

**УкрНДІ МЕДИЦИНИ ТРАНСПОРТУ МОЗ УКРАЇНИ  
ПрАТ “СГК “ДНІПРО-БЕСКИД”  
УНІВЕРСИТЕТ ім. НІКОЛАЯ КОПЕРНІКА, ТОРУНЬ, ПОЛЬЩА  
ІНСТИТУТ ФІЗІОЛОГІЇ ім. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ НАН УКРАЇНИ**

**СИДОРУК Н.О.  
ЧЕБАНЕНКО О.І.  
ПОПОВИЧ І.Л.  
ЖУКОВ В.А.**

**ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ФІЗІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ВОДИ  
НАФТУСЯ ТРУСКАВЕЦЬКОГО І ПОМІРЕЦЬКОГО РОДОВИЩ**

**КИЇВ  
ЮНЕСКО-СОЦІО  
2017**

**УкрНДІ МЕДИЦИНИ ТРАНСПОРТУ МОЗ УКРАЇНИ  
ПрАТ “СГК “ДНІПРО-БЕСКИД”  
УНІВЕРСИТЕТ ім. НІКОЛАЯ КОПЕРНІКА, ТОРУНЬ, ПОЛЬЩА  
ІНСТИТУТ ФІЗІОЛОГІЇ ім. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ НАН УКРАЇНИ**

**СИДОРУК Н.О.  
ЧЕБАНЕНКО О.І.  
ПОПОВИЧ І.Л.  
ЖУКОВ В.А.**

**ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ФІЗІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ВОДИ  
НАФТУСЯ ТРУСКАВЕЦЬКОГО І ПОМІРЕЦЬКОГО РОДОВИЩ**

**КИЇВ  
ЮНЕСКО-СОЦІО  
2017**

УДК 615.327(477.83):616.45-001.1/3]-092.4/9

ББК

Рецензенти:

РОГОВИЙ Ю.Є., д.м.н., проф., зав. каф. патологічної фізіології Буковинського державного медичного університету МОЗ України;

КУШНІР І.Г., д.м.н., проф., проф. каф. практичної психології Чернівецького національного університету ім. Юрія Федьковича МОН України

Видання рекомендоване до друку Вченою Радою УкрНДІ Медицини транспорту МОЗ України (протокол №7 від 28.09.2017 р)

Присвячується 70-річчю Президента товариства патофізіологів України, автора концепції саногенезу як теоретичної основи медичної реабілітації Анатолія Івановича Гоженка з вдячністю за підтримку Трускавецької наукової школи бальнеології



Сидорук Н.О., Чебаненко О.І., Попович І.Л., Жуков В.А. Порівняльне дослідження фізіологічної активності води Нафтуса Трускавецького і Помірецького родовищ. Київ: ЮНЕСКО-СОЦІО, 2017.-216 с. ISBN 9781387447282 DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1117097>

В монографії приведені результати порівняльних експериментальних і клініко-фізіологічних досліджень фізіологічної активності води Нафтуса Трускавецького і Помірецького родовищ, проведених в руслі концепції триєдиного нейроендокринно-імунного комплексу і ксенобіотико-мікробної адаптогенної теорії механізму її цілющої дії.

Для спеціалістів медичної реабілітації, ендокринологів, імунологів, патофізіологів.

© Сидорук Н.О., 2017

© Чебаненко О.І., 2017

© Попович І.Л., 2017

© Жуков В.А., 2017

© УкрНДІ Медицини транспорту, 2017

© Університет ім. Ніколая Коперніка, 2017

© Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця, 2017

210 p. Number of characters: 407 000 (with abstracts). Number of images: 49 x 1000 characters (lump sum) = 49 000 characters.

Total: Number of characters: 456 000 (with abstracts, summaries and graphics) = 11,4 sheet publications.

## ANNOTATION

**Sydoruk NO, Chebanenko OI, Popovych IL, Zukow W. Comparative investigation of physiological activity of water Naftussya from Truskavets' and Pomyarky deposits. Kyiv: UNESCO-SOCIO, 2017: 216 p. ISBN 9781387447282 DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1117097>**

The monography is devoted to studying the influence of bioactive water Naftussya as natural adaptogen on pathogenic and sanogenic manifestations of stress.

In an experiment on rats of both sexes showed that preventive weekly consumption Naftussya as Truskavets' and Pomyarky deposits minimizes caused by acute immobilization cold stress erosive and ulcerative damages of gastric mucosa and pathogenic changes in 10 parameters of neuroendocrine-immune complex and metabolism and prevents abnormalities yet 5 indicators, but does not affect post stressory pathogenic deviation 7 other parameters. However, bioactive water Naftussya increases or initiates compensatory and sanogene effects of stress, aimed at enhancing the antimicrobial protection.

In clinical-physiological monitoring of individuals of both sexes with dysfunction of neuro-endocrine-immune complex as a manifestation of chronic stress found that weekly consumption Naftussya normalizes initially raised: Baevskiy's activity of regulatory systems index, markers as sympathetic and vagal tone as well as testosterone in women, while initially normal levels of testosterone in men falls into the bottom zone rules. Lowering within the standards area also found on triiodothyronine. On the other hand, found a slight increase in the normal levels of aldosterone and post occlusive systolic blood pressure reactivity as well as tend to increase within the low reactive anxiety.

Regarding the parameters of quantitative electroencephalography first discovered normalizing increase initially reduced spectral power density (SPD)  $\alpha$ -rhythm in loci T6, P4 and F7, increase in the normal modal frequency  $\beta$ -rhythm and further enhance SPD  $\theta$ -rhythm in the locus T5. On the other hand, showed a reduction in the initial normal SPD  $\beta$ -rhythm in locus O2 and further reduce its in locus P4. In addition, there was left-sided lateralization initially symmetric  $\alpha$ -rhythm.

Regarding the immune status for the first time found that Naftussya significantly increases to normal the reduced options phagocytosis by neutrophils of blood as gram-positive and gram-negative bacteria. This increased initially normal levels of T-killers and "active" T-lymphocytes, normalized reduced levels of circulating immune complexes and increased levels of immunoglobulins M and A, and elevated levels of natural killer cells to continue growing. In general, the effect on the neuroendocrine-immune complex is physiologically favorable.

Among the metabolic parameters discovered that Naftussya increases within the normal plasma levels of chloride and sodium, normalizes low levels of bicarbonate and reduces in the normal levels of potassium and phosphates. Urinary excretion of sodium and chloride increases while of uric acid decreases which lowers its concentration, as the concentration of phosphates. Increased lithogenicity index of urine normalized. Reduced levels of triacylglycerides increases, while decreases in the normal level of cholesterol in low-density lipoprotein composition.

Among the biophysical parameters first detected increase in the normal conductivity acupuncture points Pg(ND) right, which represents the nervous system and increase electrokinetic index of buccal epithelium, indicating the "rejuvenation" of the body. For the first time identified changes in gas discharge visualization parameters, namely the elimination of asymmetries virtual chakras (second, third and first) and reducing excess energy of the first chakra.

No significant differences between the effects water Naftussya both deposits were found.

A comparative study of immediate effects in men with dysfunction of the neuro-endocrine-immune complex by discriminant analysis selected 38 indicators. In their totality the complex conditions in the basal period and after 1,5 hours after consuming the control waters (distilled, from the well and filtered water) and waters Naftussya (from Pomyarky, Truskavets' and Skhidnytsya deposits) significantly differ, whereas no significant differences between control and basic water were found. Thus, the bioactive water Naftussya 1,5 h after ingestion causes changes in the neuro-endocrine-immune complex, different from both the initial level and the control.

Received priority data about stress limiting effects of bioactive water Naftussya Pomyarky field in experiment on rats and its immediate and long-term effects on neuroendocrine-immune complex and water and electrolyte exchange in patients with dysfunction of the neuroendocrine-immune complexes together with known data of physical, chemical and bacteriological studies give reason to believe the water closest analogue of bioactive water Naftussya Truskavets' deposit and recommend to include it in the balneologic arsenal spa Truskavets'.

**Key words:** neuroendocrine-immune complex, stress, adaptation, bioactive water Naftussya.

Сидорук Н.О., Чебаненко О.І., Попович І.Л., Жуков В.А. Порівняльне дослідження фізіологічної активності води Нафтуся Трускавецького і Помірецького родовищ. Київ: ЮНЕСКО-СОЦІО, 2017.-216 с. ISBN 9781387447282 DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1117097>

Sydoruk NO, Chebanenko OI, Popovych IL, Zukow W. Comparative investigation of physiological activity of water Naftussya from Truskavets' and Pomyarky deposits. Kyiv: UNESCO-SOCIO, 2017: 216 p. ISBN 9781387447282 DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1117097>

216 p. Number of characters: 407 000 (with abstracts). Number of images: 49 x 1000 characters (lump sum) = 49 000 characters.

Total: Number of characters: 456 000 (with abstracts, summaries and graphics) = 11,4 sheet publications.

**ISBN 9781387447282**



## Відомості про авторів



### Надія Олександрівна Сидорук

Сидорук Надія Олександрівна, 1976 року народження, у 1993 році, після закінчення середньої школи №2 м. Трускавця зі срібною медаллю, працювала в ЗАТ “Дніпро-Бескід” молодшим медичним працівником. В цьому ж 1993 році вступила на медичний факультет Національного медичного університету імені О.О.Богомольця (м.Київ). Ще під час навчання прилучилась до наукових досліджень в студентських наукових гуртках, неодноразова брала участь у роботі наукових конференцій. У 1999 році закінчила НМУ ім. О.О.Богомольця за спеціальністю « Лікувальна справа» та здобула кваліфікацію лікаря.

З 1999 по 2002 рік проходила інтернатуру за фахом “Офтальмологія” в обласному офтальмологічному травматологічному центрі КМКЛШМД та ЛНМУ ім. Д.Галицького, отримала сертифікат спеціаліста. Працювала на посадах лікаря-офтальмолога ЗАТ СГК "Дніпро-Бескід" м. Трускавець і комунальної 2-ої міської поліклініки м. Львова.

В 2015 році була прикріплена до УкрНДІ медицини транспорту для роботи над дисертацією на тему «Патофізіологія стреслімітуючих ефектів біоактивної води типу Нафтуса», яка була успішно захищена у вересні 2017 року у Буковинському Державному Медичному Університеті. За темою дисертації опубліковано 11 робіт, які й склали оригінальну основу пропонованої читачеві монографії.



### **Олександр Іванович Чебаненко**

Голова правління ЗАТ «Санаторно-готельний комплекс «Дніпро-Бескид», член Ради Асоціації учених м.Трускавця, доктор медичних наук, професор, академік Європейської Академії проблем людини, заслужений лікар України, повний кавалер ордена «За заслуги» I, II, III ст., ордена Князя Ярослава Мудрого, кавалер ордена «Знак пошани». Президентом Польщі нагороджений орденом Золотого Хреста «За заслуги». Автор монографій: «Вода Нафтуся і водно-сольовий обмін» (1997), «Бальнеофіторадіодефензологія» (2002), «Реабілітація захисно-приспосувальних систем на курорті Трускавець» (2004), «Бальзами на Чорнобильські рани» (2007), «Експериментальна бальнеофітотерапія» (2008), «Вступ до інформаційної бальнеології» (2011), «Поліваріантність бальнеоефектів чинників курорту Трускавець та їх прогнозування» (2012), «Адаптогенна суть бальнеофітотерапії» (2013), «Таємниці живої води Нафтусі» (2014). Входить в десятку рейтингу «Бібліометрика української науки» в рубриці Google Scholar «Rehabilitation Therapy»: індекс Гірша 6.



### Ігор Львович Попович

Народився 17.01.1957 р. в с. Шибалин Бережанського р-ну Тернопільської обл. в сім'ї інтелігентів. Після закінчення із відзнакою у 1979 р. Тернопільського медичного інституту, а у 1980 р. – інтернатури по педіатрії впродовж 1980-83 рр за розподілом працював лікарем Бережанського дитячого санаторію. У 1981 р. поступив у заочну аспірантуру Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України до академіка Серкова Ф.Н., звідки у 1983 р. був скерований у розташований на курорті Трускавець відділ по вивченню механізмів фізіологічної дії мінеральних вод (надалі - лабораторія експериментальної бальнеології). Пройшов через усі щаблі наукової кар'єри: старший лаборант (1983), молодший науковий співробітник (1984-89 рр), науковий співробітник (1989-93 рр), старший науковий співробітник (1993-2000 рр), провідний науковий співробітник (2000-2010 рр), завідувач лабораторії (2010-2016 рр), а після її закриття – провідний науковий співробітник відділу імунофізіології. З 2008 р. за сумісництвом – консультант, а з 2017 р. – старший науковий співробітник Міжнародної клініки реабілітації. Громадські посади: голова Ради Асоціації учених міста Трускавця, науковий редактор журналу “Медична гідрологія та реабілітація”. Наукові відзнаки: Премія ім. О.О. Богомольця НАН України в галузі фізіології (1998), Премія ім. Теодора Торосевича ЗАТ “Трускавецькурорт” (2000), Почесна Грамота Президії НАН України (2004).

Автор 370 публікацій (індекс цитування Гірша: 17), в тому числі монографій: ”Физиологические основы лечебного действия воды Нафтуса” (1989), “Адаптогени і радіація” (1996), “Вода Нафтуса і водно-сольовий обмін” (1997), “Жовчогінна дія води Нафтуса” (1997), “Адреналінова міокардіодистрофія і реактивність організму” (1997), “Природа бальнеочинників води Нафтуса і суть її лікувально-профілактичної дії” (1999), “Біоактивна вода "Нафтуса" і шлунок” (2000), “Загальні адаптаційні реакції і резистентність організму ліквідаторів аварії на ЧАЕС” (2000), „Чорнобиль, імунітет, нирки” (2001), “Бальнеофіторадіодефензіологія” (2002), “Актотропні ефекти бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець (2003), “Саногенетичні засади реабілітації на курорті Трускавець урологічних хворих чорнобильського контингенту“ (2003), “Фізіологічна активність сечової кислоти та її роль в механізмі дії води Нафтуса” (2004), “Реабілітація захисно-приспосувальних систем на курорті Трускавець” (2004), “Бальнеокардіоангіологія” (2005), “Чорнобиль, пристосувально-захисні системи, реабілітація” (2006), “Адаптогенна бальнеофітотерапія на курорті Трускавець” (2010), “Бальнео-гастроентерологія” (2011), “Вступ до інформаційної бальнеології” (2011), “Стреслімітуючий адаптогенний механізм біологічної та лікувальної активності води Нафтуса” (**докторська дисертація**, 2011), “Поліваріантність бальнеоефектів чинників курорту Трускавець та їх прогнозування” (2012), “Адаптогенна суть бальнеофітотерапії” (2013), “Біоактивна вода Нафтуса” (2014), ”Веgetотропні ефекти біоактивної води Нафтуса та їх нейроендокринно-імунний, метаболічний і гемодинамічний супроводи” (2014); “Вплив біоактивної води Нафтуса на щитовидну залозу та супутні зміни нейроендокринно-імунного комплексу” (2015); ”Біоактивна вода Нафтуса і нейроендокринно-імунний комплекс” (2015). [i.popovych@ukr.net](mailto:i.popovych@ukr.net)  
+38 067 3924873





### Walery Żukow

dr hab. med. Walery Żukow pracuję w Uniwersytecie Mikołaja Kopernika w Toruniu, Polska. Działalność naukowa i dydaktyczna. Z 2015 – nadal Współredaktor Naczelny Czasopisma Naukowego Journal of Education, Health and Sport (część B MNiSW 7 pkt.) Wydawca Uniwersytet Kazimierza Wielkiego w Bydgoszczy. Publikacji. 2 podręcznika akademickich z współautorami w j. Ang. z Patologii. 10 monografii z współautorami. 925 artykułów i rozdziałów w monografiach z współautorami, połowa z których w języku Angielskim w pismach naukowych i pracach zbiorowych. 42 współredagowanie prac zbiorowych. 10 recenzowanie monografii i prac zbiorowych. Działalność w towarzystwach naukowych. Z 1997 członek Polskiego Towarzystwa akupunktury w Warszawie.  
Z 2010 członek Towarzystwa Patofizjologów Ukrainy. E-mail: [zukow@umk.pl](mailto:zukow@umk.pl)

<b>ЗМІСТ</b>	
<b>ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ .....</b>	<b>10</b>
<b>ВСТУП .....</b>	<b>11</b>
<b>РОЗДІЛ 1. НЕЙРОЕНДОКРИННО-ІМУННИЙ КОМПЛЕКС, СТРЕС, АДАПТОГЕНИ (огляд літератури) .....</b>	<b>13</b>
<b>РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....</b>	<b>65</b>
<b>РОЗДІЛ 3. ПАТОГЕННІ І САНОГЕННІ ЗМІНИ НЕЙРОЕНДОКРИННО-ІМУННОГО КОМПЛЕКСУ І МЕТАБОЛІЗМУ, ВИКЛИКАНІ ГОСТРИМ СТРЕСОМ .....</b>	<b>71</b>
<b>РОЗДІЛ 4. МОДУЛЮЮЧІ ЕФЕКТИ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ НА НЕЙРОЕНДОКРИННО-ІМУННИЙ КОМПЛЕКС І МЕТАБОЛІЗМ У ЩУРІВ, ПІДДАНИХ ГОСТРОМУ СТРЕСУ .....</b>	<b>83</b>
<b>РОЗДІЛ 5. МОДУЛЮЮЧІ ЕФЕКТИ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ НА НЕЙРО-ЕНДОКРИННУ ЛАНКУ АДАПТАЦІЇ У ОСІБ З ДИСФУНКЦІЄЮ НЕЙРОЕНДОКРИННО-ІМУННОГО КОМПЛЕКСУ .....</b>	<b>97</b>
<b>РОЗДІЛ 6. ІМУНОМОДУЛЮЮЧІ ЕФЕКТИ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ У ОСІБ З ДИСФУНКЦІЄЮ НЕЙРОЕНДОКРИННО-ІМУННОГО КОМПЛЕКСУ .....</b>	<b>115</b>
<b>РОЗДІЛ 7. ВПЛИВ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ НА ДЕЯКІ МЕТАБОЛІЧНІ І БІОФІЗИЧНІ ПОКАЗНИКИ У ОСІБ З ДИСФУНКЦІЄЮ НЕЙРОЕНДОКРИННО-ІМУННОГО КОМПЛЕКСУ .....</b>	<b>125</b>
<b>РОЗДІЛ 8. ТЕРМІНОВІ ЕФЕКТИ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ НА НЕЙРОЕНДОКРИННО-ІМУННИЙ КОМПЛЕКС У ОСІБ З ЙОГО ДИСФУНКЦІЄЮ .....</b>	<b>139</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕННЯ .....</b>	<b>157</b>
<b>ВИСНОВКИ І ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....</b>	<b>169</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....</b>	<b>171</b>

## **ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ**

АлТ – аланінамінотрансфераза

АсТ – аспартатамінотрансфераза

БАВН – біоактивна вода Нафтуся

ВРС – варіабельність ритму серця

ЕЕГ – електроенцефалограма

ЕКГ – електрокардіограма

ЩСП – щільність спектральної потужності

## ВСТУП

Мінеральні води є важливою складовою санаторно-курортного лікування та базуються на санагенних ефектах їх дії [Попович І.Л. та ін., 2003]. Поміж всіх мінеральних вод особливим механізмом володіють води типу Нафтуса завдяки їх органічному і мікробному компоненту. За багаторічну історію використання Нафтусі встановлено наявність специфічних патофізіологічних ефектів, в першу чергу на жовчовидільну та сечовидільну системи [Есипенко Б.Е., 1981; Яременко М.С. и др., 1989; Чебаненко О.І. та ін., 1997,1997а]. Але в останні роки розширені показання щодо використання Нафтусі та її аналогів [Івасівка С.В. та ін., 2007; Попович І.Л., 2011].

Україна володіє низкою родовищ біоактивної води Нафтуса, зосереджених на території Українських Карпат (Трускавець, Східниця, Шкло, Мражниця, Опака, Мізунь, Селятин тощо) і Поділля (Сатанів, Гусятин, Маків тощо). В 2015 р була розконсервована пробурена ще у 1986 р свердловина води Нафтуса в урочищі Помярки міста Трускавець. Підставою для включення води до типу “Нафтуса” є подібність фізико-хімічних показників, якісного і кількісного складу нафтоподібних органічних речовин і специфічної мікрофлори [Шестопапов В.М. и др., 1986; Яременко М.С. и др., 1989; Івасівка С.В. та ін., 1994, 1997; Дацько О.Р. та ін., 2008, 2011]. Відомо, що фізіологічно активними чинниками БАВН є її гіпотонічність, органічні нафтоподібні речовини (парафіни, моноолефіни, дієни, моноциклоолефіни, алкілбензоли, ефіри ароматичних кислот, алкілфеноли, карбонові кислоти, алкілнафталіни, поліароматичні вуглеводні, валовий вміст 10-20 мг/л) і автохтонні мікроорганізми (вуглеводніоокислюючі, 60-500 клітин/мл, тіоновокислі, 10-40 кл/мл, сульфатредуючі, 3-7 кл/мл) [Яременко М.С. и др., 1989; Івасівка С.В., 1994; Дацько О.Р. та ін., 2008; Попович І.Л., Івасівка С.В., 2009; Білас В.Р., Попович І.Л., 2009; Івасівка С.В. та ін., 2010; Попович І.Л., 2011].

Дотепер проводились порівняльні дослідження ефектів вод типу “Нафтуса” Трускавецького і Східницького родовищ лише на клінічні симптоми та виділення сечі і жовчі [Алексєєв О.І. та ін., 1994,2013; Шимонко І.Т., 1987;2009] в рамках діуретично-холеретичної концепції механізму їх лікувальної дії у пацієнтів з хронічними урологічними і гастроентерологічними захворюваннями [Есипенко Б.Е., 1981; Чебаненко О.І. та ін., 1997,1997а; Попович І.Л., 2011]. Згідно ж з сучасною концепцією Поповича І.Л. [2011], стреслімітуючою адаптогенною за суттю і ксенобіотико-мікробною за природою, давно відомі термінові і курсові ефекти біоактивної води Нафтуса курорту Трускавець на діурез, екскрецію з сечею азотистих метаболітів і електролітів, холерез і холекінетику, шлункову і панкреатичну секрецію, гемодинаміку, а також запалення в сечовидільній і травній системах [Есипенко Б.Е., 1981; Балановський В.П. та ін., 1993; Алексєєв О.І. та ін., 1994, 2013; Чебаненко О.І. та ін., 1997, 1997, 2012; Попович І.Л. та ін., 2000, 2005, 2014; Гумега М.Д. та ін., 2011; Вовчина Ю.В. та ін., 2013] є наслідком модуляції нейроендокринно-імунного комплексу. В рамках даної концепції вода Нафтуса Східницького родовища не вивчалась, а фізіологічна дія води Нафтуса Помірецького родовища не вивчалась взагалі. Отже, тема дослідження вельми актуальна.

Мета даного дослідження - визначити патофізіологічні механізми стреслімітуючої дії, порівняти та виявити спільні риси у адаптогенних стреслімітуючих ефектах води Нафтуса Трускавецького, Помірецького і Східницького родовищ, які є основою її профілактичної лікувальної дії.

## РОЗДІЛ 1

### НЕЙРОЕНДОКРИННО-ІМУННИЙ КОМПЛЕКС, СТРЕС, АДАПТОГЕНИ (огляд літератури)

У підтримці гомеостазу беруть участь три регуляторні системи: нервова, ендокринна і імунна. Саме тісний і безперервний функціональний взаємозв'язок нервової, гормональної і імунної систем, який базується на існуванні загальних і однотипних рецепторних структур, зумовлює високу адаптаційну здатність організму [Акмаев И.Г., 1996]. Взаємодії нервової і ендокринної систем в цьому процесі добре вивчені і стали основою для виділення самостійної області знань - нейроендокринології [Акмаев И.Г., 1993]. Взаємодії нейроендокринної і імунної систем інтенсивно вивчаються і розглядаються як найбільш інтригуюча область сучасних досліджень - імунонейроендокринологія [Акмаев И.Г., 1996; Markovich L., 2004].

Ще в 1993 р. Корнева Е.А. [] висунула гіпотезу про існування **“єдиного імунно-нейро-ендокринного комплексу**, який бере участь у забезпеченні постійності внутрішнього середовища організму”.

Результати досліджень зв'язків термінових реакцій на неантигенні подразники (гіпоксія, холод, жара тощо) показників імунітету з показниками нейроендокринної регуляції підсумовані в монографії Коляды Т.И. и др. [1995].

Попович І.Л., ледь змінивши термін на **“нейроендокринно-імунний комплекс”** [2009], ініціював широкомасштабні дослідження термінових і довготривалих (курсівих) впливів на нього біоактивної води Нафтуса, яка являє собою комбінацію неантигенних (органічні нафтоподібні речовини) і антигенних (автохтонна мікрофлора) подразників. Результати опубліковані у низці монографій [Попович І.Л., 2011; Попович І.Л. та ін., 2014; Чебаненко О.І. та ін., 2011; 2012; 2013; 2015; Козьявкіна О.В. та ін., 2015] і

численних статтях Трускавецької наукової школи бальнеології [], котрі викликали великий інтерес у фахівців і були визнані експертом як головний тренд останнього десятиліття в українській бальнеології [Портниченко А.Г., 2015].

Зупинимось детальніше на еволюції і деяких аспектах нейроендокринно-імунних взаємодій.

Brittain R.W., Wiener N.I. [1985] традиційному погляду, що нервова і імунна системи функціонально незалежні (за винятком загальних стресорних ефектів і аутоімунних порушень нервової системи) протиставили погляд, що нервова система регулює активність імунної системи. Якщо це вірно, то можливо змінювати активність імунної системи шляхом павловських умов, зокрема умов інших фізіологічних процесів, підлеглих впливу автономної нервової системи або нейроендокринних субстанцій.

Froelich C.J., Bankhurst A.D. [1984] констатували, що здатність ЦНС модулювати імунну реактивність отримує зростаючу увагу. Можливий механізм, що дозволяє ЦНС змінювати імунну систему, це вивільнення нейроендокринних і нейротрансмітерних поліпептидів у периферійну циркуляцію з наступною модуляцією функцій імуноцитів.

Tesoma E.S., Huey L.Y. [1985] підсумували прогрес в галузі імунорегуляції центральною нервовою системою. Констатовано, що результати клінічних і експериментальних досліджень демонструють докази значної імуносупресії в станах психічного дистресу. Обговорено докази реципрокної модуляції імунної і нервової систем. Мультидисциплінарний інтерес у психонейроімунології прискорив швидкість дослідження механістичних деталей імунорегуляції і породив нові оцінки первазивних ефектів ментального статусу на фізіологічний гомеостаз.

Stein M. et al. [1985] обговорили докази, що демонструють зв'язок між стресом і імунною функцією. Показано, що широка мережа зв'язків центральної нервової і ендокринної систем задіяна у модуляції імунної системи у відповіді на стресори.

Cavagnaro J. [1986] заключив, що існує двосторонній зв'язок між ендокринною і імунною системами. Імунна реактивність об'єднує нервову, ендокринну і імунну системи. Таке інтегроване мікрооточення включає лімфоїдну клітину, нелімфоїдні клітини, холін- і адренергічні нейрони та їх нейро-гуморальні продукти, біоактивні субстанції, в тому числі цитокіни і лімфокіни, продуковані лімфоїдними і нелімфоїдними клітинами, гормони і нейропептиди, вивільнювані ендокринними залозами і регуляторними клітинами мозку, мембранні і інтрацелюлярні рецептори, котрі роблять можливими імунні зв'язки, іони, котрі задіяні у передачу інформації, і активність нервової системи, котра впливає на імунне мікрооточення. Нейроендокринні контури (цикли) складають лише один тип еферентної сполучної ланки між мозком і імунним компартментом. Автономна нервова система, через іннервацію багатьох периферійних тканин-мішеней по всьому тілу, може теж проявлятися як важлива сполучна ланка для імунної системи. Було висловлено думку, що хоча точні механізми нейро-ендокринно-імунних зв'язків ще повністю не визначені, очевидно, що такі взаємозв'язки існують.

Resch R. [1987] констатував, що імунна і ендокринна системи впливають одна на одну через молекули і рецептори, розподілені між обидвома системами. Нейроендокринні гормони можуть діяти позитивно або негативно в регуляції активності макрофагів - ключових клітин імунної системи. Наприклад, АКТГ, соматостатин і субстанція Р (SP) здатні підвищувати цитотоксичність макрофагів стосовно туморних клітин. Однак, АКТГ і соматостатин, але не SP, можуть також блокувати тумороцидну активність макрофагів, індуковану рекомбінантним IF- $\gamma$  -



ненейроендокринним імуномодулюючим гормоном. Навпаки, SP підвищує тумороцидну активність, як незалежно від IF- $\gamma$ , так і разом з ним. Нейротензин,  $\alpha$ -ендорфін,  $\beta$ -ендорфін, мет-енкефалін, вазопресин не впливають на тумороцидну функцію ні *per se*, ні в комбіації з IF- $\gamma$ . Субстанція P, але не інші нейропептиди, суттєво підвищує долю макрофагів, здатних секретувати супероксид-аніони, що доказує можливий вплив на здатність макрофагів боротися з мікробною інфекцією. Отже, позитивна і негативна модуляція ефекторних функцій макрофагів може вносити вклад у вплив когнітивних стимулів при інфекції і неоплазії.

Shanahan F., Anton P. [1988] розглянули докази нейроендокринної регуляції імунної системи. Вони включають клінічні дослідження впливу психологічного стресу на імунну функцію, прямі експерименти на тваринах, включаючи класичне Павловське кондиціонування імунної відповіді, модуляцію імунної функції *in vitro* хімічними месенджерами, як от нейропептидами, пошук рецепторів для нейропептидів на імуноцитах і демонстрації, що лімфоїдна тканина прямо іннервується. Секреторні продукти імунної системи, які включають інтерлейкіни і нейропептиди, можуть чинити вплив на нейро-ендокринну систему. Зв'язок між двома системами, отже, двосторонній. Підкреслено потенційну важливість нейропептидно-імуноцитної взаємодії в імунній системі інтестинальної слизової та обговорено її можливу участь у запальних захворюваннях.

Endroczi E. [1989] вважав, що імунну систему можна назвати мобільним мозком, з огляду на її величезну інформаційну ємність і її реактивність на зміни хімічних сигналів довкілля. Підтримав погляд, що існує двосторонній зв'язок між нейроендокринною адаптаційною віссю і імунною системою. Стресорні гормони можуть змінювати імунну відповідь, а мононуклеарні клітини - продукувати фактори, які змінюють нейроендокринну регуляцію. Крім того, в моноцитах синтезуються

прогормони, котрі можуть бути втягнені у регуляцію сигналізації між клітинами і у активацію ендокринної системи і функцій мозку.

На думку Grossman Z. et al. [1992], поведінкове зумовлення змін в імунній реактивності є наріжним каменем концепції модуляції імунітету центральною нервовою системою. Механізми, що лежать в основі кондиціонуючих феноменів, незрозумілі. Автори акцентували увагу на розвитку теоретичної позиції, що базується на концепції фенотипної і функціональної адаптабельності лімфоїдних клітин. Вони передбачали, що ці клітини можуть навчатись поєднувати реактивність на антигени і інші "імуноактивні" агенти із реактивністю на сигнали, що виходять із ЦНС і передаються через нейроендокринні або автономні нервові канали. Нервові/ендокринні сигнали діють на імунну систему в поєднанні із імунологічними стимулами у спосіб, що веде до "зберігання" асоціації (пам'яті) цих двох видів стимулів в імунній системі, а також в мозку.

Klein T.W. [1993] констатував, що нейротрансмітери і нейроендокринні гормони можуть модифікувати функціонування імуноцитів, а з іншого боку, цитокіни, продуковані імуноцитами, можуть змінювати мозковий гомеостаз. Ці зв'язки проявляються при експериментальних дослідженнях, показуючи відношення між стресом і резистентністю до інфекції. Люди з високим індексом стресу проявляють більшу вразливість від інфекції банальними холодовими вірусами. Експерименти показують, що лабораторні стресори: силові вправи, уникнення навчання, обмеження, ізоляція і холод - роблять тварин більш сприйнятливими до інфікування різними вірусами і бактеріями. В основі модуляції загальної резистентності лежать зміни функціонування як T-лімфоцитів, так і клітин НРА осі. Також задіяні зміни продукції цитокінів і гормонів, продукованих імунною системою і мозком.

Husband A.J. [1993] відзначив, що центральна нервова та імунна системи взаємодіють, і це - двоскерований (двосторонній) процес. Ранг

поведінкового психологічного статусу, навчені реакції і реакції на зовнішні стимули мають бути причетні до імуномодуляції. Ці взаємодії можуть реалізуватися шляхом прямої іннервації лімфоїдних компартментів паракринним способом через вивільнення медіаторів із нервів, розміщених у тісній близькості до клітин, задіяних у імунітеті, або через нейроендокринні сигнали у формі гіпоталамо-питуїтарних і периферійних ендокринних гормонів. Ці ефекти мають залучатися для пояснення обсягу незрозумілої варіабільності реакції на вакцинацію і патогенні виклики, через успадковані або набуті відмінності в нейроендокринних або нейротрансмітерних реакціях на стрес, циркадіанних ефектах, навчених поведінкових реакціях.

Downing J.E., Miyan J.F. [2000] зазначили, що залучення прямої іннервації у адаптивний контроль імунних відповідей доповнює усталений погляд на нейроендокринну імунну модуляцію. Залишається сумнівним розуміння інтегративної і гомеостатичної функцій стійких периферійних імунних ефекторних сайтів, їх потерпання від хвороби і здатність до терапевтичних модифікацій.

Triccerri A. et al. [1995] констатували появу нової дисципліни: психо-нейро-імуно-ендокринології. Вони зробили огляд знань про нейроімуномодуляцію, відносно впливу стресу і психологічного статусу на імунітет, нейроендокринну модуляцію імунної системи, депресивних порушень імунітету у пожилых.

Chesnokova V., Melmed S. [2002] деталізували положення, що нейроендокринна і імунна системи пов'язані двосторонньо. Взаємозв'язок опосередкований цитокінами, що діють як авто/паракринні або ендокринні фактори, які регулюють розвиток аденогіпофізу, клітинну проліферацію, секрецію гормонів і зворотний контроль (гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalової) НРА осі. При народженні або під час неонатального онтогенезу цитокіни створюють перманентні зміни функцій НРА осі і

стрес-відповіді. Посилена експресія ІЛ-6 або фактора, що гальмує лейкемію, ведуть до значущих змін в розвитку і функціонуванні аденогіпофіза. Експресія кортикотрофних генів регулюється КРГ, а також кількома gr 130 цитокінами, що діють як нейро-імуно-ендокринні модулятори. З іншого боку, функції НРА осі модулюють сприйнятливність (вразливість) або стійкість до запальних захворювань. Цитокіни (ІЛ-1, TNF, члени gr 130 цитокінів) беруть участь як медіатори складної відповіді НРА осі на стрес і запалення. Пролонгована експозиція прозапальних цитокінів підвищує рівні домінуючих негативних ізоформ глюкокортикоїдних рецепторів. Нечутливість (ареактивність) НРА осі до негативного зворотнього впливу глюкокортикоїдів забезпечує захист від деструктивних ефектів надлишку цитокінів. Водночас, gr 130 цитокіни стимулюють пітуїтарний супресор цитокінових сигналів (SOCS)-3, котрий репресує цитокінові сигнали, що скасовують цитокін-індуковану транскрипцію кортикотрофного гена і секрецію АКТГ.

Markovich L. [2004] зазначила, що нейроендокринна і імунна системи є двома есенціальними фізіологічними компонентами організму ссавців, важливими для захисту від інфекції і хвороби, з одного боку, а з іншого - для регуляції метаболізму та інших фізіологічних активностей; тобто, знайдено докази, що вказують на активну і динамічну співпрацю цих систем у виконанні ними означених функцій. Ці взаємодії трапляються на різних стадіях ембріонального і неонатального розвитку, і вони є постійною частиною нормального гомеостатичного балансу, необхідного для збереження здоров'я. Існує зв'язок між нейроендокринною і імунною системами через цитокіни, нейротрансміттери і пептидні гормони, які діють, в обох системах, через ці самі рецепторні молекули.

Учакин П.Н. и др. [2007] резюмували, що тісна взаємодія між імунною і нервовою системами добре задокументована. Доведена здатність імунокомпетентних клітин експресувати рецептори до нейроендокринних

медіаторів, як і секретувати багато з-поміж них. Одержано багато доказів, що гормони гіпоталамо-питуїтарно-адреналової і гіпоталамо-питуїтарно-гонадної осей відіграють надзвичайно значну роль у регуляції імунної реактивності. З іншого боку, імунна система пов'язана із ЦНС прямо через цитокіни, які здатні проникати через гемато-енцефалічний бар'єр, або прямо шляхом n. vagus, а також через вторинні месенджери. Рецептори до численних цитокінів виявлено в нервовій тканині. Крім того, гліальні клітини здатні секретувати цитокіни в кількостях, достатніх принаймі для автокринної дії. Головні стресорні гормони: кортизол, дегідроепіандростерон, СТГ - регулюють імунну відповідь. Дві великі групи цитокінів із нейро- і психотропними властивостями підтримують клітинно-опосередковані (тип 1) і гуморальні (тип 2) імунні реакції. Доказано нейро-ендокринно-імунні взаємодії у відповідь на інфекцію як в лабораторних, так і у клінічних умовах.

Особливо демонстративно виявляються взаємодії між нейроендокринною й імунною системами під час стрес-реакції. З часів Selye Н. відомо, що у відповідь на дію найрізноманітніших патогенних агентів включається нейроендокринна гормональна система КРГ-АКТГ-глюкокортикоїдні гормони кори наднирників, що мобілізує захисні сили організму. При цьому імунна система гнітиться. Чому це відбувається - прояснилося лише через півстоліття, коли стали вивчати механізми взаємодій нейроендокринної й імунної систем [Корнева Е.А., Шхинек Э.К., 1988; Громыхина Н.Ю. и др., 1993; Dantzer R., Kelly K. W., 1989]. Було показано, що у відповідь на дію патогенних агентів з макрофагів виділяється ІЛ-1. Цей імунний пептид здатний проникати в мозок через гемато-енцефалічний бар'єр. Потрапивши в мозок, ІЛ-1 стимулює секрецію КРГ у нейронних популяціях паравентрикулярних ядер гіпоталамуса [Bernardini R. et al., 1990; Navarra P. et al., 1991]. У свою чергу, КРГ стимулює секрецію АКТГ у гіпофізі, що приводить до стимуляції секреції

глюкокортикоїдних гормонів у корі наднирників. Останні здатні гальмувати секрецію IL-1 у макрофагах і тим самим гнітити імунну відповідь при її надмірності [Johnson H.M., Tozres B.A., 1988; Knudsen P.J. et al., 1987; Peretti M. et al., 1989]. Таким чином, тут у чистому виді працюють механізми негативного зворотного зв'язку, у яких роль тригера виконує імунний пептид, а функцію виконавця - нейропептид і гормони ендокринної системи [Bateman A. et al., 1989; Besedovsky H. et al., 1986].

IL-12 і TNF- $\alpha$  сприяють Th<sub>1</sub>-відповідям і клітинному імунітету, тоді як IL-10 супресує Th<sub>1</sub>-активність і стимулює Th<sub>2</sub>- і гуморальну імунні відповіді. Глюкокортикоїди, НА і А (а також гістамін і аденозин) гальмують продукцію у людей IL-12 і TNF- $\alpha$ , але не впливають на стимуляцію продукції IL-10. Через цей механізм ці нейроендокринні медіатори спричиняють селективну супресію Th<sub>1</sub>-відповідей і зміну Th<sub>2</sub>-відповідей краще від генералізованої Th-супресії. Істотний Th<sub>2</sub>-драйв (зсув) за допомогою ендогенних медіаторів стресу, як от гістамін і аденозин, може посилюватись значною мірою під час певних умов і може грати роль у підвищенні вразливості організму до різних інфекцій, що зазвичай пояснюють Th<sub>1</sub>-відповідями. Умови, що сприяють істотному підвищенню або зниженню локальних або системних концентрацій цих медіаторів шляхом модуляції IL-12 і TNF- $\alpha$ /IL-10 балансу, можуть теж відігравати роль у індукції, експресії і прогресії певних автоімунних захворювань, алергічних/атопічних реакцій і росту пухлини. Ці умови включають: гострий і хронічний стрес; припинення хронічного стресу або хронічної гіпоактивності стрес-системи; важка фізична робота; серйозні хірургічні процедури або травми; обширні опіки; виражена ішемія або гіпоксія; вагітність і період після розлучення подружжя. Отже, краще розуміння нейроендокринної регуляції IL-12 і TNF- $\alpha$ /IL-10 балансу має допомогти розвитку нових терапевтичних стратегій для лікування Th<sub>1</sub>- і Th<sub>2</sub>-опосередкованих захворювань людей [Elenkov I.J. et al., 2000].

Як вже відзначалось, взаємодія нейроендокринної і імунної систем - дорога з двостороннім рухом. Крім імунорегуляторних властивостей, усі цитокіни мають виражені психо- і нейротропні властивості, що визначається наявністю цитокінових рецепторів у тканинах ЦНС. Так, наприклад, було показано, що найбільш висока концентрація рецепторів до IL-1, IL-2, IL-6, TNF локалізована у гіпокампі і гіпоталамусі гризунів [Vitkovic L. et al., 1993].

Введення IL-1 індукувало повільний сон, секрецію адренокортикальних і гонадокортикальних гормонів і збільшувало моноамінергічну активність нейронів у лабораторних тварин [Quan N. et al., 1994]. Одним з найбільш могутніх активаторів ГГАС є IL-6. Підшкірне введення IL-6 здоровим добровольцям спочатку підвищує в крові рівень АКТГ, а потім і кортизолу [Tsigos C. et al., 1997]. Крім того, IL-6 у значній мірі стимулює секрецію СТГ, пригнічуючи секрецію ТТГ [Papanicolaou D.A. et al., 1998].

