б.Е. и др. Экспериментальное и клинико-физиологическое изучение функции почек при курсовом приеме минеральной воды Нафтуса. *IV Всесоюзн. конф. по водно- солевому обмену и функции почек. Мат. н. сообщ. Черновцы;* 1974: 164-164.
155. Флюнт И.С., Чапля М.М. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на імунний статус урологічних хворих. *Імунологія та алергологія.* 2000; 1: 92-95.
156. Хохлов С.Б. Санаторно-курортное лечение больных хроническим вторичным пиелонефритом на курорте Трускавец. *Тез. науч.-пр. конф. (13-14 ноября 1984 г.). Трускавец;* 1984: 116-118.
157. Хохлов С.Б. Изменение некоторых иммунологических тестов у больных хроническим калькулезным пиелонефритом в результате санаторно-курортного лечения на курорте Трускавец. *Эспериментальная и клиническая бальнеология вод типа Нафтуса. Тез. докл. на н.-практ. конф. Трускавец;* 1990: 148-149.
158. Хохлов С.Б., Боржиевский Ц.К. Результаты лечения на курорте Трускавец больных хроническим калькулезным пиелонефритом, камней почек и мочевых путей у которых были удалены оперативным или инструментальным путем, либо отошли самостоятельно. *Экспер. и клин. бальнеология вод типа Нафтуса. Тез. докл. на н.-практ. конф. Трускавец;* 1990: 145-148.
159. Чебаненко О.І., Попович І.Л., Бульба А.Я., Ружило С.В., Перченко. Жовчогінна дія води "Нафтуса". *К. Комп'ютерпрес;* 1997: 103.
160. Чебаненко О.І., Флюнт И.С., Церковнюк Р.Г., Попович І.Л., Алексеев О.І., Києнко В.М. Реабілітація захисно-приспосувальних систем на курорті Трускавець. *К. ЮНЕСКО-СОЦІО;* 2004: 448.
161. Чебаненко О.І., Флюнт И.С., Попович І.Л.,Балановський В.П., Ляхін П.В. Вода Нафтуса і водно-сольовий обмін. *К. Наукова думка;* 1997: 141.
162. Чебаненко О.І., Чебаненко Л.О., Попович І.Л. Поліваріантність бальнеоефектів чинників курорту Трускавець та їх прогнозування. *К. ЮНЕСКО-СОЦІО;* 2012:496.

