

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Попович Ігор Львович

УДК 615.327.015.4[615.838

**РОЛЬ НЕЙРОЕНДОКРИННО-ІМУННОГО КОМПЛЕКСУ В
МЕХАНІЗМІ ДІЇ БАЛЬНЕОТЕРАПІЇ
(експериментальні і клінічні дослідження)**

14.03.04 – патологічна фізіологія

Наукова доповідь за сукупністю монографій і статей
на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

2023

Робота виконана в
ДП “Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ
України”, м. Одеса;
Інституті фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Київ

Науковий консультант: доктор медичних наук, професор, заслужений
діяч науки і техніки України **Гоженко Анатолій Іванович**, ДП “Український
науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України”, директор

Офіційні опоненти:

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДОСЛІДЖЕННЯ

Актуальність теми. Організм людини є суперсистемою, а тому його реакції адаптації в нормі та при патології завжди комплексні і включають як специфічні, так і багаточисленні неспецифічні реакції [Гоженко А.І., 2015]. До найважливіших неспецифічних реакцій відносяться реакції нейроендокринно-імунного комплексу.

Від часу епохального відкриття Selye Н. [1936] відомо, що неспецифічною патогенетичною основою багатьох хронічних захворювань є стрес (загальний адаптаційний синдром). Ця концепція розвивається її численними adeptами [Горизонтов П.Д. и др, 1983; Меерсон Ф.З., 1986, 1993; Гаркави Л.Х. и др., 1990, 1998; Chrousos G.P., 1992-2005; Stress of Life, 1998; Радченко О.М., 2004; Резніков О.Г. та ін., 2004; Dhabhar F.S., 2009-2018; Барабой В.А., Резніков О.Г., 2013; Резніков О.Г., 2019].

Фізіологічним антиподом стресорів є адаптогени, які чинять стреслімітуючу дію шляхом індукції антистресорних загальних адаптаційних реакцій. Рівень резистентності організму визначається якістю його загальної адаптаційної реакції [Гаркави Л.Х. и др., 1990, 1998; Радченко О.М., 2004]. За Гаркави Л.Х. и др. [1990], адаптогенами слід вважати **усі подразники і впливи** (електричне подразнення гіпоталамуса, вуглекислий газ як подразник ретикулярної формації та інтерорецепторів, магнітні поля, нейротропні засоби, імуномодулятори, антиоксиданти, м'язеві навантаження, біостимулятори рослинного і тваринного походження), котрі при дії на організм здатні викликати антистресорну загальну адаптаційну реакцію. Проте більшість авторів до адаптогенів відносять лише **речовини**, котрі здатні викликати стан "неспецифічно підвищеної опірності" організму до впливу несприятливих факторів довкілля фізичної, хімічної та біологічної природи [Лазарев Н.В., 1958; 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; Попович І.Л., 2011; Panossian A.G. et al, 2022]. Іншою іпостассю адаптогенної дії засобів є їх регуляторний [Саратиков А.С., Краснов Е.А., 1987] амбівалентно-еквілібраторний [Балановський В.П. та ін., 1993] ефект, тобто нормалізація відхилених параметрів організму незалежно від їх спрямованості.

Одним із давно відомих і широко застосовуваних адаптогенних засобів є бальнеочинники. Теоретичною основою бальнеотерапії і бальнеореабілітації є концепція саногенезу Гоженка А.І. і Гоженко О.А. [2007]. Головне їх завдання - 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 [Сміян І.С., 1967, 1973, 2008; Попович І.Л. та ін., 2003; Костюк П.К. та ін., 2006; Бабов К.Д. та ін., 2009; Попович І.Л., 2011].

Ще в 1993 р. Корнева Е.А. [1993;2020] запровадила термін “*єдиний імунно-нейро-ендокринний комплекс, який бере участь у забезпеченні постійності внутрішнього середовища організму*”. Попович І.Л., ледь змінивши термін на “нейроендокринно-імунний комплекс” [Попович І.Л., 2009], ініціював широкомасштабні дослідження термінових і довготривалих (курсових) впливів на нього знаменитої біоактивної води Нафтуся, яка являє собою комбінацію неантигенних (нафтоподібні речовини і продукти їх мікробної трансформації, передовсім жирні кислоти) і антигенних (автохтонна мікрофлора) подразників і цілком відповідає недавно прийнятим критеріям International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) для віднесення засобу до **синбіотиків**: “*суміш, що містить живі мікроорганізми та субстрати, вибірково використовувані мікроорганізмами хазяїна, що забезпечує користь для здоров'я хазяїна*” [Swanson K.S. et al., 2020].

Результати опубліковані у низці монографій [Драновський А.Л., Попович І.Л., 2010; Попович І.Л., 2011; Чебаненко О.І., Попович І.Л., 2011; 2012; 2013; 2015; Попович І.Л. та ін., 2014; Козьявкіна О.В. та ін., 2015; Сидорук Н.О. та ін., 2018; Gozhenko A.I. et al., 2019; Porovych I.L. et al., 2020; Гоженко А.І. та ін., 2021; Porovych I.L. et al., 2022; Корда М.М. та ін., 2023] і численних статтях Трускавецької наукової школи бальнеології, котрі викликали великий інтерес у фахівців і були визнані експертиною як головний тренд останнього десятиліття в українській бальнеології [Портніченко А.Г., 2015].

Водночас у процесі дослідження впливу пристроїв для черезшкірної електростимуляції на організм людини було виявлено, що зміни параметрів нейроендокринно-імунного комплексу та метаболізму також мають адаптогенний характер [Porovych I.L., 2022; Babelyuk V.E. and Porovych I.L., 2023]. Отже, згадані автори концепції антистресорних загальних адаптаційних реакцій все ж мали рацію щодо широкого спектру природи адаптогенів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконані в руслі:

програми Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України “Вивчення механізмів регуляції функціональних систем організму в умовах норми і патології” (№ ДР 0102U002064), фрагментами якої є теми відділу експериментальної бальнеології “Вплив чинників курорту Трускавець на вегетативний та судинний тонус і серцеву діяльність”; “Механізми індукції захисних систем організму бальнеочинниками курорту Трускавець”; “Імунологічні аспекти бальнеотерапії на курорті Трускавець захворювань органів сечовидільної системи” (наказ № 104/1–142 по Інституту від 25.02.1998 р);

загальнокурортної теми Асоціації учених міста “Інтегральна кількісна оцінка загального стану здоров'я (віталітету) різних категорій осіб, котрі перебувають на курорт Трускавець, впливу на нього стандартного

бальнеотерапевтичного комплексу та пошук методів підвищення ефективності бальнеотерапії, бальнеореабілітації і бальнеосанації” (№ ДР 0104U007397).

Мета дослідження. З’ясувати роль нейроендокринно-імуного комплексу в механізмі лікувальної і профілактичної дії адаптогенів різної природи (фіто-, електрогенних) та оцінити внески компонент складу адаптогенів (поліфеноли, жирні кислоти, бактерії) у їх впливі на параметри нейроендокринно-імуного комплексу.

Задачі дослідження. Для досягнення поставленої мети необхідно вирішити наступні задачі.

1. В клініко-фізіологічних спостереженнях зареєструвати короткотермінові (впродовж 1,5 год) реакції параметрів нейроендокринно-імуного комплексу на вживання біоактивної води Нафтуса і фітоадаптогену та супутні зміни параметрів шлункової і панкреатичної секреції, холекінетики, сечовиділення і гемодинаміки. Виявити предиктори варіантів короткотермінових реакцій на адаптогени.
2. Дослідити зміни параметрів нейроендокринно-імуного комплексу під впливом курсу пиття біоактивної води Нафтуса, вживання фітоадаптогенів чи транскутанної електростимуляції нервових сплетінь авторським приладом “VEB”. Виявити, зміни яких параметрів нейроендокринно-імуного комплексу однакові для адаптогенів різної природи (загальні), і які специфічні.
3. Базуючись на специфічних ефектах, оцінити внески окремих компонентів адаптогенів (арилгідрокарбонів, жирних кислот і бактерій) у їх ефекти на нейро-ендокринно-імуний комплекс.
4. Проаналізувати кореляційні взаємозв’язки між параметрами центральної і автономної нервової, ендокринної і імуної систем як компонентами нейроендокринно-імуного комплексу. З’ясувати зв’язки між параметрами нейроендокринно-імуного комплексу та їх змінами, в якості факторних ознак, та мікробіоти сечі і калу, обміну ліпідів, електролітів і азотистих метаболітів, гемодинаміки, холекінетики, шлункової і панкреатичної секреції, акупунктури і газорозрядної візуалізації – в якості результативних ознак.
5. В експериментах на щурах провести порівняльне дослідження превентивної дії фітоадаптогену і біоактивної води Нафтуса щодо змін нейроендокринно-імуного комплексу, метаболізму і маркерів пошкодження міокарду і слизової шлунку під впливом факторів гострого іммобілізаційно-холодового стресу. Проаналізувати нейроендокринно-імуні взаємозв’язки і з’ясувати роль нейроендокринно-імуного комплексу в мінімізації стресорних пошкоджень міокарду і слизової шлунку.
6. Виявити варіанти реакцій нейроендокринно-імуного комплексу щурів на хронічний іммобілізаційний стрес та проаналізувати нейроендокринно-імуні взаємозв’язки.

7. Виявити загальні і специфічні зміни параметрів нейроендокринно-імунного комплексу тварин при їх курсовому навантаженні прісною і мінеральними водами різного хімічного складу. Проаналізувати зв'язки між вмістом у тестованих водах органічних речовин, мікроелементів і електролітів, з одного боку, і параметрами підданого їх впливу нейроендокринно-імунного комплексу – з іншого.
8. Оцінити внески автохтонної мікрофлори і органічних речовин біоактивної води Нафтуся у її ефекти на параметри нейроендокринно-імунного комплексу.

Об'єкт дослідження - нейроендокринно-імунний комплекс, мікробіота, метаболізм, гемодинаміка, холекінетика, шлункова і панкреатична секреція, біофізичні параметри.

Предмет дослідження у людей:

Амплітудно-частотні і спектральні параметри електроенцефалограми: середня амплітуда (μV), середня частота (Hz), відхилення частоти (Hz), індекс ритму (%), коефіцієнт асиметрії (%), коефіцієнт латералізації (%), абсолютна ($\mu V^2/Hz$) і відносна (%) щільність спектральної потужності (ЩСП) основних ритмів: β ($35 \div 13$ Hz), α ($13 \div 8$ Hz), θ ($8 \div 4$ Hz) і δ ($4 \div 0,5$ Hz) у 16 локусах (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, C3, C4, T3, T4, P3, P4, T5, T6, O1, O2). Ентропія відносної ЩСП в цих локусах.

Часові і спектральні параметри варіабельності ритму серця (BPC): HR, Mo, AMo, MxDMn, TNN, SDNN, RMSSD, pNN₅₀, абсолютна (msec²) і відносна (%) спектральна потужність компонент BPC: HF ($0,4 \div 0,15$ Hz), LF ($0,15 \div 0,04$ Hz), VLF ($0,04 \div 0,015$ Hz), ULF ($0,015 \div 0,003$ Hz) та їх ентропія.

Гормони адаптації: кортизол, альдостерон, трийодтиронін, тестостерон, кальцитонін.

Гормони гастроентеро-панкреатичної нейроендокринної системи (ГЕПЕС): гастрин, глюкагон, інсулін.

Параметри імунного статусу: лейкоцити і лейкоцитограма; відносний вміст в крові лімфоцитів, які експресують рецептори CD3, CD4, CD8, CD22, CD25 і CD56 та Т-лімфоцитів з високою афінністю CD2-рецепторів, а також чутливих і резистентних до теофіліну; вміст в сироватці імуноглобулінів G, A, M, циркулюючих імунних комплексів, C-RP, IL-1, IL-6, TNF- α ; активність, інтенсивність і завершеність фагоцитозу нейтрофілами крові культур Staphylococcus aureus (ATCC N 25423 F49) і Escherichia coli (O55 K59); ентропія лейкоцитограми і імуноцитограми; авторські лейкоцитарні індекси адаптації і напруження; вміст в слині лізоциму, sIgA, IgA, IgG.

Мікробіота калу: E. coli звичайна, гемолізуюча і з ослабленою ферментативною активністю, Klebsiella, Proteus, Bifidobacteria, Lactobacilli. Бактерійурія, лейкоцитурія і еритроцитурія.

Параметри метаболізму: вміст в плазмі тригліцеридів та холестерину в складі ліпопротеїнів високої, низької і дуже низької густини, в плазмі і сечі -

креатиніну, сечовини, сечової кислоти, фосфатів, хлориду, натрію, калію, кальцію і магнію.

Параметри гемодинаміки: EDV, ESV, SV, ET, HR, BPs, BPd, GPRV, авторський індекс контрактильної активності серця.

Параметри холекінетики: об'єми жовчeveго міхура натще та через 5÷60 хв після стандартного холекінетика і/або води Нафтуса.

Параметри шлункової секреції: інтрагастральна рН-метрія і/або шлункове зондування натще і після введення води Нафтуса з визначенням титрованої кислоти і пепсину.

Параметри панкреатичної секреції: дуоденальне зондування натще і після введення води Нафтуса з визначенням бікарбонату, амілази, ліпази і трипсину.

Біофізичні параметри: електропровідність точок акупунктури, площа, форма, ентропія і симетрія газорозрядного зображення, енергія і асиметрія віртуальних чакр.

Предмет дослідження у щурів

Параметри ЕКГ і варіаційної кардіоінтервалограми (Mo, AMo і MxDMn).

Маса наднирників і товщина їх гломерулярної, фасцикулярної, ретикулярної та медулярної зон. Рівні в плазмі гормонів адаптації (кортикостерону, трийодтироніну та тестостерону). Екскреція з добовою сечею 17-кетостероїдів.

Концентрація в крові електролітів (Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Cl^- , фосфатів), азотистих метаболітів (креатиніну, сечовини, сечової кислоти, білірубін), середньомолекулярних поліпептидів, глюкози, амілази, холестерину альфа- і неальфа-ліпопротеїнів, продуктів ліпопероксидації (дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду), активність ферментів антиоксидантного захисту (супероксиддисмутази еритроцитів та каталази еритроцитів і плазми) і цитолізу (АлТ, АсТ, кислої і лужної фосфатази, креатинфосфокінази). Більшість перелічених показників метаболізму визначались і в добовій сечі.

Гормональні активності: паратироїдна - за коефіцієнтами $(\text{CaP}/\text{Pr})^{0,5}$, $(\text{Pu}/\text{Cau})^{0,5}$ і $(\text{CaP}\cdot\text{Pu}/\text{Pr}\cdot\text{Cau})^{0,25}$, кальцитонінова - за коефіцієнтами $(1/\text{CaP}\cdot\text{Pr})^{0,5}$, $(\text{Cau}\cdot\text{Pu})^{0,5}$ і $(\text{Cau}\cdot\text{Pu}/\text{CaP}\cdot\text{Pr})^{0,25}$ та мінералокортикоїдна - за коефіцієнтами $(\text{NaP}/\text{Kr})^{0,5}$, $(\text{Ku}/\text{Nau})^{0,5}$ і $(\text{NaP}\cdot\text{Ku}/\text{Kr}\cdot\text{Nau})^{0,25}$.

Маса тимуса і відносний вміст в тимоцитограмі Т-лімфоцитів, лімфобластів, епітеліоцитів, ендотеліоцитів, ретикулоцитів, макрофагів і тілець Гассаля. Маса селезінки і відносний вміст в спленоцитограмі лімфоцитів, лімфобластів, плазмоцитів, ретикулоцитів, фібробластів, макрофагів, мікрофагів і еозинофілів. Лейкоцити периферійної крові і відносний вміст в лейкоцитограмі базофілів, еозинофілів, паличкоядерних і сегментоядерних нейтрофілів, моноцитів і лімфоцитів. Відносний вміст в імуноцитограмі теофілінрезистентних і теофілінчутливих Т-лімфоцитів, великих грануловмісних лімфоцитів, В-лімфоцитів, плазмоцитів і 0-лімфоцитів. Ентропія тимоцитограми, спленоцитограми, лейкоцитограми і імуноцитограми.

Реакція бласттрансформації Т-лімфоцитів на фітогемаглютинін. Показники фагоцитарної функції нейтрофілів (мікрофагів) і моноцитів (макрофагів): фагоцитарний індекс, мікробне число, індекс кіллінгу та бактерицидна здатність стосовно *Staphylococcus aureus* (штам ATCC N25423 F49). Мікробіота калу.

Предмет дослідження у собак

Гормони ГЕПЕС гастрин, глюкагон, інсулін.

Методи дослідження: електрофізіологічні – для реєстрації показників функціонального стану центральної і автономної нервової систем; радіоімунні – для визначення гастрину, глюкагону і інсуліну; імуноферментні – для визначення гормонів адаптації, цитокінів і імуноглобулінів; імунні – для визначення показників імунітету; морфологічні – для дослідження стану наднирників, тимуса і селезінки; біохімічні – для визначення показників метаболізму; мікробіологічні – для оцінки мікробіоти калу і сечі; ультразвуковий – для визначення показників гемодинаміки; біофізичні – для визначення електропровідності точок акупунктури і параметрів газорозрядної візуалізації; статистичні – для математичного аналізу цифрового матеріалу.

Експериментальні дослідження проводились згідно з правилами та вимогами “Загальних принципів роботи з тваринами”, затвердженими І Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001 р), погодженими з положеннями “Європейської конвенції про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях” (Рада Європи, №123, Страсбург, 1985 р.) та Закону України “Про захист тварин від жорстокого поводження” від 26.02.2006 р. Виведення тварин з експерименту проводилось під легким інгаляційним (ефірним) наркозом шляхом декапітації.

Тести у пацієнтів проводилися відповідно до положень Гельсінської декларації 1975 р, переглянутої та доповненої у 2002 р, та директиви Національного комітету з етики наукових досліджень. Під час проведення тестів від усіх учасників отримано інформовану згоду та використано всі заходи для забезпечення анонімності учасників.

Протоколи досліджень схвалені Етичними комітетами Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН та ДУ “Український науково-дослідний інститут медицини транспорту” МОЗ.

Наукова новизна одержаних результатів

Примножено і конкретизовано неоднозначні і суперечливі дані про кореляційні зв’язки між параметрами електроенцефалограми (ЕЕГ) і варіабельності ритму серця (ВРС), які відображують функціональні взаємозв’язки між центральною і автономною нервовими системами.

Наповнено новими фактами *концепцію імунологічного гомункулюса*. Зокрема, виявлено локуси ЕЕГ, на які проєктуються нервові структури, відповідальні за регуляцію фагоцитозу грам-позитивних і грам-негативних бактерій. Інформація про локуси ЕЕГ, раніше відомі як відповідальні за інші

імунні процеси, доповнена даними про вид ритмів, генерованих нервовими структурами, які проектується на ці локуси, а також про гальмівний чи активуючий характер регуляції.

Набула подальшого розвитку *концепція нейроендокринно-імунного комплексу* шляхом кількісної і якісної інтегральної оцінки задекларованих попередніми авторами взаємозв'язків між параметрами нервової, ендокринної і імунної систем. На цій підставі суттєво доповнено і конкретизовано концепцію загальних адаптаційних реакцій організму (ЗАРО). Зокрема, запропоновано авторські лейкоцитарні індекси адаптації і напруження для кількісної оцінки якісно відмінних ЗАРО стресу і переактивації, а також дисгармонійних і гармонійних реакцій тренування, спокійної і підвищеної активації. Існуючі для ідентифікації типу ЗАРО класичні критерії лейкоцитограми і рівнів в крові глюкокортикоїдних, мінералокортикоїдних, тироїдних і статевих гормонів доповнені кальцитоніном і параметрами ВРС, ЕЕГ та імунітету. Перелічені гормони разом з ВРС-маркером симпатичного тону (LFnu) включені у авторський шестичленний *нейро-ендокринний індекс стресу*, який є суттєво доповненим і модифікованим варіантом *коефіцієнту стресу* Фролькіса В.В. [1990].

Вперше виявлено *фізіологічні кореляти* відомих інформаційних параметрів: гармонії, синхронізації і ентропії - та застосовано їх для інтегральної оцінки стану організму людини і щура та впливу на нього патогенних і саногенних факторів.

Вперше з'ясовано, що гальмівний чи активуючий характер вагусного впливу на рівень в крові прозапальних цитокінів зумовлений констеляцією початкових параметрів ЕЕГ, ВРС, імунітету та метаболізму і може бути безпомилково передбачений з допомогою класифікуючих функцій, отриманих внаслідок дискримінантного аналізу. Цим розв'язано існуючу в літературі суперечку в руслі *концепції холінергічного протизапального рефлексу*.

В експериментах з моделюванням гострого і хронічного стресу виявлено варіанти імунних відповідей, які супроводжуються характерними змінами параметрів автономної нервової і ендокринної систем та метаболізму.

В експериментах на щурах вперше показано, що превентивне тижневе вживання біоактивної води Нафтуса (БАВН), в цілому подібно до еталонного адаптогену жень-шеню, обмежує, зводить нанівець, реверсує нейро-гормональні, метаболічні та імунні патогенні прояви гострого іммобілізаційно-холодового стресу і посилює його саногенні прояви, не впливаючи суттєво на показники, непідлеглі стресорній дії. Це супроводжується мінімізацією метаболічних і ЕКГ-маркерів дистрофічних і некротичних пошкоджень міокарду і ерозивно-виразкових пошкоджень слизової шлунка. Стреслімітуюча дія БАВН відтворюється виділеними з неї органічними речовинами. Отримано патент "Спосіб профілактики ерозивно-виразкових пошкоджень слизової шлунку у лабораторних тварин".

В порівняльному експерименті виявлено подібність стреслімітуючих ефектів вітчизняної фітокомпозиції “Бальзам Кримський” з такими жень-шеню і БАВН, що дало підставу запатентувати її в якості адаптогенного засобу.

Шляхом застосування природних питних лікувальних вод і їх штучних сольових аналогів в експерименті проведена кількісна оцінка і з’ясовано ролі у їх ефектах на нейроендокринно-іmunний комплекс і метаболізм електролітів, мікроелементів та органічних речовин. Вперше доказано, що саме *органічний азот і вуглець* чинять максимальний модулюючий вплив на нейроендокринно-іmunний комплекс, менш ефективні мікроелементи, тоді як вплив електролітів мінімальний попри їх масову перевагу.

Шляхом тримісячного моніторингу води Нафтуся різних свердловин Трускавецького родовища вперше показано, що коливання хімічного складу води супроводжуються коливаннями її біологічної і фізіологічної активності, між якими існує суттєвий канонічний кореляційний зв'язок.

Шляхом тижневого напоювання щурів водопровідною водою, бутильованою водою “Трускавецька”, яка містить нафтоподібні органічні речовини, але позбавлена вуглеводніокиснювальних бактерій і продукуваних ними жирних кислот, і водою Нафтуся з наступним моделюванням гострого іммобілізаційно-холодового стресу вперше оцінено окремі внески арилгідрокарбонів і комплексу бактерії/жирні кислоти у стреслімітуючі ефекти води Нафтуся.

В експерименті із застосуванням водопровідної води, води Нафтуся і відфільтрованої від мікробів культуральної рідини, яка містить продукти біотрансформації вуглеводнів водовмісної породи трускавецького родовища культурою вуглеводніокиснювальних бактерій, попередньо виділених із Нафтусі, виявлено поліваріантність власних ефектів органічних речовин (ОР) і мікробів Нафтусі. Зокрема, обидва фактори чинять порівнянні стимулюючі ефекти на масу тимуса, вміст в селезінці плазмоцитів, в крові - В- і теофілінчутливих Т-лімфоцитів, а також фагоцитоз нейтрофілами/мікрофагами *Staph. aureus*. Рівні в крові лейкоцитів в цілому і еозинофілів зокрема та лімфобластів у селезінці зростають під впливом лише ОР, а на рівні теофілінрезистентних Т-лімфоцитів в крові і ретикулоцитів в тимусі, а також товщину фасцикулярного шару кори наднирників ОР чинять стимулюючий, а бактерії – гальмівний ефект. Натомість ОР зменшують товщину ретикулярного шару кори наднирників, пригнічують фагоцитоз моноцитами/макрофагами *Staph. aureus*, знижують вміст плазмоцитів в тимусі, а також звичайної *E. coli* і її штаму з гемолітичною здатністю в калі, тоді як ці параметри не підлеглі впливу бактерій Нафтусі. Натомість бактерії Нафтусі спричиняють суттєве збільшення вмісту у калі пробіотиків *Bifidobacteria* і *Lactobacilli*, а також лімфоцитів у тимусі, тоді як вплив ОР на ці параметри протилежний. Нарешті, вміст в тимусі макрофагів під впливом бактерій Нафтусі знижується, тоді як ОР неефективні.

Шляхом напоювання щурів водопровідною водою, нативною Нафтусею, тобто з живою мікрофлорою, а також Нафтусею, в котрій мікрофлора була вбита ультрафіолетовим опроміненням чи видалена проціджуванням через спеціальне сито, вперше з'ясовано кількісні внески органічних речовин, живих мікробів та їх антигенів у антиксенобіотичний, ендокринні, імунотропні і метаболічні ефекти цієї лікувальної води.

Вперше виявлено спільні реакції нейроендокринно-імуного комплексу щурів на курсове напоювання БАВН чи аплікації озокериту, які зумовлені, згодом, впливом їх нафтоподібних органічних речовин, передовсім ароматичних, на арилгідрокарбоніві рецептори (aryl hydrocarbon receptor AhR) терміналей афферентних волокон сенсорних нейронів і/або макрофагів лімфоїдної тканини, асоційованої з кишківником (GALT) чи шкірою (SALT) відповідно.

В клініко-фізіологічних спостереженнях вперше продемонстровано можливість підвищити ефективність бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець (пиття БАВН, аплікації озокериту, мінеральні купелі) шляхом додаткового включення до його складу фітоадаптогенів.

Вперше виявлено, що низка параметрів нейроендокринно-імуного комплексу і ГРВ змінюється однотипно під впливом курсу як вживання БАВН, так і транскутанної електростимуляції нервових сплетінь приладом "VEB". Це додатково свідчить про участь нервової системи в механізмі дії БАВН.

В порівняльному клініко-фізіологічному дослідженні з тижневим вживанням БАВН (як комплексу принаймі поліфенолів, жирних кислот і автохтонних бактерій), вітчизняної фітокомпозиції "Бальзам Трускавець" (як комплексу принаймі поліфенолів і жирних кислот) і екстракту озокериту (як джерела поліфенолів/арилгідрокарбонів) вперше виявлено констеляції параметрів нейроендокринно-імуного комплексу, які змінюються однаковою мірою, натомість реакції інших констеляцій параметрів різноскеровані. Отримані дані дозволили шляхом математичного моделювання кількісно оцінити окремі внески поліфенолів, жирних кислот і автохтонної мікрофлори БАВН у її ефекти на нейро-ендокринно-імуний комплекс, опосередковані, згодом, рецепторами Ah, GP40/120 і TL/NL відповідно. Цим задокументовано цілковиту відповідність нативної Нафтусі критеріям **синбіотиків**.

На основі отриманих результатів створено теорію лікувально-профілактичної дії бальнеочинників курорту Трускавець, **ксенобіотико-синбіотикову** за діючими початками і **нейроендокринно-імуною адаптогенну** за механізмом їх реалізації і суттю.

Принаймі три ефектори адаптогенів: поліфеноли, жирні кислоти і бактерії (разом вони - синбіотик) через відповідні рецептори (Ah, GP40/120, TL/NL) впливають на нейрони кишкової нервової системи (ENS) і імуноцити GALT/SALT, а також на клітини мікробіоти. Вивільнені під цим впливом нейромедіатори і цитокіни, своєю чергою, чинять автокринні і паракринні

ефекти на ці ж чи сусідні нейрони і імуніцити, а також на нейрони автономної і центральної нервової систем, досягаючи їх через кров і подразнюючи афферентні терміналі n. vagus і n. splanchnicus (а також шкіри при аплікації чи купелі). Далі, відповідні кортикальні і субкортикальні нервові структури чинять модулюючий вплив як на імуніцити кісткового мозку, тимуса, селезінки, лімфовузлів і знову GALT/SALT (а також BALT, MALT тощо), так і на ендокриноцити принаймні кори наднирників, гонад і щитовидної залози, гормони яких, своєю чергою, впливають на імуніцити. Можливий також прямий вплив абсорбованих поліфенолів і жирних кислот на ендокриноцити і імуніцити крові/лімфи. Клітини мікробіоти під впливом поліфенолів і/або інших органічних речовин, які виступають в якості пребіотиків, починають посилено розмножуватись, внаслідок чого збільшується продукція і виділення ними жирних кислот і ендогенних агоністів AhR, чим потенціюються ефекти обох екзогенних агоністів на нейрони, імуніцити і ендокриноцити. Іншим наслідком активації проліферації мікробіоти є посилення її імунотулюючої дії, а також антимікробної дії проти патогеної мікрофлори і зміцнення бар'єру проти останньої. Наслідком дії адаптогенів є нормалізація або мінімізація порушень стану (чи навіть оптимізація) нейро-ендокринно-імунного комплексу, а кінцевим підсумком – пригнічення чи розрішення (resolving) хронічного запалення органів травної і сечостатевої (ймовірно, і дихальної, через BALT) систем з поліпшенням чи нормалізацією їх функціонального стану.

Апробація результатів. Результати оприлюднені на наступних зібраннях: IX Всесоюзний съезд физиотерапевтов и куртологов (Ташкент, 1989); XIII з'їзд Українського фізіологічного т-ва ім. І.П. Павлова (Харків, 1990); IV Всесоюзний съезд гастроэнтерологов (Ленинград, 1990); V з'їзд фізіотерапевтів і куртологів України (Одеса, 1991); XIV з'їзд Українського фізіологічного т-ва ім. І.П. Павлова (Київ, 1994); I Российский конгресс по патофизиологии (Москва, 1996); VII Український біохімічний з'їзд (Київ, 1997); XV з'їзд Українського фізіологічного т-ва ім. І.П. Павлова (Донецьк, 1998); I національний конгрес фізіотерапевтів і куртологів України (Хмельник, 1998); VII Конгрес Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (Ужгород, серпень 1998); III Національного конгрес патофізіологів України (Одеса, 2000); VIII конгрес Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (Львів, Трускавець, 2000); III національний конгрес фізіотерапевтів та куртологів (Ялта, 2006); III Всероссийская конференция “Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов” (Новосибирск, 2007); V національний конгрес патофізіологів України (Запоріжжя, 2008); III з'їзд фізіотерапевтів, куртологів та медичних реабілітологів (Ялта, 2008); науково-практичні конференції "Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм" (Тернопіль, 2008; 2009; 2010; 2012; 2013; 2015; 2017; 2018; 2020); міжнародний симпозіум "Актуальні проблеми біофізичної медицини" (Київ, 2009; 2012; 2014; 2016); читання ім. В.В.

Підвисоцького (Одеса, 2009; 2010; 2012; 2015; 2017; 2018); III съезд физиологов СНГ (Ялта, 2011); VI національний конгрес патофізіологів України (Ялта, 2012); X Anniversary Ukrainian-Polish-Belorussian Conference “Physiology and Pathology of Respiration: Advances in Basic Research and Clinical Application (Kyiv, 2013); Konferencję Naukową „Jakość w Sporcie” (Toruń, Poland, 2013); XIX з’їзд Українського фізіологічного т-ва ім. П.Г. Костюка (Львів, 2014); VII Національний конгрес патофізіологів України (Харків, 2016); XVI International Conference “The current status and approaches to development of physical and rehabilitation medicine in Ukraine according to international standards” (Kyiv, 2016); 11th international conference “Acent Grafics Communications and Publishing” (Hamilton, Canada, 2019); XX з’їзд Українського фізіологічного т-ва ім. П.Г. Костюка (Київ, 2019); Галицькі читання (Івано-Франківськ, 2019); 19th International Applied Research Conference (Kyiv, 2019); VIII Національний конгрес патофізіологів України (Одеса, 2020); Галицькі читання II (Тернопіль, 2020); National Congress of Physical and Rehabilitation Medicine&Balneology (Covasna, 2021, Romania); Ukrainian conference on Neuroscience dedicated to the 90th birthday of academician Vladimir Skok (Kyiv, 2022); Всеукраїнська наук.-пр. конф. “Перспективи розвитку медичної та фізичної реабілітації на різних рівнях надання медичної допомоги” (Тернопіль, 2022).

Публікації. Результати досліджень відображені у 29 статтях, опублікованих у журналах України, Польщі, Румунії, Італії, Ірану і SCOPUS, які індексовані в наукометричній базі Scopus, і 116 статтях у фахових журналах України, Польщі, Румунії і SCOPUS, а також у 32 монографіях, в тому числі одноосібній, рекомендованих до друку Вченими радами Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН і УкрНДІ медицини транспорту МОЗ. Отримано 2 патенти.

Індекси Гірша: Scopus 4 (35 цитувань), Research Gate 13 (623 цитувань), Google Scholar 35 (3592 цитувань). Research Interest Score 234,4.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На прелімінарному етапі було виявлено, що одноразове вживання біоактивної води Нафтуса (БАВН) викликає реакцію гастроентеро-панкреатичної нейроендокринної системи (ГЕПЕС), зокрема її ключового представника гастрину, вже через 2 хв (у собак, рис. 1), а ГЕПЕС і автономної нервової системи у людей (рис. 2-4) – не пізніше, ніж через 15-20 хв (перша реєстрація), яка спостерігається впродовж принаймні 1,5 год.

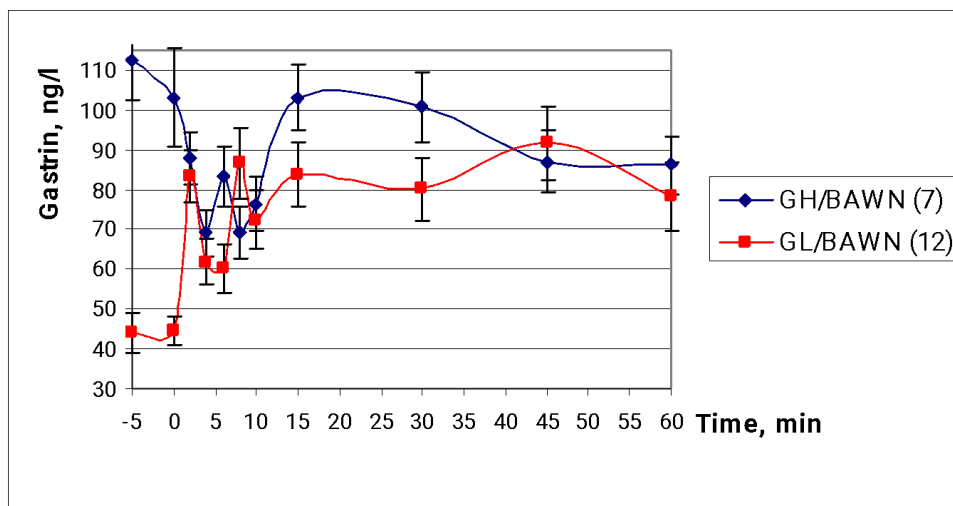


Рис. 1. Динаміка гастринемічної реакції на БАВН у собак з низьким (GL) і високим (GH) базальним рівнем гастрину

Виділено 4 варіанти термінової реакції автономної нервової системи (за індивідуальними змінами класичного стрес-індексу Баєвського) на БАВН: рання (ч/з 20 хв) симпатикотонічна (у 49%), пізня (ч/з 40 хв) ваготонічна (у 32%), рання ваготонічна (у 10,5%), пізня симпатикотонічна (у 8,5%).

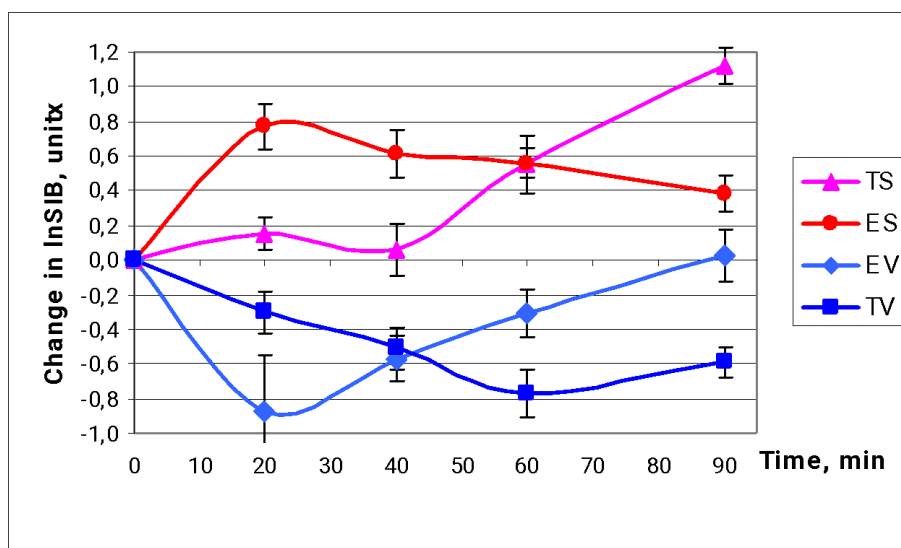


Рис. 2. Варіанти термінової реакції автономної нервової системи на БАВН: рання (E) і пізня (T) симпатикотонічна (S) і ваготонічна (V)

Такі варіанти вегетотропних реакцій на БАВН супроводжуються характерними змінами вмісту в крові гастрину (рис. 3) і глюкагону (рис. 4), рН слизової тіла шлунку (рис. 5) і холекінетики (рис. 6), а також контрактильної активності міокарда (рис. 7). Це дозволяє ретроспективно пояснити виявлене раніше нами та іншими авторами розмаїття термінових реакцій травної і серцево-судинної систем впродовж проміжку часу між вживанням БАВН і їжі.

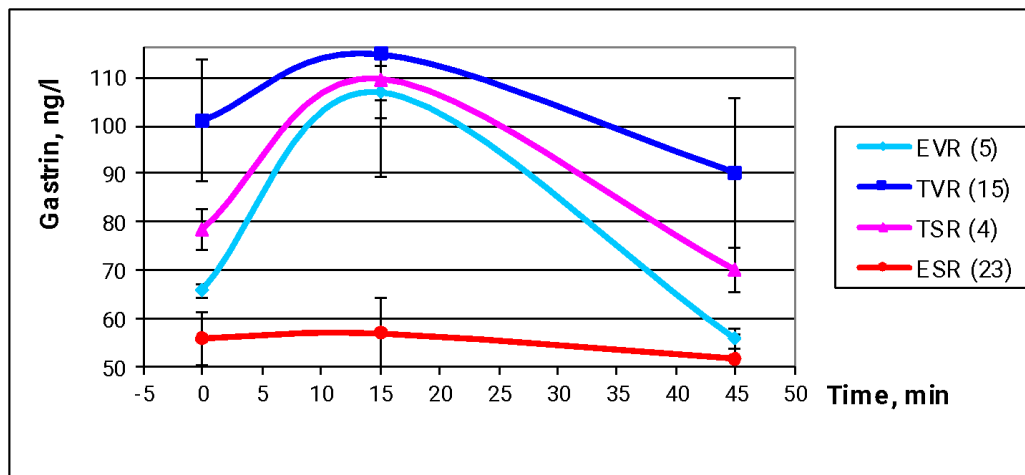


Рис. 3. Супутні зміни гастринемії за різних варіантів вегетотропної реакції на БАВН

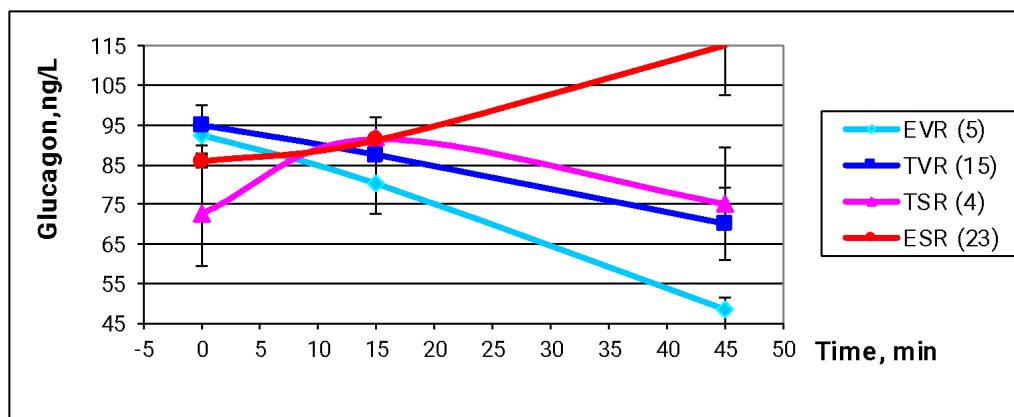


Рис. 4. Супутні зміни глюкагонемії за різних варіантів вегетотропної реакції на БАВН

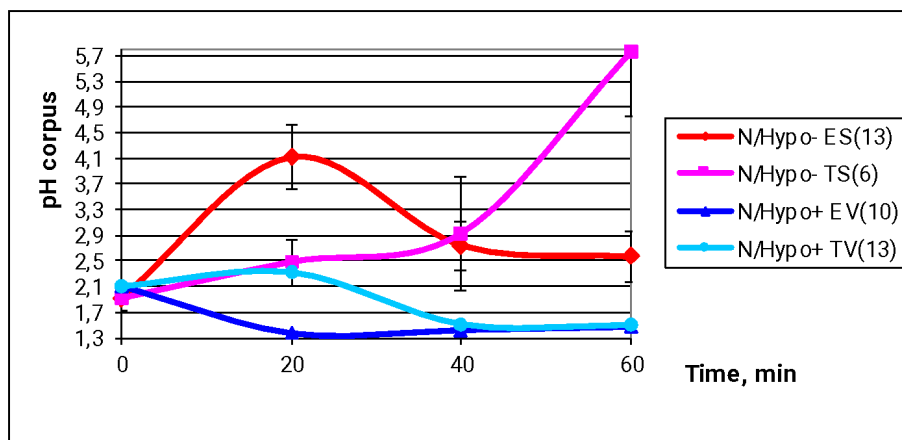


Рис. 5. Супутні зміни рН слизової тіла шлунку пацієнтів з нормальною і помірно зниженою кислотністю за різних варіантів вегетотропної реакції на БАВН

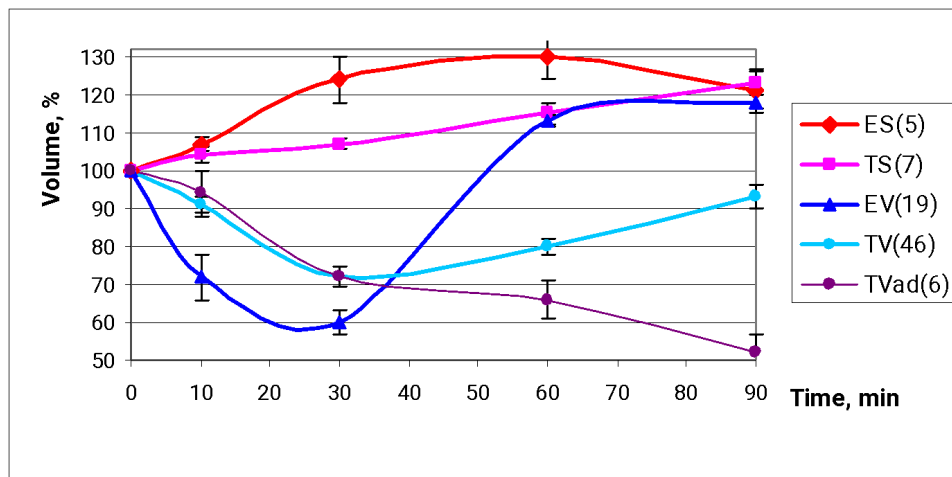


Рис. 6. Супутні зміни об'єму жовчового міхура за різних варіантів вегетотропної реакції на БАВН

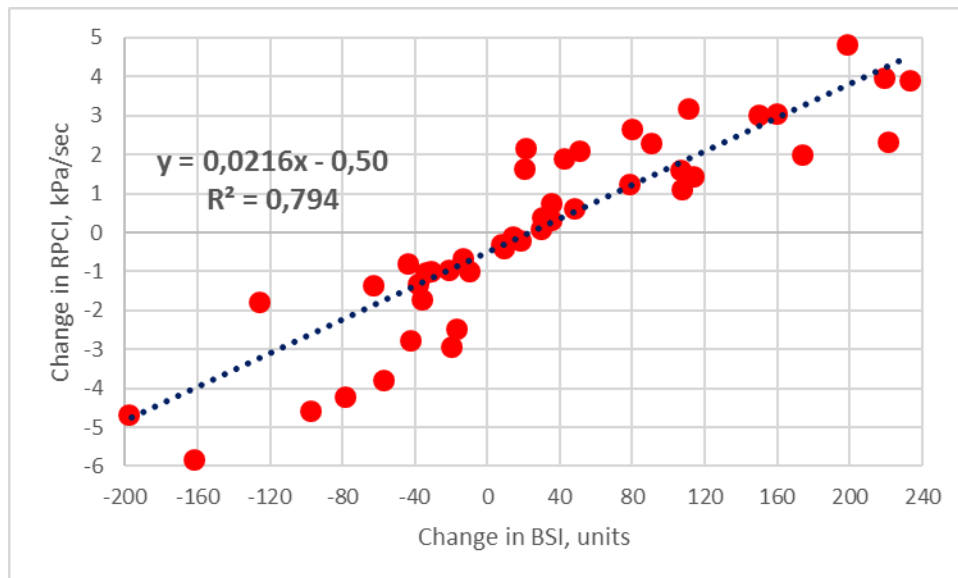


Рис. 7. Кореляція між змінами через 30 хв після вживання БАВН стрес-індексу Баєвського (вісь X) і індексу контрактильної активності міокарда Ружило-Поповича (вісь Y)

Постпрандіальна реакція стрес-індексу детермінується на 54% початковими рівнями вегетативної реактивності, діастолічного тиску, глюкагону і інсуліну (рис. 8).

З'ясовано, що варіанти вегетотропної реакції кондиціонуються початковими рівнями, передовсім, інсуліну, гастрину і глюкагону, а також вегетативної реактивності, моди, частоти ритму, діастолічного і систолічного артеріального тиску і навіть статтю. Перелічені предиктори з допомогою класифікуючих дискримінантних функцій дозволяють передбачити варіанти реакції з точністю 83%.

$$R=0,735; R^2=0,540; \chi^2_{(12)}=37,2; p=0,0002; \Lambda \text{ Prime}=0,412$$

Рис. 8. Канонічна кореляція між початковими рівнями вегетативної реактивності, діастолічного тиску, глюкагону і інсуліну (вісь X) та змінами через 20, 40 і 60 хв після вживання БАВН стрес-індексу Баєвського (вісь Y)

В наступному спостереженні на вищому методичному рівні з'ясовано, що констеляція 4 часових і спектральних параметрів ВРС і 10 параметрів ЕЕГ детермінує вираженість вегетотропної реакції на БАВН на 86% (рис. 9).

$$R=0,927; R^2=0,859; \chi^2_{(15)}=46; p<10^{-4}; \Lambda \text{ Prime}=0,141$$

Рис. 9. Канонічна кореляція між початковими параметрами ЕЕГ і ВРС (вісь X) та змінами через 1 год після вживання БАВН стрес-індексу Баєвського (вісь Y)

Кожному варіанту вегетотропної реакції на БАВН передують відповідна констеляція 19 спектральних параметрів ЕЕГ, яка кондиціонує його безпомилково (рис. 10). Зокрема, пізня симпатотонічна реакція зумовлена мінімальними для вибірки величинами щільності спектральної потужності (ЩСП) дельта-ритму в локусі Fp1 і тета-ритму в локусах F7, F8 і F4 в поєднанні з максимальною для вибірки величиною ЩСП альфа-ритму в локусі T4, інформація про які сконденсована у першому корені. На протилежному полюсі осі кореня локалізовані точки пацієнтів з ранньою симпатотонічною реакцією, яка зумовлена максимальними/мінімальними величинами ЩСП в цих локусах. Проміжні величини ЕЕГ-предикторів кондиціонують ваготонічні реакції. При цьому додатковими провісниками пізньої ваготонічної реакції виявилися максимальні для вибірки величини ЩСП бета-ритму в локусах F7, F8 і T6 та тета-ритму в локусах Fp2 і P3 в поєднанні з мінімальною ЩСП дельта-ритму в локусі F7, інформація про які сконденсована у другому корені.

Рис. 10. Індивідуальні величини перших двох коренів ЕЕГ-предикторів варіантів реакцій автономної нервової системи на БАВН

Виявлено дуже сильну канонічну кореляцію між змінами стрес-індексу, з одного боку, і 16 параметрів ЕЕГ – з іншого боку (рис. 11).

