

**ІНСТИТУТ ФІЗІОЛОГІЇ ім. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ НАН УКРАЇНИ
ДП “Санаторій “Кришталевий палац”
АСОЦІАЦІЯ УЧЕНИХ МІСТА ТРУСКАВЦЯ**

**ПОПОВИЧ І.Л.,
ВІСЬТАК (МАРКЕВИЧ) Г.І.,
ГУМЕГА М.Д.
РУЖИЛО С.В.**

**ВЕГЕТОТРОПНІ ЕФЕКТИ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ
ТА ЇХ НЕЙРОЕНДОКРИННО-ІМУННИЙ, МЕТАБОЛІЧНИЙ
І ГЕМОДИНАМІЧНИЙ СУПРОВІДИ**

**КИЇВ
”ЮНЕСКО-СОЦІО”
2014**

УДК 616-003.96-616.45-001.1/3-616-084

II 57

Рецензенти:

Радченко О.М., доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини №2 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького МОН України

Гоженко А.І., доктор медичних наук, професор, директор УкрНДІ медицини транспорту МОЗ України

Видання рекомендовано до друку Вченою Радою Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України (протокол №1 від 17.01.2014 р.)

Присвячується 80-річчю Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України та 90-річчю його багатолітнього директора академіка Платона Григоровича Костюка (1924-2010)



Попович І.Л., Вісьтак (Маркевич) Г.І., Гумега М.Д., Ружи́ло С.В.

П 57 **Вегетотропні ефекти біоактивної води Нафтуса та їх нейроендокринно-і́мунний, метаболічний і гемодинамічний супроводи.- К.: ЮНЕСКО-СОЦІО, 2014.-162 с.**

ISBN 966-7251-04-7

У монографії зроблено огляд попередніх експериментальних і клініко-фізіологічних робіт трускавецької наукової школи бальнеології щодо впливу біоактивної води Нафтуса на широкий спектр показників нейроендокринної та імунної систем. Проаналізовано літературу про вегетативну (автономну) регуляцію імунітету і нейроендокринно-і́мунні взаємодії в різних умовах. Викладено результати останніх власних експериментальних і клініко-фізіологічних досліджень впливу біоактивної води Нафтуса на параметри вегетативної регуляції і супутні зміни ендокринних, імунних, гемодинамічних, метаболічних і клінічних параметрів. Виявлено закономірні взаємозв'язки між параметрами в базальних умовах та їх змінами внаслідок курсового вживання біоактивної води Нафтуса. Продемонстровано можливість прогнозування характеру вегетотропного ефекту бальнеотерапії за низкою початкових параметрів організму.

Ключові слова: біоактивна вода Нафтуса, вегетативна нервова, ендокринна, імунна системи, метаболізм, гемодинаміка.

Книга адресована бальнеологам, фахівцям медичної реабілітації, ендокринологом, імунологам, кардіологам.

УДК 616-003.96-616.45-001.1/3-616-084

П 57

ISBN 966-7251-04-7

© Попович І.Л., 2014

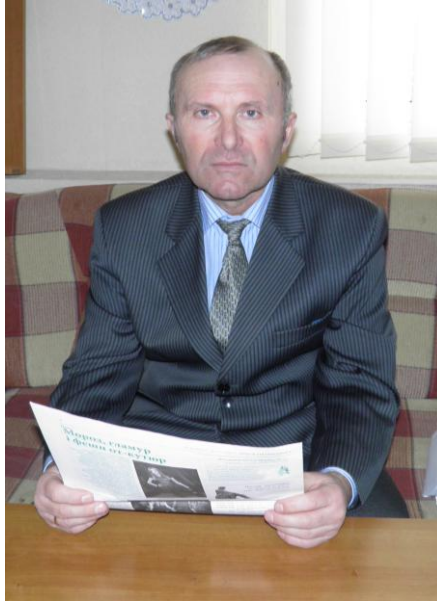
© Вісьтак (Маркевич) Г.І., 2014

© Гумега М.Д., 2014

© Ружи́ло С.В., 2014

© Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця, 2014

Відомості про авторів



Ігор Львович Попович

Народився 17.01.1957 р. в с. Шибалин Бережанського р-ну Тернопільської обл. в сім'ї інтелігентів. Після закінчення у 1973 р. середньої школи із золотою медаллю поступив у Тернопільський медичний інститут, отримавши у 1979 р. диплом з відзнакою. Пройшовши інтернатуру по педіатрії, впродовж 1980-83 рр за розподілом працював лікарем Бережанського обласного дитячого санаторію „Золота липа”. У 1981 р. поступив у заочну аспірантуру Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України до академіка Серкова Ф.Н., звідки у 1983 р. був скерований у розташований на курорті Трускавець відділ по вивченню механізмів фізіологічної дії мінеральних вод (в даний час - лабораторія експериментальної бальнеології). Пройшов через усі щаблі наукової кар'єри: старший лаборант (1983 р.), молодший науковий співробітник (1984-89 рр), науковий співробітник (1989-93 рр), старший науковий співробітник (1993-2000 рр), провідний науковий співробітник (2000-2010 рр), очоливши лабораторію 1 серпня 2010 р. Громадські посади: голова Ради Асоціації учених міста Трускавця, член загальнокурортної Ученої Ради, головний радник з наукових програм ЗАТ “Трускавецькурорт”, головний редактор журналу “Медична гідрологія та реабілітація”.

Автор 290 публікацій (індекс цитування Гірша: 13, п'ятий серед вчених-медиків України), в тому числі монографій: ”Физиологические основы лечебного действия воды Нафтуся” (1989), “Адаптогени і радіація” (1996), “Вода Нафтуся і водно-сольовий обмін” (1997), “Жовчогінна дія води Нафтуся” (1997), “Адреналінова міокардіодистрофія і реактивність організму” (1997), “Природа бальнеочинників води Нафтуся і суть її лікувально-профілактичної дії” (1999), “Біоактивна вода "Нафтуся" і шлунок” (2000), „Чернобиль, імунітет, нирки” (2001), “Бальнеофіторадіодефензологія” (2002), “Актотропні ефекти бальнео-терапевтичного комплексу курорту Трускавець (2003), “Саногенетичні засади реабілітації на курорті Трускавець урологічних хворих чорнобильського контингенту“ (2003), “Фізіологічна активність сечової кислоти та її роль в механізмі дії води Нафтуся” (2004), “Реабілітація захисно-приспосувальних систем на курорті Трускавець” (2004), “Бальнеокардіоангіологія” (2005), “Чернобиль, приспосувально-захисні системи, реабілітація” (2006), “Адаптогенна бальнеофітотерапія на курорті Трускавець” (2010), “Бальнеогастроентерологія” (2011), “Вступ до інформаційної бальнеології” (2011), “Стреслімітуючий адаптогенний механізм біологічної та лікувальної активності води Нафтуся” (докторська дисертація, 2011), “Поліваріантність бальнеоефектів чинників курорту Трускавець та їх прогнозування” (2012), “Адаптогенна суть бальнеофітотерапії” (2013), “Біоактивна вода Нафтуся” (2014), ”Веготропні ефекти біоактивної води Нафтуся та їх нейроендокринно-імунний, метаболічний і гемодинамічний супроводи” (2014).

Наукові відзнаки: кандидат медичних наук (1987), старший науковий співробітник (1994), Премія ім. О.О. Богомольця НАН України в галузі фізіології (1998), Премія ім. Теодора Торосевича ЗАТ “Трускавецькурорт” (2000), Почесна Грамота Президії НАН України (2004).

i.popovych@ukr.net; +38 067 3924873



Ганна Іванівна Вісьтак (Маркевич)

Народилась 24.09.1979 р. у м. Самборі Львівської обл. в сім'ї інтелігентів. У 2002 р. з відзнакою закінчила Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького і була рекомендована Вченою радою на наукову роботу. Впродовж 2002-2004 рр проходила інтернатуру за спеціальністю акушерство та гінекологія на базі Львівського державного перинатального центру, державний атестаційний іспит за спеціальністю склала на відмінно. Впродовж 2004-2006 рр навчалась у клінічній ординатурі за спеціальністю акушерство та гінекологія при Львівському ДМУ ім. Данила Галицького, пройшла курси спеціалізації "Ультразвукова діагностика". З 2004 р. і по даний час – лікар УЗД, акушер-гінеколог І Львівської комунальної міської поліклініки. Впродовж 2005-2009 рр навчалась на правничому факультеті Львівський національний університет ім. Івана Франка. У 2007 р. їй присвоєна ІІ, а у 2011 – І кваліфікаційна категорія за спеціальностями акушерство та гінекологія і ультразвукова діагностика.

З 2008 р. по даний час - здобувач при лабораторії експериментальної бальнеології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України (науковий керівник – І.Л. Попович). Брала участь у багаточисленних наукових конференціях, конгресах, школах-семінарах за спеціальністю і за темою дисертації, стажувалась у медичному центрі "PARENS" (Краків) за циклом "Допоміжні репродуктивні технології".

Автор 14 публікацій (індекс цитування Гірша: 7), в тому числі монографії "Вегетотропні ефекти біоактивної води Нафтуса та їх нейроендокринно-імунний, метаболічний і гемодинамічний супровод" (2014). Готується до захисту кандидатської дисертації, матеріали якої і склали основу цієї монографії.

тел.+38 067 9995181 gannysik@ukr.net



Мирослав Дмитрович Гумега

Народився 01.01.1951 року в с. Черче Рогатинського р-ну Івано-Франківської обл. в сім'ї робітників. В 1969 р. закінчив Самбірське медичне училище, впродовж року працював фельдшером Сколівської дільничної лікарні Самбірського р-ну Львівської області. В 1969 р. поступив в Івано-Франківський медичний інститут на лікувальний факультет, який закінчив в 1976 р. з відзнакою. Після проходження інтернатури в Трускавецькій міській лікарні впродовж 1977-1995 рр працював лікарем-урологом, завідувачем урологічним відділенням в Центральній курортній поліклініці, а впродовж 1995-2005 рр - головним лікарем санаторію "Янтар" ЗАТ "Трускавецькурорт". З травня 2005 р. по даний час працює директором Державного підприємства "Санаторій "Кришталевий палац" в м. Трускавці. Має вищу кваліфікаційну категорію за спеціальністю "Організація та управління охороною здоров'я". В 2006 р. йому присвоєно почесне звання "Заслужений лікар України", в 2012 р. - "Лідер України".

Науковими дослідженнями під керівництвом Поповича І.Л. займається з 1997 р. Автор 25 публікацій, в тому числі монографій "Біоактивна вода "Нафтуса" і шлунок" (2000), "Бальнеотерапія в кардіоангіології" (2005), "Бальнеогастроентерологія" (2011), "Вегетотропні ефекти біоактивної води Нафтуса та їх нейроендокринно-імунний, метаболічний і гемодинамічний супроводи" (2014).

В 2012 р. за наукові заслуги обраний дійсним членом Української технологічної академії по відділенню "Сучасні медичні технології та екологія" з присудженням наукового ступеня доктора медичних наук і врученням ордена "Срібна Зірка".

Державні нагороди: Почесна грамота Верховної Ради України (2005), Грамота Державного управління справами Президента України (2008, 2010), орден "За заслуги" III ступеня (2011).

тел.+38 067 6727639



Софія Василівна Ружи́ло

Народилась 24.09.1960 р. у м. Івано-Франківську в сім'ї відомих лікарів. Після закінчення у 1977 р. середньої школи із золотою медаллю у 1983 р. з відзнакою закінчила Івано-Франківський медичний інститут. Із запропонованих місць роботи вибрала курорт Трускавець, з яким пов'язала свою лікарську і наукову кар'єру. Пройшовши інтернатуру у міській лікарні, впродовж 1984-1985 рр працювала в санаторії "Батьківщина", а з літа 1985 р. по даний час - в санаторії "Кришталевий палац". Пройшла шлях від рядового лікаря до заступника головного лікаря з медичних питань.

Освоївши першою серед лікарів курорту метод ультразвукової діагностики, С.В. Ружи́ло впродовж 1989-1991 рр здійснила справжній прорив у дослідженні механізму холецистокінетичної дії мінеральних вод, захистивши у березні 1992 р. в Одеському НДІ курортології і медичної реабілітації кандидатську дисертацію „Холецистокинетическое действие лечебных вод типа Нафтуса”.

В 1998 р. в якості старшого наукового співробітника групи клінічної бальнеології і фітотерапії при лабораторії експериментальної бальнеології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України розпочала роботу над докторською дисертацією “Механізми впливу трускавецької води Нафтуса на серцево-судинну систему та фізичну працездатність”, захистивши її у столиці у грудні 2006 р.

За сумісництвом працює професором кафедри здоров'я людини Дрогобицького державного педагогічного університету ім. Івана Франка.

Автор 70 публікацій (індекс цитування Гірша: 6), в тому числі монографій “Жовчогінна дія води Нафтуса” (1997), “Актотропні ефекти бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець (2003), “Бальнеокардіоангіологія” (2005), “Веґетотропні ефекти біоактивної води Нафтуса та їх нейроендокринно-імунний, метаболічний і гемодинамічний супроводи” (2014).

тел.+38 050 5087441

ЗМІСТ

РОЗДІЛ 1. Попередні відомості про адаптогенні властивості біоактивної води Нафтуса та нейроендокринно-імунний комплекс як об'єкт її впливу (Гумега М.Д., Ружи́ло С.В., Попович І.Л., Вісьтак Г.І.)

- 1.1. Вплив біоактивної води Нафтуса на пристосувально-захисні системи.9**
- 1.2. Взаємозв'язки між вегетативною нервовою і імунною системами.13**

РОЗДІЛ 2. Термінові вегетотропні ефекти біоактивної води Нафтуса та їх нейро-ендокринно-імунний супровід у практично здорових чоловіків (Попович І.Л., Ружи́ло С.В.)

- 2.1. Варіанти термінових вегетотропних ефектів, оцінених за стрес-індексом Баєвського, і зв'язки останнього з параметрами варіабельності ритму серця.28**
- 2.2. Супутні зміни ендокринних параметрів за різних варіантів термінових вегетотропних ефектів БАВН.34**
- 2.3. Супутні зміни імунних параметрів за різних варіантів термінових вегетотропних ефектів БАВН.36**
- 2.4. Супутні зміни частотно-амплітудних і спектральних параметрів електроенцефалограми за різних варіантів термінових вегетотропних ефектів БАВН.45**
- 2.5. Пошук нейро-ендокринно-імунних параметрів, зміни яких характерні для різних варіантів термінових вегетотропних ефектів БАВН.55**
- 2.6. Пошук нейроендокринно-імунних параметрів, які зумовлюють різні варіанти термінових вегетотропних ефектів БАВН.58**
- РЕЗЮМЕ.61**

РОЗДІЛ 3. Вегетотропні ефекти курсового вживання біоактивної води Нафтуса у щурів-самок та їх ендокринний і імунний супровід (Попович І.Л., Вісьтак Г.І.)

- 3.1. Варіанти вегетотропних ефектів.62**
- 3.2. Ендокринний супровід вегетотропних ефектів.63**
- 3.3. Імунний супровід вегетотропних ефектів.65**
- 3.4. Зв'язки між вегетативним і ендокринно-імунним статусами.72**
- РЕЗЮМЕ.79**

РОЗДІЛ 4. Курсові ефекти біоактивної води Нафтуса на вегетативний гомеостаз та супутні зміни гемодинаміки, гормональної регуляції і імунітету у жінок з ендокринно-гінекологічною патологією (Вісьтак Г.І.)

- 4.1. Поліваріантність вегетотонічних ефектів біоактивної води Нафтуса та їх гемодинамічний супровід.80**
- 4.2. Ендокринний супровід поліваріантних вегетотонічних ефектів біоактивної води Нафтуса.83**
- 4.3. Імунний і дермальний супровід поліваріантних вегетотонічних ефектів біоактивної води Нафтуса.85**
- 4.4. Прогнозування ефектів біоактивної води Нафтуса на вегетативний тонус.86**
- РЕЗЮМЕ.89**

РОЗДІЛ 5. Поліваріантність ефектів біоактивної води Нафтуса на вегетативну реактивність, їх ендокринний і імунний супровід та можливість прогнозування (Вісьтак Г.І.)

- 5.1. Зміни вегетативної реактивності.90**
- 5.2. Зміни параметрів ендокринного і імунного статусу.91**
- 5.3. Прогнозування характеру змін вегетативної реактивності.94**
- РЕЗЮМЕ.95**

РОЗДІЛ 6. Взаємозв'язки між вегетотропними та ендокринними, імунотропними і клінічними ефектами біоактивної води Нафтуса у жінок з гіперплазією щитовидної залози (Вісьтак Г.І., Попович І.Л.)

| | |
|---|------------|
| 6.1. Варіанти ефектів біоактивної води Нафтуса на стрес-індекс Басвського і вегетативну реактивність..... | 96 |
| 6.2. Супутні зміни параметрів варіабельності ритму серця за різних вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса..... | 99 |
| 6.3. Супутні зміни інших параметрів вегетативної регуляції за різних вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса..... | 102 |
| 6.4. Супутні зміни рівнів гормонів за різних вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса..... | 104 |
| 6.5. Супутні зміни параметрів імунітету за різних вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса..... | 106 |
| 6.6. Супутні зміни параметрів ацидогенезу шкіри за різних вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса..... | 108 |
| 6.7. Супутні зміни вираженості клінічних симптомів за різних вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса..... | 109 |
| 6.8. Кореляційні зв'язки між параметрами вегетативної регуляції і ендокринного та імунного статусів..... | 110 |
| 6.9. Кореляційні зв'язки між змінами параметрів вегетативної регуляції і ендокринного та імунного статусів..... | 111 |
| 6.10. Кореляційні зв'язки між змінами параметрів вегетативної регуляції і клінічних симптомів..... | 113 |
| 6.11. Виявлення характерних вегетативних, гормональних, імунних і клінічних супутників вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса..... | 114 |
| 6.12. Прогнозування вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса..... | 118 |
| РЕЗЮМЕ..... | 122 |

РОЗДІЛ 7. Курсові ефекти біоактивної води Нафтуса на вегетативний гомеостаз та супутні зміни тироїдних, метаболічних і гемодинамічних параметрів у жінок, хворих на хронічний холецистит (Попович І.Л., Вісьтак Г.І., Ружилю С.В.)

| | |
|--|------------|
| 7.1. Factor analysis of information pool..... | 123 |
| 7.2. Variantes of vegetotropic effect of bioactive water Naftussya..... | 127 |
| 7.3. Thyroide and metabolic accompaniments of vegetotropic effects..... | 131 |
| 7.4. Hemodynamic accompaniment of vegetotropic effects..... | 136 |
| 7.5. Discriminant analysis of changes in notvegetative parameters specific to different vegetotropic effects..... | 141 |
| 7.6. Forecasting of different vegetotropic effects..... | 143 |
| SUMMARY | 144 |

ЗАКЛЮЧЕННЯ.....145

ЛІТЕРАТУРА155

РОЗДІЛ 1

ПОПЕРЕДНІ ВІДОМОСТІ ПРО АДАПТОГЕННІ ВЛАСТИВОСТІ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ ТА НЕЙРОЕНДОКРИННО-ІМУННИЙ КОМПЛЕКС ЯК ОБ'ЄКТ ЇЇ ВПЛИВУ

1.1. Вплив біоактивної води Нафтуса на пристосувально-захисні системи

Бальнеотерапія є одним із давно відомих і широко застосовуваних адаптогенних стреслімітуючих засобів. Головне завдання бальнеотерапії - підвищення резистентності організму, як загальної, так і імунної, з метою профілактики обтяження асептичного запалення інфекційним, метафілактики рецидивів у хворих в фазі ремісії, поглиблення і пролонгації останньої, пригнічення латентного запального процесу.

Рівень резистентності організму визначається якістю його загальної адаптаційної реакції. Індукторами антистресорних загальних адаптаційних реакцій виступають адаптогени. За Гаркави Л.Х. і др. [1990], адаптогенами слід вважати усі подразники і впливи, котрі при дії на організм здатні викликати ту чи іншу ЗАРО. Адаптогенні властивості показано для електроподразнень гіпоталамуса, постійних та перемінних низькочастотних магнітних полів, нейротропних засобів (адреноміметиків, холінолітиків, антидепресантів тощо), імуномодуляторів, антиоксидантів, дозованих м'язевих навантажень (біг, плавання тощо), а також біостимуляторів рослинного і тваринного походження. Проте більшість авторів до адаптогенів відносять лише речовини, котрі здатні викликати стан "неспецифічної підвищеної опірності" організму до впливу несприятливих факторів довкілля фізичної, хімічної та біологічної природи [Брехман И.И., 1957, 1987; Дардымов И.В., 1976; Саратиков А.С., Краснов Е.А., 1987; Каплан Е.А. и др., 1990; Яковлев Г.М. и др., 1990].

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

Еталоном адаптогенів вважається жень-шень, цілющі властивості якого відомі біля п'яти тисячоліть. Продемонстровано здатність препаратів із жень-шеню підвищувати опірність організму до охолодження, перегрівання, іонізуючого опромінення, гіпоксії, інтоксикації (стрихніном, морфіном, хлоралгідратом, уретаном, мединалом, етиловим спиртом, бензолом, тетраетилсвинцем, фенілгідрозином, трикрезилфосфатом, перхлоратом), інфекції, тобто несприятливих чинників фізичної, хімічної і біологічної природи. Окрім того, вони обмежують стресорну реакцію на ці фактори. Аналогічними адаптогенними властивостями володіють елеутерокок, лимонник, родіола, кардамон, дев'ясил, карагана, імбир тощо [Брехман И.И., 1967, 1987; Дардымов И.В., 1976; Саратиков А.С., Краснов Е.А., 1987; Каплан Е.А. и др., 1990; Яковлев Г.М. и др., 1990; Шанин С.Н. и др., 1999].

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

Слід відзначити, що дана точка зору відіграла позитивну роль на певному етапі вивчення суті і механізмів лікувальної дії води Нафтуса, хоча зараз вона вже видається занадто спрощеною і обмеженою. Свідченням цього може бути явна невідповідність між загалом високою ефективністю лікування і далеко не однозначними змінами сечовиділення і жовчевиділення, встановленими в клініці та експерименті [Есипенко Б.Е., 1981; Алексеев А. И. и др. 1994; Алексеев О.И. та ін., 1995; Стеценко Г.І., Бейда П.А., 1995; Чебаненко О.І. та ін., 1997; Чебаненко О.І. та ін., 1997а; Івасівка С.В. та ін., 1999; Курортна реабілітація, 1999; Попович І.Л. та ін., 2003].

Суперечність нівелюється, якщо вода Нафтуса розглядається як засіб неспецифічної терапії. До такого висновку спонукає той факт, що Нафтуса проявляє свою лікувальну дію при різних

захворюваннях, таких як хронічна патологія сечовидільної і травної систем, цукровий діабет, ожиріння, подагра, анемія тощо. Неспецифічна активність, тобто здатність мобілізувати та підвищувати захисні сили організму, як відомо, притаманна саме адаптогенам [Боголюбов В.М., Зубкова С.М., 1995; Брехман И.И., 1987; Гаркави Л.Х. и др., 1990, 1998; Радченко О.М., 2004].

Базуючись на даних літератури та результатах власних попередніх досліджень, Попович І.Л. [2011] приводить низку свідчень, що водам типу Нафтуся притаманні адаптогенні властивості. Так, описана адреноміметична (симпатоміметична) дія рослинних адаптогенів, зумовлена гальмуванням присутніми в їх складі поліфенолами катехол-о-метилтрансферази [Барабой В.А., 1976; Дардымов И.В., 1976; Лупандин А.В., 1989; Алексеев О.И., 1996]. Аналогічні ефекти відомі і для Нафтусі. Зокрема, вона чинить позитивні іно-і хронотропні ефекти на ізольоване серце жаби, викликає вазоконстрикцію на серцево-судинному препараті жаби, значний мідріаз на ізольованому оці жаби, знижує тонус гладеньких м'язів відрізка тонкої кишки щеняти [Куркудым Ф.Е., Шевела Е.М., 1964; Загороднюк В.], посилює скорочення гладеньких м'язів ізольованої ворітної вени шура [Есипенко Б.Е., Нацык В.И., 1977], гальмує всмоктування глюкози в ізольованому шлуночку собаки [Куркудым Ф.Е., Шевела Е.М., 1964], всмоктування води і активність АТФаз епітелію в ізольованому жовчовому міхурі жаби [Яременко М.С. и др., 1975] та тонкому кишківнику шура [Яременко М.С., Харламова О.Н., 1984], стимулює вільне і спряжене з фосфорилуванням окиснення в мітохондріях ізольованих гепатоцитів [Жалило Л.И., 1975]. Аналогічні ефекти, як відомо, чинять і катехоламіни. Так як в складі Нафтусі присутній органічний азот в кількості до 1 мг/л, більша частина якого (64%) входить до складу амінів, а в складі амінів ідентифіковані феноли [Ясевич А.П., 1982], це дало підставу для припущення, що субстратом адреноміметичних ефектів Нафтусі, мабуть, є речовини типу фенілалкіламінів (пірокатехінів), до яких належать і катехоламіни. Проте Загороднюк В.П. [1989], не зумівши відвернути симпатоміметичні ефекти ні α -, ні β -адреноблокаторами, відкинув цю гіпотезу, заразом пояснюючи їх дією карбонових кислот.

В умовах цілісного організму Нафтуся, введена в шлунок інтактних собак, гальмує базальне кислотоутворення, натомість на тлі попередньої блокади альфа-адренорецепторів фентоламіном активує ацидогенез [Попович И.Л., 1987]. В іншому експерименті на собаках нами виявлено, що фентоламін в кілька разів збільшує викликане Нафтусею вивільнення в кров інсуліну [Попович И.Л., 1989]. В клініко-фізіологічних спостереженнях виявлено суттєве посилення холецисто-кінетичного ефекту Нафтусі, вжитої на тлі блокади альфа-адренорецепторів [Чебаненко О.И. та ін., 1997]. Всі приведені факти теж свідчать за адреноміметичні властивості води Нафтуся. Проте слід відзначити, що за даними кардіоінтервалометрії як одноразове, так і курсове вживання Нафтусі чинить не лише симпатотонічний, а й ваготонічний ефекти.

Перченко В.П. та ін. [1999] вперше показали, що одноразове вживання 200 мл Нафтусі чинить відчутний вплив на адренергічно-холінергічну регуляцію серця у людей. При цьому у 49% осіб виникали різні варіанти симпатотонічних реакцій, у 24% — ваготонічних реакцій, а у решти 27% величина індексу напруження вегетативної регуляції 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, і 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 р, а ІН - в 8,9 р, так що ваготонія трансформувалася у симпатотонію. При III варіанті напочатку мала місце нормотонія, а наприкінці 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 посилювала за рахунок дальшого підвищення симпатичного тону на 40%, правда, при ослабленні на 23% гуморальних стимулюючих впливів. В результаті ІН зростав лише на 14%. В цілому, як бачимо, стандартна бальнеотерапія, основу якої складає пиття Нафтусі, спричиняла симпатотропну дію.

В даному контексті слід згадати результати спостережень Алексеева О.И. та ін. [1995], хоч вони базуються на недостатньо високому методичному рівні, позаяк про стан вегетативного гомеостазу автори судили за індексами Кердью і Вейна. Показано, що серед дітей "чорнобильської зони" переважала симпатотонія (52%), тоді як нормотонія мала місце лише у 16%. Після проведення курсу

курортної реабілітації частка нормотонії зросла до 45% за рахунок падіння випадків симпатотонії до 25% за попереднього рівня ваготонії.

Як відомо, результатом дії класичних адаптогенів і рослинних поліфенольних сполук є збільшення екскреції з сечею катехоламінів, 17-кетостероїдів, 17-кетогенних стероїдів, тобто основних адаптивних гормонів [Дардымов И.В., 1976; Каплан Е.А. и др., 1990]. Саме такі ефекти ще в 1971 р. спостерігали Марков И.И. і Дуновец В.И. [1971] у гастроентерологічних хворих після триразового вживання Нафтусі. Про активацію адреналової кори після курсового вживання Нафтусі непрямо свідчили дані про збільшення маси наднирників [Левкут Л.Г., 1994], зниження Na/K-коефіцієнту добової сечі у щурів з 1,77 до 0,71 протягом першого і до 1,05 - протягом другого періодів курсових 1%-них навантажень водою Нафтуса св. 21-Н; з 1,29 до 0,23 в кінці тритижневих 1,5%-них навантажень і з 1,08 до 0,65, 0,67 і 0,65 в кінці 1-го, 2-го і 3-го тижнів самостійного пиття Нафтусі родовища Гута [Івасівка С.В. та ін., 1999]. Експерименти на собаках дали аналогічні результати. Так, 3%-ні навантаження водою св. 21-Н знижували Na/K-коефіцієнт сечі протягом 24-денного курсу з 1,63 до 1,07, тобто на 34%; дози 2% і 1% діяли слабше: зниження відповідно на 6% і 15%; при цьому Na/K-коефіцієнт плазми, навпаки, зростав на 18-23%. Спостереження за людьми, хворими на уролітіаз, показали, що курсове вживання Нафтусі у дозі 2,2-2,9% викликало зниження даного коефіцієнту в денній сечі на 11%, в нічній - на 9%; доза 1,1-2,2% знижувала його лише вночі (на 5%), а доза, менша ніж 0,8%, була неефективна [Чебаненко О.І. та ін., 1997]. Отримано дані про триразове збільшення екскреції з сечею 17-КС у щурів, котрі вживали Нафтусю впродовж 5 днів [Ковальчук Г.Я., 2006].

Отже, можна констатувати спроможність Нафтусі впливати на принаймі дві адаптивні системи.

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

Одним із аспектів опірності організму є стійкість його до гіпоксії, холоду, іонізуючого випромінювання та інших стресорів. Показано, що під впливом Нафтусі продовжується "час виживання" в умовах розрідження повітря [Попович І.Л. та ін., 1995]. Підвищується стійкість до радіації, про що свідчить менша вираженість лейкопенії, лімфопенії, анемії і швидше їх відновлення після опромінення щурів [Івасівка С.В. та ін., 1999].

Яскравим доказом здатності Нафтусі підвищувати неспецифічну опірність є відкриті Івасівкою С.В. та Ковбаснюк М.М. [2001, 2004, 2005, 2009] її превентивні і лікувальні ефекти на канцерогенез. Дослідниками показано, що щоденне інтрагастральне введення шурам Нафтусі впродовж 21 дня перед і 17 днів після трансплантації різних штамів пухлин суттєво гальмує їх ріст, зокрема карциноми Герена на 66,8%, саркоми 45 – на 59,7%, лімфосаркоми Пліса – на 64,3%. Розпочате через 7 днів після прищеплення 10-денне курсове поїння спричиняє дещо слабший гальмівний ефект: 53,7%, 41,7% і 62,3% відповідно. Механізм гальмівної дії Нафтусі на неопластичний процес автори пов'язують з підвищенням імунокомпетентності: реакції бласттрансформації Т-лімфоцитів на мітоген ФГА, активності фагоцитозу нейтрофілів, вмісту в крові натуральних кілерів та лейкоцитів в цілому, а також з активацією процесів детоксикації.

Отже, вода Нафтуса підвищує резистентність організму до широкого спектру факторів фізичної, хімічної і біологічної природи, тобто викликає стан неспецифічно підвищеної опірності, що є характерною особливістю адаптогенів.

Нормалізуючий вплив Нафтусі теж можна вважати проявом її адаптогенних властивостей. Він проявляється в амбівалентно-еквілібраторному характері її впливу на рівень регуляторних поліпептидів, електролітів, імуноглобулінів, лімфоцитів крові, швидкість виділення шлункового та підшлункового соку, жовчі, сечі та її електролітів. Детальні результати сконцентровані в монографіях

[Чебаненко О.І. та ін., 1997; Попович І.Л. та ін., 2000].

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

Враховуючи те, що всі атрибути адаптогенів притаманні Нафтусі, можна зробити висновок, що в основі її лікувально-профілактичної дії лежить мобілізація і/або активація захисних сил і резервів організму. Поповичем І.Л. ще в 1990 році була висунута, а потім розвинена [Попович І.Л., 1998] концепція механізму лікувально-профілактичної дії води Нафтуса, названа ксенобіотико-адаптогенною. Дана концепція не відкидає попередніх - Єсипенка Б.Є. [1981], котру можна назвати, по суті, діуретично-холеретичною або еферентною, Яременка М.С., Івасівки С.В., Поповича І.Л. [1989], суть котрої полягає в модуляції функції гастроентеро-панкреатичної ендокринної системи (ГЕПЕС), амбівалентно-еквілібраторну Балановського В.П., Поповича І.Л., Карпинець С.В. [1993], а включає їх в якості окремих компонентів. Наріжним каменем концепції є відкритий Івасівкою С.В. [1990] факт наявності у органічних речовин води властивостей ксенобіотиків. Тривале надходження в організм органічних речовин-ксенобіотиків у складі Нафтусі як потенційно токсичних агентів активує мікосомальну монооксигеназну та каналцеву секреторно-транспортну системи детоксикації та екскреції як самих органічних речовин (специфічна реакція), так і інших ксенобіотиків і ендогенних речовин та метаболітів, зокрема калію, кальцію, магнію, сечовини і уратів з сечею, білірубіну і холатів - продуктів гідроксилування холестерину - з жовчю (неспецифічна реакція I порядку, вписується у діуретично-холеретичну концепцію). В результаті підвищується антитоксична резистентність організму. Завдяки існуванню спільного механізму стимуляції каналцевої секреції і макрофагально-лімфоцитарної системи, з одного боку, і наявності в лейкоцитах гідроксилаз поліциклічних ароматичних вуглеводнів, присутніх в Нафтусі, а також можливості трансформації ксенобіотиків-гаптенів в антигени шляхом зв'язування їх з альбумінами саме в мікосомах, з другого боку, активуються механізми неспецифічного захисту (фагоцитоз, лізоцим) та імунітету (неспецифічна реакція II порядку), що вкупі з попередньою підвищує опірність організму до всіх чужерідних агентів (речовин і мікробів). Безпосередня і/або рефлекторна дія органічних речовин на ендокриноцити ГЕПЕС модулює вивільнення регуляторних поліпептидів, зокрема сімейств гастрину та секретину (неспецифічна реакція III порядку, вона ж - місцева адаптаційна реакція). В результаті оптимізується (нормалізується) функція і трофіка травної системи, що узгоджується з іншою назвою ГЕПЕС - "еупептична система" і вписується в концепцію Яременка М.С., Івасівки С.В., Поповича І.Л. [1989]. Нарешті, завдяки наявності зв'язку між ГЕПЕС, зокрема ендокриноцитами слизової 12-палої кишки ("гіпоталамо-гіпофізарної системи черевної порожнини" за Уголевым А.М., 1978), і класичною гіпоталамо-гіпофізарною системою, котрий реалізується через вивільнення з ентєральних ендокриноцитів ряду тропінів і ліберинів (АКТГ, ТТГ тощо), розвивається загальна адаптаційна реакція (неспецифічна реакція IV порядку). В результаті оптимізується (нормалізується) функція головних адаптивних залоз (наднирників, гонад, щитовидної), гормони котрих, своєю чергою, чинять регуляторний вплив на основні системи організму (імунну, травну, сечовидільну, кровотворну тощо) і підвищують його загальну опірність, в тому числі стресостійкість.

1.2. Взаємозв'язки між вегетативною нервовою і імунною системами

Ще відносно недавно вважалося, що об'єктом регуляторного впливу вегетативної (автономної) нервової системи є лише залози, серце та гладенькі м'язи судин і стінок порожнистих органів. Проте у 80-х роках минулого століття появились роботи про вегетативну регуляцію імунних органів і наявність адрено- і холінорецепторів на різних видах імуніцитів.

Іннервація тимуса. Felten D.L. et al. [1985] вперше описали катехоламінову іннервацію тимуса і селезінки у мишей і поширили цей аналіз на інші види, а також на лімфатичні вузли, кістковий мозок і кишківник. Додатково до нейроваскулярної іннервації всіх імунних органів катехоламіновими волокнами і закінченнями, була продемонстрована неvasкулярна іннервація і показано, що нерви розміщені у юкстапозиції відносно клітинних медіаторів як вродженого, так і набутого (адаптивного) імунітету. Було розпочато також ідентифікацію нейроанатомічного джерела іннервації імунних органів. Bulloch K. et Moore R.Y. [1981] повідомили про вхід у тимус великого парасимпатичного і моторного нейрону, який починається від ретрофасціальних ядер (компактна формація n. ambiguus) в стволі мозку і моторних нейронів вентрального рогу у верхньому шийному відділі спинного мозку. Пізніше вони ідентифікували симпатичний вхід у тимус від гангліїв верхньошийного симпатичного ланцюга [Bulloch K. et Pomerantz W., 1984]. Однак, автори встановили, що гілки блукаючого, діафрагмального і

поворотного гортанного нервів є провідниками в основному холінергічного входу в тимус. Позаяк мало ймовірно, що ядра ствола мозку і моторні нейрони спинного мозку, які, як відомо, забезпечують моторну іннервацію стравоходу, діафрагми і шийної мускулатури, можуть також давати великий нервовий вхід до тимуса, Nance D.M. et al. [1987] провели повторне дослідження джерела неврального входу у тимус щура і миші. Застосувавши метод ретроградного транспорту пероксидази, автори ідентифікували симпатичний вхід у тимус, який бере початок від ланцюга симпатичних гангліїв, що простягається від верхнього шийного до третього грудного. При цьому вони не змогли ідентифікувати жодної гілки від вагального чи діафрагмального нерва, що іннервує тимус. Виявлено, що секціонування шийного блукаючого нерва не в змозі змінити активності АХЕ в тимусі, що вказує на те, що ця активність асоційована із симпатичними нервами, але не з вагальними холінергічними волокнами. Аферентний вхід у тимус був теж обмежений або неіснуючий. Автори дійшли висновку, що тимус безсумнівно одержує суттєву симпатичну іннервацію від ланцюга шийних і верхніх симпатичних гангліїв і нема нейроанатомічного доказу парасимпатичного або сенсорного входу у тимус.

Trotter R.N. et al. [2007], застосувавши метод транснейронального ретроградного транспорту вірусу псевдосказу, підтвердили відсутність вагального входу у тимус щура, а також ідентифікували центральні шляхи, які забезпечують симпатичний вхід у тимус: симпатичні прегангліонарні нейрони у інтермедіолатеральному стовбці клітин сегментів T₁-T₇ спинного мозку, спинномозкові інтернейрони, а також симпатичні премоторні нейрони, локалізовані в довгастому мозку, мості і гіпоталамусі. Знаменно, що ці поля мозку, від яких поступають симпатичні входи у тимус, репрезентують багато із областей мозку, що були ідентифіковані нейрональним целюлярним маркером активності – c-fos протеїном, експресія якого була індукована ендотоксином або стресом [Wan W. et al., 1994]. Отже, симпатична нервова система забезпечує лише шлях для прямої невральної модуляції тимічної імунної функції. Хоча нейропептиди, що зазвичай асоціюються з сенсорними пептидами, присутні в тимусі [Felten D.L. et al., 1985], на даний час нема нейроанатомічного або функціонального доказу, що ці волокна забезпечують сенсорний зворотний зв'язок від тимуса. Тому, на думку Nance D.M. et Sanders V.M. [2007], присутність субстанції Р або пептиду, спорідненого з геном кальцитоніну (CGRP), ще не факт існування аферентної іннервації тимуса.

Іннервація селезінки. Nance D.M. et Burns J. [1989], шляхом введення у селезінку щура двох ретроградних міток, застосування дифузійного бар'єру і секціонування селезінкового нерва виявили превертебральні симпатичні ганглії, асоційовані з ціліакально-мезентеріальним сплетінням, яке забезпечує головний симпатичний вхід у селезінку. Крім того, багато ретроградно мічених нейронів були ідентифіковані білатерально у грудному симпатичному ланцюгу. Денервація селезінки верифікувала специфічність мічення і встановила, що селезінковий нерв є кінцевим загальним шляхом для неврального входу у селезінку. Важливо, що подібно до тимуса, автори не виявили доказів сенсорного входу у селезінку ні від вагального нерва, ні від гангліїв дорзальних корінців. Вони дійшли висновку, що нервовий вхід у селезінку виключно симпатичний. Наступний доказ відсутності вагального чи парасимпатичного входу у селезінку привели Bellinger D.L. et al. [1993], котрі продемонстрували відсутність у селезінці холінацетилтрансферази, яка є більш специфічним маркером холінергічних нервових волокон, ніж ацетилхолінестераза. Імуногістохімічні дослідження Schafer M.K. et al. [1998] виявили повну відсутність у лімфоїдній тканині везикулярного транспортера ацетилхоліну – високоспецифічного маркера холінергічних нейронів і волокон. Транснейрональне дослідження іннервації селезінки з вірусом псевдосказу верифікувало це заключення [Cano G. et al., 2001] і продемонструвало, що симпатичні прегангліонарні нейрони, які іннервують селезінку, виходять від T₁-T₁₂ регіону спинного мозку. Довший час виживання (віруса) ідентифікував симпатичні премоторні мозкові ядра, що проектуються прямо або непрямо на спінальні симпатичні прегангліонарні нейрони, і включають ядра ствола мозку, мосту і гіпоталамуса, які активуються імунними стимулами [Wan W. et al., 1994]. Отже, нейроанатомічні і нейрохімічні докази демонструють, що невральна іннервація селезінки цілком симпатична за джерелом і що нема доказів парасимпатичного або сенсорного входу у селезінку. Сенсорні нейропептид-позитивні волокна, ідентифіковані у селезінці, не задіяні у забезпечення сенсорного зворотного зв'язку від імунних органів.

Іннервація лімфовузлів. Felten D.L. et al. [1985] задокументували наявність і розповсюдження симпатичних катехоламінових волокон у різних лімфовузлах. Ймовірно, що гангліонарне джерело цієї іннервації рефлектує специфічні регіони тіла, де знаходяться лімфовузли. Romeo H.E. et al. [1994] продемонстрували, що ін'єкція мітки у субмаксиллярний лімфовузол щура ретроградно маркує симпатичні нейрони у каудальній порції іпсилатерального верхнього шийного ганглія. Хоча ретроградно мічені нейрони в інших гангліях симпатичного ланцюга не екзамінувались, ці обмежені дані показують, що подібно до тимуса і селезінки, індивідуальні лімфовузли отримують свій

симпатичний вхід від постгангліонарних нейронів, що асоціюється із забезпеченням симпатичного входу до окремих регіонів тіла, де імунний орган локалізований. Однак, на відміну від тимуса і селезінки, є нейроанатомічний доказ, що лімфовузли можуть отримувати афферентне забезпечення, принаймні у випадку мурчаків [Kurkowski R. et al., 1990]. Автори вивчали розповсюдження мічених нейронів у сенсорних гангліях дорзальних корінців після ін'єкції мітки у трахеобронхіальні лімфовузли мурчака. Вони не досліджували маркування у гангліях симпатичного ланцюга, але спостерігали мічені нейрони у гангліях шийних дорзальних корінців, які розповсюджувалися зі меншенням чисельності від ганглія С3 до ганглія С6. Хоча потрібні подальші нейроанатомічні дослідження, ці результати доказують, що має бути сенсорний вхід до регіональних лімфовузлів. Функціонально, це має відображати факт, що лімфовузли збирають і обробляють імунні клітини із специфічних регіонів тіла, всі з котрих отримують значну афферентну сенсорну іннервацію (шкіра, м'язи, слизові тощо). Сенсорні волокна є важливими регуляторами локалізованих запальних відповідей у шкірі, і поширення цієї нейро-імунної взаємодії на дренажний лімфовузол видається ймовірним [Shepherd A.J. et al., 2005]. Отже, на відміну від тимуса і селезінки, лімфовузли задіяні у імунних відповідях, які асоційовані із специфічними регіонами тіла і тканинними компартментами, де виявлення імунного виклику критичне для скерування імунної системи до місця пошкодження і інфекції. На основі обмежених наявних даних можна думати, що регіональні лімфовузли отримують афферентний невральний вхід від гангліїв дорзальних корінців. Досі нема нейроанатомічного доказу парасимпатичного входу у лімфовузли, а неспроможність ідентифікувати везикулярний транспортер ацетилхоліну в мічених волокнах лімфоїдної тканини [Schafer M.K. et al., 1998] підтримує це заключення.

Іннервація кісткового мозку. Як і для інших імунних органів, симпатична іннервація кісткового мозку твердо встановлена, а функціональні експерименти продемонстрували, що симпатична нервова система може регулювати функцію кісткового мозку [Felten D.L. et al., 1985]. Все ж, нейроанатомічні дослідження джерела іннервації кісткового мозку обмежені, як і стосовно лімфовузлів, що зокрема зумовлено тісним контактом між мінералізованою кісткою, котра отримує симпатичну і сенсорну іннервацію, і кістковим мозком [Imai S. et al., 1997]. Всі кровоносні судини отримують симпатичне нервове постачання, і ті ж нутрієнтні кровоносні судини, котрі постачають мінералізовану кістку, хрящ і окістя, простягаються до мозку. Крім того, можливі сенсорні волокна (імунопозитивні стосовно субстанції P і CGRP) супроводжують норадренергічні симпатичні волокна вздовж тих же кровоносних судин, котрі живлять прилеглу кістку і далі розповсюджуються через кістковий мозок. Функціональне розділення між іннервацією кістки і кісткового мозку ще має бути встановлене. Denes A. et al. [2005], застосувавши високі концентрації вірусу псевдосказу, продемонстрували транснейрональний транспорт вірусу від мозку стегнової кістки до торако-люмбальних паравертебральних симпатичних гангліїв і T8-L1 спінальних симпатичних прегангліонарних нейронів. При довшому часі виживання вірусна мітка була виявлена у премоторних симпатичних мозкових ядрах ствола мозку, мосту і гіпоталамуса. Попри те, що центральний паттерн транснейронального маркування був порівняльний з таким тимуса і селезінки [Cano G. et al., 2001; Trotter R.N. et al., 2007], кількість центральних мічених вірусом нейронів була дуже обмежена, мабуть через високі і нейротоксичні дози вірусу, необхідні для ініціації транснейрального транспорту від кісткового мозку. Однак, ці результати встановлюють джерело симпатичного неврального входу у кістковий мозок. Не повідомлено жодних результатів відносно можливого сенсорного входу у кістковий мозок. Отже, афферентна іннервація, як і можливий парасимпатичний вхід у кістковий мозок мають ще бути встановлені.

Інші місця нейроімунної регуляції. Всі регіони тіла отримують симпатичний вхід і всі поверхні тіла, що є потенційними місцями або мікробної інвазії, або антигенного виклику (шкіра, слизова рота і шлунково-кишкового тракту, очеревина, легені) отримують значну афферентну невральну іннервацію, яка тісно асоційована з клітинними елементами імунної системи. Ад'ювант-подібне сприяння сенсорних волокон у локальних діях мікробів і антигенів на цих поверхнях тіла представляє суттєвий модулятор магнітуди і ефективності локальної запальної (вродженої) імунної відповіді, як і наступної адаптивної (набутої) імунної відповіді [Shepherd A.J. et al., 2005].

Nance D.M. et Sanders V.M. [2007] резюмують, що існує переважно симпатичний (катехоламіновий) вхід до всіх компонент імунної системи, тоді як афферентна іннервація імунної системи, мабуть, обмежена лімфовузлами і кістковим мозком. Досі нема нейроанатомічного доказу ефферентної вагальної або парасимпатичної іннервації імунної системи, за можливим винятком респіраторного і аліментарного трактів, яка ще має бути продемонстрована.

Експресія рецепторів на імунocyтах. Дані про розташування симпатичних нервів і вивільнення норадреналіну (НА) в околицях імунocyтів спонукали до планування досліджень для визначення експресії на поверхні імунocyтів адренергічних рецепторів. Експресія таких рецепторів необхідна для

доставки нервових сигналів до імуніцитів. Виявлено, що головними адренорецепторами, які експресуються на імуніцитах як гризунів, так і людей, є β_2 -адренорецептори [огляд: Sanders V.M. et al., 2001]. Кількість β_2 -адренорецепторів, експресованих на імуніцитах, мінлива і регулюється різноманітними факторами, включаючи клітинні активатори, цитокіни, гормони і нейротрансмітери. Стимуляція β_2 -адренорецепторів на імунній клітині індукує і підвищує інтрацелюлярний рівень ц-АМФ з наступною активацією протеїнкінази А. Разом з тим, стимуляція β_2 -адренорецепторів активує інші сигнальні інтермедіати, як от мітоген-активуюча протеїнкіназа. Стосовно специфічних популяцій імуніцитів встановлено, що клітини, задіяні у вродженому імунітеті, експресують в основному β_2 -адренорецептори, однак деякі клітини, зокрема моноцити/макрофаги, експресують α_1 -адренорецептори [Kavelaars A., 2002]. Більшість повідомлень [огляд: Nance D.M. et Sanders V.M., 2007] вказують, що Т- і В-клітини, задіяні у адаптивному імунітеті, експресують виключно β_2 -адренорецептори. Більша частина популяцій $CD8^+$ і $CD4^+$ Т-клітин експресують β_2 -адренорецептори, як от наївні $CD4^+$ Т-клітини і Th1-клітини миші, тоді як клони Th2-клітин миші – ні. Однак коли використовують людські клітини, дані різних авторів суперечливі: одні доказують відсутність β_2 -адренорецепторів, а інші – їх присутність, що зумовлено трудностю отримання очищених популяцій людських клітин, що продукують IF- γ і IL-4, позаяк ці цитокіни у людей не поляризовані, на відміну від миші. Однак в міру поліпшення техніки очищення людських $CD4^+$ Т-клітин, котрі секретують лише Th1- або Th2-асоційовані цитокіни, стане можливим стверджувати, чи експресуються β_2 -адренорецептори диференційовано, і якщо так, то з якою фізіологічною метою. Після активації $CD4^+$ Т-клітин рівень експресії β_2 -адренорецепторів на більшості клітин, за винятком Th2-клітин миші, або підвищується, або знижується. Ці дані доказують, що експресія β_2 -адренорецепторів підтримується, коли наївні Т-клітини диференціюються у Th1-клітини, але репресується, коли вони диференціюються у Th2-клітини. Механізм, відповідальний за опосередкування диференціальної експресії β_2 -адренорецепторів для цих двох підтипів ефекторних клітин, залишається невідомим, але може включати епігенетичні механізми. В-клітини експресують чи не вдвічі більше рецепторів, ніж $CD4^+$ Т-клітини. Аналіз зв'язування радіоліганд показав експресію на В-клітинах α -адренорецепторів, але результати можуть бути оманливі, позаяк тромбоцити, які експресують α -адренорецептори на вищому рівні, не були видалені із зразків лімфоцитів перед аналізом. Всі дослідження рецепторів В-клітин досі були проведені в основному на найбільш розповсюдженному субтипі В-клітин, який відомий як В2-клітини. Досі недоступна інформація, так чи ні менш поширений субтип В1 В-клітин експресує β_2 -адренорецептори. Nance D.M. et Sanders V.M. [2007] резюмують, що клітини адаптивного імунітету експресують головним чином β_2 -адренорецептори, тоді як клітини вродженого імунітету здатні експресувати як β_2 -адренорецептори, так і α_1 -та α_2 -адренорецептори.

Симпатична регуляція вродженого імунітету. Відомо, що вроджений імунітет репрезентує першу лінію захисту проти мікробів. Вроджена імунна система реагує на мікроби швидко (Toll receptor), але експресує обмежене число відповідей на розмаїття мікроорганізмів. Компоненти вродженої імунної системи включають антимікробні хімічні агенти (дефензини) на епітеліальних поверхнях (шкірі і слизових), комплемент, фагоцити (макрофаги і нейтрофіли), натуральні клітинні-кілери і гранулоцити (нейтрофіли, еозинофіли, базофіли та опасисті клітини). Ці клітини запалення є ефекторними клітинами як вродженого, так і специфічного імунітету. Макрофаги відповідають на присутність різних типів бактерій, бактеріальних ДНК (неметильованих CpG) і вірусів. Наприклад, моноцити експресують специфічні рецептори (CD14, Toll-4) для ліпополісахаридів (ЛПС) – складової частини клітинної стінки грам-негативних бактерій. Введення ЛПС продукує каскад запальних цитокінів, починаючи від TNF- α , йому слідує IL-1 β , а далі IL-6. Інші важливі регуляторні і ефекторні молекули продукуються макрофагами пізніше, як от IL-12, інтерферони і NO. Ці макрофаго-залежні продукти є як ефекторними, так і сигнальними молекулами. Наприклад, TNF- α діє на клітинні рецептори смерті, що вбиває інфіковані і пошкоджені клітини, а коли продукується в надмірних кількостях, то викликає септичний шок. Разом з IL-1 β , TNF- α викликає пірогенну відповідь (гарячку), що сприяє кілінгу бактерій. Ці запальні цитокіни також чинять локалізовані ефекти на судинні ендотеліоцити, регулюючи експресію молекул адгезії, котрі рекрутують додатково імуніцити до місць бактеріальної інвазії. Супутні зміни судинної проникності сприяють імміграції цих клітин із кровоплину. IL-6 опосередковує гостру фазу відповіді на інфекцію і стимулює продукцію і вивільнення білків гострої фази, як от CRP, печінкою. Важливо, що ці ж цитокіни підготовлюють наступне включення і дію адаптивної імунної системи. Макрофаги і їх спеціалізовані супутники – дендритні клітини – служать як антиген-презентуючі клітини і забезпечують критичний перший крок повного включення антиген-специфічної адаптивної імунної системи. Отже, модуляція ранніх акцій на вроджену імунну систему має суттєве значення для величини і якості специфічної адаптивної імунної

відповіді. Застосування мікробних ад'ювантів для потенціювання специфічних імунних відповідей на антигени базується на цьому фундаментальному імунологічному процесі. Як же відбувається нервова регуляція макрофагів і продукції ними запальних цитокінів?

Симпатичні нерви, норадреналін і регуляція макрофагів. Норадреналін (НА) є головним трансмітером, що вивільнюється із симпатичних нервових закінчень. В експериментах *in vitro* з макрофагами, виділеними із селезінки і лімфовузлів, показано, що через β -адренорецептори НА може драматично (показово) гальмувати продукцію і секрецію TNF- α у відповідь на ЛПС [Ignatowski T.A. et al., 1996]. Менш постійні (консистентні) результати спостерігались для продукції IL-1 β , але НА в цілому вважається інгібітором цього цитокіна [Meltzer J.C. et al., 2004]. Відзначено як інгібіторний, так і активуючий ефекти НА на продукцію IL-6, а напрямок відповіді IL-6 на НА може залежати від одночасної (конкурентної) присутності чи відсутності ЛПС. В тих же дослідженнях *in vitro* показано також, що активація α -адренергічних рецепторів специфічними агоністами здійснює стимуляторний ефект на продукцію TNF- α макрофагами у відповідь на ЛПС. Однак, як буде резюмовано нижче, *in vivo* активація симпатичної нервової системи стресом або центральним запальним стимулом гальмує функцію спленічних макрофагів, що вказує на домінування β -адренергічних механізмів впливу на них. Імуноцитохімічним дослідженням з подвійним міченням верифіковано, що макрофаги селезінки є основним джерелом продукції цитокінів під час перших кількох годин після пред'явлення ендотоксину.

Ефекти центрального запального стимулу на макрофаги селезінки. Було застосовано дві модельні системи для тестування ефектів симпатичної нервової системи на функцію макрофагів. По-перше, показано, що інтракраніальна ін'єкція цитокінів і споріднених медіаторів запалення (простагландинів) активує симпатичну нервову систему. Це було продемонстровано по збільшенню обміну НА у селезінці [Vriend C.Y. et al., 1993] і підвищенню електричної активності селезінкового нерва [MacNeil B.J. et al., 1997]. Інтракраніальна ін'єкція IL-1 β за 2 г до вилучення із селезінки макрофагів спричиняє супресію продукції ними *in vitro* IL-1 β у відповідь на ЛПС [Brown R. et al., 1991]. Знаково, що перерізка симпатичного нерва селезінки перед ін'єкцією IL-1 β запобігає цій супресії. Інтравентрикулярна ін'єкція простагландину E₂ спричиняє швидке підвищення активності селезінкового симпатичного нерва [MacNeil B.J. et al., 1997] і драматичну супресію продукції *in vitro* mRNA TNF- α та протеїну в селезінці тварин, яким ввели у вену ЛПС [Nance D.M., MacNeil B.J., 2001]. Перерізка селезінкового нерва до центральної ін'єкції E₂ теж послаблює його супресивний ефект на продукцію в селезінці TNF- α .

Ефекти стресу на макрофаги селезінки. Симпатична нервова система активується стресорними стимулами, як от електрошок, іммобілізація, іммерсія у холодну воду. Meltzer J.C. et al. [2004], застосувавши до щурів короткий (15 хв) перемінний електрошок, виявили, що індуковані ЛПС рівні TNF- α як в селезінці, так і в плазмі драматично знижувались. Ефект стресу на продукцію TNF- α в селезінці має місце і у адреналектомізованих тварин, що свідчить про його незалежність від гормонів наднирників. Перерізка ж селезінкового нерва у адреналектомізованих тварин запобігає імуносупресивному ефекту стресу на продукцію TNF- α , індуковану ЛПС. Демедуляція наднирників, комбінована з перерізкою селезінкового нерва, свідчить, що імуносупресивний ефект стресу на продукцію макрофагами цитокіна опосередкований цілком симпатичною нервовою системою. Супутнє визначення в цих експериментах IL-1 β mRNA і протеїну показало, що зміни продукції IL-1 β слідує тим же паттерном, що й TNF- α , але зміни були значно менш драматичні.

Nance D.M. et Sanders V.M. [2007] резюмують, що активація симпатичної нервової системи (норадренергічних нервів і медулли наднирників) чинить потужну протизапальну дію на вроджену імунну систему. Серед прозапальних цитокінів, продукованих макрофагами, TNF- α є головним, утворення і вивільнення котрого регулюється симпатичною нервовою системою. Цікаво, що цей же прозапальний цитокін знаходиться у фокусі „холінергічної протизапальної гіпотези” [Borovikova L.V. et al., 2000; Saeed R.W. et al., 2005].

Роль вагального нерва і парасимпатичної нервової системи. Починаючи з першого повідомлення, що субдіафрагмальна ваготомія послаблює центральні активаційні ефекти інтраперитонеальних ін'єкцій малих доз ЛПС [Wan W. et al., 1994], численні дослідження показали фундаментальну роль **сенсорного** вагального нерва у передачі нейроімунної афферентної інформації від черевної порожнини і нутрощів [Maier S.F. et al., 1998]. Однак, ця імунно-сенсорна функція вагальних **афферент** не є унікальною для вагуса, і всі сенсорні волокна розповсюджені по тілу, зокрема шкірі, м'язах, всіх слизових поверхнях, можуть відповідати на імунологічні стимули і передавати цю інформацію до центральної нервової системи. Тим не менше, дослідження лабораторії Tracey K.J. [Borovikova L.V. et al., 2000; Saeed R.W. et al., 2005; Czura S.J., Tracey K.J., 2005] доказали, що **ефферентна** (порція) вагального нерва, і таким чином парасимпатична нервова система, відіграє унікальну і потужну роль у

регуляції системних і локалізованих запальних процесів, в основному через гальмування продукції макрофагами TNF- α . Вони показали, що вагальна еферентна стимуляція може гальмувати ендотоксин-індукований сепсис і продукцію TNF- α , так як і локалізоване запалення, індуковане у шкірному повітряному мішечку. Разом з тим, як вже відмічалось, медулярна зона наднирників і симпатичні нерви теж гальмують макрофагальну продукцію TNF- α і системне запалення. Yoon S.Y. et al. [2006] теж показали, що гальмування локалізованого запалення в моделі повітряного мішечка опосередковане через симпато-адреналовий механізм. Звідси складається враження, що як симпатична, так і парасимпатична нервові системи є медіаторами гальмування продукції TNF- α і запалення. Проте досі нема доказів протизапальної ролі еферентів вагальних нервів, незалежної від симпатичної нервової системи. Як вже відзначалось Nance D.M. et Sanders V.M. [2007], досі відсутні нейроанатомічні докази вагального еферентного входу у імунні органи і регіони тіла поза респіраторний і аліментарний тракти і внутрішні вісцеральні органи (серце, панкреас тощо). Більше того, відсутність везикулярного ацетилхолінового транспортера у волокнах, що іннервують лімфоїдні органи, вказує на відсутність парасимпатичного входу у імунну систему [Schafer M.K. et al., 1998]. Проте ці факти, на подив авторів, чомусь іншими дослідниками в цілому ігноруються. Дослідження лабораторії Gracey K.J. сфокусовані на $\alpha 7$ нікотиновому холінорецепторі як основному медіаторі протизапального сигналу, що передається через еференти вагального нерва [Wang H. et al., 2003]. Однак, нікотинові рецептори, що вміщують $\alpha 7$ субодиницю, опосередковують зв'язок між спінальними холінергічними симпатичними прегангліонарними нейронами і КА-продукуючими нейронами, локалізованими у симпатичних гангліях і мозковій зоні наднирників [Skok M.V. et al., 1999]. Отже, нікотин стимулює вивільнення КА через активацію нікотинових рецепторів, локалізованих у периферійних постгангліонарних симпатичних нейронах і медулі наднирників [Haas M., Kubler W., 1997]. Нарешті, миші, дефіцитні щодо $\alpha 7$ нікотинових холінорецепторів, не проявляють функціонального дефіциту парасимпатичної автономної функції [Franceschini D. et al., 2000], як це передбачається холінергічною протизапальною гіпотезою [Wang H. et al., 2003]. Більше того, як передбачає нейроанатомічна і нейрохімічна організація автономної нервової системи, Franceschini D. et al. [2000] відкрили, що $\alpha 7$ -дефіцитні миші проявляють дисфункцію у регуляції симпатичної нервової системи. На завершення, існує електрофізіологічний доказ, що стимуляція гілок вагального нерва активує наднирниковий нерв у щурів [Nijima A., 1992], а також елегантне антероградне нейроанатомічне дослідження, в якому прослідковано хід мітки через еферентні вагальні волокна від дорзального моторного ядра вагуса до превертебральних симпатичних гангліїв черевної порожнини, включаючи наднирникове сплетіння [Berthoud H.R., Powley T.L., 1993]. На основі викладених фактів Nance D.M. et Sanders V.M. [2007] доказують, що багато, якщо не всі, протизапальні ефекти, асоційованих з еферентною вагальною стимуляцією, викликані конкурентною (одночасною, супутньою) активацією мозкової зони наднирників і симпатичної нервової системи. В цьому руслі, на думку авторів, слід би ще перевірити ефекти симпатектомії, адренергічної блокади або демедуляції наднирників на гальмування вивільнення TNF- α і запалення, викликане еферентною вагальною стимуляцією.

Симпатична регуляція адаптивного імунітету. Стимуляція β_2 -адренорецепторів як мишачих, так і людських Т- і В-клітин, котрі експресують ці рецептори, підвищує як інтрацелюлярну концентрацію ц-АМФ, так і активність АЦ, що доказує можливість модуляції клітинної активності на рівні експресії генів. Ці ефекти проявляються як *in vivo*, так і *in vitro* [Sanders V.M., Munson A.E., 1985]. Однак у β_2 -АР-дефіцитних мишей, всупереч очікуванню, імунологічний фенотип виявився нормальним до і після імунізації, що зумовлено, мабуть, механізмами компенсації *in vivo*, які задіюють у регуляцію інший субтип адренергічних рецепторів. Однак компенсаторний механізм не проявляється, коли β_2 -АР-дефіцитні клітини виділити із миші і тестувати *in vitro*. Далі було доказано, що якщо клітини від β_2 -АР-дефіцитної миші пересадити нормальній миші, вони можуть забезпечити *in vivo* інструмент, необхідний для дослідження фізіологічних проявів цих рецепторів на специфічних популяціях імуніцитів [Sanders V.M. et al., 2003].

В руслі дослідження симпатичної регуляції функції Т-клітин Madden K.S. et al. [1989] показали, що реакція гіперчутливості [contact sensitivity] знижувалась у мишей з виснаженим запасом НА внаслідок хімічної симпатектомії до або під час сенситизації, порівняно із мишами, не підданими симпатектомії. Знижена відповідь зумовлена зниженням реактивності Т-клітин, що доказує необхідність НА для розвитку і/або прогресування імунної реакції, опосередкованої Th1-клітинами. Однак, коли дві різні лінії мишей, C57Bl/6J (Th1-схильна лінія) і Balb/c (Th2-схильна лінія), були піддані хімічній симпатектомії і імунізовані через 2 дні Т-клітинно-залежним антигеном KLH, селезінкові клітини обох ліній мишей продукували більше Th1- і Th2-асоційованих цитокінів [Callahan T.A., Moynihan J.A., 2002], доказуючи, що НА може викликати супресивний ефект на розвиток і/або

прогресію Th1/Th2-клітин. Такі суперечливі результати потребували застосування іншого експериментального підходу. Приймаючи цю потребу, миші, генетично дефіцитні щодо ензиму допамін- β -гідроксилази, який необхідний для синтезу НА із допаміну, були використані для визначення, чи регулює НА величину Th1-керованої реакції [Alaniz R.C. et al., 1999]. Ці НА-дефіцитні миші показали, що відсутність НА призводить до зменшення Th1-керованої реакції *in vivo* проти патогенів *Listeria monocytogenes* або *Mycobacterium tuberculosis*, доказуючи, що НА відіграє роль у регуляції величини Th1-опосередкованої імунної реакції. Взяті разом, ці дослідження вперше показали, що НА чинить ефект на розвиток незрілих наївних CD4⁺ Т-клітин у Th1-клітині, комітацію Th1-клітин і/або кількість IF- γ , секретованого ефекторними Th1-клітинами. Роль, яку відіграє НА *in vivo* під час розвитку і/або прогресії Th2-керованої реакції, залишається неясною.

В ранніх дослідженнях *in vitro* з використанням нефракціонованих популяцій CD4⁺ Т-клітин було показано, що НА, селективні агоністи β_2 -адренорецепторів або інші агенти, що підвищують рівень ц-АМФ, або інгібують, або активують продукцію IL-2, IL-4 чи IF- γ , тоді як дослідження з використанням популяцій Th1- і Th2-клітин доказали, що ці агенти знижують рівень IF- γ і підвищують рівень IL-4 [огляди: Kohm A.P., Sanders V.M., 2001a; Sanders V.M., Straub R.H., 2002]. Коли наївні Т-клітини були ізольовані і активовані, на експозицію НА секреція IL-2 знижувалась, що доказує, що НА і стимуляція β_2 -адренорецепторів впливає на здатність активованих наївних Т-клітин збільшуватись у чисельності. Однак, ці культури продукували однакову кількість життєздатних клітин після 5 днів культивування, навіть якщо вони продукували менше IL-2, що доказує, що раннє зниження IL-2 після стимуляції β_2 -адренорецепторів може впливати на початкову експансію клітин, але що цей ефект може розсіюватись в часі. Отже, стимуляція НА β_2 -адренорецепторів наївних CD4⁺ Т-клітин не впливає на число Th1-клітин, котрі розвиваються при певних Th1-протомуючих культуральних умовах, але підвищує рівень IF- γ , секретованого клітинами при реактивації. Експозиція Th1-клітин НА або селективним агоністам β_2 -адренорецепторів перед їх активацією зменшує продукцію як IL-2, так і IF- γ , тоді як стимуляція до або після активації клітин неефективна або індукує продукцію IF- γ відповідно. Однак, виявляється, що НА неефективний щодо активності Th2-клітин миші, і це, мабуть, тому, що Th2-клітини миші не експресують β_2 -адренорецепторів. *In vitro* експозиція РВМС людини НА або агоністам β_2 -адренорецепторів індукує зменшення продукції IF- γ , але збільшення – IL-4 і IL-10 [Sanders V.M., Straub R.H., 2002], доказуючи, що НА спричиняє зсув до Th2-похідних цитокінів мікрооточення. Хоча ці факти досі дебатуються, підвищення інтрацелюлярного ц-АМФ у субпопуляції CD4⁺ Т-клітин миші свідчить про здатність впливати на активність Т-клітин, але НА і стимуляція β_2 -адренорецепторів можуть впливати лише на активність наївних і Th1-клітин, при цьому ефект залежить від часу стимуляції β_2 -адренорецепторів відносно активації Т-клітин.

Експозиція спленоцитів миші або клітин периферійної крові людини НА збільшує генерацію літичної активності CD8⁺ Т-клітин, мабуть, через гальмування продукції TNF- α . Однак, таймінг експозиції катехоламінам або агоністам відносно стадії диференціації CD8⁺ Т-клітин може стосуватися їх функціональних наслідків. Якщо ліганди додавались після генерації цитолітичної активності (CTL), тобто під час ефекторної стадії реакції на антиген, зниження CTL відбувалось, що що може бути зумовлено ц-АМФ-індукованим TCR-залежного вивільнення цитотоксичних гранул. Отже, роль НА і/або стимуляції β_2 -адренорецепторів у модуляції активності CD8⁺ Т-клітин залишається непевною як у людей, так і у тварин, але може бути підлеглою впливу часу стимуляції адренергічних рецепторів відносно стадії диференціації CD8⁺ Т-клітин.

Вплив виснаження запасів НА на первинну Т-клітинно-залежну реакцію антитіл *in vivo* широко досліджений [огляди: Kohm A.P., Sanders V.M., 2001b; Sanders V.M., Munson A.E., 1985; Sanders V.M., Straub R.H., 2002]. Дані показали, що після деплеції НА мають місце або зниження, або підвищення Th-залежної відповіді антитіл в складі IgM. Більшість результатів, отриманих на мишах, доказують, що НА посилює ендогенну активність імунітетів, котрі генерують реакцію антитіл. Деплеція НА знижує також рівень в сирватці IgG1, формування гермінального центру і експресію CD86 на В-клітинах після експозиції антигена. При використанні мишей, дефіцитних за допамін- β -гідроксилазою, знижується рівень IgG, продукованого В-клітинами у диких мишей [Alaniz R.C. et al., 1999], мабуть, внаслідок ефекту на продукцію IF- γ , як описано це стосовно Т-клітин. У мишей, дефіцитних за β_2 -адренорецепторами, продукція IgG була такою ж, як і у диких мишей, але це може бути зумовлено компенсаторними механізмами, як вже згадувалось. Натомість в іншому дослідженні повідомлено про лінійно-специфічне посилення продукції антитіл у НА-деплетованих мишей ліній C57B1/6J і Balb/c, знову пояснюване змінами в цитокінах. Отже, трудно зробити заключення про ефект виснаження НА на реакції IgM і IgG *in vivo*, хоча більшість даних вказують на суперсію, доказуючи, що НА може бути

потрібним для відігравання позитивної ролі у реакції антитіл *in vivo*, але механізми, за якими це відбувається, ще потребують з'ясування.

Встановлений факт, що *in vivo* НА-деплетовані миші нездатні регулювати експресію CD86 на В-клітинах, порівняно з НА-інтактними мишами, доказує, що експресія CD86 може регулюватись НА-ом, що допомагає посилити реакцію антитіл, можливо, шляхом ко-стимуляції Т-клітин. Але, коли досліджувати *in vitro*, стимуляція β_2 -адренорецепторів В-клітин під час їх активації, за присутності або відсутності Т-клітин, прямо підвищує рівень експресії CD86 на В-клітинах і продукції ними IgG1 [огляд: Nance D.M., Sanders V.M., 2007]. Збільшення продукції IgG1, індуковане β_2 -адренорецепторами і CD86, здійснюється на рівні клітини через підвищення швидкості продукції IgG1 mRNA. Клас мітотичної рекомбінації і число клітин, що продукують IgG1, були без змін, що доказує, що стимуляція β_2 -адренорецепторів В-клітин впливає на пост-мітотичні молекулярні процеси. Молекулярний механізм, відповідальний за опосередкування збільшення продукції IgG1, включає β_2 -АР-індуковане, CREB-опосередковане збільшення експресії ко-активатора протеїна OCA-B, який взаємодіє з CD86-індукованим збільшенням транскрипції фактора Oct-2, що промотує їх кооперативне зв'язування з 3'-IgH підсилувачем для підвищення активності. Також виявлено, що стимуляція β_2 -адренорецепторів підвищує продукцію IgE на рівні клітини. Однак, на відміну від β_2 -АР-індукованого підвищення продукції IgG1, залежного від CREB активації, підвищення продукції IgE не залежить від останньої. У випадку IgE цей факт доказує, що зв'язок між стимуляцією β_2 -адренорецепторів і підвищенням продукції IgE включає активацію p38 MAPK і утворення sCD23 [Pongratz G. et al., 2006]. Отже, стимуляція β_2 -адренорецепторів В-клітин, активованих у присутності IL-4, може індукувати активацію двох різних сигнальних шляхів у В-клітинах для регуляції рівня продукції IgG1 і IgE, а також проявляється у регуляції експресії CD86 на В-клітинах для участі у опосередкуванні збільшення продукції антитіл.

Взяті разом, ці дослідження демонструють здатність НА чинити різні ефекти на функцію Т- і В-клітин *in vivo*. Однак, додаткові проблеми піднімаються при порівнянні ефектів НА на функцію Т- і В-клітин *in vivo* та *in vitro*. Більшість досліджень стосуються ефектів НА на функцію Т- і В-клітин *in vivo* у нормальних мишей з виснаженим запасом НА. Отже, дослідження *in vitro* специфічно екзамінували ефекти додавання НА на популяції Т- і В-клітин та їх функцію, тоді як дослідження *in vivo* фактично вивчали ефекти виснаження НА на всі клітинні популяції, що беруть участь у імунних реакціях і експресують адренергічні рецептори. До того ж, імунні відповіді, оцінювані у НА-деплетованих мишей, мабуть, відображують імунні відповіді, що мають місце *in vitro*, коли відсутній НА, доказуючи, що добавлення НА у культуру *in vitro* має чіткіше відображати реальний стан імунної відповіді *in vivo*, коли НА-вмісні нервові волокна інтактні і функціонуючі. Нарешті, дослідження *in vivo* екзамінують також ефекти НА на клітини в різних стадіях диференціації, позаяк виснаження запасів НА більш ймовірно впливає як на наївні, так і ефекторні клітини цих тварин.

Анатомія і фізіологія нейро-імунних зв'язків. Хоча ще залишаються деякі суперечності навколо специфічних аспектів нейро-імунних зв'язків, приведено багато доказів на підтримку існування численних взаємодій між ЦНС, периферійною нервовою системою (як симпатичним, так і парасимпатичним відділами), ендокринною і імунною системами [Felton D.L., 2000; Sternberg E.M., 2006; Thayer J.F., Sternberg E.M., 2010; Watkins L.R., Maier S.F., 1999].

Нейрогормональні механізми включають циркулюючі гормони як от кортизол (у людей) чи кортикостерон (у щурів) і катехоламіни, зокрема норадреналін [Sternberg E.M., 1997; 2006]. Разом з тим, принаймі таким же важливим, як і гуморальний, є нервовий механізм, включаючи симпатичну [Nance D.M. et Sanders V.M., 2007] і парасимпатичну [Thayer J.F., Sternberg E.M., 2010; Tracey K.J., 2002; 2007; Van der Zanden E.P., 2009] нервову систему.

Хоча вивільнення нейрогормонів у кровообіг забезпечує механізм регуляції імунітету на системному рівні, через нейрогормональне зв'язування з рецепторами імуніцитів, нервовий шлях регуляції імунітету дає їй додатковий вимір – анатомічну локацію [Sternberg E.M., 2006; Tracey K.J., 2002]. Отже, нервові механізми регулюють імунітет на локальному і регіональному рівнях. Такий рівень анатомічної організації є важливим, тому що імунні органи спеціалізовані для регуляції різних аспектів імунної функції (наприклад, тимус і лімфовузли регулюють клітинний імунітет; кістковий мозок і селезінка – гуморальний; шкіра і слизові оболонки містять першу лінію захисних клітин вродженого імунітету). Специфічні регіони всередині імунних органів спеціалізуються для регуляції різних імунних клітин на різних стадіях розвитку [Felton D.L., 2000]. Так, у тимусі і лімфовузлах є області, де Т-лімфоцити, що розвиваються і дозрівають, експонуються антигенам і або гинуть шляхом апоптозу, або дозрівають до специфічних імуноактивованих клітин, кожна із спеціалізованою функцією, наприклад,

здатністю вбивати віруси або ракові клітини. В селезінці і кістковому мозку В-лімфоцити дозрівають до стадії, коли вони можуть продукувати специфічні антитіла.

Накладання на цю анатомічну структуру функціональної специфічності імунних клітин і органів створює структуру і специфічність нервових механізмів, що іннервують ці органи. Симпатична нервова система регулює імунітет на регіональному рівні, через іннервацію імунних органів, включаючи селезінку, тимус і лімфовузли [Nance D.M. et Sanders V.M., 2007; Sternberg E.M., 2006; Thayer J.F., Sternberg E.M., 2010]. Симпатичні впливи можуть бути як про-, так і протизапальними [Elenkov I.J. et al., 2000; Thayer J.F. and Fisher J.E., 2009]. Симпатична нервова система відіграє роль у редистрибуції популяції імуніцитів терміново, а також може бути імуносупресивною, впливаючи на функцію імуніцитів за умов масивного виділення в органи НА, як це відбувається під час стресу [Kennedy S.L. et al., 2005; Nance D.M. et Sanders V.M., 2007]. Клінічні ефекти НА, виявлені як у людей, так і у тварин, доказують, що НА причетний до порушення здоров'я [Yang E.V. et al., 2002; Gosain A. Et al., 2006]. Периферійна нервова система регулює імунітет у вогнищі запалення, де б воно не появлялось. Нейропептиди, що вивільнюються із периферійних нервів, схильні бути прозапальними і значною мірою відповідальні за характеристичні прояви „calor, rubor, dolor” у вогнищі запалення [Sternberg E.M., 2006].

Існує концепція [Sternberg E.M., 2006; Thayer J.F., Sternberg E.M., 2010; Tracey K.J., 2007; Van der Zanden E.P., 2009], що парасимпатична нервова система, як афферентна, так і ефферентна, відіграє вирішальну (критичну) роль у імуномодуляції. З'ясовано, що природа цього “блукаючого” шляху по тілу вагального нерва унікально структурована для забезпечення ефективної системи раннього попередження і виявлення патогенів, а також як джерело негативного зворотного зв'язку з імунною системою після дії патогену [Berthoud H.R., Neuhuber W.L., 2000]. Переважна більшість вагальних волокон (понад 80%) є сенсорними за природою і тим забезпечують ефективне охоплення тіла для виявлення пошкоджень (вторгнень). У багатьох видів тварин і у людей виявлено зв'язки афферент вагуса з серцем, легеньми, стравоходом, печінкою та іншими органами [Berthoud H.R., Neuhuber W.L., 2000]. Крім того, афференти вагуса експресують IL-1-рецептори біля парагангліонарних клітин, розташованих у парасимпатичних гангліях [Sternberg E.M., 2006; Watkins I.R., Maier S.F., 1999]. Інформація про присутність цитокінів, зокрема IL-1, на периферії передається через n. vagus у структури ЦНС, однією з найважливіших серед яких є ядро солітарного тракту (NTS). На NTS афферентні і ефферентні сторони парасимпатичної нервової системи зустрічаються. Отже, NTS є великою релейною станцією для нейро-імунних комунікацій [Sternberg E.M., 2006]. На афферентній стороні вагальні закінчення у соматотопічній манері поступають у функціональні підрозділи NTS [Maier S.F. et al., 1998]. Така соматотопічна організація дозволяє високу ступінь локалізації і специфічності імунно-мозкового зв'язку. Це важливо, позаяк анатомічна локація патогенів передає інформацію, необхідну для встановлення локальної специфічності і внаслідок цього – більш ефективної імунної відповіді. Крім того, NTS має прямі і непрямі зв'язки з широким рядом нервових структур, що дає блукаючому нерву здатність впливати на широке коло процесів [Groves D.A., Brown V.J., 2005]. На ефферентній стороні NTS забезпечує вхід у дорзальне моторне ядро n.vagi і двоєке ядро. Вони є джерелом ефферентних сигналів, які іннервують багато органів, асоційованих з імунною системою, включаючи серце, печінку і гастроінтестинальну систему. Ацетилхолін, що вивільнюється з вагального нерва, модулює імунні реакції принаймі частково через $\alpha 7$ нікотинові рецептори, інгібуючи NF- κ B, а отже – синтез і вивільнення цитокінів [Rosas-Ballina M., Tracey K.J., 2009]. Слід відзначити, що джерело регуляторного ацетилхоліну є двоїсте і доказано, що він може походити від імуніцитів замість вивільнення із нервових закінчень [Kawashima K., Fujii T., 2004]. Взяті разом, ці парасимпатичні механізми формують те, що було названо як “холінергічний протизапальний механізм” [Tracey K.J., 2007; 2009]. Цей механізм імуномодуляції частково стосується даного огляду, позаяк в нейровізуалізуючих дослідженнях у людей були ідентифіковані структури ЦНС, асоційовані як з імуномодуляцією, так і з (кардіо)-вагальною модуляцією.

Одним із суперечливих пунктів, як відзначалось, є джерело регуляторного ацетилхоліну і іннервація селезінки зокрема. В ранніх дослідженнях Dale H.H. et Dudley H.W. [1929] було доказано, що селезінка прямо іннервується вагальним нервом. Однак, наступні дослідження поставили ці факти під запитання [огляди: Nance D.M. et Sanders V.M., 2007; Migini F. et al., 2005]. В біжучій літературі сумніви залишаються: одні дослідники приводять докази прямої іннервації селезінки [Buijs van der V.J. et al., 2008; Chen X.H. et al., 1996], тоді як інші – приводять докази її непрямой іннервації чи відсутності вагальної іннервації [Bellinger D.L. et al., 1993; Nance D.M., Burns J., 1989; Rosas-Ballina M. et al., 2008]. Так, Buijs van der V.J. et al. [2008] досліджували автономну іннервацію селезінки шляхом ін'єкції трансинаптичної ретроградної мітки – вірусу псевдосказу (PRV) – в селезінку і виявлення присутності PRV-

позитивних нейронів в різних полях-мішенях ЦНС. PRV-позитивні нейрони були знайдені серед симпатичних моторних нейронів в інтермедіолатеральному стовпі (IML) і серед парасимпатичних нейронів в дорзальному моторному ядрі вагуса (DMV) через 2 дні. Важливо, що ці дослідники проводили додаткові експерименти з використанням денервації і продовженого часу виживання. Після селективної симпатичної денервації і 2 днів часу виживання PRV-позитивні нейрони не були знайдені у IML, натомість продовжували виявлятися у DMV. Після селективної парасимпатичної денервації і 2 днів часу виживання PRV-позитивні нейрони не були виявлені у DMV, проте їх знаходили у IML. Після довшого часу виживання більше число полів ствола мозку і вищих його відділів, включаючи *bed nucleus stria terminalis* і *central nucleus amygdala*, були асоційовані з прямою парасимпатичною іннервацією селезінки порівняно із симпатичною іннервацією. Отже, ці факти доказують, що як симпатична, так і парасимпатична нервові системи іннервують селезінку прямо. З іншого боку, Rosas-Ballina M. et al. [2008] припускають, що блукаючий нерв не іннервує селезінку прямо, але модулює функцію спленічного нерва через N-холінорецептори у верхньому сонячному мезентеріальному ганглії. На думку авторів, цей механізм задіяний у стимуляції адренергічних рецепторів на імунітах селезінки.

Наявність в літературі різних даних може бути пов'язане з відмінностями у методах оцінки іннервації селезінки. Наприклад, Vuijs van der V.J. et al. [2008] використали вірус псевдосказу і селективну денервацію симпатичного і парасимпатичного входів у селезінку, тоді як Rosas-Ballina M. et al. [2008] застосували фарбу для антитіл проти ацетилтрансферази і везикулярний транспортер ацетилхоліну для висновку, що селезінка непрямо іннервується вагусом. Однак, як вказують Vuijs van der V.J. et al. [2008], відсутність згаданих фарби і транспортера не обов'язково вказує на відсутність прямої вагальної іннервації (напр., печінки). Проте відмінності в методології не можуть повністю пояснити суперечності повідомлень в літературі. Наприклад, Cano G. et al. [2001], використовуючи в якості мітки вірус псевдосказу, теж не змогли знайти доказ прями вагальної іннервації селезінки. Отже, позаяк точний структуральний зв'язок між вагусом і селезінкою залишається місцем для дебатів, видається, що функціонально вагус здатен модулювати імунну активність селезінки.

Іншим фактором, що вносить вклад у ці суперечності, може бути еволюція розуміння нейротрансмісії в цілому і природи автономного нейроэффекторного синапса зокрема [Burnstock G., 2009]. По-перше, на відміну від скелетного нейромускулярного і нейронального синапсів, автономний нейроэффекторний синапс містить в собі постійно рухливі варикози, відносини яких з мембранами нейроэффекторної клітини змінюються з часом. Отже, однаково закритими синапси можуть бути лише тимчасово. Це може створювати труднощі при пошуку доказу „прямой” іннервації різних органів автономною нервовою системою. Як відзначає Burnstock G. [2009], це може зокрема стосуватись нейро-імунного зв'язку. Автор наголошує, що класична ідея Dale H.H. [1934] про те, що кожен нейрон має лише один нейротрансмітер, асоційований з ним (напр., пост-гангліонарні симпатичні нейрони використовують виключно норадреналін, тоді як пост-гангліонарні парасимпатичні нейрони – виключно ацетилхолін), виявилась помилковою. Так, нейрони можуть вивільняти кілька субстанцій, котрі можуть служити для модуляції кожної іншої і таким чином створювати складний ряд ефектів. Ці процеси названо ко-трансмісією [Burnstock G., 2009]. Стосовно даної дискусії, Straub R.H. et al. [2000] приводять доказ комплексності симпатичної модуляції імунної функції селезінки. Спеціально продемонстровано на прикладі секреції IL-6 зрізами селезінки, що нейропептид Y, який симпатичними нервами вивільняється разом (co-released) з норадреналіном, має як інгібіторні ефекти через α -адренорецептори при низьких концентраціях норадреналіну, так і стимуляторні ефекти через β -адренорецептори при вищих концентраціях норадреналіну. Аналогічно, Hoover D.B. et al. [2009] приводять доказ ко-трансмісії ацетилхоліну і NO в серцевих холінергічних нервах. Важливо, що є також доказ існування ко-трансмісії ацетилхоліну і норадреналіну серед підтипу холінергічних нейронів, включаючи деякі серцеві нейрони [Hoover D.B. et al., 2009; Weihe E. et al., 2005]. Досі нема доказу такого дуального фенотипу холінергічно/адренергічних нейронів в іннервації селезінки. Ко-трансмісія є поки що не цілком зрозумілим процесом, показано міжвидові відмінності, так що факти, виявлені на одних тваринах, не можна переносити на інших тварин, включаючи людину.

Невральні супутники імунної функції. Доказ анатомічної спеціалізації імунної регуляції як у ефферентному, так і у афферентному напрямках навіює думку, що різні регіони імунної відповіді можуть бути рефлексовані центрально у анатомічному представництві в мозку, що відображує анатомічну організацію імунної системи. Така організація уможлиблює диференційований і спеціалізований контроль імунних відповідей через невральні шляхи [Thayer J.F., Sternberg E.M., 2010]. Як в експериментальних, так і у клінічних дослідженнях показана причетність структур ЦНС до імунотрансмісії [Goehler L.E. et al., 2000; Ohira H. et al., 2006]. Сигнали, що виходять від *nucl. tractus solitarius n. vagus*, досягають парабрахіальних ядер, таламуса, паравентрикулярних ядер, центрального

ядра амигдали, острівцевої кори, а у тварин – інтралімбічної кори, включаючи гомологічні сайти у людей – передню цингулярну кору (ACC) і медіальну префронтальну кору (MPFC) [Ter Horst G.J., Postrema F., 1997; Thayer J.F., Lane R.D., 2009]. У численних нейровізуалізуючих дослідженнях вивчені невральні супутники імунної функції у людей і в цілому підтверджена важливість острівця, ACC і MPFC [Ohira H. et al., 2006; Rosenkranz M.A. et al., 2005]. Ohira H. et al. [2006], застосувавши позитрон-емісійну томографію, повідомили, що збільшення числа натуральних кілерів (NK) асоціюється із підвищенням активності у орбітофронтальній корі (OFC) і корі лівого острівця, тоді як зменшення числа CD4⁺ Т-лімфоцитів поєднується зі зниженням активності у медіальній OFC і корі правого острівця. Rosenkranz M.A. et al. [2005], застосувавши функціональну магнітну резонансну візуалізацію (fMRI), показали асоціації між рівнем TNF- α , вимірним на периферії у відповідь на імунний виклик, і активністю ACC, а також між рівнем еозинофілів і активністю острівця. Eisenberger N.I. et al. [2009] виявили, що у жінок, але не у чоловіків, ендотоксин-індуковане підвищення рівня IL-6 пов'язане зі збільшенням кровоплину у дорзальній ACC і правому передньому острівці. O'Connor M.F. et al. [2009], визначаючи IL-1 β і рецептори II типу для TNF в слині жінок, що зазнали психо-емоційного стресу (важкої втрати), виявили позитивні зв'язки між прозапальними цитокінами і активністю у субгенуальній ACC і OFC. В іншій роботі Ohira H. et al. [2009] виявили, що кількість NK-лімфоцитів під час контрольованого або неконтрольованого стохастичного ментального стресорного навантаження позитивно пов'язана з численними регіонами мозку як із внутрішньої, так із зовнішньої сторін від префронтальної кори, включаючи ACC, OFC, праву дорзолатеральну префронтальну кору (DLPFC) і медіальну префронтальну кору (MPFC) серед інших. Ці ж автори визначали також спектральну потужність варіабельності ритму серця (BPC) і виявили позитивний зв'язок потужності високочастотних коливань (HF) BPC з активністю в MPFC, ACC і DLPFC. Це дослідження навіть дає думку, що має існувати перекриття між регіонами мозку, асоційованими з імунomodуляцією, а вони (регіони) асоційовані з кардіовагальною модуляцією. Взяті разом, ці клінічні візуалізуючі дослідження невральних супутників імунomodуляції доказують, що специфічні регіони мозку можуть бути асоційовані з регуляцією специфічних імунних функцій.

Споріднено, нейровізуалізуючі дослідження кардіовагальної функції ідентифікували подібний набір структур, асоційованих із автономною модуляцією [Critchley H.D. et al., 2003; Gianaros P.J. et al., 2004; Lane R.D. et al., 2009]. Наприклад, Lane R.D. et al. [2009] виявили позитивні зв'язки між вагально опосередкованою BPC і активністю в ACC та острівці в числі інших структур. Мета-аналіз, проведений Thayer J.F. et Sternberg E.M. [2010], показав, що невральні структури, асоційовані з імунomodуляцією, подібні до таких, асоційованих з кардіовагальною модуляцією. Наприклад, регіон в MPFC, який, за даними Ohira H. et al. [2009], позитивно корелює з числом NK-лімфоцитів, перекривається з регіоном, асоційованим з HF HRV. Важливо, що регіони, асоційовані з різними імунними функціями, як і ті, що ідентифіковані як асоційовані з BPC, є частиною медіальної префронтально-стволової нейромережі, яка, за припущенням Lane R.D. et Wager T.D. [2009], вирішально задіяна в регуляцію автономної нервової, ендокринної і імунної систем, а також функціонально пов'язаних з ними болу, емоцій і поведінки. Отже, результати експериментальних і клінічних досліджень дають підтримку ідеї, що структури переднього мозку задіяні у імунomodуляцію принаймі частково через невральні супутники холінергічного протизапального механізму [Thayer J.F. et Sternberg E.M., 2010].

Зв'язки між імунною функцією і автономною нервовою системою: дані клінічних досліджень. Naensel A. et al. [2008], проаналізувавши результати 13 клінічних досліджень, в яких були задіяні здорові особи і пацієнти з різними порушеннями, включаючи кардіоваскулярні і ниркові захворювання, дійшли висновку, що в більшості досліджень виявлено інверсний зв'язок між параметрами BPC і маркерами запалення, при цьому коефіцієнти спостережуваних кореляцій знаходяться в діапазоні -0,02÷-0,40. Найважливіший висновок авторів огляду в тім, що при інтерпретації результатів дослідження асоціації між BPC і запаленням має враховуватись функція симпатичної нервової системи. В цьому руслі Thayer J.F. et Fischer J.E. [2009] проаналізували кореляційні зв'язки між вагальною функцією, індексованою за добовою BPC, симпатичною активністю, індексованою за нічною екскрецією з сечею норадреналіну, і запаленням, індексованим за С-реактивним протеїном та лейкоцитозом, у здорових дорослих осіб. У уніваріатній моделі вони виявили, що норадреналін позитивно корелює з лейкоцитозом, а вагальні кореляти – RMSSD і pNN₅₀ – інверсно пов'язані з лейкоцитозом і С-реактивним протеїном. Отже, навіть коли контролюються ефекти активності симпатичної нервової системи, які можуть бути про- або протизапальними, параметри вагально опосередкованої BPC залишаються інверсно асоційованими з маркерами запалення. Ці результати допомагають внести ясність у попередні дослідження, у яких були виявлені асоціації між різними параметрами BPC, як от SDNN. В різних дослідженнях виявлено зв'язки між низькочастотною (LF)

спектральною потужністю і маркерами запалення. LF-потужність є показником, що відображує як симпатичні, так і парасимпатичні впливи за даних умов [Thayer J.F. et al., 2008]. Однак, цей індекс корелює дуже сильно з мірою вагально опосередкованої ВРС і в лежачому положенні відображує майже виключно парасимпатичні впливи [Moak J.P. et al., 2007; Thayer J.F. et Sternberg E.M., 2010]. Серед молодих здорових чоловіків виявлено, що особи з низькою вагально опосередкованою ВРС характеризуються сповільненням відновлення діастолічного артеріального тиску, кортизолу і TNF- α через годину після завершення гострого ментального стресора [Thayer J.F. et Sternberg E.M., 2010]. Ці результати доказують, що вагальна функція є важливою у регуляції як гострого, так і хронічного запалення у практично здорових людей.

На думку Tracey K.J. [2007], майбутні дослідження зв'язків між мозком і імунною системою можуть виявити імунологічного гомункулюса. Аналогічно до класичних карт мозку, які соматотопічно пов'язують специфічні невральні структури і специфічну дію на периферії, імунологічний гомункулюс може показати, що існують специфічні області мозку, асоційовані з модуляцією специфічних імунних функцій. Поки що дані про соматотопічну організацію імунних функцій нечисленні і несистематизовані. В цьому руслі Henderson L.A. et al. [2007], застосувавши високорозділяючу функціональну магнітну резонансну візуалізацію (fMRI), показали, що біль від різних локалізацій, як і від різних тканин, репрезентований соматотопічно в корі острівця. Weiss T. et al. [2008], застосувавши той же метод, показали, що різні афферентні волокна вагального нерва (напр., А δ проти С), представлені в корі людини диференційовано. На думку Thayer J.F. et Sternberg E.M. [2010], досягнення нейровізуалізації і інших споріднених технологій, як от транскраніальної магнітної стимуляції (TMS), дозволять здійснити картування нейральних супутників низки імунних функцій, так що, наприклад, якась область мозку може бути асоційована з контролем реакцій цитокінів у печінці, тоді як інша область – з розподілом NK-лімфоцитів.

Як в експериментальних, так і у клінічних дослідженнях виявлені суттєві гендерні відмінності у нейроімунотуляції. Наприклад, Butts C.L. et al. [2008] повідомили, що, судячи за секрецією прозапального цитокіну, ефект прогестерону на дендритні клітини кістковомозкового походження більше виражений у самок гризунів порівняно з самцями. Thayer J.F. et Fischer J.E. [2009] виявили, що інверсний зв'язок між ВРС і CRP у 4,4 рази сильніший у жінок, ніж у чоловіків. Обидва ці дослідження навіюють думку, що такі гендерні відмінності можуть мати важливу причетність до розуміння докорінної різниці в автоімунних захворюваннях між чоловіками і жінками.

Центральна нервова система регулює вроджені імунні відповіді через гормональні і невральні шляхи. Нейроендокринна стресорна відповідь і симпатична та парасимпатична нервові системи в цілому гальмують вроджені імунні відповіді на системному і регіональному рівнях, тоді як периферійна нервова система посилює локальні вроджені імунні відповіді. Ці системи працюють разом, спочатку на активацію і посилення локальних запальних відповідей, що стримує або ліквідує патогени, що вторглися, з наступним завершенням запалення і відновленням гомеостазу [Sternberg E.M., 2006].

Проксимальні тригери локальної гостро-фазної запальної відповіді є невральними за походженням. Аналогічно, системна гостро-фазна відповідь теж задіює ключові невральні елементи – нервову збудження (fever) і активацію центральної гормонально-стресової відповіді, опосередковані ефектами імунних факторів на гіпоталамус. Клітинні і молекулярні компоненти вродженої імунної системи забезпечують першу лінію захисту проти патогенів, що вторглися [Cook D.N. et al., 2004], через розпізнання патоген-асоційованих молекулярних паттернів (PAMP), і початково неспецифічні клітинні і гуморальні відповіді [Beutler B., 2005]. Разом з тим, імунні медіатори і цитокіни, що потім вивільнюються клітинами вродженої імунної системи, швидко активують невральні відповіді, що як посилює локальну імунну відповідь на патогени, так і запускає системну нейроендокринну і регіональну невральну відповіді, що в кінцевому підсумку повертає систему до стану спокою. Хоча така взаємодія відбувається на основі зворотного зв'язку, що оптимізує вроджені запальні відповіді на патогени, тривалі або невластиві ЦНС контр-регуляторні відповіді можуть також схилити організм до ексцесу запалення (в контексті неадекватної гормональної супресії) або неконтрольованої інфекції (в контексті ексцесу або пролонгованої протизапальної гормональної відповіді). Це може призвести до патологічних ефектів, включаючи токсичний шок, пошкодження тканин і смерть [Sternberg E.M., 2006].

Нервова система має кілька характеристик, які роблять її ідеальним партнером з вродженою імунною системою у терміновому неспецифічному захисті організму. Вона реагує швидко (від мс до хв) на багато типів неспецифічних стимулів довкілля. Нейротрансмітери і нейропептиди багаторазово зв'язуються з G-протеїн-асоційованими рецепторами, що активують кілька вторинних сигнальних шляхів (зокрема включаючи протеїнкіназу А, ц-АМФ і протеїнкіназу С), як і сигнали, що запускаються імунними медіаторами. Імунні медіатори багаторазово взаємодіють з рецепторами нейротрансмітерів,

а також модулюють невральні шляхи. З іншого боку, нейропептиди (зокрема субстанція Р) запускають вивільнення прозапальних медіаторів (зокрема гістаміну), що може посилювати або прискорювати запалення через збільшення вазодилатації, кровоплину, васкулярної проникності і еміграції лейкоцитів до місця запалення [Sternberg E.M., 2006].

За схемою, запропонованою Sternberg E.M. [2006], ЦНС-опосередкована регуляція імунітету здійснюється через системний, регіональний і локальний шляхи. Периферійна нервова система забезпечує першу лінію захисту в місці запалення через вивільнення нейропептидів, що в цілому посилює локальні запальні відповіді. Симпатична (або адренергічна) і парасимпатична (або холінергічна) нервові системи в цілому гальмують запалення на регіональному рівні, через іннервацію імунних органів. Нейроендокринні відповіді контролюють запалення на системному рівні гіпоталамо-питуїтарно-адrenalової (НРА) осі через протизапальні ефекти глюкокортикоїдів, які вивільнюються із кори наднирників, гіпоталамо-питуїтарно-гонадалної (НРГ) осі через статеві гормони, вивільнювані яйниками і яєчками, і гіпоталамо-питуїтарно-тироїдної (НРТ) осі через гормони щитовидної залози.

В численних джерелах показано, що багато імуніцитів містять молекулярні механізми, необхідні для відповіді на невральні фактори, включаючи рецептори для нейротрансмітерів, нейропептидів і нейрогормонів, а також компоненти їх сигнальних шляхів. Однак досі існують дискусії стосовно специфічних типів імуніцитів, що експресують невральні рецептори [Kawashima K. et Fujii T., 2004], і біологічного значення невральної модуляції імунних відповідей. Виявлено, що невральні фактори мають різні ефекти впродовж процесу імунної відповіді або на різних стадіях дозрівання імуніцитів [Maestroni G.J. et Mazzola P., 2003; Woltman A.M. et al., 2002].

Хоча ефекти патогенних продуктів, як от бактеріальних ліпополісахаридів (ЛПС), на відповіді ЦНС були виявлені давно, лише недавно було показано, що ЛПС можуть запускати запальний процес в ЦНС прямо через дзвоно-подібні рецептори (TLR4), без задіяння периферійних цитокінів [Chakravarty S. et Herkenham M., 2005], та що мікроглія в ЦНС експресує TLR після експозиції різних патогенів або їх продуктів, як от ЛПС, пептидогліканів, CpG DNA [Beutler B., 2005; Olson J.K., Miller S.D., 2004].

Регіональний симпатичний контроль імунітету. Симпатична нервова система (СНС) включає нейрональну компоненту, яка регулює імунітет на регіональному рівні через іннервацію імунних органів і вивільнення норадреналіну, та гормональну компоненту, яка регулює імунітет системно через вивільнення адреналіну з мозкової речовини наднирників. Нейрональна компонента СНС складається з регіонів мозку і норадренергічних симпатичних нервових волокон, які вивільняють нейротрансмітер норадреналін, і з'єднують адренергічні регіони ствола мозку з первинними і вторинними лімфоїдними органами. Норадреналін і споріднені ліганди зв'язуються з двома формами адренергічних рецепторів, α і β , які обидва є класичними G-протеїн-спряженими рецепторами, складеними з двох різних субодиниць, що змонтовані як гетеродимери, які формують множинні субтипи [Kobilka V.K., 1987]. Зв'язування норадреналіну з β_2 -адренергічними рецепторами дендритних клітин і макрофагів призводить до стимуляції утворення ц-АМФ і активації протеїнкінази А, що, своєю чергою, веде до супресії продукції прозапальних цитокінів, як от TNF- α , IL-1, IL-6 і IL-12, через гальмування ядерного фактора транскрипції κ -ланцюга Ig В-лімфоцитів (NF- κ B) [Le Tulzo Y., 1997].

Ефекти норадреналіну на вроджений імунітет. Дослідження *in vivo*, в яких СНС була усунена хімічною симпатектомією або розірвана хірургічно перерізкою симпатичних нервів, що іннервують лімфоїдні органи, показали, що СНС має важливу роль у регуляції імунітету на регіональному рівні. Хоча окремі дослідження показали, що катехоламіни і активація СНС посилюють імунну і прозапальну відповіді [Johnson J.D., 2005; Madden K.S. et al., 1995], більшість досліджень вказують, що ефекти СНС є інгібіторними [огляд: Maestroni G.J. et Mazzola P., 2003]. Активація СНС внаслідок стресорних стимулів, як от фізичні вправи і психологічний стрес, асоціюється зі зниженням активності NK-лімфоцитів [Benschop R.J., 1994], яке може бути відвернене попереднім введенням антагоністів адренергічних рецепторів. Крім того, надмірна СНС-опосередкована сигналізація до імунної системи, спричинена значним вивільненням норадреналіну (напр., зразу після хімічної симпатектомії), може бути імуносупресивною [Madden K.S. et al., 1989; Chelmiecka-Schorf E. et al., 1988].

In vitro норадреналін опосередковує свої імуносупресивні ефекти на дендритні клітини і моноцити через гальмування продукції прозапальних цитокінів, включаючи TNF- α , IL-1, IL-6 і IL-12, тоді як продукція за цих умов протизапальних цитокінів, як от IL-10, цими клітинами активується [Maestroni G.J. et Mazzola P., 2003; van der Poll T. et al., 1994]. Натомість фармакологічна блокада адренергічних рецепторів потенціює секрецію IL-6 і гальмує секрецію IL-10 *in vivo* [Hasko G. et al., 1995; Woiciechowsky C., 1998]. Норадреналін також збільшує секрецію хемотаксичного хемокіна CXCL8 фібробластами, ізольованими від пацієнтів з ревматоїдним артритом, і збільшує міграцію натуральних кілерів, моноцитів і макрофагів, але гальмує міграцію дендритних клітин *in vitro* [Maestroni G.J. et

Mazzola P., 2003; Lang K. et al., 2003]. Норадреналін гальмує *in vitro* хемотаксичну відповідь дендритних клітин на хемокіни CCL19 і CCL21 (що важливо для міграції дендритних клітин від сайту антигена до регіональних лімфовузлів), через активуючу регуляцію продукції протизапального IL-10 [Maestroni G.J. et Mazzola P., 2003]. Однак, показано, що виснаження запасів норадреналіну редукує резистентність до низки бактеріальних інфекцій [Straub R.H., 2000], так що, на думку Sternberg E.M. [2006], роль відповідей СНС у резистентності організму до бактерій залишається невизначеною.

Ефекти на імунні клітини нейропептиду Y. Нейропептид Y (NPY) синтезується і вивільняється одночасно з норадреналіном симпатичними нейронами та іншими клітинами, зокрема клітинами мозкової речовини наднирників і, можливо, імуніцитами [Schwarz H. et al., 1994]. Цей пептид зв'язується з рецепторами субтипів Y₁–Y₅, які експресуються в тканинах диференційовано. Так, Y₁-рецептори експресуються широко по всьому тілу, включаючи лейкоцити, тоді як Y₂- і Y₅-рецептори експресуються в основному в ЦНС. Піддання макрофагів дії NPY гальмує секрецію ними IL-6, а коли до культури додають норадреналін, секреція гальмується ще більше [Straub R.H., 2000].

Ці результати свідчать про існування анатомічного і молекулярного механізмів, що уможливають двосторонню сигналізацію між симпатичною нервовою і імунною системами. Активація вродженої запальної відповіді на патогени призводить до швидкого вивільнення цитокінів (IL-1 і TNF-α), що, своєю чергою, стимулює СНС до вивільнення норадреналіну і споріднених трансмітерів із симпатичних нервових закінчень у імунних органах. Це гальмує продукцію натуральними кілерами і макрофагами прозапальних цитокінів, забезпечуючи через негативний зворотний зв'язок згасання запальної відповіді і відновлення гомеостазу. Навпаки, опосередкована норадреналіном стимуляція міграції імуніцитів і продукції CXCL8 вказує на те, що, за певних обставин, локальне або регіональне вивільнення норадреналіну може сприяти підтриманню окремих аспектів локальних вроджених імунних відповідей і запалення, та бути причетним до завершення відповіді через сприяння заживлення рани [Sternberg E.M., 2006].

Ефекти адреномедулярного фактора на імунітет. Тоді як норадреналін і NPY, вивільнювані симпатичними терміналями, забезпечують регіональну регуляцію в імунних органах, адреналін і NPY, вивільнювані мозковою речовиною наднирників, регулюють імунітет системно. Пряме введення адреналіну зменшує число циркулюючих моноцитів, В-, Т- і NK-лімфоцитів *in vivo*, сигналізуючи через β-адренергічні рецептори, експресовані імуніцитами [Jetschmann J.U., 1997; Oberbeck R., 2004]. Хоча інфузія адреналіну не впливає на смертність тварин від токсичного шоку, блокада β-адренергічних рецепторів збільшує смертність, висвітлюючи роль СНС у цьому синдромі [Oberbeck R., 2004]. На додачу до адреналіну, адреналова медулла містить і вивільняє великі кількості IL-6 і TNF-α у відповідь на запальні стимули, як от ЛПС, IL-1α і IL-1β [Papanicolaou D.A. et al., 1996]. Відкриття антимікробних хромогранін-пептидів, які вивільнюються разом з адреналіном із хромаффінових клітин мозкової речовини наднирників [Metz-Boutigue M.H. et al., 2003], разом з присутністю TL-рецепторів на клітинах адреналової кори, піднімає цікаве питання про здатність наднирників відігравати більш пряму роль у відповіді на патогени, активації вроджених імунних відповідей і очищенні від інфекційних агентів, ніж вважалося раніше [Sternberg E.M., 2006].

Отже, більшість системних ефектів СНС є протизапальними, хоча деякі ефекти посилюють запалення, як от індукція хемотаксису і хемотактичних хемокінів.