163. Шварц В.Я. Минеральная вода - фактор тренировки желудочно-кишечного тракта. *Вопр. курортол.* 1989;4: 39-43.
164. Шварц В.Я., Фролков В.К., Ильков А.П. и др. Влияние минеральной воды на гормональную секрецию у больных после холецистэктомии. *Вопр. курортол.* 1991; 3: 30-33.
165. 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): 27-30.
166. Шимонко И.Т., Скоробогатов М.А. Особенности питьевого лечения урологических больных водами типа "Нафтуся". *Экспер. и клин. бальнеология вод типа Нафтуся. Матер. науч.- практ. конф. Трускавец; 1990: 143-145.*
167. Шимонко И.Т., Хохлов Б.А. Лечение больных с воспалительными заболеваниями почек и мочевых путей. В кн.: *Курорт Трускавец. К. Здоров'я; 1987: 59-75.*
168. Яременко М.С., Бичкова Н.Г., Морозова З.В., Скитяк 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. Київ; 1997: 134-138.*
169. Яременко М.С., Бичкова Н.Г., Скитяк 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. Київ; 1997: 154-158.*
170. Яременко М.С., Ивасивка С.В., Попович И.Л. и др. Физиологические основы лечебного действия воды Нафтуся. *К. Наукова думка; 1989: 144.*
171. Albertini MA, Daecha M, Teodope L, Conte M. Drinking mineral waters: biochemical effects and health implications – the state-of-the-art. *IntJEnviron.* 2007; 1: 153-169.
172. Badiuk NS, Popovych DV, Hrytsak MV, Ruzhylo SV, Zakalyak NR, Kovalchuk GY, Mel'nyk OI, Zukow X. Similar and specific immunotropic effects of sulfate-chloride sodium-magnesium mineral waters "Myroslava" and "Khrystyna" of Truskavets' spa in healthy female rats. *Journal of Education, Health and Sport.* 2021; 11(11): 314-353.
173. Bakirdere S, Örenay S, Korkmaz M. Effect of Boron on Human Health. *The Open Mineral Processing Journal.* 2010; 3(1): 54-59.
174. Berntson GG, Bigger JTjr, Eckberg DL, Grossman P, Kaufman PG, Malik M, Nagaraja HN, Porges SW, Saul JP, Stone PH, Vander Molen MW. Heart Rate Variability: Origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology.* 1997; 34: 623-648.
175. Bianco C. Population of lymphocytes bearing a membrane receptor for antigen-antibody complex. *J Exp Med.* 1970; 134(4): 702-720.
176. Commission Directive 98/38/EC of 3 June 1998 adapting to technical progress Council Directive 74/151/EEC on certain components and characteristics of wheeled agricultural or forestry tractors (Text with EEA relevance). <http://data.europa.eu/eli/dir/1998/38/oj>.
177. Directive 2009/54/EC of the European Parliament and of the Council of 18 June 2009 on the exploitation and marketing of natural mineral waters (Recast) (Text with EEA relevance). *OJL* 164, 26.6.2009, 45–58. <http://data.europa.eu/eli/dir/2009/54/oj>.
178. Douglas SD, Quie PG. Investigation of Phagocytes in Disease. *Churchil; 1981: 110.*
179. Dragomiretska NV, Babov KD, Gushcha SG et al. Application of mineral waters in the complex treatment of patients with gastroesophageal reflux disease. *Minerva Gastroenterologica e Dietologica.* 2020; 66(3): 225-237.
180. Fajda OI, Drach OV, Barylyak LG, Zukow W. Relationships between Ca/K plasma ratio and parameters of Heart Rate Variability at patients with diathesis urica. *Journal of Education, Health and Sport.* 2016; 6(1): 295-301.
181. Fajda OI, Hrinchenko BV, Snihur OV, Barylyak LG, Zukow W. What Kerdoe's Vegetative Index really reflects? *Journal of Education, Health and Sport.* 2015; 5(12): 279-288.