Ранжування парціальних коефіцієнтів кореляції має наступний вигляд: варіабільність α -ритму ($r=0,71$), ЩСП F3- θ ($r=0,44$), T3- θ ($r=0,42$), P3- δ ($r=0,32$), латералізація α -ритму ($r=0,26$), ЩСП F4- θ ($r=0,27$), O2- δ ($r=0,27$), індекс α -ритму ($r=0,26$), асиметрія δ -ритму ($r=0,26$), ЩСП T4- θ ($r=0,26$), C4- θ ($r=0,26$), T3- δ ($r=0,25$), C3- β ($r=-0,36$), C4- β ($r=-0,31$), T3- β ($r=-0,28$), Fp1- α ($r=-0,25$).

$$R=0,952; R^2=0,906; \chi^2_{(16)}=71; \Lambda \text{ Prime}=0,094; p<10^{-6}$$

Рис. 11. Канонічна кореляція між змінами через 1 год після вживання БАВН стрес-індексу Баєвського (вісь X) і 16 параметрів ЕЕГ (вісь Y)

Однак в іншому спостереженні виявилось, що термінові (zareєстровані через 1,5 год, коли зазвичай пацієнти вживають їжу) поліваріантні вегетотропні (симпатотонічні - у 50%, ваготонічні – у 39%, нейтральні – у 11%) реакції на БАВН (n=19) **неспецифічні**, тобто не відрізняються від таких ні на прісну воду (n=15), ні на фітопрепарат “Бальзам Кримський” (n=20) (ідентифікований і запатентований нами раніше як адаптоген), але знову таки кондиціонуються з абсолютною точністю початковим рівнем ВРС-маркерів симпатичного (АМо) і вагального (триангулярний індекс) тону та констеляції 21 параметрів ЕЕГ, 8 параметрів імунітету, а також особистісної тривожності. Неспецифічні реакції ЦНС проявляються у вигляді підвищення ЩСП дельта-ритму у локусах Fp1 і F7 та тета-ритму у локусах (в порядку спадання) T5, O2, F8 і F7 у поєднанні зі зниженням ЩСП тета-ритму у локусі C3.

З метою виявлення саме тих параметрів, за сукупністю постпрандіальних реакцій яких контрольна і адаптогенна групи суттєво відрізняються, проведено дискримінантний аналіз. Програмою forward stepwise у дискримінантну модель включено 13 параметрів (табл. 1)

Іншим підсумком дискримінантного аналізу є можливість візуалізувати постпрандіальну реакцію кожного пацієнта шляхом обчислення індивідуальних величин канонічного дискримінантного кореня як суми добутоків нестандартизованих коефіцієнтів на індивідуальні величини дискримінантних змінних плюс константа (табл. 1 і рис. 12).

Виявлено, що **специфічність** термінових реакцій на обидва адаптогени (БАВН і бальзаму) все ж має місце і проявляється у нівелюванні чи реверсії знижених у водному контролі ЩСП тета-ритму у локусі P3 і частоти дельта-ритму, з одного боку, та зниженні, нівелюванні чи реверсії підвищених у

водному контролі ЩСП альфа-ритму у локусах F7, P3, C3 і T3, бета-ритму в локусах O1 і O2 та дельта-ритму в локусі P3 – з іншого боку. Крім того, адаптогени спричиняють тенденцію до дальшого зменшення відносної потужності VLF компоненти ВРС, тоді як у водному контролі цей параметр дещо зростає. Нейротропні ефекти адаптогенів супроводжуються підвищенням відносно водного контролю інтенсивності фагоцитозу нейтрофілами *Staph. aureus* і рівня в крові Т-гелперів в поєднанні зі зниженням рівня В-лімфоцитів.

Таблиця 1. Структурні і нестандартизовані коефіцієнти для параметрів ЕЕГ, ВРС і імунітету, реакції яких на адаптогени і водний контроль суттєво відрізняються

Variables currently in the model	Coefficients	
	Structural	Raw
PSD P3- α , $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$	-,315	-,0037
PSD C3- α , %	-,274	-,1228
PSD F7- α , %	-,249	-,0341
PSD T3- α , %	-,242	,0608
PSD VLF band HRV, %	-,227	-,0357
PSD P3- δ , $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$	-,216	-,0086
PSD O2- β , $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$	-,155	-,0081
CD19 ⁺ B-Lymphocytes, %	-,136	-,0536
PSD O1- β , $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$	-,118	,0129
PSD P3- θ , %	,189	,1615
Microbial Count vs <i>St. aur.</i> B/Ph	,172	,1974
Theophylline resistant T-Lym, %	,151	,0496
δ -rhythm Frequency, Hz	,126	1,068
	Constant	,0924
$r^*=0,743$; Wilk's $\Lambda=0,447$; $\chi^2_{(13)}=37$; $p=0,0005$		
Squared Mahalanobis Distance=6,16; $F=3,73$; $p=0,0007$		

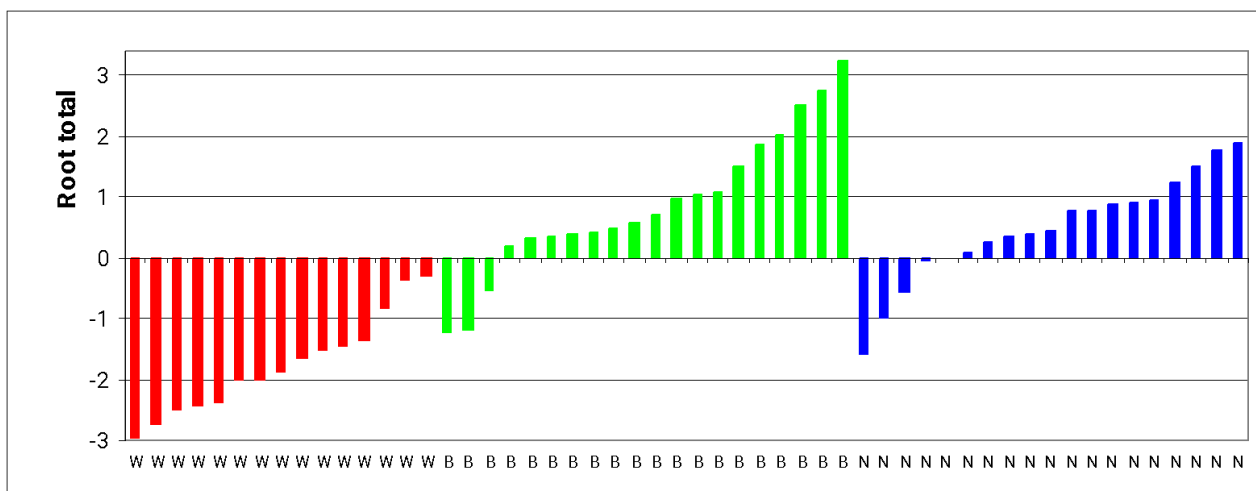


Рис. 12. Індивідуальні величини змін канонічного дискримінантного кореня через 1,5 год після вживання звичайної води (W), фітоадаптогену (B) і біоактивної води Нафтуса (N)

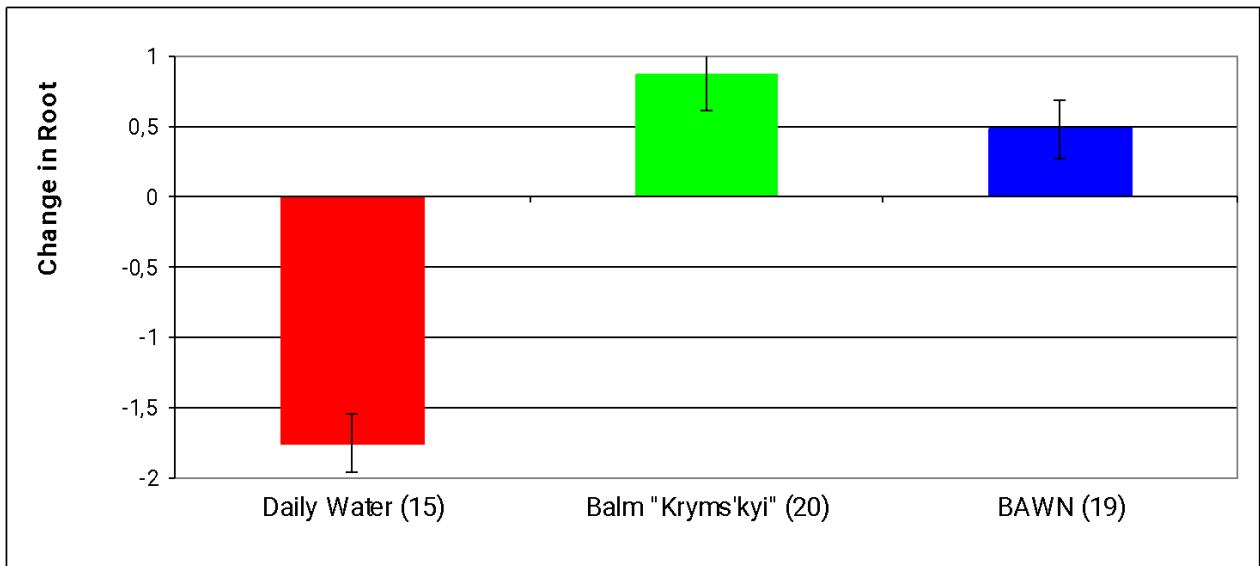


Рис. 13. Середні ($M \pm SE$) величини змін канонічного дискримінантного кореня через 1,5 год після вживання прісної води, фітоадаптогену і біоактивної води Нафтуса (BAWN)

Отже, впродовж типового для питної бальнеотерапії 1,5-годинного інтервалу між вживанням біоактивної води Нафтуса і їжі розвивається реакція 10 параметрів нервової і 3 параметрів імунної систем, суттєво відмінна від водного контролю і аналогічна з реакцією на фітоадаптоген (рис. 13). Це дає підстави номінувати біоактивну воду Нафтуса адаптогеном.

Разом з тим, між нейротропними ефектами БАВН і фітоадаптогену виявлено відмінності за іншою констеляцією параметрів, тобто їх адаптогенні властивості не є ідентичними.

Тепер розглянемо, як вплинув 7-10-денний курс бальнеотерапії на курорті Трускавець на 44 хворих (з них 10 жінок) на хронічний пієлонефрит в фазі ремісії. Відомо, що БАВН в якості фактора монотерапії застосовується вкрай рідко, зазвичай пиття води тричі денно поєднується з мінеральними купелями і аплікаціями озокериту через день. В нашому спостереженні монотерапію отримували 23 пацієнти, БАВН і купелі – 8, БАВН і озокерит – 3, БАВН, озокерит і купелі – 10 хворих. Скринінг індивідуальних реакцій на бальнеотерапію виявив 10 патернів: 6 стимулювальних (upregulating) і 4 гамувальних (downregulating).

Перший стимулювальний патерн (рис. 14) об'єднує 11 параметрів, рівні яких при поступленні були значно зниженими, а під впливом бальнеотерапії **значуще зростали**, залишаючись все ж зниженими. Зокрема, це ентропія ВРС, індекс кілінгу нейтрофілами *E. coli* і *Staph. aureus*, відносний вміст в крові Т-гелперів, в калі – *Bifidobacteria* і *Lactobacilli* та валовий вміст *E. coli*, концентрація в сечі фосфатів, добова екскреція креатиніну, авторський лейкоцитарний індекс адаптації, а також кальцитонінемія (лише у чоловіків). Другий патерн відображує **цілковиту нормалізацію** помірно знижених рівнів бактерицидної здатності нейтрофілів стосовно обох типів мікробів, натрійемії і

фосфатурії, а також скоротливої реакції жовчевого міхура на стандартний холекінетик. Третій патерн відображує незначне, але статистично значуще **зростання в межах норми** кальцитонінемії у жінок, частоти бета- і альфа-ритмів, ЩСП альфа-ритму в локусах F7 і T6, а також дельта-ритму в локусі T3. Четвертий патерн об'єднує 5 параметрів (кортизолемія, асиметрія дельта-ритму і ЩСП тета-ритму в локусах F7, T5 і T6), квазінульові початкові Z-scores яких **зростають** до 0,36-0,54 Z. А аналогічні початкові рівні хлоридемії та магній- і кальційурії в наступному патерні сягають під впливом бальнеотерапії **верхньої зони норми**. Нарешті, параметри останнього стимулювального патерна (діурез, екскреція хлориду і сечовини, а також IgG сироватки) переміщуються із верхньої зони норми ще **вище**.

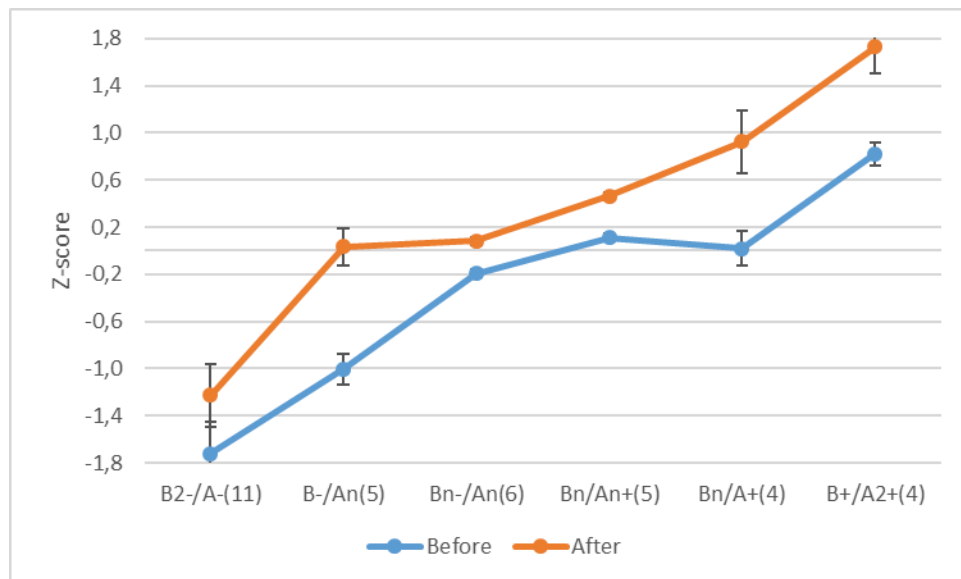


Рис. 14. Профілі стимулювальних ефектів бальнеотерапії

Перший гамувальний патерн (рис. 15) відображує переміщення рівнів трийодтироніну в плазмі та концентрацій сечової кислоти і натрію в сечі із квазінульової зони у **нижню зону норми**, а також трансформацію початково симетричного альфа-ритму у лівосторонній. Натомість в другому патерні ЩСП тета-ритму в локусі T4, базальний об'єм жовчевого міхура, креатинінемія у жінок опускаються з верхньої зони норми у **квазінульову**. Третій патерн відображує **нормалізацію** помірно підвищених рівнів тестостерону і сечовини плазми у обох статей, креатинінемії у чоловіків, а також лейкоцитурії і відносного вмісту в калі штаму E. coli з гемолізуючою здатністю. Нарешті, четвертий патерн відображує **зниження, але без нормалізації**, значно підвищених початкових рівнів ВРС-індексів Басвського: централізації [(VLF+LF)/HF] і активності регуляторних систем та авторського індексу напруження лейкоцитограми, які є маркерами дизадаптозу (maladaptation). Це поєднується зі зниженням відносного вмісту в калі умовно патогенних

мікробів: штаму *E. coli* з ослабленою ферментативною здатністю, *Klebsiella* і *Proteus* - та бактерійурії.

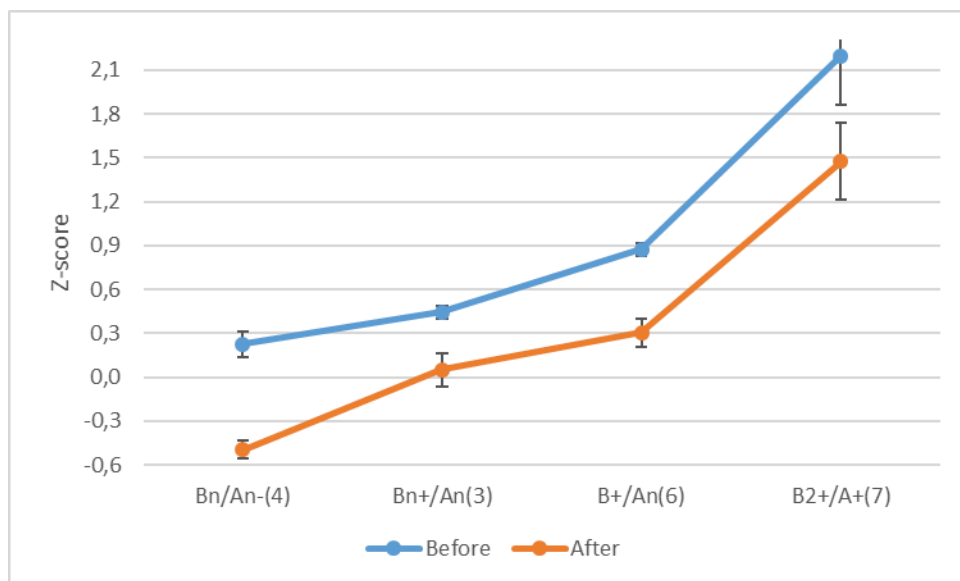


Рис. 15. Профілі гамувальних ефектів бальнеотерапії

Отже, амбівалентні - як стимулювальні, так і гамувальні - ефекти бальнеотерапії мають, як правило, еквилібраторний - нормалізуючий чи мінімізуючий - характер, тобто є фізіологічно сприятливими.

З метою виявлення з-поміж розглянутих вище 55 параметрів саме тих, за сукупністю яких стан пацієнтів до і після бальнеотерапії суттєво відрізняється, тобто характеристичних, знову проведено дискримінантний аналіз. Програмою forward stepwise у дискримінантну модель включено 31 параметрів (табл. 2), тоді як решта виявились поза моделлю як носії надлишкової/дублюючої інформації.

Таблиця 2. Параметри **ЕЕГ**, **ВРС**, **гормонів**, **імунітету**, **мікробіоти** і **метабозму**, відібрані дискримінантним аналізом як характерні для ефекту бальнеотерапії (ранжування за структурним коефіцієнтом)

Variables currently in the model	Coefficients		
	Standar-d ized	Struc- tural	Raw
Bifidobacteria faecis, lg CFU/μL	1,235	-0,189	1,157
Lactobacilli faecis, lg CFU/μL	-1,915	-0,188	-1,465
Phosphateuria, mM/24 h	-0,643	-0,173	-0,044
Diurese, L/24 h	-0,835	-0,111	-1,199
Bactericidity vs St. aureus, 10⁹ Bacteria/L	-0,460	-0,107	-0,019
Killing Index vs E. coli, %	1,719	-0,094	0,135
Creatinineuria, mM/24 h	0,427	-0,088	0,116
Sodium Plasma, mM/L	-0,343	-0,085	-0,040
Immunoglobulins G, g/L	-0,257	-0,083	-0,071
Calcitonin, ng/L	-0,187	-0,079	-0,218
Cortisol, nM/L	-0,229	-0,078	-0,001
HRV Entropy, •10³	-0,454	-0,075	-3,788
Magnesiumuria, mM/24 h	0,608	-0,073	0,313

Popovych's Adaptation Index-2	-0,260	-0,073	-0,627
T3-δ PSD, $\mu V^2/Hz$	-0,264	-0,070	-0,001
α-rhythm Frequency, Hz	-0,534	-0,061	-0,696
T6-α PSD, $\mu V^2/Hz$	-1,320	-0,061	-0,012
T6-θ PSD, $\mu V^2/Hz$	-0,172	-0,058	-0,004
δ-rhythm Asymmetry, %	-0,526	-0,055	-0,023
T5-θ PSD, %	-0,720	-0,054	-0,152
T5-θ PSD, $\mu V^2/Hz$	0,828	-0,044	0,018
β-rhythm Frequency, Hz	-0,950	-0,020	-0,228
E. coli attenuated faecis, %	1,133	0,147	0,042
Testosterone, nM/L	0,528	0,139	0,336
Sodium Urine, mM/L	0,590	0,130	0,021
Gallbladder Basal Volume, mL	0,252	0,115	0,017
Creatinine Plasma, $\mu M/L$	1,078	0,113	0,083
α-rhythm Laterality, %	0,744	0,111	0,028
Uric Acid Urine, mM/L	0,731	0,093	0,637
Urea Plasma, mM/L	-0,816	0,070	-0,715
(VLF+LF)/HF as Centralization Index	-0,532	0,047	-0,040
Eigenvalue	4,88	Constant	15,38
Canonical R=0,897; Wilks' Λ=0,170; $\chi^2_{(32)}=114$; $p<10^{-6}$			
Squared Mahalanobis Distance=19,1; $F_{(32)}=8,8$; $p<10^{-6}$			

Рис. 16 демонструє спричинене бальнеотерапією зниження тією чи іншою мірою канонічного дискримінантного кореня у всіх без винятку пацієнтів, що відображує **збільшення** 22 параметрів, які корелюють з коренем негативно, та **зменшення** 9 параметрів, пов'язаних з коренем позитивно.

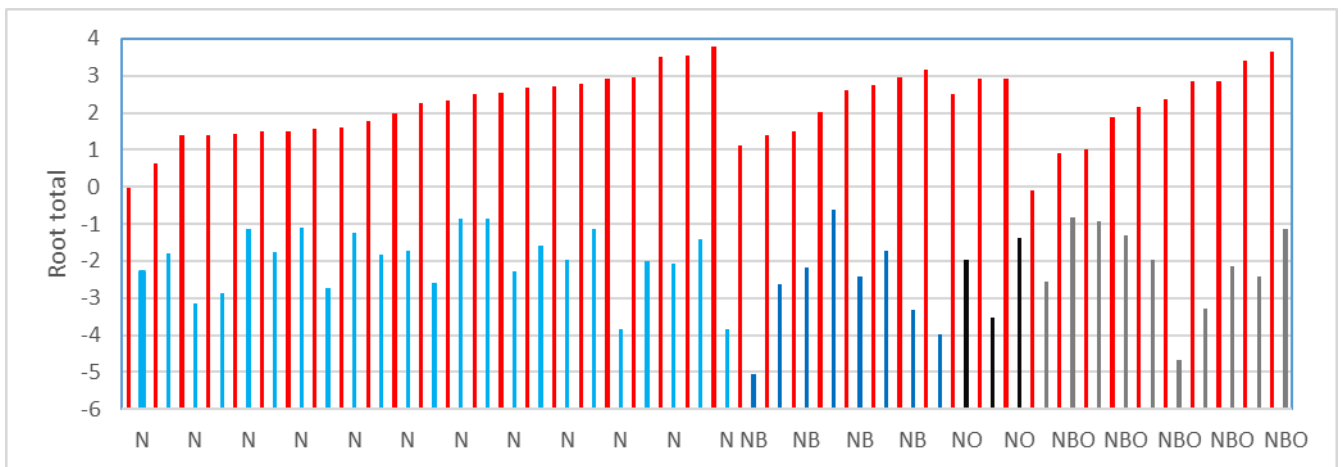


Рис. 16. Індивідуальні величини дискримінантного кореня **до** і після курсу бальнеотерапії з застосуванням лише води **Нафтуся** (N), **Нафтусі і купелю** (NB), **Нафтусі і озокериту** (NO), **повного бальнеокомплексу** (NBO)

Візуальне враження про відсутність суттєвих відмінностей між лікувальними ефектами Нафтусі per se і в поєднанні з купелями і аплікаціями озокериту документується обчисленням середніх величин кореня (рис. 17).

Зауважимо, що це стосується лише параметрів, відібраних програмою для виявлення відмінностей між станами організму до і після **бальнеотерапії як такої**, безвідносно до набору бальнеочинників, тобто йдеться про їх загальну

(неспецифічну) дію. Специфіка впливу бальнеотерапевтичних комплексів все ж існує, але характеризується іншою констеляцією параметрів [Porovych AI, 2018, 2019].

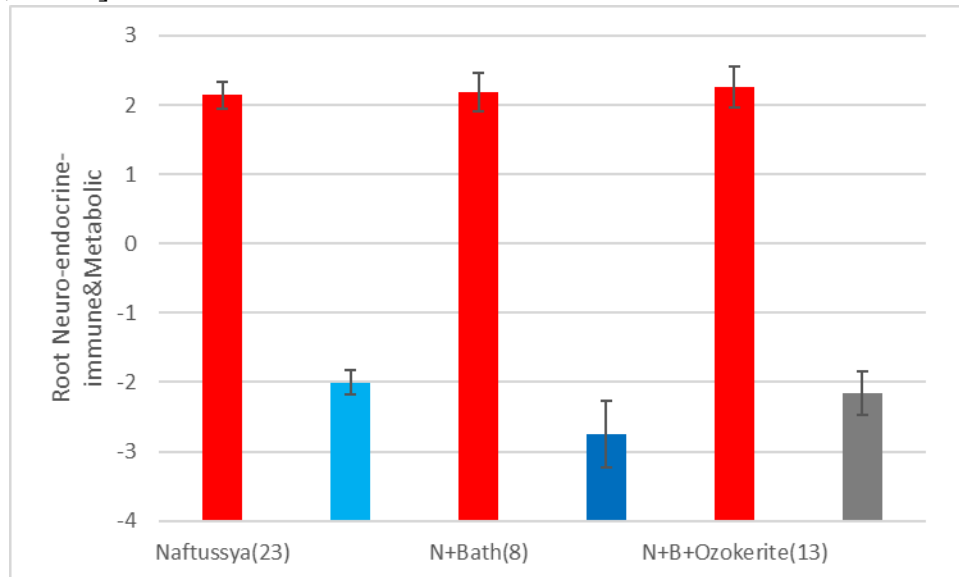


Рис. 17. Середні величини ($M \pm SE$) дискримінантного кореня до і після курсу бальнеотерапії з застосуванням лише води **Нафтуса** (N), **Нафтусі і купелю** (NB), **повного бальнеокомплексу** (NBO)

За підсумком аналізу зв'язків між нейроендокринними параметрами, з одного боку, і параметрами імунітету – з іншого, виявлено дві пари канонічних коренів.

Нейроендокринний корінь першої пари прямо репрезентують, передовсім, класичні ВРС-індекси Баєвського (в дужках – факторні навантаження R): стрес-індекс актуальний (0,64) і нормалізований за віком (0,62) та індекс активності регуляторних систем (0,59). Далі йдуть параметри ЕЕГ: ЩСП альфа-ритму в локусах T6 (0,46) і F7 (0,11) та тета-ритму в локусах T5 (0,42) і T6 (0,13), в ряд яких вклинюється рівень в плазмі трийодтироніну (0,28). Інша констеляція параметрів дає на корінь негативні навантаження, тобто репрезентує його інверсно: ентропія компонент ВРС (-0,38) та рівні в плазмі кортизолу (-0,26) і альдостерону (-0,16).

Імунний корінь першої пари представляє, передовсім, авторський індекс напруження лейкоцитограми (0,91), а також, прямим чином, відносний рівень в крові CD56⁺ натуральних кілерів і бактерицидну здатність нейтрофілів крові щодо Staph. aureus (0,09). Негативні навантаження на корінь дають IgG сироватки (-0,27), індекси клінігу нейтрофілами Staphylococcus aureus (-0,26) і E. coli (-0,21), а також CD4⁺ Т-гелпери (-0,18).

У підсумку сила **взаємної** (з огляду на **двосторонні** функціональні зв'язки через нейромедіатори, гормони і цитокіни та відповідні рецептори) нейроендокринно-імунної детермінації в даній вибірці становить 69,2% (рис. 18).

$R=0,832$; $R^2=0,692$; $\chi^2_{(189)}=293$; $p<10^{-5}$; Λ Prime=0,017

Рис. 18. Точковий графік канонічної кореляції між нейро-ендокринними параметрами (вісь X) і параметрами імунітету (вісь Y). Перша пара коренів

Нейроендокринний корінь другої пари (рис. 19) прямо репрезентують: тестостерон (0,60), ентропія компонент ВРС (0,40), частота альфа-ритму (0,24) і його латералізація (0,18) та альдостерон (0,11).

$R=0,746$; $R^2=0,557$; $\chi^2_{(160)}=209$; $p=0,006$; Λ Prime=0,054

Рис. 19. Точковий графік канонічної кореляції між нейро-ендокринними параметрами (вісь X) і параметрами імунітету (вісь Y). Друга пара коренів

Оберненим чином представляють корінь індекс централізації ВРС (-0,45), ЩСП тета-ритму в локусах Т6 (-0,42), Т5 (-0,39) і Т4 (-0,28), дельта-ритму в локусі Т3 (-0,25) і альфа-ритму в локусі Т6 (-0,16), а також рівень кальцитоніну,

нормалізований за статтю (-0,30) і актуальний рівень трийодтироніну (-0,20). Імунний корінь містить пряму інформацію про індекси кілінгу *Staph. aureus* (0,72) і *E. coli* (0,36) та бактерицидність щодо останньої (0,19), а також CD56⁺ натуральні кілери (0,58). Оберненим чином представлені в факторній структурі кореня CD4⁺ Т-гелпери (-0,77), IgG (-0,31), а також авторські індекси адаптації (-0,33) і напруження (-0,20). Взаємна детермінація коренів слабша, але все ж достатньо сильна – 55,7%.

З огляду на основний діагноз пацієнтів, в якості головного об'єкту регуляторного впливу нейроендокринно-імунного комплексу були вибрані ключові параметри сечового синдрому – бактерійурія і лейкоцитурія. Виявлено, що імунний статус детермінує вираженість сечового синдрому на 87,2% (рис. 20).

$R=0,934$; $R^2=0,872$; $\chi^2_{(18)}=258$; $p<10^{-6}$; Λ Prime=0,042

Рис. 20. Точковий графік канонічної кореляції між імунним статусом (вісь X) і сечовим синдромом (вісь Y)

Водночас імунний статус дуже тісно пов'язаний зі станом мікробіоти (рис. 21).

$R=0,960$; $R^2=0,952$; $\chi^2_{(54)}=253$; $p<10^{-6}$; Λ Prime=0,040

Рис. 21. Точковий графік канонічної кореляції між імунним статусом (вісь X) і мікробіотою калу (вісь Y)

Мікробіота, своєю чергою, детермінує вираженість сечового синдрому на 68,2%. Сукупний вплив на сечовий синдром мікробіоти і імунітету лише незначно переважає вплив самого імунітету (рис. 22).

$R=0,952$; $R^2=0,906$; $\chi^2_{(30)}=302$; $p<10^{-6}$; Λ Prime=0,021

Рис. 22. Точковий графік канонічної кореляції між імунним статусом та мікробіотою калу (вісь X) і сечовим синдромом (вісь Y)

Повертаючись до рис. 16, а priori можна було передбачити, що індивідуальні зміни під впливом бальнеотерапії параметрів сечового синдрому неоднозначні. Наступний аналіз підтвердив таке передбачення. Зокрема, у 27,3% пацієнтів помірні бактерійурія і лейкоцитурія сходили нанівець (шифр кластера B2/B0), а у 43,2% - суттєво зменшувалися (B2/B1). Ще у 18,2% осіб бактерійурія не виявлялась, а мала місце лише помірна лейкоцитурія, яка в процесі бальнеотерапії зменшувалась (B0/B0). Разом з тим, у 11,4% (5) хворих слабовиражені бактерійурія і лейкоцитурія дещо наростали (B1/B2). Виявлене розмаїття динаміки сечового синдрому і супроводжуючих характерних змін параметрів нейроендокринно-імунного комплексу візуалізоване на рис. 23.

Характерними виявились 34 параметри. Нейрогенні: амплітуда і індекс бета- і дельта-ритмів, варіабельність дельта- і тета-ритмів, асиметрія тета- і альфа-ритмів, частота і латералізація альфа-ритму, а також спектральна потужність ULF компоненти ВРС. Ендокринні: тестостерон, трийодтиронін, альдостерон, кальцитонін і паратиринова активність. Імунні: загальні лейкоцити крові, активність і завершеність фагоцитозу нейтрофілами *Staph. aureus*, бактерицидна здатність нейтрофілів проти *Staph. aureus* і *E. coli*, IgG і С-реактивний протеїн сироватки, вміст в калі звичайної *E. coli* та *Klebsiella* & *Proteus*. Осібно стоять

інформаційні параметри: ентропія лейкоцитограми, лейкоцитарні індекси адаптації Гаркави Л.Х. і автора та індекс напруження автора.

Рис. 23. Індивідуальні величини перших двох коренів, які містять інформацію про зміни внаслідок бальнеотерапії параметрів нейроендокринно-імунного комплексу за різних варіантів динаміки сечового синдрому

Канонічний кореляційний аналіз засвідчує, що зміни бактерійурії і лейкоцитурії детермінуються (в порядку зменшення факторних навантажень R) негативно (сприятливо) динамікою бактерицидної здатності нейтрофілів проти *E. coli* (-0,95), завершеності (-0,66) і активності (-0,65) її фагоцитозу, завершеності фагоцитозу *Staph. aureus* (-0,51), вмісту в калі *E. coli* (-0,45), в крові – активних Т-лімфоцитів (-0,26) і сегментоядерних нейтрофілів (-0,23), в слині – sIgA (-0,10). Натомість позитивну (несприятливу) детермінацію сечового синдрому здійснюють штами *E. coli* з ослабленою ферментативною активністю (0,52) і гемолітичною здатністю (0,43), а також загальні лімфоцити крові (0,33). В цілому зміни вираженості сечового синдрому детермінуються змінами параметрів імунітету і мікробіоти калу на 90% (рис. 24).

Вегето-ендокринна детермінація редукції сечового синдрому слабша (54%) і переважно негативна. Про це свідчать позитивні факторні навантаження з боку семи ВРС-маркерів симпатичного тону (0,60÷0,36), а також трийодтироніну (0,385). Натомість негативні навантаження дають маркер вагального тону MxDMn (-0,24) і індекс вегетативного балансу Kerdö (-0,31).

Очевидно, що вегето-ендокринний вплив на сечовий синдром реалізується через імунітети і мікробіоту. Судячи за факторними навантаженнями, ВРС-маркери симпатичного тону (-0,61÷-0,14) і трийодтиронін (-0,33) чинять

супресорний вплив на параметри фагоцитозу ($0,52 \div 0,32$) і рівень пан-лімфоцитів (0,29) в крові та звичайної *E. coli* (0,62) в калі, натомість сприяють збільшенню вмісту в калі штамів *E. coli* з ослабленою ферментативною активністю (-0,51) і гемолітичною здатністю (-0,31), а в крові - сегментоядерних нейтрофілів (-0,26) і прозапального цитокіну TNF- α (-0,24). Коефіцієнт вегето-ендокринної детермінації динаміки імунітету і мікробіоти становить 82% (рис. 25).

$R=0,947$; $R^2=0,897$; $\chi^2_{(22)}=130$; $p<10^{-6}$; Λ Prime=0,027

Рис. 24. Точковий графік канонічної кореляції між динамікою імунного статусу та мікробіоти калу (вісь X) і сечового синдрому (вісь Y)

$R=0,905$; $R^2=0,819$; $\chi^2_{(144)}=199$; $p=0,002$; Λ Prime=0,0015

Рис. 25. Точковий графік канонічної кореляції між динамікою вегето-ендокринної регуляції (вісь X) та імунітету і мікробіоти (вісь Y)

Сукупний детермінуючий вплив на динаміку сечового синдрому змін параметрів автономної нервової, ендокринної і імунної систем, а також мікробіоти сягає 95% (рис. 26).

$R=0,975$; $R^2=0,950$; $\chi^2_{(48)}=137$; $p<10^{-6}$; $\Lambda \text{ Prime}=0,0098$

Рис. 26. Точковий графік канонічної кореляції між динамікою вегето-ендокринної регуляції, імунітету і мікробіоти (вісь X) та сечового синдрому (вісь Y)

При аналізі нейрогенної регуляції сечового синдрому виявлено (рис. 27) його негативну регуляцію змінами частоти альфа-ритму (-0,33) і його ЩСП в локусах F4 (-0,28), F3 (-0,26) і T4 (-0,26), куди проектується ядра кори, що активують медулярні ядра вагуса, та права мигдалина відповідно. Ще сильніше діють генеруючі бета-ритм структури, які проектується на локуси F3 (-0,31) і Fp1 (-0,44), та дельта-ритм в локусі Fp1 (-0,27). Натомість позитивну регуляцію чинять на сечовий синдром зміни варіабельності дельта-ритму (0,42) та ЩСП тета-ритму в локусі F8 (0,28), альфа-ритму в локусі P4 (0,27) і дельта-ритму в локусі T6 (0,24). Ще одним несприятливим фактором є ентропія в локусах F4 (0,42) і Fp1 (0,31). Коефіцієнт нейрогенної детермінації сечового синдрому становить 71,5% .

$R=0,846$; $R^2=0,715$; $\chi^2_{(40)}=67$; $p=0,004$; $\Lambda \text{ Prime}=0,117$

Рис. 27. Точковий графік канонічної кореляції між динамікою параметрів ЕЕГ (вісь X) та сечового синдрому (вісь Y)

Виявлене розмаїття впливу бальнеотерапії на вираженість сечового синдрому прогнозується **безпомилково** за констеляцією 20 предикторів. Це, передовсім, початковий рівень бактерійурії, а також компоненти мікробіоти - звичайна кишкова паличка і з ослабленою ферментативною здатністю та *Klebsiella* & *Proteus*; лейкоцитоз, ентропія лейкоцитограми, лейкоцитарні індекси напруження і адаптації, C-RP, IL-1, 4 параметри фагоцитозу і 4 параметри гуморального імунітету. Аналогічного безпомилкового прогнозу можна досягти також за констеляцією 28 вегетативно-ендокринних параметрів. Складається враження, що той чи інший варіант впливу бальнеотерапії на вираженість сечового синдрому кондиціонується початковим станом параметрів нейроендокринно-імунного комплексу, з одного боку, і детермінується їх динамікою, спричиненою бальнеофакторами, з іншого боку.

Мета-аналіз 51 дослідження на людях взаємозв'язків між різними показниками ВСР, як маркерами вагусної активності, та цитокінами плазми, як маркерами запалення, проведений групою авторів [Williams D.W.P. et al., 2019], дав неоднозначні висновки. Forest plot для асоціації між вагусними та запальними маркерами показує як негативні, так і позитивні коефіцієнти кореляції, а також відсутність кореляції. Тому дослідження в цьому напрямку залишаються актуальними з огляду на існуючу концепцію холінергічного протизапального шляху [Tracey K.J. et al., 2002-2022].

У спостережуваній вибірці нами виявлено чотири варіанти змін маркерів вагусної активності (RMSSD та $\ln HF$) і рівня IL-1 β у плазмі. У 11 (25,0%) осіб її зростання (відповідно на $10,2 \pm 5,1$ мс та $1,02 \pm 0,37 \ln \text{мс}^2$) супроводжується зниженням IL-1 β на $0,96 \pm 0,20$ пг/мл, тобто має місце класичний холінергічний протизапальний шлях. З іншого боку, у 8 (18,2%) осіб зниження парасимпатичних ефектів (на $12,4 \pm 4,2$ мс та $0,72 \pm 0,19 \ln \text{мс}^2$ відповідно) пов'язане з підвищенням IL-1 β на $1,10 \pm 0,28$ пг/мл. Проте у 13 (29,5%) осіб спостерігається підвищення як тону вагуса (на $10,1 \pm 2,9$ мс і $0,96 \pm 0,16 \ln \text{мс}^2$ відповідно), так і рівня IL-1 β (на $1,20 \pm 0,38$ пг/мл). Ще у 12 (27,3%) осіб виявлено одночасне зниження тону вагуса (на $7,9 \pm 2,1$ мс і $0,75 \pm 0,16 \ln \text{мс}^2$ відповідно) та рівня IL-1 β (на $1,57 \pm 0,25$ пг/мл). Отже, у 43,2% випадків між зміною тону вагуса та рівнем прозапального цитокіну в плазмі виявлено зворотні зв'язки, а в 56,8% - прямі. Зв'язки апроксимуються кривими другого порядку. При зворотній залежності для $\ln HF$ $R^2=0,526$, для RMSSD $R^2=0,349$; при прямій залежності R^2 досягає 0,470 і 0,415 відповідно. Методом дискримінантного аналізу встановлено, що тип вагус-цитокінової відповіді на бальнеотерапію зумовлений констеляцією 23 нейроендокринних початкових параметрів. Їх рівні, виражені в Z-балах, візуалізуються у вигляді двох профілів (рис. 28).

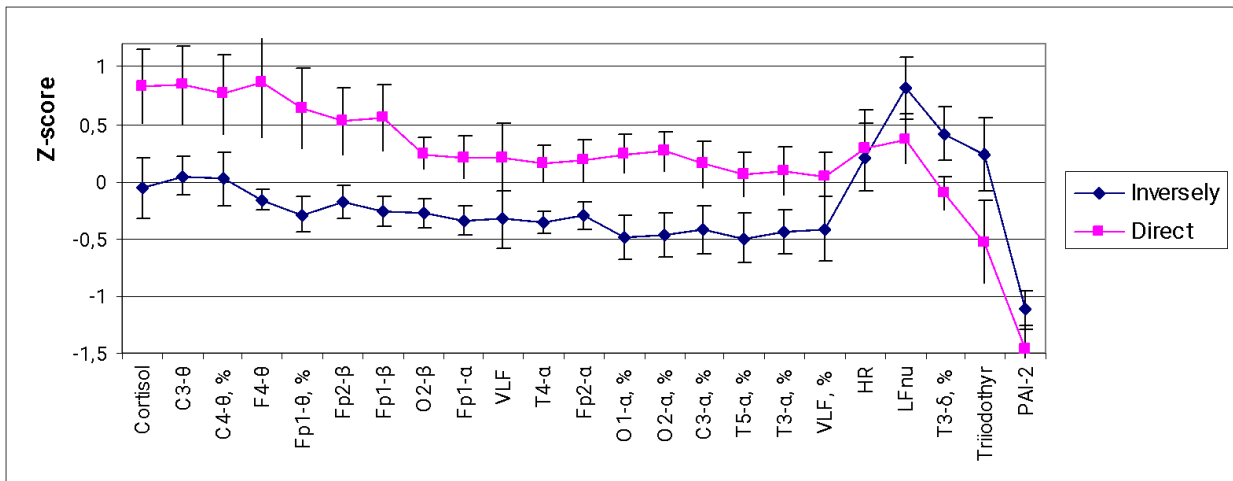


Рис. 28. Профілі початкових нейроендокринних параметрів, які зумовлюють альтернативні вагус-цитокінові відповіді на бальнеотерапію

Предиктори типу вагусно-цитокінової реакції можна розділити на кілька кластерів. Перший кластер утворений кортизолом і ЩСП θ -ритму в локусах C3, C4, F4 і Fp2, вихідні рівні яких є квазінормальними ($-0,09 \pm 0,06\sigma$) за інверсного типу, натомість значно перевищують норму ($+0,79 \pm 0,04\sigma$) за прямого типу вагусно-цитокінової реакції. Рівні ЩСП β -ритму в локусах Fp2, Fp1 та O2 знаходяться в нижній ($-0,24 \pm 0,03\sigma$) та верхній ($+0,44 \pm 0,10\sigma$) зонах норми відповідно. Третій кластер утворений ЩСП α -ритму в локусах Fp1, T4, Fp2, O1, O2, C3, T5 і T3, а також абсолютною і відносною ЩСП VLF смуги ВРС. Ці предиктори інверсного типу вагус-цитокінової реакції знаходяться в нижній зоні норми ($-0,41 \pm 0,02\sigma$), тоді як прямому типу реакції передують квазінормальні рівні ($+0,16 \pm 0,02\sigma$). Частота серцевих скорочень є своєрідною водороздільною точкою, за якою слідують маркер симпатичного тону (LFnυ), ЩСП T3- δ , трийодтиронін, а також лейкоцитарний індекс адаптації, Z-показники яких, навпаки, пересічно на $0,52 \pm 0,09\sigma$ вищі в осіб з інверсним типом вагусно-цитокінової реакції. Класифікаційні дискримінантні функції дозволяють прогнозувати зворотний тип вагус-цитокінової реакції з точністю 94,7% (з єдиною помилкою), а прямий тип реакції прогнозується без помилок. Отже, альтернативні типи вагус-цитокінової відповіді на адаптогенну бальнеотерапію зумовлені особливостями вихідного стану нейроендокринної регуляції та можуть бути надійно передбачені.

В порівняльному клініко-фізіологічному спостереженні за дітьми, котрі прибували на курорт Трускавець з територій, забруднених радіонуклідами, показано (табл. 3 і рис. 29), що застосування стандартного бальнеотерапевтичного комплексу (пиття БАВН, аплікації озокериту, мінеральні купелі, ЛФК) спричиняє мінімізацію чи нормалізацію знижених параметрів фагоцитозу нейтрофілів, ентропії лейкоцитограми, рівнів Т-гелперів і натуральних кілерів, а також кількісного параметру коректурного тесту, не впливаючи суттєво на нормальні рівні інших параметрів імунітету, трийодтироніну і альдостерону. З іншого боку,

підвищений ВРС-індекс Баєвського активності регуляторних [вегетативних] систем і гіперкортизолемія знижуються до верхньої зони норми.

Таблиця 3. Параметри дітей, зміни яких характерні для ефектів стандартного бальнео-терапевтичного комплексу і доповненого фітоадаптогенами

Variables currently in the model	Correlations Variables - Canonical Roots		Z-scores for Variables			Effect of SBTC	Effect of Adapt
			Base-line (37)	Stand BTC (20)	SBTC +Adapt (17)		
Root 1 (77%)	R1	R2	-1,95	+1,31	+2,70	+3,26	+1,39
Microbian Count, Bacteria/Phagocyte	0,454	0,021	-1,75	-0,52	+0,07	+1,23	+0,59
Bactericidity Capacity of Neutroph, 10 ⁹ B/L	0,424	0,366	-1,01	-0,61	+0,41	+0,40	+1,02
CD4 ⁺ T-Lymphocytes, %	0,198	0,083	-0,80	-0,29	+0,25	+0,51	+0,54
CD16 ⁺ NK-Lymphocytes, %	0,136	0,036	-0,34	+0,01	+0,29	+0,35	+0,28
Quantity of Proof Test, % norm	0,253	0,105	-0,23	+0,26	+0,80	+0,49	+0,84
Circulating Immune Complexes, units	0,205	0,241	+0,05	+0,32	+1,69	+0,27	+1,37
Neutrophils Level, %	0,068	0,075	-0,20	-0,13	+0,18	+0,07	+0,31
Leukocytes Level, 10 ⁹ /L	0,084	0,155	+0,29	+0,26	+1,00	-0,03	+0,74
Quality of Proof Test, -(mistakes/2 min)	0,219	0,030	-1,00	-0,84	-0,39	+0,16	+0,45
IgM Serum, g/l	-0,118	-0,092	+0,07	-0,11	-0,49	-0,18	-0,38
Pan-Lymphocytes, %	-0,044	0,072	+0,51	+0,45	+0,24	-0,06	-0,21
Root 2 (23%)	R1	R2	+0,27	-1,66	+1,36	-1,93	+3,02
Baevskiy's Activity Regulatory Systems Ind	-0,061	0,238	+2,21	+0,97	2,17	-1,24	+1,20
Cortisol, nM/L	0,016	0,214	+1,95	+1,04	+1,99	-0,91	+0,95
Centralization Index HRV	-0,018	0,163	+0,18	-0,76	+0,41	-0,94	+1,17
Baevskiy's HRV Stress Index, units			+0,22	-0,88	+0,11	-1,10	+0,99
1/Mo HRV as Circulating Catecholamines, s	-0,016	0,276	-1,41	-2,80	-0,87	-1,39	+1,93
Entropy of Leukocytogram •1000	-0,067	-0,331	-0,75	-0,30	-1,40	+0,45	-1,10
SDNN HRV, msec	0,004	-0,181	+0,16	+0,77	-0,15	+0,61	-0,92
Triiodothyronine, nM/L			-0,15	+0,09	-0,21	+0,24	-0,30
Aldosterone, pM/l	-0,033	-0,268	+0,28	+0,47	+0,09	+0,19	-0,38
CD8 ⁺ T-Lymphocytes, %	-0,004	-0,017	-0,15	-0,12	-0,18	+0,03	-0,06

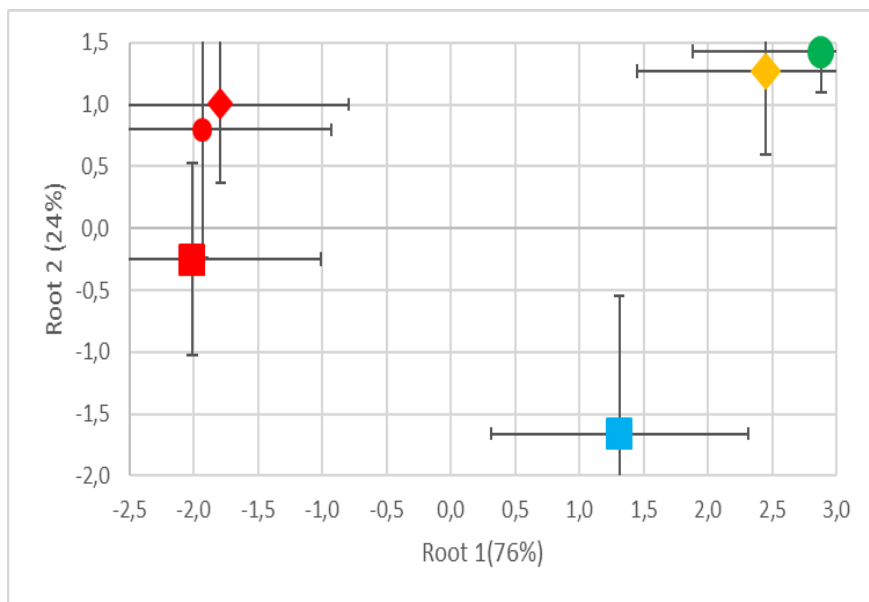


Рис. 29. Центроїди ($M \pm SD$) дискримінантних коренів дітей 10-12 р обох статей в **базальному періоді** і після двотижневого курсу **стандартної бальнеотерапії** чи доповненої фітоадаптогенами **“Бальзам Кримський”** (n=10) або **настоянкою женьшеню** (n=7)

Отже, стандартна бальнеотерапія чинить нормалізуючий (амбівалентно-еквілібраторний) вплив на дизадаптацію, який вважається одним із атрибутів адаптогенів. Разом з тим, знижені якісний параметр коректурного тесту і рівень циркулюючих катехоламінів знижуються надалі, як і нормальні ВРС-індекси централізації і напруження. Додаткове включення у бальнеотерапевтичний комплекс фітоадаптогенів (як еталонного, так і вітчизняного, попередньо верифікованого нашою лабораторією), потенціює суттєві чи ініціює несуттєві його імунотропні і ноотропні ефекти. Тобто, змодельовані самотійні (per se) ефекти фітоадаптогенів односкеровані з ефектами бальнеоадаптогенів і сумуються з останніми, що ілюструється односкерованим і різновираженим зміщенням кластерів вздовж осі першого радикалу. Разом з тим, самотійні нейроендокринні і ентропійний ефекти фітоадаптогенів протилежні до таких бальнеоадаптогенів, що ілюструється різноскерованим зміщенням вздовж осі другого радикалу поспрандіальних кластерів відносно базальних (рис. 29). Це зумовлює спроможність комбінованої бальнео-фітотерапії запобігати як гальмівний вплив стандартної бальнеотерапії на симпатичний тонус і рівні циркулюючих катехоламінів та кортизолу, так і активуючий – на вагальний тонус, а також ініціювати зниження рівнів альдостерону і трийодтироніну та негентропію лейкоцитограми.