Регіональний парасимпатичний контроль імунітету. Парасимпатична нервова система модулює імунні відповіді на регіональному рівні через як ефферентні, так і афферентні волокна блукаючого нерва. Афферентні вагальні волокна можуть сигналізувати про наявність периферійного запалення до мозку, через IL-1-рецептори, експресовані парагангліальними клітинами, локалізованими у парасимпатичних гангліях [Watkins L.R. et Maier S.F., 1999]. Отже, під час запалення в травному тракті або очеревині IL-1, вивільнюваний активованими клітинами вродженого імунітету, зв'язується з парагангліальними клітинами, активує афферентні волокна вагального нерва і індукує швидку активацію парасимпатичних регіонів ствола мозку. Це є першим кроком „запального рефлексу”, який призводить до вивільнення ацетилхоліну з ефферентних вагальних волокон і результує контроль запалення за механізмом негативного зворотного зв'язку. Ваготомія як запобігає імунну сигналізацію мозку з її супутньою активацією холінергічних регіонів ствола мозку, так і усуває вагальний контроль запалення і токсичного шоку [Tracey K.J., 2002]. В літературі має місце певна контроверсійність стосовно клітинного джерела ацетилхоліну, який регулює запалення. Вважають, що джерело ацетилхоліну, що діє на макрофаги, більш ймовірно походить від імуніцитів, ніж від нервових закінчень [огляд: Kawashima K. et Fujii T., 2004].

Холінергічні ефекти на вроджений імунітет. Головним парасимпатичним нейротрансмітером є ацетилхолін, який зв'язується з двома головними субтипами рецепторів - нікотинним і мускариновим

холінергічними рецепторами, кожен з яких складається з багатьох різних субодиниць, що забезпечує клітинну і тканинну специфічність холінергічних ефектів. Обидва ці рецептори виявлені на імуніцитах, але нікотинові рецептори специфічно опосередковують холінергічні протизапальні ефекти на макрофаги. Головним холінергічним рецептором, що експресується на макрофагах, є $\alpha 7$ -субодиниця нікотинового ацетилхолінового рецептора [Wang H., 2003]. Активація цього рецептора на макрофагах гальмує NF- κ B сигналізацію, тим самим гальмуючи продукцію прозапальних цитокінів [Wang H., 2003]. Показано, що нікотин – холінергічний агоніст $\alpha 7$ -субодиниці, гальмує продукцію макрофагами цитокінів через рекрутування до неї JAK2 (Janus kinase 2). Це ініціює протизапальні STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) і SOCS3 (suppressor of cytokine signalling 3) сигнальні каскади [Jonge W.J. de, 2005]. Введення нікотину сприяє виживанню тварин, підданих дії різних запальних стимулів [Czura C.J., Tracey K.J., 2005], вказуючи на те, що агоністи $\alpha 7$ -субодиниці ацетилхолінового рецептора можуть бути застосовані для лікування запальних захворювань.

Механізм холінергічного неврального запального рефлексу запобігає також підвищення концентрації в сирватці TNF- α під час токсичного шоку, через вивільнення ацетилхоліну з вагального нерва, вказуючи на те, що цей механізм має важливу роль у запобіганні надмірних запальних відповідей. Відповідно, ваготомія посилює відповідь TNF- α на запальні стимули і сенситизує тварин до летальних ефектів ендотоксину, тоді як холінергічні агоністи і стимуляція вагальних нервів запобігають ці ефекти [Tracey K.J., 2002]. Ацетилхолін також гальмує індуковане ендотоксином вивільнення прозапальних цитокінів (IL-1, IL-6 і TNF- α), але не протизапальних цитокінів (IL-10) макрофагами [Borovikova L.V., 2000; Wang H., 2003].

Додатковим підтвердженням ролі парасимпатичної нервової системи у гасінні запальних відповідей є забезпечення опосередкованого ацетилхоліном гальмування HMGB1 (high mobility group box 1) – білка, вивільнюваного некротичними клітинами, та активації макрофагів і соматичних клітин під час сепсису. HMGB1, який секретується пізніше, ніж класичні прозапальні цитокіни (через 12-18 год після введення ЛПС *in vivo* порівняно з TNF- α і IL-1, піки вивільнення яких через 2 і 4-6 год відповідно) [Yang H., 2004], може подавати сигнал через TLR2 і TLR4 до стимуляції продукції TNF- α і IL-1. Своєю чергою, експресія HMGB1 індукується активацією макрофагів, натуральних кілерів і зрілих дендритних клітин у відповідь на TNF- α , IL-1 і IF- γ . Відповідно з роллю HMGB1 у сепсисі, HMGB1-специфічні антитіла запобігають летальним ефектам ендотоксинів на тваринних моделях [Chen G., 2005; Lotze M.T., Tracey K.J., 2005].

Ефекти парасимпатичної нервової системи на міграцію лейкоцитів менш ясні. Так, ацетилхолін збільшує продукцію CCL2 моноцитами [Reyes-Reyna S. et al., 2002], але як стимуляція блукаючого нерва, так і агоніст ацетилхоліну, діючи через $\alpha 7$ -субодиницю, гальмують рекрутування лейкоцитів до ендотеліальних клітин, супресуючи експресію VCAM1 [Saeed R.W., 2005].

Отже, як і при регуляції вродженого імунітету глюкокортикоїдами і симпатичною нервовою системою, парасимпатична нервова система активується цитокінами, що вивільнюються під час активації вродженої імунної системи, і своєю чергою забезпечує за механізмом негативного зворотного зв'язку контроль вроджених імунних відповідей для відновлення гомеостазу.

Активація системи вродженого імунітету у відповідь на розпізнання патогену забезпечується як початковими сигналами для індукції запальних відповідей, так і сигналами для активації контррегуляторних відповідей ЦНС, які обмежують запалення. Активація периферійної нервової системи у місці запалення забезпечує посилення вроджених імунних відповідей і стимуляцію вивільнення вазоактивних медіаторів, які збільшують рекрутування імуніцитів і локальний кліренс патогенів. Після очищення від патогенів активація НРА-осі, симпатичної і парасимпатичної нервових систем гасить запальні відповіді і відновлює гомеостаз організму. Усунення цього інгібіторного механізму ЦНС уможлиблює неконтрольовану активацію імунних відповідей до такої міри, що вони стають шкідливими для організму [Sternberg E.M., 2006].

РОЗДІЛ 2

ТЕРМІНОВІ ВЕГЕТОТРОПНІ ЕФЕКТИ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ ТА ЇХ НЕЙРО-ЕНДОКРИННО-ІМУННИЙ СУПРОВІД У ПРАКТИЧНО ЗДОРОВИХ ЧОЛОВІКІВ

В попередніх клініко-фізіологічних спостереженнях, результати яких зібрані у монографіях Трускавецької наукової школи [Попович І.Л. та ін., 2005; Гумега М.Д. та ін., 2011; Чебаненко О.І. та ін., 2012], показано, що впродовж 30-60 хв після вживання стандартної дози біоактивної води Нафтуса (БАВН), тобто проміжку часу, який передує їжі, реєструється широкий спектр змін параметрів інтракардіальної, центральної і периферійної гемодинаміки, холекінетики, шлункової і панкреатичної секреції та регуляторних систем – вегетативної і гастроентеро-панкреатичної. Тому ми поставили перед собою мету вивчити термінові вегетотропні ефекти БАВН, їх нейро-ендокринно-імунний супровід та зв'язки.

Під клініко-фізіологічним спостереженням знаходились 32 практично здорових чоловіків віком 26-60 років. В базальному стані оцінювали стан вегетативної регуляції за варіабельністю серцевого ритму [Баевский Р.М. и др., 1984; 2001], користуючись апаратно-програмним комплексом „КардиоЛаб+ВРС” (в-ва “ХАІ-МЕДИКА”, Харків). Практично синхронно реєстрували також електроенцефалограму у 16 уніполярних відведеннях апаратно-програмним комплексом „НейроКом” цього ж виробника. Після цього вимірювали електроопір точок акупунктури P_g(ND), TR(X), VC(AVL) і G8Dg справа і зліва (метод Фолля, прилад серії “Медісса”), які вважаються маркерами стану відповідно нервової, ендокринної і імунної систем, а остання відображує “енергетичну рівновагу” [Самосюк И.З. и др., 1994]. Надалі забирали проби капілярної крові для підрахунку лейкоцитограми і визначення лейкоцитарного індексу адаптації Поповича [2006], та венозної крові - для визначення параметрів фагоцитарної функції нейтрофілів та вмісту в плазмі адаптивних гормонів – кортизолу, тестостерону, трийодтироніну. Застосовано метод твердофазного імуноферментного аналізу з використанням аналізатора “Тесан” (Oesterreich) і відповідних наборів реагентів ЗАТ “Алкор Био” (СПб., РФ) [2000]. Крім того, визначали концентрації натрію і калію (методом полум'яної фотометрії) з обчисленням Na/K-коефіцієнта як маркера мінералокортикоїдної активності, здійснюваної ще одним адаптивним гормоном – альдостероном. Після первинного тестування пацієнт випивав БАВН (3 мл/кг, кімнатної температури), а через 80 хв проводили повторне тестування за аналогічним алгоритмом.

Статистична обробка результатів проведена з використанням пакету програм “Statistica 5.5”.

2.1. Варіанти термінових вегетотропних ефектів, оцінених за стрес-індексом Баєвського, і зв'язки останнього з параметрами варіабельності ритму серця

Згідно з класичною концепцією варіаційної кардіоінтервалометрії [Баевский Р.М. и др., 1984], мода (найчастіший кардіоінтервал) характеризує стан гуморального каналу вегетативної регуляції (циркулюючі катехоламіни, тироїдні і стероїдні гормони тощо), амплітуда моди є маркером симпатичного тону, а варіаційний розмах (ΔX) - маркером вагального тону. Інтегральний стан вегетативного гомеостазу відображує індекс напруження Баєвського: $ИН = A Mo / 2 \cdot Mo \cdot \Delta X$. Згідно з висновками і рекомендаціями Task Force [1996] щодо інтерпретації спектральних компонент ВРС, вагальна активність в основному пов'язана з високочастотною (HF) компонентою. Часові (Time domain) параметри ВРС приблизно кореспондують з HF (RMSSD, pNN₅₀) або із загальною потужністю ВРС (SDNN, HRV TI). Погляди стосовно низькочастотної (LF) компоненти розходяться. В одних дослідженнях йдеться, що LF, виражена у нормалізованих одиницях, є кількісним маркером симпатичних модуляцій; в інших дослідженнях розглядають LF як відображення як симпатичної, так і вагальної активності. Тому відношення LH/HF вважається деякими дослідниками зеркалом симпто-вагального балансу або відображенням симпатичних модуляцій. Фізіологічна інтерпретація дуже низькочастотної (VLF) і вкрай низькочастотної (ULF) компонент ВРС потребує подальшого з'ясування. Існують припущення, що формування коливань в діапазоні 0,007÷0,003 Hz пов'язане з активністю гіпоталамічних центрів супрасегментарної автономної регуляції, котрі генерують ритми, які передаються до серця через симпатичну нервову систему. Припускають зв'язок VLF ритмів з терморегуляцією, здійснюваною гіпоталамусом. Виявлені ритми, асоційовані з коливаннями рівня в крові реніну (0,04 Hz), адреналіну (0,025 Hz), норадреналіну (0,002 Hz), 17-ОКС (0,0019 Hz) [Котельников С.А. и др., 2002]. Існує також припущення, що LF (0,14÷0,06 Hz) компонента пов'язана з функціонуванням барорефлекторного механізму, тоді як VLF (0,06÷0,01 Hz) компонента асоційована зі змінами симпатичної активності [Коркушко О.В. и др., 2009].

Оцінка вегетотропного ефекту БАВН проведена методом прямих різниць між величинами стрес-індексу Баєвського Р.М. [1984] до і через 80 хв після її вживання. З метою візуалізації поліваріантності вегетотропних ефектів БАВН на рис. 2.1. у двовірному просторі відображені індивідуальні величини стрес-індексів (точніше, їх натуральних логарифмів).

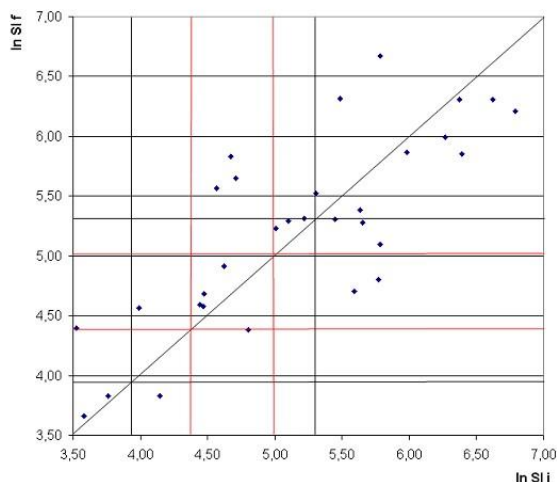


Рис. 2.1. Індивідуальні величини стрес-індексу (SI) у чоловіків до (i, вісь X) і через 80 хв після (f, вісь Y) вживання біоактивної води Нафтуса

Це дає можливість оцінити як характер термінового вегетотропного ефекту (розміщення точки над бісектрисою свідчить за симпатотонічний ефект, а під бісектрисою – за ваготонічний), так і його вираженість (за довжиною вертикального зміщення точки відносно бісектриси).

Видно, що у 18 (56,3%) осіб точки підняті над бісектрисою на $0,07 \div 1,16$ ln од., а у 14 (43,7%) – опущені під нею на $0,07 \div 0,96$ ln од. Якщо вважати зміни стрес-індексу в діапазоні $-0,143 \div +0,150$ ln од. несуттєвими, то вегетотропний ефект БАВН у 8 чоловіків (25,0%) слід кваліфікувати як нейтральний (квазінульовий), у 13 (40,6%) – симпатотонічний, а у 11 (34,4%) – ваготонічний.

Звертає на себе увагу вельми слабка підлеглість вегетотропних ефектів „закона початкового рівня” [Wilder J.F., 1967]. Так, якщо прийняти за ознаку ейтонії спершу запропонований Баєвським Р.М. и др. [1984] діапазон стрес-індексу $50 \div 200$ од. (відповідно $3,91 \div 5,30$ ln од.), то констатуємо, що із 16 осіб з початковою симпатотонією у 13 (81%) стрес-індекс знижується, в тому числі у 5 (31%) до рівня ейтонії, а у всіх трьох ваготоніків – підвищується, що узгоджується із цим законом. Разом з тим, із 13 ейтоніків у 7 (54%) виявлено суттєве підвищення стрес-індексу, в тому числі у 3 (23%) – до рівня симпатотонії, попри очікувані за цим законом двоскеровані зміни в межах ейтонії. При орієнтуванні на звужений діапазон ейтонії [Баєвський Р.М. и др., 2001]: $80 \div 150$ од. ($4,38 \div 5,01$ ln од.) – констатуємо підвищення стрес-індексу у 80% ваготоніків і зниження його у 68% симпатотоніків, знову ж за симпатотонічного зсуву у 7 із 8 ейтоніків, в тому числі у 3 - до рівня симпатотонії.

Отже, в принципі, поліваріантність вегетотропних ефектів БАВН має місце у чоловіків з якісно різним початковим станом вегетативного гомеостазу.

З метою аналізу супутніх змін інших параметрів вегетативної регуляції, а також інших зареєстрованих параметрів ретроспективно було сформовано три групи осіб, підлеглих різним вегетотропним ефектам. Виявлено (табл. 2.1), що ваготонічний ефект БАВН асоціюється зі збільшенням на 30% варіаційного розмаху в поєднанні зі зменшенням на 16% амплітуди моди, а також ваготонічним зсувом на 6% величини моди. Натомість підвищення стрес-індексу як маркер симпатотонічного ефекту БАВН зумовлене підвищенням на 17% амплітуди моди і зменшенням на 23% варіаційного розмаху та симпатотонічним зсувом на 9,5% величини моди. У осіб з нейтральним вегетотропним ефектом БАВН середні прями різниці між кінцевими і початковими величинами згаданих параметрів коливаються навколо нуля.

Аналогічний паттерн спостерігається і стосовно динаміки параметрів ВРС Баєвського, похідних від базових. Зокрема, ваготонічний ефект характеризується зниженням на 34% індексу вегетативного балансу, на 28% - вегетативного показника ритму і на 22% - показника адекватності процесів вегетативної регуляції.

Тут же вважаємо доречним розглянути динаміку триангулярного індекса західних авторів, який зростає на 32%. Природно, що симпатотонічний ефект БАВН асоціюється з протилежними змінами перелічених параметрів, які становлять +68%, +72%, +30% і -21% відповідно, а нейтральний – з квазінульовою динамікою.

Таблиця 2.1. Варіанти термінових вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса у чоловіків, оцінених за параметрами Баєвського ВРС

| Параметр | Ефект | Ваготонічний (n=11) | Симпатотонічний (n=13) | Нейтральний (n=8) |
|--|-------|------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Стрес-індекс Баєвського (АМо/2•Мо•ΔX), од. | П | 402±77 | 175±41 | 207±69 |
| | К | 248±52 | 333±86 | 199±62 |
| | Δ | -154±32* | +158±52* ^v | -8±9 ^{vs} |
| Стрес-індекс Баєвського, ln од. | П | 5,77±0,23 | 4,90±0,21 | 4,91±0,36 |
| | К | 5,26±0,24 | 5,51±0,22 | 4,93±0,33 |
| | Δ | -0,51±0,07* | +0,62±0,10* ^v | +0,02±0,04 ^{vs} |
| Мода (Мо), мс | П | 755±54 | 850±36 | 863±59 |
| | К | 800±52 | 769±38 | 888±72 |
| | Δ | +45±13* | -81±24* ^v | +25±23 ^{vs} |
| Амплітуда моди (АМо), % | П | 63,7±5,7 | 46,1±3,8 | 46,4±3,2 |
| | К | 53,6±5,0 | 54,0±3,6 | 47,4±5,8 |
| | Δ | -10,2±2,3* | +7,9±2,6* ^v | +1,0±1,8 ^{vs} |
| Варіаційний розмах (ΔX), мс | П | 139±17 | 209±19 | 208±33 |
| | К | 181±22 | 159±18 | 199±27 |
| | Δ | +42±10* | -49±11* ^v | -9±9 ^{vs} |
| Індекс вегетативного балансу (АМо/ΔX), од. | П | 568±105 | 286±66 | 314±93 |
| | К | 374±69 | 480±119 | 303±77 |
| | Δ | -194±48* | +195±62* ^v | -11±17 ^{vs} |
| Вегетативний показник ритму (1/Мо•ΔX), од. | П | 11,5±1,5 | 6,8±1,1 | 7,5±1,7 |
| | К | 8,4±1,2 | 11,7±2,9 | 7,3±1,6 |
| | Δ | -3,2±0,6* | +4,9±2,0* ^v | -0,1±0,3 ^{vs} |
| Показник адекватності процесів регуляції (АМо/Мо), од. | П | 91±11 | 56±5 | 58±11 |
| | К | 71±9 | 73±7 | 59±11 |
| | Δ | -20±4* | +17±5* ^v | +1±3 ^{vs} |
| Триангулярний індекс (HRV TI), од. | П | 6,9±0,8 | 10,7±1,3 | 10,3±1,7 |
| | К | 9,1±1,2 | 8,4±1,0 | 9,7±1,6 |
| | Δ | +2,2±0,5* | -2,3±0,8* ^v | -0,6±0,7 ^v |

Примітки:

1. Ефекти БАВН виражені у вигляді прямих різниць (Δ) між кінцевими (К) і початковими (П) величинами параметрів. Значущі ефекти позначені *.
2. Значущі відмінності між змінами параметрів за ваготонічного і симпатотонічного чи нейтрального ефектами позначені ^v, за симпатотонічного і нейтрального ефектами – ^s.

Таблиця 2.2. Супутні зміни часових параметрів ВРС за різних варіантів термінових вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса у чоловіків

| Параметр | Ефект | Ваготонічний (n=11) | Симпатотонічний (n=13) | Нейтральний (n=8) |
|---|-------|------------------------|---------------------------|------------------------|
| Частота серцевих скорочень (HR), уд/хв | П | 79,5±6,5 | 70,9±2,6 | 69,3±4,5 |
| | К | 75,4±5,1 | 77,8±3,9 | 69,6±5,6 |
| | Δ | -4,2±1,4* | +6,9±2,2* ^v | +0,3±1,3 ^{vs} |
| Стандартне відхилення масиву нормальних кардіоінтервалів (SDNN), мс | П | 30±5 | 46±5 | 47±8 |
| | К | 37±5 | 33±4 | 46±8 |
| | Δ | +7±1* | -13±3* ^v | -1±2 ^{vs} |
| Квадратний корінь суми квадратів різниць послідовного ряду кардіоінтервалів (RMSSD), мс | П | 20±5 | 28±5 | 34±9 |
| | К | 24±6 | 21±2 | 37±13 |
| | Δ | +4±1* | -7±3* ^v | +3±4 ^s |
| Коефіцієнт варіації повного масиву кардіоінтервалів (C _v), % | П | 3,8±0,6 | 5,4±0,5 | 5,2±0,7 |
| | К | 4,7±0,7 | 4,3±0,5 | 5,0±0,6 |
| | Δ | +0,9±0,2* | -1,1±0,4* ^v | -0,2±0,2 ^{vs} |
| Доля пар кардіоінтервалів з різницею >50 мс у загальному масиві кардіоін-ів (pNN ₅₀), % | П | 5,4±4,6 | 7,5±3,6 | 16,1±7,3 |
| | К | 7,0±4,8 | 3,3±1,5 | 16,6±8,6 |
| | Δ | +1,6±0,5* | -4,3±3,2* | +0,6±2,1 |

Стосовно супутніх змін часових параметрів ВРС виявлено (табл. 2.2), що ваготонічний ефект супроводжується зниженням на 5% частоти серцевих скорочень в поєднанні з підвищенням параметру SDNN на 23%, RMSSD – на 20%, C_v – на 24%, pNN50 – на 30%. Альтернативний вегетотропний ефект БАВН характеризується протилежними змінами часових параметрів ВРС: відповідно +10%, -28%, -25%, -20% і -57%, а нейтральний – відсутністю значущої динаміки.

Аналіз супутніх змін спектральних параметрів ВРС свідчить (табл. 2.3), що сумарна потужність спектру за ваготонічного ефекту БАВН зростає на 53%, за рахунок, головним чином, низькочастотної компоненти (LF) ВРС (+82%), тоді як приріст потужності дуже низькочастотної (VLF) компоненти становить 42%, а високочастотної (HF) компоненти – незначущий, за відсутності змін вкрай низькочастотної (ULF) компоненти ВРС.

Натомість симпатотонічний ефект супроводжується зниженням сумарної потужності спектру на 49%, при цьому максимальний внесок у таку динаміку дає VLF компонента (-59%), переважаючи такий LF компоненти (-40%), знову ж за незначущості змін HF компоненти і відсутності динаміки ULF компоненти.

За нейтрального вегетотропного ефекту БАВН зміни як сумарної потужності спектру, так і окремих його компонент практично відсутні (ULF і VLF), або незначущі (LF і HF).

Саме тут доречно проаналізувати динаміку ще одного інтегрального параметра Баєвського – показника активності регуляторних систем (ПАРС), який розраховується на основі низки класичних, часових і спектральних параметрів ВРС. Природно, що ПАРС за ваготонічного ефекту зачуже знижується, а за симпатотонічного – підвищується, не змінюючись за нейтрального ефекту БАВН.

Таблиця 2.3. Супутні зміни спектральних параметрів ВРС за різних варіантів термінових вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса у чоловіків

| Параметр | Ефект | Ваготонічний (n=11) | Симпатотонічний (n=13) | Нейтральний (n=8) |
|---|-------|------------------------|---------------------------|-----------------------|
| Сумарна потужність (TP) спектру варіабельності ритму серця (ВРС), мс ² | П | 1044±339 | 2406±551 | 2534±736 |
| | К | 1598±485 | 1225±290 | 2497±843 |
| | Δ | +554±167* | -1182±327* ^v | -38±220 ^{vs} |
| Потужність спектру вкрай низькочастотної компоненти ВРС (ULF), мс ² | П | 31±11 | 129±64 | 164±41 |
| | К | 39±20 | 92±38 | 191±141 |
| | Δ | +9±14 | -38±50 | +27±118 |
| Потужність спектру дуже низькочастотної компоненти ВРС (VLF), мс ² | П | 357±71 | 1154±328 | 850±220 |
| | К | 507±112 | 475±109 | 756±203 |
| | Δ | +150±59* | -680±269* ^v | -94±189 |
| Потужність спектру низькочастотної компоненти ВРС (LF), мс ² | П | 369±124 | 658±146 | 779±236 |
| | К | 670±192 | 397±83 | 606±145 |
| | Δ | +302±110* | -261±119* ^v | -173±120 ^v |
| Потужність спектру високочастотної компоненти ВРС (HF), мс ² | П | 287±192 | 465±191 | 741±380 |
| | К | 381±250 | 261±79 | 944±646 |
| | Δ | +94±59 | -204±130 ^v | +203±288 |
| Показник активності регуляторних систем (ПАРС), од. | П | 5,5±0,8 | 2,6±0,5 | 3,6±0,7 |
| | К | 4,1±0,8 | 4,3±0,9 | 3,8±0,9 |
| | Δ | -1,4±0,5* | +1,7±0,8* ^v | +0,2±0,4 ^v |

На наступному етапі аналізу розглянемо кореляційні зв'язки між класичними параметрами ВРС Баєвського і часовими і спектральними параметрами ВРС.

Як видно на табл. 2.4, в базальному стані класичний індикатор вагальних регуляторних впливів – варіаційний розмах (ΔX) – дуже сильно прямо корелює з триангулярним індексом (HRVTI) і SDNN та сильно прямо – з TP, C_v , RMSSD, LF, HF і VLF, і лише помірно - з ULF, тобто перелічені параметри теж є вагальними корелятами. Натомість амплітуда моди (АМо) - класичний індикатор симпатичних регуляторних впливів – корелює з цими ж параметрами ВРС інверсно і дещо слабше, що зумовлено дуже тісним інверсним зв'язком між АМо і ΔX ($r=-0,91$). Мода (Мо), будучи помірно і протилежним чином пов'язаною з ΔX ($r=0,44$) і АМо ($r=-0,51$), корелює з часовими і спектральними параметрами ВРС прямо помірно.

Стрес-індекс Баєвського (СІБ), точніше його натуральний логарифм, корелює з часовими і спектральними параметрами ВРС практично аналогічно з ΔX за силою, але протилежним – інверсним – чином. Інформативність інших інтегральних індексів Баєвського, судячи за коефіцієнтами кореляції, поступається СІБ. Не несе суттєвої додаткової інформації і ПАРС, тісно пов'язаний з СІБ.

Таблиця 2.4. Матриця кореляційних зв'язків між початковими параметрами Басвського і часовими та спектральними параметрами ВРС у чоловіків

| r | СІБ | ln СІБ | Мо | АМо | ΔX | АМо/ΔX | 1/Мо•ΔX | АМо/Мо |
|-------------------|-------|--------|-------|-------|-------|--------|---------|--------|
| HR | 0,54 | 0,58 | -0,94 | 0,44 | -0,40 | 0,32 | 0,63 | 0,78 |
| SDNN | -0,79 | -0,93 | 0,52 | -0,90 | 0,93 | -0,81 | -0,80 | -0,79 |
| C _v | -0,69 | -0,78 | 0,14 | -0,82 | 0,86 | -0,78 | -0,67 | -0,58 |
| RMSSD | -0,63 | -0,79 | 0,54 | -0,75 | 0,77 | -0,62 | -0,66 | -0,72 |
| pNN ₅₀ | -0,49 | -0,69 | 0,39 | -0,65 | 0,69 | -0,49 | -0,52 | -0,59 |
| HRVTI | -0,77 | -0,93 | 0,50 | -0,89 | 0,94 | -0,80 | -0,80 | -0,77 |
| TP | -0,69 | -0,88 | 0,55 | -0,84 | 0,88 | -0,70 | -0,72 | -0,74 |
| ULF | -0,40 | -0,55 | 0,47 | -0,49 | 0,51 | -0,40 | -0,44 | -0,45 |
| VLF | -0,56 | -0,71 | 0,54 | -0,66 | 0,68 | -0,56 | -0,60 | -0,61 |
| LF | -0,61 | -0,72 | 0,33 | -0,71 | 0,74 | -0,65 | -0,61 | -0,59 |
| HF | -0,48 | -0,67 | 0,35 | -0,64 | 0,69 | -0,48 | -0,51 | -0,56 |
| ПАРС | 0,92 | 0,77 | -0,39 | 0,79 | -0,71 | 0,90 | 0,89 | 0,77 |

Примітка: для вибірки з n=32 критична величина |r| при p<0,05 - ≥0,35, при p<0,01 - ≥0,46, при p<0,001 - ≥0,58.

Канонічний кореляційний зв'язок між трьома класичними параметрами ВРС Басвського (ΔX, АМо і Мо), з одного боку, і часовими та спектральними параметрами ВРС – з іншого боку, виявляється дуже тісним: R=0,976; R²=0,953; χ²₍₂₇₎=128; p<10⁻⁶ (рис. 2.2).

При цьому канонічний радикал класичних параметрів ВРС представлений інверсним чином амплітудою моди (r=-0,91) та прямим чином – варіаційним розмахом (r=0,88) і модою (r=0,80). Натомість факторну структуру часових і спектральних параметрів ВРС формують (в порядку зменшення факторних навантажень): SDNN (r=0,91), TP (r=0,88), RMSSD (r=0,80), VLF (r=0,74), LF (r=0,68), C_v (r=0,67), pNN₅₀ (r=0,67), HF (r=0,64) і ULF (r=0,59).

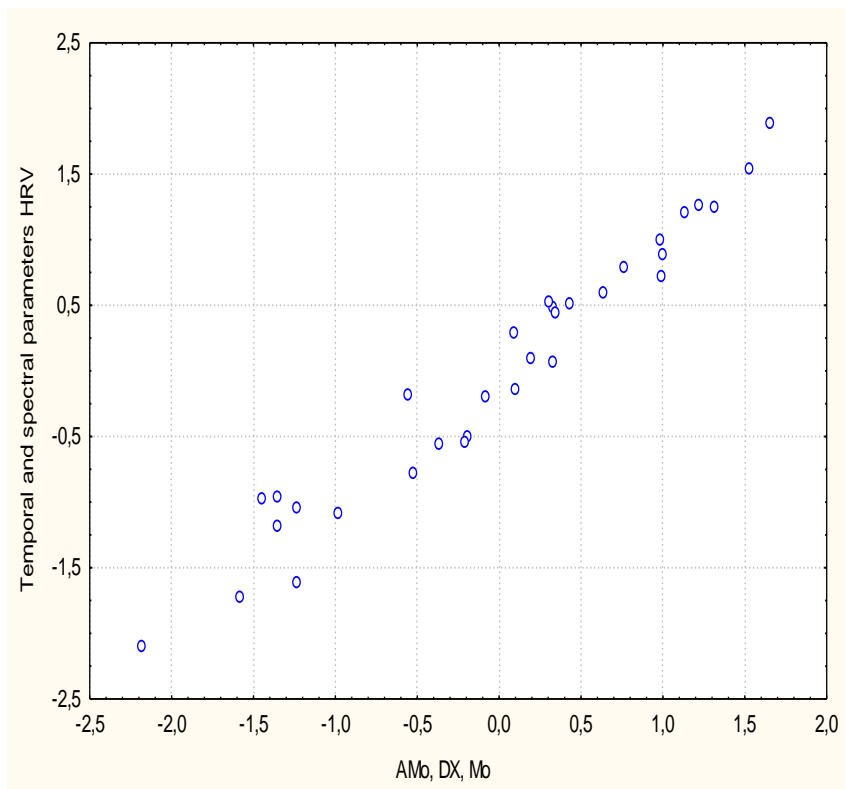


Рис. 2.2. Канонічний кореляційний зв'язок між початковими параметрами ВРС Басвського (вісь X) і часовими та спектральними параметрами ВРС (вісь Y) у чоловіків

Отже, в базальному стані класичні параметри ВРС Басвського і часові та спектральні параметри ВРС взаємодетерміновані на 95,3%.

Як же пов'язані між собою зміни цих двох констеляцій ВРС, зумовлені вживанням БАВН? Як видно на табл. 2.5, зі змінами часових та спектральних параметрів найтісніше пов'язані зміни саме

натурального логарифму СІБ. Це стосується, передовсім, HRVTI, SDNN і C_v , меншою мірою – TP, LF і VLF. Аналогічний паттерн зв'язків виявлено і для АМо та інверсний – для ΔX .

Таблиця 2.5. Матриця кореляційних зв'язків між змінами внаслідок дії біоактивної води Нафтуса параметрів Басвського і часових та спектральних параметрів у чоловіків

| r | СІБ | ln СІБ | Мо | АМо | ΔX | АМо/ ΔX | 1/Мо $\cdot\Delta X$ | АМо/Мо |
|-------------------|-------|--------|-------|-------|------------|-----------------|----------------------|--------|
| HR | 0,61 | 0,66 | -0,87 | 0,55 | -0,51 | 0,48 | 0,53 | 0,78 |
| SDNN | -0,44 | -0,79 | 0,69 | -0,76 | 0,70 | -0,42 | -0,30 | -0,74 |
| C_v | -0,44 | -0,74 | 0,36 | -0,74 | 0,77 | -0,42 | -0,28 | -0,68 |
| RMSSD | -0,26 | -0,40 | 0,75 | -0,37 | 0,14 | -0,23 | -0,20 | -0,45 |
| pNN ₅₀ | -0,12 | -0,26 | 0,62 | -0,22 | 0,05 | -0,10 | -0,09 | -0,31 |
| HRVTI | -0,46 | -0,80 | 0,49 | -0,76 | 0,78 | -0,47 | -0,35 | -0,69 |
| TP | -0,32 | -0,67 | 0,69 | -0,63 | 0,57 | -0,31 | -0,23 | -0,59 |
| ULF | -0,04 | -0,18 | 0,16 | -0,13 | 0,20 | -0,06 | -0,03 | -0,08 |
| VLF | -0,23 | -0,52 | 0,39 | -0,48 | 0,56 | -0,23 | -0,16 | -0,40 |
| LF | -0,31 | -0,53 | 0,33 | -0,55 | 0,53 | -0,29 | -0,22 | -0,54 |
| HF | -0,07 | -0,17 | 0,58 | -0,15 | -0,09 | -0,06 | -0,07 | -0,22 |
| ПАРС | 0,73 | 0,69 | -0,36 | 0,54 | -0,68 | 0,70 | 0,61 | 0,63 |

Свою чергою, зміни АМо і ΔX тісно інверсно корелюють між собою ($r=-0,71$). Натомість динаміка моди, помірно корелюючи зі змінами АМо ($r=-0,55$) і ΔX ($r=0,40$), пов'язана, на відміну від них, з динамікою RMSSD, pNN₅₀ і HF, а також зі змінами SDNN і TP. У підсумку канонічна кореляція між змінами двох констеляцій параметрів виявляється майже такою ж дуже сильною, як і між їх початковими станами: $R=0,923$; $R^2=0,852$; $\chi^2_{(24)}=86$; $p<10^{-6}$ (рис. 2.3).

В даному випадку канонічний радикал динаміки класичних параметрів ВРС репрезентований інверсним чином змінами амплітуди моди ($r=-0,91$) та прямим чином – варіаційного розмаху ($r=0,84$) і моди ($r=0,76$). З іншого боку, радикал динаміки часових і спектральних параметрів отримує позитивні факторні навантаження від змін SDNN ($r=0,93$), C_v ($r=0,82$), TP ($r=0,81$), VLF ($r=0,74$), LF ($r=0,61$), RMSSD ($r=0,53$), pNN₅₀ ($r=0,37$) і HF ($r=0,27$).

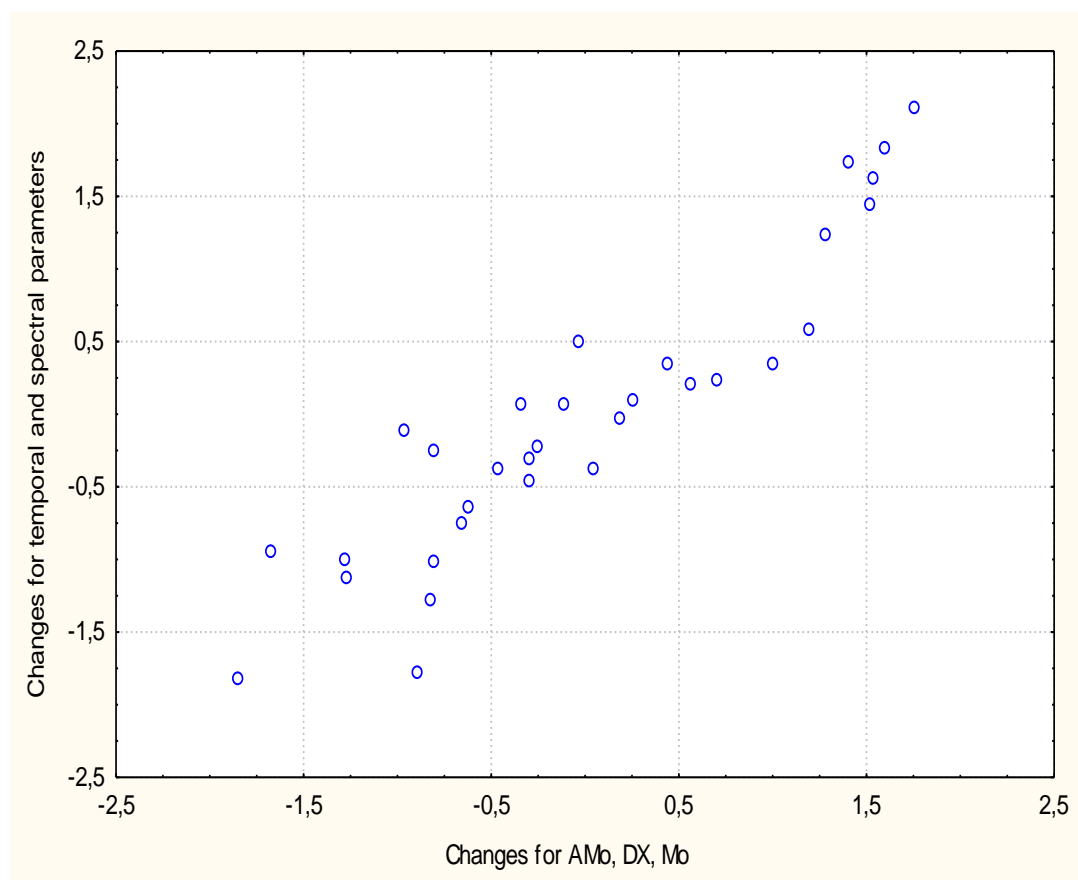


Рис. 2.3. Канонічний кореляційний зв'язок між змінами внаслідок дії біоактивної води Нафтуса параметрів Басвського (вісь X) і часових та спектральних параметрів ВРС (вісь Y) у чоловіків

Отже, зміни класичних параметрів ВРС Баєвського і часових та спектральних параметрів ВРС взаємодетерміновані на 85,2%. Це дає підстави на наступних етапах аналізу отриманих результатів обмежитись використанням лише класичних параметрів ВРС Баєвського.

2.2. Супутні зміни ендокринних параметрів за різних варіантів термінових вегетотропних ефектів БАВН

При аналізі супутніх змін ендокринних параметрів виявлено (табл. 2.6), що ваготонічний ефект БАВН супроводжується вельми значним (на 34%) підвищенням рівня в плазмі тестостерону. Підвищення мінералокортикоїдної активності, оціненої за Na/K-коефіцієнтом плазми, становить всього 5%, але воно статистично значуще, і проявляється зниженням на 5% рівня калію за відсутності закономірних змін рівня натрію. Позаяк при цьому рівень кортизолу, який володіє незначною мінералокортикоїдною активністю, практично не змінюється, підвищення Na/K-коефіцієнту плазми зумовлене, мабуть, альдостероном. На користь такого припущення свідчить факт, що за симпатотонічного ефекту тенденція до зниження мінералокортикоїдної активності поєднується з тенденцією до підвищення кортизолемії. При цьому рівень тестостеронемії закономірно не змінюється. За нейтрального вегетотропного ефекту БАВН зміни тестостерону, кортизолу і мінералокортикоїдної активності незакономірні, хоч і можна відзначити тенденції до росту. Натомість рівень трийодтироніну не проявляє навіть тенденцій до змін за жодного вегетотропного ефекту БАВН.

В базальному стані виявлено помірні прямі зв'язки вагального тонузу з рівнями в плазмі тестостерону ($r=0,38$) і натрію ($r=0,46$), моди – з трийодтироніном ($r=0,44$), тестостероном ($r=0,41$) і калієм ($r=0,38$), а також інверсні зв'язки моди з кортизолом ($r=-0,33$) і мінералокортикоїдною активністю ($r=-0,48$) та симпатичного тонузу з тестостероном ($r=-0,36$) і натрієм ($r=-0,33$). У підсумку канонічна кореляція між вегетативним і ендокринним статусами виявляється вельми значною: $R=0,663$; $R^2=0,440$; $\chi^2_{(12)}=24$; $p=0,018$ (рис. 2.4).

Таблиця 2.6. Супутні зміни ендокринних параметрів за різних варіантів термінових вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса у чоловіків

| Параметр | Ефект | Ваготонічний (n=11) | Симпатотонічний (n=13) | Нейтральний (n=8) |
|--|-------|------------------------|---------------------------|-------------------------|
| Тестостерон, нМ/л | П | 21,8±2,5 | 24,8±2,5 | 19,8±3,3 |
| | К | 29,2±3,1 | 26,9±1,9 | 23,2±3,4 |
| | Δ | +7,4±2,0* | +2,1±2,0 | +3,4±4,4 |
| Трийодтиронін, нМ/л | П | 2,34±0,21 | 1,87±0,08 | 2,15±0,17 |
| | К | 2,36±0,18 | 1,88±0,06 | 2,12±0,15 |
| | Δ | +0,02±0,04 | +0,01±0,07 | -0,03±0,11 |
| Кортизол, нМ/л | П | 681±118 | 601±82 | 382±56 |
| | К | 696±150 | 663±84 | 462±85 |
| | Δ | +15±139 | +62±71 | +80±92 |
| Натрій, мм/л | П | 134,1±0,7 | 136,4±1,1 | 136,4±1,9 |
| | К | 134,2±1,0 | 134,8±1,1 | 135,4±2,6 |
| | Δ | +0,1±0,8 | -1,6±1,2 | -1,0±2,6 |
| Калій, мм/л | П | 3,37±0,17 | 3,20±0,07 | 3,40±0,11 |
| | К | 3,21±0,15 | 3,28±0,10 | 3,24±0,10 |
| | Δ | -0,16±0,07* | +0,08±0,07 ^v | -0,16±0,09 ^s |
| Мінералокортикоїдна активність (Na/K), од. | П | 40,8±2,0 | 42,9±1,0 | 40,4±1,2 |
| | К | 42,9±2,2 | 41,4±1,1 | 42,1±1,4 |
| | Δ | +2,1±1,0* | -1,5±0,8 ^v | +1,7±0,9 ^s |

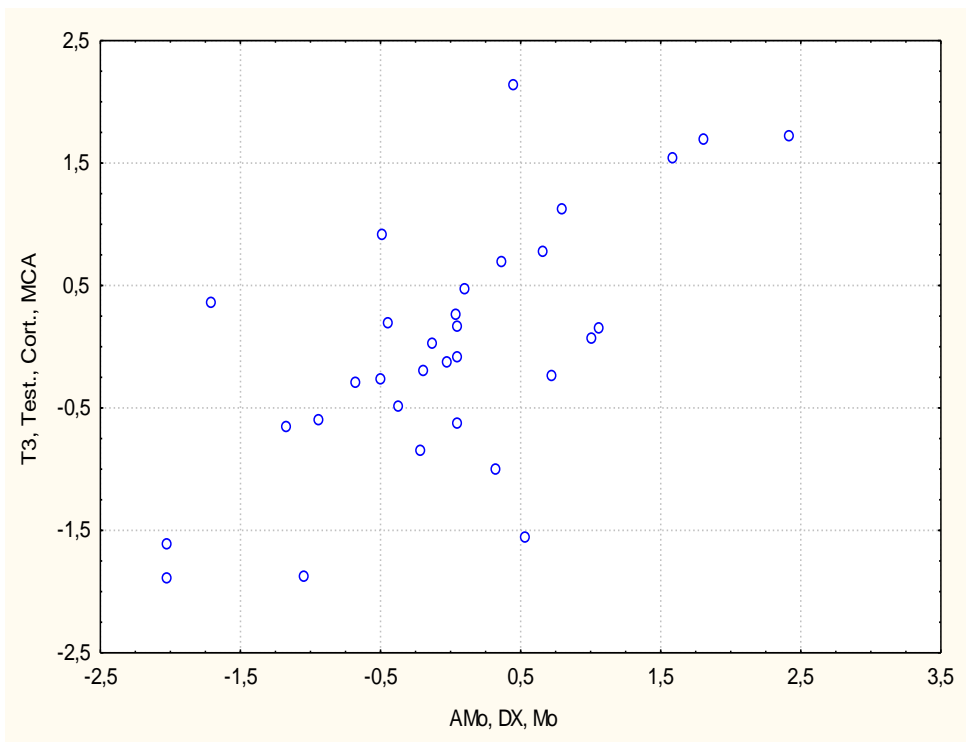


Рис. 2.4. Канонічний кореляційний зв'язок між параметрами Басвського ВРС (вісь X) і ендокринними параметрами (вісь Y) у чоловіків

Зміни внаслідок вживання БАВН мінералокортикоїдної активності (МСА) пов'язані помірно прямо зі змінами вагального тону (r=0,51) і інверсно – зі змінами симпатичного тону (r=-0,41). Залежність, візуалізована на рис. 2.5, описується рівнянням множинної регресії:

$$dMCA = 0,756 - 0,026 \cdot dAMo + 0,028 \cdot dDX$$

$$R = 0,51; R^2 = 0,26; F_{(2,3)} = 5,2; p = 0,012.$$

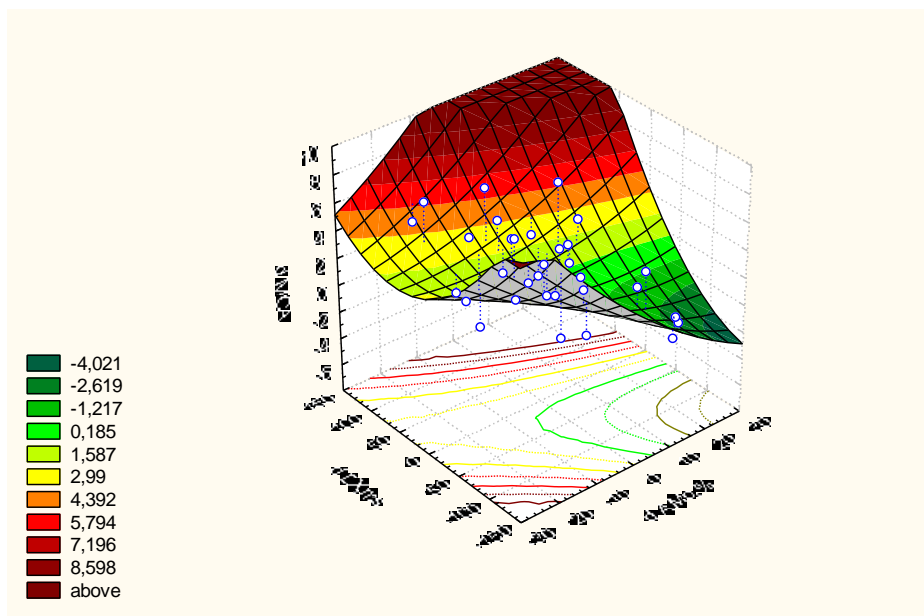


Рис. 2.5. Залежність змін внаслідок дії біоактивної води Нафтуса мінералокортикоїдної активності (вісь Z) від змін амплітуди моди (вісь X) і варіаційного розмаху (вісь Y) у чоловіків

Отже, судячи за коефіцієнтом детермінації R^2 , зумовлені БАВН реципрокні зміни вагальних і симпатичних регуляторних впливів на 26% визначають (детермінують) супутні зміни мінералокортикоїдної активності.

Динаміка рівня в плазмі тестостерону пов'язана значуще прямо зі змінами лише гуморального каналу вегетативної регуляції, представленого модою ($r=0,40$), можна відзначити також слабкий інверсний зв'язок з динамікою симпатичного тонузу ($r=-0,24$).

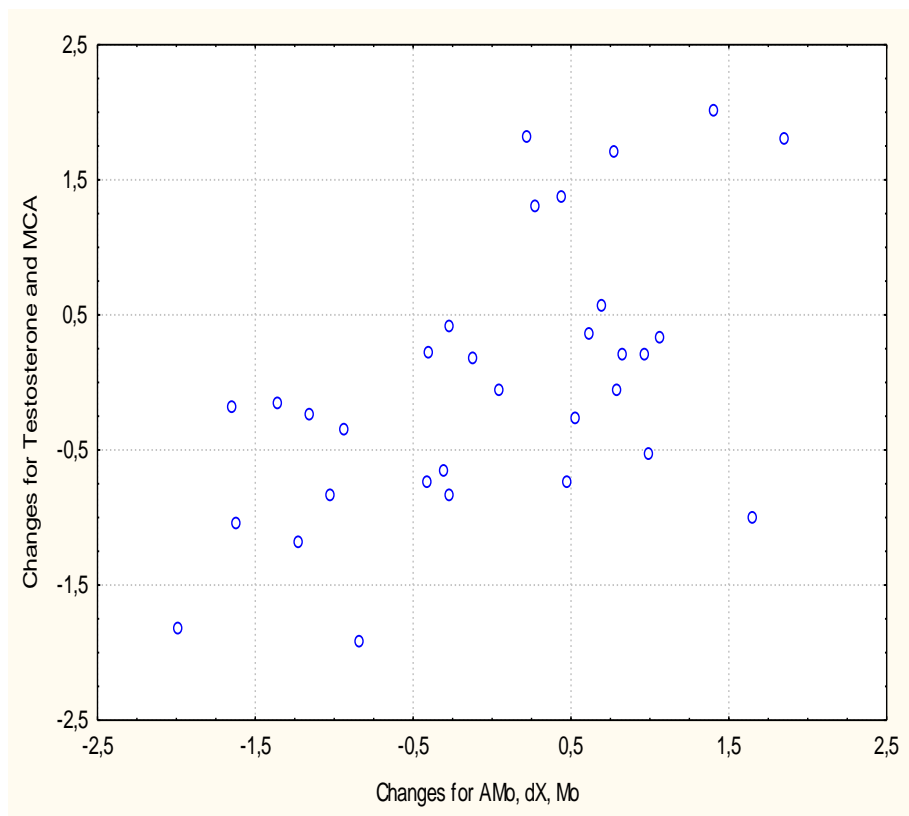


Рис. 2.6. Канонічний кореляційний зв'язок між змінами внаслідок дії біоактивної води Нафтуса параметрів Басвського (вісь X) і ендокринних параметрів (вісь Y) у чоловіків

Канонічна ж кореляція між вегетотропними ефектами БАВН, з одного боку, і супутніми змінами рівнів в плазмі тестостерону та мінералокортикоїдної активності – з іншого боку, виявляється вельми значною: $R=0,57$; $R^2=0,33$; $\chi^2_{(6)}=14$; $p=0,029$ (рис. 2.6).

При цьому канонічний радикал вегетотропних ефектів формується факторними навантаженнями від змін вагального ($r=0,89$) і симпатичного ($r=-0,82$) тонусів та гуморального каналу ($r=0,77$), а радикал ендокринних ефектів – від змін мінералокортикоїдної активності ($r=0,86$) і тестостеронемії ($r=0,53$).

2.3. Супутні зміни імунних параметрів за різних варіантів термінових вегетотропних ефектів БАВН

Взявши в якості імунних маркерів параметри лейкоцитограми крові і фагоцитарної функції нейтрофілів, ми виявили (табл. 2.7), що ваготонічний ефект БАВН супроводжується зниженням на 12% відносного вмісту в крові моноцитів, натомість симпатотонічний ефект асоціюється з незначним (+8%), але статистично значущим підвищенням рівня цього елемента лейкоцитограми крові, за відсутності змін у випадках нейтрального вегетотропного ефекту БАВН. Такі ж різноскеровані зсуви, але лише у вигляді тенденцій, відбуваються з боку паличкоядерних нейтрофілів (ПЯН). Натомість сегментоядерні нейтрофіли (СЯН) проявляють протилежні тенденції до змін. Проте, на відміну від моноцитів, вміст обидвох форм нейтрофілів за нейтрального ефекту БАВН проявляє такі ж тенденції до змін, як і за симпатотонічного ефекту. Разом з тим, вміст ні лімфоцитів, ні еозинофілів закономірно не змінюється за жодного вегетотропного ефекту БАВН.

Скринінг кореляційних зв'язків в базальному стані виявив значну пряму кореляцію гуморального каналу з рівнем СЯН ($r=0,57$) і інверсну – з рівнем моноцитів ($r=-0,52$), а також помірну інверсну кореляцію з рівнями ПЯН ($r=-0,32$), еозинофілів ($r=-0,30$) і лімфоцитів ($r=-0,26$). Вагальний тонус аналогічним чином корелює з моноцитами ($r=-0,64$), СЯН ($r=0,45$) і ПЯН ($r=-0,32$), тоді як симпатичний тонус пов'язаний з цими ж параметрами протилежним чином (величина r становить 0,61; -0,43 і 0,31 відповідно).

Таблиця 2.7. Супутні зміни параметрів лейкоцитограми крові за різних варіантів термінових вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса у чоловіків

| Параметр | Ефект | Ваготонічний (n=11) | Симпатотонічний (n=13) | Нейтральний (n=8) |
|--|-------|------------------------|---------------------------|-------------------------|
| Лімфоцити, % | П | 29,3±1,5 | 28,3±0,7 | 28,3±1,6 |
| | К | 29,9±1,6 | 28,3±0,6 | 29,5±0,9 |
| | Δ | +0,6±0,9 | 0,0±0,5 | +1,2±0,7 |
| Моноцити, % | П | 8,2±0,4 | 6,5±0,4 | 6,2±0,4 |
| | К | 7,2±0,3 | 7,0±0,3 | 6,3±0,3 |
| | Δ | -1,0±0,3 | +0,5±0,2 ^v | +0,1±0,2 ^v |
| Еозинофіли, % | П | 3,8±0,2 | 3,8±0,2 | 3,5±0,3 |
| | К | 3,8±0,2 | 3,7±0,2 | 3,8±0,3 |
| | Δ | 0,0±0,2 | -0,1±0,2 | +0,3±0,3 |
| Паличкоядерні нейтрофіли, % | П | 5,5±1,3 | 6,3±1,1 | 6,0±1,3 |
| | К | 4,2±1,0 | 7,6±1,0 | 7,6±1,2 |
| | Δ | -1,3±1,0 | +1,3±0,9 ^v | +1,6±1,0 ^v |
| Сегментоядерні нейтрофіли, % | П | 53,2±1,8 | 55,2±1,3 | 56,0±2,9 |
| | К | 54,8±1,6 | 53,5±1,5 | 53,8±1,6 |
| | Δ | +1,6±1,5 | -1,7±1,2 | -3,2±1,7 ^v |
| Лейкоцитарний індекс адаптації Поповича, ln од. | П | 0,94±0,16 | 1,24±0,11 | 1,25±0,14 |
| | К | 1,01±0,13 | 0,90±0,13 | 1,18±0,10 |
| | Δ | +0,07±0,09 | -0,34±0,10* ^v | -0,07±0,08 ^s |

Аналіз зв'язків між змінами параметрів вегетативної регуляції і лейкоцитограми виявив помірну інверсну залежність динаміки моноцитозу від динаміки вагального тону (r=-0,51) і моди (r=-0,38) та пряму залежність – від динаміки симпатичного тону (r=0,40). Ця залежність, візуалізована на рис. 2.7, описується рівнянням:

$$dMon = -0,176 + 0,006 \cdot dAMo - 0,008 \cdot d\Delta X$$

$$R = 0,52; R^2 = 0,27; F_{(2,3)} = 5,2; p = 0,011.$$

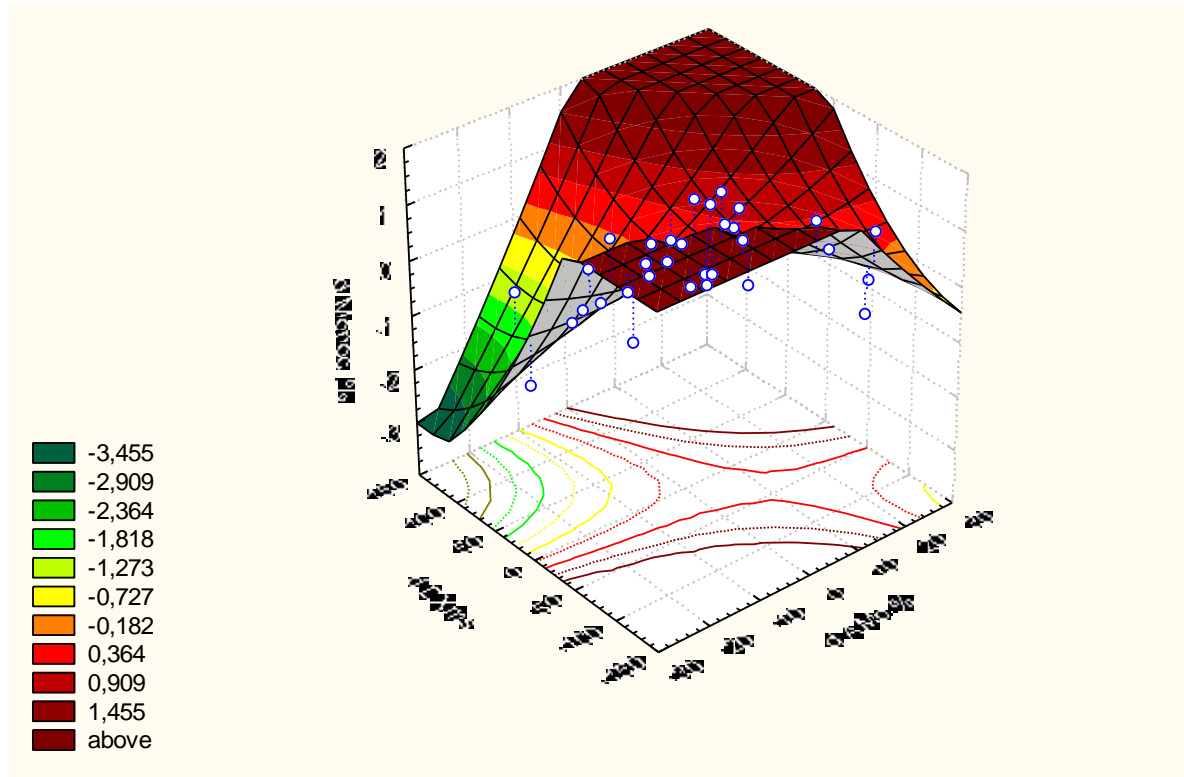


Рис. 2.7. Залежність змін внаслідок дії біоактивної води Нафтуса вмісту в крові моноцитів (вісь Z) від змін амплітуди моди (вісь X) і варіаційного розмаху (вісь Y) у чоловіків

Ще тісніше динаміка моноцитозу пов'язана з динамікою натурального логарифму стрес-індексу Баєвського (рис. 2.8).

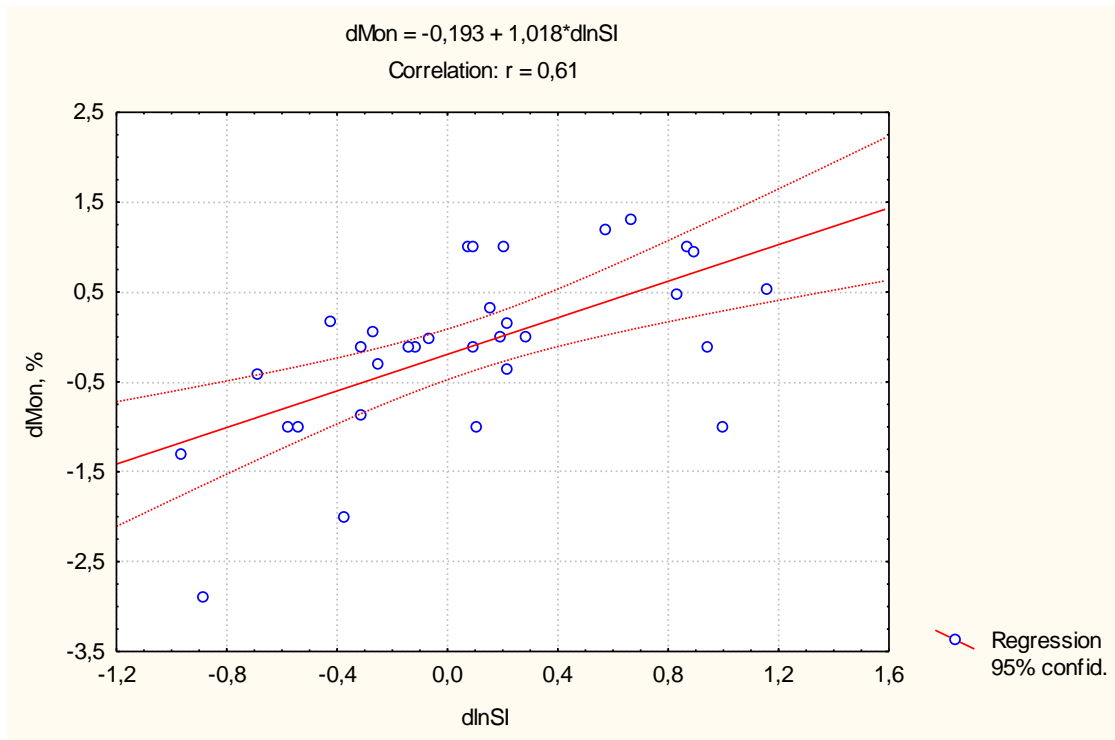


Рис. 2.8. Залежність змін внаслідок дії біоактивної води Нафтуса вмісту в крові моноцитів (вісь Y) від змін стрес-індексу Басвського (вісь X) у чоловіків

Зміни рівня ПЯН (BNN), як і моноцитів, пов'язані прямо зі змінами АМо ($r=0,54$) та інверсно – зі змінами Мо ($r=-0,41$) і ΔX ($r=-0,41$). Приводимо ілюстрацію (рис. 2.9) і рівняння регресії:

$$dBNN = 0,444 + 0,132 \cdot dAMo - 0,006 \cdot dMo$$

$$R = 0,56; R^2 = 0,31; F_{(2,3)} = 6,6; p = 0,004.$$

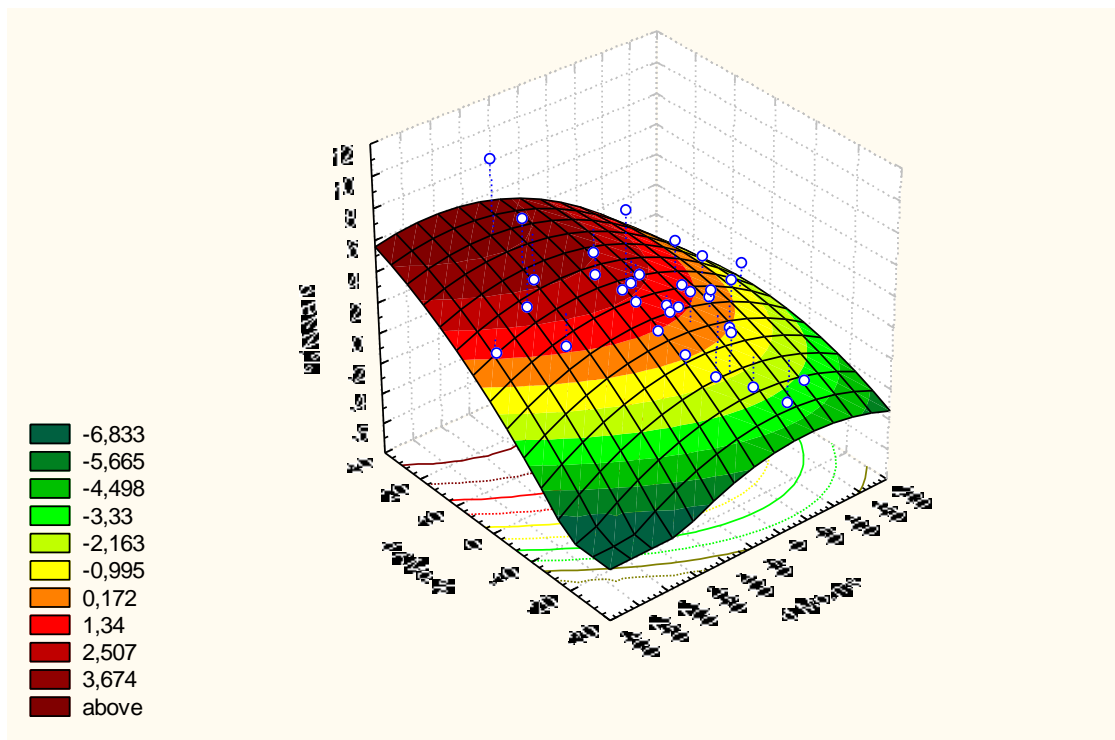


Рис. 2.9. Залежність змін внаслідок дії біоактивної води Нафтуса вмісту в крові паличкоядерних нейтрофілів (вісь Z) від змін моди (вісь X) і амплітуди моди (вісь Y) у чоловіків

Натомість детермінація динаміки ПЯН (SNN) динамікою параметрів вегетативної регуляції здійснюється протилежним чином: відповідні величини r складають $-0,45$; $0,33$ і $0,31$. Залежність, відображена на рис.10, описується рівнянням:

$$dSNN = -0,84 - 0,17 \cdot dAMo + 0,0067 \cdot dMo$$

$$R = 0,46; R^2 = 0,21; F_{(2,3)} = 3,9; p = 0,03.$$

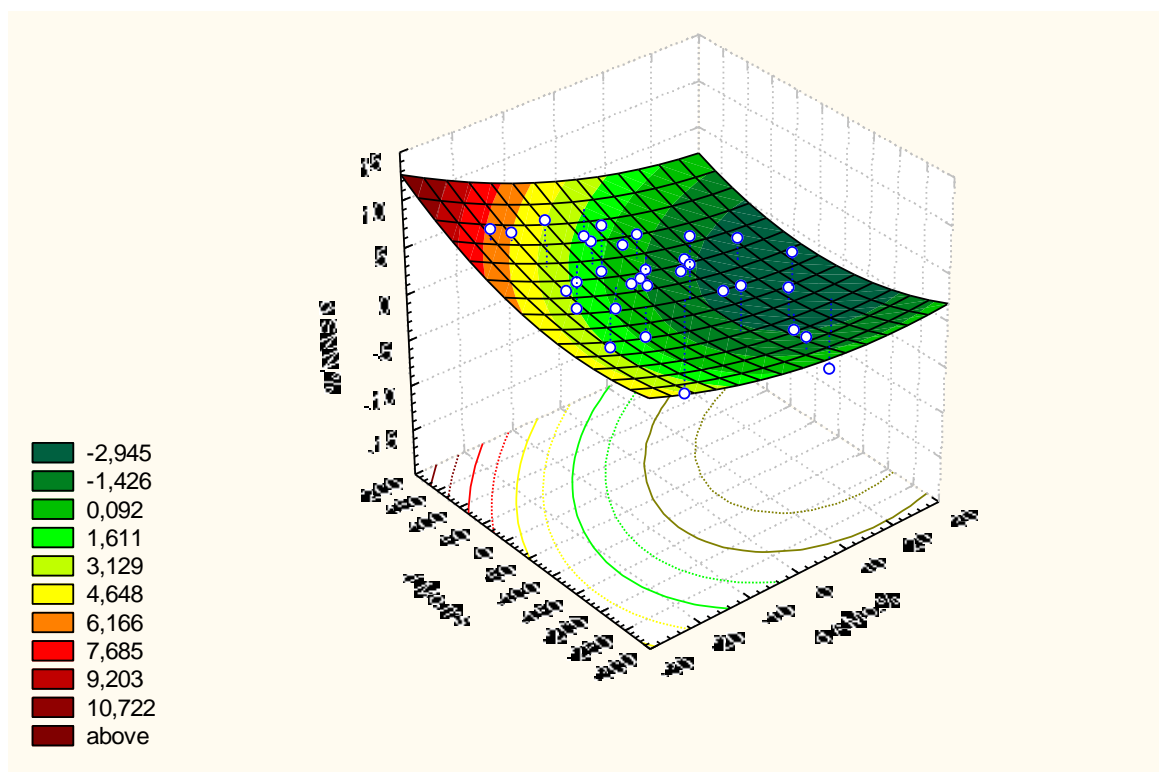


Рис. 2.10. Залежність змін внаслідок дії біоактивної води Нафтуса вмісту в крові сегментоядерних нейтрофілів (вісь Z) від змін амплітуди моди (вісь X) і моди (вісь Y) у чоловіків

Стосовно супутніх змін параметрів фагоцитарної функції нейтрофілів виявлено (табл. 2.8), що ваготонічний ефект БАВН супроводжується незначним, але статистично значущим підвищенням активності фагоцитозу за відсутності змін його інтенсивності і завершеності. Натомість симпатотонічний ефект асоціюється з пригніченням на 6% індексу кілінгу мікробів, не впливаючи ні на мікробне число, ні на фагоцитарний індекс. За нейтрального вегетотропного ефекту БАВН жоден із трьох параметрів фагоцитарної функції нейтрофілів закономірно не змінюється.

Таблиця 2.8. Супутні зміни параметрів фагоцитарної функції нейтрофілів за різних варіантів термінових вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса у чоловіків

| Параметр | Ефект | Ваготонічний (n=11) | Симпатотонічний (n=13) | Нейтральний (n=8) |
|--|-------|------------------------|---------------------------|----------------------|
| Активність фагоцитозу: фагоцитарний індекс, % | П | 82,0±1,8 | 83,0±1,2 | 82,7±1,9 |
| | К | 84,3±1,5 | 83,2±1,1 | 84,4±0,7 |
| | Δ | +2,3±1,1* | +0,2±0,4 | +1,7±1,5 |
| Інтенсивність фагоцитозу: мікробне число, мікробів/фагоцит | П | 17,4±1,4 | 15,2±1,0 | 12,7±1,1 |
| | К | 16,2±0,8 | 15,2±0,7 | 12,8±1,1 |
| | Δ | -1,2±1,1 | 0,0±0,5 | +0,1±1,0 |
| Завершеність фагоцитозу: індекс кілінгу мікробів, % | П | 37,8±4,5 | 43,9±3,0 | 43,5±4,1 |
| | К | 37,8±4,4 | 41,2±3,1 | 43,2±4,7 |
| | Δ | 0,0±2,3 | -2,7±1,3* | -0,3±2,1 |

При цьому лише індекс кілінгу мікробів нейтрофілами (ІКН) значуще корелює з параметрами вегетативної регуляції: модою ($r=0,77$) і АМо ($r=-0,38$). Сказане стосується і динаміки параметрів фагоцитозу: лише зміни індексу кілінгу пов'язані помірно зі змінами моди ($r=0,42$) і слабо – зі змінами АМо ($r=-0,25$). Ця залежність, відображена на рис. 2.11, описується рівнянням:

$$dIKN = -0,87 - 0,016 \cdot dAMo + 0,029 \cdot dMo$$

$$R = 0,42; R^2 = 0,18; F_{(2,3)} = 3,1; p = 0,06.$$

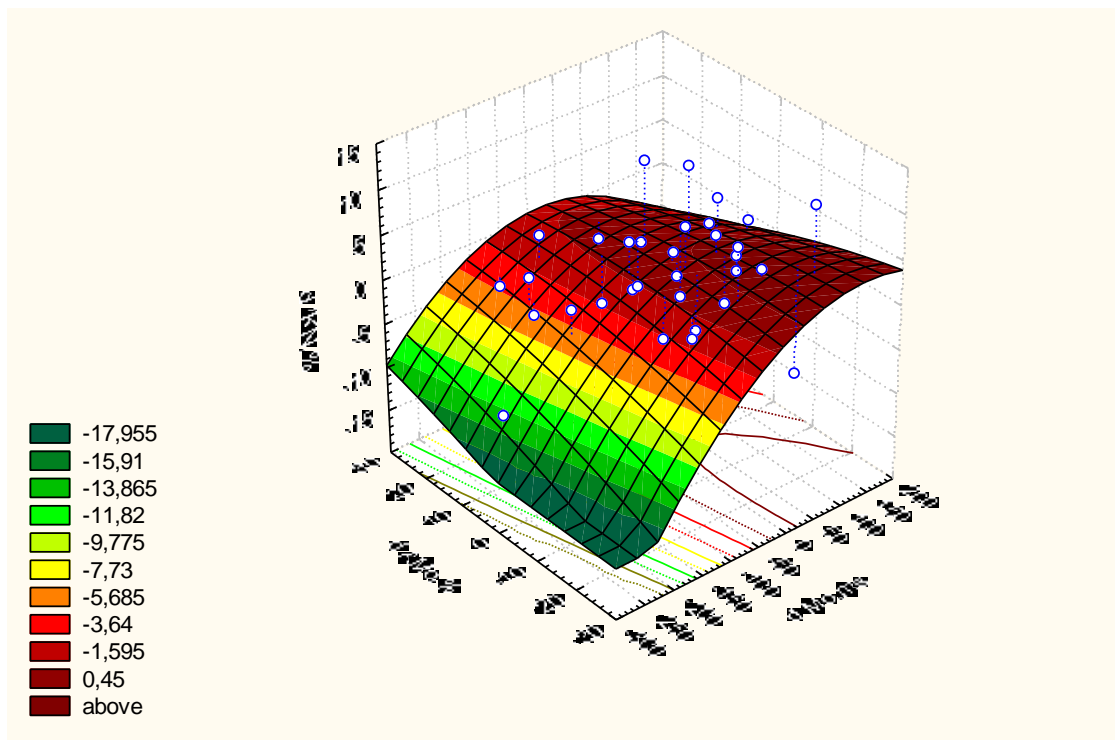


Рис. 2.11. Залежність змін внаслідок дії біоактивної води Нафтуса індексу клінгу нейтрофілів (вісь Z) від змін моди (вісь X) і амплітуди моди (вісь Y) у чоловіків

При співставленні базальних параметрів вегетативної регуляції – з одного боку, і імунних параметрів – з іншого боку, виявлено сильну канонічну кореляцію: $R=0,90; R^2=0,80; \chi^2_{(15)}=55; p<10^{-5}$ (рис. 2.12).

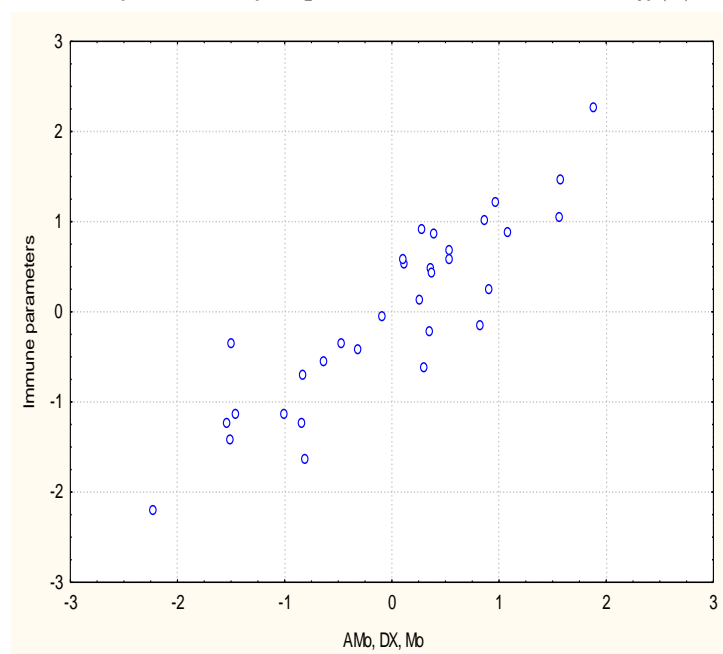


Рис. 2.12. Канонічний кореляційний зв'язок між початковими параметрами Басвського ВРС (вісь X) і імунними параметрами (вісь Y) у чоловіків

В даному випадку радикал вегетативної регуляції формується позитивними факторними навантаженнями від моди ($r=0,96$) і вагального тону ($r=0,66$) та негативним навантаженням від симпатичного тону ($r=-0,72$). А факторну структуру радикалу імунного статусу формують прямим

чином індекс кілінгу ($r=0,81$) і вміст СЯН ($r=0,67$) та оберненим чином - вміст моноцитів ($r=-0,68$), ПЯН ($r=-0,40$) і еозинофілів ($r=-0,27$).

Між вегетотропними і імунотропними ефектами канонічна кореляція слабша, але все ж оцінюється як сильна: $R=0,75$; $R^2=0,57$; $\chi^2_{(18)}=33$; $p=0,018$ (рис. 2.13).

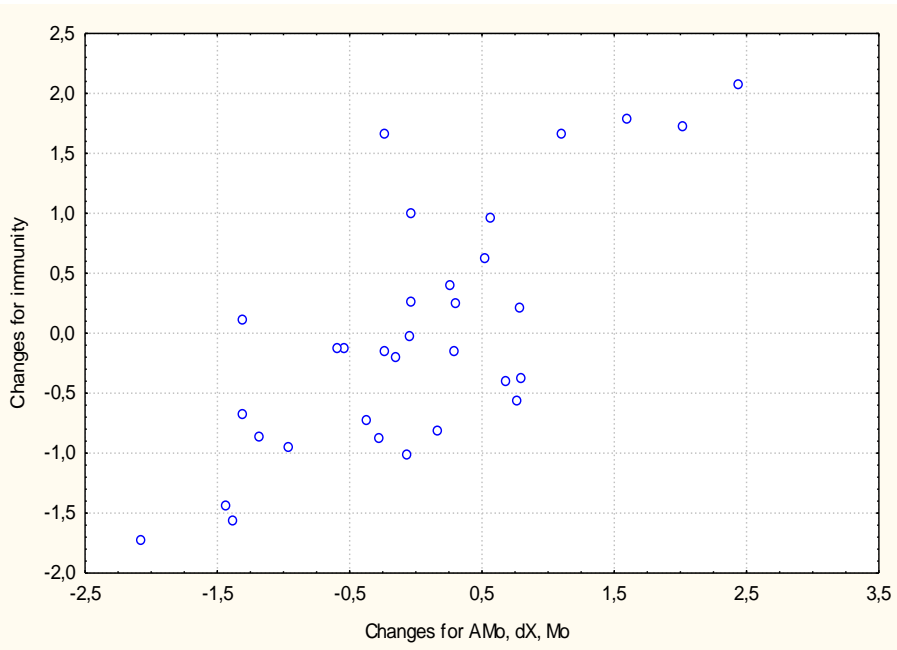


Рис. 2.13. Канонічний кореляційний зв'язок між змінами внаслідок дії біоактивної води Нафтуса параметрів Басвського (вісь X) і імунних параметрів (вісь Y) у чоловіків

При цьому радикал вегетотропних ефектів БАВН формується позитивними факторними навантаженнями від змін моди ($r=0,88$) і вагального тонузу ($r=0,71$) та негативним навантаженням від змін симпатичного тонузу ($r=-0,87$). А факторну структуру радикалу імунотропних ефектів формують прямим чином зміни вмісту СЯН ($r=0,67$), індексу кілінгу ($r=0,45$) і фагоцитарного індексу ($r=0,22$) та оберненим чином - зміни вмісту ПЯН ($r=-0,72$), моноцитів ($r=-0,63$) і мікробного числа нейтрофілів ($r=-0,21$). Судячи за коефіцієнтом детермінації, вегетотропні ефекти БАВН визначають супутні зміни параметрів імунітету на 57%.

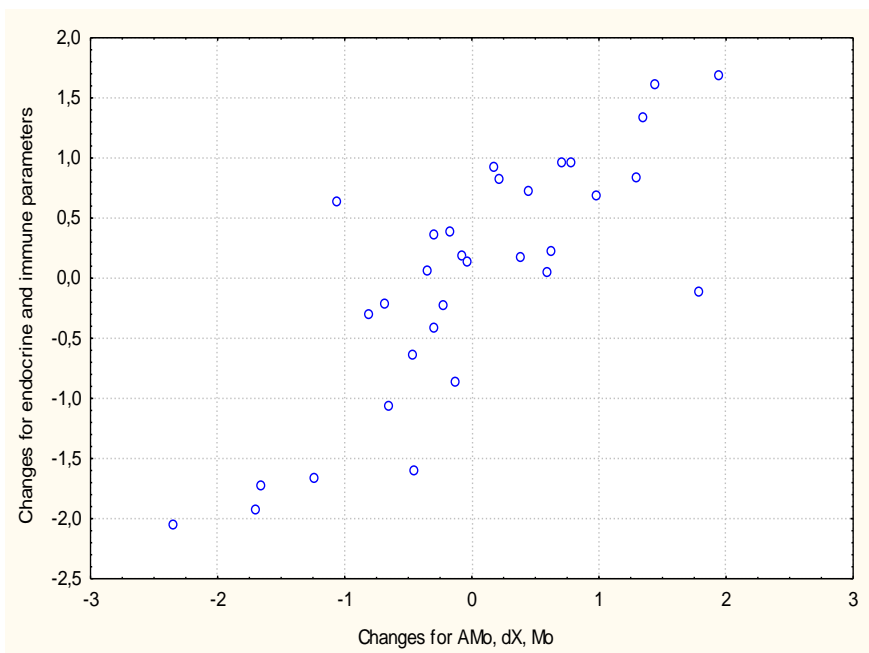


Рис. 2.14. Канонічний кореляційний зв'язок між змінами внаслідок дії біоактивної води Нафтуса параметрів Басвського (вісь X) і ендокринних та імунних параметрів (вісь Y) у чоловіків

В руслі концепції нейро-ендокринно-імунного комплексу [Попович І.Л., 2009] проаналізовано канонічну кореляцію між вегетотропними ефектами БАВН і супутніми змінами ендокринно-імунного статусу. Як і очікувалось, виявлено сильний зв'язок: $R=0,81$; $R^2=0,65$; $\chi^2_{(24)}=41$; $p=0,015$ (рис. 2.14).

І в даному випадку радикал вегетотропних ефектів БАВН формується позитивними факторними навантаженнями від змін моди ($r=0,90$) і вагального тонузу ($r=0,67$) та негативним навантаженням від змін симпатичного тонузу ($r=-0,85$). Натомість факторну структуру радикалу змін ендокринно-імунного статусу формують прямим чином зміни мінералокортикоїдної активності ($r=0,50$), тестостеронемії ($r=0,46$), вмісту СЯН ($r=0,54$), індексу кілінгу ($r=0,44$) і фагоцитарного індексу ($r=0,21$) та оберненим чином - зміни вмісту ПЯН ($r=-0,66$), моноцитів ($r=-0,58$) і мікробного числа нейтрофілів ($r=-0,18$).

Отже, вегетотропні ефекти БАВН детермінують супутні зміни ендокринно-імунного статусу на 65%.

В руслі концепції про відображення лейкоцитограмою стану загальних адаптаційних реакцій організму [Гаркави Л.Х. и др., 1998], застосувавши запропонований Поповичем І.Л. [2000] лейкоцитарний індекс адаптації, ми виявили (див. табл. 2.7) його значуще зниження за симпатотонічного ефекту БАВН, значно інверсно пов'язане з динамікою стрес-індексу (рис. 2.15).

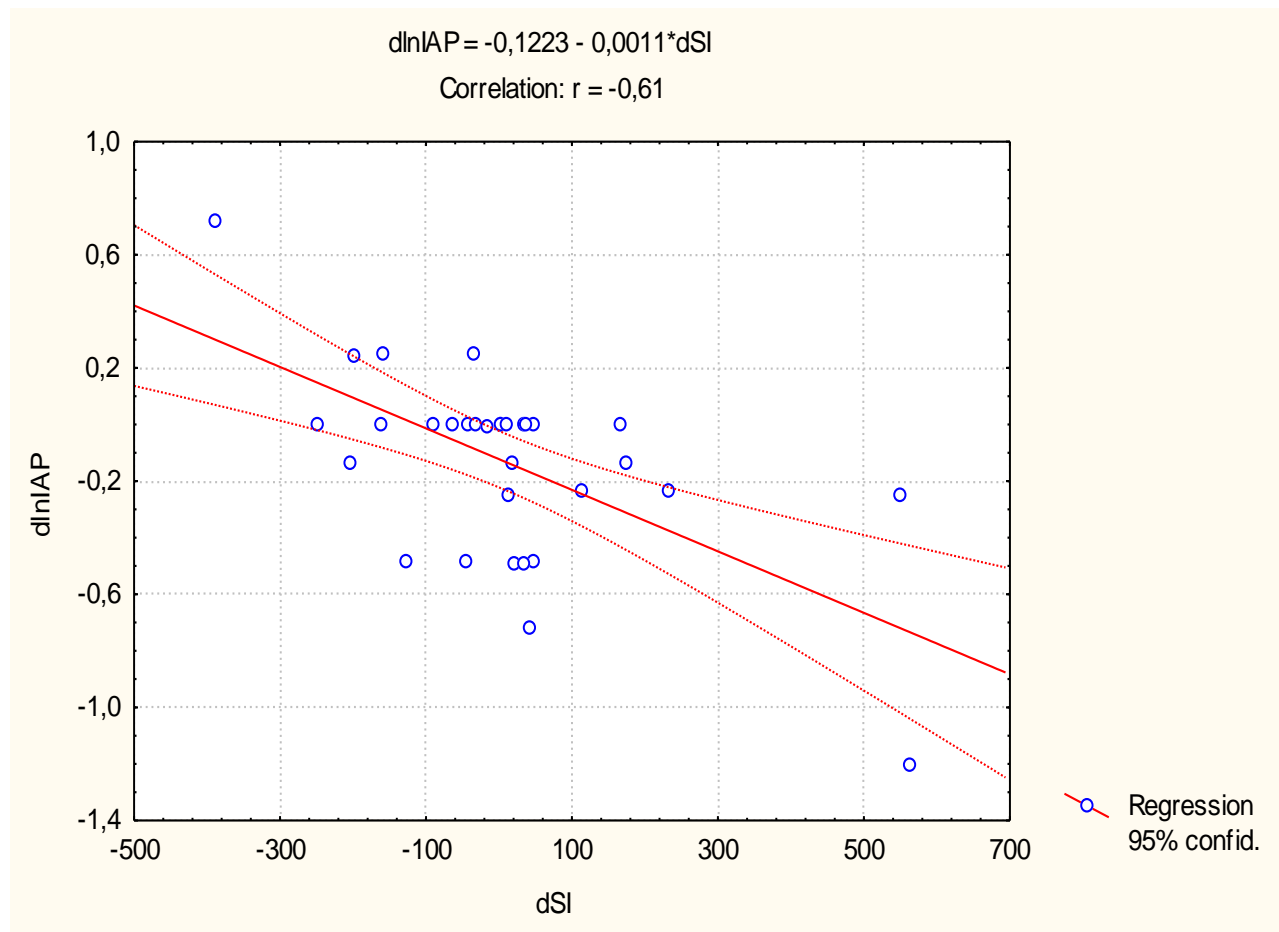


Рис. 2.15. Канонічний кореляційний зв'язок між змінами внаслідок дії біоактивної води Нафтуса стрес-індексу Басєвського (вісь X) і лейкоцитарного індексу адаптації Поповича (вісь Y) у чоловіків

При цьому виявлено, що в базальному стані лейкоцитарний індекс адаптації (точніше, його натуральний логарифм – $\ln IAP$) сильно пов'язаний з модою ($r=0,73$) та помірно – з вагальним ($r=0,33$) і симпатичним ($r=-0,39$) тонузами.

Отже, він детермінується станом вегетативної регуляції на 57%: $R=0,755$; $R^2=0,57$; $\chi^2_{(3)}=24$; $p<10^{-4}$ (рис. 2.16).

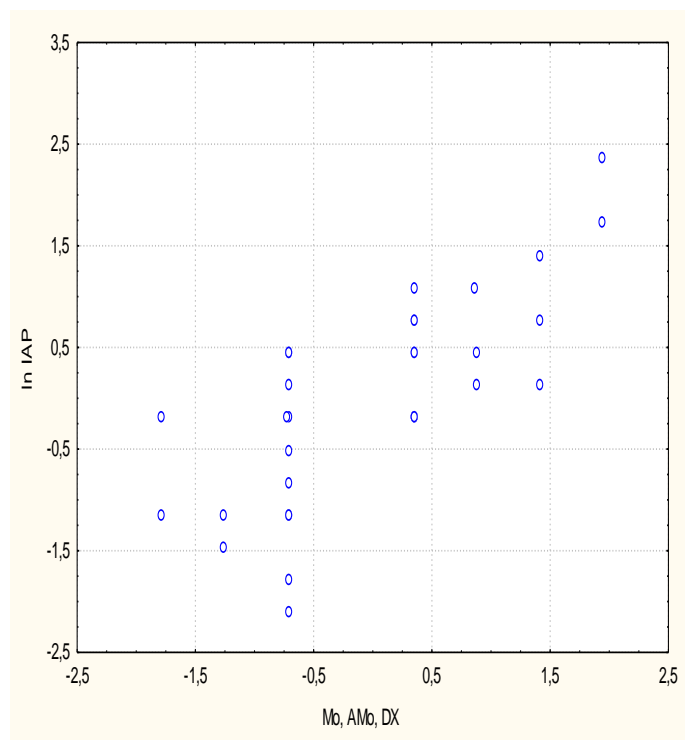


Рис. 2.16. Канонічний кореляційний зв'язок між початковими параметрами Басвського ВРС (вісь X) і лейкоцитарним індексом адаптації Поповича (вісь Y) у чоловіків

В руслі уявлень, що електроопір точок акупунктури меридіану P_g(ND) характеризує стан нервової системи, TR(X) – ендокринної системи, MC(AVL) – імунної системи, а G8D_g – стан „енергетичної рівноваги” [Самосюк І.З. и др., 1994], вони теж були включені в батарею тестів.

Таблиця 2.9. Супутні зміни електроопору точок акупунктури за різних варіантів термінових вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса у чоловіків

| Параметр | Ефект | Ваготонічний (n=11) | Симпатотонічний (n=13) | Нейтральний (n=8) |
|------------------------------------|-------|------------------------|---------------------------|----------------------|
| P _g (ND) справа, од. | Π | 59,8±0,6 | 59,2±0,5 | 59,9±0,5 |
| | Κ | 58,2±0,6 | 59,4±0,5 | 59,3±0,5 |
| | Δ | -1,6±0,7* | +0,2±0,6 | -0,6±0,9 |
| P _g (ND) зліва, од. | Π | 59,9±0,6 | 59,5±0,4 | 60,2±0,4 |
| | Κ | 58,5±0,6 | 59,9±0,4 | 59,5±0,4 |
| | Δ | -1,4±0,8 | +0,4±0,6 | -0,7±0,9 |
| TR (X)справа, од. | Π | 60,0±0,5 | 59,7±0,3 | 60,4±0,6 |
| | Κ | 58,5±0,5 | 59,4±0,3 | 59,4±0,6 |
| | Δ | -1,5±0,6* | -0,3±0,5 | -1,0±0,9 |
| TR (X)зліва, од. | Π | 59,5±0,6 | 59,5±0,4 | 60,0±0,7 |
| | Κ | 57,9±0,6 | 59,0±0,4 | 59,2±0,7 |
| | Δ | -1,6±0,7* | -0,5±0,5 | -0,8±0,8 |
| MC(AVL) справа, од. | Π | 59,6±0,6 | 59,5±0,3 | 60,0±0,5 |
| | Κ | 58,4±0,6 | 59,6±0,3 | 59,9±0,5 |
| | Δ | -1,2±0,8 | +0,1±0,7 | -0,1±0,9 |
| MC(AVL) зліва, од. | Π | 59,1±0,7 | 59,4±0,4 | 60,1±0,5 |
| | Κ | 58,3±0,7 | 59,5±0,4 | 59,9±0,5 |
| | Δ | -0,8±0,9 | +0,1±0,6 | -0,2±1,0 |
| G8D _g справа, од. | Π | 59,2±0,5 | 59,7±0,5 | 60,4±0,9 |
| | Κ | 57,8±0,5 | 58,9±0,5 | 59,4±0,9 |
| | Δ | -1,4±0,7 | -0,8±0,4 | -1,0±0,9 |
| G8D _g зліва, од. | Π | 61,8±0,6 | 61,8±0,6 | 62,1±0,7 |
| | Κ | 60,0±0,6 | 60,9±0,6 | 60,7±0,7 |
| | Δ | -1,8±0,7* | -0,9±0,6 | -1,4±1,0 |

Попри початковий скепсис, виявилось (табл. 2.9), що ваготонічний ефект БАВН супроводжується незначним (біля 3%), але статистично значущим зниженням електроопору (відповідно - підвищенням електропровідності) в чотирьох точках із восьми. За нейтрального ефекту спостерігається незначна тенденція до зниження електроопору. Натомість за симпатотонічного ефекту зміни практично відсутні.

Скринінг кореляційних зв'язків в базальному стані виявив значущу кореляцію лише між модою і електроопором в точці G8Dg зліва ($r=-0,42$); заслуговують уваги також зв'язки моди з електроопором точок MC(AVL) зліва ($r=-0,29$) і справа ($r=-0,26$) та P_g(ND) зліва ($r=-0,29$), а також амплітуди моди з електроопором в точці P_g(ND) справа ($r=0,26$). Канонічна зв'язок між станом вегетативної регуляції і електроопором точок акупунктури виявився на межі між помірним і значним, але статистично незначущим: $R=0,472$; $R^2=0,22$; $\chi^2_{(6)}=10,8$; $p=0,09$ (рис. 2.17).

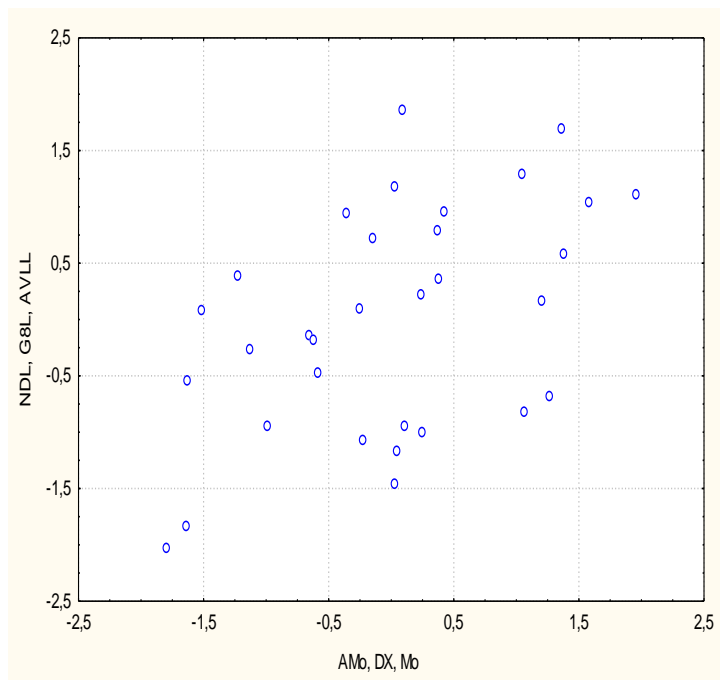


Рис. 2.17. Канонічний кореляційний зв'язок між початковими параметрами Басвського ВРС (вісь X) і параметрами Фоля (електроопором точок акупунктури) (вісь Y) у чоловіків

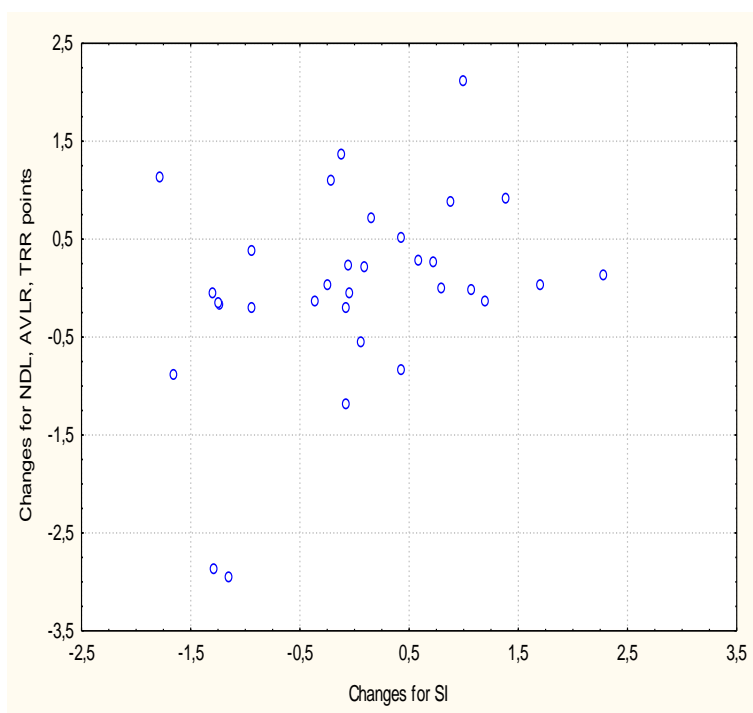


Рис. 2.18. Канонічний кореляційний зв'язок між змінами внаслідок дії біоактивної води Нафтуса стрес-індексу Басвського (вісь X) і електроопору точок акупунктури (вісь Y) у чоловіків

Ще слабшою і менш значущою виявилась канонічна кореляція між динамікою стрес-індексу і супутніми змінами електроопору в точках ND зліва та TR і AVL справа: $R=0,35$; $R^2=0,12$; $\chi^2_{(3)}=3,8$; $p=0,29$ (рис. 2.18).

Попри недостатньо переконливі результати, дослідження в цьому напрямку, на нашу думку, заслуговують продовження.

2.4. Супутні зміни частотно-амплітудних і спектральних параметрів електроенцефалограми за різних варіантів термінових вегетотропних ефектів БАВН

Аналіз супутніх змін частотно-амплітудних параметрів електроенцефалограми виявив (табл. 2.10), що ваготонічний ефект БАВН супроводжується закономірною зміною лише амплітуди α -ритму, яка підвищується на 15%.

За симпатотонічного ефекту амплітуда α -ритму проявляє навіть дуже слабку тенденцію до зниження, так що відмінності між альтернативними вегетотропними ефектами БАВН виявляються значущими.

Проте аналогічна ситуація має місце і за нейтрального ефекту. Щодо решти параметрів заслуговує уваги лише тенденція до зниження амплітуди δ -ритму за ваготонічного ефекту, тоді як за симпатотонічного ефекту ця тенденція має протилежний характер. Однак, це знову характерно і для нейтрального ефекту БАВН.

Таблиця 2.10. Супутні зміни частотно-амплітудних параметрів ЕЕГ за різних варіантів термінових вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса у чоловіків

| Параметр | Ефект | Ваготонічний (n=11) | Симпатотонічний (n=13) | Нейтральний (n=8) |
|-----------------------------------|----------|------------------------|---------------------------|-----------------------|
| Частота β -ритму, Гц | П | 16,8±0,8 | 19,1±0,8 | 21,0±2,0 |
| | К | 16,5±0,8 | 20,1±0,9 | 19,8±1,4 |
| | Δ | -0,3±0,5 | +1,0±0,9 | -1,2±2,0 |
| Амплітуда β -ритму, мкВ | П | 13,6±2,0 | 15,6±1,9 | 14,7±2,0 |
| | К | 12,3±0,8 | 14,5±1,1 | 15,0±1,6 |
| | Δ | -1,4±1,3 | -1,1±1,0 | +0,3±0,9 |
| Частота α -ритму, Гц | П | 10,6±0,2 | 10,8±0,2 | 11,4±0,4 |
| | К | 10,5±0,2 | 11,0±0,3 | 10,9±0,6 |
| | Δ | -0,1±0,3 | +0,2±0,1 | -0,5±1,0 |
| Амплітуда α -ритму, мкВ | П | 18,5±4,2 | 15,1±2,4 | 7,4±0,5 |
| | К | 21,3±5,0 | 14,8±2,4 | 7,0±0,5 |
| | Δ | +2,8±1,3* | -0,4±0,8 ^v | -0,5±0,2 ^v |
| Частота θ -ритму, Гц | П | 6,9±0,3 | 6,7±0,3 | 5,5±0,5 |
| | К | 6,4±0,5 | 6,4±0,3 | 5,8±0,5 |
| | Δ | -0,5±0,4 | -0,3±0,3 | +0,3±0,7 |
| Амплітуда θ -ритму, мкВ | П | 7,7±1,0 | 7,9±0,6 | 6,0±0,5 |
| | К | 8,4±0,9 | 7,2±0,6 | 7,7±1,7 |
| | Δ | +0,7±0,4 | -0,7±0,6 | +1,7±1,9 |
| Частота δ -ритму, Гц | П | 1,0±0,1 | 1,25±0,1 | 1,2±0,1 |
| | К | 1,0±0,0 | 1,0±0,0 | 1,6±0,3 |
| | Δ | 0,0±0,1 | -0,25±0,1* | +0,4±0,3 |
| Амплітуда δ -ритму, мкВ | П | 16,6±3,9 | 13,7±2,2 | 8,8±1,1 |
| | К | 12,6±1,1 | 16,1±4,3 | 15,3±4,2 |
| | Δ | -4,0±3,9 | +2,4±4,7 | +6,4±4,6 |

Отримані дані про супутні зміни відносних спектральних потужностей основних ритмів ЕЕГ у 16 відведеннях для зручності аналізу розподілено у 8 таблицях – для кожного із 4 ритмів у лівій і правій півкулі.

Щодо β -ритму ЕЕГ у лівих відведеннях виявлено (табл. 2.11), що ваготонічний ефект БАВН супроводжується зменшенням його відносної спектральної потужності у відведенні F7 на 25%, T5 – на 27%. Водночас за симпатотонічного ефекту зменшення потужності незначуще чи відсутнє, а за нейтрального – відсутнє чи має протилежну тенденцію. Разом з тим, нейтральний вегетотропний ефект БАВН супроводжується зниженням потужності β -ритму у відведенні Fp1 на 25% в поєднанні з підвищенням її у відведенні O1 на 34% за відсутності значущих змін за ваго-і симпатотонічних ефектів.

Таблиця 2.11. Супутні зміни відносної спектральної потужності β -ритму ЕЕГ у лівих відведеннях за різних варіантів термінових вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса у чоловіків

| Відведення | Ефект | Ваготонічний (n=11) | Симпато-тонічний (n=13) | Нейтральний (n=8) |
|------------|----------|------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| Fp1, % | П | 30,2 \pm 4,2 | 38,2 \pm 4,5 | 54,7 \pm 4,4 |
| | К | 26,1 \pm 3,5 | 39,0 \pm 6,1 | 41,2 \pm 8,6 |
| | Δ | -4,1 \pm 4,2 | +0,8 \pm 2,9 | -13,5 \pm 5,3* ^s |
| F3, % | П | 25,3 \pm 4,2 | 34,0 \pm 5,0 | 41,1 \pm 5,1 |
| | К | 22,4 \pm 4,8 | 34,6 \pm 5,8 | 36,2 \pm 7,2 |
| | Δ | -2,8 \pm 5,3 | +0,6 \pm 3,6 | -4,9 \pm 2,9 |
| F7, % | П | 33,1 \pm 4,7 | 42,5 \pm 6,0 | 51,9 \pm 7,2 |
| | К | 24,9 \pm 3,2 | 36,3 \pm 7,2 | 51,2 \pm 9,5 |
| | Δ | -8,2 \pm 3,9* | -6,2 \pm 4,7 | -0,7 \pm 6,6 |
| T3, % | П | 33,5 \pm 5,8 | 42,6 \pm 6,1 | 55,7 \pm 8,6 |
| | К | 31,5 \pm 5,4 | 41,0 \pm 6,5 | 57,3 \pm 8,2 |
| | Δ | -2,1 \pm 9,2 | -1,6 \pm 5,2 | +1,7 \pm 6,6 |
| C3, % | П | 26,0 \pm 4,0 | 32,2 \pm 4,2 | 39,2 \pm 4,1 |
| | К | 24,4 \pm 4,1 | 35,1 \pm 5,3 | 45,0 \pm 7,3 |
| | Δ | -1,5 \pm 3,7 | +2,9 \pm 3,7 | +5,8 \pm 3,8 |
| T5, % | П | 38,3 \pm 6,8 | 41,9 \pm 7,8 | 49,3 \pm 6,0 |
| | К | 28,0 \pm 4,7 | 40,4 \pm 5,9 | 56,1 \pm 8,3 |
| | Δ | -10,3 \pm 4,5* | -1,5 \pm 6,6 | +6,8 \pm 6,6 ^v |
| P3, % | П | 27,7 \pm 4,5 | 33,6 \pm 4,6 | 47,4 \pm 5,2 |
| | К | 25,4 \pm 4,8 | 36,0 \pm 5,3 | 53,6 \pm 6,9 |
| | Δ | -2,3 \pm 3,8 | +2,4 \pm 4,9 | +6,2 \pm 6,2 |
| O1, % | П | 31,5 \pm 7,8 | 41,7 \pm 5,4 | 46,8 \pm 4,9 |
| | К | 27,0 \pm 4,9 | 37,1 \pm 6,4 | 62,6 \pm 7,9 |
| | Δ | -4,5 \pm 6,0 | -4,6 \pm 5,0 | +15,8 \pm 7,5* ^s |

У правій півкулі (табл. 2.12) ваготонічний ефект БАВН супроводжується зменшенням відносної спектральної потужності β -ритму у відведенні O2 на 21%, за відсутності змін за симпатотонічного ефекту і тенденції до підвищення – за нейтрального. Натомість симпатотонічний ефект супроводжується підвищенням на 23% потужності β -ритму у відведенні F8, тоді як за ваготонічного і нейтрального ефектів зміни відсутні.

Таблиця 2.12. Супутні зміни відносної спектральної потужності β -ритму ЕЕГ у правих відведеннях за різних варіантів термінових вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса у чоловіків

| Відведення | Ефект | Ваготонічний (n=11) | Симпато-тонічний (n=13) | Нейтральний (n=8) |
|------------|----------|------------------------|----------------------------|----------------------|
| Fp2, % | П | 28,2 \pm 5,4 | 37,0 \pm 6,6 | 48,4 \pm 5,1 |
| | К | 29,6 \pm 3,3 | 39,0 \pm 6,4 | 43,1 \pm 8,9 |
| | Δ | +1,4 \pm 5,1 | -2,0 \pm 3,7 | -5,3 \pm 4,4 |
| F4, % | П | 24,6 \pm 5,6 | 34,6 \pm 5,3 | 38,3 \pm 4,2 |
| | К | 24,0 \pm 3,9 | 33,8 \pm 5,5 | 39,1 \pm 6,5 |
| | Δ | -0,6 \pm 4,3 | -0,9 \pm 3,6 | +0,8 \pm 3,9 |
| F8, % | П | 27,3 \pm 5,4 | 45,5 \pm 5,9 | 52,8 \pm 5,2 |
| | К | 27,3 \pm 3,3 | 35,1 \pm 6,7 | 51,7 \pm 5,9 |
| | Δ | 0,0 \pm 6,9 | -10,4 \pm 5,0* | -1,1 \pm 6,2 |
| T4, % | П | 31,3 \pm 5,8 | 41,5 \pm 5,0 | 51,4 \pm 2,8 |
| | К | 25,3 \pm 3,9 | 41,2 \pm 5,6 | 55,0 \pm 7,4 |
| | Δ | -6,0 \pm 5,5 | -0,3 \pm 3,7 | +3,6 \pm 7,0 |
| C4, % | П | 25,0 \pm 3,4 | 39,6 \pm 5,2 | 40,2 \pm 2,8 |
| | К | 26,4 \pm 4,4 | 37,1 \pm 5,8 | 44,0 \pm 7,7 |
| | Δ | +1,4 \pm 2,7 | -2,5 \pm 5,1 | +3,8 \pm 6,7 |

| | | | | |
|----------|---|-----------|----------|-----------|
| T6, % | П | 30,7±6,4 | 46,2±6,6 | 55,9±2,5 |
| | К | 37,0±6,3 | 43,2±6,2 | 58,3±8,9 |
| | Δ | +6,2±8,0 | -3,1±3,9 | +2,4±10,0 |
| P4, % | П | 25,0±3,4 | 35,7±4,3 | 45,2±1,7 |
| | К | 24,0±4,4 | 37,7±5,7 | 50,7±7,1 |
| | Δ | -1,0±2,7 | +2,1±3,3 | +5,6±5,8 |
| O2, % | П | 35,0±7,5 | 36,6±6,7 | 55,9±3,3 |
| | К | 27,8±5,4 | 32,1±6,0 | 63,31±4,1 |
| | Δ | -7,3±3,5* | -4,4±2,7 | +7,5±4,3 |

Відносна потужність α -ритму у лівій півкулі (табл. 2.13) за ваготонічного ефекту БАВН збільшується на 13% і 16% у відведеннях P3 і O1 відповідно, тоді як за симпатотонічного ефекту зміни відсутні, а за нейтрального має місце тенденція до зменшення потужності. Натомість симпатотонічний ефект супроводжується зменшенням потужності α -ритму на 25% і 26% у відведеннях Fp1 і F7 відповідно, тоді як за нейтрального ефекту спостерігається лише тенденція до зниження, а за ваготонічного ефекту - протилежна тенденція до збільшення, так що відмінності виявляються значущими.