182. Flyunt VR, Flyunt I-SS, Fil' VM, Kovbasnyuk MM, Hryvna R, Popel SL, Zukow W. Relationships between caused by drinking of bioactive water Naftussya changes in urine lithogenicity and neuro-humoral-immune factors in humans with their abnormalities. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017; 7(3): 11-30.
183. Gozhenko AI, Hrytsak MV, Popovych DV, Badiuk NS, Zukow X. "Myroslava" and "Khrystyna" drinking mineral waters modulate the state of neuroendocrine-immune complex and metabolism in patients of Truskavets' spa. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022; 12(3): 11-23.
184. Gozhenko OA, Zavidnyuk YV, Korda MM, Mysula IR, Klishch IM, Zukow W, Popovych IL. Features of neuro-endocrine and immune reactions to various water-salt loads in female rats. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018;8(9): 11-31.
185. Gozhenko AI, Zavidnyuk YV, Sydliaruk NI, Mysula IR, Klishch IM, Zukow W, Popovych IL, Korda MM. Features of metabolic reactions to various water-salt loads in female rats. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018;8(4): 496-518.
186. Gushcha SG, Nasibullin BA, Nikipelova E.M, Badiuk NS. Comparative evaluation of the effectiveness of natural silicon mineral waters and their artificial analogics on the current experimental pathology of sleeve-surface tract. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019;9(4):600-610.
187. Gushcha SG, Nasibullin BA, Plakida AL, Trubka IA, Volyanskaya VS, Kalinichenko NV, Balashova IV. Comprehensive assessment of functional changes in the organism of healthy rats in external and internal use of silicone malomineralized mineral water. *European Journal of Clinical and Biomedical Sciences*. 2018; 4(1):1-5.
188. Gushcha SG, Nasibullin BA, Plakida AL, Voluanska VS, Balashova IV. Metabolic syndrome: The corrective effect of mineral water with an increased content of organic substances. *American J Chemistry Materials Science*. 2018;5(5): 85-90.
189. Gushcha SG, Nasibullin BA, Plakida AL, Volyanska VS, Balashova IV. Hepatoprotective Action of Boric Mineral Waters in Toxic Hepatosis: Experimental Study. *Open Science Jof Bioscience and Bioengineering*. 2018; 6(5): 55-60.
190. Gushcha SG, Nasibullin BA, Plakida AL, Kalinichenko VN, Tikhokhod LV, Mohylevska TV. Pathogenetic and sanogenetic mechanisms of the influence of mineral waters (siliconed and with increased organic substances) of different osmolarity on the exposure of toxic nephritis. *J of Biotechnology and Bioengineering*. 2018; 2(2): 7-12.
191. Gushcha SG, Nasibullin BA, Zukow W, Balashova IV, Koieva KA, Arabaji MV. Influence of mineral water of well No. 3 of Semyanivka village of Poltava district of Poltava region (Ukraine) on the structural and functional state of the kidneys with experimental nephritis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019; 9(11): 110-120.
192. Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. Task Force of ESC and NASPE. *Circulation*. 1996; 93(5): 1043-1065.
193. Hrytsak MV, Barylyak LG, Usyns'kyi RS, Mysula IR. Endocrine and metabolic effects of sulfate chloride sodium-magnesium mineral waters "Myroslava" and "Khrystyna" of Truskavets' spa in healthy female rats. In: Proceedings of the XII All-Ukrainian scientific-practical conference "Topical issues of pathology under the influence of extraordinary factors on the body". Galician Readings II (Ternopil', October 29-30, 2020). Ternopil'; 2020: 125-127.
194. Hrytsak MV, Popovych DV, Badiuk NS, Hrytsan II, Zukow W. Peculiarities of neuroendocrine and metabolic effects of sulfate-chloride sodium-magnesium mineral waters "Myroslava" and "Khrystyna" of Truskavets' spa in healthy female rats. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021; 11(9): 862-875.
195. Hrytsak MV, Popovych DV, Badiuk NS, Hrytsan II, Zukow W. Similar neuroendocrine and metabolic effects of sulfate-chloride sodium-magnesium mineral waters "Myroslava" and "Khrystyna" of Truskavets' spa in healthy female rats. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021; 11(6): 320-334.