За даними хіміків нашої лабораторії [Дацько О.О. та ін., 2007], органічна складова води Нафтуся, визначена методом твердофазної екстракції в поєднанні з хроматомаспектрометрією, представлена наступними класами сполук (фракціями): парафінами (29,7-29,9% від загального вмісту 13,8-14,0 мг/л), моноолефінами (12,1-12,5%), дієнами і моноциклоолефінами (6,11-6,09%), алкілбензолами (11,2-11,0%), складними ефірами ароматичних кислот (9,57-9,56%), алкілфенолами (8,30-8,13%), алкілнафталінами (3,87-3,78%), поліароматичними вуглеводнями (1,93-1,75%), жирними кислотами (8,10-8,13%), а також ще не ідентифікованими речовинами (3,50-3,57%).

З факту присутності у складі як БАВН, так і фітоадаптогенів принаймі двох спільних груп фізіологічно активних органічних речовин – поліфенолів і жирних кислот, впливає припущення про наявність констеляції параметрів нейро-ендокринно-імунного комплексу, які однаковою мірою реагують на обидва види адаптогенів. Для перевірки такого припущення було проведене окреме дослідження.

Об'єктом клініко-фізіологічного спостереження були практично здорові особи з дисфункцією нейроендокринно-імунного комплексу як проявом дезадаптації. До та після тижневого курсу вживання БАВН (по 10 осіб обох статей) або фітоадаптогену “Бальзам Трускавець” (6 жінок і 4 чоловіки) визначали рівні

основних гормонів адаптації, показників ЕЕГ, ВСР, фагоцитозу, лейкоцитограми, а також пов'язаних з ними параметрів біоелектрофотоніки і акупунктури.

В результаті скринінгу виявлено 39 параметрів (18 ЕЕГ, 8 ВСР, 5 біофізичних, 4 фагоцитозу, а також лейкоцитарний індекс адаптації, трийодтиронін, тестостерон і кортизол), фізіологічно сприятливі зміни яких є спільними для обох адаптогенних засобів.

Далі 39 параметрів були згруповані в 4 кластери, з яких 2 активуючі і 2 редукуючі (рис. 30 і табл. 4). Зокрема, помірно підвищені рівні трийодтироніну, ЩСП β -ритму в локусі Т6, а також LF і HF діапазонів ВСР, ентропії газорозрядного зображення (ГРЗ) в лівій проекції (H GDI L) і правостороння (позитивний знак індексу симетрії) асиметрія віртуальної третьої чакри повністю нормалізуються (кластер B+/A0). Натомість суттєво знижені рівні індексу адаптації та бактерицидної здатності нейтрофілів (BCCN) як проти *E. coli*, так і проти *Staph. aureus*, значно збільшуються, все ще залишаючись зниженими. При цьому повністю нормалізуються помірно знижені рівні ЩСП α -ритму в локусах F7, P4, P3, T6 і T5 та ентропії в локусі T5, а також коефіцієнт форми GDI в правій проекції (SC GDI R) (кластер B-/A0). Тобто має місце нормалізуючий (амбівалентно-еквілібраційний) ефект як одна з ознак адаптогенів.

При цьому нормальні рівні тестостерону і чотирьох ВСР-маркерів вагусного тону також знижуються, хоча й незначно. Це супроводжується лівою латералізацією (негативний знак індексів симетрії/латералізації) початково симетричного (квазінульові індекси симетрії/латералізації) α -ритму ЕЕГ, електропровідності акупунктурних точок MC(AVL) та віртуальної сьомої чакри (кластер B0/A-). З іншого боку, нормальні рівні кортизолу та циркулюючих катехоламінів (1/Мо як ВСР-маркер), симпатичний тонус (АМо як ВСР-маркер), активність генеруючих β -, θ - та α -ритми нейронів у 7 локусах також збільшуються, хоча й незначно. Це супроводжується зрушенням симетрії δ -ритму вправо (кластер B0/A+).

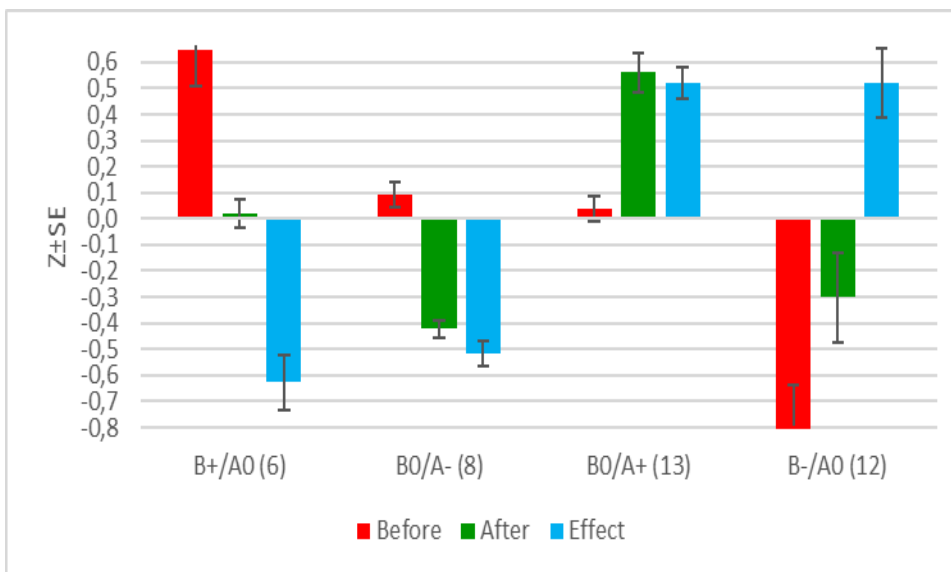


Рис. 30. Кластери адаптогенних ефектів, спільних для біоактивної води Нафтуса і фітокомпозиції “Бальзам Трускавець”. В дужках – кількість параметрів

Таблиця 4. Кластери адаптогенних ефектів як різниць між рівнями ($Z \pm SE$) після і до лікування

Clusters and Variables	Root/Variables correlation	Before (30)	After (30)	Effect (30)
B+/A0		0,65±0,14	0,02±0,05	-0,63±0,11
Triiodothyronine	0,181	0,81±0,30	0,05±0,35	-0,77±0,28
T6-β PSD r	0,145	0,37±0,25	-0,03±0,16	-0,39±0,20
PSD LF band		1,27±0,69	0,19±0,44	-1,08±0,58
PSD HF band		0,51±0,44	-0,08±0,33	-0,59±0,30
Chakra 3 Asymmetry		0,41±0,28	-0,15±0,24	-0,56±0,33
Entropy GDI Left		0,53±0,21	0,15±0,20	-0,38±0,17
B0/A-		0,09±0,05	-0,42±0,03	-0,52±0,05
Testosterone	0,208	0,23±0,29	-0,50±0,21	-0,74±0,36
SDNN HRV	0,179	-0,13±0,17	-0,46±0,10	-0,33±0,17
RMSSD HRV		0,14±0,25	-0,33±0,19	-0,47±0,17
pNN₅₀ HRV		0,26±0,38	-0,29±0,31	-0,56±0,22
PSD VLF band		0,03±0,28	-0,39±0,23	-0,42±0,27
Laterality-α		-0,07±0,17	-0,46±0,13	-0,39±0,20
Chakra 7 Asymmetry	0,204	0,17±0,22	-0,38±0,19	-0,54±0,23
AP MC(AVL) Laterality		0,11±0,21	-0,57±0,31	-0,68±0,36
B0/A+		0,04±0,05	0,56±0,07	+0,52±0,06
Cortisol	-0,182	0,05±0,27	0,64±0,23	+0,60±0,34
Asymmetry-δ	-0,162	-0,10±0,18	0,35±0,23	+0,46±0,25
T3-β PSD a	-0,166	0,30±0,23	1,20±0,55	+0,90±0,40
F3-β PSD a	-0,141	0,08±0,18	0,50±0,28	+0,43±0,24
T6-θ PSD a	-0,091	-0,04±0,19	0,87±0,57	+0,91±0,56
F8-β PSD a		-0,04±0,13	0,77±0,51	+0,81±0,46
P4-β PSD a		0,00±0,15	0,44±0,34	+0,44±0,23
C4-β PSD a		0,00±0,13	0,38±0,26	+0,38±0,20
C3-β PSD a		0,17±0,17	0,52±0,24	+0,35±0,19
C3-α PSD a		-0,16±0,15	0,19±0,27	+0,35±0,17
Amplitude of Mode HRV		0,26±0,21	0,70±0,23	+0,44±0,25
1/Mode HRV		0,10±0,26	0,58±0,25	+0,48±0,19
Microbial count for Staph. aur.		-0,16±0,11	0,14±0,14	+0,30±0,13
B-/A0		-0,82±0,18	-0,30±0,17	+0,52±0,13
Bactericidity vs E. coli	-0,349	-0,94±0,35	0,57±0,32	+1,50±0,35
Bactericidity vs Staph. aureus	-0,332	-1,64±0,28	-0,47±0,27	+1,16±0,38
Killing Index vs E. coli	-0,164	-2,05±0,15	-1,73±0,16	+0,33±0,15
Popovych's Adaptation Index-1		-1,91±0,32	-1,08±0,36	+0,83±0,43
T5-α PSD r	-0,097	-0,52±0,16	-0,32±0,15	+0,20±0,10
T6-α PSD a		-0,35±0,06	0,05±0,21	+0,39±0,17
T6-α PSD r		-0,55±0,12	-0,26±0,16	+0,30±0,16
P4-α PSD a		-0,24±0,12	-0,06±0,17	+0,18±0,08
P3-α PSD a		-0,19±0,15	0,00±0,22	+0,18±0,10
F7-α PSD r		-0,36±0,17	-0,04±0,17	+0,32±0,12
T5 PSD Entropy		-0,45±0,27	0,06±0,16	+0,51±0,26
Shape Coefficient Right (f)		-0,63±0,15	-0,36±0,16	+0,27±0,14

Не виявлено достовірних відмінностей ні для статей (рис. 31), ні для природи адаптогенів (рис. 32).

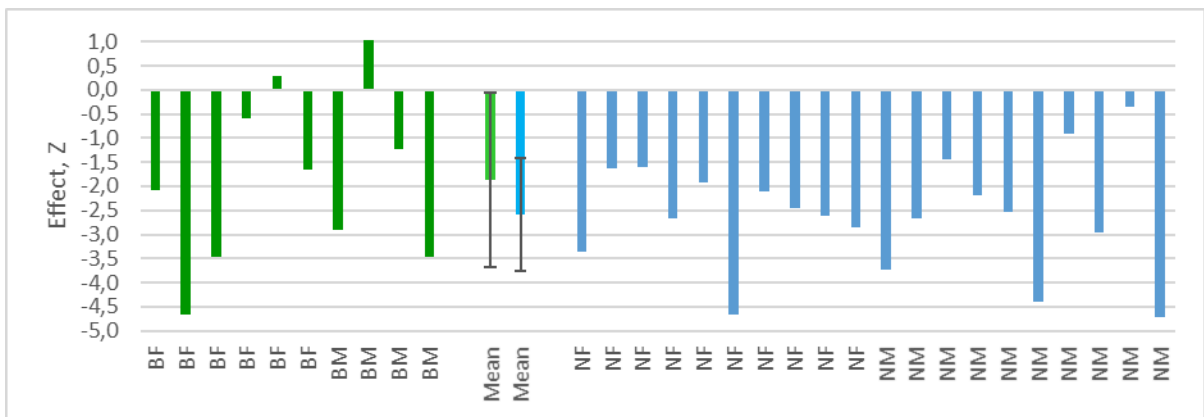


Рис. 31. Індивідуальні і пересічні ($M \pm SD$) зміни дискримінантних коренів у жінок (F) і чоловіків (M), викликані вживанням **фітоадаптогену “Бальзам Трускавець”** (B) чи **біоактивної води Нафтуся** (N)

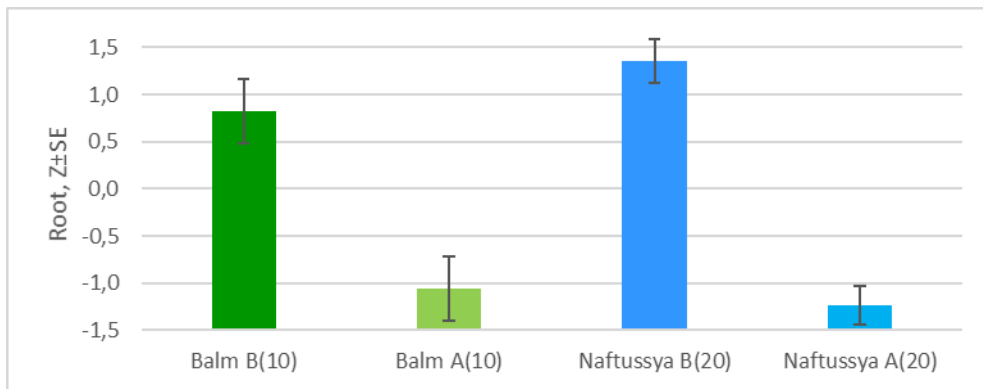


Рис. 32. Центроїди ($M \pm SE$) дискримінантних коренів пацієнтів до і після курсу вживання **фітоадаптогену “Бальзам Трускавець”** чи **біоактивної води Нафтуся**

Присутність у складі БАВН бактерій, відсутніх у складі фітоадаптогену, дає підставу для припущення про існування, поряд із спільними/загальними, відмінних/специфічних ефектів обох адаптогенів на іншу констеляцію параметрів. Перевірка цієї гіпотези стала метою наступного дослідження на цій же когорті пацієнтів.

Внаслідок скринінгу були створені профілі (рис. 33) нормалізованих параметрів, рівні яких значно відрізняються до і після прийому БАВН чи фітоадаптогену, а також кількох параметрів, які згідно з наступним дискримінантним аналізом теж виявились характерними, попри незначуще значення критерію *t* Student.

Далі, методом прямих різниць між постпрандіальними і базальними величинами були обчислені актуальні ефекти БАВН (як комплексу поліфенолів, жирних кислот і бактерій) та фітоадаптогену (як комплексу поліфенолів і жирних кислот), а також симульовані власні (*per se*) ефекти бактерій БАВН як різниці між середніми ефектами БАВН і фітоадаптогену (рис. 34).

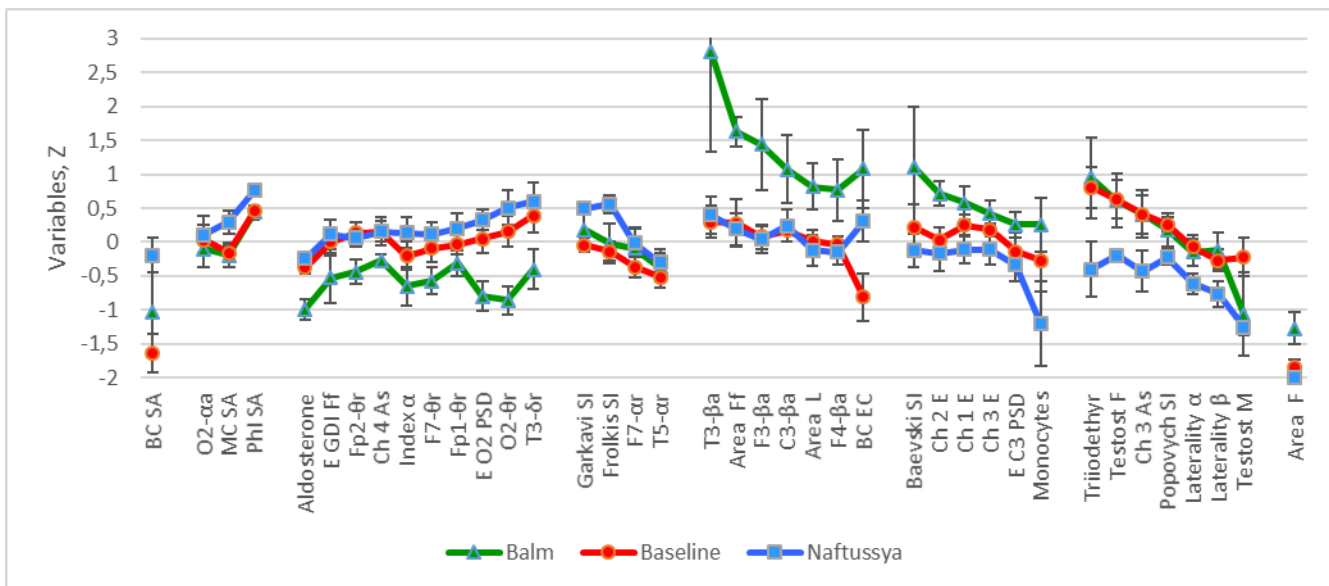


Рис. 33. Профілі Z-величин ($M \pm SE$) змінних базальних і після курсу вживання БАВН чи бальзаму “Трускавець”

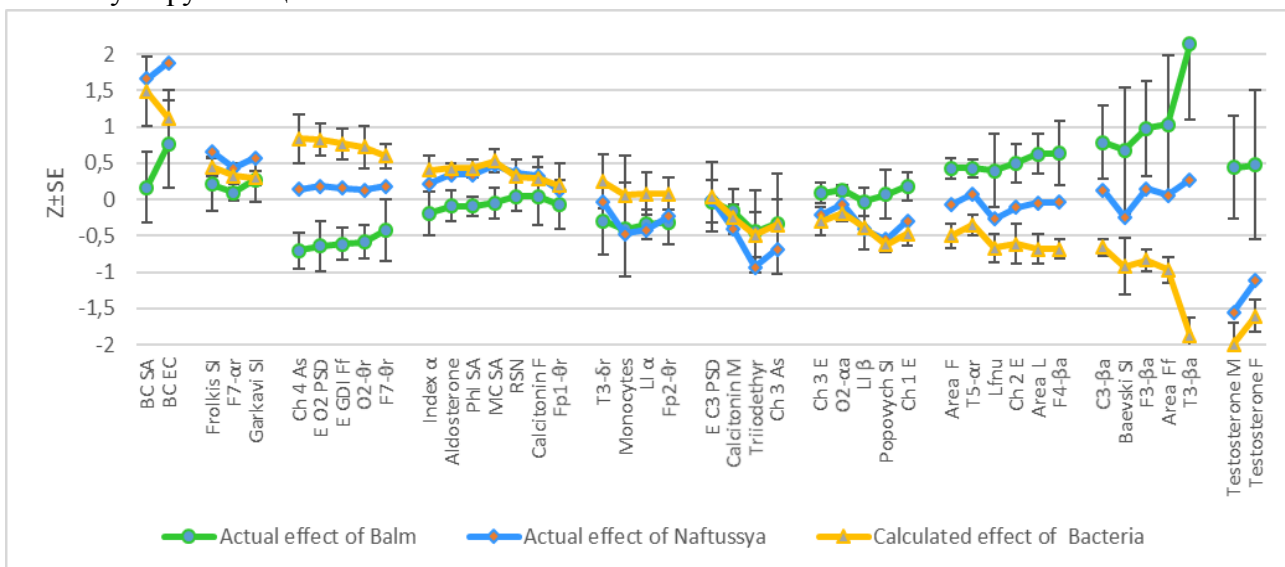


Рис. 34. Патерни актуальних ефектів БАВН і бальзаму та симульованих власних ефектів бактерій БАВН

Розмаїття ефектів комплексу поліфенолів (точніше арилгідрокарбонів Ah) і жирних кислот (Fa) та бактерій згруповано у 10 кластерів (рис. 35).

Перший кластер демонструє слабкий стимулюючий вплив на бактерицидну здатність нейтрофілів з боку Ah&Fa, тоді як ефект бактерій значно виражений. Посилювальний ефект Ah&Fa на відносну ЩСП альфа-ритму в локусі F7, а також на нейро-ендокринні індекси стресу як Фролькіса, так і Гаркаві такий же слабкий, а бактерій менш виражений, ніж у попередньому кластері.

Натомість на наступну констеляцію 5 параметрів (відносна ЩСП тета-ритму в локусах F7 і O2, ентропія ЩСП в останньому локусі і ентропія ГРЗ з фільтром у

фронтальній проекції, а також асиметрія Ch4) ефекти обох факторів діаметрально протилежні – гальмівні з боку Ah&Fa і активуючі з боку бактерій.

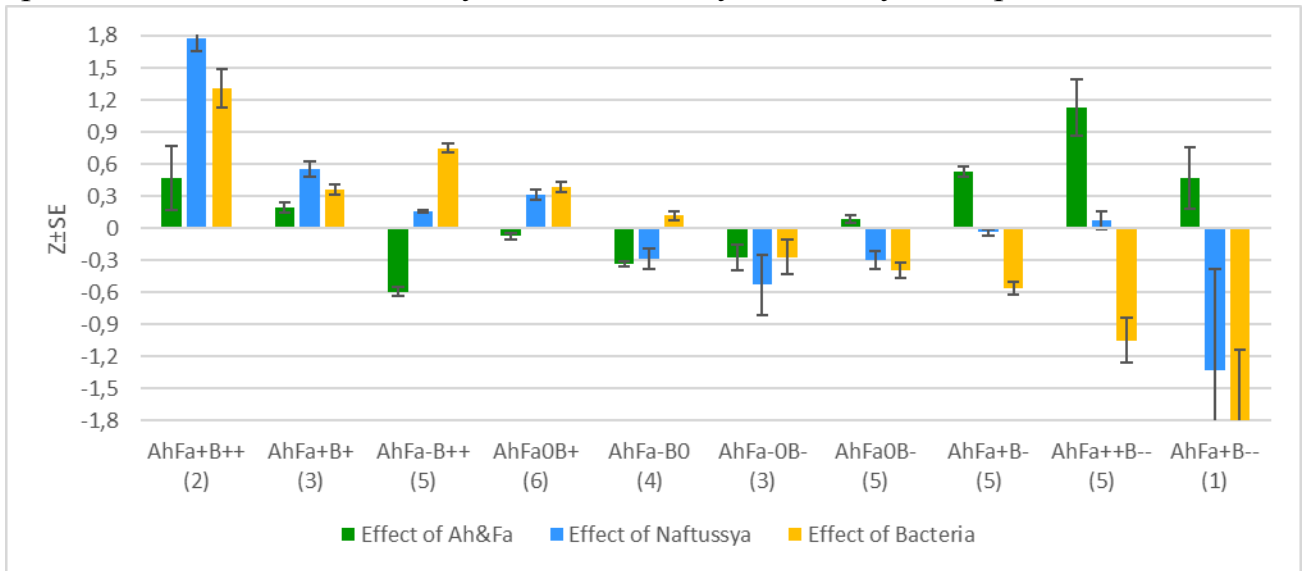


Рис. 35. Кластери актуальних ефектів БАВН (Ah&Fa&Bac) і фітоадаптогену (Ah&Fa) та симульованих ефектів бактерій БАВН. В дужках вказана кількість змінних у кластері

Інші параметри (індекс альфа-ритму, відносна ЩСП тета-ритму в локусі Fr1, альдостерон, кальцитонін у жінок, фагоцитарний індекс і мікробне число нейтрофілів щодо золотистого стафілокока, а також частка палочкоядерних нейтрофілів) теж збільшувалися під впливом бактерій, хоч і менш відчутно, натомість під впливом Ah&Fa майже не змінювалися. Параметри п'ятого кластера (відносна ЩСП дельта-ритму в локусі T3 і тета-ритму в локусі Fr2, латералізація альфа-ритму, а також частка моноцитів) під впливом бактерій не змінювалися, а під впливом Ah&Fa незначно зменшувалися, при цьому симетрія альфа-ритму зміщувалась вліво. А ентропія ЩСП в локусі C3, рівень кальцитоніну у чоловіків, трийодтироніну у обох статей і асиметрія Ch3 в обох ситуація зменшувалися на межі значущості. Сьомий кластер майже дзеркальний відносно п'ятого. Зокрема, абсолютна ЩСП альфа-ритму в локусі O2, латералізація бета-ритму, нейро-ендокринний індекс стресу автора, а також енергія першої і третьої віртуальних чакр під впливом Ah&Fa не змінювалися, а під впливом бактерій незначно зменшувалися, при цьому симетрія бета-ритму зміщувалась вліво. Восьмий кластер відображує помірне збільшення відносної ЩСП альфа-ритму в локусі T5 і абсолютної ЩСП бета-ритму в локусі F4, LFn як маркера симпатичного тону. площі GDI в фронтальній і лівій проекціях, а також енергії другої віртуальної чакри під впливом Ah&Fa, натомість таке ж помірне зменшення перелічених параметрів під впливом бактерій. Ефекти обох факторів на наступну констеляцію параметрів мають таку ж скерованість, але значно відчутніші. Це стосується абсолютної ЩСП бета-ритму в локусах F3, C3 and T3, стрес індексу Баєвського, а також площі ГРЗ в фронтальній проекції при застосуванні фільтру. Останній кластер містить лише один параметр - тестостерон, нормалізований за

статтю і віком, і відображує його помірне зростання під впливом Ah&Fa, натомість значне зниження під впливом бактерій, причому майже однаковою мірою у обох статей.

Обчислення центроїдів ілюструє чіткі відмінності ефектів адаптогенів різної природи на нейроендокринно-імунний комплекс як жінок, так і чоловіків (рис. 36).

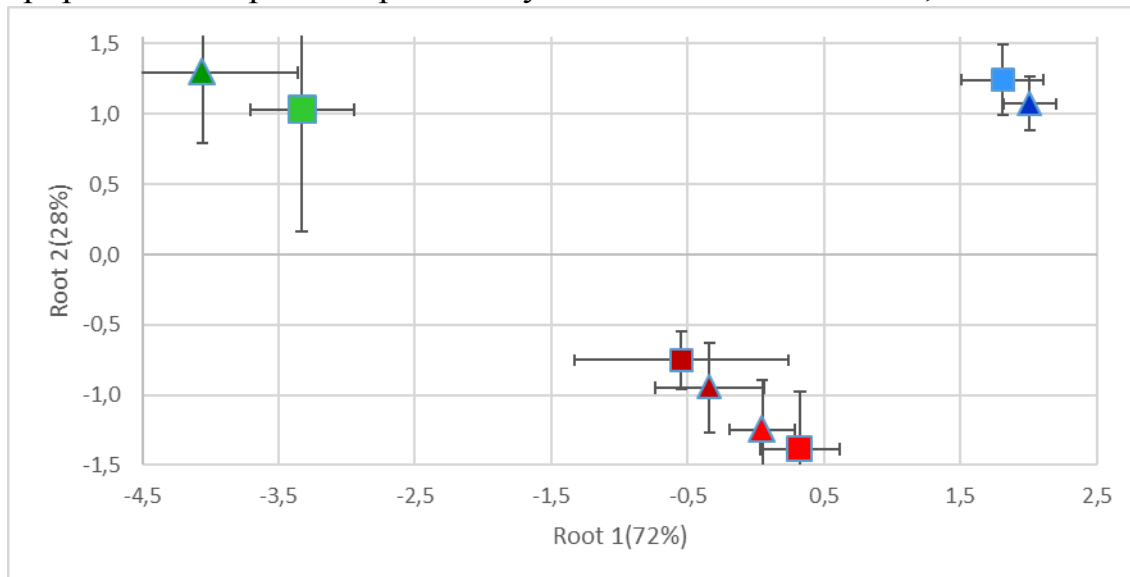


Рис. 36. Центроїди ($M \pm SD$) дискримінантних коренів жінок (трикутники) і чоловіків (квадрати) в базальному періоді і після курсу вживання біоактивної води Нафтуса чи фітоадаптогену “Бальзам Трускавець”

Шляхом переформатування рис. 34 було виділено патерни ефектів діючих факторів адаптогенів на параметри ЕЕГ, гормонів і нейро-гормональних індексів стресу, лейкоцитограми і фагоцитозу, а також ГРЗ (рис. 37).

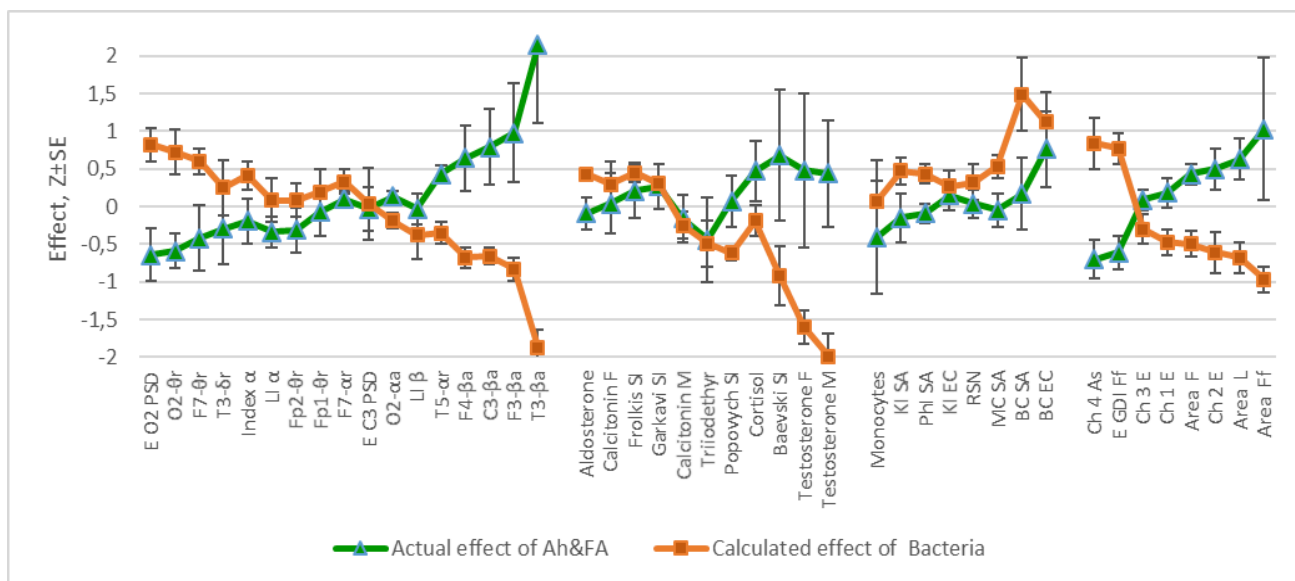


Рис. 37. Патерни актуальних ефектів арилгідрокарбонів і жирних кислот та симульованих ефектів бактерій на параметри ЕЕГ, ВРС і гормонів, імунітету і ГРВ

Канонічний кореляційний аналіз засвідчує дуже тісний зв'язок між нейротропними і ендокринними ефектами адаптогенів (табл. 5 і 6 та рис. 38 і 39) і між їх ефектами на нейро-ендокринний статус і фагоцитоз (табл. 7 і рис. 40).

Таблиця 5. Факторна структура першої пари канонічних коренів, які містять інформацію про зміни параметрів ЕЕГ і вегето-ендокринної регуляції

<i>Left site</i>	R1
T3-β PSDa	0.524
O2-θ PSDr	0.519
Fp2-θ PSDr	0.251
Entropy O2 PSD	0.225
F3-β PSDa	0.224
C3-β PSDa	0.174
F4-β PSDa	0.165
Index of α-rhythm	0.172
Laterality of α-rhythm	0.057
F7-θ PSDr	-0.290
T5-α PSDr	-0.192
<i>Right site</i>	R1
Cortisol	0.879
Frolkis's NH Stress Index	0.503
Garkavi's NH Stress Index	0.466
Baevskiy's HRV Stress Index	0.365
Aldosterone	0.230
Calcitonin normalized	0.150
Popovych's NH Stress Index	-0.395
Triiodothyronine	-0.129

$R=0.978$; $R^2=0.956$; $\chi^2_{(108)}=172$; $p<10^{-4}$; $\Lambda \text{ Prime}<10^{-4}$

Рис. 38. Точковий графік канонічної кореляції між змінами ЕЕГ (вісь X) і вегетативно-ендокринних (вісь Y) параметрів. Перша пара коренів

Отримані дані конкретизують загальні положення про кортикальну регуляцію симпатно-вагусного балансу і гормонів адаптації.

Рівень кортизолу позитивно регулюється тета-ритм-генеруючими нейронами, які проектується на локус O2 ($r=0,52$) і бета-ритм-генеруючими нейронами, які проектується на локус T3 ($r=0,34$), а також ентропією ЩСП нейронів, які проектується на локус O2 ($r=0,38$). Натомість негативна регуляція здійснюється

альфа-ритм-генеруючими нейронами, які проектується на локус T5 ($r=-0,39$). Рівень альдостерону позитивно регулюється тета-ритм-генеруючими нейронами, які проектується на локуси Fp2, O2 і F7 ($r=0,30$; $0,27$; і $0,22$ відповідно), та негативно регулюється альфа-ритм-генеруючими нейрони, які проектується на локус T5 ($r=-0,22$).

Таблиця 6. Факторна структура другої пари канонічних коренів, які містять інформацію про зміни параметрів ЕЕГ і вегето-ендокринної регуляції

<i>Left site</i>	R2
C3-β PSDa	0.713
F3-β PSDa	0.706
T3-β PSDa	0.558
T5-α PSDr	0.537
O2-α PSDa	0.336
F4-β PSDa	0.680
Index of α-rhythm	0.235
F7-θ PSDr	-0.705
Entropy O2 PSD	-0.513
Fp2-θ PSDr	-0.319
O2-θ PSDr	-0.426
<i>Right site</i>	R2
Baevskiy's HRV Stress Index	0.746
Popovych's NH Stress Index	0.741
Testosterone normalized	0.718
Calcitonin normalized	0.460
Triiodothyronine	0.164
Frolkis's NH Stress Index	-0.453
Garkavi's NH Stress Index	-0.402
Aldosterone	-0.316
Cortisol	-0.206

$R=0.946$; $R^2=0.895$; $\chi^2_{(88)}=116$; $p=0.025$; Λ Prime=0.002

Рис. 39. Точковий графік канонічної кореляції між змінами ЕЕГ (вісь X) і вегетативно-ендокринних (вісь Y) параметрів. Друга пара коренів

Виявлена провідна (судячи за факторними навантаженнями) роль саме бета-ритм-генеруючих нейронів, які проектується на ліві локуси скальпу, і відповідальні за позитивну регуляцію симпато-вагусного балансу (T3, F3, C3, а

також F4; $r=0,73$; $0,65$; $0,64$ і $0,59$ відповідно) і рівня тестостерону (F4, F3, C3; $r=0,49$; $0,47$; і $0,43$ відповідно). Аналогічний, але менш відчутний вплив чинять альфа-ритм-генеруючі нейрони, які проектується на локус T5 ($r=0,30$ і $0,27$ для симпато-вагусного балансу і тестостерону відповідно). Натомість активність тета-ритм-генеруючих нейронів, які проектується на локуси F7 і Fr2, а також ентропія ЩСП нейронів, які проектується на локус O2, здійснюють негативну регуляцію як симпато-вагусного балансу ($r=-0,49$; $-0,28$; і $-0,31$ відповідно), так і тестостерону ($r=-0,51$ для F7). Рівень кальцитоніну підлеглий негативній регуляції тета-ритм-генеруючими нейронами, які проектується на локуси F7 і Fr2 ($r=-0,42$ і $-0,36$ відповідно) і слабкій позитивній регуляції бета-ритм-генеруючими нейронами, які проектується на локус F4 ($r=0,25$), а також активності альфа-ритму в цілому ($r=0,29$). Нарешті, на рівень трийодтироніну слабкий негативний вплив чинять тета-ритм-генеруючі нейрони, які проектується на локус O2 ($r=-0,27$), а також правосторонній зсув симетрії альфа-ритму ($r=-0,34$).

Нейро-гормональні індекси стресу як Фролькіса, так і Гаркаві позитивно регулюються тета-ритм-генеруючими нейронами, що проектується до локусу O2 ($r=0,41$ і $0,36$ відповідно), а також ентропією ЩСП в цьому локусі ($r=0,37$ і $0,33$ відповідно), та негативно - нейронами, що генерують альфа-ритм, і проектується до локусу T5 ($r=-0,42$ і $-0,38$ відповідно). Запропонований авторський нейро-гормональний індекс стресу має більшу кількість значущих кореляційних зв'язків з ЩСП бета-, тета- і альфа-ритмів ЕЕГ (C3- β : $0,47$; F3- β : $0,45$; F4- β : $0,44$; T3- β : $0,21$; T5- α : $0,41$; O2- θ : $-0,48$; Fr2- θ : $-0,38$; F7- θ : $-0,37$), що свідчить про його більшу інформативність (вибачте за нескромність). Взяті разом, спричинені адаптогенами зміни параметрів активності кортикальних і субкортикальних нервових структур детермінують зміни активності вагусних і симпатичних ядер, а також рівнів в крові головних гормонів адаптації на 95,6%. Правда, має право на існування і альтернативне твердження, адже відомо, що нейро-вегетативно-ендокринні зв'язки мають двосторонній характер.

Нейро-вегетативно-ендокринний вплив на фагоцитоз, судячи за коефіцієнтом детермінації, також дуже сильний (Табл. 7). Видно, що топ-позицію серед регуляторів посідає авторський (знову вибачте за нескромність) нейро-гормональний індекс стресу, який позитивно регулює вміст в лейкоцитограмі моноцитів ($r=0,36$), і негативно - активність фагоцитозу нейтрофілами як грам-негативних, так і грам-позитивних бактерій ($r=-0,46$ і $-0,44$ відповідно). 3-поміж компонент індексу в факторну структуру канонічного кореня програмою включені лише тестостерон і кальцитонін, які дублюють його ефекти ($r=0,37$; $-0,28$ і $-0,37$ для тестостерону та $0,49$; $-0,30$ і $-0,32$ для кальцитоніну відповідно). Натомість не були включені у факторну структуру ні стреслімітуючий фактор альдостерон, який корелює лише з фагоцитарними індексами ($r=0,31$ і $-0,30$ відповідно), ні стресреалізуючі фактори трийодтиронін і симпатичний тонус, які значуще корелюють лише з активністю фагоцитозу *E. coli* ($r=-0,30$ і $-0,36$ відповідно).

Всі включені у факторну структуру параметри ЕЕГ позитивно регулюють активність фагоцитозу.

Таблиця 7. Факторна структура канонічних коренів, які містять інформацію про зміни параметрів нейро-ендокринної регуляції та фагоцитозу

<i>Left site</i>	R
Popovych's NH Stress Index	-0.626
Testosterone normalized	-0.537
Calcitonin normalized	-0.462
Frolkis's NH Stress Index	0.523
Fp2-θ PSDr	0.739
O2-θ PSDr	0.375
Entropy C3 PSD	0.429
Entropy O2 PSD	0.365
T3-δ PSDr	0.343
F7-θ PSDr	0.550
<i>Right site</i>	R
Phagocytosis Index vs E. coli	0.883
Phagocytosis Index vs St. aur	0.659
Monocytes	-0.364
Killing Index vs E. coli	-0.384
Killing Index vs St. aureus	-0.255

R=0,901; R²=0,812; $\chi^2_{(55)}=74$; p=0,044; Λ Prime=0,027

Рис. 40. Точковий графік канонічної кореляції між змінами нейро-ендокринних (вісь X) і імунних (вісь Y) параметрів

Разом з тим, з боку тета-ритм-генеруючих нейронів, що проектується до локусу F7, а також ентропії ЩСП в локусі С3 впливи стосовно двох типів бактерій виражені майже однаковою мірою ($r=0,42$ і $0,44$ та $0,27$ і $0,36$ відповідно). Натомість з боку тета-ритм-генеруючих нейронів, що проектується до локусів Fp2 і O2, а також ентропії ЩСП в локусі O2 регуляторні впливи стосовно E. coli переважають такі стосовно Staph. aureus ($r=0,59$ і $0,40$; $0,31$ і $0,21$; та $0,32$ і $0,24$ відповідно). Крім того, дельта-ритм-генеруючі нейрони, що проектується до

локусу T3, чинять слабкий вплив лише на активність фагоцитозу *E. coli* ($r=0,27$). Зв'язки інтенсивності фагоцитозу з нейро-гормональними параметрами більш-менш повно дублюють такі активності фагоцитозу, тому, мабуть, не були включені програмою у факторну структуру канонічного кореня. Для третього параметру фагоцитозу – завершеності – виявлено значущі зв'язки лише з рівнем тестостерону ($r=0,31$) і ЩСП Fp2- θ ($r=-0,31$) стосовно *E. coli* та ЩСП F7- θ ($r=-0,32$) стосовно *Staph. aureus*, тобто протилежної скерованості відносно перших двох параметрів фагоцитозу. Наслідком такої різноскерованості регуляторних ефектів є відсутність кореляції з інтегральним параметром фагоцитозу – бактерицидною здатністю нейтрофілів. Взяті разом, зміни нейро-гормональної регуляції детермінують зміни параметрів фагоцитозу і лейкоцитограми на 81% (рис. 40).

Виявилось, що зміни параметрів нейро-ендокринно-імунного комплексу значуще пов'язані зі змінами параметрів біоелектрофотоніки (табл. 8 і рис. 41).

Таблиця 8. Факторна структура канонічних коренів, які містять інформацію про зміни параметрів біоелектрофотоніки і нейро-ендокринно-імунного комплексу

<i>Left site</i>	R
Area GDI Frontal (f)	0.665
Area GDI Frontal	0.498
Chakra 2 Energy	0.630
Chakra 1 Energy	0.346
Entropy GDI Frontal (f)	-0.489
<i>Right site</i>	R
Phagocytosis Index vs <i>St. aur.</i>	-0.721
Frolkis's NH Stress Index	-0.604
Garkavi's NH Stress Index	-0.547
T3- δ PSDr	-0.237
F7- θ PSDr	-0.103
Triiodothyronine	0.418
Popovych's NH Stress Index	0.356

$R=0,822$; $R^2=0,675$; $\chi^2_{(35)}=50$; $p=0,044$; Λ Prime=0,107

Рис. 41. Точковий графік канонічної кореляції між змінами параметрів газорозрядної візуалізації (вісь X) і нейро-ендокринно-імунного комплексу (вісь Y)

Отже, БАВН і фітоадаптоген чинять на певну констеляцію параметрів людини подібні ефекти, зумовлені присутністю у їх складі принаймні поліфенолів/арилгідрокарбонів і жирних кислот, натомість вони суттєво відрізняються один від одного за впливом на іншу констеляцію параметрів, що зумовлено принаймні присутністю у складі БАВН мікробів, відсутніх у складі фітоадаптогену. До слова, найчисленніша третя констеляція зареєстрованих параметрів ЕЕГ, ВСР і ГРВ не реагує на жоден адаптоген, що цілком природно, позаяк вони не жорсткі фармакони=отрути, а “м’ягка сила”, тому і не стала об’єктом аналізу.

Однак залишались нез’ясованими **власні** ефекти арилгідрокарбонів і жирних кислот. Це стало можливим після доповнення попередньої когорти групою із 7 добровольців (4 жінки 45÷70 р і 3 чоловіки 23÷54 р), котрі вживали екстракт бориславського озокериту (виготовленого науковою компанією “Верба”, Київ).

За розрахунками, щоденне поступлення органічних речовин (як Сорг) з БАВН становить 0,3 мг/кг (болюс 3,2 мл/кг•3 рази•0,03 мг/мл). Поступлення аналогічної дози органічних речовин досягається при одноразовому вживанні 2 мл екстракту озокериту, які містять 21,6 мг Сорг. До слова, екстракт озокериту в даний час легально використовується в якості харчової біоактивної добавки під маркою “Immunan”, як і “Бальзам Трускавець”.

Ще у 1988 р в нашій лабораторії було показано, що в середовищі, яке містило озокерит і штучний сольовий аналог Нафтусі, впродовж 28-денного моніторингу жирні кислоти не виявлялись, натомість вже на 6-й день після внесення у середовище культивування вуглеводніокиснюючих бактерій, виділених із БАВН, в ньому появлялись жирні кислоти (C₉-C₁₈) в концентрації біля 5 мкМ/л, яка зростала до кінця 28-денного культивування бактерій [Яременко М.С. и др., 1989]. Отже, ефекти екстракту озокериту правомірно віднести на рахунок принаймні арилгідрокарбонів, але не жирних кислот.

Дотримуючись попереднього алгоритму, нами було виявлено 8 патернів ефектів трьох головних діючих начал БАВН (рис. 42).

Рівні трийодтироніну і кальцитоніну, вагальний тонус (BCP-маркери SDNN, RMSSD і pNN₅₀), ЩСП дельта-ритм-генеруючих нейронів, які проектується до локусів T3, F3 і C3, а також симетрія дельта-ритму підлеглі позитивній регуляції арилгідрокарбонами і майже дзеркальній негативній регуляції жирними кислотами за повної відсутності впливу бактерій.

Арилгідрокарбони позитивно регулюють також амплітуду бета-ритму, бактерицидну здатність нейтрофілів щодо E. coli і інтенсивність фагоцитозу Staph. aureus, а також ЩСП бета-ритм-генеруючих нейронів, які проектується до локусів O1 і Fp2.

Перші три параметри підлеглі позитивному регуляторному впливу також з боку бактерій, натомість негативному впливу з боку жирних кислот. А два останні параметри негативно регулюються як жирними кислотами, так і бактеріями.

Інша велика констеляція параметрів не реагує на арилгідрокарбони, але підлегла позитивній регуляції жирними кислотами і негативній – бактеріями. Це, передовсім, так звана “активність регуляторних систем” за Баевским Р.М. і їх компонента - симпатичний тонус, рівень тестостерону, ЩСП бета-ритм-генеруючих нейронів, які проектується до локусів T3, F3, P4, C4 і C3, а також Ентропія ЩСП в локусі T5.

П'ятий патерн реципрокний стосовно першого: індекс і девіація тета-ритму, латералізація бета- і альфа-ритмів, Ентропія ЩСП в локусі F3, а також ЩСП альфа-ритм-генеруючих нейронів, які проектується до локусу Fp1, регулюються позитивно жирними кислотами і негативно - арилгідрокарбонами за повної відсутності впливу бактерій.

Своєю чергою, шостий патерн реципрокний стосовно другого: жирні кислоти позитивно регулюють також рівень циркулюючих катехоламінів та ЩСП нейронів, які генерують бета-, альфа- і тета-ритми в докусах F4 і T5, а негативний вплив на перелічені параметри чинять як арилгідрокарбони, так і бактерії.

Сьомий патерн реципрокний стосовно третього, відображаючи негативну регуляцію частоти бета-ритму, індексу альфа-ритму, ЩСП тета-ритму в докусі F3, а також рівень паличкоядерних нейтрофілів і інтенсивність фагоцитозу нейтрофілами E. coli арилгідрокарбонами і позитивну регуляцію як жирними кислотами, так і бактеріями. Нарешті, восьмий патерн реципрокний стосовно четвертого: бактерицидна здатність нейтрофілів щодо *Staph. aureus*, ЩСП тета-ритм-генеруючих нейронів, які проектується до локусу O2, а також Ентропія ЩСП в цьому локусі регулюються позитивно бактеріями і негативно жирними кислотами за відсутності впливу арилгідрокарбонів.