Таблиця 2.13. Супутні зміни відносної спектральної потужності α -ритму ЕЕГ у лівих відведеннях за різних варіантів термінових вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса у чоловіків

| Відведення | Ефект | Ваготонічний (n=11) | Симпатотонічний (n=13) | Нейтральний (n=8) |
|------------|-------|------------------------|---------------------------|-----------------------|
| Fp1, % | П | 40,3±6,1 | 37,2±4,0 | 22,8±1,9 |
| | К | 42,5±2,9 | 28,0±2,2 | 17,9±4,2 |
| | Δ | +2,2±4,2 | -9,2±3,7* ^v | -4,9±3,9 |
| F3, % | П | 34,7±6,8 | 34,2±4,3 | 21,7±4,3 |
| | К | 35,4±6,3 | 29,4±3,0 | 14,6±3,1 |
| | Δ | +0,7±3,2 | -4,8±2,4 | -7,1±2,3* |
| F7, % | П | 32,5±5,3 | 29,4±4,1 | 20,2±5,4 |
| | К | 34,8±4,9 | 21,8±3,0 | 17,1±4,3 |
| | Δ | +2,2±3,8 | -7,5±3,7* | -3,2±2,9 |
| T3, % | П | 29,1±4,6 | 29,0±4,2 | 15,9±4,1 |
| | К | 33,7±4,4 | 28,3±2,7 | 12,7±2,3 |
| | Δ | +4,6±3,1 | -0,7±3,1 | -3,3±2,4 ^v |
| C3, % | П | 36,3±6,3 | 31,5±3,5 | 19,2±3,9 |
| | К | 35,8±6,4 | 33,3±3,9 | 16,2±2,9 |
| | Δ | -0,5±1,8 | +1,8±1,7 | -3,0±1,6 ^s |
| T5, % | П | 35,3±5,5 | 28,1±4,7 | 16,4±2,6 |
| | К | 38,9±4,2 | 25,1±3,2 | 16,9±2,9 |
| | Δ | +3,7±2,3 | -3,0±2,2 ^v | +0,5±1,9 |
| P3, % | П | 42,3±5,7 | 37,1±4,6 | 23,7±4,9 |
| | К | 47,9±5,8 | 35,9±3,4 | 18,5±2,1 |
| | Δ | +5,6±1,1* | -1,3±2,0 ^v | -5,2±3,6 ^v |
| O1, % | П | 38,2±8,9 | 38,9±5,7 | 22,0±2,4 |
| | К | 44,2±7,8 | 37,5±4,2 | 18,6±1,8 |
| | Δ | +6,0±3,0* | -1,4±3,8 | -3,5±2,5 ^v |

У правій півкулі (табл. 2.14) значущі зміни виявлено щодо відведення P4, у якому потужність α -ритму зростає за ваготонічного ефекту на 14%, за відсутності змін за симпатотонічного ефекту і протилежної тенденції – за нейтрального. З іншого боку, нейтральний вегетотропний ефект асоціюється зі зменшенням потужності α -ритму на 39% у відведенні T6 і на 29% - у відведенні T4.

Щодо відносної спектральної потужності θ -ритму виявлено (табл. 2.15), що у лівій півкулі ваготонічний ефект БАВН супроводжується її підвищенням на 74% у відведенні T5 і на 86% - у відведенні O1. Разом з тим, нейтральний вегетотропний ефект БАВН супроводжується значущим зниженням потужності θ -ритму у відведеннях C3 (-26%) і T5 (-22%).

У правій півкулі виявлено (табл. 2.16) зниження потужності θ -ритму на 97% лише у відведенні O2. При цьому за симпатотонічного ефекту у відведенні O2 динаміка протилежна (-31%), а за нейтрального

– практично відсутня (-8%). Однак при цьому має місце зниження потужності на 31% у вдведенні F4 за відсутності суттєвих змін як за ваго-, так і за симпатотонічних ефектів БАВН.

Таблиця 2.14. Супутні зміни відносної спектральної потужності α -ритму ЕЕГ у правих відведеннях за різних варіантів термінових вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса у чоловіків

| Відведення | Ефект | Ваготонічний (n=11) | Симпатотонічний (n=13) | Нейтральний (n=8) |
|------------|-------|------------------------|---------------------------|-----------------------|
| Fp2, % | П | 37,2±6,8 | 33,1±5,2 | 20,7±2,7 |
| | К | 40,9±5,1 | 31,0±3,8 | 20,2±4,6 |
| | Δ | +3,7±4,5 | -2,1±3,2 | -0,5±3,9 |
| F4, % | П | 33,0±6,4 | 34,6±4,4 | 22,2±3,8 |
| | К | 35,6±4,9 | 32,6±3,1 | 17,7±3,3 |
| | Δ | +2,5±2,9 | -2,0±2,9 | -4,5±3,1 |
| F8, % | П | 30,1±4,9 | 26,6±2,9 | 24,1±3,4 |
| | К | 31,2±3,5 | 21,6±2,3 | 22,1±3,6 |
| | Δ | +1,1±5,6 | -5,0±3,4 | -2,0±3,8 |
| T4, % | П | 32,5±5,4 | 32,9±3,9 | 22,1±3,4 |
| | К | 35,6±6,2 | 30,8±2,8 | 15,7±2,0 |
| | Δ | +3,2±3,2 | -2,0±2,3 | -6,4±3,2 ^v |
| C4, % | П | 36,9±4,9 | 33,5±3,2 | 21,0±3,5 |
| | К | 37,2±5,4 | 32,7±3,8 | 17,0±2,8 |
| | Δ | +0,3±3,3 | -0,8±2,2 | -4,0±2,8 |
| T6, % | П | 36,6±7,4 | 30,0±4,3 | 23,5±2,9 |
| | К | 34,0±6,2 | 27,5±3,0 | 14,2±2,2 |
| | Δ | -2,6±3,3 | -2,5±3,7 | -9,2±2,9 [*] |
| P4, % | П | 47,0±6,2 | 41,6±4,2 | 25,9±4,2 |
| | К | 53,4±5,0 | 38,9±3,9 | 19,7±3,1 |
| | Δ | +6,4±3,2 [*] | -2,7±1,8 ^v | -6,1±4,0 ^v |
| O2, % | П | 46,4±8,3 | 46,5±7,0 | 22,7±2,8 |
| | К | 49,7±7,2 | 42,8±6,1 | 18,8±3,2 |
| | Δ | +3,3±4,9 | -3,7±3,8 | -3,9±3,0 |

Таблиця 2.15. Супутні зміни відносної спектральної потужності θ -ритму ЕЕГ у лівих відведеннях за різних варіантів термінових вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса

| Відведення | Ефект | Ваготонічний (n=11) | Симпатотонічний (n=13) | Нейтральний (n=8) |
|------------|-------|------------------------|---------------------------|------------------------|
| Fp1, % | П | 8,5±1,1 | 9,5±1,3 | 8,0±2,2 |
| | К | 10,7±2,1 | 9,0±1,7 | 7,8±1,1 |
| | Δ | +2,2±2,4 | -0,5±1,5 | -0,2±2,0 |
| F3, % | П | 10,5±1,3 | 11,8±1,5 | 12,2±1,7 |
| | К | 10,7±1,4 | 9,9±1,4 | 11,1±1,4 |
| | Δ | +0,2±1,4 | -1,9±1,4 | -1,1±1,3 |
| F7, % | П | 8,3±1,0 | 9,6±1,4 | 5,8±1,4 |
| | К | 12,1±1,6 | 10,7±2,4 | 5,4±1,3 |
| | Δ | +3,8±2,1 | +1,2±1,9 | -0,4±0,8 |
| T3, % | П | 9,6±1,2 | 9,2±1,4 | 7,6±2,0 |
| | К | 11,0±1,4 | 8,2±1,6 | 6,0±0,7 |
| | Δ | +1,4±1,9 | -0,9±1,6 | -1,6±1,5 |
| C3, % | П | 10,8±0,8 | 12,2±1,3 | 14,0±2,2 |
| | К | 12,6±1,7 | 10,4±1,3 | 10,3±1,9 |
| | Δ | +1,8±1,6 | -1,7±1,6 | -3,7±1,1 ^{*v} |
| T5, % | П | 7,2±1,3 | 10,2±2,0 | 9,0±1,0 |
| | К | 12,5±1,6 | 10,3±1,9 | 7,0±1,7 |
| | Δ | +5,3±1,6 [*] | +0,1±3,0 | -2,0±0,7 ^{*v} |
| P3, % | П | 9,0±1,1 | 9,4±1,5 | 8,8±1,6 |
| | К | 10,0±1,6 | 8,8±1,0 | 7,0±1,3 |
| | Δ | +0,9±0,7 | -0,7±1,8 | -1,7±1,2 |

| | | | | |
|----------|---|-----------|----------|-----------------------|
| O1, % | П | 5,9±1,2 | 6,5±1,3 | 10,0±1,0 |
| | К | 11,0±2,1 | 7,8±1,0 | 6,7±2,5 |
| | Δ | +5,1±1,7* | +1,2±1,6 | -3,2±2,6 ^v |

Таблиця 2.16. Супутні зміни відносної спектральної потужності θ-ритму ЕЕГ у правих відведеннях за різних варіантів термінових вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса

| Відведення | Ефект | Ваготонічний (n=11) | Симпатотонічний (n=13) | Нейтральний (n=8) |
|------------|-------|------------------------|---------------------------|------------------------|
| Fp2, % | П | 7,6±1,2 | 8,1±1,6 | 7,9±1,4 |
| | К | 9,1±0,8 | 8,9±1,6 | 7,2±1,4 |
| | Δ | +1,5±1,4 | +0,8±1,8 | -0,7±1,4 |
| F4, % | П | 10,7±1,5 | 11,7±1,9 | 13,6±2,5 |
| | К | 12,3±1,1 | 11,2±1,4 | 9,3±1,3 |
| | Δ | +1,7±1,1 | -0,5±1,5 | -4,2±2,0* ^v |
| F8, % | П | 8,7±1,4 | 8,5±1,4 | 8,3±1,8 |
| | К | 14,5±2,5 | 10,9±2,0 | 7,9±1,8 |
| | Δ | +5,9±3,3 | +2,4±1,9 | -0,4±1,7 |
| T4, % | П | 10,6±1,3 | 9,4±1,1 | 8,6±1,5 |
| | К | 12,8±2,1 | 9,8±1,4 | 6,1±1,2 |
| | Δ | +2,2±2,3 | +0,4±1,6 | -2,5±1,7 |
| C4, % | П | 12,7±1,5 | 9,1±1,3 | 13,0±2,0 |
| | К | 12,1±1,2 | 10,0±1,6 | 8,3±1,0 |
| | Δ | -0,6±1,3 | +0,9±2,0 | -4,7±2,5 |
| T6, % | П | 7,0±1,1 | 7,3±1,1 | 6,8±1,4 |
| | К | 9,3±1,0 | 8,4±1,1 | 5,2±1,2 |
| | Δ | +2,3±1,1 | +1,1±1,1 | -1,6±1,7 |
| P4, % | П | 9,0±1,2 | 7,8±1,0 | 8,8±1,6 |
| | К | 8,6±1,7 | 8,1±1,5 | 6,7±1,0 |
| | Δ | -0,5±0,9 | +0,3±1,5 | -2,1±2,0 |
| O2, % | П | 3,7±0,7 | 5,8±0,9 | 5,9±1,0 |
| | К | 7,4±1,3 | 7,5±1,2 | 5,4±1,5 |
| | Δ | +3,6±1,5* | -1,8±0,9* ^v | -0,5±1,8 |

Таблиця 2.17. Супутні зміни відносної спектральної потужності δ-ритму ЕЕГ у лівих відведеннях

| Відведення | Ефект | Ваготонічний (n=11) | Симпатотонічний (n=13) | Нейтральний (n=8) |
|------------|-------|------------------------|---------------------------|----------------------|
| Fp1, % | П | 21,0±5,2 | 15,1±3,4 | 14,6±4,0 |
| | К | 20,6±4,9 | 24,0±5,8 | 33,3±10,9 |
| | Δ | -0,4±7,7 | +8,9±6,6 | +18,7±8,6* |
| F3, % | П | 29,5±7,3 | 20,1±4,9 | 24,9±5,4 |
| | К | 31,5±6,4 | 26,1±4,6 | 38,1±8,7 |
| | Δ | +1,9±8,0 | +6,0±5,0 | +13,2±4,8* |
| F7, % | П | 26,0±6,0 | 18,6±4,5 | 22,0±6,0 |
| | К | 28,2±3,7 | 31,1±7,6 | 26,3±10,6 |
| | Δ | +2,2±7,6 | +12,6±7,9 | +4,3±8,2 |
| T3, % | П | 27,8±5,6 | 19,3±5,3 | 20,8±8,0 |
| | К | 23,8±3,2 | 22,5±4,2 | 24,0±8,1 |
| | Δ | -3,9±6,4 | +3,2±5,5 | +3,2±8,2 |
| C3, % | П | 27,0±5,8 | 24,2±3,9 | 27,6±4,6 |
| | К | 27,2±3,7 | 21,2±3,7 | 28,5±7,7 |
| | Δ | +0,2±5,2 | -3,0±4,0 | +0,9±4,1 |
| T5, % | П | 19,2±4,6 | 19,8±4,6 | 25,3±7,1 |
| | К | 20,6±2,0 | 24,2±5,2 | 20,0±7,5 |
| | Δ | +1,3±4,3 | +4,4±7,4 | -5,3±11,1 |
| P3, % | П | 20,9±4,3 | 19,9±3,7 | 20,1±6,3 |
| | К | 16,7±1,6 | 19,4±3,2 | 20,9±7,6 |
| | Δ | -4,2±4,2 | -0,5±3,8 | +0,8±7,4 |

| | | | | |
|----------|---|----------|----------|----------|
| O1, % | П | 24,4±8,0 | 12,9±3,3 | 21,2±5,2 |
| | К | 17,8±3,3 | 17,7±4,3 | 12,1±4,9 |
| | Δ | -6,6±8,3 | +4,7±5,5 | -9,1±7,8 |

Таблиця 2.18. Супутні зміни відносної спектральної потужності δ-ритму ЕЕГ у правих відведеннях

| Відведення | Ефект | Ваготонічний (n=11) | Симпатотонічний (n=13) | Нейтральний (n=8) |
|------------|-------|------------------------|---------------------------|----------------------|
| Fp2, % | П | 27,0±9,0 | 21,8±7,9 | 23,0±6,1 |
| | К | 20,4±5,1 | 21,1±4,2 | 29,5±11,1 |
| | Δ | -6,6±9,8 | -0,6±6,6 | +6,6±6,2 |
| F4, % | П | 31,7±7,7 | 19,1±5,4 | 25,9±5,1 |
| | К | 28,1±3,3 | 22,4±4,4 | 33,9±8,7 |
| | Δ | -3,6±6,3 | +3,3±5,5 | +7,9±5,8 |
| F8, % | П | 33,9±8,4 | 19,4±5,3 | 14,8±4,1 |
| | К | 27,0±3,7 | 32,3±7,0 | 18,4±6,4 |
| | Δ | -7,0±11,9 | +13,0±7,7 | +3,6±6,4 |
| T4, % | П | 25,6±4,6 | 16,3±4,0 | 17,9±3,8 |
| | К | 26,2±5,4 | 18,2±3,1 | 23,2±8,1 |
| | Δ | +0,6±7,4 | +1,9±3,7 | +5,3±7,2 |
| C4, % | П | 25,4±3,7 | 17,8±3,9 | 25,8±3,8 |
| | К | 24,3±3,2 | 20,2±4,0 | 30,7±9,5 |
| | Δ | -1,1±4,5 | +2,4±4,1 | +4,9±6,8 |
| T6, % | П | 25,6±7,5 | 16,4±4,3 | 13,9±3,2 |
| | К | 19,8±3,1 | 20,9±5,6 | 22,3±8,3 |
| | Δ | -5,8±9,2 | +4,5±6,1 | +8,4±9,6 |
| P4, % | П | 19,0±3,6 | 15,0±2,9 | 20,2±3,9 |
| | К | 14,0±1,9 | 15,3±3,0 | 22,8±9,1 |
| | Δ | -5,0±3,1 | +0,3±3,1 | +2,6±8,2 |
| O2, % | П | 14,9±6,9 | 11,2±2,1 | 15,5±4,4 |
| | К | 15,2±3,1 | 17,5±2,9 | 12,5±3,9 |
| | Δ | +0,3±8,3 | +6,4±3,2 | -3,0±4,7 |

Стосовно відносної спектральної потужності δ-ритму виявлено лише різноскеровані тенденції до зниження за ваготонічного і до підвищення – за симпатотонічного ефектів БАВН у лівих відведеннях T3 і O1 (табл. 2.17) і правих відведеннях F4 і F8 (табл. 2.18). Разом з тим, потужність δ-ритму різко підвищується за нейтрального ефекту у відведеннях Fp1 (на 128%) і F3 (на 53%).

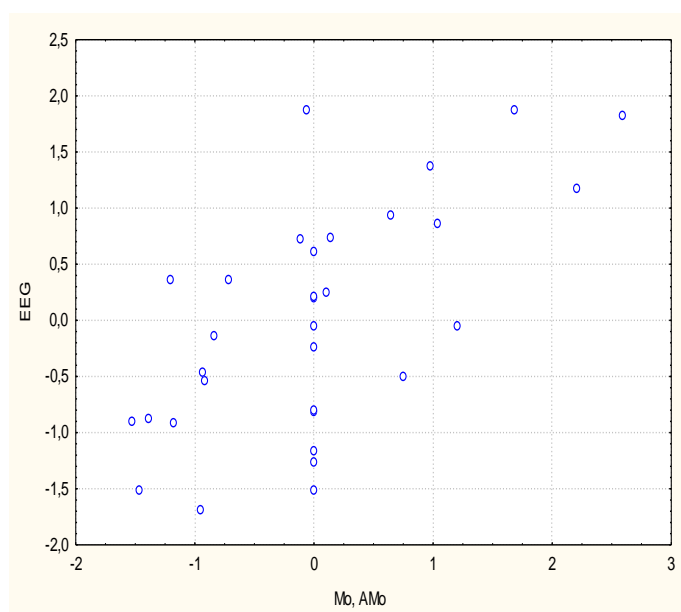


Рис. 2.19. Канонічний кореляційний зв'язок між початковими параметрами Басєвського ВРС (вісь X) і параметрами електроенцефалограми (вісь Y) у чоловіків

Скринінг кореляційних зв'язків між базальними параметрами ВРС і ЕЕГ виявив значущі лише між модою та амплітудами θ - ($r=-0,43$), α - ($r=-0,43$) і β - ($r=-0,38$) ритмів, але не δ -ритму ($r=-0,30$), та між амплітудою моди і потужністю β -ритму у відведенні O1 ($r=-0,35$) та δ -ритму у відведеннях O1 ($r=0,33$) і Fp2 ($r=0,32$), а також амплітудою δ -ритму ($r=0,33$). Канонічна кореляція між параметрами ВРС і ЕЕГ виявилась значною: $R=0,64$; $R^2=0,42$; $\chi^2_{(10)}=19$; $p=0,036$ (рис. 2.19).

При цьому факторна структура канонічного радикалу вегетативної регуляції формується позитивним навантаженням, головним чином, від моди ($r=0,77$) і лише незначною мірою – від амплітуди моди ($r=0,15$). З іншого боку, радикал біоелектрогенезу ЦНС отримує негативні факторні навантаження від амплітуд β - ($r=-0,79$), θ - ($r=-0,76$) і α - ($r=-0,74$) ритмів та позитивні навантаження – від відносних спектральних потужностей δ -ритму у відведеннях Fp2 ($r=0,42$) і O1 ($r=0,31$).

Аналіз зв'язків між змінами під впливом БАВН параметрів вегетативної регуляції і електрогенезу головного мозку виявився значно більш інформативним. Зокрема, констатовано проміжну між помірною і значною за силою кореляцію між динамікою амплітуди α -ритму – з одного боку, і симпатичного ($r=-0,45$) та вагального ($r=0,44$) тонусів (рис. 2.20).

Рівняння множинної регресії має наступний вигляд:

$$d \alpha\text{-rhythm } (\mu V) = 0,87 - 0,076 \cdot dAMo (\%) + 0,013 \cdot d\Delta X (ms)$$

$$R=0,48; R^2=0,23; F_{(2,3)}=4,3; p=0,02.$$

Отже, динаміка амплітуди α -ритму ЕЕГ детермінується сумісними різноскерованими змінами симпатичного і вагального тонусів на 23%.

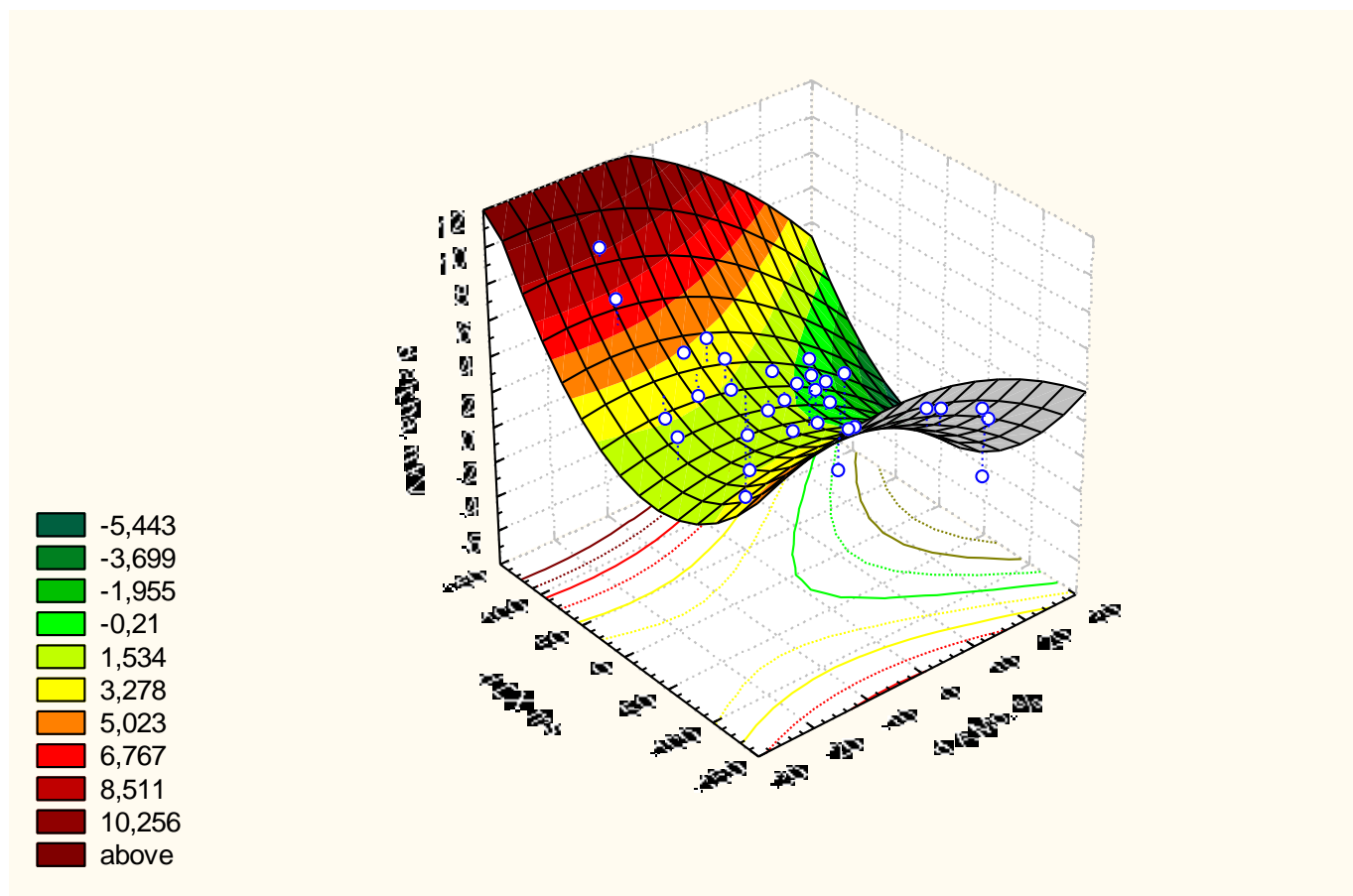


Рис. 2.20. Залежність змін внаслідок дії біоактивної води Нафтуса амплітуди α -ритму ЕЕГ (вісь Z) від змін амплітуди моди (вісь X) і варіаційного розмаху (вісь Y) у чоловіків

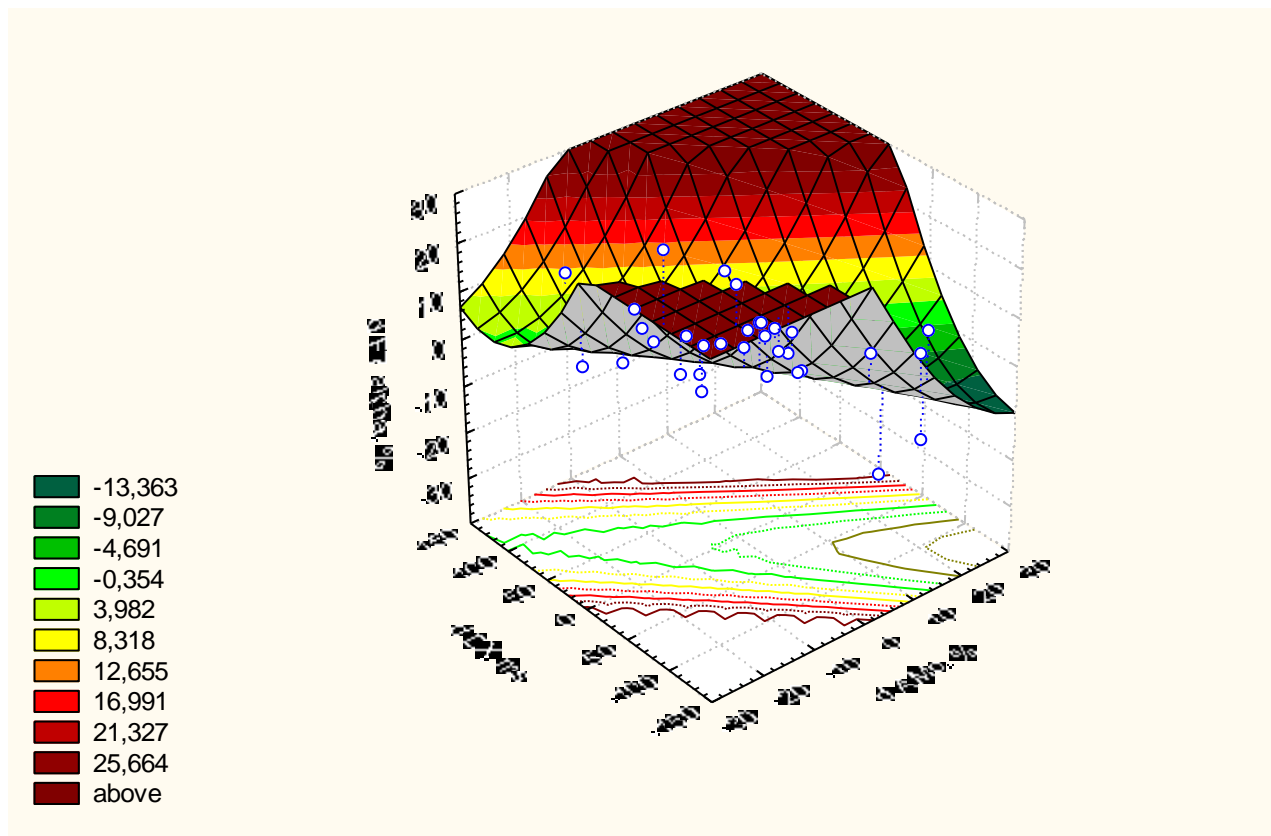


Рис. 2.21. Залежність змін внаслідок дії біоактивної води Нафтуса спектральної потужності α -ритму ЕЕГ у відведенні F7 (вісь Z) від змін амплітуди моди (вісь X) і варіаційного розмаху (вісь Y) у чоловіків

З-поміж спектральних параметрів найтіснішою виявилась (рис. 2.21) залежність від змін симпатовагальної регуляції динаміки потужності α -ритму у відведенні F7 (r становить $-0,43$ і $0,31$ відповідно):

$$d F7-\alpha (\%) = -2,99 - 0,396 \cdot dAMo (\%) + 0,002 \cdot d\Delta X (ms)$$

$$R=0,43; R^2=0,18; F_{(2,3)}=3,4; p=0,048.$$

Тобто, різноскеровані зміни симпатичного і вагального тонусів закономірно визначають зміни відносної потужності F7- α -ритму на 18%.

Аналогічні за скерованістю слабші, але статистично значущі кореляційні зв'язки виявлено між змінами симпатичного тонусу і відносною потужністю α -ритму у відведеннях T5 ($r=-0,38$), O1 ($r=-0,35$) та, певною мірою, T3 ($r=-0,33$). Також інверсно пов'язана зі змінами симпатичного тонусу динаміка β -ритму у відведенні C4. Натомість потужність θ -ритму у відведенні C4 і δ -ритму у відведенні O1 змінюється односкеровано із симпатичним тонусом (r становить $0,39$ і $0,34$ відповідно). Динаміка моди позитивно корелює з динамікою Fp1- α ($r=0,35$), F3- θ ($r=0,35$), Fp2- θ ($r=0,34$), T6- β ($r=0,35$) і негативно – з F7- δ ($r=-0,33$)-ритму, а також з амплітудою δ -ритму ($r=-0,34$). Серед зв'язків вагального тонусу заслуговує уваги лише кореляція з F7- α -ритмом ($r=0,31$).

У підсумку ж канонічна кореляція між змінами під впливом БАВН вегетативної регуляції і електрогенезу головного мозку виявляється вельми сильною: $R=0,84$; $R^2=0,70$; $\chi^2_{(30)}=47$; $p=0,027$ (рис. 2.22).

В даному випадку радикал вегетотропних ефектів БАВН репрезентований, головним чином, змінами симпатичного тонусу ($r=0,78$) та значно меншою мірою і протилежним чином – моди ($r=-0,37$) і вагального тонусу ($r=-0,13$). З іншого боку, радикал нейродинаміки отримує позитивні факторні навантаження від змін спектральної потужності O1- δ - ($r=0,55$) і C4- θ - ($r=0,48$) та негативні – від змін C4- β - ($r=-0,46$), O1- α - ($r=-0,44$), T5- α - ($r=-0,41$), F7- α - ($r=-0,40$) і T6- β - ($r=-0,31$) ритмів, а також амплітуди α -ритму ($r=-0,31$).

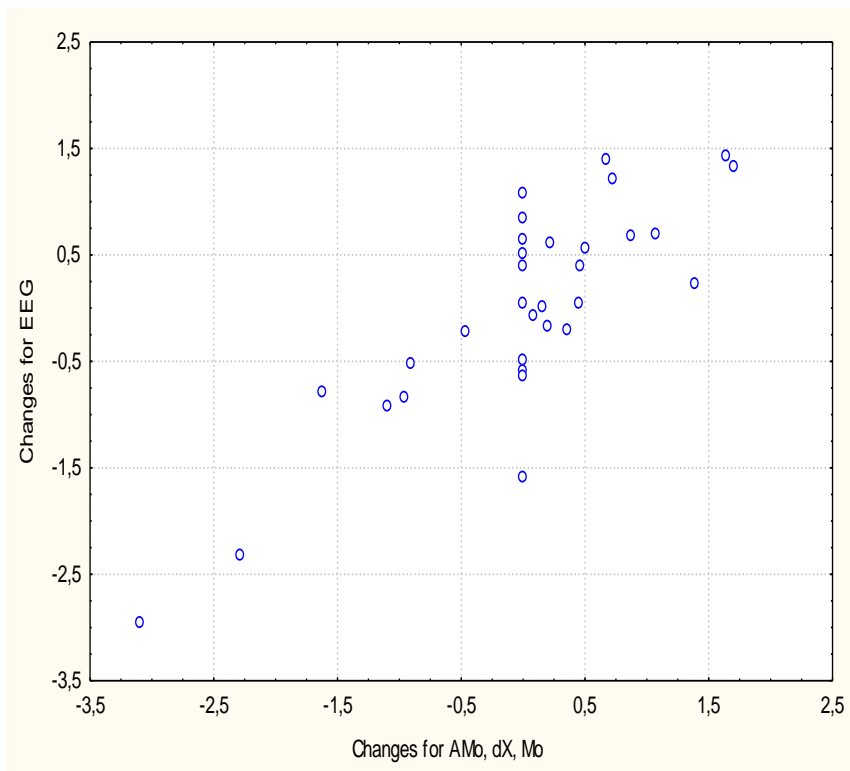


Рис. 2.22. Канонічний кореляційний зв'язок між змінами внаслідок дії біоактивної води Нафтуса параметрів Баєвського (вісь X) і електроенцефалограми (вісь Y) у чоловіків

Отже, вегетотропні ефекти БАВН детермінують зміни біоелектричної активності головного мозку на 70%.

В руслі обговорення вельми доречно привести результати спостережень за церебральною ритмікою у інших категорій осіб.

В спостереженнях за здоровими студентами встановлено, що напружена розумова робота призводила до значного падіння потужності α -ритму в обох півкулях мозку. Відзначалось також незначне зниження потужності θ -ритму у лівій півкулі. При цьому проявлялось підвищення потужності β_1 -ритму обох півкуль і β_2 -ритму лівої півкулі. Описані зміни свідчать про збільшене напруження у ЦНС. Разом з тим, автори реєстрували збільшення тривалості кардіоінтервалів та зниження стрес-індексу Баєвського [Мадяр С.-А. та ін., 2006].

У осіб з "антарктичним синдромом", який є варіантом хронічного стресу, Моїсеєнком С.В. [2008] виявлено дизрегуляцію гомеостазу інтеграційних систем – нервової (зрушення спектральної збалансованості біоелектричної активності головного мозку у вигляді підвищення потужності δ -ритму на 7,1% при зменшенні потужності α -ритму на 3,8%), симпато-адреналової (зростання екскреції норадреналіну на 37% при зниженні екскреції ДОФА на 47%) та імунної (зниження фагоцитарної активності нейтрофілів на 30-70%, вмісту в сирватці імуноглобулінів М на 44%), що узгоджується з положенням про тісні взаємозв'язки між нервовою, ендокринною і імунною системами в рамках триединого нейро-ендокринно-імунного комплексу [див. огляд].

В іншому спостереженні за аналогічним контингентом осіб виявлено зниження потужності δ -ритму у відведеннях F3, F4, P4 і T6, θ -ритму у відведеннях F3, F4, T6 і C3, α -ритму у відведеннях C3, C4, F3, F7, T3 і T6 та β_1 -ритму у відведеннях F7 і T6. Автори вважають виявлені зміни результатом характерної взаємодії активуючих систем. Вважається, що у осіб, котрі знаходяться в стані психо-емоційного напруження, домінують регуляторні впливи ретикулярної активуючої системи, а у осіб поза стресом – таламічної системи [Черный С.В. и др., 2009].

В окремому дослідженні ми [Попович І.Л. та ін., 2014] проаналізували кореляційні зв'язки між синхронно реєстрованими параметрами ВРС, з одного боку, і параметрами основних ритмів фонові EEG – з іншого у чоловіків, хворих на хронічний пієлонефрит в фазі ремісії. Отримано низку рівнянь множинної регресії, щодо залежності абсолютних і відносних спектральних і часових параметрів і індексів ВРС від амплітудно-частотних і спектральних параметрів EEG. За величиною коефіцієнту канонічної кореляції з EEG параметри ВРС розташувались в такому порядку: АМо ($R=0,72$), абсолютна

спектральна щільність потужності (СЦП) LF компоненти ($R=0,66$), pNN_{50} ($R=0,65$), мода ($R=0,64$), SDNN ($R=0,63$), СЦП (VLF) ($R=0,625$) і HF ($R=0,55$) компонент, RMSSD ($R=0,545$), СЦП ULF компоненти ($R=0,455$), ΔX ($R=0,38$). Відносні СЦП слабше корелюють з ЕЕГ ($R=0,535\div 0,42$), як і LFnu ($R=0,42$), проте відношення LF/HF досить інформативне ($R=0,56$). **Максимальна ж кореляція з ЕЕГ констатована для стресс-індексу Басєвського ($R=0,80$) !!!**. Найбільший вплив на параметри ВРС, судячи за факторними навантаженнями, чинять: абсолютна СЦП α -ритму в локусах O1 ($r^*=-0,51$), P3 ($r^*=-0,35$) і C4 ($r^*=-0,29$), δ -ритму в локусах Fp1 ($r^*=-0,41$), O1 ($r^*=-0,40$), T5 ($r^*=-0,39$), F7 ($r^*=-0,39$) і T6 ($r^*=-0,35$), β -ритму в локусі O1 ($r^*=-0,34$), відносна СЦП θ -ритму в локусах F8 ($r^*=0,38$), Fp1 ($r^*=0,32$) і F4 ($r^*=0,28$), а також індекс θ -ритму ($r^*=0,47$) і частота β -ритму ($r^*=0,43$).

За підсумками канонічного кореляційного аналізу зв'язків між параметрами ЕЕГ і ВРС створюється враження, що симпатотонічний зсув вегетативного гомеостазу детермінується α -ритмом лівих потилично-тім'яних і δ -ритмом потилично-задньо-скроневих та передньо-медіально-лобних супрасегментарних структур, натомість **ваготонічний** зсув детермінується θ -ритмом правих латерально-медіально-лобних і **лівих передніх лобних** кірково-підкіркових структур. Стосовно як локалізації, так і, особливо, латералізації це певною мірою узгоджується з даними літератури.

Oppenheimer S.M. et al. [1996] повідомили, що **лівий острівець** відповідальний переважно за **парасимпатичні** ефекти, тоді як кора правого острівця більш ймовірно продукує симпатичні реакції. Методом функціональної магніто-резонансної візуалізації виявлено, що дорзальна і вентральна передня поясна кора задіяні у автономному контролі [Matthews S.C. et al., 2004; Critchley H.D., 2005]. Активація вентральної передньої поясної кори корелює значуще з HF ВРС, що є доказом контролю нею парасимпатичної автономної активності [Matthews S.C. et al., 2004]. Функціонально і анатомічно субгенуальна передня поясна кора більш тісно пов'язана з центрами вегетативного контролю, ніж дорзальна передня поясна кора. Її активність стосується більше парасимпатичної, ніж симпатичної автономної системи [Critchley H.D., 2004]. Tolkunov D. et al. [2010] виявили сильну антикореляцію ($r=-0,61$) між скалярним параметром β СЦП амігдали і ВРС під час неспання, доказуючи, що повільна лімбічна регуляція транслюється нисхідно до повільної вегетативної регуляції у швидкодіючі (парасимпатичні) і повільнодіючі (симпатичні) часові домени (time-domains), а також доказуючи робастість (тісноту) зв'язку між дизрегуляторними лімбічними еферентними впливами і їх автономними (вегетативними) наслідками.

Yi-Yuan Tang et al. [2009] в дослідженні 42 **здорових** молодих чоловіків для з'ясування зв'язку між активністю мозку і парасимпатичним тонусом аналізували кореляцію між змінами θ потужності ЕЕГ у лобних середньолінійних локусах (спорідненої з генераторами в передній поясній корі [Cahn B.R., Polish J., 2006]) і HFnu ВРС. Після 5 днів інтегративного тілесно-духовного тренування було виявлено значущу позитивну кореляцію між HFnu і Fz- θ ($r=0,566$), FCz- θ ($r=0,551$) та Cz- θ ($r=0,575$). Ми раніше [Porovuch I.L. et al., 2013] теж виявили у **здорових** чоловіків середнього віку зв'язки між HFnu і F4- θ ($r=0,38$) та P4- θ ($r=0,45$), між HF% і Fp1- θ ($r=0,32$) та P4- θ ($r=0,43$), та між індикатором парасимпатичного тонусу RMSSD і P4- θ ($r=0,46$). Однак, зв'язки між HF% і O1- θ були негативні ($r=-0,42$). В дослідженні чоловіків з **хронічною запальною патологією** нами знову виявлено позитивний зв'язок між HFnu і ПСЦ θ -ритму в локусі F4 ($r=0,38$), а також його появу в локусах C4, C3, Fp2, Fp1 ($r=0,41\div 0,33$), як і зникнення в локусі P4. Для HF% зв'язок з Fp1- θ виявився дещо сильнішим, з P4- θ – дещо слабшим, з O1 – зник, разом з тим, появився зв'язок з локусами Fp2, F3, F4, T4, C3, C4. Стосовно RMSSD констатовано зникнення зв'язку з P4- θ в поєднанні з появою його з фронтальними і окципітальними локусами.

Prinsloo G.F. et al. [2013] у дослідженні 18 здорових чоловіків виявили, що менш виражені зміни у ВРС, викликані робочим стресом, супроводжуються вищою відносною СЦП Fz- θ , Pz- θ і Cz- θ , нижчою фронто-центральною відносною β -потужністю і вищим відношенням θ/β . Це теж чудово узгоджується з нашими даними [Porovuch I.L. et al., 2013] про негативну кореляцію LFnu, LF% і LF/HF з F4- θ , P4- θ , F7- θ , F8- θ і позитивну - з F7- β і F8- β – з одного боку, і позитивну кореляцію з HF% Fp1- θ і P4- θ та негативну - з P4- β – з іншого боку. Однак у хворих чоловіків LH/HF корелює з ПСЦ β -ритму в інших локусах: P4 і C3 [Попович І.Л. та ін., 2014].

Subhani A.R. et al. [2012] в дослідженні 10 здорових учасників показали значущий підйом величини відношення Fz- θ /Pz- α під час ментального стресу (відеоігри). LFnu і відношення LF/HF були значуще збільшені і HFnu знижена під час відеоігор. З іншого боку, зниження у 7 здорових літніх осіб LFnu супроводжувалось падінням доли α -хвиль ЕЕГ [Noguchi H. et al., 1999], тоді як у 38 здорових молодих добровольців під час ментальної арифметичної проби було виявлено **позитивну** кореляцію між процентною зміною відносно базального рівня повільної α -потужності і такою відношення LF/HF [Ohtake Y et al., 2007]. Натомість, в нашому дослідженні виявлено **негативну** кореляцію між ПСЦ LFnu

і F4- θ ($r=-0,38$) та P4- θ ($r=-0,45$) і позитивну кореляцію між СЦП LFn ν і P4- α ($r=0,41$) та O2- α ($r=0,32$), амплітудою α -ритму ($r=0,35$) і індексом α -ритму ($r=0,46$). Це стосується відношення LF/HF і протилежним чином СЦП HF у здорових чоловіків [Porovuch I.L. et al., 2013]. В дослідженні хворих на пієлонефрит нами [Попович І.Л. та ін., 2014] теж виявлено, всупереч Ohtake Y. et al. [12], негативну кореляцію LF/HF з індексом α -ритму і його СЦП в локусах P3, C3, F3, F4.

Наші дані про негативну кореляцію між ПСЦ HF компоненти і α -ритму у здорових чоловіків [Porovuch I.L. et al., 2013] узгоджуються із знахідками Wahbeh H. and Oken B.S.[2013], що у пацієнтів з посттравматичним стресорним розладом пік α -хвиль був вищий, натомість пік HF ВРС був нижчий, ніж у пацієнтів без посттравматичного стресорного розладу.

Jurysta F. et al. [2003] показали, що HF осциляції ВРС змінюються під час нічного сну і що ці флюктуації корелюють з потужностями кожного діапазону ЕЕГ. Більше того, HF осциляції ВРС паралельно змінюються з осциляціями потужності δ -діапазону більше, ніж з будь-яким іншим частотним діапазоном ЕЕГ сну. У нормальних здорових молодих чоловіків вагальний вплив на зміни автономної серцевої активності зростає за 12 \pm 5 хв до появи на ЕЕГ δ хвиль. Пізніше Jurysta F. et al [2005] показали, що у осіб середнього віку HFn ν була меншою, ніж HFn ν їх молодших партнерів, проте вони демонстрували подібне зростання під час NREM сну і подібне зменшення під час REM сну. Молоді чоловіки демонстрували глибший сон і більшу відносну δ -потужність ЕЕГ впродовж ночі, ніж чоловіки середнього віку. Здається, що існує **позитивна** кореляція між **вагальною** активністю і відотною δ -потужністю ЕЕГ. У згоді з цими авторами ми [Porovuch I.L. et al., 2013] виявили у здорових чоловіків **негативну** кореляцію маркера **симпатичного** тону АМо з СЦП δ -ритму в локусах F7 ($r=-0,41$), T3 ($r=-0,33$), T4 ($r=-0,37$), T5 ($r=-0,36$), T6 ($r=-0,36$) і O1 ($r=-0,39$). Разом з тим, у хворих чоловіків кореляція АМо з ПСЦ δ -ритму виявилась **позитивною** в усіх локусах, з максимумами ($r=0,51\div 0,46$) в потиличних, передніх лобних і задньо-скроневих [Попович І.Л. та ін., 2014].

Tiinanen S. et al. [2011] у дітей з синдромом аспергільозу виявили, що підвищення симпатичної активності під час стрес-тесту, виміряне методом ВРС, супроводжується зменшенням індексу асиметрії фронтальної ЕЕГ. Ми теж показали, що відношення LF/HF, LFn ν (і VLF) негативно, натомість HF% і RMSSD позитивно корелюють з асиметрією β -ритму у здорових чоловіків [Porovuch I.L. et al., 2013]. Ohtake Y. et al. [2007] виявили, що ментальна арифметична проба викликала збільшення повільної β -потужності у реагуючих на стрес осіб, тоді як у не реагуючих на стрес вона викликала зменшення повільної β -потужності. Це узгоджується з нашими даними, що СЦП β -ритму корелює з відношенням LF/HF негативно [Porovuch I.L. et al., 2013]. Разом з тим, у хворих чоловіків ці зв'язки не виявлені [Попович І.Л. та ін., 2014].

Недавно Valle M. et al. [2013] вивчали асиметрію ЕЕГ в спокої і вагально-опосередковану ВРС як фізіологічні кореляти самозвітного контролю уваги на вибірці 53 **здорових** молодих дорослих. Регресивний аналіз показав, що вища **вагально-опосередкована** ВРС і нижча **правостороння парієтальна** активність у β_2 частотному діапазоні (20-30 Hz) є значущими провісниками більшого контролю уваги. Це чудово узгоджується з нашими даними про негативну кореляцію ($r=-0,46$) між СЦП HF компоненти і **P4- β** у **здорових** чоловіків [Porovuch I.L. et al., 2013]. У хворих же чоловіків ці зв'язки не виявлені [Попович І.Л. та ін., 2014].

Складається враження, що хронічне запальне захворювання в цілому послаблює функціональні зв'язки між параметрами ЕЕГ і ВРС. Зокрема, воно зменшує коефіцієнт канонічної кореляції ЕЕГ з Мо від 0,83 до 0,64, з HF від 0,82 до 0,55, з RMSSD від 0,82 до 0,545, з ULF від 0,82 до 0,455, з VLF від 0,76 до 0,625, з MxDMn від 0,57 до 0,38. Разом з тим, суттєво не змінюється сила зв'язків ЕЕГ з pNN $_{50}$ (0,73 v 0,65), SDDN (0,68 v 0,63), LF (0,69 v 0,66), натомість посилюється зв'язок з симпатичним маркером АМо (від 0,64 до 0,72) і, особливо, інтегральним параметром стрес-індексом Баєвського – від 0,64 до 0,80. Знаменно, що саме стрес вважається неспецифічною патофізіологічною основою практично всіх захворювань. При цьому суттєво зменшується коефіцієнт канонічної кореляції ЕЕГ зі спектральними параметрами ВРС – від 0,88 до 0,68, тоді як зв'язок з часовими параметрами ВРС залишається стабільно міцним (0,92 v 0,88). Разом з тим, коефіцієнти канонічної кореляції ЕЕГ зі **всіма** параметрами ВРС виявились **ідентичними**: 0,95 і 0,95.

2.5. Пошук нейро-ендокринно-імунних параметрів, зміни яких характерні для різних варіантів термінових вегетотропних ефектів БАВН

З метою виявлення тих нейро-ендокринно-імунних параметрів, за змінами яких під впливом БАВН можна було б розпізнати той чи інший варіант її вегетотропного ефекту, вся сукупність супутніх нейро-

ендокринно-імунних ефектів була піддана дискримінантному (розпізнавальному) аналізу (методом forward stepwise [Klecka W.R., 1989]). Програмою включено у модель 10 параметрів (табл. 2.19).

Таблиця 2.19. Підсумки дискримінантного аналізу змін нейро-ендокринно-імунних параметрів, характерних для ваготонічного, симпатотонічного і нейтрального вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса

| N _Δ г | Дискримінантна змінна | Ефект Парам-р | Ваготонічний | Нейтральний | Симпатото- нічний | Критерії Wilks' | |
|---------------------|---|------------------|--------------|-------------|----------------------|--------------------|-------------------|
| | | | n=11 | n=8 | n=13 | | |
| 3. -0,33 | Мінералокортикоїдна активність (Na/K плазми), од. | X±m | +2,1±1,0 | +1,7±0,9 | -1,5±0,8 | Λ | 0,37 |
| | | RCCDF1 | -0,38 | -0,38 | -0,38 | F | 5,72 |
| | | RCCDF2 | 0,04 | 0,04 | 0,04 | p | <10 ⁻³ |
| | | CoeCF | 0,34 | 0,81 | -0,64 | | |
| 6. -0,11 | Потужність Т5-α-ритму ЕЕГ, % | X±m | +3,7±2,3 | +0,5±1,9 | -3,0±2,2 | Λ | 0,23 |
| | | RCCDF1 | -0,09 | -0,09 | -0,09 | F | 4,39 |
| | | RCCDF2 | 0,01 | 0,01 | 0,01 | p | <10 ⁻³ |
| | | CoeCF | 0,07 | 0,19 | -0,17 | | |
| 7. -0,17 | Частота δ-ритму ЕЕГ, Гц | X±m | 0,0±0,1 | +0,4±0,3 | -0,25±0,1 | Λ | 0,19 |
| | | RCCDF1 | -3,16 | -3,16 | -3,16 | F | 4,31 |
| | | RCCDF2 | 1,49 | 1,49 | 1,49 | p | <10 ⁻⁴ |
| | | CoeCF | -0,29 | 7,61 | -6,19 | | |
| 9. -0,30 | Лейкоцитарний індекс адаптації Поповича, ln од. | X±m | +0,07±0,09 | -0,07±0,08 | -0,34±0,10 | Λ | 0,10 |
| | | RCCDF1 | -2,19 | -2,19 | -2,19 | F | 4,88 |
| | | RCCDF2 | 0,28 | 0,28 | 0,28 | p | <10 ⁻⁴ |
| | | CoeCF | -1,07 | 1,88 | -6,66 | | |
| 1. 0,26 0,46 | Моноцити лейкоцитограми, % | X±m | -1,0±0,3 | +0,1±0,2 | +0,5±0,2 | Λ | 0,63 |
| | | RCCDF1 | 0,13 | 0,13 | 0,13 | F | 8,52 |
| | | RCCDF2 | 1,07 | 1,07 | 1,07 | p | =10 ⁻³ |
| | | CoeCF | -2,52 | 0,91 | -0,03 | | |
| 5. -0,37 | Потужність P3-α-ритму ЕЕГ, % | X±m | +5,6±1,1 | -5,2±3,6 | -1,3±2,0 | Λ | 0,27 |
| | | RCCDF1 | -0,04 | -0,04 | -0,04 | F | 4,68 |
| | | RCCDF2 | -0,06 | -0,06 | -0,06 | p | <10 ⁻³ |
| | | CoeCF | 0,14 | -0,02 | -0,08 | | |
| 2. -0,33 | Потужність P4-α-ритму ЕЕГ, % | X±m | +6,4±3,2 | -6,1±4,0 | -2,7±1,8 | Λ | 0,48 |
| | | RCCDF1 | 0,04 | 0,04 | 0,04 | F | 6,29 |
| | | RCCDF2 | -0,07 | -0,07 | -0,07 | p | <10 ⁻³ |
| | | CoeCF | 0,06 | -0,22 | 0,04 | | |
| 10. -0,31 | Потужність O1-θ-ритму ЕЕГ, % | X±m | +5,1±1,7 | -3,2±2,6 | +1,2±1,6 | Λ | 0,09 |
| | | RCCDF1 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | F | 4,63 |
| | | RCCDF2 | -0,12 | -0,12 | -0,12 | p | <10 ⁻⁴ |
| | | CoeCF | 0,23 | -0,20 | 0,16 | | |
| 4. -0,21 | Потужність T6-θ-ритму ЕЕГ, % | X±m | +2,3±1,1 | -1,6±1,7 | +1,1±1,1 | Λ | 0,32 |
| | | RCCDF1 | 0,39 | 0,39 | 0,39 | F | 5,04 |
| | | RCCDF2 | -0,25 | -0,25 | -0,25 | p | <10 ⁻³ |
| | | CoeCF | 0,02 | -1,18 | 0,63 | | |
| 8. -0,17 | Потужність F7-θ-ритму ЕЕГ, % | X±m | +3,8±2,1 | -0,4±0,8 | +1,2±1,9 | Λ | 0,13 |
| | | RCCDF1 | -0,21 | -0,21 | -0,21 | F | 4,91 |
| | | RCCDF2 | 0,15 | 0,15 | 0,15 | p | <10 ⁻⁴ |
| | | CoeCF | 0,02 | 0,70 | -0,28 | | |
| | | ConDF1 | -0,11 | -0,11 | -0,11 | | |
| | | ConDF2 | 0,30 | 0,30 | 0,30 | | |
| | | ConCF | -3,56 | -4,15 | -3,21 | | |
| | | Root 1 | -0,91 | -1,84 | +1,90 | | |
| | | Root 2 | -1,63 | +1,69 | +0,35 | | |

Примітки:

1. N_Δ - порядковий номер дискримінантної змінної в загальній ієрархії.
2. г – коефіцієнт кореляції між дискримінантною змінною і канонічним коренем (першим або другим).
3. X±m - середнє значення змінної та її стандартна похибка.

4. RCCDF - нестандартизований коефіцієнт для канонічної дискримінантної функції (канонічної змінної).
5. CoeCF - коефіцієнт класифікуючої функції.
6. ConDF - константа дискримінантної функції.
7. ConCF - константа класифікуючої функції.
8. Root - середня величина канонічного кореня.

Розпізнавальна інформація сконденсована у двох дискримінантних канонічних коренях. При цьому мажорний корінь містить 61% розпізнавальних можливостей, коефіцієнт канонічної кореляції r^* між ним і вегетотропними ефектами становить 0,86, тобто цей корінь пояснює 74% дисперсії інформаційного поля ефектів (Wilks' $\Lambda=0,09$; $\chi^2=59$; $p<10^{-4}$). Мінорний корінь містить решту 39% дискримінантної здатності і поглинає 65% дисперсії ($r^*=0,81$; Wilks' $\Lambda=0,35$; $\chi^2=26$; $p=0,002$).

Обчислення індивідуальних канонічних дискримінантних коренів змін нейро-ендокринно-імуних параметрів шляхом додавання до константи дискримінантної функції (ConDF) суми добутків цих змін на нестандартизовані коефіцієнти для канонічної дискримінантної функції (RCCDF) уможливило візуалізацію осіб, підлеглих різним вегетотропним ефектам БАВН, у двовірному просторі цих коренів (рис. 2.23).

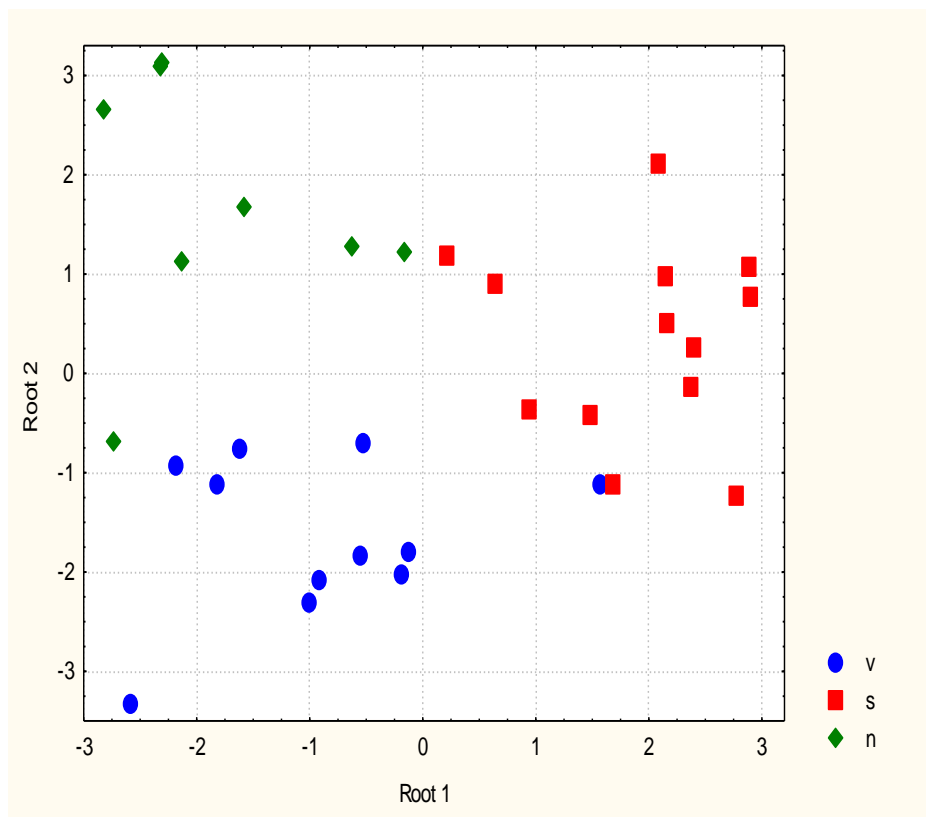


Рис. 2.23. Індивідуальні канонічні дискримінантні корені змін нейро-ендокринно-імуних параметрів осіб, підлеглих ваготонічному (v), симпатотонічному (s) чи нейтральному (n) вегетотропному ефектам біоактивної води Нафтуса

Видно, що вздовж осі першого кореня особи, підлеглі симпатотонічному (s) ефекту БАВН, розміщуються виключно у зоні позитивних значень (центроїд кластера становить +1,90). Натомість локалізація осіб, підлеглих як нейтральному (n), так і ваготонічному (v) ефектам БАВН, виявляється майже виключно у зоні негативних значень першого кореня, при цьому центроїди обох кластерів суттєво не відрізняються (-1,84 і -0,91 відповідно). Така локалізація відображує зменшення за симпатотонічного ефекту негативно корелюючих з коренем параметрів: мінералокортикоїдної активності, відносної потужності α -ритму ЕЕГ у відведенні T5 і частоти δ -ритму, а також лейкоцитарного індексу адаптації Поповича, тоді як за двох інших варіантів вегетотропного ефекту БАВН перелічені параметри приблизно однаковою мірою зростають, проявляють тенденцію до збільшення або не змінюються.

Вздовж осі другого кореня найнижчу позицію посідають особи, підлеглі ваготонічному ефекту (центроїд: -1,64), проміжну – симпатотонічному (центроїд: +0,35), а найвищу – нейтральному (центроїд: +1,69) ефектам БАВН. Це відображає підвищення за ваготонічного ефекту негативно корелюючих з другим коренем потужностей α -ритму у відведеннях P3 і P4 та θ -ритму у відведеннях O1, T6 і F7, квазінульові зміни цих параметрів за симпатотонічного ефекту та тенденції до зниження – за нейтрального ефекту БАВН.

Окремого розгляду заслуговує динаміка моноцитозу, яка корелює прямо як з першим ($r=0,26$), так і з другим ($r=0,46$) коренями, не вписуючись при цьому у їх паттерни. При цьому паттерну першого кореня відповідає лише підвищення вмісту моноцитів за симпатотонічного ефекту, а паттерну другого кореня – лише зниження моноцитозу за ваготонічного ефекту БАВН.

В цілому всі три кластери осіб, підлеглих різним вегетотропним ефектам БАВН, у інформаційному просторі двох дискримінантних коренів вельми чітко розмежовані (рис. 23). Візуальне враження підтверджується обчисленням квадратів віддалей Mahalanobis (D^2_M) як інтегральної міри відмінностей між кластерами. Зокрема, D^2_M між супутніми змінами розпізнавальних нейро-ендокринно-імунних параметрів за ваготонічного і нейтрального ефектів БАВН становить 13,1 ($F=3,7$; $p=0,006$), за нейтрального і симпатотонічного – 17,4 ($F=5,3$; $p<0,001$), за ваготонічного і симпатотонічного – 13,0 ($F=4,9$; $p=0,001$).

Приналежність до того чи іншого кластера вегетотропних ефектів визначається шляхом обчислення класифікуючих дискримінантних функцій для кожного варіанту ефекту, які максимізують міжкластерні розбіжності і мінімізують – внутрішньокластерні. Для цього сумують добутки коефіцієнтів класифікуючих функцій (CoeCF) на індивідуальні зміни розпізнавальних параметрів і до суми додають константи класифікуючих функцій (ConCF), відносячи особу до кластера з максимальним значенням функції. Виявлено, що правильність класифікації симпатотонічних ефектів БАВН за супутніми змінами розпізнавальних нейро-ендокринно-імунних параметрів становить 100%, ваготонічних – 90,9% (одна помилка на 11 осіб), нейтральних – 87,5% (одна помилка на 8 осіб), а загальна коректність – 93,8%. Отже, кожен варіант вегетотропного ефекту БАВН супроводжується характерними змінами моноцитозу лейкоцитограми, лейкоцитарного індексу адаптації Поповича, мінералокортикоїдної активності і семи параметрів електроенцефалограми, за сукупністю яких розпізнається з точністю $87,5 \div 100\%$.

2.6. Пошук нейроендокринно-імунних параметрів, які зумовлюють різні варіанти термінових вегетотропних ефектів БАВН

Очевидно, що поліваріантність термінових вегетотропних ефектів одного і того ж фактора – БАВН – зумовлена (кондиціонована) розмаїттям індивідуальної (точніше, групової) реактивності спостережуваних осіб. Конкретними маркерами реактивності можуть розглядатися початкові (базальні) параметри. З метою виявлення таких параметрів, за сукупністю яких групи осіб, підлеглих різним вегетотропним ефектам БАВН, суттєво між собою відрізняються, знову застосовано дискримінантний аналіз.

3-поміж зареєстрованих 116 початкових параметрів (20 – варіабельності ритму серця, 6 – ендокринних, 9 – лейкоцитограми і фагоцитозу, 8 – акупунктурних точок, 8 частотно-амплітудних і 64 спектральних параметрів ЕЕГ, а також віку) програмою включено в модель 16 (3 параметри вегетативної регуляції, 2 ендокринні, один імунний і 10 параметрів електроенцефалограми).

Розпізнавальна, а отже – і прогностична інформація, яка міститься у відібраних провісниках, сконденсована у двох дискримінантних коренях. Перший корінь, пов'язаний з 11 провісниками (табл. 2.20), містить 61% прогностичних можливостей ($r^*=0,91$; $\eta^2=0,84$; Wilks' $\Lambda=0,04$; $\chi^2=70$; $p<10^{-3}$), а другий, пов'язаний з 5 провісниками (табл. 2.21) – решту 39% ($r^*=0,88$; $\eta^2=0,77$; Wilks' $\Lambda=0,23$; $\chi^2=31$; $p=0,008$).

Таблиця 2.20. Провісники вегетотропних ефектів БАВН, пов'язані з першим коренем

| N_{Λ} r | Дискримінантна змінна-провісник | Ефект Парам-р | Ваготонічний | Симпатотонічний | Нейтральний | Критерії Wilks' | | | | | |
|----------------------|---------------------------------|------------------|--------------|-----------------|-------------|-----------------|------|---|------|---|-------|
| | | | n=11 | n=13 | n=8 | | | | | | |
| 1. 0,29 | Моноцити лейкоцитограми, % | $X \pm m$ | 8,2±0,4 | 6,5±0,4 | 6,2±0,4 | Λ | 0,70 | | | | |
| | | RCCDF1 | 0,54 | 0,54 | 0,54 | | | F | 6,21 | | |
| | | RCCDF2 | -0,40 | -0,40 | -0,40 | | | | | p | <0,01 |
| | | CoeCF | 11,9 | 8,78 | 9,80 | | | | | | |

| | | | | | | | |
|--------------|--|----------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-------------|-----------------------------------|
| 3. 0,24 | Показник адекватності процесів регуляції (АМо/Мо), од. | X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF | 91±11 0,018 -0,004 0,331 | 56±5 0,018 -0,004 0,248 | 58±11 0,018 -0,004 0,243 | Λ F p | 0,39 5,39 <10 ⁻³ |
| 4. 0,14 | Кортизол плазми, нМ/л | X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF | 681±118 0,0023 0,0027 0,001 | 601±82 0,0023 0,0027 -0,002 | 382±56 0,0023 0,0027 -0,016 | Λ F p | 0,33 4,78 <10 ⁻³ |
| 15. 0,12 | Потужність Fp1-α-ритму EEG, % | X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF | 40,3±6,1 -0,040 -0,177 3,88 | 37,2±4,0 -0,040 -0,177 3,59 | 22,8±1,9 -0,040 -0,177 4,40 | Λ F p | 0,04 3,78 <10 ⁻³ |
| 12. -0,21 | Потужність F8-β-ритму EEG, % | X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF | 27,3±5,4 -0,215 0,066 0,45 | 45,5±5,9 -0,215 0,066 0,70 | 52,8±5,2 -0,215 0,066 0,44 | Λ F p | 0,08 3,81 <10 ⁻³ |
| 5. -0,17 | Частота β-ритму EEG, Гц | X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF | 16,8±0,8 -0,248 -0,074 0,273 | 19,1±0,8 -0,248 -0,074 1,064 | 21,0±2,0 -0,248 -0,074 1,701 | Λ F p | 0,29 4,34 <10 ⁻³ |
| 11. -0,10 | Потужність O2-β-ритму EEG, % | X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF | 35,0±7,5 -0,005 -0,145 2,30 | 36,6±6,7 -0,005 -0,145 1,96 | 55,9±3,3 -0,005 -0,145 2,59 | Λ F p | 0,09 4,04 <10 ⁻⁴ |
| 9. -0,09 | pNN ₅₀ кардіоінтервалограми, % | X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF | 5,4±4,6 -0,201 -0,166 -0,56 | 7,5±3,6 -0,201 -0,166 -0,18 | 16,1±7,3 -0,201 -0,166 0,79 | Λ F p | 0,13 4,22 <10 ⁻⁴ |
| 10. -0,09 | Потужність HF компоненти ВРС, мс ² | X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF | 287±192 0,0034 0,0022 0,019 | 465±191 0,0034 0,0022 0,011 | 741±380 0,0034 0,0022 -0,003 | Λ F p | 0,10 4,33 <10 ⁻⁴ |
| 14. -0,06 | Потужність F3-θ-ритму EEG, % | X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF | 10,5±1,3 -0,091 -0,590 8,43 | 11,8±1,5 -0,091 -0,590 7,32 | 12,2±1,7 -0,091 -0,590 9,96 | Λ F p | 0,06 3,57 <10 ⁻³ |
| 6. -0,04 | Потужність T5-δ-ритму EEG, % | X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF | 19,2±4,6 -0,138 -0,089 1,20 | 19,8±4,6 -0,138 -0,089 1,52 | 25,3±7,1 -0,138 -0,089 2,08 | Λ F p | 0,24 4,23 <10 ⁻³ |
| | | ConDF1 | -5,82 | -5,82 | -5,82 | | |
| | | ConDF2 | 12,19 | 12,19 | 12,19 | | |
| | | ConCF | -272,4 | -217,1 | -265,3 | | |
| | | Root 1 | +2,90 | -1,03 | -2,32 | | |
| | | Root 2 | -0,56 | +1,92 | -2,35 | | |

Візуалізація індивідуальних канонічних дискримінантних коренів параметрів-провісників, реалізована за описаним вище алгоритмом, демонструє (рис. 2.24), що особи, підлеглі ваготонічному ефекту БАВН, посідають вздовж осі першого кореня праву зону (центроїд: +2,90), натомість особи двох інших кластерів – ліву, при цьому центроїд симпатотонічного ефекту менш негативний (-1,03), ніж такий нейтрального ефекту (-2,32). Це відображує факти (табл. 2.20), що позитивно корелюючи з першим радикалом провісники характеру вегетотропного ефекту (моноцитоз, показник адекватності процесів вегетативної регуляції, кортизол і потужність α-ритму у відведенні Fp1) мають максимальні для вибірки значення у осіб, підлеглих ваготонічному ефекту БАВН. Нейтральному ефекту БАВН передують мінімальні значення цих провісників, а симпатотонічному, як правило, проміжні. Натомість провісники, які негативно корелюють з першим коренем (частота β-ритму та його потужність у відведеннях F8 і O2, потужність θ-ритму у відведенні F3 і δ-ритму у відведенні T5, а також потужність високочастотної компоненти ВРС і її параметр pNN₅₀), у випадках ваготонічного ефекту мінімальні, а нейтрального – максимальні, знову ж за проміжних значень у осіб, підлеглих симпатотонічному ефекту БАВН.

Вздовж осі другого кореня (табл. 2.21) найвищу позицію посідають особи, підлеглі симпатотонічному ефекту БАВН. Це відображає факти, що саме симпатотонічному ефекту передують як мінімальні значення провісників, інверсно пов'язаних з цим коренем (рівня трийодтироніну в плазмі та потужності δ -ритму у відведеннях C4 і O1), так і максимальні значення - прямо корелюючих з ним (потужності θ -ритму у відведеннях F7 і P3).

Проміжному положенню кластера ваготонічного ефекту і найнижчому – нейтрального відповідають середні значення лише потужностей δ -ритму; натомість середні значення перших трьох провісників практично однакові, що зумовлено нечітким розмежування членів цих двох кластерів вздовж осі другого кореня (рис. 2.24).

Таблиця 2.21. Провісники вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса, пов'язані з другим коренем

| N _Λ r | Дискримінантна змінна-провісник | Ефект | Ваготонічний | Симпатотонічний | Нейтральний | Критерії Wilks' | |
|---------------------|---------------------------------------|--------|--------------|-----------------|-------------|-----------------|-----------------------------------|
| | | | n=11 | n=13 | n=8 | | |
| 2. -0,17 | Трийодтиронін плазми, нМ/л | X±m | 2,34±0,21 | 1,87±0,08 | 2,15±0,17 | Λ F p | 0,52 5,48 <10 ⁻³ |
| | | RCCDF1 | 3,36 | 3,36 | 3,36 | | |
| | | RCCDF2 | 0,60 | 0,60 | 0,60 | | |
| | | CoeCF | 37,3 | 25,6 | 18,7 | | |
| 7. -0,13 | Потужність C4- δ -ритму EEG, % | X±m | 25,4±3,7 | 17,8±3,9 | 25,8±3,8 | Λ F p | 0,18 4,40 <10 ⁻⁴ |
| | | RCCDF1 | 0,053 | 0,053 | 0,053 | | |
| | | RCCDF2 | -0,047 | -0,047 | -0,047 | | |
| | | CoeCF | 1,28 | 0,96 | 1,10 | | |
| 16. -0,10 | Потужність O1- δ -ритму EEG, % | X±m | 24,4±8,0 | 12,9±3,3 | 21,2±5,2 | Λ F p | 0,04 3,63 <10 ⁻³ |
| | | RCCDF1 | -0,006 | -0,006 | -0,006 | | |
| | | RCCDF2 | -0,086 | -0,086 | -0,086 | | |
| | | CoeCF | 1,66 | 1,47 | 1,85 | | |
| 8. 0,15 | Потужність F7- θ -ритму EEG, % | X±m | 8,3±1,0 | 9,6±1,4 | 5,8±1,4 | Λ F p | 0,15 4,32 <10 ⁻⁴ |
| | | RCCDF1 | 0,193 | 0,193 | 0,193 | | |
| | | RCCDF2 | 0,734 | 0,734 | 0,734 | | |
| | | CoeCF | -6,12 | -5,05 | -8,44 | | |
| 13. 0,03 | Потужність P3- θ -ритму EEG, % | X±m | 9,0±1,1 | 9,4±1,5 | 8,8±1,6 | Λ F p | 0,07 3,59 <10 ⁻³ |
| | | RCCDF1 | 0,098 | 0,098 | 0,098 | | |
| | | RCCDF2 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | | |
| | | CoeCF | -6,80 | -5,94 | -8,20 | | |
| | | ConDF1 | -5,82 | -5,82 | -5,82 | | |
| | | ConDF2 | 12,19 | 12,19 | 12,19 | | |
| | | ConCF | -272,4 | -217,1 | -265,3 | | |
| | | Root 1 | +2,90 | -1,03 | -2,32 | | |
| | | Root 2 | -0,56 | +1,92 | -2,35 | | |

В цілому ж всі три кластери на площині двох дискримінантних коренів цілком чітко розмежовані (рис. 2.24), що документується значеннями квадратів віддалей Mahalanobis.

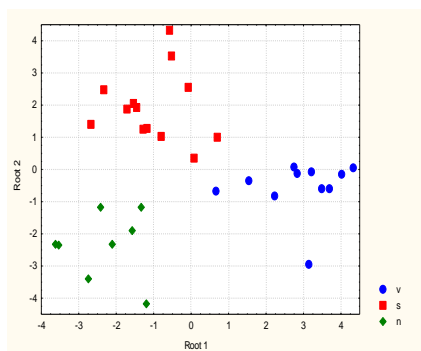


Рис. 2.24. Індивідуальні канонічні дискримінантні корені початкових параметрів-провісників ваготонічного (v), нейтрального (n) та симпатотонічного (s) вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса

Зокрема, D^2_M між коренями провісників ваготонічного і нейтрального ефектів становить 33,6 ($F=4,2$; $p=0,005$), нейтрального і симпатотонічного – 22,0 ($F=2,9$; $p=0,025$), ваготонічного і симпатотонічного – 23,8 ($F=3,9$; $p=0,007$). Цьому відповідає 100%-на (!) точність ретроспективного прогнозу кожного із трьох варіантів вегетотропного ефекту БАВН.

Отже, характер вегетотропного ефекту БАВН дуже чітко прекодиційований констеляцією 16 початкових параметрів-провісників, які відображають стан як вегетативної регуляції, так і нейроендокринно-імунного комплексу. З іншого боку, сама БАВН може розглядатися в якості прекодиційуючого фактора, за аналогією з короткочасною гіпоксією, ішемією, гіпо- і гіпертермією тощо, дія яких супроводжується нейроендокринними стресорними змінами [Коляда Т.И. и др., 1995; Мойбенко А.А., 2011].

РЕЗЮМЕ

У клініко-фізіологічному спостереженні за 32 практично здоровими чоловіками 26-60 років встановлено, що через 80 хв після вживання стандартної дози БАВН у 40,6% відбувається симпатотонічне зрушення вегетативної регуляції, оціненої за варіабельністю ритму серця; у 34,4% осіб констатовано ваготонічний вегетотропний ефект і у 25,0% - нейтральний. Виявлено канонічні кореляційні зв'язки між вихідним станом вегетативної регуляції - з одного боку, і вмістом в плазмі адаптивних гормонів ($R=0,66$), параметрами лейкоцитограми і фагоцитозу нейтрофілів ($R=0,90$), лейкоцитарним індексом адаптації ($R=0,75$) і параметрами електроенцефалограми ($R=0,64$) - з іншого боку. Між вегетотропними ефектами БАВН і супутніми змінами в плазмі тестостерону і мінералокортикоїдної активності канонічна кореляція значна ($R=0,57$), а між вегетотропними і імунотропними ефектами - сильна ($R=0,75$). Ще більш сильна канонічна кореляція виявлена між змінами під впливом БАВН вегетативної регуляції і електрогенезу головного мозку ($R=0,84$). Методом дискримінантного аналізу виявлено, що кожен варіант вегетотропного ефекту БАВН супроводжується характерними змінами моноцитозу, лейкоцитарного індексу адаптації, мінералокортикоїдної активності і семи параметрів електроенцефалограми, за сукупністю яких може бути розпізнаний з точністю 87,5÷100%. Цим же методом показано, що характер вегетотропного ефекту БАВН дуже чітко кодиційований констеляцією 16 вихідних параметрів-предикторів, що відображають стан нейроендокринно-імунного комплексу, і ретроспективно прогнозується з точністю 100%.

РОЗДІЛ 3

ВЕГЕТОТРОПНІ ЕФЕКТИ КУРСОВОГО ВЖИВАННЯ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ У ЩУРІВ-САМОК ТА ЇХ ЕНДОКРИННИЙ І ІМУННИЙ СУПРОВІД

Експеримент поставлено на 60 щурах-самках масою 230-300 г. 10 з-поміж них залишались інтактними, а інші напоювались через зонд біоактивною водою Нафтуса (свердловина 21-Н Трускавецького родовища) в дозі 1,5% маси тіла одноразово впродовж тижня. Через добу після останнього напоювання дослідних та інтактних тварин піддавали легкому ефірному наркозу, вводили під шкіру дистальних відділів лапок голчаті електроди і впродовж 15 с реєстрували ЕКГ у II стандартному відведенні з метою оцінки стану вегетативної регуляції методом варіаційної кардіоінтервалометрії [Баевский Р.М. и др., 1984]. Далі тварин сакрифікували шляхом декапітації з метою забору крові, наднирників, тимуса і селезінки. В плазмі крові визначали концентрацію тироксину, трийодтироніну і кортикостерону (методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням аналізатора „Тесан”, Oesterreich і набору реактивів ЗАО “Алкор Био”, СПб., РФ [2000]). В цільній крові визначали загальний вміст лейкоцитів, відносний вміст елементів лейкоцитограми та імуноцитограми лімфоцитів, параметри фагоцитарної функції нейтрофілів і моноцитів уніфікованими методами [Шубик В.М., 1987; Лаповець Л.С., Луцик Б.Д., 2002]. Тимус і селезінку зважували і робили з них мазки-відбитки для підрахунку тимо- і спленоцитограми, як це описано в попередніх дослідженнях Трускавецької наукової школи бальнеології [Костюк П.Г. та ін., 2006; Попович І.Л., 2011]. Аналогічні процедури проводили і з наднирниками для вимірювання товщини гломерулярної, фасцикулярної і ретикулярної зон їх кори.

3.1. Варіанти вегетотропних ефектів

Про інтегральний стан вегетативної регуляції судили за індексом напруження Баєвського Р.М. [1984], дещо модифікованим Поповичем І.Л. [2008] шляхом отримання з нього кубічного кореня, тобто середнього геометричного, що математично більш коректно. Ретроспективно з дослідних тварин було сформовано три групи на основі співвідношення індивідуальних індексів напруження з середнім інтактною групою. За відсутність вегетотропного ефекту вважали знаходження індексу напруження в інтервалі $\pm 0,5\sigma$. В цьому інтервалі $(-0,46\sigma \div +0,50\sigma)$ виявились 15 тварин (табл. 1). У 22 щурів індекс напруження знаходився в інтервалі $-1,31\sigma \div -0,52\sigma$, що кваліфіковано нами як ваготонічний ефект, а у 13 особин констатовано симпатотонічний ефект $(+0,52\sigma \div +2,04\sigma)$.

Таблиця 3.1. Варіанти вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса у щурів-самок

| Група та вегетотропний ефект | Параметр | Індекс напруження $(A\text{Mo}/2*\Delta X*\text{Mo})^{1/3}$ | Симпатичний тонус (АМо), % | Вагальний тонус (ΔX), мс | Гуморальний канал (Мо), мс |
|------------------------------|-------------------|---|----------------------------|------------------------------------|----------------------------|
| Інтактна n=10 | X±m | 0,246±0,042 | 63,1±7,5 | 44±14 | 115,5±6,9 |
| | I _D ±m | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | d | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ваготонічний n=22 | X±m | 0,124±0,007* | 39,5±2,8* | 89±9* | 133,5±2,4* |
| | I _D ±m | 0,51±0,03* | 0,63±0,05* | 2,03±0,20* | 1,16±0,02* |
| | d±m | -0,91±0,05* | -1,00±0,12* | +1,00±0,19* | +0,82±0,11* |
| Нейтральний n=15 | X±m | 0,248±0,011v | 67,2±2,0 v | 22±2 v | 112,7±2,0 v |
| | I _D ±m | 1,01±0,04 v | 1,06±0,03 v | 0,50±0,05*v | 0,98±0,02 v |
| | d±m | +0,02±0,08 v | +0,17±0,09 v | -0,49±0,05*v | -0,13±0,09 v |
| Симпатотонічний n=13 | X±m | 0,385±0,016*vn | 88,2±2,0*vn | 9±1*vn | 90,7±2,6*vn |
| | I _D ±m | 1,57±0,07*vn | 1,40±0,03*vn | 0,21±0,02*vn | 0,79±0,02*vn |
| | d±m | +1,05±0,12*vn | +1,06±0,08*vn | -0,77±0,01*vn | -1,13±0,12*vn |

Примітки:

1. X±m – середня величина та її похибка.
2. I_D±m – середнє відношення індивідуальних величин до середньої величини інтактною групи та його похибка.
3. d±m – середнє індивідуальних сигмальних відхилень від середньої величини інтактною групи та його похибка.
4. Параметри, значуще відмінні від таких інтактною групи, позначені *.

5. Значущі відмінності стосовно групи ваготонічного ефекту позначені ^v.

6. Значущі відмінності стосовно групи нейтрального ефекту позначені ⁿ.

Отже, біоактивна вода Нафтуса чинить у 44% щурів-самок ваготонічний, а у 26% - симпатотонічний ефект, не впливаючи суттєво на вегетативний статус у 30% особин. Якщо ж із останньої групи 7 випадків індексу напруження в інтервалі $-0,46\sigma \div -0,05\sigma$ перенести у першу групу, а 8 тварин з інтервалу $+0,01\sigma \div +0,50\sigma$ – у третю групу, то частість ваготонічного ефекту складе 58%, а симпатотонічного – 42%, тобто різниця частостей практично зберігається ($44\% - 26\% = 18\%$; $58\% - 42\% = 16\%$). Такий перерахунок зроблено з метою співставлення наших даних з отриманими Козявкіною О.В. і Бариляк Л.Г. [2008]. Як бачимо, більша частість ваготонічного ефекту Нафтусі порівняно з такою симпатотонічного підтверджується, проте різниця між частотами вегетотропних ефектів в нашому дослідженні значно менш відчутна (16% проти 46%). Більше того, перерахунок частостей вегетотропних ефектів окремо для кожної статі, зроблений нами за базою даних, люб'язно наданою нам колегами, свідчить, що серед самок частість ваготонічного ефекту склала 88% проти 56,5% серед самців, а симпатотонічного – 12% і 43,5% відповідно. Такі розбіжності (у 1,52 р або на 30%), мабуть, можна пояснити застосуванням в попередньому експерименті дози Нафтусі 2% маси тіла, тобто більшої в 1,33 р відносно застосованої у нашому експерименті.

Повертаючись до табл. 3.1, відзначимо, що ваготонічний ефект досягається за рахунок як значного підвищення вагального тонуусу і ваготонічного зсуву гуморального каналу, так і значного зниження симпатичного тонуусу. Натомість симпатотонічний ефект асоціюється із значним підвищенням симпатичного тонуусу, симпатотонічним зсувом гуморального каналу і значним зниженням вагального тонуусу. За нейтрального вегетотропного ефекту помірне зменшення ΔX компенсується незначним збільшенням АМо і зменшенням Мо. При цьому зміни параметрів вегетативної регуляції мають реципрокний характер, про що свідчить значна інверсна кореляція між ΔX і АМо ($r = -0,72$) та між Мо і АМо ($r = -0,82$), а також пряма кореляція між ΔX і Мо ($r = 0,84$). Близькі коефіцієнти кореляції наводять вже цитовані автори: $-0,70$; $-0,64$ і $0,74$ відповідно.

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-холіноорецептори асоційоване із реципрокним ослабленням симпатичних впливів через М-холіноорецептори пресинаптичних мембран адренергічних нервових закінчень шляхом гальмування вивільнення ними норадреналіну [Ткаченко Б.И. и др., 1998].

3.2. Ендокринний супровід вегетотропних ефектів

При аналізі супутніх змін морфо-функціональних параметрів кори наднирників (табл. 3.2) 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.

Таблиця 3.2. Супутні зміни морфо-функціональних параметрів кори наднирників за різних вегетотропних ефектів води Нафтуса

| Група та вегетотропний ефект | Параметр | Кортикостерон-емія, нМ/л | Гломерулярна зона КН, мкм | Фасцикулярна зона КН, мкм | Ретикулярна зона КН, мкм | Маса наднирників, мг |
|------------------------------|-------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|----------------------|
| Інтактна n=10 | X±m | 849±159 | 195±9 | 378±20 | 41,8±0,2 | 70±3 |
| | I _D ±m | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | d±m | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ваготонічний n=22 | X±m | 741±80 | 176±9 | 394±19 | 41,8±1,7 | 74±3 |
| | I _D ±m | 0,87±0,09 | 0,90±0,04* | 1,04±0,05 | 1,00±0,04 | 1,05±0,04 |
| | d±m | -0,21±0,16 | -0,65±0,31* | +0,26±0,32 | 0,00±0,19 | +0,41±0,31 |
| Нейтральний n=15 | X±m | 651±63 | 189±7 | 379±10 | 46,8±3,4 | 69±4 |
| | I _D ±m | 0,77±0,07* | 0,97±0,03 | 1,00±0,03 | 1,12±0,08 | 0,98±0,05 |
| | d±m | -0,40±0,13* | -0,20±0,23 | +0,03±0,17 | +0,57±0,39 | -0,14±0,43 |

| | | | | | | |
|-------------------------|---------------------------------|---|--------------------------------------|--|-------------------------------------|---------------------------------|
| Симпатотонічний n=13 | X±m I _D ±m d±m | 503±16* vn 0,59±0,02*vn -0,69±0,03*vn | 203±11 1,04±0,06v +0,28±0,37 v | 481±17*vn 1,27±0,05* vn +1,70±0,28* vn | 43,1±3,8 1,03±0,09 +0,15±0,43 | 67±3 0,96±0,04 -0,30±0,34 |
|-------------------------|---------------------------------|---|--------------------------------------|--|-------------------------------------|---------------------------------|

Попри відсутність реципрокності за нейтрального ефекту, в цілому для 60 тварин виявлено значну інверсну кореляцію між кортикостерономією 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 редується 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 морфофункціональними параметрами кори наднирників – з іншого боку, виявив значущі коефіцієнти кореляції (критична величина $|r|$ для вибірки із 60 тварин – 0,25) 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 (табл. 3.3) 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 Нафтуся 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 ($r=0,20$).

Таблиця 3.3. Супутні зміни функціональних параметрів щитовидної залози за різних вегетотропних ефектів води Нафтуся

| Група та вегето-тропний ефект | Параметр | T_4 , нМ/л | T_3 , нМ/л | ТТГ, мМО/л |
|-------------------------------|---------------------------------|--|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Інтактна n=10 | X±m I _D ±m d±m | 55,0±5,5 1 0 | 2,33±0,18 1 0 | 0,26±0,10 1 0 |
| Ваготонічний n=22 | X±m I _D ±m d±m | 59,9±2,5 1,09±0,05 +0,28±0,15 | 2,31±0,08 0,99±0,04 -0,04±0,15 | 0,24±0,06 0,94±0,24 -0,05±0,18 |
| Нейтральний n=15 | X±m I _D ±m d±m | 66,2±3,6 1,20±0,07* +0,64±0,21* | 2,13±0,10 0,92±0,04 -0,35±0,19 | 0,24±0,04 0,91±0,17 -0,07±0,14 |
| Симпатотонічний n=13 | X±m I _D ±m d±m | 54,2±3,0 ⁿ 0,98±0,05 ⁿ -0,04±0,17 ⁿ | 2,22±0,08 0,95±0,03 -0,19±0,14 | 0,25±0,07 0,95±0,25 -0,04±0,20 |

Процедура канонічного кореляційного аналізу виявила значний зв'язок між вегетативним і ендокринним статусами : $R=0,60$; $R^2=0,36$; $\chi^2_{(18)}=37,9$; $p=0,04$ (рис. 3.1).

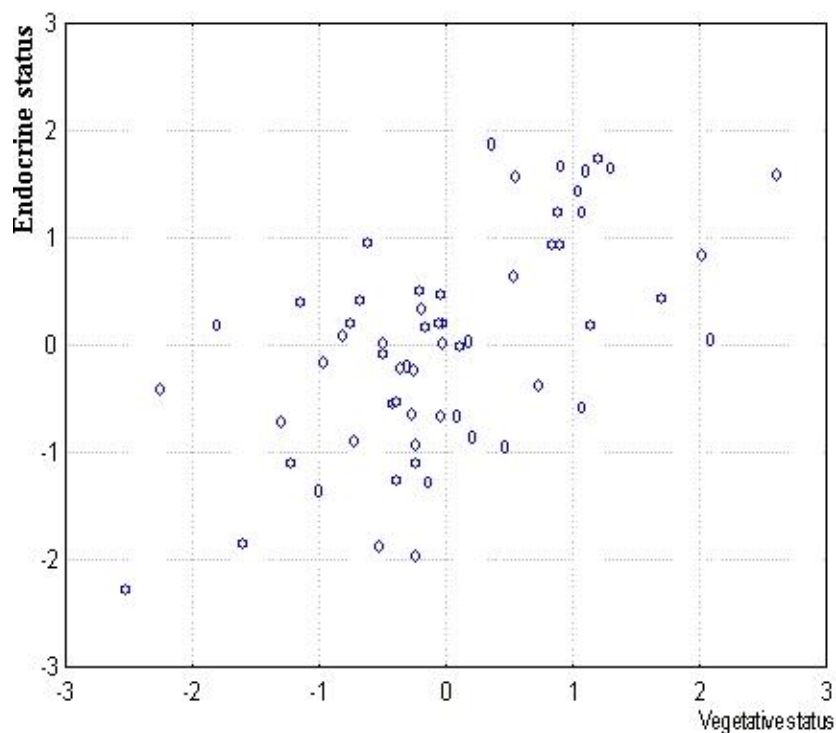


Рис. 3.1. Канонічний зв'язок між показниками вегетативного і ендокринного статусів

3.3. Імунний супровід вегетотропних ефектів

Аналіз супутніх змін параметрів імунного статусу доречно розпочати з центрального органу імунітету – тимусу. За середніми величинами виявлено (табл. 3.4), 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 тонуусу 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 ($r=-0,23$).

Таблиця 3.4. Супутні зміни морфо-функціональних параметрів тимуса за різних вегетотропних ефектів води Нафтуса

| Група та вегетотропний ефект | Параметр | Маса тимуса, мг | Лімфоцити, % | Лімфобласти, % | Епітеліоцити, % | Ретикулоцити, % | Плазмацити, % |
|------------------------------|-------------------|-------------------------|--------------|----------------|-----------------|-----------------|---------------|
| Інтактна n=10 | X±m | 80±6 | 69,4±0,7 | 7,5±0,3 | 9,4±0,5 | 4,9±0,4 | 1,9±0,2 |
| | I _D ±m | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | d±m | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ваготонічний n=22 | X±m | 72±4 | 69,8±0,7 | 7,2±0,2 | 9,0±0,6 | 4,5±0,2 | 1,9±0,2 |
| | I _D ±m | 0,90±0,05 | 1,01±0,01 | 0,96±0,03 | 0,96±0,06 | 0,92±0,05 | 0,98±0,09 |
| | d±m | -0,38±0,20 | +0,17±0,29 | -0,38±0,29 | -0,24±0,34 | -0,29±0,17 | -0,05±0,24 |
| Нейтральний n=15 | X±m | 68±3 | 68,8±0,6 | 7,1±0,2 | 9,2±0,5 | 5,0±0,4 | 2,1±0,2 |
| | I _D ±m | 0,85±0,04* | 0,99±0,01 | 0,95±0,03 | 0,98±0,05 | 1,02±0,08 | 1,09±0,13 |
| | d±m | -0,60±0,16* | -0,28±0,28 | -0,43±0,28 | -0,12±0,30 | +0,07±0,28 | +0,23±0,34 |
| Симпатотонічний n=13 | X±m | 82±5 ⁿ | 68,7±0,5 | 6,8±0,3 | 9,8±0,4 | 4,8±0,2 | 2,1±0,2 |
| | I _D ±m | 1,03±0,07 ⁿ | 0,99±0,01 | 0,91±0,04* | 1,05±0,05 | 0,99±0,05 | 1,10±0,12 |
| | d±m | +0,12±0,27 ⁿ | -0,32±0,23 | -0,79±0,31* | +0,26±0,28 | -0,05±0,17 | +0,25±0,30 |

| Група та вегетотропний ефект | Параметр | Макрофаги, % | Ендотеліоцити, % | Тільця Гассалья, % | Ентропія тимоцитограми |
|------------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------|------------------------|
| Інтактна n=10 | X±m | 2,6±0,4 | 2,7±0,3 | 1,6±0,1 | 0,448±0,009 |
| | I _D | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | d | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ваготонічний n=22 | X±m | 3,0±0,3 | 2,7±0,2 | 2,0±0,1* | 0,446±0,007 |
| | I _D ±m | 1,15±0,10 | 0,99±0,07 | 1,24±0,06* | 0,996±0,016 |
| | d±m | +0,34±0,22 | -0,02±0,20 | +0,82±0,22* | -0,06±0,25 |
| Нейтральний n=15 | X±m | 3,5±0,3 | 2,3±0,2 | 2,0±0,1* | 0,458±0,007 |
| | I _D ±m | 1,36±0,10* | 0,84±0,08* | 1,27±0,06* | 1,022±0,015 |
| | d±m | +0,80±0,22* | -0,46±0,22* | +0,94±0,23* | +0,35±0,23 |
| Симпатотонічний n=13 | X±m | 2,8±0,2 | 3,0±0,3 | 2,0±0,1* | 0,459±0,006 |
| | I _D ±m | 1,06±0,09 ⁿ | 1,11±0,11 ⁿ | 1,25±0,06* | 1,025±0,013 |
| | d±m | +0,13±0,20 ⁿ | +0,32±0,32 ⁿ | +0,87±0,22* | +0,39±0,20 |

Канонічний кореляційний аналіз засвідчує лише помірний зв'язок між вегетативним статусом і морфо-функціональним станом тимуса: $R=0,44$; $R^2=0,19$; $\chi^2_{(12)}=17,7$; $p=0,12$ (рис. 3.2).

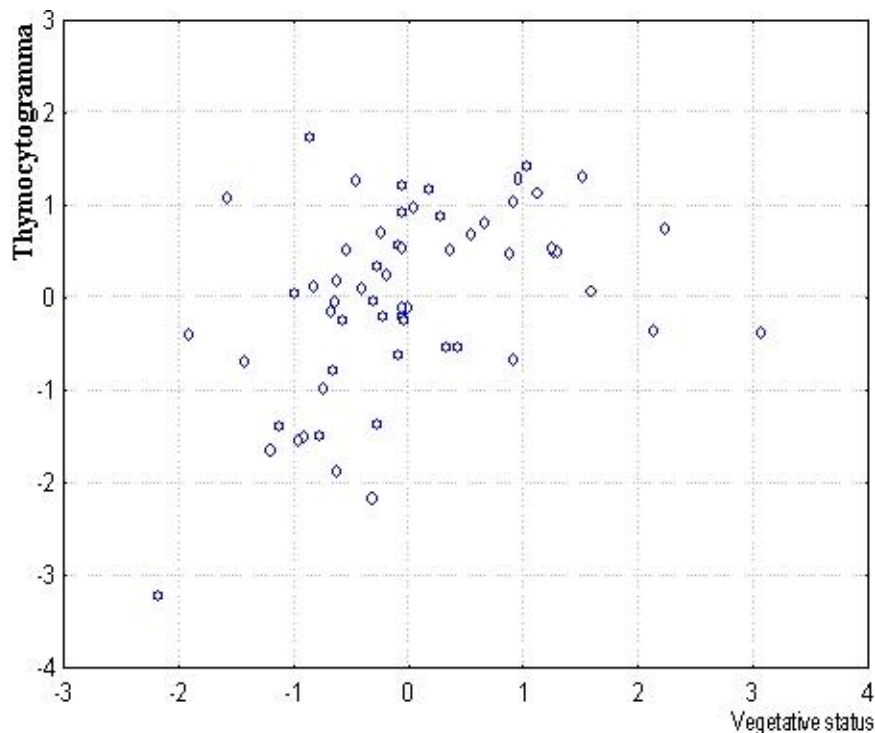


Рис. 3.2. Канонічний зв'язок між показниками вегетативного статусу і тимоцитограми

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 Гассалья – зовсім не пов'язані з її вегетотропними ефектами, а спричинені іншими чинниками.

Серед супутніх змін морфо-функціональних параметрів селезінки (табл. 3.5) 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 підлеглисть 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 ($r=-0,64$).

Сумісні симпатичні і гуморальні впливи детермінують рівень макрофагів спленоцитограми на 49% (рис. 3.3):

$$\text{MacS}=8,53+0,038*\text{АМо}-0,022*\text{Мо}; R=0,70; R^2=0,49; F_{(2,6)}=27,8; p<10^{-5}; m=\pm 1,3$$

Таблиця 3.5. Супутні зміни морфо-функціональних параметрів селезінки за різних вегетотропних ефектів води Нафтуса

| Група і вегетотропний ефект | Параметр | Маса селезінки, мг | Лімфоцити, % | Лімфобласти, % | Ретикулоцити, % | Плазмацити, % | Фібробласти, % |
|-----------------------------|-------------------|--------------------|--------------|--------------------------|-----------------|---------------|----------------|
| Інтактна n=10 | X±m | 820±81 | 48,6±0,9 | 3,9±0,4 | 14,3±0,5 | 2,4±0,5 | 7,9±0,6 |
| | I _D ±m | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | d±m | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ваготонічний n=22 | X±m | 738±26 | 48,6±0,4 | 4,3±0,3 | 15,0±0,4 | 2,0±0,3 | 8,0±0,4 |
| | I _D ±m | 0,90±0,03* | 1,00±0,01 | 1,11±0,07 | 1,05±0,03 | 0,83±0,13 | 1,02±0,05 |
| | d±m | -0,32±0,10* | 0,00±0,16 | +0,33±0,21 | +0,41±0,25 | -0,24±0,19 | +0,07±0,18 |
| Нейтральний n=15 | X±m | 766±50 | 48,3±0,7 | 4,3±0,3 | 15,3±0,5 | 1,9±0,3 | 8,1±0,4 |
| | I _D ±m | 0,93±0,06 | 0,99±0,01 | 1,11±0,10 | 1,07±0,03* | 0,81±0,12 | 1,02±0,05 |
| | d±m | -0,21±0,19 | -0,10±0,24 | +0,34±0,30 | +0,57±0,27* | -0,28±0,17 | +0,08±0,22 |
| Симпатотонічний n=13 | X±m | 771±31 | 47,1±0,8 | 3,4±0,3 ^{vn} | 15,1±0,4 | 1,6±0,2 | 7,8±0,5 |
| | I _D ±m | 0,94±0,04 | 0,97±0,01* | 0,87±0,07 ^{vn} | 1,05±0,03 | 0,67±0,08* | 0,99±0,06 |
| | d±m | -0,19±0,12 | -0,56±0,28* | -0,40±0,20 ^{vn} | +0,46±0,23 | -0,48±0,11* | -0,03±0,24 |

Продовження таблиці 3.5.

| Група та вегетотропний ефект | Параметр | Макрофаги, % | Нейтрофіли, % | Еозинофіли, % | Ентропія спленоцитограми |
|------------------------------|-------------------|---------------------------|---------------|---------------|--------------------------|
| Інтактна n=10 | X±m | 8,3±0,6 | 13,3±0,5 | 1,3±0,4 | 0,610±0,008 |
| | I _D ±m | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | d±m | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ваготонічний n=22 | X±m | 7,3±0,3 | 13,3±0,4 | 1,5±0,1 | 0,611±0,004 |
| | I _D ±m | 0,88±0,04* | 1,00±0,03 | 1,12±0,10 | 1,003±0,006 |
| | d±m | -0,51±0,15* | +0,01±0,25 | +0,13±0,11 | +0,06±0,15 |
| Нейтральний n=15 | X±m | 8,3±0,3 ^v | 12,3±0,5 | 1,5±0,2 | 0,613±0,004 |
| | I _D ±m | 1,00±0,03 ^v | 0,92±0,04* | 1,13±0,18 | 1,006±0,007 |
| | d±m | +0,02±0,14 ^v | -0,69±0,33* | +0,14±0,20 | +0,15±0,17 |
| Симпатотонічний n=13 | X±m | 10,2±0,4* ^{vn} | 13,1±0,6 | 1,7±0,2 | 0,618±0,006 |
| | I _D ±m | 1,23±0,05* ^{vn} | 0,98±0,04 | 1,30±0,18 | 1,014±0,010 |
| | d±m | +0,97±0,19* ^{vn} | -0,15±0,39 | +0,34±0,20 | +0,34±0,24 |

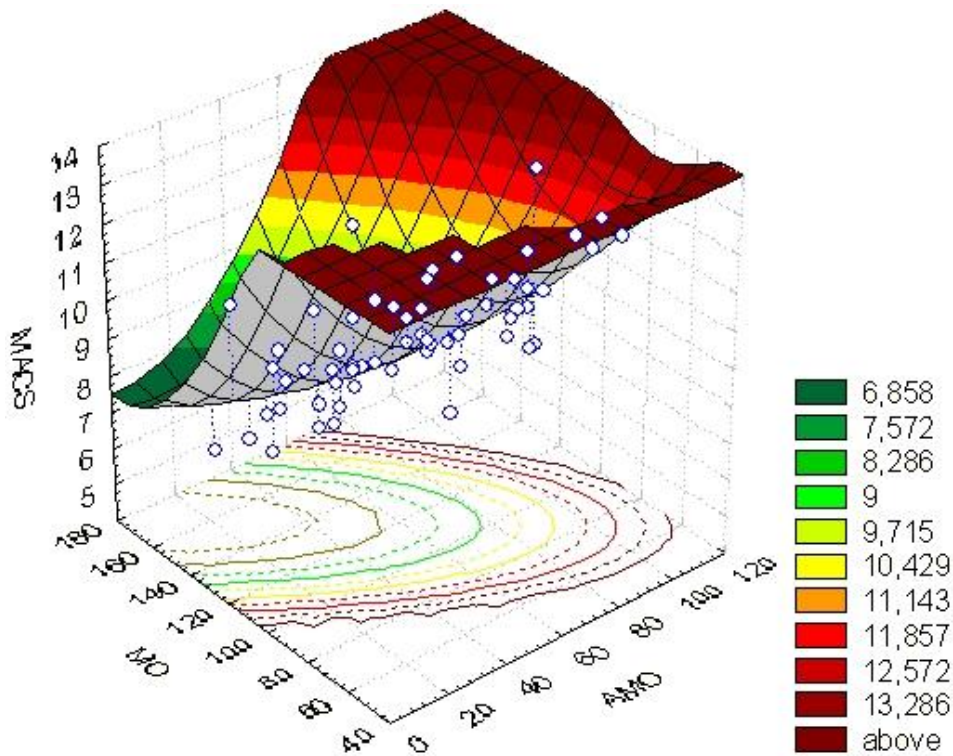


Рис. 3.3. Залежність вмісту в селезінці макрофагів від сумісного впливу симпатичного тонусу і гуморального каналу вегетативної регуляції

Якщо ж врахувати всі три параметри вегетативної регуляції, то міра детермінації ними макрофагоцитозу селезінки досягне 56%:

$$\text{MacS} = 11,12 + 0,042 \cdot \text{AMo} - 0,053 \cdot \text{Mo} + 0,018 \cdot \Delta X;$$

$$R = 0,75; R^2 = 0,56; F_{(3,6)} = 23,5; p < 10^{-5}; m = \pm 1,2.$$

Протилежним чином і лише помірно пов'язаний з параметрами вегетативної регуляції вміст в селезінці лімфобластів- відповідні коефіцієнти кореляції складають: -0,27 (AMo); 0,24 (ΔX) і 0,30 (Mo). Виявлено також погранично значущу інверсну кореляцію симпатичного тону 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: $R = 0,75; R^2 = 0,56; \chi^2_{(15)} = 51,5; p < 10^{-5}$ (рис. 3.4).