При інтрацеребровентрикулярному введенні IL-2 тваринам значно збільшилася концентрація серотоніну в гіпокампі, вміст вільного кортикостерону, піднімалася температура тіла і з'являлися симптоми депресії [Pauli S. et al., 1998]. У схожому експерименті введення IL-2 приводило до дворазового збільшення вмісту АКТГ і чотириразового збільшення вмісту кортикостерону в плазмі лабораторних тварин. Цікаво відзначити, що постійний підвищений інтрацеребральний вміст IL-2 приводив до двох піків гіперсекреції АКТГ і кортикостерону на 3, 5 і 11-у доби після ін'єкції IL-2 [Hanison U.K. et al., 1996]. IL-2 володіє аналгетичними властивостями, що частково блокуються антитілами до  $\beta$ -ендорфіну, енкефаліну й іншим опіоїдам [Jiano S.L. et al., 2000], IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  виявляють трофічну активність стосовно клітин глії і нейронів [Zhao B. et al., 1998], а IF- $\gamma$  активує диференціацію нейронів [Jonakait G.M. et al., 1997].

На відміну від ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, які стимулюють ГГАС, ІФ- $\alpha$  має модулюючу активність [Tachikawa E. et al., 1999]. Периферійне введення ІФ- $\alpha$  викликало загальну втому і погіршення сну у піддослідних [Spath-Schwalbe E. et al., 2000]. Схожі результати були продемонстровані для тип-2-цитокінів ІЛ-4, ІЛ-10 і ІЛ-13 при їх інтрацеребровентрикулярному введенні лабораторним тваринам [Kubota T. et al., 2000]. Було показано також, що тип-2-цитокіни (ІЛ-4 і ІЛ-10) є більш могутніми індукторами секреції проенкефаліну периферійними клітинами людини в порівнянні з тип-1-цитокінами (ІЛ-2 і ІФ- $\gamma$ ) [Kamphuis S. et al., 1997].

Підвищений вміст ІЛ-1, ІЛ-6, ІФ- $\gamma$ , рецептора антагоніста ІЛ-1 і розчинного рецептора ІЛ-2 було виявлено в сироватці неврологічних хворих з різного виду депресивними синдромами [Dentino A.N. et al., 1999]. Антидепресивна терапія може приводити до зниження рівня ІЛ-6 у периферійній крові [Frommberger U.H. et al., 1997].

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

Причиною депресії може бути гіперпродукція цитокінів (ІЛ-1, TNF- $\alpha$ , ІФ- $\gamma$ ) макрофагами, стимульованими естрогенами [Дранник Г.Н., 1999]. Позаяк виявлений низький коефіцієнт атерогенності у ліквідаторів аварії на ЧАЕС [Попович І.Л. та ін., 2003] є непрямим свідченням (маркером) їх



естрогенізації, зрозумілим стає механізм характерної для цього контингенту осіб депресії, яка супроводжується невмотивованою тривогою, апатією, сонливістю, погіршенням пам'яті, підвищеною втомлюваністю, м'язевою слабкістю. Перелічені симптоми об'єднують у так званий "синдром підвищеної втомлюваності" (синонім: нейро-імунно-ендокринний синдром), який, своєю чергою, на думку Дранника Г.Н. [1999], є етапом розвитку "синдрому хронічної втоми і імунної дисфункції", характерною ознакою якого є хронічна втома, несподієва відпочинку, що приводить врешті-решт до значного зниження розумової і фізичної працездатності.

Особливим різновидом хронічного стресу є так званий "антарктичний синдром", детально вивчений Моїсеєнком Є.В. [2008]. Автором показано, що під впливом надзвичайних антарктичних факторів (деприваційні, біоритмологічні, геліогеофізичні, метеорологічні) розвиваються дизадаптаційні порушення функціональних систем організму антарктичних зимівників, передовсім інтеграційних систем регуляції (центральна нервова, симпатoadреналова, імунна), а також киснетранспортних механізмів регуляції кисневих режимів.

**Стресреалізуюча і стреслімітуючі системи.** Меерсон Ф.З. [1981], розвиваючи положення Сельє про те, що "всі діючі на організм агенти викликають, окрім специфічних ефектів, також і неспецифічні потреби здійснити пристосувальні функції і тим самим відновити нормальний стан" [Selye H., 1979], і що всі потенційно патогенні агенти і всі лікарські речовини володіють, окрім специфічних, певними неспецифічними або стресорними ефектами [Selye H., 1960], констатував, що "реакція на будь-який новий і досить сильний вплив середовища — на будь-яке порушення гомеостазу — забезпечується, по-перше, системою, що **специфічно** реагує на даний подразник, і, по-друге, стресреалізуючими адренергічною і гіпофізарно-адреналовою системами, які **неспецифічно** реагують у

відповідь на найрізноманітніші зміни в середовищі існування". У цій же монографії автор викладає свою концепцію про двоетапність розвитку більшості адаптаційних реакцій, в яких виділяються: 1) початковий етап термінової, але недосконалої адаптації; 2) етап досконалої довготривалої адаптації. Терміновий етап адаптаційної реакції виникає безпосередньо після початку дії подразника, реалізуючись на основі наперед сформованих фізіологічних механізмів. Проявами термінової адаптації можна вважати: втечу тварини у відповідь на біль, збільшення теплопродукції у відповідь на холод, збільшення тепловіддачі у відповідь на тепло, зростання легеневої вентиляції і хвилинного об'єму у відповідь на нестачу кисню, активацію мікросомального гідроксилування у відповідь на введення отрути (ксенобіотика). При цьому діяльність організму протікає на межі його фізіологічних можливостей, при майже повній мобілізації функціонального резерву.

Довготривалий етап адаптації виникає поступово, в результаті тривалої або багаторазової дії на організм факторів середовища. По суті, він розвивається на основі багаторазової реалізації термінової адаптації і характеризується тим, що в підсумку організм набуває нової якості — із неадаптованого перетворюється в адаптований. Саме така адаптація, яка забезпечує здійснення організмом раніше недосяжної по своїй інтенсивності фізичної роботи, розвиток стійкості (резистентності) організму до значної висотної гіпоксії, раніше несумісної з життям, розвиток стійкості до холоду, тепла, великих доз отрут, введення яких раніше викликало тяжку інтоксикацію чи смерть. Автор підсумовує, що перехід від термінового до довготривалого етапу знаменує собою вузловий момент адаптаційного процесу, позаяк саме цей перехід уможлиблює постійне проживання організму в нових умовах, розширює сферу його проживання і свободу поведінки в мінливому біологічному та соціальному середовищі. Для такого переходу повинен реалізуватися деякий важливий

процес, який забезпечує фіксацію адаптаційних систем, що склалися, і збільшення їх потужності до рівня, продиктованого середовищем. Таким процесом автор вважає активацію синтезу нуклеїнових кислот і білків, яка виникає у клітинах, відповідальних за адаптацію систем і забезпечення формування там так званого системного структурного сліду. Іншими словами, основу адаптації складає системний структурний слід.

На думку Меерсона Ф.З. [1981], стрес-синдром, який закономірно реалізується при будь-якій суттєвій для організму зміні в довкіллі, складає невід'ємний компонент терміною етапу адаптації до всіх без винятку факторів. Цей синдром не просто передуює довготривалій адаптації, а відіграє важливу роль в її становленні. Саме ця обставина робить обґрунтованим і дуже влучним термін "загальний адаптаційний синдром", вибраний Сельє для позначення стресу.

Якими ж конкретними механізмами реалізується вплив стресора на організм? За сучасними уявленнями, центральною структурою стрес-реалізуючої системи вважається гіпоталамус, куди приходять "зверху" і "знизу" сигнали, що виникають під впливом збурюючої дії стресора, і звідки починається "загальний кінцевий шлях" до аденогіпофізу і далі — до ендокринних залоз (адренкортикальної, адреномедулярної, щитовидної, підшлункової, статевих). Викликані стресорами нервові і гуморальні впливи підлягають аферентному синтезу в різних структурах, здатних чинити на гіпоталамус як стимулюючу (ретиккулярна формація, мигдалевидний комплекс), так і гальмуючу (гіпокамп, базальна септальна і дорсальна тегментальна області) дії. Сформована відповідь передається у вигляді нервової імпульсації до гіпофізотропної зони, локалізованої в медіо-базальному гіпоталамусі, відповідальної за продукцію ліберинів (релізінг-факторів) і статинів (інгібітінг-факторів), що регулюють секрецію тропних гормонів аденогіпофізу. Важливо, що і в самому гіпоталамусі генеруються як стимулюючі (медіальний відділ), так і

гальмуючі (передній відділ) власну гіпофізотропну зону імпульси. Вивільнені нейросекрети (ліберини і статини) через капілярне сплетіння серединного підвищення гіпоталамуса і портальну вену досягають аденогіпофізу [Горизонтов П.Д., 1981; Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г., 1988; Тигранян Р.А., 1988, 1990; Фурдуй Ф.И., 1986].

Стресреалізуюча система — це складний регуляторний комплекс, який допомагає координувати гомеостаз у звичайних умовах і відіграє ключову роль у активації і координації всіх змін в організмі, що складають адаптивну реакцію на стресори. Ця система складається з центральної ланки та двох периферійних гілок, котрі здійснюють зв'язок центральної ланки з організмом [Вейн А.М., 1997; Ведяев Ф.П., 1975; Крыжановский Г.Н., 1997; Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г., 1989]. Центральна ланка знаходиться в гіпоталамусі, а також в інших відділах стовбура мозку. Гіпоталамус отримує інформацію про появу стресора і запускає роботу стресреалізуючої системи, центральна ланка якої об'єднує три основні групи нейронів [Акмаев И.Г., 1996; Stratakis С.А., Chrousos G.P., 1995]: паравентрикулярні ядра гіпоталамуса — п. PV (КРГ-нейрони), що виробляють КРГ — стимулятор секреції АКТГ в гіпофізі; п. PV, що виробляють аргінін-вазопресин; locus caeruleus — НА-нейрони.

Головні ланки стресреалізуючої системи тісно взаємодіють з трьома іншими відділами ЦНС [Ведяев Ф.П., 1975; Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г., 1989; Девойно Л.В., 1994]: мезокортикальною і мезолімбічною дофаміновими системами, які включають префронтальну кору головного мозку і п. *accumbens*; комплексом амігдала-гіпокамп, опіоїдергічними нейронами п. *arcuatus* гіпоталамуса, яке іннервується НА-волокнами нейронів голубої плями та інших НА-ергічних структур стовбура.

Стресреалізуюча система отримує інформацію від довкілля і внутрішнього середовища через різні сенсорні системи і кровоплин, зокрема від "емоційного мозку" — через мезокортико-лімбічну систему.

Активність і реактивність стресреалізуючої системи регулюються механізмами саморегуляції і зовнішньої регуляції [Березин Ф.Б., Мирошников М.П., 1996; Вейн А.М., 1997]. Між КРГ- і НА-нейронами існують нервові зв'язки, що призводять до взаємоактивації цих нейронів; а за принципом негативного зворотнього зв'язку гормони обмежують свою власну продукцію. Глюкокортикоїди обмежують активність НА-ланки стресреалізуючої системи, пригнічуючи синтез, вивільнення і зворотне захоплення НА в симпатичних нейронах. Механізм зовнішньої регуляції реалізується модуляторними реципрокними системами, котрі не входять у стресреалізуючу систему, але тісно з нею зв'язані. Це так звані **стреслімітуючі** системи, які здатні обмежувати активність стресреалізуючої системи і надмірну стрес-реакцію на центральному і периферійному рівнях регуляції [Анохина И.Л., 1975; Андреев Б.В. и др., 1982; Крыжановский Г.Н., 1997; Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г., 1984, 1989; Пшенникова М.Г., 1987; Девойно Л.В., 1994]. До основних **центральных** стреслімітуючих систем відносять **ГАМК-ергічну** систему нейронів, що володіє гальмівною дією на нейрони головного і спинного мозку, і **опіюід-ергічну** систему, яка об'єднує нейрони гіпоталамуса і секреторні клітини гіпофіза, які продукують опіюідні пептиди гальмівної дії. НА, КРГ і вазопресин, що виділяються при активації стресреалізуючої системи, стимулюють ГАМК- і опіюід-ергічні нейрони, котрі, своєю чергою, обмежують активність стресреалізуючої системи. ГАМК і агоністи бензодіазепінових рецепторів гальмують КРГ-нейрони, котрі координують ендокринні, метаболічні і поведінкові реакції організму на стресори.

На рівні органів і тканин дію стресу обмежують **локальні** стреслімітуючі системи: простагландинів, аденозину, опіюідів, антиоксидантна — в самих органах і периферійних нейроендокринних структурах [Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г., 1989]. Вони гальмують вивільнення КА із нервових закінчень і наднирників та їх дію на

постсинаптичному рівні, зменшуючи цим активацію вільнорадикального окислення і обмежуючи надмірну стрес-реакцію та її пошкоджуючу дію на органи і тканини.

До стреслімітуючих систем причислено також систему генерації NO [Судаков К.В., 1997; Крыжановский Г.Н., 1997]. Конститутивні ендотеліальна і нейрональна  $\text{Ca}^{2+}$ -залежні NO-синтази та індукційна NO-синтаза утворюються в нейтрофілах, макрофагах, клітинах мікро- і астроглії, ендотеліоцитах і міоцитах судин, кардіоміоцитах після їх активації цитокінами (TNF- $\alpha$ , IF- $\gamma$ , IL-1) та іншими стимулами. Симпатичні нейрони містять також і NO. NO може модулювати вивільнення КРГ, вазопресину, СТГ. NO обмежує активність симпато-адреналової системи, а пригнічення синтезу NO — активує її. NO підвищує активність антиоксидантних ферментів і володіє антиоксидантними властивостями. Зменшення продукції NO в слизовій шлунку — важлива причина ішемічного ульцерогенезу.

Результати багаторічних досліджень школи Маркової О.О., узагальнені в монографії [Маркова О.О., 1998], дали підставу для віднесення до стреслімітуючих **холінергічну** систему, яка захищає міокард від дистрофічно-некротичних пошкоджень, спричинених стресом чи надмірними дозами екзогенних катехоламінів. На користь цього положення свідчать дані, що КРГ — головний ефектор стресреалізуючої системи — через IL-1 $\beta$  гальмує n. vagus [Stratakis C.A., Chrousos G.P., 1995; Chrousos G.P., Gold P.W., 1992].

П'ятигорська школа бальнеології розглядає в якості місцевої стреслімітуючої системи **гастроентеро-панкреатичну нейроендокринну систему**, активація якої курсовим вживанням питних мінеральних вод обмежує стресорні пошкодження слизової шлунково-кишкового тракту [Полушина Н.Д., 1993].

**Імунні механізми розвитку стрес-реакції.** Згідно з концепцією функціональних систем [Анохин П.К., 1980], у відповідь на фактори агресії в ЦНС поступає наростаючий потік аферентної імпульсації, що несе інформацію про загрозу розвитку біологічно небезпеченої ситуації. Підлягаючи аферентному синтезу на рівні підкіркових утворень головного мозку, ця інформація трансформується у еферентні сигнали, котрі формують відповідно до обставин, що склались, поведінковий акт і акцептор результатів дії у вигляді різних пристосувальних, захисних і компенсаторних реакцій, скерованих на збереження життєдіяльності організму як цілісної системи. Однією із таких екстрених захисних реакцій є посилення функцій гіпоталамо-питуїтарно-адреналової системи із підвищенням рівнів в системній циркуляції ключових гормонів адаптації [Ledingham I. McA., Ramsay G., 1986].

Імунна система не лише розпізнає чужі для організму молекули, але і передає цю інформацію нервовій і ендокринній системам. При цьому посередниками у взаємодії нейроендокринної і імунної систем виступають макрофаги, здатні після відповідної стимуляції секретувати різноманітні ключові імунорегулятори, в тому числі TNF- $\alpha$ . Стимуляцію ж макрофагів можуть викликати всі фактори агресії, що порушують гомеостаз і ініціюють стрес-реакцію: бактеріальні ендотоксини, ЛПС,  $\Gamma^+$ - і  $\Gamma^-$ -бактерії, антигени, фрагменти зруйнованих клітин тощо [Reichlin S., 1993].

TNF- $\alpha$  розглядають в якості первинного афферентного імпульсу, що генерується організмом у відповідь на численні пошкоджувальні фактори довкілля (в тому числі на інвазію бактерій і ендотоксинів, а також ксенобіотиків) для розгортання захисних реакцій. Основними продуцентами TNF- $\alpha$  є моноцити і макрофаги, а також Т-кіллери, ендотеліоцити, тканинні базофіли, нейтрофіли, кератиноцити, астроцити [Reichlin S., 1993].

В цілому цей цитокін відіграє важливу координуючу роль у взаємодії імунної, нервової і ендокринної систем, внаслідок чого під час стрес-реакції здійснюється екстренна перебудова функціонування регуляторних і виконавчих систем організму в інтересах органів життєзабезпечення (ЦНС, міокард, дихальна мускулатура) [Оборин А.Н., Шичкин В.П., 1998].

Імунна система як система "швидкого реагування" на чужерідні впливи, тісно зв'язана як зі стресреалізуючою, так і зі стреслімітуючою системами. Структури, що входять до складу центрального апарату регуляції імунної системи, топічно співпадають з центральними структурами обох систем: гіпоталамус, гіпокамп, амігдала; вони зв'язані з холінергічними нейронами базального ядра Мейнерта і перегородки, з НА-нейронами голубої плями, ДА-нейронами мезолімбічної і нігростріатної системи, ГАМК-нейронами хвостатого ядра, серотонінергічними нейронами ядер шва [Абрамов В.В., 1991].

Як вже було відзначено, в основі стрес-реакції, поза залежністю від причини, що її викликала, лежить підвищене вироблення АКТГ і індукована ним гіперпродукція наднирниками стероїдних гормонів [Горизонтов П.Д., Протасова Т.Н., 1996; Зимин Ю.И., 1983; Крыжановский Г.Н. и др., 1997]. У зв'язку зі значимістю АКТГ в аналізованих реакціях, цей гормон розглядається в якості центрального в стресовій осі гіпоталамус-гіпофіз-наднирники (НРА).

Хаитов Р.М. [2005] вважає, що в даний час є підстави думати, що механізми стимуляції синтезу АКТГ можуть розрізнятися в залежності від причини, що викликала стрес. У випадку травми, інфекційного процесу істотний внесок у розвиток стресу може внести синтезований макрофагами у вогнищі запалення ІЛ-1. За останні роки з'явилися численні дані про здатність ІЛ-1 індукувати секрецію АКТГ або за рахунок прямої дії на гіпофіз, або за рахунок стимуляції синтезу гіпоталамусом кортикотропін-рилізінг гормона (фактора) (КРГ, КРФ, CRH), який індукує секрецію



АКТГ. В обох випадках це приводить до секреції наднирниками глюкокортикостероїдів, що придушують циркуляцію лейкоцитів, порушують активацію макрофагів і Т-гелперів типу Th1, гнітять продукцію ІЛ-1 і ІЛ-2. Могутніми стимуляторами продукції кортикостероїдів є синтезований Т-лімфоцитами ІЛ-6, а також макрофагальний TNF, дія яких опосередкується через активацію вироблення КРФ [Хаитов Р.М., Лесков В.П., 2001; Lumpkin M.D., 1988].

Крім АКТГ, істотну роль у продукції глюкокортикостероїдів грає фактор придушення міграції макрофагів MIF (від Macrophage migration inhibitory factor). MIF, відомий у якості Т-клітинного цитокіна, конститутивно експресується моноцитами, макрофагами і лімфоцитами, секретується клітинами гіпофіза у відповідь на стрес, на експозицію з ЛПС чи з бактеріями і індукує сильну прозапальну відповідь, придушує експресію Toll-подібного рецептора TLR4 і рецепторного комплексу, що забезпечує передачу внутрішньоклітинного сигналу до ЛПС. Гноблення активності MIF нейтралізуючими анти-MIF антитілами чи в результаті делеції гена MIF супроводжується помітним зниженням продукції цитокінів і захисту тварин від летального бактеріального сепсису і токсичного шоку, індукованого ендотоксином грам-негативних чи екзотоксинами грам-позитивних бактерій [Calandra T., 2003]. Це дозволяє віднести MIF до одного з найважливіших регуляторів уродженого імунітету [Calandra T., Roger T., 2003]. У якості прикладу регуляторної ролі MIF можуть бути приведені результати досліджень Koebernick H. et al. [2002] на мишах з генетичним нокаутом, що супроводжується дефіцитом продукції MIF (миші MIF<sup>-/-</sup>). Як виявилось, такі миші характеризуються підвищеним рівнем у плазмі ІЛ-1 $\beta$ , кортикостерону й оксиду азоту (NO), що придушує активацію фактора транскрипції NF- $\kappa$ B і зв'язування фактора транскрипції AP-1 із ДНК. У тварин спостерігається знижена активність Т-гелперів першого типу (Th1), оцінювана за рівнем ІЛ-12, ІФ- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , миші

стають високочутливими до інфікування сальмонеллами (дикий штам *Salmonella typhimurium*). Більш того, у мишей MIF-/- порушується експресія TLR4 на макрофагах, у результаті чого тварини гинуть від септичного шоку, індукованого ЛПС грам-негативних бактерій.

Особливу роль у розвитку стрес-реакції під дією інфекції, особливо інфекції вірусної, грає, очевидно, АКТГ, синтезований лімфоцитами [Blaloch J.E., Smith E.M., 1985]. Було показано, що лімфоцити неінфікованих мишей АКТГ практично не синтезують. Однак синтез *de novo* імунореактивного АКТГ реєстрували у випадку їхнього інфікування вірусом Ньюкастла. Синтезований лімфоцитами АКТГ характеризується біоактивністю, молекулярною масою й антигенними властивостями, подібними з такими АКТГ, секретованого гіпофізарними клітинами, його утворення блокується актиноміцином D і дексаметазоном. Збільшення рівня кортикостероїдів у сироватці, що збігається з виділенням спленоцитами АКТГ, може свідчити про його участь у регуляторних процесах *in vivo*. Виснаження В-лімфоцитів знижує підвищений рівень кортикостероїдів у сироватці крові нормальних мишей після їхнього інфікування вірусом герпеса. Очевидно, подібна система функціонує й у людини. Так, протитифозна вакцина стимулює *in vitro* синтез АКТГ лімфоцитами як нормальних дітей, так і дітей із недостатньою функцією аденогіпофіза. Підвищення рівня кортикостероїдів було відзначено після імунізації в одного дорослого індивіда з недостатньою функцією аденогіпофіза.

Крім АКТГ, лімфоцити інфікованих мишей секретують ендорфіноподібні субстанції, що зв'язуються з опіатними рецепторами. Секретовані молекули при введенні усередину мозку викликають знеболюючий ефект.

Виявлена секреція лімфоцитами АКТГ-подібних пептидів може свідчити про те, що певні стимули (наприклад віруси), які активують

синтез лімфоцитами інтерферону й АКТГ, здатні викликати залежне від АКТГ підвищення рівня кортикостероїдів без участі аденогіпофіза. Таке припущення підтверджується тим, що зараження гіпофізектомованих мишей вірусом Ньюкастла супроводжується тимчасовим підвищенням у крові рівня кортикостероїдів, також як і інтерферону, а попередня обробка таких тварин дексаметазоном цілком блокує цей ефект.

Таким чином, вірусна інфекція (віруси Ньюкастла, герпеса) може бути причиною збільшення рівня кортикостероїдів у крові і цей ефект опосередковується переважно лімфоцитами, а не аденогіпофізом [Blaloch J.E., Smith E.M., 1985].

Можливість синтезу АКТГ, не опосередкованого через аденогіпофіз, демонструється й іншими даними. Досліджували роль КРФ у процесі синтезу АКТГ лімфоцитами. Установлено, що синтез АКТГ і ендорфінів стимулюється КРФ і по типу зворотного зв'язку гнітиться дексаметазоном. Зі збільшенням концентрації КРФ із 0,7 до 70 нм лінійно зростало число клітин, які синтезують АКТГ. Процес наростання числа клітин відзначався після 24 г інкубації, досягав максимальних значень до 48 г і знижувався до 72 г. Показано, що при культивуванні клітин у присутності КРФ протягом 48 г  $10^9$  лейкоцитів виробляли 650 нг біологічно активного АКТГ [Smith E.M. et al., 1986].

Давно відомо, що основною причиною розвитку стресу в людини є психо-емоційна перенапруга. Психо-емоційний стрес виникає в здоровій людини при інтенсивній розумовій чи фізичній роботі в умовах дефіциту часу і недостатності сну, при гострих психо-емоційних станах, зв'язаних з несприятливими особистими чи соціальними змінами, загрозі життю, соціальному статусу. Психо-емоційне напруження може бути зв'язане з екзаменаційною сесією, інтенсивними спортивними тренуваннями і змаганнями.

Ключовим механізмом емоційного стресу може бути гіперактивність

емоціогенних зон. Про це свідчить можливість моделювання стресорної реакції введенням тетанотоксину в негативно емоціогенну зону гіпоталамуса. У піддослідних тварин виявляються ознаки емоційної напруги - агресивність і страх. Агресивне поведіння тварин супроводжується масивним вивільненням у кров фактора росту нервів NGF (від Nerve growth factor), підвищеним рівнем мРНК NGF і білка в гіпоталамусі, підвищеною секрецією АКТГ і глюкокортикостероїдів, гіпертрофією наднирників [Alleva E. et al., 1996]. Показано також, що при стресорних впливах активуються нейрони заднього гіпоталамуса, збільшується продукція гіпоталамічного КРФ, цього, за образом висловом Selye Н., "рилізинг-фактора стресу", що індукує секрецію АКТГ [Крыжановский Г.Н., 1985; Крыжановский Г.Н. и др., 1997]. Визначення NGF у крові людей, котрі піддавалися різним емоційним стресовим впливам, виявило істотне збільшення рівня цього фактора, який через гіпоталамус активує вісь НРА [Aloe L. et al., 1994; Hadjiconstantinou M. et al., 2001]. Як відомо, NGF виробляється Т- і В-лімфоцитами, є сильним тропним фактором для симпатичних нервових волокон, у якості аутокринного/паракринного фактора бере участь у дозріванні клітин імунної системи, проліферації і диференціації Т- і В-лімфоцитів, у регуляції адаптивної імунної відповіді, діє як фактор виживання В-клітин пам'яті [Torica M. et al., 1999].

Вивчення дії психо-емоційного стресу в студентів через 4 тижні після екзаменаційної сесії виявило значно підвищений рівень IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 і знижену продукцію IF- $\gamma$ . Це може свідчити про підвищення під впливом стресу активності макрофагів і опосередкованого через Th2 гуморального імунітету і зниження опосередкованого через Th1 клітинного імунітету [Paik I.H. et al., 2000]. За подібних умов у студентів, а також у військовослужбовців під час бойових дій виявлено низький рівень CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів [Marsland A.I. et al., 1995; Хаитов Р.М., Лесков В.П., 2001], а

також натуральних кіллерів [Maddock C., Pariante C.M., 2001]. Підвищення активності цитокінів, особливо IL-1, IL-2, IL-6 і TNF- $\alpha$  і їхніх розчинних рецепторів, реєструється при депресивних станах [Anisman H., Merali Z., 2002]. При цьому зростає рівень CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів [Irwin M., 1999; Olf M., 1999].

Таким чином, підвищене вироблення АКТГ і індукована ним гіперпродукція стероїдних гормонів є основою стрес-реакції. До основних мішеней цих гормонів відносяться лімфоцити, що і визначає реакцію імунної системи на їхню дію і зміну стійкості організму до інфекцій при її розвитку [Сапин М.Р., Никитюк Д.Б., 2000; Хаитов Р.М., Лесков В.П., 2001]. Слід зазначити також значну роль цитокінів, активація продукції яких при стрес-реакції не тільки приводить до підвищеної секреції глюкокортикостероїдів, але і чинить істотну гнітючу дію на функції клітин системи імунітету через модуляцію внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, індуковану взаємодією ліганд-рецептор.

**Поліваріантність імунотропних ефектів стресу.** Стресреалізуюча система і імунна система зв'язані двосторонніми зв'язками. Завдяки цьому гіпоталамус, як ключова структура центрального апарату регуляції імунної і стресреалізуючої системи, швидко реагує на порушення антигенного гомеостазу і дає початок складному еферентному шляху передачі регуляторних впливів на імунокомпетентні органи і клітини. Ці впливи здійснюються завдяки наявності на імунокомпетентних клітинах рецепторів для нейромедіаторів, гормонів, регуляторних пептидів: АХ, КА, ГК, КРГ [Гольдберг Е.Д. и др., 1997; Bellinger D.L. et al., 1992; Friedman E.M., Irwin M.R., 1995; Корнева Е.А., 1990; Абрамов В.В., 1991; Голиков П.П., 1988; Landmann R. et al., 1984; Ruff M.R. et al., 1989]. Цим уможлиблюється прямий вплив гормонів і медіаторів на імуноцити. У відповідь на імуногенний антиген, як стресор, зразу збільшується електроактивність паравентрикулярних і супраоптичного ядер

гіпоталамуса, нейрони яких продукують КРГ, вазопресин і окситоцин. При цьому стимулюється секреція цих гормонів, активується НРА вісь, підвищується рівень НА і ДА в задньому гіпоталамусі, в п. PV і п. arcuatus, дорсомедіальному гіпоталамусі, далі включаються гіпокамп, амігдала, голуба пляма, як і при дії інших стресорів [Ruff M.R. et al., 1989; Stratakis C.A., Chrousos G.P., 1995; Peristein R.S. et al., 1993; Sternberg E.M., Licino J., 1995].

Очевидно, що активність різних ланок стресреалізуючої системи і зв'язаних з нею нейрональних структур (амігдали, гіпокампа, мезолімбічної і ін.), а також, мабуть, стреслімітуючих систем, значною мірою визначає функцію імунної системи і величину імунної відповіді організму. Відповідно до цього стрес-реакція, що виникає у відповідь на різні стресори, безсумнівно, містить у собі зміни імунологічної реактивності організму.

Вплив рівня активності стресреалізуючої системи на імунну відповідь було доведено в численних дослідженнях, у яких здійснювали або вимикання, або стимуляцію цих нейрональних структур і оцінювали величину імунної відповіді на антигени [Крыжановский Г.Н. и др., 1997; Акмаев И.Г., 1996]. Так, наприклад, була виявлена залежність імунологічних реакцій від активності гіпоталамуса у дослідженнях, де проводили імунізацію тварин на тлі ушкоджень (вимикання) чи електростимуляції (активації) структур гіпоталамуса. Показано, що локальне ушкодження заднього гіпоталамуса приводить до зниження активності кістковомозкових попередників імунокомпетентних клітин, зниження здатності клітин-попередників до диференціювання, до зміни форми макрофагів і зниження їхньої антигенної активності. При локальній деструкції заднього поля гіпоталамуса знижується здатність до продукції антитіл у відповідь на антигени аж до повної відсутності ознак синтезу антитіл і їхнього нагромадження в крові. Це було виявлено при імунізації

лабораторних тварин (кроликів, пацюків, мишей) різними антигенами: від вакцини БЦЖ до фракції чумного мікроба [Абрамов В.В., 1991; Адо А.Д., 1993; Клименко В.М., 1993; Sternberg E.M., Licino J., 1995].

Здатність до імунної відповіді, мітогенна проліферативна активність Т-лімфоцитів і активність природних кіллерів знижуються при локальній деструкції переднього і латерального гіпоталамуса. При цьому зменшується відношення Т-гелпери/Т-супресори. Попередня електростимуляція структур гіпоталамуса, навпаки, приводить до результатів, зворотним тим, що спостерігаються при вимиканні цих структур, а саме - збільшується синтез антитіл у відповідь на антигени, тобто активується імунна відповідь [Клименко В.М., 1993; Wrona D. et al., 1991; Peristein R.S. et al., 1993; Sundar S.K. et al., 1990].

У модуляцію нейроендокринних і стресорних відповідей втягнений габенулярно-інтерпедункулярний шлях. У щурів виявлено локалізацію в нейронах верхньої частини медулярної габенули, котрі проектуються на інтерпедункулярне ядро, ІЛ-18 (прозапальний цитокін), а також його експресію в епендимальних тканинах, що оточують III і латеральні шлуночки. Гострий (2 год) або хронічний (6 год/день впродовж 3-х тижнів) іммобілізаційний стрес індукують значне підвищення ІЛ-18 у клітинах габенули, але не в епендимальних. ІЛ-18 продукується також в корі наднирників під час активації НРА осі. Отже, ІЛ-18, який переважно вивчався як модулятор імунних функцій, може брати участь у модуляції стрес-відповідей у габенулі [Sugama S. et al., 2002].

Важливу роль у регуляції імунореактивності грає активність симпатичної ланки центрального компонента стресреалізуючої системи, представленого нейронами синьої плями. Показано [Wrona D. et al., 1991; Адо А.Д., 1993], що збереження функціональної і структурної цілісності синьої плями необхідно для підтримки імунокомпетентності одного з центральних органів імунної системи - кісткового мозку. Важливо

підкреслити, що гіперфункція цієї норадренергічної ланки стресреалізуючої системи може приводити до імунологічної недостатності, оскільки системне введення НА чинить імунодепресивну дію. У той же час антагоністи НА в поєднанні з адреналектомією приводять до стимуляції активності імунної системи.

Роль стресреалізуючої і стреслімітуючих систем у формуванні імунної відповіді доведена також при дослідженні впливу на імунну реакцію попереднього введення гормонів і медіаторів цих систем [Голиков П.П., 1988; Chrousos G.P., Gold P.W., 1992; Sternberg E.M. et al., 1992; Sternberg E.M., Licino J., 1993]. Регуляція функцій імунної системи нейрогуморальними факторами здійснюється за антагоністичним принципом, тобто викликаючи або стимуляцію, або гноблення активності макрофагів, Т- і В-лімфоцитів у залежності від дози даних речовин, виду антигенів, схеми імунізації і, нарешті, від фази імунної відповіді. Проте узагальнення результатів великого числа робіт [Wrona D. et al., 1991; Peristein R.S. et al., 1993; Sternberg E.M., Licino J., 1995] приводить до висновку, що стимулюючий вплив на функції клітин, що продукують антитіла, можуть чинити ацетилхолін і дофамін, гормони гіпоталамуса (аргінін-вазопресин і окситоцин), гормони гіпофіза (гормон росту, тиротропний гормон), кортикостероїди (у фізіологічній дозі), медіатори стреслімітуючих систем: опіоїди (бета-ендорфін, лей-енкефалін), ГАМК, субстанція Р. Імуносупресорними властивостями володіють А і НА, серотонін, а також кортикостероїди (при гіперпродукції). При цьому деякі із зазначених сполук можуть індукувати (окситоцин, аргінін-вазопресин, субстанція Р), підвищувати (альфа- і бета-ендорфіни, мет-енкефалін) чи гнітити (кортикостероїди й АКТТ) секрецію інтерферонів.

**Важкий** стрес викликає порушення імунологічного статусу (яке можна визначити як вторинний імунодефіцитний стан нейрогенної природи), а також може провокувати або посилювати прояв порушень імунологічного



статусу, викликуваних іншими (не нейрогенними) факторами. Відомо, що стресові реакції супроводжуються появою білків теплового шоку, що сприймаються макрофагами як чужорідні антигени і викликають у них підвищену секрецію ІЛ-1. Останній, своєю чергою, підсилює секрецію гіпоталамічного КРГ, що приводить до підвищення секреції ключових гормонів реакції стрес (АКТГ і глюкокортикоїдів) і довгостроково підтримує цю реакцію як патогенну домінанту, що функціонує як генератор патологічно посиленого збудження. Утворене замкнене коло (*circulus vitiosus*) стає причиною порушень з боку імунної системи, зокрема, порушення такої важливої її функції, як диференціювання свого і чужого антигенів. У результаті розвиваються агресивні імунні атаки, спрямовані проти власних клітин [Крыжановский Г.Н., 1980].

Важкий і досить **тривалий** стрес придушує різні ланки імунітету: відзначаються стресорне зменшення реакції бластної трансформації Т-лімфоцитів у відповідь на мітогени, зниження літичної активності Т-лімфоцитів і нормальних кіллерів стосовно пухлинних клітин-мішеней, а також депресія цитотоксичної функції макрофагів. В основі змін імунореактивності при стресі, очевидно, лежить активація стресреалізуючої системи і відповідно дія її медіаторів, серед яких центральне місце займають КРГ, АКТГ, глюкокортикоїди і катехоламіни. Ключову роль у стресорній імуносупресії грає активація гіпоталамічних КРГ-нейронів і збільшення секреції КРГ. Показано, що введення КРГ у шлуночки мозку викликає дозозалежне зниження активності нормальних кіллерів і придушення мітогеніндукованої проліферації лімфоцитів у селезінці і на периферії. Попередження підвищення рівня КРГ у гіпоталамусі при стресі за допомогою антитіл до нього запобігає падінню активності природних кіллерів. Причому, видалення наднирників не впливало на зазначені ефекти КРГ, що вказує на самостійний (а не через активацію НРА осі) вплив КРГ на імунну систему. Цей вплив реалізується

на рівні мозку, тобто через вплив КРГ на рецептори мозкових структур, тому що пряме введення КРГ у кров не чинить впливу на імунну систему, хоча КРГ-рецептори виявлені на периферійних сайтах імунної системи, наприклад на макрофагах [Friedman E.M., Irwin M.R., 1995; Chrousos G.P., Gold P.W., 1995; Wrona D. et al., 1991; Клименко В.М., 1993].

Наявні дані [Крыжановский Г.Н. и др., 1997; Bellinger D.I. et al., 1992] дозволяють думати, що імунодепресивна дія КРГ реалізується через активацію центрів адренергічної ланки стресреалізуючої системи, що приводить до збільшеного впливу катехоламінів симпатичної системи і наднирників на імунну систему. Збільшення вмісту КРГ у паравентрикулярних ядрах гіпоталамуса при стимуляції його секреції під впливом стресу (чи при введенні екзогенного КРГ у шлуночки мозку) приводить до активації симпатичної системи. Остання має на імунну систему вплив, що реалізується завдяки наявності щільної симпатичної іннервації первинних і вторинних лімфоїдних органів і наявності адренергічних рецепторів на імунокомпетентних клітинах. У результаті цієї активації НА і колокалізований з ним у симпатичних терміналях нейропептид Y (NPY) впливають на імунокомпетентні органи і клітини (зокрема, на селезінку і лімфатичні вузли брижів), унаслідок чого відбувається гноблення процесу утворення антитіл у відповідь на антигени, а також гноблення активності нормальних кіллерів і зменшення мітогеніндукованої проліферації макрофагів. Під впливом симпатичної регуляції активується викид адреналіну з медулли наднирників, збільшується його вплив на імунну систему, що приводить до придушення імунної відповіді. Істотно, що при стресі активація секреції КРГ у гіпоталамусі відбувається не тільки під впливом викликуваного стресом збудження паравентрикулярних ядер, але і під впливом IL-1 [Friedman E.M., Irwin., 1995; Landmann R. et al., 1984; Wrona D. et al., 1991; Клименко В.М., 1993].

Важкий **гострий** емоційний стрес теж викликає гноблення імунореактивності. В основі стресорної імунодепресії лежить інтенсивна секреція КРГ у гіпоталамусі з наступним різким збільшенням секреції АКТГ і глюкокортикоїдів, активності симпатичної системи і катехоламінів наднирників. При епізодичному характері такого стресу гноблення імунореактивності є транзиторним, і імунна система нормалізується через кілька тижнів після стресорного епізоду. При більш тривалому стресорному впливі такого типу розвивається стійкий імунodefіцитний стан. Такий стан приводить до підвищення сприйнятливості організму до інфекцій і є важливим чинником ризику онкологічних захворювань.

Тривалий (**хронічний**) важкий емоційний стрес, що викликає тривалу гіперактивацію контуру "КРГ - КА і ГК - імунна система", може приводити до виснаження цього контуру, дефіциту секреції КРГ і глюкокортикоїдів і поломки механізмів імунореактивності. Ця ситуація може приводити до патологічного збільшення імунореактивності, аутоімунних атак і в результаті - до стресорних аутоімунних станів чи провокування аутоімунних хвороб іншої етіології.

Натомість помірно збільшена секреція медіаторів мобілізує систему крові і активує імунореактивність. Тому **гострий помірний** емоційний стрес чи повторні епізоди помірного стресорного впливу або не впливають на імунореактивність організму, або викликають транзиторну її стимуляцію. В основі стимуляторного ефекту стресу лежить активація симпатичної системи і дія фізіологічних концентрацій катехоламінів, вазопресину і глюкокортикоїдів на імунну систему [Крыжановский Г.Н. и др., 1997; Клименко В.М., 1993; Sternberg E.M., Licino J., 1995]. Це явище сприяє підвищенню резистентності організму до інфекцій.

Стрес помірної інтенсивності викликає переважно перерозподіл лімфоцитів. Зменшується маса тимуса, селезінки і лімфатичних вузлів. Кількість клітин у селезінці і тимусі зменшується безпосередньо після

початку впливу стресового фактора. При морфологічному дослідженні селезінки відзначене клітинне спустошення інтерфолікулярного простору (тимуснезалежної зони). У тимусі в період 12-24 г з початку впливу стресового фактора межі між кірковою і мозковою речовинами стають розпливчастими, часточки зменшуються в розмірі. Незрілі кортикальні тимоцити мігрують з тимуса і надходять в основному в кістковий мозок. У період мобілізації клітин лімфоїдних тканин популяція лімфоцитів кісткового мозку збільшується на 40-60%. Збільшення кількості лімфоцитів у кістковому мозку співпадає за часом з мобілізацією гранулоцитарного резерву і різким збільшенням числа нейтрофільних гранулоцитів у крові. У крові постійно відзначається лімфопенія [Зимин Ю.И., 1979, 1983; Ярилин А.А., 1999].

Слід зазначити, що в дорослих осіб кістковий мозок є джерелом усіх формених елементів крові, включаючи лімфоцити. На долю мієлоїдних елементів у кістковому мозку приходиться 60-65% клітин, на частку лімфоїдних - 10-15%. Приблизно 60% лімфоїдних клітин знаходяться в процесі дозрівання, інші - зрілі клітини, готові до еміграції з кісткового мозку чи, навпаки, ті, що мігрували в кістковий мозок із крові. Частка щодня емігруючих лімфоцитів складає у мишей 50% від загального числа лімфоїдних елементів. Зворотний приплив лімфоцитів із крові на порядок менший. Вміст у кістковому мозку лімфоцитів В-ряду вищий, ніж Т-лімфоцитів. До 4% клітин кісткового мозку (20-30% від числа лімфоїдних клітин) несуть маркери зрілих Т-клітин, зокрема CD3. Частина з них - клітини, що мігрували з крові, є представниками рециркулюючого пулу Т-лімфоцитів. Для цих клітин характерна перевага елементів фенотипу CD8 над CD4-клітинами. Під впливом гормонів кори наднирників підсилюється міграція в кістковий мозок зрілих Т-лімфоцитів і частини тимоцитів, що пройшли селекцію на здатність розпізнавати чужорідні для даного конкретного організму клони, але не аутологічні білки. Збільшується

частка лімфоцитів фенотипу CD4. Клітини, що надходять у кістковий мозок при стресі, володіють високою здатністю до імунної відповіді. Так, коли клітини кісткового мозку від підданих стресу мишей переносили разом з еритроцитами барана летально опроміненим сингенним реципієнтам, у селезінці реципієнтів на 8-му добу було значно більше клітин, синтезуючих антиеритроцитарні антитіла, у порівнянні з переносом такого ж числа клітин від інтактних тварин [Зимин Ю.И., Хаитов Р.М., 1975].