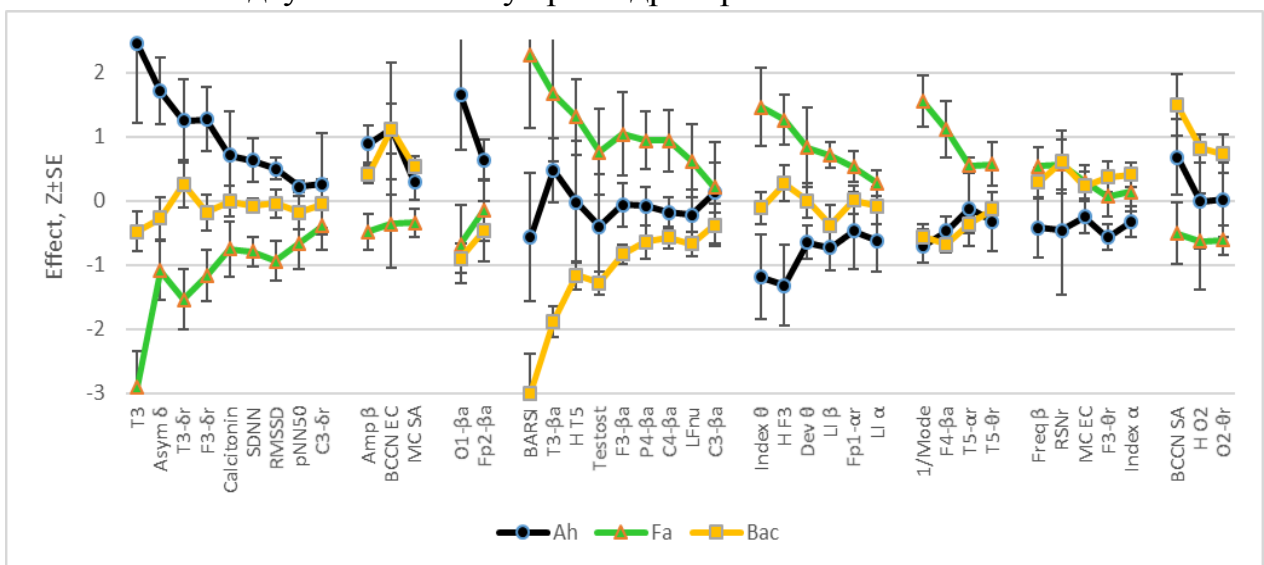


Рис. 42. Патерни актуальних ефектів арилгідрокарбонів і симульованих ефектів жирних кислот та бактерій на нейро-ендокринно-імунний комплекс людей

За сукупністю описаних параметрів нейро-ендокринно-імуного комплексу його стани до бальнеотерапії і після її трьох варіантів суттєво відрізняються один від одного і ретроспективно розпізнаються безпомилково (рис. 43).

Рис. 43. Індивідуальні величини дискримінантних коренів пацієнтів до (В, **маленькі кружечки**) і після курсу вживання БАВН (N, **великі круги**), фітокомпозиції “Бальзам Трускавець” (Т, **трикутники**) і екстракту озокериту (О, **ромби**)

Складається враження, що арилгідрокарбони, жирні кислоти і бактерії здатні модулювати активність нейронів, ендокриноців і імуніцитів через специфічні рецептори. Але про це згодом, а зараз – про експерименти, результати яких, власне, ініціювали клініко-фізіологічні спостереження, а також доповнили і уточнили результати останніх.

Ще у 1989 р [Попович И.Л., Ивасивка С.В., 1989; Попович И.Л. и др., 1990] був проведений семінальний експеримент на 108 щурах лінії Wistar масою 140÷190 г. Тварини головної групи (по 5 в клітці) вживали ad libitum з градуйованої поїлки свіжу воду Нафтуса (св. 21-Н), пересічно по $3,5 \pm 0,5\%$ від маси тіла, тоді як вживання водопровідної води у сусідніх клітках складало $3,1 \pm 0,5\%$. За даними хімічних аналізів (к.х.н., с.н.с. Ясевич А.П.), вміст Сорг складав $14,9 \pm 2,9$ мг/л, в тому числі жирних кислот $0,01 \div 0,05$ мМ/л, аміновмісних речовин $0,1 \div 0,5$ мг/л. В другій головній групі було застосовано водний розчин органічних речовин, виділених із Нафтусі методом недеструктивного ліофільного висушування, який містив Сорг 29,3 мг/л, в тому числі жирних кислот - 0,52 мМ/л, аміносполук - 0,55 мг/л. Добровільне пиття такого розчину виявилось меншим (1,3% м.т.), але за рахунок вищої концентрації добова доза Сорг склала 0,4 мг/кг проти 0,5 мг/кг в першій групі. В другій контрольній групі тварини вживали деіонізовану воду. Після завершення курсу (11 або 7 днів) пиття та добового голодування щурів піддавали іммобілізаційно-холодовому стресу. При цьому кожную тварину заштовхували в щільний патрон з отворами (запропонований Гройсманом С.Д. і Каревіною Т.Г.), який поміщали в рефрижератор при температурі 2-4°C на 5 годин. Після цього тварин сакрифікували ін'єкцією нембуталу та розглядали розрізаний по великій кривизні шлунок під лупою

У контрольних тварин стрес очікувано спричиняв пошкодження слизової оболонки шлунка різновираженої важкості в ділянці тіла та дна (рис. 44).

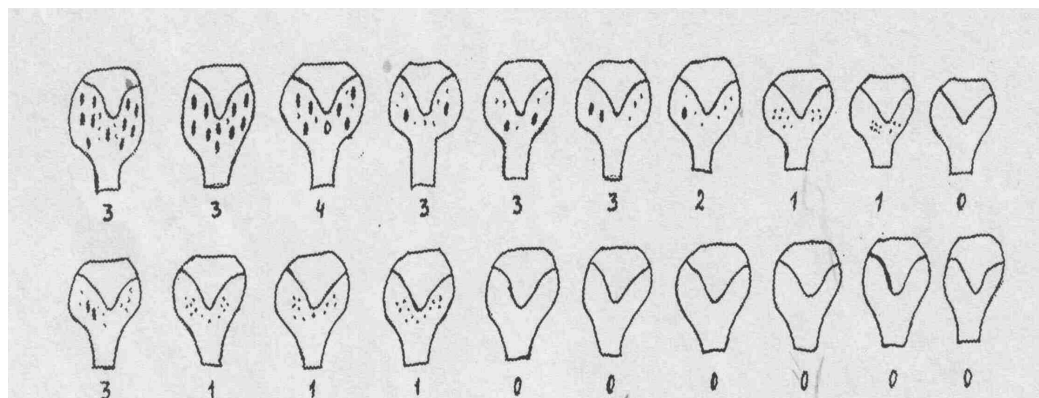


Рис. 44. Схематичне зображення стресових пошкоджень слизової оболонки шлунку, розрізаного по великій кривизні, у щурів контрольної (верхній ряд) та дослідної (нижній ряд) груп. Дано оцінки важкості пошкоджень в балах.

Відносна частість пошкоджень була постійною, і складала в різних контрольних групах відповідно 80 ± 12 , 86 ± 12 , $83 \pm 10\%$. В їх числі частість виразкоутворення складала відповідно 80 ± 12 , 57 ± 17 , $67 \pm 13\%$, а інші пошкодження були представлені множинними крапковими ерозіями (останні супроводжували, звичайно, і виразки). Кількість виразок коливалась від 1 до 11, середнє значення на одну тварину в різних контрольних групах складало $2,3 \pm 0,7$; $3,4 \pm 2,0$; $3,4 \pm 1,5$.

Водночас, напоювання тварин водою Нафтуса зумовило відчутний гастропротективний ефект. Так, після 11-добового курсу стрес викликав пошкодження слизової оболонки лиш у 4 тварин із 10, причому ульceraція розвивалась лише у однієї тварини, тоді як із 10 контрольних тварин пошкодження спостерігались у 9, в тому числі множинні виразки у 6. Для досягнення аналогічного превентивного ефекту виявилось достатнім і 7-добового курсу напоювання, натомість після 3-добового курсу ефект ще не був вираженим.

Гастропротективний ефект нативної Нафтусі, в принципі, відтворювався добутими з неї органічними речовинами. Виявлено також, що гастропротективний ефект органічних речовин, які потрапляють в організм парентерально, практично не відрізнявся від їх ефекту при пероральному застосуванні.

Саме ці результати нав'язали нам думку, що Нафтуса – це не лише банальний діуретик і холеретик, як було прийнято вважати впродовж півтора століття (перша чверть XIX – кінець XX ст.), а й один із природних адаптогенів з їх *широким* спектром фізіологічної активності, як про це було написано у підручнику “Натуральна історія” ще у 1721 р: “... селяни Трускавця та інших сіл Галіції п’ють воду з домішками нафти для лікування *багатьох* захворювань”. Воістину, нове – це добре забуте старе!

З метою верифікації адаптогенної гіпотези було проведено порівняльний експеримент, в якому впродовж 5 днів щурі обох статей навантажувались через зонд водою Нафтуса (3 мл/200 г одноразово), водою з крану в чистому вигляді, а також з додаванням до болюса 0,1 мл еталону адаптогенів настоянки жень-шеню (в-ва “Лубнихімфарм”) чи фітокомпозиції “Бальзам Кримський” (в-ва радгоспу-заводу “Нижнегірський”), яка на підставі наступних експериментальних і клініко-фізіологічних досліджень була запатентована нами як “Адаптогенний засіб”.

Крім того, в руслі новонародженої концепції Івасівки С.В. [Івасівка С.В. и др., 1990; Івасівка С.В., 1994;1997] про ксенобіотиковий механізм дії води Нафтуса, що базувалася на здатності як нативної води, так і виділених з неї гідрофобних (але не гідрофільних) органічних речовин скорочувати тривалість нембуталового сну, подібно до того, як він скорочується внаслідок повторного

вживання самого нембуталу, окрема група тварин отримувала воду з крану з додаванням 0,1 мг порошку нембуталу.

Наступного дня тварин піддавали гострому стресу, після завершення якого під легким ефірним наркозом реєстрували ЕКГ у II ст. відведенні, брали з надрізу кінчика хвоста пробу крові для підрахунку лейкоцитограми. В завершальній стадії експерименту оцінювали статичну м'язеву працездатність (за часом утримання на вертикальній жердині), після чого тваринам вводили в шлунок через той же зонд 4 мл дистильованої води з 600 мг фенолроту і поміщали в індивідуальні плексигласові клітки на 4 години з метою збору сечі з наступним визначенням вмісту в ній екскретованого фенолроту. Такий методичний підхід, запозичений у Nakamura J. et al. [1977], дозволив оцінити стресорні пошкодження слизової шлунку без сакрифікації тварин, котрі на знак нашої вдячності за продемонстровані ними результати доживали відведені їм природою 2 роки у комфортних умовах віварію. На превеликий жаль, в наступних експериментах сакрифікація була методично неминучою.

Цілком очікувано було виявлено, що гострий стрес спричиняв, передовсім, депресію з'єднання ST і нівелювання чи депресію зубця T, а також вкорочення електросистולי (рис. 45 і табл. 9), що свідчить за виражену міокардіодистрофію [Маркова О.О., Попович І.Л., 1997].

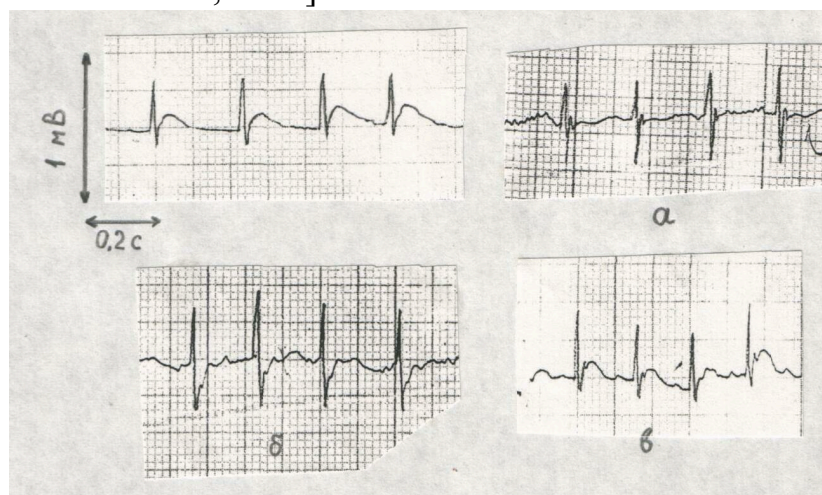


Рис. 45. ЕКГ інтактних щурів і щурів підданих стресу на фоні прийому водопровідної води. Приведені варіанти типових (а), максимальних (б) та мінімальних (в) змін

Таблиця 9. Підсумок дискримінантного аналізу параметрів електрокардіограми, слизової шлунка і лейкоцитограми щурів обох статей інтактних і через добу після гострого стресу на тлі тижневого вживання прісної води та адаптогенів різної природи

Variables and Roots (discriminant properties)	Correlations Variables-Roots		Intact rats (50)	Adaptogens +Stress (40)	Daily Water +Stress (10)
Root 1 (85,7 %)	R1	R2	-3,24	+2,56	+5,94
Polymorphonuclear Neutrophils, %	0,381	-0,051	32,6	54,4	62,3
Phenolrot Urinary Excretion, %/4h	0,269	0,210	2,75	3,97	5,90
Monocytes, %	0,238	-0,025	3,65	7,43	8,90
R wave ECG, μV	0,084	0,122	330	367	476

S wave ECG, μV	0,061	0,104	118	135	201
Lymphocytes, %	-0,428	0,014	56,9	34,6	24,5
T wave ECG, μV	-0,191	-0,237	130	100	29
Eosinophils, %	-0,078	0,040	2,84	2,06	2,00
S-T joint ECG, μV			53	44	-8
Q-T/R-R ratio ECG, %			61,3	56,8	52,1
Root 2 (14,3 %)	R1	R2	+0,39	-1,32	+3,34
r wave ECG, μV	0,121	-0,222	15	76	38
P wave ECG, μV	0,067	-0,156	24,4	39,6	27,6
Static Endurance, sec	0,107	-0,122	21	60	51
P-q interval ECG, msec	0,034	0,083	55	49	52

Такі зміни поєднувались із збільшенням вольтажу зубців R і S. Разом з тим, вдвічі прискорювалась екскреція з сечею введенного в шлунок фенолроту, що свідчить про підвищення проникності для нього пошкодженої слизової оболонки. Були відтворені класичні постстресові зміни лейкоцитограми: лімфопенія і еозинопенія в поєднанні з поліморфноядерним нейтрофіліозом і моноцитозом.

Позаяк очікувались подібні стреслімітуючі ефекти еталонного адаптогена і кандидатів у цей сет, на першому етапі аналізу всі чотири групи були зібрані в одну, номіновану як “Адаптогени”. Далі за підсумком дискримінантного аналізу були обчислені центроїди коренів окремо для кожної групи з візуалізацією їх у інформаційному просторі (рис. 46).

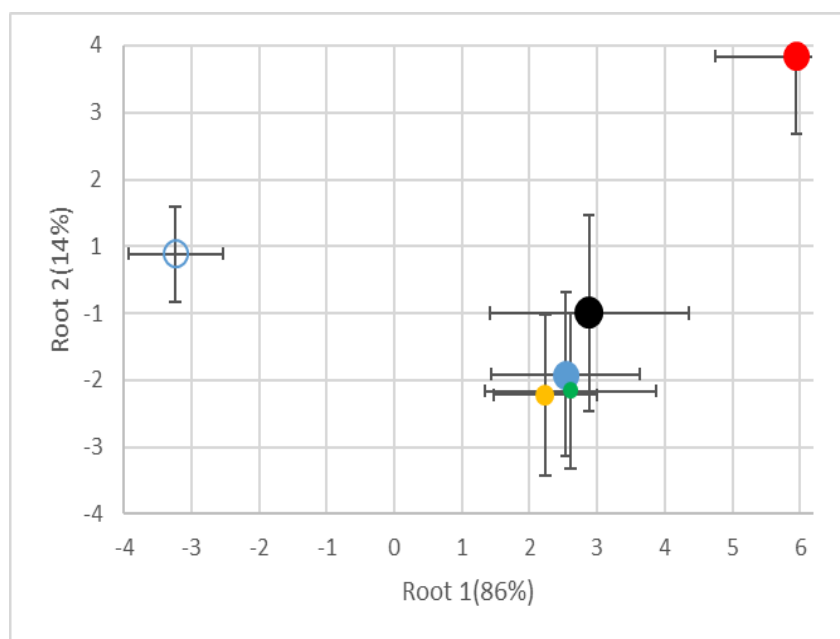


Рис. 46. Центроїди ($M \pm SD$) дискримінантних коренів щурів обох статей в базальному періоді (O) і через добу після гострого стресу, якому передувало 5-денне вживання **прісної води**, **води Нафтуса**, розчинів фітокомпозиції “**Бальзам Кримський**”, **женьшеню** та Нембуталу

Чітке розмежування вздовж осі мажорного кореня кластерів інтактних тварин і контрольних відображує попередньо описані постстресові патологічні зміни проникності слизової шлунка, зубців і інтервалів ЕЕГ та параметрів лейкоцитограми. Зміщення центроїдів тварин дослідних груп в бік центроїда

інтактної групи відображує стреслімітуючі ефекти застосованих засобів у вигляді мінімізації чи навіть запобігання відхилень тих чи інших параметрів від норми. А відсутність відмінностей між центроїдами окремих груп свідчить про значну подібність їх інтегральних адаптогенних ефектів. Разом з тим, вздовж осі мінорного кореня центроїди дослідних груп опускаються вниз від центроїда інтактної групи. Це відображує очікуване підвищення статичної м'язевої працездатності, а також вкорочення інтервалу P-q і збільшення вольтажу зубця P, зумовлені, мабуть, давно відомим симпатоміметичним ефектом адаптогенів [Лупандин А.В., 1989]. Проте цілковитим сюрпризом для нас стала поява додаткового зубця r (рис. 45, а і в), практично відсутнього у інтактних тварин і мало вираженого у контрольних (рис. 45, б). Складається враження, що цей незрозумілий феномен теж є маркером адаптогенного (симпатоміметичного) ефекту.

Окремого розгляду потребує нембутал. Судячи за локалізацією його кластера у інформаційному просторі, стреслімітуючі ефекти нембуталу хіба що трішки відрізняються від таких жень-шеню, фітокомпозиції і води Нафтуса. В 1997 р ми пов'язували стреслімітуючий ефект нембуталу, а заодно і води Нафтуса та фітоадаптогенів, виключно з активацією ними мікросомального гідроксилювання [Маркова О.О., Попович І.Л., 1997].

Добре відомо, що гідроксилювання реалізується цитохромами P450 (P450) - суперсімейством гемвмісних монооксигеназ. Обмежена кількість P450 бере участь у синтезі стероїдних гормонів і жовчних кислот із холестерину, тоді як більшість цих ферментів бере участь в окиснювальному метаболізмі ліків, інших чужорідних сполук і ендогенних субстратів, включаючи ті ж жовчні кислоти і стероїди. Ці P450, що метаболізують ксенобіотики, здебільшого належать до сімейств CYP1, CYP2 та CYP3 і, що важливо, виявляють *широку субстратну специфічність, яка іноді перекривається* [Buters J.T. et al., 1999].

Пізніше, вже володіючи власними клініко-фізіологічними даними про нейротропні ефекти води Нафтуса і фітоадаптогенів, а також даними літератури про існування бензодіазопінового і барбітуратного сайтів гальмівних GABA-рецепторів нейронів ЦНС, значно ближчим до істини бачився нам не ксенобіотичний, а нейротропний механізм стреслімітуючої дії всіх чотирьох факторів. Тобто, якщо нембутал з великою ймовірністю реалізує свій стреслімітуючий ефект через барбітуратний сайт GABA_A-рецепторів нейронів мигдалини, то поліфеноли фітоадаптогенів і води Нафтуса, ймовірно, діють через бензодіазопіновий сайт цих же рецепторів.

Отримані результати остаточно переконали нас у приналежності води Нафтуса до адаптогенів і доцільності дальших досліджень у цьому напрямку.

В окремому експерименті нами було з'ясовано, що виявлений широкий спектр постстресового стану слизової шлунка, а також вираженість постстресорних змін інших органів-мішеней суттєво детермінуються принаймі вродженою резистентністю до гіпоксичної гіпоксії (оціненою класичним методом

Березовського В.Я. [1975]) і аеробною м'язевою працездатністю (оціненою за класичним плавальним тестом Брехмана И.И. [1968]), а також станом автономної нервової системи (оціненим класичним методом варіаційної кардіоінтервалометрії [Баевский Р.М. и др., 1984]). Тому надалі експериментальні групи формувалися з таким розрахунком, щоб як середні значення, так і дисперсія цих детермінуючих параметрів були однакові.

В наступному експерименті з'ясовано вплив органічної компоненти хімічного складу води Нафтуса на стан нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму, а також слизової шлунка у щурів обох статей, підданих гострому іммобілізаційно-холодовому стресу. З цією метою було застосовано бутильовану столову воду “Трускавецька”, яка дуже подібна до води Нафтуса за вмістом солей і мікроелементів і навіть валом Сорг (табл. 10), але в ній відсутні вуглеводні-окиснювальні бактерії і продукovanі ними жирні кислоти.

Таблиця 10. Хімічний склад рідин, застосованих для навантажень

	Daily (Control) Water	Truska- vets'ka Water	Bioactive Naftussya Water
mM/L	N=10	N=10	N=10
Ca ²⁺	3,4	2,15	2,9
Mg ²⁺	0,5	1,88	2,3
K ⁺	0,4	0,15	0,3
Na ⁺	0,5	0,31	0,6
HCO ₃ ⁻	2,9	7,72	8,3
Cl ⁻	3,4	0,28	1,0
SO ₄ ²⁻	1,2	0,26	1,0
mg/L			
H ₂ SiO ₃	5	9,55	9,5
H ₃ BO ₃	0,25	0,7	0,20
F	0,95	0,13	0,160
Br	8,3	0,074	0,034
J	0,025	0,125	0,004
C org	5,0	9,7	12,8
N org	0,02		0,33

Інтактні тварини споживали прісну воду з градуїзованих поїлок *ad libitum*, пересічно 2 мл/100 г. Дослідним щурам впродовж тижня вводили цю ж прісну воду та води “Трускавецька” і Нафтуса через зонд одноразово в дозі 2 мл/100 г.

Наступного дня тварин піддавали, з біоетичних міркувань, менш жорсткому стресу за методом Nakamura J. et al. [1977] з нашою модифікацією (поміщення в плексигласову клітку і занурення на 4 год у воду 20°C до рівня мечовидного відростка). Ще через добу у щурів брали пробу крові з хвоста для підрахунку лейкоцитограми, повторно реєстрували ЕКГ під легким ефірним наркозом, і зразу ж, з *тяжким серцем*, декапітували з метою отримання крові для аналізів і забору наднирників, тимусу і селезінки.

На першому етапі аналізу постстресові параметри щурів обох дослідних груп знову було об'єднано з метою оцінки ролі спільних компонент складу обох вод в їх ефектах.

Передовсім, були відтворені постстресові ерозивно-виразкові пошкодження слизової шлунка і ЕЕГ-маркери міокардіодистрофії (рис. 47). Разом з тим, стрес очікувано спричиняв низку імунотропних і метаболотропних ефектів.

Шляхом скринінгу виявлено констеляцію постстресових параметрів, розділену на 6 патернів, з наступним обчисленням ефектів органічних речовин як різниць між нормалізованими ефектами трускавецьких вод і води з крану (рис. 47).

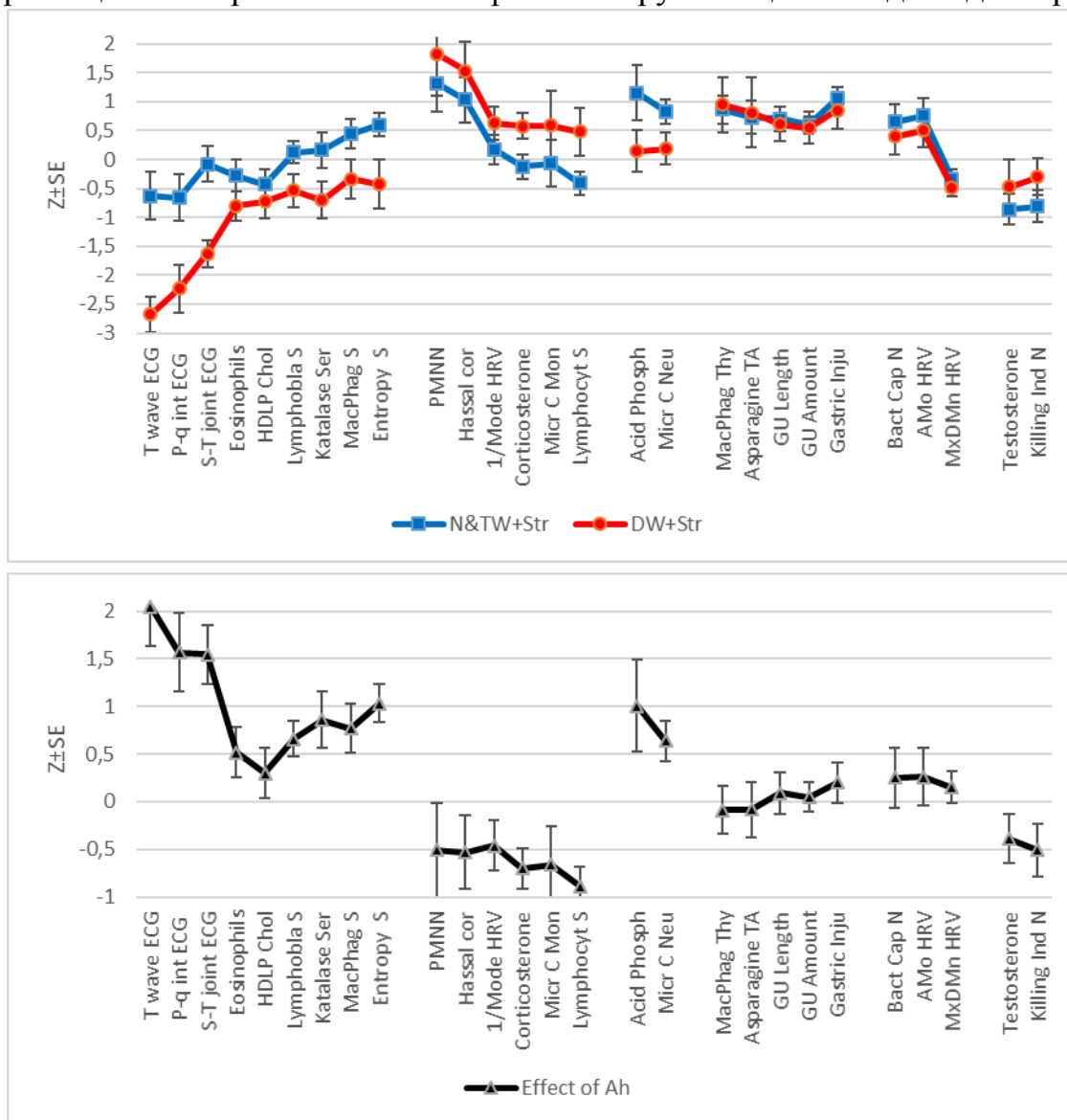


Рис. 47. Патерни нормалізованих параметрів нейроендокринно-імунного комплексу, метаболізму, ЕКГ і слизової шлунка щурів через добу після гострого водно-імерсійного стресу, якому передували тижневі навантаження водопровідною водою (DW) та водами Нафтуса (NW) і “Трускавецька” (TW) (зверху), а також змодельовані ефекти їх органічних речовин-арилгідрокарбонів (Ah)

Перший патерн відображує здатність органічних речовин редукувати спричинені стресом депресію зубця Т та з’єднання ST і вкорочення інтервалу Р-q ЕКГ, а також зниження рівня еозинофілів і холестерину альфа-ліпопротеїнів до

нижньої зони норми. А активність каталази сироватки та вміст в спленоцитогамі лімфобластів і макрофагів, а також ентропія спленоцитогамі переміщуються з нижньої зони норми у верхню. З іншого боку, органічні речовини мінімізують індуковане стресом підвищення вмісту поліморфноядерних нейтрофілів/мікрофагів в крові і тілець Hassal в тимоцитогамі, а також цілком нормалізують верхньопограничні рівні в сироватці катехоламінів (BPC-маркер 1/Mode) і кортикостерону, лімфоцитів у спленоцитогамі та мікробного числа моноцитів/макрофагів крові. Навпаки, мікробне число нейтрофілів/мікрофагів крові, непідлегле стросорному впливу, під впливом органічних речовин зростає, разом з активністю кислої фосфатази сироватки. Разом з тим, інший маркер цитолізу – аспарагінова амінотрансфераза, параметри пошкодження слизової шлунку, а також вміст в тимоцитогамі макрофагів як маркер активності імуногенезу виявилися непідлеглими впливу органічних речовин. На перший погляд, наявна суперечність з попередніми даними про гастропротективний ефект органічних речовин. Однак, якщо взяти до уваги, що завдяки застосуванню значно м'якшого, ніж в попередньому експерименті, стресора в даному експерименті зафіксовано лише помірне підвищення рівнів кортикостерону, катехоламінів і симпатичного тону (див. далі), які спричинили значно м'якші пошкодження слизової шлунку (пересічна кількість виразок $1,0 \pm 0,5$ порівняно з $2,3 \pm 0,7$; $3,4 \pm 2,0$; $3,4 \pm 1,5$ в попередньому експерименті), то суперечність лише уявна. Це узгоджується з класичним положенням, що дія адаптогенів проявляється то чіткіше, що відчутніші патологічні зміни параметрів організму. Крім того, виявлено незначне потенціювання органічними речовинами стресорного підвищення бактерицидної здатності нейтрофілів/мікрофагів крові і симпатичного тону, з одного боку, та зниження вагального тону, рівня тестостерону і завершеності фагоцитозу нейтрофілами – з іншого.

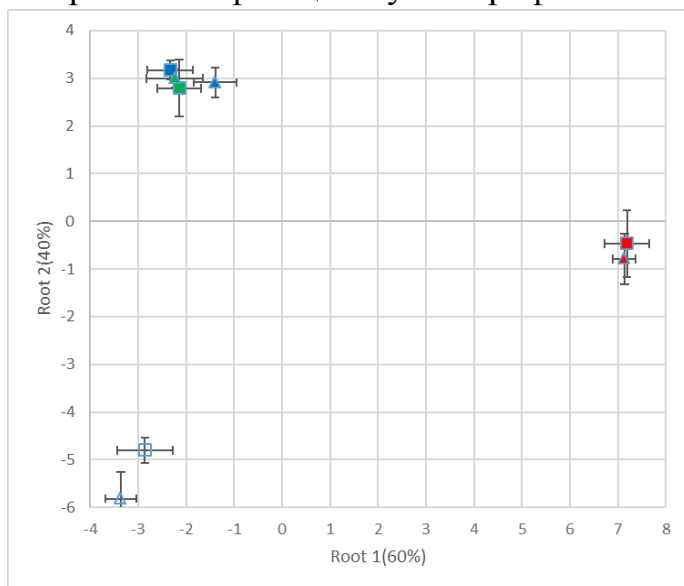


Рис. 48. Центроїди ($M \pm SE$) дискримінантних коренів самок (трикутники) і самців (квадрати) щурів інтактних і через добу після гострого водно-імерсійного стресу, якому передували тижневі

навантаження **водопровідною водою** та водами **Нафтуса** і **“Трускавецька”**. В коренях сконденсована інформація про параметри, які підлеглі однаковому впливу обох вод

Обчислення центроїдів дискримінантних коренів, в яких сконденсована інформація про описані параметри, засвідчує, по-перше, відсутність за визначенням відмінностей між впливом на них обох трускавецьких вод, а по-друге, відсутність статевих відмінностей цих же параметрів як у інтактних тварин, так і підданих гострому стресу (рис. 48).

На наступному етапі було з'ясовано, на які постстресові параметри ефекти трускавецьких вод відмінні за рахунок комплексу бактерії/жирні кислоти (Bac/Fa).

Скринінг зареєстрованих параметрів виявив іншу їх констеляцію, розділену на 10 патернів (рис. 49).

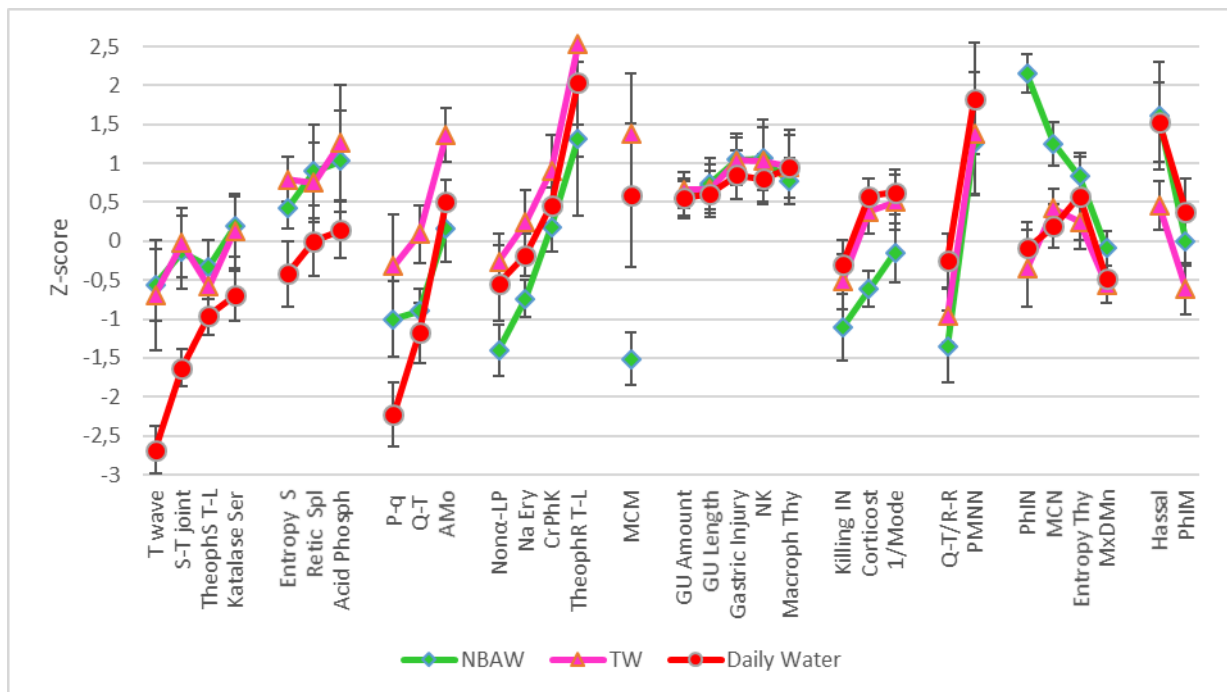


Рис. 49. Патерни нормалізованих параметрів нейроендокринно-імунного комплексу, метаболізму, ЕКГ і слизової шлунка щурів через добу після гострого водно-імерсійного стресу, якому передували тижневі навантаження водопровідною водою (DW) та водами Нафтуса (NBAW) і “Трускавецька” (TW)

Алгебраїчна різниця між ефектами води “Трускавецька” і щоденної відображує власні ефекти арилгідрокарбонів (Ah), відсутніх у складі води з крану, а різниця між ефектами води Нафтуса і води “Трускавецька” відображує власні ефекти Bac/Fa, відсутніх у складі останньої.

Виявлено (рис. 50), що вольтаж Т і ST ЕКГ, активність каталази і кислій фосфатази сироватки, ентропія спленоцитогамі і вміст в ній ретикулоцитів зростають під впливом Ah, але не підлеглі впливу Bac/Fa. Інтервали P-q і q-T ЕКГ та симпатичний тонус теж значно зростають під впливом Ah, натомість помірно зменшуються під впливом Bac/Fa. Активність креатинфосфокінази сироватки,

вміст в ній холестерину неальфа-ліпопротеїнів, натрію в еритроцитах і теофілінрезистентних Т-лімфоцитів в крові змінюються під впливом Вас/Га такою ж мірою, а під впливом Аh ледь зростають. Осібно стоїть інтенсивність фагоцитозу моноцитів/макрофагів, яка помірно посилюється Аh, але глибоко пригнічується Вас/Га. Натомість на параметри пошкоджень слизової шлунка, вміст макрофагів у тимусі та Т- і натуральних кіллерів у крові ні Аh, ні Вас/Га не впливають. Завершеність фагоцитозу нейтрофілами та рівні в сироватці катехоламінів і кортикостерону теж не підлеглі впливу Аh, але дуже помірно зменшуються під впливом Вас/Га. І навпаки, останні не впливають на електричну систолу і рівень в крові поліморфноядерних нейтрофілів, які підлеглі стимулюючому впливу Аh. Останні, своєю чергою, не впливають ні на активність і інтенсивність фагоцитозу нейтрофілів/мікрофагів крові, ні на ентропію тимоцитограми, ні на вагальний тонус, тоді як Вас/Га підвищують активність фагоцитозу драстично, а рівні інших трьох параметрів помірно. Аналогічний помірний вплив Вас/Га чинять на активність фагоцитозу моноцитів/макрофагів крові і вміст в тимусі тілець Гассаля, тоді як під впливом Аh ці параметри зменшуються.

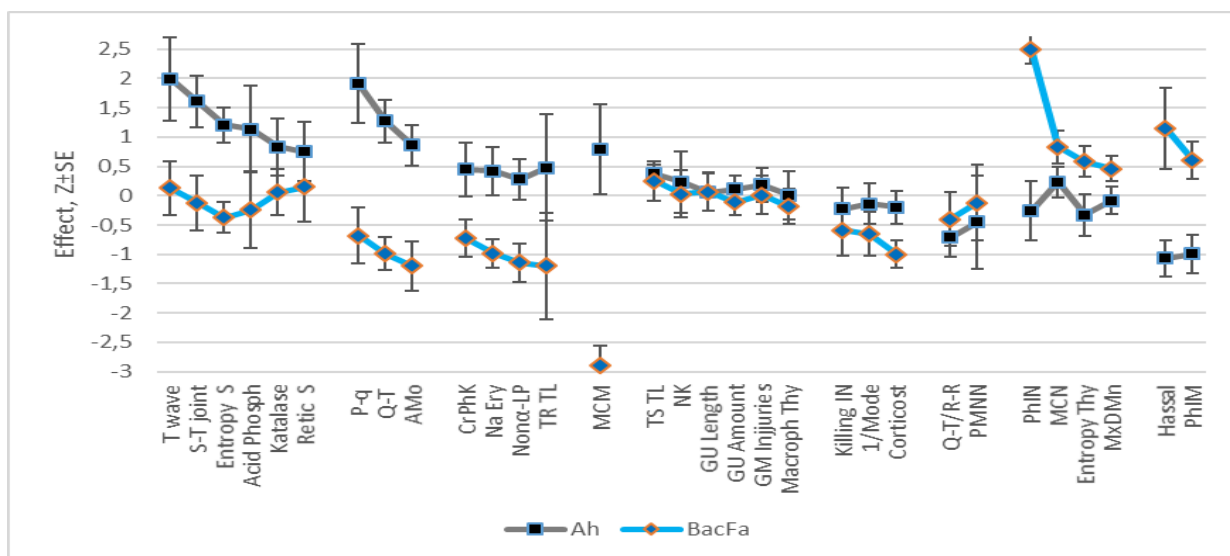


Рис. 50. Патерни симульованих превентивних ефектів на постстресові параметри нейроендокринно-імунного комплексу, метаболізму, ЕКГ і слизової шлунка щурів арилгідрокарбонів і комплексу бактерії/жирні кислоти

Середні величини кластерів постстресових параметрів, а також ефекти Аh і Вас/Га приведені на рис. 51.

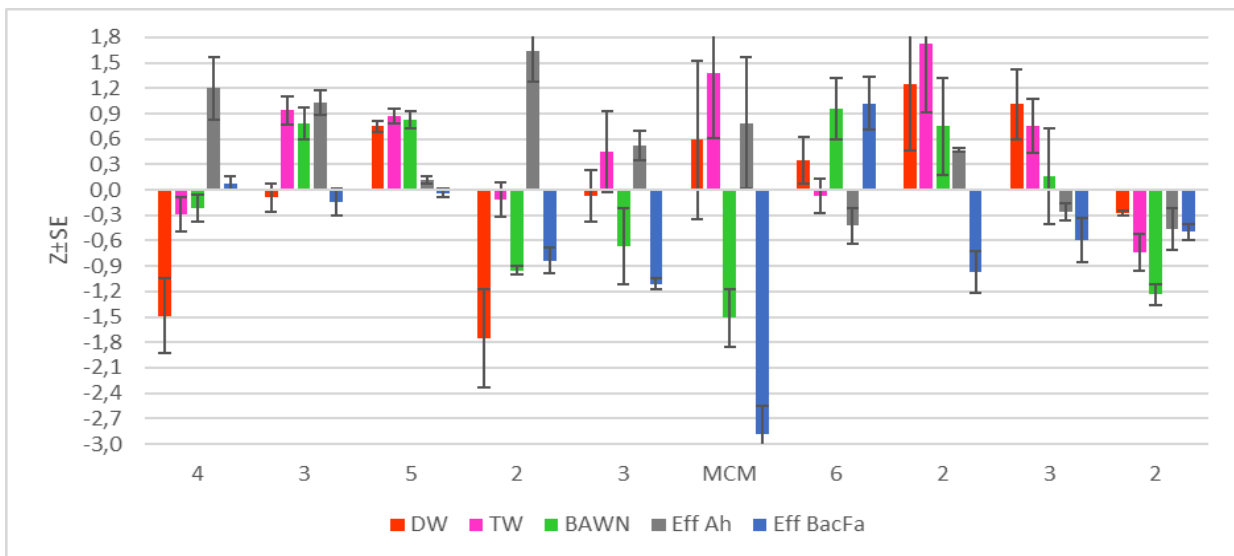


Рис. 51. Кластери постстресових параметрів нейроендокринно-імунного комплексу, метаболізму, ЕКГ і слизової шлунку щурів на тлі вживання водопровідної води (DW) та вод Нафтуса (BAWN) і “Трускавецька” (TW), а також змодельовані на їх основі ефекти ароматичних вуглеводнів (Ah) та комплексу жирні кислоти/бактерії води Нафтуса. Цифри вказують на кількість параметрів у кластері

Слідуючи алгоритму, інформація про описані нормалізовані параметри була сконденсована у трьох дискримінантних коренях (табл. 10 і рис. 52).

Таблиця 10. Параметри нейроендокринно-імунного комплексу, метаболізму, ЕКГ і слизової шлунку (включені у дискримінантну модель і позамоделльні) щурів інтактних і через добу після гострого водно-імерсійного стресу на тлі 7-денного вживання прісної води та вод “Трускавецька” і Нафтуса

Variables	Correlations Variables-Canonical Roots			NWS (10)	TWS (10)	CWS (10)	Intact (10)
Root 1 (64,0%)	Root 1	Root 2	Root 3	-8,4	-1,2	+3,0	+6,6
Phagocytose Index of Neutrophils	-0,126	-0,100	0,171	2,15	-0,35	-0,09	0
Microbial Count of Neutrophils				1,25	0,42	0,19	0
Hassal's corpuscles of Thymus	-0,055	0,060	0,132	1,61	0,46	1,53	0
Natural Killer Lymphocytes of Blood	-0,049	0,055	-0,020	1,06	1,03	0,80	0
Reticulocytes of Spleen	-0,043	-0,005	-0,048	0,90	0,75	0,00	0
Entropy of Thymocytoqram				0,83	0,25	0,58	0
Gastric Mucosa Injuries Index	-0,071	0,089	-0,027	1,05	1,04	0,85	0
Gastric Ulcers Length	-0,049	0,060	-0,004	0,74	0,67	0,61	0
MxDMn HRV as Vagal Tone				-0,09	-0,56	-0,48	0
Q-T/R-R ratio ECG	0,089	-0,005	0,051	-1,36	-0,96	-0,25	0
Nonα-Lipoproteins	0,071	-0,000	-0,090	-1,40	-0,26	-0,54	0
Killing Index of Neutrophils, %	0,064	-0,001	-0,013	-1,11	-0,52	-0,30	0
1/AMo HRV as Catecholamines				-0,15	+0,50	+0,63	0
Root 2 (25,5%)	Root 1	Root 2	Root 3	-2,1	+2,0	+4,6	-4,5
T wave ECG	-0,013	-0,177	-0,149	-0,56	-0,69	-2,68	0
S-T joint ECG	-0,025	-0,131	-0,167	-0,14	-0,02	-1,63	0
P-q interval ECG	0,012	-0,120	-0,174	-1,00	-0,32	-2,33	0
Q-T interval ECG	0,032	-0,069	-0,214	-0,90	0,09	-1,18	0
Katalase	0,024	-0,091	0,009	0,19	0,13	-0,70	0
Theophylline-susceptible T-Lymphocytes	0,006	-0,112	-0,026	-0,33	-0,58	-0,95	0

Corticosterone	0,065	0,113	-0,063	-0,62	0,38	0,58	0
Polymorphonuclear Neutrophils of Blood	-0,027	0,084	0,020	1,26	1,38	1,83	0
Macrophages of Thymus	-0,033	0,077	-0,016	0,77	0,96	0,95	0
Root 3 (10,5%)	Root 1	Root 2	Root 3	+1,3	-3,6	+2,3	0,0
Entropy of Splenocytogram	-0,043	-0,021	-0,152	0,42	0,79	-0,42	0
Sodium of Erythrocytes	0,044	0,027	-0,116	-0,74	0,24	-0,18	0
Microbial Count of Monocytes				-1,51	1,38	0,59	0
Acid Phosphatase	-0,043	0,008	-0,083	1,03	1,27	0,14	0
Creatine Phosphokinase	-0,007	0,061	-0,074	0,18	0,91	0,46	0
Amo HRV as Sympathetic Tone	-0,072	0,131	-0,069	+0,16	+1,36	+0,50	0
Gastric Ulcers Amount				0,55	0,66	0,55	
Theophylline-resistant T-Lymphocytes	-0,023	0,085	-0,050	1,32	2,53	2,04	0
Phagocytose Index of Monocytes	0,013	0,009	0,137	0,00	-0,61	0,38	0

Рис. 52. Індивідуальні величини дискримінантних коренів щурів **інтактних** (I) і через добу після гострого водно-імерсійного стресу, якому передувало тижневе вживання **прісної води** (CWS), води **“Трускавецька”** (TS) і води **Нафтуся** (NS)

Як бачимо, у інформаційному просторі трьох дискримінантних коренів тварини всіх груп чітко розмежовані між собою. А локалізація центрів візуалізує відсутність статевго диморфізму (рис. 53).

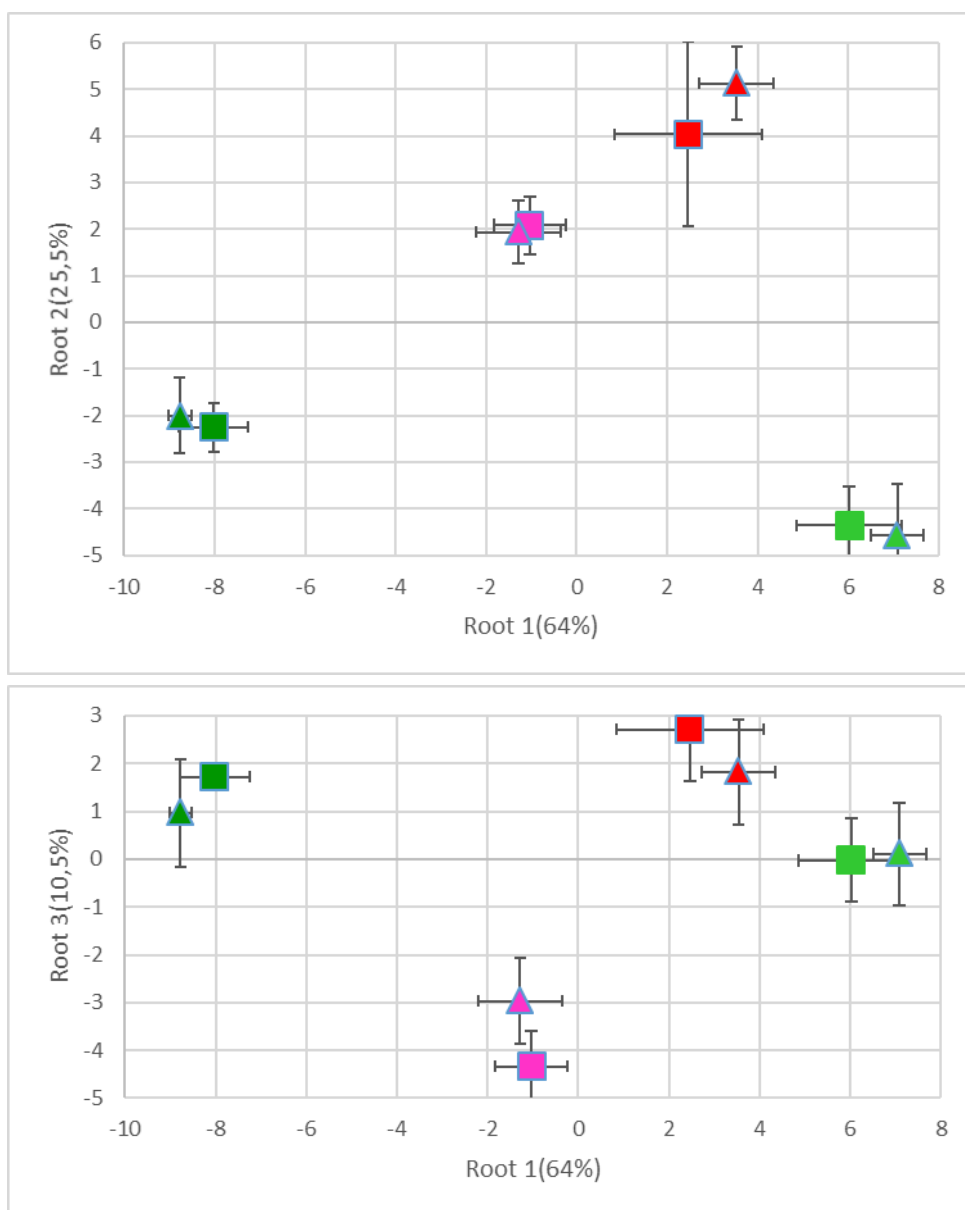


Рис. 53. Центроїди дискримінантних коренів самок (трикутники) і самців (квадрати) щурів **інтактних** і через добу після гострого водно-імерсійного стресу, якому передувало тижневе вживання **прісної води**, води **“Трускавецька”** і води **Нафтуся**

Виявлено дуже тісну канонічну кореляцію між нейро-ендокринними параметрами, з одного боку, і параметрами імунітету, метаболізму, ЕКГ та слизової шлунку – з іншого (рис. 54).