196. Hrytsak MV, Popovych DV, Badiuk NS, Hrytsan II, Zukow X. Comparative study of the effect on the neuroendocrine-immune complex and metabolism of drinking monotherapy with Naftussya water and therapy supplemented with “Myroslava” and “Khrystyna” mineral waters. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022; 12(1): 355-367.
197. Hrytsak MV, Popovych DV, Badiuk NS, Hrytsan II, Zukow X. Comparative study of the effects on the EEG of drinking monotherapy with Naftussya water and therapy supplemented with “Myroslava” and “Khrystyna” mineral waters. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022; 12(2): 141-150.
198. Hrytsak MV, Popovych DV, Badiuk NS, Hrytsan II, Zukow X. Comparative study of the effect on the neuroendocrine-immune complex and metabolism of drinking monotherapy with Naftussya water and therapy supplemented with “Myroslava” and “Khrystyna” mineral waters. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022; 12(1): 355-367.
199. Hrytsan II, Gozhenko AI, Badiuk NS, Zukow W. Variants of the state of electrolyte exchange in female rates. In: *Rehabilitation Medicine and Health-Resort Institutions Development. Proceedings of the 19th International Applied Research Conference (Kyiv, 11-12 December 2019)*. Edited by O. Gozhenko, W. Zukow. Toruń, Kyiv. 2019: 25-26.
200. Hrytsan II, Gozhenko AI, Badiuk NS, Zukow W. Variants of the state of electrolyte exchange in female rates. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019; 9(10): 262-279.
201. 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): 207-215.
202. Kaduc B, Haeuser H. Morfologische Veraenderungen der Magenmucosa von Ratten nach chronischer Antazidgabe. *Z. Gastroenterol*. 1980; 18(3): 138-147.
203. Katic V, Klisic L, Ivic M. Effects on repeated calcium and prostigmine treatment on G-cells of antral gastric mucosa in white rats. *Acta med Jugosl*. 1981; 35(5): 325-333.
204. Klecka WR. *Discriminant Analysis (Seventh Printing, 1986)*. In: *Факторный, дискриминантный и кластерный анализ. Пер. сангл. /Подред. И.С. Енюкова. М. Финансы и статистика; 1989: 78-138.*
205. Kolodenko OV, Gushha SG, Zukow W. Possibilities of balneotherapy in patients with coronary heart disease after surgical revascularization of myocardium with concomitant diabetes. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016; 6(6):459-468.
206. Kozyavkina NV, Popovych IL, Zukow W. Metabolic accompaniment of thyrotropic effects of bioactive water Naftussya at the women with thyroid hyperplasia. *Journal of Health Sciences*. 2013; 3(5): 409-424.
207. Kozyavkina OV, Barylyak LG. Ambivalent vegetotropic effects of bioactive water Naftussya and opportunity of their forecasting at rats. In: *International Scientific Congress and 61-st Session of the General Assembly of the World Federation of Hydrotherapy and Climatotherapy (FEMTEC). Congress materials (China, November 26-28, 2008): 223-224.*
208. Kozyavkina OV, Barylyak LG. Ambivalent vegetotropic effects of bioactive water Naftussya and opportunity of their forecasting at rats. *Medical Hydrology and Rehabilitation*. 2008; 6(3): 123-127.
209. Kozyavkina OV, Popovych IL, Zukow W. Immediate vegetotropic effects of bioactive water Naftussya and their neuro-endocrine-immune accompaniment in healthy men. *Journal of Health Sciences*. 2013; 3(5): 391-408.
210. Kozyavkina OV, Vis'tak HI, Popovych IL. Factor, canonical and discriminant analysis of vegetotropic effects and accompanying changes for thyroide, metabolic and haemodynamic parameters at the women, caused by bioactive water Naftussya. *Medical Hydrology and Rehabilitation*. 2013;11(3): 4-28.
211. Kul'chyns'kyi AB, Gozhenko AI, Zukow W, Popovych IL. Neuro-immune relationships at patients with chronic pyelonephrite and cholecystite. Communication 3. Correlations between parameters EEG, HRV and Immunogram. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017; 7(3): 53-71.