Таким чином, біологічний сенс перерозподілу лімфоїдних клітин при стресі можна представити в такий спосіб [Хаитов Р.М., 2005]. Відповідно до концепції аварійного регулювання, організм жертвує частиною функцій, зокрема тих, що вимагають великих енергетичних витрат, можливістю розвитку інтенсивної імунної відповіді, для того, щоб використовувати всі ресурси заради збереження життя чи цілісності системи. У той же час підсилюється антиген-неспецифічна складова імунного захисту з метою не допустити проникнення патогенних мікроорганізмів. Відображенням цього процесу служить мобілізація гранулоцитарного резерву, різке збільшення числа нейтрофільних гранулоцитів у крові. У кістковому мозку створюється резерв зрілих імунокомпетентних клітин, як на випадок прориву в організм патогенів, так і для швидкого відновлення імунокомпетентності після припинення стресорного впливу. У цьому випадку треба допустити, що припинення стресового впливу і зниження рівня кортикостероїдів у крові супроводжується посиленням міграції клітин з кісткового мозку. Посилення міграції було продемонстровано на прикладі опромінених мишей з екрануванням ділянки кісткового мозку. Було показано, що адrenaлектомія, проведена за 2-7 діб до дослідження, приводить до значного посилення міграції стовбурових клітин з кісткового мозку. Натомість, введення мишам АКТГ, що супроводжується значним

збільшенням змісту кортикостероїдів у крові, приводить до істотного гноблення міграції стовбурових клітин з кісткового мозку [Bezin G.I. et al., 1975; Khaitov R.M. et al., 1975]. При стресі в гризунів спостерігали підвищену міграцію лейкоцитів і посилення шкірної гіперчутливості загаяного типу (ГЗТ) при первинній чи повторній експозиції з антигеном, адреналектомія нормалізувала порушені показники. Введення адреналектомованим тваринам фізіологічних концентрацій кортикостерону і/або епінефрину підсилювало виразність ГЗТ [Dhabhar F. S., 2002].

Крім змін в імунній системі при фізіологічному стресі, обумовлених перерозподілом імунокомпетентних клітин, розвиваються й інші події. Їхня особливість полягає в тім, що вони оборотні і порушення функціональної активності клітин можуть бути нормалізовані в результаті різних впливів. Так, при помірному стресі в мишей спостерігали порушення морфології селезінки, Th1/Th2-цитокінової мережі, функцій НК [Figerova A. et al., 2002]. В умовах помірною стресу і шкірної аплікації герпетической інфекції (HSV-1) реєстрували пролонгацію вірусної реплікації в ділянках первинного інфікування, зниження в шкірі експресії ІF типів I й II [Ortiz G.C. et al., 2003]. Однак під впливом специфічних антагоністів катехоламінових рецепторів ( $\alpha$ -адренергічних, D<sub>2</sub>-допамінових), призначуваних до стресового впливу [Figerova A. et al., 2002], чи антагоністів ІF чи глюкокортикоїдов [Ortiz G.C. et al., 2003] відбувалася нормалізація змінених параметрів до рівня відповідного контролю.

Інша ситуація виникає при тривалих і інтенсивних стресорних впливах. Так наприклад, протягом двох тижнів після хірургічного стресу в хворих зі шлунково-кишковими пухлинами I стадії реєструвалося зниження чисельності периферійних лімфоцитів, знижувалося число Т-гелперов і зростало число Т-супресорів, падало число НК, кількість клітин з

рецепторами для ІЛ-2 і цитотоксичних Т-клітин, у крові підвищувався рівень реактантів гострої фази, спостерігалася гіперсекреція кортизолу [Ogawa K. et al., 2000]. У результаті гальмується синтез інтерлейкінів-1, -2, -3, -4, -5, -6, -8, -11, -12, -13, ІФ- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ; знижується експресія найважливіших для міжклітинної взаємодії молекул адгезії; активується синтез ліпокортинів, які, зокрема, гальмують активність фосфоліпази А<sub>2</sub>. Глюкокортикоїди також гальмують чи знижують дію таких медіаторів запалення, як простагландини, лейкотрієни, брадикінін, гістамін [Хаитов Р.М., 2000].

Ще більш драматичні події розвиваються при підвищенні концентрації кортикостероїдів до тієї, що викликає апоптоз. В умовах інтенсивного стресу апоптоз, що розвивається в межах 10-12 г після дії індукторних факторів, служить важливою причиною зниження функціональної активності клітин імунної системи. До дії глюкокортикоїдів найбільше чутливі кортикальні тимоцити фенотипу CD4CD8. Серед периферійних клітин В-лімфоцити більш стійкі, у порівнянні з Т-клітинами. Попередники Т- і В-лімфоцитів стійкі до дії кортикоидов. Спочиваючі зрілі тимоцити апоптозу непадглі, однак вони стають чутливими до апоптозу після активації - по цьому механізму гине значна частина лімфоцитів при розгортанні імунної відповіді і всі ефекторні клітини після завершення функцій [Хаитов Р.М., Лесков В.П., 2001].

Аналіз експресії рецепторних структур лімфоцитів при гострому і хронічному стресі виявив зміну чутливості клітин до глюкокортикоїдів і катехоламінів, рівень яких підвищувався при гострому стресі і не змінювався - при хронічному. При цьому продукція антитіл до Т-залежних, але не до Т-незалежних антигенів істотно придушувалася при хронічному стресі. У зв'язку з цим зроблено висновок, що порушена Т-залежна гуморальна відповідь не визначається змінами в рівні глюкокортикоїдів і катехоламінів, але корелює з підвищеною чутливістю

Т-клітин до стресових гормонів, рецептори яких втягнені в процеси зміни імунної відповіді при стресі і депресивних станах [Silberman D.M. et al., 2003,2004].

У реалізації стрес-реакції беруть участь мастоцити. Показано, що в умовах гострого стресу вони активуються через їх Fc-рецептори імуноглобулінами не IgE-класу, також як і анафілатоксинами, цитокінами і нейропептидами, і селективно секретують медіатори без видимої клітинної дегрануляції [Theoharides T.C., Cochrane D.E., 2004]. Під впливом клітинного стресу, індукованого ЛПС ентеробактерій через активацію іншого рецептора - TLR4, опасисті клітини продукують ряд прозапальних цитокінів - IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-13 [Supajatura V. et al., 2001].

Найважливішу роль у підтриманні генетичної цілісності організму грають натуральні кіллери (NK). Активність цих клітин при стресі змінюється, у залежності від характеру й інтенсивності стресових впливів - придушується чи, навпаки, стимулюється. Як виявилось, активація цих клітин регулюється балансом мембранних рецепторних структур, що забезпечують проведення усередину клітини активуючих чи інгібуючих сигналів. Рецептори NK розпізнають ідентичні чи подібні ліганди і формують сигнальні шляхи, баланс яких при стресі приведе до активації чи до гноблення функціональної активності NK.

У цілому, зниження імунокомпетентності при стресі зумовлено наступними основними механізмами: перерозподілом імунокомпетентних клітин із спустошенням зон, що забезпечують найбільш сприятливі умови для розвитку оптимальної імунної відповіді (наприклад, селезінка, лімфатичні вузли); активацією різних організаційних систем (генів, рецепторного апарату клітин, сигнальних шляхів), що супроводжуються змінами функціональної активності імунокомпетентних клітин; посиленням запрограмованої загибелі клітин (апоптоз) під дією кортикостероїдів.



Shu J. et al. [1993] досліджували зміни клітинно-опосередкованих імунних відповідей у щурів, спричинені 5-денним (одна 3-хвилинна стрес-сесія щодня) і одноденним (три 3-хвилинні стрес-сесії впродовж 12 год) холодним плавальним стресом. Виявлено, що внаслідок хронічного стресу мітогенні відповіді на Con A і ЛПС, продукція ІЛ-2, відношення  $CD4^+/CD8^+$  Т-клітин і активність НК крові і лімфоцитів селезінки підвищувалися. Після гострого стресу відповіді на обидва мітогени, продукція ІЛ-2, відносний вміст  $CD4^+$ - і  $CD4^+$ -лімфоцитів в крові і в селезінці знижувалися. Рівні кортикостерону підвищувалися як після одного, так і 5-денного стресу. Автори дійшли висновку, що холодний водний стрес, як природний стресор, може мати свій власний унікальний паттерн нейро-ендокринних змін, тому що супутні зміни температури тіла мають вплив на імунні функції.

Corgea S.G. et al. [1998] спостерігали протилежні ефекти на клітинні прояви експериментального аутоімунного енцефаломієліту у щурів, підданих хронічному стресу (14 днів) до або після імунного пред'явлення: аттенуація за умов попереднього стресування, але не послідовного. Стресовані тварини з м'якими проявами демонстрували посилену гуморальну відповідь проти мієлінових антигенів, тоді як щурі з більш тяжкими симптомами показували значно меншу відповідь. Виявлена присутність специфічного IgG1, пов'язана із експозицією хронічного стресу перед індукцією аутоімунного енцефаломієліту. Отже, залежно від періоду стресування щурів, нейроендокринний дисбаланс підтримує більш виражений гуморальний або клітинний профіль імунної відповіді.

Schmid-Ott G. et al. [1998] до, негайно після і через 1 год після короткого лабораторного стресу (публічний виступ, усна арифметика) реєстрували ЧСС, АТ, рівень КА, кортизолу, ДГЕА плазми та вміст Т- і НК-лімфоцитів в крові у здорових людей та нелікованих і лікованих (PUVA) хворих на псоріаз. Виявлено, що ЧСС і АТ підвищувались у всіх

трьох групах під час стресування з найвираженішими змінами у лікованих пацієнтів. Псоріатичні пацієнти продемонстрували вищі рівні адреналіну, але нижчі - кортизолу і ДГЕА порівняно з контрольними. Вміст НК-клітин ( $CD16^+$ ,  $CD56^+$ ), але не Т-лімфоцитів, збільшувався безпосередньо після стресу у нелікованих пацієнтів і контрольних. Ці ефекти були значуще зменшені у лікованих хворих. Отже, у хворих на псоріаз підвищена стрес-індукована відповідь автономної (вегетативної) нервової системи і зменшена пітуїтарно-адреналова активність. Лікування PUVA інтерферує з кардіоваскулярною і НК-клітинною відповіддю на гострий психологічний стрес.

В перелік різних типів психологічних і фізіологічних стресів, впливу яких підлегла імунна система, включають і фізичну активність. Добре відомо, що фізична активність може впливати на рівні нейропептидів як в ЦНС, так і в периферійній крові. Повідомлення про зміни імунної функції у відповідь на фізичне навантаження (моціон) можуть бути пояснені частково регуляцією через активацію різних нейропептидів і ідентифікацію рецепторів для нейропептидів і стероїдних гормонів на клітинах імунної системи, що створює новий обсяг цієї нейроендокринно-імунної взаємодії. Найголовнішими нейропептидами в цьому контексті є ендogenous опіоїди. Активація ендogenous опіоїдних пептидів у відповідь на фізичне навантаження добре відома в літературі, як і імуномодуляція, опосередкована опіоїдними пептидами. Роль ендорфінів у індукованій моціоном модуляції імунної функції менш ясна. Дискутується роль інших нейроендокринних факторів, як от субстанції Р, нейропептиду Y і VIP та пітуїтарних гормонів, включаючи СТГ, пролактин і АКТГ, у м'язевій роботі та їх можливі ефекти на імунну функцію [Jonsdottir I.H., 2000].

Продемонстровано, що гострий і хронічний моціон можуть впливати на багато аспектів біології макрофага. Прояв цих ефектів залежить від інтенсивності і тривалості вправ, вимірюваної функції, таймінгу

вимірювання стосовно вправи і концентрації стимулу, що активує макрофаг. Моціон має потенційні стимуляторні ефекти на фагоцитоз, антитуморну активність, метаболізм активних форм кисню та азоту і хемотаксис. Показано, що тренувальні вправи можуть підвищувати макрофагальну антитуморну активність у мишей різного віку. Однак, не всі функції посилюються вправами. Документована моціон-індукована редукція експресії макрофагом МНС II і його антиген-презентаційної здатності. Ці факти допускають можливість того, що моціон, а можливо і інші стресори, активують макрофаги для ефекторних функцій, і водночас пригнічують допоміжні клітинні функції. Механізми, відповідальні за зміни макрофагальних функцій, залишаються невідомими, але мають залежати від індукованих вправами змін в нейроендокринних факторах [Woods J.A. et al., 2000]. Вважають, що моціон, як і любий стресор, справляє свої регуляторні впливи на макрофаги через діяльність СНС, НРА осі або через вплив на інші тканини чи клітини. Потенційними медіаторами моціон-індукованих змін функцій макрофагів є глюкокортикоїди, катехоламіни, СТГ, пролактин і  $\beta$ -ендорфін [Woods J.A., 2000].

Ortega E. [2003], аналізуючи нейроендокринну медіацію ефектів тренування на макрофагальний і нейтрофільний фагоцитоз організму, констатує, що вправи модулюють імунну систему шляхом дії "стрес-гормонів". Хоча стрес довго вважався як, в цілому, імуносупресивний, зараз прийнято, що це не завжди вірно. Насправді, стресорні вправи стимулюють процеси фагоцитозу. Одна з нових фізіологічних інтерпретацій, що випливає із недавніх досліджень, полягає в тім, що загальна стимуляція фагоцитозу і інших вроджених механізмів під час напруженої фізичної активності може врівноважувати (компенсувати) зниження лімфоїдної активності, що попереджує вторгнення і виживання мікроорганізмів в ситуаціях, коли специфічні відповіді подавлені. В

окремих випадках ця поведінка теж опосередкована "стрес-гормонами", на відміну від лімфоцитів, для котрих як глюкокортикоїди, так і катехоламіни є імуносупресорами. Медіаторна роль глюкокортикоїдів в макрофагах може також відрізнятись між неспецифічними функціями (хемотаксис і фагоцитоз) і більш специфічними, як от антиген-презентація. Нейтрофіли і моноцити можуть стимулюватись катехоламінами або симпатичними сигналами, і варіації фагоцитозу та катехоламінів запропоновані як хороший "нейроімунно-ендокринний маркер" у атлетів. Інші гормони (пролактин, СТГ, ендорфіни, тироїди) в цілому теж вносять вклад в ефекти стресорних вправ на фагоцитоз. Автор зазначає, що необхідні дальші дослідження *in vivo* варіацій стрес-гормонів під час фізичних вправ.

Виходячи з положення, що нейроендокринні гормони впливають на процеси редистрибуції (перерозподілу) імуноцитів і важливі для клітинно-опосередкованого імунітету, Imrich R. et al. [2004] все ж не виявили суттєвих змін в базальних рівнях А, НА і кортизолу, як і в імунних параметрах (CD11a<sup>+</sup>, CD11b<sup>+</sup>, CD62L<sup>+</sup>, субпопуляції лімфоцитів) у здорових мужчин після 6-тижневих занять бігом (1 год•4р/тиждень) і після 5-денного відпочинку в ліжку. Показано, що тест із 20-хвилинним навантаженням на тредмілі з інтенсивністю 80% індивідуального VO<sub>2 max</sub> веде до: значного підйому А і НА після обидвох рухових режимів; значного підйому кортизолу після гіпокінезії; підвищення абсолютного числа лейкоцитів, гранулоцитів, моноцитів, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>-лімфоцитів, відносного рівня CD11a<sup>+</sup> і CD11b<sup>+</sup>-лімфоцитів та зниження CD62L<sup>+</sup> перед і після тренувального курсу і після гіпокінезії. Виявлено порівнянні зміни вимірюваних імунних параметрів після тренувань і гіпокінезії. Отже, повторні стрес-індуковані підйоми А і НА не асоціюються із змінами редистрибуції імуноцитів, виявленими у відповідь на одноразове фізичне навантаження.

Накопичені дані дають підстави постулювати, що імунна стрес-реакція

головним чином регулюється гіпоталамо-гіпофізарно-адреналовою системою. Гострі імунні стрес-реакції асоціюються з впливом ендорфінів, енкефалінів, катехоламінів, у той час як хронічні імунні стрес-реакції регулюються головним чином кортикостероїдами [Zhang D. et al., 1998].

Імунна система, зі свого боку, також впливає на стан стресреалізуючої системи, модулюючи її активність. Механізми цього впливу почали прояснятися порівняно недавно завдяки відкриттю і вивченню цитокінів. Будь-які фізіологічно значимі зміни в продукції або в рецепції цитокінів приводять до дисбалансу імунних процесів і як наслідок до зниження імунологічної резистентності, небезпеки виникнення захворювань як інфекційної, так і неінфекційної (алергія, пухлинні й аутоімунні захворювання тощо) природи. Більш того, внутріімунні зміни неодмінно відбуваються на гомеостазі в цілому, якщо не будуть збалансовані іншими фізіологічними системами і, зокрема, їхніми медіаторами, що володіють імуотропними властивостями [Учакин П.Н. и др., 2007].

Цитокіни продукуються при дії антигенів, а також при дії інших стресорів у клітинах різних систем, але головним чином у імунокомпетентних клітинах. Відповідно до сучасних уявлень, саме приналежні до цитокінів інтерлейкіни (IL-1, IL-2, IL-6) і фактор некрозу пухлини (TNF) відіграють ключову роль у взаємозв'язку між імунною системою і центральною ланкою стресреалізуючої системи [Крыжановский Г.Н. и др., 1997; Акмаев И.Г., 1996; Гольдберг Е.Д. и др., 1997; Bellinger D.L. et al., 1992; Friedman E.M., Irwin M.R., 1995; Peristein R.S. et al., 1993; Sundar S.K. et al., 1990]. Саме вони, утворюючись у відповідь на антиген, активують під час імунних реакцій гіпоталамус і НРА вісь, включаючи активацію секреції гіпоталамічних КРГ і аргінін-вазопресину, гіпофізарного АКТГ і глюкокортикоїдів. Таким чином, інтерлейкіни є сигналом порушення антигенного гомеостазу, який включає стресреалізуючу систему. Через активацію НРА осі і відповідно збільшену

секрецію КРГ і глюкокортикоїдів імунна система (за принципом зворотного негативного зв'язку) регулює свою власну активність. Дійсно, глюкокортикоїди є могутнім дозозалежним регулятором імунної відповіді і синтезу інтерлейкінів. При гіперпродукції глюкокортикоїди придушують, з одного боку, стимуляторний ефект цитокінів на НРА вісь, а з іншого боку - активність імунокомпетентних клітин і імунну/запальну реакцію. У такий спосіб реалізується складний механізм саморегуляції активності імунної системи. Наявність контуру взаємозв'язку імунної системи і стресреалізуючої системи не тільки обумовлює безпосередню участь імунної системи в стрес-реакціях, викликуваних іншими стресорами, але і визначає вплив стресу на імунореактивність.

**Стрес і резистентність.** Як відзначає Резніков О.Г. [1998], нейроендокринна система відіграє ключову роль у регуляції фундаментальних процесів життєдіяльності організму, до яких належать, зокрема, адаптаційні реакції на зрушення гомеостазису і подразники довкілля. Розлади систем "гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози" і "гіпоталамус-гіпофіз-гонади" призводять, в числі інших, до дистрес-синдрому і зменшення адаптаційних можливостей організму, які визначають його загальну резистентність. Головною патогенетичною ланкою цих форм патології є дизбаланс між пептидергічними, нейротрансмітерними, стероїдними та гормонально-рецепторними чинниками гіпоталамуса, мигдалевидного комплексу та інших ділянок мозку. Автором вперше показано, що певний рівень реактивності, тобто чутливість до фізіологічних подразників, фізіологічно активні речовини програмують ще у ранньому онтогенезі. Наслідки цих імпринтингових процесів мають переважно функціональні прояви.

Як вже було сказано, посилення секреції глюкокортикоїдів у відповідь на стресовий стан є чи не найважливішою ланкою адаптації організму і значною мірою віддзеркалює загальну стрес-реактивність. Резніков О.Г. та

ін. [2004] показали, що пренатальний стрес (ПС), відтворений жорсткою іммобілізацією вагітних самок (1 год щодобово) впродовж останньої третини вагітності (з 15-ї до 21-ї доби), змінює стрес-реактивність НРА осі. Хоча у стані фізіологічного спокою рівень кортикостерону в плазмі ПС-самців не відрізнявся від такого інтактних ( $0,7 \pm 0,02$  проти  $0,8 \pm 0,02$  мкМ/л), підвищення його після гострого іммобілізаційного стресу (1-годинна іммобілізація) було втричі меншим порівняно з реакцією інтактних щурів (54% проти 162% або  $1,1$  мкМ/л проти  $2,0$  мкМ/л). Це асоціювалось із затримкою виведення секреторних гранул АКТГ з кортикотропоцитів аденогіпофіза і відсутністю стресорного зменшення концентрації НА в гіпоталамусі, натомість адренергічна чутливість гіпоталамуса на введення у III шлуночок НА навіть дещо посилювалась у порівнянні з інтактними тканинами. Тобто, має місце ушкодження вищих центрів регуляції адренкортикальної стрес-реактивності. На думку авторів, ймовірно, йдеться про зростання кількості рецепторів ГК II типу в гіпокампі та фронтальній корі мозку, внаслідок чого посилюється гальмівний вплив ГК, що циркулюють в крові, на індуковану стресом активацію секреції кортикостероїдів. Натомість дорослі самки (3-4 міс), що народились від ПС-самок, реагують на гострий стрес подібно до інтактних, а саме - падінням НА гіпоталамуса (від  $8,4$  до  $6$  проти від  $8,1$  до  $6$  нМ/г) та підвищенням кортикостерону в крові (від  $1,9$  до  $3,3$  проти від  $1,4$  до  $2,4$  мкМ/л).

Розглянемо дані літератури про вплив стресу на резистентність, зокрема антитуморну і антиінфекційну, які мають вирішальне значення у виживанні.

Greenberg A.H. et al. [1984] перевіряли гіпотезу, що нейроендокринна стимуляція після аверсивного (неприємного) поводження може змінити природну резистентність. Використано модель "електрошоку через хвіст" (TES-процедуру), яка може активувати секрецію пітуїтарних

нейропептидів. Виявили, що безпосередньо після короткої TES-сесії резистентність мишей DBA/2J була супресована пропорційно до інтенсивності шоку. Початкова супресія природної резистентності швидко реверсується в протоколах довшого впливу, і повторна аверсивна стимуляція підвищує антитуморну реактивність, приводячи мишей до більшої опірності до лімфоми, ніж у незайманих тварин. Кортикостерон вивільнявся в сироватку після всіх гострих маніпуляцій, а інокуляція гідрокортизону супресувала антитуморні реакції. Однак рівні кортикостерону не корелюють кількісно зі змінами природної резистентності. Спостереження, що TES-індукована супресія натуральної резистентності може реверсуватися антагоністом опіатних рецепторів налтрексоном, привело авторів до думки, що ендogenous опіати, вивільнювані після TES-стимуляції, і були імуносупресивними факторами.

Kitson R.P. et al. [1994] адреналектомованим мишам вводили клітини меланоми B16 і через 9 днів, після сакрифікації, підраховували число колоній в легенях. Було виявлено в 3-4 рази більше метастазів порівняно із вдавано оперованими тваринами. Замісна терапія дексаметазоном не редукувала метастази пухлини у адреналектомованих мишей. На думку авторів, це показує, що рівні стероїдів наднирників не мають впливу на здатність клітин пухлини колонізувати органи-мішені і/або на здатність імунної системи давати ефективну відповідь. На нашу ж думку, це свідчить про антитуморну роль інших гормонів адреналокітів: ендорфінів, андрогенів, катехоламінів тощо.

Центральна роль IL-1 у регуляції клітинної імунної відповіді на інфекцію і неоплазми стимулювала дослідження з метою оцінки ефектів нейроендокринних гормонів на продукцію IL-1. Показано, що НА і А гальмують здатність IF- $\gamma$  і ЛПС стимулювати продукцію IL-1 перитонеальними макрофагами миші. Шляхом визначення інтра- і екстрацелюлярного рівнів IL-1 продемонстровано катехоламіні-



опосередковану блокаду синтезу ІЛ-1 без впливу на його вивільнення. Екзогенний ц-АМФ, введений у мишачі макрофаги, супресує продукцію ІЛ-1. Це, разом із здатністю НА і А збільшувати рівень в макрофагах ц-АМФ, строго доказує, що катехоламіни-індукована супресія продукції ІЛ-1 може бути опосередкована через підйом інтрацелюлярного рівня ц-АМФ. Ці дані демонструють, що окремі стресорні нейроендокринні гормони можуть модулювати продукцію ІЛ-1 макрофагами, і підтримують гіпотезу, що зміна функції макрофагів нейропептидами і нейрогормонами є суттєвою характерною рисою стрес-індукованого обтяження вірусних і неопластичних захворювань [Koff W.C. et al.,1986].

Показано, що здатність НК-клітин до спонтанного лізису туморних і вірально інфікованих клітин чутлива до модуляції цитокінами і нейроендокринними медіаторами. Поведінкове кондиціонування (запахом) підвищує базальну і активовану активність НК у тварин, попередньо підданих апаратному кондиціонуванню. Не спостерігали відмінностей літичної активності стосовно сенситивних до НК мішеней після інкубації НК-клітин із ІЛ-2. Навпаки, тварини, мануально іммобілізовані перед кондиціонуванням, проявляли відмінності між базальною або *in vivo* активованою активністю НК, але попередньо неактивовані лімфоцити, стимульовані ІЛ-2, демонстрували вищу літичну активність у кондиціонованих тварин, котрим пред'являли запах. Ці результати демонструють модуляцію ЦНС-мою активності НК і наявність взаємодії між цитокіновою активацією і реактивністю до імунорегуляторних сигналів [Gee A.L. et al.,1994].

Sheridan J.F. et al. [1998] для дослідження взаємодії НРА осі, симпатичної нервової системи і імунної відповіді на інфекцію використано фізичне обмеження. Миші інфікувались вірусом простого герпеса (HSV) або інфлюенци А/PR8, щоб оцінити вплив нейроендокринної активації на патофізіологію хвороби і імунітет. Виявлено, що іммобілізація супресує

лімфоаденопатію в дренуючих лімфовузлах, редукує інфільтрацію моноцитів у легені і супресує відповіді вірус-специфічних цитокінів і цитолітичних Т-клітин. Блокада рецепторів глюкокортикоїдів II типу відновлює клітинну і цитокінову відповіді обидвох органів мишей, стресованих і інфікованих. Отже, НРА вісь модулює клітинно-опосередковані Т-клітинні цитокінові відповіді. Однак, блокада ГК-рецепторів не в змозі відновити відповідь цитолітичних Т-клітин. Блокада  $\beta$ -адренорецепторів, в комбінації із блокадою ГК-рецепторів, повністю відновлює відповіді цитолітичних Т-клітин, що доводить втягнення катехоламінів у супресію вірус-специфічної відповіді  $CD8^+$  цитолітичних Т-клітин. Імобілізація також модулює локальний розвиток або експресію антигіла-секретуючих клітин (АСК) в легенях, дренуючих лімфовузлах і селезінці під час інфекції. Вона значуще зменшує кількість вірус-специфічних АСК в легенях, медіастинальних лімфовузлах і селезінці, але посилює відповіді у поверхневих шийних лімфовузлах. Диференційована модуляція відповідей АСК в медіастинальних і поверхневих лімфовузлах підтримує концепцію тканинно-специфічної імунорегуляції у відповідь на стрес.

Відомо, що більшість інфекцій починається із слизових поверхонь, які покриті секреторними протеїнами екзокринних залоз (слинних, респіраторних, гастроінтестинальних), котрі складають першу лінію природного (вродженого) захисту. Вивільнення цих секреторних протеїнів знаходиться під нейро-ендокринним контролем, а отже, в теорії, чутливе до модуляції психо-соціальним стресом. Це було емпірично протестовано Bosch J.A. et al. [2003] шляхом вимірювання секреції із слиною цистатину S, лактоферину,  $\alpha$ -амілази, муцину MUC<sub>5B</sub> і MUC<sub>7</sub> та загального протеїну у відповідь на стресори, відомі за викликом різних паттернів серцевої автономної активності (САА). Стресори викликають очікувані різні паттерни САА. Тест на запам'ятовування створює значне підвищення

симпатичної активності (засвідчене скороченням пресистоличного періоду) і зниження серцевої парасимпатичної активності (засвідчене зниженням варіабільності серцевого ритму). Ця активна відповідь поєднувалася із прискоренням секреції із слиною MUC<sub>7</sub>, лактоферину,  $\alpha$ -амілази і загального білка. Навпаки, демонстрація відео з хірургічними процедурами підвищує вагальний тонус і помірно - симпатичну активність. Ця пасивна відповідь на стресор асоціювалася із прискоренням секреції всіх досліджуваних білків. Ці стресорні відповіді були в цілому більші, ніж такі під час активного тесту на запам'ятовування. Кореляційний аналіз показав, що для обох стресорів автономна і кардіоваскулярна реактивність позитивно пов'язана із прискоренням і подовженням секреторної активності. Отже, стресіндукована модуляція секреторного імунітету може бути контрибутивним фактором спостережуваного зв'язку між стресом і сприйнятливістю до інфекційних захворювань.

Ще у 1958 р. Зильбером Л.А. встановлено, що як кортизон, так і АКТГ знижують стійкість лабораторних тварин до більшості інфекційних агентів. Понижуюча стійкість дія кортизону чітко виражена в мишей, пацюків, кроликів, мавп і в інших тварин. Зниження резистентності реєструється як у природно резистентних тварин (наприклад, у деяких порід кроликів, стійких до туберкульозу), так і в активно та пасивно імунізованих тварин. Обидва гормони активують латентні інфекції й обумовлюють загибель тварин від звичайно не патогенної для них флори слизових оболонок респіраторного тракту і кишечника. Плин інфекцій у тварин, що одержували ці гормони, характеризується більшою дисемінацією мікробів по організму, посиленням їхнім розмноженням і зменшенням запалення. Численними дослідженнями доведена гнітюча дія кортизону на запалення, викликане найрізноманітнішими причинами. При вивченні впливу стресу на стійкість до інфекцій стрес викликали фізичною

перевтомою. Тварин (щурів) стомлювали постійним рухом у клітках, що вертяться, і заражали мікробами, якими вони заражаються в природних умовах (*S. enteritidis*). Якщо зараження здійснювалося підшкірно чи внутріочеревинно, то втома, викликана перед зараженням чи протягом перших днів після зараження, впливала на наступну летальність. Але, якщо пацюки інфікувалися природним шляхом, через рот, то результати були дуже демонстративні. З 27 пацюків, заражених і підданих стомленню, загинуло 13, тоді як всі 20 тварин, заражених через рот тією же культурою й у тій же кількості, але не підданих стомленню, залишилися живі. Особливо різкий вплив стомлення був відзначений у тому випадку, коли тварини піддавалися стомленню в інкубаційному періоді чи на початку захворювання. В усіх випадках зараження інфекція мала місце, але у тварин, не підданих стомленню, вона залишалася латентною. Стомлення ж викликало генералізацію інфекції і наступну смерть [Зильбер Л.А., 1958].

Під впливом стресу у тварин підвищується чутливість до вірусів *Herpes simplex* (HSV), поліомієліту, везикулярного стоматиту й ін. Знижується первинна і вторинна імунна відповідь на бактеріальні антигени [Зимин Ю.И., 1979; Сапин М.Р., Никитюк Д.Б., 2000]. Емоційний чи фізичний стрес може супроводжуватися реактивацією латентної інфекції HSV-1 [Ortiz G.C. et al., 2003]. У тварин, які пережили важкий психо-емоційний стрес, підвищується сприйнятливність до стафілокока і сальмонел. У стані хронічного стресу тварини стають сприйнятливими до апатогенних штамів туберкульозу. При зараженні авірулентними туберкульозними мікобактеріями виникає генералізована інфекція з важкими враженнями легень, серця, нирок. Стрес може скасувати природну резистентність, наприклад, до вірусу Коксаки В і Коксаки В1, що стають патогенними і викликають гострий чи хронічний панкреатит з летальним наслідком. Час персистування вірусу в тканинах внутрішніх органів і скелетній мускулатурі збільшувався в десятки разів [Крыжановский Г.Н. и др., 1997].

Інтраназальне зараження стресованих мишей сублетальною дозою вірусу грипу приводить до важкої генералізованої інфекції з летальним результатом. У тварин, які перенесли стрес, значно знижується активність натуральних кілерів [Сухих Г.Т., 1985].

При холодovому стресі в мишей лінії BALB/c з дефіцитом Т-лімфоцитів фенотипу CD4 (CD4<sup>-/-</sup>) скасовувалася резистентність до інфекції, при введенні убитих нагріванням лістерій істотно зростав рівень активованих Т-лімфоцитів і не-Т-клітин, однак число селезінкових Т- і В-лімфоцитів, НК, макрофагів і нейтрофілів істотно не змінювалося, також як рівні IF- $\gamma$  і прозапальних цитокінів: IL-6, IL-1 $\beta$  і TNF- $\alpha$ . Уведення тваринам антагоністів  $\beta$ -, але не  $\alpha$ -адренергічних рецепторів нормалізувало підвищений рівень активації клітин і придушувало індуковану стресом супресію резистентності до інфекції. Вважають, що при стресі  $\beta$ -адренергічні рецептори і CD4-Т-лімфоцити відіграють негативну роль у захисті тварин від інфекції. Однак, оскільки в мишей SCID стрес не впливав на резистентність до лістерій, зроблено висновок, що уроджений імунітет до бактеріальної інфекції грає більш значиму роль, ніж адаптивний імунітет [Сао L. et al., 2003; 2003a].

Натомість у тварин, що перебувають в умовах стресу малої інтенсивності, механізми неспецифічного захисту активуються. Зокрема, підвищується чисельність поліморфноядерних лейкоцитів, підсилюється їхня фагоцитарна активність, підвищується синтез інтерферону. На тлі емоційної напруги може підвищуватися стійкість до інфекцій. У мавп, що переживають стрес, подовжується латентний період поліомієліту і редукується його симптоматика. При задовільній адаптації до стресової ситуації повторні емоційно-стресові впливи не приводять до змін імунної відповіді. Стає зрозумілим, чому під час перебування в Афганістані у військовослужбовців на тлі змін в імунній системі (зниження числа клітин фенотипів CD3, CD4, CD8, CD25) не відзначалося істотного зростання

захворюваності порівнянню з військовослужбовцями, що проходили службу на території СРСР [Волчек І.А., 1999].

Зміни, що виникають при інтенсивній стресовій реакції в організмі в цілому і в імунній системі зокрема, зазвичай характеризують як патологічний стрес, чи інакше, дистресс. Проте Хаитов Р.М. [2005] сумнівається, що стандартна адаптаційна реакція на незвичайні ситуації, потенційно загрозові організму, є настільки біологічно недоцільна. І дійсно, стрес високої інтенсивності приводить до апоптотичної загибелі більшої частини тимоцитів. До дії глюкокортикоїдів, як відзначалось вище, найбільш чутливі кортикальні тимоцити фенотипу CD4CD8 (кортизончутливі клітини). Саме серед цієї популяції тимічних клітин і містяться потенційно аутоагресивні Т-лімфоцити, які не пройшли відбір. При ушкодженні зони тимуса вони можуть вийти в кров чи навколишні тканини і нанести істотну шкоду організму (а зустріч з інфекцією може і не відбутися). Висока концентрація кортикостероїдів запобігає такий варіант розвитку подій.

До дії кортикостероїдів, що індукують апоптоз, високо чутливі Т-кілери і НК, тобто клітини-ефектори протівірусного імунітету. Стратегія імунного захисту від внутрішньоклітинних паразитів полягає не в нейтралізації патогена, а у зруйнуванні інфікованої клітини разом з інфекційним агентом. Пошкодження, викликане клітинами-кілерами, є обов'язковою платою за видужання при хворобах вірусної етіології. Одночасне руйнування великого масиву уражених вірусом клітин може нанести істотну шкоду організму. Імовірно, інтенсивний синтез АКТГ, індукований вірусною інфекцією, є одним з механізмів регуляції, що стримує розвиток протівірусного імунітету і зменшує тим самим інтенсивність ушкодження [Хаитов Р.М., 2000].

Біологічно доцільною є, на думку Хаитова Р.М. [2005], і кінцева стадія стресу - стадія виснаження. Як відзначалося вище, в основі стрес-реакції

лежить гіперпродукція стероїдних гормонів. Що триваліший стрес і вищий рівень гормонів, то більше виражене не тільки гноблення функцій лімфоцитів, але й ушкодження інших тканин. Підвищений вміст у крові глюкокортикостероїдів супроводжується придушенням запальної реакції, затримкою заживлення ран, розвитком некрозу. Викликуване глюкокортикостероїдами підвищене виділення із сечею азотвмісних сполук свідчить про розпад тканинних білків, що може привести до атрофії скелетних м'язів, стоншенню епідерміса, розпаду епітеліальних клітин сполучної тканини. Тривалий інтенсивний стрес закінчується стадією виснаження. Наднирники зменшуються в розмірах, значно знижується вміст кортикостероїдів у крові. Ця стадія, імовірно, є необхідною умовою для відновлення ушкоджень, отриманих організмом як у результаті дії факторів, що викликали стрес, так і самого стресу. Зниження рівня глюкокортикостероїдів у стадії виснаження супроводжується нормалізацією синтезу білків, відновленням бар'єрної функції, зменшенням рівня апоптотичної загибелі клітин. Посилюється міграція стовбурних клітин з кісткового мозку. Їхнє надходження з кровоплином у пошкоджену тканину сприяє її відновленню. Інакше кажучи, незважаючи на високу чутливість організму в стадії виснаження до дії факторів, що ушкоджують, у сприятливих умовах ця стадія стресу сприяє відновленню ушкоджених органів і систем.

Таким чином, при інтенсивній стрес-реакції організм, для того щоб усі сили направити на подолання небезпеки, що загрожує життю в даний момент, припиняє дію клітин-ефекторів, розвиток протівірусного імунітету, здатного нанести шкоду організму. Натомість у стадії виснаження виникають умови для нормалізації порушених функцій. Стрес-реакція - це один з механізмів фізіологічної реакції організму на надзвичайні обставини. Ціль реакції - уникнути небезпеки, що загрожує життю в даний момент. Стрес - це один з механізмів, за допомогою яких

усі системи життєзабезпечення направляються на досягнення цієї мети. Ці міркування дали підставу Хаїтову Р.М. [2005] заявити, що розподіл на фізіологічний і патологічний стреси, стрес і дистрес значною мірою умовний.





## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Експеримент проведено на 58 білих щурах обох статей лінії Wistar (середня маса: 220 г; SD: 28 г), які утримувалися на стандартному раціоні тимчасового віварію при ПрАТ “СГК ”Дніпро-Бескид” (Трускавець). Досліди на тваринах виконувалися з дотриманням ухвали Першого національного конгресу з біоетики про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та наукових цілей (Київ, 2001). Комісією з біоетики УкрНДІ медицини транспорту порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

Було сформовано 2 групи, рівноцінні за статевим складом і середньою масою тіла. Одна група (10 тварин) була інтактною, а щурі іншої, розділеної на підгрупи, впродовж тижня отримували через зонд в дозі 2% від маси тіла воду з крану, дистильовану, бутильовану столову воду "Трускавецька", а також воду Нафтуса Трускавецького і Помірецького родовищ. На наступний день після завершення превентивного курсу 48 тварин були піддані гострому стресу шляхом водної іммерсії з іммобілізацією за Nakamura J. et al. [1977] в модифікації Поповича І.Л. [2007], яка полягає у вкороченні перебування зафіксованого щура у холодній воді (20-21<sup>0</sup>С) від 8 до 4 год.

Через добу після моделювання стресу спочатку в пробі периферійної крові підраховували лейкоцитограму, визначали параметри фагоцитозу нейтрофілами і моноцитами культури *Staphylococcus aureus* [Білас В.Р., Попович І.Л., 2009] та імуноцитограми (вміст NK-, 0-, В- і Т-лімфоцитів та їх теофілінрезистентної і теофілінчутливої субпопуляцій) [Лаповець Л.Є., Луцик Б.Д., 2002; Білас В.Р., Попович І.Л., 2009]. Після забору крові під ефірним наркозом реєстрували ЕКГ для оцінки

вегетативної регуляції за параметрами варіаційної кардіоінтервалографії [Баевский Р.М. и др., 1984].

Експеримент завершували декапітацією тварин з метою збору максимально можливої кількості крові. В плазмі визначали рівні: кортикостерону, трийодтироніну і тестостерону (методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням аналізатора „Тесан”, Oesterreich та наборів реагентів ЗАО “Алкор Био”, РФ); показників метаболізму ліпідів: триацилгліцериди (метаперіодатно-ацетилацетоновий колориметричний метод), загальний холестерин (прямий метод за реакцією Златкіса-Зака) і розподіл його в складі  $\alpha$ -ліпопротеїдів (ензиматичний метод Hiller G., 1987) та пре- $\beta$ - і  $\beta$ -ліпопротеїдів (турбідометричний метод Бурштейна-Самай), як це описано Горячковским А.М. [1998], дієнові кон'югати (спектрофотометрія гептанової фази екстракту ліпідів [Гаврилов В.Б. и др., 1983]), малоновий диальдегід (тест з тіобарбітуровою кислотою [Андреева Л.И. и др., 1988]), активність ферментів антиоксидантного захисту: каталази сироватки і еритроцитів (за швидкістю розкладання перекису водню [Королюк М.А. и др., 1988]) та супероксиддисмутази еритроцитів (за ступенем гальмування відновлення нітросинього тетразолію в присутності N-метилфеназонію метасульфату і НАДН [Макаренко Е.В., 1988]); електроліти плазми: кальцій (за реакцією з арсеназо III), фосфати (фосфат-молібдатний метод), хлорид (ртутно-роданідний метод), калій і натрій плазми і еритроцитів (полум'яна фотометрія). За отриманими даними розраховували за запропонованими Поповичем І.Л. [2007] формулами гормональні активності: мінералокортикоїдну  $MCA=(Na/K)^{0.5}$ , паратиринову  $PTA=(Ca/P)^{0.5}$  і кальцитонінову  $CTA=(1/Ca \cdot P)^{0.5}$ , що базуються на їх специфічних ефектах на рівень в плазмі електролітів. Активність маркерів цитолізу: АлТ, АсТ, лужної і кислої фосфатази, креатинфосфокінази визначали уніфікованими методами, описаними Горячковским А.М. [1998].