$R=0,983$; $R^2=0,967$; $\chi^2_{(216)}=301$; $p=0,0001$; $\Delta \text{Prime}<10^{-6}$

Рис. 54. Точковий графік канонічної кореляції між нейро-ендокринними параметрами (вісь X) і параметрами імунітету, метаболізму, ЕКГ та слизової шлунку (вісь Y) щурів обох статей

Раніше в нашій лабораторії було показано, що в результаті 28-денного інкубування вуглеводніокиснювальних бактерій, виділених з БАВН, в середовищі, яке вміщувало вуглеводні різного походження, передовсім з водовмісної породи, а також озокериту і нафти сусіднього (біля 6 км) Бориславського родовища та парафінового масла, в культуральних рідинах появляються біологічно активні речовини, які відтворюють гальмівний вплив БАВН на активність Na,K-АТФази епітеліоцитів кишківника щура і моторику гладеньких м'язів кишківника мурчака та активуючий вплив на скорочувальну здатність ізольованого серця жаби. Серед біологічно активних речовин культуральних рідин були ідентифіковані жирні кислоти (C₁₁-C₁₅) [Яременко М.С. и др., 1988; 1989; Івасівка С.В. та ін., 1999].

Цей феномен спонукав нас до проведення наступного експерименту з метою порівняльної оцінки ефектів нативної Нафтусі і органічних речовин, продуктованих її вуглеводніокиснювальними бактеріями. В експерименті були задіяні лише самки, проте це не важливо з огляду на констатовану раніше відсутність статевого диморфізму в бальнеореакціях. Інші особливості дизайну – включення у батарею тестів компонент мікрофлори калу та виключення нейро-гормональних і метаболічних параметрів.

Позаяк щурі контрольної групи отримували через металевий зонд ту ж водопровідну воду, що й інтактні щурі з поїлки, виявлені у них зміни слід віднести на рахунок хронічного аверсивного (неприємного) стресу. Запобігаючи дискусію щодо коректності термінів, пошлемось на українського корифея Резнікова О.Г. [2004;2019], котрий для розвитку хронічного стресу у щурів-самок проводив годинну іммобілізацію або моделював зоосоціальний конфлікт впродовж 6 днів.

Найвідчутнішими виявились зменшення маси тимуса і вмісту еозинофілів у лейкоцитограмі (рис. 55).

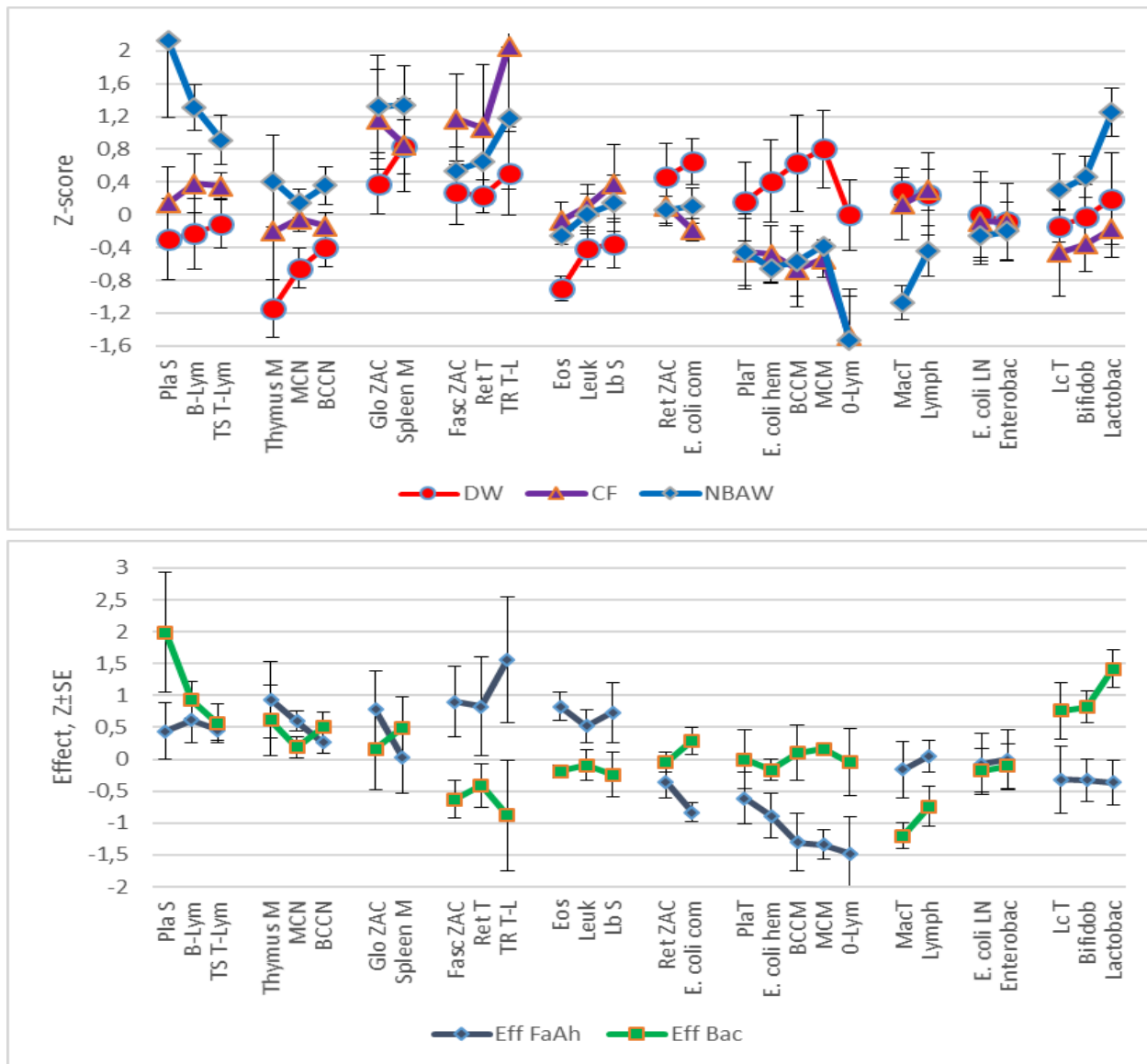


Рис. 55. Патерни нормалізованих параметрів ендокринно-іммунного комплексу і мікробіоти щурів-самок після навантаження водопровідною водою (DW), водою Нафтуса (NBAW) і культуральною рідиною (CF) (зверху), а також змодельовані ефекти органічних речовин (Fa&Ah) і бактерій

Менш вираженими імунотропними ефектами хронічного стресу є зменшення абсолютного вмісту в крові лейкоцитів і відносного вмісту В-лімфоцитів, мікробного числа нейтрофілів/мікрофагів крові і їх бактерицидної здатності, долей плазмоцитів і лімфобластів у спленоцитограмі. З іншого боку, мікробне число моноцитів/макрофагів крові і їх бактерицидна здатність, відносний вміст в крові теофілінрезистентних Т-лімфоцитів, а також маса селезінки помірно зростають.

Це супроводжується помірним потовщенням ретикулярної і гломерулярної, але не фасцикулярної зон кори наднирників.

З-поміж компонент мікрофлори калу хронічний стрес спричинив збільшення вмісту звичайної *E. coli* і її штаму з гемолізуючою здатністю за відсутності суттєвих змін вмісту лактазанегативного штаму, а також *Enterobacteria*, *Lactobacilli* і *Bifidobacteria*.

У інформаційному полі дискримінантних коренів всі чотири групи тварин чітко розмежовуються (рис. 56).

Рис. 56. Індивідуальні величини дискримінантних коренів щурів-самок **інтактних** (I) і через добу після тижневого вживання **прісної води** (DW), **води Нафтуся** (N) та **культуральної рідини** (CF)

Прийнявши припущення, що алгебраїчні різниці між змінами, викликаними вживанням культуральної рідини і води з крану (хронічним стресом), відображують власні ефекти жирних кислот і арилгідрокарбонів, а різниці між

ефектами нативної води Нафтуса і її органічними речовинами – ефекти її бактерій, передовсім вуглеводніюкиснювальних, отримуємо наступну картину (рис. 55 і 57, табл. 11).

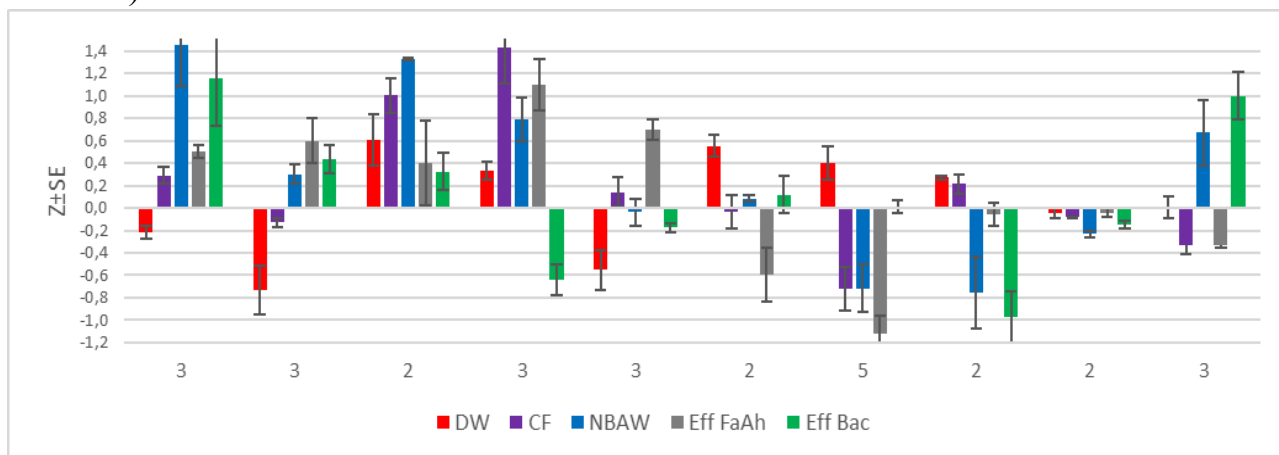


Рис. 57. Кластери ефектів на параметри ендокринно-імунного комплексу і мікробіоти щурів-самок факторів стресу, комплексу жирні кислоти/ароматичні вуглеводні та бактерій води Нафтуса. Цифри вказують на кількість параметрів у кластері

Таблиця 11. Параметри **ендокринно-імунного** комплексу і **мікробіоти** щурів-самок інтактних і після 5-денного вживання прісної води (DW), води Нафтуса (NW) і культуральної рідини (CF)

Variables	Correlations Roots - Variables			CF (5)	DW (5)	NW (10)	Intact (19)
Root 1(70%)	Root 1	Root 2	Root 3	-10,1	-0,05	+1,71	+1,77
Reticulocytes of Thymus, %	-0,066	0,093	0,108	5,60	4,60	5,10	4,32
Fascicular Zone of Adrenal Cortex, μ M	-0,052	0,046	-0,025	433	382	397	367
Lymphoblastes of Spleen, %	-0,026	0,057	-0,064	4,00	3,40	3,80	3,68
Theophilline Resistance T-Lymphocytes, %				34,6	31,6	32,9	30,6
Lymphocytes of Thymus, %	0,044	0,052	0,030	69,0	69,7	70,7	70,0
Microbian Count of Monocytes, B/Phagoc	0,041	-0,173	0,166	4,1	8,2	4,6	5,7
Root 2(24%)	Root 1	Root 2	Root 3	+0,55	-3,77	+3,40	-0,94
B-Lymphocytes of Blood, %	0,005	0,227	0,130	15,8	14,0	18,5	14,7
Plasmocytes of Spleen, %	0,022	0,171	0,117	1,80	1,60	2,70	1,74
Bactericidity of Neutrophils, 10^9 Bacter/L	0,027	0,113	-0,032	14,4	12,0	19,0	15,7
Spleen Mass, mg	-0,019	0,087	0,203	1088	1084	1190	911
Bifidobacteria, lg CFU/g	0,048	0,082	0,084	8,20	8,40	8,70	8,42
Lactobacilli, lg CFU/g				6,80	7,00	7,60	6,89
Theophilline Sensitive T-Lymphocytes, %				14,8	13,4	16,5	13,7
Glomerular Zone of Adrenal Cortex, μ M				203	182	207	189
Macrophages of Thymus, %	-0,047	-0,232	-0,125	3,00	3,20	1,50	2,84
0-Lymphocytes of Blood, %	0,063	-0,215	-0,148	17,1	25,2	16,8	25,2
E. coli hemolytic, lg CFU/g	0,024	-0,170	0,005	1,06	3,78	0,53	2,53
Pan-Lymphocytes of Blood, %	-0,039	-0,096	-0,025	60,2	59,8	54,1	57,7
Plasmocytes of Thymus, %	0,021	-0,080	-0,016	1,60	2,00	1,60	1,89
E. coli Lactosanegative, lg CFU/g	-0,001	-0,042	0,036	3,92	4,19	3,32	4,18
Enterobacteria, lg CFU/g	-0,002	-0,025	0,046	2,00	2,00	1,80	2,16
Root 3(6%)	Root 1	Root 2	Root 3	-0,37	+2,37	+0,84	-0,96
Eosinophiles of Blood, %	-0,001	0,050	-0,313	3,80	1,60	3,30	4,00
Microbian Count of Neutrophils, Bac/Ph	0,011	0,104	-0,149	8,0	6,8	8,4	8,1
Thymus Mass, mg	0,019	0,111	-0,118	161	132	153	153
Leukocytes of Blood, 10^9 /L	-0,011	0,046	-0,108	16,3	13,8	15,8	15,8

Reticular Zone of Adrenal Cortex, μM				46,3	51,0	45,6	44,8
<i>E. coli</i> common, lg CFU/g				7,46	7,59	7,51	7,49
Bactericidity of Monocytes, 10^6 Bacteria/L				73	124	77	99

Поліваріантність власних ефектів органічних речовин (ОР) і мікробів Нафтусі може бути зведена у окремі блоки. Зокрема, обидва фактори чинять порівнянні стимулюючі ефекти на масу тимуса, вміст в селезінці плазмоцитів, в крові В-лімфоцитів і теофілінчутливих Т-лімфоцитів, а також на фагоцитоз нейтрофілами/мікрофагами *Staph. aureus*. Рівні в крові лейкоцитів в цілому і еозинофілів зокрема та лімфобластів у селезінці зростають під впливом лише ОР, а на рівні теофілінрезистентних Т-лімфоцитів в крові і ретикулоцитів в тимусі, а також товщину фасцикулярного шару кори наднирників ОР чинять стимулюючий, а бактерії – гальмівний ефект. Натомість ОР зменшують товщину ретикулярного шару кори наднирників, пригнічують фагоцитоз моноцитами/макрофагами *Staph. aureus*, знижують вміст плазмоцитів в тимусі, а також звичайної *E. coli* і її штаму з гемолітичною здатністю в калі, тоді як ці параметри не підлеглі впливу бактерій Нафтусі. Натомість бактерії Нафтусі спричиняють суттєве збільшення вмісту у калі пробіотиків *Bifidobacteria* і *Lactobacilli*, а також лімфоцитів у тимусі, тоді як вплив ОР на ці параметри протилежний. Нарешті, вміст в тимусі макрофагів під впливом бактерій Нафтусі знижується, тоді як ОР неефективні. Окремо слід відмітити відсутність ефектів обох факторів на вміст у калі лактозонегативного штаму *E. coli* і *Enterobacteria*, а також масу селезінки і товщину гломерулярного шару кори наднирників. Виявлено помірну канонічну кореляцію морфо-функціонального стану кори наднирників з мікробіотою калу ($R=0,642$) та дуже тісну кореляцію з імунним статусом ($R=0,965$). Цікаво, що впливи мікробіоти і кори наднирників на імунітет майже не потенціюються (рис. 58).

$R=0,971$; $R^2=0,943$; $\chi^2_{(135)}=314$; $p<10^{-6}$; $\Delta \text{Prime}<10^{-5}$

Рис. 58. Точковий графік канонічної кореляції між параметрами мікробіоти і наднирників (вісь X) та імунітету (вісь Y) щурів-самок

В наступному експерименті для напоювання щурів було застосовано водопровідну воду, нативну Нафтусю, тобто з живою мікрофлорою, а також Нафтусю, в котрій мікрофлора була убита ультрафіолетовим опроміненням чи видалена шляхом проціджування через мембранне сито. Такий підхід дозволив оцінити внески у ефекти цільної Нафтусі, по-перше, її органічних речовин (ОР), передовсім комплексу арилгідрокарбони/жирні кислоти, за різницями ефектів безмікробної Нафтусі і води з крану; по-друге, ефекти ліпополісахаридів/антигенів бактерій за різницями ефектів Нафтусі з убитими бактеріями і безмікробної Нафтусі; по-третє, ефекти живих бактерій, за різницями ефектів нативної Нафтусі і безмікробної (рис. 59 і 60 та табл. 12).

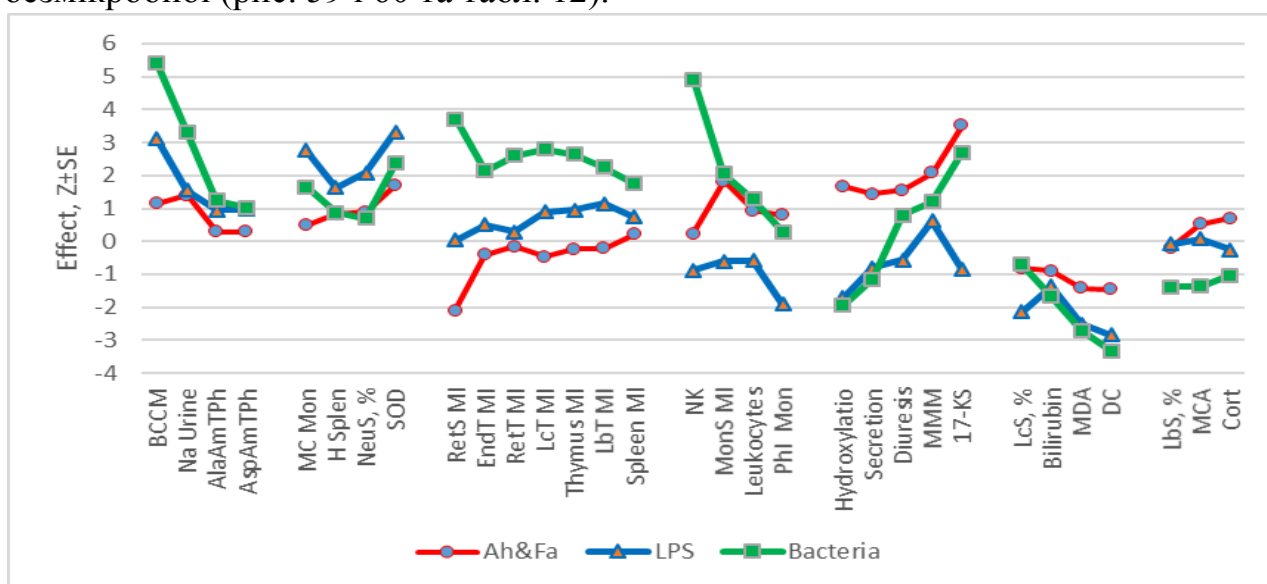


Рис. 59. Патерни нормалізованих параметрів імунітету і метаболізму щурів-самок після навантаження водою Нафтуса **нативною**, підданою УФ **опроміненню** і **фільтруванню**

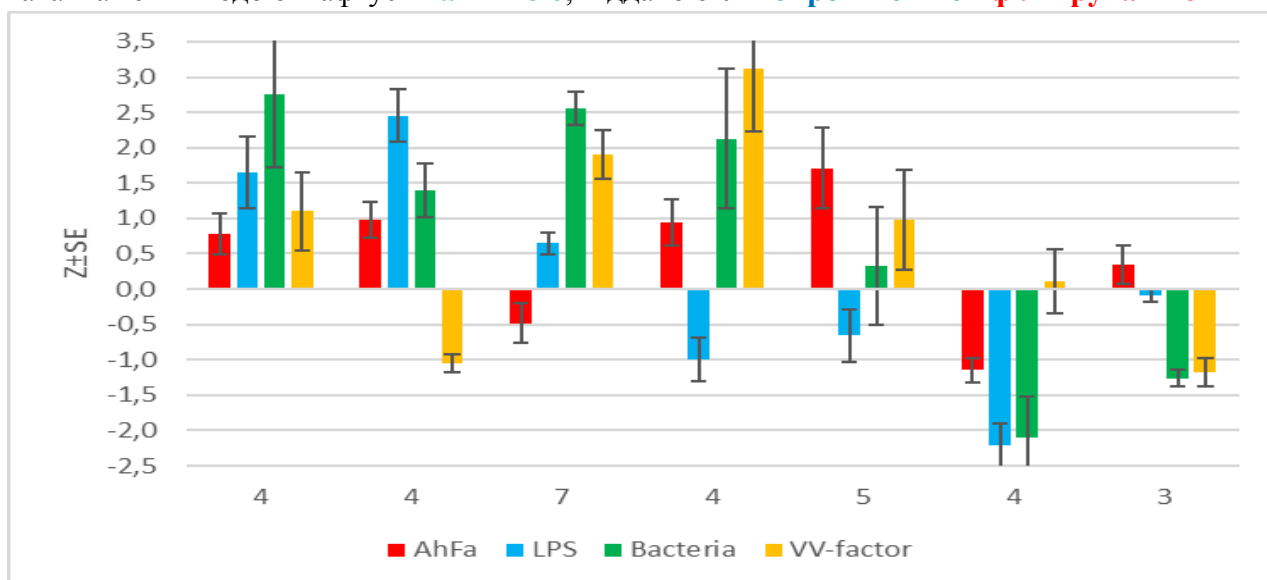


Рис. 60. Кластери змодельованих ендокринних, імунотропних і метаболотропних ефектів ароматичних вуглеводнів і жирних кислот (AhFa) безмікробної (профільтрованої) води Нафтуса, ліпополісахаридів (LPS) убитих УФ мікробів Нафтусі, її живих бактерій в цілому, а також VV-фактора бактерій зокрема. Цифри вказують на кількість параметрів у кластері

Таблиця 12. Підсумок дискримінантного аналізу імунних, ендокринних і метаболічних параметрів щурів-самок після 5-денного вживання прісної води і води Нафтуса нативної та підданої УФ-опроміненню чи пропущеної через мембранне сито

Variables	Correlations Variables-Canonical Roots			Native Naftussya	Daily Water (Contr)	Radiated Naft	Filt-rated Naft
Root 1 (69%)	Root 1	Root 2	Root 3	-15,9	-4,4	+1,7	+12,2
Reticulocytes of Spleen, MI	-0,085	-0,060	0,022	+1,60	0	-2,08	-2,11
Lymphoblastes of Thymus, MI	-0,070	0,058	0,094	+2,04	0	+0,92	-0,22
Reticulocytes of Thymus, MI	-0,061	-0,003	0,102	+2,45	0	+0,14	-0,15
Spleen Mass Index, mg/kg Body Mass	-0,060	0,053	0,128	+1,96	0	+0,94	+0,21
NK Lymphocytes of Blood, 10 ⁹ /L	-0,077	-0,047	0,164	+5,12	0	-0,64	+0,23
Asparagine Aminotransferase, μKat/L	-0,037	0,103	0,097	+1,31	0	+1,26	+0,29
Alanine Aminotransferase, μKat/L	-0,032	0,066	0,079	+1,55	0	+1,26	+0,30
Thymus Mass Index, mg/kg Body Mass	currently not in the model			+2,41	0	+0,72	-0,23
Lymphocytes of Thymus, MI	currently not in the model			+2,33	0	+0,44	-0,46
Endotheliocytes of Thymus, MI	currently not in the model			+1,73	0	+0,09	-0,41
(Ku/Nau) ^{0,5} as Mineralocorticoid activity	currently not in the model			-1,36	0	+0,07	+0,52
Corticosterone, nM/L	currently not in the model			-1,03	0	-0,25	+0,69
Canalicular secretion, %/2h	currently not in the model			+0,30	0	+0,65	+1,44
Mucrosomal Hydroxylation, -ln min	currently not in the model			-0,26	0	-0,03	+1,65
Root 2 (21%)	Root 1	Root 2	Root 3	-1,3	-5,0	+9,8	-3,4
Neutrophils of Spleen, %	-0,007	0,229	0,105	+1,59	0	+2,98	+0,90
Entropy of Splenocytogram, •1000	-0,014	0,137	0,093	+1,72	0	+2,48	+0,84
Microbial Count of Monocytes, Bac/Mon	currently not in the model			+2,14	0	+3,24	+0,48
Superoxide dismutase, un/mL	currently not in the model			+2,37	0	+3,33	+1,71
Lymphocytes of Spleen, %	0,008	-0,213	-0,087	-1,53	0	-2,96	+0,29
Phagocytosis Index of Monocytes, %	-0,010	-0,112	0,124	+1,09	0	-1,11	+0,80
Root 3 (10%)	Root 1	Root 2	Root 3	+4,4	-6,5	-1,3	+2,4
17-Ketosteroides Urine, nM/200g•10 h	-0,026	0,014	0,222	+6,21	0	+2,68	+3,52
Middle Mass Molecules, units	-0,015	0,084	0,203	+3,27	0	+2,69	+2,07
Monocytes of Spleen, MI	-0,034	-0,001	0,200	+3,87	0	+1,22	+1,82
Sodium of loaded Urine, mM/L	-0,054	0,081	0,182	+4,73	0	+2,96	+1,40
Leukocytes of Blood, 10 ⁹ /L	-0,019	-0,013	0,096	+2,23	0	+0,35	+0,94
Bactericidal Capacity of Monocytes, 10 ⁶ /L	-0,037	0,055	0,092	+6,54	0	+4,24	+1,14
Diuresis, mL/10h•200 g	currently not in the model			+2,35	0	+0,99	+1,56
Lymphoblastes of Spleen, %	0,043	-0,001	-0,100	-1,58	0	-0,27	-0,19
Bilirubin, μM/L	currently not in the model			-2,57	0	-2,26	-0,89
Diene conjugates, E ²³² /mL	currently not in the model			-3,33	0	-2,84	-1,45
Malondyaldehyde, μM/L	currently not in the model			-2,70	0	-2,51	-1,43

Виявлено, що на бактерицидну здатність макрофагів крові, активність двох амінотрансфераз сироватки і концентрацію в сечі натрію за умов водного діурезу всі три фактори Нафтусі впливають односкеровано, але різновиражено: мінімальною мірою ОР, а максимальною – живі бактерії. Натомість на активність супероксиддисмутази еритроцитів, інтенсивність фагоцитозу макрофагів крові, відносний вміст мікрофагів у спленоцитогамі, а також її ентропію ліпополісахариди (ЛПС) бактерій діють дещо відчутніше, ніж живі бактерії.

Стимулюючий вплив живих бактерій на масу селезінки і абсолютний вміст у ній ретикулоцитів, та масу тимуса і вміст у ньому лімфоцитів, лімфобластів, ретикулоцитів і ендотеліоцитів відсутній, тоді як ЛПС - ледь виражений, натомість ОР на перелічені параметри імунітету не впливають, а вміст ретикулоцитів у селезінці навіть знижують. Живі бактерії підвищують рівень в крові лейкоцитів в цілому і особливо натуральних кілерів, фагоцитарну активність моноцитів/макрофагів крові, а також вміст їх у селезінці, натомість ЛПС помірно знижують ці параметри, а ОР за ефектом посідають проміжну позицію. Водночас нічний діурез і екскреція 17-кетостероїдів з нічною сечею, рівень в сироватці середньомолекулярних поліпептидів (МММ), а також активність гідроксильовання (оцінена за від'ємним $\ln$ тривалості нембуталового сну) і швидкість каналцевої секреції (оцінена за екскрецією фенолроту) найбільшою мірою зростають під впливом ОР. Впливи на перелічені метаболічні параметри як живих, так і убитих бактерій неоднозначні. Зокрема, вони однаковою мірою відчутно пригнічують гідроксильовання і каналцеву секрецію і помірно підвищують рівень МММ, натомість на діурез і екскрецію 17-КС впливають протилежним чином. ОР помірно знижують вміст в сироватці білірубину і двох продуктів ліпопероксидації, а в спленоцитограмі лімфоцитів, тоді як вплив на ці параметри як бактерій, так і їх ЛПС значно вираженіший. Живі бактерії помірно знижують також вміст в спленоцитограмі лімфобластів, рівень в сироватці кортикостерону і мінералокортикоїдну активність (оцінену за K/Na -коефіцієнтом сечі), натомість ні їх ЛПС, ні ОР суттєво не впливають на ці параметри.

Повернувшись до рис. 60, неможливо не замітити суттєвої різниці між ефектами Нафтусі з живими і убитими бактеріями, особливо для параметрів третього і четвертого кластерів. Напрошується припущення, що така різниця є проявом ще одного фактора, відмінного як від ОР, так і ЛПС, який є продуктом життєдіяльності (*діяльності живого*) бактерій, номінованого нами як данина традиції фактором VV (*vis vitalis*). Аналіз літератури свідчить, що такий фактор не тільки існує, а й не єдиний.

Передовсім, на відміну від молочнокислих бактерій кишківника, які продукують лише коротколанцюгові жирні кислоти (оцтову, масляну і пропіонову) шляхом [Yoo B.B, Mazmanian S.K., 2017], вуглеводніокиснювальні бактерії Нафтусі продукують довго(C_{16} – C_{18})- і дуже довго(C_{20} – C_{24})-ланцюгові жирні кислоти [Яременко М.С. и др., 1989], фізіологічна активність яких майже на порядок вища, ніж коротколанцюгових, судячи за їх токсичними концентраціями: 100 μM проти 800 μM , і проявляється навіть в pM концентраціях [De Jong A.J. et al., 2014]. Нагадаємо, що вміст жирних кислот у воді Нафтуса знаходиться в діапазоні 28÷92 $\mu Eqv/L$ [Івасівка С.В. та ін., 1999]. Ефекти жирних кислот реалізуються через специфічні рецептори. Відомо принаймні 6 типів рецепторів. Зокрема, GPR41 активуються оцтовою кислотою, GPR43 – пропіоновою, GPR109A – масляною [Yoo B.B, Mazmanian S.K., 2017] і іншими коротколанцюговими (C_4 – C_{10}) [De Jong A.J. et al., 2014], GPR84 - середньоланцюговими (C_{12} – C_{14}), а GPR40 і GPR120 -

довголанцюговими (C_{16} – C_{18}) кислотами [De Jong A.J. et al., 2014]. На додаток до самостійної біологічної активності, довголанцюгові ненасичені жирні кислоти можуть окиснюватися з утворенням констеляції ліпідних медіаторів, які через відповідні рецептори викликають широкий спектр різноскерованих ефектів [Harizi H. et al., 2008; Das U.N., 2011; De Jong A.J. et al., 2014].

В руслі нашого дослідження важливо відзначити той факт, що рецептори до жирних кислот і генерованих ними ліпідних медіаторів експресуються, по-перше, практично всіма типами імуноцитів (вроджені лімфоїдні, дендритні і опасисті клітини, макрофаги, моноцити, нейтрофіли, натуральні кілери, В-лімфоцити, а також Th1, Th2, Th17 і Tregs субпопуляції Т-лімфоцитів), зокрема локалізованих у лімфоїдній тканині, асоційованих з кишківником (GALT) [Harizi H. et al., 2008; Das U.N., 2011; De Jong A.J. et al., 2014; Yoo B.B, Mazmanian S.K., 2017; Radzikowska U. et al., 2019]. По-друге, нейронами ентеаральної нервової системи [Yoo B.B, Mazmanian S.K., 2017]. По-третє, нейронами і ендокриноцитами гіпоталамо-питуїтарної осі [Harizi H. et al., 2008; Das U.N., 2011].

У інформаційному полі трьох дискримінантних коренів всі чотири групи тварин дуже чітко розмежовуються (рис. 61).

Рис. 61. Індивідуальні величини першого і другого (зверху) та першого і третього (знизу) дискримінантних коренів, які містять інформацію про параметри імунітету і метаболізму щурів-самок після 5-денного вживання **прісної води** (k) і води Нафтуса **нативної** (n) та **підданій УФ-опроміненню** (r) чи **пропущеної через мембранне сито** (f)

В даному дослідженні виявлено, що як у людей, так і у щурів вода Нафтуса відчутно стимулює проліферацію пробіотиків *Lactobacilli* і *Bifidobacteria*, тобто проявляє властивості пребіотика. Проте в порівняльному експерименті із застосуванням продукованих бактеріями Нафтусі органічних речовин (жирних кислот разом з арилгідрокарбонами) і нативної Нафтусі було виявлено (табл. 11 і рис. 55), що такий ефект спричинений саме бактеріями Нафтусі, натомість органічні речовини навіть помірно пригнічують ріст пробіотиків (а також лімфоцитів у тимусі). Це справжній сюрприз, адже здавалося б, що пребіотиками могли б служити довголанцюгові жирні кислоти, привнесені з водою Нафтуса мікробіоті як вагома “харчова добавка” до синтезованих нею коротколанцюгових жирних кислот для їх власного росту [Kaur et al., 2021]. Залишається лише припустити, що бактерії Нафтусі стимулюють проліферацію мікробіоти якимось іншим чином.

Крім того, вуглеводніокиснювальні бактерії продукують етери ароматичних кислот і алкілфеноли, а їх біоценозні супутники - тіоновокислі і сульфатредуючі бактерії – сірковмісні і азотвмісні сполуки, ідентифіковані в нашій лабораторії [Дацько О.Р. та ін., 2007; Івасівка С.В. та ін., 2010]. Пізніше у воді виявили (лише якісно, без визначення концентрації, зі ступінню вірогідності 40-70%) наступні гетероциклічні сполуки, похідні фенолу, індолу, піридину і хіноліну: біс-(2-метилпропіловий ефір) 14-фенілдикарбонової кислоти; (2-феніл-1,3-диоксолан) метиловий ефір октадеканонової кислоти; 9-метиловий ефір гептадеканонової кислоти; 6-етил-3-октиловий ефір фталевої кислоти; 6{[3-(1,3 дигідро-1,3 диоксо-2Н-ізоіндол-2-у1)пропіл}{(4-метилфеніл)сульфоніл]-аміно]-метиловий ефір гексанової кислоти; 2,4,6-триоксифенілетанон; 2,6-біс-1,1-диметилетил-4-метилфенол; N-метил-4-нітро-N-феніл-бензамід; N-{(3,4,5-трихлорофеноксид)-ацетил} метиловий ефір 1-серину; бензенітамін; 2-(2,3-диметокси-4,5-метилendioксифеніл-1)-1-метилсульфінол-1-метилтіоетилен) [Шестопапов и др., 2013].

В якості преамбули відзначимо, що хоча арилгідрокарбоновий рецептор (AhR) спочатку був визнаний рецептором, що опосередковує патологічну дію діоксинів та інших забруднювачів довкілля [Nebert D.W., Bausserman L.L., 1970; Poland A. et al., 1976], активація AhR ендогенними (білірубін і білівердин [Phelan D. et al., 1988]), псевдоендогенними (продукти біотрансформації кишковою мікрофлорою триптофану [Murray I.A., Perdew G.H., 2020]) та тими ж екологічними (поліциклічні ароматичні вуглеводні, галогеновані біфеніли, поліфеноли, індоли, флавоноїди [Busbee P.B. et al., 2013]) агоністами має важливі фізіологічні ефекти, включаючи регуляцію імунної [Quintana F.J., Sherr D.H., 2013; Climaco-Arvizu S. et

al., 2016; Yang X. et al., 2020] і ендокринної [Andric S.A. et al., 2000; Li L-A. et al., 2005; Ye L. et al., 2011; Trego M.L. et al., 2018] відповіді. І адаптивні, і вроджені імунні клітини потребують сигналізації AhR на критичних контрольних точках. Сигналізація AhR вважається перспективним препаратом та профілактичною метою, особливо при раку, запальних та аутоімунних захворюваннях. Зв'язування AhR як з ксенобіотичними, так і з ендогенними лігандами призводить до високоспецифічних для транскриптому змін клітин та до зміни клітинних функцій [Esser C., Rannug A., 2015]. Стає все більш очевидним, що фізіологічна активність AhR має нюанси, залучаючи складний кооперативний/конкуруючий “інтерактом” і змінюючи AhR з *токсичного медіатора на важливий датчик фізіологічного гомеостазу* [Murray I.A., Perdew G.H., 2020; Avilla M.N., 2020; Kou Z., Dai W., 2021].

На нашу думку, серед приведеного списку органічних сполук з великою ймовірністю присутній принаймі один агоніст AhR.

Добре відомі сезонні коливання вмісту у складі води Нафтуса різних класів органічних речовин і бактерій. Це супроводжується коливаннями її біологічної активності, оціненої за впливом на Na,K-АТФазу епітелію, скоротливість гладеньких м'язів *v. portae* щура, кишки мурчака та ізольованого серця жаби, а також швидкість секреції жовчі і всмоктування води при перфузії відрізка тонкої кишки наркотизованого щура [Яременко М.С. и др., 1989; Івасівка С.В., 1997].

На продовження цієї темі в наступному експерименті в процесі 3-місячного моніторингу Трускавецького родовища води Нафтуса було констатовано суттєві коливання як складу, так і біологічної та фізіологічної активності води 8 свердловин, якою тварини навантажувалися впродовж тижня. Виявлене розмаїття концентрацій органічних речовин і їх ефектів методом кластерного аналізу було розділене на 6 однорідних кластерів-груп, включно з водопровідним контролем (табл. 13).

Таблиця 13. Підсумок дискримінантного аналізу фізіологічних параметрів щурів і хімічних параметрів прісної води і води Нафтуса, застосованих для тижневого навантаження

Variables	Correlations Variables-Roots			I (7)	III (16)	IV (4)	Contr (5)	II (12)	V (5)
<i>Root 1 (70,8%)</i>	R 1	R 2	R 3	-6,2	-2,7	-1,9	-1,5	+3,4	+12,1
Hydroxylation, -ln min of Nembutal sleep	0,372	-0,048	-0,444	-4,26 +0,36	-4,48 -0,45	-4,44 -0,28	-4,36 0,00	-4,03 +1,20	-3,58 +2,83
(Ku/Nau) ^{0.5} as Mineralo-corticoid activity	0,328	0,145	-0,169	1,35 -1,23	1,38 -0,96	1,36 -1,18	1,47 0,00	1,50 +0,27	1,72 +2,55
Phagocytosis, latex bits/phagocyte	0,206	0,052	-0,358	40,0 -0,01	37,4 -0,72	32,3 -2,15	40,0 0,00	40,0 +0,01	58,2 +5,06
Static retention test, sec	-0,258	-0,111	-0,858	243 +4,93	75 +0,13	43 -0,81	71 0,00	45 -0,74	49 -0,63
17-Ketosteroids excreti-on, nM/10h				89 +0,30	83 +0,06	86 +0,16	82 0,00	78 -0,15	63 -0,82
Diuresis after 6 mL water load, mL/2h				5,59 +0,19	5,22 -0,51	5,30 -0,35	5,49 0,00	5,11 -0,71	4,53 -1,84

Root 2 (12,6%)	R 1	R 2	R 3	-1,0	-0,4	-3,5	+5,8	+0,1	-0,7
Carbon organic, mg/L	0,042	-0,354	0,078	13,3 0,4	10,9 0,7	21,9 4,6	5,7 0,8	12,0 0,8	15,5 1,9
Amines, µg/L	0,024	-0,144	0,028	180 69	323 90	590 203	20 2	258 103	508 224
Bitumen, mg/L	-0,008	-0,127	0,038	1,40 0,43	1,47 0,14	1,85 0,47	0,75 0,29	1,29 0,30	1,38 0,36
Polyphenols, mg/L				1,00 0,10	1,01 0,44	1,55 1,16	0,00 0,00	0,95 0,37	0,00 0,00
Fatty acids, µeqv/L				61 2	43 3	53 13	41 12	53 6	51 6
Choleresis, µL/h•g of hepar	-0,031	-0,431	-0,203	311 +1,62	304 +1,40	292 +1,03	259 0,00	298 +1,22	299 +1,26
Canalicular secretion, %/2h	-0,082	-0,347	-0,325	88,8 +4,04	68,2 +1,65	73,8 +2,31	54,0 0,00	70,1 +1,88	66,9 +1,51
Motility of v. portae, % of baseline	0,010	-0,241	-0,041	131 +2,15	119 +1,32	128 +1,94	100 0,00	1,17 +1,19	123 +1,59
Diuresis nightly, mL/10h				5,61 +0,45	5,52 +0,37	5,58 +0,43	5,12 0,00	5,25 +0,12	5,61 +0,45
Oxidizability, mg O ₂ /L	0,004	0,034	-0,021	0,79 0,16	0,88 0,06	0,83 0,06	0,99 0,04	0,71 0,09	0,99 0,37
Swimming test, min	-0,136	0,233	0,652	151 -1,61	191 -0,30	193 -0,25	200 0,00	182 -0,58	130 -2,29
Water intestinal absorb-tion, µL/h•g of gut				11,8 -2,27	12,5 -1,67	12,2 -1,87	14,3 0,00	12,2 -1,89	12,3 -1,80
Root 3 (10,6%)	R 1	R 2	R 3	-3,9	+0,8	+3,5	+0,6	+0,6	-2,1

Примітки. Для фізіологічних параметрів верхні рядки – актуальні величини, нижні – нормалізовані. Для хімічних параметрів верхні рядки – актуальні величини, нижні – їх стандартні похибки

Далі шляхом застосування дискримінантного аналізу кластери були візуалізовані у інформаційному просторі трьох коренів, в яких сконденсовано 94% інформації про хімічні і фізіологічні параметри (рис. 62).

Як бачимо, кластери чітко розмежовуються вже у просторі двох коренів. При цьому вздовж осі мажорного кореня екстремальну праву зону посідає V кластер, члени якого характеризуються максимальною для вибірки активністю мікросомального гідроксилування, оціненою за негативним натуральним логарифмом тривалості нембуталового сну [Hansch C. et al., 1987], активністю фагоцитозу нейтрофілів, оціненою за поглинанням часточок латекса, а також мінералокортикоїдною активністю, оціненою за K/Na-коефіцієнтом сечі, зібраної впродовж 2 годин після введення в шлунок 6 мл прісної води. Натомість об'єм стимульованої сечі і нічна екскреція 17-кетостероїдів були мінімальними для вибірки. Члени II кластера за переліченими параметрами поступаються щурам V кластера, але все ж переважають контрольних тварин. У протилежній від контрольного кластера зоні локалізуються члени I кластера, які проявляють максимальні для вибірки статичну м'язеву витривалість, оцінену за часом утримання на вертикальній жердині, об'єм стимульованої сечі і нічну екскрецію 17-кетостероїдів, натомість мінімальну для вибірки мінералокортикоїдну активність. В той же час останні два кластери не відрізняються від контрольного,

що ілюструється перемішуванням проекцій індивідуальних величин кореня на його вісь.

Рис. 62. Індивідуальні величини першого і другого (зверху) та першого і третього (знизу) дискримінантних коренів, які містять інформацію про фізіологічні параметри щурів і хімічні параметри води з крану і води Нафтуся, застосованих для тижневих навантажень

Все ж ці два кластери розмежовуються з контрольним вздовж осі другого кореня. При цьому топ-позиція щурів контрольного кластера відображує максимальні для вибірки тривалість плавання до знемоги і швидкість ентеральної абсорбції води при перфузії нею ізольованої петлі тонкої кишки в поєднанні з мінімальною швидкістю секреції жовчі і каналцевої секреції (оціненої за екскрецією з сечею в процесі водного діурезу фенолроту, введеного внутрішньом'язево одночасно з водним навантаженням), а також нічного діурезу і моторики ізольованої порталльної вени. А найнижчу позицію займає IV кластер. Додаткове розмежування останнього відбувається вздовж осі третього кореня, топ-позиція на якій відображує мінімальні для вибірки активність фагоцитозу і статичну м'язеву витривалість.

Разом з тим, вздовж осі другого кореня відбувається розмежування хімічних параметрів води, якою навантажувались тварини. Топ-позиція контрольного кластера відображує мінімальні концентрації у водопровідній воді органічного вуглецю, бітумів, амінів, поліфенолів і жирних кислот та максимальну окиснюваність води. Натомість у воді Нафтуса, якою навантажувались щурі IV кластера, концентрація перелічених сполук, за винятком жирних кислот, була максимальною, а окиснюваність – мінімальною.

Канонічна кореляція між вмістом у воді констеляції органічних речовин, з одного боку, і її впливом на фізіологічні параметри щурів – з іншого (табл. 14), засвідчує, що органічний вуглець, аміни, бітуми, окиснюваність і, меншою мірою, поліфеноли, детермінують моторику портальної вени, мікросомальне гідроксильовання, каналцеву секрецію, холерез і ентеральну абсорбцію води на 52 % (табл. 15 і рис. 63).

Таблиця 14. Кореляційна матриця хімічних параметрів вод і фізіологічних параметрів навантажуваних ними щурів

variable	Correlations, left set with right set					
	Amines	Phenols	Cor	FA	Oxidiz	Bitumen
InSleep	0,104	-0,207	0,245	0,153	-0,120	-0,025
Sleep	-0,061	0,231	-0,228	-0,112	0,131	0,005
Secretion	0,042	0,224	0,257	0,004	-0,021	0,130
Phagocyt	0,156	-0,139	0,010	0,039	0,083	-0,010
Swimming	-0,199	0,006	-0,141	-0,109	0,081	0,041
Static test	-0,115	0,020	-0,057	-0,046	0,004	-0,017
17-KS	-0,152	0,228	-0,113	-0,097	0,062	0,082
MCA	0,107	-0,277	0,091	0,119	-0,082	-0,092
Diur nightly	0,012	0,132	0,022	-0,024	-0,013	-0,008
Diur stimul	-0,172	0,097	-0,175	-0,029	0,053	0,013
Choleresis	-0,056	0,216	0,155	0,091	-0,155	0,160
Absorption	0,071	-0,318	-0,210	-0,061	0,140	-0,097
Motility	0,240	-0,046	0,571	0,083	-0,185	0,128

Таблиця 15. Факторна структура хімічного і фізіологічного канонічних коренів

Root	Left set	Root	Right set
Variable	Root 1	Variable	Root 1
Amines	0,256	InSleep	0,382
Cor	0,924	Secretion	0,360
Oxidizatio	-0,235	Swimming	-0,183
Bitume	0,241	Diuresis	-0,241
Phenols	-0,031	Choleresis	0,335
		Absorption	-0,344
		Motility	0,868

$R=0,719$; $R^2=0,517$; $\chi^2_{(35)}=51$; $p=0,038$; $\Lambda \text{ Prime}=0,291$

Рис. 63. Точковий графік канонічної кореляції між хімічними параметрами вод (вісь X) і фізіологічними параметрами навантажуваних ними щурів (вісь Y)

З огляду на те, що невід’ємна компонента бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець - озокерит - містить у своєму складі нафтоподібні речовини, спільні з такими у складі Нафтусі, цілком ймовірно видається наявність спільних ефектів обох бальнеофакторів на окремі параметри нейроендокринно-імунного комплексу. З метою перевірки гіпотези був проведений експеримент на 50 здорових щурах-самцях, розділених на 5 однакових груп.