212. Kul'chyns'kyi AB, Kovbasnyuk MM, Korolyshyn TA, Kyjenko VM, Zukow W, Popovych IL. Neuro-immune relationships at patients with chronic pyelonephrite and cholecystite. Communication 2. Correlations between parameters EEG, HRV and Phagocytosis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016; 6(10): 377-401.
213. Kul'chyns'kyi AB, Kyjenko VM, Zukow W, Popovych IL. Causal neuro-immune relationships at patients with chronic pyelonephritis and cholecystitis. Correlations between parameters EEG, HRV and white blood cell count. *Open Medicine*. 2017; 12(1): 201-213.
214. Kul'chyns'kyi AB, Zukow W, Korolyshyn TA, Popovych IL. Interrelations between changes in parameters of HRV, EEG and humoral immunity at patients with chronic pyelonephritis and cholecystitis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017; 7(9): 439-459.
215. Kul'chyns'kyi AB, Zukow W. Three variants of immune responses to balneotherapy at the spa Truskavets' in patients with chronic pyelonephritis and cholecystitis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018; 8(3): 476-489.
216. 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): 503-513.
217. MarfiyanOM, KorolyshynTA, BarylyakLG, KovbasnyukMM, Yavors'kyiOV, ZukowW, PopovychIL. Neuroendocrine-immune and metabolic accompaniments of cholecystokinetic effects of balneotherapy on spa Truskavets'. *Journal of Education, Health and Sport*. 2015; 5(5): 21-30.
218. Marfiyan OM, Zukow W, Popovych MV, Ganyk LM, Kit YeI, Ivanyts'ka OM, KyjenkoVM. Relationships between parameters of gallbladder motility and brain electrical activity. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016; 6(8): 11-20.
219. Marfiyan OM, Zukow W. Relationships between parameters of gall-bladder motility and neuroendocrine-immune complex and metabolism in men with chronic cholecystitis and pyelonephritis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2015; 5(12): 434-449.
220. Mel'nyk OI, Zukow W, Hrytsak MV, Popovych DV, Zavidnyuk YV, Bilas VR, Popovych IL. Canonical analysis of neuroendocrine-metabolic and neuroendocrine-immune relationships at female rats. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021; 11(5): 356-369.
221. Polovynko IS, Zajats LM, Popovych AI, Popovych IL. Integral quantitative evaluation of neuroendocrine and immune reactions to chronic stress in male rats [in Ukrainian]. In: *Pathophysiology and Pharmacy: ways of integration: Abstracts of the VII National Congress of Pathophysiologists of Ukraine with International Participation (October 5-7, 2016)*. Kharkiv: Nat Pharmac Univer: 182.
222. Polovynko IS, Zajats LM, Zukow W, Yanchij RI, Popovych IL. Quantitative evaluation of integrated neuroendocrine and immune responses to chronic stress in rats male. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016; 6(8): 154-166.
223. Polovynko IS, Zayats LM, Zukow W, Popovych IL. Neuro-endocrine-immune relationships by chronic stress at male rats. *Journal of Health Sciences*. 2013; 3(12): 365-374.
224. Polovynko IS, Zukow W. Variety of immune responses to chronic stress in rats male. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016; 6(12): 843-856.
225. Polovynko IS. Integrated quantitative estimation of neuro-endocrine manifestations of chronic stress in female rats. *Experimental and Clinical Physiology and Biochemistry*. 2017; 3(79): 5-10.
226. Popadynets' OO, Gozhenko AI, Zukow W, Popovych IL. Relationships between the entropies of EEG, HRV, immunocytogram and leukocytogram. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019; 9(5): 651-666.
227. Popadynets' OO. Factor analysis of the information field of parameters of nervous regulatory structures and immunity. Focus on their entropy [in Ukrainian]. *Bulletin of Marine Medicine*. 2020; 2(87): 7-18.
228. Popovych AI. Features of the immunotropic effects of partial components of the balneotherapeutic complex of spa Truskavets'. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018; 8(12): 919-935.