Користувались аналізаторами “Pointe-180” (“Scientific”, USA) і “Reflotron” (“Boehringer Mannheim”, BRD) та полум'яним спектрофотометром “СФ-46”.

Після декапітації у тварин видаляли селезінку, тимус і шлунок. Імунні органи зважували і робили з них мазки-відбитки для підрахунку сплено- і тимоцитограми [Базарнова М.А., 1988; Білас В.Р., Попович І.Л., 2009]. Шлунок розрізали по великій кривизні, монтували на гастроліуміноскоп і під лупою оцінювали ерозивно-виразкові пошкодження за шкалою Шаталова В.Н. [1980].

Клініко-фізіологічні спостереження проведені в два етапи. На першому етапі було задіяно 20 волонтерів - осіб обох статей віком 33-76 років без клінічного діагнозу, але з дисфункцією нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму, характерною для преморбідного (проміжного між здоров'ям і хворобою) стану. Спочатку вони збирали добову сечу, в котрій визначали вміст електролітів і азотистих метаболітів, а потім зранку натще заповнювали анкету для оцінки особистісної і реактивної тривожності за Spielberger-Ханиним, у них брали проби капілярної і венозної крові для біохімічних, гормональних і імунних аналізів, зішкреб буккального епітелію для визначення електрокінетичного індексу та реєстрували електропровідність трьох пар точок акупунктури [Pg(ND), TR(X) and MC(AVL)], варіабільність ритму серця для оцінки вегетативної регуляції, базальну електроенцефалограму, артеріальний тиск (тричі підряд), а також кірліанограму (газорозрядну візуалізацію) для оцінки енергії і асиметрії віртуальних чакр [Коротков К.В., 2007].

Після первинного обстеження 10 волонтерів впродовж 7 днів вживали воду Нафтуса Помірецького родовища, а інші 10 – Трускавецького (по 250 мл тричі денно), після чого перелічені тести повторювались.

Вміст в крові і добовій сечі креатиніну, сечової кислоти, хлориду, натрію, калію, кальцію, магнію і фосфатів визначено уніфікованими методами, описаними Горячковским А.М. [1998].

Вміст кортизолу, трийодтироніну, тестостерону і кальцитоніну визначено методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням аналізаторів „Tescan” і “RT-2100С” та наборів реагентів ЗАО “Алкор Био”, XEMA Co., Ltd і DRG International Inc.

Показники фагоцитозу оцінені за поглинанням і перетравленням нейтрофілами периферійної крові музейних культур *Staphylococcus aureus* і *Escherichia coli*. Фенотипи лімфоцитів визначені методом розеткоутворення з еритроцитами барана, на яких адсорбовані моноклональні антитіла проти рецепторів CD3, CD4, CD8, CD22 і CD16 в-ва "Гранум" (Харків) з візуалізацією під світловим мікроскопом з імерсійною системою. Субпопуляція Т-лімфоцитів з рецепторами високого аффінітету ідентифікована методом активного розеткоутворення з еритроцитами барана. Концентрація в сироватці імуноглобулінів М, G і А визначалася імуноферментним методом (аналізатором “Immunochem”, USA), циркулюючих імунних комплексів – методом преципітації з поліетиленгліколем, як це описано в керівництві [Лаповець Л.Є., Луцик Б.Д., 2002].

Електроенцефалограма реєструвалась програмно-апаратним комплексом „НейроКом” (в-ва “ХАІ-Медика”, Харків), варіабельність ритму серця - програмно-апаратним комплексом „КардіоЛаб+ВСП” (в-ва “ХАІ-Медика”, Харків).

Електрофоретичну рухливість буккального епітелію як маркер біологічного віку визначали приладом „Біотест” (в-ва Харківського університету).

Електропровідність точок акупунктури визначали комплексом “Medissa”.

Кірліанограму реєстрували методом газорозрядної візуалізації програмно-апаратним комплексом “ГРВ-камера” (в-ва “Биотехпрогресс”, РФ).

Термінові бальнеоефекти досліджено за участі 15 волонтерів-чоловіків віком 26-60 років з дисфункцією нейроендокринно-імунного комплексу. При цьому спочатку в базальних умовах реєстрували електроенцефалограму і варіабельність ритму серця, потім брали пробу венозної крові, в якій визначали гормональні і імунні показники, як це описано вище, далі волонтери вживали одноразово в різні дні біоактивну воду Нафтуса Помірецького, Трускавецького і Східницького родовищ, а також в якості контрольних - дистильовану, колодязьну і водопровідну фільтровану води. Через 1,5 год проводили повторне тестування.

Цифровий матеріал оброблено методами варіаційного, кореляційно-регресивного, канонічного і дискримінантного аналізів з використанням пакету програм „Statistica-5.5”.



### РОЗДІЛ 3

## ПАТОГЕННІ І САНОГЕННІ ЗМІНИ НЕЙРОЕНДОКРИННО-ІМУННОГО КОМПЛЕКСУ І МЕТАБОЛІЗМУ, ВИКЛИКАНІ ГОСТРИМ СТРЕСОМ

Вважаємо за доцільне розпочати виклад результатів з констатації факту, що гострий іммобілізаційно-холодовий стрес спричиняє пошкодження слизової шлунка у вигляді ерозій і виразок, які разом з гіпертрофією кори наднирників і інволюцією тиміко-лімфоїдної тканини, вважаються одним із атрибутів стресу (класичної “тріади Selye”). Важкість пошкоджень слизової оцінюється як помірна:  $1,69 \pm 0,18$  бала за 4-бальною шкалою Шаталова В.Н. [1980] (рис.3.1) і  $0,28 \pm 0,04$  бала за однобальною шкалою Поповича І.Л. [2007], що, очевидно, зумовлено вельми помірною силою застосованих нами стрес-факторів.



**Рис. 3.1. Кількість і загальна довжина виразок та бальна оцінка стресорних пошкоджень слизової шлунку**

З метою інтегральної оцінки проявів стресу ми скористались рекомендаціями Cook I.A. et al. [1998] і Поповича І.Л. [2007] виражати величини показників у Z-одиницях, обчислюваних за формулою:

$$Z = (S/I - 1) / C_v, \text{ де}$$

S - індивідуальна величина показника стресованого щура;

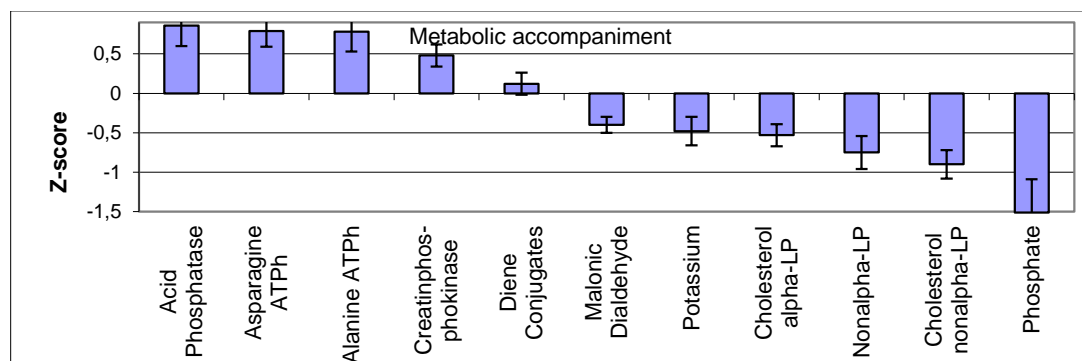


I – середня величина показника в інтактній групі;

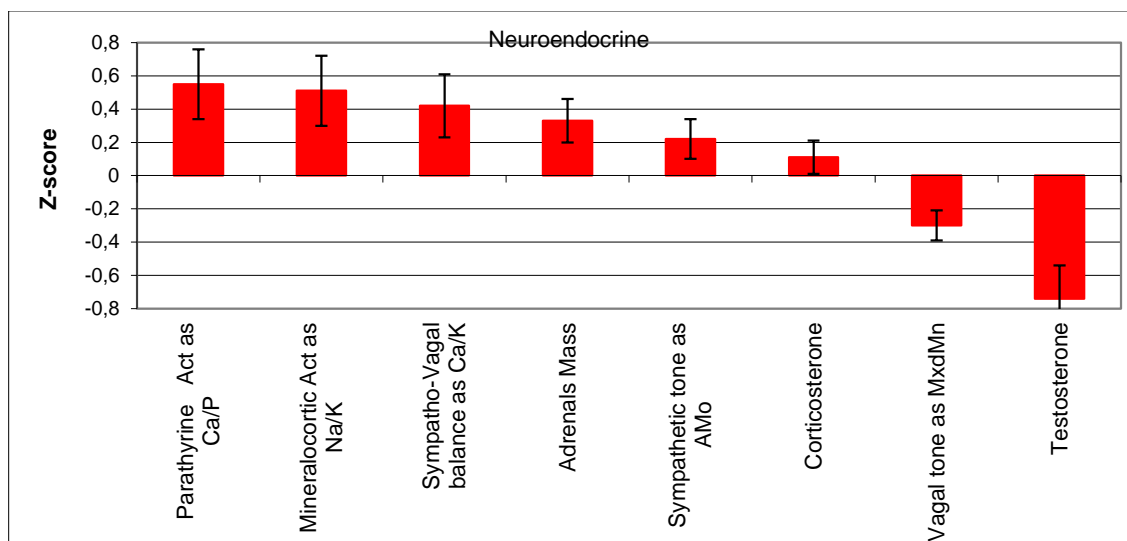
Cv – коефіцієнт варіації показника в інтактній групі.

Такий підхід дозволяє оцінити показники, виражені в різних одиницях ( $\mu\text{M}$ , %, nM/L, msec тощо), не лише за однією шкалою, а й з врахуванням їх варіабільності, позаяк “фізіологічна ціна” 1% відхилення від норми стабільного показника тією чи іншою мірою вища від такої показника, котрий в нормі коливається в широких межах (наприклад, коливання рН крові і сечі).

З-поміж метаболічних показників (рис. 3.2) виявлено суттєве підвищення активності кислої фосфатази як маркера лабілізації лізосом та аспарагінової і аланінової амінотрансфераз, а також креатинфосфокінази як маркерів цитолізу. Однак, всупереч очікуванню, рівень в сирватці первинних продуктів ліпопероксидації дієнових кон’югатів підвищився несуттєво, а маленового диальдегіду навіть помірно знизився. Це можна пояснити суттєвим зниженням вмісту в сирватці ліпопротеїнів як об’єкту перекисного окиснення. Виявлено також зниження рівня в сирватці калію і фосфатів, зумовлене, мабуть, підвищенням паратиринової і мінералокортикоїдної активності та симпатотонічним зсувом симпатовагального балансу, причому як за Ca/K-коефіцієнтом, так і за даними ВРС (рис. 3.3).



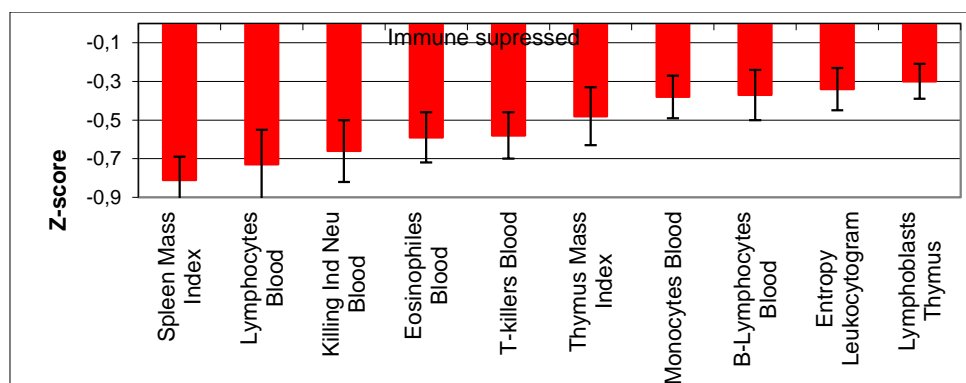
**Рис. 3.2. Ранжування спричинених гострим стресом змін метаболічних показників**



**Рис. 3.3. Ранжування спричинених гострим стресом змін нейроендокринних показників**

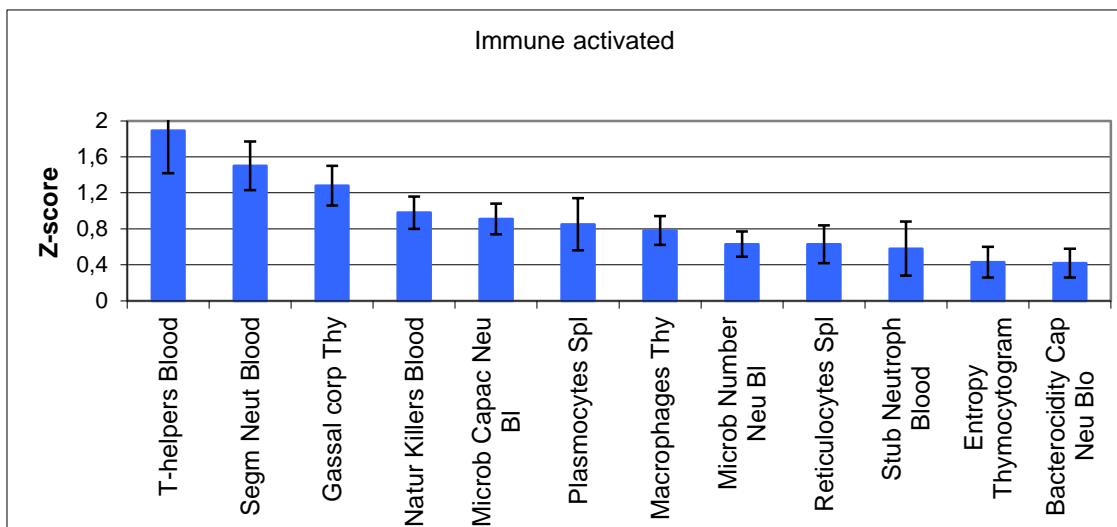
Очікувано збільшується маса наднирників, однак рівень кортикостерону підвищується несуттєво, як і трийодтироніну. Натомість рівень тестостерону суттєво знижується. Інтегральна кількісна міра проявів гострого стресу як середнє модулів Z-величин становить для 10 метаболічних показників  $0,75 \pm 0,10 \sigma$  (або одиниць Евкліда), а для 8 нейроендокринних показників  $0,40 \pm 0,07 \sigma$ , тобто вельми помірною.

З-поміж імунних показників одні виявились непадлеглими стресорним факторам, тоді як інші значуще пригнічувались (рис. 3.4) або активувались (рис. 3.5).



**Рис. 3.4. Ранжування спричинених гострим стресом супресорних змін імунних показників**

Зокрема, максимальною мірою зменшувався масовий індекс селезінки, дещо меншою – тимуса, що є проявом класичної інволюції тиміко-лімфоїдної тканини. Це поєднувалося із зниженням відносного вмісту в тимусі лімфобластів, в крові - загальних лімфоцитів, Т-кілерів, В-лімфоцитів, еозинофілів і моноцитів, індексу кілінгу нейтрофілами *Staph. aureus*, а також зменшенням ентропії лейкоцитограми як маркера активації нейро-ендокринних адаптивних систем [Попович І.Л., 2007].



**Рис. 3.5. Ранжування спричинених гострим стресом активуючих змін імунних показників**

З іншого боку, виявлено підвищення відносного вмісту в крові Т-гелперів, натуральних кілерів, сегменто- і паличкоядерних нейтрофілів, в поєднанні з підвищенням їх мікробної ємності і бактерицидної здатності. В селезінці підвищується відносний вміст плазмоцитів і ретикулоцитів, а в тимусі – тілець Гассаля і макрофагів. Зростає також ентропія тимоцитограми, позитивно пов'язана з фагоцитозом нейтрофілів крові.

Інтегральна кількісна міра імунних проявів гострого стресу як середнє модулей відхилення від норми 22 показників становить  $0,73 \pm 0,08 \sigma$ , тобто аналогічна такій метаболічних проявів і близька до міри нейро-ендокринних проявів стресу.

З метою виявлення показників, за сукупністю яких нейроендокринно-імунний комплекс і метаболізм інтактних і стресованих тварин суттєво суттєво відрізняється, було застосовано дискримінантний (розрізняючий) аналіз. Методом forward stepwise [Klecka W.R., 1989] програмою включено в модель лише 20 показників (змінних) (табл. 3.1), натомість інші раніше згадані змінні виявились поза моделлю як носії надлишкої інформації.

Таблиця

### 3.1.

Підсумок дискримінантного аналізу показників нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму. Розпізнавальні показники для інтактних тварин і підданих гострому стресу

Step 20, N of vars in model: 20; Grouping: 2 grps.

Wilks' Lambda: 0,215; approx.  $F_{(20)}=6,7$ ;  $p<10^{-6}$

Variables currently in the model	Groups (n)		Parameters of Wilks' Statistics				
	Intact (10)	Stressed (48)	Wilks $\Lambda$	Partial $\Lambda$	F rem	p	Tolerance
Injuries Gastric Mucosa, Sha-v's points	0	1,69±0,18	,309	,695	16	10 <sup>-3</sup>	,090
Injuries Gastric Mucosa, Popo-ch's poin	0	0,28±0,04	,247	,871	5,5	,025	,106
Hassal's corpuscles of Thymus, %	1,00±0,00	1,56±0,10	,360	,598	25	10 <sup>-5</sup>	,413
Macrophages of Thymus, %	5,39±0,50	6,62±0,25	,294	,731	14	10 <sup>-3</sup>	,411
Th-Lymphocytes of Blood, %	29,7±0,3	31,3±0,4	,258	,833	7,4	,010	,597
Asparagine Aminotransferase, $\mu$ Kat/L	0,21±0,02	0,27±0,01	,236	,912	3,6	,067	,436
Microbial Capacity of Neutrophils, 10 <sup>9</sup> /L	15,5±2,5	22,8±1,4	,232	,927	2,9	,096	,092
Bacterocidal Capacity Neutrophil, 10 <sup>9</sup> /L	7,54±1,39	9,37±0,69	,252	,854	6,3	,016	,089
Sympathetic tone as AMo HRV, %	58±8	64±3	,254	,845	6,8	,013	,241
Segmented Neutrophils of Blood, %	34,7±1,1	39,8±0,9	,222	,969	1,2	,282	,515
Diene conjugates, E <sup>232</sup> /mL	1,47±0,11	1,51±0,05	,271	,793	9,7	,004	,346
Corticosterone for Males, nM/L	290±57	316±18	,245	,879	5,1	,030	,130
Corticosterone for Females, nM/L	406±37	406±20					
Spleen Mass Index, ‰	3,75±0,25	3,12±0,09	,217	,992	,3	,582	,562
Cholesterol non $\alpha$ -Lipoproteines, mM/L	1,04±0,07	0,82±0,04	,221	,971	1,1	,301	,724
Non $\alpha$ -Lipoproteines, units	4,47±0,28	3,82±0,18	,232	,927	2,9	,097	,544
Malonic dialdehyd, $\mu$ M/L	63,5±5,6	56,5±1,7	,259	,829	7,6	,009	,394
Lymphoblastes of Thymus, %	7,50±0,96	6,58±0,23	,224	,961	1,5	,227	,538
Vagal tone as MxdMn HRV, msec	42±14	29±4	,270	,796	9,5	,004	,193
Thymus Mass Index, ‰	0,72±0,07	0,61±0,03	,216	,996	,2	,700	,420
Testosterone for Females, nM/L	3,50±0,17	3,15±0,18	,266	,809	8,7	,005	,103
Testosterone for Males, nM/L	40,3±1,8	36,7±0,9					

Variables currently not in the model	Groups (n)		Parameters of Wilks' Statistics				
	Intact (10)	Stressed (48)	Wilks $\Lambda$	Part $\Lambda$	F to ent	p	Tolerance
Gastric Ulceris Number	0	1,46±0,26	,215	1,00	,00	,97	,145
Gastric Ulceris Length, mm	0	2,88±0,50	,215	1,00	,02	,89	,064
Adrenals Mass, mg	55±5	60±2	,212	,99	,47	,50	,299
Mineralocorticoide Activity as (Nap/Kp) <sup>0,5</sup>	5,75±0,17	6,02±0,11	,215	1,00	,00	,96	,526
Sympatho-Vagal Balance as Cap/Kp	0,81±0,09	0,93±0,06	,215	1,00	,02	,90	,285
Parathyrene Activity as (Cap/Pp) <sup>0,5</sup>	1,53±0,07	1,65±0,05	,215	1,00	,03	,86	,262
Acid Phosphatase, IU/L	31,4±1,9	36,5±1,5	,209	,97	,98	,33	,607
Alanine Aminotransferase, $\mu$ Kat/L	0,53±0,05	0,65±0,04	,214	,99	,20	,66	,420
Creatinphosphokinase, $\mu$ Kat/L	1,68±0,10	1,84±0,05	,215	1,00	,00	,95	,479
Potassium, mM/L	4,10±0,20	3,79±0,12	,215	1,00	,03	,87	,503
Phosphate, mM/L	1,32±0,02	1,22±0,03	,214	,99	,18	,67	,375
Cholesterol of $\alpha$ -Lipoproteines, mM/L	0,84±0,05	0,76±0,02	,215	1,00	,00	,99	,493
Entropy of Leukocytogram, $\bullet 10^{-3}$	682±16	664±6	,215	1,00	,00	,98	,582
Eosinophiles of Blood, %	4,90±0,72	3,55±0,30	,215	1,00	,00	,95	,704
Monocytes of Blood, %	6,20±0,72	5,32±0,24	,212	,99	,53	,47	,403
Stub Neutrophils of Blood, %	2,20±0,25	2,66±0,24	,212	,98	,56	,46	,485
Microbial Number of Neutrophiles	5,5±0,3	6,2±0,2	,215	1,00	,01	,94	,274
Killing Index of Neutrophiles, %	47,5±2,9	41,4±1,5	,213	,99	,43	,52	,082
Total Lymphocytes of Blood, %	51,8±1,5	48,4±0,8	,215	1,00	,00	,99	,148
Ts-Lymphocytes of Blood, %	15,3±1,1	13,2±0,4	,215	1,00	,05	,82	,701
B-Lymphocytes of Blood, %	13,4±0,8	12,5±0,3	,215	1,00	,01	,92	,567
NK-Lymphocytes of Blood, %	5,3±0,3	6,4±0,2	,215	1,00	,06	,81	,218
Reticulocytes of Spleen, %	2,67±0,22	3,11±0,15	,215	1,00	,08	,78	,403
Plasmocytes of Spleen, %	1,67±0,22	2,27±0,20	,211	,98	,67	,42	,658
Entropy of Thymocytogram, $\bullet 10^{-3}$	596±15	617±8	,215	1,00	,02	,88	,344

Далі 20-мірний простір дискримінантних змінних трансформується у одномірний простір канонічної дискримінантної функції (канонічного кореня), який є лінійною комбінацією дискримінантних змінних.

Дискримінуючу (розрізняючу) здатність кореня характеризує коефіцієнт канонічної кореляції ( $r^*$ ) як міра зв'язку, ступеня залежності між групами (інтактних і стресованих щурів) і дискримінантною функцією. Він складає 0,886 (Wilks'  $\Lambda=0,215$ ;  $\chi^2_{(20)}=70$ ;  $p<10^{-6}$ ).

В таблиці 3.2 приведені нестандартизовані (актуальні) і стандартизовані (нормовані) коефіцієнти дискримінантних змінних. Коефіцієнт в нестандартизованій формі дає інформацію про **абсолютний** вклад даної змінної у значення дискримінаційної функції, натомість стандартизовані коефіцієнти відображають **відносний** вклад змінної, незалежний від одиниці виміру. Вони дають змогу виявляти ті змінні, які

вносять найбільший вклад у значення дискримінаційної функції.

Там же приведені **повні структурні коефіцієнти** - коефіцієнти кореляції між дискримінантним коренем і змінними. Структурний коефіцієнт показує, наскільки тісно зв'язані змінні і дискримінантні функції, тобто яка доля інформації про дискримінантну функцію (корінь) закладена у цій змінній. Як бачимо, корінь відображує **прямим** чином інформацію про, передовсім, важкість пошкоджень слизової шлунка, меншою мірою – про вміст в тимусі тілець Гассала і макрофагів, в крові – Т-гелперів і нейтрофілів та їх мікробну ємність і бактерицидну здатність, симпатичний тонус і рівень кортикостерону, а також про АсТ і дієнові кон'югати, тобто показники, величини яких під впливом стрес-факторів підвищуються. Натомість **оберненим** чином відображує корінь інформацію про показники, величини яких під впливом стрес-факторів знижуються: масовий індекс селезінки і тимуса, вміст в ньому лімфобластів, в крові – ліпопротеїнів, малонового диальдегіду, тестостерону, а також вагальний тонус.

## 3.2

Стандартизовані, структурні і нестандартизовані коефіцієнти і константа для дискримінантних змінних

Variables currently in the model	Coefficients			Parameters of Wilks' Statistics				
	Standardized	Raw	Structural	F to enter	p-level	$\Lambda$	F value	p-level
Injuries Gastric Mucosa by Shatalov	2,078	1,770	<b>,272</b>	15,1	10 <sup>-3</sup>	,787	15,1	10 <sup>-3</sup>
Injuries Gastric Mucosa by Popovych	-1,248	-5,553	<b>,239</b>	3,2	,078	,345	8,9	10 <sup>-6</sup>
Hassal's corpuscles of Thymus	1,113	1,905	<b>,189</b>	10,7	,002	,555	14,4	10 <sup>-6</sup>
Segmented Neutrophils of Blood	,278	,046	<b>,171</b>	1,2	,282	,215	6,8	10 <sup>-6</sup>
Microbial Capacity of Neutrophils	-1,005	-,106	<b>,155</b>	1,8	,184	,222	7,0	10 <sup>-6</sup>
Macrophages of Thymus	,913	,552	<b>,148</b>	10,1	,002	,666	13,8	10 <sup>-4</sup>
Th-Lymphocytes of Blood	,598	,240	<b>,127</b>	2,5	,118	,420	9,9	10 <sup>-6</sup>
Asparagine Aminotransferase	,506	5,533	<b>,120</b>	1,6	,218	,233	7,1	10 <sup>-6</sup>
Bacterocidic Capacity of Neutrophils	1,443	,307	<b>,078</b>	7,3	,009	,488	13,9	10 <sup>-6</sup>
Sympathetic tone as AMo HRV	,905	,040	<b>,052</b>	2,0	,162	,297	8,0	10 <sup>-6</sup>
Diene conjugates	,873	2,561	<b>,024</b>	2,6	,114	,399	9,2	10 <sup>-6</sup>
Corticosterone	-1,087	-,002	<b>,005</b>	3,0	,089	,263	7,8	10 <sup>-6</sup>
Spleen Mass Index	-,137	-,206	<b>-,191</b>	2,9	,097	,463	12,1	10 <sup>-6</sup>
Cholesterol non $\alpha$ -Lipoproteines	-,225	-,790	<b>-,150</b>	2,5	,120	,441	10,8	10 <sup>-6</sup>
Non $\alpha$ -Lipoproteines	-,413	-,344	<b>-,109</b>	1,4	,246	,242	7,4	10 <sup>-6</sup>
Malonic dialdehyd	-,743	-,057	<b>-,108</b>	3,8	,056	,369	9,1	10 <sup>-6</sup>
Lymphoblastes of Thymus	-,305	-,164	<b>-,099</b>	2,5	,121	,311	8,3	10 <sup>-6</sup>
Thymus Mass Index	-,111	-,507	<b>-,094</b>	2,1	,157	,250	7,7	10 <sup>-6</sup>
Vagal tone as MxdMn HRV	1,160	,039	<b>-,088</b>	2,4	,126	,328	8,6	10 <sup>-6</sup>
Testosterone	-1,535	-,056	<b>-,039</b>	2,3	,136	,282	7,8	10 <sup>-6</sup>
<b>Constant</b>		-15,28						

Eigenvalue=3,65; Canonical r\*=0,886; Wilks' $\Lambda$ =0,215;  $\chi^2_{(20)}$ =70; p<10<sup>-6</sup>

Сума добутоків нестандартизованих коефіцієнтів на значення дискримінантних змінних разом із константою дають значення дискримінантної функції (кореня) для кожної тварини і уможливають її візуалізацію (рис. 3.6).

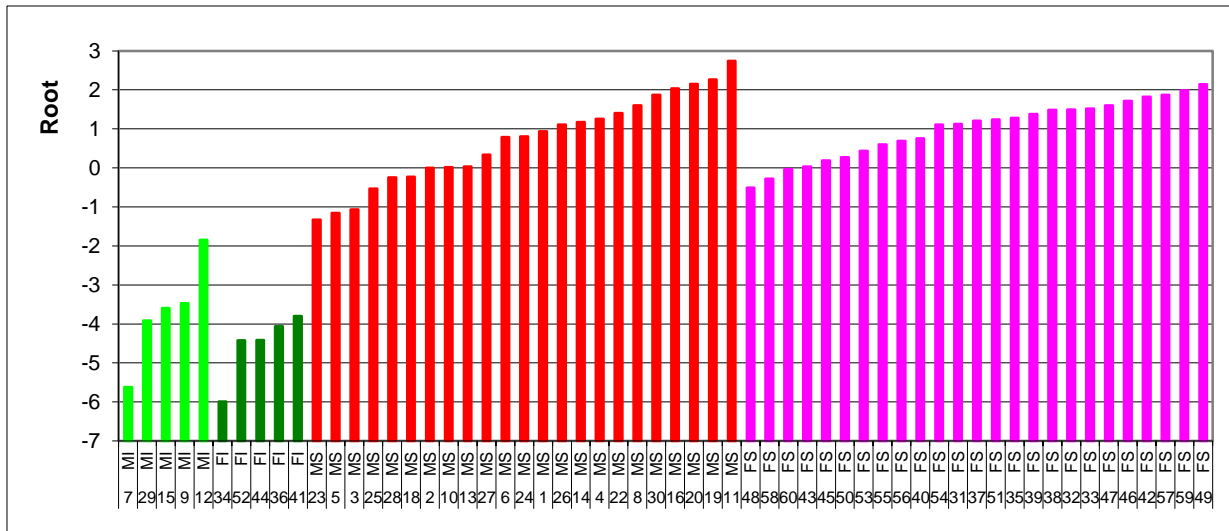


Рис. 3.6. Індивідуальні величини нейро-ендокринного кореня інтактних (I) і стресованих (S) щурів-самців (M) і самок (F). Внизу приведені номери тварин)

Кількісною мірою відмінності між інтактними і стресованими тваринами є квадрат віддалі Mahalanobis ( $D^2_M$ ): 26 ( $F=6,4$ ;  $p<10^{-6}$ ).

Візуальне враження за рис. 3.6 про статеві відмінності між інтегральними статусами інтактних тварин і їх відсутність у стресованих підтверджується після обчислення середніх величин кореня (рис. 3.7).

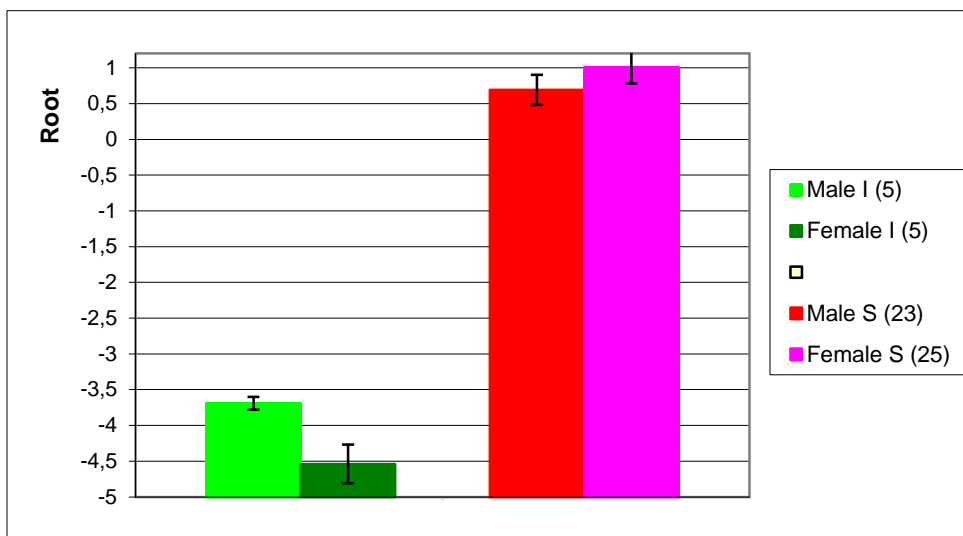


Рис. 3.7. Середні величини (Means $\pm$ SE) кореня інтактних (I) стресованих (S) щурів різних статей



Відібрані 20 параметрів можуть бути використані для ідентифікації (класифікації) приналежності того чи іншого щура до групи інтактних чи стресованих. Ця мета дискримінантного аналізу реалізується з допомогою класифікуючих (дискримінантних) функцій - особливих лінійних комбінацій для кожної групи, які максимізують розбіжності між групами і мінімізують дисперсію всередині груп. Коефіцієнти класифікуючих функцій не стандартизовані, тому не інтерпретуються. Об'єкт відноситься до групи із максимальним значенням функції, обчислюваним шляхом сумування добутків величин змінних на коефіцієнти класифікуючих функцій плюс константа (табл. 3.3).

*Таблиця*

### 3.3

#### Коефіцієнти і константи для класифікуючих функцій

Variables currently in the model	Intact Rats	Stressed Rats
Injuries Gastric Mucosa Index by Shatalov et al. Scale	22,3	31,1
Injuries Gastric Mucosa Index by Popovych Scale	-69,4	-97,0
Hassal's corpuscles of Thymus	24,8	34,2
Segmented Neutrophils	1,73	1,96
Microbial Capacity of Neutrophils	-2,68	-3,21
Macrophages of Thymus	13,4	16,1
Th-Lymphocytes of Blood	7,69	8,88
Asparagine Aminotransferase	158,8	186,3
Bacterocidal Capacity of Neutrophils	6,75	8,27
Sympathetic tone as AMo HRV	1,06	1,26
Diene conjugates	40,2	52,9
Corticosterone	,001	-,011
Spleen Mass Index	12,1	11,0
Cholesterol non $\alpha$ -Lipoproteines	24,0	20,1
Non $\alpha$ -Lipoproteines	-8,01	-9,72
Malonic dialdehyd	-,117	-,399
Lymphoblastes of Thymus	-,648	-1,46
Thymus Mass Index	52,2	49,7
Vagal tone as MxdMn HRV	1,02	1,22
Testosterone	-,61	-,89
<b>Constants</b>	<b>-317,5</b>	<b>-383,8</b>

В даному випадку ми можемо ретроспективно розпізнати інтактних щурів з точністю 90% (одна помилка на 10 тварин), а підданих стресу - безпомилково. Загальна точність класифікації 98,3%.

### **Резюме**

Запропонований підхід до інтегральної кількісної оцінки нейроендокринно-імуного комплексу і метаболізму виявив суттєві відмінності між інтактними і стресованими тваринами, тому може бути використаний для тестування ефективності стреслімітуючих засобів.



## РОЗДІЛ 4

### МОДУЛЮЮЧІ ЕФЕКТИ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ НА НЕЙРОЕНДОКРИННО-ІМУННИЙ КОМПЛЕКС І МЕТАБОЛІЗМ У ЩУРІВ, ПІДДАНИХ ГОСТРОМУ СТРЕСУ

Прелімінарний аналіз показав, що постстресорні показники тварин, котрі отримували БАВН як Трускавецького (NT), так і Помірецького (NP) родовищ, значуще не відрізнялись між собою. З іншого боку, не було виявлено значущих відмінностей між показниками щурів, котрі отримували дистильовану воду (DW) і столову фляшковану воду "Трускавецька" (TW), яка, як і БАВН, містить органічні речовини, хоч і в менших кількостях, але цілком позбавлена автохтонної мікрофлори. Це дало нам підстави на наступному етапі аналізу створити об'єднані групи NTPS і DTWS. Внаслідок порівняння постстресорних (S) змін показників тварин груп NTPS, DTWS і контрольної (CWS) відносно інтактних тварин було створено 9 кластерів показників (табл. 4.1-4.9).

Таблиця 4.1. Показники, постстресорне підвищення яких зменшується під впливом БАВН і збільшується під впливом дистильованої води і води "Трускавецька"

Variables of Cluster I	Intact (10)	NTPS (20)	CWS (10)	DTWS (18)
Th-Lymphocytes of Blood, %	29,7±0,3	+0,72±0,65	+2,04±0,95	+3,10±0,80
Sympatho-Vagal Balance as Cap/Kp	0,81±0,09	+0,22±0,27	+0,44±0,44	+0,64±0,33
Parathyrine Activity as (Cap/Pp) <sup>0.5</sup>	1,53±0,07	+0,10±0,24	+0,34±0,45	+1,10±0,41
Injuries Gastric Mucosa Ind	0	1,10±0,26	1,40±0,40	2,50±0,23
<b>Mean of Changes as Z-score</b>	0	+0,54±0,23	+1,06±0,41	+1,84±0,58

Примітки. Для інтактної групи приведені актуальні величини показників ( $M \pm m$ ). Для постстресорних груп показники виражені в одиницях  $Z \pm m$ , а індекс пошкодження слизової шлунка виражений в балах  $\pm m$ .

Таблиця 4.2. Показники, постстресорне зниження яких зменшується під впливом БАВН і збільшується під впливом дистильованої води і води "Трускавецька"

Variables of Cluster III	Intact (10)	NTPS (20)	CWS (10)	DTWS (18)
Moda HRV, msec	170±9	+0,31±0,27	-0,51±0,31	-0,61±0,14
Potassium, mM/L	4,10±0,20	-0,35±0,28	-0,48±0,38	-0,63±0,32
Vagal tone as MxDMn HRV, msec	42±14	-0,07±0,17	-0,30±0,16	-0,55±0,06
Phosphate, mM/L	1,32±0,02	-0,52±0,41	-0,92±0,65	-2,95±0,89
Eosinophiles of Blood, %	4,90±0,72	-0,33±0,25	-0,80±0,25	-0,77±0,16
Cholesterol of $\alpha$ -Lipoproteines, mM/L	0,84±0,05	-0,20±0,23	-0,73±0,29	-0,77±0,20
<b>Mean of Changes as Z-score</b>	0	-0,19±0,12	-0,62±0,09	-1,05±0,38

Таблиця 4.3. Показники, постстресорне підвищення яких не змінюється під впливом БАВН і зменшується під впливом дистильованої води і води "Трускавецька"

Variables of Cluster II	Intact (10)	NTPS (20)	CWS (10)	DTWS (18)
Hassal's corpuscles of Thymus, %	1,00±0,00	+1,40±0,40	+1,53±0,51	+1,02±0,28
Macrophages of Thymus, %	5,39±0,50	+0,88±0,18	+0,95±0,47	+0,60±0,27
Alanine Aminotransferase, $\mu$ Kat/L	0,53±0,05	+0,92±0,42	+1,23±0,72	+0,38±0,26
Fibroblastes of Thymus, %	5,3±0,6	+0,11±0,14	+0,49±0,23	0,00±0,20
<b>Mean of Changes as Z-score</b>	0	+0,83±0,27	+1,05±0,22	+0,50±0,21

Таблиця 4.4. Показники, постстресорне зниження яких не змінюється під впливом БАВН і зменшується під впливом дистильованої води і води "Трускавецька"

Variables of Cluster V	Intact (10)	NTPS (20)	CWS (10)	DTWS (18)
Cholesterol non $\alpha$ -Lipoproteines, mM/L	1,04±0,07	-1,02±0,29	-1,08±0,40	-0,66±0,28
Klimov's Atherogenity Coefficient	1,27±0,10	-0,74±0,34	-0,40±0,52	-0,07±0,32
Malonic dyaldehyd, $\mu$ M/L	63,5±5,6	-0,36±0,17	-0,43±0,22	-0,42±0,14
<b>Mean of Changes as Z-score</b>	0	-0,71±0,19	-0,64±0,22	-0,38±0,17

Таблиця 4.5. Показники, постстресорне зниження яких редукується під впливом всіх вод

Variables of Cluster IV	Intact (10)	NTPS (20)	CWS (10)	DTWS (18)
Entropy of Splenocytogram, $\cdot 10^{-3}$	534±19	+0,37±0,24	-0,42±0,42	+0,58±0,25
Tc-Lymphocytes of Blood, %	15,3±1,1	-0,40±0,19	-0,95±0,25	-0,58±0,18
Entropy of Immunocytogram, $\cdot 10^{-3}$	807±8	+0,04±0,28	-0,50±0,52	+0,09±0,32
Lymphoblastes of Thymus, %	7,5±1,0	+0,05±0,20	-0,54±0,27	+0,17±0,21
Katalase, $\mu$ M/L $\cdot$ h	143±12	+0,30±0,29	-0,70±0,31	-0,18±0,31
<b>Mean of Changes as Z-score</b>	0	+0,07±0,14	-0,62±0,09	+0,02±0,19

Таблиця 4.6. Показники, які невіддільні змінам в контролі, але збільшуються під впливом БАВН

Variables of Cluster VI	Intact (10)	NTPS (20)	CWS (10)	DTWS (18)
Acid Phosphatase, IU/L	31,4±1,9	+1,07±0,41	+0,14±0,36	+1,03±0,48
Reticulocytes of Spleen, %	2,67±0,22	+0,71±0,33	0,00±0,45	+0,86±0,34
Microbial Capacity of Neutrophils, 10 <sup>9</sup> Bac/L	15,5±2,5	+1,29±0,24	+0,63±0,31	+0,64±0,33
NK-Lymphocytes of Blood, %	5,3±0,35	+1,17±0,23	+0,80±0,32	+0,88±0,38
Microbes Count of Neutrophils, Bac/Ph	5,5±0,3	+1,11±0,21	+0,19±0,27	+0,33±0,18
Phagocytose Index of Neutrophils, %	55,2±1,8	+0,76±0,37	-0,09±0,34	-0,02±0,31
Bactericidal Capacity of Neutroph., 10 <sup>9</sup> Bac/L	7,5±1,4	+0,68±0,23	+0,40±0,32	+0,13±0,27
Basophiles of Thymus, %	2,78±0,39	+0,63±0,33	-0,18±0,39	-0,23±0,34
<b>Mean of Changes as Z-score</b>	0	+0,93±0,09	+0,24±0,12	+0,45±0,17

Таблиця 4.7. Показники, які невіддільні змінам в контролі, але зменшуються під впливом БАВН

Variables of Cluster VII	Intact (10)	NTPS (20)	CWS (10)	DTWS (18)
Corticosteron normalized by sex, Z-score	0±0,42	-0,54±0,21	+0,58±0,22	+0,51±0,22
Testosterone normalized by sex, Z-score	0±0,42	-1,21±0,29	-0,47±0,47	-0,44±0,25
Nonα-Lipoproteines, units	4,5±0,3	-0,91±0,24	-0,54±0,48	-0,67±0,43
Monocytes of Blood, %	6,2±0,7	-0,43±0,17	-0,17±0,20	-0,44±0,18
B-Lymphocytes of Blood, %	13,4±0,8	-0,42±0,21	-0,24±0,31	-0,38±0,20
Lymphocytes of Spleen, %	68,4±1,6	-0,22±0,26	+0,48±0,42	-0,40±0,26
Killing Index of Neutrophils, %	47,5±2,9	-0,67±0,26	-0,30±0,32	-0,84±0,25
<b>Mean of Changes as Z-score</b>	0	-0,63±0,13	-0,09±0,17	-0,38±0,16

Таблиця 4.8. Показники, які невіддільні змінам в контролі, але зменшуються під впливом дистильованої води і води "Трускавецька"

Variables of Cluster VIII	Intact (10)	NTPS (20)	CWS (10)	DTWS (18)
Spleen Mass, mg	773±58	-0,38±0,18	-0,30±0,23	-0,61±0,17
Sodium of Erythrocytes, mM/L	27,4±3,0	-0,11±0,24	-0,18±0,27	-0,47±0,27
Potassium of Erythrocytes, mM/L	88±5	-0,18±0,17	-0,15±0,20	-0,47±0,16
Entropy of Leukocytogram, •10 <sup>-3</sup>	682±17	-0,22±0,15	-0,33±0,17	-0,47±0,21
Phagocytose Index of Monocytes, %	5,9±0,5	+0,10±0,27	+0,38±0,41	-0,39±0,19
<b>Mean of Changes as Z-score</b>	0	-0,16±0,08	-0,12±0,13	-0,48±0,04

Таблиця 4.9. Показники, які невіддільні змінам в контролі, але збільшуються під впливом дистильованої води і води "Трускавецька"

Variables of Cluster IX	Intact (10)	NTPS (20)	CWS (10)	DTWS (18)
Mineralocorticoid Activity as (Nap/Кр) <sup>0,5</sup>	5,75±0,17	+0,38±0,30	+0,43±0,41	+0,71±0,39
Sympathetic tone as АМо HRV, %	58±8	+0,01±0,20	-0,01±0,21	+0,58±0,17
<b>Mean of Changes as Z-score</b>	0	+0,20±0,19	+0,21±0,22	+0,65±0,06

Дані табл. 4.1-4.9 візуалізовані на рис. 4.1.