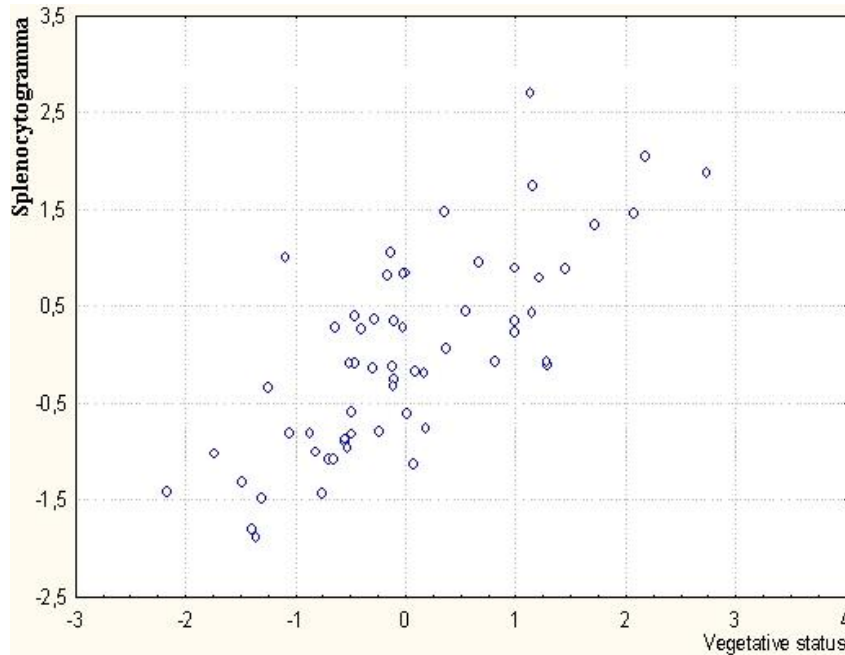


Рис. 3.4. Канонічний зв'язок між показниками вегетативного статусу і спленоцитограми

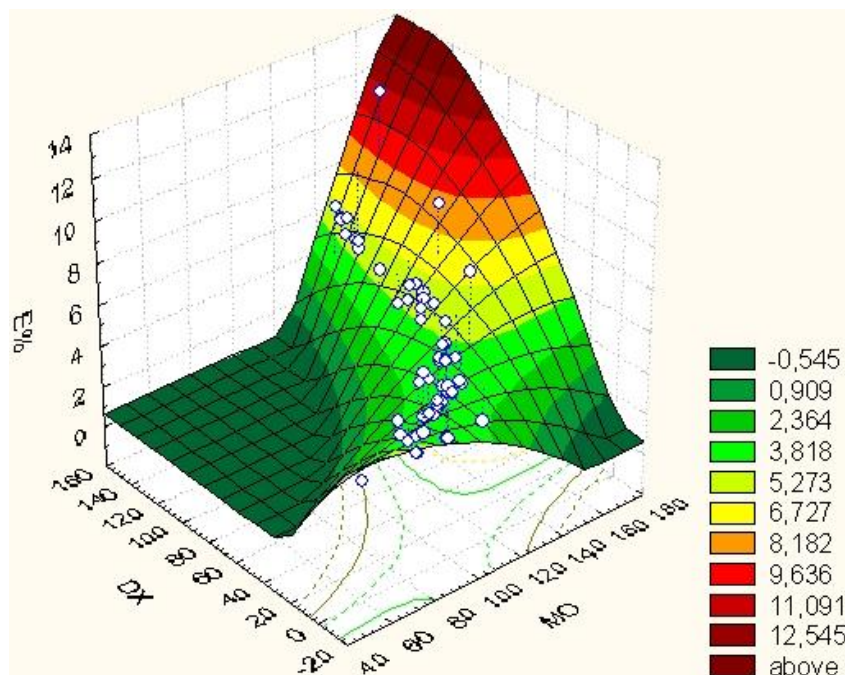


Рис. 3.5. Залежність вмісту в крові еозинофілів від сумісного впливу вагального тону і гуморального каналу вегетативної регуляції

Перейшовши до аналізу лейкоцитограми периферійної крові, відзначимо, що виявлена значна пряма кореляція між еозинофілією та загальними 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 (рис.3. 5):

$$E\% = -0,679 + 0,035 * Mo + 0,07 * \Delta X; R = 0,51; R^2 = 0,26; F_{(2,6)} = 10,1; p < 10^{-5}; m = \pm 1,7.$$

Якщо ж проаналізувати сумісний вплив на еозинофілію загального і симпатичного тонусів, то виявиться, що міра детермінації зростає до 43%:

$$E\% = -1,71 + 0,041 * \Delta X + 0,057 * AMo; R = 0,66; R^2 = 0,43; F_{(2,6)} = 21,9; p < 10^{-5}; m = \pm 1,5.$$

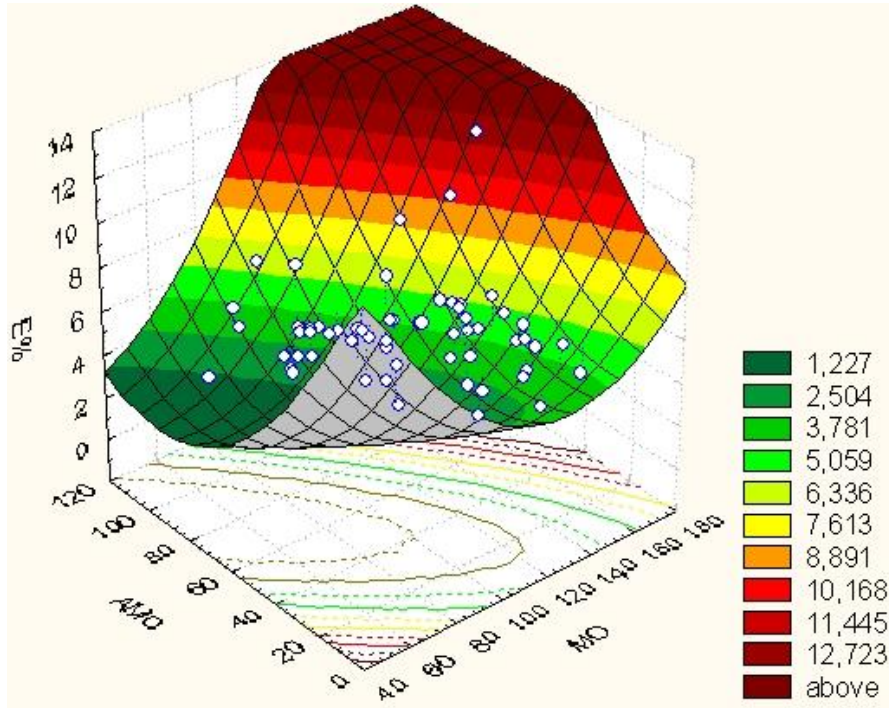


Рис. 3.6. Залежність вмісту в крові еозинофілів від сумісного впливу гуморального каналу вегетативної регуляції і симпатичного тону

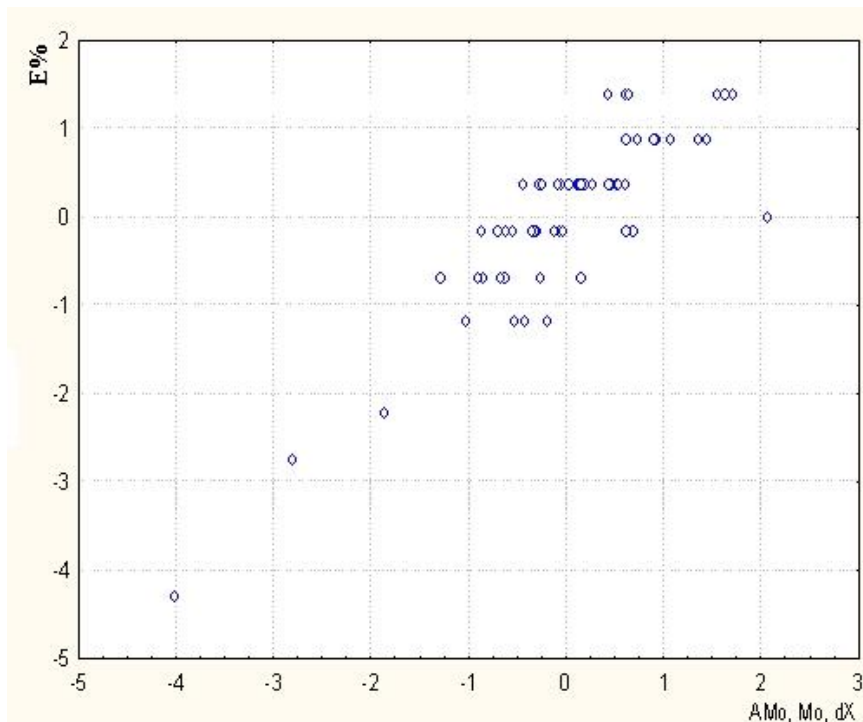


Рис. 3.7. Залежність вмісту в крові еозинофілів від сумісного впливу всіх трьох параметрів вегетативної регуляції

Ще вища міра детермінації (73%) еозинофілії сумісним впливом гуморального каналу і симпатичного тону (рис. 3.6):

$$E\% = -19,7 + 0,147 * Mo + 0,105 * AMo; R = 0,85; R^2 = 0,73; F_{(2,6)} = 76,6; p < 10^{-5}; m = \pm 1,0.$$

Включення у рівняння множинної регресії всіх трьох параметрів вегетативної регуляції суттєво не збільшує детермінації вегетативним статусом рівня в крові еозинофілів, яка сягає 75% (рис. 3.7)

$$E\% = -17,9 + 0,013 * \Delta X + 0,125 * Mo + 0,1075 * AMo; R = 0,87; R^2 = 0,75; F_{(3,6)} = 57,4; p < 10^{-6}; m = \pm 1,0.$$

$$E\% = 0,346 * \Delta X + 1,486 * Mo + 1,447 * AMo; R = 0,87; R^2 = 0,75; \chi^2_{(3)} = 79,4; p < 10^{-6};$$

Факторна структура канонічного радикалу формується модою ($r = 0,58$) і вагальним тону ($r = 0,55$), але не симпатичним ($r = -0,03$).

Описана ситуація пояснюється тим, що попри практично нульовий коефіцієнт кореляції AMo з еозинофілією, парціальна кореляція, тобто зв'язок між цими параметрами за умов усунення впливу Mo і ΔX , виявляється вельми сильною ($r = 0,82$). Для Mo коефіцієнт парціальної кореляції складає 0,75, а для ΔX лише 0,31.

Попри відзначені зв'язки, розбіжності між групами за еозинофілією не настільки чіткі, як слід було очікувати (табл. 3.6). Все ж мають місце протилежні відхилення від норми за альтернативних вегетотропних ефектів Нафтусі. Обернений паттерн спостерігається для загального вмісту лейкоцитів, що зумовлено слабким інверсним зв'язком лейкоцитозу з Mo ($r = -0,28$). Заслугує уваги погранична кореляція між ΔX і базофілією ($r = 0,24$).

Таблиця 3.6. Супутні зміни морфо-функціональних параметрів лейкоцитограми периферійної крові за різних вегетотропних ефектів води Нафтуса

| Група та вегетотропний ефект | Параметр | Лейкоцити, Г/л | Лімфоцити, % | Моноцити, % | Еозинофіли, % | Базофіли, % |
|------------------------------|-------------------|----------------|--------------|-------------|--------------------------|--------------------------|
| Інтактна n=10 | X±m | 12,79±1,78 | 57,7±2,2 | 5,9±0,8 | 3,9±0,7 | 0,20±0,13 |
| | I _D ±m | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | d±m | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ваготонічний n=22 | X±m | 10,54±0,55 | 61,0±1,8 | 4,7±0,5 | 4,2±0,4 | 0,43±0,11 |
| | I _D ±m | 0,82±0,04* | 1,06±0,03 | 0,79±0,09* | 1,09±0,11 | 2,14±0,54* |
| | d±m | -0,40±0,10* | +0,47±0,25 | -0,47±0,19* | +0,14±0,19 | +0,54±0,26* |
| Нейтральний n=15 | X±m | 10,81±0,98 | 61,7±1,6 | 4,1±0,6 | 3,5±0,4 | 0,13±0,09 |
| | I _D ±m | 0,85±0,08 | 1,07±0,03* | 0,69±0,10* | 0,89±0,12 | 0,67±0,45 |
| | d±m | -0,35±0,18 | +0,56±0,23* | -0,69±0,22* | -0,18±0,19 | -0,16±0,21 |
| Симпатотонічний n=13 | X±m | 13,55±1,18 | 61,4±1,7 | 4,6±0,6 | 2,9±0,4 ^v | 0,46±0,13 |
| | I _D ±m | 1,06±0,14 | 1,06±0,03* | 0,78±0,09* | 0,75±0,11 ^{*v} | 2,31±0,65 ^{*n} |
| | d±m | +0,14±0,32 | +0,52±0,24* | -0,49±0,21* | -0,41±0,18 ^{*v} | +0,62±0,30 ^{*n} |

Продовження таблиці 3.6.

| Група та вегетотропний ефект | Параметр | ПЯН, % | СЯН, % | Ентропія лейкоцитограми |
|------------------------------|-------------------|-------------|------------|-------------------------|
| Інтактна n=10 | X±m | 3,7±0,4 | 28,6±2,0 | 0,327±0,009 |
| | I _D ±m | 1 | 1 | 1 |
| | d±m | 0 | 0 | 0 |
| Ваготонічний n=22 | X±m | 3,3±0,3 | 26,4±1,4 | 0,309±0,007 |
| | I _D ±m | 0,88±0,07 | 0,92±0,05 | 0,945±0,023* |
| | d±m | -0,35±0,19 | -0,35±0,23 | -0,60±0,25* |
| Нейтральний n=15 | X±m | 3,0±0,3 | 27,7±1,4 | 0,301±0,008* |
| | I _D ±m | 0,81±0,08* | 0,97±0,05 | 0,922±0,023* |
| | d±m | -0,52±0,22* | -0,15±0,23 | -0,86±0,26* |
| Симпатотонічний n=13 | X±m | 3,1±0,3 | 27,4±2,0 | 0,308±0,009 |
| | I _D ±m | 0,83±0,07* | 0,96±0,07 | 0,944±0,027* |
| | d±m | -0,47±0,20* | -0,20±0,32 | -0,62±0,30* |

З-поміж параметрів фагоцитарної функції нейтрофілів-мікрофагів і моноцитів-макрофагів периферійної крові (табл. 3.7) слабка кореляція з параметрами вегетативної регуляції виявлена лише для фагоцитарного числа нейтрофілів ($r = 0,33$ з вагальним тону і $r = 0,30$ з гуморальним каналом) та фагоцитарного індексу моноцитів ($r = -0,29$ з симпатичним тону). 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.

Таблиця 3.7. Супутні зміни функціональних параметрів фагоцитів периферійної крові за різних вегетотропних ефектів води Нафтуса

| Група та вегетотропний ефект | Параметр | Фагоцитарний індекс нейт., % | Фагоцитарне число нейтр. | Інд. кілінгу нейтроф., % | Фагоцитарний інд. моноц., % | Фагоцитарне число моноц. |
|------------------------------|-------------------|------------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| Інтактна n=10 | X±m | 71,9±0,9 | 8,8±0,5 | 50,1±1,6 | 2,7±0,2 | 3,9±0,4 |
| | I _D ±m | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | d±m | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ваготонічний n=22 | X±m | 69,9±0,8 | 8,0±0,2 | 53,4±1,5 | 3,1±0,2 | 4,7±0,4 |
| | I _D ±m | 0,97±0,01* | 0,90±0,03* | 1,07±0,03* | 1,15±0,07* | 1,22±0,10* |
| | d±m | -0,73±0,29* | -0,50±0,14* | +0,63±0,28* | +0,53±0,25* | +0,64±0,29* |
| Нейтральний n=15 | X±m | 68,1±1,1* | 7,3±0,4* | 54,5±1,8 | 3,0±0,2 | 5,2±0,6 |
| | I _D ±m | 0,95±0,02* | 0,83±0,04* | 1,09±0,04* | 1,11±0,07 | 1,34±0,16* |
| | d±m | -1,37±0,38* | -0,87±0,21* | +0,85±0,36* | +0,40±0,26 | +0,96±0,46* |
| Симпатотонічний n=13 | X±m | 68,7±0,9* | 7,3±0,3* | 53,1±1,6 | 2,5±0,2 ^v | 4,5±0,3 |
| | I _D ±m | 0,96±0,01* | 0,83±0,03* | 1,06±0,03 | 0,91±0,09 ^v | 1,17±0,07* |
| | d±m | -1,14±0,32* | -0,88±0,16* | +0,59±0,31 | -0,32±0,32 ^v | +0,49±0,21* |

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: $R=0,89$; $R^2=0,79$; $\chi^2_{(18)}=109$; $p<10^{-4}$ (рис. 3.8).

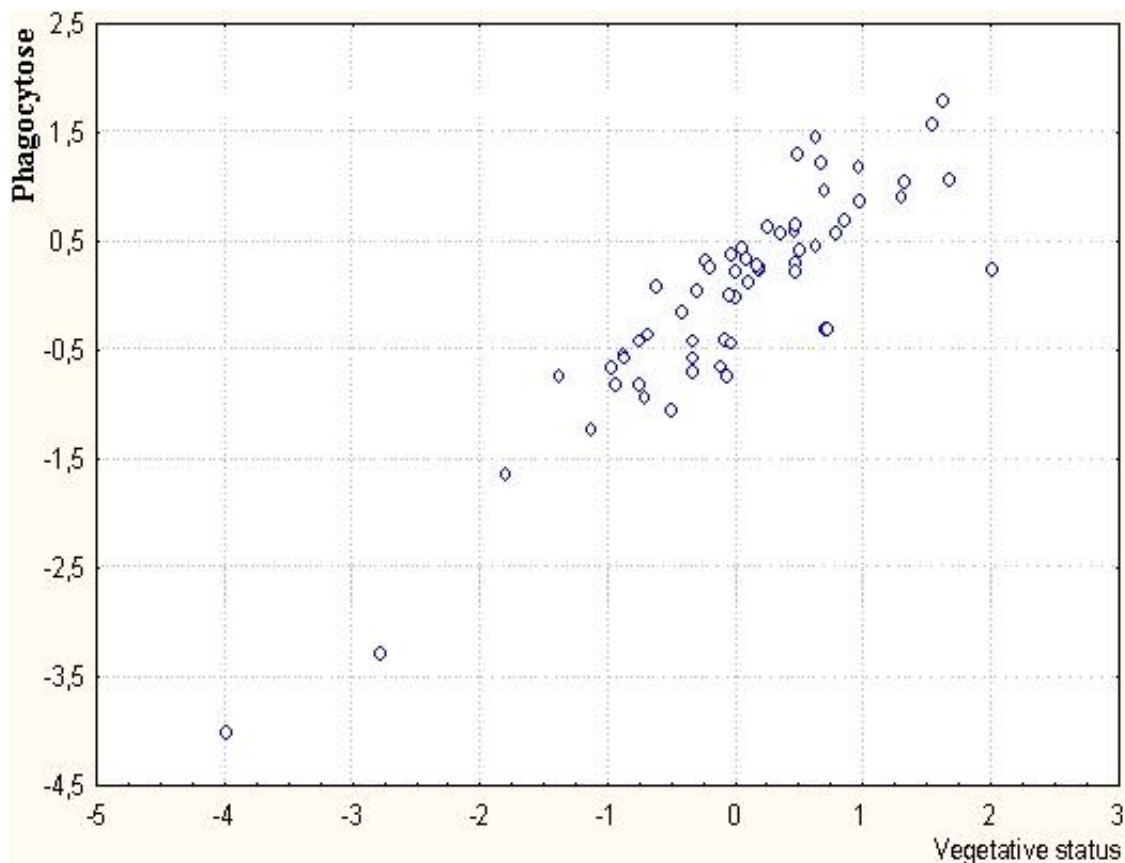


Рис. 3.8. Канонічний зв'язок між показниками вегетативного статусу і фагоцитозу та лейкоцитограми периферійної крові

Зовсім слабкими виявились попарні кореляційні зв'язки між показниками вегетативної регуляції і імуноцитограми периферійної крові. Уваги заслуговують хіба що зв'язки вагального тонуусу 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 (табл. 3.8).

Таблиця 3.8. Супутні зміни морфо-функціональних параметрів імуноцитограми периферійної крові за різних вегетотропних ефектів води Нафтуся

| Група і вегетотропний ефект | Параметр | T-гелпери, % | T-кілери, % | NK-лімфоцити, % | B-лімфоцити, % | 0-лімфоцити, % | Ентропія імуноцитограми |
|-----------------------------|-------------------|--------------|-------------|-----------------|----------------|----------------|-------------------------|
| Інтактна n=10 | X±m | 30,8±0,9 | 15,4±0,9 | 15,2±0,4 | 15,3±0,9 | 23,3±2,2 | 0,470±0,003 |
| | I _D ±m | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | d±m | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ваготонічний n=22 | X±m | 31,1±0,9 | 16,0±0,6 | 15,9±0,3 | 15,3±0,5 | 21,7±1,3 | 0,470±0,002 |
| | I _D ±m | 1,01±0,03 | 1,04±0,04 | 1,05±0,02* | 1,00±0,04 | 0,94±0,06 | 1,001±0,004 |
| | d±m | +0,08±0,32 | +0,18±0,20 | +0,75±0,36* | +0,01±0,19 | -0,21±0,19 | +0,06±0,20 |
| Нейтральний n=15 | X±m | 30,7±1,0 | 15,7±0,9 | 15,8±0,3 | 15,9±1,0 | 22,0±1,9 | 0,469±0,002 |
| | I _D ±m | 1,00±0,03 | 1,02±0,06 | 1,03±0,02 | 1,04±0,06 | 0,95±0,08 | 0,999±0,005 |
| | d±m | -0,02±0,34 | +0,09±0,30 | +0,57±0,34 | +0,21±0,35 | -0,18±0,26 | -0,06±0,26 |
| Симпатотонічний n=13 | X±m | 31,1±0,8 | 16,5±0,9 | 16,1±0,4 | 17,2±0,9 | 19,1±1,9 | 0,468±0,003 |
| | I _D ±m | 1,01±0,03 | 1,07±0,06 | 1,06±0,03* | 1,12±0,05* | 0,82±0,09* | 0,998±0,007 |
| | d±m | +0,09±0,28 | +0,38±0,30 | +0,94±0,45* | +0,67±0,32* | -0,58±0,28* | -0,12±0,36 |

Канонічний кореляційний зв'язок між вегетативним статусом і імуноцитограмою знайдено помірним: $R=0,50$; $R^2=0,25$; $\chi^2_{(12)}=25,0$; $p=0,015$ (рис.3.9).

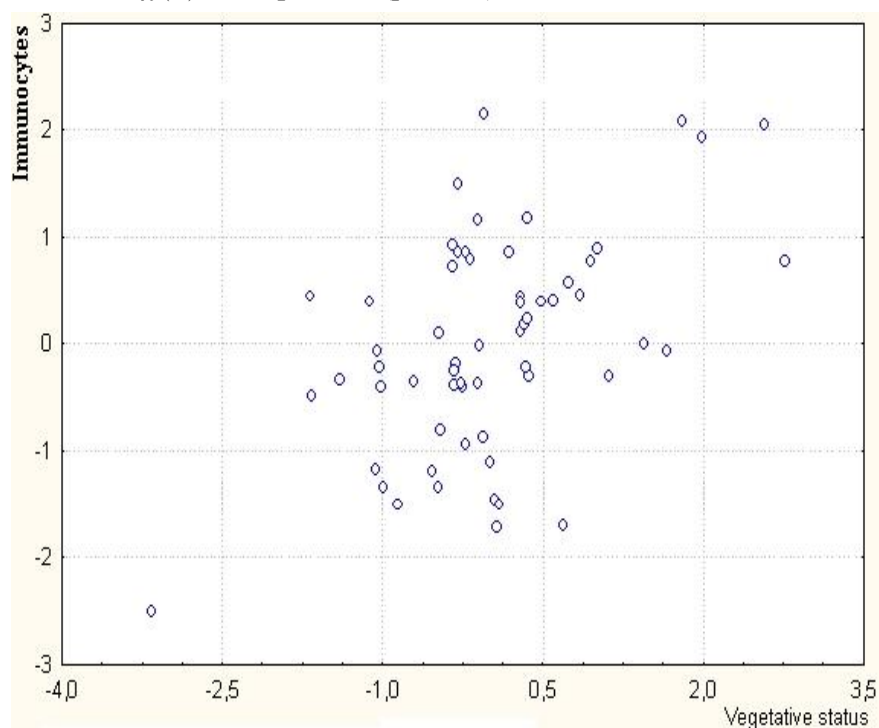


Рис. 3.9. Канонічний зв'язок між показниками вегетативного статусу і імуноцитограми периферійної крові

3.4. Зв'язки між вегетативним і ендокринно-імуниним статусами

На наступному етапі канонічного аналізу було сформовано дві плеяди ендокринних і імуних параметрів. У першу увійшли ті, що позитивно корелюють із симпатичним тонусом та, відповідно, негативно - із вагальним тонусом і гуморальним каналом, тобто підлеглі впливу вегетативної регуляції, односкерованому із змінами індексу напруження. Другу плеяду склали ендокринні і імуни параметри, підлеглі вегетативному впливу в напрямку, протилежному до динаміки індексу напруження.

Констатовано, що факторна структура вегетативного радикалу формується найбільшою мірою позитивним навантаженням від симпатичного тонусу ($r=0,95$) та дещо меншим негативним навантаженням від гуморального каналу ($r=-0,87$), тоді як негативне факторне навантаження від вагального тонусу значно слабше ($r=-0,61$). З іншого боку, ендокринно-імуни радикал репрезентований (в порядку зменшення факторного навантаження): відносним вмістом в селезінці макрофагів ($r=0,94$), товщиною фасцикулярної ($r=0,54$) і гломерулярної ($r=0,47$) зон кори наднирників,

відносним вмістом в тимусі епітеліоцитів ($r=0,40$), лейкоцитозом периферійної крові ($r=0,33$), ентропією тимоцитограми ($r=0,33$) і масою тимуса ($r=0,29$). Несуттєвими є навантаження від вмісту в селезінці ретикулоцитів ($r=0,19$), товщини ретикулярної зони кори наднирників ($r=0,16$) і вмісту в крові В-лімфоцитів ($r=0,10$). Канонічний кореляційний зв'язок між вегетативним статусом і даною ендокринно-імунною плеядою вельми сильний: $R=0,79$; $R^2=0,62$; $\chi^2_{(30)}=70,2$; $p<10^{-4}$ (рис. 3.10).

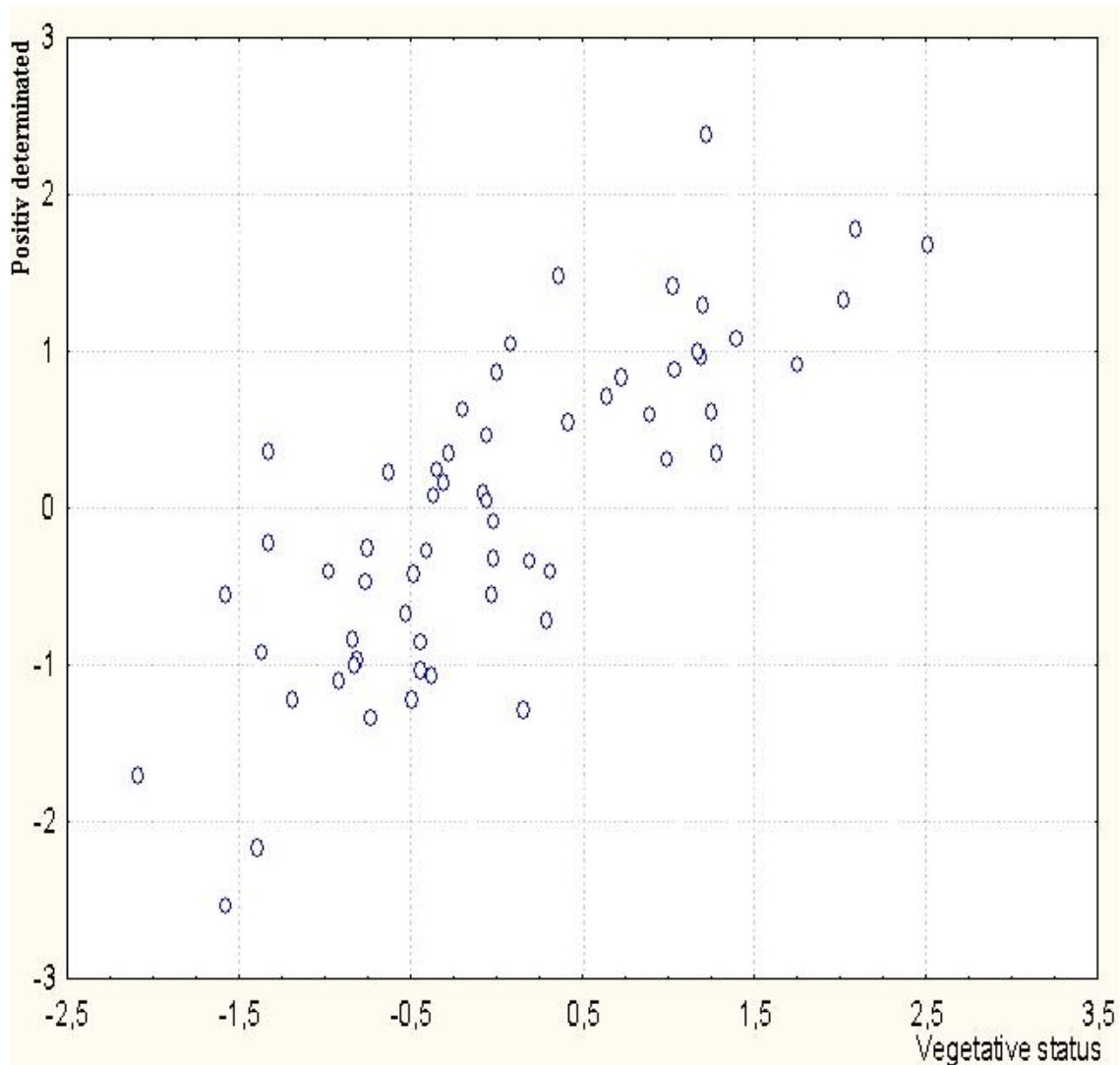


Рис. 3.10. Канонічний зв'язок між вегетативним статусом та прямо детермінованими ним ендокринними і імунними показниками

Отже, вегетотропні ефекти Нафтусі на 62% детермінують односкеровані зміни перелічених 3 ендокринних і 7 імунних параметрів (підвищення - за симпатотонічного ефекту, зниження – за ваготонічного).

З другої плеяди, на відміну від першої, екстрагуються дві значущі пари канонічних радикалів. Факторна структура вегетативного радикалу першої пари отримує практично однакові навантаження від гуморального каналу ($r=0,64$) і вагального тонусу ($r=0,61$) та лише дуже слабке і протилежне за знаком – від симпатичного тонусу ($r=-0,12$). Комплементарний радикал формується імунними параметрами крові - рівнем еозинофілів ($r=0,92$), інтенсивністю фагоцитозу мікрофагів ($r=0,45$), ентропією імуноцитограми ($r=0,33$), рівнями натуральних кілерів ($r=0,28$) і базофілів ($r=0,23$). Параметри канонічної кореляції між радикалами цієї пари такі: $R=0,94$; $R^2=0,88$; $\chi^2_{(39)}=149$; $p<10^{-6}$ (рис. 3.11). Це означає, що спричинені Нафтусею зміни вагального тонусу і гуморального каналу на 88% детермінують протилежно скеровані зміни перелічених 5 імунних параметрів крові (зниження - за симпатотонічного ефекту, підвищення – за ваготонічного).

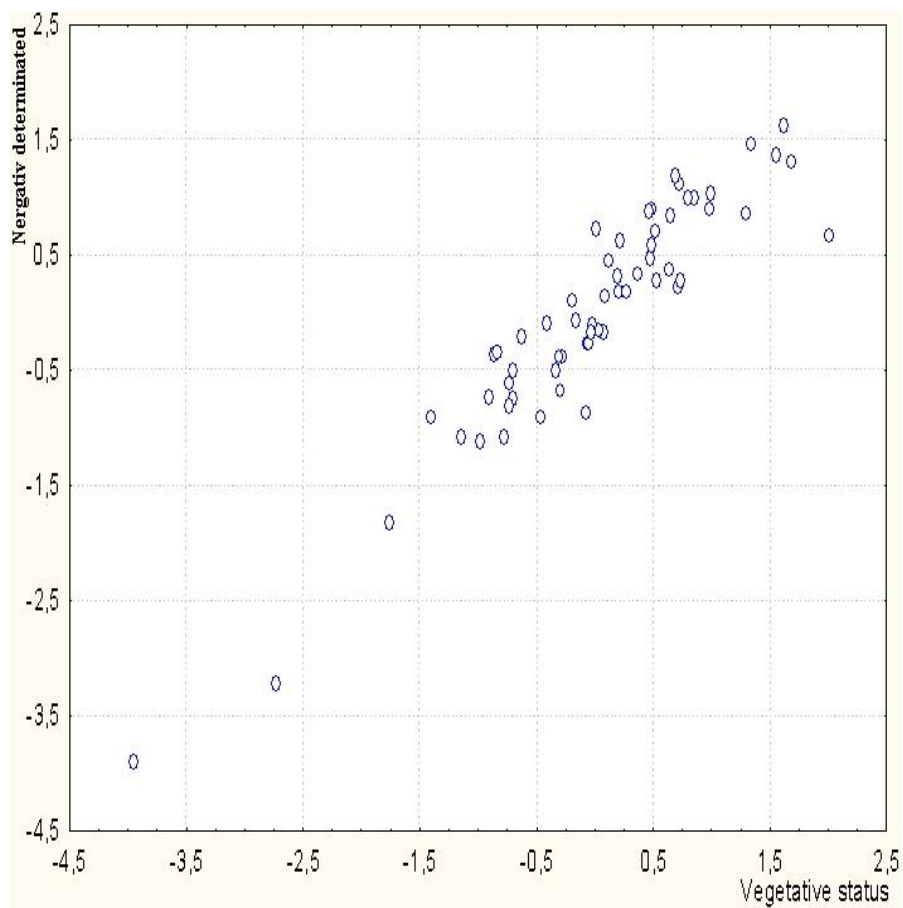


Рис. 3.11. Канонічний зв'язок між загальним тонусом і гуморальним каналом та інверсно детермінованими ними імунними показниками

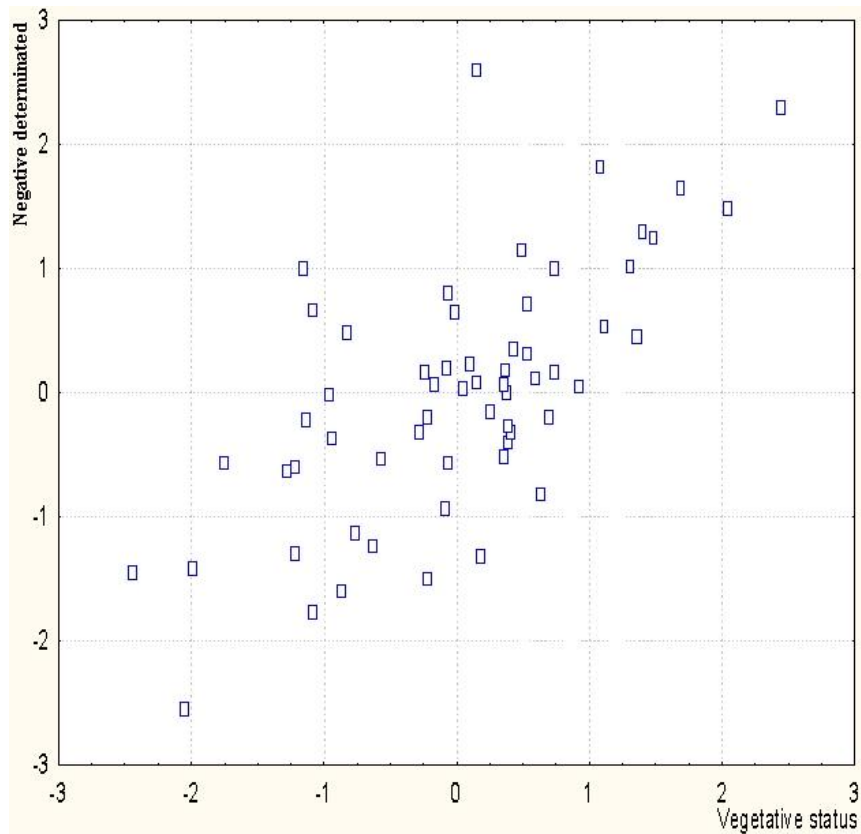


Рис. 3.12. Канонічний зв'язок між вегетативним статусом та інверсно детермінованими ним ендокринними і імунними показниками

Факторна структура вегетативного радикалу другої пари отримує максимальне пряме навантаження від симпатичного тону (r=0,91) та значно слабші інверсні навантаження від гуморального каналу (r=-0,74) і вагального тону (r=-0,43). Відповідний імунно-ендокринний радикал репрезентований плазмоцитозом селезінки (r=-0,49), активністю фагоцитозу макрофагів крові (r=-0,45), лімфобластозом (r=-0,41) і лімфоцитозом (r=-0,40) селезінки, лімфоцитозом тимуса (r=-0,39) і Т-лімфоцитозом крові (r=-0,35), а також кортикостеронемією (r=-0,35) і масою наднирників (r=-0,33).

Параметри канонічної кореляції між радикалами даної пари значно слабші: R=0,68; R²=0,46; $\chi^2_{(24)}=41,3$; p=0,015 (рис. 3.12). Це означає, що зміни перелічених 6 імунних і 2 ендокринних параметрів на 46% інверсно детермінуються вегетотропними ефектами Нафтусі (знижуються - за симпатотонічного, підвищуються – за ваготонічного ефекту).

За іншого варіанту канонічного кореляційного аналізу виділено два вегетативні радикали, умовно названі нами як вагодепресорний і симпатоактивуючий. Вагодепресорним радикал номіновано на основі його сильної негативної кореляції з вагальним тонусом (r=-0,72) і гуморальним каналом (r=-0,87), тоді як кореляція з симпатичним тонусом лише помірна (r=0,44). Натомість симпатоактивуючий вегетативний радикал характеризується сильною позитивною кореляцією із симпатичним тонусом (r=0,84), тоді як кореляція з Мо помірна (r=-0,47), а з вагальним тонусом – слабка (r=-0,24).

Комплементарний вагодепресорному імунний радикал отримує негативні факторні навантаження від еозинофілії крові (r=-0,79), інтенсивності фагоцитозу мікрофагів крові (r=-0,40), ентропії імуноцитограми (r=-0,28) і лімфобластозу селезінки (r=-0,27), а позитивні навантаження на нього дають макрофаги селезінки (r=0,43), лейкоцити крові (r=0,28) і епітеліоцити тимуса (r=0,25). Канонічна кореляція між радикалами близька до повної: R=0,98; R²=0,96; $\chi^2_{(69)}=253$; p<10⁻⁶ (рис. 3.13). Отже, рівні перших 4 імунних параметрів прямим чином, а інших 3 – оберненим чином детермінуються на 96% вагальними нервовими і гуморальними впливами.

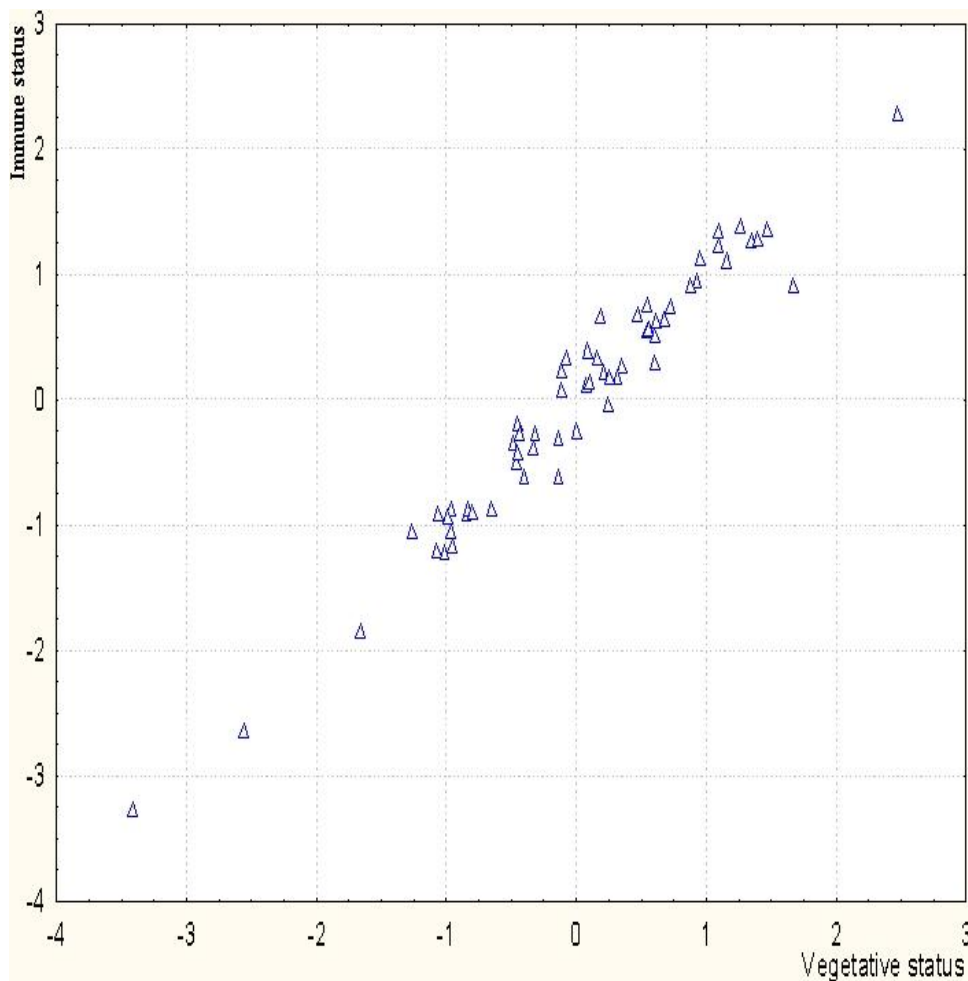


Рис. 3.13. Канонічний зв'язок між першою парою радикалів вегетативного та імунного статусів

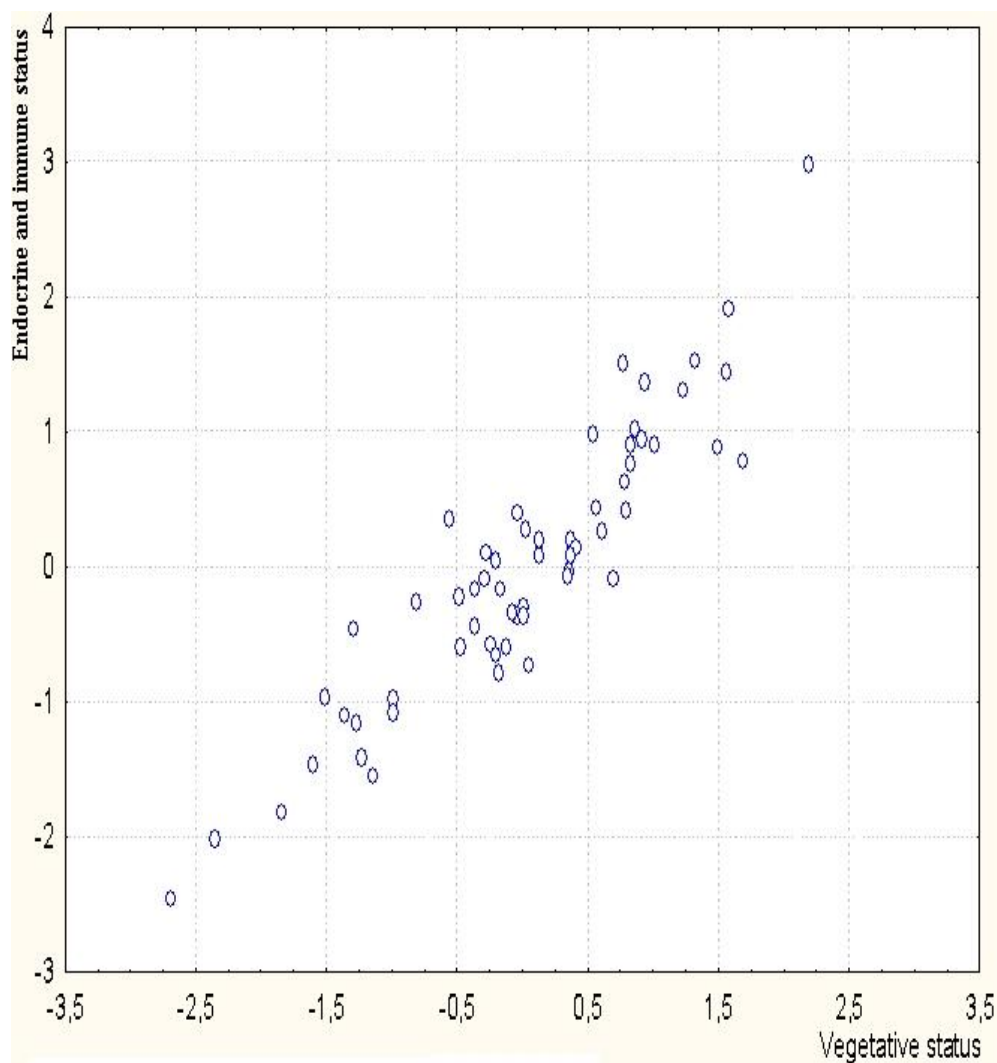


Рис. 3.14. Канонічний зв'язок між другою парою радикалів вегетативного та ендокринного і імунного статусів

Спарений з симпатозактивуючим 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: $R=0,92$; $R^2=0,85$; $\chi^2_{(44)}=108$; $p<10^{-6}$ (рис. 3.14). 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.

З метою селекції ознак, за сукупністю яких кожна група тварин - підлеглих ваготонічному (V) чи симпатотонічному (S) ефектам води Нафтуса, а також із незмінним вегетативним статусом чи інтактних (N) - значуще відрізняється одна від одної, застосовано метод дискримінантного аналізу (forward stepwise). Програмою відібрано із 55 зареєстрованих показників 20 розпізнаючих (дискримінуючих).

Відібрані показники в своїй сукупності чітко виокремлюють три групи щурів, про що свідчать потужність дискримінації (Wilks' $\Lambda=0,111$; approx. $F_{(40,8)}=3,8$; $p<10^{-6}$) та квадрати віддалей Mahalanobis (D^2_M) між групами. Зокрема D^2_M між групами N і V складає 4,1 ($F=1,54$; $p=0,12$), N і S - 23,8 ($F=6,4$; $p=10^{-6}$), V і S - 25,3 ($F=6,4$; $p<10^{-6}$).

На наступному етапі 20-мірний простір дискримінантних змінних трансформовано у 2-мірний простір канонічних дискримінантних функцій. Перша функція володіє максимальною розрізняючою здатністю: коефіцієнт канонічної кореляції з групами (r^*) складає 0,894, а її доля дисперсії, яка пояснюється розподілом на групи ($\eta^2=r^{*2}$): 0,799 (Wilks' $\Lambda=0,111$; $\chi^2=104$; $p<10^{-6}$). Друга дискримінантна функція характеризується значно менш вагомими величинами параметрів: $r^*=0,667$; $\eta^2=0,444$; Wilks'

$\Lambda=0,556$; $\chi^2=28$; $p=0,08$. При оцінці реальної корисності дискримінантних функцій виявлено, що перша функція містить 83,3% дискримінантних можливостей, друга – решту 16,7%.

Про абсолютний вклад кожної змінної у значення тієї чи іншої дискримінантної функції дають інформацію нестандартизовані коефіцієнти для канонічних дискримінантних функцій (RCCDF), приведені в табл. 3.10 і 3.11. Сума добутків RCCDF на значення дискримінантних змінних плюс константа (ConDF) дають значення дискримінантної функції (радикала) для кожного щура зокрема. Це уможливує візуалізацію як окремої особини (у вигляді точки), так і груп (у вигляді скупчень точок - кластерів) у двовірному просторі дискримінантних радикалів (рис. 3.15).

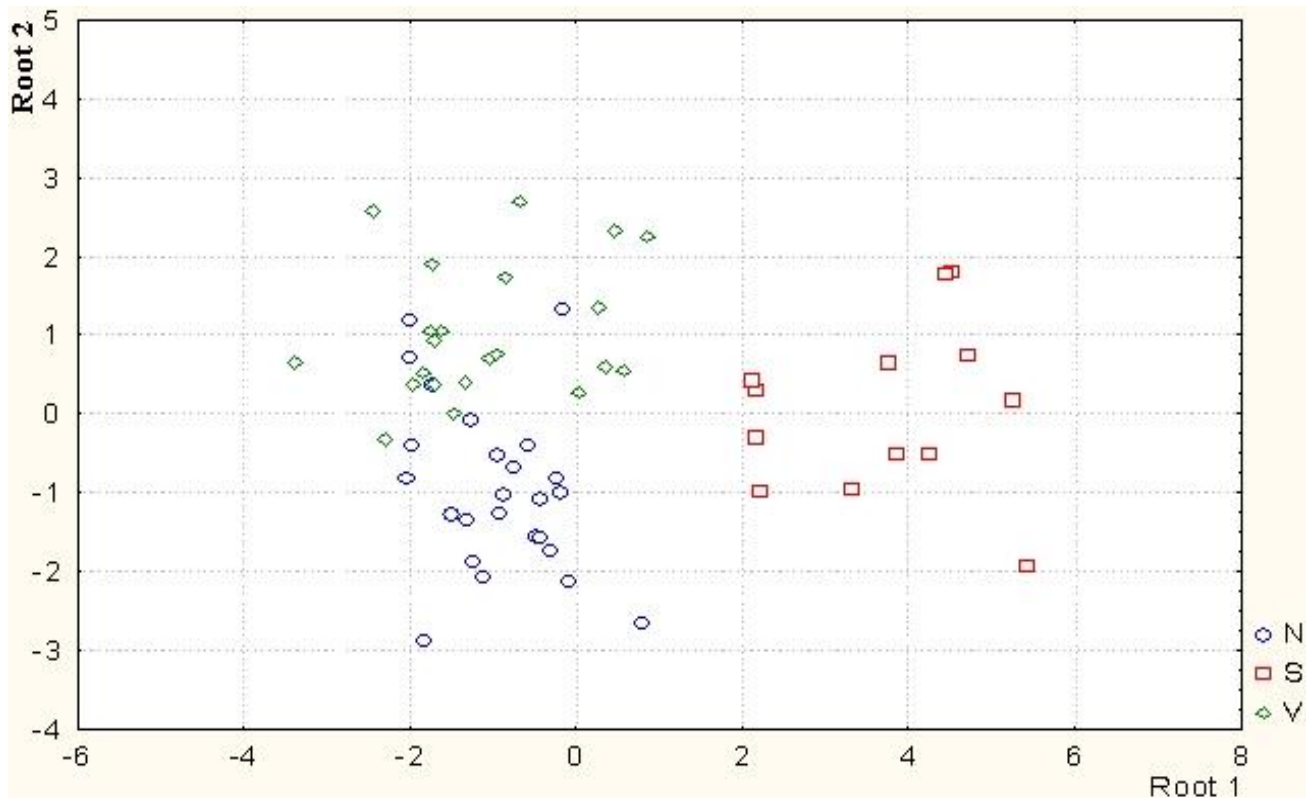


Рис. 3.15. Нестандартизовані індивідуальні канонічні величини дискримінантних радикалів щурів, підлеглих ваготонічному (V) чи симпатотонічному (S) ефектам води Нафтуса, а також з незмінним вегетативним статусом чи інтактних (N)

Перша дискримінантна функція (радикал) значуще корелює з відносним вмістом в спленоцитогамі макрофагів ($r=0,36$) і товщиною фасцикулярної зони кори наднирників ($r=0,28$), які, своєю чергою, значно пов'язані між собою ($r=0,55$). Видно, що вдовж осі першого радикалу локалізація щурів, підлеглих ваготонічному ефекту, і щурів із незмінним вегетативним статусом практично однакова, що підтверджується величинами центроїдів обох кластерів: -1,1 і -0,9 відповідно. Натомість кластер щурів, підлеглих симпатотонічному ефекту Нафтусі, значно зміщений вправо (центроїд кластера: +3,7). Це відображає (див. табл. 3.10) мінімальні розбіжності між кластерами V і N за відносним вмістом в спленоцитогамі макрофагів, товщиною фасцикулярної зони кори наднирників, масою тимуса, рівнем в плазмі кортикостерону і тироксину, відносним вмістом лімфобластів в селезінці та еозинофілів в периферійній крові, тоді як у особин кластера S перші 3 показники суттєво більші, а решта 4 – менші. Подібною до першого (наростаючого) паттерна є динаміка вмісту еозинофілів в селезінці і епітеліоцитів в тимусі, а до другого (спадаючого) паттерна – динаміка лімфобластів тимуса і плазмоцитів селезінки.

Другий радикал найтісніше корелює знову із вмістом в селезінці макрофагів, але протилежним чином ($r=-0,35$), а також з вмістом в крові базофілів ($r=0,28$) і масовим індексом наднирників ($r=0,22$).

Таблиця 3.10. Підсумки дискримінантного аналізу ендокринних і імунних супутників вегетотропних ефектів води Нафтуса, пов'язаних з першим дискримінантним радикалом

| N _Λ | Дискримінантна змінна та її норма | Ефект | V | N | S | Критерії Wilks' | |
|----------------|---|----------|----------|----------|----------|-----------------|-------------------|
| | | Параметр | n=22 | n=25 | n=13 | | |
| 1. | Макрофаги спленоцитограми, % 8,3±0,6 | X±m | 7,3±0,3 | 8,3±0,3 | 10,2±0,4 | Λ | 0,619 |
| | | RCCDF1 | 0,818 | 0,818 | 0,818 | F | 17,6 |
| | | RCCDF2 | -0,557 | -0,557 | -0,557 | P | =10 ⁻⁶ |
| | | CoeCF | -3,33 | -2,11 | 1,14 | | |
| 3. | Фасцикулярна зона КН, мкм 378±20 | X±m | 403±19 | 379±10 | 481±17 | Λ | 0,434 |
| | | RCCDF1 | 0,009 | 0,009 | 0,009 | F | 9,50 |
| | | RCCDF2 | 0,004 | 0,004 | 0,004 | P | <10 ⁻⁶ |
| | | CoeCF | 0,195 | 0,189 | 0,236 | | |
| 11. | Маса тимуса, мг 80±6 | X±m | 72±4 | 73±3 | 82±5 | Λ | 0,212 |
| | | RCCDF1 | 0,019 | 0,019 | 0,019 | F | 5,01 |
| | | RCCDF2 | -0,006 | -0,006 | -0,006 | P | <10 ⁻⁶ |
| | | CoeCF | 0,304 | 0,318 | 0,399 | | |
| 7. | Еозинофіли спленоцитограми, % 1,3±0,4 | X±m | 1,5±0,1 | 1,4±0,2 | 1,7±0,2 | Λ | 0,279 |
| | | RCCDF1 | 0,583 | 0,583 | 0,583 | F | 6,52 |
| | | RCCDF2 | 0,346 | 0,346 | 0,346 | P | <10 ⁻⁶ |
| | | CoeCF | 1,05 | 0,45 | 3,51 | | |
| 5. | Епітеліоцити тимоцитограми, % 9,4±0,5 | X±m | 9,0±0,6 | 9,3±0,4 | 9,8±0,4 | Λ | 0,341 |
| | | RCCDF1 | -0,466 | -0,466 | -0,466 | F | 7,55 |
| | | RCCDF2 | -0,343 | -0,343 | -0,343 | P | <10 ⁻⁶ |
| | | CoeCF | 16,5 | 17,1 | 14,6 | | |
| 20. | Кортикостерон, нМ/л 849±158 | X±m | 741±80 | 730±72 | 503±16 | Λ | 0,111 |
| | | RCCDF1 | -0,0011 | -0,0011 | -0,0011 | F | 3,79 |
| | | RCCDF2 | -0,0008 | -0,0008 | -0,0008 | P | <10 ⁻⁶ |
| | | CoeCF | 0,105 | 0,107 | 0,101 | | |
| 18. | Лімфобласти спленоцитограми, % 3,9±0,4 | X±m | 4,3±0,3 | 4,1±0,2 | 3,4±0,3 | Λ | 0,124 |
| | | RCCDF1 | -0,434 | -0,434 | -0,434 | F | 4,09 |
| | | RCCDF2 | -0,299 | -0,299 | -0,299 | P | <10 ⁻⁶ |
| | | CoeCF | 31,8 | 32,3 | 30,0 | | |
| 2. | Еозинофіли крові, % 3,9±0,7 | X±m | 4,2±0,4 | 3,7±0,4 | 2,9±0,4 | Λ | 0,494 |
| | | RCCDF1 | -0,536 | -0,536 | -0,536 | F | 11,8 |
| | | RCCDF2 | 0,084 | 0,084 | 0,084 | P | <10 ⁻⁶ |
| | | CoeCF | 10,1 | 9,9 | 7,5 | | |
| 15. | Тироксин, нМ/л 55,0±5,6 | X±m | 59,2±2,6 | 61,7±3,0 | 54,2±3,0 | Λ | 0,157 |
| | | RCCDF1 | -0,063 | -0,063 | -0,063 | F | 4,37 |
| | | RCCDF2 | -0,035 | -0,035 | -0,035 | P | <10 ⁻⁶ |
| | | CoeCF | 3,17 | 3,23 | 2,88 | | |
| 12. | Лімфобласти тимоцитограми, % 7,5±0,3 | X±m | 7,2±0,2 | 7,3±0,2 | 6,8±0,3 | Λ | 0,200 |
| | | RCCDF1 | -0,709 | -0,709 | -0,709 | F | 4,73 |
| | | RCCDF2 | -1,032 | -1,032 | -1,032 | P | <10 ⁻⁶ |
| | | CoeCF | 48,7 | 50,7 | 46,4 | | |
| 10. | Плазмоцити спленоцитограми, % 2,4±0,5 | X±m | 2,0±0,3 | 2,1±0,3 | 1,6±0,2 | Λ | 0,226 |
| | | RCCDF1 | 0,602 | 0,602 | 0,602 | F | 5,29 |
| | | RCCDF2 | 0,079 | 0,079 | 0,079 | P | <10 ⁻⁶ |
| | | CoeCF | -12,3 | -12,4 | -9,53 | | |

Примітки:

N_Λ - порядковий номер дискримінантної змінної в загальній ієрархії.

X±m - середні значення змінних та їх стандартні похибки.

RCCDF - нестандартизовані коефіцієнти для канонічних дискримінантних функцій (канонічних змінних).

4. CoeCF - коефіцієнти класифікуючих функцій.

Паттерн локалізації кластерів вздовж осі другого радикалу виглядає так (рис. 3.15): найнижчу позицію посідають особини із незмінним вегетативним статусом і інтактні (центроїд: -0,94), проміжну – із симпатотонічним зсувом вегетативного статусу (центроїд: +0,06), а найвищу – із ваготонічним зсувом (центроїд: +1,03).

Такому паттерну відповідає динаміка, окрім базофілії і адреналового індексу (табл. 3.11), рівня в крові трийодтироніну і моноцитів. Натомість вміст ретикулоцитів в тимусі і селезінці та товщина ретикулярної зони кори наднирників в кластері N максимальні, а в кластері V – мінімальні. Частково такої конфігурації відповідає динаміка вмісту в тимусі макрофагів та маси селезінки.

Дискримінантний аналіз дає можливість також класифікувати шурів як ретроспективно, так і проспективно щодо приналежності їх до тієї чи іншої групи впливу. Це досягається шляхом обчислення класифікуючих дискримінантних (розпізнаючих) функцій. Коефіцієнти класифікуючих функцій (CoeCF) не стандартизовані, тому не інтерпретуються (табл. 3.10 і 3.11). Об'єкт відноситься до групи із

максимальним значенням функції, обчислюваним шляхом сумування добуток величин дискримінантних змінних на CoeCF плюс їх константи (ConCF).

Таблиця 3.11. Підсумки дискримінантного аналізу ендокринних і імунних супутників вегетотропних ефектів води Нафтуса, пов'язаних з другим дискримінантним радикалом

| N _Δ | Дискримінантна змінна та її норма | Ефект | V | N | S | Критерії Wilks' | |
|----------------|--|----------|-----------|-----------|-----------|-----------------|-------------------|
| | | Параметр | n=22 | n=25 | n=13 | | |
| 8. | Базофіли крові, % 0,20±0,13 | X±m | 0,43±0,11 | 0,16±0,07 | 0,46±0,18 | Λ | 0,256 |
| | | RCCDF1 | 0,937 | 0,937 | 0,937 | F | 6,10 |
| | | RCCDF2 | 1,042 | 1,042 | 1,042 | P | <10 ⁻⁶ |
| | | CoeCF | -36,8 | -38,7 | -33,3 | | |
| 9. | Масов. інд. наднирн., мг/100 г м.т. 26,5±1,2 | X±m | 28,0±0,8 | 25,7±1,3 | 26,4±1,3 | Λ | 0,239 |
| | | RCCDF1 | -3,65 | -3,65 | -3,65 | F | 5,68 |
| | | RCCDF2 | 14,97 | 14,97 | 14,97 | P | <10 ⁻⁶ |
| | | CoeCF | -0,10 | -0,40 | -0,42 | | |
| 16. | Трийодтиронін, нМ/л 2,33±0,18 | X±m | 2,32±0,08 | 2,21±0,09 | 2,24±0,08 | Λ | 0,140 |
| | | RCCDF1 | -1,744 | -1,744 | -1,744 | F | 4,40 |
| | | RCCDF2 | -0,499 | -0,499 | -0,499 | P | <10 ⁻⁶ |
| | | CoeCF | 88,6 | 89,3 | 80,7 | | |
| 19. | Моноцити крові, % 5,9±0,8 | X±m | 4,7±0,5 | 4,8±0,5 | 4,6±0,6 | Λ | 0,117 |
| | | RCCDF1 | -0,143 | -0,143 | -0,143 | F | 3,94 |
| | | RCCDF2 | -0,037 | -0,037 | -0,037 | P | <10 ⁻⁶ |
| | | CoeCF | 6,88 | 6,93 | 6,23 | | |
| 17. | Ретикулоцити тимоцитограми, % 4,9±0,4 | X±m | 4,5±0,2 | 5,0±0,3 | 4,8±0,2 | Λ | 0,131 |
| | | RCCDF1 | -0,075 | -0,075 | -0,075 | F | 4,24 |
| | | RCCDF2 | -0,024 | -0,024 | -0,024 | P | <10 ⁻⁶ |
| | | CoeCF | 26,4 | 27,1 | 25,2 | | |
| 6. | Ретикулярн зона КН, мкм 41,8±2,8 | X±m | 42,5±1,7 | 44,8±2,0 | 43,1±3,8 | Λ | 0,309 |
| | | RCCDF1 | -0,075 | -0,075 | -0,075 | F | 6,92 |
| | | RCCDF2 | -0,024 | -0,024 | -0,024 | P | <10 ⁻⁶ |
| | | CoeCF | 2,41 | 2,44 | 2,07 | | |
| 14. | Ретикулоцити спленоцитограми, % 14,3±0,5 | X±m | 15,0±0,4 | 14,9±0,4 | 15,1±0,4 | Λ | 0,172 |
| | | RCCDF1 | 0,218 | 0,218 | 0,218 | F | 4,44 |
| | | RCCDF2 | 0,261 | 0,261 | 0,261 | P | <10 ⁻⁶ |
| | | CoeCF | 1,23 | 0,74 | 2,02 | | |
| 13. | Макрофаги тимоцитограми, % 2,6±0,4 | X±m | 3,0±0,3 | 3,1±0,2 | 2,8±0,2 | Λ | 0,185 |
| | | RCCDF1 | -0,157 | -0,157 | -0,157 | F | 4,58 |
| | | RCCDF2 | -0,623 | -0,623 | -0,623 | P | <10 ⁻⁶ |
| | | CoeCF | 15,8 | 17,0 | 15,7 | | |
| 4. | Маса селезінки, мг 820±81 | X±m | 738±26 | 788±43 | 771±31 | Λ | 0,385 |
| | | RCCDF1 | -0,006 | -0,006 | -0,006 | F | 8,25,6 |
| | | RCCDF2 | -0,004 | -0,004 | -0,004 | P | <10 ⁻⁶ |
| | | CoeCF | 0,221 | 0,228 | 0,195 | | |
| | | ConDF1 | 15,9 | 15,9 | 15,9 | | |
| | | ConDF2 | 17,8 | 17,8 | 17,8 | | |
| | | ConCF | -833 | -866 | -781 | | |
| | | Root1 | -1,10 | -0,95 | +3,70 | | |
| | | Root2 | +1,03 | -0,94 | +0,06 | | |

Примітки:

1. ConDF - константи дискримінантних функцій.
2. ConCF - константи класифікуючих функцій.
3. Root - середні величини канонічних змінних.

В нашому випадку досягнуто 90%-ної коректності класифікації в цілому, а зокрема – безпомилкової класифікації щурів, підлеглих симпатотонічному ефекту Нафтусі (рис.3.15), 91%-ної точності розпізнавання (2 помилка на 22 особини) щурів із ваготонічним зсувом вегетативної регуляції і 84%-ної точності (4 помилки на 25 щурів) класифікації інтактних особин чи із незмінним вегетативним статусом. Це означає, що за наявності відібраних 20 дискримінантних ендокринних і імунних показників можна з високою точністю оцінити стан вегетативної регуляції у окремо взятого щура-самки, не визначаючи її безпосередньо.

РЕЗЮМЕ

В експерименті на щурах-самках виявлено поліваріантний характер вегетотропного ефекту курсового вживання біоактивної води Нафтуса курорту Трускавець. Показано, що зміни параметрів вегетативної регуляції супроводжуються закономірними змінами параметрів ендокринного та імунного статусів. Виявлено 6 ендокринних і 14 імунних параметрів, за сукупністю яких тварини з ейтонією, ваготонією і симпатотонією значуще відрізняються між собою.

РОЗДІЛ 4

КУРСОВІ ЕФЕКТИ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ НА ВЕГЕТАТИВНИЙ ГОМЕОСТАЗ ТА СУПУТНІ ЗМІНИ ГЕМОДИНАМІКИ, ГОРМОНАЛЬНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ І ІМУНІТЕТУ У ЖІНОК З ЕНДОКРИННО-ГІНЕКОЛОГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

З метою оцінки курсових ефектів біоактивної води Нафтуса ми обрали об'єктом спостереження 122 жінки віком 20-40 років з гіпертрофією щитовидної залози в поєднанні з хронічною гінекологічно-ендокринною патологією (фіброміома, мастопатія, кистоз яєчників), котрі прибували на курорт Трускавець на 3-4-й день оваріально-менструального циклу (ОМЦ) для амбулаторного лікування хронічного безкам'яного холециститу в фазі ремісії. Наявність перелічених патологічних станів стала підставою для обмеження бальнеотерапії лише біоактивною водою Нафтуса. Амбулаторний характер монотерапії уможливив синхронізацію тривалості курсу пиття і індивідуального ОМЦ.

Гіпертрофію щитовидної залози верифікували методом ехоскопії (ехокамери "Sonoline Elegra", фірма "Siemens", BRD та "Acuson-128 XP/10", USA). Гінекологічний статус оцінювали за розмірами матки і яєчників, наявністю в останніх, а також в молочних залозах кист, їх ехогенністю, реєстрованими тим же методом [Демидов В.Н., Зыкин Б.И., 1990].

Вегетативний гомеостаз оцінювали за параметрами варіабельності ритму серця і вегетативною реактивністю [Баевский Р.М. и др., 1984, 2001; Коркушко О.В. и др., 2005; Михайлов В.М., 2000; Heart Rate Variability, 1996], реєстрованими апаратно-програмними комплексами „КардиоЛаб+ВСП” (в-ва „ХАИ-МЕДИКА”, Харків) і „Кардіо” (Київ)

В якості додаткових маркерів вегетативної регуляції застосовували ортостатичний індекс Тесленко [Друзь В.А., 1980] і класичний вегетативний індекс Кердьо.

Ендокринний статус оцінено за концентраціями в плазмі тиротропного гормону, тироглобуліну, загального та вільного тироксину і трийодтироніну, фолікулостимулюючого і лютеїнізуючого гормонів, пролактину, естрадіолу, прогестерону, тестостерону, кортизолу і альдостерону, які визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу (аналізатор “Тесан”, Oesterreich; набори реагентів ЗАО “Алкор Био”, СПб., РФ) [Инструкции ..., 2000].

Імунний статус оцінено за набором тестів I-II рівнів, рекомендованих ВООЗ, застосовуючи уніфіковані методики [Передерий В.Г. и др., 1995; Лаповець Л.Є., Луцик Б.Д., 2002; Хаитов Р.М. и др., 1995; Шубик В.М., 1987]. Для фенотипування субпопуляцій лімфоцитів застосовано непрямий варіант імунофлуоресцентного методу [Пинчук В.Г., Глузман Д.Ф., 1990], з візуалізацією під люмінесцентним мікроскопом імунофлуоресцентної реакції зв'язування моноклональних антитіл фірми ИКХ “Сорбент” (Москов. обл., РФ). Т-клітинна ланка імунітету оцінена за вмістом в крові популяції Т-лімфоцитів (тест спонтанного розеткоутворення з еритроцитами барана), їх субпопуляцій: високоактивної (тест "активного" розеткоутворення), теофілінрезистентної ($E_{ТФР}$) і теофілінчутливої ($E_{ТФЧ}$) (тест чутливості розеткоутворення до теофіліну) та з фенотипом $CD3^+CD4^+$ (гелперів/індукторів). Стан кілерної ланки оцінено за вмістом $CD3^+CD8^+$ -лімфоцитів (Т-кіллерів) і $CD16$ -лімфоцитів (натуральних кіллерів). Про стан В-ланки судили за вмістом $CD19$ -лімфоцитів та концентрацією в сироватці імуноглобулінів G, A, M (метод радіальної імунодифузії) і циркулюючих імунних комплексів (метод преципітації з поліетиленгліколем).

Окрім того, оцінювали стан ацидогенезу шкіри за її рН, алкалорезистентністю і алкалонейтралізацією [Сидоренко В.А., Зайченко А.И., 1975, 1976], які пов'язані з ендокринним та імунним статусами [Скороход Н.И., 1997; Струк З.Д. та ін., 2009].

Після первинного обстеження жінки отримували курс пиття БАВН (по 3 мл/кг за 30 хв до їжі тричі денно) тривалістю, рівною індивідуальному циклу (21 ± 40 днів), з таким розрахунком, щоб повторне обстеження провести знову у перші дні фолікулінової фази.

4.1. Поліваріантність вегетотонічних ефектів біоактивної води Нафтуса та їх гемодинамічний супровід

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 інтегрального параметра - індексу напруження Басвського (ІНБ) (рис. 4.1).

Зокрема, у осіб зі зниженим ІНБ (<50 од.) він, за двома винятками, підвищується, досягаючи діапазону норми (50 ± 200 од.). З іншого боку, у жінок з симпатотонією ІНБ знижується у 7 випадках із 9, знову ж до зони ейтонії. Натомість вегетотонічні реакції на БАВН у ейтоніків мають різне скерування, при цьому зміни відбуваються, як правило в діапазоні ейтонії, рідше – до рівнів симпатотонії чи

ваготонії. В цілому, у 25% жінок ІНБ знижується, у 37% - практично не змінюється, а у 38% - підвищується.

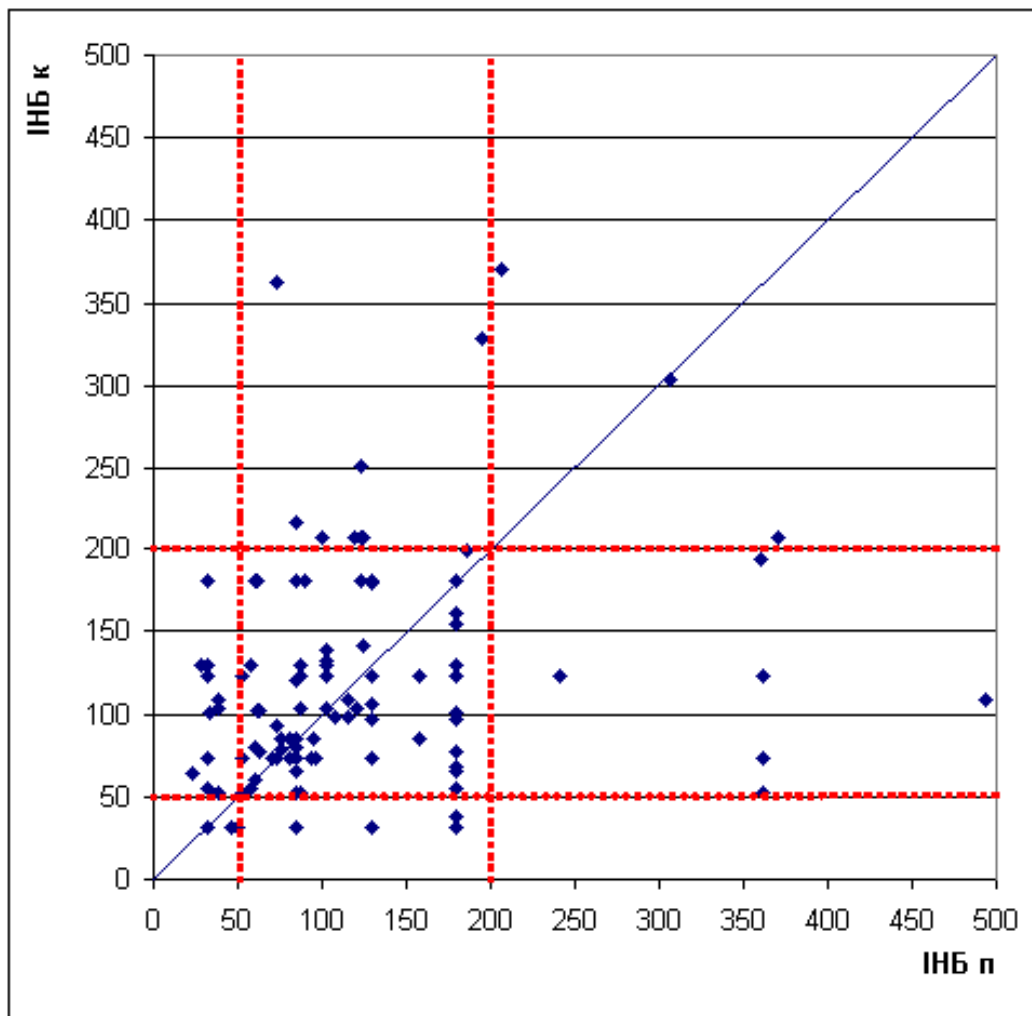


Рис. 4.1. Індивідуальні зміни індексу напруження Басвського (ІНБ) під впливом курсу пиття біоактивної води Нафтуса

При цьому (табл. 4.1) ваготонічний ефект характеризується зниженням підвищених корелятивів (маркерів) симпатичного тону (АМо і LF) в поєднанні із підвищенням знижених маркерів вагального тону (ΔX , SDNN, RMSSD, pNN₅₀ і HF) за відсутності суттєвих змін нормальних параметрів гуморального каналу вегетативної регуляції (Мо і VLF).

Натомість симпатотонічний ефект проявляється підвищенням дещо зниженої АМо і нормальної LF в поєднанні з реципрокним зниженням дещо підвищеного ΔX і нормальної HF, а також симпатотонічним зсувом нормальної Мо. У підсумку бальнеотерапії початково відхилені параметри вегетативного гомеостазу переміщуються у середню зону норми як за ваготонічного, так і симпатотонічного ефектів.

За квазінульового (нейтрального) вегетотонічного ефекту початково нормальні перелічені параметри регуляції суттєво не змінюються.

Нормальна, судячи за середніми величинами, вегетативна реактивність залишається без закономірних змін.

Отже, вегетотонічні ефекти БАВН здійснюються за загальнобіологічним "законом початкового рівня".

Разом з тим, показники ортостатичного тесту Тесленко "сидячи-стоячи" змінюються односкеровано, але різною мірою (табл. 4.2, рис. 4.2).

Зокрема, ЧСС сидячи за ваготонічного ефекту зростає на $2,5 \pm 1,2$ хв⁻¹, за нейтрального - на $3,5 \pm 0,7$ хв⁻¹, за симпатотонічного - на $5,2 \pm 1,0$ хв⁻¹, а ЧСС стоячи - відповідно на $4,9 \pm 1,6$ хв⁻¹, на $6,6 \pm 1,1$ хв⁻¹, на $7,2 \pm 1,5$ хв⁻¹.

Таблиця 4.1. Порівняльна характеристика параметрів вегетативного гомеостазу та його динаміки у жінок з різними вегетотонічними ефектами бальнеотерапії

| Показник | Пара-метр | Вегетотонічний ефект бальнеотерапії (n) | | | | | | | | | Середня норма | Межі норми (min÷max) |
|-----------------------------------|-----------|---|--------------|---------------|--------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|----------------|---------------|----------------------|
| | | Ваготонічний (31) | | | Квазінульовий (45) | | | Симпатотонічний (46) | | | | |
| | | П | К | Δ | П | К | Δ | П | К | Δ | | |
| Індекс напруження Баєвського, од. | X ±m | 206 17* | 87 9 | -119 16# | 92 7 | 92 7 | 0 3 | 83 7 | 159 11* | +76 8# | 100 7 | 50÷200 |
| Амплітуда моди (АМо), % | X ±m | 27,1 1,1* | 17,4 0,8* | -9,7 1,1# | 19,0 0,8 | 17,8 0,7* | -1,2 0,6 | 17,5 0,8* | 22,8 0,9* | +5,3 0,9# | 20,0 0,5 | 15÷25 |
| Варіаційний розмах (ΔX), мс | X ±m | 83 3* | 143 10* | +61 10# | 126 5* | 126 5* | 0 5 | 139 8* | 96 4* | -40 7# | 113 3 | 150÷75 |
| SDNN, мс | X ±m | 35,1 1,4* | 59,7 3,4* | +24,6 3,0# | 55,1 2,1 | 54,8 2,0 | -0,3 1,4 | 61,0 2,7* | 41,4 1,8* | -19,5 2,1# | 49 2 | 32÷70 |
| RMSSD, мс | X ±m | 24,0 1,5* | 45,6 2,8* | +21,6 2,4# | 42,0 1,8 | 41,8 1,6 | -0,2 1,1 | 46,6 2,2* | 29,9 1,6* | -16,7 1,7# | 37 2 | 22÷55 |
| pNN ₅₀ , % | X ±m | 7,3 1,0* | 24,2 2,3* | +16,9 2,0# | 21,2 1,5 | 21,0 1,3 | -0,2 1,0 | 25,1 1,8* | 11,6 1,3* | 13,5 1,4# | 16,9 1,2 | 5,3÷31,7 |
| HF, % | X ±m | 26,2 1,2* | 31,6 0,3 | +5,4 1,1# | 31,6 0,5 | 31,4 0,5 | -0,2 0,2 | 31,6 0,2 | 28,6 0,7* | -3,0 0,7# | 32,3 1,5 | 16÷48 |
| LF, % | X ±m | 35,4 1,5* | 28,6 0,4 | -6,9 1,3# | 28,8 0,4 | 28,9 0,4 | +0,1 0,2 | 28,3 0,3 | 32,1 0,7* | +3,8 0,5# | 28,8 1,3 | 14÷43 |
| VLF, % | X ±m | 38,3 0,7 | 39,8 0,2 | +1,5 0,8 | 39,6 0,2 | 39,7 0,8 | +0,1 0,2 | 40,1 0,3 | 39,3 0,2 | -0,8 0,4 | 38,9 1,8 | 19÷58 |
| Гуморальний канал (Мо), с | X ±m | 0,87 0,01 | 0,86 0,02 | -0,01 0,02 | 0,92 0,02 | 0,87 0,02 | -0,05 0,02 | 0,90 0,01 | 0,83 0,02* | -0,07 0,02# | 0,90 0,01 | 1,00÷0,80 |
| Вегетативна реактивність, од. | X ±m | 1,34 0,21 | 1,65 0,15 | +0,31 0,26 | 1,29 0,09 | 1,29 0,08 | -0,01 0,10 | 1,51 0,09 | 1,72 0,16 | +0,20 0,18 | | 0,7÷3,0 |

Примітка. * - параметри, істотно відмінні від нормальних; # - істотні прямі різниці (Δ) між кінцевими (К) та початковими (П) параметрами.

Таблиця 4.2. Порівняльна характеристика параметрів гемодинаміки та їх динаміки у жінок з різними вегетотонічними ефектами бальнеотерапії

| Показник | Пара-метр | Вегетотонічний ефект бальнеотерапії (n) | | | | | | | | | Середня норма | Межі норми (min÷max) |
|---|-----------|---|---------------|--------------|--------------------|---------------|--------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|
| | | Ваготонічний (31) | | | Квазінульовий (45) | | | Симпатотонічний (46) | | | | |
| | | П | К | Δ | П | К | Δ | П | К | Δ | | |
| Систолічний АТ, мм Hg | X ±m | 111,6 3,2* | 109,0 3,7* | -2,3 1,4 | 103,3 1,6* | 102,9 1,8* | -0,4 1,4 | 113,7 4,0 | 112,8 4,3 | -0,9 1,6 | 121 0,7 | 117÷125 |
| Діастолічний АТ, мм Hg | X ±m | 71,4 2,4 | 72,2 2,6 | +1,0 0,9 | 67,2 1,4* | 69,1 1,3* | +1,9 0,9# | 72,8 2,3 | 74,0 2,4 | +1,2 1,0 | 76 0,5 | 73÷79 |
| ЧСС сидячи, хв ⁻¹ | X ±m | 71,4 1,3* | 73,8 1,5* | +2,5 1,2# | 69,3 1,1 | 72,8 1,2* | +3,5 1,7# | 73,0 1,2* | 78,2 1,4* | +5,2 1,0# | 67,0 0,7 | 60÷74 |
| ЧСС стоячи, хв ⁻¹ | X ±m | 84,0 1,6* | 89,0 1,9* | +4,9 1,6# | 79,5 1,4* | 86,1 1,5* | +6,6 1,1# | 87,0 1,4* | 94,1 1,7* | +7,2 1,5# | 75,5 0,6 | 69÷82 |
| ЧСС стоячи - ЧСС сидячи, хв ⁻¹ | X ±m | +12,6 1,0* | +15,1 0,8* | +2,5 0,8# | +10,1 0,9* | +13,2 0,7* | +3,1 0,5# | +14,0 1,0* | +16,0 0,6* | +2,0 0,8# | +8,5 0,3 | 7÷10 |
| Індекс Тесленко, од | X ±m | 5,4 0,3* | 4,4 0,3* | -1,0 0,3# | 6,4 0,3* | 5,1 0,3* | -1,3 0,2# | 4,8 0,3* | 3,5 0,3* | -1,3 0,3# | 7,3 0,2 | 6,5÷8,0 |
| Індекс Кердо, од | X ±m | +3,4 4,0* | +6,2 4,3* | +2,4 2,0 | +4,5 2,2* | +6,5 2,1* | +2,0 1,5 | +4,5 3,5* | +10,7 4,0* | +6,2 2,3# | -11 1 | -18÷-5 |

У підсумку пульсова різниця як критерій оптимальності вегетативної регуляції пульсу виявляється початково підвищеною, а наприкінці бальнеотерапії зростає ще більшою мірою: за ваготонічного ефекту на 2,5±0,8 хв⁻¹, за нейтрального - на 3,1±0,5 хв⁻¹, за симпатотонічного - на 2,0±0,8 хв⁻¹. Індекс Тесленко, початково знижений, продовжує знижуватись в усіх випадках.

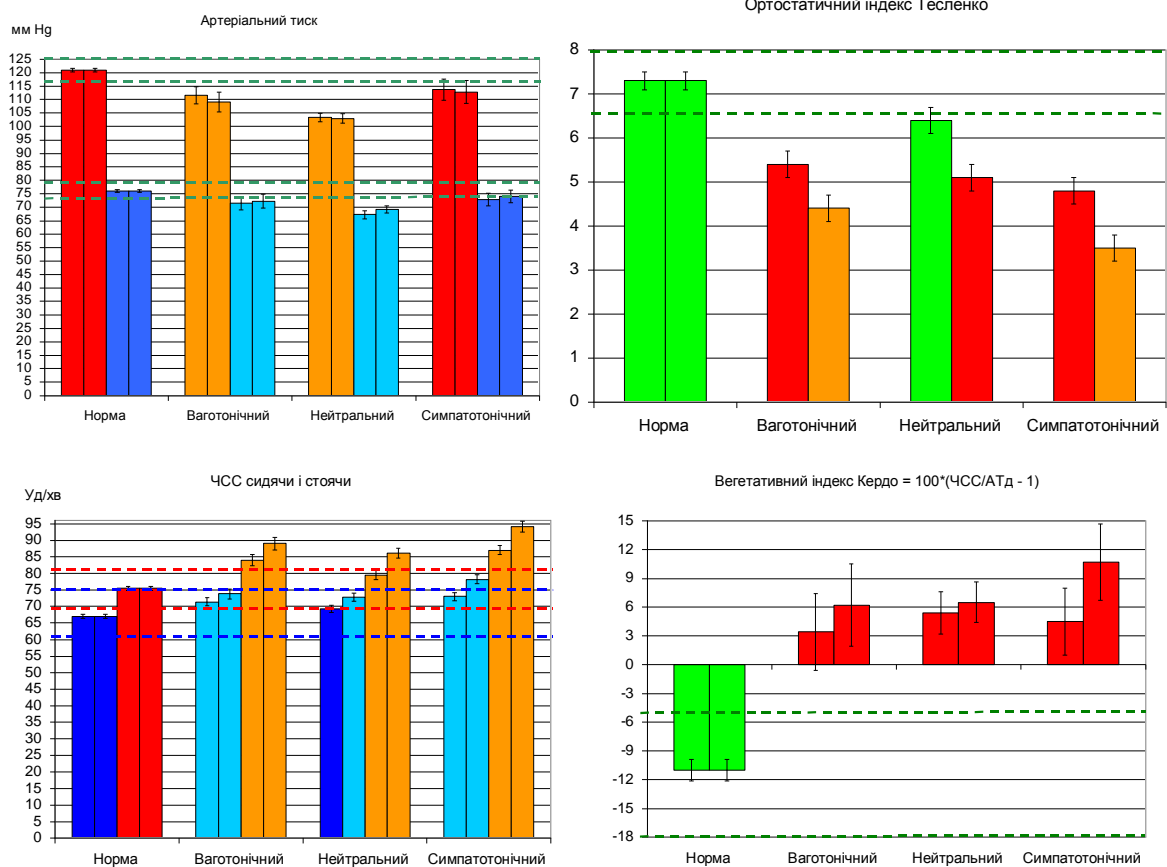


Рис. 4.2. Гемодинамічний супровід вегетотонічних ефектів БАВН

Натомість індекс Кердо, початково підвищений, внаслідок бальнеотерапії ще більшою мірою зростає, при цьому за симпатотонічного ефекту значуще, а за ваготонічного і нейтрального - лише у вигляді тенденції.

Отже, курсове вживання води Нафтуса за умов монотерапії спричиняє у жінок поліваріантні вегетотонічні ефекти, які супроводжуються несприятливими змінами ортостатичного тесту "сидячи-стоячи".

4.2. Ендокринний супровід поліваріантних вегетотонічних ефектів біоактивної води Нафтуса

При аналізі супутніх змін ендокринних параметрів виявлено (табл. 4.3), що рівень тиротропного гормону залишався стабільним, на рівні верхньої межі норми. Концентрація тироглобуліну, знаходячись у верхній зоні норми, внаслідок бальнеотерапії піднімалась до верхньої межі норми, чи навіть переходячи її, при цьому за ваготонічного ефекту приріст носив характер тенденції, за нейтрального - характеризувався пограничною значущістю, а за симпатотонічного - був суттєвим. Значно (в 4-6 разів) підвищені титри антитіл до тироглобуліну не реагували на бальнеотерапію. Концентрація **загального** тироксину, який зараз вважається прогормоном, закономірно не змінювалася за ваготонічного ефекту і зростала - за нейтрального і, ще більшою мірою, симпатотонічного ефектів, залишаючись нижчою від середньої норми (СН). Натомість рівень **загального** трийодтироніну, який вважається істинним тироїдним гормоном, теж знаходячись початково в нижній зоні норми, під впливом бальнеотерапії зростав практично за таким же паттерном, як і тироглобулін. Звертає на себе увагу мінімальний початковий рівень T_3 у жінок з симпатотонічним, проміжний - з нейтральним і максимальний - із ваготонічним ефектом. Разом з тим, початково знижений рівень **вільного** тироксину і нормальний - трийодтироніну залишалися стабільними.

Таблиця 4.3. Порівняльна характеристика тироїдного статусу та його динаміки у жінок з різними вегетотонічними ефектами бальнеотерапії

| Показник | Пара-метр | Вегетотонічний ефект бальнеотерапії (n) | | | | | | | | | Середня норма | Межі норми (min÷max) |
|-------------------------------|-----------|---|---------------|---------------|------------------|---------------|----------------|----------------------|---------------|----------------|---------------|----------------------|
| | | Ваготонічний (31) | | | Нейтральний (45) | | | Симпатотонічний (46) | | | | |
| | | П | К | Δ | П | К | Δ | П | К | Δ | | |
| Тиротропний гормон, мМО/л | X ±m | 3,12 0,40* | 3,17 0,17* | +0,05 0,28 | 3,77 0,39* | 3,70 0,24* | -0,06 0,23 | 3,68 0,41* | 3,69 0,21* | +0,01 0,32 | 1,90 0,15 | 0,3÷3,5 |
| Тироксин загальний, нМ/л | X ±m | 89 7* | 92 6* | +3 2 | 78 5* | 84 4* | +6 2# | 83 5* | 91 4* | +8 2# | 110 4 | 65÷155 |
| Тироксин вільний, пМ/л | X ±m | 12,7 0,8* | 13,4 0,7* | +0,8 0,8 | 13,0 0,8* | 13,7 0,5* | +0,7 0,8 | 14,2 1,0* | 13,3 0,5* | -0,9 0,8 | 18,0 0,7 | 10÷26 |
| Трийодтиронін загальний, нМ/л | X ±m | 1,36 0,11* | 1,61 0,19* | +0,25 0,13 | 1,23 0,07* | 1,48 0,11* | +0,25 0,07# | 1,16 0,04* | 1,51 0,07* | +0,35 0,06# | 2,10 0,09 | 1,1÷3,1 |
| Трийодтиронін вільний, пМ/л | X ±m | 6,5 0,3 | 6,5 0,2 | 0,0 0,3 | 5,9 0,2* | 6,0 0,1* | +0,1 0,2 | 6,4 0,3 | 6,4 0,2 | 0,0 0,1 | 6,5 0,2 | 3,8÷9,2 |
| Тироглобулін, мкг/л | X ±m | 49 5* | 63 11* | +14 8 | 49 5* | 61 7* | +12 5# | 41 3* | 57 5* | +16 4# | 30 3 | 0÷60 |
| Титр антитіл до тироглобуліну | X ±m | 147 21* | 150 11* | +2 19 | 192 26* | 186 16* | -6 15 | 187 27* | 185 15* | -2 22 | 33 3 | 0÷65 |

Примітки:

1. Параметри, істотно відмінні від нормальних, позначені *.
2. Істотні прямі різниці (Δ) між кінцевими (К) та початковими (П) параметрами позначені #.

Стосовно статевих гормонів аденогіпофіза (табл. 4.4) констатовано найбільш суттєве підвищення початкового рівня ЛГ, який в 2-2,5 р перевищував СН, та пролактину, який знаходився ледь над верхньою межею норми, перевищуючи СН в 1,5-1,7 р. Натомість рівень ФСГ знаходився в середній зоні норми. Закономірної динаміки пітуїтарних гормонів не виявлено, проте слід відзначити тенденцію до зменшення виразності гіперпролактинемії до рівня верхньої зони норми, однаковою мірою як за ваготонічного, так і за симпатотонічного ефектів, і дещо меншою - за нейтрального вегетотонічного ефекту.

Таблиця 4.4. Порівняльна характеристика ендокринного статусу та його динаміки у жінок з різними вегетотонічними ефектами бальнеотерапії

| Показник | Пара-метр | Вегетотонічний ефект бальнеотерапії (n) | | | | | | | | | Середня норма | Межі норми (min÷max) |
|----------------------------------|-----------|---|---------------|----------------|------------------|---------------|----------------|----------------------|---------------|----------------|---------------|----------------------|
| | | Ваготонічний (31) | | | Нейтральний (45) | | | Симпатотонічний (46) | | | | |
| | | П | К | Δ | П | К | Δ | П | К | Δ | | |
| Фолікулоstimулюючий гормон, МО/л | X ±m | 5,54 0,30 | 5,57 0,23 | +0,03 0,12 | 5,10 0,23 | 5,26 0,20 | +0,16 0,08 | 5,43 0,24 | 5,58 0,18 | +0,15 0,12 | 6,1 0,4 | 1,8÷10,5 |
| Лютеїнізуючий гормон, МО/л | X ±m | 8,09 1,25* | 7,18 1,09* | -0,92 0,74 | 7,30 0,92* | 7,06 0,86* | -0,24 0,55 | 8,21 1,17* | 8,26 0,90* | +0,05 0,77 | 2,8 0,2 | 0,5÷5,0 |
| Пролактин, мкг/л | X ±m | 14,2 1,4* | 11,4 1,0* | -2,8 1,7 | 12,9 1,3* | 11,0 0,7* | -1,9 1,1 | 13,9 1,5* | 11,6 0,5* | -2,3 1,6 | 8,4 0,5 | 3,3÷13,4 |
| Естрадіол, нг/л | X ±m | 83 4* | 90 6* | +7 3# | 77 3* | 85 3* | +8 2# | 76 2* | 87 2* | +11 2# | 115 8 | 30÷200 |
| Прогестерон, мкг/л | X ±m | 0,77 0,06 | 1,00 0,08* | +0,23 0,07# | 0,94 0,06* | 1,19 0,09* | +0,25 0,09# | 0,88 0,06* | 1,18 0,10* | +0,30 0,08# | 0,66 0,05 | 0,06÷1,26 |
| Тестостерон, мкг/л | X ±m | 0,57 0,11* | 0,50 0,09* | -0,08 0,06 | 0,49 0,08* | 0,48 0,06* | -0,01 0,05 | 0,57 0,10* | 0,58 0,07* | +0,01 0,07 | 0,28 0,02 | 0,01÷0,55 |
| Альдостерон, нг/л | X ±m | 97 3 | 108 5* | +10 5# | 102 4* | 117 6* | +16 5# | 104 3* | 115 6* | +11 6 | 85 7 | 10÷160 |
| Кортизол, мкг/л | X ±m | 217 10* | 200 9* | -18 10 | 216 7* | 205 6* | -11 7 | 226 7* | 208 5* | -18 6# | 165 8 | 80÷250 |

Рівень естрадіолу при поступленні знаходився в межах нижньої зони норми, проте був значуще нижчим від її середньої величини. Відзначено незначну, але закономірну динаміку, найбільш виражену за симпатотонічного ефекту бальнеотерапії.

Початковий рівень прогестерону виявлено підвищеним, але різною мірою: до 116% СН у жінок з наступним ваготонічним ефектом, до 142% - з нейтральним і до 133% - із симпатотонічним ефектом

бальнеотерапії. Внаслідок лікування наступало дальше зростання, ще вище, відповідно до 152%, 180% і 179% СН.

Натомість рівень тестостерону, джерелом якого, як відомо, є як яйники, так і ретикулярна зона адреналової кори, знаходячись при поступленні біля верхньої зони норми, закономірно не змінювався наприкінці бальнеотерапії.

Інші гормони кори наднирників - кортизол і альдостерон, знаходячись початково у верхніх зонах норми, під впливом бальнеотерапії проявляли протилежні динаміки. Стосовно кортизолу виявлено близьку до значущої чи значущу тенденцію до зниження, тоді як рівень альдостерону продовжував закономірно підвищуватися в межах верхньої зони норми.

4.3. Імунний і дермальний супровід поліваріантних вегетотонічних ефектів біоактивної води Нафтуса

Супутні зміни імунного статусу та пов'язаних з ним показників шкіри можна згрупувати у три паттерни. Перший паттерн (табл. 4.5) відображує відсутність за всіх вегетотонічних ефектів динаміки нормальних рівнів абсолютного лімфоцитозу і активних Т-лімфоцитів, знижених рівнів натуральних кілерів, підвищених - В-лімфоцитів і ЦК, а також IgG і рН шкіри. За ваготонічного ефекту має місце дальше зростання гіперімуноглобулінемії G, а за симпатотонічного – нормалізація рН.

Таблиця 4.5. Перший паттерн супутніх змін імунного статусу у жінок з різними вегетотонічними ефектами бальнеотерапії

| Показник | Пара-метр | Вегетотонічний ефект бальнеотерапії (n) | | | | | | | | | Середня норма | Межі норми (min÷max) |
|---------------------------------|-----------|---|--------------|---------------|------------------|---------------|---------------|----------------------|--------------|----------------|---------------|----------------------|
| | | Ваготонічний (31) | | | Нейтральний (45) | | | Симпатотонічний (46) | | | | |
| | | П | К | Δ | П | К | Δ | П | К | Δ | | |
| Лімфоцити загальні, Г/л | X ±m | 1,89 0,12 | 1,78 0,11 | -0,11 0,14 | 1,77 0,09 | 1,78 0,07* | +0,01 0,09 | 1,99 0,10 | 2,03 0,08 | 0,04 0,09 | 1,96 0,04 | 1,48÷2,44 |
| E _A -ПУЛ, % | X ±m | 26,1 1,7 | 25,6 1,6* | -0,5 1,5 | 31,0 1,6 | 32,9 1,5 | +2,0 1,2 | 27,2 1,4 | 29,1 1,5 | +1,8 1,4 | 29,6 0,8 | 21÷38 |
| CD16 ⁺ -лімфоцити, % | X ±m | 12,4 0,2* | 12,2 0,3* | -0,2 0,3 | 12,6 0,2* | 12,1 0,3* | -0,5 0,3 | 12,0 0,2* | 11,9 0,2* | -0,1 0,2 | 16,4 0,8 | 8÷25 |
| CD19 ⁺ -лімфоцити, % | X ±m | 24,4 0,6* | 24,4 0,7* | 0,0 0,4 | 25,3 0,6* | 24,7 0,5* | -0,7 0,4 | 23,7 0,4* | 23,6 0,4* | -0,1 0,4 | 21,7 0,8 | 13÷30 |
| Циркулюючі імунні комплекси, од | X ±m | 66 7 | 69 7 | +3 4 | 69 8 | 71* 6 | +2 6 | 63 5 | 60 4 | -3 4 | 54 5 | 5÷105 |
| IgG, г/л | X ±m | 14,2 1,0* | 16,4 0,9* | +2,2 0,9# | 15,1 0,9* | 15,6 0,8* | +0,4 0,8 | 15,2 0,8* | 16,1 0,8* | +1,0 0,6 | 11,5 0,4 | 7,0÷16,0 |
| рН шкіри | X ±m | 5,64 0,06* | 5,65 0,06 | +0,02 0,05 | 5,77 0,06* | 5,75 0,04 | -0,02 0,06 | 5,65 0,05 | 5,55 0,05 | -0,10 0,05# | 5,43 0,05 | 5,0÷6,0 |

Другий паттерн (табл. 4.6) характеризується дальшим зниженням початково знижених рівнів двох субпопуляцій Т-лімфоцитів: теофілінрезистентної і гелперів/індукторів, та початково підвищених рівнів IgM як за ваготонічного, так і за нейтрального ефектів, тоді як за симпатотонічного ефекту динаміка цих показників відсутня. Підвищені рівні IgA знижуються лише за ваготонічного ефекту.

Таблиця 4.6. Другий паттерн супутніх змін імунного статусу у жінок з різними вегетотонічними ефектами бальнеотерапії

| Показник | Пара-метр | Вегетотонічний ефект бальнеотерапії (n) | | | | | | | | | Середня норма | Межі норми (min÷max) |
|---|-----------|---|---------------|---------------|------------------|---------------|----------------|----------------------|---------------|---------------|---------------|----------------------|
| | | Ваготонічний (31) | | | Нейтральний (45) | | | Симпатотонічний (46) | | | | |
| | | П | К | Δ | П | К | Δ | П | К | Δ | | |
| E _{ТФР} -ПУЛ, % | X ±m | 26,7 1,5* | 23,2 1,5* | -3,5 1,3# | 26,5 1,3* | 24,4 1,2* | -2,1 1,2 | 22,8 1,2* | 22,3 0,9* | -0,4 1,0 | 33,2 1,2 | 20÷46 |
| CD3 ⁺ CD4 ⁺ -лімфоцити, % | X ±m | 26,5 0,8* | 25,0 0,8* | -1,5 0,7# | 26,5 0,7* | 24,9 0,6* | -1,6 0,7# | 23,9 0,7* | 23,7 0,5* | -0,2 0,6 | 29,1 1,0 | 18÷40 |
| IgM, г/л | X ±m | 1,31 0,09 | 1,48 0,11* | +0,17 0,12 | 1,33 0,08 | 1,48 0,08* | +0,13 0,06# | 1,47 0,08* | 1,47 0,08* | +0,01 0,07 | 1,15 0,05 | 0,60÷1,70 |
| IgA, г/л | X ±m | 2,34 0,16* | 2,12 0,14* | -0,22 0,16 | 2,20 0,13 | 2,18 0,14 | -0,03 0,13 | 2,48 0,16* | 2,46 0,15* | -0,05 0,14 | 1,90 0,06 | 1,20÷2,60 |

Третій паттерн (табл. 4.7) характеризується відсутністю динаміки як нормальних (за симпатотонічного ефекту), так і знижених (за ваготонічного ефекту) рівнів субпопуляцій

теофілінчутливих Т-лімфоцитів та Т-кілерів в поєднанні із нормалізацією їх знижених рівнів за нейтрального ефекту. Останній ефект, точніше його відсутність, супроводжується також підвищенням маркерів загальної резистентності: зниженої алкалорезистентності і нормальної алкалонеїтралізації шкіри за відсутності їх динаміки за двох інших вегетотонічних ефектів.

Таблиця 4.7. Третій паттерн супутніх змін імунного статусу у жінок з різними вегетотонічними ефектами бальнеотерапії

| Показник | Параметр | Вегетотонічний ефект бальнеотерапії (n) | | | | | | | | | Середня норма | Межі норми (min÷max) |
|---|----------|---|--------------|-------------|------------------|-------------|--------------|----------------------|-------------|-------------|---------------|----------------------|
| | | Ваготонічний (31) | | | Нейтральний (45) | | | Симпатотонічний (46) | | | | |
| | | П | К | Δ | П | К | Δ | П | К | Δ | | |
| Е _{Тфч-РУЛ} , % | X ±m | 17,7 1,6 | 16,3 1,6* | -1,4 1,4 | 16,5 1,4* | 20,5 1,2 | +4,1 1,3# | 20,9 1,3 | 20,8 1,1 | -0,2 1,3 | 20,9 0,4 | 17÷25 |
| CD3 ⁺ CD8 ⁺ -лімфоцити, % | X ±m | 21,8 1,2* | 20,6 1,2* | -1,2 1,1 | 21,0 1,0* | 24,2 0,9 | +3,2 1,0# | 24,1 1,0 | 24,2 0,9 | +0,1 1,0 | 24,8 0,5 | 20÷30 |
| Алкалонеїтралізуюча властивість шкіри, с | X ±m | 65 4 | 66 4 | +1 6 | 75 3 | 66 3 | -8 4# | 69 3 | 68 3 | -1 3 | 74 3 | 35÷113 |
| Алкалорезистентна властивість, ерозій/15 хв | X ±m | 2,9 0,4 | 2,5 0,2 | -0,4 0,4 | 4,2 0,5* | 3,3 0,3 | -0,9 0,5 | 2,7 0,3 | 3,0 0,3 | +0,3 0,4 | 3,0 0,2 | 0÷6 |

4.4. Прогнозування ефектів біоактивної води Нафтуса на вегетативний тонус

З метою виявлення провісників того чи іншого вегетотонічного ефекту води Нафтуса, матриця всіх зареєстрованих початкових параметрів була піддана дискримінантному аналізу (метод forward stepwise). Програмою включено у модель 23 предиктори (дискримінантні змінні), які для зручності подальшого розгляду згруповані у три плеяди: нейро-гормональну, гінекологічну і імунну.

Першу плеяду предикторів (табл. 4.8) очолює симпатичний тонус, тут же знаходяться інші показники вегетативного гомеостазу - гуморальний канал, вагальний тонус і обчислений на їх основі індекс напруження Баєвського (ІНБ), вегетативний індекс Кердьо з його складовими - ЧСС сидячи і діастолічним АТ, а також ЧСС стоячи і вегетативна реактивність, оцінена за співвідношенням ІНБ стоячи і лежачи. З-поміж низки визначуваних гормонів провісниками виявились лише прогестерон і трийодтиронін. Останній, як відомо, визначає, в числі інших факторів, стан гуморального каналу вегетативної регуляції.

Таблиця 4.8. Підсумки дискримінантного аналізу нейро-гормональних предикторів вегетотонічних ефектів води Нафтуса

| | Дискримінантна змінна та її норма | Ефект Параметр | Ваготонічний | Нейтральний | Симпатотонічний | Критерії Wilks' | | | |
|-----|---|-------------------|--------------|-------------|-----------------|-----------------|-------|---|------|
| | | | n=31 | n=45 | n=46 | | | | |
| 1. | Симпатичний тонус (АМо), % 20,0±0,5 (15÷25) | X±m | 27,1±1,1 | 19,0±0,8 | 17,5±0,8 | Λ | 0,643 | | |
| | | RCCDF1 | -0,197 | -0,197 | -0,197 | | | F | 33,0 |
| | | RCCDF2 | 0,043 | 0,043 | 0,043 | | | | |
| | | CoeCF | -9,3 | -9,9 | -10,0 | | | | |
| 2. | ЧСС стоячи, хв ⁻¹ 75,5±0,6 (69÷82) | X±m | 84,0±1,6 | 79,5±1,4 | 87,0±1,4 | Λ | 0,571 | | |
| | | RCCDF1 | -0,035 | -0,035 | -0,035 | | | F | 19,1 |
| | | RCCDF2 | -0,108 | -0,108 | -0,108 | | | | |
| | | CoeCF | -2,9 | -3,2 | -3,0 | | | | |
| 3. | ЧСС сидячи, хв ⁻¹ 67,0±0,7 (60÷74) | X±m | 71,4±1,3 | 69,3±1,1 | 73,0±1,2 | Λ | 0,470 | | |
| | | RCCDF1 | 0,164 | 0,164 | 0,164 | | | F | 17,9 |
| | | RCCDF2 | -0,216 | -0,216 | -0,216 | | | | |
| | | CoeCF | -9,5 | -8,7 | -9,0 | | | | |
| 4. | Гуморальний канал (Мо), с 0,90±0,01 (1,00÷0,80) | X±m | 0,87±0,01 | 0,92±0,02 | 0,90±0,01 | Λ | 0,404 | | |
| | | RCCDF1 | 8,120 | 8,120 | 8,120 | | | F | 16,6 |
| | | RCCDF2 | 0,389 | 0,389 | 0,389 | | | | |
| | | CoeCF | 25,2 | 46,8 | 56,5 | | | | |
| 9. | Вагальний тонус (ΔX), мс 113±3 (150÷75) | X±m | 83±3 | 126±5 | 139±8 | Λ | 0,263 | | |
| | | RCCDF1 | 0,017 | 0,017 | 0,017 | | | F | 11,7 |
| | | RCCDF2 | -0,008 | -0,008 | -0,008 | | | | |
| | | CoeCF | -6,69 | -6,63 | -6,63 | | | | |
| 10. | Індекс напруження Баєвського, од 100±7 (50÷200) | X±m | 206±17 | 92±7 | 83±7 | Λ | 0,248 | | |
| | | RCCDF1 | -0,417 | -0,417 | -0,417 | | | F | 11,1 |
| | | RCCDF2 | 0,812 | 0,812 | 0,812 | | | | |
| | | CoeCF | 469,7 | 467,1 | 468,5 | | | | |

| | | | | | | | |
|-----|---|----------------------------------|--|--|--|-------------|-----------------------------------|
| 14. | Прогестерон, мкг/л 0,66±0,05 (0,06÷1,26) | X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF | 0,77±0,06 0,142 -0,010 19,8 | 0,94±0,06 0,142 -0,010 20,2 | 0,88±0,06 0,142 -0,010 20,4 | Λ F P | 0,205 9,1 <10 ⁻⁶ |
| 15. | Діастолічний АТ, мм Hg 76±1 (73÷79) | X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF | 71,4±2,4 0,024 0,160 8,6 | 67,2±1,4 0,024 0,160 8,40 | 72,8±2,3 0,024 0,160 8,7 | Λ F P | 0,197 8,8 <10 ⁻⁶ |
| 16. | Вегетативний індекс Кердью, од -11±1 (-18÷-5) | X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF | +3,4±4,0 0,024 0,100 4,7 | +4,5±2,2 0,024 0,100 4,5 | +4,5±3,5 0,024 0,100 4,8 | Λ F P | 0,186 8,6 <10 ⁻⁶ |
| 17. | Трийодтиронін, нМ/л 2,10±0,09 (1,1÷3,1) | X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF | 1,36±0,11 -0,295 -0,783 -70,3 | 1,23±0,07 -0,295 -0,783 -69,6 | 1,16±0,04 -0,295 -0,783 -71,7 | Λ F P | 0,177 8,4 <10 ⁻⁶ |
| 21. | Вегетативна реактивність, од (0,7÷3,0) | X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF | 1,34±0,21 -0,268 -0,241 5,9 | 1,29±0,09 -0,268 -0,241 5,6 | 1,51±0,09 -0,268 -0,241 4,8 | Λ F P | 0,154 7,3 <10 ⁻⁶ |

Примітки:

1. N_Λ - порядковий номер дискримінантної змінної в загальній ієрархії.
2. X±m - середні значення змінних та їх стандартні похибки.
3. RCCDF - нестандартизовані коефіцієнти для канонічних дискримінантних функцій (канонічних змінних).
4. CoeCF - коефіцієнти класифікуючих функцій.

Гінекологічну плеяду (табл. 4.9) 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.

Таблиця 4.9. Підсумки дискримінантного аналізу гінекологічних предикторів вегетотонічних ефектів води Нафтуса

| N _Λ | Дискримінантна змінна та її норма | Ефект | Ваготонічний | Нейтральний | Симпатотонічний | Критерії Wilks' | |
|----------------|--|----------------------------------|---|---|---|-----------------|------------------------------------|
| | | Параметр | n=31 | n=45 | n=46 | | |
| 5. | Міома, балів 0 | X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF | 0,55±0,19 -0,557 -0,276 -10,9 | 0,44±0,14 -0,557 -0,276 -11,9 | 0,22±0,11 -0,557 -0,276 -13,1 | Λ F P | 0,364 15,1 <10 ⁻⁶ |
| 6. | Об'єм яйника правого, см ³ 9,1±0,8 (3,7÷14,4) | X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF | 9,8±1,7 0,039 0,030 -0,03 | 7,2±0,7 0,039 0,030 0,02 | 13,0±2,2 0,039 0,030 0,10 | Λ F P | 0,325 14,3 <10 ⁻⁶ |
| 8. | Мастопатія ліво- стороння, балів 0 | X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF | -0,23±0,16 -0,365 -0,471 -21,7 | -0,22±0,11 -0,365 -0,471 -21,8 | -0,70±0,20 -0,365 -0,471 -23,3 | Λ F P | 0,278 12,5 <10 ⁻⁶ |
| 18. | Кистоз яйника правого, балів 0 | X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF | -0,48±0,38 0,082 -0,213 -17,9 | +0,42±0,15 0,082 -0,213 -17,3 | -0,63±0,30 0,082 -0,213 -17,7 | Λ F P | 0,170 8,1 <10 ⁻⁶ |
| 19. | Тривалість циклу, днів (26÷30) | X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF | 31,4±1,1 -0,062 0,077 9,9 | 27,8±0,6 -0,062 0,077 9,5 | 27,1±0,4 -0,062 0,077 9,6 | Λ F P | 0,164 7,8 <10 ⁻⁶ |
| 20. | Мастопатія право- стороння, балів 0 | X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF | -0,16±0,14 0,181 0,359 30,0 | -0,24±0,14 0,181 0,359 29,8 | -0,39±0,16 0,181 0,359 30,8 | Λ F P | 0,158 7,5 <10 ⁻⁶ |

Імунну плеяду (табл. 4.10) провісників очолює субпопуляція "активних" Т-лімфоцитів, компанію їй складають імуно-регуляторний індекс і його складова - субпопуляція Т-гелперів/індукторів, популяція натуральних кілерів, IgM, а також алкалорезистентність шкіри, яка вважається маркером пристосувально-захисних механізмів.