Тварини першої групи залишилися інтактними, вживаючи водопровідну воду *ad libitum*. Натомість інші щури отримували ту ж водопровідну воду та біоактивну воду Нафтуса через зонд у дозі 1,5 мл/100 г м.т. протягом 6 днів. Інша група щурів отримувала разом з водою Нафтуса три аплікації на хвіст озокериту (t^0 40-42 $^{\circ}$ C, тривалість 30 хвилин, через день), а остання - тільки аплікації озокетиту.

Виходячи з гіпотези однакового впливу, групи тварин, які отримували воду Нафтуса чи озокерит, а також обидва бальнеофактори, були об’єднані в групу “Бальнеофактори”.

Скринінг виявив 40 параметрів (3 параметри ВРС, 9 ендокринних і 28 імунний), відхилення рівнів яких від таких інтактних тварин суттєво різні у контрольній і основній групах. В даному експерименті додатковим аверсивним фактором, окрім введення у стравохід зонда, було перебування тварини у тісній індивідуальній плексигласовій камері впродовж 30 хвилин, що було необхідно для проведення аплікації озокериту чи імітування її у тварин, котрі навантажувалися водою Нафтуса. Слідуючи прийнятому алгоритму, за різницею нормалізованих

параметрів щурів основної і контрольної груп були обчислені власні ефекти факторів, присутніх у складі як води Нафтуса, так і озокериту, якими є арилгідрокарбони. Розмаїття ефектів згруповано у 8 кластерів (рис. 64 і 65).

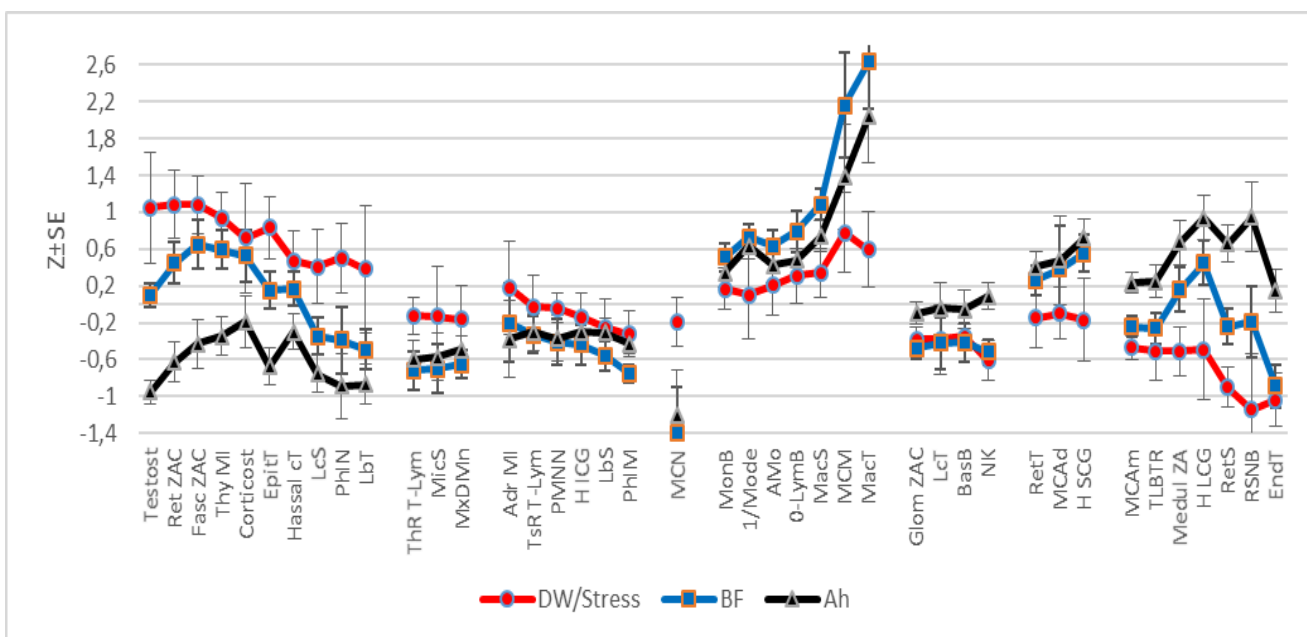


Рис. 64. Патерни нормалізованих параметрів нейроендокринно-імунного комплексу щурів-самців, підданих дії щоденної води (DW) і бальнеофакторів (BF), які містять арилгідрокарбони, а також змодельованих власних ефектів арилгідрокарбонів (Ah)

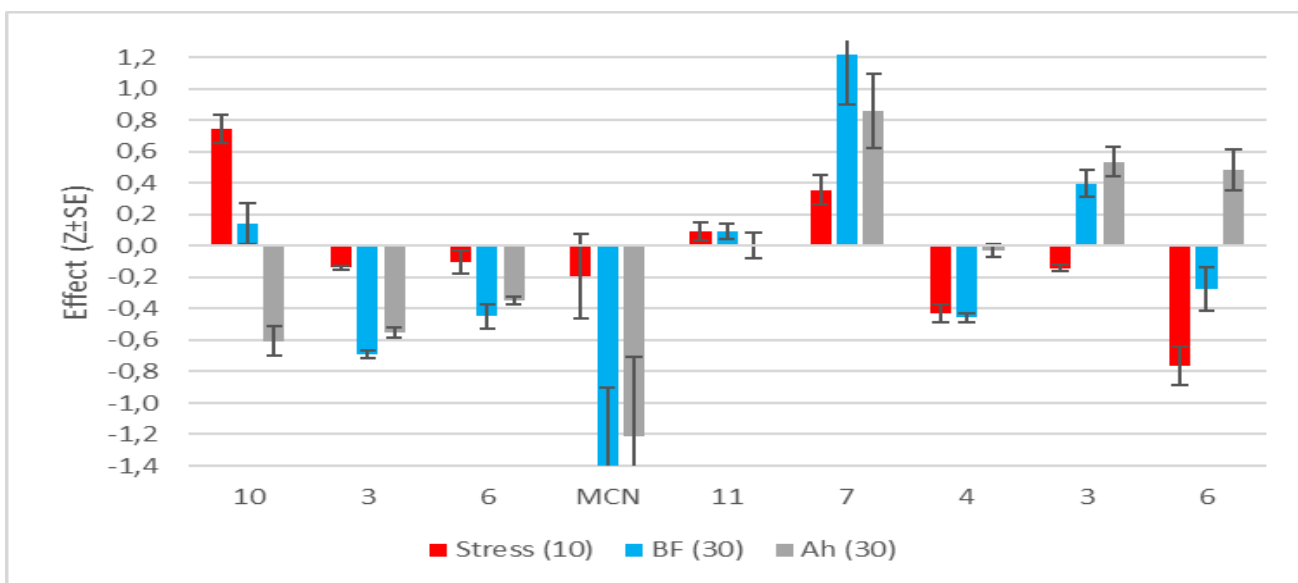


Рис. 65. Кластери ефектів на параметри нейроендокринно-імунного комплексу щурів-самців хронічного аверсійного стресу і застосованих на його тлі бальнеофакторів (BF), які містять арилгідрокарбони, а також змодельованих власних ефектів арилгідрокарбонів (Ah). Цифри під кластерами вказують кількість параметрів

Для ідентифікації саме тих параметрів нейро-ендокринно-імуного комплексу, набір яких у інтактних, контрольних і піддослідних щурів суттєво відрізняється один від одного, наявний інформаційний простір було піддано дискримінантному аналізу. Програма включила в дискримінантну модель лише 23 змінні, зокрема 5 тимуса, 3 селезінки, 6 крові, 7 ендокринних і два параметри ВСР.

Як бачимо (рис. 66), у двовимірному інформаційному просторі коренів інтактні, контрольні та піддослідні тварини дуже чітко розмежовані.

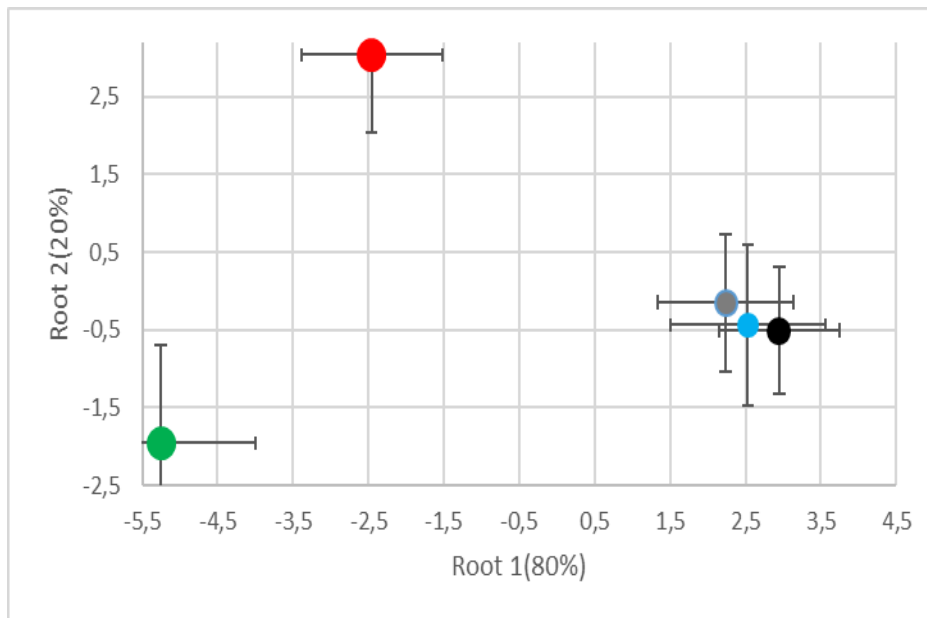


Рис. 66. Середні величини ($M \pm SE$) нейроендокринно-імуних коренів **інтактних** щурів-самців, напоюваних **щоденною водою**, водою **Нафтуся**, тих, що отримували аплікації **озокериту**, а також **озокерит і Нафтусю**

Оскільки щурів контрольної групи навантажували через трубку тією ж водою, яку споживали інтактні *ad libitum*, і додатково тримали протягом 30 хвилин у тісній камері, то виявлені зміни, очевидно, є проявами хронічного аверсивного стресу.

Зміщення вздовж осі першого кореня центроїда кластера контрольних тварин відносно центроїда інтактних тварин відображає стрес-індуковане підвищення рівнів параметрів, які прямо пов'язані з коренем, і, відповідно, зниження рівнів параметрів, пов'язаних з коренем зворотно.

Подальший зсув центроїда щурів, які зазнали впливу бальнеофакторів, і більш виражений, ніж у контролі (5,0 од. проти 2,8 од.), відображає посилення як стимулювального, так і гамувального впливів стресу на ці параметри. Оскільки аверсія була подібною, виявлені зміни параметрів, ймовірно, можна віднести на рахунок органічних речовин загалом і агоністів арилгідрокарбонових рецепторів зокрема.

Вимальовується наступна картина. Спричинені стресом підвищення симпатичного тону (АМо) і рівня циркулюючих катехоламінів і/або глюкагону

(Moda як інверсний маркер) та зниження тонуусу вагуса (MxDMn) і зменшення розміру гломерулярної зони кори наднирників супроводжуються підвищенням вмісту в тимусі, селезінці і крові макрофагів/моноцитів і інтенсивності фагоцитозу ними Staph. aureus при незначному зниженні активності фагоцитозу. Разом з цим, зменшується вміст в тимусі лімфоцитів, в селезінці - лімфобластів і мікрофагів/нейтрофілів, в крові - теофілінрезистентних Т-лімфоцитів в поєднанні з підвищенням вмісту 0-лімфоцитів. Останнє можна інтерпретувати як підвищення вмісту NK лімфоцитів, доля яких серед останніх біля 1/3, і/або як зменшення експресії лімфоцитами CD3 і CD4 рецепторів. Додаткове до адверсивних факторів пред'явлення організму органічних речовин з боку як слизової кишківника, так і шкіри посилює перелічені нейро-ендокринні і імунні прояви хронічного стресу.

Натомість вплив хронічного стресу на іншу констеляцію параметрів нейроендокринно-імунного комплексу, інформація про які сконденсована у другому корені, бальнеофакторами мінімізується, зводиться нанівець або навіть реверсується. Кількісно це виражається зменшенням зсуву центроїда другого кореня від 5,0 од. до 3,4 од.

Гальмівна регуляція (downregulation) здійснюється стосовно стрес-індукованого потовщення ретикулярної і фасцикулярної зон кори наднирників та їх маси, рівнів в плазмі кортикостерону і тестостерону – з одного боку, та маси тимуса і вмісту в ньому тілець Гассалія і епітеліоцитів, а також фагоцитарної активності нейтрофілів крові – з іншого.

Стимулююча регуляція (upregulation) здійснюється по відношенню до мінералокортикоїдної активності і мозкової зони наднирників - з одного боку, і до вмісту ретикулоцитів в селезінці і тимусі, ендотеліоцитів в останньому, паличкоядерних нейтрофілів і NK-лімфоцитів в крові, а також бластної трансформації Т-лімфоцитів - з іншого боку.

Обчислення центроїдів окремо для груп щурів, котрі отримували воду Нафтуса, аплікації озокериту чи обидва бальнеофактори, показало цілковиту відсутність відмінностей. Отже, модулюючий вплив на перелічені параметри нейроендокринно-імунного комплексу Нафтусі і озокериту, а також їх комбінації, практично рівноцінний.

Однак необхідно зауважити, що в даному експерименті увага була зосереджена лише на тих параметрах, реакції яких однакові як на воду Нафтуса, так і на озокерит. Це аж ніяк не виключає наявності іншої констеляції параметрів, ефекти на які Нафтусі і озокериту, а також їх поєднання суттєво відмінні, причому як у щурів, так і у людей [Івасівка С.В. та ін., 2008; Рорувч А.І., 2018; 2019].

На завершення проаналізовано канонічну кореляцію між згаданими нейро-ендокринними і імунними параметрами. Розміщення сетів по осі абсцис (аргумент) і ординат (функція) цілком умовне, тому що нервова, ендокринна і імунна системи *рівноцінно взаємодіють* між собою через нейротрансмітери, гормони і цитокіни, джерелами яких є одночасно нейрони, ендокриноцити і імуноцити.

Таблиця 16. Факторні навантаження на нейро-ендокринний (лівий сет) і імунний (правий сет) канонічні корені щурів-самців

Left set	R
AMo HRV as Sympathetic tone, %	0,924
1/Mode HRV as Circulating Catecholamines, msec	0,698
(Nap/Kp) ^{0.5} as Mineralocorticoid Activity	0,371
Corticosterone, nM/L	0,193
MxDMn HRV as Vagal Tone, msec	-0,866
Adrenals Mass Index, mg/100g Body Mass	-0,355
Glomerular Zone of Adrenal Cortex, μM	-0,301
Fascicular Zone of Adrenal Cortex, μM	-0,246
Reticular Zone Adrenal Cortex, μM	-0,184
Right set	R
Macrophages of Spleen, %	0,864
Hassal's corpuscles of Thymus, %	0,273
Endotheliocytes of Thymus, %	0,271
Rod-shaped Neutrophils of Blood, %	0,257
Theophylline-resistant T-Lymphocytes, %	0,248
Reticulocytes of Spleen, %	0,196
Epitheliocytes of Thymus, %	0,194
Macrophages of Thymus, %	0,185
NK-Lymphocytes of Blood, %	0,172
0-Lymphocytes of Blood, %	-0,446
Microphages of Spleen, %	-0,406
Phagocytic Index of Monocytes of Blood, %	-0,350
Reticulocytes of Thymus, %	-0,217
Lymphocytes of Thymus, %	-0,192
Microbial Count Monocytes of Blood, Bac/Phag	-0,135

R=0,973; R²=0,948; $\chi^2_{(209)}=285$; p=0,0004; Λ Prime=0,0002

Рис. 67. Точковий графік канонічної кореляції між нейроендокринними (вісь X) та імунними (вісь Y) параметрами щурів-самців

Отримані результати, взяті разом з існуючими уявленнями про нейро-ендокринно-імунні взаємодії, дають нам підстави для наступних спекуляцій. При окремому чи комбінованому застосуванні бальнеофакторів присутні в їх складі агоністи Ah-рецепторів активують, ймовірно, експресуючі ці рецептори макрофаги лімфоїдної тканини, асоційованої з кишківником (GALT) і/або шкірою (SALT). Макрофаги, своєю чергою, виділяють цитокіни, які збуджують хеморецептори як афферентних волокон вагуса слизової кишківника, так і соматичних нервів шкіри, по яких імпульси досягають структур ЦНС, відповідальних за регуляцію імунітету і адаптаційних гормонів. Цитокіни можуть досягати ЦНС також через кров. Разом з тим, макрофаги виділяють гормони, зокрема CRH і АСТН, які чинять як імунотропні, так і нейротропні ефекти.

З метою перевірки гіпотези, що вплив БАВН на організм здійснюється шляхом подразнення нервових закінчень, було проведено спеціальне спостереження за двома групами пацієнтів обох статей. Одна з них впродовж 7 днів вживала БАВН (3 мл/кг тричі денно), а друга впродовж 4 днів піддавалась транскутанній півгодинній електростимуляції приладом “VEB-1” (патентовласник Бабелюк В.Є).

Застосована в попередніх спостереженнях батарея тестів була доповнена біофізичними параметрами шкіри, зареєстрованими методами електро-акупунктури і газорозрядної візуалізації (біоелектрофотоніки). Підставою для реєстрації цих біофізичних параметрів стали отримані нами раніше дані про їх тісні кореляційні зв'язки з параметрами нейроендокринно-імунного комплексу [Babelyuk V.E., Porovych I.L. et al., 2023].

Методом дискримінантного аналізу інформаційного поля до і після курсу подразників виявлено 26 параметрів, спільних для ефектів БАВН і транскутанної електростимуляції (табл. 17). Інформація про параметри сконденсована в парі канонічних коренів.

Регулюючий (каузальний) корінь отримує позитивні факторні навантаження від генеруючих δ -ритм структур, спроектованих на локуси Fr2, Fr1 і F3, VLF діапазон ВСР як маркер субкортикальних симпатичних впливів, індекс стресу Баєвського як маркер симпатичного тону, а також 1/Mode як маркер рівня циркулюючих катехоламінів. Інверсними компонентами факторної структури каузального кореня є, передовсім, ентропія ЕЕГ в локусі F8, а також генеруючі θ -, α - та β -ритми нейронні структури, які проектується на локуси Fr2, F7 та T6 відповідно, разом із двома ВРС-маркерами вагального тону.

У факторну структуру кореня регульованих (залежних) змінних програмою включено тестостерон (як фактичний, так і стандартизований за статтю та віком) і кортизол разом із 10 імунними, 2 гемодинамічними, 3 метаболічними, а також 3 біоелектрофотонічними змінними. Форма і симетрія газорозрядного зображення, як чисто біофізичні параметри, не потребують особливих коментарів, на відміну від змодельованої за параметрами світіння пальців рук *віртуальної* енергії першої

чакри, котра за канонами Аюрведи пов'язана якраз із наднирниками [цит. за Chase C.R., 2018], які водночас є джерелом тестостерону у жінок, чи яйцями [цит. за Пучко Л.Г., 2004].

Таблиця 17. Факторна структура канонічного кореня, в якому сконденсована інформація про спільні зміни параметрів під впливом електростимуляції чи бальнеотерапії

<i>EEG/HRV variables</i>	R
1/Mode HRV	0,495
Fp2-δ PSDa	0,445
F3-δ PSDa	0,434
Fp1-δ PSDa	0,416
Ln Baevskiy's Stress Index	0,231
Baevskiy's Stress Index	0,084
PSD VLF band	0,076
F8 PSD Entropy	-0,511
TNN HRV	-0,508
Fp2-θ PSDr	-0,316
F7-α PSDr	-0,185
SDNN HRV	-0,137
RMSSD HRV	-0,129
T6-β PSDr	-0,163
<i>Endocrine, Immune, Metabolic, Hemo-dynamics, Bioelectrophotonics variables</i>	R
Immunoglobulins A	0,468
Kerdoo's Vegetative Index	0,326
Testosterone standardized by sex&age	0,320
Shape Coefficient GDI Right (f)	0,297
Killing Index vs Staph. aureus	0,293
Popovych's Adaptation Index-2	0,282
Interleukin-1	0,220
Microbial Count vs E. coli	0,220
Blood Pressure Diastolic-3	0,195
Testosterone actual	0,185
Bactericidity vs Staph. aureus	0,180
Circulating Immune Complexes	0,159
Bactericidity vs E. coli	0,140
Microbial Count vs Staph. aureus	0,107
HDLP Cholesterol	0,055
CD3⁺CD8⁺ T-cytolytic Lymphocytes	-0,289
C-reactive Protein	-0,255
Symmetry GDI (f)	-0,104
Cortisol	-0,074
Chakra 1 Energy (f)	-0,038
CD3⁺CD25⁺ T-regulatory Lymphocytes	-0,034

Сумарні адаптогенні зміни активності кіркових, підкіркових і стовбурових структур визначають сумарні зміни ендокринних, гемодинамічних, метаболічних, імунних та біоелектрофотонічних показників на 83,5 % (рис. 68).

$R=0,914$; $R^2=0,835$; $\chi^2_{(308)}=357$; $p=0,028$; $\Delta \text{Prime}<10^{-4}$

Рис. 68. Точкова діаграма канонічної кореляції між змінами EEG/BCP (X-лінія) і ендокринними, імунними, метаболічними, гемодинамічними та ГРВ (Y-лінія) показниками

Як бачимо, реакція як на електростимуляцію, так і на вживання води Нафтуса має місце у всіх без винятку учасників, хоча вираженість реакції має значні індивідуальні відмінності (рис. 69), що є цілком закономірним. Зменшення рівня кореня відображає зростання рівнів 13 змінних, пов'язаних з коренем обернено, і зниження рівнів 7 змінних, пов'язаних з ним прямо (табл. 18).

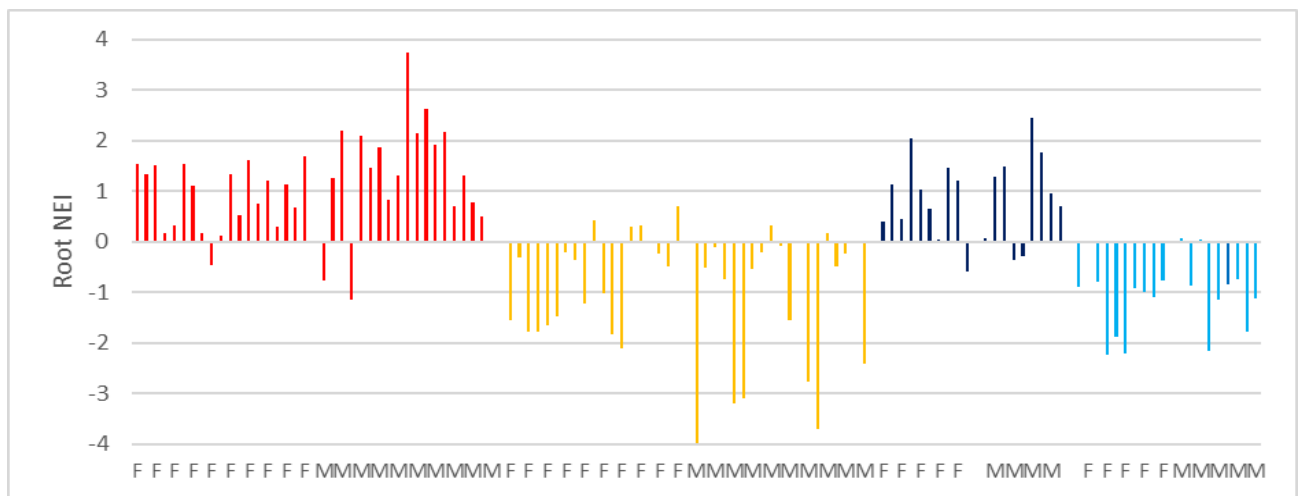


Рис. 69. Індивідуальні значення коренів жінок (F) і чоловіків (M) до та після курсу **черезшкірної електростимуляції** та **пиття води Нафтуса**

Не виявлено суттєвих відмінностей ні за природою адаптогену, ні за статтю (рис. 69 і 70).

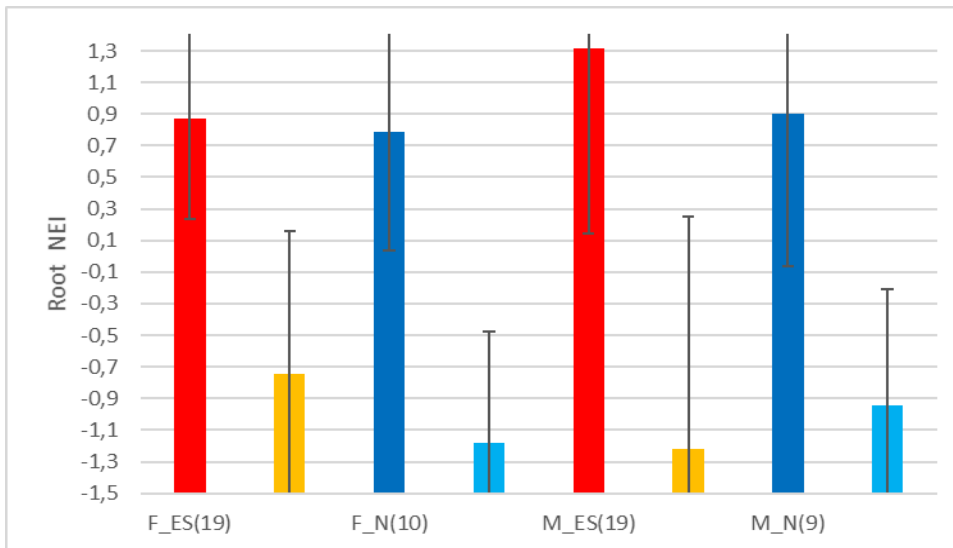


Рис. 70. Середні значення (Mean±SD) коренів жінок (F) і чоловіків (M) до та після курсу **черезшкірної електростимуляції** (ES) та **пиття води Нафтуса** (N)

Для повноти картини слід врахувати й інші спільні ефекти адаптогенів (рис. 71 і табл. 18), які не були включені програмою у дискримінантну модель, мабуть, через надмірність і/або дублювання інформації. До речі, новоявлена в таблиці друга чакра пов'язана з яїчками/яйниками [цит. за Chase C.R., 2018] або наднирниками і яйниками [цит. за Пучко Л.Г., 2004].

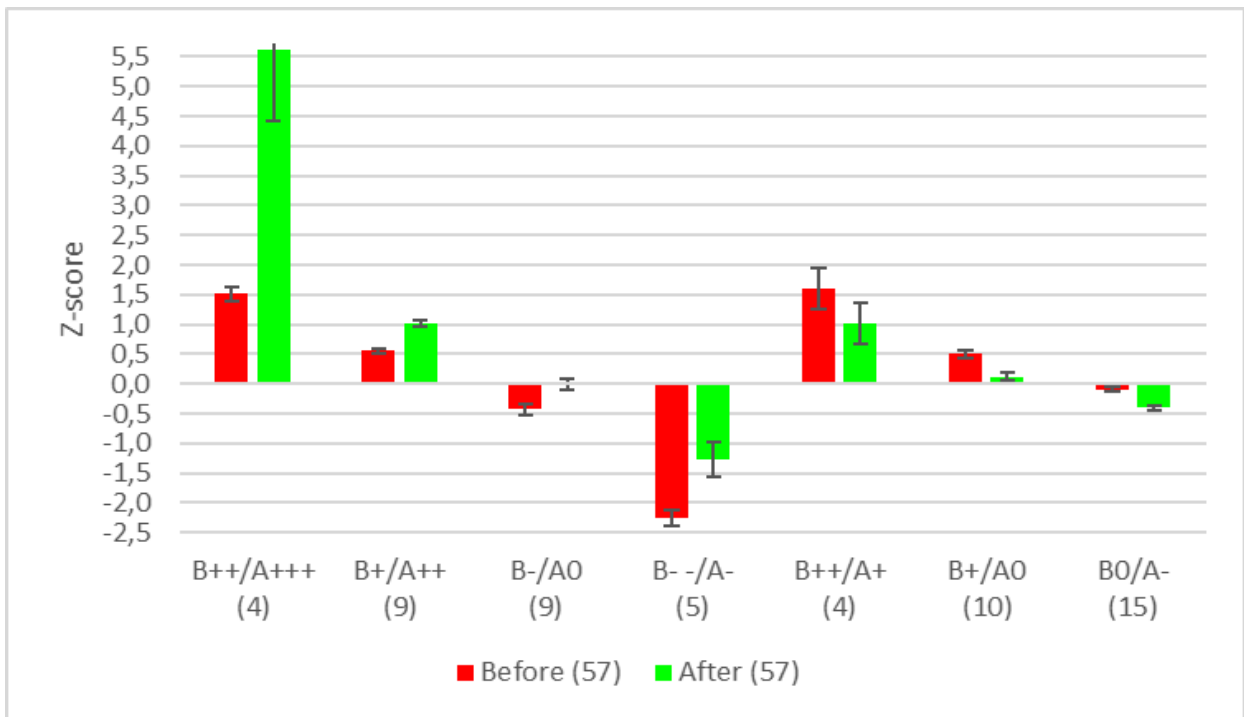


Рис. 71. Кластери модулюючих ефектів ($Z \pm SE$) адаптогенів. У дужках вказано кількість змінних у кластері

Таблиця 18. Кластери ефектів адаптогенів як різниць між рівнями ($Z \pm SE$) після і до втручання

Clusters and Variables	R	Before (57)	After (57)	Effect (57)
B+/A+++				
F3-δ PSDa	-0,146	+1,44 $\pm$ 0,42	+3,97 $\pm$ 1,56	+2,53 $\pm$ 1,34
F8-δ PSDa		+1,53 $\pm$ 0,45	+9,14 $\pm$ 3,24	+7,62 $\pm$ 3,11
Fp2-δ PSDa		+1,26 $\pm$ 0,39	+4,39 $\pm$ 1,70	+3,13 $\pm$ 1,56
Fp1-δ PSDa		+1,81 $\pm$ 0,60	+4,95 $\pm$ 1,83	+3,14 $\pm$ 1,59
B+/A++				
O2-δ PSDr	-0,152	+0,42 $\pm$ 0,17	+0,84 $\pm$ 0,20	+0,42 $\pm$ 0,17
CD3⁺CD25⁺ T-regulatory Lym	-0,193	+0,40 $\pm$ 0,13	+0,90 $\pm$ 0,20	+0,51 $\pm$ 0,19
Microbial Count vs E. coli	-0,220	+0,61 $\pm$ 0,13	+1,01 $\pm$ 0,12	+0,40 $\pm$ 0,17
P4-δ PSDr		+0,47 $\pm$ 0,17	+0,82 $\pm$ 0,20	+0,34 $\pm$ 0,17
1/Mode HRV		+0,68 $\pm$ 0,18	+1,16 $\pm$ 0,20	+0,47 $\pm$ 0,17
Heart Rate		+0,65 $\pm$ 0,18	+1,06 $\pm$ 0,18	+0,40 $\pm$ 0,14
Baevskiy's Stress Index raw		+0,50 $\pm$ 0,33	+1,18 $\pm$ 0,45	+0,69 $\pm$ 0,44
Calcitonin at Female		+1,11 $\pm$ 0,34	+1,94 $\pm$ 0,56	+0,83 $\pm$ 0,60
Elektrokinetic Index		+0,42 $\pm$ 0,13	+0,53 $\pm$ 0,13	+0,11 $\pm$ 0,03
B-/A0				
F7-α PSDr	-0,135	-0,45 $\pm$ 0,13	-0,17 $\pm$ 0,14	+0,29 $\pm$ 0,12
Frequency-β	-0,166	-0,18 $\pm$ 0,09	+0,12 $\pm$ 0,14	+0,30 $\pm$ 0,16
Kerdoo's Vegetative Index	-0,139	-0,08 $\pm$ 0,12	+0,21 $\pm$ 0,14	+0,29 $\pm$ 0,16
Cortisol at all	-0,111	-0,72 $\pm$ 0,13	-0,49 $\pm$ 0,15	+0,24 $\pm$ 0,14
Cortisol at Female		-0,85 $\pm$ 0,10	-0,32 $\pm$ 0,23	+0,53 $\pm$ 0,21
Cortisol at Male		-0,59 $\pm$ 0,24	-0,66 $\pm$ 0,19	-0,07 $\pm$ 0,17
Ln Baevskiy's Stress Index		-0,40 $\pm$ 0,43	+0,52 $\pm$ 0,43	+0,92 $\pm$ 0,37
Shape Coefficient GDI Right (f)		-0,23 $\pm$ 0,12	+0,06 $\pm$ 0,13	+0,29 $\pm$ 0,14
CD3⁺CD8⁺ T-cytolytic Lymph		-0,80 $\pm$ 0,19	-0,20 $\pm$ 0,27	+0,60 $\pm$ 0,26
Microbial Count vs St. aureus	-0,225	-0,32 $\pm$ 0,10	+0,07 $\pm$ 0,13	+0,39 $\pm$ 0,13
CIC	-0,231	-0,69 $\pm$ 0,11	-0,26 $\pm$ 0,13	+0,43 $\pm$ 0,13
B- -/A-				
Bactericidity vs E. coli	-0,303	-2,27 $\pm$ 0,36	-0,63 $\pm$ 0,34	+1,64 $\pm$ 0,39
Bactericidity vs Staph. aureus	-0,287	-2,16 $\pm$ 0,35	-0,62 $\pm$ 0,36	+1,54 $\pm$ 0,42
Killing Index vs Staph. aureus	-0,401	-2,20 $\pm$ 0,12	-1,42 $\pm$ 0,14	+0,79 $\pm$ 0,20
Killing Index vs E. coli		-2,74 $\pm$ 0,09	-2,09 $\pm$ 0,10	+0,65 $\pm$ 0,12
Popovych's Adaptation Index-2		-1,95 $\pm$ 0,13	-1,62 $\pm$ 0,15	+0,32 $\pm$ 0,16
B++/A+				
PSD LF band		+1,28 $\pm$ 0,44	+0,34 $\pm$ 0,26	-0,94 $\pm$ 0,37
Testosterone at Female		+1,60 $\pm$ 0,55	+1,15 $\pm$ 0,53	-0,45 $\pm$ 0,24
AP MC (AVL) Right EC		+2,61 $\pm$ 0,44	+1,99 $\pm$ 0,23	-0,63 $\pm$ 0,41
IgM		+1,15 $\pm$ 0,17	+0,76 $\pm$ 0,18	-0,39 $\pm$ 0,22
B+/A0				
Asymmetry-θ	0,158	+0,33 $\pm$ 0,16	-0,02 $\pm$ 0,13	-0,35 $\pm$ 0,18
Interleukin-1	0,122	+0,62 $\pm$ 0,19	+0,20 $\pm$ 0,26	-0,42 $\pm$ 0,27
IgA	0,071	+0,29 $\pm$ 0,23	+0,04 $\pm$ 0,22	-0,24 $\pm$ 0,14
Symmetry GDI (f)		+0,24 $\pm$ 0,11	-0,22 $\pm$ 0,17	-0,46 $\pm$ 0,19
Chakra 2 Asymmetry (f)		+0,32 $\pm$ 0,10	-0,10 $\pm$ 0,12	-0,42 $\pm$ 0,16
Chakra 1 Energy (f)		+0,47 $\pm$ 0,12	+0,33 $\pm$ 0,12	-0,13 $\pm$ 0,05
C-reactive Protein		+0,73 $\pm$ 0,19	+0,48 $\pm$ 0,26	-0,26 $\pm$ 0,06
BP diastolic-3		+0,84 $\pm$ 0,36	+0,03 $\pm$ 0,36	-0,81 $\pm$ 0,33
HDLP Cholesterol		+0,50 $\pm$ 0,13	+0,28 $\pm$ 0,11	-0,22 $\pm$ 0,07
Bilirubin direct		+0,65 $\pm$ 0,16	+0,20 $\pm$ 0,14	-0,45 $\pm$ 0,13
B0/A-				
F8 PSD Entropy	0,164	-0,14 $\pm$ 0,15	-0,59 $\pm$ 0,21	-0,46 $\pm$ 0,21
Fp2-θ PSDr	0,160	+0,05 $\pm$ 0,12	-0,21 $\pm$ 0,09	-0,26 $\pm$ 0,12

AP MC (AVL) EC Laterality Ind	0,166	+0,13±0,10	-0,14±0,12	-0,28±0,16
Pd3/Pd1 Ratio	0,145	+0,15±0,08	-0,08±0,12	-0,23±0,14
P4-β PSDr		-0,06±0,14	-0,40±0,10	-0,34±0,12
T6-β PSDr		-0,26±0,14	-0,50±0,11	-0,25±0,12
O2-β PSDr		-0,11±0,13	-0,44±0,11	-0,33±0,13
PSD VLF band		-0,14±0,18	-0,58±0,13	-0,45±0,15
PSD HF band		-0,18±0,22	-0,42±0,19	-0,24±0,12
RMSSD HRV		-0,23±0,19	-0,50±0,13	-0,27±0,11
SDNN HRV		-0,26±0,09	-0,47±0,07	-0,21±0,07
pNN₅₀ HRV		-0,27±0,23	-0,61±0,14	-0,34±0,14
TNN HRV		+0,16±0,23	-0,23±0,22	-0,40±0,17
Triiodothyronine		-0,19±0,23	-0,46±0,23	-0,27±0,19
LDLP Cholesterol		-0,12±0,13	-0,34±0,10	-0,22±0,09

Викладене підтримує припущення, що БАВН є подразником афферентних волокон блукаючого нерва, які іннервують слизову травного тракту, звідки нервові імпульси поступають до регуляторних центрів ЦНС, які водночас є кінцевим пунктом імпульсації і від нервових закінчень шкіри при їх подразненні слабким електричним струмом, а також озокеритом чи мінеральною водою для купелю.

З метою з'ясування ролей органічних речовин, мікроелементів і електролітів води у модуляції нейроендокринно-імунного комплексу проведено експеримент на щурах-самках, навантажуваних впродовж тижня прісною водою, БАВН, мінеральними водами Софія (Трускавець) і Герца (Буковина), а також штучним сольовим аналогом останньої, що дало діапазон концентрації Corg 0÷34 мг/л, Norg 0÷0,8 мг/л, H₃BO₃ 0÷43 мг/л, H₂SiO₃ 0÷9,9 мг/л, Br⁻ 0÷21,1 мг/л, J⁻ 0÷6,6 мг/л, F⁻ 0÷0,95 мг/л, HCO₃⁻ 2,9÷8,2 мМ/л, Ca²⁺ 2,9÷5,3 мМ/л, Mg²⁺ 0,5÷4,3 мМ/л, SO₄²⁻ 0,1÷13,1 мМ/л, Cl⁻ 1÷205 мМ/л, Na⁺ 0,5÷197 мМ/л, K⁺ 0,3÷0,4 мМ/л.

Хімічний канонічний корінь репрезентує максимальною мірою Norg, натомість Corg значно меншою мірою і інверсно (табл. 19). Ендокринний корінь відображує стимулюючий вплив Norg на рівень в плазмі трийодтироніну (r=0,45) і ситуативну (вранішню) мінералокортикоїдну активність (r=0,27), натомість гальмівний (r=-0,22) вплив на базальну мінералокортикоїдну активність (оцінену за товщиною гломерулярної зони кори наднирників), а також на паратироїдну активність, як ранкову (r=-0,21), так і середньодобову (r=-0,20).

Таблиця 19. Факторна структура канонічної кореляції між коренями, які репрезентують вміст в рідинах органічного азоту і вуглецю та нейроендокринні параметри

Chemic factors	R
Nitrogen Organic, mg/L	,926
Carbon Organic, mg/L	-,490
Endocrine parameters	R
Triiodothyronine, nM/L	,834
(Nap/Kp) ^{0,5} as Mineralocorticoid Activity	,335
Glomerular Zone of Adrenal Cortex, μM	-,389
(Cap/Pp) ^{0,5} as Parathyroid Activity	-,351
(Cap•Pu/Pp•Cau) ^{0,25} as Parathyroid Activity	-,307
Testosterone, nM/L	,213

Corg чинить гальмівний вплив на рівень в плазмі тестостерону ($r=-0,25$), натомість стимулюючий на базальну мінералокортикоїдну активність ($r=0,19$).

Взяті разом, обидва маркери органічних речовин детермінують ендокринний статус на 39% (рис. 72).

$R=0,626$; $R^2=0,391$; $\chi^2_{(12)}=26$; $p=0,011$; $\Delta \text{Prime}=0,544$

Рис. 72. Канонічна кореляція між вмістом в рідинах органічного азоту і вуглецю (вісь X) та ендокринними параметрами навантажуваними ними щурів (вісь Y)

Імунний корінь представлений параметрами, які підлеглі **активуючому** (NK- і В-лімфоцити, ПЯН, інтенсивність фагоцитозу моноцитів, маса селезінки і ентропія спленоцитограми) чи **супресорному** (0-лімфоцити крові, ендотеліоцити тимуса) впливу органічного азоту та **активуючому** (інтенсивність фагоцитозу нейтрофілів) чи **супресорному** (ретикулоцити і фібробласти селезінки) впливу органічного вуглецю (табл. 20).

Таблиця 20. Факторна структура канонічної кореляції між коренями, які репрезентують вміст в рідинах органічного азоту і вуглецю та параметри імунітету

<i>Chemic factors</i>	R
Nitrogen Organic (mg/L)	,876
Carbon Organic (mg/L)	-,588
<i>Immune parameters</i>	R
Natural Killer Lymphocytes, %	,583
Microbian Count of Monocytes, B/Ph	,441
B-Lymphocytes, %	,314
Stub Neutrophils of Blood, %	,292
Entropy of Splenocytogram	,249
Spleen Mass Index, mg/100 g BM	,163
0-Lymphocytes, %	-,351
Endotheliocytes of Thymus, %	-,296
Microbian Count of Neutrophils, B/Ph	-,691
Reticulocytes of Spleen, %	,334
Fibroblastes of Spleen, %	,315

Міра детермінації органічними речовинами даної імунної констеляції сягає 77% (рис. 73).

$R=0,878$; $R^2=0,772$; $\chi^2_{(26)}=80$; $p<10^{-6}$; Λ Prime=0,130

Рис. 73. Канонічна кореляція між вмістом в рідинах органічного азоту і вуглецю (вісь X) та параметрами імунітету навантажуваними ними щурів (вісь Y)

Констеляція мікроелементів мінеральних вод детермінує нейроендокринну систему на 59% (табл. 21 і рис. 74), а імунну – на 84% (табл. 22 і рис. 75).

Таблиця 21. Факторна структура канонічної кореляції між коренями, які репрезентують вміст в рідинах мікроелементів та нейроендокринні параметри

<i>Trace elements</i>	R
F ⁻	-,519
H ₂ SiO ₃	-,430
Br ⁻	-,291
H ₃ BO ₃	-,120
J ⁻	-,118
<i>Neuroendocrine parameters</i>	R
Triiodothyronine, nM/L	,697
AMo HRV as Sympathetic Tone, %	-,354
Adrenals Mass Index, %	-,333
(Nap•Ku/Kp•Nau) ^{0,25} as Mineralocorticoid Activity	-,281

R=0,769; R²=0,591; $\chi^2_{(30)}=62$; p<10⁻³; Λ Prime=0,223

Рис. 74. Канонічна кореляція між коренями, які репрезентують вміст в рідинах мікроелементів (вісь X) та нейроендокринні параметри (вісь Y)

Таблиця 22. Факторна структура канонічної кореляції між коренями, які репрезентують вміст в рідинах мікроелементів та імунні параметри **тимусу**, **селезінки** і **крові**

<i>Trace elements</i>	R
H ₂ SiO ₃	-0,737
Br ⁻	-0,689
H ₃ BO ₃	-0,674
J ⁻	-0,672
F ⁻	-0,287
<i>Immune parameters</i>	R
Microbian Count of Neutrophils, B/Ph	-0,674
Segmented Neutrophils of Blood, %	-0,414
Endotheliocytes of Thymus, %	-0,345
0-Lymphocytes, %	-0,321
Leukocytes of Blood, 10⁹/L	-0,284
Lymphoblastes of Thymus, %	-0,201
Natural Killer Lymphocytes, %	0,578
Fibroblastes of Spleen, %	0,361
Reticulocytes of Spleen, %	0,322
B-Lymphocytes, %	0,246
Phagocytic Index of Monocytes, %	0,170

R=0,919; R²=0,844; $\chi^2_{(100)}=133$; p=0,016; Λ Prime=0,020

Рис. 75. Канонічна кореляція між коренями, які репрезентують вміст в рідинах мікроелементів (вісь X) та імунні параметри (вісь Y)

Натомість електролітна детермінація ендокринного статусу виявляється слабкою (33%), при цьому мажорні компоненти більшості мінеральних вод – Na⁺, Cl⁻ і HCO₃⁻ - виявилися поза канонічною моделлю (табл. 23 і рис. 76).

Таблиця 23. Факторна структура канонічної кореляції між коренями, які репрезентують вміст в рідинах електролітів та ендокринні параметри

Electrolytes	R
Ca ²⁺	,943
SO ₄ ²⁻	,934
Mg ²⁺	,781
Endocrine parameters	R
Triiodothyronine, nM/L	,886
Fascicular Zone of Adrenal Cortex, μM	,669
(Nap/Kp) ^{0,5} as Mineralocorticoid Activity	,525
(Cap•Pp) ^{-0,5} as Calcitonin Activity	-,643
Adrenals Mass Index, %	-,188

R=0,577; R²=0,333; $\chi^2_{(15)}=24,5$; p=0,057; Λ Prime=0,561

Рис. 76. Канонічна кореляція між коренями, які репрезентують вміст в рідинах електролітів (вісь X) та ендокринні параметри (вісь Y)

Електролітна детермінація імунітету оцінюється у 66%, при цьому виявлено мінімальний, але значущий вплив бікарбонату (табл. 24 і рис. 77).

Таблиця 24. Факторна структура канонічної кореляції між коренями, які репрезентують вміст в рідинах електролітів та ендокринні параметри

Electrolytes	Root 1
Ca ²⁺	0,937
SO ₄ ²⁻	0,834
Mg ²⁺	0,353
HCO ₃ ⁻	-0,119
Immune parameters	Root 1
0-Lymphocytes, %	0,468
B-Lymphocytes, %	0,451
Stub Neutrophils of Blood, %	0,381
Monocytes of Blood, %	0,378
Microbian Count of Monocytes, B/Ph	0,355
Basophiles of Blood, %	0,341
Natural Killer Lymphocytes, %	0,308
Killing Index of Neutrophils, %	0,178
Microbian Count of Neutrophils, B/Ph	-0,432
Thymus Mass Index, mg/100 g BM	-0,301

Endotheliocytes of Thymus, %	-0,288
Phagocytosis Index of Neutrophils, %	-0,189
Lymphocytes of Spleen, %	0,216

R=0,812; R²=0,659; $\chi^2_{(56)}=87$; p=0,005; Λ Prime=0,110

Рис. 77. Канонічна кореляція між коренями, які репрезентують вміст в рідинах електролітів (вісь X) та імунні параметри (вісь Y)

Якщо накласти отримані дані експериментів і клініко-фізіологічних спостережень на матриці-схеми існуючих на даний час уявлень про агоністи і блокатори рецепторів нейронів, імуноцитів і ендокриноцитів, а також мікробіоту, і взаємодію всіх зі всіма, можна отримати достатньо повну картину механізму дії адаптогенів різної природи.

Принаймі три ефектори адаптогенів – поліфеноли, жирні кислоти і бактерії (разом вони є синбіотик) через відповідні рецептори (Ah, GP40/120, TL/NL) впливають на нейрони ентеральної нервової системи (ENS) і імуноцити асоційованої з кишківником лімфоїдної тканини (GALT), а також на клітини мікробіоти. Вивільнені під цим впливом нейромедіатори і цитокіни, своєю чергою, чинять автокринні і паракринні ефекти на ці ж чи сусідні нейрони і імуноцити, а також на нейрони автономної і центральної нервової систем, досягаючи їх через кров і подразнюючи афферентні термінали n. vagus і n. splanchnicus. Далі, відповідні кортикальні і субкортикальні нервові структури чинять модулюючий вплив як на імуноцити кісткового мозку, тимуса, селезінки, лімфовузлів і знову GALT (а також SALT, BALT, MALT), так і на ендокриноцити принаймі кори наднирників, гонад і щитовидної залози, гормони яких, своєю чергою, впливають на імуноцити. Можливий також прямий вплив поліфенолів і жирних кислот на ендокриноцити і імуноцити крові/лімфи. Клітини мікробіоти під впливом поліфенолів і/або інших органічних речовин, які виступають в якості пребіотиків, починають посилено розмножуватись, внаслідок чого збільшується продукція і

виділення ними жирних кислот і ендогенних агоністів AhR, чим потенціюються ефекти екзогенних відповідників на нейрони, імуніцити і ендокриноцити. Іншим наслідком активації проліферації мікробіоти є посилення її імуномодулюючої дії, а також антимікробної дії проти патогеної мікрофлори і зміцнення бар'єру проти останньої. Наслідком дії адаптогенів є нормалізація або мінімізація порушень стану (чи навіть оптимізація) нейро-ендокринно-імунного комплексу, а кінцевим підсумком – пригнічення чи розрішення хронічного запалення органів травної і сечостатевої систем з поліпшенням чи нормалізацією їх функціонального стану.