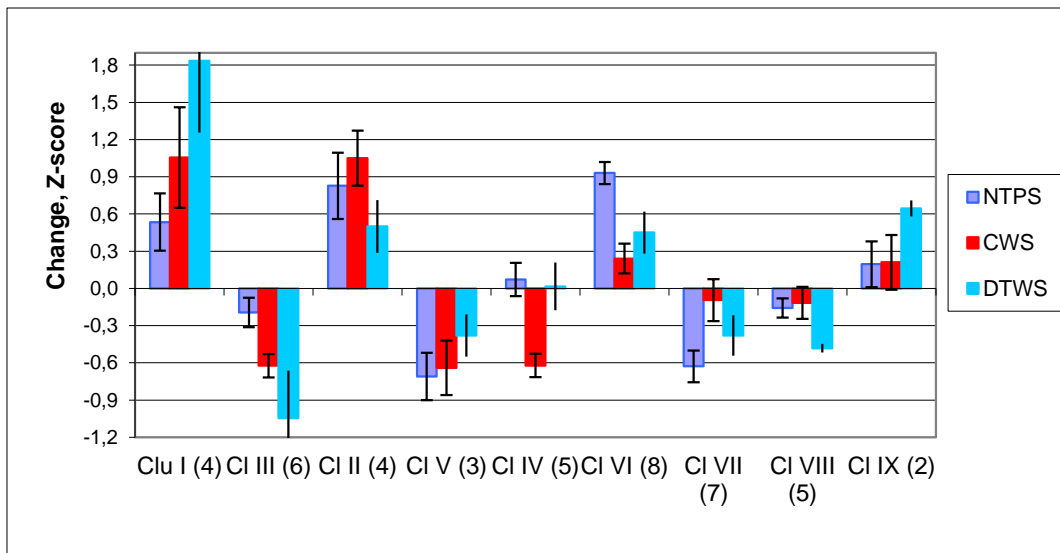


Рис. 4.1. Патерни постстресорних змін показників (n) в первинних кластерах

Як бачимо, кластери I і III, II і V, VI і VII, VIII і IX майже дзеркальні, тому на наступному етапі аналізу вони були попарно об'єднані (рис. 4.2).

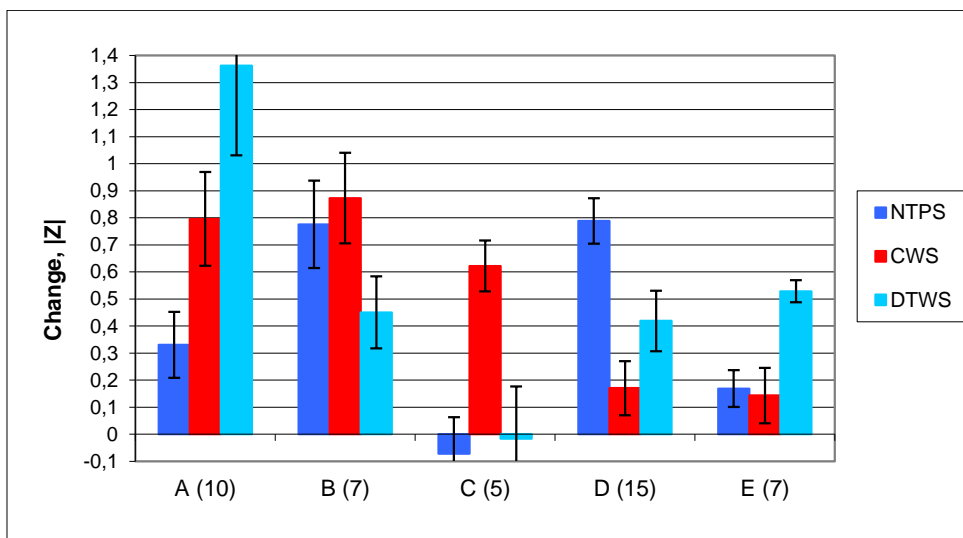


Рис. 4.2. Патерни постстресорних змін показників (n) у здвоєних кластерах

Якщо такі патогенні прояви гострого стресу як ульceraція слизової шлунку, симпатотонічний зсув симпато-вагального балансу, зниження рівня в крові калію і еозинофілів добре відомі, то підвищення рівня Т-гелперів і зниження рівня холестерину  $\alpha$ -ліпопротеїнів, на перший погляд, нелогічне. Однак наявність значущої кореляції цих показників з індексом пошкоджень слизової шлунку ( $r=0,30$  і  $-0,33$  відповідно) дає підставу трактувати їх постстресорні зміни як патогенні.

Неочікуваним стало обтяження патогенних проявів стресу попереднім вживанням дистильованої води і води "Трускавецька". Проте це можна пояснити супутним підвищенням паратиринової активності, яка позитивно корелює з індексом пошкоджень слизової шлунка ( $r=0,32$ ).

Натомість ці води відчутніше, ніж БАВН редукують постстресорне підвищення активності АлТ в плазмі і вмісту в тимусі тілець Гассалія, макрофагів і фібробластів, а також зниження холестерину не- $\alpha$ -Lipoproteines (кластер В).

Лише мінімізація постстресорного зниження вмісту в крові Т-цитотоксичних лімфоцитів і активності каталази, цілковите запобігання редукції вмісту лімфоцитів в тимусі і ентропії імуноцитограми, а також реверсія редукції ентропії спленоцитограми виражені приблизно однаковою мірою в обох групах (кластер С).

Окрема ситуація спостерігається стосовно показників, зібраних в кластері VI. Більшість серед них на другий день після гострого стресу суттєво не відхиляється від норми, а вміст НК-лімфоцитів, мікробна ємність і бактерицидна здатність нейтрофілів крові підвищуються помірно. Превентивне вживання БАВН ініціює значуще підвищення цих показників і потенціює даліше підвищення інших. Натомість дистильована вода і вода "Трускавецька" впливають на ці показники слабше (рис. 4.1). Попович І.Л. [2007,2011] інтерпретував такі імунні і метаболічні реакції на стрес як компенсаторні і саногенні, скеровані на посилення антимікробного захисту, з чим ми погоджуємось.

З іншого боку (кластер VII), вживання БАВН ініціює значуще зниження відносного вмісту в крові моноцитів і В-лімфоцитів, потенціює даліше зниження рівнів тестостерону і холестерину не- $\alpha$ -ліпопротеїнів та індексу клінігу нейтрофілів, а також реверсує постстресорне підвищення рівня кортикостерону і вмісту в селезінці лімфоцитів. Дистильована вода і вода "Трускавецька" впливають слабше і на ці показники (рис. 4.1).



Однозначна інтерпретація описаних реакцій як компенсаторних і саногенних викликає низку застережень, але може бути прийнята з огляду на двоякі взаємозв'язки між адаптивними гормонами і показниками імунітету.

В іншій констеляції показників, зібраних в кластерах VIII і IX, теж не виявлено впливу стресу ні в контрольній групі, ні при вживанні БАВН, тоді як попереднє вживання дистильованої води і води "Трускавецька" спричиняє редукцію маси селезінки, фагоцитарного індексу моноцитів, ентропії лейкоцитограми і вмісту  $\text{Na}^+$  і  $\text{K}^+$  в еритроцитах в поєднанні з підвищенням мінералокортикоїдної активності і симпатичного тонусу. Ми інтерпретуємо це як ініціацію патогенних реакцій.

Отже, превентивне вживання БАВН мінімізує стресіндуковані патогенні зміни 10 показників (кластер А), що слід віднести на рахунок її автохтонної мікрофлори, позаяк інші фактори – гіпотонічність і органічні речовини, наявні у дистильованій воді і воді "Трускавецька", навіть посилюють дію стресу на ці показники. Разом з тим, БАВН цілком запобігає відхилення від норми інших 5 показників (кластер С), за рахунок всіх трьох факторів.

Натомість БАВН, на відміну від дистильованої води і води "Трускавецька", не впливає на постстресорні відхилення 7 показників кластера В, тобто автохтонна мікрофлора діє на ці показники односкеровано з медіаторами стресу.

З іншого боку, 15 показників (кластер D) під впливом стресу в контрольній групі змінюються несуттєво або й зовсім ні, тоді як БАВН відповідно посилює або ініціює їх зміни. Ми, вслід за Гоженком А.І. і Гоженко О.А. [2007] та Поповичем І.Л. [2007,2011], інтерпретуємо ці ефекти як компенсаторні і саногенні, скеровані на посилення антимікробного захисту. Спричинені такі ефекти всіма трьома факторами БАВН.

Нарешті, ще 7 показників, непадлеглих впливу стресу в контролі, під впливом органічних речовин води суттєво відхиляються від норми, однак ці патогенні відхилення запобігаються автохтонною мікрофлорою.

Методом дискримінантного аналізу (forward stepwise) виявлено 22 показники, за сукупністю яких постстресорні стани чотирьох груп щурів суттєво відрізняються один від одного.

Таблиця

4.10.

Підсумок дискримінантного аналізу показників нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму. Розпізнавальні показники для інтактних тварин і підданих гострому стресу після вживання різних вод

Step 22, N of vars in model: 22; Grouping: 4 grps

Wilks' Lambda: 0,023; approx.  $F_{(67)}=3,85$ ;  $p<10^{-6}$

Variables currently in the model	Wilks $\Lambda$	Part $\Lambda$	F remov	p-level	Tolerance	F to ent	p-level	$\Lambda$	F-val	p-level
Shatalov's Injuries Gastric Muc Ind	,043	,519	10	$10^{-4}$	,341	13	$10^{-5}$	,587	13	$10^{-5}$
Corticosteron normalized	,032	,708	4,5	,009	,101	5,5	,002	,449	8,7	$10^{-6}$
Microbes Count of Neutrophiles	,024	,945	0,6	,591	,115	4,0	,013	,365	7,2	$10^{-6}$
Moda HRV	,040	,562	8,6	$10^{-3}$	,327	3,5	,023	,303	6,4	$10^{-6}$
Hassal's corpuscles of Thymus	,033	,677	5,2	,005	,649	2,8	,051	,260	5,8	$10^{-6}$
Malonic dialdehyd	,023	,963	0,4	,742	,496	2,6	,063	,225	5,4	$10^{-6}$
Entropy of Immunocytogram	,026	,869	1,7	,195	,385	2,5	,071	,194	5,1	$10^{-6}$
Macrophages of Thymus	,037	,608	7,1	$10^{-3}$	,385	2,1	,113	,171	4,8	$10^{-6}$
Th-Lymphocytes of Blood	,034	,661	5,6	,003	,395	2,9	,043	,144	4,7	$10^{-6}$
Katalase	,041	,545	9,2	$10^{-4}$	,275	2,0	,135	,127	4,5	$10^{-6}$
Testosterone normalized	,031	,731	4,0	,015	,204	2,1	,116	,111	4,4	$10^{-6}$
Entropy of Splenocytogram	,034	,657	5,8	,003	,273	3,0	,039	,092	4,4	$10^{-6}$
Spleen Mass	,037	,605	7,2	$10^{-3}$	,222	2,7	,060	,077	4,4	$10^{-6}$
Acid Phosphatase	,030	,747	3,7	,020	,494	2,1	,113	,067	4,3	$10^{-6}$
Cholesterol of non $\alpha$ -Lipoproteines	,029	,783	3,1	,042	,539	2,1	,119	,058	4,3	$10^{-6}$
Tc-Lymphocytes of Blood	,033	,683	5,1	,005	,335	1,9	,145	,051	4,2	$10^{-6}$
Fibroblastes of Thymus	,026	,866	1,7	,185	,603	1,9	,144	,044	4,1	$10^{-6}$
Sympathetic tone as AMo HRV	,028	,816	2,5	,079	,360	1,9	,141	,038	4,1	$10^{-6}$
Phosphate	,024	,921	0,9	,433	,203	1,6	,213	,034	4,0	$10^{-6}$
Cholesterol of $\alpha$ -Lipoproteines	,028	,807	2,6	,066	,471	1,5	,238	,030	3,9	$10^{-6}$
Sodium of Erythrocytes	,026	,882	1,5	,239	,322	2,0	,133	,025	3,9	$10^{-6}$
Basophiles of Thymus, %	,025	,891	1,3	,276	,517	1,3	,275	,023	3,9	$10^{-6}$

Інформація про ці змінні сконденсована у трьох канонічних коренях. Перший корінь містить 60,3% дискримінантних властивостей (Canonical

$r^*=0,92$ ; Wilks'  $\Lambda=0,023$ ;  $\chi^2_{(66)}=167$ ;  $p<10^{-6}$ ), другий - 31,5% (Canonical  $r^*=0,86$ ; Wilks'  $\Lambda=0,147$ ;  $\chi^2_{(42)}=84$ ;  $p<10^{-3}$ ), а третій - лише 8,2% (Canonical  $r^*=0,66$ ; Wilks'  $\Lambda=0,571$ ;  $\chi^2_{(20)}=25$ ;  $p=0,214$ ).

В табл. 4.11 приведені стандартизовані і нестандартизовані коефіцієнти для дискримінантних змінних

Таблиця

4.11.

Стандартизовані і нестандартизовані коефіцієнти і константи для дискримінантних змінних

Variables currently in the model	Standardized			Raw		
	Root 1	Root 2	Root 3	Root 1	Root 2	Root 3
Shatalov's Injuries Gastric Muc Ind	1,113	-,691	-,093	1,078	-,669	-,090
Corticosteron normalized by sex, Z	-,310	-1,898	,530	-,353	-2,160	,603
Microbes Number of Neutrophiles	,242	-,699	,400	,252	-,729	,417
Moda HRV, msec	,052	1,335	-,191	,002	,046	-,007
Hassal's corpuscles of Thymus, %	,560	,396	,520	,949	,670	,882
Malonic dialdehyd, $\mu\text{M/L}$	,081	-,097	-,378	,006	-,007	-,028
Entropy of Immunocytogram, $\cdot 10^{-3}$	,280	,593	,175	7,984	16,93	4,996
Macrophages of Thymus, %	1,065	,277	-,010	,638	,166	-,006
Th-Lymphocytes of Blood, %	,999	,074	,146	,417	,031	,061
Katalase, $\mu\text{M/L}\cdot\text{h}$	1,069	,946	-,225	,023	,020	-,005
Testosterone normalized by sex, Z	1,097	-,413	-,627	,971	-,366	-,554
Entropy of Splenocytogram, $\cdot 10^{-3}$	,873	,599	-,899	13,66	9,375	-14,07
Spleen Mass, mg	-,584	-1,380	,438	-,004	-,009	,003
Acid Phosphatase, IU/L	,247	,786	-,080	,025	,080	-,008
Cholesterol of non $\alpha$ -LP, mM/L	-,576	-,224	-,446	-2,004	-,778	-1,552
Tc-Lymphocytes of Blood, %	-,902	-,584	,107	-,296	-,191	,035
Fibroblastes of Thymus, %	-,319	-,235	,472	-,200	-,148	,296
Sympathetic tone as AMo HRV, %	-,103	,671	-,625	-,005	,031	-,029
Phosphate, mM/L	-,517	-,462	,090	-2,999	-2,678	,522
Cholesterol of $\alpha$ -LP, mM/L	-,693	,056	-,070	-4,868	,395	-,492
Sodium Erythrocytes, mM/L	,638	-,134	,148	,065	-,014	,015
Basophiles of Thymus, %	-,407	-,266	,208	-,281	-,183	,143
	<b>Constants</b>			-22,98	-16,83	-,644
	<b>Groups</b>			<b>Means of Roots</b>		
	Intact			-4,19	-0,85	-0,88
	Naftussya from Truskavets' and Pomyarky + Stress			-0,22	2,11	0,40
	Control (daily) Water + Stress			-0,05	-2,30	1,41
	Distilled Water and Water "Truskavets'ka" + Stress			2,60	-0,59	-0,74

Канонічні корені слабо структуровані і корелюють з тими чи іншими дискримінантними змінними (Табл. 4.12).

## 4.12.

Матриця факторної структури (кореляції змінні-канонічні корені); різниці між середніми величинами коренів стресованих і інактивних щурів; Z-величини дискримінантних змінних

Variables and Roots (discriminant properties)	Root 1	Root 2	Root 3	NTPS	CWS	DTWS
Root 1 (60,3 %)				<b>+4,0</b>	<b>+4,1</b>	<b>+6,8</b>
Shatalov's Injuries Gastric Muc Ind	<b>,348</b>	-,083	-,133	1,10±0,26	1,40±0,40	<b>2,50±0,23</b>
Th-Lymphocytes of Blood	<b>,164</b>	-,111	-,057	+0,72±0,65	+2,04±0,95	<b>+3,10±0,80</b>
Sympathetic tone as AMo HRV	<b>,110</b>	-,043	-,233	+0,01±0,20	-0,01±0,21	<b>+0,58±0,17</b>
Moda HRV	<b>-,102</b>	,205	,085	+0,31±0,27	-0,51±0,31	<b>-0,61±0,14</b>
Phosphate	<b>-,177</b>	,076	,212	-0,52±0,41	-0,92±0,65	<b>-2,95±0,89</b>
Cholesterol of α-Lipoproteins	<b>-,121</b>	,110	-,045	-0,20±0,23	-0,73±0,29	<b>-0,77±0,20</b>
Spleen Mass	<b>-,112</b>	-,020	,030	-0,38±0,18	-0,30±0,23	<b>-0,61±0,17</b>
Sodium Erythrocytes	<b>-,067</b>	,027	,069	-0,11±0,24	-0,18±0,27	<b>-0,47±0,27</b>
Root 2 (31,5 %)				<b>+3,0</b>	<b>-1,5</b>	<b>+0,3</b>
Microbial Count of Neutrophiles	,040	<b>,283</b>	,197	<b>+1,11±0,21</b>	+0,19±0,27	+0,33±0,18
Basophiles of Thymus	-,037	<b>,166</b>	,115	<b>+0,63±0,33</b>	-0,18±0,39	-0,23±0,34
Acid Phosphatase	,079	<b>,118</b>	-,051	<b>+1,07±0,41</b>	+0,14±0,36	+1,03±0,48
Corticosteron normalized	,096	<b>-,277</b>	-,090	<b>-0,54±0,21</b>	+0,58±0,22	+0,51±0,22
Testosterone normalized	-,047	<b>-,168</b>	-,213	<b>-1,21±0,29</b>	-0,47±0,47	-0,44±0,25
Root 3 (8,2 %)				<b>+1,3</b>	<b>+2,3</b>	<b>+0,1</b>
Hassal's corpuscles of Thymus	,102	,060	<b>,332</b>	+1,40±0,40	<b>+1,53±0,51</b>	+1,02±0,28
Macrophages of Thymus	,075	,052	<b>,276</b>	+0,88±0,18	<b>+0,95±0,47</b>	+0,60±0,27
Fibroblastes of Thymus	-,003	-,048	<b>,229</b>	+0,11±0,14	<b>+0,49±0,23</b>	0,00±0,20
Cholesterol of nonα-Lipoproteins	<b>-,072</b>	-,060	<b>-,296</b>	-1,02±0,29	<b>-1,08±0,40</b>	-0,66±0,28
Tc-Lymphocytes of Blood	-,098	,083	<b>-,257</b>	-0,40±0,19	<b>-0,95±0,25</b>	-0,58±0,18
Entropy of Splenocytogram	,076	,100	<b>-,231</b>	+0,37±0,24	<b>-0,42±0,42</b>	+0,58±0,25
Entropy of Immunocytogram	,011	,060	<b>-,149</b>	+0,04±0,28	<b>-0,50±0,52</b>	+0,09±0,32
Katalase	-,025	,164	<b>-,105</b>	+0,30±0,29	<b>-0,70±0,31</b>	-0,18±0,31
Malonic dyaldehyd	-,081	-,005	<b>-,108</b>	-0,36±0,17	<b>-0,43±0,22</b>	-0,42±0,14

Примітка. Індекс пошкодження слизової шлунку виражений в балах

Обчислення індивідуальних величин коренів за величинами дискримінантних змінних та їх нестандартизованими коефіцієнтами і константами, приведеними у табл. 4.11, дозволяє візуалізувати положення кожної тварини у інформаційному просторі коренів (рис. 4.3 і 4.4).

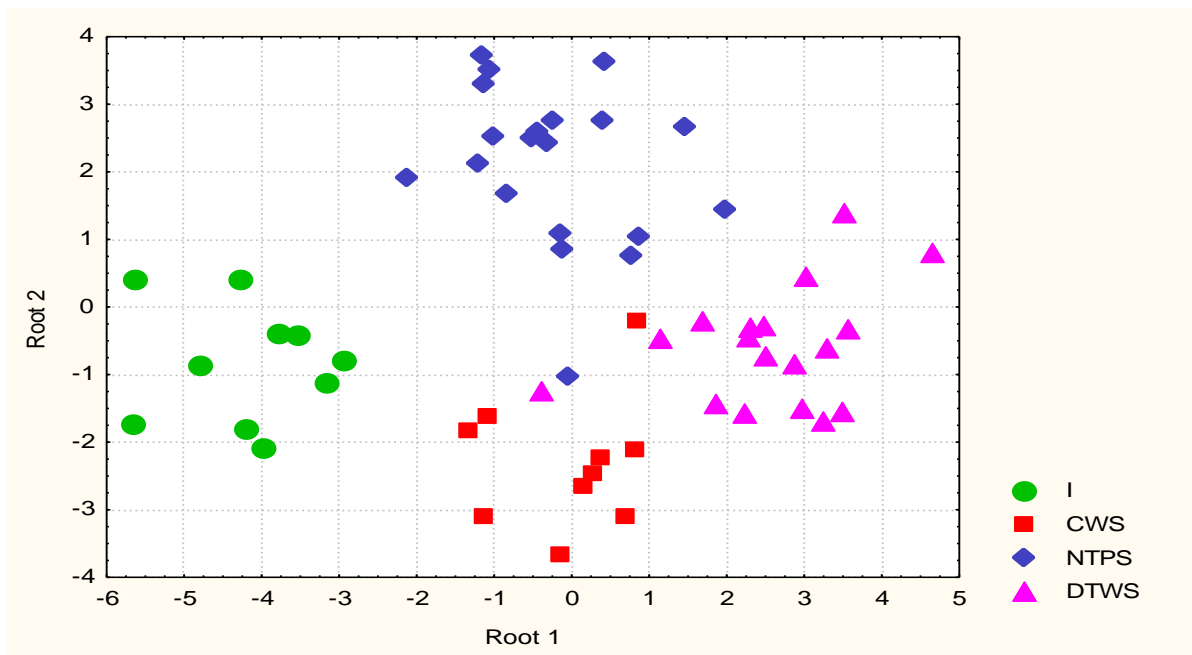


Рис. 4.3. Індивідуальні величини першого і другого коренів **інтактних (I)** щурів і підданих стресу (S) на тлі превентивного вживання **контрольної води (CW)**, води **Нафтуса з Трускавця і Помярок (NTP)**, **дистильованої води і води “Трускавецька” (DTW)**

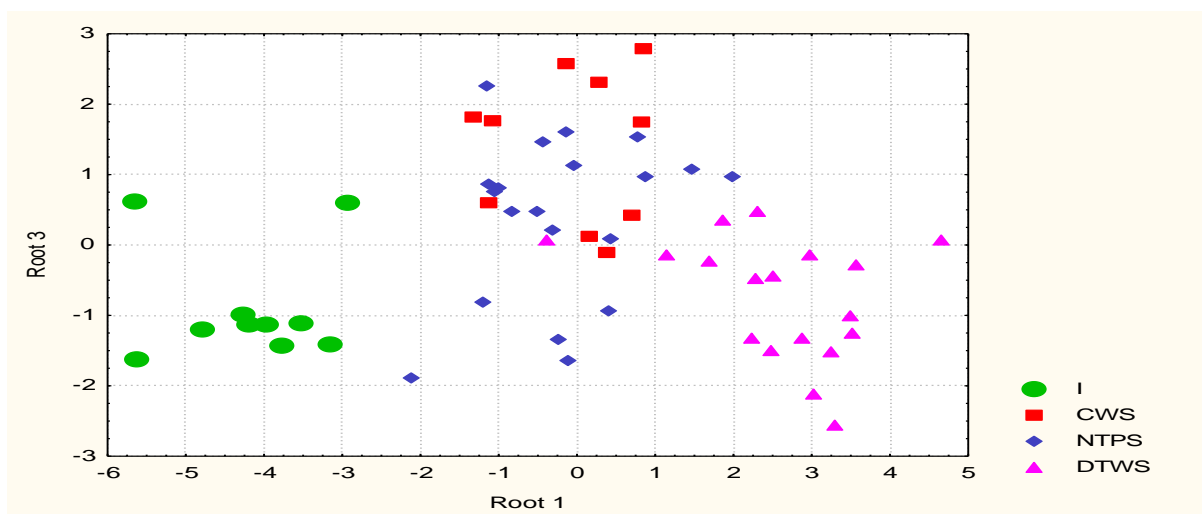
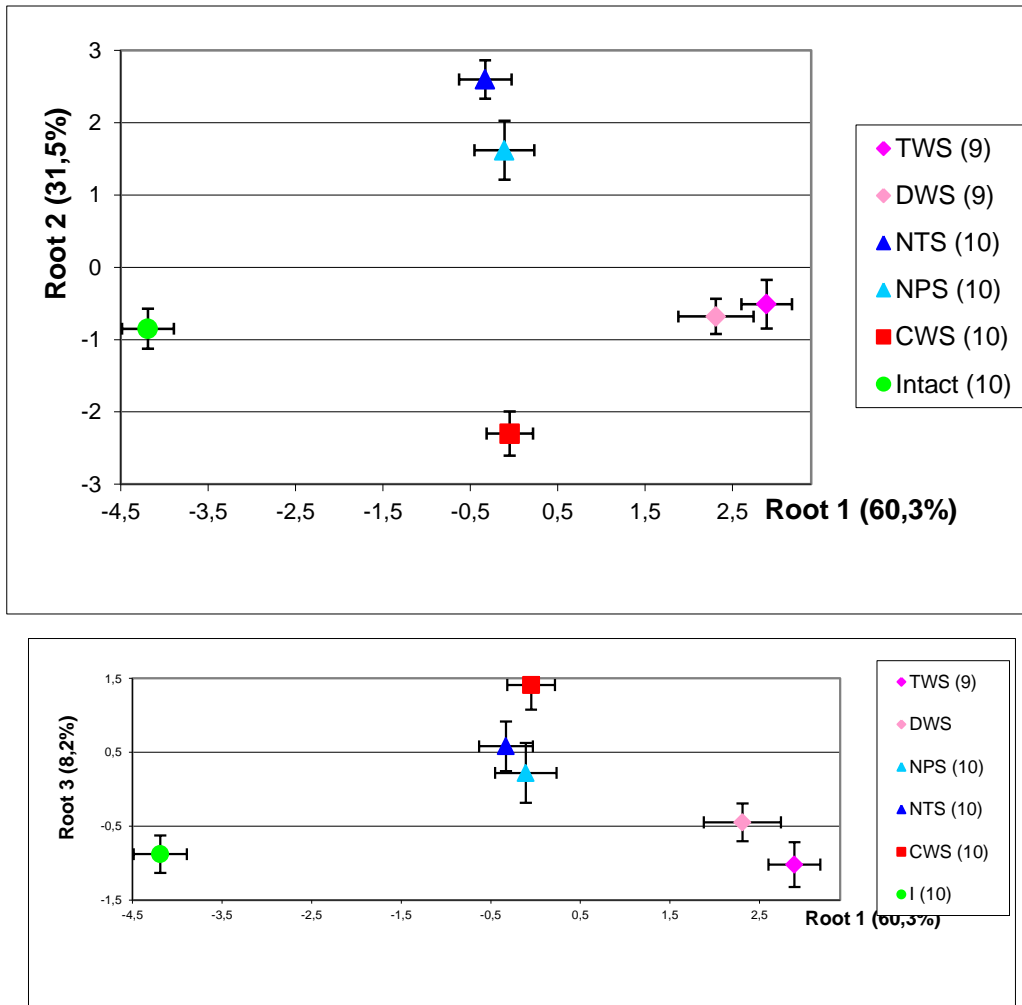


Рис. 4.4. Індивідуальні величини першого і другого коренів **інтактних (I)** щурів і підданих стресу (S) на тлі превентивного вживання **контрольної води (CW)**, води **Нафтуса з Трускавця і Помярок (NTP)**, **дистильованої води і води “Трускавецька” (DTW)**

А обчислення середніх величин (центроїдів) коренів щурів кожної групи уможливорює локалізацію груп (рис. 4.5).

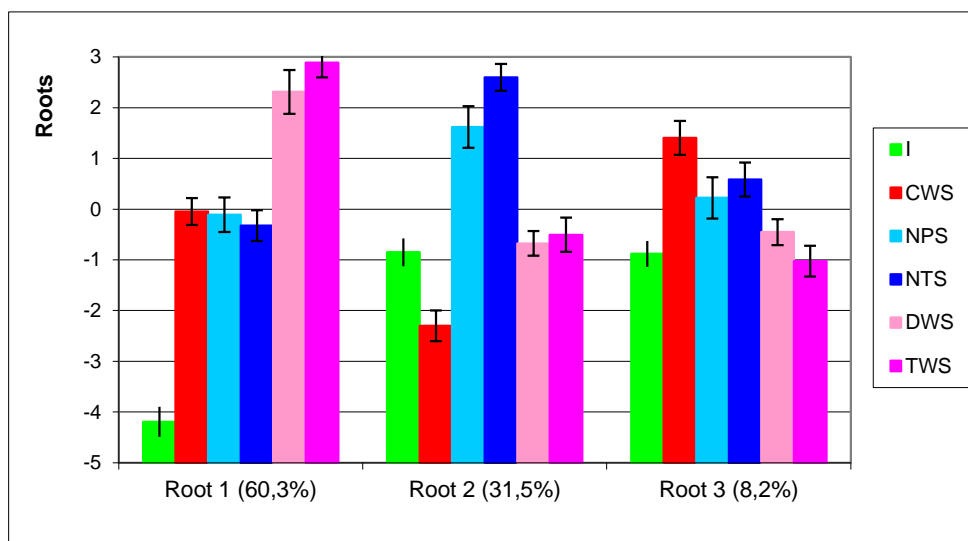


**Рис. 4.5.** Центроїди ( $M \pm m$ ) канонічних дискримінантних коренів **інтактних** щурів і підданих стресу (S) на тлі превентивного вживання **контрольної води (CW)**, води **Нафтуся з Трускавця (NT)** і **Помярок (NP)**, **дистильованої води (DW)** і **води “Трускавецька” (TW)**

Диспозиція центроїдів вздовж осі першого кореня відображує обмеження автохтонною мікрофлорою води Нафтуся постстресорних відхилень від норми, зумовлених гіпотонічністю води і її органічними речовинами (+4,0 проти +6,8). Натомість зміщення центроїдів обох груп щурів, що вживали Нафтусю, вздовж осі другого кореня відносно центроїдів як контрольної, так і інтактної груп відображує компенсаторні і саногенні ефекти автохтонної мікрофлори, відчутніші від таких органічних речовин.

Менш виражене зміщення вздовж осі третього кореня центроїда БАВН відносно центроїда інтактної групи ніж таке центроїда контрольної групи (+1,3 проти +2,3) відображує обмеження постстресорних відхилень інших імунних і метаболічних показників. Стреслімітуючий ефект дистильованої води і води "Трускавецька" на ці показники ще відчутніший (зміщення становить лише +0,1).

Рис. 4.7 демонструє ті ж самі факти та акцентує увагу на відсутність суттєвих відмінностей між ефектами БАВН обох родовищ.



**Рис. 4.7.** Середні величини I, II і III коренів інтактних щурів і підданих стресу (S) після превентивного вживання контрольних вод (CW), води Нафтусі з Пом'ярок (NP), Нафтусі з Трускавця (NT), "Трускавецька" (TW) and дистильованої (DW)

В цілому, всі чотири групи чітко розмежовані, що документується обчисленням квадратів віддалей Mahalanobis між групами (табл. 4.13).

## 4.13.

Квадрати віддалей Mahalanobis між групами (над діагоналлю) та значення F і p (під діагоналлю)

Groups (n)	I	CWS	NTPS	DTWS
Intact (10)	0	26	28	50
Control (daily) Water + Stress (10)	3,29 $p < 10^{-3}$	0	22	16
Naftussya from Truskavets' and Pomyarky + Stress (20)	4,78 $p < 10^{-4}$	3,73 $p < 10^{-3}$	0	18
Distilled Water and Water "Truskavets'ka" + Stress (18)	8,11 $p < 10^{-6}$	2,55 $p < 10^{-2}$	4,42 $p < 10^{-4}$	0

Обчислення класифікаційних функцій на основі коефіцієнтів і констант (табл. 4.14) дозволяє ретроспективно розпізнати щурів з груп NTPS і DTWS з одиницями помилок, а з інтактною і контрольною групою – безпомилково.

## 4.14.

Коефіцієнти і константи класифікаційних функцій

Variables currently in the model	I	CWS	NTPS	DTWS
	$p = ,172$	$p = ,172$	$p = ,345$	$p = ,310$
Shatalov's Injuries Gastric Mucosa, points	19,85	25,08	22,04	26,98
Corticosteron normalized, Z	8,03	11,08	1,01	5,16
Microbes Number of Neutrophiles	52,35	55,40	51,73	53,93
Moda HRV, msec	1,14	1,07	1,28	1,17
Hassal's corpuscles of Thymus, %	22,66	27,64	29,55	29,40
Malonic dialdehyd, $\mu\text{M/L}$	0,28	0,25	0,24	0,31
Entropy of Immunocytogram, $\cdot 10^{-3}$	1,348	1,368	1,436	1,407
Macrophages of Thymus, %	15,11	17,50	18,13	19,48
Th-Lymphocytes of Blood, %	8,92	10,74	10,74	11,76
Katalase, $\mu\text{M/L}\cdot\text{h}$	0,808	0,863	0,953	0,969
Testosterone normalized, Z	43,02	46,30	45,08	49,44
Entropy of Splenocytogram, $\cdot 10^{-3}$	0,440	0,451	0,504	0,533
Spleen Mass, mg	-0,07	-0,07	-0,11	-0,10
Acid Phosphatase, IU/L	0,70	0,67	1,03	0,89
Cholesterol non $\alpha$ -Lipoproteines, mM/L	-29,35	-40,08	-41,61	-43,38
Tc-Lymphocytes of Blood, %	-7,89	-8,76	-9,59	-9,95
Fibroblastes of Thymus, %	-1,45	-1,39	-2,30	-2,81
Sympathetic tone as AMo HRV, %	0,20	0,07	0,23	0,17
Phosphate, mM/L	59,16	51,81	39,98	38,17
Cholesterol of $\alpha$ -Lipoproteines, mM/L	-167,8	-189,6	-186,6	-200,8
Sodium of Erythrocytes, mM/L	0,61	0,94	0,85	1,05
Basophiles of Thymus, %	-10,18	-10,75	-11,65	-12,11
<b>Constants</b>	-1031	-1097	-1165	-1185



Загальна точність класифікації становить 96,6% (табл. 4.15).

Таблиця

4.15.

Класифікаційна матриця. Рядки: спостережувані класифікації, стовпці: пророковані

Groups	% Correct	Intact	CWS	NTPS	DTWS
Intact	100	<b>10</b>	0	0	0
CWS	100	0	<b>10</b>	0	0
NTPS	95,0	0	1	<b>19</b>	0
DTWS	94,4	0	1	0	<b>17</b>
Total	96,6	10	12	19	17

### Резюме

Превентивне вживання БАВН мінімізує стресіндуковані патогенні зміни 10 показників, що слід віднести на рахунок її автохтонної мікрофлори, позаяк інші фактори – гіпотонічність і органічні речовини, наявні у дистильованій воді і воді "Трускавецька", навіть посилюють дію стресу на ці показники. Разом з тим, БАВН цілком запобігає відхилення від норми інших 5 показників, за рахунок всіх трьох факторів. Натомість БАВН, на відміну від дистильованої води і води "Трускавецька", не впливає на постстресорні відхилення 7 показників іншого кластера, тобто автохтонна мікрофлора діє на ці показники односкеровано з медіаторами стресу. З іншого боку, 15 показників під впливом стресу в контрольній групі змінюються несуттєво або й зовсім ні, тоді як БАВН відповідно посилює або ініціює їх зміни. Ми інтерпретуємо ці ефекти як компенсаторні і саногенні, скеровані на посилення антимікробного захисту. Спричинені такі ефекти всіма трьома факторами БАВН. Нарешті, ще 7 показників, непадлеглих впливу стресу в контролі, під впливом органічних речовин води суттєво відхиляються від норми, однак ці патогенні відхилення запобігаються автохтонною мікрофлорою.

## РОЗДІЛ 5

### МОДУЛЮЮЧІ ЕФЕКТИ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ НА НЕЙРО-ЕНДОКРИННУ ЛАНКУ АДАПТАЦІЇ У ОСІБ З ДИСФУНКЦІЄЮ НЕЙРОЕНДОКРИННО-ІМУННОГО КОМПЛЕКСУ

Якісну оцінку кількісних відхилень будемо робити за наступною градацією: в межах  $\pm 0,5 \sigma$  як не варті уваги (норма),  $\pm 0,5 \div 1,0 \sigma$  як незначні, понад  $\pm 1,0 \sigma$  як помірні, понад  $\pm 2,0 \sigma$  як суттєві.

Виходячи з цих позицій, обстежений контингент в цілому характеризувався суттєвим підвищенням рівня в плазмі кортизолу у осіб обох статей та помірним підвищенням рівня тестостерону у жінок і помірним зниженням рівня кальцитоніну у чоловіків (табл. 5.1 і рис. 5.1).

За даними варіабельності ритму серця (ВРС) має місце помірне напруження регуляторних систем: показник їх активності за Баєвським Р.М. складав пересічно  $3,5 \pm 0,6$  бала проти діапазону норми  $0 \div 3$  бали. При цьому констатована активація як симпатичної (ВРС-маркери АМо, LF і LFn<sub>u</sub>), так і парасимпатичної (ВРС-маркери MxDMn і RMSSD) регуляторних систем (табл. 5.2-5.4 і рис. 5.2).

Прелімінарний аналіз засвідчив відсутність суттєвих відмінностей між курсовими нейро-ендокринними ефектами БАВН обох родовищ, тому надалі обидві групи були об'єднані.