Таблиця 4.10. Підсумки дискримінантного аналізу імунних предикторів вегетотонічних ефектів води Нафтуся

| | Дискримінантна змінна та її норма | Ефект | Ваготонічний | Нейтральний | Симпатотонічний | Критерії Wilks' | |
|-----|---|----------|--------------|-------------|-----------------|-----------------|-------------------|
| | | Параметр | n=31 | n=45 | n=46 | | |
| 7. | E _A -PYJ, % 29,6±0,8 (21÷38) | X±m | 26,1±1,7 | 31,0±1,6 | 27,2±1,4 | Λ | 0,297 |
| | | RCCDF1 | 0,028 | 0,028 | 0,028 | F | 13,5 |
| | | RCCDF2 | -0,022 | -0,022 | -0,022 | p | <10 ⁻⁶ |
| | | CoeCF | -0,5 | -0,4 | -0,4 | | |
| 11. | Алкалорезистентність, ерозій/15 хв 3,0±0,2 (0÷6) | X±m | 2,9±0,4 | 4,2±0,5 | 2,7±0,3 | Λ | 0,238 |
| | | RCCDF1 | -0,064 | -0,064 | -0,064 | F | 10,4 |
| | | RCCDF2 | 0,298 | 0,298 | 0,298 | p | <10 ⁻⁶ |
| | | CoeCF | -30,5 | -30,1 | -30,9 | | |
| 12. | CD16 ⁺ -лімфоцити, % 16,4±0,8 (8÷25) | X±m | 12,4±0,2 | 12,6±0,2 | 12,0±0,2 | Λ | 0,226 |
| | | RCCDF1 | 0,080 | 0,080 | 0,080 | F | 9,9 |
| | | RCCDF2 | -0,501 | -0,501 | -0,501 | p | <10 ⁻⁶ |
| | | CoeCF | -2,3 | -1,2 | -2,2 | | |
| 13. | Імунорегуляторний індекс (CD ₄ /CD ₈) 1,17±0,03 (1,00÷1,35) | X±m | 1,37±0,11 | 1,49±0,12 | 1,08±0,06 | Λ | 0,214 |
| | | RCCDF1 | -0,042 | -0,042 | -0,042 | F | 9,5 |
| | | RCCDF2 | -0,051 | -0,051 | -0,051 | p | <10 ⁻⁶ |
| | | CoeCF | -2,6 | -2,6 | -2,8 | | |
| 22. | CD3 ⁺ CD4 ⁺ -лімфоцити, % 29,1±1,0 (18÷40) | X±m | 26,5±0,8 | 26,5±0,7 | 23,9±0,7 | Λ | 0,150 |
| | | RCCDF1 | 0,013 | 0,013 | 0,013 | F | 7,1 |
| | | RCCDF2 | -0,107 | -0,107 | -0,107 | p | <10 ⁻⁶ |
| | | CoeCF | -6,3 | -6,0 | -6,3 | | |
| 23. | IgM, г/л 1,15±0,05 (0,60÷1,70) | X±m | 1,31±0,09 | 1,33±0,08 | 1,47±0,08 | Λ | 0,146 |
| | | RCCDF1 | 0,392 | 0,392 | 0,392 | F | 6,8 |
| | | RCCDF2 | -0,833 | -0,833 | -0,833 | p | <10 ⁻⁶ |
| | | CoeCF | 54,8 | 57,4 | 56,0 | | |
| | | ConDF1 | 25,48 | 25,48 | 25,48 | | |
| | | ConDF2 | -76,44 | -76,44 | -76,44 | | |
| | | ConCF | -23006 | -22792 | -22935 | | |
| | | Root1 | -2,46 | 0,29 | 1,38 | | |
| | | Root2 | 0,54 | -1,31 | 0,92 | | |

Примітки:

1. ConDF - константи дискримінантних функцій.
2. ConCF - константи класифікуючих функцій.
3. Root - середні величини канонічних змінних.

Прогностична інформація, яка міститься у відібраних 23 предикторах, може бути сконденсована у двох канонічних дискримінантних функціях (радикалах). При цьому перший радикал містить 69,2% прогностичних можливостей ($R=0,84$; Wilks' $\Lambda=0,15$; $\chi^2=208$; $p<10^{-6}$), а другий - решту 30,8% ($R=0,72$; Wilks' $\Lambda=0,49$; $\chi^2=77$; $p<10^{-6}$). Перший канонічний корінь значуще корелює з симпатичним ($r=-0,48$) і вагальним ($r=0,37$) тонурами та тривалістю ОМЦ ($r=-0,17$), а другий - з ЧСС стоячи ($r=-0,34$) і сидячи ($r=0,17$), виразністю кистозу правого яйника ($r=0,28$) і його об'ємом ($r=0,21$), імунорегуляторним індексом ($r=-0,23$), рівнями E_A- ($r=-0,19$) і CD3⁺CD4⁺- ($r=-0,17$) лімфоцитів.

Обчислення індивідуальних нестандартизованих канонічних величин обидвох коренів [шляхом сумування добуток нестандартизованих коефіцієнтів (RCCDF) на індивідуальні величини дискримінантних змінних-предикторів плюс константи дискримінантних функцій (ConDF)] уможливило візуалізацію всіх обстежених осіб, точніше їх провісників, на площині цих коренів (рис. 4.3).

Видно, що жінки, на котрих вживання Нафтусі спричинило ваготонічний ефект (зниження ІНБ, IS-), розміщені виключно у негативній зоні осі першого радикалу, особи з відсутністю суттєвих змін (IS+) розпоршені, як правило, у квазінульовій зоні, натомість симпатотонічний ефект (IS+) виникає у жінок з початково, як правило, позитивними величинами першого радикалу. Візуальне враження підтверджується обчисленням його середніх величин (центроїдів), які складають відповідно -2,46; +0,29 і +1,38. Це відображує наявність підвищених чи максимальних початкових величин ІНБ, симпатичного тонуру, трийодтироніну і тривалості ОМЦ, в поєднанні зі зниженими чи мінімальними величинами вагального тонуру, у жінок, підлеглих в майбутньому ваготонічному ефекту; реципрного початкового стану цих же провісників симпатотонічного ефекту та проміжного стану - у випадках нейтральної дії Нафтусі на вегетативний гомеостаз. Слід відзначити також наявність дещо подібного паттерна стосовно міоми. Натомість вздовж осі другого радикалу індивідуальне розмежування нечітке, що зумовлене його слабкою структурованістю.

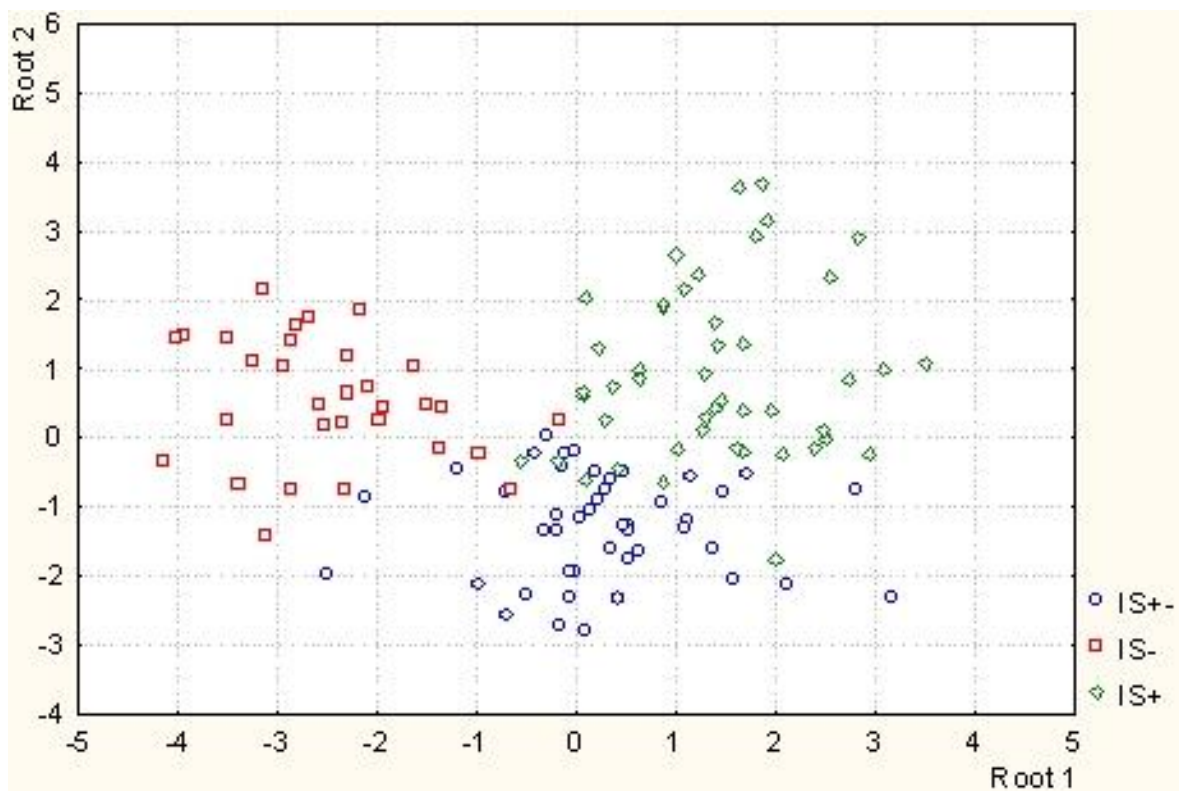


Рис 4.3. Нестандартизовані величини коренів жінок, підлеглих різним вегетотонічним ефектам

Якщо особи з непевними змінами вегетативного гомеостазу локалізуються в негативній зоні осі цього радикалу (з центроїдом -1,31), то члени двох інших груп характеризуються широкою дисперсією величин. Все ж за центроїдами можна констатувати, що особи, підлеглі ваготонічному ефекту, займають проміжне положення (+0,54), а жінки з симпатотонічним ефектом Нафтусі характеризуються, як правило, позитивними величинами другого кореня з центроїдом +0,92. Це відображує знижені або мінімальні значення ЧСС сидячи і стоячи, діастолічного АТ та об'єму правого яйника і підвищені або максимальні - ехогенності його кистозу, імунно-регуляторного індексу та рівнів E_A^- і $CD3^+CD4^+$ -лімфоцитів саме у тих жінок, у котрих Нафтуса відчутно не впливає на вегетативний гомеостаз. З іншого боку, ваготонічному ефекту Нафтусі передують проміжні величини цих провісників, а симпатотонічному - підвищені або максимальні.

Квадрати віддалей Mahalanobis між групами, як кількісна міра їх розмежування, складають: між групами IS- і IS+- 11,3 ($F=7,1$; $p<10^{-6}$); IS- і IS+ 15,3 ($F=9,7$; $p<10^{-6}$); IS+- і IS+ 6,3 ($F=5,0$; $p<10^{-6}$).

Обчислення класифікуючих дискримінантних функцій, шляхом сумування добутків їх коефіцієнтів (CoeCF) на індивідуальні величини дискримінантних змінних (предикторів) плюс константи (ConCF), уможливує ретроспективне прогнозування ваготонічного ефекту Нафтусі з точністю 90,3% (3 помилки на 31 особу), нейтрального - 91,1% (4 помилки на 45 осіб), симпатотонічного - 87,0 % (6 помилок на 46 осіб) за тотальної коректності прогнозу 89,3%.

РЕЗЮМЕ

Обстежено 122 жінки репродуктивного віку з хронічною гінекологічно-ендокринною патологією, котрі вживали впродовж індивідуального оваріально-менструального циклу біоактивну воду Нафтуса курорту Трускавець. Констатовано три варіанти вегетотонічного ефекту: ваготонічний (у 25%), нейтральний (у 37%) і симпатотонічний (у 38% жінок). Виявлено незначні розбіжності між початковими рівнями загального трийодтироніну, альдостерону і прогестерону, а також між виразністю, але не скерованістю супутніх змін загального тироксину і естрадіолу супутні зміни імунного статусу вкладаються у три паттерни. Методом дискримінантного аналізу виявлені 23 початкові показники-предиктори, за сукупністю яких можна передбачити ваготонічний ефект з точністю 90,3%, нейтральний - 91,1%, симпатотонічний - 87,0% за загальної коректності прогнозу 89,3%.

РОЗДІЛ 5

ПОЛІВАРІАНТНІСТЬ ЕФЕКТІВ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ НА ВЕГЕТАТИВНУ РЕАКТИВНІСТЬ, ЇХ ЕНДОКРИННИЙ І ІМУННИЙ СУПРОВІД ТА МОЖЛИВІСТЬ ПРОГНОЗУВАННЯ

5.1. Зміни вегетативної реактивності

Попри відсутність змін середніх величин індексів вегетативної реактивності (ВР) при індивідуальному аналізі виявлено (табл. 5.1, рис. 5.1), що індекс ВР залишається без змін лише у 13% жінок, а у 39% знижується, натомість у 48% - підвищується.

Таблиця 5.1. Порівняльна характеристика параметрів вегетативного гомеостазу та його динаміки у жінок з різними ефектами Нафтусі на вегетативну реактивність

| Показник | Параметр | Характер зміни вегетативної реактивності (n) | | | | | | | | | Середня норма | Межі норми (min÷max) |
|-----------------------------------|----------|--|---------------|----------------------------|------------------------|---------------|---------------|-----------------|--------------|----------------------------|---------------|----------------------|
| | | Зниження (48) | | | Без суттєвих змін (16) | | | Підвищення (58) | | | | |
| | | П | К | Δ | П | К | Δ | П | К | Δ | | |
| Вегетативна реактивність, од. | X ±m | 1,93 0,11 | 1,06 0,09* | -0,87 0,10 [#] | 1,47 0,15* | 1,48 0,16* | +0,01 0,02 | 0,91 0,06* | 1,95 0,12 | +1,04 0,10 [#] | 1,85 0,11 | 0,7÷3,0 |
| Індекс напруження Баєвського, од. | X ±m | 110 11 | 132 11* | +22 11 [#] | 92 12 | 95 12 | +3 10 | 131 12* | 109 7 | -22 11 [#] | 100 7 | 50÷200 |
| Симпатичний тонус (АМо), % | X ±m | 20,0 0,9 | 20,8 0,9 | +0,8 1,1 | 18,8 1,3 | 18,4 1,2 | -0,4 1,3 | 21,4 0,9 | 18,9 0,6 | -2,5 1,1 [#] | 20,0 0,5 | 15÷25 |
| Вагальний тонус (ΔХ), мс | X ±m | 129 7* | 111 6 | -18 8 [#] | 135 14 | 128 12 | -7 15 | 108 4 | 123 6 | +15 7 [#] | 113 3 | 150÷75 |
| Гуморальний канал (Мо), мс | X ±m | 904 16 | 850 17* | -54 17 [#] | 902 21 | 885 26 | -17 26 | 895 11 | 846 12* | -49 15 [#] | 900 10 | 1000÷800 |

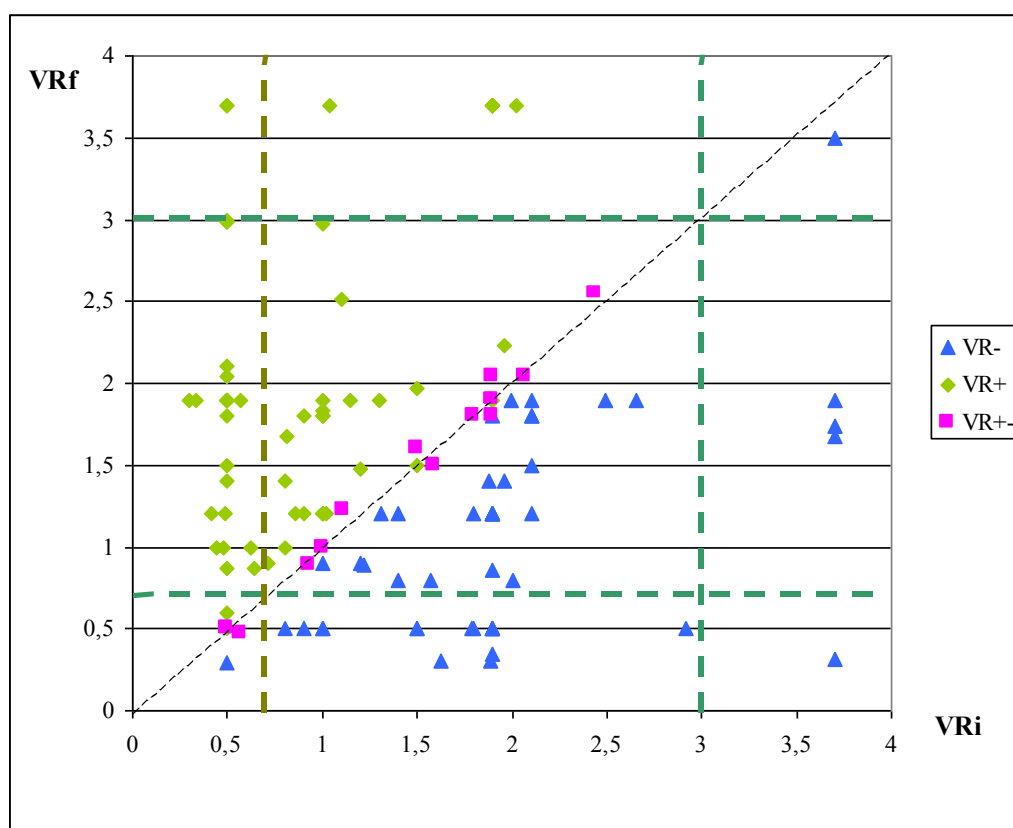


Рис. 5.1. Індеси вегетативної реактивності (VR) напочатку (вісь X) і наприкінці (вісь Y) курсового вживання біоактивної води Нафтуся у жінок з різними бальнеоефектами. Штриховими лініями обмежено діапазон нормальної вегетативної реактивності

У випадках зниження індексу ВР частість гіперсимпатикотонічної ВР зменшується від 35,4±7,0% до 14,6±5,1%, нормальної - від 62,5±7,1 до 50,0±7,3%, тоді як асимпатикотонічної - збільшується від 2,1±2,1% до 35,4±7,0%. Підвищення індексу ВР асоціюється зі збільшенням частоти гіперсимпатикотонічної ВР від 10,3±4,0% до 39,7±6,5% і нормальної - від 41,4±6,5% до 51,7±6,6% в поєднанні зі зменшенням випадків асимпатикотонічної ВР від 48,3±6,6% до 8,6±3,7%. В групі з відсутністю змін долі різних типів ВР залишаються стабільними: нормальної: 56,3±12,8%, гіперсимпатикотонічної: 25,0±11,2%, асимпатикотонічної: 18,7±10,0%.

Складається враження, що зміни ВР теж відбуваються за класичним законом початкового рівня, проте з частими винятками. Так, поряд із закономірним підвищенням асимпатикотонічної ВР і такої, що знаходиться в нижній зоні норми, стабільністю у осіб з нормальною (симпатикотонічною) ВР та зниженням гіперсимпатикотонічної ВР і такої, що знаходиться у верхній зоні норми, мають місце непоодинокі випадки зниження нижньонормальної ВР, трансформації асимпатикотонічної і нижньонормальної ВР у гіперсимпатикотонічну та гіперсимпатикотонічної і верхньонормальної - у асимпатикотонічну ВР, що суперечить закону початкового рівня і свідчить про порушення реактивності (в ширшому сенсі) регуляторних систем [Коляда Т.И. и др., 1995].

Індекс напруження Баєвського змінюється супутньо за інверсним паттерном - зростає при зниженні ВР і знижується при її підвищенні, залишаючись стабільним у випадках відсутності суттєвих змін ВР. При цьому зниження ВР супроводжується зниженням вагального тонуусу від верхньої зони норми до її середини і симпатотонічним зсувом оптимального стану гуморального каналу до нижньої зони норми за збереженням оптимального симпатичного тонуусу. Натомість підвищення ВР асоціюється зі зниженням симпатичного і підвищенням вагального тонуусу в межах норми за аналогічного симпатотонічного зсуву гуморального каналу вегетативної регуляції. Стабільності ВР відповідає стабільність показників вегетативного гомеостазу.

Показники ортостатичного тесту (табл. 5.2) змінюються за тим же паттерном, що й гуморальний канал, причому частота серцевих скорочень (ЧСС) стоячи зростає більшою мірою, ніж ЧСС сидячи, так що початково знижений індекс Тесленко, як обернена міра ортостатичної реакції, зменшується надалі, але не у випадках стабільної ВР.

Артеріальний тиск (АТ) залишається стабільно зниженим, а індекс Кердьо - підвищеним в усіх групах жінок, за винятком дальшого підвищення останнього при підвищенні ВР.

Таблиця 5.2. Порівняльна характеристика параметрів гемодинаміки та їх змін у жінок з різними ефектами бальнеотерапії на вегетативну реактивність

| Показник | Пара-метр | Характер зміни вегетативної реактивності (n) | | | | | | | | | Середня норма | Межі норми (min÷max) |
|---|-----------|--|---------------|--------------|------------------------|---------------|-------------|-----------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|
| | | Зниження (48) | | | Без суттєвих змін (16) | | | Підвищення (58) | | | | |
| | | П | К | Δ | П | К | Δ | П | К | Δ | | |
| Систолічний АТ, мм Hg | X ±m | 110,0 3,0* | 109,1 3,3* | -0,9 1,3 | 108,5 7,0* | 108,8 6,9* | +0,3 3,3 | 109,1 2,4* | 107,4 2,7* | -1,6 1,2 | 121 0,7 | 117÷125 |
| Діастолічний АТ, мм Hg | X ±m | 71,2 1,9* | 73,4 2,2 | +2,2 0,9# | 68,1 3,5* | 70,6 3,6 | +2,5 1,9 | 70,4 1,6* | 70,9 1,6* | +0,4 0,8 | 76 0,5 | 73÷79 |
| ЧСС сидячи, хв ⁻¹ | X ±m | 72,3 1,2* | 75,6 1,3* | +3,3 0,9# | 70,9 1,8 | 72,4 2,4 | +1,5 1,1 | 70,5 1,0* | 75,5 1,1* | +5,0 0,8# | 67,0 0,7 | 60÷74 |
| ЧСС стоячи, хв ⁻¹ | X ±m | 84,9 1,5* | 90,3 1,7* | +5,4 1,3# | 83,8 2,1* | 86,6 2,8* | +2,8 1,9 | 82,2 1,3* | 90,4 1,3* | +8,2 1,1# | 75,5 0,6 | 69÷82 |
| ЧСС стоячи - ЧСС сидячи, хв ⁻¹ | X ±m | +12,6 1,0* | +14,7 0,7* | +2,1 0,8# | +12,9 1,4* | +14,2 1,1* | +1,3 1,0 | +11,7 0,8* | +14,9 0,6* | +3,2 0,5# | +8,5 0,3 | 7÷10 |
| Індекс Тесленко, од. | X ±m | 5,2 0,3* | 4,2 0,3* | -1,0 0,2# | 5,4 0,4* | 4,9 0,5* | -0,6 0,4 | 5,9 0,3* | 4,2 0,2* | -1,7 0,2# | 7,3 0,2 | 6,5÷8,0 |
| Індекс Кердьо, од. | X ±m | +5 3* | +6 3* | +2 2 | +7 5* | +5 4* | -2 2 | +3 3* | +10 3* | +7 2# | -11 1 | -18÷-5 |

5.2. Зміни параметрів ендокринного і імунного статусу

Зареєстровані показники ендокринного і імунного статусу можна згрупувати за окремими паттернами. Перший з них (табл. 5.3) представлений пролактином і подібний до конфігурації динаміки симпатичного тонуусу - зниження рівня при підвищенні ВР в поєднанні з відсутністю суттєвих змін за двох інших варіантів реакції.

Таблиця 5.3. I-III паттерни супутніх змін ендокринного і імунного статусу у жінок з різними ефектами бальнеотерапії на вегетативну реактивність

| Показник | Пара-метр | Характер зміни вегетативної реактивності (n) | | | | | | | | | Середня норма | Межі норми (min÷max) |
|---------------------------------|-----------|--|---------------|----------------------------|------------------------|---------------|----------------------------|-----------------|---------------|----------------------------|---------------|----------------------|
| | | Зниження (48) | | | Без суттєвих змін (16) | | | Підвищення (58) | | | | |
| | | П | К | Δ | П | К | Δ | П | К | Δ | | |
| Пролактин, мкг/л | X ±m | 11,8 0,9* | 11,2 0,5* | -0,6 0,9 | 11,1 2,3 | 11,4 1,5 | +0,2 2,1 | 15,7 1,4* | 11,4 0,6* | -4,3 1,5 [#] | 8,4 0,5 | 3,3÷13,4 |
| Тироксин загальний, нМ/л | X ±m | 82 5* | 88 4* | +6 2 [#] | 82 9* | 84 8* | +2 4 | 84 4* | 91 4* | +8 2 [#] | 110 4 | 65÷155 |
| Прогестерон, мкг/л | X ±m | 0,89 0,05* | 1,18 0,08* | +0,29 0,06 [#] | 0,98 0,10* | 1,06 0,12* | +0,08 0,14 | 0,84 0,05* | 1,13 0,09* | +0,29 0,08 [#] | 0,66 0,05 | 0,06÷1,26 |
| IgG, г/л | X ±m | 14,7 0,7* | 16,0 0,8* | +1,3 0,6 [#] | 17,3 1,7* | 16,8 1,4* | -0,5 1,1 | 14,4 0,8* | 15,8 0,7* | +1,4 0,7 [#] | 11,5 0,4 | 7,0÷16,0 |
| Лютеїнізуючий гормон, МО/л | X ±m | 7,8 1,0* | 7,2 0,8* | -0,7 0,6 | 7,7 1,8* | 6,2 1,5* | -1,5 0,8 | 7,9 0,9* | 8,2 0,8* | +0,3 0,5 | 2,8 0,2 | 0,5÷5,0 |
| Тестостерон, мкг/л | X ±m | 0,53 0,09* | 0,48 0,06* | -0,05 0,06 | 0,56 0,13* | 0,45 0,12 | -0,11 0,06 | 0,54 0,08* | 0,57 0,06* | +0,03 0,05 | 0,28 0,02 | 0,01÷0,55 |
| CD19 ⁺ -лімфоцити, % | X ±m | 23,6 0,4* | 23,9 0,5* | +0,3 0,3 | 24,8 0,9* | 23,5 0,8 | -1,4 0,7 [#] | 25,1 0,5* | 24,5 0,5* | -0,6 0,3 | 21,7 0,8 | 13÷30 |
| IgA, г/л | X ±m | 2,57 0,14* | 2,46 0,13* | -0,12 0,15 | 2,12 0,22 | 1,70 0,16 | -0,43 0,20 [#] | 2,21 0,12* | 2,25 0,13* | +0,03 0,10 | 1,90 0,06 | 1,20÷2,60 |
| pH шкіри | X ±m | 5,54 0,05 | 5,60 0,05* | +0,06 0,06 | 5,89 0,09* | 5,60 0,06* | -0,29 0,07 [#] | 5,75 0,05* | 5,67 0,04* | -0,07 0,05 | 5,43 0,05 | 5,0÷6,0 |

Другий паттерн аналогічний такому гуморального каналу вегетативної регуляції - підвищення в межах норми рівнів загального тироксину, прогестерону та IgG у випадках як зниження, так і підвищення ВР за відсутності суттєвих змін у випадках стабільної ВР.

Натомість підвищені рівні лютеїнізуючого гормону, тестостерону, В-лімфоцитів і продукованих ними IgA, а також рН шкіри і час нейтралізації нею луку у випадках стабільної ВР зменшуються, залишаючись стабільними як при зниженні, так і при підвищенні ВР.

Четвертий паттерн (табл. 5.4) характеризується відсутністю суттєвих змін кортизолу, теофілінрезистентних Т-лімфоцитів і Т-гелперів при зниженні ВР та зниженням цих показників за двох інших варіантів реакції.

Натомість альдостерон, теофілінчутливі Т-лімфоцити і Т-кілери, IgM, теж не змінюючись в першому випадку, в двох інших - підвищуються, формуючи п'ятий паттерн.

Таблиця 5.4. IV-V паттерни супутніх змін ендокринного і імунного статусу у жінок з різними ефектами бальнеотерапії на вегетативну реактивність

| Показник | Пара-метр | Характер зміни вегетативної реактивності (n) | | | | | | | | | Середня норма | Межі норми (min÷max) |
|---|-----------|--|---------------|---------------|------------------------|--------------|----------------------------|-----------------|---------------|----------------------------|---------------|----------------------|
| | | Зниження (48) | | | Без суттєвих змін (16) | | | Підвищення (58) | | | | |
| | | П | К | Δ | П | К | Δ | П | К | Δ | | |
| Кортизол, Мкг/л | X ±m | 217 8* | 206 5* | -11 7 | 212 8* | 192 12 | -20 9 [#] | 225 7* | 208 5* | -17 6 [#] | 165 8 | 80÷250 |
| Е _{ТФР} -РУЛ, % | X ±m | 24,2 1,1* | 23,5 0,9* | -0,7 0,8 | 25,1 2,7* | 22,2 1,6* | -3,0 1,5 [#] | 25,9 1,2* | 23,5 1,1* | -2,5 1,1 [#] | 33,2 1,2 | 20÷46 |
| CD3 ⁺ CD4 ⁺ -лімфоцити, % | X ±m | 24,7 0,6* | 24,3 0,5* | -0,4 0,5 | 26,1 1,5 | 24,6 0,3* | -1,4 0,7 [#] | 26,1 0,6* | 24,6 0,6* | -1,5 0,6 [#] | 29,1 1,0 | 18÷40 |
| Альдостерон, нг/л | X ±m | 102 3* | 111 5* | +9 5 | 101 6 | 120 8* | +19 6 [#] | 102 3* | 116 5* | +14 5 [#] | 85 7 | 10÷160 |
| Е _{ТФч} -РУЛ, % | X ±m | 20,8 1,3 | 20,4 1,1 | -0,3 1,4 | 15,4 1,9* | 18,0 1,9 | +2,5 1,2 [#] | 17,4 1,2* | 19,1 1,1 | +1,7 1,0 | 20,9 0,4 | 17÷25 |
| CD3 ⁺ CD8 ⁺ -лімфоцити, % | X ±m | 24,0 1,0 | 24,0 0,9 | 0,0 1,0 | 20,0 1,1* | 22,1 1,3 | +2,0 1,0 [#] | 21,7 0,9* | 22,9 0,9 | +1,2 0,8 | 24,8 0,5 | 20÷30 |
| IgM, г/л | X ±m | 1,46 0,07* | 1,52 0,08* | +0,05 0,08 | 1,31 0,12 | 1,44 0,17 | +0,14 0,07 [#] | 1,33 0,07* | 1,45 0,07* | +0,12 0,06 [#] | 1,15 0,05 | 0,60÷1,70 |
| Алкалонейтралізуюча здатність шкіри, с | X ±m | 73 3 | 67 3 | -6 5 | 77 5 | 52 5* | -25 6 [#] | 65 3* | 72 2 | +7 2 [#] | 74 3 | 35÷113 |

Шостий паттерн (табл. 5.5) формують тироглобулін, загальний трийодтиронін і естрадіол, які зростають в усіх випадках, але найбільшою мірою за стабільної ВР. Рівень "активних" Т-лімфоцитів і алкалорезистентність шкіри підвищуються у випадках зниження ВР, не змінюючись за інших реакцій.

Таблиця 5.5. VI-VII паттерни супутніх змін ендокринного і імунного статусу у жінок з різними ефектами бальнеотерапії на вегетативну реактивність

| Показник | Параметр | Характер зміни вегетативної реактивності (n) | | | | | | | | | Середня норма | Межі норми (min÷max) |
|------------------------------------|----------|--|---------------|----------------------------|------------------------|--------------|----------------------------|-----------------|---------------|----------------------------|---------------|----------------------|
| | | Зниження (48) | | | Без суттєвих змін (16) | | | Підвищення (58) | | | | |
| | | П | К | Δ | П | К | Δ | П | К | Δ | | |
| Трийодтиронін загальний, нМ/л | X ±m | 1,23 0,07* | 1,51 0,11* | +0,28 0,08 [#] | 1,33 0,13* | 1,73 0,25 | +0,41 0,16 [#] | 1,22 0,05* | 1,48 0,09* | +0,26 0,06 [#] | 2,10 0,09 | 1,1÷3,1 |
| Тироглобулін, мкг/л | X ±m | 47 3* | 60 6* | +14 5 [#] | 52 9* | 78 17* | +27 10 [#] | 43 3* | 54 6* | +11 4 [#] | 30 3 | 0÷60 |
| Естрадіол, нг/л | X ±m | 77 3* | 86 3* | +9 2 [#] | 80 5* | 91 7* | +11 5 [#] | 78 2* | 86 3* | +8 2 [#] | 115 8 | 30÷200 |
| ЕА-РУЛ, % | X ±m | 26,4 1,5 | 28,6 1,2 | +2,2 1,1 [#] | 34,3 3,0 | 34,7 2,9 | +0,5 2,3 | 28,3 1,2 | 29,1 1,4 | +0,8 1,1 | 29,6 0,8 | 21÷38 |
| Алкалорезистентність, ерозій/15 хв | X ±m | 4,1 0,4* | 2,9 0,2 | -1,2 0,4 [#] | 2,0 0,4* | 3,1 0,3 | +1,1 0,4 [#] | 3,4 0,4 | 3,0 0,2 | -0,4 0,4 | 3,0 0,2 | 0÷6 |

Нарешті, низка інших ендокринних і імунних показників суттєво не змінюється в жодній групі (табл. 5.6).

Таблиця 5.6. Відсутність суттєвих супутніх змін ендокринного і імунного статусу у жінок з різними ефектами бальнеотерапії на вегетативну реактивність

| Показник | Параметр | Характер зміни вегетативної реактивності (n) | | | | | | | | | Середня норма | Межі норми (min÷max) |
|-------------------------------|----------|--|---------------|---------------|------------------------|---------------|---------------|-----------------|---------------|--------------------------|---------------|----------------------|
| | | Зниження (48) | | | Без суттєвих змін (16) | | | Підвищення (58) | | | | |
| | | П | К | Δ | П | К | Δ | П | К | Δ | | |
| ТТГ, мМО/л | X ±m | 3,96 0,34* | 3,60 0,17* | -0,36 0,26 | 3,46 0,80* | 3,66 0,44* | +0,20 0,60 | 3,30 0,33* | 3,51 0,20* | +0,21 0,20 | 1,90 0,15 | 0,3÷3,5 |
| Титр антитіл до тироглобуліну | X ±m | 205 23* | 179 11* | -26 17 | 174 54* | 184 30* | +10 40 | 160 22* | 173 13* | +13 13 | 33 3 | 0÷65 |
| Тироксин вільний, пМ/л | X ±m | 13,6 0,9* | 13,3 0,4* | -0,3 0,8 | 12,6 1,2* | 13,7 1,2* | +1,1 0,6 | 13,4 0,7* | 13,6 0,4* | +0,2 0,6 | 18,0 0,7 | 10÷26 |
| Трийодтиронін вільний, пМ/л | X ±m | 6,2 0,2 | 6,2 0,1 | 0,0 0,2 | 5,9 0,5 | 6,1 0,2 | +0,2 0,4 | 6,4 0,2 | 6,4 0,2 | 0,0 0,2 | 6,5 0,2 | 3,8÷9,2 |
| ФСГ, МО/л | X ±m | 5,3 0,2 | 5,4 0,2 | +0,1 0,1 | 5,2 0,4 | 5,1 0,4 | -0,1 0,2 | 5,4 0,2 | 5,6 0,2 | +0,2 0,1 [#] | 6,1 0,4 | 1,8÷10,5 |
| Лімфоцити, Г/л | X ±m | 1,89 0,09 | 1,93 0,08 | +0,03 0,10 | 1,88 0,15 | 1,79 0,09 | -0,09 0,10 | 1,88 0,09 | 1,85 0,07 | -0,03 0,09 | 1,96 0,04 | 1,48÷2,44 |
| CD16 ⁺ , % | X ±m | 11,9 0,2* | 11,9 0,2* | 0,0 0,2 | 12,6 0,4* | 12,1 0,6* | -0,5 0,5 | 12,5 0,2* | 12,2 0,2* | -0,3 0,2 | 16,4 0,8 | 8÷25 |
| ЦІК, од | X ±m | 65 6 | 65 5 | 0 4 | 96 15* | 96 10* | 0 12 | 59 5 | 60 4 | +1 3 | 54 5 | 5÷105 |

Отже, нам не вдалося виявити з-поміж зареєстрованих показників ендокринного та імунного статусу таких, динаміка яких під впливом води Нафтуса прямо чи інверсно відповідає динаміці вегетативної реактивності.

На наступному етапі співставлено показники гінекологічно-ендокринного статусу у жінок, вегетативна реактивність котрих по-різному змінилась внаслідок вживання води Нафтуса. Виявлено (табл. 5.7), що ВР не підлягає впливу Нафтусі у осіб із пересічно значно збільшеним об'ємом матки, зумовленим міомою, яйниками нормальних розмірів, без вираженого кистозу і мастопатії в поєднанні з максимальною для вибірки гіперплазією щитовидної залози різної ехогенності. Зниження ВР внаслідок вживання Нафтусі настає у жінок із помірно збільшеною маткою і щитовидною залозою нормальної ехогенності, нормальним лівим яйником, проте збільшеним внаслідок вираженого ехонегативного кистозу правим яйником в поєднанні зі двосторонньою ехонегативною мастопатією. Жінки, які відреагували на Нафтусю підвищенням ВР, мають аналогічні з попередніми характеристики матки і щитовидної залози, проте у них менше виражена лівостороння мастопатія, а кистоз яйників -

двосторонній, при цьому відсутня характерна для норми асиметрія розміру яйників - півтораразова перевага правого над лівим.

Таблиця 5.7. Початкові показники гінекологічно-ендокринного статусу у жінок з різними ефектами бальнеотерапії на вегетативну реактивність

| Зміна ВР | Тривалість циклу, днів | Об'єм матки, см ³ | Міома од | Об'єм яйника, см ³ | | Кистоз яйника, од. | | Мастопатія, од. | | Щитовидна залоза | |
|----------|------------------------|------------------------------|---------------|-------------------------------|------------|--------------------|----------------|-----------------|----------------|------------------------|---------------|
| | | | | L | R | L | R | L | R | об'єм, см ³ | ЕГ, од. |
| ВР- | 28,1 0,5 | 80 6* | 0,35 0,12* | 12,6 2,2 | 7,4 1,1 | -0,82 0,26* | -0,25 0,18 | -0,44 0,17* | -0,60 0,19* | 23,6 0,9* | +0,04 0,22 |
| ВР± | 26,9 1,2 | 104 13* | 1,00 0,32* | 7,2 0,4* | 6,1 0,5 | +0,19 0,32 | -0,31 0,37 | +0,19 0,19 | -0,06 0,23 | 27,2 1,5* | -0,19 0,35 |
| ВР+ | 28,9 0,6 | 74 4* | 0,24 0,10* | 8,5 1,0 | 8,5 1,2 | -0,57 0,23* | -0,42 0,21* | -0,28 0,10* | -0,33 0,11* | 24,6 1,0* | -0,17 0,19 |
| X±m | 28,0 | 53 | 0 | 9,1 | 6,5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 13,5 | 0 |
| Mn÷ | 0,2 | 4 | | 0,8 | 0,8 | | | | | 0,4 | |
| Mx | 26÷30 | 32÷74 | | 3,7÷14,4 | 2,7÷10,3 | | | | | 9÷18 | |

5.3. Прогнозування характеру змін вегетативної реактивності

З метою виявлення факторів, які зумовлюють характер зміни ВР внаслідок бальнеотерапії, проведено процедуру дискримінального аналізу (методом forward stepwise). Програмою відібрано 30 початкових показників-предикторів. Чільне місце в ієрархії предикторів цілком очікувано, з точки зору закону початкового рівня, посідає саме індекс ВР ($\Lambda=0,63$), V ранг ($\Lambda=0,44$) належить коефіцієнту ЧСС стоячи/ЧСС сидячи ортостатичного тесту Тесленко, тоді як власне ортостатичний індекс Тесленко посідає лише XXIV ранг ($\Lambda=0,20$). Ще нижчі ранги мають індекс Кердьо (XXVIII; $\Lambda=0,17$) та систолічний АТ (XXIX; $\Lambda=0,165$). Неочікувано низький ранг (XV) відведено вагальному тонуусу ($\Lambda=0,25$). Натомість II ранг посів рН шкіри ($\Lambda=0,56$). Ще два показники з цієї плеяди маркерів захисних сил шкіри зокрема і організму в цілому – алкалонейтралізуюча і алкалорезистентна здатність шкіри – теж посідають високі ранги: VII ($\Lambda=0,39$) і IX ($\Lambda=0,35$) відповідно. III ранг відведено наявності і величині міоми ($\Lambda=0,51$); до цієї плеяди належать також: об'єм матки (XIII; $\Lambda=0,28$), наявність і ехогенність правосторонньої мастопатії (VI; $\Lambda=0,42$), об'єм правого яйника (XI; $\Lambda=0,31$), його кистоз (XII; $\Lambda=0,29$), кистоз лівого яйника (XXI; $\Lambda=0,21$) та тривалість оваріально-менструального циклу (XX; $\Lambda=0,22$). Ендокринна плеяда репрезентована кортизолом (VIII; $\Lambda=0,37$), пролактином (XVI; $\Lambda=0,24$), тестостероном (XVIII; $\Lambda=0,23$), тиротропним гормоном (XXVI; $\Lambda=0,19$), загальним тироксином (XXVII; $\Lambda=0,17$), а також ехогенністю щитовидної залози (XIV; $\Lambda=0,26$). Ще сім предикторів представляють імунний статус: ЦІК (IV; $\Lambda=0,47$), Е_A-ПУЛ (X; $\Lambda=0,33$), CD19-лімфоцити (XVII; $\Lambda=0,23$), IgA (XIX; $\Lambda=0,22$), індекс CD4/CD8 (XXII; $\Lambda=0,21$), Е_{Tфч}-ПУЛ (XXIII; $\Lambda=0,20$) і IgM (XXX; $\Lambda=0,16$). Нарешті, предиктором виявилась і клінічна ознака – виразність головних болей (XXV; $\Lambda=0,19$), яка склала у жінок, котрі відреагували зниженням ВР, пересічно $0,92 \pm 0,15$, підвищенням ВР: $1,03 \pm 0,14$, а у випадках стабільної ВР: $1,19 \pm 0,22$ бала за 4-бальною шкалою (0÷3).

За сукупністю виділених ознак групи чітко розпізнаються на початку бальнеотерапії. Зокрема, квадрат віддалі Mahalanobis, як міра відмінності, склав між групами ВР+ і ВР±: $9,41$ ($F=2,82$; $p < 10^{-4}$), між ВР+ і ВР-: $8,94$ ($F=5,80$; $p < 10^{-6}$), між ВР± і ВР-: $17,04$ ($F=4,88$; $p < 10^{-6}$).

Перелічені предиктори, будучи включені у три (за кількістю варіантів) класифікаційні дискримінантні функції, уможливають ретроспективне прогнозування зниження ВР з точністю 87,5% (6 помилок на 48 жінок), відсутності змін – 93,8% (1 помилка на 16 осіб), підвищення ВР – 94,8% (3 помилки на 58 пацієнток), а загальна точність прогнозу – 91,8%.

Розпізнавальна інформація сконденсована у двох дискримінантних канонічних коренях. Перший з них містить 70,4% прогностичних можливостей і корелює значуще (критична величина $|r| \geq 0,16$) з ВР ($r=0,44$) і рН шкіри ($r=-0,19$); заслуговують уваги ще зв'язки з рівнями теофілінчувливих Т-лімфоцитів ($r=0,15$), CD19⁺-лімфоцитів ($r=-0,14$), IgA ($r=0,13$) і об'ємом правого яйника ($r=0,14$). Другий радикал, вмщуючи у собі решту 29,6% інформації, теж пов'язаний з початковою ВР ($r=0,42$), а також з рівнем ЦІК ($r=0,30$), виразністю міоми ($r=0,28$), об'ємом матки ($r=0,25$), вагальним тонуусом ($r=0,23$), пролактинемією ($r=-0,20$), рівнем "активних" Т-лімфоцитів ($r=0,17$) і часом нейтралізації луку шкірою ($r=0,16$).

На рис. 5.2 видно, що жінки, у котрих внаслідок вживання біоактивної води Нафтуса ВР знижувалася, характеризувалися у початковому стані виключно позитивними величинами першого кореня (центроїд: +1,80), тоді як підвищенню ВР передують, як правило, помірно негативні величини радикала (центроїд: -0,99), а провісником стабільної ВР є ще більш негативні величини (центроїд: -1,78). Паттерну центроїдів відповідають паттерни середніх величин кислотності (інверсна міра рН) шкіри, рівня теофілінчутливих Т-лімфоцитів, IgA, об'єму правого яйника.

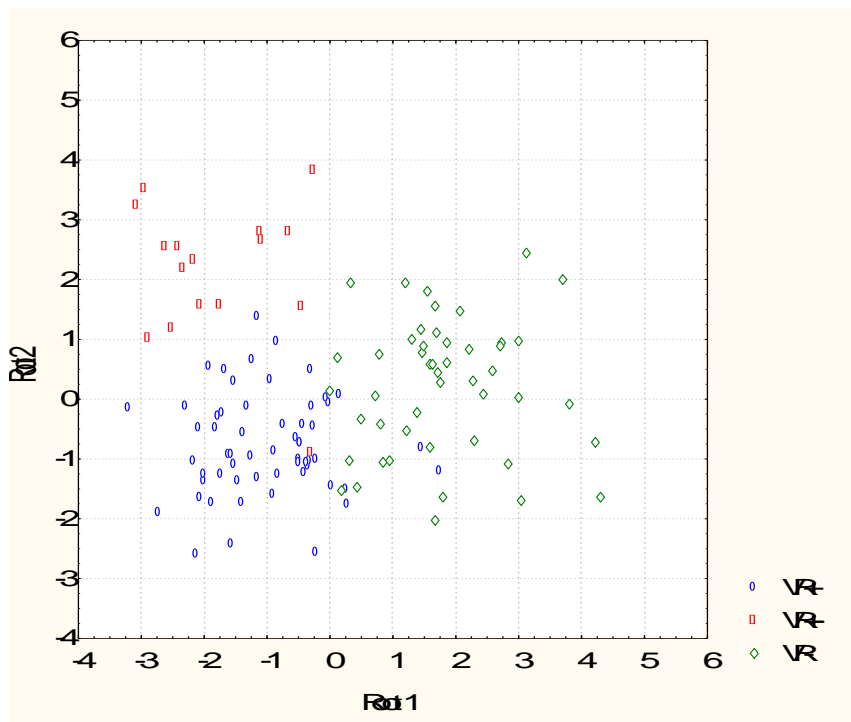


Рис. 5.2. Нестандартизовані індивідуальні величини канонічних радикалів жінок з різним характером змін вегетативної реактивності (VR)

Вздовж осі другого радикалу найвище (центроїд: +2,16) локалізовані точки жінок зі стабільною ВР, тобто неплідлеглою впливу Нафтусі; проміжну зону (центроїд: +0,20) посідають жінки, у котрих бальнеотерапія знижує ВР, а найнижчу (центроїд: -0,76) - особи, підлеглі стимулювальному впливу Нафтусі. Такому паттерну відповідають середні величини ЦіК, міоми, об'єму матки, вагального тону, часу нейтралізації лугу шкірою та, інверсним чином, пролактинемії.

Цікаво, що середні величини початкової ВР, попри найтіснішу (з-поміж інших предикторів) кореляцію з обидвома дискримінантними коренями, лише частково відповідають паттернам останніх: якщо максимальному центроїду першого радикала відповідає максимальна величина ВР осіб зі знижувачим ефектом Нафтусі, а мінімальному центроїду другого кореня - мінімальна величина ВР осіб, підлеглих активізуючому впливу, то жінки із стабільною ВР посідають не проміжні, а екстремальні позиції вздовж обох осей. Ми інтерпретуємо це як свідчення порушення вегетативної реактивності, які проявляються у відхиленні реакції на Нафтусю від закону початкового рівня.

РЕЗЮМЕ

Констатовано поліваріантний характер впливу біоактивної води Нафтуса на вегетативну реактивність, який зумовлений не лише її початковою величиною, а й, навіть більшою мірою, кондиціонуючою констеляцією початкових параметрів (здебільшого відхилених від середньої норми) імунного, гінекологічного і нейроендокринного статусів, а також залежного від них ацидогенезу шкіри.

РОЗДІЛ 6

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ МІЖ ВЕГЕТОТРОПНИМИ ТА ЕНДОКРИННИМИ, ІМУНОТРОПНИМИ І КЛІНІЧНИМИ ЕФЕКТАМИ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ У ЖІНОК З ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ

6.1. Варіанти ефектів біоактивної води Нафтуса на стрес-індекс Баєвського і вегетативну реактивність

Передовсім виявлено, що два інтегральні параметри вегетативної регуляції – стрес-індекс Баєвського і вегетативна реактивність (відношення стрес-індексів в положеннях стоячи і лежачи) – між собою практично не корелюють. Це стосується як початкових величин: $r=-0,15$ (рис. 6.1), так і кінцевих ($r=0,04$). Зовсім не пов'язані між собою і зміни обох параметрів внаслідок бальнеотерапії: $r=-0,07$ (рис. 6.2).

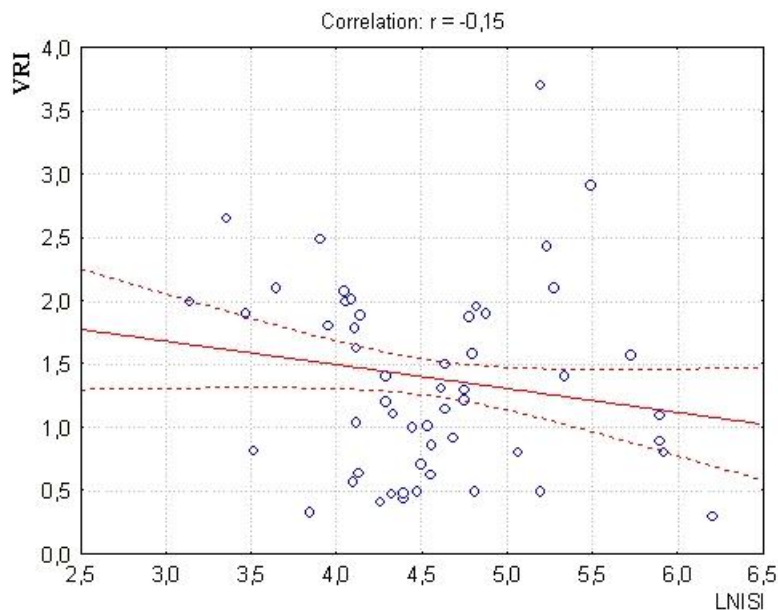


Рис. 6.1. Кореляція між початковими рівнями натурального логарифму стрес-індексу Баєвського (вісь X) і вегетативної реактивності (вісь Y)

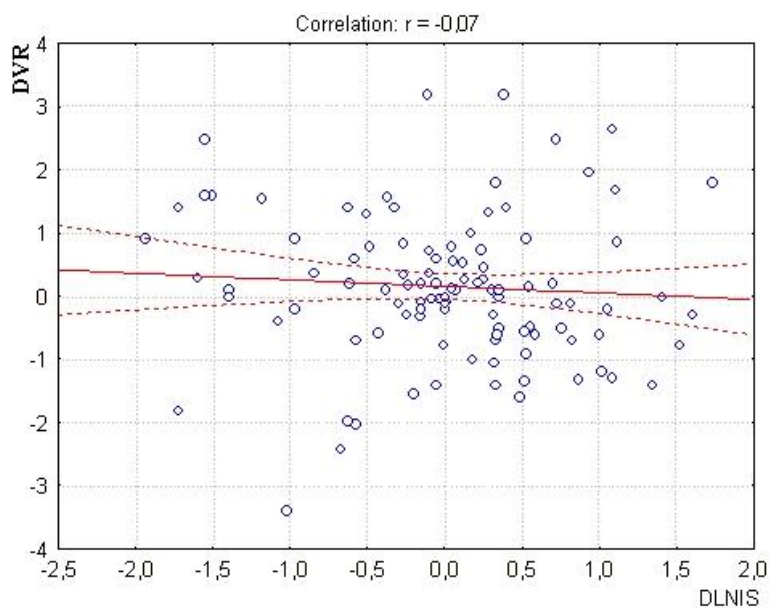


Рис. 6.2. Кореляція між змінами внаслідок бальнеотерапії рівнів натурального логарифму стрес-індексу Баєвського (вісь X) і вегетативної реактивності (вісь Y)

Натомість кожен параметр зокрема змінюється за “законом початкового рівня” Wilder J. [1967]. Нагадаємо, що суть закону полягає в тім, що чим вищий початковий рівень того чи іншого фізіологічного показника, тим більше зусиль слід докласти для його дальшого підвищення; початково високий рівень показника за рівних умов на тлі дії подразника повертає його зниження, а початково низький – навпаки, його підвищення. До слова, цей закон був виведений автором на основі спостережень реакції показників саме серцево-судинної системи на введення атропіну, адреналіну і пілокарпіну. Пізніше показано можливість застосування закону для інтерпретації метаболічних реакцій на дію гормонів і навантажувальних проб та імунних реакцій на неантигенні подразники [Коляда Т.И. и др., 1995].

Дослідженнями трускавецької наукової школи бальнеології встановлено, що як термінові, так і відстрочені реакції на БАВН і бальнеотерапевтичний комплекс курорту параметрів водно-сольового обміну, шлункової секреції, гемодинаміки, резистентності до гіпоксії, тироїдного статусу тощо в цілому теж розвиваються за “законом початкового рівня”, проте мають місце непоодинокі винятки.

У даного контингенту спостережуваних теж констатовано, що зміни параметрів вегетативної регуляції не цілком підлягають цьому закону. Стосовно стрес-індексу (діапазон норми: 3,91÷5,30) видно (рис. 6.3), що знижені показники, як правило, підвищуються, а підвищені – знижуються, за двоскерованих змін нормальних показників. Разом з тим, мають місце непоодинокі випадки як дальшого зниження низьких показників, так і підвищення – високих.

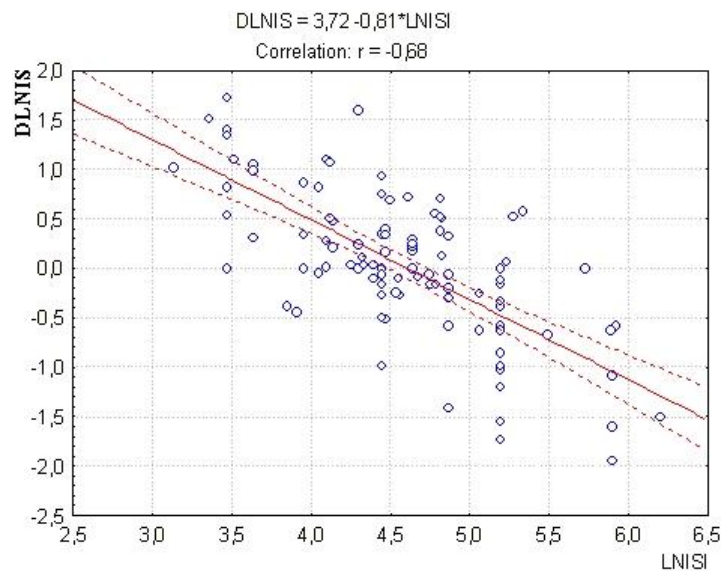


Рис. 6.3. Кореляція між початковим рівнем натурального логарифму стрес-індексу Басвського (вісь X) і його зміною внаслідок бальнеотерапії (вісь Y)

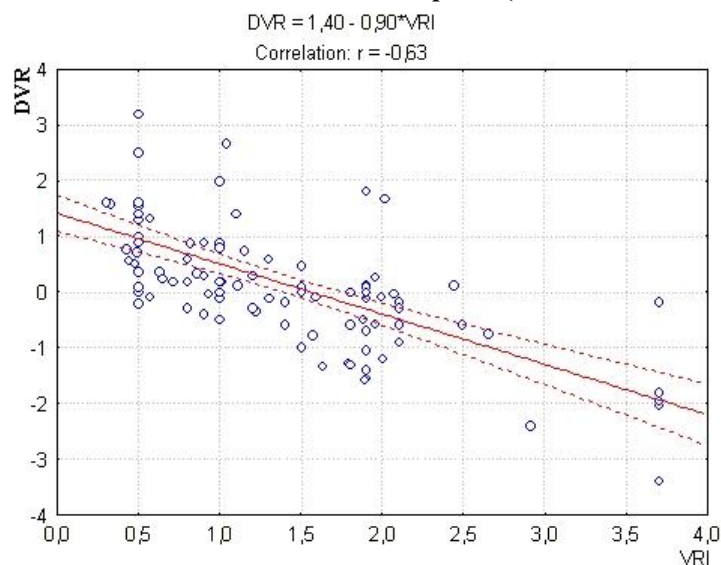


Рис. 6.4. Кореляція між початковим рівнем вегетативної реактивності (вісь X) і його зміною внаслідок бальнеотерапії (вісь Y)

Ще меншою мірою підлягає “закону початкового рівня” динаміка під впливом БАВН вегетативної реактивності (діапазон норми: 0,7÷3,0) (рис. 6.4).

Із викладеного випливає, що для ретроспективного формування груп, однорідних за вегетотропними ефектами БАВН, слід враховувати зміни як стрес-індексу (S), так і вегетативної реактивності (R).

Застосувавши такий підхід, ми виявили (табл. 6.1, рис. 6.5), що найчастішим (у 24,6% осіб) варіантом вегетотропних ефектів БАВН є зниження R від середини зони норми до її нижньої зони в поєднанні з підвищенням S від нижньої зони норми до верхньої (код ефекту R-S+). Ще у 8,2% жінок зниження R від середньої зони норми до її нижньої межі відбувається на тлі незмінного середньонормального S (R-S±), і лише у 6,5% випадків має місце односкероване значне переміщення як R (від верхньої зони норми до нижньої), так і S (від верхньої межі норми до її нижньої зони) (код ефекту R-S-). Натомість у випадках підвищення R однаково часто реєструються всі три варіанти динаміки S. Зокрема, у 16,4% жінок переміщення R із нижньої зони норми у верхню асоціюється з аналогічним зсувом S (R+S+). У 18,0% осіб підвищення R в межах нижньої зони норми відбувається на тлі збереження S на аналогічному рівні (R+S±), а у інших 16,4% підйом R з нижньої межі норми до її середньої зони поєднується з опусканням S з верхньої межі норми до її нижньої зони (R+S-).

Нарешті, у 9,8% жінок обидва початково нормальні параметри вегетативної регуляції практично не реагують на бальнеотерапію (R±S±).

Таблиця 6.1. Варіанти ефектів біоактивної води Нафтуса на інтегральні параметри вегетативної регуляції

| Ефект | n | Вегетативна реактивність, од. | | | Стрес-індекс Баєвського, од. | | | Стрес-індекс Баєвського, ln од. | | |
|-------|----|-------------------------------|----------------|-----------------------------|------------------------------|-------------|--------------------------|---------------------------------|----------------|-----------------------------|
| | | До | Після | Ефект | До | Після | Ефект | До | Після | Ефект |
| R-S+ | 30 | 1,71 ±0,09 | 1,01 ±0,10* | -0,70 ±0,09 [#] | 80 ±9 | 153 ±15* | +73 ±10 [#] | 4,22 ±0,11* | 4,91 ±0,09* | +0,69 ±0,07 [#] |
| R-S± | 10 | 1,58 ±0,16 | 0,83 ±0,14* | -0,74 ±0,17 [#] | 117 ±24 | 113 ±23 | -4 ±7 | 4,57 ±0,22 | 4,58 ±0,18 | +0,01 ±0,12 |
| R-S- | 8 | 2,63 ±0,48 | 1,02 ±0,24* | -1,61 ±0,39 [#] | 204 ±25* | 85 ±11 | -119 ±20 [#] | 5,28 ±0,11* | 4,37 ±0,16 | -0,91 ±0,14 [#] |
| R+S+ | 20 | 1,14 ±0,13* | 2,48 ±0,26* | +1,33 ±0,21 [#] | 87 ±7 | 156 ±11* | +69 ±11 [#] | 4,37 ±0,10 | 4,99 ±0,08* | +0,62 ±0,11 [#] |
| R+S± | 22 | 0,85 ±0,07* | 1,40 ±0,08* | +0,55 ±0,09 [#] | 87 ±3 | 82 ±5* | -5 ±4 | 4,45 ±0,04 | 4,35 ±0,07* | -0,10 ±0,06 |
| R+S- | 20 | 0,78 ±0,10* | 1,87 ±0,16 | +1,09 ±0,19 [#] | 217 ±25* | 84 ±13 | -133 ±22 [#] | 5,27 ±0,11* | 4,23 ±0,15* | -1,04 ±0,13 [#] |
| R±S± | 12 | 1,98 ±0,21 | 1,95 ±0,20 | -0,02 ±0,04 | 97 ±18 | 96 ±17 | -1± 5 | 4,34 ±0,21 | 4,38 ±0,19 | +0,03 ±0,06 |
| норма | 30 | X ±m | Mn ÷Mx | Cv | X ±m | Mn ÷Mx | Cv | X ±m | Mn ÷Mx | Cv |
| | | 1,85 ±0,11 | 0,7 ÷3,0 | 0,311 | 100 ±7 | 50 ÷200 | 0,375 | 4,60 ±0,07 | 3,91 ÷5,30 | 0,075 |

Примітки:

1. Тут і надалі приведені середні величини і їх стандартні похибки початкових (до) і кінцевих (після) параметрів та прямих різниць між ними в якості ефектів бальнеотерапії.
2. У графі „норма” приведені середньонормальні величини (X), їх стандартні похибки, мінімуми (Mn) і максимуми (Mx) діапазону норми та коефіцієнти варіації (Cv).
3. Параметри, значуще відмінні від середньонормальних, позначені *.
4. Значущі ефекти бальнеотерапії позначені #.

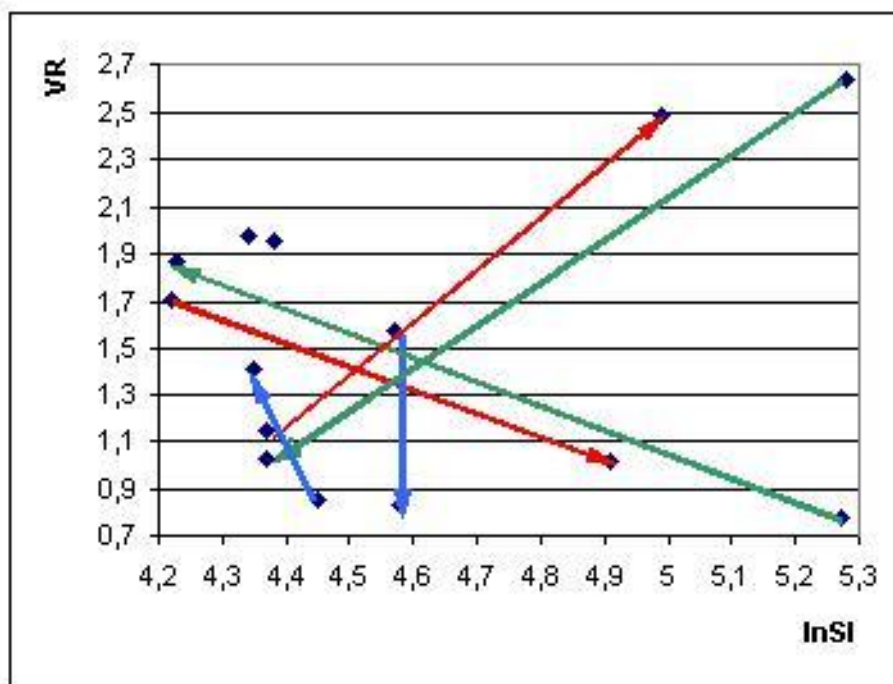


Рис. 6.5. Варіанти сумісних змін внаслідок бальнеотерапії стрес-індексу (вісь X) і вегетативної реактивності (вісь Y)

6.2. Супутні зміни параметрів варіабельності ритму серця за різних вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса

Спочатку проаналізуємо, виходячи з формули для обчислення стрес-індексу Басєвського:

$$SI = AMo / 2Mo \cdot \Delta X,$$

де AMo – амплітуда моди, Mo – мода, ΔX – варіаційний розмах, внесок кожного з елементів у його динаміку.

Як видно на табл. 6.2, за ефекту R-S+ підвищення SI на 91% досягається за рахунок підвищення на 28% корелята симпатичного тону амплітуди моди в поєднанні зі зниженням на 33% корелята вагального тону варіаційного розмаху і симпатотонічним зсувом на 5% моди.

Таблиця 6.2. Супутні зміни параметрів Басєвського варіабельності ритму серця за різних вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса

| Ефект | n | Амплітуда моди, % | | | Варіаційний розмах, мс | | | Мода, мс | | |
|-------|----|-------------------|---------------|----------------------------|------------------------|-------------|--------------------------|------------|--------------|--------------------------|
| | | До | Після | Ефект | До | Після | Ефект | До | Після | Ефект |
| R-S+ | 30 | 34,9 ±1,9 | 44,8 ±2,5 | +9,9 ±2,3 [#] | 288 ±18* | 192 ±8* | -96 ±16 [#] | 909 ±19 | 860 ±25 | -48 ±20 [#] |
| R-S± | 10 | 42,2 ±4,6 | 39,8 ±4,0 | -2,4 ±2,8 | 230 ±28 | 252 ±32 | +22 ±26 | 955 ±35 | 831 ±26* | -124 ±35 [#] |
| R-S- | 8 | 54,5 ±3,2* | 33,2 ±1,3* | -21,3 ±2,9 [#] | 166 ±8* | 256 ±34 | +90 ±32 [#] | 841 ±33 | 857 ±41 | +15 ±49 |
| R+S+ | 20 | 34,2 ±2,0* | 44,7 ±1,9 | +10,5 ±2,1 [#] | 244 ±18 | 186 ±6* | -58 ±20 [#] | 894 ±20 | 811 ±18* | -83 ±19 [#] |
| R+S± | 22 | 38,5 ±1,6 | 33,9 ±1,3* | -4,5 ±1,5 [#] | 244 ±4* | 254 ±12 | +10 ±12 | 914 ±19 | 868 ±17 | -47 ±29 |
| R+S- | 20 | 55,7 ±3,1* | 34,9 ±2,2* | -20,8 ±3,1 [#] | 162 ±8* | 308 ±28* | +146 ±26 [#] | 882 ±15 | 867 ±21 | -16 ±20 |
| R±S± | 12 | 37,8 ±3,3 | 36,3 ±3,0 | -1,5 ±1,5 | 292 ±38 | 270 ±30 | -22 ±20 | 879 ±25 | 871 ±30 | -8 ±25 |
| норма | 30 | X ±m | Mn ÷Mx | Cv | X ±m | Mn ÷Mx | Cv | X ±m | Mn ÷Mx | Cv |
| | | 40 ±1 | 30 ÷50 | 0,125 | 225 ±7 | 150 ÷300 | 0,167 | 900 ±9 | 800 ÷1000 | 0,056 |

За ефекту R+S+ підвищення SI на 79% реалізується посиленням симпатичних впливів на 31% і ослабленням вагальних – на 24% за більш відчутного (+9%) симпатотонічного зсуву моди.

Зниження SI на 58% за ефекту R-S- зумовлене ослабленням на 39% симпатичного тону, асоційованим з посиленням на 54% вагального тону за відсутності значущих змін моди. Аналогічний зсув SI (-61%) за ефекту R+S- супроводжується аналогічними різноскерованими зсувами симпатичного (-37%) і вагального (+90%) корелятивів за стабільної моди.

Відсутність значущих змін SI асоціюється за варіантів R-S± і R+S± зі стабільністю симпатичних і вагальних впливів, натомість за варіанту R+S± ослаблення на 11% симпатичного тону компенсується симпатотонічним зсувом моди на 5%.

У табл. 6.3 відображені інші кореляти парасимпатичної активності - часові параметри варіабельності ритму серця. Як бачимо, варіант R-S+ симпатотонічного ефекту супроводжується зниженням параметру SDDN на 32%, RMSSD - на 35%, pNN₅₀ – на 52%. За варіанту R+S+ відповідні зміни становлять -30%, -35% і -53%. І навпаки, ваготонічні ефекти асоціюються з підвищенням SDDN на 68% і 80%, RMSSD – на 87% і 104%, pNN₅₀ – на 262% і 266% за варіантів R-S- і R+S- відповідно. За відсутності значущих змін стрес-індексу не виявлено також значущих змін перелічених часових параметрів варіабельності ритму серця.

Таблиця 6.3. Супутні зміни часових параметрів варіабельності ритму серця за різних вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуся

| Ефект | n | SDDN, мс | | | RMSSD, мс | | | pNN ₅₀ , % | | |
|-------|----|-----------|-----------|------------------------|-----------|-----------|------------------------|-----------------------|---------------|----------------------------|
| | | До | Після | Ефект | До | Після | Ефект | До | Після | Ефект |
| R-S+ | 30 | 62 ±3* | 42 ±2* | -20 ±2 [#] | 48 ±3* | 31 ±2* | -17 ±2 [#] | 25,9 ±2,3* | 12,5 ±1,5* | -13,4 ±1,7 [#] |
| R-S± | 10 | 52 ±7 | 51 ±5 | -1 ±5 | 39 ±6 | 39 ±4 | -1 ±4 | 19,1 ±4,6 | 18,5 ±3,5 | -0,6 ±3,1 |
| R-S- | 8 | 34 ±2* | 56 ±5 | +23 ±5 [#] | 23 ±2* | 43 ±4 | +20 ±4 [#] | 6,1 ±1,3* | 22,2 ±3,5 | +16,0 ±3,1 [#] |
| R+S+ | 20 | 57 ±3* | 40 ±2* | -17 ±3 [#] | 43 ±3 | 29 ±2* | -15 ±3 [#] | 22,3 ±2,3 | 10,4 ±1,4* | -11,9 ±2,4 [#] |
| R+S± | 22 | 53 ±1 | 56 ±2* | +3 ±2 | 41 ±1 | 43 ±2 | +2 ±1 | 20,1 ±0,8* | 22,3 ±1,5* | +2,2 ±1,1 |
| R+S- | 20 | 35 ±2* | 62 ±5* | +28 ±4 [#] | 23 ±2* | 48 ±4 | +24 ±3 [#] | 7,1 ±1,3* | 26,0 ±3,1* | +18,9 ±2,7 [#] |
| R±S± | 12 | 59 ±6 | 58 ±6 | -2 ±2 | 45 ±5 | 44 ±5 | -1 ±2 | 23,8 ±4,5 | 22,7 ±3,9 | -1,1 ±1,4 |
| норма | 30 | X ±m | Mn ÷Mx | Cv | X ±m | Mn ÷Mx | Cv | X ±m | Mn ÷Mx | Cv |
| | | 49 ±2 | 32 ÷70 | 0,194 | 37 ±2 | 22 ÷55 | 0,220 | 16,9 ±1,2 | 5,3 ÷31,7 | 0,391 |

Стосовно спектральних параметрів варіабельності ритму серця виявлено (табл. 6.4), що варіант ефекту R-S+ супроводжується зниженням абсолютної потужності дуженизькочастотної компоненти (VLF) спектру на 51%, низькочастотної компоненти (LF) – на 44%, високочастотної компоненти (HF) – на 50%. За варіанту R+S+ відповідні зміни спектральних параметрів становлять -51%, -43% і -51% відповідно.

Натомість ваготонічний характер ефекту асоціюється із підвищенням абсолютної потужності VLF на 182% і 217%, LF – на 135% і 156%, HF – на 222% і 234% за варіантів R-S- і R+S- відповідно. Незначне, але статистично значуще підвищення потужності цих параметрів виявлено також за варіанту R+S±: VLF - на 12%, LF – на 10%, HF – на 11%, тоді як за інших варіантів стабільного стрес-індексу ці спектральні параметри закономірно не змінювались.

На відміну від односкерованого характеру змін абсолютних потужностей всіх трьох компонент спектру варіабельності ритму серця, їх потужності, виражені у % від загальної потужності спектру, змінюються диференційовано, відповідно до характеру змін стрес-індексу (табл. 6.5).

Таблиця 6.4. Супутні зміни абсолютних спектральних параметрів варіабельності ритму серця за різних вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуся

| Ефект | n | VLF, мс ² | | | LF, мс ² | | | HF, мс ² | | |
|-------|----|----------------------|---------------|----------------------------|---------------------|---------------|---------------------------|---------------------|---------------|---------------------------|
| | | До | Після | Ефект | До | Після | Ефект | До | Після | Ефект |
| R-S+ | 30 | 1645 ±160* | 799 ±78 | -846 ±129 [#] | 1094 ±87* | 608 ±49* | -486 ±65 [#] | 1265 ±109* | 631 ±69* | -634 ±79 [#] |
| R-S± | 10 | 1208 ±282 | 1147 ±207 | -61 ±211 | 850 ±167 | 819 ±125 | -31 ±120 | 946 ±216 | 914 ±166 | -32 ±147 |
| R-S- | 8 | 475 ±58* | 1341 ±220 | +866 ±205 ^{##} | 401 ±38* | 942 ±129 | +540 ±119 [#] | 337 ±57* | 1086 ±164 | +749 ±149 [#] |
| R+S+ | 20 | 1411 ±175* | 692 ±69* | -719 ±177 [#] | 956 ±89* | 540 ±45* | -416 ±91 [#] | 1093 ±109 | 535 ±64* | -558 ±113 [#] |
| R+S± | 22 | 1193 ±50* | 1337 ±94* | +144 ±67 [#] | 858 ±30* | 942 ±55* | +83 ±40 [#] | 986 ±38 | 1091 ±71* | +105 ±51 [#] |
| R+S- | 20 | 511 ±68* | 1619 ±193* | +1107 ±168 [#] | 428 ±43* | 1097 ±114* | +669 ±99 [#] | 381 ±60* | 1272 ±148* | +891 ±128 [#] |
| R±S± | 12 | 1496 ±273 | 1413 ±235 | -83 ±95 | 1022 ±163 | 976 ±140 | -45 ±55 | 1168 ±211 | 1116 ±184 | -52±69 |
| норма | 30 | X ±m | Mn ÷Mx | Cv | X ±m | Mn ÷Mx | Cv | X ±m | Mn ÷Mx | Cv |
| | | 1005 ±68 | 444 ÷1924 | 0,368 | 745 ±42 | 378 ÷1289 | 0,306 | 836 ±57 | 298 ÷1539 | 0,371 |

Зокрема, підвищення стрес-індексу асоціюється з посиленням відносної потужності низькочастотної компоненти в поєднанні з ослабленням – високочастотної компоненти спектру. І навпаки, ваготонічний характер ефекту супроводжується протилежними зсувами цих спектральних параметрів. Знову ж стабільність стрес-індексу поєднується з відсутністю значущих змін відносних потужностей як LF, так і HF. Натомість відносна потужність дужевисокочастотної компоненти спектру змінюється (зростає) значуще лише за варіанту ефекту R+S-.

Таблиця 6.5. Супутні зміни відносних спектральних параметрів варіабельності ритму серця за різних вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуся

| Ефект | n | VLF, % | | | LF, % | | | HF, % | | |
|-------|----|--------------|--------------|---------------------------|---------------|--------------|---------------------------|---------------|--------------|---------------------------|
| | | До | Після | Ефект | До | Після | Ефект | До | Після | Ефект |
| R-S+ | 30 | 40,1 ±0,4 | 39,2 ±0,2 | -0,9 ±0,5 | 28,3 ±0,4 | 32,0 ±1,0 | +3,7 ±0,8 [#] | 31,6 ±0,2 | 28,8 ±1,1 | -2,8 ±1,0 [#] |
| R-S± | 10 | 40,2 ±0,9 | 40,1 ±0,9 | -0,1 ±0,3 | 30,2 ±1,4 | 29,9 ±1,4 | -0,2 ±0,3 | 29,7 ±2,1 | 30,0 ±2,2 | +0,3 ±0,2 |
| R-S- | 8 | 39,3 ±0,4 | 39,4 ±0,4 | +0,1 ±0,6 | 34,7 ±2,0* | 28,3 ±0,4 | -6,3 ±1,8 [#] | 26,0 ±2,1* | 32,2 ±0,1 | +6,2 ±2,0 [#] |
| R+S+ | 20 | 39,8 ±0,5 | 39,3 ±0,2 | -0,5 ±0,6 | 28,3 ±0,3 | 31,5 ±0,6 | +3,2 ±0,5 [#] | 31,9 ±0,2 | 29,2 ±0,7 | -2,7 ±0,8 [#] |
| R+S± | 22 | 39,2 ±0,1 | 39,4 ±0,2 | +0,2 ±0,1 | 28,3 ±0,1 | 28,2 ±0,2 | -0,1 ±0,1 | 32,5 ±0,1 | 32,4 ±0,1 | -0,1 ±0,1 |
| R+S- | 20 | 37,8 ±1,0 | 40,1 ±0,3 | +2,3 ±1,0 [#] | 36,5 ±2,1* | 28,5 ±0,5 | -7,9 ±1,9 [#] | 25,7 ±1,5* | 31,4 ±0,4 | +5,7 ±1,4 [#] |
| R±S± | 12 | 39,9 ±0,4 | 39,8 ±0,3 | -0,1 ±0,1 | 29,0 ±0,7 | 29,0 ±0,7 | 0,0 ±0,2 | 31,0 ±0,5 | 31,2 ±0,5 | +0,2 ±0,2 |
| норма | 30 | X ±m | Mn ÷Mx | Cv | X ±m | Mn ÷Mx | Cv | X ±m | Mn ÷Mx | Cv |
| | | 38,9 ±1,8 | 19 ÷58 | 0,251 | 28,8 ±1,3 | 14 ÷43 | 0,251 | 32,3 ±1,5 | 16 ÷48 | 0,248 |

Кореляційний аналіз (для вибірки чисельністю 122 особи критична величина |r| становить 0,18) свідчить, по-перше, про сильний прямий зв'язок LF% зі стрес-індексом (r=0,97) і амплітудою моди (r=0,82) та інверсний сильний – з RMSSD (r=-0,72) і значний – з варіаційним розмахом (r=-0,57). По-друге, про протилежні за характером зв'язки з цими параметрами HF%: стрес-індексом (r=-0,85),

амплітудою моди ($r=-0,74$), RMSSD ($r=0,55$), варіаційним розмахом ($r=0,38$). Це узгоджується з положенням, що LF% характеризує стан симпатичного відділу вегетативної нервової системи, а HF% - парасимпатичного. Разом з тим, VLF% лише помірно пов'язана прямо з вагальними корелятами (ΔX : $r=0,52$; RMSSD: $r=0,55$) та інверсно – з симпатичними корелятами (АМо: $r=-0,43$; LF%: $r=-0,56$), а також слабо, але значуще – з вегетативною реактивністю ($r=0,25$). Це не узгоджується з думкою про зв'язок VLF% з симпатичною активністю, проте ближче до припущення, що цей параметр відображує гуморальну регуляцію чи зв'язок автономних рівнів регуляції з надсегментарними, зокрема гіпофізарно-гіпоталамічним і кірковим рівнями.

6.3. Супутні зміни інших параметрів вегетативної регуляції за різних вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса

Нагадаємо, що тест Тесленко був запропонований для кількісної оцінки реактивності серцево-судинної системи, виходячи з частоти серцевих скорочень (ЧСС) в положенні сидячи та її приросту впродовж наступного хвилинного стояння [цит. за: Друзь В.А., 1980].

Нами виявлено, що величина індексу Тесленко, знайдена за авторською таблицею, найбільшою мірою зумовлена ЧСС стоячи ($r=-0,98$), тоді як інші параметри тесту мають на неї менший вплив: ЧСС сидячи ($r=-0,70$), приріст ЧСС за хвилину стояння ($r=-0,67$), відношення ЧСС стоячи/ЧСС сидячи ($r=-0,51$). З вегетативною реактивністю, обчисленою за відношенням стрес-індексів стоячи/лежачи, індекс Тесленко виявився пов'язаним лише помірно ($r=-0,39$), як і ортостатичний індекс ($r=0,30$). До речі, між собою обидва індекси корелюють не вельми значно ($r=-0,58$). При цьому ортостатичний індекс значуще корелює і зі стрес-індексом ($r=-0,31$), на відміну від індекса Тесленко ($r=-0,09$), а також з АМо ($r=-0,42$), LF% ($r=-0,31$), RMSSD ($r=0,37$), VLF% ($r=0,26$), ΔX ($r=0,24$) і HF% ($r=0,22$).

Зміни індексу Тесленко внаслідок бальнеотерапії корелюють зі змінами вегетативної реактивності дуже слабо ($r=-0,22$), а стосовно динаміки ортостатичного індексу зв'язок практично відсутній ($r=0,10$). Зміни обидвох параметрів зі змінами стрес-індексу теж практично не пов'язані ($r=-0,04$ і $-0,11$ відповідно).

Очевидно, що саме слабкістю описаних кореляційних зв'язків пояснюється відсутність закономірностей щодо змін параметрів ортостатичного тесту за різних вегетотропних ефектів бальнеотерапії (табл.6.6). Виявлено, що індекс Тесленко, не змінюючись за відсутності змін вегетативної реактивності, суттєво знижується не лише за варіантів її підвищення, а й у випадках зниження. Ортостатичний індекс, навпаки, підвищується або не змінюється, теж безвідносно до характеру змін вегетативної реактивності.

Таблиця 6.6. Супутні зміни параметрів ортостатичного тесту Тесленко за різних вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса

| Ефект | n | ЧСС сидячи, хв ⁻ | | | ЧСС стоячи, хв ⁻ | | | ЧСС стоячи - ЧСС сидячи, хв | | |
|-------|----|-----------------------------|---------------|---------------------------|-----------------------------|---------------|---------------------------|-----------------------------|---------------|---------------------------|
| | | До | Після | Ефект | До | Після | Ефект | До | Після | Ефект |
| R-S+ | 30 | 72,1 ±1,7* | 76,1 ±1,8* | +4,0 ±0,9 [#] | 85,0 ±1,8* | 90,3 ±2,1* | +5,3 ±1,5 [#] | 12,9 ±1,1* | 14,2 ±0,7* | +1,3 ±1,0 |
| R-S± | 10 | 70,0 ±2,1 | 74,1 ±2,6* | +4,1 ±1,6 [#] | 78,0 ±2,5 | 87,4 ±3,2* | +9,4 ±2,7 [#] | 8,0 ±2,2 | 13,3 ±1,8* | +5,3 ±1,4 [#] |
| R-S- | 8 | 75,1 ±3,0* | 75,3 ±3,8* | +0,1 ±3,5 | 92,3 ±3,4* | 91,9 ±5,1* | -0,4 ±4,5 | 17,1 ±2,4* | 16,6 ±2,0* | -0,5 ±1,9 |
| R+S+ | 20 | 73,7 ±1,6* | 79,7 ±1,9* | +6,1 ±1,9 [#] | 89,0 ±2,2* | 97,3 ±2,0* | +8,3 ±2,6 [#] | 15,3 ±1,6* | 17,5 ±0,9* | +2,2 ±1,2 |
| R+S± | 22 | 67,9 ±1,2 | 72,9 ±1,6* | +5,0 ±1,0 [#] | 76,2 ±1,6 | 85,8 ±2,2* | +9,6 ±1,4 [#] | 8,3 ±0,9 | 12,9 ±0,9* | +4,6 ±0,6 [#] |
| R+S- | 20 | 69,6 ±1,6 | 72,6 ±1,8* | +3,0 ±1,2 [#] | 80,5 ±1,4* | 86,8 ±1,9* | +6,3 ±1,5 [#] | 10,9 ±0,8* | 14,2 ±0,9* | +3,3 ±0,8 [#] |
| R±S± | 12 | 72,4 ±2,4* | 73,9 ±2,8* | +1,5 ±0,9 | 87,3 ±2,8* | 89,8 ±3,2* | +2,4 ±1,4 | 14,9 ±1,5* | 15,8 ±1,6* | +0,9 ±0,8 |
| норма | 30 | X ±m | Mn ÷Mx | Cv | X ±m | Mn ÷Mx | Cv | X ±m | Mn ÷Mx | Cv |
| | | 67,0 ±0,7 | 60 ÷74 | 0,055 | 75,5 ±0,6 | 69 ÷82 | 0,043 | 8,5 ±0,5 | 6 ÷11 | 0,147 |

Продовження таблиці 6.6.

| Ефект | n | Індекс Тесленко | | | Ортостатичний індекс | | |
|-------|----|-----------------|----------------|-----------------------------|----------------------|----------------|-----------------------------|
| | | До | Після | Ефект | До | Після | Ефект |
| R-S+ | 30 | 5,22 ±0,33* | 4,28 ±0,40* | -0,93 ±0,30 [#] | 1,18 ±0,02* | 1,19 ±0,01* | 0,00 ±0,01 |
| R-S± | 10 | 6,45 ±0,52 | 4,85 ±0,61* | -1,60 ±0,36 [#] | 1,12 0,03 | 1,18 ±0,03 | +0,06 ±0,02 [#] |
| R-S- | 8 | 3,81 ±0,60* | 3,88 ±0,98* | +0,06 ±0,92 | 1,23 ±0,03* | 1,22 ±0,02* | -0,01 ±0,02 |
| R+S+ | 20 | 4,40 ±0,47* | 2,88 ±0,38* | -1,53 ±0,55 [#] | 1,21 ±0,02* | 1,22 ±0,01* | +0,01 ±0,02 |
| R+S± | 22 | 7,14 ±0,31 | 5,14 ±0,42* | -2,00 ±0,29 [#] | 1,12 ±0,01 | 1,18 ±0,01* | +0,05 ±0,01 [#] |
| R+S- | 20 | 6,18 ±0,22* | 4,80 ±0,36* | -1,38 ±0,31 [#] | 1,16 ±0,01* | 1,20 ±0,01* | +0,04 ±0,01 [#] |
| R±S± | 12 | 4,75 ±0,54* | 4,21 ±0,60* | -0,54 ±0,30 | 1,21 ±0,02* | 1,22 ±0,02* | +0,01 ±0,01 |
| норма | 30 | X ±m | Mn ÷Mx | Cv | X ±m | Mn ÷Mx | Cv |
| | | 7,25 ±0,11 | 6,5 ÷8,0 | 0,086 | 1,12 ±0,01 | 1,02 ÷1,22 | 0,045 |

Індекс Кердью, обчислюваний за ЧСС сидячи і діастолічним артеріальним тиском, який ще інколи використовується для оцінки стану вегетативної регуляції, виявляється лише слабо пов'язаним із стрес-індексом ($r=0,26$) та індексом Тесленко ($r=-0,29$) і зовсім ні – з вегетативною реактивністю ($r=0,04$).

Натомість динаміка індексу Кердью слабопозитивно ($r=0,25$) корелює з динамікою вегетативної реактивності, але не стрес-індексу ($r=0,15$). Це відображається у значущому зростанні індексу Кердью лише у випадку одночасного підвищення внаслідок бальнеотерапії вегетативної реактивності і стрес-індексу за відсутності суттєвих змін за всіх інших варіантів вегетотропних ефектів (табл. 6.7).

Таблиця 6.7. Супутні зміни артеріального тиску та індексу Кердью за різних вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса

| Ефект | n | АТ систолічний, мм Hg | | | АТ діастолічний, мм Hg | | | Індекс Кердью | | |
|-------|----|-----------------------|-------------|-----------------------|------------------------|-----------|-----------------------|---------------|------------|------------------------|
| | | До | Після | Ефект | До | Після | Ефект | До | Після | Ефект |
| R-S+ | 30 | 116 ±5 | 115 ±5 | -1 ±2 | 73 ±3 | 76 ±3 | +3 ±1 [#] | +3 ±4* | +5 ±4* | +2 ±2 |
| R-S± | 10 | 101 ±3* | 101 ±3* | 0 ±3 | 70 ±2 | 72 ±3 | +2 ±2 | +1 ±3* | +5 ±5* | +3 ±3 |
| R-S- | 8 | 112 ±7 | 106 ±9 | -6 ±2 [#] | 69 ±6 | 69 ±6 | 0 ±2 | +14 ±9* | +14 ±9* | 0 ±5 |
| R+S+ | 20 | 110 ±5 | 108 ±6 | -2 ±2 | 71 ±3 | 70 ±3 | -1 ±1 | +7 ±5* | +19 ±7* | +12 ±4 [#] |
| R+S± | 22 | 105 ±2* | 105 ±3* | 0 ±2 | 66 ±2* | 69 ±2* | +2 ±2 | +4 ±3* | +7 ±3* | +3 ±2 |
| R+S- | 20 | 111 ±4* | 111 ±4* | 0 ±2 | 72 ±3 | 74 ±3 | +1 ±1 | -1 ±5 | +2 ±5* | +3 ±2 |
| R±S± | 12 | 104 ±2* | 102 ±3* | -2 ±3 | 67 ±3* | 69 ±3 | +2 ±2 | +9 ±5* | +7 ±5* | -2 ±3 |
| норма | 30 | X ±m | Mn ÷Mx | Cv | X ±m | Mn ÷Mx | Cv | X ±m | Mn ÷Mx | Cv |
| | | 121 1± | 117 125÷ | 0,017 | 76 ±1 | 73 ÷79 | 0,020 | -11±1 | -18 ÷-5 | 0,295 |

6.4. Супутні зміни рівнів гормонів за різних вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса

З-поміж зареєстрованих параметрів пітуїтарно-тироїдної осі (табл. 6.8) закономірні зміни внаслідок бальнеотерапії за ефекту R-S+ виявлено стосовно тироглобуліну (+39%) і загальних тироксину (+7%) та трийодтироніну (+27%). Ефект R+S+ супроводжується аналогічними змінами тих же параметрів (+42%, +10% і +28% відповідно), а також підвищенням рівня тиротропного гормону (+26%) в поєднанні зі зниженням – вільного трийодтироніну (-7%). Ефект R-S± асоціюється з приростом лише загальних тироксину (+10%), R+S± - його ж (+9%) і загального трийодтироніну (+14%), R±S±-тироглобуліну (+73%) і загального трийодтироніну (+49%), тоді як за ефектів R-S- та R+S- значуще не змінюється жоден тироїдний параметр.

Таблиця 6.8. Супутні зміни рівнів тироїдних гормонів за різних вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса

| Ефект | n | ТТГ, мМО/л | | | Тироглобулін, мкг/л | | | Т ₄ загальний, нМ/л | | |
|-------|----|--------------|--------------|---------------------------|---------------------|-------------|-------------------------|--------------------------------|------------|-----------------------|
| | | До | Після | Ефект | До | Після | Ефект | До | Після | Ефект |
| R-S+ | 30 | 4,1 ±0,5* | 3,7 ±0,2* | -0,4 ±0,4 | 44 ±4* | 61 ±6* | +17 ±4 [#] | 81 ±6* | 87 ±5* | +6 ±3 |
| R-S± | 10 | 4,5 ±0,7* | 3,8 ±0,4* | -0,7 ±0,4 | 45 ±4* | 41 ±6 | -4 ±7 | 67 ±5* | 74 ±6* | +7 ±3 [#] |
| R-S- | 8 | 3,6 ±0,7* | 3,4 ±0,5* | -0,1 ±0,4 | 46 ±11 | 55 ±10* | +9 ±15 | 95 ±14 | 97 ±11 | +2 ±4 |
| R+S+ | 20 | 2,7 ±0,5 | 3,4 ±0,3* | +0,7 ±0,3 [#] | 31 ±5 | 44 ±9 | +13 ±5 [#] | 92 ±7* | 101 ±5 | +9 ±3 [#] |
| R+S± | 22 | 3,8 ±0,5* | 4,0 ±0,4* | +0,2 ±0,3 | 49 ±6* | 55 ±7* | +6 ±5 | 74 ±6* | 81 ±5* | +7 ±3 [#] |
| R+S- | 20 | 3,0 ±0,5* | 3,1 ±0,2* | +0,1 ±0,4 | 47 ±5* | 56 ±11* | +9 ±8 | 84 ±8* | 89 ±7* | +5 ±3 |
| R±S± | 12 | 3,7 ±0,9 | 3,6 ±0,4* | -0,1 ±0,6 | 66 ±11* | 114 ±24* | +48 ±15 [#] | 87 ±12 | 94 ±10 | +7 ±4 |
| норма | 30 | X ±m | Mn ÷Mx | Cv | X ±m | Mn ÷Mx | Cv | X ±m | Mn ÷Mx | Cv |
| | | 1,9 ±0,2 | 0,3 ÷3,5 | 0,421 | 30 ±3 | 0 ÷60 | 0,500 | 110 ±4 | 65 ÷155 | 0,205 |

Продовження таблиці 6.8.

| Ефект | n | Т ₄ вільний, пМ/л | | | Т ₃ загальний, нМ/л | | | Т ₃ вільний, пМ/л | | |
|-------|----|------------------------------|---------------|--------------|--------------------------------|----------------|-----------------------------|------------------------------|-------------|---------------------------|
| | | До | Після | Ефект | До | Після | Ефект | До | Після | Ефект |
| R-S+ | 30 | 14,6 ±1,3* | 13,2 ±0,7* | -1,4 ±1,0 | 1,18 ±0,05* | 1,50 ±0,09* | +0,32 ±0,07 [#] | 6,2 ±0,2 | 6,2 ±0,1 | +0,1 ±0,2 |
| R-S± | 10 | 12,4 ±1,0* | 12,9 ±0,4* | +0,5 ±1,2 | 1,05 ±0,06* | 1,08 ±0,07* | +0,03 ±0,10 | 6,0 ±0,6 | 6,0 ±0,2 | 0,0 ±0,5 |
| R-S- | 8 | 12,3 ±1,1* | 13,4 ±0,9* | +1,0 ±1,0 | 1,41 ±0,26* | 1,57 ±0,23* | +0,17 ±0,25 | 6,1 ±0,3 | 6,3 ±0,1 | 0,2 ±0,3 |
| R+S+ | 20 | 13,5 ±1,3* | 13,8 ±0,6* | +0,3 ±1,0 | 1,13 ±0,06* | 1,45 ±0,11* | +0,32 ±0,09 [#] | 7,0 ±0,6 | 6,5 ±0,4 | -0,5 ±0,2 [#] |
| R+S± | 22 | 13,2 ±1,2* | 12,4 ±0,7* | -0,8 ±0,9 | 1,18 ±0,10* | 1,36 ±0,12* | +0,17 ±0,08 [#] | 5,8 ±0,2* | 6,1 ±0,2 | +0,3 ±0,2 |
| R+S- | 20 | 13,0 ±1,1* | 13,8 ±0,8* | +0,8 ±1,2 | 1,28 ±0,10* | 1,47 ±0,20* | +0,19 ±0,14 | 6,6 ±0,5 | 6,5 ±0,3 | -0,1 ±0,4 |
| R±S± | 12 | 12,5 ±1,7* | 15,5 ±1,3 | +3,0 ±2,0 | 1,60 ±0,20* | 2,38 ±0,38 | +0,78 ±0,21 [#] | 5,7 ±0,5 | 6,3 ±0,1 | +0,6 ±0,5 |
| норма | 30 | X ±m | Mn ÷Mx | Cv | X ±m | Mn ÷Mx | Cv | X ±m | Mn ÷Mx | Cv |
| | | 18,0 ±0,7 | 10 ÷26 | 0,222 | 2,10 ±0,09 | 1,10 ÷3,10 | 0,238 | 6,5 ±0,2 | 3,8 ÷9,2 | 0,208 |

Стосовно динаміки гонадотропних гормонів (табл. 6.9) закономірні зміни виявлено лише для фолікулостимулюючого гормону за ефектів R-S± (+6%) і R+S+ (+5%) та лютеїнізуючого гормону за

ефекту $R \pm S \pm$ (-36%). Можна відзначити також тенденції до зниження рівня пролактину за всіх варіантів підвищення вегетативної реактивності.

Таблиця 6.9. Супутні зміни рівнів гонадотропних гормонів за різних вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса

| Ефект | n | Пролактин, мкг/л | | | ФСГ, МО/л | | | ЛГ, МО/л | | |
|-------|----|------------------|---------------|--------------|-------------|--------------|---------------------------|--------------|---------------|---------------------------|
| | | До | Після | Ефект | До | Після | Ефект | До | Після | Ефект |
| R-S+ | 30 | 11,9 ±1,4* | 11,5 ±0,7* | -0,4 ±1,4 | 5,4 ±0,3 | 5,4 ±0,3 | 0,0 ±0,2 | 8,3 ±1,5* | 7,2 ±1,2* | -1,1 ±0,9 |
| R-S± | 10 | 12,1 ±1,5* | 10,6 ±1,2 | -1,6 ±1,0 | 4,7 ±0,2 | 5,0 ±0,3 | +0,3 ±0,1 [#] | 6,1 ±0,8* | 6,7 ±1,0* | +0,6 ±1,1 |
| R-S- | 8 | 11,3 ±1,2* | 11,0 ±0,9* | -0,3 ±0,7 | 5,8 ±0,6 | 5,8 ±0,4 | 0,0 ±0,2 | 9,7 ±2,2* | 8,9 ±1,6* | -0,8 ±1,6 |
| R+S+ | 20 | 15,7 ±2,8* | 11,5 ±0,7* | -4,2 ±3,0 | 5,8 ±0,3 | 6,1 ±0,3 | +0,3 ±0,1 [#] | 9,1 ±1,8* | 10,6 ±1,4* | +1,5 ±0,9 |
| R+S± | 22 | 15,2 ±2,1* | 11,9 ±1,3* | -3,3 ±1,8 | 4,9 ±0,3 | 5,1 ±0,2 | +0,2 ±0,2 | 6,3 ±1,2* | 6,9 ±1,0* | +0,6 ±0,8 |
| R+S- | 20 | 15,2 ±2,1* | 11,4 ±1,5 | -3,9 ±2,5 | 5,4 ±0,4 | 5,5 ±0,3 | +0,1 ±0,1 | 7,5 ±1,7* | 7,0 ±1,5* | -0,5 ±0,8 |
| R±S± | 12 | 11,1 ±2,5 | 9,8 ±0,8 | -1,2 ±2,4 | 5,3 ±0,6 | 5,2 ±0,4 | -0,1 ±0,2 | 8,3 ±2,0* | 5,2 ±1,7 | -3,0 ±1,4 [#] |
| норма | 30 | X ±m | Mn ÷Mx | Cv | X ±m | Mn ÷Mx | Cv | X ±m | Mn ÷Mx | Cv |
| | | 8,4 ±0,5 | 3,3 ÷13,4 | 0,300 | 6,1 ±0,4 | 1,8 ÷10,5 | 0,356 | 2,8 ±0,2 | 0,5 ÷5,0 | 0,403 |

З-поміж основних статевих гормонів (табл. 6.10) закономірну динаміку виявлено для прогестерону, рівень якого зростає за всіх варіантів вегетотропних ефектів, при цьому, як правило, більшою мірою у випадках зниження вегетативної реактивності порівняно з випадками її підвищення. Так, за варіанту ефекту R-S+ приріст прогестерону становить 28%, R-S± - 48%, R-S- - 41%, тоді як за R+S+ - 29%, R+S± - 26%, R+S- - 28%, R±S± - 23%. Щодо естрадіолу значущий приріст виявлено за варіантів підвищення стрес-індексу (R-S+: +13%; R+S+: +13%) чи відсутності його змін (R+S±: +8%; R±S±: +25%). Рівень тестостерону значуще змінюється лише за ефекту R+S+ (+27%).

Таблиця 6.10. Супутні зміни рівнів статевих гормонів за різних вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса

| Ефект | n | Естрадіол, нг/л | | | Прогестерон, мкг/л | | | Тестостерон, мкг/л | | |
|-------|----|-----------------|------------|------------------------|--------------------|----------------|-----------------------------|--------------------|----------------|-----------------------------|
| | | До | Після | Ефект | До | Після | Ефект | До | Після | Ефект |
| R-S+ | 30 | 76 ±3* | 86 ±3* | +10 ±2 [#] | 0,83 ±0,07 | 1,06 ±0,10* | +0,23 ±0,08 [#] | 0,59 ±0,13* | 0,49 ±0,09* | -0,10 ±0,09 |
| R-S± | 10 | 69 ±3* | 72 ±3* | +2 ±3 | 0,97 ±0,09* | 1,44 ±0,19* | +0,47 ±0,15 [#] | 0,36 ±0,09 | 0,39 ±0,08 | +0,02 ±0,12 |
| R-S- | 8 | 86 ±10* | 90 ±8* | +5 ±7 | 1,05 ±0,20* | 1,48 ±0,12* | +0,43 ±0,11 [#] | 0,66 ±0,22* | 0,62 ±0,16* | -0,04 ±0,12 |
| R+S+ | 20 | 78 ±3* | 88 ±3* | +10 ±3 [#] | 0,92 ±0,10* | 1,20 ±0,19* | +0,27 ±0,13 [#] | 0,58 ±0,16 | 0,74 ±0,12* | +0,16 ±0,08 [#] |
| R+S± | 22 | 74 ±4* | 80 ±4* | +6 ±3 | 0,95 ±0,10* | 1,20 ±0,13* | +0,25 ±0,12 [#] | 0,43 ±0,10 | 0,49 ±0,08* | +0,06 ±0,07 |
| R+S- | 20 | 80 ±4* | 86 ±6* | +6 ±4 | 0,68 ±0,02 | 0,87 ±0,09 | +0,19 ±0,09 [#] | 0,54 ±0,14 | 0,46 ±0,12 | -0,08 ±0,07 |
| R±S± | 12 | 88 ±7* | 110 ±11 | +22 ±6 [#] | 0,91 ±0,09* | 1,12 ±0,14* | +0,21 ±0,09 [#] | 0,62 ±0,18 | 0,44 ±0,13 | -0,18 ±0,14 |
| норма | 30 | X ±m | Mn ÷Mx | Cv | X ±m | Mn ÷Mx | Cv | X ±m | Mn ÷Mx | Cv |
| | | 115 ±8 | 30 ÷200 | 0,370 | 0,66 ±0,05 | 0,06 ÷1,26 | 0,455 | 0,28 ±0,02 | 0,01 ÷0,55 | 0,482 |

При аналізі супутніх змін рівнів кортикостероїдних гормонів (табл. 6.11) виявлено значуще зниження рівня кортизолу за ефектів R-S+ (-6%), R-S- (-13%), R+S+ (-12%), R±S± (-18%). Слід відзначити тенденцію до приросту кортизолу за ефекту R-S±. Натомість рівень альдостерону зростає за цього ефекту значуще (+19%), як і за ефектів R+S± (+22%) та R+S- (+15%).

Таблиця 6.11. Супутні зміни рівнів кортикостероїдних гормонів за різних вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса

| Ефект | n | Кортизол, мкг/л | | | Альдостерон, нг/л | | |
|-------|----|-----------------|-------------|-------------------------|-------------------|-------------|------------------------|
| | | До | Після | Ефект | До | Після | Ефект |
| R-S+ | 30 | 219 ±9* | 205 ±6* | -14 ±6 [#] | 105 ±4* | 114 ±7* | +9 ±7 |
| R-S± | 10 | 196 ±18 | 219 ±5* | +23 ±12 | 97 ±5 | 106 ±10 | +18 ±8 [#] |
| R-S- | 8 | 241 ±20* | 210 ±8* | -31 ±15 [#] | 104 ±7 | 103 ±10 | -1 ±11 |
| R+S+ | 20 | 248 ±10* | 219 ±7* | -29 ±10 [#] | 107 ±5* | 119 ±6* | +12 ±8 |
| R+S± | 22 | 218 ±8* | 209 ±5* | -8 ±7 | 102 ±7 | 123 ±12* | +22 ±9 [#] |
| R+S- | 20 | 211 ±13* | 202 ±11* | -9 ±13 | 95 ±4 | 109 ±6* | +14 ±6 [#] |
| R±S± | 12 | 202 ±10* | 165 ±18 | -37 ±13 [#] | 97 ±7 | 106 ±4* | +9 ±7 |
| норма | 30 | X ±m | Mn ÷Mx | Cv | X ±m | Mn ÷Mx | Cv |
| | | 165 ±8 | 80 ÷250 | 0,258 | 85 ±7 | 10 ÷160 | 0,441 |

6.5. Супутні зміни параметрів імунітету за різних вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса

Розпочавши аналіз динаміки параметрів імунітету із вмісту в крові лейкоцитів і загальних лімфоцитів, ми виявили, що перший параметр значуще змінюється лише за ефектів R+S+ (-9%) і R±S± (-18%), а другий – за ефекту R±S± (-14%) (табл. 6.12).

Таблиця 6.12. Супутні зміни вмісту в крові лейкоцитів і лімфоцитів за різних вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса

| Ефект | n | Лейкоцити, Г/л | | | Пан-лімфоцити, Г/л | | |
|-------|----|----------------|----------------|-----------------------------|--------------------|---------------|-----------------------------|
| | | До | Після | Ефект | До | Після | Ефект |
| R-S+ | 30 | 5,64 ±0,27 | 5,53 ±0,23 | -0,09 ±0,21 | 1,98 ±0,11 | 2,06 ±0,09 | +0,08 ±0,12 |
| R-S± | 10 | 4,71 ±0,38* | 4,80 ±0,40 | +0,09 ±0,42 | 1,65 ±0,14* | 1,86 ±0,18 | +0,20 ±0,21 |
| R-S- | 8 | 5,06 ±0,42 | 5,18 ±0,35 | +0,11 ±0,55 | 1,84 ±0,23 | 1,59 ±0,22 | -0,25 ±0,25 |
| R+S+ | 20 | 5,29 ±0,28 | 4,84 ±0,23* | -0,45 ±0,20 [#] | 1,88 ±0,17 | 1,91 ±0,14 | +0,03 ±0,12 |
| R+S± | 22 | 4,97 ±0,34 | 4,87 ±0,21* | -0,10 ±0,26 | 1,79 ±0,16 | 1,84 ±0,11 | +0,05 ±0,13 |
| R+S- | 20 | 5,46 ±0,35 | 5,13 ±0,25 | -0,33 ±0,33 | 1,93 ±0,15 | 1,82 ±0,12 | -0,11 ±0,19 |
| R±S± | 12 | 5,77 ±0,33 | 4,70 ±0,25* | -1,07 ±0,20 [#] | 1,95 ±0,16 | 1,68 ±0,11 | -0,27 ±0,11 [#] |
| норма | 30 | X ±m | Mn ÷Mx | Cv | X ±m | Mn ÷Mx | Cv |
| | | 5,78 ±0,33 | 4,3 ÷7,3 | 0,130 | 1,96 ±0,04 | 1,48 ÷2,44 | 0,122 |

Щодо відносного вмісту в крові окремих субпопуляцій Т-лімфоцитів виявлено (табл. 6.13), що ефект R+S- супроводжується зниженням рівня теофілінерезистентної субпопуляції (E_{ТФР-РУЛ}) на 19% та субпопуляції гелперів (CD4⁺CD3⁺) – на 10%.