Схема Chavan S.S., Pavlov V.A., and Tracey K.J. [2017] ілюструє шляхи передачі інформації від ефекторів адаптогенів до ЦНС (рис. 78).

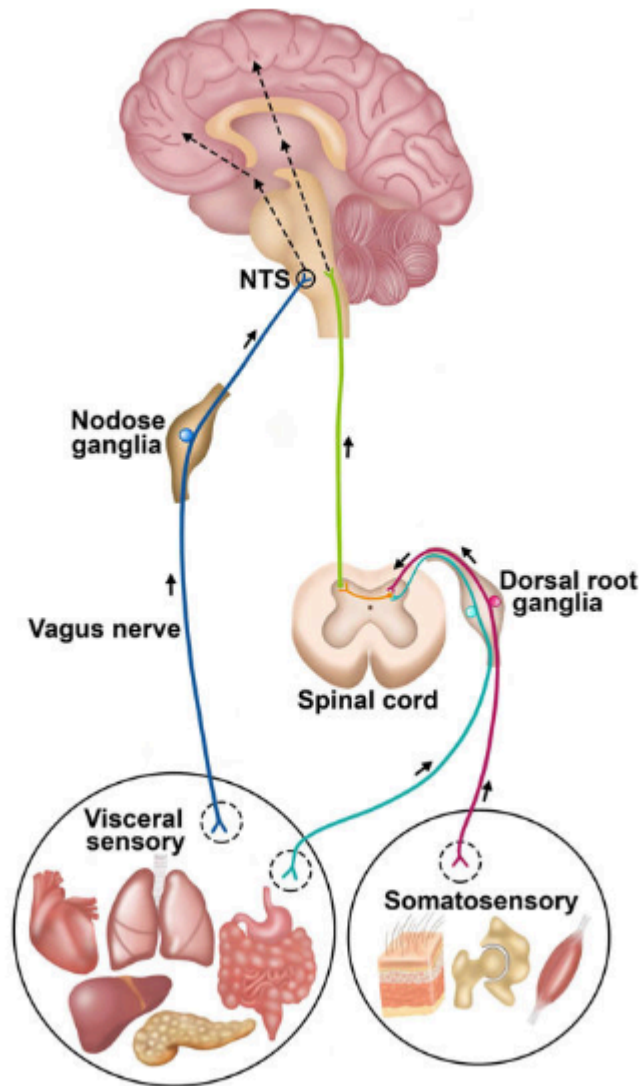


Рис. 78. Анатомія сенсорних нейронів із роллю в нейроімунній взаємодії [Chavan S.S., Pavlov V.A., and Tracey K.J., 2017]

Сенсорні нейрони з клітинними тілами в гангліях дорзального корінця є соматосенсорними та вісцеральними. Соматосенсорні нейрони, що іннервують шкіру, і вісцеральні нейрони, що іннервують шлунково-кишковий тракт, через дорзальний ріг входять в спинний мозок. У спинному мозку центральні аксональні закінчення цих нейронів встановлюють синаптичні контакти з інтернейронами та релейними нейронами, що передають сигнали до стовбура мозку та інших ділянок мозку. Сенсорні нейрони блукаючого нерва беруть початок у вузлових гангліях і іннервують шлунково-кишковий тракт та інші вісцеральні органи. Більшість їхніх центральних аксонів закінчуються в nucleus

tractus solitarius (NTS) з проєкціями на інші ділянки стовбура та переднього мозку. Активність соматосенсорних і вісцеральних нейронів, що передають периферичну інформацію до ЦНС, змінюється при запальних і аутоімунних станах, що впливають на іннервовані ділянки у вісцеральних і соматичних органах і тканинах.

Наступна схема Chavan S.S., Pavlov V.A., and Tracey K.J. [2017] ілюструє шляхи передачі інформації від ЦНС до компонент нейро-ендокринно-імунного комплексу, а також внутрішніх органів (рис. 79).

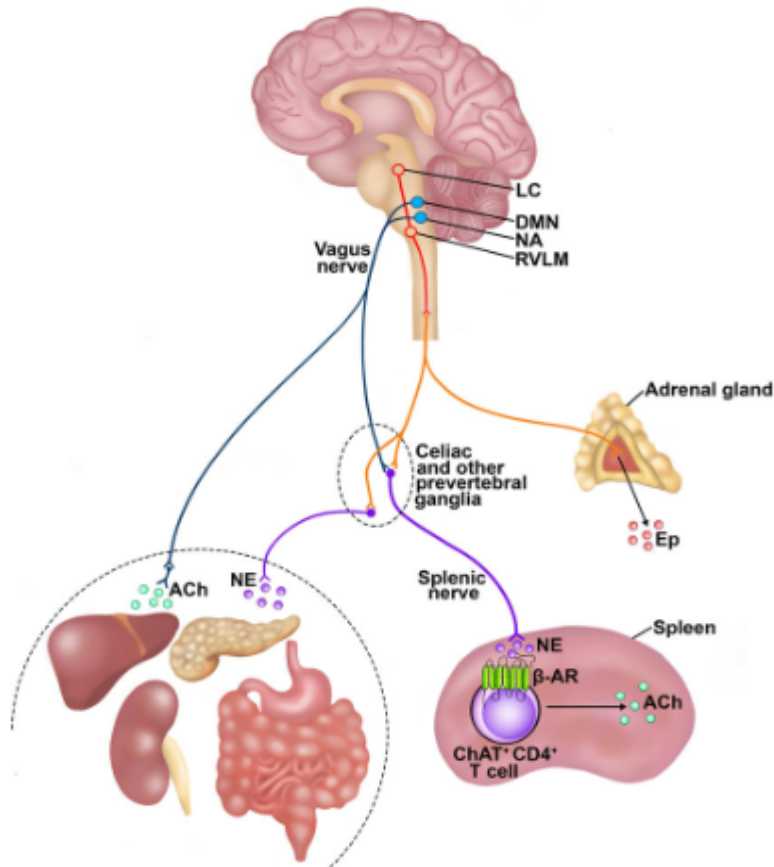


Рис. 79. Анатомія еферентних вегетативних нейронів із роллю в імунній регуляції [Chavan S.S., Pavlov V.A., and Tracey K.J., 2017]

Еферентні нейрони блукаючого нерва беруть свій початок у дорсальному моторному ядрі блукаючого нерва (DMN), а nucleus ambiguus (NA) — у довгастому мозку стовбура мозку. Ці прегангліонарні холінергічні нейрони дають проєкції на вісцеральні органи в грудній і черевній порожнинах, зокрема шлунково-кишковий тракт. Вони взаємодіють з постгангліонарними вагусними нейронами поблизу або всередині іннервованих органів, і ці нейрони виділяють переважно ацетилхолін. Прегангліонарні нейрони блукаючого нерва також закінчуються в черевних гангліях і верхньому брижовому ганглії, де бере початок селезінковий нерв. Катехоламінергічні нейрони селезінкового нерва вивільняють норадреналін (NE) у селезінці. NE взаємодіє з β_2 -адренергічними рецепторами холінацетилтрансферази (ChAT)⁺CD4⁺ T-клітин і викликає вивільнення ацетилхоліну. Locus coeruleus (LC) і rostroventrolateral medulla (RVLM) є областями мозку, пов'язаними з симпатичним контролем. RVLM дає низхідні проєкції симпатичних нейронів спинного мозку. Симпатичні прегангліонарні (холінергічні) волокна проєктуються до паравертебральних (не показано) і превертебральних гангліїв, включаючи черевні ганглії. Постгангліонарні волокна вивільняють переважно норадреналін (NE) в іннервованих вісцеральних органах. Постгангліонарні волокна з перивертебральних гангліїв іннервують вісцеральні органи, зокрема шлунково-кишковий тракт. Симпатичні прегангліонарні волокна також іннервують мозкову речовину надниркових залоз і стимулюють секрецію адреналіну (Ep) з хромафінних клітин.

Для візуалізації наших уявлень про можливі шляхи впливу органічних речовин та автохтонної мікрофлори води Нафтуса на нейроендокринно-імунний комплекс скористаємось чудовий оглядом Yoo B.B. & Mazmanian S.K. [2017] та їх

рис. 80-82. Автори висвітлюють нові літературні дані про те, що ЕНС має важливе значення для індукованих мікробами імунних реакцій у кишечнику. Близькість ЕНС до імунної системи та її взаємодія із зовнішнім середовищем свідчать про те, що нові парадигми функціонування нервової системи чекають відкриття. ЕНС відчуває та реагує на динамічну екосистему шлунково-кишкового тракту, перетворюючи хімічні сигнали з навколишнього середовища в нейронні імпульси, які поширюються по всьому кишечнику та в інші органи тіла, включаючи ЦНС.

Рецептори на кишкових нейронах опосередковують важливі функції ШКТ. Хеморецептори реагують на різні хімічні подразники в просвіті, такі як рН, осмолярність і поживні речовини, включаючи компоненти мінеральної води, особливо органічні речовини як агоністи AhR, а також жирні кислоти як агоністи GP рецепторів.

Зовнішні, симпатичні та парасимпатичні нервові волокна входять у шлунково-кишковий тракт через брижу і можуть поширюватися через усі шари кишкової тканини. Мієнериальне та підслизове сплетення утворюють щільну нервову мережу, яка іннервує шлунково-кишковий тракт по всій довжині та глибині. Різні імунні клітини розташовані в м'язовій оболонці, але також у великій кількості у власній пластинці, особливо в пейєрових бляшках і лімфоїдних фолікулах. Ці імунні клітини також знаходяться в безпосередній близькості до нейронів і глії.

Серед клітин, з якими взаємодіють мікроби, нас найбільше цікавлять ентероендокринні клітини (ЕЕС). ЕЕС виробляють різноманітні модуляторні нейроендокринні молекули. Ці клітини зазвичай називають "смаковими" клітинами кишківника, оскільки вони відомі своєю хемосенсацією та продукцією молекул, які контролюють аспекти функцій травної системи, такі як шлункова та підшлункова секреція, холекінетика тощо. Вплив БАВН на ГЕПЕС був предметом нашого найпершого дослідження (рис. 1).

Зовнішні нерви, внутрішні нейрони та кишкові гліальні клітини знаходяться в безпосередній близькості один до одного та до імунних клітин шлунково-кишкового тракту (рис. 82). Таким чином, молекули, які виробляє одна клітина, можуть впливати на іншу клітину, враховуючи, що остання експресує рецептор для розпізнавання молекули. Згідно з цими параметрами, теоретично взаємодія між нейронами/глією та імунними клітинами є достатньою, і деякі з цих передбачуваних взаємодій представлені тут. На імунні клітини можуть впливати нейротрансмітери та нейропептиди, що виробляються внутрішніми нейронами ЕНС (а також тими, що виробляються зовнішніми нервовими волокнами), а цитокіни, що виробляються імунними клітинами, можуть мати зворотний вплив на нейрони [Yoo B.B. & Mazmanian S.K., 2017].

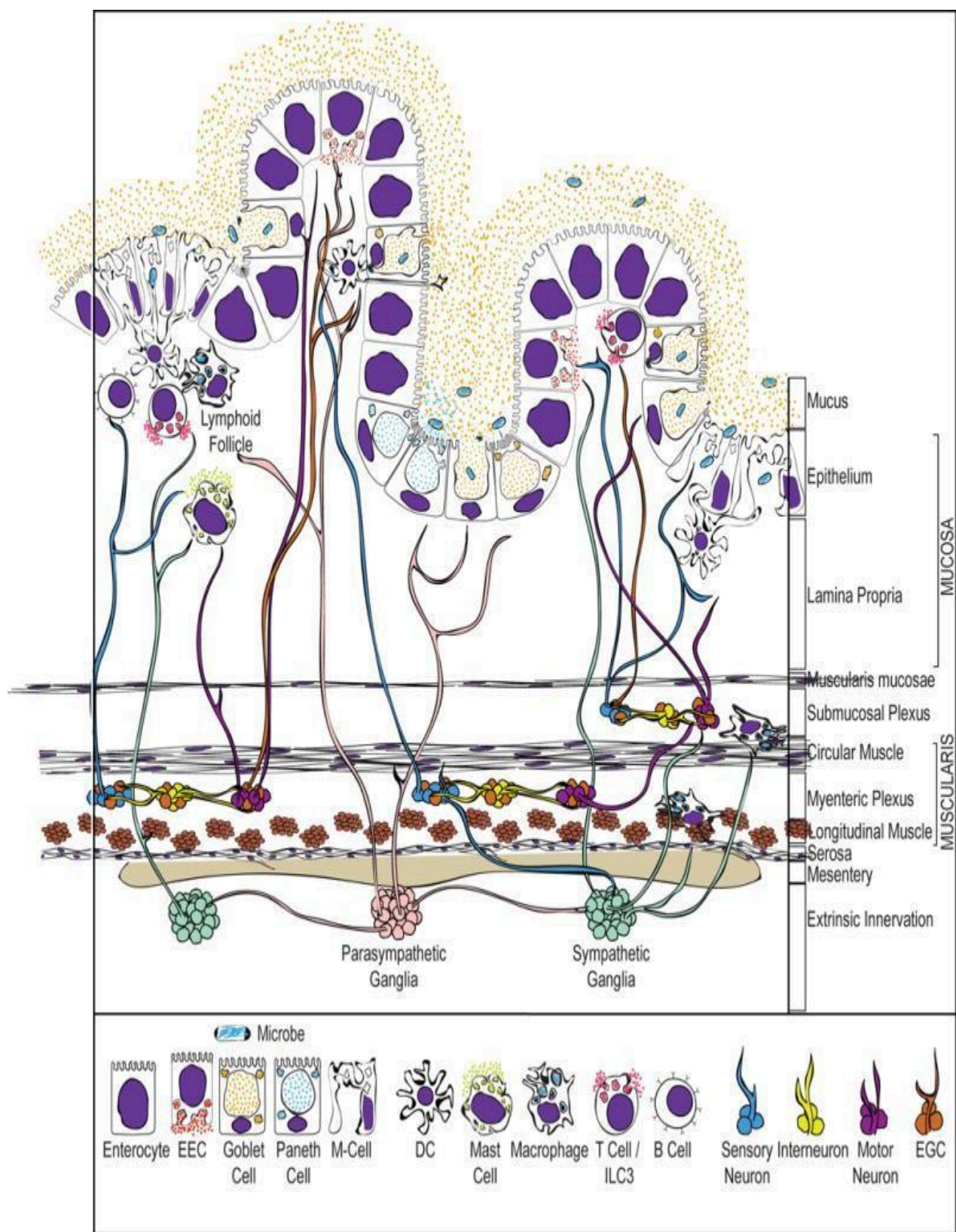


Рис. 80. Анатомія шлунково-кишкового тракту [Yoo B.B. & Mazmanian S.K., 2017]

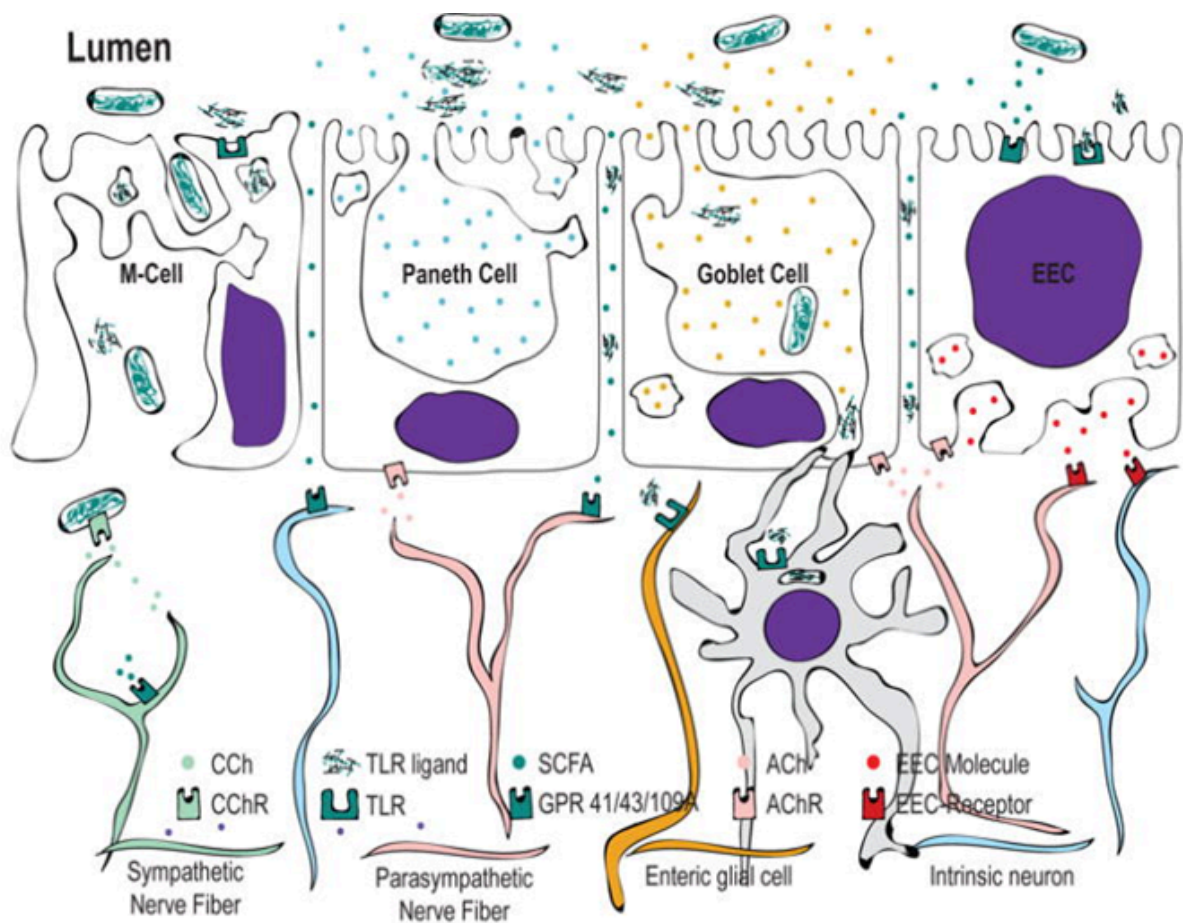


Рис. 81. Взаємодії на інтестинальному епітелії [Yoo B.B. & Mazmanian S.K., 2017]

Кишковий епітелій - це місце, де компоненти просвіту активно або пасивно транспортуються в тканину. Зовнішні нерви та нейрони знаходяться поблизу епітелію, і, таким чином, молекули, які перетинають епітелій, і ті, що секретуються базолатерально, можуть потенційно впливати на їх активність. Мікроби або частини мікробів можуть перетинати епітелій і впливати на інші типи клітин через M-клітини, опосередкований імуноглобуліном транцитоз, асоційовані з келихоподібними клітинами пасажі (GAPs) і через загальну негерметичність епітелію. Дендритні клітини (DCs) і макрофаги можуть фагоцитувати мікробні антигени і виділяти цитокіни, які також можуть впливати на нейрони. Парасимпатичні волокна вивільняють ацетилхолін (ACh) і індукують секрецію внутрішньоклітинних запасів молекул. У келихоподібних клітинах ACh також збільшує швидкість відбору просвіту постійного потоку через GAP. EEC також можуть вивільняти нейроендокринні молекули у відповідь на стимуляцію TLR і коротколанцюговими жирними кислотами (SCFA). Ці молекули, що вивільняються базолатерально, можуть потенційно регулювати активність нейронів. Ентеральні гліальні клітини також можуть виступати в бік епітелію, потенційно дозволяючи мікробам впливати на їхню функцію. Ентеральні нейрони можуть активуватися комменсальними та патогенними бактеріями, а також SCFA, які дифундують через епітелій.

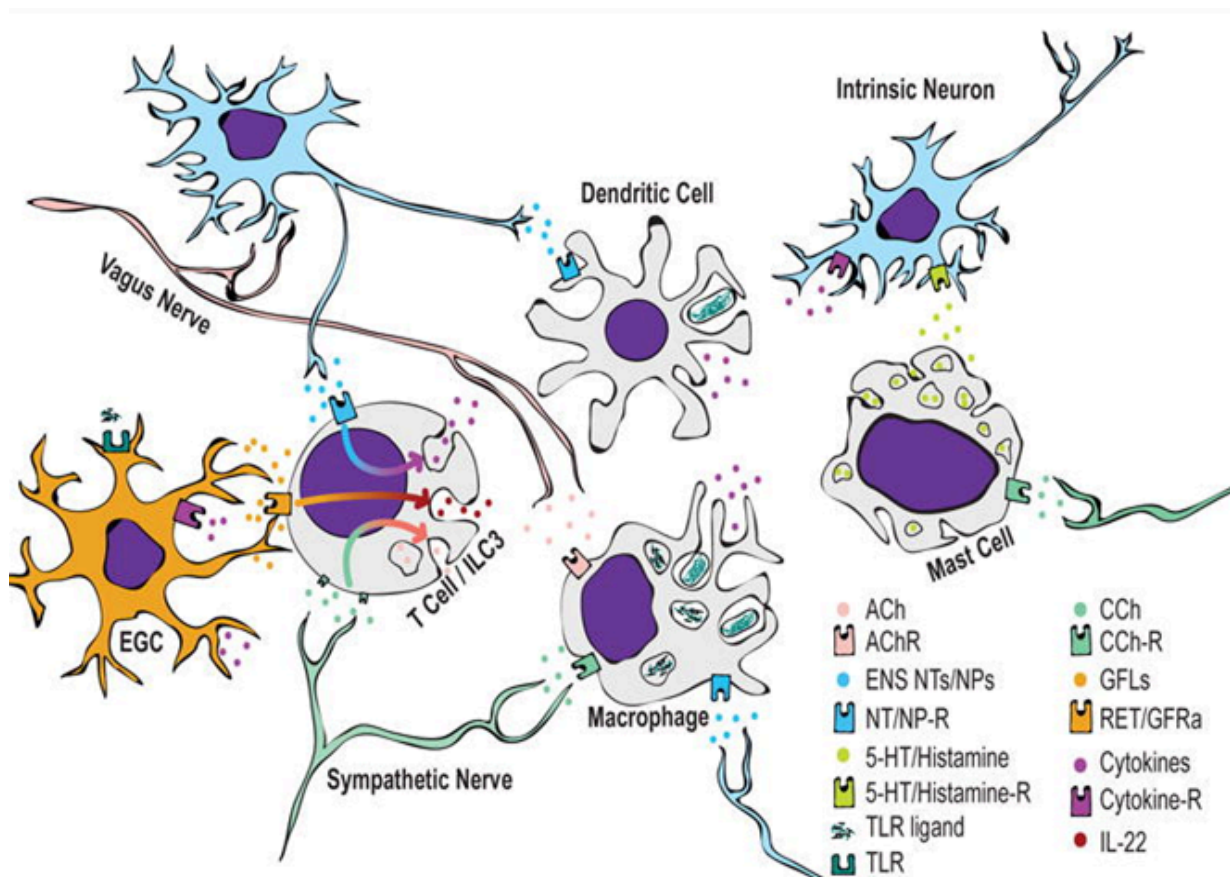


Рис. 82. Взаємодії між імунними клітинами ШКТ і ЕНС [Yoo B.B. & Mazmanian S.K., 2017]

Ключовим наслідком дії на макрофаги мікробів (через рецептори TL та NL) та органічних речовин (через рецептори Ah, GP) питної лікувальної води, на нашу думку, є виділення макрофагами прозапальних цитокінів. Щоб візуалізувати наступні процеси, ми використали чудову ілюстрацію (рис. 83) Pavlov V.A. & Tracey K.J. [2012].

Цитокіни через хемочутливі гломусні клітини, локалізовані вздовж вегетативних нервів, активують закінчення вагусних аферентів і через них nucleus tractus solitarius (NTS), точніше, його дорсально-медіальну частину (dmNTS). Від dmNTS загальний шлях в інтегративному центрі відходить до парасимпатичної і симпатичної гілок. На парасимпатичній гілці dmNTS нейрони проєктуються на дорсальне моторне ядро блукаючого нерва (DMN), nucleus ambiguus (NA) і area postrema (AP). Нейрональні взаємозв'язки між NTS, AP, DMN, NA та вищими ділянками переднього мозку (не показано) об'єднують аферентну сигналізацію та еферентний імунорегуляторний вихід, опосередкований блукаючим нервом. Еферентний холінергічний вихід блукаючого нерва до селезінки, печінки та шлунково-кишкового тракту (синій) регулює імунну активацію та пригнічує вивільнення прозапальних цитокінів (пунктирні червоні лінії).

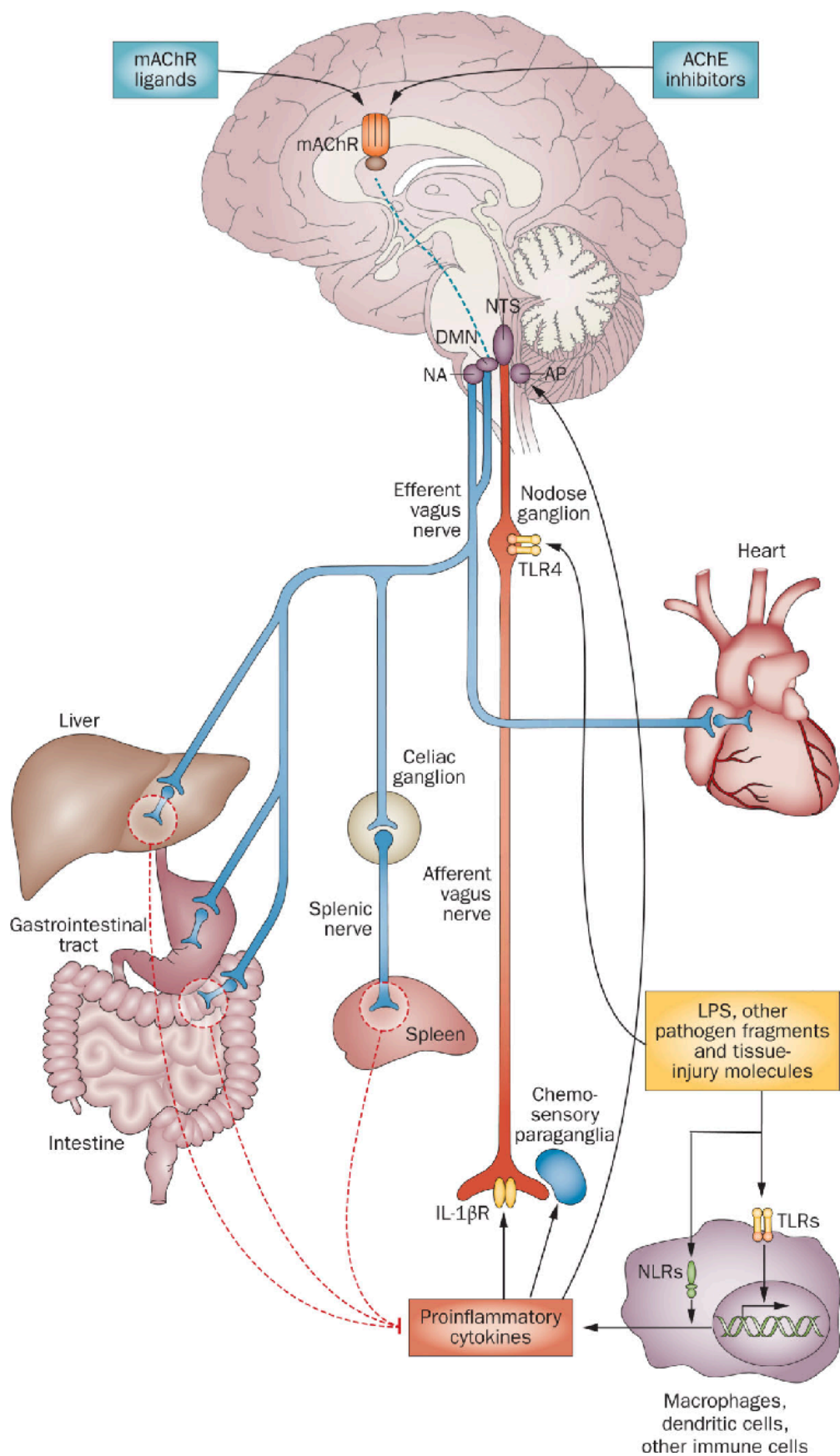


Рис. 83. Функціональна анатомія протизапального рефлексу [Pavlov V.A. & Tracey K.J. [2012]

Ця еферентна холінергічна ланка запального рефлексу може бути активована в мозку за допомогою механізмів, опосередкованих мускариновим ацетилхоліновим рецептором (mAChR), що запускаються лігандами mAChR та інгібіторами ацетилхолінестерази (AChE), такими як галантамін.

Ми підкреслюємо той факт, що ці ж самі еферентні вагусні ядра іннервують серце, тому варіабельність серцевого ритму одночасно відображає вагусні ефекти на серце та інші органи, включаючи імунну та травну системи.

З іншого боку, симпатична гілка проектується на каудальну вентро-латеральну медуллу, а потім на ростральну вентро-латеральну медуллу, сигнал від ядер якої надходить у ganglion coeliacum, а звідси до N-холінорецепторів. макрофагів селезінки.

Апофеозом вищесказаного ми вважаємо концепцію “імунологічного гомункулюса” Tracey K.J. [2007] (рис. 84).

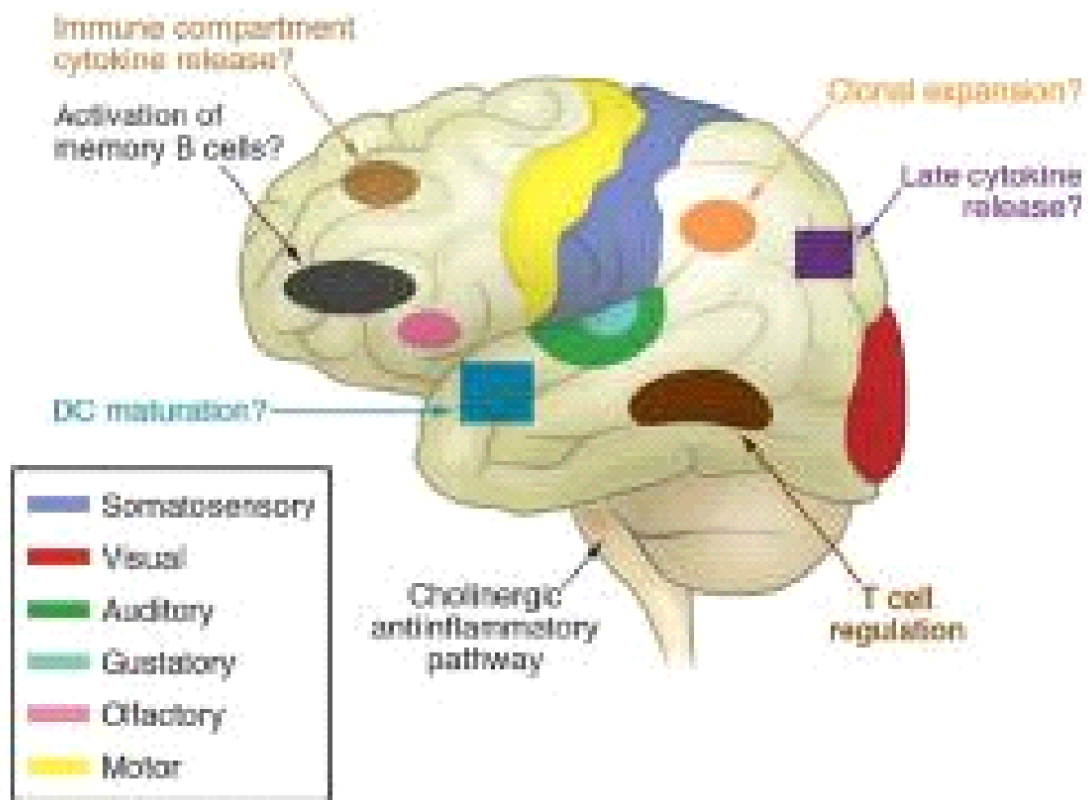


Рис. 84. Схема імунологічного гомункулюса [Tracey K.J., 2007]

На думку автора концепції, існує структурована, соматотопно організована нейронна мережа, яка контролює конкретні компоненти імунної відповіді через зв'язок входу та виходу. Така теоретична організація подібна до класичного гомункула, який демонструє, що певні ділянки мозку контролюють певні частини тіла, і в майбутньому можна буде побудувати “імунологічного гомункула”.

Наприклад, одна область мозку може контролювати цитокінові реакції в печінці, а інша - активацію Т-клітин в селезінці або лімфатичних вузлах. Деякі центри можуть інтегрувати інформацію про презентацію антигенів, а інші – про процес дозрівання дендритних клітин. Окремі неврологічні домени в центральній нервовій системі можуть регулювати стан загальної готовності вродженого імунітету реагувати на патогени або пошкодження. Існування нейроанатомічних карт холінергічного протизапального рефлексу є значним кроком до ідентифікації інших доменів у імунологічному гомункулусі, що має вирішальне значення для максимального захисту організму та підтримки здоров'я під час імунних відповідей. Однак, в наступних публікаціях цієї лабораторії [Pavlov V.A. & Tracey K.J., 2012; Chavan S.S. & Tracey K.J., 2017; Chavan S.S. et al., 2017], ця гіпотеза не розвивалася. І лише у 2018 р появилась було згадка про неї в огляді авторів [Pavlov V.A. et al., 2018], але, на жаль, без уточнення.

Звертаємо увагу на те, що авторська схема (рис. 84) у кінці кожного підпису має знак питання (?), тобто це не твердження, а гіпотеза. Під впливом цієї гіпотези наша лабораторія провела дослідження для її перевірки [Kul'chyn'skyi A.B., Popovych I.L. et al., 2016;2017;2017a;2017b;Popovych I.L. et al., 2017;2018; Mel'nyk O.I., Popovych I.L. et al., 2019].

Як же результати, отримані в нашому дослідженні (табл. 25), вписуються в концепцію/гіпотезу імунологічного гомункула?

Таблиця 25. Узгоджені та розбіжні пропозиції імунологічного гомункулуса

EEG and Immune Variables	EEG and Immune response	EEG and Immune Variables	EEG and Immune response
Tracey's hypothesis		Tracey's hypothesis	
Activation of memory B cells		Late cytokine release	
Fp2-0 PSDr	-0,26±0,12	P4-δ PSDr	+0,34±0,17
IgM	-0,39±0,22	P4-β PSDr	-0,34±0,12
IgA	-0,24±0,14	O2-β PSDr	-0,33±0,13
		Interleukin-1	-0,42±0,27
		C-reactive Protein	-0,26±0,06
Tracey's hypothesis		Popovych's hypothesis	
T cells regulation		T cells regulation?	
T6-β PSDr	-0,25±0,12	Fp2-δ PSDa	+3,13±1,56
CD3⁺CD25⁺ T-regulatory Lym	+0,51±0,19	Fp1-δ PSDa	+3,14±1,59
CD3⁺CD8⁺ T-cytolytic Lymph	+0,60±0,26	F3-δ PSDa	+2,53±1,34
Popovych's hypothesis		F8-δ PSDa	+7,62±3,11
Activation of Phagocytosis?		F7-α PSDr	+0,29±0,12
O2-δ PSDr	+0,42±0,17	F8 PSD Entropy	-0,46±0,21
Microbial Count vs E. coli	+0,40±0,17	CD3⁺CD25⁺T-regulatory	+0,51±0,19
Microbial Count vs St. aureus	+0,39±0,13	CD3⁺CD8⁺T-cytolytic	+0,60±0,26
Killing Index vs Staph. aureus	+0,79±0,20		
Killing Index vs E. coli	+0,65±0,12		
Bactericidity vs E. coli	+1,64±0,39		
Bactericidity vs Staph. aureus	+1,54±0,42		
CIC	+0,43±0,13		

Як видно з порівняльної табл. 25, в передбачуваному кірковому **центрі активації В-клітин пам'яті** пригнічення активності генеруючих θ -ритм нейронів супроводжується зниженням вмісту в крові імуноглобулінів М і А.

Центр **пізнього вивільнення цитокінів**, за Tracey K.J. [2007], проектується між тім'яним і потиличним локусами. Це узгоджується з нашими даними про зв'язок зниження рівнів IL-1, а також С-реактивного білка з пригніченням нейронів, що генерують β -ритм, у локусах О2 і Р4, одночасно з активацією локалізованих там нейронів, що генерують δ -ритм.

Якщо прийняти, що кірковий центр **регуляції Т-лімфоцитів** проектується на локус Т6, то виявляється, що він чинить гальмівну дію на рівень в крові Т-регуляторних і Т-цитолітичних лімфоцитів. Водночас отримані нами дані дають підстави висунути альтернативну гіпотезу щодо активуючої регуляції Т-лімфоцитів нейронами, що генерують δ - та α -ритми, які проектуються на префронтальні локуси.

Нарешті, наш скромний внесок у концепцію імунологічного гомункула - це гіпотеза про локалізацію в правій потиличній частині кори головного мозку генеруючих δ -ритм нейронів, відповідальних за **регуляцію фагоцитозу**.

ВИСНОВКИ

На основі результатів експериментальних і клініко-фізіологічних досліджень впродовж 1988-2023 рр вирішено важливу наукову задачу - створено *теорію лікувально-профілактичної дії бальнеочинників курорту Трускавець*, ксенобіотико-синбіотикову за діючими початками і нейро-ендокринно-імунну адаптогенну за механізмом їх реалізації і суттю.

В процесі створення теорії отримано нові дані, які мають важливе теоретичне і практичне значення.

1. Примножено і конкретизовано неоднозначні і суперечливі дані про кореляційні зв'язки між параметрами електроенцефалограми (ЕЕГ) і варіабельності ритму серця (ВРС), які відображують функціональні взаємозв'язки між центральною і автономною нервовими системами.

2. Наповнено новими фактами концепцію імунологічного гомункулюса. Зокрема, виявлено локуси ЕЕГ, на які проектується нервові структури, відповідальні за регуляцію фагоцитозу грам-позитивних і грам-негативних бактерій. Інформація про локуси ЕЕГ, вже відомі раніше як відповідальні за інші імунні процеси, доповнена даними про вид ритмів, генерованих нервовими структурами, які проектується на ці локуси, а також про гальмівний чи активуючий характер регуляції.

3. Набула подальшого розвитку концепція нейроендокринно-імунного комплексу шляхом кількісної і якісної інтегральної оцінки задекларованих попередніми авторами взаємозв'язків між параметрами нервової, ендокринної і імунної систем. На цій підставі суттєво доповнено і конкретизовано концепцію загальних адаптаційних реакцій організму (ЗАРО). Зокрема, запропоновано авторські лейкоцитарні індекси адаптації і напруження для кількісної оцінки якісно відмінних ЗАРО стресу, переактивації, а також дисгармонійних і гармонійних реакцій тренування, спокійної і підвищеної активації. Існуючі для ідентифікації типу ЗАРО класичні критерії лейкоцитограми і рівнів в крові глюкокортикоїдних, мінералокортикоїдних, тироїдних і статевих гормонів доповнені кальцитоніном і параметрами ВРС, ЕЕГ та імунітету.

4. Виявлено фізіологічні кореляти відомих інформаційних параметрів: гармонія, синхронізація і ентропія - та застосовано їх для інтегральної оцінки стану організму людини і щура та впливу на нього патогенних і саногенних факторів.

5. З'ясовано, що гальмівний чи активуючий характер вагусного впливу на рівень в крові прозапальних цитокінів зумовлений констеляцією початкових параметрів нейроендокринно-імунного комплексу та метаболізму і може бути надійно передбачений з допомогою класифікуючих функцій, отриманих внаслідок дискримінантного аналізу. Цим розв'язано існуючу в літературі суперечку в руслі концепції холінергічного протизапального рефлексу.

6. В експериментах з моделюванням хронічного аверсійного стресу виявлено три варіанти імунних відповідей, які супроводжуються характерними змінами параметрів автономної нервової і ендокринної систем, котрі суттєво корелюють між собою в рамках нейро-ендокринно-імунного комплексу.

7. В експериментах на щурах показано, що превентивне тижневе вживання БАВН, в цілому подібно до еталонного адаптогену жень-шеню, обмежує, зводить нанівець, реверсує нейро-гормональні, метаболічні та імунні патогенні прояви гострого стресу і посилює його саногенні прояви, не впливаючи суттєво на показники, непідлеглі стресорній дії. Це супроводжується мінімізацією депресії з'єднання ST і зубця Т ЕКГ та ерозивно-виразкових пошкоджень слизової шлунка. Стреслімітуюча дія БАВН відтворюється виділеними з неї органічними речовинами, причому при поступленні в організм як пероральним, так і парентеральним шляхом.

8. В порівняльному експерименті виявлено подібність стреслімітуючих ефектів вітчизняної фітокомпозиції “Бальзам Кримський” з такими жень-шеню і БАВН, що дало підставу запатентувати її в якості адаптогенного засобу. В клініко-фізіологічних спостереженнях продемонстровано можливість підвищити ефективність бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець шляхом додаткового включення до його складу фітоадаптогенів.

9. Виявлено, що превентивне вживання бутильованої води “Трускавецька”, яка містить органічні речовини, але позбавлена мікрофлори і продукує нею жирних кислот, впливає на низку постстресових параметрів нейроендокринно-імунного комплексу, метаболізму, ЕКГ і слизової шлунка щурів подібно до води Нафтуся. Разом з тим, інша констеляція параметрів змінюється протилежним чином, на підставі чого оцінено окремі внески нафтоподібних органічних речовин і комплексу бактерії/жирні кислоти у стреслімітуючі ефекти води Нафтуся.

10. В експерименті із застосуванням водопровідної води, води Нафтуся і відфільтрованої від мікробів культуральної рідини, яка містить продукти біотрансформації вуглеводнів водовмісної породи трускавецького родовища культурою вуглеводніоокиснювальних бактерій, попередньо виділених із Нафтусі, виявлено поліваріантність власних ефектів органічних речовин (ОР) і мікробів Нафтусі. Зокрема, обидва фактори чинять порівнянні стимулюючі ефекти на масу тимуса, вміст в селезінці плазмоцитів, в крові - В- і теофілінчутливих Т-лімфоцитів, а також фагоцитоз нейтрофілами/мікрофагами *Staph. aureus*. Рівні в крові лейкоцитів в цілому і еозинофілів зокрема та лімфобластів у селезінці зростають під впливом лише ОР, а на рівні теофілінрезистентних Т-лімфоцитів в крові і ретикулоцитів в тимусі, а також товщину фасцикулярного шару кори наднирників ОР чинять стимулюючий, а бактерії – гальмівний ефект. Натомість ОР зменшують товщину ретикулярного шару кори наднирників, пригнічують фагоцитоз моноцитами/макрофагами *Staph. aureus*, знижують вміст плазмоцитів в тимусі, а також звичайної *E. coli* і її

штаму з гемолітичною здатністю в калі, тоді як ці параметри не підлеглі впливу бактерій Нафтусі. Натомість бактерії Нафтусі спричиняють суттєве збільшення вмісту у калі пробіотиків *Bifidobacteria* і *Lactobacilli*, а також лімфоцитів у тимусі, тоді як вплив ОР на ці параметри протилежний. Нарешті, вміст в тимусі макрофагів під впливом бактерій Нафтусі знижується, тоді як ОР неефективні.

11. Шляхом напоювання щурів водопровідною водою, нативною Нафтусею, тобто з живою мікрофлорою, а також Нафтусею, в котрій мікрофлора була вбита ультрафіолетовим опроміненням чи видалена проціджуванням через спеціальне сито, з'ясовано ролі і оцінено внески ОР, живих мікробів та їх антигенів у метаболічних, ендокринних і імунотропних ефектах цієї лікувальної води. Виявлено, що на бактерицидну здатність макрофагів крові, активність двох амінотрасфераз сироватки і концентрацію в сечі натрію всі три фактори Нафтусі впливають односкеровано, але різновиражено: мінімальною мірою ОР, а максимальною – живі бактерії. Натомість на інтенсивність фагоцитозу макрофагів, вміст мікрофагів у спленоцитограмі, а також її ентропію ліпополісахариди (ЛПС) бактерій діють дещо відчутніше, ніж живі бактерії. Стимулюючий вплив живих бактерій на масу селезінки і вміст у ній ретикулоцитів, та масу тимуса і вміст у ньому лімфоцитів, лімфобластів, ретикулоцитів і ендотеліоцитів відчутний, тоді як їх ЛПС ледь виражений, натомість ОР на перелічені параметри імунітету не впливають, а вміст ретикулоцитів у селезінці навіть знижують. Живі бактерії підвищують рівень в крові лейкоцитів в цілому і особливо натуральних кілерів, а також вміст моноцитів у селезінці, натомість їх ЛПС помірно знижують ці параметри, а ОР за ефектом посідають проміжну позицію. Водночас нічний діурез і екскреція 17-КС, рівень в сироватці середньомолекулярних поліпептидів (МММ), а також активність гідроксильовання і каналцевої секреції найбільшою мірою зростають під впливом ОР. Впливи на перелічені метаболічні параметри як живих, так і убитих бактерій неоднозначні. На вміст в сироватці білірубину, в спленоцитограмі лімфоцитів і лімфобластів, а також фагоцитарну активність моноцитів/макрофагів крові негативний вплив ЛПС виражений, а живих бактерій і ОР непевний.

12. В процесі 3-місячного моніторингу Трускавецького родовища води Нафтуса констатовано суттєві коливання як складу, так і активності води 8 свердловин. Канонічна кореляція між вмістом у воді констеляції органічних речовин, з одного боку, і її впливом на фізіологічні параметри щурів – з іншого, засвідчує, що органічний вуглець, аміни, бітуми, окиснюваність і, меншою мірою, поліфеноли, детермінують моторику портальної вени, мікросомальне гідроксильовання, каналцеву секрецію, холерез і ентеральну абсорбцію води на 52 %.

13. Методом канонічного кореляційного аналізу зв'язків між показниками хімічного складу природних питних лікувальних вод і їх штучних сольових аналогів, з одного боку, і показниками нейроендокринно-імунного комплексу

тварин - з іншого боку, виявлено, що вміст в воді органічного азоту і вуглецю детермінує рівень низки ендокринних параметрів на 39%, а імунних – на 77%. Міра детермінації з боку мікроелементів становить 59% і 84%, натомість з боку електролітів 33% і 66% відповідно.

14. В клініко-фізіологічному спостереженні виявлено, що низка параметрів нейроендокринно-імунного комплексу змінюється однотипно під впливом курсу вживання як БАВН, так і фітоадаптогенів, а також транскутанної електростимуляції нервових сплетінь авторським приладом “VEB”. Це додатково свідчить про участь нервової системи в механізмі дії БАВН.

15. В порівняльному клініко-фізіологічному дослідженні з тижневим вживанням БАВН (як комплексу принаймі поліфенолів, жирних кислот і автохтонних бактерій), вітчизняної фітокомпозиції “Бальзам Трускавець” (як комплексу принаймі поліфенолів і жирних кислот) і екстракту озокериту (як джерела поліфенолів/арилгідрокарбонів) виявлено констеляції параметрів нейроендокринно-імунного комплексу, які змінюються однаковою мірою, натомість реакції інших констеляцій параметрів різноскеровані. Отримані дані дозволили шляхом математичного моделювання кількісно оцінити окремі внески поліфенолів, жирних кислот і автохтонної мікрофлори БАВН у її ефекти на нейро-ендокринно-імунний комплекс, опосередковані, згодом, рецепторами Ah, GP40/120 і TL/NL відповідно.

16. Отримані результати задокументовують цілковиту відповідність нативної води Нафтуса критеріям ISAPP для віднесення засобу до **синбіотиків**: *“суміш, що містить живі мікроорганізми та субстрати, вибірково використовувані мікроорганізмами хазяїна, що забезпечує користь для здоров’я хазяїна”*.

17. Виявлено спільні реакції нейроендокринно-імунного комплексу щурів на курсове напоювання водою Нафтуса, аплікації озокериту, а також комплексне застосування обох бальнеофакторів, які зумовлені, згодом, впливом їх нафтоподібних органічних речовин, передовсім ароматичних, на арилгідрокарбоніві рецептори нейротерміналей і/або макрофагів лімфоїдної тканини, асоційованої з кишківником (GALT) чи шкірою (SALT) відповідно. Це дозволяє пояснити відсутність суттєвих відмінностей між інтегральними ефектами на нейроендокринно-імунний комплекс, з одного боку, та метаболізм, лейкоцитурію і бактерійурію – з іншого боку, хворих на хронічний пієлонефрит, які отримували лише біоактивну воду Нафтуса чи в комплексі з аплікаціями озокериту, а також мінеральними купелями.

18. На підставі отриманих результатів створено теорію лікувально-профілактичної дії бальнеочинників курорту Трускавець, ксенобіотико-синбіотикову за діючими началами і нейроендокринно-імунну адаптогенну за механізмом їх реалізації і суттю.