## 5.1.

Ефекти тижневого вживання біоактивної води Нафтуса на вміст в крові гормонів

Variables	Statistic parameters	Baseline (20)	After drink course (20)	Change as direct differences (20)
Cortisol Mean Norm=405 nM/L Cv=0,524	V	671±71	702±58	+31±51
	Id	1,66±0,17***	1,73±0,14***	+0,08±0,12
	Z	+2,08±0,55***	+2,32±0,46***	+0,24±0,40
Aldosterone Mean Norm=238 pM/L Cv=0,100	V	239±3	248±4	+9±2
	Id	1,00±0,01	1,04±0,01**	+0,04±0,01***
	Z	+0,03±0,15	+0,41±0,15**	+0,38±0,04***
Triiodothyronine Mean Norm=2,20 nM/L Cv=0,227	V	2,46±0,19	2,00±0,20	-0,46±0,15**
	Id	1,12±0,09	0,91±0,09	-0,21±0,07**
	Z	+0,52±0,39	-0,40±0,41	-0,93±0,31**
Calcitonine females Mean Norm=5,5 ng/L Cv=0,493	V	5,0±0,9	5,9±0,9	+0,8±1,1
	Id	0,92±0,17	1,07±0,17	+0,15±0,19
	Z	-0,17±0,34	+0,13±0,35	+0,30±0,39
Calcitonine males Mean Norm=13,95 ng/L Cv=0,493	V	8,7±1,0	5,9±1,2	-2,8±1,7
	Id	0,62±0,07***	0,42±0,09***	-0,20±0,12
	Z	-0,77±0,15***	-1,17±0,18***	-0,41±0,25
Calcitonine all Portion Norm=1,00 Cv=0,492	Id	0,77±0,10*	0,74±0,12	-0,03±0,12
	Z	-0,47±0,20*	-0,52±0,24*	-0,05±0,24
Testosterone females Mean Norm=2,30 nM/L Cv=0,600	V	3,40±0,31	2,16±0,09	-1,25±0,35***
	Id	1,48±0,13***	0,94±0,04	-0,54±0,15***
	Z	+0,80±0,22***	-0,10±0,07	-0,90±0,25***
Testosterone males Mean Norm=12,9 nM/L Cv=0,253	V	12,9±1,5	8,2±0,5	-4,7±1,3**
	Id	1,04±0,14	0,66±0,05***	-0,39±0,11**
	Z	+0,17±0,54	-1,36±0,18***	-1,53±0,42**
Testosterone all Portion Norm=1,00 Cv=0,426	Id	1,26±0,11*	0,80±0,04***	-0,46±0,09***
	Z	+0,48±0,29	-0,73±0,17	-1,21±0,25***

Примітки. p<0,05\*; <0,01\*\*; <0,001\*\*\*

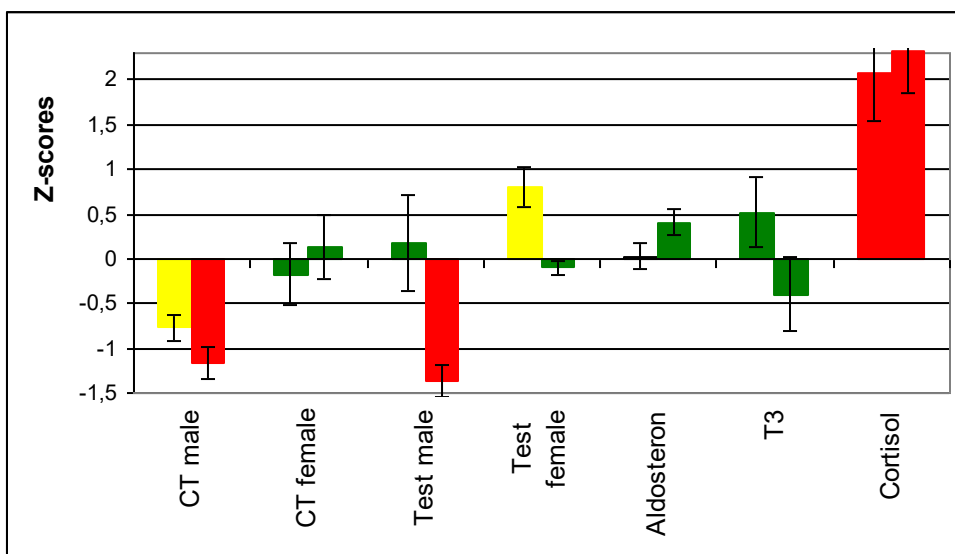


Рис. 5.1. Z-величини ( $M \pm m$ ) ендокринних показників до (перші стовпці) і після (другі стовпці) тижневого вживання БАВН

Таблиця

## 5.2.

Ефекти тижневого вживання біоактивної води Нафтуса на показники Баєвського ВРС

Variables	Statistic parameters	Baseline (20)	After drink course (20)	Change as direct differences (20)
Moda	V	871±36	842±27	-29±19
Mean Norm=871 msec	Id	1,00±0,04	0,97±0,03	-0,03±0,02
Cv=0,116	Z	0,00±0,36	-0,29±0,27	-0,29±0,19
Amplitude of Moda	V	44±4	46±3	+2±2
Mean Norm=36,2 %	Id	1,29±0,16	1,34±0,12*	+0,05±0,06
Cv=0,250	Z	+1,15±0,62	+1,34±0,49*	+0,19±0,23
MxDMn	V	224±19	220±15	-4±13
Mean Norm=154 msec	Id	1,48±0,13***	1,46±0,09	-0,02±0,05
Cv=0,293	Z	+1,65±0,43***	+1,58±0,32***	-0,07±0,29
Stress Index	V	183±54	158±30	-25±27
Mean Norm=139 units	Id	1,25±0,33	1,11±0,18	-0,14±0,18
Cv=0,417	Z	+0,60±0,80	+0,26±0,44	-0,34±0,44

## Таблиця

## 5.3.

Ефекти тижневого вживання біоактивної води Нафтуса на часові показники ВРС

Variables	Statistic parameters	Baseline (20)	After drink course (20)	Change as direct differences (20)
Heart Rate Mean Norm=68,8 b/min Cv=0,120	V	68,7±2,8	70,8±2,0	+2,1±1,5
	Id	1,00±0,04	1,03±0,03	+0,03±0,02
	Z	0,00±0,35	+0,23±0,24	+0,24±0,19
SDNN Mean Norm=54 msec Cv=0,516	V	50±5	43±4	-6,8±3,3*
	Id	0,92±0,09	0,79±0,06**	-0,13±0,06*
	Z	-0,17±0,19	-0,41±0,11***	-0,24±0,11*
RMSSD Mean Norm=26,3 msec Cv=0,486	V	27,6±4,3	23,2±3,2	-4,4±1,8*
	Id	1,32±0,27	1,08±0,18	-0,24±0,11*
	Z	+0,66±0,56	+0,17±0,37	-0,49±0,22*
pNN <sub>50</sub> Mean Norm=9,0 % Cv=0,820	V	8,8±3,0	5,5±2,5	-3,3±1,3*
	Id	0,86±0,27	0,54±0,22*	-0,32±0,13*
	Z	-0,17±0,33	-0,56±0,27*	-0,39±0,15*
Coefficient of variation Mean Norm=7,0 % Cv=0,571	V	5,7±0,5	5,1±0,4	-0,6±0,4
	Id	0,81±0,06	0,73±0,05	-0,08±0,05
	Z	-0,33±0,14*	-0,48±0,10***	-0,14±0,10
TINN Mean Norm=11,2 units Cv=0,405	V	11,5±1,0	10,7±0,8	-0,8±0,6
	Id	1,04±0,09	0,96±0,08	-0,08±0,06
	Z	+0,08±0,22	-0,11±0,19	-0,19±0,14

## 5.4.

Ефекти тижневого вживання біоактивної води Нафтуса на спектральні показники ВРС

Variables	Statistic parameters	Baseline (20)	After drink course (20)	Change as direct differences (20)
HF SPD Mean Norm=339 msec <sup>2</sup> Cv=0,713	V	407±132	330±132	-77±61
	Id	1,30±0,46	1,00±0,36	-0,30±0,19
	Z	+0,40±0,64	0,00±0,51	-0,40±0,26
LF SPD Mean Norm=596 msec <sup>2</sup> Cv=0,482	V	1043±284	707±157	-336±182
	Id	1,68±0,36	1,10±0,19	-0,55±0,25*
	Z	+1,34±0,75	+0,20±0,39	-1,14±0,53*
VLF SPD Mean Norm=1353 msec <sup>2</sup> Cv=0,524	V	1507±267	957±113	-549±209*
	Id	1,10±0,18	0,71±0,08***	-0,39±0,14**
	Z	+0,18±0,35	-0,56±0,15***	-0,74±0,27**
ULF SPD Mean Norm=100 msec <sup>2</sup> Cv=0,800	V	84±20	78±26	-6±31
	Id	0,84±0,20	0,78±0,26	-0,06±0,31
	Z	-0,19±0,25	-0,28±0,32	-0,07±0,39
LF/HF Mean Norm=2,9 Cv=0,709	V	5,4±1,4	4,9±1,2	-0,5±1,6
	Id	1,87±0,46	1,70±0,42	-0,17±0,54
	Z	+1,23±0,64	+0,99±0,59	-0,24±0,76
100•LF/(LF+HF) Mean Norm=64% Cv=0,200	V	76,0±2,7	72,5±3,6	-3,5±2,9
	Id	1,19±0,04***	1,13±0,06*	-0,06±0,05
	Z	+0,94±0,21***	+0,66±0,28*	-0,28±0,23
Baevskiy Activity Regulatory Systems Index (0÷3 points)	V	3,5±0,6**	2,4±0,5	-1,1±0,5*

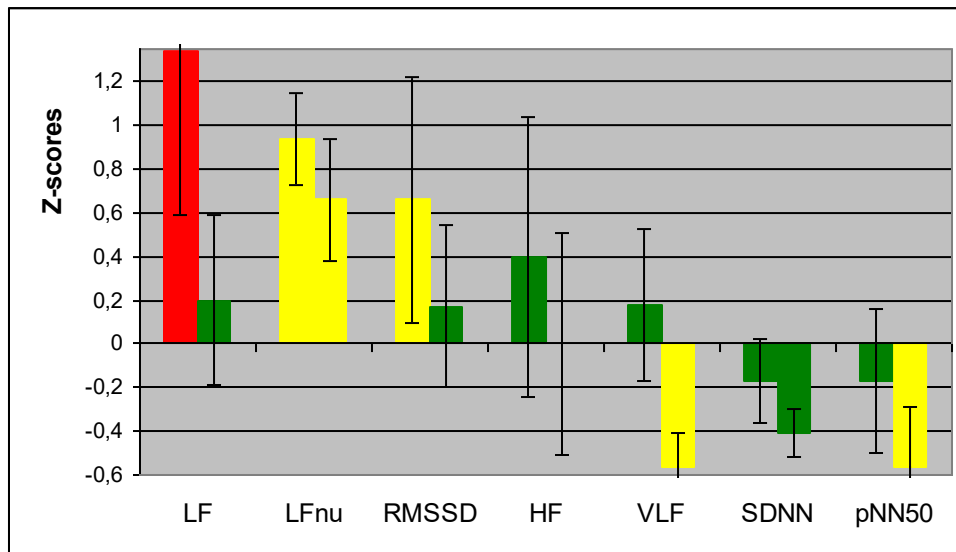


Рис. 5.2. Z-величини ( $M \pm m$ ) показників ВРС до (перші стовпці) і після (другі стовпці) тижневого вживання БАВН

Виявлено (рис. 5.1 і 5.2, табл. 5.1-5.4), що тижневе вживання Нафтусі нормалізує початково підвищені: індекс напруження регуляторних систем Баєвського, маркери як симпатичного (LF і LFnu), так і вагального (RMSSD) тону, а також рівень тестостерону у жінок, тоді як початково нормальний рівень тестостерону у чоловіків опускається у нижню зону норми. Зниження в межах зони норми виявлено також стосовно трийодтироніну та інших маркерів вагального (SDNN, pNN<sub>50</sub>, HF) і симпатичного (VLF) тону. З іншого боку, виявлено незначне підвищення в межах норми рівня альдостерону.

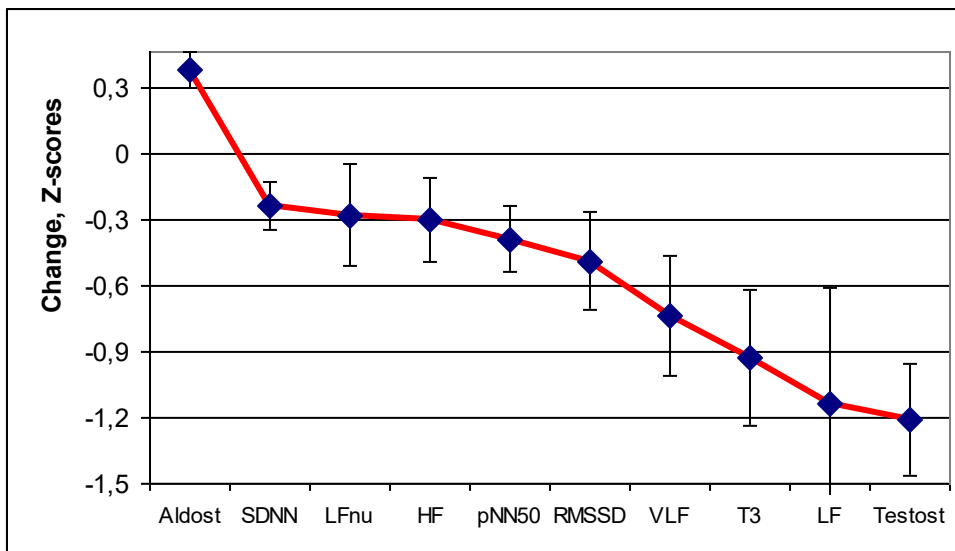


Рис. 5.3. Значущі зміни (прямі різниці,  $M \pm m$ ) нейро-ендокринних показників під впливом тижневого вживання БАВН

З-поміж 164 зареєстрованих показників кількісної електроенцефалографії помітні зміни виявлені лише у 8 (табл. 5.5, рис. 5.4 і 5.5). Це, передовсім, нормалізуюче підвищення початково зниженої щільності спектральної потужності (ЩСП)  $\alpha$ -ритму у локусі Т6 на 93%, Р4 на 33%, F7 на 29%, підвищення на 10% в межах норми модальної частоти  $\beta$ -ритму і даліше підвищення SPD  $\theta$ -ритму у локусі Т5 на 42%. З іншого боку, виявлено зниження на 28% початково нормальної PSD  $\beta$ -ритму у локусі О2 і даліше зниження її на 20% у локусі Р4. Крім того, відбулася лівостороння латералізація початково симетричного  $\alpha$ -ритму.



## 5.5.

Ефекти тижневого вживання біоактивної води Нафтуса на реагуючі показники електроенцефалограмичасові показники ВРС

Variables	Statistic parameters	Baseline (20)	After drink course (20)	Change as direct differences (20)
SPD F7- $\alpha$ ; Cv=0,602 Mean Norm=31,7 %	V Z	21,2 $\pm$ 3,0 -0,55 $\pm$ 0,16**	27,4 $\pm$ 3,0 -0,23 $\pm$ 0,16	+6,2 $\pm$ 2,3 +0,32 $\pm$ 0,12*
SPD T6- $\alpha$ ; Cv=1,136 Mean Norm=134 $\mu$ V <sup>2</sup> /Hz	V Z	72 $\pm$ 12 -0,39 $\pm$ 0,10***	139 $\pm$ 45 +0,14 $\pm$ 0,36	+67 $\pm$ 36 +0,53 $\pm$ 0,28
SPD P4- $\alpha$ ; Cv=1,013 Mean Norm=341 $\mu$ V <sup>2</sup> /Hz	V Z	238 $\pm$ 66 -0,30 $\pm$ 0,19	316 $\pm$ 94 -0,07 $\pm$ 0,27	+79 $\pm$ 40 +0,23 $\pm$ 0,12
Frequency of $\beta$ -rhythm; Cv=0,179 Mean Norm=19,2 Hz	V Z	17,9 $\pm$ 1,0 -0,39 $\pm$ 0,28	19,6 $\pm$ 1,2 +0,22 $\pm$ 0,34	+1,8 $\pm$ 1,0 +0,51 $\pm$ 0,29
SPD O2- $\beta$ ; Cv=0,760 Mean Norm=25,8 %	V Z	23,1 $\pm$ 3,1 -0,14 $\pm$ 0,16	16,7 $\pm$ 1,6 -0,47 $\pm$ 0,08***	-6,4 $\pm$ 3,0 -0,33 $\pm$ 0,15*
SPD P4- $\beta$ ; Cv=0,649 Mean Norm=25,5 %	V Z	20,4 $\pm$ 2,6 -0,36 $\pm$ 0,15*	16,3 $\pm$ 1,6 -0,59 $\pm$ 0,09***	-4,1 $\pm$ 2,3 -0,24 $\pm$ 0,13
SPD T5- $\theta$ ; Cv=0,949 Mean Norm=23,5 $\mu$ V <sup>2</sup> /Hz	V Z	43 $\pm$ 8 +0,86 $\pm$ 0,37*	60 $\pm$ 17 +1,65 $\pm$ 0,78*	+18 $\pm$ 13 +0,79 $\pm$ 0,60
Laterality Index of $\alpha$ -rhythm, % Mean Norm=-2 $\pm$ 2 %	V	-8 $\pm$ 8	-22 $\pm$ 5***	-14 $\pm$ 10

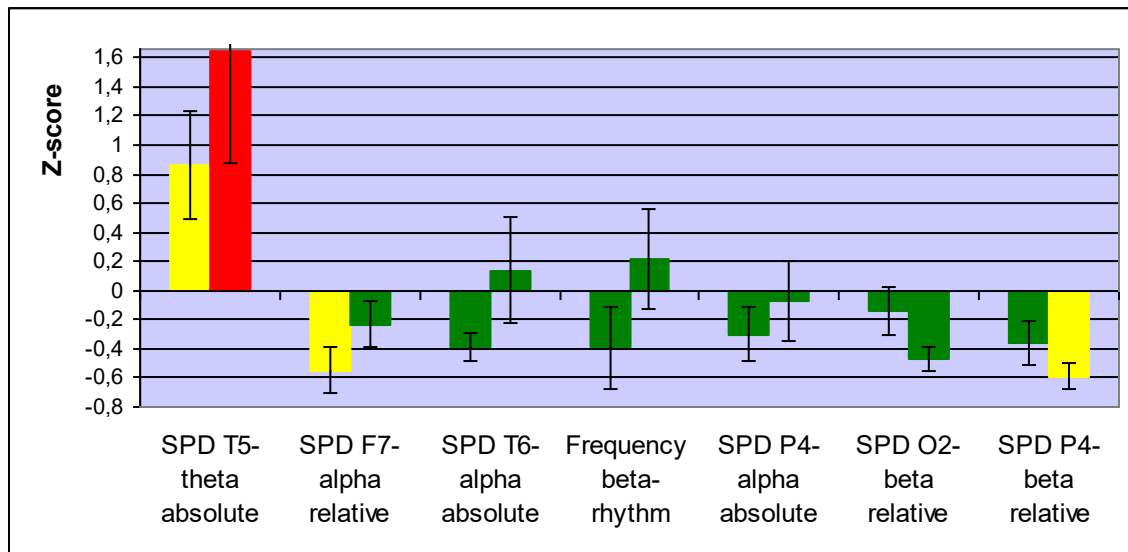


Рис. 5.4. Z-величини ( $M \pm m$ ) показників електроенцефалограми до (перші стовпці) і після (другі стовпці) тижневого вживання БАВН

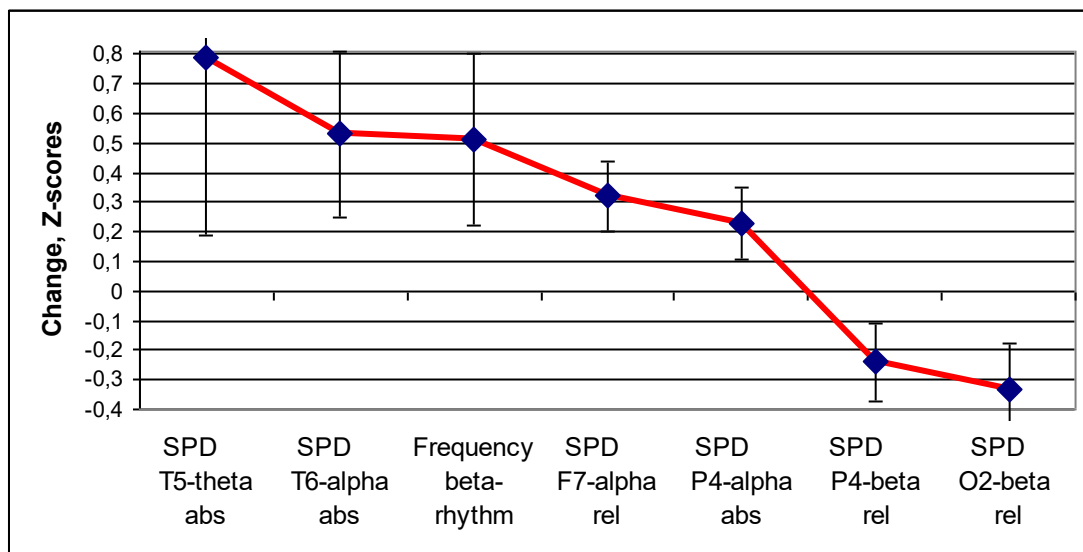


Рис. 5.5. Значущі зміни (прямі різниці,  $M \pm m$ ) показників електроенцефалограми під впливом тижневого вживання БАВН

Послідовне вимірювання артеріального тиску проведено нами з метою оцінки постокклюзійної реактивності судинного тону [Сагач В.Ф. та ін., 2004]. Виявлено тенденцію до підвищення індексу BPS2/BPS1 (табл. 5.6).

## 5.6.

Ефекти тижневого вживання біоактивної води Нафтуса на патерн артеріального тиску

Variables	N registration	Baseline (20)	After drink course (20)	Change as direct differences (20)
Systolic Blood Pressure, mm Hg	1	141,1±4,7	137,9±5,1	-3,2±2,8
	2	134,7±4,5	134,8±4,6	+0,2±2,4
	3	134,4±4,6	132,7±4,4	-1,8±3,3
Diastolic Blood Pressure, mm Hg	1	81,4±2,4	80,3±2,2	-1,2±1,7
	2	81,5±2,7	80,4±2,2	-1,1±2,0
	3	81,5±2,6	79,1±2,2	-2,4±1,7
SBP2/SBP1		0,956±0,009	0,981±0,012	+0,025±0,014
SBP3/SBP1		0,955±0,015	0,966±0,012	+0,011±0,020
DBP2/DBP1		1,000±0,014	1,004±0,016	+0,004±0,021
DBP3/DBP1		1,000±0,011	0,986±0,011	-0,014±0,014

Останній ефект пов'язаний, мабуть, як з ослабленням холінергічних впливів на судинний тонус, так і з активацією системи ренін-ангіотензин-альдостерон.

Виявлено також тенденцію до зростання реактивної тривожності (в рамках низької).

З метою виявлення саме тих показників, за сукупністю яких нейроендокринний статус обстежених осіб до і після курсового вживання БАВН суттєво відрізняється, було проведено дискримінантний аналіз інформаційного поля. Програма forward stepwise включила у модель (табл. 5.7) майже всі згадані показники, за винятком чотирьох, які несуть надлишкову (дублюючу) дискримінантну інформацію.

## 5.7.

Підсумок дискримінантного аналізу нейроендокринних показників

Step 14, N of vars in model: 14; Grouping: 2 grps

Wilks' Lambda: 0,166; approx.  $F_{(14,3)}=9,0$ ;  $p<10^{-6}$

Variables currently in the model	Wilks $\Lambda$	Part-1 $\Lambda$	F-re-move	p	Tolerance	Before n=20	After n=20	Change
Testosterone, portion norm	,435	,382	40,5	$10^{-5}$	,359	1,26±0,11	0,80±0,04	-0,46±0,09
SPD O2- $\beta$ , %	,177	,939	1,6	,213	,635	23,1±3,1	16,7±1,6	-6,4±3,0
Bayevskiy ARS Index, un.	,303	,547	20,7	$10^{-3}$	,213	3,8±0,7	2,4±0,5	-1,4±0,6
$\alpha$ -rhythm Laterality Ind, %	,188	,886	3,2	,085	,537	-8±8	-22±5	-14±10
SDNN HRV, msec	,181	,919	2,2	,151	,081	55±7	43±6	-13±7
LF HRV, msec <sup>2</sup>	,176	,943	1,5	,232	,090	1043±284	707±157	-336±182
Cv HRV, %	,193	,861	4,0	,056	,070	5,7±0,5	5,1±0,4	-0,6±0,4
Aldosterone, pM/l	,173	,960	1,0	,318	,786	239±3	248±4	+9±2
BPS2/BPS1 Ratio	,277	,600	16,7	$10^{-3}$	,472	0,96±0,01	0,98±0,01	+0,02±0,01
SPD T6- $\alpha$ , $\mu V^2/Hz$	,271	,614	15,7	$10^{-3}$	,078	72±12	139±45	+67±36
$\beta$ -rhythm Frequency, Hz	,189	,880	3,4	,076	,640	17,9±1,0	19,6±1,2	+1,8±1,0
Reactive Anxiety, points	,204	,814	5,7	,024	,609	22,7±1,4	24,8±1,4	+2,2±1,8
SPD T5- $\theta$ , $\mu V^2/Hz$	,181	,919	2,2	,150	,167	43±8	60±17	+18±13
SPD P4- $\alpha$ , $\mu V^2/Hz$	,185	,898	2,8	,105	,209	238±66	316±94	+79±40

Variables currently not in the model; Df for all F-tests: 1,24

	Wilks $\Lambda$	Part $\Lambda$	F to enter	p	Tolerance	Before n=20	After n=20	Change
Triiodothyronine, nM/l	,160	,96	,88	,36	,48	2,46±0,19	2,00±0,20	-0,46±0,15
RMSSD HRV, msec	,162	,98	,57	,46	,15	27,6±4,3	23,2±3,2	-4,4±1,8
pNN <sub>50</sub> HRV, %	,161	,97	,70	,41	,16	10,0±3,0	5,5±2,5	-4,5±1,7
VLF HRV, msec <sup>2</sup>	,161	,97	,74	,40	,14	1507±267	957±113	-549±209
SPD P4- $\beta$ , %	,166	1,00	,04	,84	,61	20,4±2,6	16,3±1,6	-4,1±2,3
SPD F7- $\alpha$ , %	,165	,99	,21	,65	,45	21,2±3,0	27,4±3,0	+6,2±2,3

Далі 14-мірний простір **дискримінантних змінних** трансформується у одномірний простір **канонічної дискримінантної функції** (канонічного кореня), який є лінійною комбінацією дискримінантних змінних. Дискримінуючу (розрізняючу) здатність кореня характеризує коефіцієнт канонічної кореляції  $r^*$  як міра зв'язку, ступеня залежності між групами (до і після бальнеотерапії) і дискримінантною функцією. Він складає 0,913 (Wilks'  $\Lambda=0,166$ ;  $\chi^2_{(14)}=56$ ;  $p<10^{-6}$ ).

В таблиці 5.8 приведені нестандартизовані (актуальні) і стандартизовані (нормовані) коефіцієнти канонічних змінних. Коефіцієнт в нестандартизованій формі дає інформацію про **абсолютний** вклад даної змінної у значення дискримінаційної функції, натомість стандартизовані коефіцієнти відображають **відносний** вклад змінної, незалежний від одиниці виміру. Вони дають змогу виявляти ті змінні, які вносять найбільший вклад у значення дискримінаційної функції. Там же приведені **повні структурні коефіцієнти** - коефіцієнти кореляції між дискримінантним коренем і змінними. Структурний коефіцієнт показує, наскільки тісно зв'язані змінні і дискримінантні функції, тобто яка доля інформації про дискримінантну функцію (корінь) закладена у цій змінній. Як бачимо, корінь відображує оберненим чином інформацію про 7 показників і прямим чином – про інші 7.

Таблиця

5.8.

Підсумок покрокового аналізу нейроендокринних змінних та їх коефіцієнти

Variables currently in the model	Parameters of Wilks' Statistics					Coefficients		
	F to enter	p-level	$\Lambda$	F-value	p-level	Structural	Standardized	Raw
Testosterone, portion norm	12,8	,001	,749	12,8	$10^{-3}$	<b>-,26</b>	-1,438	-1,337
SPD O2- $\beta$ , %	1,6	,213	,166	9,0	$10^{-6}$	<b>-,13</b>	-,340	-,030
Bayevskiy's ARS Index, un.	7,0	,012	,629	10,9	$10^{-3}$	<b>-,12</b>	-1,597	-,593
$\alpha$ -rhythm Laterality Index, %	1,6	,215	,203	10,0	$10^{-6}$	<b>-,11</b>	-,505	-,016
SDNN HRV, msec	2,2	,151	,214	10,6	$10^{-6}$	<b>-,09</b>	1,091	,054
LF HRV, msec <sup>2</sup>	3,6	,066	,282	11,6	$10^{-6}$	<b>-,08</b>	,870	,001
Cv HRV, %	3,0	,096	,258	11,2	$10^{-6}$	<b>-,07</b>	-1,538	-,739
Aldosterone, pM/l	2,6	,117	,343	13,0	$10^{-6}$	<b>,13</b>	,247	,016
SBP2/SBP1 Ratio	12,3	,001	,369	15,0	$10^{-6}$	<b>,12</b>	1,008	21,5
SPD T6- $\alpha$ , $\mu V^2/Hz$	9,5	,004	,498	12,1	$10^{-4}$	<b>,10</b>	2,429	,016
$\beta$ -rhythm Frequency, Hz	3,0	,094	,314	12,0	$10^{-6}$	<b>,09</b>	,475	,099
Reactive Anxiety, points	3,6	,069	,230	11,1	$10^{-6}$	<b>,08</b>	,606	,098
SPD T5- $\theta$ , $\mu V^2/Hz$	2,1	,162	,188	9,7	$10^{-6}$	<b>,07</b>	-,763	-,013
SPD P4- $\alpha$ , $\mu V^2/Hz$	1,7	,209	,177	9,3	$10^{-6}$	<b>,05</b>	-,765	-,002
<b>Canonical <math>r^*=0,913</math>; Wilks' <math>\Lambda=0,166</math>; <math>\chi^2_{(14)}=56</math>; <math>p&lt;10^{-6}</math></b>						<b>Constant</b>	-26,5	

Сума добутків нестандартизованих коефіцієнтів на значення дискримінантних змінних разом із константою дають значення дискримінантної функції (кореня) для кожної особи і уможливають її візуалізацію (рис. 5.6).

Видно, що у всіх без винятку волонтерів курс пиття БАВН спричиняє односкеровані зміни нейро-ендокринного статусу, вираженість яких

залежить від індивідуальної реактивності, але не від походження Нафтусі. Кількісною мірою інтегрального нейро-ендокринного ефекту БАВН є квадрат віддалі Mahalanobis між станами до і після курсу пиття: 20,1 ( $F=9,0$ ;  $p<10^{-6}$ ).

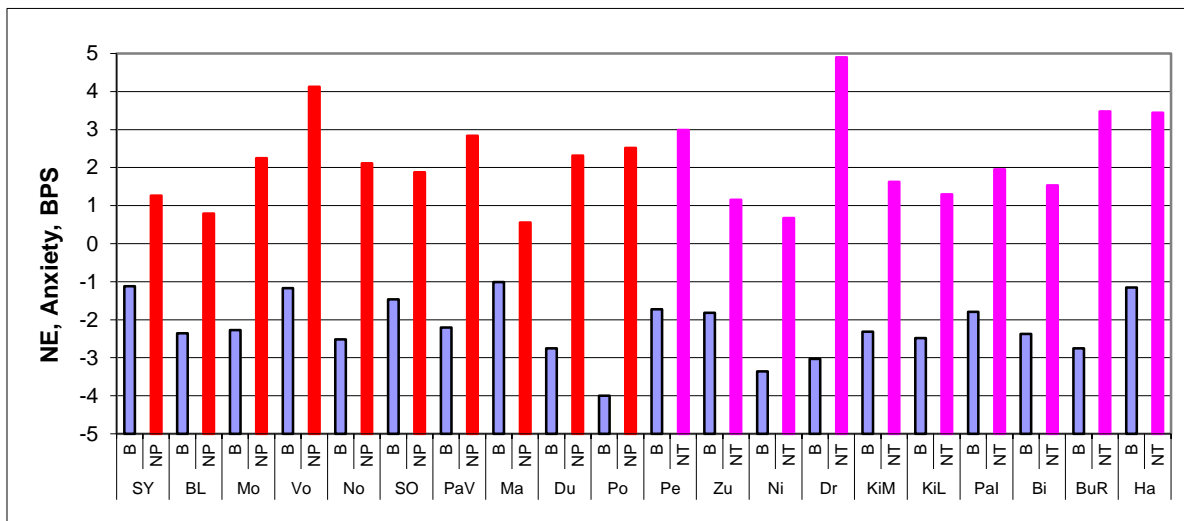


Рис. 5.6. Індивідуальні величини канонічного дискримінантного кореня, що містить інформацію про нейро-ендокринні показники, реактивну тривожність і постокклюзійну реактивність судин, до (B) і після курсу пиття БАВН родовища **Помярки** (NP) і **Трускавець** (NT). Внизу приведені ініціали волонтерів

Обчислення середніх величин канонічних коренів засвідчує практично однакові нейро-ендокринні ефекти води Нафтуса обох родовищ (рис. 5.7).

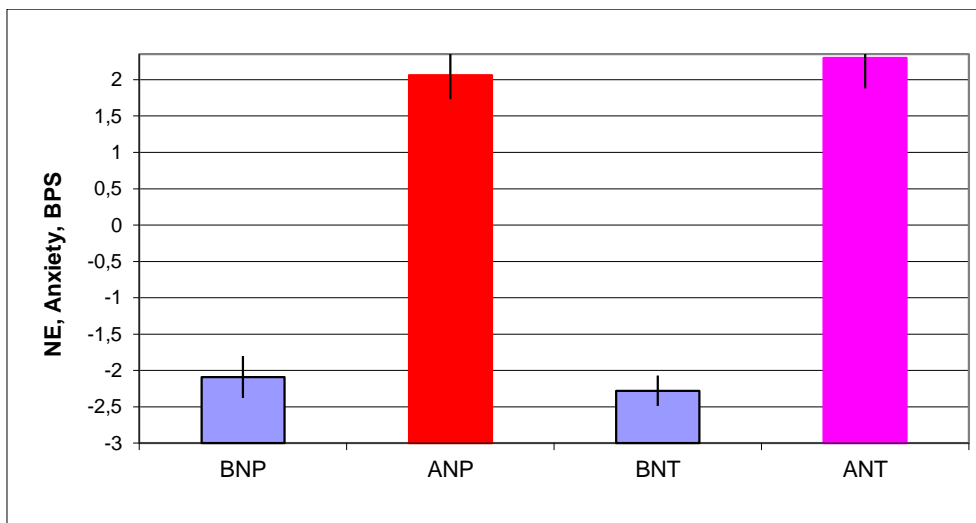


Рис. 5.7. Середні величини канонічного дискримінантного кореня, що містить інформацію про нейро-ендокринні показники, реактивну тривожність і постокклюзійну реактивність судин, до (В) і після курсу пиття БАВН родовища **Помярки** (NP) і **Трускавець** (NT).

Відібрані 14 параметрів можуть бути використані для ідентифікації (класифікації) початкового чи кінцевого стану імунітету кожної особи. Ця мета дискримінантного аналізу реалізується з допомогою класифікуючих (дискримінантних) функцій - особливих лінійних комбінацій для кожної групи, які максимізують розбіжності між групами і мінімізують дисперсію всередині груп. Коефіцієнти класифікуючих функцій не стандартизовані, тому не інтерпретуються. Об'єкт відноситься до групи із максимальним значенням функції, обчислюваним шляхом сумування добутків величин змінних на коефіцієнти класифікуючих функцій плюс константа (табл. 5.9).



## 5.9.

## Коефіцієнти і константи класифікаційних функцій

Variables currently in the model	Before	After
Testosterone, portion norm	-22,48	-28,32
Bayevskiy's ARS Index, un.	-10,81	-13,40
SPD T6- $\alpha$ , $\mu V^2/Hz$	,254	,325
BPS2/BPS1 Ratio	983	1077
Aldosterone, pM/l	1,547	1,616
$\beta$ -rhythm Frequency, Hz	2,857	3,291
LF HRV, msec <sup>2</sup>	-,0004	,0034
Cv HRV, %	-16,24	-19,47
Reactive Anxiety, points	2,995	3,422
SDNN HRV, msec	2,220	2,454
$\alpha$ -rhythm Laterality Index, %	-,472	-,543
SPD T5- $\theta$ , $\mu V^2/Hz$	-,067	-,122
SPD P4- $\alpha$ , $\mu V^2/Hz$	-,0084	-,0176
SPD O2- $\beta$ , %	,036	-,096
<b>Constants</b>	-707,4	-823,3
<b>Squared Mahalanobis Distance: 20,1 (F=9,0; p&lt;10<sup>-6</sup>)</b>		

В даному випадку ми можемо ретроспективно безпомилково розпізнати як початковий стан осіб, так і стан після курсу пиття Нафтусі.

**Резюме**

Тижневе вживання Нафтусі нормалізує початково підвищений рівень тестостерону у жінок і знижує початково нормальний його рівень у чоловіків, у осіб обох статей нормалізує початково підвищені рівні трийодтироніну і напруження вегетативних регуляторних систем, як

парасимпатичної, так і симпатичної, що поєднується з незначним підвищенням в межах норми рівня альдостерону і тенденцією до зростання (в рамках низької) реактивної тривожності і постокклюзійної реактивності судин.

З-поміж 164 зареєстрованих показників кількісної електроенцефалографії помітні зміни виявлені лише у 8. Це, передовсім, нормалізуюче підвищення початково зниженої щільності спектральної потужності (ЩСП)  $\alpha$ -ритму у локусі Т6 на 93%, Р4 на 33%, F7 на 29%, підвищення на 10% в межах норми модальної частоти  $\beta$ -ритму і даліше підвищення SPD  $\theta$ -ритму у локусі Т5 на 42%. З іншого боку, виявлено зниження на 28% початково нормальної PSD  $\beta$ -ритму у локусі О2 і даліше зниження її на 20% у локусі Р4. Крім того, відбулася лівостороння латералізація початково симетричного  $\alpha$ -ритму. Суттєвих відмінностей між ефектами Нафтусі обох родовищ не виявлено.



## РОЗДІЛ 6

### ІМУНОМОДУЛЮЮЧІ ЕФЕКТИ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ У ОСІБ З ДИСФУНКЦІЄЮ НЕЙРОЕНДОКРИННО- ІМУННОГО КОМПЛЕКСУ

Прелімінарний аналіз засвідчив відсутність суттєвих відмінностей між курсовими імунотропними ефектами води обох родовищ, тому надалі обидві групи були об'єднані.

Стосовно показників клітинного імунітету виявлено (табл. 6.1, рис. 6.1), що початково нормальні рівні субпопуляцій “активних” і цитолітичних Т-лімфоцитів внаслідок вживання Нафтусі зростали, але в межах звуженої норми, незначно підвищений рівень натуральних кіллерів підвищувався ще більше, натомість незначно знижений рівень субпопуляції Т-гелперів проявляв лише тенденцію до підвищення, не досягаючи зони норми.

*Таблиця*

#### 6.1.

Ефекти тижневого вживання біоактивної води Нафтуся на показники клітинного імунітету

Показник	Статистичний параметр	Базальний стан (20)	Після курсу пиття (20)	Зміна як прямі різниці (20)
“Активні” Т-лімфоцити N=30,0 %; Cv=0,167	V Z	30,0±1,1 0,00±0,22	32,0±0,7 +0,40±0,15*	+2,0±0,8* +0,40±0,15*
CD4 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> Т-лімфоцити N=39,5 %; Cv=0,082	V Z	36,7±1,2 -0,85±0,36*	37,6±1,1 -0,59±0,36	+0,9±0,8 +0,26±0,26
CD8 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> Т-лімфоцити N=23,5 %; Cv=0,138	V Z	23,0±0,7 -0,17±0,22	24,5±1,2 +0,29±0,37	+1,50±0,75* +0,46±0,23*
CD16 <sup>+</sup> NK-лімфоцити N=17,0 %; Cv=0,172	V Z	19,0±1,0 +0,69±0,36	20,6±1,1 +1,25±0,39**	+1,63±0,85 +0,56±0,29

Примітки. p<0,05\*; <0,01\*\*; <0,001\*\*\*

Стосовно показників гуморального імунітету виявлено (табл. 2, рис. 1), що початково незначно підвищений рівень В-лімфоцитів і помірно підвищений рівень IgG практично не змінювалися, тоді як помірно підвищені рівні імуноглобулінів М і А значуще знижувалися, все ж не досягаючи зони норми. Натомість незначно знижений рівень циркулюючих імунних комплексів внаслідок вживання Нафтусі цілком нормалізувався.

Таблиця

6.2.

Ефекти тижневого вживання біоактивної води Нафтуса на показники гуморального імунітету

Показник	Статистичний параметр	Базальний стан (20)	Після курсу пиття (20)	Зміна як прямі різниці (20)
CD22 <sup>+</sup> В-лімфоцити N=20,0 %; Cv=0,175	V Z	22,8±0,8 +0,80±0,23***	23,6±1,1 +1,03±0,31***	+0,8±1,2 +0,23±0,35
Імуноглобуліни G N=12,75 г/л; Cv=0,206	V Z	15,79±0,71 +1,16±0,27***	15,48±0,78 +1,04±0,30***	-0,32±0,43 -0,12±0,16
Імуноглобуліни M N=1,325 г/л; Cv=0,255	V Z	1,58±0,06 +1,56±0,20***	1,44±0,04 +1,06±0,16***	-0,14±0,06* -0,50±0,20*
Імуноглобуліни A N=1,875 г/л; Cv=0,167	V Z	2,20±0,04 +1,04±0,14***	2,08±0,05 +0,67±0,15***	-0,12±0,04** -0,37±0,12**
Циркулюючі імунні комплекси N=45 од. екстинкції; Cv=0,389	V Z	32±3 -0,73±0,17***	42±3 -0,19±0,16	+9±3** +0,54±0,16**

Бактерицидну здатність нейтрофілів (БЦЗН), тобто кількість мікробів, яку здатні знешкодити нейтрофіли, що містяться в 1 л крові, ми розраховували за формулою:

$$\text{БЦЗН (10}^9 \text{ бакт/л)} = \text{Лейкоцити} \cdot \text{Нейтрофіли} \cdot \text{Фагоц. інд.} \cdot \text{Мікр. число} \cdot \text{Індекс кілінгу.}$$

Констатовано (табл. 3, рис. 1), що БЦЗН стосовно золотистого стафілокока у обстеженого контингенту помірно знижена, за рахунок пригнічення завершеності фагоцитозу за нормальних рівнів його інтенсивності і активності. Тижневе вживання Нафтусі цілком нормалізує БЦЗН щодо представника Грам-позитивних мікробів, за рахунок, в першу

чергу, посилення інтенсивності фагоцитозу, а також його активності, тоді як завершеність фагоцитозу зростає несуттєво.