Таблиця 6.13. Супутні зміни параметрів Т- і кілерної ланок імунітету за різних вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса

| Ефект | n | E _{ТФР-РУЛ} , % | | | E _{ТФЧ-РУЛ} , % | | | E _{А-РУЛ} , % | | |
|-------|----|--------------------------|---------------|---------------------------|--------------------------|---------------|---------------------------|------------------------|--------------|--------------|
| | | До | Після | Ефект | До | Після | Ефект | До | Після | Ефект |
| R-S+ | 30 | 22,8 ±1,2* | 22,6 ±1,1* | -0,2 ±0,9 | 21,3 ±1,7 | 20,8 ±1,4 | -0,5 ±1,6 | 26,8 ±1,9 | 29,4 ±1,6 | +2,6 ±1,5 |
| R-S± | 10 | 27,5 ±3,5 | 26,5 ±2,0* | -1,1 ±2,2 | 19,5 ±3,4 | 25,3 ±1,5* | +5,8 ±2,7 [#] | 30,8 ±4,1 | 32,0 ±3,0 | +1,2 ±2,5 |
| R-S- | 8 | 24,5 ±1,4* | 24,1 ±2,8* | -0,4 ±2,4 | 20,5 ±2,4 | 13,6 ±1,6* | -6,9 ±3,0 [#] | 22,5 ±2,0* | 24,6 ±3,0 | +2,1 ±3,0 |
| R+S+ | 20 | 24,1 ±2,3* | 21,9 ±1,9* | -2,2 ±2,3 | 19,6 ±1,9 | 18,7 ±2,0 | -0,9 ±1,8 | 27,9 ±2,0 | 30,5 ±3,0 | +2,6 ±2,8 |
| R+S± | 22 | 24,9 ±1,5* | 25,2 ±1,5* | +0,3 ±1,5 | 17,1 ±1,9 | 20,9 ±1,5 | +3,8 ±1,7 [#] | 31,0 ±2,1 | 33,4 ±1,8 | +2,4 ±1,4 |
| R+S- | 20 | 28,6 ±2,1 | 23,1 ±2,0* | -5,5 ±1,5 [#] | 15,8 ±2,2* | 17,1 ±2,2 | +1,3 ±1,4 | 27,9 ±2,4 | 25,7 ±2,0 | -2,2 ±1,7 |
| R±S± | 12 | 26,0 ±3,1 | 21,3 ±1,9* | -4,7 ±2,8 | 14,3 ±2,1* | 18,5 ±2,3 | +4,2 ±3,0 | 30,7 ±3,4 | 30,3 ±3,3 | -0,3 ±1,6 |
| норма | 30 | X ±m | Mn ÷Mx | Cv | X ±m | Mn ÷Mx | Cv | X ±m | Mn ÷Mx | Cv |
| | | 33,2 ±1,2 | 20 ÷46 | 0,196 | 20,9 ±0,4 | 17 ÷25 | 0,096 | 29,6 ±0,8 | 21 ÷38 | 0,144 |

Продовження таблиці 6.13.

| Ефект | n | CD4 ⁺ CD3 ⁺ , % | | | CD8 ⁺ CD3 ⁺ , % | | | CD16 ⁺ , % | | |
|-------|----|---------------------------------------|---------------|---------------------------|---------------------------------------|---------------|---------------------------|-----------------------|---------------|---------------------------|
| | | До | Після | Ефект | До | Після | Ефект | До | Після | Ефект |
| R-S+ | 30 | 24,0 ±0,7* | 23,8 ±0,6* | -0,1 ±0,6 | 24,1 ±1,3 | 24,1 ±1,1 | 0,0 ±1,3 | 11,5 ±0,3* | 11,7 ±0,3* | +0,2 ±0,2 |
| R-S± | 10 | 26,5 ±2,0 | 25,0 ±1,0* | -1,6 ±1,3 | 23,7 ±2,5 | 27,9 ±1,4* | +4,3 ±1,9 [#] | 12,9 ±0,3* | 12,0 ±0,6* | -0,8 ±0,6 |
| R-S- | 8 | 25,0 ±0,8* | 25,8 ±1,4 | +0,8 ±1,4 | 23,4 ±1,8 | 19,1 ±1,2* | -4,3 ±2,0 [#] | 12,2 ±0,4* | 12,2 ±0,5* | 0,0 ±0,6 |
| R+S+ | 20 | 24,8 ±1,2* | 24,3 ±0,9* | -0,5 ±1,2 | 23,4 ±1,6 | 22,7 ±1,5 | -0,7 ±1,4 | 12,9 ±0,3* | 12,7 ±0,3* | -0,3 ±0,4 |
| R+S± | 22 | 25,8 ±0,9* | 25,2 ±0,7* | -0,6 ±0,8 | 20,9 ±1,5* | 24,2 ±1,2 | +3,3 ±1,4 [#] | 12,1 ±0,3* | 11,3 ±0,4* | -0,8 ±0,3 [#] |
| R+S- | 20 | 27,7 ±1,2 | 24,8 ±1,1* | -2,9 ±0,8 [#] | 20,5 ±1,6* | 21,1 ±1,6* | +0,5 ±1,1 | 12,5 ±0,3* | 12,2 ±0,4* | -0,3 ±0,4 |
| R±S± | 12 | 26,6 ±1,7 | 23,7 ±1,1* | -2,9 ±1,6 | 19,9 ±1,2* | 22,0 ±1,9 | +2,1 ±2,3 | 12,9 ±0,4* | 13,1 ±0,6* | +0,1 ±0,6 |
| норма | 30 | X ±m | Mn ÷Mx | Cv | X ±m | Mn ÷Mx | Cv | X ±m | Mn ÷Mx | Cv |
| | | 29,1 ±1,0 | 18 ÷40 | 0,189 | 24,8 ±0,5 | 20 ÷30 | 0,100 | 16,4 ±0,8 | 8 ÷25 | 0,259 |

Ефекти R-S± і R+S± асоційовані з підвищенням рівнів теофілінерезистентної субпопуляції (E_{ТФЧ-РУЛ}) на 30% і 22% відповідно та субпопуляції кілерів (CD8⁺CD3⁺) на 18% і 15% відповідно. Натомість за ефекту R-S- рівні цих субпопуляцій знижуються на 34% і 18% відповідно. Відзначимо, що зміни перелічених параметрів за ефекту R±S± статистично недостовірні через значний розкид. Рівень натуральних кілерів (фенотип CD16⁺) значуще знижується (на 7%) лише за ефекту R+S±.

З-поміж параметрів В-ланки імунітету (табл. 6.14) значуще змінюються лише рівні В-лімфоцитів за ефекту R+S± (-6%) та IgG за ефектів R-S- (+26%) і R+S- (+14%).

Таблиця 6.14. Супутні зміни параметрів В-ланки імунітету за різних вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса

| Ефект | n | CD19 ⁺ , % | | | Ig M, г/л | | | Ig G, г/л | | |
|-------|----|-----------------------|---------------|---------------------------|----------------|----------------|----------------|---------------|---------------|---------------------------|
| | | До | Після | Ефект | До | Після | Ефект | До | Після | Ефект |
| R-S+ | 30 | 23,1 ±0,4 | 23,8 ±0,5 | +0,7 ±0,4 | 1,59 ±0,09* | 1,56 ±0,10* | -0,03 ±0,08 | 14,4 ±1,0* | 15,7 ±1,0* | +1,4 ±0,8 |
| R-S± | 10 | 24,6 ±1,2* | 24,2 ±1,0 | -0,5 ±0,4 | 1,17 ±0,13 | 1,39 ±0,19 | +0,21 ±0,17 | 15,1 ±1,2* | 15,5 ±1,5* | +0,4 ±1,1 |
| R-S- | 8 | 23,5 ±1,1 | 23,9 ±1,6 | +0,4 ±1,0 | 1,36 ±0,14 | 1,48 ±0,23 | +0,11 ±0,29 | 15,5 ±1,9* | 19,5 ±1,6* | +4,0 ±1,9 [#] |
| R+S+ | 20 | 24,4 ±0,6* | 23,8 ±0,7 | -0,7 ±0,6 | 1,20 ±0,10 | 1,25 ±0,10 | +0,04 ±0,12 | 16,0 ±1,2* | 16,2 ±1,1* | +0,1 ±0,8 |
| R+S± | 22 | 26,0 ±0,9* | 24,6 ±0,8* | -1,5 ±0,6 [#] | 1,58 ±0,10* | 1,73 ±0,10* | +0,15 ±0,08 | 13,6 ±1,4 | 15,4 ±1,5* | +1,8 ±1,5 |
| R+S- | 20 | 24,7 ±0,8* | 24,6 ±0,8* | -0,1 ±0,5 | 1,25 ±0,12 | 1,48 ±0,13* | +0,23 ±0,14 | 13,8 ±1,2 | 15,7 ±1,1* | +1,9 ±0,8 [#] |
| R±S± | 12 | 25,2 ±1,0* | 24,5 ±1,0* | -0,7 ±1,1 | 1,17 ±0,14 | 1,20 ±0,15 | +0,03 ±0,13 | 18,4 ±1,3* | 16,7 ±1,3* | -1,7 ±1,4 |
| норма | 30 | X ±m | Mn ÷Mx | Cv | X ±m | Mn ÷Mx | Cv | X ±m | Mn ÷Mx | Cv |
| | | 21,7 ±0,8 | 17 ÷30 | 0,196 | 1,15 ±0,05 | 0,60 ÷1,70 | 0,239 | 11,5 ±0,4 | 7,0 ÷16,0 | 0,196 |

Продовження таблиці 6.14.

| Ефект | n | Ig A, г/л | | | ЦІК, од. | | | Титр антитіл до ТГ | | |
|-------|----|----------------|----------------|----------------|------------|------------|-----------|--------------------|-------------|------------|
| | | До | Після | Ефект | До | Після | Ефект | До | Після | Ефект |
| R-S+ | 30 | 2,66 ±0,20* | 2,58 ±0,16* | -0,16 ±0,19 | 66 ±8 | 60 ±6 | -5 ±6 | 214 ±32* | 184 ±15* | -29 ±26 |
| R-S± | 10 | 2,04 ±0,23 | 2,46 ±0,28 | +0,43 ±0,28 | 57 ±8 | 64 ±9 | +8 ±6 | 244 ±50* | 195 ±29* | -49 ±32 |
| R-S- | 8 | 2,51 ±0,26* | 2,10 ±0,35 | -0,41 ±0,36 | 96 ±15* | 89 ±16* | -7 ±8 | 177 ±49* | 168 ±33* | -9 ±24 |
| R+S+ | 20 | 2,13 ±0,20 | 2,17 ±0,26 | +0,04 ±0,18 | 54 ±6 | 53 ±6 | -1 ±5 | 122 ±36* | 164 ±23* | +43 ±23 |
| R+S± | 22 | 2,02 ±0,16 | 2,23 ±0,19 | +0,21 ±0,15 | 71 ±10 | 73 ±10 | +2 ±7 | 193 ±37* | 206 ±29* | +13 ±23 |
| R+S- | 20 | 2,40 ±0,21* | 2,10 ±0,15 | -0,30 ±0,19 | 58 ±7 | 63 ±8 | +5 ±4 | 136 ±36* | 143 ±12* | +6 ±27 |
| R±S± | 12 | 2,53 ±0,33 | 2,03 ±0,26 | -0,49 ±0,28 | 79 ±21 | 83 ±11* | +4 ±16 | 192 ±61* | 177 ±27* | -15 ±41 |
| норма | 30 | X ±m | Mn ÷Mx | Cv | X ±m | Mn ÷Mx | Cv | X ±m | Mn ÷Mx | Cv |
| | | 1,90 ±0,06 | 1,20 ÷2,60 | 0,184 | 54 ±5 | 5 ÷105 | 0,463 | 33 ±3 | 0 ÷65 | 0,500 |

6.6. Супутні зміни параметрів ацидогенезу шкіри за різних вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса

Передовсім, нами підтверджено існування слабких, але значущих кореляційних зв'язків між параметрами ацидогенезу - з одного боку, і ендокринного та імунного статусів – з іншого боку. Зокрема, рН шкіри корелює з альдостероном ($r=0,19$), лейкоцитозом ($r=-0,20$), CD16⁺ ($r=0,23$), CD8⁺ ($r=-0,19$), E_{ТФР}-ПУЛ ($r=-0,19$), IgM ($r=-0,19$), алкалорезистентність шкіри – з естрадіолом ($r=-0,20$), трийодтироніном ($r=-0,19$) і E_A-ПУЛ ($r=0,18$), алкалонейтралізація – з CD19⁺ ($r=-0,19$). Отже, включення параметрів ацидогенезу в батарею тестів фізіологічно обгрунтоване. Виявлено (табл. 6.15), що рН шкіри

за ефекту R-S- значуще підвищується, натомість за ефекту R±S± - знижується. Значуще зменшення числа точкових ерозій на ділянці шкіри після нанесення на неї розчину лугу, що свідчить за підвищення алкалорезистентності шкіри, супроводжує вегетотропні ефекти R-S± і R+S-. Час нейтралізації нанесеного лугу значуще подовжується за реакції R+S+, натомість вкорочується – за реакції R±S±.

Таблиця 6.15. Супутні зміни параметрів ацидогенезу шкіри за різних вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса

| Ефект | n | рН шкіри | | | Алкалорезистентність шкіри, ерозій/15 хв | | | Алкалонейтралізація, с | | |
|-------|----|----------------|----------------|-----------------------------|--|-------------|---------------------------|------------------------|------------|------------------------|
| | | До | Після | Ефект | До | Після | Ефект | До | Після | Ефект |
| R-S+ | 30 | 5,58 ±0,06 | 5,56 ±0,06 | -0,02 ±0,08 | 3,5 ±0,4 | 2,8 ±0,3 | -0,7 ±0,4 | 76 ±2 | 69 ±4 | -7 ±5 |
| R-S± | 10 | 5,74 ±0,14 | 5,83 ±0,10* | +0,09 ±0,15 | 7,2 ±1,0* | 3,8 ±0,7 | -3,5 ±1,4 [#] | 82 ±6 | 68 ±5 | -14 ±9 |
| R-S- | 8 | 5,35 ±0,09 | 5,65 ±0,15 | +0,30 ±0,11 [#] | 1,6 ±0,4* | 2,8 ±0,5 | +1,2 ±0,5 | 64 ±9 | 59 ±11 | -6 ±10 |
| R+S+ | 20 | 5,70 ±0,08* | 5,66 ±0,07* | -0,04 ±0,12 | 2,4 ±0,4 | 3,1 ±0,4 | +0,7 ±0,7 | 64 ±5 | 71 ±5 | +7 ±2 [#] |
| R+S± | 22 | 5,81 ±0,08* | 5,68 ±0,05* | -0,13 ±0,08 | 4,1 ±0,8 | 3,7 ±0,5 | -0,4 ±0,5 | 68 ±4 | 66 ±6 | -3 ±6 |
| R+S- | 20 | 5,75 ±0,07* | 5,70 ±0,07* | -0,05 ±0,07 | 3,9 ±0,6 | 2,3 ±0,3 | -1,6 ±0,5 [#] | 65 ±4 | 71 ±3 | +7 ±5 |
| R±S± | 12 | 5,85 ±0,10* | 5,61 ±0,09 | -0,24 ±0,10 [#] | 1,9 ±0,6 | 2,6 ±0,3 | +0,7 ±0,6 | 75 ±6 | 59 ±6* | -16 ±7 [#] |
| норма | 30 | X ±m | Mn ÷Mx | Cv | X ±m | Mn ÷Mx | Cv | X ±m | Mn ÷Mx | Cv |
| | | 5,43 ±0,05 | 5,0 ÷6,0 | 0,046 | 3,0 ±0,2 | 0 ÷6 | 0,500 | 74 ±3 | 35 ÷113 | 0,264 |

6.7. Супутні зміни вираженості клінічних симптомів за різних вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса

При аналізі динаміки вираженості в балах (від 0 до 3) клінічних симптомів, характерних для гіперплазії щитовидної залози з її гіпофункцією, виявлено певні особливості за різних вегетотропних ефектів (табл. 6.16). Зокрема, ефект R-S+ супроводжується відчутним зменшенням вираженості загальної слабості, головних болей та, меншою мірою, метеоризму. За ефекту R+S+ до переліку сприятливих клінічних змін додається динаміка закріпів, а ефект R+S± асоціюється ще й з суттєвим поліпшенням настрою внаслідок ліквідації схильності до депресії (оціненої у від'ємних балах від -3 до 0). Найвідчутніший антидепресорний ефект виявлено у жінок з відсутньою динамікою вегетативної регуляції, у котрих був максимальний початковий рівень депресії; це поєднується зі зменшенням вираженості загальної слабості і головних болей.

Таблиця 6.16. Супутні зміни вираженості клінічних симптомів за різних вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса

| Ефект | n | Загальна слабкість, балів | | | Головні болі, балів | | | Настрій, балів | | |
|-------|----|---------------------------|----------------|-----------------------------|---------------------|----------------|-----------------------------|----------------|---------------|-----------------------------|
| | | До | Після | Ефект | До | Після | Ефект | До | Після | Ефект |
| R-S+ | 30 | 1,27 ±0,17* | 0,50 ±0,11* | -0,77 ±0,13 [#] | 1,07 ±0,18* | 0,37 ±0,10* | -0,70 ±0,17 [#] | -0,03 ±0,31 | 0,13 ±0,16 | +0,17 ±0,19 |
| R-S± | 10 | 0,40 ±0,22 | 0,10 ±0,10 | -0,30 ±0,15 | 0,70 ±0,30* | 0,40 ±0,31 | -0,30 ±0,15 | 0,20 ±0,33 | 0,00 ±0,15 | -0,20 ±0,29 |
| R-S- | 8 | 0,25 ±0,16 | 0,00 ±0,00 | -0,25 ±0,16 | 0,50 ±0,33 | 0,13 ±0,13 | -0,38 ±0,20 | -0,13 ±0,40 | 0,00 ±0,38 | +0,13 ±0,13 |
| R+S+ | 20 | 1,05 ±0,29* | 0,65 ±0,20* | -0,40 ±0,18 [#] | 1,15 ±0,26* | 0,55 ±0,18* | -0,60 ±0,18 [#] | -0,20 ±0,32 | 0,00 ±0,19 | +0,20 ±0,19 |
| R+S± | 22 | 1,18 ±0,21* | 0,50 ±0,14* | -0,68 ±0,18 [#] | 1,14 ±0,20* | 0,32 ±0,12* | -0,82 ±0,19 [#] | -0,32 ±0,35 | 0,18 ±0,22 | +0,50 ±0,19 [#] |
| R+S- | 20 | 0,70 ±0,19 | 0,35 ±0,13 | -0,35 ±0,13 [#] | 0,85 ±0,22* | 0,60 ±0,20* | -0,25 ±0,14 | -0,40 ±0,27 | 0,00 ±0,13 | +0,40 ±0,20 [#] |

| | | | | | | | | | | |
|------|----|----------------|----------------|-----------------------------|----------------|----------------|-----------------------------|-----------------|-----------------|-----------------------------|
| R±S± | 12 | 1,75 ±0,37* | 0,83 ±0,21* | -0,92 ±0,23 [#] | 1,25 ±0,33* | 0,75 ±0,28* | -0,50 ±0,24 [#] | -1,75 ±0,39* | -0,83 ±0,21* | +0,92 ±0,23 [#] |
|------|----|----------------|----------------|-----------------------------|----------------|----------------|-----------------------------|-----------------|-----------------|-----------------------------|

Продовження таблиці 6.16.

| Ефект | n | Метеоризм, балів | | | Закрепи, балів | | | Одутлість, балів | | |
|-------|----|------------------|----------------|-----------------------------|----------------|----------------|-----------------------------|------------------|----------------|-----------------------------|
| | | До | Після | Ефект | До | Після | Ефект | До | Після | Ефект |
| R-S+ | 30 | 0,83 ±0,19* | 0,53 ±0,16* | -0,30 ±0,11 [#] | 0,67 ±0,18* | 0,60 ±0,18 | -0,07 ±0,10 | 0,60 ±0,15* | 0,60 ±0,15* | 0,00 ±0,15 |
| R-S± | 10 | 0,60 ±0,34 | 0,40 ±0,27 | -0,20 ±0,25 | 0,60 ±0,27 | 0,70 ±0,33 | +0,10 ±0,18 | 0,30 ±0,15 | 0,80 ±0,29* | +0,50 ±0,22 [#] |
| R-S- | 8 | 0,38 ±0,26 | 0,25 ±0,16 | -0,13 ±0,13 | 0,50 ±0,38 | 0,13 ±0,13 | -0,38 ±0,20 | 0,38 ±0,26 | 0,25 ±0,16 | -0,13 ±0,30 |
| R+S+ | 20 | 0,75 ±0,29* | 0,35 ±0,17 | -0,40 ±0,15 [#] | 0,65 ±0,27* | 0,35 ±0,15 | -0,30 ±0,13 [#] | 0,75 ±0,29* | 0,95 ±0,28* | +0,20 ±0,19 |
| R+S± | 22 | 1,23 ±0,25* | 0,73 ±0,19* | -0,50 ±0,11 [#] | 1,14 ±0,25* | 0,68 ±0,23* | -0,45 ±0,16 [#] | 0,91 ±0,22* | 1,23 ±0,26* | +0,32 ±0,18 |
| R+S- | 20 | 0,65 ±0,18* | 0,35 ±0,13* | -0,30 ±0,11 [#] | 0,50 ±0,20* | 0,50 ±0,20* | 0,00 ±0,07 | 0,60 ±0,18* | 1,15 ±0,25* | +0,55 ±0,17 [#] |
| R±S± | 12 | 0,33 ±0,19 | 0,25 ±0,18 | -0,08 ±0,08 | 0,42 ±0,26 | 0,42 ±0,23 | 0,00 ±0,12 | 0,83 ±0,34* | 0,83 ±0,32* | 0,00 ±0,17 |

За ефекту R-S- значущої клінічної динаміки не виявлено. Натомість за ефектів R-S± та R+S- мінімальна позитивна динаміка чи її відсутність супроводжуються значущим наростанням одутлості, пов'язаним з підвищенням рівня прогестерону ($r=0,47$) та, меншою мірою, зниженням індекса Тесленко ($r=-0,20$) і моди ($r=-0,19$).

6.8. Кореляційні зв'язки між параметрами вегетативної регуляції і ендокринного та імунного статусів

Скринінг кореляційних зв'язків між параметрами вегетативної регуляції, з одного боку, і ендокринного та імунного статусів – з іншого боку, виявив наступні значущі з-поміж них. Стрес-індекс прямо помірно пов'язаний з рівнем в плазмі естрадіолу ($r=0,29$), тироксину ($r=0,28$), ФСГ ($r=0,26$), трийодтироніну ($r=0,23$) і ЛГ ($r=0,19$), а також з тривалістю оваріально-менструального циклу (ОМЦ) ($r=0,23$) і об'ємом лівого (мінорного) яйника ($r=0,18$). Заслуговує уваги критично значущий інверсний зв'язок з виразністю одутлості ($r=-0,19$), яка має гормональний патогенез. З-поміж параметрів імунітету значуще корелюють із стрес-індексом лише рівні субпопуляцій CD3⁺CD4⁺-Т-лімфоцитів ($r=0,23$) і теофілінрезистентних Т-лімфоцитів ($r=0,22$).

Один із корелятивів симпатичного тону – амплітуда моди – найтісніше пов'язана з тривалістю ОМЦ ($r=0,27$) і тироксинемією ($r=0,27$), дещо слабше – з рівнями естрадіолу ($r=0,26$), тестостерону ($r=0,25$), ФСГ ($r=0,25$) і ЛГ ($r=0,24$), на межі значущості – з Т₃ ($r=0,19$) та інверсно – з виразністю одутлості ($r=-0,21$). Як і у випадку із стрес-індексом, виявлено значущі зв'язки з обидвома гелперними субпопуляціями ($r=0,21$ і $0,22$ відповідно). Інший корелятив симпатичного тону – відносна потужність низькочастотної компоненти ВРС (LF%) – має майже аналогічний паттерн ендокринних і імунних зв'язків: естрадіол ($r=0,27$), Т₄ ($r=0,27$), ФСГ ($r=0,25$), Т₃ ($r=0,22$), ОМЦ ($r=0,19$), одутлість ($r=-0,19$), CD3⁺CD4⁺-Т-лімфоцити ($r=0,24$), Е_{ТФР}-РУЛ ($r=0,23$).

Натомість корелятиви вагального тону пов'язані з ендокринними і імунними параметрами інверсно. Зокрема, часовий параметр RMSSD негативно корелює з тривалістю ОМЦ ($r=-0,27$), рівнями Т₄ ($r=-0,26$), ФСГ ($r=-0,24$), естрадіолу ($r=-0,23$), тестостерону ($r=-0,23$) і ЛГ ($r=-0,22$), за відсутності значущих зв'язків з жодним імунним параметром. Водночас відносна потужність високочастотної компоненти ВРС (HF%) значуще інверсно корелює з рівнями CD3⁺CD4⁺-Т-лімфоцитів ($r=-0,24$) і Е_{ТФР}-РУЛ ($r=-0,24$), а також з об'ємом лівого яйника ($r=-0,24$) та рівнями естрадіолу ($r=-0,25$), Т₃ ($r=-0,23$), Т₄ ($r=-0,22$) і ФСГ ($r=-0,19$). Відносна потужність дуже низькочастотної компоненти ВРС (VLF%) однаковою мірою ($r=-0,19$) пов'язана з рівнями тироксину, тестостерону, ФСГ і ЛГ. Варіаційний розмах корелює з тривалістю ОМЦ ($r=-0,24$) та рівнями тестостерону ($r=-0,19$) і CD16⁺-лімфоцитів ($r=-0,20$). Величина моди пов'язана інверсно з рівнями трийодтироніну ($r=-0,22$), естрадіолу ($r=-0,21$) та IgG ($r=-0,19$). Вегетативна реактивність корелює значуще лише з тривалістю ОМЦ ($r=-0,26$), як і ортостатичний індекс ($r=-0,22$) та індекс Тесленко ($r=0,20$). Попри вельми помірні попарні кореляційні зв'язки, канонічна (загальна)

кореляція між вегетативним статусом, з одного боку, і ендокринним та імунним статусами – з іншого боку, виявляється значною: $R=0,58$; $\chi^2_{(91)}=112$; $p=0,06$ (рис. 6.6).

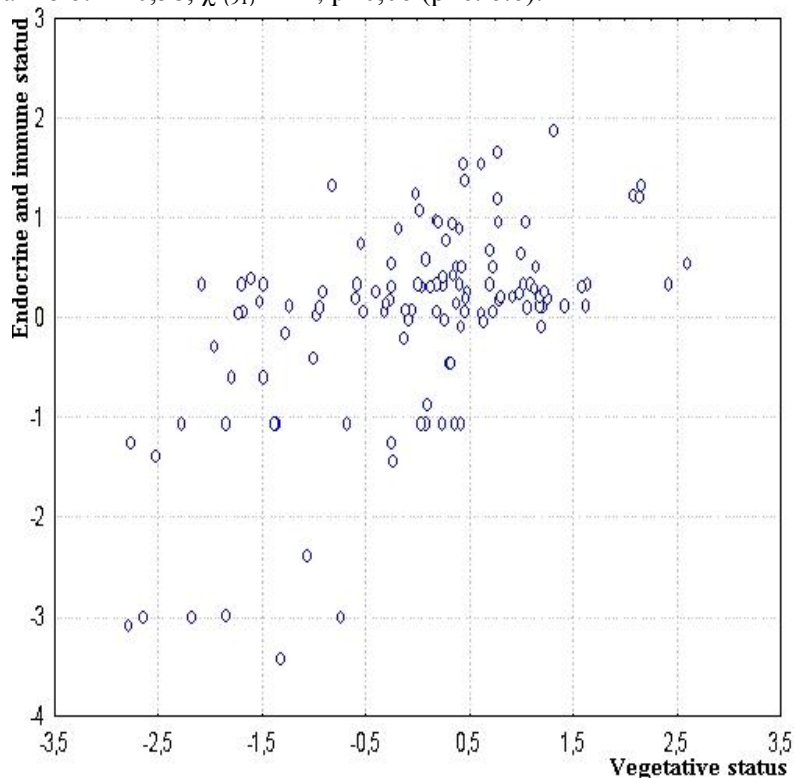


Рис.6.6. Канонічний кореляційний зв'язок між вегетативним (вісь X) і ендокринним та імунним (вісь Y) статусами.

При цьому вегетативний канонічний радикал отримує позитивні факторні навантаження від стрес-індексу ($r=0,91$) і симпатичних корелятив: амплітуди моди ($r=0,84$) та відносної потужності низькочастотної компоненти ВРС ($r=0,66$), в поєднанні з негативними факторними навантаженнями від вагальних корелятив: відносної потужності високочастотної компоненти ВРС ($r=-0,65$) та варіаційного розмаху ($r=-0,61$), а також від моди ($r=-0,37$) і вегетативної реактивності ($r=-0,40$). З іншого боку, факторна структура ендокринно-імунного канонічного радикалу репрезентована естрадіолом ($r=0,82$), тироксином ($r=0,78$), ФСГ ($r=0,70$), трийодтироніном ($r=0,68$), ЛГ ($r=0,50$), тестостероном ($r=0,49$), тривалістю ОМЦ ($r=0,48$), $CD3^+CD4^+$ -Т-лімфоцитами ($r=0,39$) і $E_{ТФР-PUJ}$ ($r=0,35$), а також, протилежним чином, вираженістю одутлості ($r=-0,36$).

Отже, якщо прийняти вегетативний статус в якості факторної ознаки, а ендокринний та імунний – в якості результативної, можна дійти висновку, що перша детермінує другу на 34%. Це узгоджується з концепцією триєдиного нейроендокринно-імунного комплексу та даними про вегетативну регуляцію імунітету (див. огляд).

Коефіцієнти кореляції між параметрами вегетативної регуляції і вираженістю клінічних симптомів, за винятком одутлості, не перевищують критичного рівня значущості ($r=0,19$), тому канонічний кореляційний аналіз нездійснений.

6.9. Кореляційні зв'язки між змінами параметрів вегетативної регуляції і ендокринного та імунного статусів

Зміни під впливом біоактивної води Нафтуса параметрів вегетативної регуляції пов'язані значуще зі змінами параметрів імунітету (частіше) і гормонального статусу (рідше). Зокрема, динаміка варіаційного розмаху прямо корелює з динамікою рівня IgM ($r=0,22$) та інверсно – зі змінами субпопуляції активних Т-лімфоцитів ($r=-0,20$) і $CD16^+$ -лімфоцитів ($r=-0,19$). Інший вагальний корелят - SDDN – теж змінюється протилежно до змін рівня активних Т-лімфоцитів ($r=-0,20$), а також $CD3^+$ лімфоцитів ($r=-0,23$). Інверсний характер зв'язку виявлено між змінами відносної потужності дуже низькочастотної компоненти ВРС і рівнів $E_{ТФР-PUJ}$ ($r=-0,22$), $CD3^+CD4^+$ -Т-лімфоцитів ($r=-0,20$) та $CD3^+$ лімфоцитів ($r=-0,19$), а також ФСГ ($r=-0,19$).

Динаміка амплітуди моди пов'язана прямо зі змінами рівнів загального тироксину ($r=0,20$), ЛГ ($r=0,20$) та популяції Т-лімфоцитів ($r=0,19$), а іншого симпатичного кореляту - відносної потужності низькочастотної компоненти ВРС – з динамікою вільного тироксину ($r=-0,22$) і $E_{\text{ТФР-РУЛ}}$ ($r=0,19$). Зміни стрес-індексу значуще пов'язані зі змінами лише вільного тироксину ($r=-0,19$) і популяції Т-лімфоцитів ($r=-0,18$).

Динаміка вегетативної реактивності лише на межі значущості корелює зі змінами рівнів ТТГ ($r=0,18$) пролактину ($r=-0,18$). Аналогічна ситуація стосовно ортостатичного індексу, динаміка якого корелює інверсно з такою $CD19^+$ -лімфоцитів ($r=-0,19$) і загального тироксину ($r=-0,18$), та прямо – з динамікою IgA ($r=0,19$) і кортизолу ($r=0,19$). Зміни індексу Тесленко пов'язані прямо з динамікою $CD16^+$ лімфоцитів ($r=0,21$) і пролактину ($r=0,19$) та інверсно – зі змінами IgA ($r=-0,18$).

Процедура канонічного кореляційного аналізу між змінами під впливом бальнеотерапії вегетативної регуляції – з одного боку, і ендокринного та імунного статусів – з іншого боку, виявила дві майже рівноцінні пари канонічних радикалів.

Вегетативний радикал першої пари (рис. 6.7.) репрезентований динамікою ортостатичного індексу ($r=0,62$), варіаційного розмаху ($r=0,54$), індексу Тесленко ($r=-0,52$), SDDN ($r=0,50$) і АМо ($r=-0,29$).

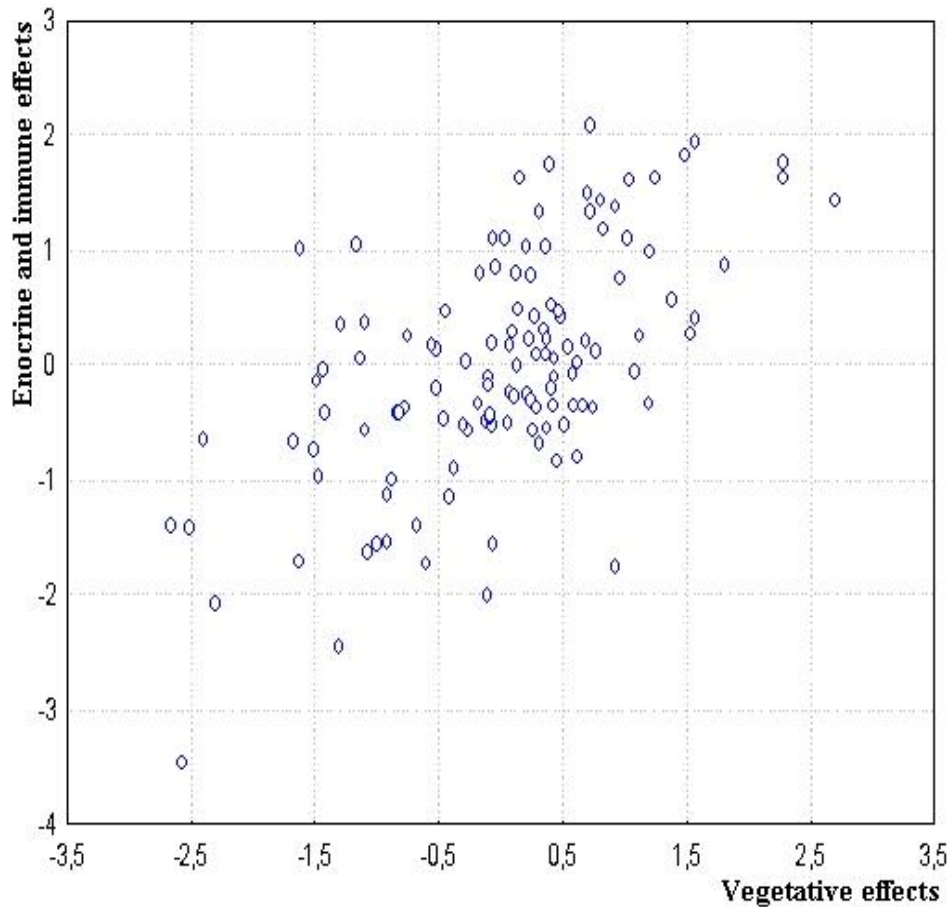


Рис. 6.7. Канонічний кореляційний зв'язок між ефектами біоактивної води Нафтуса на вегетативну регуляцію (вісь X) і ендокринний та імунний статуси (вісь Y). Перша пара радикалів.

Ендокринно-імунний радикал представляють зміни рівнів гормонів: кортизолу ($r=0,54$), загального ($r=-0,27$) і вільного ($r=-0,22$) тироксину та пролактину ($r=-0,23$), $CD16^+$ ($r=-0,56$) і $CD19^+$ ($r=-0,30$) лімфоцитів та імуноглобулінів М ($r=0,52$) і А ($r=0,19$). Канонічна кореляція між радикалами оцінюється як значна: $R=0,61$; $\chi^2_{(135)}=171$; $p=0,02$.

Вегетативний радикал другої пари (рис. 6.8.) отримує факторні навантаження від динаміки VLF ($r=-0,70$), LF ($r=0,63$), вегетативної реактивності ($r=-0,57$), стрес-індексу ($r=0,55$), SDDN ($r=-0,47$), АМо ($r=0,40$), варіаційного розмаху ($r=-0,42$) та індексу Тесленко ($r=0,33$). Комплементарний радикал отримує найбільші навантаження від змін імунних показників: теofilінерезистентної ($r=0,52$), активної ($r=0,42$) і гелперної ($r=0,51$) субпопуляцій Т-лімфоцитів та Т-популяції в цілому ($r=0,43$). Натомість факторні навантаження на радикал з боку динаміки гормонів значно слабші: ТТГ ($r=-0,33$), вільний тироксин ($r=-0,30$), кортизол ($r=0,25$).

У підсумку канонічна кореляція між радикалами теж значна: $R=0,53$; $\chi^2_{(112)}=121$; $p=0,26$.

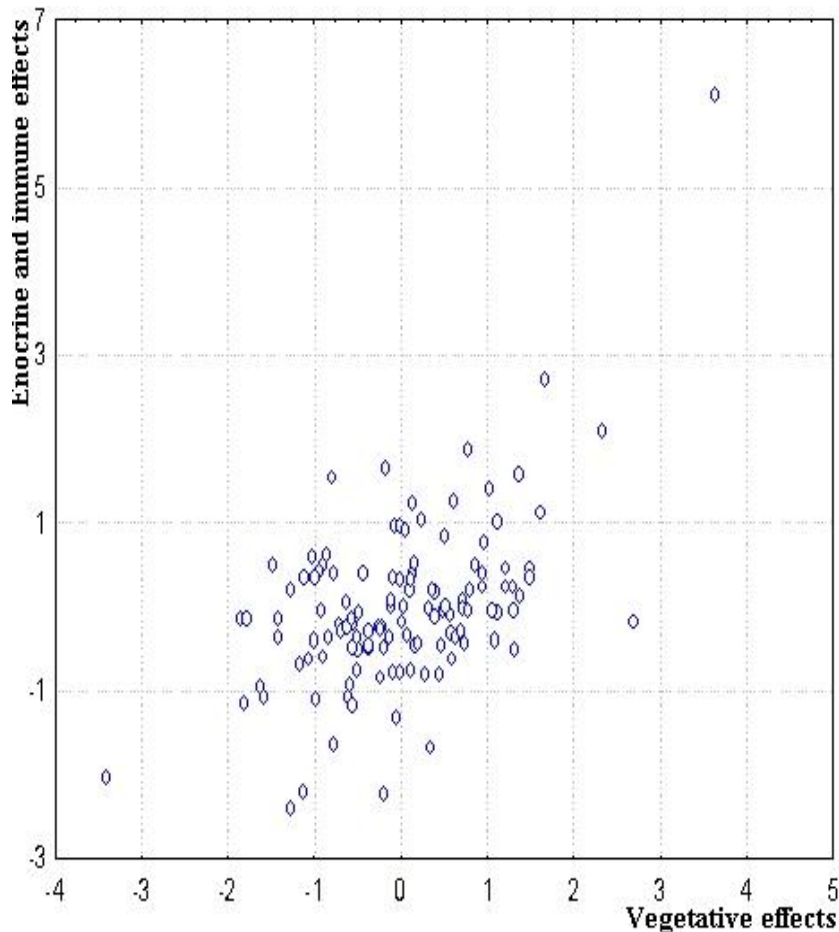


Рис. 6.8. Канонічний кореляційний зв'язок між ефектами біоактивної води Нафтуса на вегетативну регуляцію (вісь X) і ендокринний та імунний статуси (вісь Y). Друга пара радикалів.

Отже, зміни під впливом біоактивної води Нафтуса вегетативної регуляції супроводжуються закономірними змінами ендокринного і імунного статусів. Це, в принципі, узгоджується з результатами, отримані нами в експериментах на щурах-самках.

6.10. Кореляційні зв'язки між змінами параметрів вегетативної регуляції і клінічних симптомів

Скринінг кореляційних зв'язків між динамікою параметрів вегетативного і клінічного статусів виявив значущі лише між змінами вираженості одутлості і ортостатичного індексу ($r=0,22$), індексу Тесленко ($r=-0,22$), моди ($r=-0,21$) і варіаційного розмаху ($r=0,18$). Динаміка закріпів прямо корелює з динамікою ортостатичного індексу ($r=0,24$), а зміни настрою інверсно пов'язані зі змінами індекса Кердо ($r=-0,19$). Виявлено ще низку незначущих зв'язків вегетативної реактивності і амплітуди моди з одутлістю і слабкістю. Аналіз канонічної кореляції між змінами внаслідок бальнеотерапії вегетативного і клінічного статусів виявив дві рівноцінні пари радикалів.

Перший канонічний радикал вегетативної динаміки отримує позитивні факторні навантаження від змін вегетативної реактивності (0,63), варіаційного розмаху (0,54), ортостатичного індексу (0,45) та негативні факторні навантаження – від змін амплітуди моди (-0,39) і індексу Кердо (-0,36). Відповідний канонічний радикал клінічної динаміки репрезентований змінами вираженості одутлості ($r=0,68$) і настрою ($r=0,62$). Канонічна кореляція між радикалами помірна: $R=0,37$; $\chi^2_{(28)}=38,6$; $p=0,08$ (рис. 6.9.).

Другий канонічний радикал вегетативної динаміки репрезентований змінами індексу Тесленко (0,83), моди (0,68), ортостатичного індексу (-0,58) та індексу Кердо (-0,46). Відповідний канонічний радикал клінічної динаміки отримує позитивні факторні навантаження від змін вираженості слабкості ($r=0,46$) і закріпів ($r=0,46$) та негативне – від динаміки одутлості ($r=-0,58$). Канонічна кореляція між цією парою радикалів така ж помірна: $R=0,34$; $\chi^2_{(18)}=21,7$; $p=0,24$ (рис. 6.10).

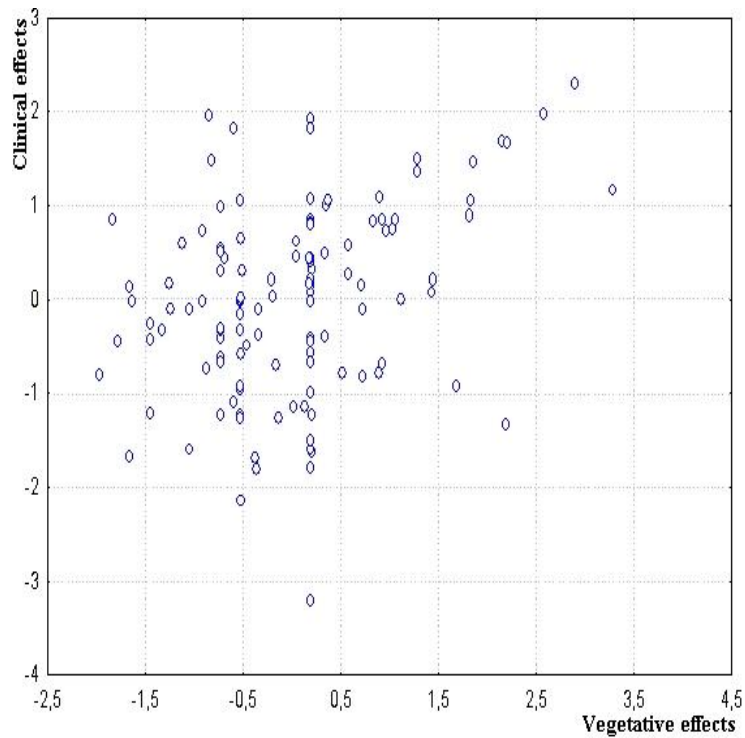


Рис. 6.9. Канонічний кореляційний зв'язок між ефектами біоактивної води Нафтуса на вегетативну регуляцію (вісь X) і клінічний статус (вісь Y). Перша пара радикалів

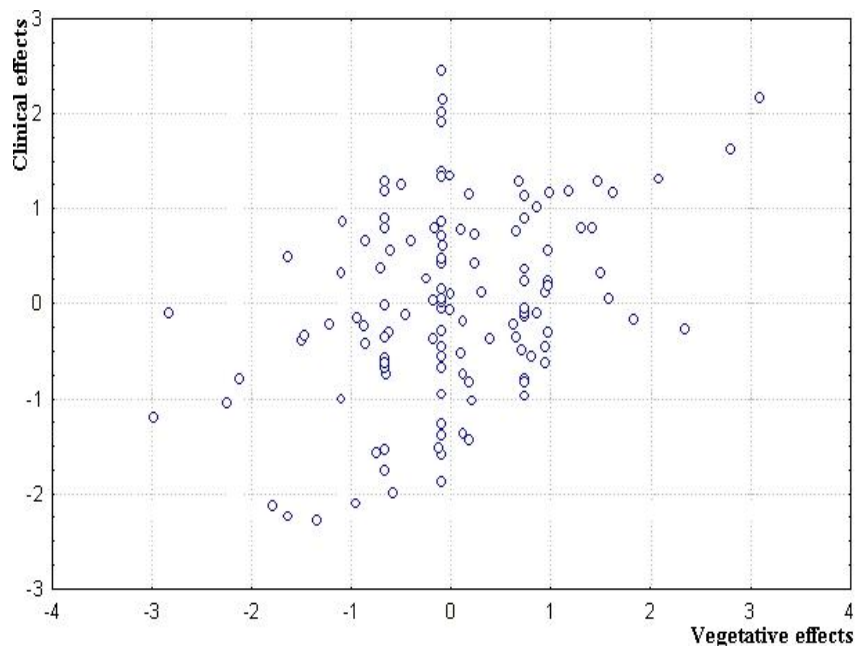


Рис. 6.10. Канонічний кореляційний зв'язок між ефектами біоактивної води Нафтуса на вегетативну регуляцію (вісь X) і клінічний статус (вісь Y). Друга пара радикалів.

Отже, зміни під впливом біоактивної води Нафтуса вегетативної регуляції супроводжуються закономірними змінами клінічного стану хворих.

6.11. Виявлення характерних вегетативних, гормональних, імунних і клінічних супутників вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса

Процедура дискримінантного аналізу (метод forward stepwise) уможливило виявлення вегетативних, гормональних, імунних і клінічних параметрів, зміни яких характерні для вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса, тобто відображують їх специфіку. Дискримінантними (розпізнавальними) параметрами виявилися, окрім, за визначенням, стрес-індексу та вегетативної реактивності, які

посідають за критерієм Λ Wilks' перші дві позиції в ієрархії дискримінантних змінних, такі параметри вегетативної регуляції (в порядку зниження Λ Wilks'), як ортостатичний індекс, абсолютна потужність дуженизькочастотної компоненти ВРС, варіаційний розмах і відносна потужність низькочастотної компоненти ВРС. Разом з тим, характерними супутниками вегетотропних ефектів є зміни рівнів гормонів: трийодтироніну, кортизолу, альдостерону і прогестерону, імунних параметрів: теофілінчутливих Т-лімфоцитів, Т-кілерів, IgA, В-лімфоцитів, двох параметрів ацидогенезу шкіри: алкалорезистентності і алкалонейтралізації, а також зміни настрою і вираженості закріпів, головних болей і загальної слабості (табл. 6.17 і 6.18).

Таблиця 6.17. Підсумки дискримінантного аналізу характерних вегетативних і гормональних супутників вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса

| Показник (N _Λ) | Ефект Параметр | R-S+ | R-S± | R-S- | R+S+ | R+S± | R+S- | R±S± | Критерії Wilks' |
|--|-------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|---------------------|
| | | n=30 | n=10 | n=8 | n=20 | n=22 | n=20 | n=12 | |
| Стрес-індекс Баєвського, ln од. (1) | X±m | +0,69±0,07 | +0,01±0,12 | -0,91±0,14 | +0,62±0,11 | -0,10±0,06 | -1,04±0,13 | +0,03±0,06 | Λ 0,286 |
| | RCCDF1 | 7,33 | 7,33 | 7,33 | 7,33 | 7,33 | 7,33 | 7,33 | F 47,9 |
| | RCCDF2 | 2,03 | 2,03 | 2,03 | 2,03 | 2,03 | 2,03 | 2,03 | p <10 ⁻⁶ |
| | RCCDF3 | 0,88 | 0,88 | 0,88 | 0,88 | 0,88 | 0,88 | 0,88 | |
| | CoeCF | 15,2 | -6,38 | -21,5 | 9,68 | -11,0 | -30,0 | -4,44 | |
| Потужність низь- кочастотної ком- поненти ВРС (LF), % (14) | X±m | +3,7±0,8 | -0,2±0,3 | -6,3±1,8 | +3,2±0,5 | -0,1±0,1 | -7,9±1,9 | 0,0±0,2 | Λ 0,016 |
| | RCCDF1 | -0,12 | -0,12 | -0,12 | -0,12 | -0,12 | -0,12 | -0,12 | F 7,49 |
| | RCCDF2 | -0,03 | -0,03 | -0,03 | -0,03 | -0,03 | -0,03 | -0,03 | p <10 ⁻⁶ |
| | RCCDF3 | -0,05 | -0,05 | -0,05 | -0,05 | -0,05 | -0,05 | -0,05 | |
| | CoeCF | -0,21 | 0,22 | 0,37 | -0,11 | 0,39 | 0,53 | 0,32 | |
| Потужність дуже низькочастотної компоненти ВРС (VLF), мс ² (6) | X±m | -846±129 | -61±211 | +866±205 | -719±177 | +144±67 | +1107±168 | -83±95 | Λ 0,045 |
| | RCCDF1 | 0,0029 | 0,0029 | 0,0029 | 0,0029 | 0,0029 | 0,0029 | 0,0029 | F 13,8 |
| | RCCDF2 | 0,0006 | 0,0006 | 0,0006 | 0,0006 | 0,0006 | 0,0006 | 0,0006 | p <10 ⁻⁶ |
| | RCCDF3 | 0,0005 | 0,0005 | 0,0005 | 0,0005 | 0,0005 | 0,0005 | 0,0005 | |
| | CoeCF | 0,0057 | -0,0064 | -0,0083 | 0,0015 | -0,0031 | -0,0133 | -0,0005 | |
| Варіаційний розмах (ΔX), мс (10) | X±m | -96±16 | +22±26 | +90±32 | -58±20 | +10±12 | +146±26 | -22±20 | Λ 0,026 |
| | RCCDF1 | 6,11 | 6,11 | 6,11 | 6,11 | 6,11 | 6,11 | 6,11 | F 9,43 |
| | RCCDF2 | 2,19 | 2,19 | 2,19 | 2,19 | 2,19 | 2,19 | 2,19 | p <10 ⁻⁶ |
| | RCCDF3 | 1,23 | 1,23 | 1,23 | 1,23 | 1,23 | 1,23 | 1,23 | |
| | CoeCF | 0,004 | 0,021 | -0,013 | 0,013 | -0,023 | -0,007 | -0,016 | |
| Вегетативна реактивність, од. (2) | X±m | -0,70±0,09 | -0,74±0,17 | -1,61±0,39 | +1,33±0,21 | +0,55±0,09 | +1,09±0,19 | -0,02±0,04 | Λ 0,093 |
| | RCCDF1 | -0,76 | -0,76 | -0,76 | -0,76 | -0,76 | -0,76 | -0,76 | F 43,2 |
| | RCCDF2 | 1,43 | 1,43 | 1,43 | 1,43 | 1,43 | 1,43 | 1,43 | p <10 ⁻⁶ |
| | RCCDF3 | 0,28 | 0,28 | 0,28 | 0,28 | 0,28 | 0,28 | 0,28 | |
| | CoeCF | -2,53 | -2,18 | -3,48 | 3,25 | 2,08 | 3,76 | 3,25 | |
| Ортостатичний індекс, од. (3) | X±m | 0,00±0,01 | +0,06±0,02 | -0,01±0,02 | +0,01±0,02 | +0,05±0,01 | +0,04±0,01 | +0,01±0,01 | Λ 0,078 |
| | RCCDF1 | -1,91 | -1,91 | -1,91 | -1,91 | -1,91 | -1,91 | -1,91 | F 26,1 |
| | RCCDF2 | 4,98 | 4,98 | 4,98 | 4,98 | 4,98 | 4,98 | 4,98 | p <10 ⁻⁶ |
| | RCCDF3 | -11,3 | -11,3 | -11,3 | -11,3 | -11,3 | -11,3 | -11,3 | |
| | CoeCF | 6,51 | 37,6 | -10,9 | 21,5 | 34,0 | 20,9 | 5,44 | |
| Трийодтиронін загальний, нМ/л (4) | X±m | +0,32±0,07 | +0,03±0,10 | +0,17±0,25 | +0,32±0,09 | +0,17±0,08 | +0,19±0,14 | +0,78±0,21 | Λ 0,065 |
| | RCCDF1 | 0,58 | 0,58 | 0,58 | 0,58 | 0,58 | 0,58 | 0,58 | F 19,4 |
| | RCCDF2 | -0,84 | -0,84 | -0,84 | -0,84 | -0,84 | -0,84 | -0,84 | p <10 ⁻⁶ |
| | RCCDF3 | 0,41 | 0,41 | 0,41 | 0,41 | 0,41 | 0,41 | 0,41 | |
| | CoeCF | 3,02 | 2,48 | 1,06 | -0,72 | -0,73 | -0,93 | 4,88 | |
| Кортизол, мкг/л (16) | X±m | -14±6 | +23±12 | -31±15 | -29±10 | -8±7 | -9±13 | -37±13 | Λ 0,014 |
| | RCCDF1 | -0,002 | -0,002 | -0,002 | -0,002 | -0,002 | -0,002 | -0,002 | F 6,72 |
| | RCCDF2 | -0,007 | -0,007 | -0,007 | -0,007 | -0,007 | -0,007 | -0,007 | p <10 ⁻⁶ |
| | RCCDF3 | -0,005 | -0,005 | -0,005 | -0,005 | -0,005 | -0,005 | -0,005 | |
| | CoeCF | 0,0005 | 0,0205 | 0,0127 | -0,0269 | -0,0041 | 0,0071 | -0,0020 | |
| Альдостерон, нг/л (18) | X±m | +9±7 | +18±8 | -1±11 | +12±8 | +22±9 | +14±6 | +9±7 | Λ 0,012 |
| | RCCDF1 | -0,003 | -0,003 | -0,003 | -0,003 | -0,003 | -0,003 | -0,003 | F 6,11 |
| | RCCDF2 | -0,002 | -0,002 | -0,002 | -0,002 | -0,002 | -0,002 | -0,002 | p <10 ⁻⁶ |
| | RCCDF3 | -0,009 | -0,009 | -0,009 | -0,009 | -0,009 | -0,009 | -0,009 | |
| | CoeCF | 0,0119 | 0,028 | 0,0154 | -0,0004 | 0,0371 | 0,0226 | 0,0204 | |
| Прогестерон, мкг/л (19) | X±m | +0,23±0,08 | +0,47±0,15 | +0,43±0,11 | +0,27±0,13 | +0,25±0,12 | +0,19±0,09 | +0,21±0,09 | Λ 0,011 |
| | RCCDF1 | -0,23 | -0,23 | -0,23 | -0,23 | -0,23 | -0,23 | -0,23 | F 5,84 |
| | RCCDF2 | -0,30 | -0,30 | -0,30 | -0,30 | -0,30 | -0,30 | -0,30 | p <10 ⁻⁶ |
| | RCCDF3 | -0,53 | -0,53 | -0,53 | -0,53 | -0,53 | -0,53 | -0,53 | |
| | CoeCF | 0,97 | 3,24 | 3,34 | 0,68 | 1,90 | 2,05 | 0,77 | |

Примітки:

1. N_Λ - порядковий номер дискримінантної змінної в загальній ієрархії.
2. X±m - середні значення змінних та їх стандартні похибки.
3. RCCDF - нестандартизовані коефіцієнти для канонічних дискримінантних функцій (канонічних змінних).
1. CoeCF - коефіцієнти класифікуючих функцій.

Таблиця 6.18. Підсумки дискримінантного аналізу характерних імунних і клінічних супутників вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса

| Показник (N _A) | Ефект Параметр | R-S+ | R-S± | R-S- | R+S+ | R+S± | R+S- | R±S± | Критерії Wilks' |
|---|-------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|---|
| | | n=30 | n=10 | n=8 | n=20 | n=22 | n=20 | n=12 | |
| Закрепи, балів (5) | X±m | -0,07±0,10 | +0,10±0,18 | -0,38±0,20 | -0,30±0,13 | -0,45±0,16 | 0,00±0,07 | 0,00±0,12 | Λ F p 0,054 16,0 <10 ⁻⁶ |
| | RCCDF1 | 0,50 | 0,50 | 0,50 | 0,50 | 0,50 | 0,50 | 0,50 | |
| | RCCDF2 | -0,38 | -0,38 | -0,38 | -0,38 | -0,38 | -0,38 | -0,38 | |
| | RCCDF3 | 0,82 | 0,82 | 0,82 | 0,82 | 0,82 | 0,82 | 0,82 | |
| | CoeCF | 1,04 | 0,26 | -1,96 | -0,91 | -3,73 | -1,49 | 0,96 | |
| Е _{тфч} -ПУЛ, % (7) | X±m | -0,5±1,6 | +5,8±2,7 | -6,9±3,0 | -0,9±1,8 | +3,8±1,7 | +1,3±1,4 | +4,2±3,0 | Λ F p 0,038 12,3 <10 ⁻⁶ |
| | RCCDF1 | -0,03 | -0,03 | -0,03 | -0,03 | -0,03 | -0,03 | -0,03 | |
| | RCCDF2 | -0,12 | -0,12 | -0,12 | -0,12 | -0,12 | -0,12 | -0,12 | |
| | RCCDF3 | 0,09 | 0,09 | 0,09 | 0,09 | 0,09 | 0,09 | 0,09 | |
| | CoeCF | -0,099 | 0,179 | -0,095 | -0,460 | -0,383 | 0,152 | 0,459 | |
| Алкалорези- стентність шкіри, ерозій/15 хв (8) | X±m | -0,7±0,4 | -3,5±1,4 | +1,2±0,5 | +0,7±0,7 | -0,4±0,5 | -1,6±0,5 | +0,7±0,6 | Λ F p 0,033 11,2 <10 ⁻⁶ |
| | RCCDF1 | 0,09 | 0,09 | 0,09 | 0,09 | 0,09 | 0,09 | 0,09 | |
| | RCCDF2 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | |
| | RCCDF3 | 0,21 | 0,21 | 0,21 | 0,21 | 0,21 | 0,21 | 0,21 | |
| | CoeCF | -0,12 | -1,16 | 0,41 | 0,08 | -0,39 | -0,81 | -0,36 | |
| CD3 ⁺ CD8 ⁺ - лімфоцити, % (9) | X±m | 0,0±1,3 | +4,3±1,9 | -4,3±2,0 | -0,7±1,4 | +3,3±1,4 | +0,5±1,1 | +2,1±2,3 | Λ F p 0,029 10,2 <10 ⁻⁶ |
| | RCCDF1 | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,01 | |
| | RCCDF2 | 0,16 | 0,16 | 0,16 | 0,16 | 0,16 | 0,16 | 0,16 | |
| | RCCDF3 | -0,21 | -0,21 | -0,21 | -0,21 | -0,21 | -0,21 | -0,21 | |
| | CoeCF | 0,074 | -0,034 | 0,064 | 0,544 | 0,695 | -0,089 | -0,530 | |
| Настрій, балів (11) | X±m | +0,2±0,2 | -0,2±0,3 | +0,1±0,1 | +0,2±0,2 | +0,5±0,2 | +0,4±0,2 | +0,9±0,2 | Λ F p 0,023 8,84 <10 ⁻⁶ |
| | RCCDF1 | -0,10 | -0,10 | -0,10 | -0,10 | -0,10 | -0,10 | -0,10 | |
| | RCCDF2 | -0,15 | -0,15 | -0,15 | -0,15 | -0,15 | -0,15 | -0,15 | |
| | RCCDF3 | 0,26 | 0,26 | 0,26 | 0,26 | 0,26 | 0,26 | 0,26 | |
| | CoeCF | -0,18 | -0,61 | 0,50 | -0,59 | 0,05 | 0,37 | 1,17 | |
| Головні болі, балів (12) | X±m | -0,70±0,17 | -0,30±0,15 | -0,38±0,20 | -0,60±0,18 | -0,82±0,19 | -0,25±0,14 | -0,50±0,25 | Λ F p 0,020 8,35 <10 ⁻⁶ |
| | RCCDF1 | -0,37 | -0,37 | -0,37 | -0,37 | -0,37 | -0,37 | -0,37 | |
| | RCCDF2 | -0,28 | -0,28 | -0,28 | -0,28 | -0,28 | -0,28 | -0,28 | |
| | RCCDF3 | 0,31 | 0,31 | 0,31 | 0,31 | 0,31 | 0,31 | 0,31 | |
| | CoeCF | -1,20 | -0,16 | 0,19 | -1,57 | -0,76 | 1,26 | 0,97 | |
| IgA, г/л (13) | X±m | -0,16±0,19 | +0,43±0,28 | -0,41±0,36 | +0,04±0,18 | +0,21±0,15 | -0,30±0,19 | -0,49±0,28 | Λ F p 0,018 7,88 <10 ⁻⁶ |
| | RCCDF1 | -0,20 | -0,20 | -0,20 | -0,20 | -0,20 | -0,20 | -0,20 | |
| | RCCDF2 | 0,03 | 0,03 | 0,03 | 0,03 | 0,03 | 0,03 | 0,03 | |
| | RCCDF3 | -0,57 | -0,57 | -0,57 | -0,57 | -0,57 | -0,57 | -0,57 | |
| | CoeCF | -0,56 | 0,88 | 0,34 | -0,24 | 1,26 | 0,41 | -0,35 | |
| Загальна слабкість, балів (15) | X±m | -0,77±0,13 | -0,30±0,15 | -0,25±0,16 | -0,40±0,18 | -0,68±0,18 | -0,35±0,13 | -0,92±0,23 | Λ F p 0,015 7,10 <10 ⁻⁶ |
| | RCCDF1 | 0,21 | 0,21 | 0,21 | 0,21 | 0,21 | 0,21 | 0,21 | |
| | RCCDF2 | -0,02 | -0,02 | -0,02 | -0,02 | -0,02 | -0,02 | -0,02 | |
| | RCCDF3 | -0,05 | -0,05 | -0,05 | -0,05 | -0,05 | -0,05 | -0,05 | |
| | CoeCF | -0,49 | -0,32 | -0,42 | -0,32 | -1,68 | -1,77 | -2,03 | |
| Алкалоней- тралізуюча здатність шкіри, с (17) | X±m | -7±5 | -14±9 | -6±17 | +7±2 | -3±6 | +7±5 | -16±7 | Λ F p 0,013 6,40 <10 ⁻⁶ |
| | RCCDF1 | -0,009 | -0,009 | -0,009 | -0,009 | -0,009 | -0,009 | -0,009 | |
| | RCCDF2 | 0,012 | 0,012 | 0,012 | 0,012 | 0,012 | 0,012 | 0,012 | |
| | RCCDF3 | 0,009 | 0,009 | 0,009 | 0,009 | 0,009 | 0,009 | 0,009 | |
| | CoeCF | -0,041 | -0,060 | -0,013 | 0,017 | -0,009 | 0,029 | -0,059 | |
| CD19 ⁺ - лімфоцити, % (20) | X±m | +0,7±0,4 | -0,5±0,4 | +0,4±1,0 | -0,7±0,6 | -1,5±0,6 | -0,1±0,5 | -0,7±1,1 | Λ F p 0,011 5,59 <10 ⁻⁶ |
| | RCCDF1 | 0,007 | 0,007 | 0,007 | 0,007 | 0,007 | 0,007 | 0,007 | |
| | RCCDF2 | -0,048 | -0,048 | -0,048 | -0,048 | -0,048 | -0,048 | -0,048 | |
| | RCCDF3 | 0,103 | 0,103 | 0,103 | 0,103 | 0,103 | 0,103 | 0,103 | |
| | CoeCF | -0,013 | -0,185 | -0,058 | -0,221 | -0,392 | -0,024 | -0,092 | |
| | ConDF1 | 0,080 | 0,080 | 0,080 | 0,080 | 0,080 | 0,080 | 0,080 | |
| | ConDF2 | -0,284 | -0,284 | -0,284 | -0,284 | -0,284 | -0,284 | -0,284 | |
| | ConDF3 | 0,659 | 0,659 | 0,659 | 0,659 | 0,659 | 0,659 | 0,659 | |
| | ConCF | -5,93 | -8,04 | -11,15 | -7,14 | -6,61 | -10,68 | -6,58 | |
| | Root 1 | +2,66 | +0,18 | -1,46 | +1,08 | -0,93 | -3,83 | +0,46 | |
| | Root 2 | -0,70 | -1,39 | -3,41 | +2,51 | +0,92 | +0,16 | -0,98 | |
| Root 3 | +0,15 | -1,77 | +0,51 | +0,53 | -1,17 | +0,58 | +1,05 | | |

Примітки:

1. ConDF - константи дискримінантних функцій.
2. ConCF - константи класифікуючих функцій.
3. Root - середні величини канонічних змінних.

Потужність дискримінації за критерієм Wilks' Λ: 0,011 (апрох. F₍₁₂₁₎=5,6; p<10⁻⁵). Квадрати віддалей Mahalanobis (D_M²) як міри відмінностей між групами, підлеглим різним вегетотропним ефектам, наступні. R-S± - R-S+: 13,4 (F=3,84; p<10⁻⁵); R-S± - R-S-: 23,2 (F=3,81; p<10⁻⁵); R-S± - R±S±: 14,4 (F=2,97; p=10⁻⁴); R-S± - R+S±: 13,8 (F=3,62; p=10⁻⁵); R-S± - R+S+: 25,1 (F=6,40; p<10⁻⁶); R-S± - R+S-: 26,6 (F=6,78; p<10⁻⁶); R-S+ - R-S-: 30,4 (F=7,16; p<10⁻⁶); R-S+ - R±S±: 10,1 (F=3,37; p<10⁻⁴); R-S+ - R+S±: 19,7 (F=10,0;

$p < 10^{-6}$); R-S+ - R+S+: 14,3 (F=6,85; $p < 10^{-6}$); R-S+ - R+S-: 46,0 (F=22,0; $p < 10^{-6}$); R-S- - R+S±: 22,8 (F=4,08; $p < 10^{-5}$); R-S- - R+S±: 27,0 (F=5,91; $p < 10^{-6}$); R-S- - R+S+: 46,9 (F=10,0; $p < 10^{-6}$); R-S- - R+S-: 25,9 (F=5,54; $p < 10^{-6}$); R±S± - R+S±: 14,1 (F=4,24; $p = 10^{-6}$); R±S± - R+S+: 19,3 (F=5,60; $p < 10^{-6}$); R±S± - R+S-: 25,2 (F=7,32; $p < 10^{-6}$); R+S± - R+S+: 12,1 (F=5,05; $p < 10^{-6}$); R+S± - R+S-: 15,5 (F=6,46; $p < 10^{-6}$); R+S+ - R+S-: 32,4 (F=12,9; $p < 10^{-6}$).

Отже, всі 7 груп жінок чітко розрізняються між собою за сукупністю змін як параметрів вегетативної регуляції, так і їх гормональних, імунних та клінічних супутників.

Дискримінантна інформація, що міститься у відібраних 20 параметрах, конденсується у 6 канонічних дискримінантних радикалах. При цьому перший радикал містить 52,9% розпізнавальних можливостей, другий – 26,4%, третій – 8,3%, четвертий – 6,3%, п'ятий – 5,3%, шостий – 0,8%. Отже, для дальшого аналізу можна обмежитися першими трьома радикалами, в яких зібрано 87,6% розпізнавальної інформації. Коефіцієнт канонічної кореляції між групами (ефектами) і першим радикалом становить 0,91 (Wilks' $\Lambda = 0,011$; $\chi^2_{(120)} = 488$; $p < 10^{-6}$), другим радикалом - 0,84 (Wilks' $\Lambda = 0,063$; $\chi^2_{(95)} = 297$; $p < 10^{-6}$), третім радикалом - 0,66 (Wilks' $\Lambda = 0,22$; $\chi^2_{(72)} = 163$; $p < 10^{-6}$). Звідси витікає, що доли дисперсії, пояснювані розподілом на групи, складають відповідно 0,83, 0,71 і 0,44.

Факторна структура першого радикалу формується позитивними навантаженнями від змін натурального логарифму стрес-індексу (коефіцієнт кореляції між дискримінантною змінною і канонічним радикалом $r = 0,68$) і відносної потужності низькочастотної компоненти ВРС ($r = 0,43$) та негативними навантаженнями від змін абсолютної потужності дуженизькочастотної компоненти ВРС ($r = -0,50$) і варіаційного розмаху ($r = -0,44$). Другий радикал прямо сильно корелює зі змінами вегетативної реактивності ($r = 0,80$), помірно – стрес-індексу ($r = 0,30$), а також дуже слабо – зі змінами алкалонейтралізації ($r = 0,10$), рівня В-лімфоцитів ($r = -0,10$) і вираженості закрєпів ($r = -0,10$).

Шляхом додавання добутоків індивідуальних величин змін відібраних дискримінантних змінних на нестандартизовані коефіцієнти для канонічних дискримінантних функцій (RCCDF) та їх констант (ConDF) обчислено індивідуальні нестандартизовані величини перших двох канонічних радикалів ефектів. Таким чином стає можливою візуалізація індивідуальних вегетотропних ефектів у 2D-просторі (рис. 6.11).

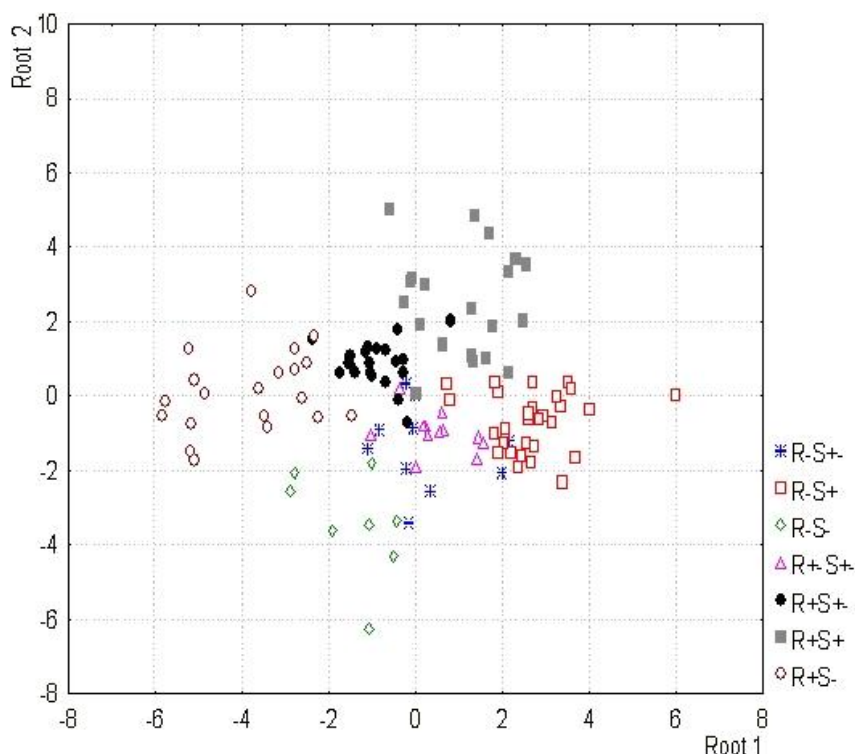


Рис. 6.11. Індивідуальні нестандартизовані величини перших двох канонічних радикалів ефектів біоактивної води Нафтуся на вегетативні, ендокринні, імунні і клінічні параметри

Видно, що особи, підлеглі ефекту R+S-, розміщуються в екстремально негативній зоні осі першого радикалу (центроїд: -3,83) та квазінульовій зоні осі другого радикалу (центроїд: +0,16). Натомість жінки, підлеглі ефекту R-S-, локалізовані в менш негативній зоні осі першого радикалу (центроїд: -1,46) та екстремально негативній зоні осі другого радикалу (центроїд: -3,41), вельми чітко відмежовуючись від

жінок попередньої групи. У протилежній – екстремально позитивній зоні осі першого радикалу (центроїд: +2,66) в поєднанні з мінімально негативною зоною осі другого радикалу (центроїд: -0,70) розміщені репрезентативні точки жінок, підлеглих ефекту R-S+. Цей кластер ефектів, своєю чергою, теж чітко відмежований від зміщеного вліво і вгору кластера R+S+, центроїди якого складають +1,08 і +2,51. Проміжну позицію між переліченими кластерами посідає кластер ефекту R+S± (центроїд першого радикалу: -0,93, другого: +0,92), теж відмежований від інших.

Натомість репрезентативні точки кластерів R-S± і R±S± на площині перших двох радикалів перемішані між собою, а також проникають у інші кластери.

Проте все стає на свої місця, якщо проаналізувати третій дискримінантний радикал. Його факторна структура формується навантаженнями від змін ортостатичного індексу ($r=-0,36$), IgA ($r=-0,30$), кортизолу ($r=-0,29$), загального трийодтироніну ($r=0,27$), CD3⁺CD8⁺-лімфоцитів ($r=-0,25$), алкалорезистентності ($r=0,23$), E_{тфч}-ПУЛ ($r=-0,22$), альдостерону ($r=-0,14$) і В-лімфоцитів ($r=0,14$). Центроїди радикалу цих ефектів виявляються діаметрально протилежними: -1,77 і +1,05 відповідно, тобто обидві групи розмежовуються між собою вздовж осі третього радикалу (рис. 6.12). На цьому ж рисунку видно, що у тривимірному інформаційному просторі всі 7 варіантів вегетотропних ефектів та їх ендокринного, імунного і клінічного супроводів чітко розмежовані між собою.

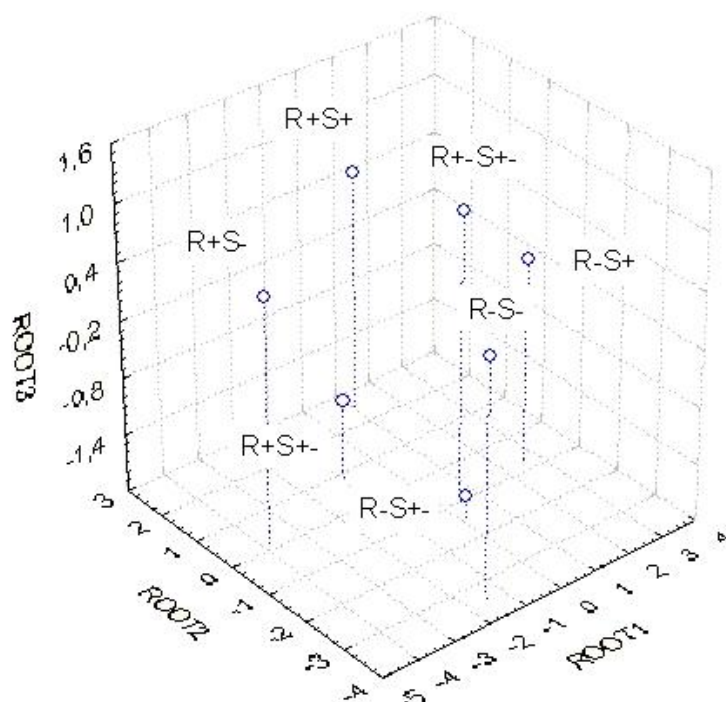


Рис. 6.12. Середньогрупові нестандартизовані величини перших трьох канонічних радикалів ефектів біоактивної води Нафтуса на вегетативні, ендокринні, імунні і клінічні параметри

Коректність класифікації, обчислена за коефіцієнтами класифікуючих функцій (СоеCF) та їх константами (СопCF), становить для ефекту R-S- 100%, R+S± - 95,5% (1 помилка на 22 особи), R-S+ - 93,3% (2 помилки на 30 осіб), R-S± - 90,0% (1 помилка на 10 осіб), R+S+ - 90,0% (2 помилки на 20 осіб), R+S- - 85,0% (3 помилки на 20 осіб), R±S± - 83,3% (2 помилка на 12 осіб). Загальна коректність – 91,0%.

Отже, виявлені нами 7 варіантів вегетотропних ефектів БАВН супроводжуються характерними змінами низки ендокринних, імунних і клінічних параметрів.

6.12. Прогнозування вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса

Описана процедура дискримінантного аналізу застосована нами ще й з іншою метою – з'ясування можливості передбачення того чи іншого варіанту ефектів. Для досягнення мети слід виявити початкові параметри стану організму, за сукупністю яких групи жінок, підлеглих різним вегетотропним ефектам, суттєво відрізняються між собою. Такими провісниками виявились: 4 параметри вегетативної регуляції – вегетативна реактивність, натуральний логарифм стрес-індексу, ортостатичний індекс і індекс Тесленко; 6 ендокринних параметрів – рівень в плазмі кортизолу, вираженість лівосторонньої мастопатії, об'єм правого яйника і вираженість його кистозу та об'єми матки і щитовидної залози (табл. 6.19).

Таблиця 6.19. Характеристики вегетативних і ендокринних провісників вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса

| Провісник та його норма (N _λ) | Ефект Пара-метр | R-S+ | R-S± | R-S- | R+S+ | R+S± | R+S- | R±S± | Критерії Wilks' |
|--|--------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|---|
| | | n=30 | n=10 | n=8 | n=20 | n=22 | n=20 | n=12 | |
| Вегетативна реактивність, 1,85±0,11 од. (1) | X±m | 1,71±0,09 | 1,58±0,16 | 2,63±0,48 | 1,14±0,13 | 0,85±0,07 | 0,78±0,10 | 1,98±0,21 | Λ F p 0,533 16,8 <10 ⁻⁶ |
| | RCCDF1 | 1,504 | 1,504 | 1,504 | 1,504 | 1,504 | 1,504 | 1,504 | |
| | RCCDF2 | 0,095 | 0,095 | 0,095 | 0,095 | 0,095 | 0,095 | 0,095 | |
| | RCCDF3 | -1,069 | -1,069 | -1,069 | -1,069 | -1,069 | -1,069 | -1,069 | |
| | CoeCF | 1,15 | 1,19 | 6,40 | -1,58 | -1,84 | -2,08 | 3,03 | |
| Стрес-індекс Баєвського, 4,60±0,07 ln од. (2) | X±m | 4,22±0,11 | 4,57±0,22 | 5,28±0,11 | 4,37±0,10 | 4,45±0,04 | 5,27±0,11 | 4,34±0,21 | Λ F p 0,326 14,3 <10 ⁻⁶ |
| | RCCDF1 | -0,055 | -0,055 | -0,055 | -0,055 | -0,055 | -0,055 | -0,055 | |
| | RCCDF2 | 2,491 | 2,491 | 2,491 | 2,491 | 2,491 | 2,491 | 2,491 | |
| | RCCDF3 | -0,560 | -0,560 | -0,560 | -0,560 | -0,560 | -0,560 | -0,560 | |
| | CoeCF | 75,5 | 77,5 | 82,4 | 76,7 | 77,2 | 83,3 | 77,9 | |
| Ортостатичний індекс, 1,12±0,06 од. (3) | X±m | 1,18±0,02 | 1,12±0,03 | 1,23±0,03 | 1,21±0,02 | 1,12±0,01 | 1,16±0,01 | 1,21±0,02 | Λ F p 0,246 11,4 <10 ⁻⁶ |
| | RCCDF1 | 0,423 | 0,423 | 0,423 | 0,423 | 0,423 | 0,423 | 0,423 | |
| | RCCDF2 | 12,11 | 12,11 | 12,11 | 12,11 | 12,11 | 12,11 | 12,11 | |
| | RCCDF3 | 2,759 | 2,759 | 2,759 | 2,759 | 2,759 | 2,759 | 2,759 | |
| | CoeCF | 755,7 | 757,1 | 793,4 | 770,6 | 762,7 | 795,1 | 776,1 | |
| Індекс Тесленко, 7,25±0,20 од. (4) | X±m | 5,22±0,33 | 6,45±0,52 | 3,81±0,60 | 4,40±0,47 | 7,14±0,31 | 6,18±0,22 | 4,75±0,54 | Λ F p 0,193 9,83 <10 ⁻⁶ |
| | RCCDF1 | -0,234 | -0,234 | -0,234 | -0,234 | -0,234 | -0,234 | -0,234 | |
| | RCCDF2 | 0,349 | 0,349 | 0,349 | 0,349 | 0,349 | 0,349 | 0,349 | |
| | RCCDF3 | -0,218 | -0,218 | -0,218 | -0,218 | -0,218 | -0,218 | -0,218 | |
| | CoeCF | 24,00 | 24,94 | 24,72 | 23,89 | 24,93 | 25,54 | 24,34 | |
| Кортизол, 165±8 мкг/л (7) | X±m | 219±9 | 196±18 | 241±20 | 248±10 | 218±8 | 211±13 | 202±10 | Λ F p 0,113 7,27 <10 ⁻⁶ |
| | RCCDF1 | 0,0018 | 0,0018 | 0,0018 | 0,0018 | 0,0018 | 0,0018 | 0,0018 | |
| | RCCDF2 | 0,00004 | 0,00004 | 0,00004 | 0,00004 | 0,00004 | 0,00004 | 0,00004 | |
| | RCCDF3 | 0,0112 | 0,0112 | 0,0112 | 0,0112 | 0,0112 | 0,0112 | 0,0112 | |
| | CoeCF | 0,28 | 0,27 | 0,29 | 0,31 | 0,29 | 0,29 | 0,29 | |
| Мастопатія зліва, 0 балів (9) | X±m | -0,8±0,3 | -0,4±0,4 | -0,2±0,2 | -0,4±0,2 | -0,3±0,2 | -0,4±0,2 | +0,2±0,2 | Λ F p 0,086 6,30 <10 ⁻⁶ |
| | RCCDF1 | 0,254 | 0,254 | 0,254 | 0,254 | 0,254 | 0,254 | 0,254 | |
| | RCCDF2 | 0,243 | 0,243 | 0,243 | 0,243 | 0,243 | 0,243 | 0,243 | |
| | RCCDF3 | 0,284 | 0,284 | 0,284 | 0,284 | 0,284 | 0,284 | 0,284 | |
| | CoeCF | 9,78 | 9,81 | 11,07 | 10,34 | 10,07 | 10,27 | 11,97 | |
| Об'єм правого яйника, 9,1±0,8 см ³ (10) | X±m | 14,3±3,3 | 10,5±3,0 | 9,1±2,3 | 9,4±1,5 | 6,2±0,4 | 10,4±2,5 | 6,8±0,4 | Λ F p 0,073 6,03 <10 ⁻⁶ |
| | RCCDF1 | 0,013 | 0,013 | 0,013 | 0,013 | 0,013 | 0,013 | 0,013 | |
| | RCCDF2 | -0,040 | -0,040 | -0,040 | -0,040 | -0,040 | -0,040 | -0,040 | |
| | RCCDF3 | -0,016 | -0,016 | -0,016 | -0,016 | -0,016 | -0,016 | -0,016 | |
| | CoeCF | -0,80 | -0,88 | -0,96 | -0,90 | -0,96 | -0,96 | -0,94 | |
| Кистоз правого яйника, 0 балів (14) | X±m | -0,1±0,4 | +0,7±0,4 | -1,0±0,6 | -1,0±0,4 | +0,2±0,2 | -0,3±0,5 | +0,2±0,1 | Λ F p 0,049 4,92 <10 ⁻⁶ |
| | RCCDF1 | 0,083 | 0,083 | 0,083 | 0,083 | 0,083 | 0,083 | 0,083 | |
| | RCCDF2 | -0,196 | -0,196 | -0,196 | -0,196 | -0,196 | -0,196 | -0,196 | |
| | RCCDF3 | -0,175 | -0,175 | -0,175 | -0,175 | -0,175 | -0,175 | -0,175 | |
| | CoeCF | -5,10 | -5,12 | -5,61 | -5,81 | -5,56 | -5,93 | -5,31 | |
| Об'єм матки, 53±4 см ³ (19) | X±m | 76±5 | 93±25 | 73±12 | 73±6 | 76±7 | 87±10 | 97±12 | Λ F p 0,033 4,02 <10 ⁻⁶ |
| | RCCDF1 | -0,0082 | -0,0082 | -0,0082 | -0,0082 | -0,0082 | -0,0082 | -0,0082 | |
| | RCCDF2 | 0,0035 | 0,0035 | 0,0035 | 0,0035 | 0,0035 | 0,0035 | 0,0035 | |
| | RCCDF3 | 0,0019 | 0,0019 | 0,0019 | 0,0019 | 0,0019 | 0,0019 | 0,0019 | |
| | CoeCF | 0,27 | 0,29 | 0,25 | 0,28 | 0,29 | 0,30 | 0,28 | |
| Об'єм щитовидної залози, 13,5±0,4 см ³ (22) | X±m | 22,9±1,2 | 27,0±2,0 | 23,1±1,8 | 22,8±1,5 | 26,9±1,6 | 23,1±1,5 | 28,3±1,4 | Λ F p 0,026 3,65 <10 ⁻⁶ |
| | RCCDF1 | 0,005 | 0,005 | 0,005 | 0,005 | 0,005 | 0,005 | 0,005 | |
| | RCCDF2 | 0,003 | 0,003 | 0,003 | 0,003 | 0,003 | 0,003 | 0,003 | |
| | RCCDF3 | -0,015 | -0,015 | -0,015 | -0,015 | -0,015 | -0,015 | -0,015 | |
| | CoeCF | 0,15 | 0,28 | 0,24 | 0,15 | 0,23 | 0,15 | 0,26 | |

Примітки.

1. N_λ - порядковий номер дискримінантної змінної в загальній ієрархії.
2. X±m - середні значення змінних та їх стандартні похибки.
3. RCCDF - нестандартизовані коефіцієнти для канонічних дискримінантних функцій (канонічних змінних).
4. CoeCF - коефіцієнти класифікуючих функцій.

Іншу групу провісників складають (табл. 6.20) параметри ацидогенезу шкіри – алкалорезистентність і рН, імунітету – лейкоцитоз, рівні натуральних кілерів, В-лімфоцитів, IgG і циркулюючих імунних комплексів, клініки - стан настрою, вираженість загальної слабості, метеоризму і одутлості, а також вік.

Таблиця 6.20. Характеристики дермальних, імунних і клінічних провісників вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуся

| Провісник та його норма (N_A) | Ефект Параметр | R-S+ | R-S± | R-S- | R+S+ | R+S± | R+S- | R±S± | Критерії Wilks' |
|--|-------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|---|
| | | n=30 | n=10 | n=8 | n=20 | n=22 | n=20 | n=12 | |
| Алкалорезистентність шкіри, 3,0±0,2 ерозій/15 хв (5) | X±m | 3,5±0,4 | 7,2±1,0 | 1,6±0,4 | 2,4±0,4 | 4,1±0,8 | 3,9±0,6 | 1,9±0,6 | Λ F p 0,156 8,80 <10 ⁻⁶ |
| | RCCDF1 | -0,304 | -0,304 | -0,304 | -0,304 | -0,304 | -0,304 | -0,304 | |
| | RCCDF2 | -0,011 | -0,011 | -0,011 | -0,011 | -0,011 | -0,011 | -0,011 | |
| | RCCDF3 | -0,244 | -0,244 | -0,244 | -0,244 | -0,244 | -0,244 | -0,244 | |
| | CoeCF | 3,18 | 4,50 | 2,39 | 2,98 | 3,65 | 3,78 | 2,78 | |
| рН шкіри 5,43±0,05 (6) | X±m | 5,58±0,06 | 5,74±0,14 | 5,35±0,09 | 5,70±0,08 | 5,81±0,08 | 5,75±0,07 | 5,85±0,10 | Λ F p 0,130 7,96 <10 ⁻⁶ |
| | RCCDF1 | -1,243 | -1,243 | -1,243 | -1,243 | -1,243 | -1,243 | -1,243 | |
| | RCCDF2 | 0,324 | 0,324 | 0,324 | 0,324 | 0,324 | 0,324 | 0,324 | |
| | RCCDF3 | 1,374 | 1,374 | 1,374 | 1,374 | 1,374 | 1,374 | 1,374 | |
| | CoeCF | 85,1 | 86,3 | 81,2 | 88,1 | 89,1 | 89,7 | 87,93 | |
| Настрій, 0 балів (8) | X±m | -0,0±0,3 | +0,2±0,3 | -0,1±0,4 | -0,2±0,3 | -0,3±0,3 | -0,4±0,3 | -1,8±0,4 | Λ F p 0,098 6,71 <10 ⁻⁶ |
| | RCCDF1 | -0,230 | -0,230 | -0,230 | -0,230 | -0,230 | -0,230 | -0,230 | |
| | RCCDF2 | -0,058 | -0,058 | -0,058 | -0,058 | -0,058 | -0,058 | -0,058 | |
| | RCCDF3 | -0,074 | -0,074 | -0,074 | -0,074 | -0,074 | -0,074 | -0,074 | |
| | CoeCF | 6,15 | 6,43 | 5,40 | 6,25 | 6,20 | 6,37 | 5,01 | |
| Загальна слабкість, 0 балів (11) | X±m | 1,27±0,17 | 0,40±0,22 | 0,25±0,16 | 1,05±0,29 | 1,18±0,21 | 0,70±0,19 | 1,75±0,37 | Λ F p 0,066 5,68 <10 ⁻⁶ |
| | RCCDF1 | 0,060 | 0,060 | 0,060 | 0,060 | 0,060 | 0,060 | 0,060 | |
| | RCCDF2 | -0,209 | -0,209 | -0,209 | -0,209 | -0,209 | -0,209 | -0,209 | |
| | RCCDF3 | 0,321 | 0,321 | 0,321 | 0,321 | 0,321 | 0,321 | 0,321 | |
| | CoeCF | 3,83 | 2,97 | 2,54 | 3,73 | 3,60 | 3,27 | 4,56 | |
| CD16 ⁺ -лімфоцити, 16,4±0,8 % (12) | X±m | 11,5±0,3 | 12,9±0,3 | 12,2±0,4 | 12,9±0,3 | 12,1±0,3 | 12,5±0,3 | 12,9±0,4 | Λ F p 0,060 5,38 <10 ⁻⁶ |
| | RCCDF1 | 0,168 | 0,168 | 0,168 | 0,168 | 0,168 | 0,168 | 0,168 | |
| | RCCDF2 | 0,116 | 0,116 | 0,116 | 0,116 | 0,116 | 0,116 | 0,116 | |
| | RCCDF3 | 0,167 | 0,167 | 0,167 | 0,167 | 0,167 | 0,167 | 0,167 | |
| | CoeCF | 11,34 | 11,93 | 12,11 | 12,09 | 11,18 | 11,56 | 12,39 | |
| IgG, 11,5±0,4 г/л (13) | X±m | 14,4±1,0 | 15,1±1,2 | 15,5±1,9 | 16,0±1,2 | 13,6±1,4 | 13,8±1,2 | 18,4±1,3 | Λ F p 0,054 5,15 <10 ⁻⁶ |
| | RCCDF1 | 0,079 | 0,079 | 0,079 | 0,079 | 0,079 | 0,079 | 0,079 | |
| | RCCDF2 | 0,016 | 0,016 | 0,016 | 0,016 | 0,016 | 0,016 | 0,016 | |
| | RCCDF3 | 0,044 | 0,044 | 0,044 | 0,044 | 0,044 | 0,044 | 0,044 | |
| | CoeCF | 2,27 | 2,22 | 2,46 | 2,35 | 2,11 | 2,20 | 2,53 | |
| CD19 ⁺ -лімфоцити, 21,7±0,8 % (15) | X±m | 23,1±0,4 | 24,6±1,2 | 23,5±1,1 | 24,4±0,6 | 26,0±0,9 | 24,7±0,8 | 25,2±1,0 | Λ F p 0,045 4,70 <10 ⁻⁶ |
| | RCCDF1 | -0,045 | -0,045 | -0,045 | -0,045 | -0,045 | -0,045 | -0,045 | |
| | RCCDF2 | 0,001 | 0,001 | 0,001 | 0,001 | 0,001 | 0,001 | 0,001 | |
| | RCCDF3 | 0,008 | 0,008 | 0,008 | 0,008 | 0,008 | 0,008 | 0,008 | |
| | CoeCF | 0,36 | 0,44 | 0,29 | 0,41 | 0,54 | 0,45 | 0,37 | |
| Вік, 20÷40 років (16) | X±m | 33,1±1,1 | 30,3±1,4 | 33,8±2,1 | 33,0±1,3 | 33,1±1,4 | 32,7±1,3 | 36,4±1,2 | Λ F p 0,042 4,49 <10 ⁻⁶ |
| | RCCDF1 | 0,068 | 0,068 | 0,068 | 0,068 | 0,068 | 0,068 | 0,068 | |
| | RCCDF2 | 0,015 | 0,015 | 0,015 | 0,015 | 0,015 | 0,015 | 0,015 | |
| | RCCDF3 | 0,037 | 0,037 | 0,037 | 0,037 | 0,037 | 0,037 | 0,037 | |
| | CoeCF | 1,22 | 1,00 | 1,40 | 1,23 | 1,09 | 1,13 | 1,35 | |
| Лейкоцити, 5,78±0,33 Г/л (17) | X±m | 5,64±0,27 | 4,71±0,38 | 5,06±0,42 | 5,29±0,28 | 4,97±0,34 | 5,46±0,35 | 5,77±0,33 | Λ F p 0,039 4,31 <10 ⁻⁶ |
| | RCCDF1 | 0,102 | 0,102 | 0,102 | 0,102 | 0,102 | 0,102 | 0,102 | |
| | RCCDF2 | 0,117 | 0,117 | 0,117 | 0,117 | 0,117 | 0,117 | 0,117 | |
| | RCCDF3 | 0,230 | 0,230 | 0,230 | 0,230 | 0,230 | 0,230 | 0,230 | |
| | CoeCF | 16,8 | 16,6 | 16,9 | 17,2 | 16,4 | 17,2 | 17,5 | |
| Метеоризм, 0 балів (18) | X±m | 0,83±0,19 | 0,60±0,34 | 0,38±0,26 | 0,75±0,29 | 1,23±0,25 | 0,65±0,18 | 0,33±0,19 | Λ F p 0,035 4,17 <10 ⁻⁶ |
| | RCCDF1 | 0,128 | 0,128 | 0,128 | 0,128 | 0,128 | 0,128 | 0,128 | |
| | RCCDF2 | -0,122 | -0,122 | -0,122 | -0,122 | -0,122 | -0,122 | -0,122 | |
| | RCCDF3 | -0,334 | -0,334 | -0,334 | -0,334 | -0,334 | -0,334 | -0,334 | |
| | CoeCF | -9,28 | -9,75 | -8,44 | -10,07 | -9,22 | -10,32 | -10,07 | |
| Циркуючі імунні комплекси, 54±5 од. (20) | X±m | 66±8 | 57±8 | 96±15 | 54±6 | 71±10 | 58±7 | 79±21 | Λ F p 0,030 3,88 <10 ⁻⁶ |
| | RCCDF1 | 0,0054 | 0,0054 | 0,0054 | 0,0054 | 0,0054 | 0,0054 | 0,0054 | |
| | RCCDF2 | -0,0001 | -0,0001 | -0,0001 | -0,0001 | -0,0001 | -0,0001 | -0,0001 | |
| | RCCDF3 | -0,0021 | -0,0021 | -0,0021 | -0,0021 | -0,0021 | -0,0021 | -0,0021 | |
| | CoeCF | 0,04 | 0,03 | 0,07 | 0,04 | 0,04 | 0,03 | 0,05 | |
| Одуртість, 0 балів (21) | X±m | 0,60±0,15 | 0,30±0,15 | 0,38±0,26 | 0,75±0,29 | 0,91±0,22 | 0,60±0,18 | 0,83±0,34 | Λ F p 0,028 3,77 <10 ⁻⁶ |
| | RCCDF1 | -0,316 | -0,316 | -0,316 | -0,316 | -0,316 | -0,316 | -0,316 | |
| | RCCDF2 | 0,136 | 0,136 | 0,136 | 0,136 | 0,136 | 0,136 | 0,136 | |
| | RCCDF3 | 0,218 | 0,218 | 0,218 | 0,218 | 0,218 | 0,218 | 0,218 | |
| | CoeCF | 1,66 | 1,90 | 1,20 | 2,53 | 2,40 | 2,83 | 1,37 | |
| | ConDF1 | 1,888 | 1,888 | 1,888 | 1,888 | 1,888 | 1,888 | 1,888 | |
| | ConDF2 | -31,98 | -31,98 | -31,98 | -31,98 | -31,98 | -31,98 | -31,98 | |
| | ConDF3 | -12,43 | -12,43 | -12,43 | -12,43 | -12,43 | -12,43 | -12,43 | |
| | ConCF | -1101 | -1131 | -1199 | -1157 | -1140 | -1220 | -1189 | |
| | Root 1 | +0,66 | -0,78 | +3,19 | +0,12 | -1,61 | -1,42 | +2,00 | |
| | Root 2 | -1,31 | -0,46 | +2,23 | -0,24 | -0,43 | +1,89 | +0,20 | |
| Root 3 | -0,47 | -1,68 | -1,26 | +1,48 | -0,03 | +0,01 | +1,00 | | |

Примітки. 1. ConDF - константи дискримінантних функцій.
2. ConCF - константи класифікуючих функцій.

3. Root - середні величини канонічних змінних.

Значущість відмінностей між групами, підлеглими різним вегетотропним ефектам, за сукупністю виявлених провісників задокументована величинами D^2_M . Вони наступні. R-S± - R-S+: 8,7 (F=2,23; p=0,004); R-S± - R-S-: 29,7 (F=4,35; p<10⁻⁶); R-S± - R±S±: 19,1 (F=3,52; p=10⁻⁵); R-S± - R+S±: 7,6 (F=1,78; p=0,029); R-S± - R+S+: 14,5 (F=3,29; p<10⁻⁴); R-S± - R+S-: 12,6 (F=2,85; p<10⁻³); R-S+ - R-S-: 22,4 (F=4,69; p<10⁻⁶); R-S+ - R±S±: 12,3 (F=3,66; p<10⁻⁵); R-S+ - R+S±: 8,9 (F=4,03; p=10⁻⁶); R-S+ - R+S+: 6,6 (F=2,81; p<10⁻³); R-S+ - R+S-: 15,9 (F=6,78; p<10⁻⁶); R-S- - R±S±: 18,6 (F=2,95; p<10⁻³); R-S- - R+S±: 34,8 (F=6,79; p<10⁻⁶); R-S- - R+S+: 25,4 (F=4,84; p<10⁻⁶); R-S- - R+S-: 26,7 (F=5,08; p<10⁻⁶); R±S± - R+S±: 18,4 (F=4,93; p=10⁻⁶); R±S± - R+S+: 11,4 (F=2,94; p<10⁻³); R±S± - R+S-: 21,1 (F=5,45; p<10⁻⁶); R+S± - R+S+: 8,6 (F=3,18; p<10⁻⁴); R+S± - R+S-: 8,4 (F=3,10; p<10⁻⁴); R+S+ - R+S-: 10,9 (F=3,83; p<10⁻⁶).

Дискримінантна інформація, що міститься у відібраних 22 провісниках, конденсується у 6 канонічних дискримінантних радикалах. При цьому перший радикал містить 37,8% прогностичних можливостей, другий – 26,2%, третій – 15,9%, четвертий – 11,1%, п'ятий – 5,3%, шостий – 3,7%. Надалі знову обмежимося першими трьома радикалами, в яких зібрано 79,9% прогностичної інформації. Коефіцієнт канонічної кореляції між групами і першим радикалом становить 0,83 (Wilks' $\Lambda=0,026$; $\chi^2_{(132)}=387$; p<10⁻⁶), другим радикалом - 0,77 (Wilks' $\Lambda=0,083$; $\chi^2_{(105)}=265$; p<10⁻⁶), третім радикалом - 0,69 (Wilks' $\Lambda=0,206$; $\chi^2_{(80)}=168$; p<10⁻⁶), а долі дисперсії, пояснювані розподілом на групи, складають відповідно 0,68, 0,60 і 0,47.

Факторна структура першого радикалу формується навантаженнями від початкових рівнів вегетативної реактивності (r=0,60), індексу Тесленко (r=-0,37), ортостатичного індексу (r=0,60), алкалорезистентності шкіри (r=-0,17), її рН (r=-0,14), IgG (r=0,12). Другий радикал представлений стрес-індексом (r=0,62), а також загальною слабкістю (r=-0,19), натуральними кілерами (r=0,14) і лівосторонньою мастопатією (r=0,11). Третій радикал містить інформацію як про вегетативні параметри: вегетативну реактивність (r=-0,33), індекс Тесленко (r=-0,22), ортостатичний індекс (r=0,21), стрес-індекс (r=-0,20), так і інші: алкалорезистентність (r=-0,25), загальну слабкість (r=0,23), настрій (r=-0,18), кортизолемію (r=0,16), кистоз правого яйника (r=-0,15) та одутлість (r=0,14).

Візуалізація індивідуальних величин у інформаційному просторі перших двох радикалів провісників (рис. 6.13) засвідчує більш-менш чітку відмежованість лише двох груп-кластерів.

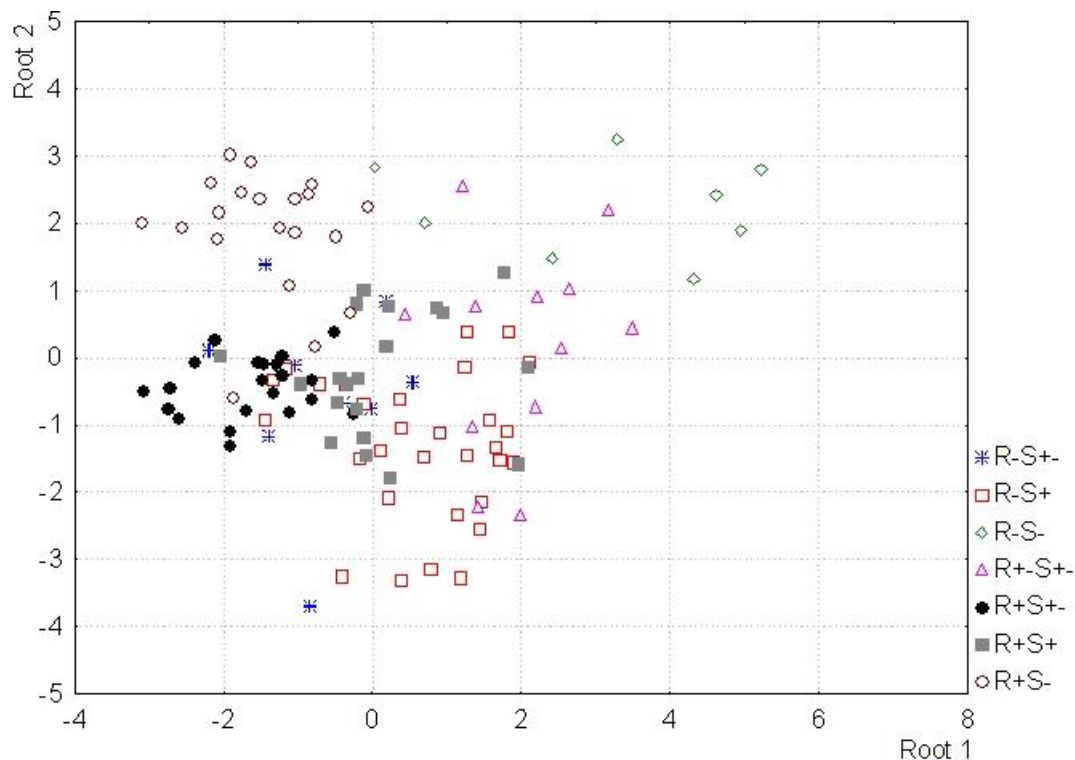


Рис. 6.13. Індивідуальні нестандартизовані величини перших двох канонічних радикалів провісників вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса

Зокрема, жінки, підлеглі ефекту R+S-, характеризуються мінімальними величинами першого радикалу (центроїд: -1,42) в поєднанні з максимальними величинами другого радикалу (центроїд: +1,89), що відображує поєднання у них до бальнеотерапії мінімальної вегетативної реактивності і

максимального стрес-індексу, рівні яких після бальнеотерапії підвищуються та знижуються відповідно. З іншого боку, ефекту R-S- передують максимальні величини як першого (центроїд: +3,19), так і другого (центроїд: +3,19) радикалів, які відображають початково максимальні рівні обидвох параметрів вегетативної регуляції, які під впливом БАВН знижуються.

Інші кластери відрізняються один від одного лише за центроїдами своїх радикалів, а їх розмежування у 3D-просторі вельми чітке (рис. 6.14).

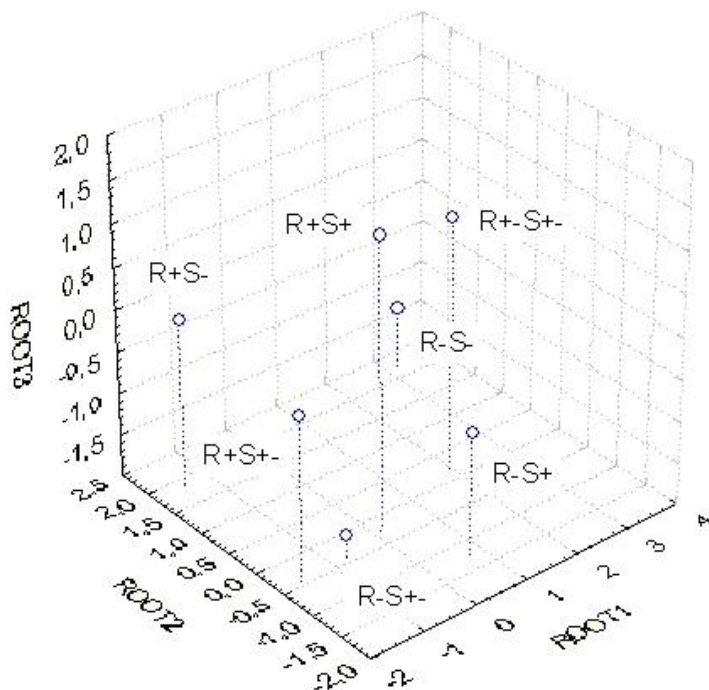


Рис. 6.14. Середньогрупові нестандартизовані величини перших трьох канонічних радикалів провідників вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса

Кінцева мета – ретроспективне прогнозування варіанту вегетотропного ефекту БАВН для конкретної особи – може бути досягнена шляхом обчислення семи класифікуючих дискримінантних функцій (знаходження суми добутків індивідуальних величин провідників на коефіцієнти класифікуючих функцій – CoeCF – з їх константами – ConCF). Нагадаємо, що особа відноситься до групи із максимальним значенням функції.

Точність прогнозу ефекту R-S± становить 70,0% (3 помилки на 10 осіб), R-S+ - 73,3% (8 помилок на 30 осіб), R-S- 75,0% (2 помилки на 8 осіб), R±S± - 75,0% (3 помилки на 12 осіб), R+S± - 77,3% (5 помилок на 22 особи), R+S+ - 80,0% (4 помилки на 20 осіб), R+S- - 85,0% (3 помилки на 20 осіб). Загальна точність прогнозу сумісних змін під впливом БАВН вегетативної реактивності і стрес-індексу – 77,0%, тобто нижча від точності прогнозу змін лише вегетативної реактивності (91,8%) чи стрес-індексу (89,3%), проте вельми висока порівняно з ймовірністю випадкового прогнозування 7 варіантів – 14,3%.

РЕЗЮМЕ

1. Показано, що у жінок репродуктивного віку з гіперплазією щитовидної залози в поєднанні з хронічною ендокринно-гінекологічною патологією курс питної бальнеотерапії біоактивною водою Нафтуса викликає 7 варіантів вегетотропних ефектів, оцінених за змінами стрес-індексу Баєвського і вегетативної реактивності.

2. Виявлено значний канонічний кореляційний зв'язок між початковим вегетативним статусом – з одного боку, і ендокринним та імунним статусами – з іншого боку ($R=0,58$). Між вегетотропними і ендокринно-імунними ефектами бальнеотерапії канонічна кореляція теж значна ($R=0,61$), а між вегетотропними і клінічними ефектами – помірною ($R=0,37$).

3. Методом дискримінантного аналізу виявлено вегетативні, ендокринні, імунні і клінічні показники, зміни котрих характерні для всіх 7 варіантів вегетотропних ефектів, а також відібрані 22 початкові показники, за сукупністю котрих той чи інший варіант вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса прогнозується з точністю 70-85% за загальної точності прогнозу 77%.

РОЗДІЛ 7

КУРСОВІ ЕФЕКТИ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ НА ВЕГЕТАТИВНИЙ ГОМЕОСТАЗ ТА СУПУТНІ ЗМІНИ ТИРОЇДНИХ, МЕТАБОЛІЧНИХ І ГЕМОДИНАМІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ У ЖІНОК, ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ

Under a clinical physiological observations were 30 women by age 32-59 years with chronic stoneless cholecystitis in the phase of remission in combination with hyperplasia of thyroid gland. At a receipt estimated the state of the vegetative regulation by the method heart rate variability (HRV) [1-3,19,20,27], using a hardwarily-programmatic complex "КардіоЛаб+ВСП" ("ХАІ-МЕДИКА", Kharkiv). Then determined content in plasma of blood of parameters of thyroide status: thyroxine, triiodo-thyronine and thyrotropic hormone (by the ELISA method with the use of analyzer "Tecan" from Oesterreich and corresponding sets of reagents from JSC "Алкор Био", StPb, RF); lipide spectrum of plasma: total cholesterol (by a direct method after the classic reaction by Zlatkis-Zack) and content of him in composition of α -lipoproteins (by the enzyme method by Hiller G. [1987] after precipitation of not α -lipoproteins; prae- β -lipoproteins (expected by the level of triacylglycerides, by a certain meta-periodate method); β -lipoproteins (expected by a difference between a total cholesterol and cholesterol in composition α -and prae- β -lipoproteins) and total not α -lipoproteins by method Burstein-Samai. In the same portion plasma determined level of uric acid (by a uricase method), calcium (by a reaction with arsenazo III), magnesium (by a reaction with colgamite), phosphates (by a phosphate-molibdate method), chloride (by a mercurial-rodanide method), both in plasma and erythrocytes determined level of sodium and potassium (by the method of flaming photometry) according to instructions [Горячковский А.М., 1998] with the use of analyzers "Reflotron" (BRD), "Pointe-180" (USA), "СФ-46" ПФМУ 4.2 (URSS) and corresponding sets of reagents. In the suspension of shades of erythrocytes determined activity of Na,K-, Ca- and Mg-ATPases - by the increase of inorganic phosphates in the supernatant of corresponding environments of incubation, as it is described by Makarenko E.V. [1987]. The parameters of haemodynamic estimated by echocardiography method in M-regime ("Toshiba-140A", Japan) [Schiller N., Осипов М.А., 1993]. The physical working capacity (PWC₁₅₀) estimated by submaximal (first loading 0,5 W/kg and second loading 1,5 W/kg) veloergometric test ("Tunturi", Finland).