Викладені результати відображені у наступних публікаціях
Статті в журналах, індексованих в наукометричній базі Scopus
<https://orcid.org/0000-0002-5664-5591>

Scopus Author ID 7006436773

1. Яременко МС, Бутусова ІА, **Попович ІЛ**. Роль макроіонів води нафтуся в її гастрининкреторному ефекті (експериментальне дослідження). *Вопросы курортологии*. 1988; 2: 47-49.
2. Яременко МС, Бутусова ІА, **Попович ІЛ**, Лахин ПВ. К вопросу о дозировании питьевых минеральных вод. *Вопросы курортологии*. 1989; 4: 59-60.
3. Івасівка СВ, **Попович ІЛ**, Яременко МС, Ковбаснюк МН. Мінеральна вода нафтуся як ксенобіотик. *Физиол журн*. 1990; 36(3): 40-45.
4. **Попович ІЛ**, Івасівка СВ, Ясевич АП, Гавдяк МВ, Билык ІІ. Защитное действие органических веществ воды нафтуся на эрозивно-язвенные повреждения слизистой оболочки желудка у крыс при иммобилизационно-холодовом стрессе. *Физиол журн*. 1990; 36(4): 68-76.
5. Перченко ВП, **Попович ІЛ**, Стеценко ГІ, Попович МВ. Новые диагностические возможности рН-метрии желудочного сока. *Лабор дело*. 1990; 11: 24-27.
6. **Попович ІЛ**, Івасівка СВ, Стеценко ГІ, Перченко ВП, Івченко ЕВ, Биньковский НК. Влияние одноразового приема вод нафтуся и гута на некоторые функции желудка, печени и почек. *Врач дело*. 1991; 3: 22-24.
7. Перченко ВП, **Попович ІЛ**, Стеценко ГІ, Петрова СМ, Флюнт ІС, Модрицкий ЯМ. Влияние минеральной воды нафтуся на желудочное кислотообразование. *Вопр курортол*. 1991; 2: 48-52.
8. **Попович ІЛ**, Перченко ВП, Бутусова ІА, Пастернак АБ. Влияние курсового приема воды нафтуся на гастроэнтеро-панкреатическую эндокринную систему. *Вопр курортол*. 1991; 3: 33-38.
9. **Попович ІЛ**, Бутусова ІА, Івасівка СВ. Гастропротективное действие люминального гастринина. *Физиол журн*. 1991; 37(5): 117-120.
10. **Попович ІЛ**, Бутусова ІА, Івасівка СВ, Яременко МС. Особенности реакции гастринина у крыс с различной подверженностью повреждениям слизистой желудка при иммобилизационно-холодовом стрессе. *Бюл эксп биол медиц*. 1992; 113(2): 126-127.
11. **Попович ІЛ**, Івасівка СВ, Бутусова ІА. Аналіз механізму впливу інтрагастрального кальцію і магнію на вивільнення гастрину і інсуліну у собак. *Фізіол журн*. 1992; 38(4): 51-56.
12. Панасюк ЄМ, Левкут ЛГ, **Попович ІЛ**, Алексєєв ОІ, Ковбаснюк ММ, Балановський ВП. Експериментальне дослідження адаптогенних властивостей бальзаму "Кримський". *Фізіол журн*. 1994; 40(3-4): 25-30.
13. Яременко МС, **Попович ІЛ**, Харламова ОМ. Вплив ліофілізованого екстракту слизової оболонки проксимального відділу тонкої кишки на водо- та солевидільну функції нирок у щурів. *Фізіол журн*. 1995; 41(1-2): 41-46.
14. Саранча СМ, Алексєєв ОІ, Левкут ЛГ, Шевченко ОМ, **Попович ІЛ**, Балановський СВ. Особливості порушень загальних адаптаційних реакцій у осіб, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, та їх корекція засобами бальнео- та фітотерапії. *Лік справа*. 1995; 7-8: 48-51.
15. Бульба АЯ, Бульба ВГ, Макогон ПМ, **Попович ІЛ**, Белз ВП, Саранча СМ. Фармакологічна модуляція холецистокінетичної дії води "Нафтуся". *Фізіол журн*. 1997; 43(1-2): 122-128.
16. **Попович ІЛ**, Ковальчук ГЯ, Івасівка СВ, Алексєєв ОІ, Луців МФ. Вплив лікувальної води

“Нафтуса” на деякі показники обміну речовин у щурів. Укр біохім журн. 1997; 70(3): 82-87.

17. **Popovych IL**, Kozyavkina OV, Kozyavkina NV, Korolyshyn TA, Lukovych YuS, Barylyak LG. Correlation between Indices of the Heart Rate Variability and Parameters of Ongoing EEG in Patients Suffering from Chronic Renal Pathology. *Neurophysiology*. 2014; 46(2): 139-148.
18. Babelyuk VYe, Dubkova GI, Korolyshyn TA, Holubinka SM, Dobrovolskyi YG, Zukow W, **Popovych IL**. Operator of Kyokushin Karate via Kates increases synaptic efficacy in the rat Hippocampus, decreases C3- θ -rhythm SPD and HRV Vagal markers, increases virtual Chakras Energy in the healthy humans as well as luminosity of distilled water in vitro. Preliminary communication. *Journal of Physical Education and Sport*. 2017; 17(1): 383-393.
19. Babelyuk VE, Gozhenko AI, Dubkova GI, Babelyuk NV, Zukow W, Kovbasnyuk MM, **Popovych IL**. Causal relationships between the parameters of gas discharge visualization and principal neuroendocrine factors of adaptation. *Journal of Physical Education and Sport*. 2017; 17(2): 624-637.
20. Kul'chyns'kyi AB, Kyjenko VM, Zukow W, **Popovych IL**. Causal neuro-immune relationships at patients with chronic pyelonephritis and cholecystitis. Correlations between parameters EEG, HRV and white blood cell count. *Open Medicine (Wars)*. 2017; 12(1): 201-213.
21. Zukow W, Gozhenko OA, Zavidnyuk YV, Korda MM, Mysula IR, Klishch IM, Zhulkevych IV, **Popovych IL**, Muszkieta R, Napierata M, Hagner-Derengowska M, Skaliy A. Role of organic carbon and nitrogen of mineral waters in their neuro-endocrine effects at female rats. *International J of Applied Exercise Physiology*. 2020. 9(4): 20-25.
22. Popadynets' O, Gozhenko A, Badyuk N, **Popovych I**, Skaliy A, Hagner-Derengowska M, Napierata M, Muszkieta R, Sokołowski D, Zukow W, Rybałko L. Interpersonal differences caused by adaptogen changes in entropies of EEG, HRV, immunocytogram, and leukocytogram. *Journal of Physical Education and Sport*. 2020; 20(Suppl. 2): 982-999.
23. Babelyuk VY, Dobrovolskiy YG, Pidkamin LI, **Popovych IL**, Ushenko Yu A. Usage of a gas-discharge visualization for an investigation of a human internal energy. *Proc. SPIE 11369, Fourteenth International Conference on Correlation Optics*, 1136929 (6 February 2020).
24. Ruzhylo SV, Popovych AI, Zakalyak NR, Chopyk RV, Fihura OA, Bilas VR, Badiuk NS, Gozhenko AI, **Popovych IL**, Zukow W. Bioactive water Naftussya and ozokerite have the same neuro-endocrine-immune effects in male rats caused by aryl hydrocarbons. *PharmacologyOnLine*. 2021; 3: 213-226.
25. **Popovych IL**, Gozhenko AI. Type of the vagus-cytokine response is due to the constellation of neuro-endocrine initial parameters. Abstracts of the Ukrainian conference on Neuroscience, July 25-27, 2022, Kyiv dedicated to the 90th birthday of academician Vladimir Skok. *Fiziol Zhurn*. 2022; 68(3 Sup): 56-57.
26. Zukow W, Fil VM, Kovalchuk HY, Voloshyn OR, Kopko IY, Lupak OM, Ivasivka AS, Musiyenko OV, Bilas VR, **Popovych IL**. The role of innate muscular endurance and resistance to hypoxia in reactions to acute stress of immunity in rats. *Journal of Physical Education and Sport*. 2022; 21(7): 1608-1617.
27. Zukow W, Muszkieta R, Hagner-Derengowska M, Smoleńska O, Żukow X, Fil VM, Kovalchuk HY, Voloshyn OR, Kopko IY, Lupak OM, Ivasivka AS, Musiyenko OV, Ruzhylo SV, Kindrat V, **Popovych IL**. Role of organic substances of Naftussya bioactive water in its effects on dynamic and static fitness in rats. *Journal of Physical Education and Sport*. 2022; 22(11): 2733-2742.
28. Zukow W, Muszkieta R, Hagner-Derengowska M, Smoleńska O, Żukow X, Mel'nyk OI, Popovych DV, Tserkoniuk RG, Hryhorenko AM, Yanchij RI, Kindrat V, **Popovych IL**. Effects of rehabilitation at the Truskavets' spa on physical working capacity and its neural, metabolic, and hemato-immune accompaniments. *Journal of Physical Education and Sport*. 2022; 22(11):

2708-2722.

29. **Ропович І.**, Zukow W, Fil VM, Kovalchuk HY, Bryndzia IV, Voloshyn OR, Kopko IY, Lupak OM, Skrobach TB. The interaction of synbiotic of the environment and the endoecosystem as one of the mechanisms of action of balneotherapy. Eur J Clin Exp Med. 2023; 21(2): 315-323.

Статті в інших фахових журналах

30. Балановський В.П., **Попович І.Л.**, Карпинець С.В. Про амбівалентно-еквілібраторний характер дії лікувальної води "Нафтуся" на організм людини. Доп АН України. Мат прир техн науки. 1993; 3: 154-158.
31. **Попович І.Л.**, Івасівка С.В., Аксентійчук Б.І., Ковбаснюк М.М., Білас В.Р. Активация органічними речовинами лікувальних вод типу "Нафтуся" систем захисту організму від чужерідних агентів. Мед реаб курортол фізіотер. 1996; 3(7): 30-36.
32. Величко Л.М., Грінченко Б.В., Чебаненко Л.О., **Попович І.Л.**, Саранча С.М., Ружи́ло С.В., Чапля М.М. Вегетативний гомеостаз у школярів, що проживають на радіаційно контрольованих територіях, і вплив на нього реабілітації на курорті Трускавець. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 1998; 1(1): 67-76.
33. Івасівка С.В., **Попович І.Л.**, Аксентійчук Б.І., Білас В.Р., Ковальчук Г.Я. Суть лікувально-профілактичної дії води Нафтуся. Укр бальнеол журн. 1998; 1(2): 7-20.
34. **Попович І.Л.**, Перченко В.П., Флюнт І.С., Тимочко О.Б., Гумега М.Д. Питні мінеральні води і ГЕПЕС. Укр бальнеол журн. 1998; 1(3): 60-66.
35. Флюнт І.С., Церковнюк Р.Г., Чапля М.М., Білас В.Р., **Попович І.Л.**, Ніщета І.В., Чебаненко О.І., Величко Л.М. Особливості імунного статусу у хворих з різними загальними адаптаційними реакціями організму. Укр бальнеол журн. 1998; 1(4): 15-21.
36. Ружи́ло С.В., Гучко Б.Я., **Попович І.Л.** Дослідження механізмів термінових ефектів біоактивної води Нафтуся на серцево-судинну систему людини. Допов НАН України. 2001; 2: 201-205.
37. Флюнт І.С., Грінченко Б.В., **Попович І.Л.** Бальзами "Кримський" та Бітннера як засоби підвищення ефективності імуномодуючої дії бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець. Фармац журн. 2001; 5: 94-99.
38. Флюнт І.С., Чапля М.М., **Попович І.Л.**, Прийма Б.Г. Характеристика взаємозв'язків між параметрами контактних захисних систем організму у ліквідаторів аварії на ЧАЕС з урологічною патологією, котрі прибувають на курорт Трускавець. Експ кліні фізіол біохім. 2001; 3(15): 95-101.
39. Флюнт І.С., Гумега М.Д., **Попович І.Л.**, Ружи́ло С.В. Варіанти гастроренальних відносин після вживання біоактивної води "Нафтуся" та їх механізми. Експ кліні фізіол біохім. 2001; 4 (16): 72-82.
40. Флюнт І.С., **Попович І.Л.**, Ніщета І.В. Новий підхід до ранжування та квантифікації загальних адаптаційних реакцій організму. Експ кліні фізіол біохім. 2002; 1(17): 76-81.
41. Флюнт І.С., **Попович І.Л.**, Церковнюк Р.Г. Взаємозв'язки між станом адаптації та окремими ланками імунної системи у ліквідаторів аварії на ЧАЕС з різними формами урологічної патології. Мед реабілі курортол фізіотер. 2002; 3(31): 13-15.
42. Флюнт І.С., Грінченко Б.В., **Попович І.Л.** Імуномодуючі ефекти фітоадаптогенів "Бальзам Кримський" та "Настойка жень-шеню" на фоні бальнеотерапії на курорті Трускавець. Фармац журн. 2002; 6: 80-83.
43. **Попович І.Л.**, Церковнюк Р.Г., Флюнт І.С. Детермінація рівнем адаптації імунного статусу, сечового синдрому та функціонального стану нирок у ліквідаторів аварії на ЧАЕС з урологічною патологією. Укр бальнеол журн. 2002; 4: 44-47.
44. **Попович І.Л.**, Аксентійчук Б.І., Києнко В.М. Імунотропна дія бальнеочинників курорту Трускавець. Медична гідрологія та реабілітація. 2003; 1(1): 4-12.

45. Аксентійчук Б.І., **Попович І.Л.**, Києнко В.М. Роль сечової кислоти у ефектах бальнеотерапії на курорті Трускавець на фагоцитарну ланку імунітету та неспецифічний захист. Медична гідрологія та реабілітація. 2003; 1(2): 26-34.
46. Ружи́ло С.В., **Попович І.Л.**, Білас В.Р. Механізми інотропних ефектів бальнеотерапії на курорті Трускавець. Медична гідрологія та реабілітація. 2004; 2(2): 36-48.
47. Левицький А.Б., **Попович І.Л.** Вплив курсу пиття Трускавецьких мінеральних вод на базальну екзокринну секрецію підшлункової залози хворих на оксалатний уролітіаз. Медична гідрологія та реабілітація. 2005; 3(1): 68-73.
48. Левицький А.Б., **Попович І.Л.**, Боклаганич Н.М. Типи вегетотропних холецистокінетичних реакцій на вживання біактивної води Нафтуся напочатку та наприкінці курсу питного лікування. Медична гідрологія та реабілітація. 2005; 3(2): 52-59.
49. **Попович І.Л.**, Ружи́ло С.В., Гучко Б.Я. Факторний аналіз стану гемодинаміки та її забезпечення у хворих гастро-ентерологічного та урологічного профілю. Медична гідрологія та реабілітація. 2005; 3(2): 46-51.
50. **Попович І.Л.**, Церковнюк Р.Г., Гучко Б.Я. Факторний і дискримінантний аналіз інформаційного поля параметрів адаптації та імунітету і неспецифічного захисту. Медична гідрологія та реабілітація. 2005; 3(4): 25-41.
51. Левицький А.Б., **Попович І.Л.**, Боклаганич Н.М. Поліваріантність термінових холецистокінетичних і кислото-секреторних реакцій на трускавецькі питні мінеральні води та їх вегетативно-гуморальний механізм. Медична гідрологія та реабілітація. 2006; 4(1): 40-61.
52. Прокопович Л.Н., **Попович І.Л.** Факторний і дискримінантний аналізи стану захисно-приспосувальних систем учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС, котрі лікуються на курорті Трускавець. Медична гідрологія та реабілітація. 2006; 4(2): 4-14.
53. Гумега М.Д., **Попович І.Л.** Термінові одночасні гастро-ренальні ефекти води Нафтуся та їх вегето-гуморальний акомпанемент. Повідомлення 1: Факторний аналіз інформаційного поля базальних параметрів та їх змін. Медична гідрологія та реабілітація. 2006; 4(3): 33-44.
54. **Попович І.Л.** Факторний і канонікальний аналізи параметрів нейро-ендокринно-імунного комплексу, метаболізму та ерозивно-виразкових пошкоджень слизової шлунку у щурів за умов гострого водно-імерсійного стресу. Медична гідрологія та реабілітація. 2007; 5(2): 68-80.
55. **Попович І.Л.** Інформаційні ефекти біоактивної води Нафтуся у щурів: модуляція ентропійної, відвернення десинхронізуювальної та обмеження дизгармонізуювальної дії водно-імерсійного стресу на інформаційні складові нейро-ендокринно-імунної системи і метаболізму, що корелює з гастропротективним ефектом. Медична гідрологія та реабілітація. 2007; 5(3): 50-70.
56. **Попович І.Л.** Біоактивна вода Нафтуся, в цілому подібно до жень-шеню, обмежує, зводить нанівець, вивертає навиворіть нейро-гормональні, метаболічні та імунні патогенні прояви і посилює – саногенні прояви гострого стресу у щурів, не впливаючи суттєво на показники, непідлеглі стресорній дії. Медична гідрологія та реабілітація. 2007; 5(4): 7-29.
57. **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): 79-83.
58. **Попович І.Л.** Функціональні взаємозв'язки між параметрами нейроендокринно-імунного комплексу у щурів-самців. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2008; 2(9): 80-87.

59. **Попович І.Л.** Стреслімітуюча дія біоактивної води Нафтуся за умов хронічного обмежувального стресу у щурів. Медична гідрологія та реабілітація. 2008; 6(3): 128-153.
60. **Попович І.Л.** Модуляція біоактивною водою Нафтуся нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму за умов хронічного аверсійного стресу у щурів та роль у ній її гіпоосмолярності і органічних речовин. Медична гідрологія та реабілітація. 2008; 6(4): 13-48.
61. Білас В.Р., **Попович І.Л.** Роль мікрофлори та органічних речовин води Нафтуся у її модульовальному впливі на нейроендокринно-імунний комплекс та метаболізм. Медична гідрологія та реабілітація. 2009; 7(1): 68-102.
62. **Попович І.Л.,** Івасівка С.В. Роль органічних речовин води Нафтуся у її фізіологічній активності. Медична гідрологія та реабілітація. 2009; 7(2): 6-26.
63. **Попович І.Л.** Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на пристосувально-захисні системи осіб з дизадаптозом та імунодисфункцією. Медична гідрологія та реабілітація. 2009; 7(2): 71-87.
64. **Попович І.Л.** Концепція нейро-ендокринно-імунного комплексу (обзор). Медична гідрологія та реабілітація. 2009; 7(3): 9-18.
65. **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): 100-118.
66. Вісьтак Г.І., **Попович І.Л.,** Маркевич О.Р., Маркевич Р.О. Поліваріантність вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуся та їх ендокринний супровід у жінок. Експ клін фізіол біох. 2010; 1(49): 97-102.
67. **Попович І.Л.,** Івасівка С.В., Бариляк Л.Г., Філь В.М., Королишин Т.А., Шологін А.І., Дацько О.Р. Особливості стресіндукованих змін слизової шлунку, нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму у щурів з різною резистентністю до гіпоксії. Медична гідрологія та реабілітація. 2010; 8(2): 96-109.
68. Вісьтак Г.І., **Попович І.Л.** Вегетотропні ефекти біоактивної води Нафтуся та їх ендокринний і імунний супровід у щурів-самок. Медична гідрологія та реабілітація. 2011; 9(2): 39-58.
69. **Попович І.Л.,** Гумега М.Д., Філь В.М. Поліваріантний вплив біоактивної води Нафтуся на секрецію шлунка і пошкодження його слизової за умов перев'язки воротаря у щурів // Медична гідрологія та реабілітація. 2011; 9(3): 9-14.
70. Бабилюк Р.В., **Попович І.Л.** Вплив біоактивної води Нафтуся на резистентність до гіпоксії та стресорних змін слизової шлунка, ЕКГ і лейкоцитограми у щурів. Медична гідрологія та реабілітація. 2011; 9(3): 45-59.
71. Бариляк Л.Г., Бабилюк Р.В., **Попович І.Л.,** Королишин Т.А., Нестерова Л.Ф. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на стійкість до гіпоксії у дітей з дисфункцією нейроендокринно-імунного комплексу. Медична гідрологія та реабілітація. 2011; 9(4): 4-38.
72. **Попович І.Л.,** Козьявкіна О.В. Термінові вегетотропні ефекти біоактивної води Нафтуся та їх нейроендокринно-імунний супровід у практично здорових чоловіків. Медична гідрологія та реабілітація. 2012; 10(3): 32-65.
73. **Попович І.Л.,** Козьявкіна Н.В. Метаболічний супровід тиротропних ефектів біоактивної води Нафтуся у жінок з гіперплазією щитовидної залози. Медична гідрологія та реабілітація. 2012; 10(4): 114-138.
74. **Popovych IL,** Lukovych YuS, Korolyshyn TA, Barylyak LG, Kovalska LB, Zukow W. Relationship between the parameters heart rate variability and background EEG activity in healthy men. Journal of Health Sciences. 2013; 3(4): 217-240.

75. Kozyavkina OV, **Popovych IL**, Zukow W. Immediate vegetotropic effects of bioactive water Naftussya and their neuro-endocrine-immune accompaniment in healthy men. *Journal of Health Sciences*. 2013; 3(5): 391-408.
76. Kozyavkina NV, **Popovych IL**, Zukow W. Metabolic accompaniment of thyrotropic effects of bioactive water Naftussya at the women with thyroid hyperplasia. *Journal of Health Sciences*. 2013; 3(5): 409-424.
77. Губицький В.Й., Гуменна О.П., Бариляк Л.Г., Болюх В.В., **Попович І.Л.**, Малючкова Р.В. Електрошкірний опір точок акупунктури корелює з деякими параметрами нейро-ендокринно-імунного комплексу. *Медична гідрологія та реабілітація*. 2013; 11(2): 4-12.
78. Іваницька О.М., **Попович І.Л.**, Модрицький Я.М., Флюнт І.С. Нейро-гуморальна регуляція шлункової секреції (огляд). *Медична гідрологія та реабілітація*. 2013; 11(2): 53-62.
79. **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): 369-389.
80. Vis'tak HI, Kozyavkina OV, **Popovych IL**, Zukow W. Vegetotropic effects of bioactive water Naftussya spa Truskavets' and their thyroide, metabolic and haemodynamic accompaniments at the women. *Journal of Health Sciences*. 2013; 3(10): 557-582.
81. Kozyavkina OV, Vis'tak HI, **Popovych IL**. Factor, canonical and discriminant analysis of vegetotropic effects and accompanying changes for thyroide, metabolic and haemodynamic parameters at the women, caused by bioactive water Naftussya. *Медична гідрологія та реабілітація*. 2013; 11(3): 4-28.
82. Polovynko IS, Zayats LM, Zukow W, **Popovych IL**. Neuro-endocrine-immune relationships by chronic stress at male rats. *Journal of Health Sciences*. 2013; 3(12): 365-374.
83. Козьявкіна Н.В., Гоженко А.І., Бариляк Л.Г., Королишин Т.А., **Попович І.Л.** Поліваріантність термінових тиротропних ефектів біоактивної води Нафтуса, їх нейроендокринно-імунний супровід та можливість прогнозування. *Медична гідрологія та реабілітація*. 2013; 11(4): 27-54.
84. Іваницька О.М., **Попович І.Л.**, Бариляк Л.Г. Нейро-гуморальна регуляція панкреатичної секреції (огляд). *Медична гідрологія та реабілітація*. 2013; 11(4): 97-109.
85. Gozhenko AI, Kushneruk AV, Zukow W, **Popovych IL**. Comparative study of electrolyte exchange in patients with varying severity of urinary syndrome of chronic pyelonephritis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2015; 5(1): 305-310.
86. Barylyak LG, Kruhliy YuZ, Zukow W, Yanchiy OR, **Popovych IL**. Indicators, distinctive for women with different ovarian status and different responses streslimiting effect of bioactive water Naftussya spa Truskavets'. *Journal of Education, Health and Sport*. 2015; 5(3): 247-258.
87. Ruzhylo SV, Fihura OA, Zukow W, **Popovych IL**. Immediate neurotropic effects of Ukrainian phytocomposition. *Journal of Education, Health and Sport*. 2015; 5(4): 415-427.
88. Marfiyan OM, Korolyshyn TA, Barylyak LG, Kovbasnyuk MM, Yavors'kyi OV, Zukow W, **Popovych IL**. Neuroendocrine-immune and metabolic accompaniments of cholecystokinetic effects of balneotherapy on spa Truskavets'. *Journal of Education, Health and Sport*. 2015; 5(5): 21-30.
89. **Popovych IL**, Gozhenko AI, Bombushkar IS, Korda MM, Zukow W. Sexual dimorphism in relationships between of uricemia and some psycho-neuro-endocrine parameters. *Journal of Education, Health and Sport*. 2015; 5(5): 556-581.
90. Лукович Ю.С., Попович А.І., Ковбаснюк М.М., Королишин Т.А., Бариляк Л.Г., **Попович І.Л.** Нейроендокринно-імунний супровід діуретичного ефекту бальнеотерапії на курорті Трускавець. *Почки. Нирки*. 2015; 2(12): 7-14.

91. **Popovych IL**, Gumeza MD, Verba IE, Popovych AI, Korolyshyn TA, Tkachuk SP, Ostapenko VM, Zukow W. Comparative investigation effects on nervous and immune systems of bioactive water Naftussya spa Truskavets' and stable water solution of Boryslav's ozokerite. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016; 6(4): 364-374.
92. Polovynko IS, Zajats LM, Zukow W, Yanchij RI, **Popovych IL**. Quantitative evaluation of integrated neuroendocrine and immune responses to chronic stress in rats male. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016; 6(8): 154-166.
93. Gozhenko AI, Hrytsak YL, Barylyak LG, Kovbasnyuk MM, Tkachuk SP, Korolyshyn TA, Matiushyn GY, Zukow W, **Popovych IL**. Features of immunity by various constellations of principal adaptation hormones and autonomous regulation in practically healthy people. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016; 6(10): 215-235.
94. Kul'chyns'kyi AB, Kovbasnyuk MM, Korolyshyn TA, Kyjenko VM, Zukow W., **Popovych IL**. Neuro-immune relationships at patients with chronic pyelonephrite and cholecystite. Communication 2. Correlations between parameters EEG, HRV and phagocytose. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016; 6(10): 377-401.
95. Gozhenko AI, Sydoruk NO, Babelyuk VYe, Dubkova GI, Flyunt VR, Hubyts'kyi VYo, Zukow W, Barylyak LG, **Popovych IL**. Modulating effects of bioactive water Naftussya from layers Truskavets' and Pomyarky on some metabolic and biophysic parameters at humans with dysfunction of neuro-endocrine-immune complex. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016; 6(12): 826-842.
96. **Popovych IL**, Sydoruk NO, Gozhenko AI, Zukow W. Modulating effects of bioactive water Naftussya from layers Truskavets' and Pomyarky on neuro-endocrine parameters at humans with dysadaptation. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017; 7(2): 465-478.
97. Kul'chyns'kyi AB, Gozhenko AI, Zukow W, **Popovych IL**. Neuro-immune relationships at patients with chronic pyelonephrite and cholecystite. Communication 3. Correlations between parameters EEG, HRV and immunogram. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017; 7(3): 53-71.
98. Kul'chyns'kyi AB, Zukow W, Korolyshyn TA, **Popovych IL**. Interrelations between changes in parameters of HRV, EEG and humoral immunity at patients with chronic pyelonephritis and cholecystitis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017; 7(9): 439-459.
99. **Popovych IL**, Kul'chyns'kyi AB, Korolyshyn TA, Zukow W. Interrelations between changes in parameters of HRV, EEG and cellular immunity at patients with chronic pyelonephritis and cholecystitis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017; 7(10): 11-23.
100. Кульчинський АБ, Гоженко АІ, **Попович ІЛ**. Взаємозв'язки між вегетативною нервовою і імунною системами (огляд). *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2017; 3(49): 7-25.
101. **Popovych IL**, Kul'chyns'kyi AB, Gozhenko AI, Zukow W, Kovbasnyuk MM, Korolyshyn TA. Interrelations between changes in parameters of HRV, EEG and phagocytosis at patients with chronic pyelonephritis and cholecystitis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018; 8(2): 135-156.
102. Zavidnyuk YV, Mysula IR, Klishch IM, Zukow W, **Popovych IL**, Korda MM. General non-specific metabolic, neuroendocrine and immune reactions to various water-salt loads in female rats. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018; 8(3): 513-524.
103. Babelyuk VYe, Babelyuk NV, **Popovych IL**, Dobrovolskyi YG, Korsuns'kyi IH, Korolyshyn TA, Kindzer BM, Zukow W. Influence of the course of electrostimulation by the device "VEB-1" on parameters of electroencephalogram at practically healthy males. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018; 8(4): 195-206.

104. Gozhenko AI, Zavidnyuk YV, Sydliaruk NI, Mysula IR, Klishch IM, Zukow W, **Popovych IL**, Korda MM. Features of metabolic reactions to various water-salt loads in female rats. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018; 8(4): 496-518.
105. **Popovych IL**. Immediate responses of the autonomic nervous system to the balneofactors, their neuro-endocrine-immune accompaniments and predictors. *Experimental and Clinical Physiology and Biochemistry*. 2018; 1(81): 11-26.
106. **Popovych IL**, Babelyuk VY, Dubkova HI, Korolyshyn TA, Zukow W. Relationships between changes in parameters of manual function and electroencephalogram, heart rate variability as well as gas discharge visualization in children with spastic form of cerebral palsy caused by Kozyavkin[©] method. *Experimental and Clinical Physiology and Biochemistry*. 2018; 1(81): 39-50.
107. Gozhenko OA, Zavidnyuk YV, Korda MM, Mysula IR, Klishch IM, Zukow W, **Popovych IL**. Features of neuro-endocrine and immune reactions to various water-salt loads in female rats. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018; 8(9): 11-31.
108. **Popovych IL**, Polovynko IS, Zajats LM, Mel'nyk OI. Sexual dimorphism of the neuro-endocrine-immune complex and its reactions on chronic stress at rats. *Experimental and Clinical Physiology and Biochemistry*. 2018; 3(83): 5-17.
109. Lukyanchenko OI, Gozhenko OA, Mel'nyk OI, Zukow W, **Popovych IL**. Features of the immune profile and microbiota in persons whose immune status is susceptible or resistant to chronic stress. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019; 9(3): 601-611.
110. Mel'nyk OI, Mysakovets' OG, **Popovych IL**. Features of endocrine and immune status in rats with different state of autonomous nervous system. *Experimental and Clinical Physiology and Biochemistry*. 2019; 1(85): 10-17.
111. Popadynets' OO, Gozhenko AI, Zukow W, **Popovych IL**. Relationships between the entropies of EEG, HRV, immunocytogram and leukocytogram. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019; 9(5): 651-666.
112. Mel'nyk OI, Lukyanchenko OI, Gozhenko OA, **Popovych IL**. Features of the parameters of EEG in persons whose immune status is susceptible or resistant to chronic stress. *Experimental and Clinical Physiology and Biochemistry*. 2019; 2(86): 11-23.
113. Popadynets' OO, Gozhenko AI, Zukow W, **Popovych IL**. Interpersonal differences between of the entropies of EEG, HRV, immunocytogram and leukocytogram. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019; 9(6): 534-545.
114. Popadynets' OO, Gozhenko AI, Zukow W, **Popovych IL**. Peculiarities of spectral parameters of EEG, HRV and routine parameters of immunity in patients with various levels of the entropy of EEG, HRV, immunocytogram and leukocytogram. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019; 9(8): 617-636.
115. Struk ZD, Mel'nyk OI, Zukow W, **Popovych IL**. The diversity of immune reactions to balneotherapy and their accompaniments. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019; 9(11): 349-373.
116. Mel'nyk OI, Struk ZD, Zukow W, **Popovych IL**. Vegetative, endocrine and metabolic accompaniments of individual immune responses to adaptogenic balneotherapy. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019; 9(12): 207-229.
117. Popadynets' OO, Gozhenko AI, Badiuk NS, Zukow W, Kovbasnyuk MM, Korolyshyn TA, **Popovych IL**. Relationships between changes in entropy of the EEG and parameters of the immunity. *Pedagogy and Psychology of Sport*. 2020; 6(1): 24-40.
118. Struk ZD, Mel'nyk OI, Zukow W, **Popovych IL**. Vegetative and endocrine predictors of individual immune responses to adaptogenic balneotherapy. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020; 10(1): 218-225.

119. Lukyanchenko OI, Mel'nyk OI, Gozhenko OA, Zukow W, **Popovych IL**. Features of the HRV, endocrine and metabolic parameters in persons whose immune status is susceptible or resistant to chronic stress. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020; 10(3): 177-187.
120. **Popovych IL**, Babelyuk VYe, Zukow W, Muszkieta R, Dubkova GI, Nesterova LF, Hubyts'kyi VY, Bilas VR, Musienko VY, Seniv TS, Mis'ko VT, Babylyuk RV, Yaremchuk YM, Barylyak LG, Zukow W, Gozhenko AI. Liturgy affects the parameters of gas discharge visualization, acupuncture points and neuro-endocrine-immune complex. *Pedagogy and Psychology of Sport*. 2020; 6(2): 61-73.
121. Bilas VR, Popadynets' OO, Flyunt I-SS, Sydoruk NO, Badiuk NS, Gushcha SG, Zukow W, Gozhenko AI, **Popovych IL**. Entropies of thymocytogram, splenocytogram, immunocytogram and leukocytogram in rats are regulated by sex and the neuroendocrine parameters while regulates immune parameters. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020; 10(7): 266-288.
122. Popadynets' OO, Bilas VR, Flyunt I-SS, Badiuk NS, Zukow W, Gozhenko AI, **Popovych IL**. Features of the condition of the neuroendocrine-immune complex in different constellations of entropies of morpho-functional immune subsystems in rats. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020; 10(8): 214-229.
123. Babelyuk VYe, **Popovych IL**, Babelyuk NV, Korolyshyn TA, Dubkova GI, Kovbasnyuk MM, Hubyts'kyi VYo, Kikhtan VV, Musiyenko VYu, Kyrylenko IG, Dobrovolsky YG, Korsuns'kyi IH, Muszkieta R, Zukow W, Gozhenko AI. Perspectives on the use of electrostimulation with the device "VEB"[®] in the management of disorders related to COVID-19. *Balneo Research Journal*. 2020; 11(3): 328-343.
124. Babelyuk VYe, Gozhenko AI, Dubkova GI, Zukow W, Hubyts'kyi VY, Ruzhylo SV, Fedayeva SI, Kovalchuk HY, **Popovych IL**. Causal relationships between the parameters of gas discharge visualization and immunity. *Pedagogy and Psychology of Sport*. 2021; 7(1): 115-134.
125. Mel'nyk OI, Zukow W, Hrytsak MV, Popovych DV, Zavidnyuk YV, Bilas VR, **Popovych IL**. Canonical analysis of neuroendocrine-metabolic and neuroendocrine-immune relationships at female rats. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021; 11(5): 356-369.
126. Kozyavkina NV, **Popovych IL**, Popovych DV, Zukow W, Bombushkar IS. Sexual dimorphism in some psycho-neuro-endocrine parameters at human. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021; 11(5): 370-391.
127. Babelyuk VY, Gozhenko AI, Dubkova GI, Babelyuk NV, Zukow W, Kindzer BM, Kovbasnyuk MM, **Popovych IL**. Causal relationships between the parameters of gas discharge visualization and phagocytosis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021; 11(6): 268-276.
128. Popovych AI, **Popovych IL**, Popovych DV, Ruzhylo SV, Zukow X. Relationships between changes in the state of neuroendocrine regulation and immunity in patients of Truskavets' spa. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021; 11(6): 335-347.
129. Babelyuk VY, Tserkovnyuk RG, Ruzhylo SV, Dubkova GI, Babelyuk NV, Zukow W, **Popovych IL**. Causal relationships between the parameters of gas discharge visualization and leukocytogram. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021; 11(7): 258-269.
130. Fihura OA, Ruzhylo SV, Zukow X, **Popovych IL**. Immediate effects of Ukrainian phytocomposition on biophotonics (GDV), EEG and HRV parameters. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021; 11(7): 349-365.
131. Tserkovniuk RG, Gozhenko AI, Korolyshyn TA, Lomeiko SM, Fil VM, Anchev AS, Zukow W, Yanchij RI, **Popovych IL**. Relationships between geomagnetic Ap-index and EEG parameters in patients with neuroendocrine-immune complex dysfunction. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021; 11(8): 536-552.

132. **Popovych I**, Mysula I, Popovych A, Mysula Y, Sydliaruk N, Bilas V, Zukow W. Role of organic carbon and nitrogen of mineral waters in their immunomodulating effects at female rats. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021; 11(9): 886-894.
133. Kushneruk AV, Popovych DV, Żukow X, Zakalyak NR, **Popovych IL**. Relationships between changes in EEG and some metabolic parameters in patients of Truskavets' spa. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021; 11(11): 363-369.
134. Babelyuk VY, Tserkovniuk RG, Babelyuk NV, Żukow X, Ruzhylo SV, Dubkova GI, Korolyshyn TA, Hubyts'kyi VY, Kikhtan VV, Gozhenko AI, **Popovych IL**. The parameters of gas discharge visualization (biophotonics) correlated with parameters of acupuncture points, EEG, HRV and hormones. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021; 11(12): 359-373.
135. Korda MM, Gozhenko AI, Fihura OA, Popovych DV, Zukow X, **Popovych IL**. Relationships between plasma levels of main adaptogene hormones and EEG&HRV parameters at human with dysadaptation. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021; 11(12): 492-512.
136. Babelyuk VY, Tserkovniuk RG, Dubkova GI, Kruhliy YS, Korolyshyn TA, Babelyuk NV, Zukow W, Ruzhylo SV, Fihura OA, Gozhenko AI, **Popovych IL**. Relationships between the neuro-endocrine parameters and virtual chakras energy and asymmetry. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022; 12(1): 235-249.
137. **Popovych IL**, Gozhenko AI, Hrytsak MV, Popovych DV, Korolyshyn TA, Kovbasnyuk MM, Zukow W. General non-specific effects of balneofactors of Truskavets' spa on parameters of neuroendocrine regulation, metabolism, immunity and microbiota in patients with chronic pyelonephritis and cholecystitis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022; 12(1): 368-384.
138. Babelyuk VE, Babelyuk NV, **Popovych IL**, Gozhenko AI, Kyrylenko IG, Korolyshyn TA, Dubkova GI, Kovbasnyuk MM, Hubyts'kyi VY, Kikhtan VV, Musiyenko VY, Dobrovolsky YG, Korsunskyi IH, Zukow W. Effects of transcutaneous electrical stimulation with the device "VEB"® on the human body. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022; 12(2): 313-335.
139. **Popovych IL**, Gozhenko AI, Hrytsak MV, Popovych DV, Badiuk NS, Zukow W. Peculiarities of modulating effects of "Myroslava" and "Khrystyna" mineral waters on neuroendocrine-immune complex and metabolism in patients of Truskavets' spa. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022; 12(3): 53-66.
140. **Popovych IL**. Similarity effects of two types of adaptogens (transcutaneous electrical stimulation with the device "VEB"® and using of bioactive Naftussya water) on the human body. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022; 12(4): 213-258.
141. Kushneruk AV, Gozhenko AI, Badiuk NS, Żukow X, **Popovych IL**. Comparative study of EEG parameters in patients with varying severity of urinary syndrome of chronic pyelonephritis. *Actual Problems of Transport Medicine*. 2022; 2(68): 91-99.
142. **Popovych IL**. Similarity of adaptogenic effects of bioactive Naftussya water and phytocomposition "Balm Truskavets". *Journal of Education, Health and Sport*. 2022; 12(12): 344-356.
143. Fihura OA, Ruzhylo SV, **Popovych IL**. Ukrainian adaptogenic phytocomposition "Balm Truskavets'" modulate EEG, HRV and biophotonics (GDV) parameters. *Вісник морської медицини*. 2022; 2(95): 99-108.
144. Fihura OA, Ruzhylo SV, Korda MM, Klishch IM, Żukow X, **Popovych IL**. The influence of the Ukrainian phytocomposition "Balm Truskavets'" on parameters of neuro-endocrine-immune complex and biophotonics in humans with maladaptation. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023; 13(1): 326-337.

Монографії

1. Яременко М.С., Івасівка С.В., **Попович І.Л.**, Білас В.Р., Ясевич А.П., Бутусова І.А. и др. Физиологические основы лечебного действия воды Нафтуся. К. Наук. думка; 1989: 144.
2. Алексеев О.І., **Попович І.Л.**, Панасюк Є.М., Бариляк Л.Г., Саранча С.М. Адаптогени і радіація. К. Наук. думка; 1996: 126.
3. Маркова О.О., **Попович І.Л.**, Церковнюк А.В., Бариляк Л.Г. Адреналінова міокардіодистрофія і реактивність організму. К. Комп'ютерпрес; 1997: 126.
4. Чебаненко О.І., Флюнт І.С., **Попович І.Л.**, Балановський В.П., Лахін П.В. Вода Нафтуся і водно-сольовий обмін. К. Наук. думка; 1997: 141.
5. Чебаненко О.І., **Попович І.Л.**, Бульба А.Я., Ружи́ло С.В., Перченко В.П. Жовчогінна дія води "Нафтуся". К. Комп'ютерпрес; 1997: 103.
6. Івасівка С.В., **Попович І.Л.**, Аксентійчук Б.І., Білас В.Р. Природа бальнеочинників води Нафтуся і суть її лікувально-профілактичної дії. Трускавець. Вид-во "Трускавецькурорт"; 1999: 125.
7. **Попович І.Л.**, Флюнт І.С., Ніщета І.В., Лобода М.В., Аксентійчук Б.І., Прийма Б.Г., Церковнюк Р.Г. Загальні адаптаційні реакції і резистентність організму ліквідаторів аварії на ЧАЕС. К. Комп'ютерпрес; 2000: 117.
8. **Попович І.Л.**, Івасівка С.В., Флюнт І.С., Перченко В.П., Бутусова І.А., Лахін П.В. та ін. Біоактивна вода "Нафтуся" і шлунок. К. Комп'ютерпрес; 2000: 234.
9. Флюнт І.С., **Попович І.Л.**, Чебаненко Л.О., Чапля М.М., Білас В.Р. Чорнобиль, імунітет, нирки. Вплив факторів чорнобильської катастрофи на імунітет та уролітіаз і опортуністичні інфекції нирок. К. Комп'ютерпрес; 2001: 210.
10. Флюнт І.С., Чебаненко О.І., Грінченко Б.В., Бариляк Л.Г., **Попович І.Л.** Бальнеофіторадіодефензіологія. Вплив лікувальних чинників курорту Трускавець на стан пристосувально-захисних систем осіб, потерпілих від наслідків Чорнобильської катастрофи. К. Комп'ютерпрес; 2002: 112.
11. Ружи́ло С.В., Церковнюк А.В., **Попович І.Л.** Актотропні ефекти бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець. К. Комп'ютерпрес; 2003: 131.
12. **Попович І.Л.**, Флюнт І.С., Алексеев О.І., Грицак Л.Я., Грінченко Б.В., Бариляк Л.Г. та ін. Саногенетичні засади реабілітації на курорті Трускавець урологічних хворих чорнобильського контингенту. К. Комп'ютерпрес; 2003: 192.
13. 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.
14. Чебаненко О.І., Флюнт І.С., Церковнюк Р.Г., **Попович І.Л.**, Алексеев О.І., Києнко В.М. Реабілітація захисно-пристосувальних систем на курорті Трускавець. К. ЮНЕСКО-СОЦІО; 2004: 448.
15. **Попович І.Л.**, Ружи́ло С.В., Івасівка С.В., Аксентійчук Б.І., Ковбаснюк М.М., Флюнт І.С. та ін. Бальнеокардіоангіологія. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на серцево-судинну систему та фізичну працездатність. К. Комп'ютерпрес; 2005: 239.
16. Костюк П.Г., **Попович І.Л.**, Івасівка С.В., Чебаненко Л.О., Києнко В.М., Білас В.Р. та ін. Чорнобиль, пристосувально-захисні системи, реабілітація. Адаптаційні, метаболічні, гемостазіо- і імунологічні аспекти діагностики та бальнео- і фітореабілітації на курорті Трускавець осіб, підданих дії чинників аварії на ЧАЕС. К. Комп'ютерпрес; 2006: 348.
17. Драновський А.Л., **Попович І.Л.** Адаптогенна бальнеотерапія на курорті Трускавець. Дрогобич. Посвіт; 2010: 203.
18. Чебаненко О.І., **Попович І.Л.**, Чебаненко Л.О. Вступ до інформаційної бальнеології. Вплив біоактивної води Нафтуся курорту Трускавець на інформаційні складові нейроендокринно-імунного комплексу та метаболізму. К. ЮНЕСКО-СОЦІО; 2011: 373.
19. Гумега М.Д., Левицький А.Б., **Попович І.Л.** Бальнеогастроентерологія. Вегетативно-гуморальний механізм функціональних реакцій органів

- гастроудодено-панкреато-біліарної системи та нирок на вживання питних мінеральних вод курорту Трускавець. К. ЮНЕСКО-СОЦІО; 2011: 243.
20. **Попович І.Л.** Стреслімітуючий адаптогенний механізм біологічної та лікувальної активності води Нафтуся. К. Комп'ютерпрес; 2011: 300.
 21. Чебаненко О.І., Чебаненко Л.О., **Попович І.Л.** Поліваріантність бальнеоефектів чинників курорту Трускавець та їх прогнозування. К. ЮНЕСКО-СОЦІО; 2012: 496.
 22. Чебаненко О.І., **Попович І.Л.**, Чебаненко Л.О. Адаптогенна суть бальнеофітотерапії. К. ЮНЕСКО-СОЦІО; 2013: 380.
 23. **Попович І.Л.**, Вісьтак Г.І., Гумега М.Д., Ружи́ло С.В. Вегетотропні ефекти біоактивної води Нафтуся та їх ендокринно-імунний, метаболічний і гемодинамічний супроводи. К. ЮНЕСКО-СОЦІО; 2014: 163.
 24. Чебаненко О.І., Бульба А.Я., Чебаненко Л.О., Бари́ляк Л.Г., **Попович І.Л.** Вплив біоактивної води Нафтуся на щитовидну залозу та супутні зміни нейроендокринно-імунного комплексу. К. ЮНЕСКО-СОЦІО; 2015: 263.
 25. Козявкіна О.В., Козявкіна Н.В., Гоженко О.А., Гоженко А.І., Бари́ляк Л.Г., **Попович І.Л.** Біоактивна вода Нафтуся і нейроендокринно-імунний комплекс. К. ЮНЕСКО-СОЦІО, 2015: 349.
 26. Сидорук Н.О., Чебаненко О.І., Жуков В.А., **Попович І.Л.** Порівняльне дослідження фізіологічної активності води Нафтуся Трускавецького і Помірецького родовищ. К. ЮНЕСКО-СОЦІО; 2018: 176.
 27. Gozhenko AI, Zukow W, Polovynko IS, Zajats LM, Yanchij RI, Portnichenko VI, **Popovych IL**. Individual Immune Responses to Chronic Stress and their Neuro-Endocrine Accompaniment. RSW. UMK. Radom. Torun; 2019: 200.
 28. **Popovych IL**, Gozhenko AI, Zukow W, Polovynko IS. Variety of Immune Responses to Chronic Stress and their Neuro-Endocrine Accompaniment. Scholars' Press. Riga; 2020: 172.
 29. Гоженко А.І., Корда М.М., Попадинець О.О., **Попович І.Л.** Ентропія, гармонія, синхронізація та їх нейро-ендокринно-імунні кореляти. Одеса. Фенікс; 2021: 232.
 30. **Popovych IL**, Gozhenko AI, Korda MM, Klishch IM, Popovych DV, Zukow W (editors). Mineral Waters, Metabolism, Neuro-Endocrine-Immune Complex. Odesa. Feniks; 2022: 252.
 31. Гоженко А.І., Корда М.М., Смаглій В.С., Бадюк Н.С., Жуков В.А., Кліщ І.М., Корда І.В., Бомбушкар І.С., **Попович І.Л.** Сечова кислота, метаболізм, нейро-ендокринно-імунний комплекс. Одеса. Фенікс; 2023: 229.
 32. Babelyuk VY, **Popovych IL**, Gozhenko AI, Dubkova GI, Kozyavkina OV, Korolyshyn TA, Babelyuk NV, Kovbanyuk MM, Fihura OA, Dobrovolskyi YG, Zukow W, Yanchij RI. Gas Discharge Vizualization (Electrophotonic Imaging, Kirlianography). Theoretical and Applied Aspects. Odesa. Feniks; 2023: 186.

Патенти

Пат. 2033644 РФ, МКИ G 09 B 23/28. Спосіб профілактики ерозивно-язвенних поражений слизистой желудка у лабораторных животных / Яременко М.С., **Попович І.Л.**, Івасівка С.В. 1995. Бюл № 11.

Пат. 10271 Україна МКІ А 61 К 31/00. Адаптогенний засіб / Панасюк Є.М., Левкут Л.Г., **Попович І.Л.**, Шумаков М.Ф., Сичова А.О., Алексеев О.І., Бакова М.М. 1996. Бюл № 4.