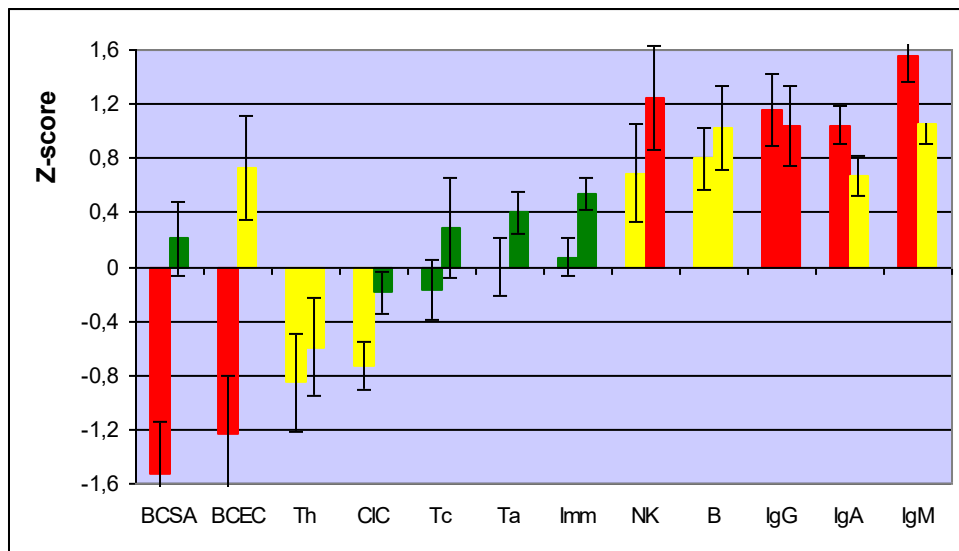
Ще відчутніше активує Нафтуса БЦЗН щодо кишкової палички як представника Грам-негативних мікробів, рівень якої навіть перевищує верхню межу звуженої норми. Але це досягається іншим шляхом – за рахунок поліпшення завершеності фагоцитозу, тоді як його інтенсивність і активність суттєво не зростають. Це узгоджується з даними про відмінні механізми активації бактерицидності щодо цих двох груп бактерій [Straub R.H. et al., 2005]. Інтегральний стан імунітету, оцінений за середньою алгебраїчною суми Z-величин 11 показників, зміщується від  $+0,07 \pm 0,14$  до  $+0,54 \pm 0,12$  (пряма різниця:  $+0,47 \pm 0,10^{***}$ ).

Таблиця

### 6.3.

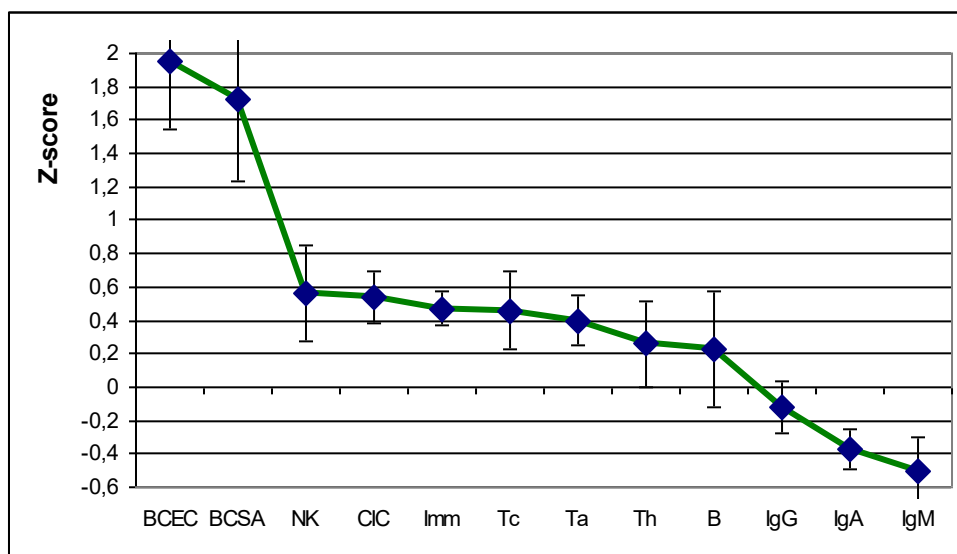
Ефекти тижневого вживання біоактивної води Нафтуса на показники фагоцитарної функції нейтрофілів

Показник	Статистичний параметр	Базальний стан (20)	Після курсу пиття (20)	Зміна як прями різниці (20)
Лейкоцити: $5,00 \pm 0,09$ Г/л	V	$5,43 \pm 0,19^*$	$5,58 \pm 0,13^*$	$+0,15 \pm 0,17$
Нейтрофіли: $57,0 \pm 1,7$ %	V	$61,9 \pm 1,0^*$	$63,5 \pm 1,1^{**}$	$+1,6 \pm 1,1$
<b>Staphylococcus aureus</b>				
Фагоцитарний індекс N= $98,3 \pm 0,2$ %	V	$99,1 \pm 0,2^*$	$99,7 \pm 0,1^{***}$	$+0,6 \pm 0,2^{**}$
Мікробне число N= $61,6 \pm 1,0$ бактер/фагоцит	V	$59,9 \pm 1,2$	$64,6 \pm 1,7$	$+4,7 \pm 1,6^{**}$
Індекс кілінгу N= $58,9 \pm 0,8$ %	V	$43,4 \pm 1,2^{***}$	$46,1 \pm 1,0^{***}$	$+2,7 \pm 1,5$
Бактерицидна здатність N= $101,6$ Г/л; Cv= $0,100$	V Z	$86,1 \pm 3,8$ $-1,52 \pm 0,37^{***}$	$103,7 \pm 2,8$ $+0,21 \pm 0,27$	$+17,6 \pm 5,1^{**}$ $+1,73 \pm 0,50^{**}$
<b>Escherichia coli</b>				
Фагоцитарний індекс N= $98,3 \pm 0,1$ %	V	$99,5 \pm 0,1^{***}$	$99,7 \pm 0,1^{***}$	$+0,2 \pm 0,1$
Мікробне число N= $54,7 \pm 1,1$ бактер/фагоцит	V	$65,2 \pm 1,7^{***}$	$68,1 \pm 1,4^{***}$	$+2,9 \pm 2,3$
Індекс кілінгу N= $62,0 \pm 1,0$ %	V	$38,8 \pm 1,4^{***}$	$42,8 \pm 1,4^{***}$	$+4,0 \pm 1,9^*$
Бактерицидна здатність N= $95,0$ Г/л; Cv= $0,100$	V Z	$83,4 \pm 4,1$ $-1,23 \pm 0,43^{**}$	$101,9 \pm 3,7$ $0,73 \pm 0,39$	$+18,5 \pm 3,9^{***}$ $+1,95 \pm 0,41^{***}$



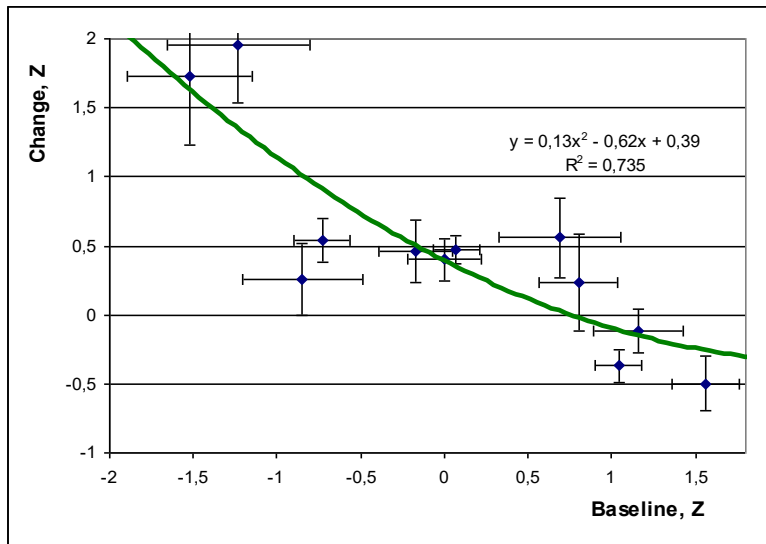
**Рис. 6.1. Z-величини ( $M \pm m$ ) показників імунного статусу до і після курсу пиття біоактивної води Нафтуся**

Рис. 2 ілюструє спричинені вживанням Нафтусі зміни окремих імунних показників, а також інтегрального індексу імунітету (Imm).



**Рис. 6.2. Зміни як прямі різниці Z-величин ( $M \pm m$ ) показників імунного статусу внаслідок курсу пиття біоактивної води Нафтуся**

Імунотропні ефекти Нафтусі здійснюються в руслі “закону початкового рівня” (рис. 6.3).



**Рис. 6.3. Залежність змін (вісь Y) показників імунного статусу внаслідок курсу пиття біоактивної води Нафтуса від їх початкових рівнів (вісь X)**

З метою виявлення саме тих імунних показників, за сукупністю яких імунні статуси осіб до і після вживання води Нафтуса суттєво відрізняються, наявне інформаційне поле було піддано дискримінантному аналізу методом forward stepwise. Для включення в модель (табл. 4 і 5) програмою відібрано 11 показників, тоді як інші попри значущі зміни опинились поза дискримінантною моделлю.



## Таблиця

## 6.4.

Підсумок дискримінантного аналізу імунних показників

Step 11, N of vars in model: 11; Grouping: 2 grps

Wilks' Lambda: 0,238; approx.  $F_{(11)}=8,1$ ;  $p<10^{-5}$

Variables currently in the model	Wilks $\Lambda$	Part-1 $\Lambda$	F-re-move	p	Tolerance	Before n=20	After n=20	Change
Bacterocidity vs St. aur., $10^9/l$	,295	,810	6,58	,016	,453	86,1 $\pm$ 3,8	103,7 $\pm$ 2,8	+17,6 $\pm$ 5,1
Phagocytose Ind. vs St. aur., %	,247	,965	1,01	,324	,550	99,1 $\pm$ 0,2	99,7 $\pm$ 0,1	+0,6 $\pm$ 0,2
Microbial Count for St. aureus	,254	,938	1,86	,184	,505	59,9 $\pm$ 1,2	64,6 $\pm$ 1,7	+4,7 $\pm$ 1,6
Bacterocidity vs E. coli, $10^9/l$	,293	,815	6,35	,018	,352	83,4 $\pm$ 4,1	101,9 $\pm$ 3,7	+18,5 $\pm$ 3,9
Phagocytose Ind. vs E. coli, %	,326	,731	10,29	,003	,493	99,5 $\pm$ 0,1	99,8 $\pm$ 0,1	+0,30 $\pm$ 0,15
Circulating Immune Comp., un	,339	,704	11,79	,002	,630	32,3 $\pm$ 3,0	41,7 $\pm$ 2,7	+9,7 $\pm$ 2,8
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> T-Lymphocytes, %	,297	,802	6,89	,014	,396	22,9 $\pm$ 0,7	24,4 $\pm$ 1,2	+1,50 $\pm$ 0,75
Leukocytes, $10^9/l$	,302	,789	7,48	,011	,304	5,43 $\pm$ 0,19	5,58 $\pm$ 0,13	+0,15 $\pm$ 0,17
IgM Serum, g/l	,312	,764	8,66	,006	,528	1,58 $\pm$ 0,06	1,44 $\pm$ 0,04	-0,14 $\pm$ 0,06
IgA Serum, g/l	,448	,533	24,54	$10^{-4}$	,402	2,20 $\pm$ 0,04	2,08 $\pm$ 0,05	-0,12 $\pm$ 0,04
Immunity Integrated Index, Z	,253	,942	1,72	,200	,391	0,07 $\pm$ 0,14	0,54 $\pm$ 0,12	+0,47 $\pm$ 0,10

Variables currently not in the model; Df for all F-tests: 1,27

	Wilks $\Lambda$	Part-1 $\Lambda$	F to enter	p	Tolerance	Before n=20	After n=20	Change
CD16 <sup>+</sup> NK-Lymphocytes, %	,233	,975	,6879	,41	,381	19,0 $\pm$ 1,0	20,6 $\pm$ 1,1	+1,63 $\pm$ 0,85
"Active" T-Lymphocytes, %	,238	,998	,0559	,81	,857	30,0 $\pm$ 1,1	32,0 $\pm$ 0,7	+2,0 $\pm$ 0,8
Killing Index vs E. coli, %	,239	1,00	,0038	,95	,452	38,8 $\pm$ 1,4	42,8 $\pm$ 1,4	+4,0 $\pm$ 1,9
Killing Index vs St. aur., %	,239	1,00	,0003	,98	,201	43,4 $\pm$ 1,2	46,1 $\pm$ 1,0	+2,7 $\pm$ 1,5

## Таблиця

## 6.5.

Підсумок покрокового аналізу імунних показників

Variables currently in the model	F to enter	p-level	$\Lambda$	F-value	p-level
Bacterocidity vs St. aur., $10^9/l$	13,92	,0006	,732	13,92	$10^{-3}$
Phagocytose Ind. vs St. aur., %	5,83	,0208	,632	10,76	$10^{-3}$
Circulat. Immune Compl., un.	3,75	,0607	,573	8,96	$10^{-4}$
IgA Serum, g/l	3,02	,0909	,527	7,85	$10^{-4}$
Phagocytose Ind. vs E. coli, %	6,55	,0151	,442	8,58	$10^{-5}$
Leukocytes, $10^9/l$	5,28	,0281	,381	8,93	$10^{-5}$
IgM Serum, g/l	3,26	,0803	,346	8,65	$10^{-5}$
Microbial Count for St. aureus	2,44	,1281	,321	8,21	$10^{-5}$
Bacterocidity vs E. coli, $10^9/l$	2,35	,1361	,297	7,88	$10^{-5}$
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> T-Lymphocytes, %	5,05	,0325	,253	8,55	$10^{-6}$
Immunity Integrated Index, Z	1,72	,2001	,239	8,12	$10^{-6}$

Далі 11-мірний простір дискримінантних змінних було трансформовано у одномірний простір канонічного кореня). Коефіцієнт канонічної

кореляції його з дискримінантною функцією складає 0,873 (Wilks'  $\Lambda=0,239$ ;  $\chi^2_{(11)}=47$ ;  $p<10^{-5}$ ).

В таблиці 6 приведені нестандартизовані і стандартизовані коефіцієнти канонічних змінних, а також структурні коефіцієнти. Як бачимо, корінь відображує оберненим чином інформацію про 9 показників і прямим чином – про два.

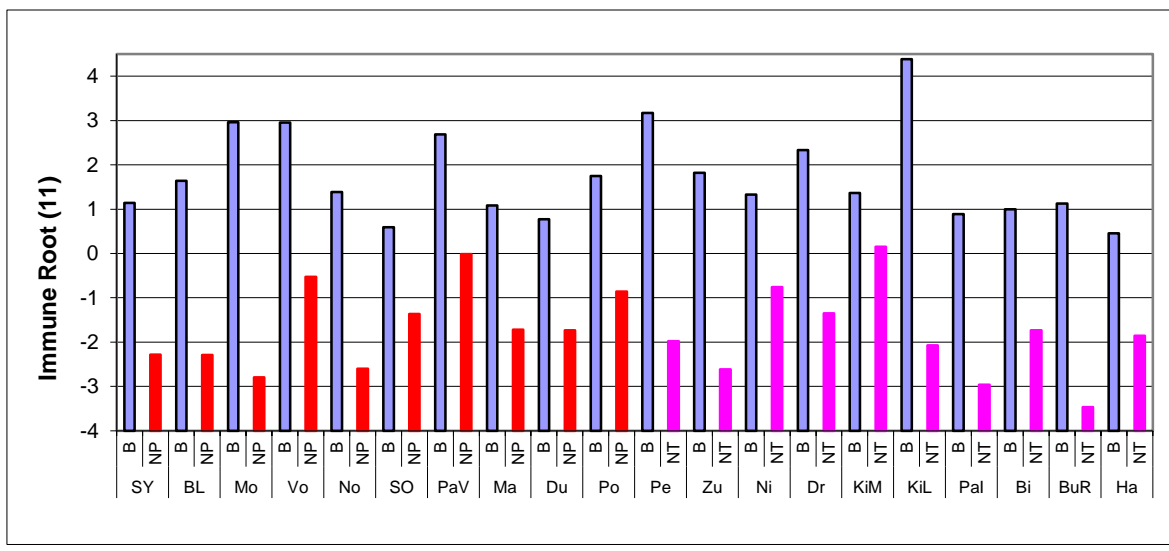
*Таблиця*

6.6.

Структурні, стандартизовані і нестандартизовані коефіцієнти і константа для імунних дискримінантних змінних

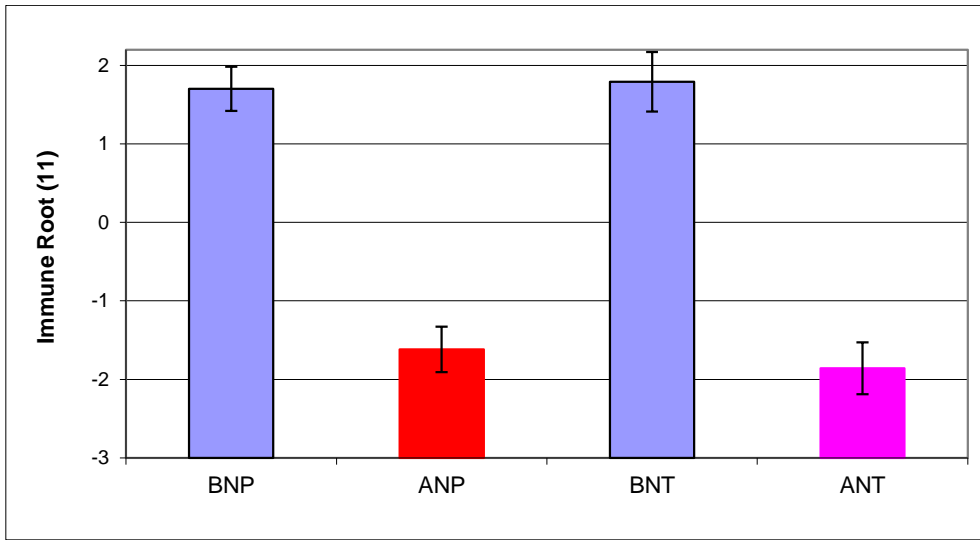
Variables currently in the model	Structural	Standardized	Raw
Bacterocidity vs St. aur., $10^9/l$	<b>-,34</b>	-,743	-,050
Bacterocidity vs E. coli, $10^9/l$	<b>-,31</b>	-,831	-,048
Phagocytose Ind. vs St. aur., %	<b>-,25</b>	-,288	-,424
Circulating Immune Compl., un.	<b>-,21</b>	-,786	-,062
Microbial Count for St. aureus	<b>-,21</b>	,402	,062
Phagocytose Ind. vs E. coli, %	<b>-,14</b>	-,846	-1,591
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> T-Lymphocytes, %	<b>-,10</b>	,809	,184
Leukocytes, $10^9/l$	<b>-,06</b>	,954	1,303
Immunity Integrated Index, Z	<b>-,03</b>	-,441	-3,549
IgM Serum, g/l	<b>,18</b>	,766	3,462
IgA Serum, g/l	<b>,17</b>	1,236	6,152
<b>Eigenvalue</b>	3,192	<b>Const</b>	180,0

Обчислення значень дискримінантної функції для кожної особи уможлиблює її візуалізацію (рис. 6.7). Чітко видно, що у всіх без винятку волонтерів імунний статус після курсового вживання Нафтусі відрізняється від початкового. Зниження висоти стовпців відображує підвищення негативно корелюючих з коренем 9 показників і зниження позитивно корелюючих інших двох показників. Неоднакова вираженість змін у різних осіб відображує індивідуальні відмінності імунної реактивності. При цьому складається враження, що імунотропні ефекти води Нафтуса з обох родовищ суттєво не відрізняються.



**Рис. 6.7.** Індивідуальні величини імунного канонічного дискримінантного кореня до (B) і після курсу пиття біоактивної води Нафтуса з родовища **Помярки** (NP) і **Трускавець** (NT). Внизу вказані ініціали волонтерів

Візуальне враження підтверджується обчисленням середніх величин канонічних коренів, які практично однакові в обох групах (рис. 8).



**Рис. 6.8.** Середні величини ( $M \pm m$ ) імунних канонічних дискримінантних коренів до і після курсу пиття біоактивної води Нафтуса з родовища **Помярки** (NP) і **Трускавець** (NT).

Відібрані 11 параметрів можуть бути використані для ідентифікації (класифікації) початкового чи кінцевого стану імунітету кожної особи. Ця мета дискримінантного аналізу реалізується з допомогою класифікуючих (дискримінантних) функцій - особливих лінійних комбінацій для кожної групи, які максимізують розбіжності між групами і мінімізують дисперсію всередині груп. Коефіцієнти класифікуючих функцій не стандартизовані, тому не інтерпретуються. Об'єкт відноситься до групи із максимальним значенням функції, обчислюваним шляхом сумування добутків величин змінних на коефіцієнти класифікуючих функцій плюс константа (табл. 6.7).

*Таблиця*

6.7.

Коефіцієнти і константи для класифікуючих функцій

Variables currently in the model	Before	After
Bacterocidity versus <i>St. aur.</i> , 10 <sup>9</sup> /l	11,49	11,67
Phagocytose Ind. vs <i>St. aur.</i> , %	296,8	298,2
Circulating Immune Compl., un.	12,54	12,75
IgA Serum, g/l	-1108	-1129
Phagocytose Ind. vs <i>E. coli</i> , %	603,8	609,3
Leukocytes, 10 <sup>9</sup> /l	-153,1	-157,6
IgM Serum, g/l	-321,4	-333,5
Microbial Count for <i>St. aureus</i>	-21,10	-21,31
Bacterocidity vs <i>E. coli</i> , 10 <sup>9</sup> /l	-2,62	-2,45
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> T-Lymphocytes, %	-21,25	-21,89
Immunity Integrated Index, Z	71,39	83,75
<b>Constants</b>	-42577	-43204
<b>Squared Mahalanobis Distances: 12,8 (F=8,1; p&lt;10<sup>-5</sup>)</b>		

В даному випадку ми можемо ретроспективно безпомилково розпізнати початковий стан осіб, а стан після курсу пиття Нафтусі - з точністю 95% (одна помилка на 20 осіб).

Виявлені у обстеженого контингенту відхилення показників імунного статусу, як і їх зміни внаслідок вживання Нафтусі, мабуть, пов'язані зі змінами нейро-ендокринної регуляції. Імунотропні ефекти Нафтусі в цілому мають сприятливий нормалізуючий характер і можуть розглядатися як один із механізмів саногенезу і адаптації.

## **Резюме**

Тижневе вживання біоактивної води Нафтуса суттєво підвищує до норми знижені параметри фагоцитозу нейтрофілами крові як грампозитивних, так і грамнегативних бактерій. При цьому підвищуються початково нормальні рівні Т-кілерів і „активних” Т-лімфоцитів, нормалізуються знижений рівень циркулюючих імунних комплексів і підвищені рівні імуноглобулінів М і А, а підвищений рівень натуральних кілерів і надалі зростає. В цілому імунотропний ефект фізіологічно сприятливий. Суттєвих відмінностей між ефектами води Нафтуса обох родовищ не виявлено.

**РОЗДІЛ 7**  
**ВПЛИВ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ НА ДЕЯКІ**  
**МЕТАБОЛІЧНІ І БІОФІЗИЧНІ ПОКАЗНИКИ У ОСІБ З**  
**ДИСФУНКЦІЄЮ НЕЙРОЕНДОКРИННО-ІМУННОГО**  
**КОМПЛЕКСУ**

Застосувавши раніше прийняту градацію якісної оцінки відхилень від норми показників, можна констатувати, що початковий стан обстеженого контингенту характеризується в цілому помірним зниженням рівня в плазмі натрію і магнію і незначним зниженням хлориду, кальцію, фосфату, бікарбонату та сечової кислоти (Табл. 7.1).

*Таблиця*

**7.1.**

Ефекти тижневого вживання біоактивної води Нафтуса на рівень в крові азотистих метаболітів і електролітів

Variables	Statistic parameters	Baseline (20)	After drink course (20)	Change as direct differences (20)
Creatinine Mean Norm=75 µM/L Cv=0,178	V	78,2±1,7	76,4±1,8	-1,8±2,4
	Id	1,04±0,02	1,02±0,03	-0,03±0,03--
	Z	+0,24±0,12	+0,10±0,13	0,13±0,17
Uric Acid Mean Norm=340 µM/L Cv=0,181	V	291±13	296±12	+5±4
	Id	0,86±0,04**	0,87±0,03***	+0,01±0,01
	Z	-0,73±0,21***	-0,66±0,18***	+0,07±0,07
Calcium Mean Norm=2,30 mM/L Cv=0,065	V	2,21±0,05	2,18±0,03	-0,03±0,02
	Id	0,96±0,02*	0,95±0,01***	-0,01±0,01
	Z	-0,60±0,31*	-0,80±0,19***	-0,20±0,16
Phosphate Mean Norm=1,20 mM/L Cv=0,167	V	1,10±0,05	1,05±0,04	-0,05±0,02*
	Id	0,91±0,04*	0,87±0,03***	-0,04±0,02*
	Z	-0,52±0,25*	-0,77±0,17***	-0,25±0,12*
Magnesium Mean Norm=0,90 mM/L Cv=0,056	V	0,84±0,01	0,84±0,01	0,00±0,01
	Id	0,93±0,01***	0,93±0,01***	0,00±0,01
	Z	-1,18±0,17***	-1,23±0,16***	-0,05±0,18
Potassium Mean Norm=4,55 mM/L Cv=0,104	V	4,53±0,13	4,43±0,11	-0,09±0,02***
	Id	0,99±0,03	0,97±0,02	-0,02±0,01*
	Z	-0,05±0,27	-0,25±0,24	-0,20±0,05***
Sodium Mean Norm=145,0 mM/L Cv=0,034	V	138,7±1,7	147,7±1,6	+9,0±1,9***
	Id	0,96±0,01***	1,02±0,01	+0,06±0,01**
	Z	-1,27±0,34***	+0,55±0,33	+1,82±0,39***
Chloride Mean Norm=101,5 mM/L Cv=0,032	V	98,4±1,4	105,6±1,3	+7,2±1,5***
	Id	0,97±0,01*	1,04±0,01***	+0,07±0,02**
	Z	-0,95±0,42*	+1,26±0,40***	+2,21±0,47***
Bicarbonate Mean Norm=26,1 mM/L Cv=0,167	V	22,7±0,4	24,5±0,3	+1,8±0,4***
	Id	0,87±0,02***	0,94±0,01***	+0,07±0,02**
	Z	-0,77±0,09***	-0,37±0,07***	+0,40±0,09***

Примітка. p<0,05\*; <0,01\*\*; <0,001\*\*\*

Стосовно екскреції з сечею має місце помірне зниження натрію, кальцію і фосфатів і незначне зменшення магнію, калію і креатиніну, натомість екскреція сечової кислоти виявилась помірно підвищеною (табл. 7.2).

Для ліпідного спектру плазми характерне помірне зниження вмісту холестерину в складі ліпопротеїнів дуже низької густини в поєднанні з незначним підвищенням його вмісту в складі ліпопротеїнів низької і високої густини (табл. 7.3).

Таблиця

7.2.

Ефекти тижневого вживання біоактивної води Нафтуса на діурез і екскрецію з сечею азотистих метаболітів і електролітів

Variables	Statistic parameters	Baseline (20)	After drink course (20)	Change as direct differences (20)
Diuresis Mean Norm=1,40 L/24 h Cv=0,274	V	1,36±0,14	1,52±0,09	+0,16±0,14
	Id	0,97±0,10	1,09±0,07	+0,12±0,10
	Z	-0,11±0,38	+0,32±0,25	+0,42±0,36
Creatinine Mean Norm=11,0 mM/24 h Cv=0,300	V	8,2±0,8	9,2±0,9	+1,1±1,0
	Id	0,74±0,07***	0,84±0,08	+0,10±0,09
	Z	-0,86±0,24***	-0,53±0,27	+0,33±0,29
Uric Acid Mean Norm=3,00 mM/24 h Cv=0,250	V	3,54±0,34	2,94±0,24	-0,60±0,40
	Id	1,18±0,11	0,98±0,08	-0,20±0,13
	Z	+0,72±0,45	-0,08±0,32	-0,79±0,54
Calcium Mean Norm=4,38 mM/24 h Cv=0,214	V	3,26±0,42	3,58±0,27	+0,33±0,49
	Id	0,74±0,10*	0,82±0,06**	+0,07±0,11
	Z	-1,20±0,45**	-0,85±0,29**	+0,35±0,53
Phosphate Mean Norm=25,2 mM/24 h Cv=0,294	V	15,4±2,3	15,9±1,7	+0,5±1,6
	Id	0,61±0,09***	0,63±0,07***	+0,02±0,07
	Z	-1,32±0,32***	-1,26±0,23***	+0,06±0,22
Magnesium Mean Norm=4,10 mM/24 h Cv=0,256	V	3,36±0,35	3,86±0,44	+0,50±0,45
	Id	0,82±0,08*	0,94±0,11	+0,12±0,11
	Z	-0,70±0,33*	-0,23±0,42	+0,48±0,43
Potassium Mean Norm=65 mM/24 h Cv=0,269	V	53±6	60±3	+7±6
	Id	0,82±0,09	0,92±0,05	+0,10±0,09
	Z	-0,66±0,33	-0,29±0,20	+0,37±0,32
Sodium Mean Norm=225 mM/24 h Cv=0,211	V	162±17	191±12	+29±19
	Id	0,72±0,07***	0,85±0,05**	+0,13±0,08
	Z	-1,33±0,35***	-0,71±0,25**	+0,62±0,39
Chloride Mean Norm=167,5 mM/24 h Cv=0,172	V	159±17	198±15	+39±22
	Id	0,95±0,10	1,18±0,08*	+0,23±0,13
	Z	-0,30±0,57	+1,04±0,50*	+1,35±0,77

## 7.3.

## Ефекти тижневого вживання біоактивної води Нафтуса на ліпідний спектр плазми

Variables	Statistic parameters	Baseline (20)	After drink course (20)	Change as direct differences (20)
Triacylglycerides Mean Norm=1,47 mM/L Cv=0,250	V Id Z	0,96±0,11 0,66±0,08*** -1,35±0,32***	1,16±0,11 0,80±0,07** -0,82±0,29**	+0,20±0,11 +0,13±0,07 +0,53±0,30
Cholesterol total Mean Norm=5,39 mM/L Cv=0,184	V Id Z	5,55±0,22 1,03±0,04 +0,15±0,20	5,23±0,20 0,97±0,03 -0,17±0,18	-0,32±0,10** -0,06±0,02** -0,31±0,10**
VLD LP Cholesterol Mean Norm=0,68 Cv=0,250	V Id Z	0,44±0,05 0,66±0,08*** -1,35±0,32***	0,53±0,05 0,80±0,07** -0,82±0,29**	+0,09±0,05 +0,13±0,07 +0,53±0,30
LD LP Cholesterol Mean Norm=3,35 mM/L Cv=0,184	V Id Z	3,62±0,22 1,08±0,06 +0,41±0,33	3,27±0,17 0,98±0,05 -0,13±0,29	-0,35±0,13* -0,10±0,04* -0,54±0,21*
HD LP Cholesterol Mean Norm=1,36 mM/L Cv=0,179	V Id Z	1,49±0,11 1,11±0,09 +0,61±0,49	1,43±0,08 1,06±0,06 +0,32±0,36	-0,06±0,06 -0,05±0,05 -0,29±0,25
Klimov's Atherogenicity Coefficient Mean Norm=3,03 Cv=0,184	V Id Z	3,08±0,33 1,04±0,11 +0,21±0,57	2,85±0,21 0,97±0,08 -0,15±0,46	-0,24±0,22 -0,07±0,07 -0,36±0,36

Рис. 7.1 ілюструє як кількісні, так і якісні ефекти курсового вживання БАВН. Як бачимо, міра зниження вмісту в плазмі триацилгліцеридів і екскреції з сечею натрію трансформується від помірної до незначної. Незначна редукція бікарбонату цілком нормалізується. Помірне зниження рівня в плазмі натрію трансформується у незначне підвищення. З іншого боку, помірно підвищена екскреція сечової кислоти цілком нормалізується. Такі бальнеоефекти ми трактуємо як фізіологічно сприятливі і саногенні. Зниження початково нормальних рівнів калію і холестерину, як загального, так і в складі ліпопротеїнів низької густини, відбулося в межах зони норми, а початково нормальний рівень фосфату лише незначно виходив за нижню межу норми. Такі бальнеоефекти ми вважаємо фізіологічно нейтральними. Натомість початково нормальна хлоридурія і помірна гіпохлоридемія трансформувались у помірно підвищені.



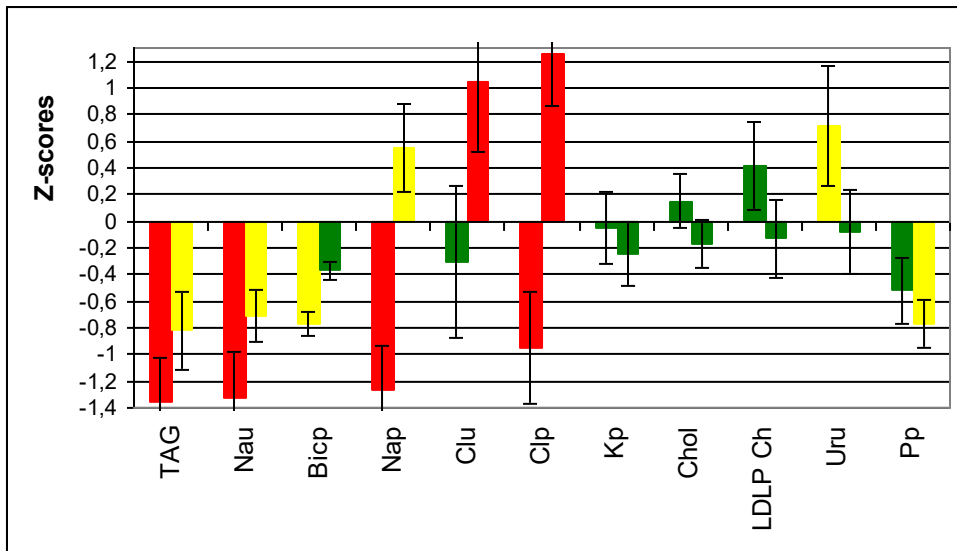


Рис. 7.1. Z-величини ( $M \pm m$ ) метаболічних показників до і після курсу пиття БАВН

Рис. 7.2 візуалізує бальнеоефекти, обчислені як прямі різниці між кінцевими і початковими Z-величинами показників.

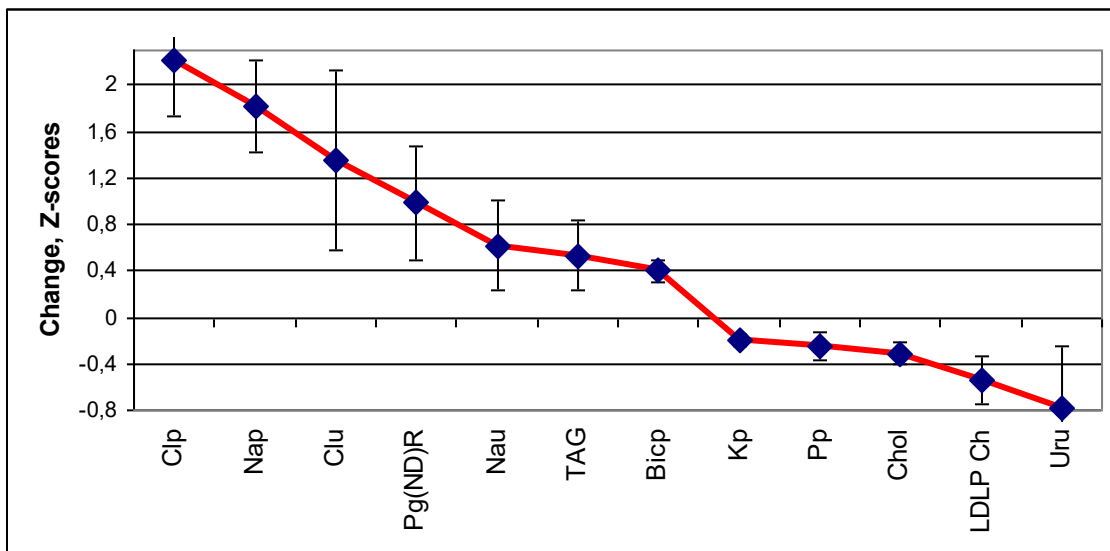


Рис. 7.2. Зміни як прямі різниці Z-величин ( $M \pm m$ ) метаболічних показників внаслідок курсу пиття БАВН

Видно, що вживання БАВН спричиняє найбільш виражений вплив на обмін хлориду, натрію і сечової кислоти. Попри лише тенденції до зниження концентрації в сечі сечової кислоти і підвищення концентрації

креатиніну і магнію, індекс літогенності сечі, обчислений за формулою:  $(Ur \cdot Ca / Cr \cdot Mg)^{0,25}$ , знижується від  $0,82 \pm 0,04$  до  $0,76 \pm 0,02$  (пряма різниця:  $-0,06 \pm 0,03^*$ ), тобто від 112% до 103% норми ( $0,73 \pm 0,04$ ).

Електропровідність шкіри виявилась значуще підвищеною в усіх реєстрованих точках акупунктури (табл. 7.4). Вживання БАВН спричиняє дальше зростання електропровідності лише в точках Pg (ND), які репрезентують нервову систему, при цьому значуще лише справа (рис. 7.2). Разом з тим, відбувається лівосторонній зсув індексу латералізації для точок MC (AVL), які репрезентують імунну систему (табл. 7.4).

Інший біофізичний параметр - електрокінетичний індекс буккального епітелію – теж значуще зростає (табл. 7.4). Таке зростання розцінюється як “омолодження” організму пересічно на  $1,4 \pm 0,3$  року.

Таблиця

7.4.

Ефекти тижневого вживання біоактивної води Нафтуса на електрошкірну провідність точок акупунктури і електрокінетичний індекс

Variables	Statistic parameters	Baseline (20)	After drink course (20)	Change as direct differences (20)
ESC AP Pg(ND) Right Mean Norm=58 units Cv=0,034	V	62,3±1,4	64,3±1,2	+2,0±1,0
	Id	1,07±0,02**	1,11±0,02***	+0,034±0,017
	Z	+2,18±0,73*	+3,17±0,63***	+0,99±0,49*
ESC AP Pg(ND) Left Mean Norm=58 units Cv=0,034	V	62,0±1,4	63,7±1,1	+1,7±0,9
	Id	1,07±0,02**	1,10±0,02	+0,03±0,02
	Z	+2,03±0,69*	+2,89±0,57	+0,86±0,44
ESC AP TR(X) Right Mean Norm=58 units Cv=0,034	V	63,2±1,3	63,2±1,1	0,0±0,9
	Id	1,09±0,02***	1,09±0,02***	0,00±0,02
	Z	+2,66±0,68**	+2,64±0,54***	-0,03±0,45
ESC AP TR(X) Left Mean Norm=58 units Cv=0,034	V	62,9±1,4	63,2±0,9	+0,3±0,9
	Id	1,08±0,02***	1,09±0,02***	+0,01±0,02
	Z	+2,48±0,71**	+2,64±0,47***	+0,15±0,44
ESC AP MC(AVL) Right Mean Norm=58 units Cv=0,034	V	63,4±1,4	63,0±1,0	-0,4±1,2
	Id	1,09±0,02***	1,09±0,02***	-0,01±0,02
	Z	+2,74±0,72**	+2,51±0,50***	-0,23±0,62
ESC AP MC(AVL) Left Mean Norm=58 units Cv=0,034	V	62,8±1,3	63,8±0,9	+1,0±0,8
	Id	1,08±0,02***	1,10±0,02***	+0,02±0,07
	Z	+2,43±0,65**	+2,92±0,46***	+0,48±0,43
ESC AP Pg(ND) LI, %	V	+0,5±0,8	+0,8±0,6	+0,3±1,1
ESC AP TR(X) LI, %	V	+0,6±0,6	-0,1±0,8	-0,7±1,1
ESC AP MC(AVL) LI, %	V	+0,8±0,5	-1,3±0,9	-2,13±0,98*
Electrokinetic Index, %	V	41,6±2,9	43,3±3,0	+1,7±0,3***

Примітка. Індекс латералізації обчислений за формулою:

$$LI = 200\% \cdot (\text{Right} - \text{Left}) / (\text{Right} + \text{Left})$$

З-поміж параметрів газорозрядної візуалізації (ГРВ) предметом аналізу були віртуальні чакри. Згідно з існуючими уявленнями, чакри є енергетичними центрами, пов'язаними з ендокринними залозами і нервовими сплетіннями, а також окремими органами [Пучко Л.Г., 2004]. Зокрема, перша чакра пов'язана з яєчками і сакральним сплетінням, друга – з яйниками, наднирниками і нирками, третя – з селезінкою, печінкою і сонячним сплетінням, четверта – з тимусом, серцем і кардіальним сплетінням, п'ята – з щитовидною і паращитовидною залозами, шоста – з гіпофізом і мозком, сьома – з епіфізом.

Ми виявили, що коефіцієнти канонічної кореляції з параметрами ГРВ становлять для: стрес-індексу Баєвського 0,80 ( $p < 10^{-5}$ ), LF/HF-індексу 0,76 ( $p < 10^{-4}$ ), тестостерону 0,81 ( $p < 10^{-5}$ ), кортизолу 0,66 ( $p < 10^{-4}$ ), кальцитоніну 0,61 ( $p < 10^{-3}$ ), трийодтироніну 0,60 ( $p = 0,007$ ), альдостерону 0,48 ( $p = 0,022$ ),. Отже, ГРВ об'єктивно відображує, принаймі, стан нейроендокринної регуляції.

У обстеженого контингенту виявлено надлишок енергії I, II, IV і V чакр в поєднанні з дефіцитом енергії VI чакри (табл. 7.5).