229. Popovych DV, Badiuk NS, Hrytsak MV, Ruzhylo SV, Mel'nyk OI, Zukow X. Sulfate-chloride sodium-magnesium mineral waters modulate neuroendocrine-immune complex and metabolism in healthy female rats. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021; 11(12): 455-466.
230. Popovych IL, Gozhenko AI, Hrytsak MV, Popovych DV, Badiuk NS, Zukow W. Peculiarities of modulating effects of "Myroslava" and "Khrystyna" mineral waters on neuroendocrine-immune complex and metabolism in patients of Truskavets' spa. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022; 12(3): 53-66.
231. Popovych IL, Gozhenko AI, Zukow W, Polovynko IS. Variety of Immune Responses to Chronic Stress and their Neuro-Endocrine Accompaniment. *Scholars' Press*. Riga; 2020: 172.
232. Popovych IL, Kozyavkina OV, Kozyavkina NV, Korolyshyn TA, Lukovych YuS, Barylyak LG. Correlation between Indices of the Heart Rate Variability and Parameters of Ongoing EEG in Patients Suffering from Chronic Renal Pathology. *Neurophysiology*. 2014; 46(2): 139-148.
233. Popovych IL, Kul'chyns'kyi AB, Gozhenko AI, Zukow W, Kovbasnyuk MM, Korolyshyn TA. Interrelations between changes in parameters of HRV, EEG and phagocytosis at patients with chronic pyelonephritis and cholecystitis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018; 8(2): 135-156.
234. Popovych IL, Kul'chyns'kyi AB, Korolyshyn TA, Zukow W. Interrelations between changes in parameters of HRV, EEG and cellular immunity at patients with chronic pyelonephritis and cholecystitis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017; 7(10): 11-23.
235. Popovych IL, Lukovych YuS, Korolyshyn TA, Barylyak LG, Kovalska LB, Zukow W. Relationship between the parameters heart rate variability and background EEG activity in healthy men. *Journal of Health Sciences*. 2013; 3(4): 217-240.
236. Popovych IL, Zavidnyuk YV, Korda MM, Mysula IR, Klishch IM, Zukow W. Role of organic carbon and nitrogen of mineral waters in the irmetabolic effects at female rats. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018; 8(12): 793-802.
237. Quattrini S., Pampaloni B., Brandi M. L. Natural mineral waters: chemical characteristics and health effects. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2016; 13(3): 173-180.
238. Rilander R. Drinking water: components and diseases. *I Nutr*. 2008; 138: 4235-4255.
239. Schmidt-Kessen W. Serum Gastrin and Insulin bei der Trinkkur mit Mergentheimer Karlsquelle. *Z. angew Baeder- und Klimaheilk*. 1978; 25(4): 346-354.
240. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health*. 2017; 5: 258.
241. Shannon CE. A mathematical theory of information. *Bell Syst Tech J*. 1948; 27: 379-423.
242. Sternberg EM. Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens. *Nat Rev Immunol*. 2006; 6(4): 318-328.
243. Thayer JF, Sternberg EM. Neural aspects of immunomodulation: Focus on the vagus nerve. *Brain Behav Immun*. 2010; 24(8): 1223-1228.
244. Tiselius HS. Abiochemical basis for grouping of patients with urolithiasis. *Europ Urol*. 1978; 4: 241-249.
245. Tracey KJ. Reflex control of immunity. *Nat Rev Immunol*. 2009; 9(6): 418-428.
246. Vis'tak HI, Kozyavkina OV, Popovych IL, Zukow W. Vegetotropic effects of bioactive water Naftussya spa Truskavets' and their thyroide, metabolic and haemodynamic accompaniments at the women. *Journal of Health Sciences*. 2013; 3(10): 557-582.
247. Winkelmann T, Thayer JF, Pohlak ST, Nees F, Grimm O, Flor H. Structural brain correlates of heart rate variability in healthy young adult population. *Brain Structure and Function*. 2017; 222(2): 1061-1068.
248. Yoo HJ, Thayer JF, Greenig S, Lee TH, Ponzio A, Min J, Sakaki M, Nga L, Mater M, Koenig J. Brain structural concomitants of resting state heart rate variability in the young and old: evidence from two independent samples. *Brain Structure and Function*. 2018; 223(2): 727-737.

249. Zajats LM, Polovynko IS, Zukow W, Yanchij RI, Mysakovets' OG, Mel'nyk OI, Hrytsak YaL. Neuroendocrine-immune relationships in rats females. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017; 7(10): 59-78.
250. Zajats LM, Polovynko IS, Zukow W. Features neuro-endocrine support diversity of immune responses to chronic stress in male rats. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017; 7(3): 97-105.
251. Zavidnyuk YV. Features of metabolic reactions to various water-salt loads in female rats. *Experimental and Clinical Physiology and Biochemistry*. 2018; 2(82): 21-30.
252. Zavidnyuk YV, Mel'nyk OI, Mysakovets' OG. Factor analysis of the information field of the neuroendocrine-immune complex and metabolism in female rats. *Experimental and Clinical Physiology and Biochemistry*. 2019; 87(3): 12-22.
253. Zavidnyuk YV, Mysula IR, Klishch IM, Zukow W, Popovych IL, Korda MM. General non-specific metabolic, neuroendocrine and immune reactions to various water-salt loads in female rats. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018; 8(3): 513-524.
254. Zavidnyuk YV, Mysula IR, Klishch IM, Zukow W, Popovych IL, Korda MM. Non-specific metabolic, neuroendocrine and immune reactions to various water-salt loads in female rats. In: XVII reading the name of VV Podvysotsky. *Bulletin of Sci Conf*. (May 24-25, 2018). Odesa: UkrSRI of Medicine for Transport, 2018: 34-36.
255. Zavidnyuk YV, Mysula IR, Korda MM, Klishch IM, Popovych IL. Role of organic carbon and nitrogen of mineral waters in their metabolic effects at female rats. In: *Proceedings XI Scientific Conference "Issues of pathology in conditions of extreme factors action on the body"* (Ternopil', 4-5 October 2018). Ternopil', 2018: 50-51.
256. Zukow W, Gozhenko OA, Zavidnyuk YV, Korda MM, Mysula IR, Klishch IM, Zhylkevych IV, Popovych IL, Muszkieta R, Napierata M, Hagner-Derengowska M, Skaliy A. Role of organic carbon and nitrogen of mineral waters in the neuro-endocrine effects at female rats. *International Journal of Applied Exercise Physiology*. 2020; 9(4): 20-25.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ



Грицак Мирослава Володимирівна – заступник генерального директора з медичної роботи готельно-курортного комплексу “Карпати” (Трускавець), науковий співробітник наукової групи бальнеології і реабілітації, яка тісно співпрацює з Національним медичним університетом ім. Івана Горбачевського (Тернопіль) і Українським НДІ медицини транспорту (Одеса) МОЗ України. Членкиня Асоціації учених курорту Трускавець. Автор 10 наукових публікацій, які стали основою даної монографії.



Бадюк Наталія Сергіївна – кандидат медичних наук, заступник директора ДП Український НДІ медицини транспорту МОЗ України, співзасновник Громадської організації “Українська асоціація медичної науки”.

Автор понад 330 наукових праць, у тому числі 4 монографій. Сфера наукових інтересів – гігієна питного водопостачання і фізіологічні питання водоспоживання (понад 30 років) та вплив змін клімату і навколишнього середовища на стан здоров’я.



Попович Дарія Володимирівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедрою фізичної реабілітації, здоров’я людини та фізичного виховання Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського. Після закінчення цього ж вузу працювала дільничним лікарем-терапевтом (Хмельницький, 1987-1988 рр), лікарем швидкої медичної допомоги (Тернопіль, 1990-1991 рр), старшим лаборантом кафедри нормальної фізіології (1991-1994 рр), асистентом (1994-2001 рр), старшим викладачем (2001-2002 рр) і доцентом (2002-2013 рр) кафедри загальної гігієни та екології. В 2013 році очолила кафедру фізичної реабілітації, здоров’я людини та фізичного виховання, яка вперше була створена серед медичних ВНЗ в Україні. В 1994 р. захистила кандидатську, а в 2015 р - докторську дисертацію та в цьому ж році отримала звання професора.

Науковий доробок: Деклараційних патентів на винахід – 3, інформаційних листів – 2, методичних рекомендацій – 8, підручників – 3, посібників – 3. Опубліковано 340 наукових праць, з них 183 статті, 30 публікацій у закордонних джерелах, в т.ч. Scopus, WofS.



dr hab. Walerij Żukow, prof. UMK, profesor uniwersytetu Katedra Kultury Fizycznej, Wydział Nauk o Ziemi i Gospodarki Przestrzennej, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Toruń, Polska
www: <https://apcz.umk.pl/czasopisma/index.php/JEHS/index>
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7675-6117>
Zainteresowania: Turystyka, Fizjoterapia, Medycyna, Rekreacja, Sport, Wellness.

НАУКОВЕ ВИДАННЯ

Грицак Мирослава Володимирівна
Бадюк Наталія Сергіївна
Попович Дарія Володимирівна
Жуков Валерій Анатолієвич

**МІНЕРАЛЬНІ ВОДИ
ТРУСКАВЕЦЬКОГО РОДОВИЩА “ВОРОТИЩЕ”
“МИРОСЛАВА” І “ХРИСТИНА”**

Монографія

Підписано до друку 04.04.2022.
Формат 60x84/8. Ум. друк. арк. 10,07.
Наклад 100 прим.

Видавець – Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Toruń
Виготовлювач – «Коло»
вул. Індустріальна, 8, м. Дрогобич, Україна, 82100
тел./факс: (03244) 2 90 60, моб.: 068 540 91 34
e-mail: koloopera@gmail.com, kolodruk@gmail.com
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 498 від 20.06.2001