After the three-week course of drink of BAWN (3 ml/kg, temperature of 18-20°C, before 60 min to the meal three times daily) the transferred tests repeated.

7.1. Factor analysis of information pool

A factor analysis is applied by us with the purpose of reduction of number of variables (reductions of data) determination of structure of intercommunications between variables, id est their classifications. From the row of methods of factor analysis the analysis of principal components (PC) is involved. It is considered that for the study of factor structure of the investigated field it is possible to be limited to consideration of such amount of PC, the total contribution of which to general dispersion of weekend of data exceeds 2/3. Other approach for determining the amount of PC is application of criteria of Kaiser (eigevalue $\lambda > 1$) and Cattell (after maximal deceleration of size of eigevalue, traced graphicly) [Kim J.O., Mueller Ch.W., 1989]. On all criteria, it appeared the optimal number of PC 8 (Table 7.1).

Table 7.1. Factor analysis. Eigenvalues. Extraction: Principal components

| N | Eigen-value | % total Variance | Cumulated Eigenvalue | Cumul. % | Cano-nical R |
|---|-------------|------------------|----------------------|----------|--------------|
| 1 | 17,6 | 27,4 | 17,57 | 27,4 | 0,97 |
| 2 | 7,63 | 11,9 | 25,20 | 39,4 | 0,94 |
| 3 | 5,19 | 8,1 | 30,39 | 47,5 | 0,92 |
| 4 | 5,07 | 7,9 | 35,46 | 55,4 | 0,91 |
| 5 | 4,47 | 7,0 | 39,93 | 62,4 | 0,90 |
| 6 | 3,53 | 5,5 | 43,46 | 67,9 | 0,88 |
| 7 | 2,80 | 4,4 | 46,26 | 72,3 | 0,86 |
| 8 | 2,54 | 4,0 | 48,80 | 76,3 | 0,85 |

For achievement of more simple interpretation of decisions used, as known, conception of oblique (unortogonal) factors, which enables better to present the clusters of variables without abandonment from ortogonal (independences) of factors. Therefore after determination of clusters variable rotary presses of axes within the limits of clusters by us the calculation of correlations was conducted between the found oblique factors. Results, presented in a table. 7.2, testify for mutual independence of factors: the modules of coefficients

of correlation are in an interval $0,01 \div 0,29$ (with one coefficient 0,39 only), id est the ortogonality of factors is practically kept.

Table 7.2. Correlations between oblique factors (Clusters of variables with unique loadings)

| F | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|---|-------------|-------------|-------------|-------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 1 | 1,00 | | | | | | | |
| 2 | 0,26 | 1,00 | | | | | | |
| 3 | 0,01 | 0,09 | 1,00 | | | | | |
| 4 | 0,16 | 0,05 | 0,04 | 1,00 | | | | |
| 5 | -0,02 | 0,20 | 0,11 | 0,11 | 1,00 | | | |
| 6 | 0,12 | 0,11 | 0,29 | 0,17 | 0,19 | 1,00 | | |
| 7 | -0,39 | -0,14 | 0,12 | 0,05 | -0,02 | 0,04 | 1,00 | |
| 8 | 0,17 | 0,22 | -0,16 | -0,21 | 0,13 | -0,06 | -0,22 | 1,00 |

With the purpose of being of matrix of factor reflection, the nearest to the simplest ideal structure, procedure of ortogonal rotary press is conducted by the methods of quartimax, varimax i equamax. We are choose the method of equamax, which combines properties of two first.

Evidently (Table. 7.3), that first PC explains the maximal part of changeability of the informative field and can be interpreted as the changes of vegetative (autonomic) regulation of haemodynamic. It is important, that maximal factor loadings gives stress index by Baevskiy as the integral marker of autonomic regulation and contractility index by Popovych as the integral marker of contractile activity of myocard [Попович І.Л. та ін., 2005].

Table 7.3. Factor Loadings (Equamax normalized). Clusters of loadings, those determine the oblique factors for hierarchical analysis changes of parameters

| Changes in Variables | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 | F6 | F7 | F8 |
|---|--------------|--------------|--------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Stress index Baevskiy | ,959 | | | | | | | |
| Contractility index | ,953 | | | | | | | |
| Index of vegetative balance | ,940 | | | | | | | |
| Amplitude of moda | ,929 | | | | | | | |
| Variative swing | -,895 | | | | | | | |
| Cardiac output | ,888 | | | | | | | |
| Type of circulation | ,873 | | | -,307 | | | | |
| Index adequacy of regulation | ,864 | | | | | | -,331 | |
| Shock volume | ,854 | | | | | ,262 | ,259 | |
| Ejection fraction | ,850 | | | -,410 | | | | |
| Enddiastolic volume | ,847 | | | | | ,258 | ,308 | |
| Vegetative index of rhythm | ,830 | | | | | -,325 | | |
| HRV Triangulary Index | -,824 | | | -,274 | | | | |
| General resistance of periferal vessels | -,818 | | | ,433 | | | | |
| SDNN | -,789 | | | | ,369 | | | |
| Total power HRV | -,701 | | | | ,493 | | | |
| pNN 50 | -,639 | -,536 | | | | | | |
| RMSSD | -,613 | -,528 | | | | | ,301 | |
| Chloride | ,566 | | | | | | ,265 | ,274 |
| HF HRV | -,564 | -,549 | ,289 | | -,345 | | | |
| Thyroxine | | ,824 | | | | | | |
| Triiod-thyronine | | ,820 | | | | | | |
| LF/HF | | ,805 | | | | | | |
| HDL cholesterol | | ,770 | | | | | | |
| LFnorm HRV | ,397 | ,753 | | | ,331 | | | |
| HF% HRV | -,400 | -,650 | ,264 | | -,404 | | | |
| LF% HRV | ,450 | ,586 | ,496 | | | | | |
| LF HRV | | ,531 | ,431 | | | | | |
| LDL cholesterol | | -,517 | ,417 | | | ,394 | | |
| Na,K-ATPase | | -,320 | ,313 | | | | | ,293 |
| VLF% HRV | | | -,834 | | | | | |
| Potassium of erythrocytes | | | ,714 | | | | | -,483 |
| Phosphates | | | ,528 | | ,429 | | ,425 | |
| Thyrotropic hormone | | | -,456 | ,311 | | | | |
| Potassium | | | ,437 | | | ,308 | | -,346 |

| | | | | | | | | |
|----------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|-------------|--------------|
| Mean blood pressure | ,446 | | | ,827 | | | | |
| Systolic blood pressure | ,282 | | | ,754 | | | | |
| Endsystolic volume | -,528 | | | ,718 | | | | |
| Diastolic blood pressure | ,518 | | | ,710 | | | | |
| Working Mean blood pressure | | | | | ,824 | | | |
| Working Systolic blood pressure | | | | | ,781 | | | |
| Working Diastolic blood pressure | | | | | ,700 | | | |
| VLF HRV | -,386 | | -,487 | | ,613 | | | |
| Physical Working Capacity | | | | | | ,751 | | |
| Working Heart Rate | | | | | | -,688 | | |
| Ejection time | | | | | | ,676 | ,490 | |
| Sodium | | | | | | ,660 | | -,322 |
| Sodium of erythrocytes | | | ,326 | | | ,633 | | |
| Mg-ATPase | | | | | | -,528 | | |
| Calcium | | | ,382 | | | ,520 | ,345 | -,313 |
| Moda HRV | -,313 | | | | | | ,745 | |
| Magnesium | | | | | | -,329 | ,628 | |
| Ca-ATPase | -,314 | | ,260 | | | | ,403 | |
| Uric acid | | | | | | | | -,722 |
| VLDL cholesterol | | ,270 | | | | | | ,675 |
| Not α -Lipoproteines | | | ,440 | -,411 | | | -,342 | ,448 |
| Explained Variance | 16,8 | 6,97 | 4,50 | 4,63 | 5,21 | 4,38 | 3,39 | 2,89 |
| Prp.Total | 0,26 | 0,11 | 0,07 | 0,07 | 0,08 | 0,07 | 0,05 | 0,045 |

Second PC characterizes influence of thyroide hormones and autonomic regulation on HDL cholesterol level and Na,K-ATPase activity.

According to various authors, the power VLF component (range 0,04÷0,003 Hz) HRV reflects humoral regulation (renin-angiotensin-aldosterone system, circulating catecholamines), cerebral ergotropic effects on subordinate level, the state of neuro-humoral and levels of metabolic regulation and can be used as a reliable marker of the degree of autonomous communication (segmental) levels of suprasedgmental regulation of blood circulation, including the pituitary-hypothalamic and cortical levels [Баевский Р.М. и др., 2001; Михайлов В.М., 2000]. Other authors [Коркушко О.В. и др., 2005,2009] link PSD of VLF with sympathetic activity. There is speculation that the formation of oscillation in the range of 0,007÷0,003 Hz associated with the activity of the hypothalamic centers suprasedgmentary autonomic regulation that generate rhythms transmitted to the heart via the sympathetic nervous system. Assume the relationship VLF rhythms of thermoregulation, asked hypothalamus. Discovered rhythms associated with oscillation blood level of renin (0,04 Hz), epinephrine (0,025 Hz), norepinephrine (0,002 Hz), 17-OCS (0,0019 Hz) [17]. Thus, third PC is interpreted as autonomic and hormonal influence on exchange of potassium and phosphates.

Fourth PC characterizes changes of basal blood pressure with participation of Na,K-ATPase, intracellular sodium and extracellular calcium.

Fifth PC characterizes autonomic regulation changes of blood pressure during veloergometric test.

Sixth PC represents the physical working capacity, calculated by parameters of veloergometric test, as well as parameters of exchange of electrolytes participating in regulation of haemodynamic [Попович І.Л. та ін., 2005].

Seventh PC is constrained, from one side, with parameters of HRV and hemodynamic, and from other - with parameters of exchange of calcium, magnesium, chloride and phosphates.

Finally, eighth PC combines changes content in blood of uric acid, VLDL cholesterol and electrolytes.

Pays attention on itself, that content in plasma of not α -Lipoproteines, as well as, potassium, phosphates Ca-ATPase and Na,K-ATPase activity any is closely unconnected with any PC, carrying out here the minimum loading on 3-4 among them.

Thus, to 3/4 informations about changes of 56 vegetative, thyroide, metabolic and haemodynamic parameters can be condensated in eight principal components.

Than from matrix for oblique factors picked out great number of ortogonal factors dividing changeability of variabls on related to general variance (Secondary factors) and on separate variances related to clusters or similar variabls (Primary factors).

It is educed (table. 7.4) that exist two groups of parameters influenced by two hypothetical general factors are not measured directly. The first general factor (S 1) influences on 17 parameters of vegetative regulation, 3 thyroide, 7 hemodynamic and 6 metabolic parameters. The second general factor (S 2) has the maximal loading from changes parameters of exchanges of electrolytes. This general factor unites also changes parameters of

veloergometric test and hemodynamic. Thus, due to a factor analysis it was succeeded to educe 2 independent clusters of parameters, bound by inter se causal functional connections.

Table 7.4. Secondary (S) and Primary (P) Factor Loadings

| Changes for variables | S 1 | S 2 | P 1 | P 2 | P 3 | P 4 | P 5 | P 6 | P 7 | P 8 |
|---|--------------|--------------|--------------|-------------|--------------|-------------|-------------|--------------|-------------|-------|
| Index adequacy of regulation | ,548 | ,139 | ,714 | -,023 | ,159 | ,101 | -,158 | -,043 | -,204 | ,036 |
| Moda HRV | -,525 | -,013 | -,179 | -,004 | ,055 | -,087 | -,084 | -,037 | ,619 | -,032 |
| RMSSD | -,521 | -,208 | -,466 | -,409 | ,093 | ,094 | -,101 | -,066 | ,186 | ,212 |
| pNN 50 | -,513 | -,185 | -,496 | -,421 | ,162 | ,160 | -,161 | -,062 | ,095 | ,204 |
| HF HRV | -,493 | -,175 | -,427 | -,439 | ,299 | ,091 | -,293 | -,050 | ,077 | ,216 |
| HF% HRV | -,490 | -,160 | -,266 | -,543 | ,270 | ,113 | -,354 | -,013 | ,102 | ,148 |
| Stress index Baevskiy | ,466 | ,141 | ,829 | -,036 | ,037 | ,110 | ,006 | -,156 | -,038 | -,127 |
| Cardiac output | ,466 | ,115 | ,760 | -,142 | -,041 | -,158 | ,002 | ,189 | ,093 | ,159 |
| LFnorm HRV | ,456 | ,317 | ,259 | ,635 | -,014 | -,026 | ,263 | ,009 | -,115 | -,215 |
| Amplitude of moda | ,437 | ,219 | ,801 | ,072 | ,149 | ,031 | -,139 | -,023 | ,059 | -,077 |
| LF/HF | ,436 | ,249 | ,146 | ,699 | ,226 | -,040 | ,063 | -,120 | -,079 | -,003 |
| Type of circulation | ,425 | ,069 | ,759 | -,040 | -,038 | -,315 | -,083 | ,159 | ,128 | ,050 |
| Vegetative index of rhythm | ,405 | ,003 | ,726 | -,231 | ,057 | ,203 | ,050 | -,331 | -,130 | -,041 |
| HRV Triangular Index | -,402 | -,144 | -,710 | -,099 | ,223 | -,254 | ,079 | ,032 | -,048 | ,163 |
| General resistance of periferal vessels | -,387 | -,083 | -,712 | -,017 | ,003 | ,444 | -,018 | -,126 | -,057 | ,123 |
| Contractility index | ,386 | ,116 | ,845 | -,134 | ,050 | ,127 | -,013 | -,176 | ,072 | -,076 |
| Index of vegetative balance | ,370 | ,135 | ,834 | -,102 | ,106 | ,139 | ,002 | -,229 | ,069 | -,113 |
| VLDL cholesterol | ,368 | -,179 | -,115 | ,223 | -,066 | -,019 | ,046 | -,125 | -,057 | ,585 |
| Magnesium | -,368 | -,179 | -,123 | -,121 | -,146 | ,142 | ,074 | -,283 | ,548 | ,162 |
| LF% HRV | ,363 | ,326 | ,333 | ,484 | ,450 | ,088 | -,228 | -,081 | -,111 | -,096 |
| Ejection fraction | ,337 | ,049 | ,759 | -,050 | -,119 | -,416 | ,022 | ,160 | ,274 | ,006 |
| Shock volume | ,321 | ,162 | ,759 | -,080 | -,079 | -,248 | ,068 | ,218 | ,330 | ,069 |
| Uric acid | -,321 | ,019 | -,163 | ,032 | -,037 | ,160 | -,080 | -,148 | -,194 | -,655 |
| Variative swing | -,305 | -,116 | -,808 | ,156 | ,047 | -,170 | -,148 | ,232 | -,120 | ,173 |
| Triiod-thyronine | ,302 | ,153 | -,001 | ,749 | -,163 | ,104 | -,085 | ,033 | ,123 | ,058 |
| Ca-ATPase | -,301 | ,087 | -,244 | -,010 | ,227 | ,162 | -,152 | ,040 | ,326 | ,213 |
| Endsystolic volume | -,289 | ,153 | -,466 | ,036 | ,176 | ,692 | ,010 | -,195 | -,128 | -,081 |
| SDNN | -,262 | -,075 | -,714 | ,122 | -,067 | -,168 | ,395 | ,064 | ,063 | ,224 |
| Chloride | ,258 | ,111 | ,492 | ,081 | -,002 | -,087 | -,200 | ,181 | ,322 | ,230 |
| Nota-Lipoproteines | ,236 | -,027 | ,005 | -,211 | ,457 | -,405 | -,009 | ,130 | -,284 | ,398 |
| Thyroxine | ,233 | ,053 | -,122 | ,777 | -,037 | ,046 | -,120 | -,135 | ,195 | ,185 |
| Total power HRV | -,187 | -,049 | -,647 | ,073 | -,107 | -,094 | ,511 | ,050 | ,029 | ,252 |
| Thyrotropic hormone | ,179 | -,116 | ,070 | ,030 | -,423 | ,331 | ,016 | -,054 | ,034 | ,188 |
| Sodium | ,109 | ,477 | ,154 | ,167 | ,000 | ,004 | ,143 | ,547 | -,080 | -,304 |
| Potassium of erythrocytes | -,163 | ,464 | ,215 | ,026 | ,613 | ,038 | ,089 | -,008 | ,069 | -,411 |
| Calcium | -,112 | ,419 | ,195 | ,146 | -,109 | ,314 | -,131 | ,424 | ,298 | -,255 |
| Mg-ATPase | -,103 | -,373 | -,147 | -,180 | -,172 | ,031 | ,100 | -,439 | -,071 | ,024 |
| Mean blood pressure | ,123 | ,364 | ,388 | -,067 | ,002 | ,771 | ,050 | -,013 | ,142 | -,004 |
| Potassium | -,070 | ,347 | ,111 | ,059 | ,364 | -,282 | ,168 | ,228 | ,014 | -,302 |
| Diastolic blood pressure | ,213 | ,342 | ,438 | ,056 | -,090 | ,658 | -,033 | ,079 | ,199 | ,055 |
| Sodium of erythrocytes | ,160 | ,338 | ,005 | ,030 | -,139 | ,274 | ,076 | ,552 | -,007 | ,191 |
| Working Mean blood pressure | ,125 | ,323 | ,110 | ,003 | ,036 | ,063 | ,775 | ,015 | ,056 | -,032 |
| Phosphates | -,095 | ,317 | ,067 | ,023 | ,461 | ,172 | ,393 | -,195 | ,387 | ,193 |
| Working Systolic blood pressure | -,060 | ,300 | ,015 | -,082 | ,128 | ,074 | ,745 | -,049 | ,148 | -,052 |
| Physical Working Capacity | ,002 | ,294 | -,144 | -,060 | ,083 | -,139 | -,040 | ,682 | -,173 | ,009 |
| Working Diastolic blood pressure | ,217 | ,287 | ,143 | ,060 | -,025 | ,058 | ,650 | ,056 | -,021 | -,017 |
| Enddiastolic volume | ,277 | ,278 | ,755 | -,086 | -,018 | ,005 | ,092 | ,189 | ,363 | ,051 |
| Systolic blood pressure | -,016 | ,265 | ,266 | -,237 | ,097 | ,713 | ,166 | -,191 | ,014 | -,123 |
| VLF% HRV | ,074 | -,265 | -,060 | ,068 | -,778 | -,203 | ,307 | ,105 | ,067 | -,045 |
| LDL cholesterol | -,097 | ,260 | ,161 | -,528 | ,360 | -,096 | ,152 | ,335 | -,143 | -,076 |
| LF HRV | ,133 | ,257 | -,193 | ,480 | ,387 | -,070 | ,090 | ,012 | -,023 | ,115 |
| Working Heart Rate | ,047 | -,238 | ,044 | ,261 | ,030 | ,089 | -,065 | -,633 | ,095 | -,010 |
| Ejection time | -,160 | ,203 | -,129 | ,038 | -,183 | -,239 | ,104 | ,630 | ,441 | ,214 |
| HDL cholesterol | ,073 | ,199 | -,046 | ,735 | ,097 | ,010 | -,184 | -,045 | ,231 | -,105 |
| Na,K-ATPase | -,062 | -,112 | ,059 | -,296 | -,155 | ,330 | -,050 | -,072 | ,195 | ,296 |
| VLF HRV | ,044 | -,073 | -,389 | ,196 | -,470 | -,142 | ,622 | ,090 | -,010 | ,100 |

7.2. Variantes of vegetotropic effect of BAWN

As expected, after the completion of drinking BAWN autonomic regulation parameters in various women varied in different ways. In particular (Table 7.5), the integral parameter autonomic regulation - stress-index Baevisky - in 10 women declined by 41%, indicating that for vagotonic vegetotropic effect of BAWN. In 9 women significant changes stress-index not found (neutral vegetotropic effect), and in 11 patients stated sympathotonic vegetotropic effect, as evidenced by an increase in stress-index by 74%.

Table 7.5. Parameters Baeviskiy HRV before and after drinking BAWN and their direct differences. Significantly changes marked #

| Variables | Effects | Vagotonic (10) | | | Neutral (9) | | | Sympathotonic (11) | | |
|--|---------|----------------|-------|------------------|-------------|-------|------|--------------------|-------|------------------|
| | Params | Before | After | Δ | Before | After | Δ | Before | After | Δ |
| Stress index Baeviskiy, (AMo/2•Mo•ΔX), units | X | 128 | 75 | -53 | 116 | 111 | -5 | 72 | 125 | +53 |
| | ±m | 15 | 9 | 15 [#] | 11 | 12 | 3 | 9 | 17 | 10 [#] |
| Amplitude of moda (AMo), % | X | 43,5 | 33,4 | -10,1 | 45,6 | 43,2 | -2,3 | 33,5 | 39,8 | +6,3 |
| | ±m | 1,6 | 2,8 | 2,1 [#] | 1,3 | 2,0 | 1,4 | 2,2 | 2,6 | 2,0 [#] |
| Variative swing (ΔX), ms | X | 204 | 263 | +59 | 231 | 224 | -7 | 273 | 209 | -64 |
| | ±m | 11 | 12 | 14 [#] | 12 | 11 | 5 | 10 | 14 | 9 [#] |
| Moda (Mo), ms | X | 898 | 907 | -9 | 895 | 910 | +15 | 921 | 848 | -73 |
| | ±m | 52 | 58 | 24 | 35 | 24 | 22 | 55 | 45 | 37 |
| Index of vegetative balance (AMo/ΔX), units | X | 221 | 137 | -86 | 203 | 198 | -5 | 127 | 203 | +76 |
| | ±m | 17 | 17 | 15 [#] | 14 | 16 | 7 | 12 | 21 | 15 [#] |
| Vegetative index of rhythm (1/Mo•ΔX), units | X | 5,8 | 4,4 | -1,4 | 5,0 | 5,1 | +0,1 | 4,2 | 6,1 | +1,9 |
| | ±m | 0,5 | 0,3 | 0,5 [#] | 0,4 | 0,4 | 0,1 | 0,3 | 0,5 | 0,3 [#] |
| Index adequacy of regulation (AMo/Mo), units | X | 50 | 38 | -12 | 52 | 48 | -4 | 38 | 49 | +11 |
| | ±m | 4 | 4 | 4 [#] | 3 | 3 | 2 | 4 | 5 | 3 [#] |

Similar dynamics or lack thereof ascertained for other index' Baevisky: index of vegetative balance, vegetative index of rhythm and index adequacy of regulation. This vagotonic vegetotropic effect is a consequence of reduced marker of sympathetic tone amplitude of moda 23% combined with an increase in parasympathetic tone marker variative swing by 29% in the absence of changes moda. Conversely, sympathotonic vegetotropic effect is a consequence of increasing AMo by 19% and reciprocal decrease in ΔX 23%, and the tendency to sympathotonic shift of moda by 8%. The reciprocity of autonomic regulation has long been known [Henning R.J. et al., 1991; McGrattan P.A. et al., 1987].

Similarly, but somewhat less clearly change under the influence of BAWN and temporal indicators (Time Domain Methods) HRV (Table 7.6).

Table 7.6. Temporal HRV indices before and after drinking BAWN and their direct differences

| Variables | Effects | Vagotonic (10) | | | Neutral (9) | | | Sympathotonic (11) | | |
|-----------------------|---------|----------------|-------|------------------|-------------|-------|------|--------------------|-------|------------------|
| | Params | Before | After | Δ | Before | After | Δ | Before | After | Δ |
| HRV TI, units | X | 10,1 | 14,1 | +4,0 | 10,6 | 10,1 | -0,6 | 13,9 | 11,0 | -2,9 |
| | ±m | 0,7 | 1,2 | 1,2 [#] | 0,4 | 0,6 | 0,5 | 1,1 | 0,8 | 0,5 [#] |
| SDNN, ms | X | 47 | 60 | +13 | 45 | 50 | +5 | 61 | 51 | -10 |
| | ±m | 3 | 4 | 4 [#] | 2 | 3 | 3 | 4 | 6 | 4 [#] |
| RMSSD, ms | X | 25 | 41 | +17 | 25 | 30 | +4 | 35 | 25 | -10 |
| | ±m | 4 | 8 | 7 [#] | 2 | 3 | 3 | 5 | 3 | 5 [#] |
| pNN ₅₀ , % | X | 3,4 | 21,1 | +17,7 | 5,2 | 8,7 | +3,6 | 14,9 | 6,0 | -8,8 |
| | ±m | 0,8 | 7,9 | 7,4 [#] | 1,5 | 2,1 | 2,1 | 2,5 | 1,8 | 4,8 |

In particular, triangular index (HRV TI) in vagotonic effect is increased by 40%, while sympathotonic effect is reduced by 21%. The standart deviation of all NN intervals (SDNN), the square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals (RMSSD) and the percent of interval differences of successive NN intervals greater then 50 ms (pNN₅₀) increased by 28%, 68% and 420% with vagotonic effect and reduced by 16%, 29% and 59% at sympathotonic effect of BAWN. When neutral vegetotropic effect changes in these parameters unreliable.

Among the spectral parameters (Frequency Domain Methods) HRV (Table 7.7) clear reciprocal changes in alternative vegetotropic effects, as well as their absence in neutral vegetotropic effect relation is found relative (% of total) power spectral density (PSD) of high-frequency (HF, range 0,4-0,15 Hz) and low-frequency (LF, range 0,15-0,04 Hz) components of HRV, and, of course, LF/HF ratio and LFnorm. Among the absolute (in ms²) PSD this provision applies only to HF component. However, both relative and absolute PSD of very low

frequency (VLF, range 0,04÷0,003 Hz) component is significantly increased in neutral vegetotropic effect and does not change when alternative vegetotropic effects.

Table 7.7. Spectral HRV parameters before and after drinking BAWN and their direct differences

| Variables | Effects | Vagotonic (10) | | | Neutral (9) | | | Sympathotonic (11) | | |
|-----------------------------------|---------|----------------|-------|------------------|-------------|-------|------------------|--------------------|-------|------------------|
| | Params | Before | After | Δ | Before | After | Δ | Before | After | Δ |
| HF, ms ² | X | 273 | 1352 | +1080 | 255 | 275 | +20 | 773 | 238 | -535 |
| | ±m | 57 | 431 | 396 [#] | 38 | 38 | 43 | 269 | 37 | 252 [#] |
| LF, ms ² | X | 1152 | 1002 | -150 | 1074 | 986 | -88 | 1418 | 1162 | -256 |
| | ±m | 191 | 111 | 220 | 170 | 182 | 187 | 260 | 141 | 165 |
| VLF, ms ² | X | 1042 | 1642 | +600 | 658 | 1197 | +539 | 1999 | 1725 | -274 |
| | ±m | 212 | 468 | 419 | 84 | 150 | 184 [#] | 421 | 706 | 608 |
| Total power (TP), ms ² | X | 2446 | 3997 | +1531 | 1986 | 2458 | +471 | 4190 | 3125 | -1065 |
| | ±m | 286 | 432 | 502 [#] | 170 | 263 | 268 | 475 | 789 | 661 |
| HF, % | X | 11 | 32 | +21 | 14 | 12 | -2 | 18 | 9 | -9 |
| | ±m | 2 | 9 | 9 [#] | 2 | 2 | 3 | 6 | 1 | 6 |
| LF, % | X | 48 | 29 | -19 | 51 | 38 | -13 | 35 | 47 | +12 |
| | ±m | 7 | 6 | 6 [#] | 6 | 5 | 6 [#] | 6 | 5 | 6 [#] |
| VLF, % | X | 41 | 39 | -2 | 35 | 50 | +15 | 47 | 44 | -3 |
| | ±m | 5 | 7 | 7 | 5 | 4 | 6 [#] | 6 | 5 | 7 |
| LF/HF | X | 5,6 | 2,5 | -3,1 | 5,1 | 4,0 | -1,2 | 4,0 | 5,7 | +1,7 |
| | ±m | 1,3 | 0,9 | 1,4 [#] | 1,1 | 0,9 | 1,3 | 1,1 | 0,8 | 0,6 [#] |
| LFnorm % | X | 77 | 55 | -23 | 78 | 76 | -2 | 69 | 83 | +14 |
| | ±m | 5 | 9 | 10 [#] | 5 | 4 | 6 | 7 | 2 | 6 [#] |

The screening of relationships between changes for spectral, on the one hand, and temporal and Baevskiy, on the other hand, parameters of HRV showed the following. Closely linked markers of vagale tone changes (Figures 7.1,7.2,7.3).

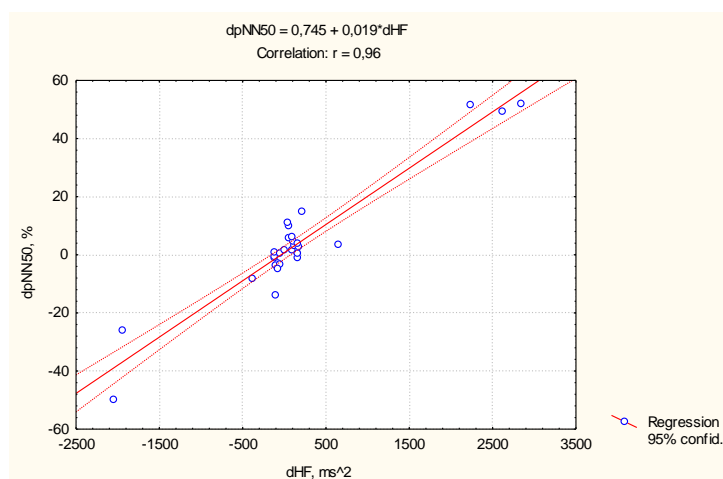


Figure 7.1. Correlation between changes for HF (axis of X) and pNN₅₀ (axis of Y) parameters of HRV

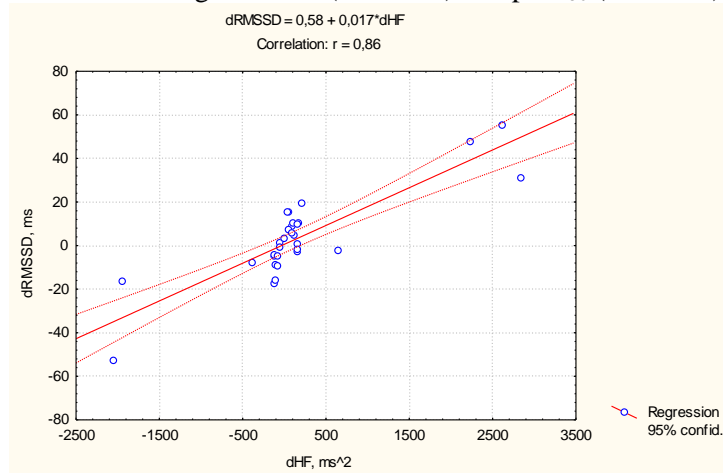


Figure 7.2. Correlation between changes for HF (axis of X) and RMSSD (axis of Y) parameters of HRV

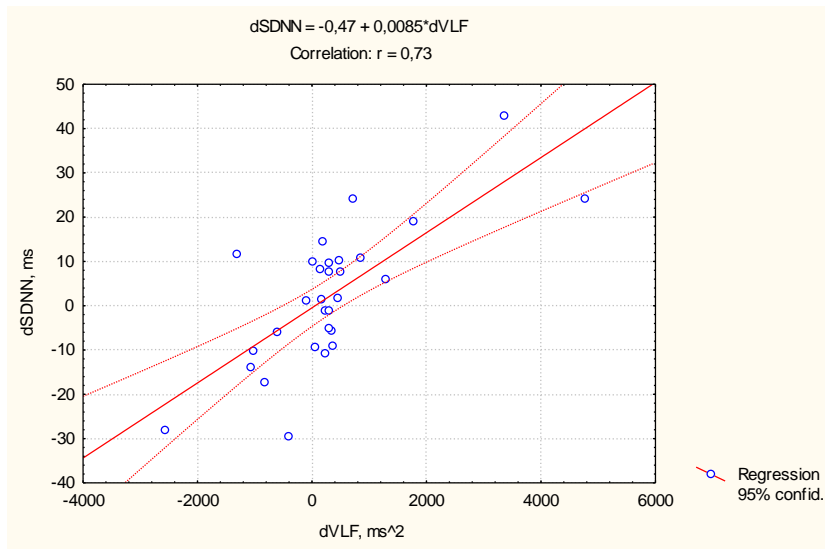


Figure 7.3. Correlation between changes for VLF (axis of X) and SDNN (axis of Y) parameters of HRV. However, the relationship between changes in markers of sympathetic tone weaker (Figure 7.4).

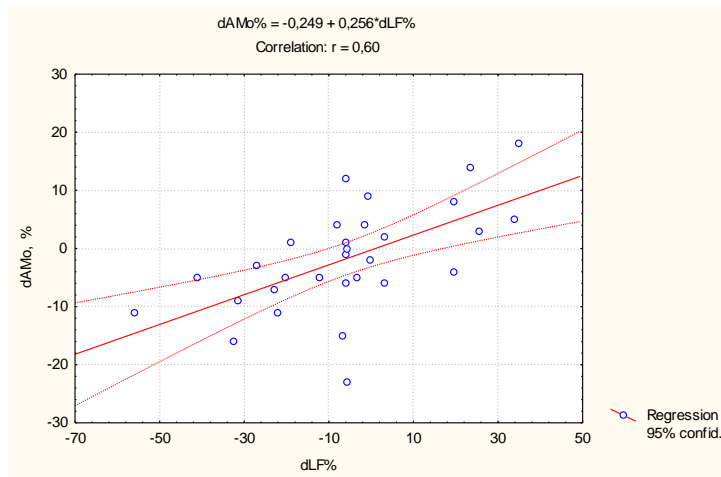


Figure 7.4. Correlation between changes for LF% (axis of X) and AMo (axis of Y) parameters of HRV

In general, relationships between changes for spectral, on the one hand, and temporal and Baevsky, on the other hand, parameters of HRV are very strong: $R=0,99$; $R^2=0,98$; $\chi^2_{(70)}=194$; $p<10^{-6}$ (Figure 7.5).

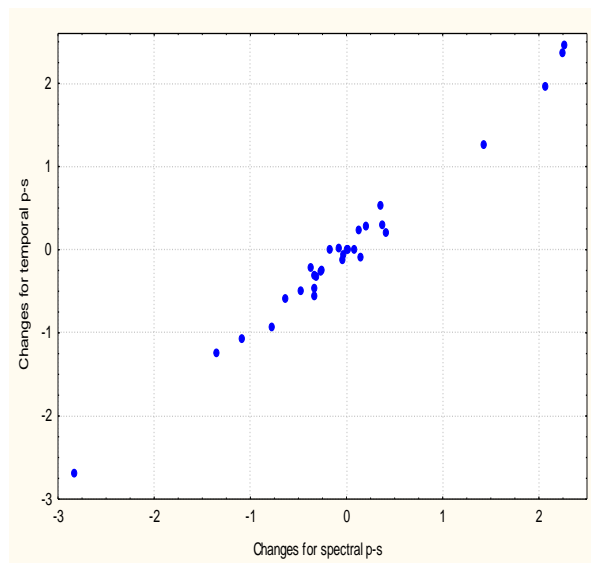


Figure 7.5. Canonical correlation between changes for spectral (axis of X) and temporal and Baevsky (axis of Y) parameters of HRV

This factor structure of spectral canonical root is represented by changes of PSD of HFa (r=0,85), HFr (r=0,72), LFr (r=-0,58), VLFa (r=0,25), also LFnorm (r=-0,70) and LF/HF (r=-0,45). Another root is formed from changes in factor loadings pNN₅₀ (r=0,91), RMSSD (r=0,89), AMo (r=-0,81), SDNN (r=0,76), HRV TI (r=0,71), ΔX (r=0,62) and Mo (r=0,35).

In order to identify the parameters which change specific to each of the three vegetotropic effects, was conducted discriminant analysis (method forward stepwise). The program is included in model 9 discriminant variables (Tables 7.8 and 7.9).

The discriminant information is condensed in two canonical roots. The major root, as evidenced by the structural coefficients for canonical variables (correlations variables - canonical roots), straight represents changes for sympathetic markers, but by inversely modulus represents markers of vagal tone. The minor root by inversely modulus represents changes for relative PSD of VLF component HRV.

Table 7.8. Discriminant Function Analysis Summary

Step 9, N of variables in model: 9; Grouping: Vegetotropic effects (Vagotonic, Neutral, Sympathotonic) Wilks' Lambda: 0,057; approx. F₍₁₈₎=6,70; p<10⁻⁶

| Discriminant variables changes | Wilks' Lambda | Partial Lambda | F-remove (2,19) | p-level | Tolerancy | 1-Toler. (R ²) |
|--------------------------------|---------------|----------------|-----------------|---------|-----------|----------------------------|
| d AMo/ΔX, units | 0,092 | 0,627 | 5,65 | 0,012 | 0,266 | 0,734 |
| d HF, % | 0,066 | 0,874 | 1,37 | 0,283 | 0,030 | 0,970 |
| d pNN ₅₀ , % | 0,093 | 0,614 | 5,96 | 0,010 | 0,031 | 0,969 |
| d TP, ms ² | 0,091 | 0,631 | 5,56 | 0,012 | 0,027 | 0,972 |
| d LF/HF | 0,066 | 0,876 | 1,34 | 0,284 | 0,249 | 0,751 |
| d VLF, ms ² | 0,108 | 0,532 | 8,36 | 0,002 | 0,015 | 0,985 |
| d VLF, % | 0,079 | 0,725 | 3,61 | 0,047 | 0,100 | 0,900 |
| d HF, ms ² | 0,075 | 0,762 | 2,97 | 0,075 | 0,024 | 0,976 |
| d 1/Mo•ΔX, units | 0,067 | 0,861 | 1,54 | 0,241 | 0,339 | 0,660 |

Table 7.9. Results of discriminant analysis of changes in parameters specific to different vegetotropic effects of bioactive water Naftussya

| Changes (d) for discriminant variables currently in the model | Parameters of Wilks' statistics | | | Coefficients for canonical variables | | | | Coefficients for classification functions of effects | | |
|---|--|------|------------------|--------------------------------------|---------------|----------------------|------------------------------|--|------------------------------|---------------------|
| | Λ | F | p< | Raw | | Structural | | Vago-tonic n=10 | Neutral n=9 | Sympa-thotonic n=11 |
| | | | | Root 1 | Root 2 | Root 1 | Root 2 | | | |
| d AMo/ΔX, units | 0,255 | 39,4 | 10 ⁻⁶ | 0,026 | -0,019 | 0,73 | 0,01 | -0,099 | 0,022 | 0,037 |
| d 1/Mo•ΔX, units | 0,057 | 6,70 | 10 ⁻⁶ | 0,016 | 0,714 | 0,55 | 0,08 | 1,261 | -0,627 | 1,328 |
| d LF/HF | 0,129 | 8,21 | 10 ⁻⁶ | 0,125 | 0,216 | 0,21 | 0,06 | -0,059 | -0,302 | 0,599 |
| d pNN ₅₀ , % | 0,168 | 12,0 | 10 ⁻⁶ | 0,106 | -0,232 | -0,29 | 0,01 | -0,601 | 0,317 | -0,032 |
| d HF, ms ² | 0,067 | 7,18 | 10 ⁻⁶ | -0,0001 | 0,005 | -0,29 | 0,09 | 0,010 | -0,004 | 0,009 |
| d TP, ms ² | 0,142 | 9,92 | 10 ⁻⁶ | -0,0012 | -0,0026 | -0,25 | -0,07 | -0,002 | 0,002 | -0,008 |
| d HF, % | 0,207 | 15,6 | 10 ⁻⁶ | -0,068 | 0,109 | -0,23 | 0,14 | 0,255 | -0,227 | -0,111 |
| d VLF, ms ² | 0,099 | 7,97 | 10 ⁻⁶ | 0,0015 | 0,005 | -0,09 | -0,07 | 0,005 | -0,005 | 0,013 |
| d VLF, % | 0,083 | 7,41 | 10 ⁻⁶ | -0,030 | -0,102 | -0,03 | -0,24 | -0,073 | 0,119 | -0,233 |
| | Constant | | | -0,063 | -0,622 | Constant | | -6,03 | -2,23 | -5,63 |
| Chi-square tests with successive roots removed | r ₁ [*] =0,92; Wilks' Λ=0,06; χ ² ₍₁₈₎ =66; p<10 ⁻⁶ | | | Means of canonical variables | | Root 1 76% | -2,77 ±0,37 | -0,03 ±0,28 | +2,54 ±0,29 | |
| | r ₂ [*] =0,79; Wilks' Λ=0,37; χ ² ₍₈₎ =23; p=0,004 | | | | | Root 2 24% | +0,82 ±0,37 | -1,88 ±0,28 | +0,79 ±0,29 | |

The calculation of values of individual unstandardized canonical scores of roots by summation the multiplications of individual variables on the raw coefficients for canonical variables plus constants (see Table 7.9) allows visualization all the women on the plane of the two roots (Figure 7.6).

It is seen that women, liable to vagotonic vegetotropic effect (V), localized in the negative zone (centroide:-2,77) axis of root 1. This reflects (Table 7.10) reduction in these values of sympathetic markers (AMo/ΔX, 1/Mo•ΔX, LF/HF) and increasing quantities of parasympathetic markers (pNN₅₀, TP, HFa, HFr). Instead sympathotonic vegetotropic effect (S) illustrated the placement of women in the positive zone (centroide:+2,54) axis of major root. Neutral vegetotropic effect (N) corresponds to the placement of women around zero (centroide:-0,03). However, along the axis of root 2 vegetotropic effects of alternative habitats overlap, whereas

neutral vegetotropic effect is illustrated lowest placing women, reflecting an increase of relative PSD of VLF component.

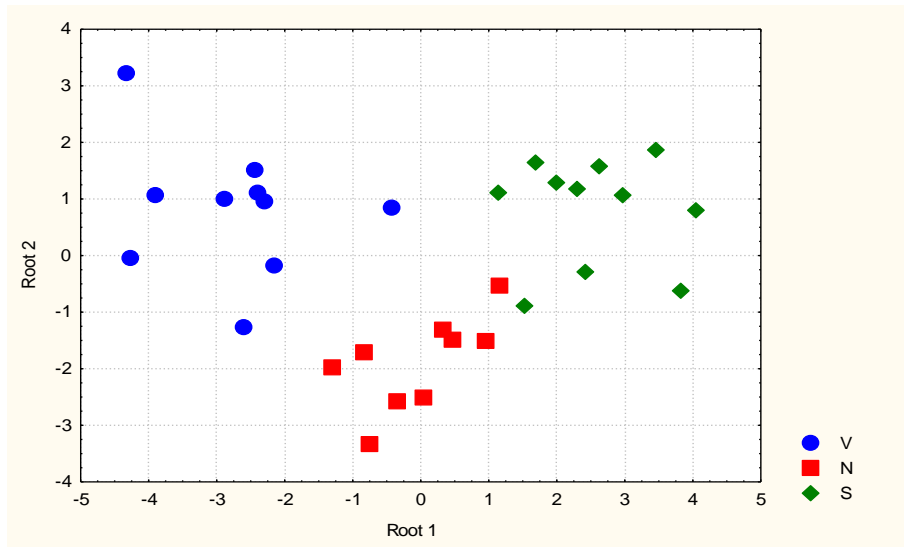


Figure 7.6. Unstandardized canonical scores of roots of changes for HRV parameters characterized various vegetotropic effects of bioactive water Naftussya

Table 7.10. Changes in parameters characterized various vegetotropic effects of BAWN

| Changes (d) for discriminant variables | Vagotonic (10) | Neutral (9) | Sympathotonic (11) |
|--|---------------------------|--------------------------|--------------------------|
| d AMo/ Δ X, units | -86 15 [#] | -5 7 | +76 15 [#] |
| d 1/Mo $\cdot\Delta$ X, units | -1,4 0,5 [#] | +0,1 0,1 | +1,9 0,3 [#] |
| d LF/HF | -3,1 1,4 [#] | -1,2 1,3 | +1,7 0,6 [#] |
| d pNN ₅₀ , % | +17,7 7,4 [#] | +3,6 2,1 | -8,8 4,8 |
| d HF, ms ² | +1080 396 [#] | +20 43 | -535 252 [#] |
| d TP, ms ² | +1531 502 [#] | +471 268 | -1065 661 |
| d HF, % | +21 9 [#] | -2 3 | -9 6 |
| d VLF, ms ² | +600 419 | +539 184 [#] | -274 608 |
| d VLF, % | -2 7 | +15 6 [#] | -3 7 |

In general, all three clusters are clearly mutually separated. Squared Mahalanobis distances (D^2_M) between clusters V and N average 16,5 ($F=5,5$; $p<10^{-3}$), V and S: 31,3 ($F=11,6$; $p<10^{-5}$), N and S: 15,3 ($F=5,3$; $p=0,001$).

7.3. Thyroide and metabolic accompaniments of vegetotropic effect

The analysis accompanying changes of thyroid hormones (Table 7.11) revealed a significant increase in plasma level triiod-thyronine by 40% at sympathotonic vegetotropic effect only.

Table 7.11. Levels of thyroide hormones before and after drinking BAWN and their direct differences

| Variables | Effects | Vagotonic (10) | | | Neutral (9) | | | Sympathotonic (11) | | |
|----------------------------|---------|----------------|-------|----------|-------------|-------|----------|--------------------|-------|-------------------|
| | Param | Before | After | Δ | Before | After | Δ | Before | After | Δ |
| Thyrotropic hormone, mIU/l | X | 4,53 | 3,59 | -0,94 | 5,71 | 5,92 | +0,22 | 5,79 | 5,62 | -0,17 |
| | $\pm m$ | 0,87 | 0,80 | 0,62 | 0,89 | 0,87 | 0,68 | 1,11 | 1,33 | 0,61 |
| Thyroxine, nM/l | X | 101 | 104 | +3 | 91 | 93 | +2 | 88 | 102 | +14 |
| | $\pm m$ | 14 | 11 | 10 | 15 | 14 | 12 | 10 | 14 | 9 |
| Triiod-thyronine, nM/l | X | 1,87 | 1,93 | +0,06 | 1,72 | 1,79 | +0,07 | 1,42 | 2,00 | +0,58 |
| | $\pm m$ | 0,40 | 0,32 | 0,32 | 0,37 | 0,35 | 0,18 | 0,30 | 0,38 | 0,21 [#] |

Changes of thyroid hormone significantly positively correlated with changes in LF/HF ratio (Figure 7.7) and LFnorm ($r=0,57$) and negatively - with changes for HF_r ($r=-0,53$) and HF_a ($r=-0,53$). However, the

dynamics of thyroxine correlated dynamics parameters of HRV is weaker, which is consistent with an increase in its plasma level in sympathotonic vegetotropic effect by 16% only. It should be noted also critical for power correlation between changes of thyrotropic hormone and HRV TI ($r=-0,31$).

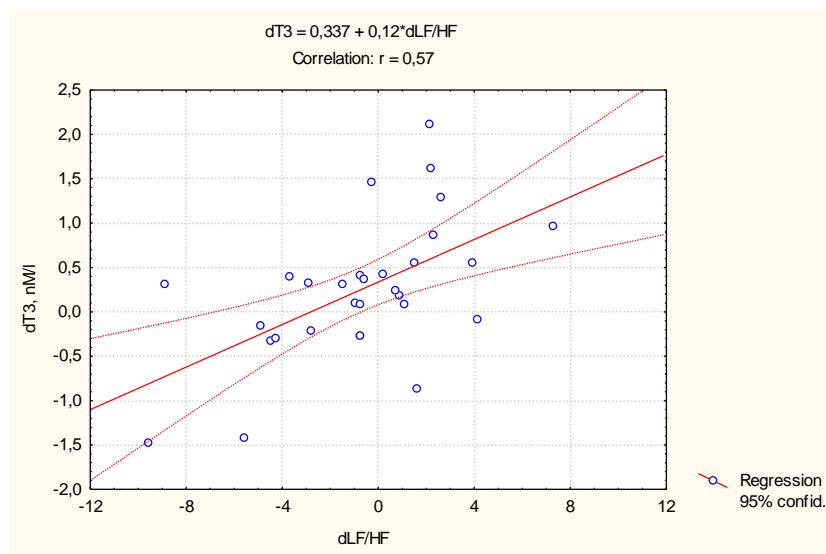
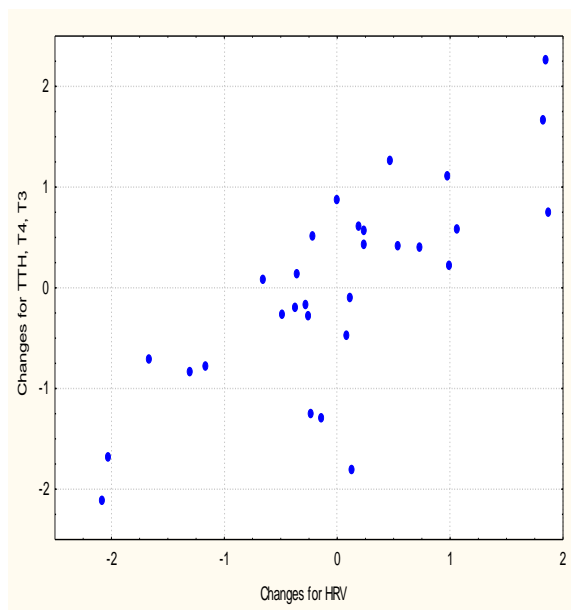


Figure 7.7. Correlation between changes for LF/HF ratio of HRV (axis of X) and for plasma level triiodothyronine (axis of Y)

In general, relationships between changes for parameters of HRV, on the one hand, and changes for parameters of thyroid status, on the other hand, are strong (Figure 7.8).

Factor structure of vegetative canonical root is represented by changes of sympathetic markers LF/HF ($r=0,66$), LFnorm ($r=0,48$), LFr ($r=0,45$), LFa ($r=0,35$) and vagale markers RMSSD ($r=-0,31$), pNN₅₀ ($r=-0,29$). Thyroid root is formed from changes in factor loadings of plasma levels T₄ ($r=0,96$), T₃ ($r=0,83$) and TTH ($r=-0,29$).



$R=0,78$; $R^2=0,60$; $\chi^2_{(36)}=47$; $p=0,09$

Figure 7.8. Canonical correlation between changes for parameters of HRV (axis of X) and thyroid status (axis of Y)

Parameters of lipid metabolism, as measured by the averages, naturally do not change for various vegetotropic effects (Table 7.12). However, the correlation analysis revealed a significant positive correlation between changes for LF/HF ratio of HRV and plasma level cholesterol of α -lipoproteins (Figure 7.9). Note the tendency to increase the plasma level uric acid in the vagotonic effect, no change in the neutral effect and the downward trend in uricaemia sympathotonic vegetotropic effect.

Table 7.12. Values of lipides and uric acid before and after drinking BAWN and their direct differences

| Variables | Effects Params | Vagotonic (10) | | | Neutral (9) | | | Sympathotonic (11) | | |
|------------------------------|-------------------|----------------|--------------|---------------|--------------|--------------|---------------|--------------------|--------------|---------------|
| | | Before | After | Δ | Before | After | Δ | Before | After | Δ |
| HDL cholesterol, mM/l | X ±m | 1,40 0,11 | 1,40 0,08 | 0,00 0,07 | 1,20 0,11 | 1,19 0,09 | -0,02 0,07 | 1,21 0,12 | 1,29 0,15 | +0,08 0,07 |
| LDL cholesterol, mM/l | X ±m | 3,09 0,35 | 2,80 0,29 | -0,29 0,15 | 2,78 0,26 | 2,33 0,27 | -0,46 0,27 | 2,85 0,29 | 2,61 0,33 | -0,24 0,19 |
| VLDL cholesterol, mM/l | X ±m | 0,46 0,04 | 0,50 0,05 | +0,04 0,06 | 0,72 0,16 | 0,76 0,12 | +0,04 0,09 | 0,75 0,14 | 0,82 0,18 | +0,07 0,11 |
| Notα-Lipoproteines, units | X ±m | 47,5 5,6 | 51,3 6,9 | +3,8 3,3 | 56,0 6,1 | 52,9 7,5 | -3,1 5,9 | 58,1 5,0 | 61,7 5,8 | +3,6 4,0 |
| Uric acid, μM/l | X ±m | 232 19 | 259 16 | +27 25 | 318 26 | 326 19 | +8 21 | 329 23 | 303 25 | -26 19 |

$$dALP = 0,048 + 0,03 \cdot dLF/HF$$

Correlation: $r = 0,52$

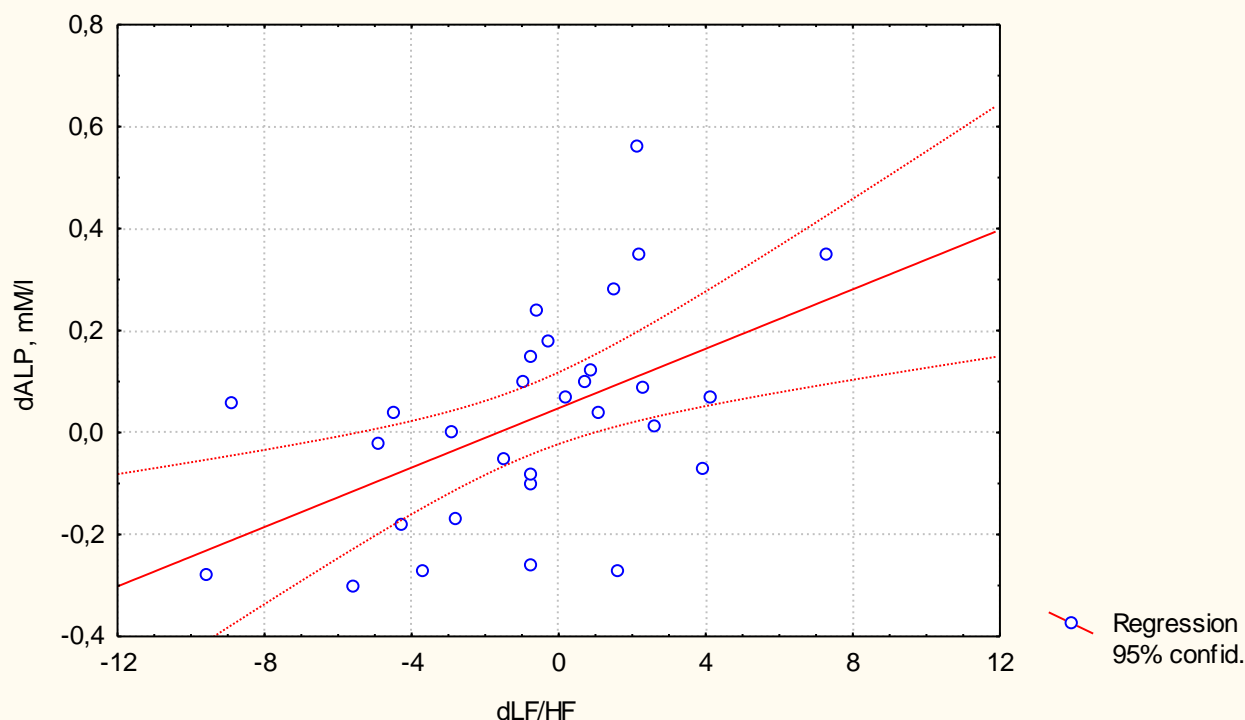


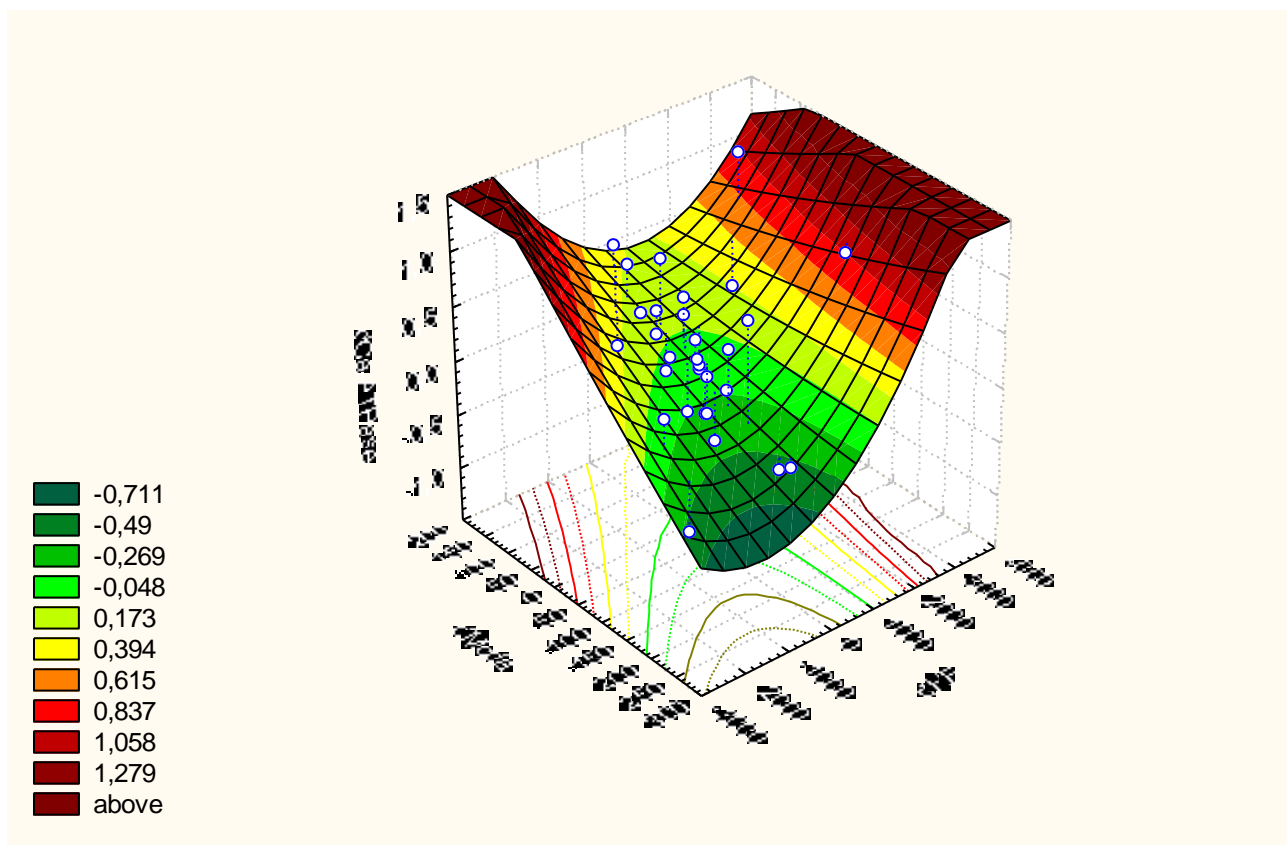
Figure 7.9. Correlation between changes for LF/HF ratio of HRV (axis of X) and for plasma level cholesterol of α-lipoproteines (axis of Y)

Analysis of changes related values of cationdependent ATPases activity showed a notsignificant decrease of 27 % activity of Ca-ATPase in sympathotonic vegetotropic effect only (Table 7.13), which is moderately correlated with changes HFa ($r = -0,41$).

Table 7.13. Values of cationdependent ATPases activity before and after drinking BAWN and their direct differences

| Variables | Effects Param | Vagotonic (10) | | | Neutral (9) | | | Sympathotonic (11) | | |
|--------------------------------------|------------------|----------------|--------------|---------------|--------------|--------------|---------------|--------------------|--------------|---------------|
| | | Before | After | Δ | Before | After | Δ | Before | After | Δ |
| Na,K-ATPase, M _{ph} /l•h | X ±m | 1,08 0,11 | 1,14 0,07 | +0,06 0,10 | 0,97 0,08 | 0,84 0,11 | -0,14 0,14 | 0,90 0,09 | 0,90 0,06 | 0,00 0,08 |
| Ca-ATPase, M _{ph} /l•h | X ±m | 0,99 0,17 | 1,01 0,15 | +0,02 0,17 | 1,03 0,16 | 1,15 0,12 | +0,12 0,16 | 1,22 0,12 | 0,90 0,09 | -0,33 0,19 |
| Mg-ATPase, M _{ph} /l•h | X ±m | 0,87 0,06 | 0,86 0,05 | -0,01 0,08 | 0,98 0,05 | 0,99 0,05 | +0,01 0,06 | 1,03 0,10 | 0,90 0,03 | -0,13 0,09 |

The additional slight influence on activity of Ca-ATPase causes moda (Figure 7.10).



$$\text{dCa-ATPase (M/l}\cdot\text{h)} = 0,0002\cdot\text{dHF (ms}^2\text{)} + 0,0012\cdot\text{dMo (ms)} - 0,068$$

$$R=0,45; R^2=0,20; F_{(2,3)}=3,5; p=0,043$$

Figure 7.10. Correlations between changes for HF (axis of X), moda (axis of Y) and activity of Ca-ATPase (axis of Z)

Analysis of changes related parameters of exchange of electrolytes (Table 7.14) showed a tendency to decrease plasma level chloride and sodium in vagotonic effect, no change in the neutral effect and tends to increase these major electrolytes of plasma in sympathotonic vegetotropic effect. Correlation analysis shows a significant correlation between the dynamics chloridaemia and AMo (Figure 7.11) and a moderate relationship between the dynamics of Na^+ and HFa ($r=-0,41$). Despite the fuzzy dynamics Mg^{2+} , stated her moderate negative correlation with the dynamics LFr (Figure 7.12). Even more surprising, given the means, is moderate negative correlation between the dynamics erythrocytes level potassium and VLFa ($r=-0,47$).

Table 14. Levels of electrolytes before and after drinking BAWN and their direct differences

| Variables | Effects | Vagotonic (10) | | | Neutral (9) | | | Sympathotonic (11) | | |
|------------------------------|---------|----------------|--------|-------|-------------|--------|-------|--------------------|--------|-------|
| | | Param | Before | After | Δ | Before | After | Δ | Before | After |
| Plasma Chloride, mM/l | X | 102,5 | 98,9 | -3,6 | 99,1 | 99,2 | 0,0 | 95,1 | 100,1 | +5,0 |
| | $\pm m$ | 3,0 | 2,4 | 4,1 | 3,2 | 2,3 | 4,2 | 2,3 | 1,6 | 2,6 |
| Plasma Sodium, mM/l | X | 146 | 144 | -2 | 134 | 136 | +2 | 139 | 147 | +8 |
| | $\pm m$ | 6 | 6 | 7 | 5 | 3 | 6 | 9 | 5 | 10 |
| Plasma Phosphates, mM/l | X | 1,00 | 0,84 | -0,15 | 0,91 | 0,84 | -0,07 | 0,92 | 0,94 | +0,03 |
| | $\pm m$ | 0,07 | 0,06 | 0,10 | 0,12 | 0,07 | 0,09 | 0,10 | 0,06 | 0,09 |
| Plasma Calcium, mM/l | X | 2,39 | 2,34 | -0,05 | 2,17 | 2,07 | -0,10 | 2,19 | 2,31 | +0,12 |
| | $\pm m$ | 0,11 | 0,11 | 0,10 | 0,10 | 0,07 | 0,14 | 0,09 | 0,07 | 0,10 |
| Plasma Magnesium, mM/l | X | 0,80 | 0,79 | -0,01 | 0,76 | 0,74 | -0,02 | 0,77 | 0,72 | -0,05 |
| | $\pm m$ | 0,03 | 0,03 | 0,03 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,03 | 0,03 |
| Plasma Potassium, mM/l | X | 4,37 | 4,09 | -0,28 | 4,02 | 4,22 | +0,20 | 4,34 | 4,46 | +0,12 |
| | $\pm m$ | 0,22 | 0,23 | 0,32 | 0,29 | 0,18 | 0,38 | 0,24 | 0,11 | 0,28 |
| Erythrocytes Sodium, mM/l | X | 25,7 | 27,7 | +2,0 | 26,1 | 23,5 | -2,6 | 24,5 | 26,6 | +2,1 |
| | $\pm m$ | 1,4 | 3,1 | 3,9 | 1,9 | 1,2 | 2,9 | 1,5 | 1,9 | 2,7 |
| Erythrocytes Potassium, mM/l | X | 77,5 | 66,2 | -11,3 | 70,6 | 72,4 | +1,8 | 77,5 | 77,1 | -0,4 |
| | $\pm m$ | 5,5 | 4,2 | 5,9 | 3,8 | 3,5 | 4,6 | 5,7 | 6,0 | 6,2 |

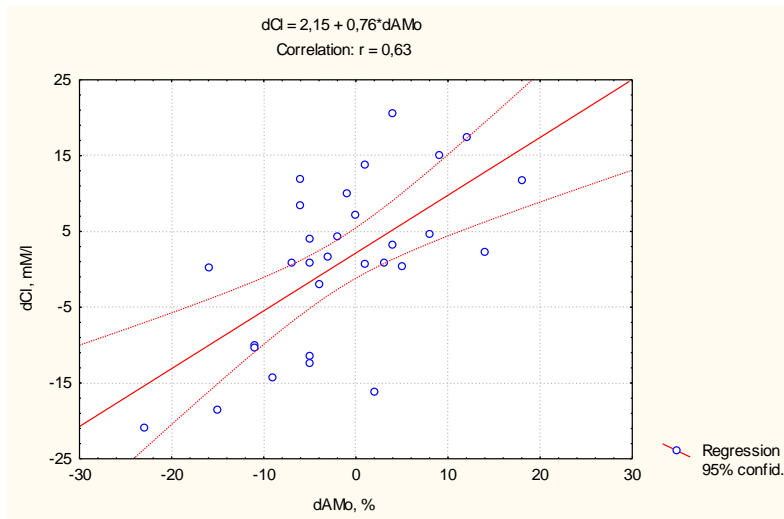


Figure 7.11. Correlation between changes for AMo (axis of X) and for plasma level chloride (axis of Y)

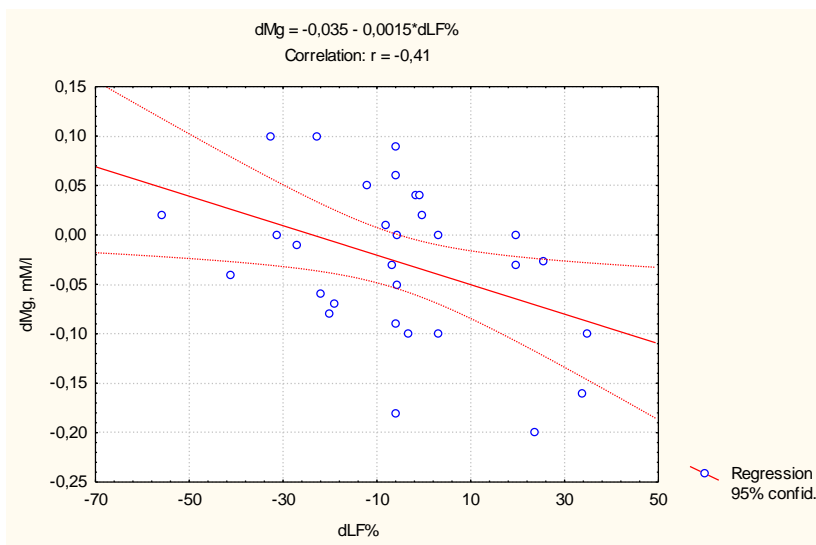
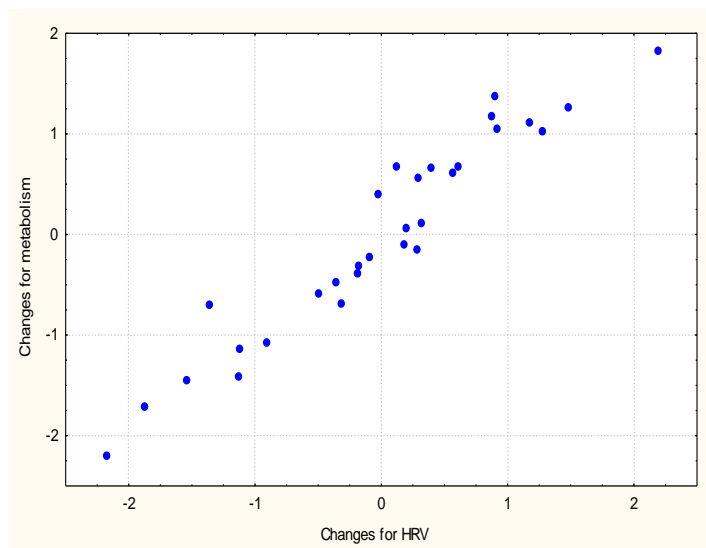


Figure 7.12. Correlation between changes for LF% (axis of X) and for plasma level magnesium (axis of Y)

In general, relationships between changes for parameters of HRV, on the one hand, and changes for metabolic parameters, on the other hand, are strong (Figure 7.13).



$R=0,96$; $R^2=0,92$; $\chi^2_{(121)}=150$; $p=0,036$

Figure 7.13. Canonical correlation between changes for parameters of HRV (axis of X) and for metabolic parameters (axis of Y)

Factor structure of vegetative canonical root is represented by changes of AMo ($r=0,77$), SDNN ($r=-0,49$), LFr ($r=0,49$), VLFa ($r=-0,46$), HRV TI ($r=-0,42$), pNN₅₀ ($r=-0,37$) and RMSSD ($r=-0,33$). Metabolic root is formed from changes in factor loadings of plasma levels Cl ($r=0,63$), phosphates ($r=0,50$), Ca²⁺ ($r=0,28$), Na⁺ ($r=0,20$), HDL cholesterol ($r=0,11$), erythrocytes level K⁺ ($r=0,60$) and Mg-ATPase activity ($r=-0,32$) (?).

7.4. Hemodynamic accompaniment of vegetotropic effect

For integrated assessment of hemodynamic effects BAWN (Table 7.15) used **index** of myocardial **contractile** activity (CI) by Popovych IL [2005], calculated by the formula: $CI=0,1332 \cdot \text{Bpm} \cdot \text{SV} / \text{EDV} \cdot \text{ET}$.

Table 7.15. Parameters of haemodynamic before and after drinking BAWN and their direct differences

| Variables | Effects | Vagotonic (10) | | | Neutral (9) | | | Sympathotonic (11) | | |
|--|---------|----------------|--------------|----------------------------|--------------|--------------|---------------|--------------------|--------------|----------------------------|
| | Params | Before | After | Δ | Before | After | Δ | Before | After | Δ |
| Contractility index of left ventricular (CI), kPa/s | X ±m | 27,7 1,3 | 20,8 1,3 | -6,8 1,5 [#] | 26,0 1,0 | 26,1 1,0 | +0,1 0,5 | 20,2 1,0 | 26,5 1,7 | +6,3 1,1 [#] |
| Enddiastolic volume of left ventricular (EDV), ml | X ±m | 131 5 | 113 5 | -18 3 [#] | 128 3 | 128 4 | 0 3 | 113 6 | 123 8 | +10 5 [#] |
| Endsystolic volume of left ventricular (ESV), ml | X ±m | 52 5 | 56 4 | +4 3 | 51 4 | 52 4 | +1 2 | 57 4 | 54 4 | -3 2 |
| Shock volume of left ventricular (SV), ml | X ±m | 79 4 | 57 6 | -22 5 [#] | 77 5 | 76 4 | -1 3 | 56 5 | 69 6 | +13 6 [#] |
| Ejection time (ET), ms | X ±m | 281 9 | 282 10 | +1 8 | 282 12 | 285 12 | +3 8 | 289 9 | 269 12 | -20 11 |
| Systolic blood pressure (BPs), mm Hg | X ±m | 126 6 | 118 4 | -8 6 | 121 5 | 122 3 | +1 4 | 118 3 | 122 2 | +4 2 |
| Diastolic blood pressure (BPd), mm Hg | X ±m | 82 3 | 75 3 | -7 4 | 77 2 | 81 3 | +4 3 | 77 2 | 82 2 | +5 2 [#] |
| Mean blood pressure (Bpm), mm Hg | X ±m | 96,2 4,0 | 89,2 2,8 | -7,0 4,2 | 91,4 2,8 | 94,0 2,7 | +2,6 2,9 | 90,4 2,3 | 94,7 2,3 | +4,3 1,5 [#] |
| Ejection fraction (EF), % | X ±m | 61 3 | 50 4 | -11 3 [#] | 60 3 | 59 3 | -1 2 | 49 3 | 55 2 | +6 3 [#] |
| Heart rate (HR), beats/min | X ±m | 69,0 4,4 | 68,8 4,6 | -0,3 2,1 | 67,8 2,6 | 66,3 1,9 | -1,5 1,7 | 67,4 3,9 | 72,7 3,8 | +5,3 3,1 |
| Cardiac output (CO), l/min | X ±m | 5,38 0,27 | 3,83 0,38 | -1,56 0,40 [#] | 5,24 0,35 | 5,03 0,23 | -0,22 0,23 | 3,80 0,44 | 5,02 0,59 | +1,22 0,43 [#] |
| General resistance of periferal vessels (GRPv), kPa*s/m ³ | X ±m | 14,6 0,9 | 20,1 1,7 | +5,5 2,1 [#] | 14,4 0,9 | 15,3 1,0 | +0,9 0,8 | 22,0 2,8 | 16,4 1,3 | -5,5 2,1 [#] |
| Type of circulation, points | X ±m | -0,5 0,5 | -2,4 0,6 | -1,9 0,8 [#] | -0,7 0,7 | -0,8 0,5 | -0,1 0,4 | -2,8 0,7 | -1,0 0,6 | +1,8 0,6 [#] |

We found that the vagotonic effect accompanied by a decrease of CI and sympathotonic effect - increasing IC, in the absence of changes in the neutral vegetotropic effect. The negative inotropic effect BAWN shown a decrease in SV greater extent (-28 ± 6 %) than EDV (-14 ± 2 %), and a downward trend Bpm ($-7,2 \pm 4,3$ %) in the absence of regular changes of ET. However, increasing CI achieved by the prevalence rates of SV ($+22 \pm 11$ %) of the increase EDV ($+9 \pm 4$ %), and increased Bpm ($+4,7 \pm 1,7$ %) and a downward trend ET ($-7,1 \pm 3,9$ %).

Overall vagotonic effect accompanied by a transition from eukinetic ($0 \div -1$ points) type of circulation to hypokinetic ($-2 \div -3$ points) type. However, when sympathotonic effect of BAWN the hypokinetic type is transformed into eukinetic type of circulation.

Correlation analysis showed the expected strong positive relationship between changes in markers of sympathetic tone both EDV (Figure 7.14), SV (Figure 7.15) and cardiac output ($r=0,79$). Instead relationship between changes AMo and ESV was moderate and negative ($r=-0,37$).

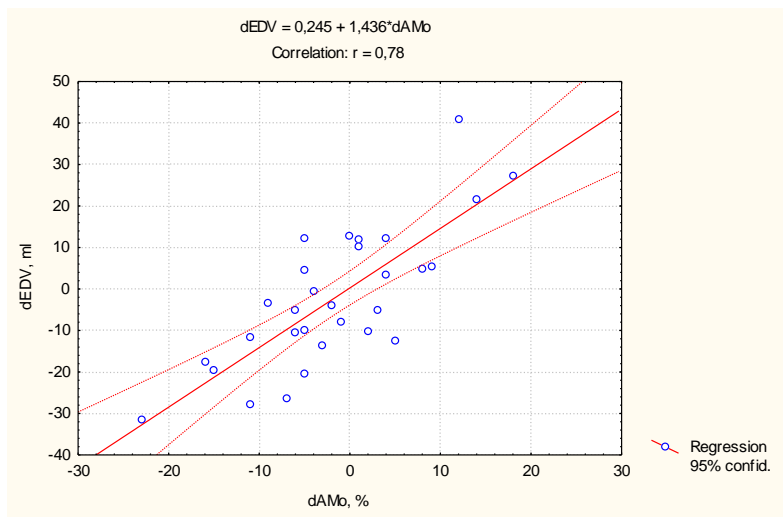


Figure 7.14. Correlation between changes in AMo (axis of X) and in enddiastolic volume of left ventricle (axis of Y)

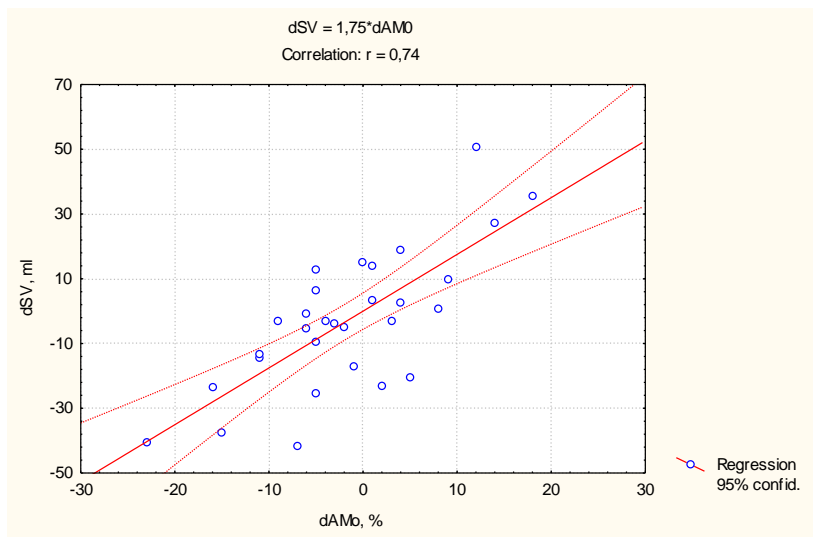


Figure 7.15. Correlation between changes in AMo (axis of X) and in shock volume of left ventricle (axis of Y)

Dynamics of arterial blood pressure negatively associated with changes of vagale markers, while the more sensitive was diastolic blood pressure (Figure 7.16) than systolic blood pressure (Figure 7.17).

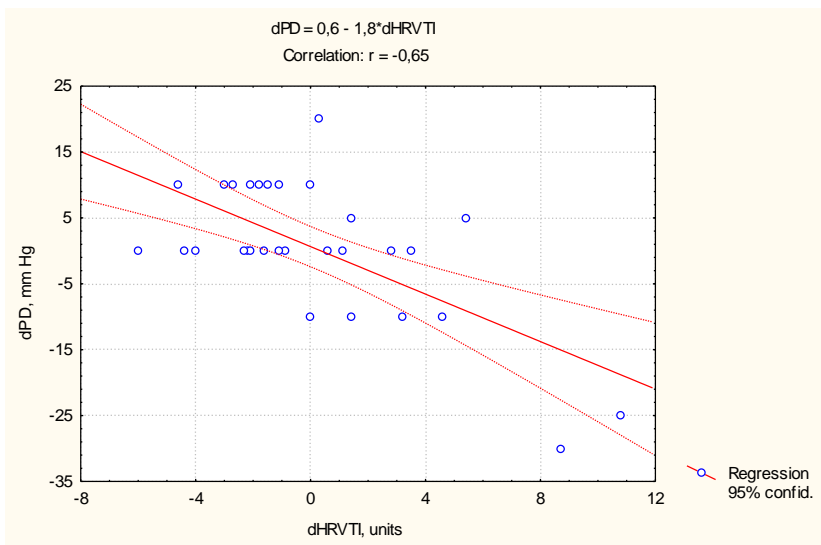


Figure 7.16. Correlation between changes in HRV TI (axis of X) and diastolic blood pressure (axis of Y)

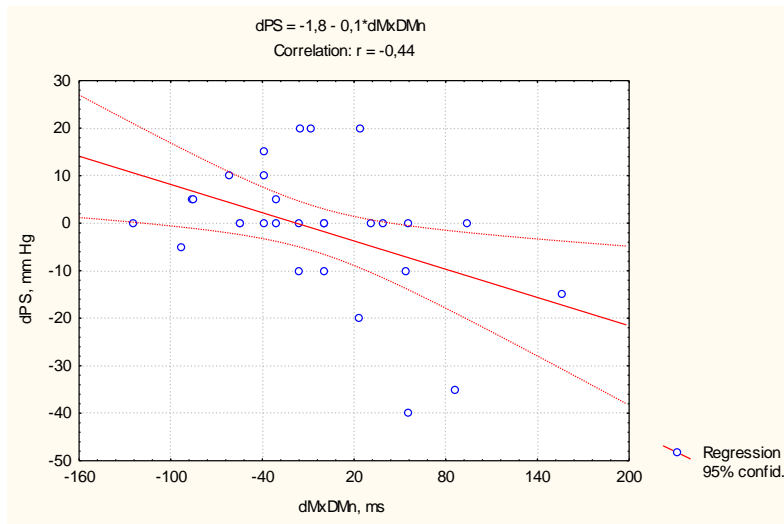


Figure 7.17. Correlation between changes in variative swing (axis of X) and in systolic blood pressure (axis of Y)

The ejection time responding to changes in autonomic regulation moderately only (Figure 18).

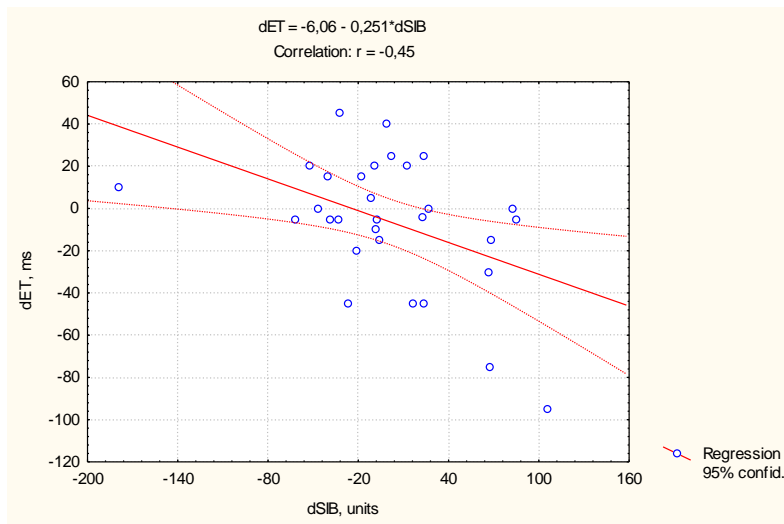


Figure 18. Correlation between changes in stress-index Baevsky (axis of X) and in ejection time of left ventricle (axis of Y)

As a result, calculated using these parameters CI is very sensitive to changes of sympathetic tone (Figure 7.19).

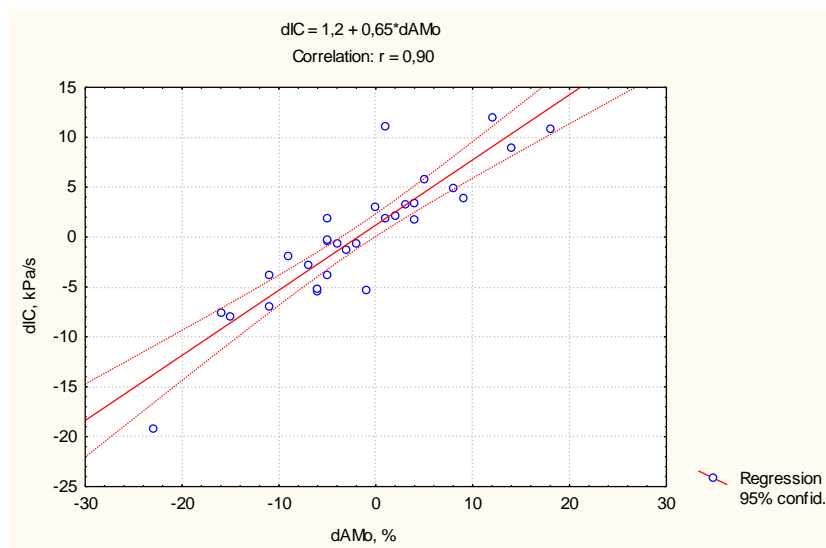
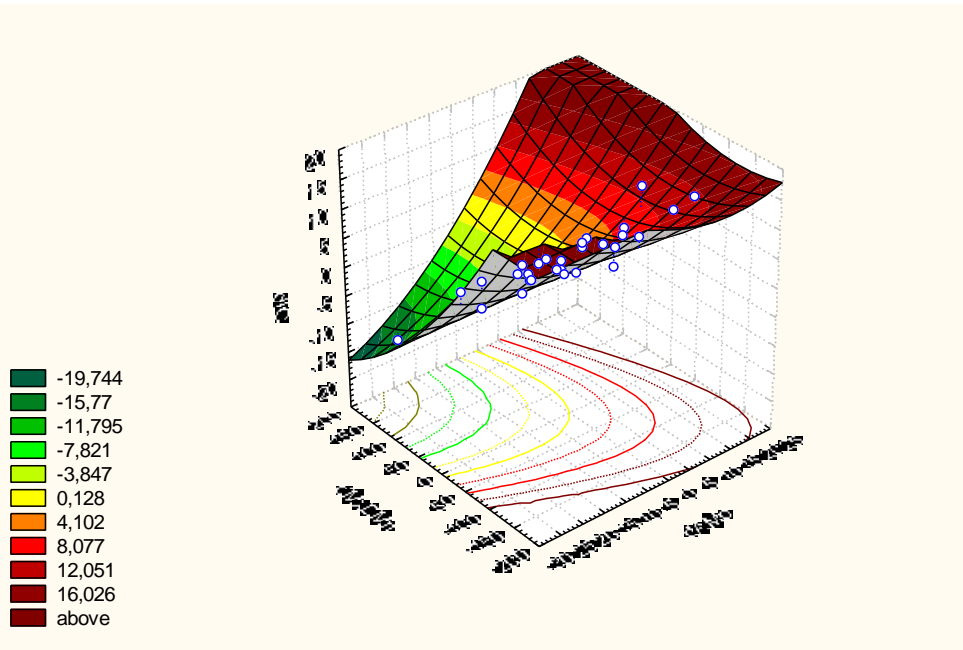


Figure 19. Correlation between changes in AMo (axis of X) and in contractility index of left ventricule (axis of Y)

Proved to be even more dependent changes of CI reciprocal changes in sympathetic and parasympathetic regulatory factors (Figure 7.20).

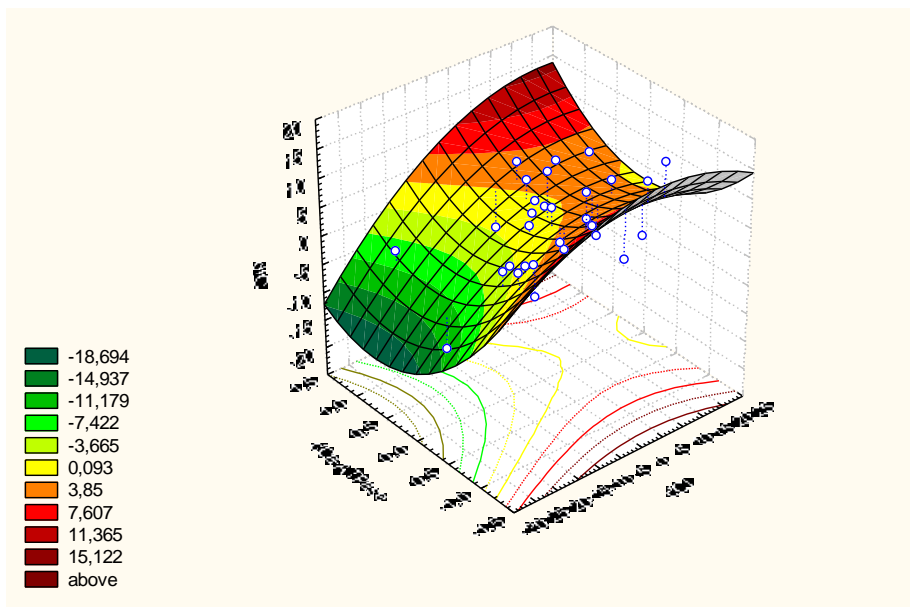


$$dCI \text{ (kPa/s)} = 0,345 \cdot dAMo \text{ (\%)} - 0,06 \cdot dMxDMn \text{ (ms)} + 0,3$$

$$R=0,97; R^2=0,94; F_{(2,3)}=217; p<10^{-5}$$

Figure 7.20. Correlations between changes in AMo (axis of X), variative swing (axis of Y) and contractility index of left ventricule (axis of Z)

On the other hand showed a strong dependence of the dynamics of CI for change plasma level chloride and activity of erythrocytes Ca-ATPase (Figure 7.21).



$$dCI \text{ (kPa/s)} = 0,30 \cdot dCl \text{ (mM/l)} - 3,97 \cdot dCa\text{-ATPase} \text{ (M/l}\cdot\text{h)} - 0,4$$

$$R=0,58; R^2=0,34; F_{(2,3)}=6,9; p=0,004$$

Figure 7.21. Correlations between changes in plasma level chloride (axis of X), activity of erythrocytes Ca-ATPase (axis of Y) and contractility index of left ventricule (axis of Z)

The additional including in equation of multiple regression erythrocytes level potassium increases dependence of the dynamics of CI for changes same metabolic factors:

$$dCI \text{ (kPa/s)} = 0,32 \cdot dCI \text{ (mM/l)} - 4,43 \cdot dCa\text{-ATPase (M/l}\cdot\text{h)} + 0,123 \cdot dKer - 0,05$$

$$R=0,67; R^2=0,45; F_{(3,3)}=7,1; p=0,001$$

Among parameters of submaximal veloergometric test significantly changed detected by vagotonic effect BAWN only (Table 7.16). In response to physical load 1,5 W/kg neither heart rate, no PWC₁₅₀ changed, but decreased response of arterial blood pressure: systolic on 8%, dyastolic on 7%, mean on 7,5%. As a result tachycardic hypertensive reaction index (THRI) by Popovych I.L. [2005], calculated by the formula: THRI = $1,5 \cdot 10^6 / HR \cdot BPs$, increased on 8,5%.

Table 7.16. Parameters of submaximal veloergometric test before and after drinking BAWN and their direct differences

| Variables | Effects | Vagotonic (10) | | | Neutral (9) | | | Sympathotonic (11) | | |
|--|---------|----------------|-------|------------------|-------------|-------|-------|--------------------|-------|-------|
| | Params | Before | After | Δ | Before | After | Δ | Before | After | Δ |
| Systolic blood pressure (BPs), mm Hg | X | 149 | 137 | -12 | 140 | 138 | -2 | 143 | 139 | -4 |
| | ±m | 7 | 5 | 5 [#] | 3 | 2 | 2 | 6 | 6 | 4 |
| Diastolic blood pressure (BPd), mm Hg | X | 87 | 81 | -6 | 83 | 81 | -2 | 80 | 83 | +3 |
| | ±m | 3 | 3 | 2 [#] | 3 | 3 | 2 | 3 | 3 | 3 |
| Mean blood pressure (Bpm), mm Hg | X | 107 | 99 | -8 | 102 | 100 | -2 | 101 | 102 | +1 |
| | ±m | 4 | 3 | 3 [#] | 3 | 3 | 2 | 4 | 4 | 3 |
| Heart rate (HR), beats/min | X | 130 | 130 | 0 | 133 | 140 | +6 | 134 | 137 | +3 |
| | ±m | 6 | 6 | 3 | 4 | 5 | 6 | 4 | 3 | 3 |
| Physical working capacity (PWC ₁₅₀), W/kg | X | 2,38 | 2,32 | -0,06 | 1,93 | 1,79 | -0,14 | 2,22 | 1,87 | -0,35 |
| | ±m | 0,33 | 0,23 | 0,28 | 0,12 | 0,10 | 0,15 | 0,31 | 0,13 | 0,24 |
| Tachycardic hypertensive reaction index, μW/kg•beat•mm | X | 78,0 | 84,6 | +6,7 | 79,0 | 78,6 | -0,4 | 77,3 | 77,7 | +0,4 |
| | ±m | 5,4 | 7,1 | 2,9 [#] | 3,9 | 2,3 | 3,2 | 5,9 | 5,1 | 2,4 |

It is detected moderate negative dependence between changes for HFa and diastolic blood pressure during submaximal veloergometric test (Figure 22).

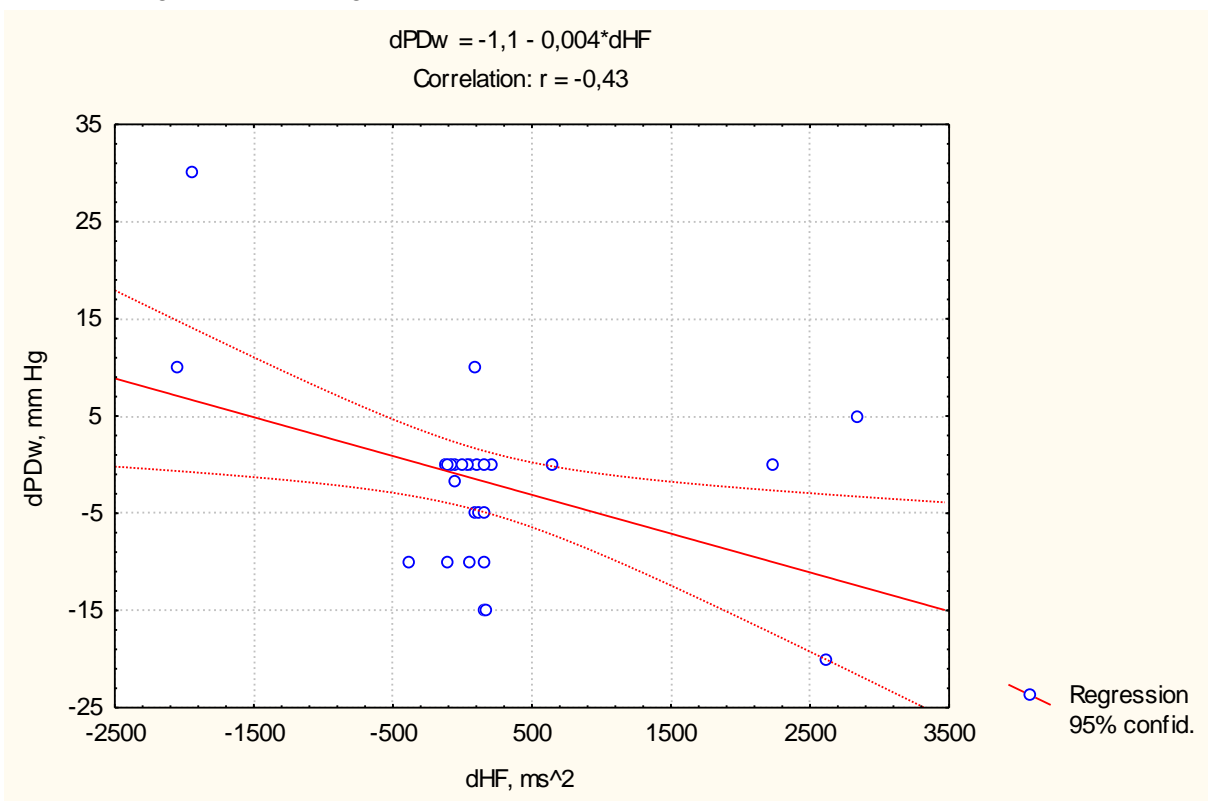
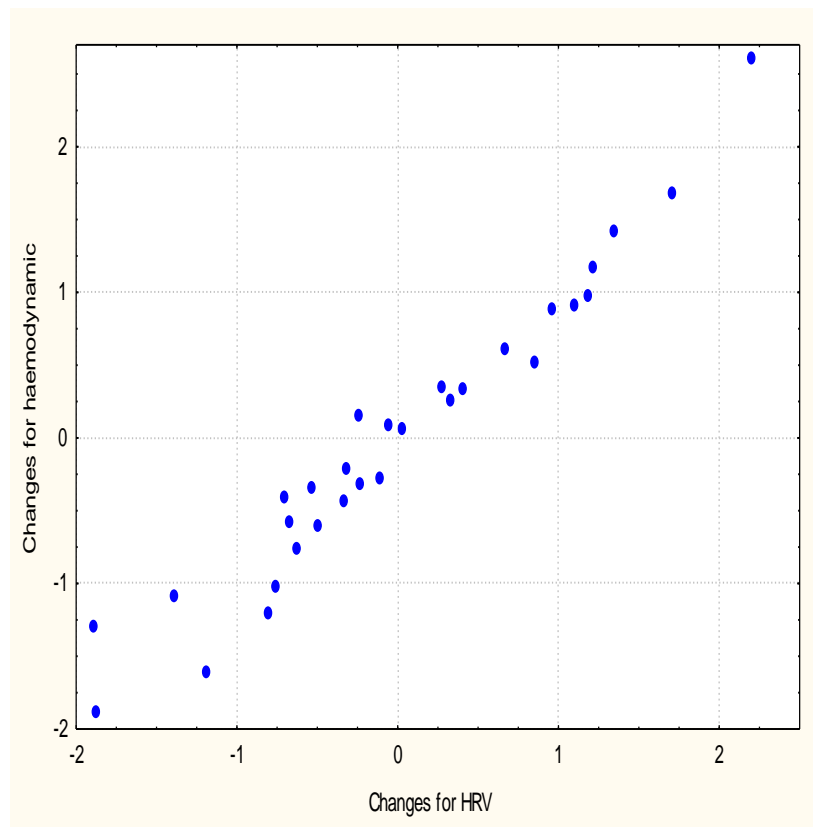


Figure 7.22. Correlation between changes in HF (axis of X) and in diastolic blood pressure during submaximal veloergometric test (axis of Y)

In general, relationships between changes for parameters of HRV, on the one hand, and changes for haemodynamic parameters, on the other hand, are very strong (Figure 7.23).

Factor structure of vegetative canonical root is represented by changes of variative swing ($r=0,94$), AMo ($r=-0,86$), HRV TI ($r=0,81$), Total power HRV ($r=0,53$), VLFa ($r=-0,46$) and pNN₅₀ ($r=0,51$). Haemodynamic

root is formed from changes in factor loadings of EDV ($r=-0,88$), CO ($r=-0,79$), diastolic BP ($r=-0,64$), systolic BP ($r=-0,40$), ESV ($r=0,37$) and diastolic BP during submaximal veloergometric test ($r=-0,31$).



$$R=0,97; R^2=0,95; \chi^2_{(54)}=127; p<10^{-6}$$

Figure 7.23. Canonical correlation between changes in parameters of HRV (axis of X) and haemodynamic (axis of Y)

7.5. Discriminant analysis of changes in notvegetative parameters specific to different vegetotropic effects

In order to identify the parameters which change specific to each of the three vegetotropic effects, was conducted discriminant analysis again. The program is included in model 10 discriminant variables (Table 7.17).

Table 7.17. Discriminant Function Analysis Summary

Step 10, N of variables in model: 10; Grouping: Vegetotropic effects (Vagotonic, Neutral, Sympathotonic)
Wilks' Lambda: 0,051; approx. $F_{(20)}=6,17$; $p<10^{-6}$

| Changes in discriminant variables | Wilks' Lambda | Partial Lambda | F-remove (2,18) | p-level | Tolerance | 1-Toler. (R^2) |
|-----------------------------------|---------------|----------------|-----------------|---------|-----------|--------------------|
| Contractility index, kPa/s | 0,377 | 0,135 | 57,5 | 0,000 | 0,287 | 0,713 |
| Triiod-thyronine, nM/l | 0,083 | 0,612 | 5,69 | 0,012 | 0,563 | 0,437 |
| Working Syst. BP, mmHg | 0,091 | 0,559 | 7,11 | 0,005 | 0,571 | 0,428 |
| Plasma Uric acid, μ M/l | 0,067 | 0,757 | 2,88 | 0,082 | 0,651 | 0,348 |
| Plasma Chloride, mM/l | 0,067 | 0,765 | 2,77 | 0,089 | 0,472 | 0,527 |
| Ca-ATPase, $M_{Ph}/l \cdot h$ | 0,065 | 0,781 | 2,52 | 0,108 | 0,653 | 0,346 |
| Na,K-ATPase, $M_{Ph}/l \cdot h$ | 0,060 | 0,846 | 1,64 | 0,222 | 0,755 | 0,244 |
| Not α -Lipoproteines, un. | 0,069 | 0,742 | 3,13 | 0,068 | 0,390 | 0,609 |
| Plasma Calcium, mM/l | 0,062 | 0,822 | 1,95 | 0,171 | 0,294 | 0,705 |
| Mg-ATPase, $M_{Ph}/l \cdot h$ | 0,057 | 0,895 | 1,06 | 0,368 | 0,368 | 0,631 |

The discriminant information is condensed in two canonical roots. The major root straight represents changes for contractility index, systolic blood pressure during veloergometric test, plasma levels of chloride, triiod-thyronine and uric acid, erythrocytes activity of Mg-ATPase. The minor root by inversely modus

representes changes for erythrocytes activity of Na,K- and Ca-ATPases, plasma levels of nota-Lipoproteines and calcium.

The calculation of values of individual unstandardized canonical scores of roots (Tables 7.18 and 7.19) allows vizualisation all the women on the plane of the two roots (Figure 7.24).

Table 7.18. Results of discriminant analysis of changes in notvegetative parameters specific to different vegetotropic effects of bioactive water Naftussya

| Changes in discriminant variables currently in the model | Parameters of Wilks' statistics | | | Coefficients for canonical variables | | | | Coefficients for classification functions of effects | | |
|--|---|------|------------------|--------------------------------------|---------------|-----------------|--------------|--|---------------|---------------------|
| | Λ | F | p< | Raw | | Structural | | Vago-tonic n=10 | Neu-tral n=9 | Sympa-thotonic n=11 |
| | | | | Root 1 | Root 2 | Root 1 | Root 2 | | | |
| Contractility index, kPa/s | 0,281 | 34,5 | 10 ⁻⁶ | 0,502 | -0,008 | 0,48 | 0,18 | -2,128 | 0,150 | 1,602 |
| Plasma Chloride, mM/l | 0,099 | 10,0 | 10 ⁻⁶ | -0,065 | -0,031 | 0,09 | 0,09 | 0,250 | 0,003 | -0,241 |
| Working Syst. BP, mmHg | 0,153 | 13,0 | 10 ⁻⁶ | 0,068 | -0,036 | 0,09 | -0,19 | -0,346 | 0,020 | 0,157 |
| Triiod-thyronine, nM/l | 0,216 | 15,0 | 10 ⁻⁶ | 1,064 | 0,526 | 0,08 | 0,22 | -3,876 | 0,119 | 4,146 |
| Plasma Uric acid, μM/l | 0,127 | 10,8 | 10 ⁻⁶ | -0,009 | -0,001 | -0,10 | -0,12 | 0,040 | -0,001 | -0,029 |
| Mg-ATPase, M _{ph} /l•h | 0,051 | 6,2 | 10 ⁻⁶ | -2,134 | 1,357 | -0,06 | -0,22 | 9,093 | -2,722 | -6,589 |
| Na,K-ATPase, M _{ph} /l•h | 0,075 | 8,0 | 10 ⁻⁶ | -0,842 | 1,845 | -0,03 | 0,30 | 4,834 | -1,892 | -1,133 |
| Notα-Lipoproteines, un. | 0,066 | 7,3 | 10 ⁻⁶ | -0,030 | 0,081 | -0,01 | 0,29 | 0,187 | -0,076 | -0,020 |
| Plasma Calcium, mM/l | 0,057 | 6,7 | 10 ⁻⁶ | -1,485 | 2,750 | 0,05 | 0,23 | 7,674 | -3,394 | -2,935 |
| Ca-ATPase, M _{ph} /l•h | 0,088 | 8,7 | 10 ⁻⁶ | 0,816 | -1,190 | -0,07 | -0,31 | -4,372 | 1,202 | 1,511 |
| | Constant | | | 0,181 | -0,420 | Constant | | -10,70 | -1,637 | -6,680 |
| Chi-square tests with successive roots removed | r ₁ [*] =0,96; Wilks' Λ=0,05; χ ₍₂₀₎ ² =67; p=10 ⁻⁶ | | | Means of canonical variables | | Root 1 | -4,09 | +0,44 | +3,36 | |
| | r ₂ [*] =0,63; Wilks' Λ=0,60; χ ₍₉₎ ² =11; p=0,26 | | | | | 94% | ±0,31 | ±0,33 | ±0,31 | |
| | | | | | | Root 2 | +0,41 | -1,16 | +0,58 | |
| | | | | | | 6% | ±0,34 | ±0,38 | ±0,24 | |

Table 7.19. The changes in notvegetative parameters specific to different vegetotropic effects of bioactive water Naftussya

| Changes in discriminant variables | Vagotonic (10) | Neutral (9) | Sympathotonic (11) |
|-----------------------------------|--------------------------|---------------|----------------------------|
| Contractility index, kPa/s | -6,8 1,5 [#] | +0,1 0,5 | +6,3 1,1 [#] |
| Plasma Chloride, mM/l | -3,6 4,1 | 0,0 4,2 | +5,0 2,6 |
| Working Systolic BP, mmHg | -12 5 [#] | -2 2 | -4 4 |
| Triiod-thyronine, nM/l | +0,06 0,32 | +0,07 0,18 | +0,58 0,21 [#] |
| Plasma Uric acid, μM/l | +27 25 | +8 21 | -26 19 |
| Mg-ATPase, M _{ph} /l•h | -0,01 0,08 | +0,01 0,06 | -0,13 0,09 |
| Na,K-ATPase, M _{ph} /l•h | +0,06 0,10 | -0,14 0,14 | 0,00 0,08 |
| Notα-Lipoproteines, units | +3,8 3,3 | -3,1 5,9 | +3,6 4,0 |
| Plasma Calcium, mM/l | -0,05 0,10 | -0,10 0,14 | +0,12 0,10 |
| Ca-ATPase, M _{ph} /l•h | +0,02 0,17 | +0,12 0,16 | -0,33 0,19 |

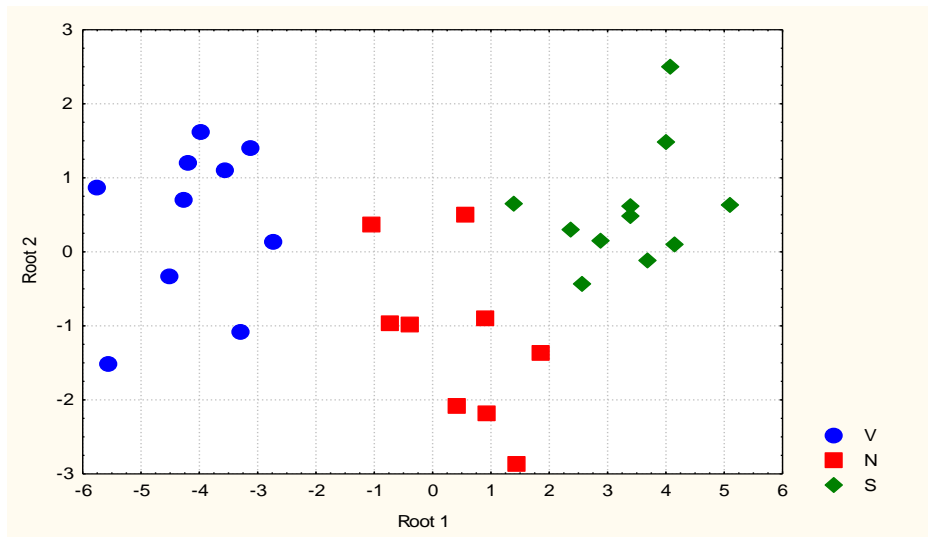


Figure 7.24. Unstandardized canonical scores of roots of changes in notvegetative parameters characterized various vegetotropic effects of bioactive water Naftussya

It is seen that women, liable to vagotonic vegetotropic effect (V), localized in the negative zone (centroide:-4,09) axis of root 1. This reflects (Table 7.15) decreasing in these values of contractility index, chloridaemia and working systolic BP but increasing value of uric acid. Instead sympathotonic vegetotropic effect (S) illustrated the placement of women in the positive zone (centroide:+3,36) axis of major root. This reflects increasing values of CI, chloride and triiod-thyronine but decreasing value of uric acid and activity of Mg-ATPase. Neutral vegetotropic effect (N) accompanied notsignificantly changes for those parameters corresponds to the placement of women around zero (centroide:+0,44). However, along the axis of root 2 vegetotropic effects of alternative habitats overlap, whereas neutral vegetotropic effect is illustrated lowest placing (centroide:-1,16) women, reflecting an decrease of activity of Na,K-ATPases, not α -Lipoproteines and calciumaemia but increase of activity of Ca-ATPase.

In general, all three clusters are clearly mutually separated. D^2_M between clusters V and N average 25,6 ($F=7,2; p<10^{-3}$), V and S: 61,8 ($F=19,5; p<10^{-6}$), N and S: 12,9 ($F=3,8; p=0,007$).

7.6. Forecasting of different vegetotropic effects

In order to clarify the possibility of predicting the nature vegetotropic effect of BAWN conducted discriminant analysis reported initial settings. Forward stepwise method identified 12 predictors (Table 7.20), knowledge of which condensed the two roots. Major root containing 78% predictive capabilities and represents directly contractility index, stress index Baevsky and systolic blood pressure and the reverse way uricemia, triangular index, erythrocytes Mg-ATPase and Ca-ATPase activity.

Table 7.20. Results of discriminant analysis of parameters for forecasting of different vegetotropic effects of bioactive water Naftussya

| Discriminant variables currently in the model | Parameters of Wilks' statistics | | | Coefficients for canonical variables | | | | Means of predictors of different vegetotropic effects | | |
|--|--|-----|-----------|--------------------------------------|------------|------------------------------|------------|---|-------------|----------------|
| | Λ | F | p | Raw | | Structural | | Vagotonic n=10 | Neutral n=9 | Sympathot n=11 |
| | | | | Root 1 | Root 2 | Root 1 | Root 2 | | | |
| Contractility index, kPa/s | 0,51 | 13 | 10^{-4} | 1,63 | 0,24 | 0,29 | -0,42 | 27,7±1,3 | 26,0±1,0 | 20,2±1,0 |
| Stress Index Baevskiy, un. | 0,07 | 6,8 | 10^{-5} | -0,06 | 0,007 | 0,20 | -0,29 | 128±15 | 116±11 | 72±9 |
| Systolic BP, mm Hg | 0,05 | 5,5 | 10^{-5} | 0,05 | -0,02 | 0,08 | -0,03 | 126±6 | 121±5 | 118±3 |
| Plasma Uric acid, μ M/l | 0,34 | 9,4 | 10^{-5} | -0,009 | -0,001 | -0,24 | -0,02 | 232±19 | 318±26 | 329±23 |
| HRV TI, units | 0,06 | 6,4 | 10^{-5} | -0,08 | -0,56 | -0,19 | 0,33 | 10,1±0,6 | 10,6±0,4 | 13,9±1,1 |
| Mg-ATPase, $M_{ph}/l \cdot h$ | 0,05 | 5,9 | 10^{-5} | -2,58 | 2,33 | -0,11 | 0,02 | 0,87±0,06 | 0,98±0,05 | 1,03±0,10 |
| Ca-ATPase, $M_{ph}/l \cdot h$ | 0,11 | 6,2 | 10^{-5} | -2,31 | 0,03 | -0,06 | 0,09 | 0,99±0,17 | 1,03±0,16 | 1,22±0,12 |
| Amplitude of Moda, % | 0,22 | 9,3 | 10^{-5} | -0,32 | -0,37 | 0,19 | -0,57 | 43,5±1,6 | 45,6±1,3 | 33,5±2,2 |
| SDNN, ms | 0,13 | 6,7 | 10^{-5} | 0,14 | 0,08 | -0,15 | 0,40 | 47±3 | 45±2 | 61±4 |
| Height, cm | 0,18 | 8,2 | 10^{-5} | 0,235 | 0,225 | 0,03 | 0,24 | 164±1 | 160±1 | 164±2 |
| Plasma Potassium, mM/l | 0,15 | 7,3 | 10^{-5} | 0,16 | 0,61 | 0,03 | 0,13 | 4,37±0,22 | 4,02±0,29 | 4,34±0,24 |
| Plasma Phosphates, mM/l | 0,04 | 5,4 | 10^{-5} | -2,56 | -0,29 | 0,05 | 0,03 | 1,00±0,07 | 0,91±0,12 | 0,92±0,10 |
| Chi-square tests with successive roots removed | Constant | | | -61,4 | -27,7 | Means of canonical variables | | | | |
| | $r_1^2=0,94; Wilks' \Lambda=0,04; \chi^2_{(24)}=70; p<10^{-5}$ | | | Root 1 | +3,60±0,31 | -1,29±0,38 | -2,22±0,28 | | | |
| | $r_2^2=0,82; Wilks' \Lambda=0,32; \chi^2_{(11)}=24; p=0,012$ | | | Root 2 | +0,28±0,38 | -1,98±0,31 | +1,36±0,26 | | | |

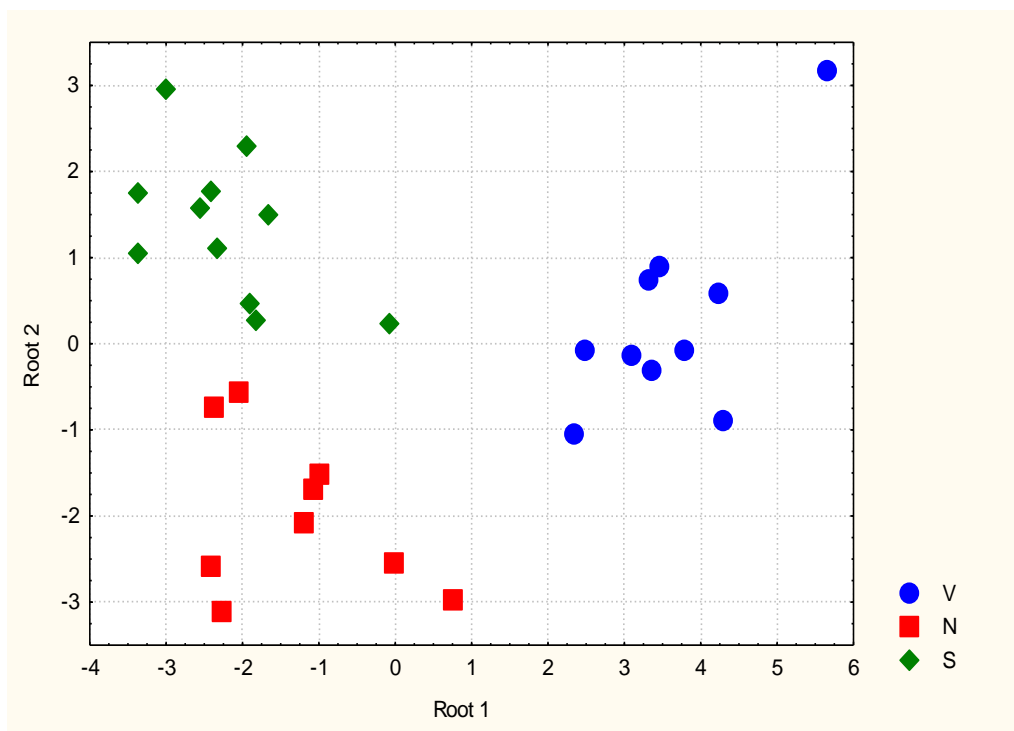


Figure 7.25. Unstandardized canonical scores of roots of parameters-predictors for various vegetotropic effects of bioactive water Naftussya

The values of those predictors are maximum/minimum in women subordinates vagotonic effect, while are minimum/maximum in women subordinates sympathotonic effect for intermediate values in the cases of neutral vegetotropic effect: patterns $V > N > S$ or $V < N < S$ (Figure 7.25). Minor canonical discriminant radical (the remaining 22% predictive capabilities) becomes positive factor load from SDNN, the height of women, plasma levels of potassium and phosphates and negative factor load from AMo. Fees predictors are minimal in women not subordinates vegetotropic effect, while not significantly different among women two other alternative groups: patterns $V < N > S$ or $V > N < S$.

D^2_M between clusters V and N average 32,3 ($F=6,8$; $p < 10^{-3}$), V and S: 39,0 ($F=6,8$; $p < 10^{-4}$), N and S: 13,4 ($F=2,9$; $p=0,023$). Classification functions for forecasting of

Vagotonic effect:

$131,0 \cdot \text{Contract. Ind.} - 4,92 \cdot \text{Stress Index} + 1,89 \cdot \text{Syst. BP} - 0,28 \cdot \text{Uric acid} - 15,15 \cdot \text{HRV TI} - 73,3 \cdot \text{Mg-ATP} - 151,5 \cdot \text{Ca-ATP} - 24,7 \cdot \text{AMo} + 15,8 \cdot \text{SDNN} + 31,35 \cdot \text{Height} + 28,54 \cdot \text{Potassium} - 217,7 \cdot \text{Phosphates} - 3751$

Neutral effect:

$122,5 \cdot \text{Contract. Ind.} - 4,64 \cdot \text{Stress Index} + 1,70 \cdot \text{Syst. BP} - 0,23 \cdot \text{Uric acid} - 13,50 \cdot \text{HRV TI} - 66,0 \cdot \text{Mg-ATP} - 140,3 \cdot \text{Ca-ATP} - 22,3 \cdot \text{AMo} + 14,9 \cdot \text{SDNN} + 29,69 \cdot \text{Height} + 26,40 \cdot \text{Potassium} - 204,5 \cdot \text{Phosphates} - 3385$

Sympathotonic effect:

$121,8 \cdot \text{Contract. Ind.} - 4,56 \cdot \text{Stress Index} + 1,59 \cdot \text{Syst. BP} - 0,22 \cdot \text{Uric acid} - 15,31 \cdot \text{HRV TI} - 55,8 \cdot \text{Mg-ATP} - 138,0 \cdot \text{Ca-ATP} - 23,2 \cdot \text{AMo} + 15,1 \cdot \text{SDNN} + 30,22 \cdot \text{Height} + 28,30 \cdot \text{Potassium} - 203,1 \cdot \text{Phosphates} - 3421$

From the combination of the identified predictors of a particular character vegetotropic effect of BAWN can be predicted accurately.

SUMMARY

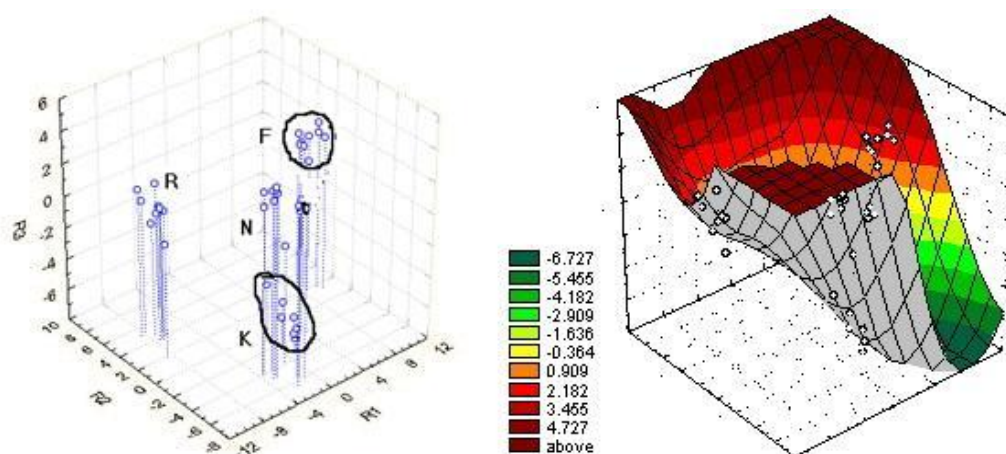
It is identified multivariate vegetotropic effects of a three-week course of drinking bioactive water Naftussya spa Truskavets. Found a strong canonical correlation between changes in parameters of heart rate variability, on the one hand, and changes in parameters of thyroide status, of exchange of lipides and electrolytes as well as haemodynamic, on the other hand. Method of discriminant analysis shows that the total of 12 selected initial parameters of the body may infallible forecast vagotonic, neutral and sympathotonic vegetotropic effects of bioactive water Naftussya.

ЗАКЛЮЧЕННЯ

В заключенні вважаємо за потрібне з'ясувати наступні моменти. По-перше, яку роль у виявлених вегетотропних ефектах Нафтусі і супутніх змінах ендокринних, імунних та метаболічних показників відіграють окремі компоненти її складу? По-друге, які ймовірні механізми реалізації впливу діючих начал Нафтусі на нейроендокринно-імунний комплекс?

Відповідь на перше запитання дають результати експерименту Білас В.Р. і Поповича І.Л. [2009] на здорових щурах-самках, окремі групи котрих впродовж 5 днів напоювались водопровідною водою (контроль) чи водою Нафтуса нативною (N), опроміненою (R) УФ-променями в бактерицидній дозі або пропущеною через мембранні сита (F). Отож, була застосована Нафтуса з живими мікробами (N), тобто володіюча, окрім органічних речовин-ксенобіотиків, антигенами мікробів і продуктами їх життєдіяльності (мікробіотиками); з убитими мікробами (R), тобто з наявністю лише антигенів і ксенобіотиків; та Нафтуса без мікробів (F), зате із збереженим вмістом органічних речовин. Методом дискримінантного аналізу з-поміж 84 зареєстрованих або розрахованих показників нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму було виявлено 26, за сукупністю яких чотири групи тварин суттєво відрізняються одна від іншої. Розпізнавальна інформація сконденсована у трьох канонічних дискримінантних радикалах, перший з яких містить 59,6% дискримінантних можливостей, другий - 24,8%, третій - 15,6%.

Індивідуальна локалізація у інформаційному просторі щурів, підлеглих впливу НАФТУСІ з різним станом мікрофлори



На рисунку видно, як локалізація на площині I і II радикалів кластера контрольних щурів (K) під впливом лише ксенобіотиків (F) переміщується вздовж осі I радикалу вправо (зміщення центроїду від +0,9 до +8,8) і вздовж осі II - вгору (від -2,5 до +2,5); спільна дія ксенобіотиків і антигенів спричиняє транслокацію центроїда кластера F вздовж осі I радикалу в протилежний бік (до -7,1) практично на тій же висоті (+4,5); натомість одночасна присутність разом із ксенобіотиками і антигенами ще й мікробіотиків, що має місце в нативній Нафтусі (N), практично нівелює зміщення стану в інформаційному просторі перших двох радикалів відносно контролю ($R_1=-2,2$; $R_2=-4,7$). На площині I і III радикалів стан контрольних щурів під впливом фільтрованої і опроміненої Нафтусі теж переміщується за подібним маршрутом, натомість нативна Нафтуса спричиняє дальший підйом вздовж осі III радикалу. У інформаційному просторі трьох радикалів віртуальний "рух" стану нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму здійснюється не по площині, а по вигнутій поверхні, яка у нас асоціюється з напівзамкненим каньйоном. Видно, як контрольні тварини під впливом ксенобіотиків безмікробної фільтрованої Нафтусі, розміщені на дні каньйона, переміщуються

спочатку на його протилежний бік, а потім піднімаються вгору по стіні. Присутність мікробних антигенів спричиняє переміщення вздовж овалу проти годинникової стрілки від дальньої стінки до ближньої, а наявність ще й мікробіотиків стимулює дальше просування вздовж ближньої стінки на цій же висоті, так що щурі, напоювані нативною Нафтусею, опиняються практично над контрольними.

Стосовно вегетотропних ефектів Білас В.Р. і Поповичем І.Л. [2009] показано, що безмікробна Нафтуса підвищує вагальний тонус на 33% в поєднанні з тенденцією до зниження симпатичного тону на 7%, тобто її органічні речовини спричиняють ваготонічний зсув вегетативного балансу. За наявності антигенів убитих мікробів характер вегетотропного ефекту реверсується у симпатотонічний: вагальний тонус знижується на 21%, а симпатичний проявляє тенденцію до зростання на 8%. Якщо ж до ксенобіотиків і антигенів додати мікробіотики, тобто застосувати нативну Нафтусю, то як вагальний, так і симпатичний тони в середньому не відрізняються від таких у інтактних тварин. Складається враження, що, головним об'єктом регуляторного вегетотропного впливу діючих начал Нафтусі є вагальний тонус, який пригнічується мікробними антигенами і активується органічними речовинами-ксенобіотиками Нафтусі.

Реальність такої ситуації базується на схемі, запозиченій нами у Tracey K.J. [2010].

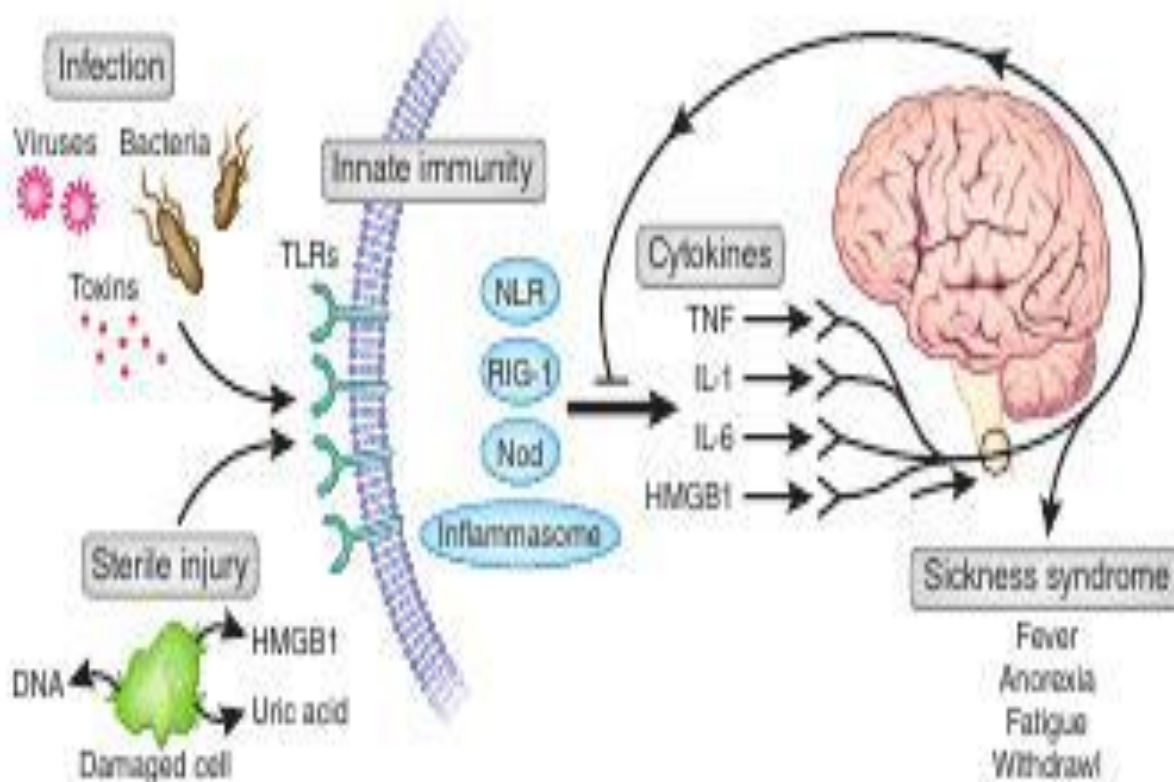
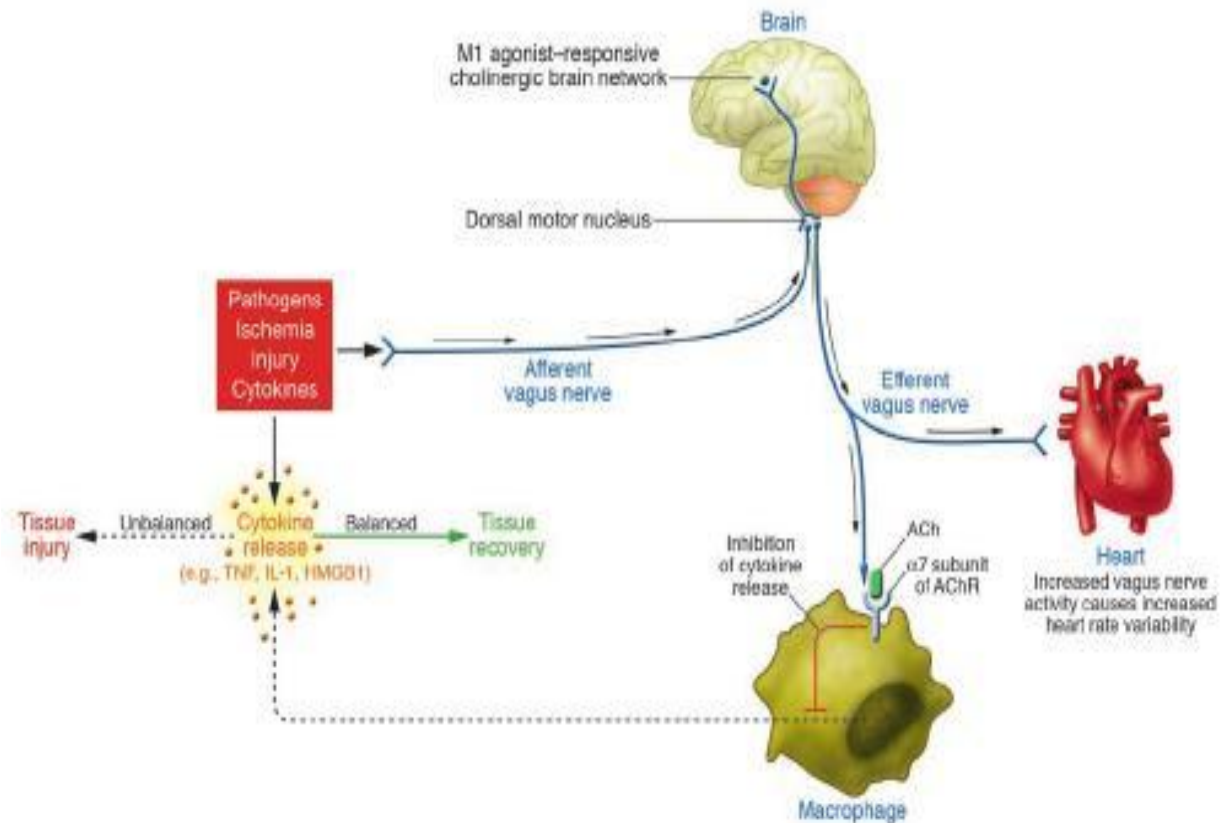


Схема демонструє, що як інфекційні агенти (бактерії, віруси і їх токсини), так і вивільнювані пошкодженими клітинами органічні речовини (ДНК, протеїн В1 високо-мобільної групи (HMGB1) і сечова кислота) здатні активувати ТЛ-рецептори клітинної мембрани макрофагів, моноцитів та інших імуніцитів. Відомо [Хайтов Р.М., 2005], що з ТЛ-рецепторами тканинних макрофагів, дендритних і епітеліальних клітин, Т- і В-лімфоцитів лімфоїдної тканини, асоційованої з шлунково-кишковим трактом (GALT – Gut-associated lymphoid tissue) зв'язуються не тільки живі мікроорганізми, а й компоненти їх клітинної мембрани (ліпополісахариди і ліпоейхоева кислота) і навіть крупномолекулярні органічні речовини, зокрема динітролорбензол (і, мабуть, інші **нафтоподібні**). Останні, очевидно, взаємодіють також з хеморецепторами слизової шлунково-кишкового тракту.

Активіація ТЛ-рецепторів імуніцитів веде до вивільнення ними прозапальних цитокінів (TNF, IL-1, IL-4) і HMGB1, які, як видно на іншій схемі цього ж Tracey K.J. [2007], подразнюють терміналі блукаючого нерва і через його афферентні волокна активують дорзальне моторне ядро. Від останнього

імпульси поступають по висхідних волокнах до M₁-холінергічних нейронів ЦНС, а по еферентних вагальних волокнах – до регульованих ними органів, зокрема імунних і серця. Останнє принципово важливо в руслі нашого дослідження, адже про вагальний тонус ми судили саме за варіабельністю ритму серця!



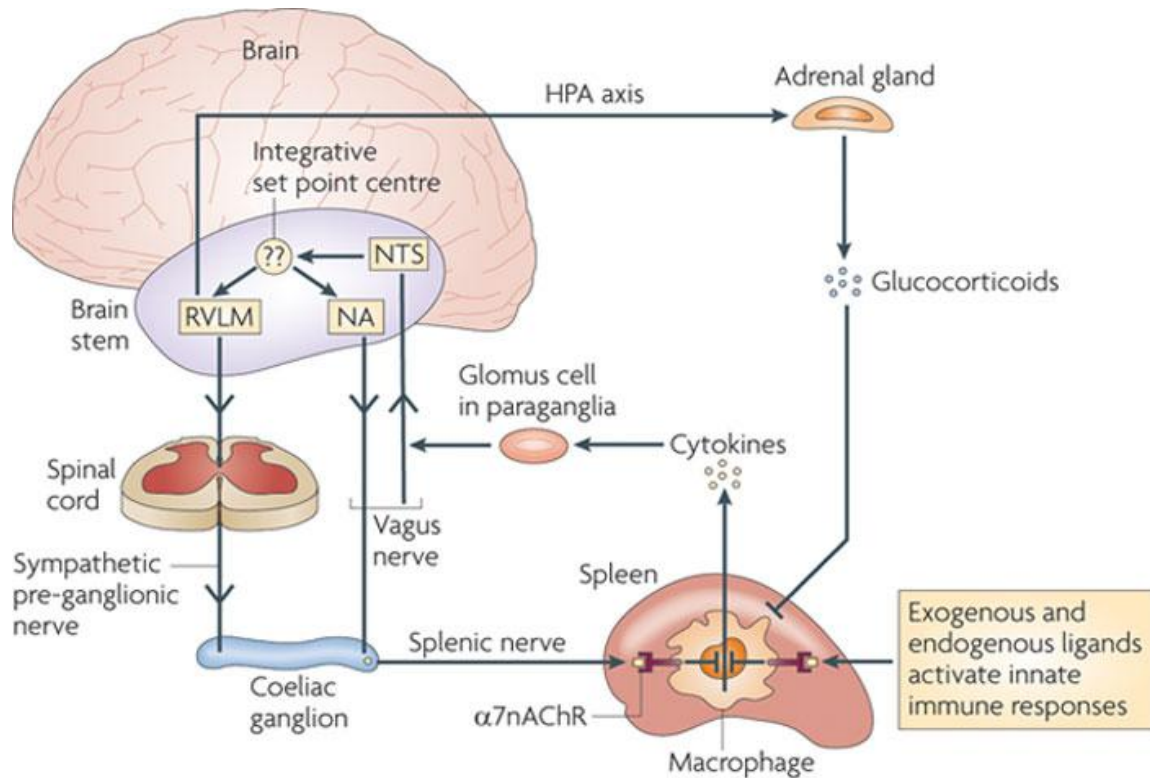
Найважливішим об'єктом регуляторного впливу вагуса є селезінка – “найважливіший орган для антибактеріальної і антифунгальної імунної реактивності” [Tracey K.J., 2010]. При цьому вагальні сигнали через N-холінорецептори (точніше їх α -7 субоддиницю, детальніше про це пізніше) макрофагів гальмують вивільнення ними прозапальних цитокінів. Крім того, ці невральні сигнали також модулюють здатність до трафіку циркулюючих нейтрофілів і моноцитів, впливаючи на їх здатність рекрутуватись до регіонів запалення периферійних тканин.

Як нами показано у розділі 3, найчутливішими до вегетотропних ефектів Нафтусі є морфо-функціональні параметри селезінки, передовсім відносний вміст в ній макрофагів, який суттєво знижується за ваготонічного ефекту і суттєво підвищується – за симпатотонічного при відсутності змін за нейтрального ефекту Нафтусі. Всі три параметри вегетативної регуляції детермінують рівень макрофагів спленоцитограма на 56%.

Протилежним чином і лише помірно пов'язаний з параметрами вегетативної регуляції вміст в селезінці лімфобластів. Виявлено також погранично значущу інверсну кореляцію симпатичного тону з лімфоцитозом і плазмоцитозом селезінки, а також варту уваги – з ретикулоцитозом. У підсумку канонічна кореляція між вегетативним статусом і морфо-функціональним станом селезінки виявляється вельми сильною ($R=0,75$).

З-поміж параметрів фагоцитарної функції нейтрофілів-мікрофагів і моноцитів-макрофагів периферійної крові слабка кореляція з параметрами вегетативної регуляції виявлена для фагоцитарного числа нейтрофілів та фагоцитарного індексу моноцитів. 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.

Отримані нами дані знаходяться у руслі існуючих уявлень про імунотропні ефекти не лише вагусних, а й симпатичних сигналів, як це видно на схемі від Е.М. Sternberg [2006].

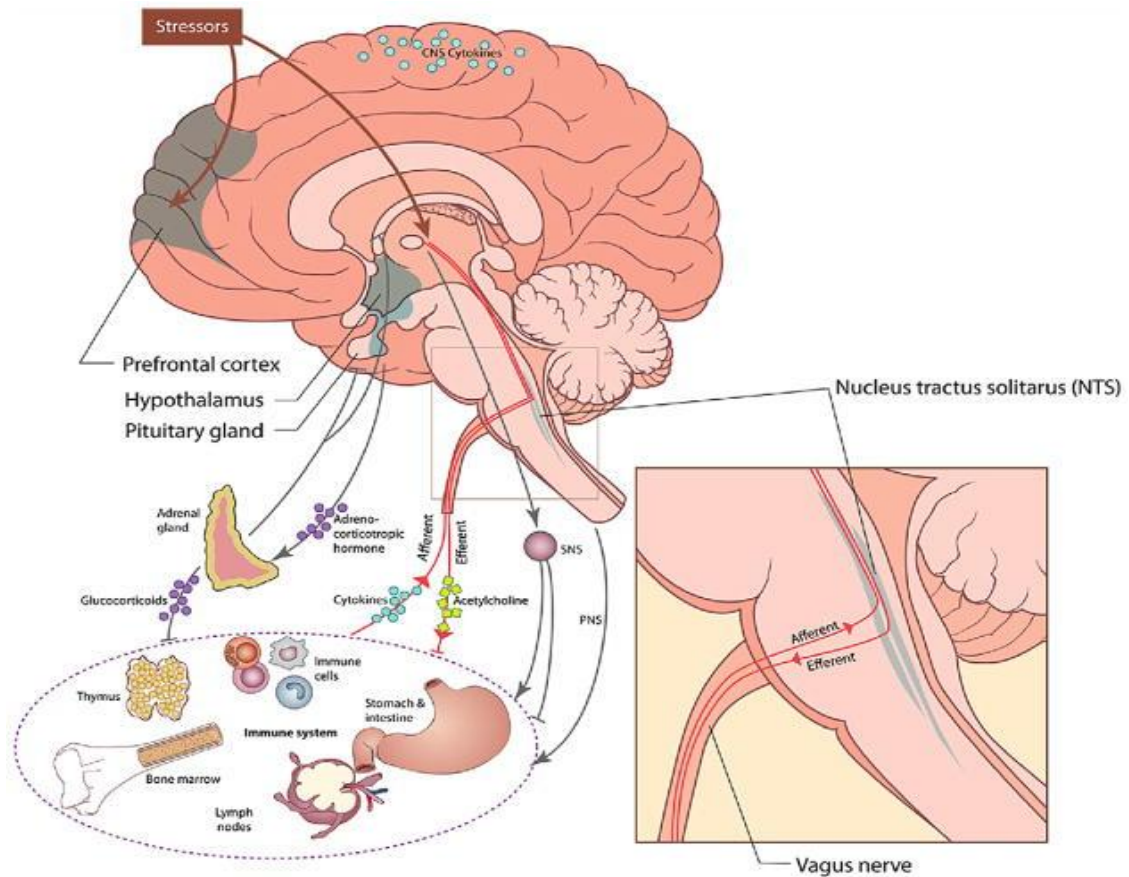


Nature Reviews | Immunology

Отож, вже згадувані прозапальні цитокіни через посередництво хемосенситивних гломусних клітин, локалізованих по ходу автономних нервів [Goehler L.E. et al., 2000], активують терміналі вагальних афферентних нервів і через них – nucleus tractus solitarius (NTS), точніше, його дорзальної медіальної порції (dmNTS). Від dmNTS загальний шлях в інтегративному центрі дивергує на парасимпатичну і симпатичну гілки. По парасимпатичній гілці нейрони dmNTS проєктуються на nucleus dorsalis motoris n. vagus і nucleus ambiguus (NA), аксони котрих іннервують інтрамуральні сплетіння, зокрема серця і ganglion coeliacum. З іншого боку, симпатична гілка проєктується на каудальну вентро-латеральну медуллу, а далі – на ростральну вентро-латеральну медуллу (RVLM), сигнал від ядер котрої поступає знову у ganglion coeliacum, а звідси – до N-холінорецепторів макрофагів селезінки [Granata A.R., Reis D.J., 1987; E.M. Sternberg, 2006; Tang X., Dworkin B.R., 2009].

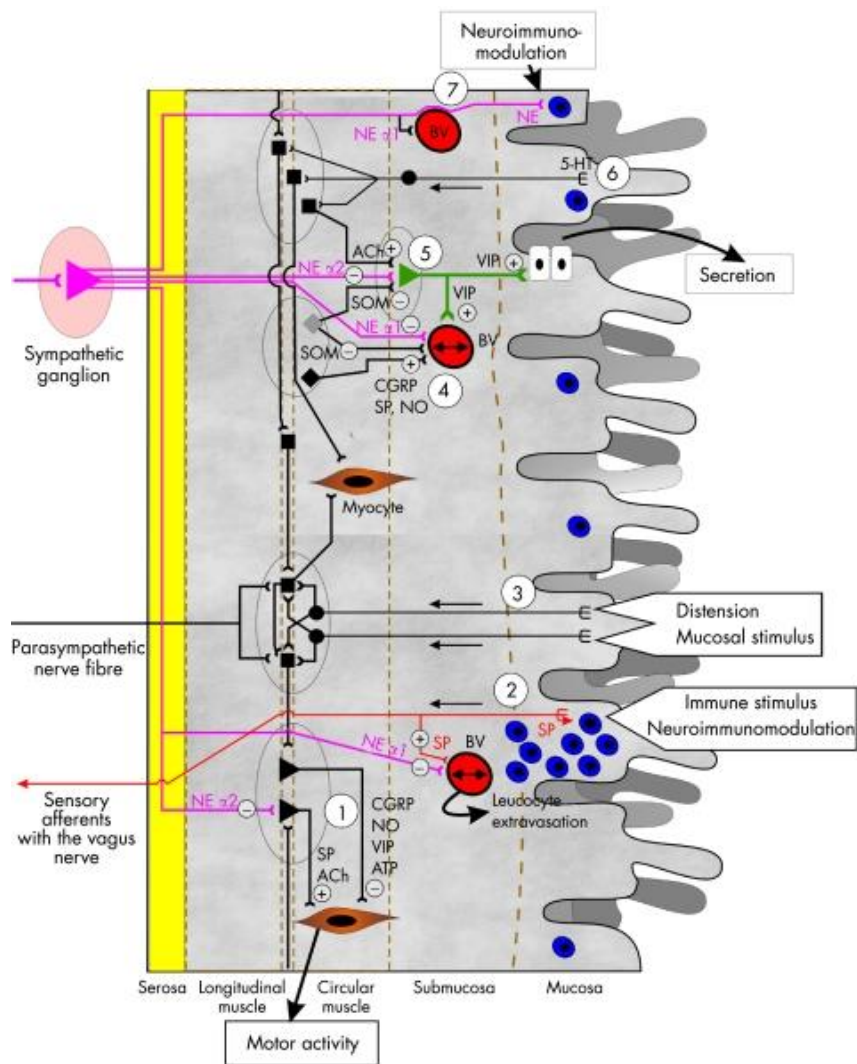
Разом з тим, імпульси від RVLM активують кору наднирників, збільшуюючи вивільнення нею глюкокортикоїдів [E.M. Sternberg, 2006]. Схема цієї ж авторки демонструє, що об'єктами регуляторного впливу парасимпатичного і симпатичного відділів автономної нервової системи і гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної осі, точніше їх медіаторів ацетилхоліну, норадреналіну і глюкокортикоїдів, є, окрім селезінки, інші органи імунної системи - тимус, лімфовузли, кістковий мозок, точніше їх макрофаги-моноцити, мікрофаги-нейтрофіли, NK-, T- і B-лімфоцити, а також епітеліоцити гастроудоденальної слизової як компоненти класичної стрес-тріади Н. Selye.

В цьому руслі нами виявлено значущі коефіцієнти кореляції маркера симпатичного тону з морфо-функціональними параметрами наднирників, а також помірний зв'язок між вегетативним статусом і морфо-функціональним станом тимуса.



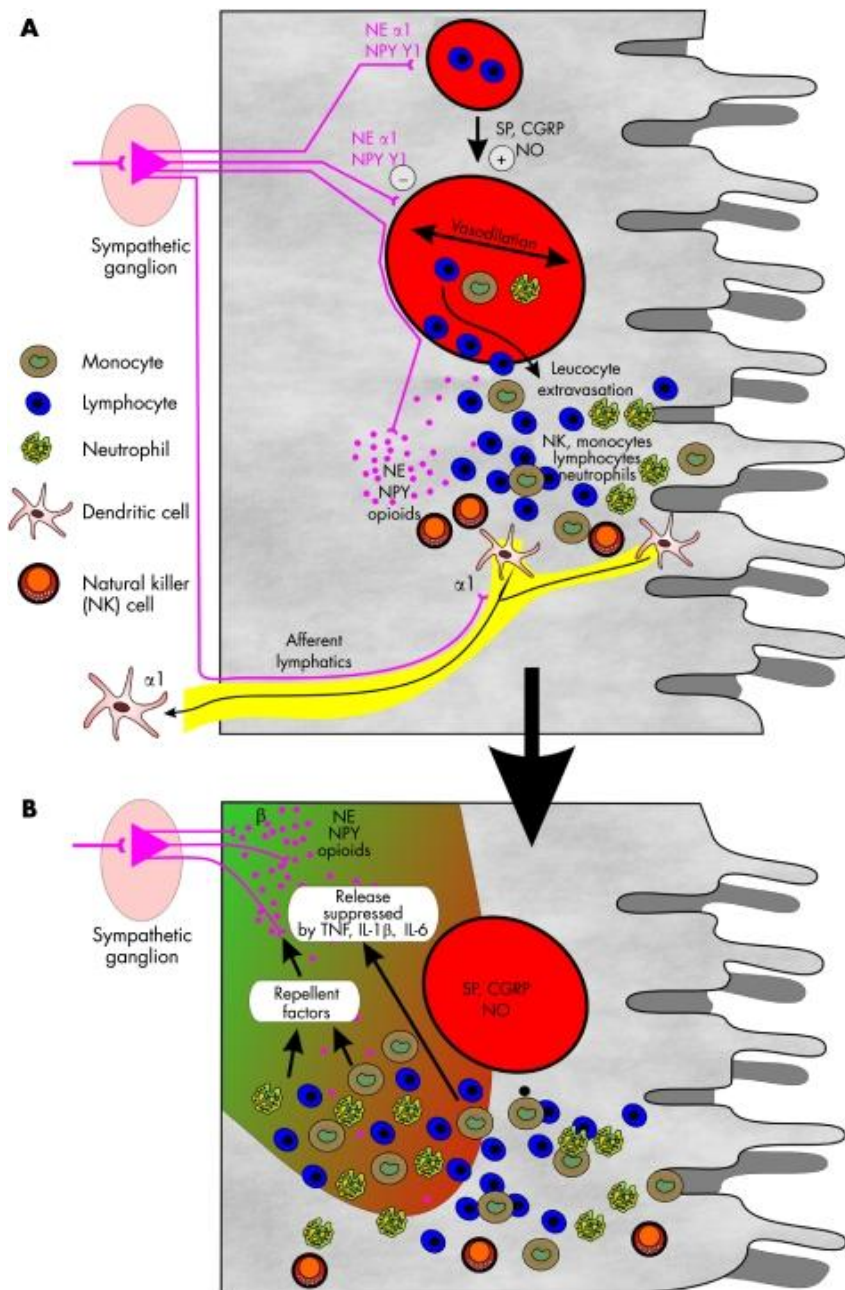
Схема, запозичена у R.H. Straub et al. [2006], фокусує увагу на ролі симпатичної нервової системи у імуномодуляції. Як бачимо, імунні стимули із люмена і в інтестинальній слизовій (2) активують сенсорні нейрони вагуса, котрі локально виділяють субстанцію P (SP) і передають інформацію до вищих центрів. SP може ініціювати аттракцію лейкоцитів (сині) з просвіту кровоносних судин (BV) і може підтримувати їх дилатацію. Натомість норадреналін (NE), вивільнюваний симпатичними ефферентами, через α_1 -адренорецептори веде до вазоконстрикції. Разом з тим, ефферентні симпатичні волокна можуть модулювати імунні відповіді імуноцитів в околицях кровоносних судин слизової (7).

Аналіз візуалізованих на цій схемі секреторних і моторних ефектів автономних нервів не входить у наше завдання.

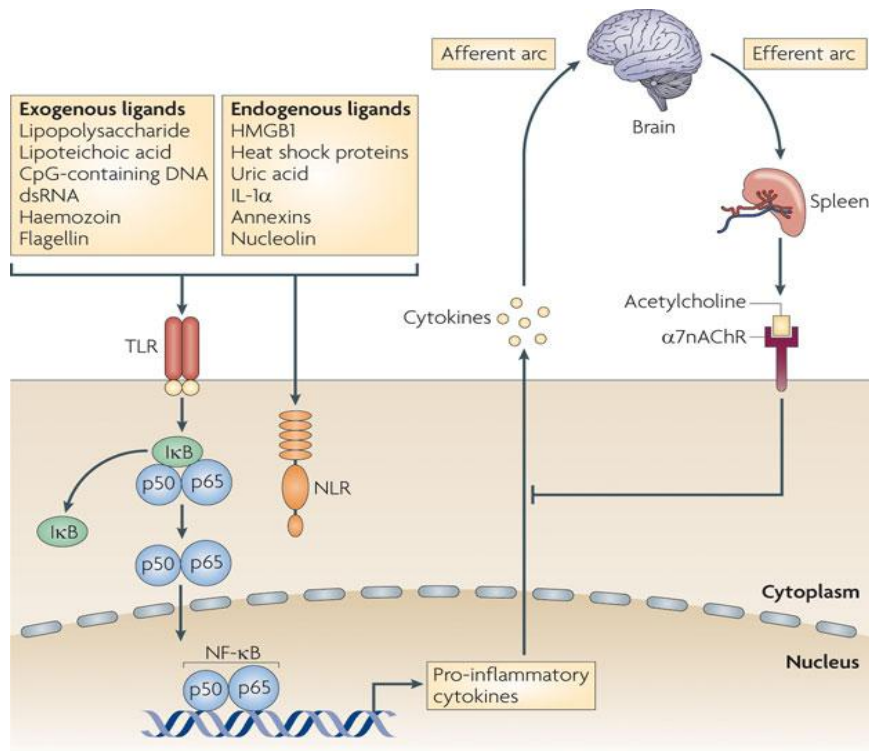


Наступна схема R.H. Straub et al. [2006] демонструє впливи NE (і його котрансмітерів АТФ, мет-енкефаліну, β -ендорфіну і нейропептиду Y) на вазорегуляцію, екстравазацію лейкоцитів і еміграцію дендритних клітин. Імунні стимули (A) індукують локальну продукцію SP, пептиду, спорідненого з геном кальцитоніну (CGRP) і оксиду азоту NO. Ці медіатори ведуть до вазодилації. Натомість NE і NPY протидіють вазодилації відповідно через α_1 -адрено- і Y_1 -рецептори. Хемотактичні фактори, включаючи SP і NE через β -адренорецептори і симпатичні опіоїдні пептиди, підтримують екстравазацію лейкоцитів. Підйом концентрацій NE і NPY показано численними багряними точками. Отже, нейротрансмітери симпатичної нервової системи підтримують хемотаксис, котрий дуже важливий для початку запальної реакції. Крім того, α_1 -адренергічною сигналізацією підтримується еміграція відносно незрілих дендритних клітин.

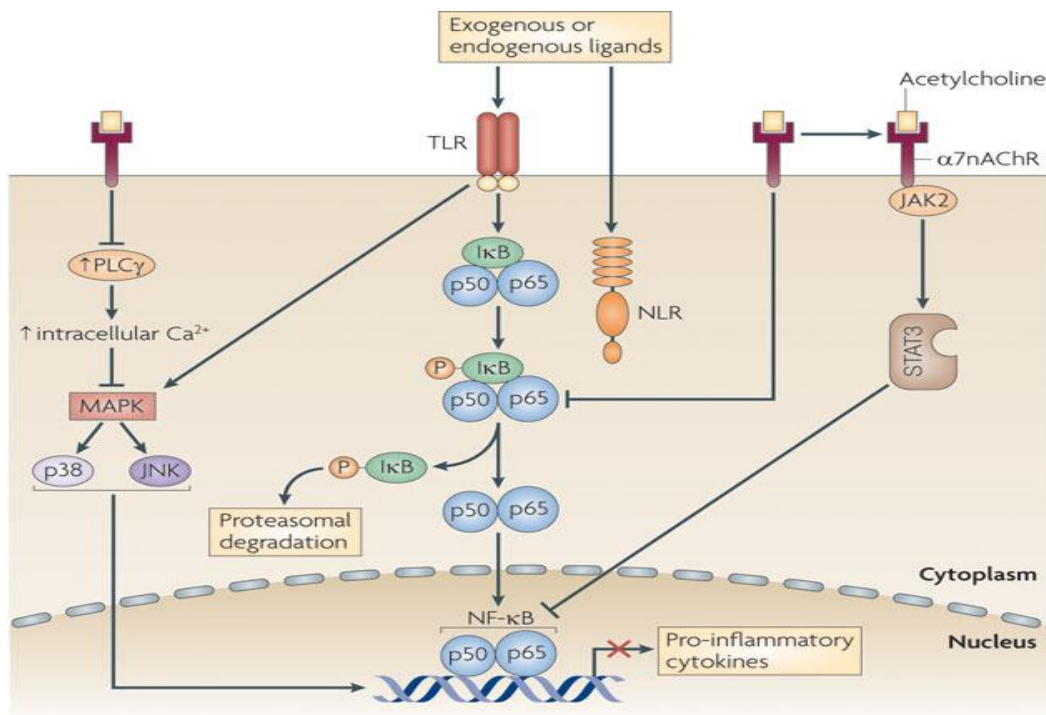
Після того, як лейкоцити стали задіяними у запальний процес (B), вони починають продукувати прозапальні цитокіни і репелленти симпатичних нервів, котрі гальмують вивільнення нейротрансмітерів і ведуть до втрати волокон симпатичних нервів.



Для повноти картини вважаємо за необхідне розглянути молекулярні механізми регуляції біосинтезу прозапальних цитокінів [E.M. Sternberg, 2006]. Як вже згадувалось, екзогенні (ліпополісахариди, ліпoteйхоєва кислота, CpG-вмісна ДНК, dsPНК, гемозоїн, флагелін) і ендогенні (протеїн В1 високо-мобільної групи, білки теплового шоку, сечова кислота, інтерлейкін-1 α , аннексини, нуклеолін) ліганди, зв'язавшись з відповідними рецепторами макрофага, зокрема GALT, а також BALТ, SALT, селезінки, лімфовузла (екзогенні – TL, ендогенні - з NL), запускають в цитоплазмі ферментативний каскад утворення або реактивації специфічних протеїнів, котрі, своєю чергою, поступають у ядро і активують гени, відповідальні за біосинтез прозапальних цитокінів.



Nature Reviews | Immunology



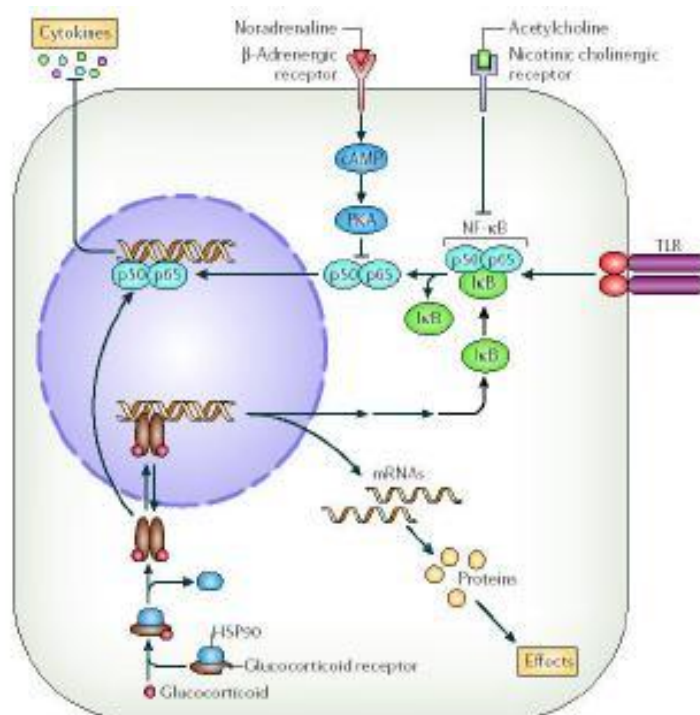
Nature Reviews | Immunology

Описані процеси підлягають регуляторному гальмівному впливу (downregulation) низки протизапальних чинників. Таким є, зокрема, ацетилхолін, який через α-7 субодиницю N-холінорецептора гальмує біосинтез прозапальних цитокінів принаймі трьома механізмами: через

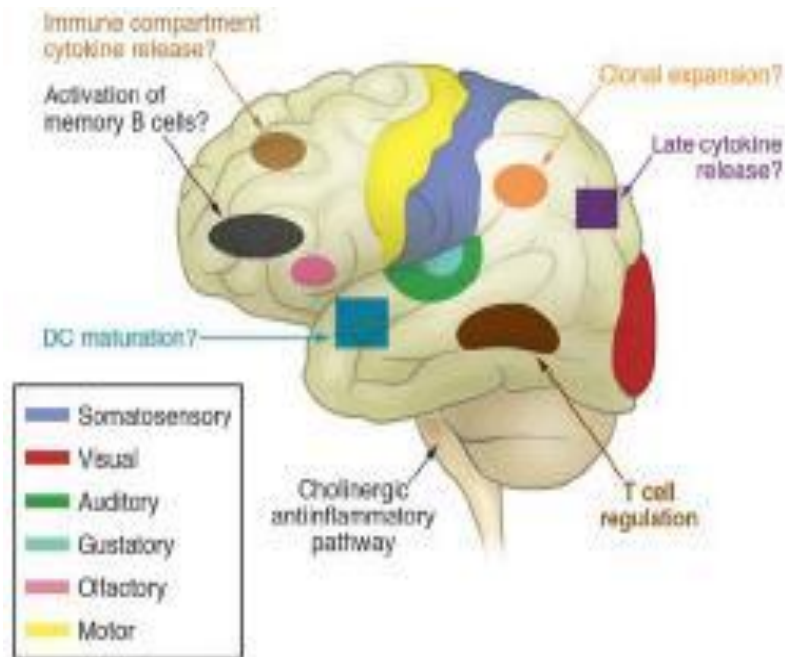
активацію Janus kinase 2 (JAK2) і signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3); підвищення рівня інтрацелюлярного кальцію з наступним гальмуванням mitogen-activated protein kinase (MAPK); відвернення від'єднання інгібітора ядерного фактора (I κ B) від комплексу з білками p50 і p55. Всі три механізми зводяться врешті до гальмування ядерного фактора κ B.

Інший протизапальний чинник – норадреналін – реалізує свій ефект через β_2 -адренорецептори макрофагів і дендритних клітин, збільшуючи утворення ц-АМФ і активуючи цим протеїнкіназу А, що, своєю чергою, веде до супресії продукції прозапальних цитокінів знову через гальмування ядерного фактора κ B.

Нарешті, класичні протизапальні фактори – глюкокортикоїди – реалізують свій ефект шляхом зв'язування з цитозольним рецептором, що витісняє з нього протеїн теплового шоку HSP90 і уможливує димеризацію рецептора, входження його у ядро і зв'язування комплексу глюкокортикоїд-глюкокортикоїдний рецептор з ДНК. Це веде до транскрипції і трансляції протеїнів, включно з I κ B. I κ B, своєю чергою, секвеструє NF- κ B, відвертаючи цим активацію транскрипції прозапальних цитокінів. Разом з тим, комплекс глюкокортикоїд-глюкокортикоїдний рецептор може взаємодіяти з NF- κ B прямо, супресуючи продукцію цитокінів. [E.M. Sternberg, 2006; K.J. Tracey, 2010]



На завершення вважаємо доцільним проілюструвати згаданий у огляді імунологічний гомункулус К. J. Tracey [2007]. На думку автора, існує структурована, соматотопічно організована невральна мережа, яка контролює специфічні компоненти імунної відповіді через зв'язок входу і виходу. Така теоретична організація подібна до класичного гомункулуса, демонструючого, що специфічні області мозку здійснюють контроль над специфічними частинами тіла, і в майбутньому стане можливим сконструювати “імунологічний гомункулус”. Наприклад, один регіон мозку може контролювати цитокінові відповіді в печінці, а інший - активацію Т-клітин в селезінці або лімфовузлах. Певні центри можуть інтегрувати інформацію про презентацію антигенів, тоді як інші – про хід дозрівання дендритних клітин. Окремі неврологічні домени в ЦНС можуть регулювати стан загальної готовності вродженого імунітету відповідати на патогени або травму. Існування нейроанатомічних карт холінергічного протизапального рефлексу є значним кроком на шляху визначення інших доменів в імунологічному гомункулусі, що має вирішальне значення для максимізації захисту організму і підтримання здоров'я під час імунних відповідей.



На думку автора, існує структурована, соматотопічно організована невральна мережа, яка контролює специфічні компоненти імунної відповіді через зв'язок входу і виходу. Така теоретична організація подібна до класичного гомункулюса, демонструючого, що специфічні області мозку здійснюють контроль над специфічними частинами тіла, і в майбутньому стане можливим сконструювати "імунологічний гомункулюс". Наприклад, один регіон мозку може контролювати цитокінові відповіді в печінці, а інший - активацію Т-клітин в селезінці або лімфовузлах. Певні центри можуть інтегрувати інформацію про презентацію антигенів, тоді як інші – про хід дозрівання дендритних клітин. Окремі неврологічні домени в ЦНС можуть регулювати стан загальної готовності вродженого імунітету відповідати на патогени або травму. Існування нейроанатомічних карт холінергічного протизапального рефлексу є значним кроком на шляху визначення інших доменів в імунологічному гомункулюсі, що має вирішальне значення для максимізації захисту організму і підтримання здоров'я під час імунних відповідей.

В наступній нашій монографії, яка готується до друку, будуть приведені власні дані про зв'язки між параметрами ЕЕГ і ВРС – з одного боку, і параметрами імунограми – з іншого, що, сподіваємось, зробить скромний внесок у побудову імунологічного гомункулюса.

ЛІТЕРАТУРА

1. Акмаев И.Г. Современные представления о взаимодействиях регулирующих систем: нервной, эндокринной и иммунной // Успехи физиологических наук.-1996.-27, №1.-С. 3-20
2. Алексеев А.И., Орлов О.Б., Шимонко И.Т. Трускавец – жемчужина Прикарпатья.- К.: Наукова думка, 1999.- 185 с.
3. Алексеев О.И., Шимонко И.Т., Орлов О.Б. Лечение и реабилитация на курортах Трускавец и Сходница.- К.: Здоров'я, 1994.- 176 с.
4. Алексеев О.И. Перебіг процесів адаптації під час курортної реабілітації у хворих, що зазнали дії радіоактивного опромінення // Мед. реабіл., курортол., фізіотер.- 1996.- № 4.- С. 8-11.
5. Алексеев О.И., Радисюк М.И., Шимонко И.Т. Радиация. Санаторно-курортна реабілітація.- К.: Наукова думка, 1995.- 94 с.
6. Алиев Н.Д., Тагдиси Д.Г., Мамедов Я.Д. Механизмы терапевтического действия нафталана.- Баку: Азернешр, 1983.- 192 с.
7. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения // Ультразвуковая и функциональная диагностика.-2001.-№3.-С. 106-127.
8. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) // Вестник аритмологии.-2001.-№24.-С. 65-87.
9. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе.-М.:Наука,1984.-221с.
10. Балановський В.П., Попович І.Л., Карпинець (Ружи́ло) С.В. Про амбівалентно-еквілібраторний характер дії лікувальної води Нафтуся на організм людини // Доп. АН України. Мат., прир., техн. науки.- 1993.- № 3.- С. 154-158.
11. Бальнеокардіологія / За ред. І.Л. Поповича, С.В. Ружи́ло, С.В. Івасівки, Б.І. Ахентійчука.-К.: Комп'ютерпрес, 2005.-229 с.
12. Барабой В.А. Биологическое действие растительных фенольных соединений.- К.: Наукова думка, 1976.- 260 с.
13. Барабой В.А. Растительные фенолы и здоровье человека.- М.: Наука, 1984.- 160 с.
14. Біоактивна вода "Нафтуся" і шлунок / За ред. Поповича І.Л., Івасівки С.В., Флонта І.С., Перченка В.П.-К: Комп'ютерпрес, 2000.-234 с.
15. Боголюбов В.М., Зубкова С.М. Адаптивные изменения в организме при действии физических факторов // Мед. реабіл., курортол., фізіотер.- 1995.- № 1.- С. 5-9.
16. Брехман И.И. Введение в валеологию - науку о здоровье.- Л.: Наука, 1987.- 125 с.
17. Брехман И.И. Жень-шень.- Л.: Медгиз, 1957.- 182 с.
18. Брехман И.И. Элеутерококк.- Л.: Наука, 1968.- 186 с.
19. 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).- С. 67-75.
20. Вісьтак Г.І. Взаємозв'язки між вегетотропними та ендокринними, імунотропними і клінічними ефектами біоактивної води Нафтуся у жінок з гіперплазією щитовидної залози // Медична гідрологія та реабілітація.- 2012.-10, №2.- С. 37-66.
21. Вісьтак Г.І. Ендокринний та імунний супровід поліваріантних вегетотонічних ефектів біоактивної води Нафтуся у жінок // Медична гідрологія та реабілітація.-2009.-7, №3.-С. 81-85.
22. Вісьтак Г.І. Поліваріантність вегетотонічних ефектів біоактивної води Нафтуся та їх гемодинамічний супровід // Медична гідрологія та реабілітація.-2009.-7, №2.-С. 88-91.
23. Вісьтак Г.І. Поліваріантність ефектів біоактивної води Нафтуся на вегетативну реактивність, їх ендокринний і імунний супровід та можливість прогнозування // Медична гідрологія та реабілітація.- 2009.- 7, №4.- С. 43-50.
24. Вісьтак Г.І. Поліваріантність ефектів біоактивної води Нафтуся на вегетативну реактивність та можливість її прогнозування // Мат. 2-ї наук.-практ. конфер. "Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм" (Тернопіль, 5-6 листопада 2009 р.): Здобутки клінічної і експериментальної медицини.-2009.- №2 (11).-С. 117-118.
25. Вісьтак Г.І. Прогнозування ефектів біоактивної води Нафтуся на вегетативний гомеостаз у жінок з гінекологічно-ендокринною патологією // Здобутки клінічної і експериментальної медицини.-2009.-№2(11).-С. 86-90.
26. Вісьтак Г.І. Вплив біоактивної води Нафтуся на вегетативну регуляцію і кору наднирників у щурів-самок // Мат. VI пленуму т-ва патофізіологів України та наук.- практ. конф. "Актуальні питання експериментальної та клінічної патофізіології" (Вінниця, 23-25 вересня 2014 р.).-Вінниця, 2014.-С.9.
27. Вісьтак Г.І. Взаємозв'язки между параметрами вегетативного і ендокринно-імунного статусов у женщин с хронической эндокринно-гинекологической патологией // XI чтения В.В. Подвисоцкого: Бюллетень материалов научной конференции (24-25 мая 2012 года).- Одесса: УкрНИИ медицины транспорта, 2012.- С. 22-23.
28. Вісьтак Г.І., Маркевич Р.О. Поліваріантність ефектів біоактивної води Нафтуся на вегетативну реактивність, їх ендокринний і імунний супровід та можливість прогнозування // Медична гідрологія та реабілітація.- 2009.- 7, №4.- С. 43-50.
29. Вісьтак Г.І., Попович І.Л. Вегетотропні ефекти біоактивної води Нафтуся та їх ендокринний і імунний супроводи у щурів-самок // Медична гідрологія та реабілітація.- 2011.-9, №2.- С. 39-57.
30. Вісьтак Г.І., Попович І.Л., Маркевич О.Р., Маркевич Р.О. Поліваріантність вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуся та їх ендокринний супровід у жінок // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія.-2010.-№1(49).- С. 97-102.
31. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С. Антистрессорные реакции и активационная терапия.- М.: Имедис, 1998.- 654 с.
32. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма.- Ростов н/Д: Изд-во Ростов. ун-та, 3-изд. дополн.- 1990.- 224 с.
33. Гоженко А.І. Дизрегуляція як основа патофізіології гомеостазу // Клінічна та експериментальна патологія.-2004.-3,№2.- С. 191-193.
34. Гоженко А.И. Саногенез: теория и практика // Бюллетень V читань ім. В.В. Підвисоцького: наук. конф. 25-26 травня 2006 р.: тези доп.-Одеса, 2006.- С. 5-7.
35. Гоженко А.И. Саногенез – теоретическая основа медицинской реабилитации // Актуальные проблемы биофизической медицины: Матер. V междунар. симпоз-ма.- К., 2007.- С. 46-47.
36. Гоженко А.И. Патогенез и саногенез современной теории болезни // Бюллетень VI читань ім. В.В. Підвисоцького: наук. конф. 31 травня-1 червня 2007 р.: тези доп.-Одеса, 2007.- С. 8-11.
37. Гоженко А.И. Очерки теории болезни.-Одесса, 2010.- 24 с.
38. Гоженко А.И., Гоженко Е.А. Саногенез – теоретическая основа медицинской реабилитации // Медична гідрологія та реабілітація.- 2007.- 5, №2.- С. 4-7.
39. Горячковский А.М. Клиническая биохимия.- Одесса: Астропринт, 1998.- 603 с.
40. Гумега М.Д., Левицький А.Б., Попович І.Л. Бальнеогастроентерологія.-К.: ЮНЕСКО-СОЦІУ, 2011.-243 с.
41. Дардымов И.В. Женьшень, элеутерококк (К механизму биологического действия). - М.: Наука, 1976. - 189 с.
42. Ендокринологія / За ред. А.С. Єфімова.- К.: Вища школа, 2004.- 494 с.
43. Есипенко Б.Е. Физиологическое действие минеральной воды "Нафтуся".-К.:Наукова думка,1981.-216 с.
44. Івасівка С.В., Ломейко С.Н., Ковбаснюк М.Н. Влияние лечебной воды Нафтуся на лейкопоз у крыс после облучения // Тр. междунар. н. конф.- Кишинев, 1995.- С. 59-60.
45. Івасівка С.В., Ломейко С.Н., Ковбаснюк М.Н. Восстановление пострадиационной тромбоцитопении у крыс под влиянием лечебной воды Нафтуся // Тр. междунар. н. конф.- Кишинев, 1995.- С. 58-59.
46. Івасівка С.В., Попович І.Л., Яременко М.С., Ковбаснюк М.Н. Минеральная вода Нафтуся как ксенобиотик // Физиол. журн.- 1990.- 36, № 3.- С. 40-45.

47. Ильчевич Н.В., Лисяный Н.И., Янчий Р.И. Антитела и регуляция функций организма.-К.: Наук. думка, 1986.-248 с.
48. Иммунологические методы / Под ред. Г. Фримеля; Пер. с нем.- М.; Медицина, 1987.- 472 с.
49. Івасівка С.В. Біологічно активні речовини води Нафтуся, їх генез та механізми фізіологічної дії.- К.: Наукова думка, 1997.- 110 с.
50. Івасівка С.В. Механізми фізіологічної дії лікувальної води Нафтуся і її окремих компонентів: Автореф. дис. ... докт. мед. наук.- Одеса, 1994.- 47 с.
51. Івасівка С.В., Ковбаснюк М.М. Розгортання загальної адаптаційної реакції під впливом води Нафтуся як механізм гальмування росту карциноми Герена у щурів // Медична гідрологія та реабілітація.-2009.-7,№1.-С. 56-67.
52. Івасівка С.В., Ковбаснюк М.М., Білас В.Р., Ходак О.Л. Вплив бальнеотерапії на ріст лімфосаркоми Пліса // Медична гідрологія та реабілітація.-2004.-2,№2.-С. 52-57.
53. Івасівка С.В., Ковбаснюк М.М., Білас В.Р., Ходак О.Л. Вплив води Нафтуся на експериментальні пухлини у щурів // Медична гідрологія та реабілітація.-2005.-3,№2.-С. 60-67.
54. Івасівка С.В., Ковбаснюк М.М., Файда О.І. Радіопротекторна дія мінеральної води Нафтуся // Реабілітація та лікування в санаторно-курортних умовах.- Доп. н.-практ. конф.- Трускавець, 1996.- С. 16-18.
55. Івасівка С.В., **Попович І.Л.**, Аксентійчук Б.І., Флюнт І.С. Бальнеосанація - нова сфера діяльності курорту Трускавець // Міжнародний конгрес "Проблеми інформатизації рекреаційної та туристичної діяльності в Україні: Перспективи культурного та економічного розвитку" (Трускавець, 23-28 травня 2000 р.)- Львів: Державний НДІ інформаційної інфраструктури, 2000.- С. 15-16.
56. Івасівка С.В., **Попович І.Л.** Ксенобіотичні ефекти органічних речовин, вилучених з води Нафтуся, та мікробних метаболітів озокериту // Проблеми патології в експерименті та клініці: Наук. роботи Дрогобицького мед. ін-ту.- Т. XV.- Дрогобич, 1994.- С. 3-6.
57. Івасівка С.В., **Попович І.Л.**, Аксентійчук Б.І., Білас В.Р. Природа бальнеочинників води Нафтуся і суть її лікувально-профілактичної дії.- Трускавець, 1999.- 125 с.
58. Івасівка С.В., **Попович І.Л.**, Аксентійчук Б.І., Флюнт І.С. Фізіологічна активність сечової кислоти та її роль в механізмі дії води Нафтуся.- К.: Комп'ютерпрес, 2004.- 163 с.
59. Івасівка С.В., **Попович І.Л.**, Гучко Б.Я. Еволюція концепції лікувально-профілактичної дії води "Нафтуся" // Фізичні чинники в медичній реабілітації: Матер. І національного конгресу фізіотерапевтів і курортологів України (Хмельник, 13-14 травня 1998 р.)- Хмельник, 1998.- С. 56-58.
60. Инструкции по применению набора реагентов для иммуноферментного определения гормонов в крови человека. - СПб.: ЗАО "Алкор Био", 2000.
61. Каплан Е.А., Цыренжапова О.Д., Шантанова Л.Н. Оптимизация адаптивных процессов организма.- М.: Наука, 1990.- 94 с.
62. Козьявкіна О.В. Вегетотропні ефекти біоактивної води Нафтуся у дітей з дисфункцією нейроендокринно-імунного комплексу, їх ендокринно-імунний супровід та можливість прогнозування // Медична гідрологія та реабілітація.- 2011.-9,№2.- С. 24-39.
63. Коляда Т.И., Волянский Ю.Л., Васильев Н.В., Мальцев В.И. Адаптационный синдром и иммунитет.- Харьков: Основа, 1995.- 368 с.
64. Коркушко О.В., Писарук А.В., Шатило В.Б. Значение анализа вариабельности ритма сердца в кардиологии: возрастные аспекты // Кровообіг та гемостаз.-2009.-№1-2.-С. 127-139.
65. Коркушко О.В., Шатило В.Б., Писарук А.В. и др. Методы анализа и возрастные нормы вариабельности ритма сердца (Методические рекомендации) / УкрНИИ геронтологии АМН Украины.- К., 2005.-35 с.
66. Корнева Е.А., Рыбакина Е.Г., Фомичева Е.Е. и др. Иммуномодулирующие эффекты интерлейкина 1 и глюкокортикоидных гормонов как взаимодействующих звеньев в нейроиммунорегуляторной цепи // Int. J. Immunorehabilitat.-1998.-№10.-С. 38-48.
67. Корнева Е.А., Лесникова М.П., Яковлева Е.Э. Молекулярно-биологические аспекты изучения взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной системы // Проблемы и перспективы современной иммунологии. Методологический анализ.- Новосибирск: Наука, 1988.- С. 87-100.
68. Корнева Е.А., Шхинек Э.К. Гормоны и иммунная система.-Л.: Наука, 1988.-251 с.
69. Корнева Е.А., Шхинек Э.К., Фролов Б.А. и др. Нейроэндокринные механизмы регуляции функций иммунной системы // Иммунофизиология / Под ред. Е.А. Корневой.-СПб.: Наука, 1993.-684 с.
70. Костюк П.Г. Предисловие к монографии: Березовский В.А., Дейнега В.Г. Физиологические механизмы саногенных эффектов горного климата.-К.: Наук. Думка, 1988.- С. 3-4.
71. Костюк П.Г., Василенко В.Х. Предисловие к монографии: Меерсон Ф.З., Пшеничкова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам.- М.: Медицина, 1988.- С. 3-4.
72. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы.-М.: Медицина, 1997.-450 с.
73. Крыжановский Г.Н., Магаев С.В., Макаров С.В. Нейроиммунопатология.-М.: Медицина, 1997.-283 с.
74. Котельников С.А., Ноздрачев А.Д., Одинак М.М. и др. Вариабельность ритма сердца: представления о механизмах.- Физиология человека.- 2002.- 28,№1.-С. 130-140.
75. Левкут (Барияляк) Л.Г. Експериментальне дослідження адаптогенних властивостей бальзаму "Кримський": Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- Львів, 1994.- 17 с.
76. Лупандин А.В. О роли катехоламинэргических синапсов в механизме формирования адаптации при участии полифенольных адаптогенов // Физиол. ж. СССР.- 1989.- 75, № 8.- С. 1082-1088.
77. Макаренко Е.В. АТФазная активность эритроцитов при хронических заболеваниях печени и желудка // Лаб. дело.- 1987.-№ 2.-С. 14-17.
78. Марков И.И., Дуновец В.Н. Влияние воды «Нафтуся» №1 на экскрецию с мочой 17-КС, 17-КГС, катехоламинов и 5-ОИУК у больных хроническим гастритом и язвенной болезнью // Диагностика и лечение заболеваний органов пищеварения в санаторно-курортных условиях.- Трускавец, 1971.- С. 66-68.
79. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения метода.-Иваново,2000.-200 с.
80. Моисеенко С.В., Стежка В.А. Напруженість адаптаційних реакцій людини в Антарктиці // Експер. і клін. мед.-2008.-№2.- С. 102-106.
81. Моисеенко С.В. Механізми дизадаптації та комплексна патогенетична корекція порушень функціональних систем людини в Антарктиці: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук: спец. 14.03.04 "Патологічна фізіологія".-К., 2008.-58 с.
82. Мойбенко А.А. Системные и молекулярно-генетические механизмы кардиопротекции // Фізіол. журн.- 2011.- 57, № 5.- С. 51-54.
83. Мойбенко А.А., Досенко В.Е., Пархоменко А.Н. и др. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца.-К.: Наук. думка, 2008.-518 с.
84. Передерий В.Г., Земсков А.М., Бычкова Н.Г., Земсков В.М. Иммунный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений.- К.: Здоров'я, 1995.- 211 с.
85. Перченко В.П., Ружилю С.В., Кіт Є.І. та ін. Варіанти термінових реакцій вегетативної нервової системи на вживання води Нафтуся // Укр. бальнеол. журн.-1998.-1,№3.- С. 67-69.
86. Пинчук В.Г., Глузман Д.В. Иммуноцитохимия и моноклональные антитела в онкогематологии.-К.: Наук. думка, 1990.-230 с.
87. **Попович И.Л.**, Івасівка С.В., Ясевич А.П. и др. Защитное действие органических веществ воды нафтуся на эрозивно-язвенные повреждения слизистой оболочки желудка у крыс при иммобилизационно-холодовом стрессе // Физиол. журн.- 1990.- 36, № 4.- С. 68-76.
88. **Попович И.Л.**, Стеценко Г.И., Івасівка С.В. Ксенобиотико-адаптогенная концепция механизма действия питьевых лечебных вод // Актуальные проблемы медицины и биологии.- Т. 1.- К., 1990.- С. 227-236.

89. **Попович І.Л.**, Флюнт І.С., Стеценко Г.И. Лечебные воды типа Нафтуся как адаптогены // Функциональные резервы и адаптация.- Мат. Всесоюз. научн. конф. (Киев, 13-15 ноября 1990 г.).- К., 1990.- С. 370-372.
90. **Попович І.** Нова концепція механізму лікувально-профілактичної дії води "Нафтуся": Мат. VII Конгресу світової федерації українських лікарських товариств (Ужгород, Україна, 16-20 серпня 1998 р.) // Українські медичні вісті.- 1998.- Т. 2.- Ч. I.- №1-2 (59-60).- С. 210.
91. **Попович І.Л.** Ксенобіотико-адаптогенна концепція механізму лікувально-профілактичної дії води Нафтуся // Мат. XV з'їзду Укр. фізіол. товариства (Донецьк, 12-15 травня 1998 р.): Фізіол. журн.- 1998.- 44, № 3.- С. 334.
92. **Попович І.Л.** Адаптогенна амбівалентно-еквілібраторна теорія механізму лікувально-профілактичної дії біоактивної води Нафтуся // Актуальні проблеми застосування мінеральних вод у медичній практиці.- Матер. наук-практ. конф. з міжнародною участю (Трускавець, Моршин, 23-25 жовтня 2001 р.).- Т. 2.- Мед. реабілі., курортол., фізіотер.- 2001.- №3 (дод.).- С. 69-73.
93. **Попович І.Л.** Вплив курсового вживання біоактивної води Нафтуся на вегетативну регуляцію у щурів в базальному та постстресовому періодах // Медична гідрологія та реабілітація.- 2008.- 6, №2.- С. 79-83.
94. **Попович І.Л.** Стреслімітуючий адаптогенний механізм біологічної та лікувальної активності води Нафтуся.-К.: "Видавничий дім "Комп'ютерпрес", 2011.-300 с.
95. **Попович І.Л.**, Бариляк Л.Г. Вплив курсового вживання біоактивної води Нафтуся на рівень стресу у жінок з ендокринно-гінекологічною патологією // Медична гідрологія та реабілітація.-2009.-7, №3.-С. 100-118.
96. **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 с.
97. **Попович І.Л.** Концепція нейро-ендокринно-імунного комплексу (обзор) // Медична гідрологія та реабілітація.-2009.-7, №2.-С. 9-18.
98. Радченко О.М. Адаптаційні реакції в клініці внутрішніх хвороб.- Львів: Ліга-Прес, 2004.- 232 с.
99. Радченко О.М. Визначення стану організму в хворих з патологією нирок // Медична гідрологія та реабілітація.- 2009.- 7, №1.- С. 29-32.
100. Радченко О.М. Загальні адаптаційні реакції у визначенні стану здоров'я // Медична гідрологія та реабілітація.- 2006.- 4, №2.- С. 72-74.
101. Радченко О.М. Загальні адаптаційні реакції у хворих літнього віку з патологією шлунка і дванадцятипалої кишки// Медична гідрологія та реабілітація.- 2007.- 5, №3.- С. 4-6.
102. Радченко О.М. Значення адаптаційних реакцій для внутрішньої патології // Медична гідрологія та реабілітація.- 2006.- 4, №1.- С. 62-65.
103. Радченко О.М. Значення визначення адаптаційних процесів у хворих з гострою та хронічною бронхо-легеневою патологією // Медична гідрологія та реабілітація.- 2009.- 7, №4.- С. 66-71.
104. Радченко О.М. Клітинний імунітет за умов різних типів адаптаційних реакцій // Медична гідрологія та реабілітація.- 2009.- 7, №3.- С. 57-60.
105. Радченко О.М. Оптимізація санаторно-курортної реабілітації з використанням концепції загальних неспецифічних адаптаційних реакцій // Медична гідрологія та реабілітація.- 2008.- 6, №1.- С. 11-13.
106. Радченко О.М. Характеристика адаптаційних реакцій у хворих з ураженням печінки // Медична гідрологія та реабілітація.- 2010.- 8, №1.- С. 55-59.
107. Радченко О.М., Кондратюк М.О., Зенін В.В., Деркач З.В. Загальні адаптаційні реакції в здорових осіб // Медична гідрологія та реабілітація.- 2010.- 8, №3.- С. 67-68.
108. Резников А.Г. Методы определения гормонов: Справочное пособие.- К.: Наукова думка, 1980.- 400 с.
109. Резников О.Г. Механізми розвитку функціональної патології репродукції та адаптації в ранньому онтогенезі // Журнал АМН України.-1998.-4,№2.-С. 216-233.
110. Резников О.Г., Носенко Н.Д. Перинатальна стресова модифікація реактивності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи (ГГНС) // Фізіол. журн.-2000.-46, №2.-С. 146-158.
111. Резников А.Г., Носенко Н.Д., Тарасенко Л.В. и др. Ранние и отдаленные нейроэндокринные эффекты пренатального стресса у самцов и самок крыс // Пробл. эндокринологии.-2000.-№1.-С. 30-34.
112. Резников О.Г., Сініцин П.В., Тарасенко Л.В. Реакція гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи на норадренергічну та гормональну стимуляцію у пренатально стресованих щурів // Нейрофізіологія.-1999.-№31.- С. 131-137.
113. Резников О.Г., Сініцин П.В., Тарасенко Л.В. Вікові та статеві особливості норадренергічної реактивності гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи у пренатально стресованих щурів // Доп. НАН України.-2001.-№1.-С. 177-180.
114. Резников А.Г., Пишак В.П., Носенко Н.Д. Пренатальний стресс и нейроэндокринная патология.-Чернівці: Медакадемія, 2004.- 351 с.
115. Саратиков А.С., Краснов Е.А. Родиола розовая – ценное лекарственное растение (золотой корень).- Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1987.- 254 с.
116. Стеценко Г.І., Бейда П.А. Чорнобиль, здоров'я, курорт.- Трускавець, 1995.- 69 с.
117. Чебаненко О.І., **Попович І.Л.**, Бульба А.Я., **Ружилю С.В.**, Перченко В.П. Жовчогінна дія води "Нафтуся".- К.: Комп'ютерпрес, 1997.- 103 с.
118. Чебаненко О.І., Флюнт І.С., **Попович І.Л.** та ін. Вода Нафтуся і водно-сольовий обмін.-К.:Наукова думка, 1997.- 141 с.
119. Чебаненко О.І., Флюнт І.С., **Попович І.Л.** та ін. Реабілітація захисно-приспосувальних систем на курорті Трускавець.- К.: ЮНЕСКО-СОЦІО, 2004.- 448 с.
120. Чебаненко О.І., Чебаненко Л.О., **Попович І.Л.** Поліваріантність бальнеоефектів чинників курорту Трускавець та їх прогнозування.- К.: ЮНЕСКО-СОЦІО, 2012.-496 с.
121. Чорнобиль, пристосувально-захисні системи, реабілітація / За ред. Костюка П.Г., **Поповича І.Л.**, Івасівки С.В.- К.: Комп'ютерпрес, 2006.- 348 с.
122. Шанин С.Н., Рыбакина Е.Г., Фомичева Е.Е. и др. Иммунопротективные эффекты фитопрепаратов-адаптогенов при стрессе // Int. J. Immunorehabilit.-1999.-№11.-С. 48-57.
123. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография.- М., 1993.- 347 с.
124. Яковлев Г.М., Новиков В.С., Хавинсон В.Х. Резистентность, стресс, регуляция.- Л.: Наука, 1990.- 238 с.
125. Яременко М.С., Івасівка С.В., **Попович І.Л.** и др. Физиологические основы лечебного действия воды Нафтуся.- К.: Наукова думка, 1989.- 144 с.
126. Ясевич А.П. Исследование химической природы органических веществ и условий их изменения в минеральной воде Нафтуся : Автореф. дис. ... канд. хим. наук.- Ростов н/Д, 1982.- 22 с.
127. Alaniz R.C., Thomas S.A., Perez-Melgosa M., Mueller K., Palmiter R.D., Wilson C.H. Dopamine beta-hydroxylase deficiency impairs cellular immunity // Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A.-1999.-96.-P. 2274-2278.
128. Balle M., X. Bornas, M. Tortella-Feliu et al. Resting parietal EEG asymmetry and cardiac vagal tone predict attentional control // Biol. Psychol.-2013.-93 (2).-P. 257-261.
129. Bellinger D.L., Lorton D., Hamill R.W., Felten S.Y., Felten D.L. Acetylcholinesterase staining and choline acetyltransferase activity in the young adult rat splen: lack of evidence for cholinergic innervation // Brain, Behav., Immun.-1993.-7.-P. 191-204.
130. Berthoud H.R., Powley T.L. Characterization of vagal innervation to the celiac, suprarenal and mesenteric ganglia // J. Auton. Nerv. Syst.- 1993.-42.-P. 153-169.
131. Borovikova L.V., Ivanova S., Zhang M., Yang H., Botchkina G.I., Watkins L.R., Wang H., Abumrad N., Eaton J.W., Tracey K.J. Vagus nerve

- stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin // *Nature*.-2000.-405.-P. 458-462.
132. Brown R., Li Z., Nirula R., Janz L., Falk J., Nance D.M., Dyck D.G., Greenburg A.H. Suppression splenic macrophage interleukin-1 secretion following intracerebroventricular injection of interleukin-1 β : Evidence for pituitary-adrenal sympathetic control // *Cell. Immunol.*-1991.-132.-P. 84-93.
 133. Bulloch K., Moore R.Y. Innervation of the thymus gland by brain stem and spinal cord mouse and rat // *Am. J. Anat.*-1981.-162.-P. 157-166.
 134. Bulloch K., Pomerantz W. Autonomic nervous system innervation of thymic related lymphoid tissue in wild-type and nude mice // *J. Comp. Neurology*.-1984.-228.-P. 57-68.
 135. Burnstock G. Autonomic neurotransmission: 60 years since Henry Dale // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*-2009.-49.-P. 1-30.
 136. Butts C.L., Bowers E., Horn E.C., Shukair S.A., Belyavskaya E., Tonelli E., Sternberg E.M. Inhibitory effects of progesterone differ in dendritic cells from female and male rodents // *Gend. Med.*-2008.-5.-P. 434-447.
 137. Cahn B.R., Polish J. Psychological bulletin meditation states and traits: EEG, ERP and neuroimaging studies // *Psychol. Bull.*- 2006.-132.-P. 180-211.
 138. Callahan T.A., Moynihan J.A. The effects of chemical sympathectomy on T-cell cytokine responses are not mediated by altered peritoneal exudate cell function or an inflammatory response // *Brain Behav. Immun.*-2002.-16.-P. 33-45.
 139. Cano G., Sved A.F., Rinaman L., Rabin B.S., Card J.P. Characterization of the central nervous system innervation of the rat spleen using viral transneuronal tracing.-*J. Comp. Neurol.*-2001.-439.-P. 1-18.
 140. Chen H.H., Itoh M., Sun W., Miki T., Takeuchi Y. Localization of sympathetic and parasympathetic neurons innervating pancreas and spleen in the cat // *J. Auton. Nerv. Syst.*-1996.-59.-P. 12-16.
 141. Critchley H.D. Neural mechanisms of autonomic, affective, and cognitive integration // *J. Comp. Neurol.*-2005.- 493.-P. 154-166.
 142. Critchley H.D. The human cortex responds to an interoceptive challenge // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*-2004.- 101.-P. 6333-6334.
 143. Critchley H.D., Mathias C.J., Josephs O., O'Doherty J., Zanini S., Dewar B.K., Cipolotti L., Shallice T., Dolan R.J. Human cingulate cortex and autonomic control: converging neuroimaging and clinical evidence // *Brain.*-2003.-126.-P. 2139-2152.
 144. Czura S.J., Tracey K.J. Autonomic neural regulation of immunity // *J. Intern. Med.*-2005.-257,№2.-P. 156-166.
 145. Dale H.H. Chemical transmission of the effects of nerve impulses // *Brit. J. Med.*-1934.-1.-P. 835-841.
 146. Denes A., Boldogkoi Z., Uherezky G., Hornyak A., Rusvai M., Palkovits M., Kovacs K.J. Central autonomic control of the bone marrow: multisynaptic tract tracing by recombinant pseudorabies virus.-*Neuroscience.*-2005.-134.- P. 947-963.
 147. Eisenberger N.I., Inagaki T.K., Rameson L.T., Mashai M.N., Irwin M.R. An fMRI study of cytokine-induced depressed mood and social pain: the role of sex differences // *Neuroimage.*-2009.-47.-P. 881-890.
 148. Elenkov I.J., Wilder R.L., Chrousos G.P., Vizi E.S. The sympathetic nerve – an integrative interface between two supersystems: the brain and immune system // *Pharmacol. Rev.*-2000.-52.-P. 595-638.
 149. Felten D.L. Neural influence on immune responses: underlying suppositions and basic principles of neural-immune signaling // *Prog. Brain Res.*-2000.-122.-P. 381-389.
 150. Felten D.L., Felten S.Y., Carlson S.L., Olschowka J.A., Livnat S. Noradrenergic and peptidergic innervation of lymphoid tissue // *J. Immunol.*-1985.-135, №2.-P. 755-766.
 151. Franceschini D., Orr-Urtreger A., Yu W., Mackey L.Y., Bond R.A., Armstrong D., Patrick J.W., Beaudet A.L., De Biasi M. Altered baroreflex responses in alpha7 deficient mice.-*Behav. Brain Res.*-2000.-113.- P. 3-10.
 152. Gianaros P.J., Van der Veen F.M., Jennings J.R. Regional cerebral blood flow correlates with heart periodic and high-frequency heart periodic variability during working-memory tasks: implications for the cortical and subcortical regulation of cardiac autonomic activity // *Psychophysiol.*-2000.-4.-P. 521-530.
 153. Goehler L.E., Gaykema R.P.A., Hansen M.K., Anderson K., Maier S.F., Watkins L.R. Vagal immune-to-brain communication: a visceral chemosensory pathway // *Auton. Neurosci.*-2000.-85.-P. 49-59.
 154. Gosain A., Jones S.B., Shankar R., Gamelli R.L., DiPietro L.A. Norepinephrine modulates the inflammatory and proliferative phases of wound healing // *J. Trauma.*-2005.-60.-P. 736-744.
 155. Groves D.A., Brown V.J. Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects // *Neurosci Biobehav Rev.*-2005.-P. 493-500.
 156. Haass M., Kubler W. Nicotine and sympathetic neurotransmission.-*Cardiovasc. Drugs Ther.*-1997.-10.- P. 657-665.
 157. Haensel A., Mills P.J., Nelesen R.A., Ziegler M.G., Dimsdale J.E. The relationship between heart rate variability and inflammatory markers in cardiovascular diseases // *Psychoneuroendocrinology.*-2008.-33.-P. 1305-1312.
 158. Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. Task Force of ESC and NASPE // *Circulation.*- 1996.- 93,№ 5.- P. 1043-1065.
 159. Henderson L.A., Gandevia S.C., Macefield V.G. Somatotopic organization of the processing of muscle and cutaneous pain in the left and right insula cortex: a single-trial fMRI study // *Pain.*-2007.-128.-P. 20-30.
 160. Henning R.J., Khall I.R., Levy M.N. Vagal stimulation attenuates sympathetic enhancement of left ventricular function // *Am. J. Physiol.*-1991.- 258 (Pt 2, №5).- P. 1470-1475.
 161. Hiller G. Test for the quantitative determination of HDL cholesterol in EDTA plasma with Reflotron @ // *Klin. Chem.*- 1987.-33.-P. 895-898.
 162. Hoover D.B., Isaacs E.R., Jacques F., Hoard J.L., Page P., Armour J.A. Localization of multiple neurotransmitters in surgically derived specimens of human atrial ganglia // *Neuroscience.*-2009.-164.-P. 1170-1179.
 163. Huston J.M., Rosas-Ballina M., Xue X., Dowling O., Ochani K., Ochani M., Yeboah M.M., Chatterjee P.K., Tracey K.J., Metz C.N. Cholinergic neural signals to the spleen down-regulate leukocyte trafficking via CD11b // *J. Immunol.*-2009.-183 (1).-P. 552-559.
 164. Ignatowski T.A., Gallant S., Spengler R.N. Temporal regulation by adrenergic receptor stimulation of macrophage (M phi)-derived tumor necrosis factor (TNF) production post-LPS challenge.-*J. Neuroimmunol.*-1996.-65.- P. 107-117.
 165. Imai S., Tokunaga Y., Maeda T., Kikkawa M., Hukuda S. Calcitonin gene-related peptide, substance P, and tyrosine hydroxylase-immunoreactive innervation of rat bone marrows: an immunohistochemical and ultrastructural investigation on possible efferent and afferent mechanisms // *J. Orthop. Res.*-1997.-15.- P. 133-140.
 166. Jurysta F., P. Van de Borne, P.-F. Migeotte et al. A study of the dynamic interactions між sleep EEG and heart rate variability in healthy young men // *Clin. Neurophysiol.*-2003.-114, N 11.- P. 2146-2155.
 167. Jurysta F., P. Van de Borne, J.-P. Lanquart et al. Progressive aging does not alter the interactions between autonomic cardiac activity and delta EEG power // *Clin. Neurophysiol.*-2005.- 116.- P. 871-877.
 168. Kavelaars A. Regulated expression of alpha-1 adrenergic receptors in the immune system.-*Brain Behav. Immun.*-2002.-16.- P. 799-807.
 169. Kawashima K., Fujii T. Expression of non-neuronal acetylcholine in lymphocytes and its contribution to regulation of immune function // *Front. Biosci.*-2004.-9.-P. 2063-2085.
 170. Kennedy S.L., Nickerson M., Campisi J., Jonson J.D., Smith T.P., Sharkey C., Fleshner M.J. Splenic norepinephrine depletion following acute stress suppresses in vivo antibody response // *J. Neuroimmunol.*-2005.-165 (1-2).-P. 150-160.
 171. Kim J.O., Mueller Ch. W. Factor analysis: statistical methods and practical issues (Eleventh printing, 1986) // Факторный, дискриминантный и кластерный анализ: Пер. с англ. / Под ред. И.С. Енюкова.- М.: Финансы и статистика, 1989.- С. 5-77.
 172. Klecka W.R. Discriminant analysis (Seventh printing, 1986) // Факторный, дискриминантный и кластерный анализ: Пер. с англ. / Под ред. И.С. Енюкова.- М.: Финансы и статистика, 1989.- С. 78-138.
 173. Kohm A.P., Sanders V.M. Norepinephrine and beta-2-adrenergic receptor stimulation regulate CD4+ T and B lymphocyte function in vitro

- and in vivo.-Pharmacol. Rev.-2001.-53.- P. 487-525.
174. Kozyavkina N.V., **Popovych I.L.**, Zukow W. Metabolic accompaniment of thyrotropic effects of bioactive water Naftussya at the women with thyroid hyperplasia // Journal of Health Sciences.-2013.-3, №5.-P. 409-424.
 175. Kozyavkina O.V., Barylyak L.G. Ambivalent vegetotropic effects of bioactive water Naftussya and opportunity of their forecasting in rats // Медична гідрологія та реабілітація.-2008.-6, №3.-С. 123-127.
 176. Kozyavkina O.V., **Popovych I.L.**, Zukow W. Immediate vegetotropic effects of bioactive water Naftussya and those neuro-endocrine-immune accompaniment in healthy men // Journal of Health Sciences.-2013.-3, №5.-P. 391-408.
 177. Kozyavkina O.V., **Vis'tak H.I.**, **Popovych I.L.** 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 // Медична гідрологія та реабілітація.-2013.-11, №3.-С. 4-28.
 178. Kurkowski R., Kummer W., Heym C. Substance P-immunoreactive nerve fibers in tracheobronchial lymph nodes of the guinea pig: origin, ultrastructure and coexistence with other peptides.-Peptides.-1990.-11.- P. 13-20.
 179. Lane R.D., McRae K., Reiman E.M., Chen K., Ahern G.L., Thayer J.F. Neural correlates of heart rate variability during emotion // Neuroimage.-2009a.-44.-P. 213-222.
 180. Lane R.D., Wager T.D. The new field of brain-body medicine: what we have learned and where are we headed? // Neuroimage.-2009b.-47.-P. 1135-1140.
 181. MacNeil B.J., Jansen A.H., Janz L.J., Greenberg A.H., Nance D.M. Peripheral endotoxin increases splenic sympathetic nerve activity via central prostaglandin synthesis.-Am. J. Physiol.-1997.-273.- R. 609-R. 614.
 182. Madden K.S., Felten S.Y., Felten D.L., Sundaesan P.R., Livnat S. Sympathetic neural modulation of the immune system. I. Depression of T cell immunity *in vivo* and *in vitro* following chemical sympathectomy.-Brain, Behav., Immun.-1989.-3.- P. 72-89.
 183. Maier S.F., Goehler L.E., Fleshner M., Watkins L.R. The role of the vagus nerve in cytokine-to-brain communication // Ann. N.Y. Acad. Sci.-1998.-840.- P. 289-300.
 184. Matthews S.C., Paulus M.P., Simmons A.N. et al. Functional subdivision with anterior cingulate cortex and their relationship to autonomic nervous system function // Neuroimage.-2004.-22, №3.-P. 1151-1156.
 185. MacGrattan P.A., Brown J.H., Brown O.M. Parasympathetic effects on *in vivo* rat heart can be modulated through an alpha-adrenergic receptors // Circ. Res.- 1987.- 60,№4.- P. 465-471.
 186. Meltzer J.C., Mac Neil B.J., Sanders V., Pylypas S., Jansen A.H., Greenberg A.H., Nance D.M. Stress-induced supression of *in vivo* splenic cytokine production in the rat by neural and hormonal mechanisms.-Brain, Behav., Immun.-2004.-18.- P. 262-273.
 187. Migini F., Streccioni V., Amanta F. Autonomic innervation of immune organs and neuroimmune modulation // Auton. Autacoid. Pharmacol.-2005.-23.-P. 1-25.
 188. Moak J.P., Goldstein D.S., Eldadah B.A., Saleem A., Holmes C. Supine low frequency power of heart rate variability reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervation // Heart Rhythm.-2007.-4.-P. 1523-1529.
 189. Nance D.M., Burns J. Innervation of the spleen in the rat: evidence for absence of afferent innervation // Brain, Behav., Immun.-1989.-3.-P. 281-290.
 190. Nance D.M., Hopkins D.A., Bieger D. Re-investigation of the innervation of the thymus gland in mice and rats // Brain, Behav., Immun.-1987.-1.-P. 134-147.
 191. Nance D.M., Mac Neil B.J. Immunoregulation by the sympathetic nervous system.-Elsevier: London, 2001.- P. 121-131.
 192. Nance D.M., Sanders V.M. Autonomic innervation and regulation of immune system (1987-2007) // Brain, Behav., Immun.-2007.-21, №6.-P. 736-745.
 193. Nijima A. Electrophysiological study on the vagal innervation of the adrenal gland in the rat.-J. Auton. Nerv. Syst.-1992.-41.-P. 87-92.
 194. Noguchi H., Sakaguchi T., Sato M. Physiological effects of sudden change in illuminance during dark-adapted state.-Appl. Human Sci.-1999.-18,№3.- P. 109-114.
 195. O'Connor M.F., Irwin M.R., Wellisch D.K. When grief heats up: pro-inflammatory cytokines predict brain activation // Neuroimage.-2009.-47.-P. 891-896.
 196. Ohira H. Imaging brain and immune association accompanying cognitive appraisal of an acute stressor // Neuroimage.-2006.-39.-P. 500-514.
 197. Ohira H. Regulation of naturak killer cell distribution by prefrontal cortex during stochastic learning // Neuroimage.-2009.-47.-P. 897-907.
 198. Ohtake Y., Hamada T., Murata T. et al. The assotiation between autonomic response status and the changes in EEG activity during mental arithmetic task.-Rinsho Byori.-2007.-55,№12.- P. 1075-1079.
 199. Oppenheimer S.M., Kedem G., Martin W.M. Left-insular cortex lesions perturb cardiac autonomic tone in humans // Clin. Auton. Res.-1996.-6.-P.131-140.
 200. Polovynko I.S., Zayats' L.M., Zukow W., **Popovych I.L.** Neuro-endocrine-immune relationships by chronic stress at male rats // Journal of Health Sciences.-2013.-3, №12.-P. 365-374.
 201. Pongratz G., MacAlecs J.W., Conrad D.H., Erbe R.S., Haas K.M., Sanders V.M. The level of IgE produced by a B cells is regulated by norepinephrine in a p38 MAPK-and CD23-dependent Manner.-J. Immunol.-2006.-177.- P. 2926-2938.
 202. **Popovych I.L.**, Kozyavkina O.V., Kozyavkina N.V., Korolyshyn T.A., Lukovych Yu.S., Barylyak L.G. Correlation between Indices of the Heart Rate Variability and Parameters of Ongoing EEG in Patients Suffering from Chronic Renal Pathology // Neurophysiology.-2014.-46,№2.- P. 139-148.
 203. **Popovych I.L.**, Lukovych Yu.S., Korolyshyn T.A., Barylyak L.G., Kovalska L.B., Zukow W. Relationship between the parameters heart rate variability and background EEG activity in healthy men // Journal of Health Sciences.-2013.-3, №4.-P. 217-240.
 204. **Popovych I.L.**, **Vis'tak H.I.**, Kozyavkina O.V. Vegetotropic effects and accompanying changes for metabolic parameters caused by bioactive water Naftussya at the women // VIII Международный симпозиум "Актуальные проблемы биофизической медицины" (Киев, 14-17 мая 2014 г.).-К., 2014.- С. 101-103.
 205. **Popovych I.L.**, Zukow W., Krugliy Ye.Z., Korolyshyn T.A., Petrov V.A. Implication of harmony conception for quantitative estimation of perfection of living organisms // Journal of Health Sciences.-2013.-3, №9.-P. 369-389.
 206. Prinsloo G.E., Rauch H.G., Karpul D., Derman W.E. The effect of a Single Session of Short Duration Heart Rate Variability Biofeedback on EEG: A Pilot Study // Appl. Psychophysiol. Biofeedback.-2013.- 38,№1.-P. 45-56.
 207. Romeo H.E., Fink T., Yanaihara N., Weihe E. Distribution and relative proportion of neuropeptide Y-and proenkephalin-containing noradrenergic neurones in rat superior cervical ganglion: separate projections to submaxillary lymph nodes.-Peptides.-1994.-15.- P. 1479-1487.
 208. Rosas-Ballina M., Ochani M., Parrish W.R., Ochani K., Harris Y.T., Huston J.M., Chavan S., Tracey K.J. Splenic nerve is required for cholinergic anti-inflammatory pathway control of TNF in endotoxemia // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.-2008.-105.-P. 11008-11013.
 209. Rosas-Ballina M., Tracey K.J. Cholinergic control of inflammation // J. Int. Med.-2009.-265.-P. 663-679.
 210. Rosenkranz M.A., Busse W.W., Johnston T., Swenson C.A., Crisafi G.M., Jacson M.M., Bosch J/A., Sheridan J.F., Davidson R.J. Neural circuitry underlying the interaction between emotion and asthma symptom exacerbation // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.-2005.-102.-P. 13319-13324.
 211. Saeed R.W., Varma S., Peng-Nemeroff T., Sherry B., Balakhaneh D., Huston J., Tracey K.J., Al-Abed Y., Metz C.N. Cholinergic stimulation blocks endothelial cell activation and leukocyte recruitment during inflammation.-J. Exp. Med.-2005.-201.- P. 1113-1123.

212. Sanders V.M., Kasprovicz D.J., Kohm A.P., Swanson M.A. Neurotransmitters receptors on lymphocytes and other lymphoid cells.- Psychoneuroendocrinology. 3rd edn. 2. San Diego, CA: Academic Press.-2001.- P. 161-196.
213. Sanders V.M., Kasprovicz D.J., Swanson-Mungerson M.A., Podojil J.R., Kohm A.P. Adaptive immunity in mice lacking beta2-adrenergic receptor.-Brain, Behav., Immun.-2003.-17.- P. 55-67.
214. Sanders V.M., Munson A.E. Norepinephrine and the antibody response.-Pharmacol. Rev.-1985.-37,№3.- P. 229-248.
215. Sanders V.M., Straub R.H. Norepinephrine, beta-adrenergic receptor, and immunity.-Brain, Behav., Immun.-2002.-16.- P. 290-332.
216. Schafer M.K., Eiden L.E., Weihe E. Cholinergic neurons and terminal fields revealed by immunohistochemistry for vesicular acetylcholine transporter. II. The peripheral nervous system // Neuroscience.-1998.-84.-P. 361-376.
217. Silverman M.N., Heim C.M., Nater U.M., Marques A.H., Sternberg E.M. Neuroendocrine and immune contributors to fatigue // P.M. R.-2010.-2(5).-P. 338-346.
218. Skok M.V., Voitenko L.P., Voitenko S.V., Lykhmus E.Y., Kalashnik E.N., Litvin T.I., Tzartos S.J., Skok V.I. Alpha subunit composition of nicotinic acetylcholine receptors in the rat autonomic ganglia neurons as determined with subunit-specific anti-alpha (181-192) peptide antibodies // Neuroscience.-1999.-93.-P. 1427-1436.
219. Shepherd A.J., Beresford L.J., Bell E.B., Miyan J.A. Mobilization of specific T cells from lymph nodes in contact sensitivity requires substance P.-J. Neuroimmunol.-2005.-164.- P. 115-123.
220. Sternberg E.M. Neural-immune interactions in health and disease // J. Clin. Invest.-1997.-100.-P. 2641-2647.
221. Sternberg E.M. Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific response to pathogens // Nat. Rev. Immunol. // 2006.-6(4).-P. 318-328.
222. Straub R.H., Shaller T., Miller L.E., von Horsten S., Jessop D.S., Falk W., Schölmerich J. Neuropeptide Y cotransmission with norepinephrine in the sympathetic nerve-macrophage interplay // J. Neurochem.-2000.-75.-P. 2464-2471.
223. Straub R.H., Wiest R., Strauch U.G., Härle P., Schölmerich J. The role of the sympathetic nervous system in intestinal inflammation // Gut.-2006.-55.-P. 1640-1649.
224. Subhani A.R., Likun X., Saeed Malik A. Association of autonomic nervous system and EEG scalp potential during playing 2D Grand Turismo 5 // Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.-2012.- P. 3420-3423.
225. Tang X., Dworkin B.R. The dmNTS is not the source of increased blood pressure variability in baroreflex denervated rats // Auton. Neurosci.-2009.-148 (1-2).-P. 21-27.
226. Ter Horst G.J., Postrema F. Forebrain parasympathetic control of heart activity: retrograde transneuronal viral labeling in rats // Am. J. Physiol.-1997.-273.-H2926-H2930.
227. Thayer J.F., Fischer J.E. Heart rate variability, overnight urinary norepinephrine and C-reactive protein: evidence for the cholinergic anti-inflammatory pathway in healthy human adults // J. Int. Med.-2009.-265.-P. 439-447.
228. Thayer J.F., Hansen A.L., Johnsen B.H. Non-invasive assessment of autonomic influences on the heart: impedance cardiography and heart rate variability // Luecken L.J., Gallo L.C., editors. Handbook of Physiological Research Methods in Health Psychology. Sage Publications: Newbury Park, CA, 2008.-P. 183-209.
229. Thayer J.F., Lane R.D. Claude Bernard and the heart-brain connection: further elaboration of a model of neurovisceral integration // Neurosci. Biobehav. Rev.-2009.-33.-P. 81-88.
230. Thayer J.F., Sternberg E.M. Neural aspects of immunomodulation: Focus on the vagus nerve // Brain Behav. Immun. // 2010.-24(8).-P. 1223-1228.
231. Tiinanen S., A. Määttä, M. Silverhuth et al. HRV and EEG based indicators of stress in children with Asperger syndrome in audio-visual stimulus test // Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.- 2011.- P. 2021-2024.
232. Tolkunov D., Rubin D., Mujica-Parodi L.R. Power spectrum scale invariance quantifies limbic dysregulation in trait anxious adults using fMRI: adapting methods optimized for characterizing autonomic dysregulation to neural dynamic timeseries // Neuroimage.- 2010.-50 (1).- P. 72-82.
233. Tracey K.J. The inflammatory reflex // Nature.-2002.-420.-853-859.
234. Tracey K.J. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway // J. Clin. Invest.-2007.-117(2).-P. 289-296.
235. Tracey K.J. Reflex control of immunity // Nat. Rev. Immunol.-2009.-9(6).-P. 418-428.
236. Tracey K.J. Understanding immunity requires more than immunology // Nature Immunology.-2010.-11(7).-P. 561-564.
237. Trotter R.N., Stornetta R.L., Guyenet P.G., Roberts M.R. Transneuronal mapping of the CNS network controlling sympathetic outflow to the rat thymus // Auton. Neurosci.-2007.-139.-P. 9-20.
238. Van der Zanden E.P., Boeckxstaens G.E., De Jonge W.J. The vagus nerve as a modulator of intestinal inflammation // Neurogastroenterol Motil.-2009.-21.-P. 6-17.
239. **Vis'tak H.I.**, Koz'yavkina O.V., **Popovych I.L.**, Zukow W. Vegetotropic effects of bioactive water Naftussya spa Truskavets' and their thyroid, metabolic and haemodynamic accompaniments at the women // Journal of Health Sciences.-2013.-3 (10).-P. 557-582.
240. Friend C.Y., Zuo L., Dyck D.G., Nance D.M., Greenberg A.H. Central administration of interleukin-1 beta increases norepinephrine turnover in the spleen.-Brain Res. Bull.-1993.-31.-P. 39-42.
241. Wahbeh H., Oken B.S. Peak High-Frequency HRV and Peak Alpha Frequency Higher in PTSD // Appl. Psychophysiol. Biofeedback.-2013.-38 (1).- P. 57-69.
242. Wan W., Wetmore L., Sorensen C.M., Greenberg A.H., Nance D.M. Neural and biochemical mediators of endotoxin and stress-induced c-fos expression in the rat brain // Brain Res. Bull.-1994.-34.- P. 7-14.
243. Wang H., Yu M., Ochani M., Amella C.A., Tanovic M., Susarla S., Li J.H., Wang H., Yang H., Ulloa I., Al-Abed Y., Czura C.J., Tracey K.J. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is essential regulator of inflammation.-Nature.-2003.-421.- P. 384-388.
244. Watkins L.R., Maier S.F. Implications of immune-to-brain communication for sickness and pain // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.-1999.-96.-P. 7710-7713.
245. Weihe E., Schulz B., Hartschuh W., Anlauf M., Schafer C.H., Eiden L.E. Coexpression of cholinergic and noradrenergic phenotypes in human and nonhuman autonomic nervous system // J. Comp. Neurol.-2005.-492.-P. 370-379.
246. Weiss T., Straube T., Boettcher J., Hecht H., Spohn D., Miltner W.H.R. Brain activation upon selective stimulation of cutaneous C and Aδ fibers // Neuroimage.-2008.-41.-P. 1372-1381.
247. Yang E.V., Bane C.M., MacCallum R.C., Kiecolt-Glaser J.K., J.K., Malarkey W.B., Glaser R. Stress-related modulation of matrix metalloproteinase expression // J. Neuroimmunol.-2002.-133.-P. 144-150.
248. Yi-Yuan Tang, Yinghua Ma, Yaxin Fan et al. Central and autonomic nervous system interaction is altered by short-term meditation // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.- 2009.-106,№22.- P. 8865-8870.
249. Yoon S.Y., Kim H.W., Roh D.H., Kwon Y.B., Han H.J., Beitz A.J., Lee J.H. Intrathecal clonidine suppresses zymosan-induced peripheral leukocyte migration in a mouse air pouch model via activation of spinal muscarinic type 2 receptors and sympathoadrenal medullary activity.-Neuropharmacology.-2006.-51.- P. 829-837.
250. Young-Chang P.A., Takahiro U., Takako M. et al. The Influence of Acupressure at Extra 1 Acupuncture Point on the Spectral Entropy of the EEG and the LF/HF Ratio of Heart Rate Variability // Evid. Based Complement. Alternat. Med.-2011.- 503698.

ISBN 966-7251-04-7
УДК 616-003.96-616.45-001.1/3-616-084

Наукове видання

Попович Ігор Львович
Вісьтак (Маркевич) Ганна Іванівна
Гумега Мирослав Дмитрович
Ружи́ло Софія Василівна

ВЕГЕТОТРОПНІ ЕФЕКТИ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ
ТА ЇХ НЕЙРОЕНДОКРИННО-ІМУННИЙ, МЕТАБОЛІЧНИЙ
І ГЕМОДИНАМІЧНИЙ СУПРОВІДИ

Підписано до друку 27.03.2014 р.

Комп'ютерний набір: Попович І.Л.

Друк: МП «Плеяда», свідоцтво №16-р від 04.02.1994 р.
82200, м. Трускавець, Львівської обл., бульвар Торосевича, 1
Формат А4. Папір друк. №2. Гарнітура Таймс.
Умов. друк. арк. -20,0. Наклад 300 прим. Зам. 312