Таблиця

## 7.5.

Ефекти тижневого вживання біоактивної води Нафтуса на енергію віртуальних чакр

Variables	Baseline (20)	After drink course (20)	Change as direct differences (20)
<b>Chakra 1 Muladhara</b>	+0,17±0,07*	+0,06±0,07	-0,11±0,06
	+0,20±0,05***	+0,16±0,05**	-0,04±0,03
<b>Chakra 2 Svadhithana</b>	-0,05±0,06	-0,08±0,08	-0,03±0,08
	+0,08±0,04*	+0,10±0,05*	+0,03±0,05
<b>Chakra 3 Manipura</b>	-0,04±0,05	-0,13±0,09	-0,09±0,08
	+0,10±0,06	+0,05±0,06	-0,05±0,05
<b>Chakra 4 Anahata</b>	+0,25±0,06***	+0,24±0,05***	-0,02±0,05
	+0,35±0,05***	+0,37±0,05***	+0,03±0,05
<b>Chakra 5 Vishudha</b>	+0,03±0,06	-0,06±0,07	-0,09±0,06
	+0,11±0,05*	+0,11±0,07	0,00±0,05
<b>Chakra 6 Adjna</b>	-0,15±0,06*	-0,21±0,07**	-0,06±0,06
	-0,09±0,05	-0,09±0,07	-0,01±0,05
<b>Chakra 7 Sahasrara</b>	-0,08±0,05	-0,11±0,06	-0,03±0,05
	+0,01±0,04	+0,02±0,05	+0,01±0,04

Примітка. В кожному стовпці верхній рядок відображує показники, зареєстровані без фільтра, а нижній – з фільтром

Разом з тим, виявлено незначну асиметрію I, II і III чакр (табл. 7.6).

Таблиця

## 7.6.

Ефекти тижневого вживання біоактивної води Нафтуса на асиметрію віртуальних чакр

Variables	Baseline (20)	After drink course (20)	Change as direct differences (20)
<b>Chakra 1 Muladhara</b>	-0,09±0,06	0,00±0,04	+0,10±0,07
	-0,02±0,04	0,00±0,04	+0,02±0,04
<b>Chakra 2 Svadhithana</b>	+0,12±0,07	-0,01±0,07	-0,13±0,07
	0,01±0,06	-0,02±0,06	-0,03±0,06
<b>Chakra 3 Manipura</b>	+0,12±0,07	-0,04±0,07	-0,16±0,08*
	+0,03±0,05	-0,05±0,05	-0,08±0,05
<b>Chakra 4 Anahata</b>	+0,01±0,09	+0,05±0,05	+0,05±0,11
	-0,03±0,04	-0,04±0,07	-0,01±0,07
<b>Chakra 5 Vishudha</b>	+0,02±0,05	+0,03±0,05	+0,01±0,06
	+0,02±0,05	-0,02±0,09	-0,04±0,07
<b>Chakra 6 Adjna</b>	+0,04±0,05	+0,06±0,04	+0,02±0,05
	+0,04±0,05	-0,01±0,08	-0,04±0,06
<b>Chakra 7 Sahasrara</b>	+0,08±0,07	-0,05±0,06	-0,13±0,07
	0,00±0,05	+0,02±0,05	+0,01±0,06

Ці дані можна розцінювати як додатковий доказ дисфункції нейроендокринно-імунного комплексу.

Цифрові дані табл. 7.5 візуалізовані на рис. 7.3 і 7.4, які чітко демонструють початковий стан чакр і вплив на них вживання БАВН. Констатуємо нормалізацію надлишку енергії першої чакри.

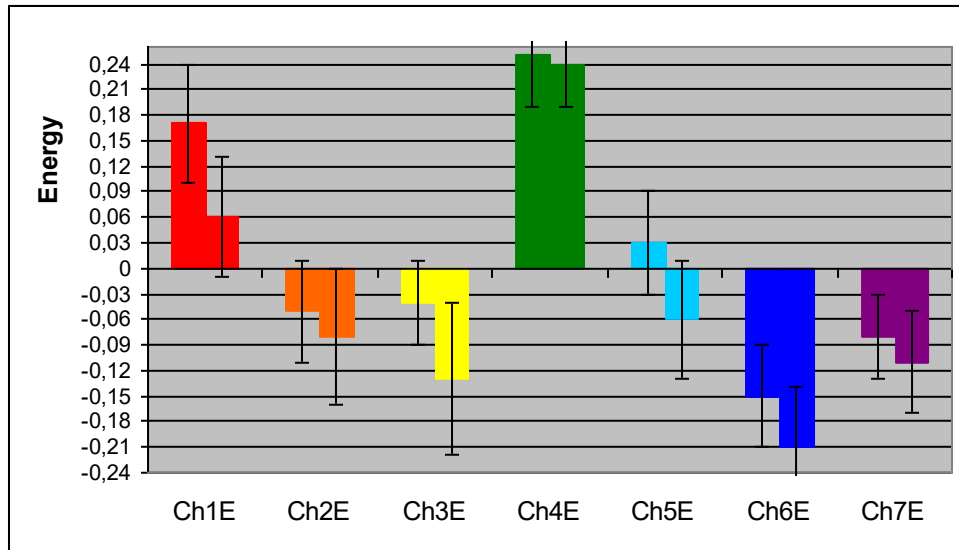


Рис. 7.3. Енергія віртуальних чакр до і після курсу пиття БАВН

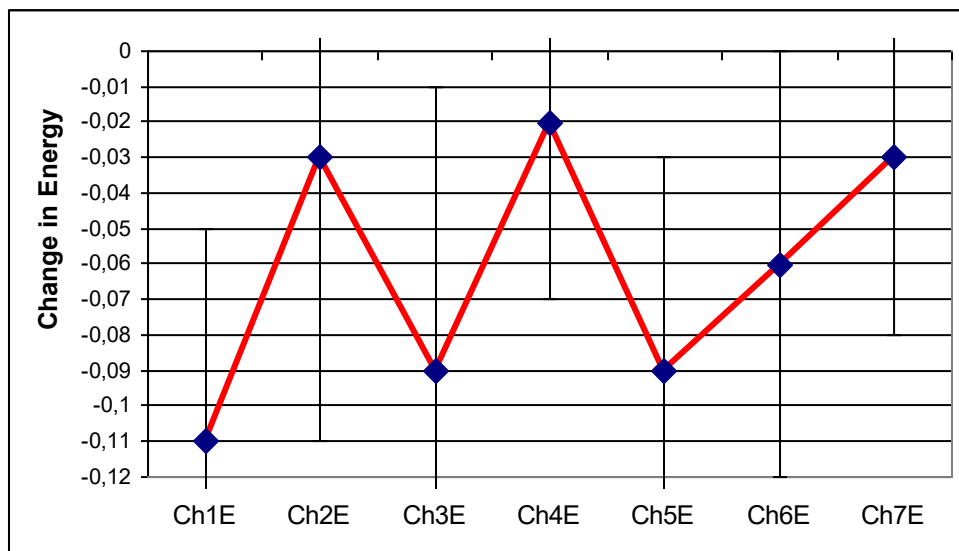


Рис. 7.4. Зміни (прямі різниці) енергії віртуальних чакр внаслідок курсу пиття БАВН

Іншими проявами впливу БАВН є вирівнювання лівосторонньої асиметрії першої чакри і правосторонньої асиметрії другої і третьої чакр (рис. 7.5 і 7.6).

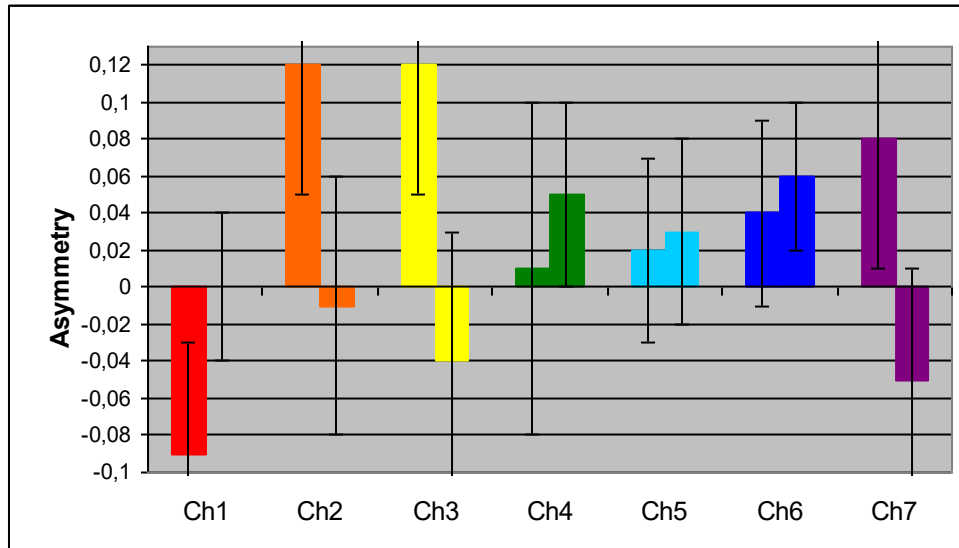


Рис. 7.5. Асиметрія віртуальних чакр, зареєстрованих без фільтра, до і після курсу пиття біоактивної води Нафтуса

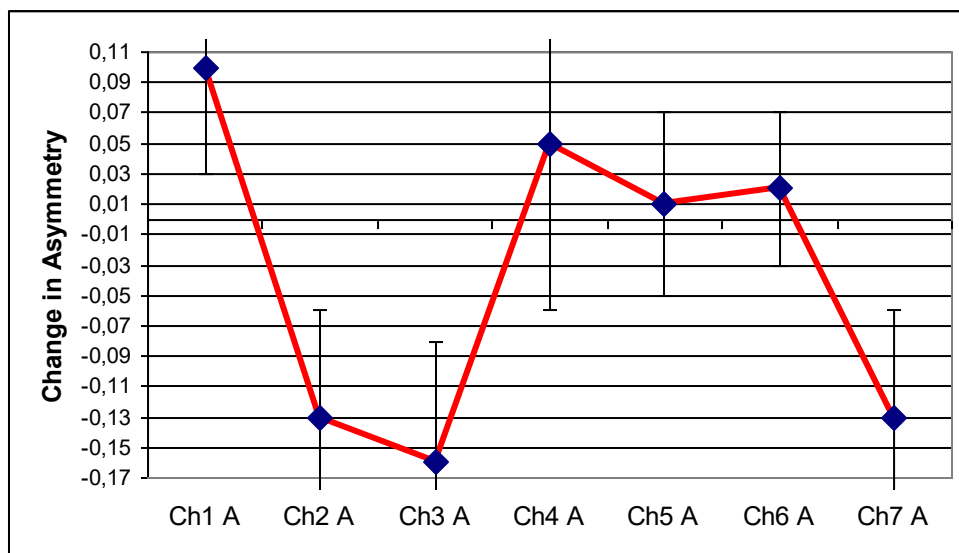


Рис. 7.6. Зміни (прямі різниці) асиметрії віртуальних чакр внаслідок курсу пиття БАВН

Пошук метаболічних і біофізичних показників, за сукупністю яких стан обстежених до і після вживання БАВН суттєво відрізняється, увінчався

включенням у дискримінантну модель лише 12, натомість інші 10 попри значущість змін виявились поза моделлю (табл. 7.7).

Таблиця

7.7.

Підсумок дискримінантного аналізу метаболічних і біофізичних показників

Step 12, N of vars in model: 12; Grouping: 2 grps

Wilks' Lambda: 0,253; approx.  $F_{(12)}=6,6$ ;  $p<10^{-4}$

Variables currently in the model	Wilks $\Lambda$	Part $\Lambda$	F-re-move	p	Tolerance	Before n=20	After n=20	Change
Chloride Plasma, mM/l	,404	,628	16,0	$10^{-3}$	,540	98,4 $\pm$ 1,4	105,6 $\pm$ 1,3	+7,2 $\pm$ 1,5
Chloride Excretion, mM/24h	,301	,843	5,03	,033	,268	159 $\pm$ 17	198 $\pm$ 15	+39 $\pm$ 22
GDV Shape Coeff. Right (filtr)	,311	,816	6,09	,020	,219	13,75 $\pm$ 0,3	14,27 $\pm$ 0,3	+0,52 $\pm$ 0,31
ESC PA Pg (ND) Right, units	,301	,843	5,03	,033	,644	62,3 $\pm$ 1,4	64,3 $\pm$ 1,2	+2,0 $\pm$ 1,0
Uric Acid Urine Conc., mM/l	,265	,958	1,18	,287	,289	2,99 $\pm$ 0,46	1,95 $\pm$ 0,11	-1,04 $\pm$ 0,43
Uric Acid Excretion, mM/24h	,321	,789	7,21	,012	,189	3,54 $\pm$ 0,34	2,94 $\pm$ 0,24	-0,60 $\pm$ 0,40
ESC PA MC (AVL) LI, %	,308	,822	5,83	,023	,844	+0,8 $\pm$ 0,5	-1,3 $\pm$ 0,9	-2,1 $\pm$ 1,0
GDV Chakra 3 Asymmetry	,298	,851	4,72	,038	,754	0,12 $\pm$ 0,07	-0,04 $\pm$ 0,07	-0,16 $\pm$ 0,08
GDV Chakra 2 Asymmetry	,319	,796	6,94	,014	,485	0,12 $\pm$ 0,07	-0,01 $\pm$ 0,07	-0,13 $\pm$ 0,07
GDV Chakra 1 Energy	,277	,914	2,53	,123	,181	0,17 $\pm$ 0,07	0,06 $\pm$ 0,07	-0,11 $\pm$ 0,06
LDLP Cholesterol, mM/l	,267	,949	1,45	,239	,639	3,62 $\pm$ 0,22	3,27 $\pm$ 0,17	-0,35 $\pm$ 0,13
Phosphate Plasma, mM/l	,263	,965	,99	,328	,480	1,10 $\pm$ 0,05	1,05 $\pm$ 0,04	-0,05 $\pm$ 0,02

Variables currently not in the model; Df for all F-tests: 1,26

	Wilks $\Lambda$	Part $\Lambda$	F to enter	p	Tolerance	Before n=20	After n=20	Change
Electrokinetic Index, %	,343	,972	,840	,37	,520	41,6 $\pm$ 2,9	43,3 $\pm$ 3,0	+1,7 $\pm$ 0,3
Bicarbonate Plasma, mM/l	,251	,990	,263	,61	,106	22,7 $\pm$ 0,4	24,5 $\pm$ 0,3	+1,8 $\pm$ 0,4
Sodium Plasma, mM/l	,245	,966	,872	,36	,510	139 $\pm$ 2	148 $\pm$ 2	+9 $\pm$ 2
Triacylglycerids Plasma, mM/l	,251	,991	,230	,64	,775	0,96 $\pm$ 0,11	1,16 $\pm$ 0,11	+0,20 $\pm$ 0,11
GDV Chakra 1 Asymmetry	,248	,978	,597	,45	,806	-0,09 $\pm$ 0,06	0,00 $\pm$ 0,04	+0,10 $\pm$ 0,07
GDV Chakra 7 Asymmetry	,251	,990	,253	,62	,152	0,08 $\pm$ 0,07	-0,05 $\pm$ 0,06	-0,13 $\pm$ 0,07
GDV Entropy Left Projection	,247	,976	,643	,43	,565	3,80 $\pm$ 0,04	3,73 $\pm$ 0,03	-0,07 $\pm$ 0,03
Cholesterol Plasma, mM/l	,253	,998	,049	,83	,111	5,55 $\pm$ 0,22	5,23 $\pm$ 0,20	-0,32 $\pm$ 0,10
Potassium Plasma, mM/l	,249	,982	,475	,50	,660	4,53 $\pm$ 0,13	4,43 $\pm$ 0,11	-0,09 $\pm$ 0,02
Phosphates Urina Conc., mM/l	,245	,968	,870	,36	,514	12,3 $\pm$ 1,4	10,8 $\pm$ 1,1	-1,5 $\pm$ 0,6

Розпізнавальна інформація сконденсована в канонічному корені, який, судячи за структурними коефіцієнтами (табл. 7.8), відображує оберненим чином хлоридемію і хлоридурію, а також коефіцієнт форми газорозрядного зображення у правій проекції і електропровідність характеризуючої нервову систему точки акупунктури справа, натомість прямо відображує концентрацію в сечі і добову екскрецію сечової кислоти, фосфатемію,

вміст холестерину в складі ліпопротеїнів низької густини, а також асиметрію третьої, другої і першої чакр та електропровідності точок акупунктури, які репрезентують імунну систему.

Таблиця

7.8.

Підсумки покрокового аналізу та коефіцієнти для дискримінантних змінних

Variables currently in the model	Parameters of Wilks' Statistics					Coefficients		
	F to enter	p-level	$\Lambda$	F-value	p-level	Structural	Standardized	Raw
Chloride Plasma, mM/l	14,8	,0004	,720	14,8	$10^{-3}$	-,36	-,961	-,163
Chloride Excretion, mM/24h	5,11	,0305	,405	8,08	$10^{-4}$	-,16	-,886	-,013
GDV Shape Coeff. Right (wf)	2,57	,1192	,308	7,48	$10^{-4}$	-,12	-1,060	-,782
ESC PA Pg (ND) Right, units	4,76	,0358	,557	9,53	$10^{-4}$	-,10	-,571	-,095
Uric Acid Urine Conc., mM/l	2,94	,0961	,335	7,71	$10^{-4}$	,21	-,440	-,293
ESC PA MC (AVL) LI, %	5,19	,0286	,631	10,8	$10^{-3}$	,20	,531	,164
GDV Chakra 3 Asymmetry	3,37	,0757	,366	7,91	$10^{-4}$	,15	,514	1,655
Uric Acid Excretion, mM/24h	2,53	,1206	,468	7,74	$10^{-4}$	,14	1,221	,929
LDLP Cholesterol, mM/l	1,45	,2397	,253	6,63	$10^{-4}$	,12	,326	,364
GDV Chakra 2 Asymmetry	3,83	,0585	,503	8,66	$10^{-4}$	,12	,751	2,384
GDV Chakra 1 Energy	1,62	,2132	,267	6,99	$10^{-4}$	,10	-,795	-2,546
Phosphate Plasma, mM/l	2,64	,1153	,283	7,37	$10^{-4}$	,08	,315	1,628
<b>Canonical <math>r^*=0,864</math>; Wilks' <math>\Lambda=0,253</math>; <math>\chi^2_{(12)}=44</math>; <math>p&lt;10^{-4}</math></b>						<b>Constant</b>	30,67	

Обчислення індивідуальних величин кореня за дискримінантними змінними і їх нестандартизованими коефіцієнтами і константою, приведеними в табл. 7.8, дає змогу візуалізувати стан характеристичних метаболічних і біофізичних показників кожного волонтера до і після вживання БАВН (рис. 7.7).



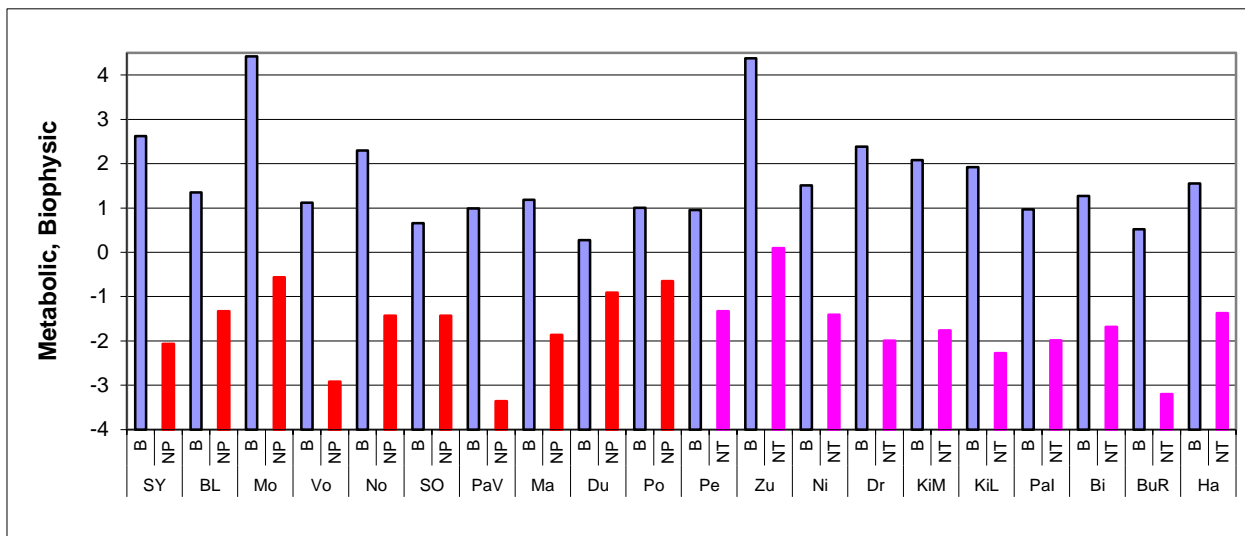


Рис. 7.7. Індивідуальні величини канонічного дискримінантного кореня, що містить інформацію про метаболічні і біофізичні показники, до (B) і після курсу пиття БАВН родoviща **Помярки** (NP) і **Трускавець** (NT). Внизу приведені ініціали волонтерів

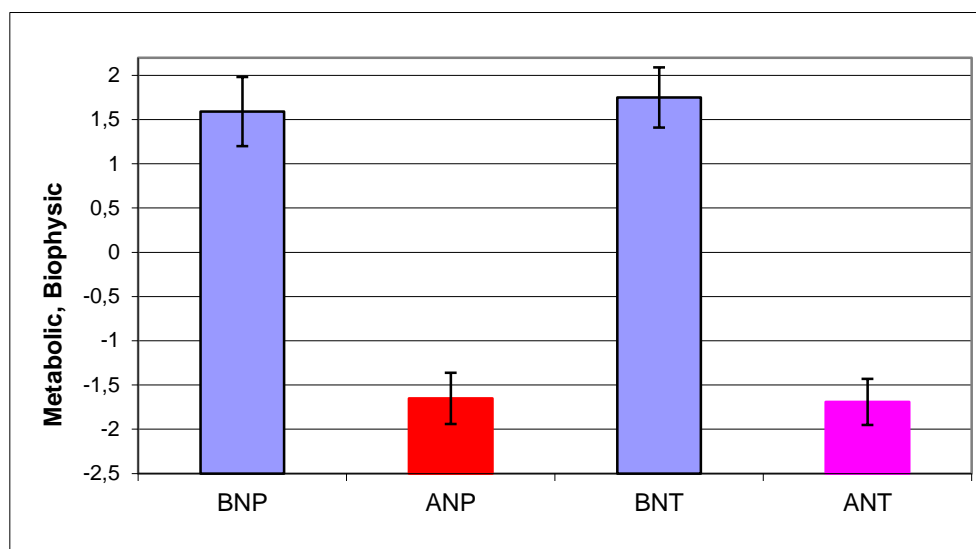


Рис. 7.8. Середні величини ( $M \pm SE$ ) матаболічно-біофізичного кореня до (B) і після (A) курсу пиття біоактивної води Нафтуса родoviщ **Помярки** (NP) і **Трускавець** (NT)

Чітко видно односкеровані зміни стану у всіх волонтерів, різна вираженість яких залежить від індивідуальної реактивності на біоактивну воду Нафтуса, але не від її родoviща. Візуальне враження підтверджується обчисленням середніх величин коренів (рис. 7.8).

Відібрані розпізнавальні показники дозволяють шляхом обчислення класифікаційних функцій за її коефіцієнтами і константами (табл. 7.9) та індивідуальними величинами ретроспективно розпізнати волонтерів в їх початковому стані безпомилково, а після курсу пиття БАВН з точністю 95% (одна помилка на 20 осіб).

*Таблиця*

7.9.

Коефіцієнти і константи для класифікаційних функцій

Variables currently in the model	Before	After
Chloride Plasma, mM/l	8,257	8,802
ESC PA MC (AVL) LI, %	-2,208	-2,755
ESC PA Pg (ND) Right, units	3,754	4,072
GDV Chakra 2 Asymmetry	-102,2	-110,2
Uric Acid Excretion, mM/24h	-2,755	-5,864
Chloride Excretion, mM/24h	,135	,178
GDV Chakra 3 Asymmetry	-13,04	-18,58
Uric Acid Urine Conc., mM/l	2,869	3,848
GDV Shape Coeff. Right (wf)	50,39	53,01
Phosphate Plasma, mM/l	-21,40	-26,84
GDV Chakra 1 Energy	213,8	222,3
LDLP Cholesterol, mM/l	-7,025	-8,243
<b>Constant</b>	-866,1	-968,7
<b>Squared Mahalanobis Distance:</b> 11,8 (F=6,7; p<10 <sup>-4</sup> )		

## Резюме

Тижневе вживання Нафтусі підвищує в межах норми рівень в плазмі хлориду і натрію і нормалізує знижений рівень бікарбонату та знижує в межах норми рівні калію і фосфату. Екскреція з сечею хлориду і натрію зростає, а сечової кислоти – знижується, при цьому знижується і її концентрація, як і концентрація фосфатів. Початково підвищений індекс літогенності сечі нормалізується, знижуючись від 112% норми до 103% норми. Початково знижений рівень триацилгліцеридів підвищується від 66% норми до 80 % норми, натомість знижується в межах норми рівень холестерину в складі ліпопротеїнів низької густини.

З-поміж біофізичних параметрів виявлено підвищення в межах норми електропровідності точки акупунктури Pg (ND) справа, котра репрезентує

нервову систему, а також зміщення вліво співвідношення між електропровідністю точок акупунктури МС (AVL), котрі репрезентують імунну систему.

Вперше виявлено зміни параметрів газорозрядної візуалізації: усунення асиметрії віртуальних чакр (першої, другої і третьої) і зменшення надлишкової енергії першої чакри.

Суттєвих відмінностей між ефектами Нафтусі обох родовищ в цілому не виявлено.

## РОЗДІЛ 8

### ТЕРМІНОВІ ЕФЕКТИ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ НА НЕЙРО-ЕДОКРИННО-ІМУННИЙ КОМПЛЕКС У ОСІБ З ЙОГО ДИСФУНКЦІЄЮ

Другий обстежений контингент із 15 чоловіків, за котрими проведено 54 спостереження, теж характеризувався дисфункцією нейро-ендокринно-імунного комплексу. Зокрема, у них констатовано високу частість дизгармонійних (преморбідних) загальних адаптаційних реакцій (53,7%) і дистресу (11,1%), зниження лейкоцитарного індексу адаптації Поповича І.Л., рівня в плазмі трийодтироніну, завершеності фагоцитозу, вмісту в крові “активних”, теофілінчутливих і  $CD4^+$  Т-лімфоцитів та  $CD16^+$  НК-лімфоцитів, а також ІgА в поєднанні з підвищенням лейкоцитарного індексу напруження Поповича І.Л., індексу симпато-вагального балансу LF/HF, стрес-індексу і показника активності регуляторних систем (ПАРС) Баєвського Р.М., мінералокортикоїдної активності, рівня в крові кортизолу,  $CD8^+$  Т-лімфоцитів і ІgМ (табл. 8.1-8.5).

Через 1,5 год після вживання вод, взятих в якості контролю (дистильованої, колодязної і водопровідної фільтрованої), виявлено дальше зниження знижених рівнів трийодтироніну і ВРС-маркерів вагального тону (RMSSD,  $pNN_{50}$ , HF) в поєднанні з дальшим підвищенням підвищених рівнів ВРС-маркерів симпатичного тону (Heart Rate, LFnu) та індексів стресу, LF/HF і ПАРС (табл. 8.2 і 8.3).

Малоймовірно, що виявлені зміни в контролі викликані прісними водами, тому можна припустити, що вони є проявом тренду біоритмів автономної нервової системи і трийодтироніну. Зниження індексу кілінгу (табл. 8.4) можна пояснити його зв'язками з LF/HF ( $r=-0,43$ ) і ПАРС ( $r=-0,39$ ).

Не виявлено термінових змін жодного з-поміж зареєстрованих показників імунітету. Однак вживання БАВН відвертає або зменшує зумовлені біоритмами тренди T<sub>3</sub>, LF/HF, ПАРС, а також завершеності фагоцитозу і бактерицидності нейтрофілів (табл. 8.4 і 8.5).

Таблиця

8.1.

Порівняльні характеристики параметрів лейкоцитограми і лейкоцитарних індексів загальних адаптаційних реакцій

Variables	Ranges of Variables	Ranges of Frequently, %		
		Basal level (n=54)	After Control Waters (n=15)	After BAW Naftussya (n=39)
Lymphocytes, %	21÷44	88,9	86,7	94,9
	<21	11,1	13,3	5,1
	>44	0	0	0
Monocytes, %	4÷7	35,2	33,3	43,6
	≤4	5,6	0	2,6
	≥7	59,2	66,7	53,8
Eosinophiles, %	1÷6	94,4	100	97,4
	≤1	0	0	0
	≥6	5,6	0	2,6
Stub Neutrophiles, %	1÷6	81,4	93,3	89,8
	≤1	9,3	0	5,1
	≥6	9,3	6,7	5,1
Leukocytes, 10 <sup>9</sup> /L	4÷8	81,4	93,3	82,1
	≤4	5,6	0	0
	≥8	13,0	6,7	17,9
		<b>General Adaptation Reactions Frequently</b>		
<b>Harmonious, %</b>		35,2	33,3	43,6
<b>Disharmonious, %</b>		53,7	53,4	53,8
<b>Distress, %</b>		11,1	13,3	2,6
Norm		<b>General Adaptation Reactions Indexes</b>		
Popovych's Strain Index	0,07±0,01	0,35±0,07 <sup>n</sup>	0,19±0,03 <sup>nb</sup>	0,27±0,07 <sup>n</sup>
Popovych's Adaptation Index	1,46÷1,95	1,03±0,08 <sup>n</sup>	1,01±0,18 <sup>n</sup>	1,19±0,09 <sup>n</sup>

Примітка. Значущі відмінності від норми позначені як<sup>n</sup>, від базального рівня як<sup>b</sup>, від контролю як<sup>c</sup>.

## 8.2.

## Порівняльні характеристики головних гормональних і вегетативних маркерів загальних адаптаційних реакцій

Variables	Normal level (n=30)	Basal level (n=54)	After Control Waters (n=15)	After BAW Naftussya (n=39)
Cortisol, nM/L	405±23	542±40 <sup>n</sup>	509±61 <sup>n</sup>	469±52
(Na/K) <sup>0.5</sup> as MC Activity, units	5,58±0,04	6,56±0,04 <sup>n</sup>	6,59±0,05 <sup>n</sup>	6,53±0,03 <sup>n</sup>
Triiodothyronine, nM/L	2,20±0,09	1,87±0,03 <sup>n</sup>	1,75±0,03 <sup>nb</sup>	1,91±0,03 <sup>nc</sup>
Testosterone, nM/L	25,2±1,2	26,5±1,1	25,1±2,4	25,2±1,5
Bayevskiy's Stress Index, units	129±2	206±20 <sup>n</sup>	265±45 <sup>n</sup>	240±24 <sup>n</sup>
Bayevskiy's ARS Index, units	0÷3	3,5±0,4 <sup>n</sup>	4,6±0,8 <sup>n</sup>	4,2±0,4 <sup>n</sup>
LF/HF as Sympatho-Vagal Balance	2,8±0,2	4,1±0,4 <sup>n</sup>	5,7±0,7 <sup>nb</sup>	4,4±0,6 <sup>n</sup>

Таблиця

## 8.3.

## Порівняльні характеристики показників варіабельності ритму серця

Variables	Normatives (n=54)	Basal level (n=54)	After Control Waters (n=15)	After BAW Naftussya (n=39)
Heart Rate, beats/min	69,3±1,0	76,1±1,8 <sup>n</sup>	85,4±3,0 <sup>nb</sup>	77,1±2,1 <sup>nc</sup>
Moda, msec	864±3	790±20 <sup>n</sup>	699±26 <sup>nb</sup>	778±24 <sup>nc</sup>
Amplitude of Moda, %	38±1	51±3 <sup>n</sup>	52±3 <sup>n</sup>	54±3 <sup>n</sup>
Variational Sweep, msec	170±9	198±9 <sup>n</sup>	178±16 <sup>n</sup>	183±12 <sup>n</sup>
SDNN, msec	57±1	41±2 <sup>n</sup>	33±4 <sup>n</sup>	39±3 <sup>n</sup>
RMSSD, msec	32±1	25±2 <sup>n</sup>	17±2 <sup>nb</sup>	24±2 <sup>nc</sup>
pNN <sub>50</sub> , %	10,6±0,6	6,7±1,7 <sup>n</sup>	2,0±0,6 <sup>nb</sup>	6,0±2,0 <sup>n</sup>
HF, msec <sup>2</sup>	413±19	329±84	114±20 <sup>nb</sup>	313±93 <sup>c</sup>
LF, msec <sup>2</sup>	741±36	722±78	659±136	643±94
VLF, msec <sup>2</sup>	1495±37	742±91 <sup>n</sup>	483±86 <sup>nb</sup>	710±172 <sup>n</sup>
ULF, msec <sup>2</sup>	100±10	132±24	126±30	94±33
LFnu, %	64±2	72±2 <sup>n</sup>	82±2 <sup>nb</sup>	72±3 <sup>nc</sup>
Centralization Index, units	5,3±0,4	9,2±0,9 <sup>n</sup>	10,9±1,3 <sup>n</sup>	9,8±1,5 <sup>n</sup>

## 8.4.

## Порівняльні характеристики показників фагоцитозу

Variables	Normal level (n=30)	Basal level (n=54)	After Control Waters (n=15)	After BAW Naftussya (n=39)
Total Leukocytes, 10 <sup>9</sup> /L	5,78±0,33	6,22±0,21	6,19±0,31	6,57±0,29
Neutrophiles, %	56,5±1,8	59,2±0,9	58,0±1,7	58,7±1,1
Phagocytose Index, %	80,0±0,5	86,8±0,2 <sup>n</sup>	86,4±0,4 <sup>n</sup>	86,7±0,3 <sup>n</sup>
Microbial Count, Micr./Phag.	14,4±0,8	14,3±0,4	14,3±0,8	14,2±0,5
Killing Index, %	40±2	35±2	26±3 <sup>nb</sup>	36±2 <sup>c</sup>
Bactericidity, 10 <sup>9</sup> Microbes/L	15,0±0,9	15,4±0,9	11,1±1,3 <sup>nb</sup>	16,3±1,2 <sup>c</sup>

## 8.5.

## Порівняльні характеристики показників імунітету

Variables	Normal level (n=30)	Basal level (n=54)	After Control Waters (n=15)	After BAW Naftussya (n=39)
Total Lymphocytes, 10 <sup>9</sup> /L	1,96±0,04	2,26±0,07 <sup>n</sup>	2,09±0,09	2,32±0,07 <sup>n</sup>
“Active” T-Lymphocytes, %	29,6±0,8	26,1±0,5 <sup>n</sup>	25,1±0,9 <sup>n</sup>	25,8±0,6 <sup>n</sup>
Theophilline resistance T-Lymph., %	33,2±1,2	22,8±0,9 <sup>n</sup>	22,1±1,4 <sup>n</sup>	23,8±1,0 <sup>n</sup>
Theophilline sensitive T-Lymph., %	20,9±0,4	19,0±0,8	18,9±1,4	18,3±1,1 <sup>n</sup>
CD4 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> T-Lymphocytes, %	29,1±1,0	24,1±0,5 <sup>n</sup>	22,8±0,9 <sup>n</sup>	23,9±0,6 <sup>n</sup>
CD8 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> T-Lymphocytes, %	24,8±0,5	27,3±0,4 <sup>n</sup>	27,6±0,7 <sup>n</sup>	27,2±0,7 <sup>n</sup>
CD16 <sup>+</sup> NK-Lymphocytes, %	16,4±0,8	11,5±0,4 <sup>n</sup>	12,8±0,9 <sup>n</sup>	11,3±0,5 <sup>n</sup>
CD19 <sup>+</sup> B-Lymphocytes, %	21,7±0,8	22,0±0,6	21,9±0,7	20,9±0,9
IgM, g/L	1,15±0,05	1,43±0,07 <sup>n</sup>	1,32±0,13	1,57±0,08 <sup>n</sup>
IgG, g/L	11,5±0,4	13,0±0,9	10,1±1,4	13,0±1,1
IgA, g/L	1,90±0,06	1,31±0,04 <sup>n</sup>	1,26±0,07 <sup>n</sup>	1,37±0,10 <sup>n</sup>
Circulating Immune Complexes, un.	54±5	52±10	40±5	41±6

Складається враження, що БАВН per se здатна активувати вивільнення трийодтироніну і бактерицидність нейтрофілів, а також підвищувати вагальний і знижувати симпатичний тонуси.

Позаяк кількість зареєстрованих параметрів ЕЕГ становить 164, ми обмежилися розглядом лише тих з-поміж них, які відрізняються в базальному періоді і після вживання тестованих вод.

Методом дискримінантного аналізу виявлено 38 показників (ПАРС Баевского, індекс напруження лейкоцитограми Поповича, LF/HF, індекс клінгу нейтрофілів, рівень В-лімфоцитів і ІgМ, а також 32 показники ЕЕГ) специфічних для базального рівня і після вживання контрольних вод і вод типу Нафтуса (табл. 8.6).

*Таблиця*

8.6.

#### Підсумок дискримінантного аналізу

Step 38, N of variables s in model: 38; Grouping: 3 groups  
Wilks' Lambda: 0,168; approx.  $F_{(76)}=2,58$ ;  $p<10^{-6}$

Variables currently in model	Parameters of Wilks' Statistics					Standardized Coefficients		Raw Coefficients	
	F to enter	p-level	$\Lambda$	F-value	p-level	Root 1	Root 2	Root 1	Root 2
PSD F3- $\alpha$ , %	7,2	,001	,879	7,21	,001	-,009	-1,585	-,001	-,095
PSD P4- $\alpha$ , %	4,2	,018	,814	5,64	$10^{-3}$	1,534	-,284	,079	-,015
<b>CD19 B-Lymphocytes, %</b>	3,3	,039	,764	4,94	$10^{-4}$	-,496	,223	-,104	,047
PSD P3- $\delta$ , $\mu V^2/Hz$	3,4	,037	,717	4,62	$10^{-4}$	-1,774	,0004	-,021	$2 \cdot 10^{-6}$
Frequency of $\delta$ -Rhythm, Hz	3,0	,054	,676	4,36	$10^{-4}$	,808	,064	2,737	,216
PSD T3- $\theta$ , $\mu V^2/Hz$	2,5	,083	,644	4,11	$10^{-5}$	,128	-,232	,007	-,012
PSD T5- $\theta$ , %	2,6	,078	,611	3,95	$10^{-5}$	-,550	-,335	-,108	-,066
PSD C3- $\alpha$ , %	3,3	,041	,573	3,94	$10^{-5}$	-1,130	1,452	-,070	,090
PSD F3- $\theta$ , %	2,1	,128	,549	3,77	$10^{-5}$	-,712	,962	-,145	,196



PSD O2- $\alpha$ , $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$	2,2	,115	,525	3,65	$10^{-5}$	,853	,174	,0014	,0003
PSD Fp1- $\alpha$ , %	2,2	,118	,502	3,56	$10^{-5}$	-1,148	,527	-,061	,028
PSD F7- $\theta$ , %	2,1	,128	,480	3,47	$10^{-5}$	,795	-,285	,178	-,064
<b>Bayevskiy's ARS Index</b>	2,0	,140	,460	3,39	$10^{-5}$	-,105	-1,269	-,037	-,446
<b>LF/HF Ratio HRV</b>	1,8	,165	,443	3,31	$10^{-5}$	,459	-,631	,138	-,189
<b>Popovych's Strain Index</b>	1,9	,157	,425	3,24	$10^{-5}$	,525	,592	1,107	1,248
PSD O2- $\theta$ , $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$	1,8	,175	,409	3,17	$10^{-5}$	-,230	-,625	-,008	-,022
PSD P4- $\delta$ , $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$	1,8	,176	,393	3,11	$10^{-5}$	1,396	,763	,020	,011
Deviation of $\beta$ -Rhythm, Hz	2,1	,123	,375	3,10	$10^{-6}$	,274	-,254	,360	-,333
PSD P4- $\beta$ , $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$	1,7	,180	,360	3,05	$10^{-6}$	,812	-,349	,015	-,006
PSD P3- $\theta$ , %	2,4	,099	,341	3,06	$10^{-6}$	,914	1,007	,208	,229
<b>Killing Ind. of Neutroph., %</b>	1,9	,159	,327	3,03	$10^{-6}$	,552	,233	,042	,018
PSD T5- $\theta$ , $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$	2,0	,143	,312	3,02	$10^{-6}$	,625	,218	,032	,011
PSD T6- $\alpha$ , %	1,8	,165	,299	2,99	$10^{-6}$	,878	1,579	,047	,085
PSD F8- $\theta$ , $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$	2,1	,129	,284	2,99	$10^{-6}$	,165	,590	,013	,045
PSD T6- $\alpha$ , $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$	1,4	,247	,275	2,94	$10^{-6}$	-,817	-,410	-,009	-,004
PSD Fp1- $\theta$ , $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$	1,5	,230	,265	2,90	$10^{-6}$	-1,069	-,601	-,030	-,017
PSD T4- $\alpha$ , $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$	1,6	,210	,255	2,87	$10^{-6}$	-1,036	,892	-,012	,010
PSD O2- $\theta$ , %	1,5	,235	,245	2,84	$10^{-6}$	-,413	-,278	-,124	-,083
PSD Fp1- $\alpha$ , $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$	1,7	,184	,235	2,83	$10^{-6}$	,247	1,836	,002	,016
PSD Fp2- $\theta$ , %	1,5	,227	,226	2,80	$10^{-6}$	,132	-,708	,031	-,169
PSD F4- $\beta$ , %	1,5	,238	,217	2,77	$10^{-6}$	-,140	,744	-,009	,048
Frequency of $\theta$ -Rhythm, Hz	1,8	,176	,207	2,77	$10^{-6}$	,343	-,223	,278	-,180
PSD C4- $\alpha$ , $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$	1,3	,289	,200	2,73	$10^{-6}$	-,406	-2,186	-,003	-,016
PSD O1- $\theta$ , $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$	1,6	,201	,192	2,72	$10^{-6}$	,439	,782	,014	,024
<b>IgM of Serum, g/L</b>	1,3	,273	,185	2,69	$10^{-6}$	,302	-,504	,625	-1,043
Deviation of $\delta$ -Rhythm, Hz	1,0	,366	,180	2,65	$10^{-6}$	-,208	,298	-,665	,955
PSD P4- $\alpha$ , $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$	1,2	,305	,173	2,61	$10^{-5}$	,138	-1,731	,0005	-,0065
PSD Fp2- $\theta$ , $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$	1,2	,320	,168	2,58	$10^{-5}$	,750	-,029	,017	-,0006
<b>Chi-Square Tests with Successive Roots Removed</b>						<b>Constants</b>		-6,65	-1,76
Eigen-	Canoni-	Wilks'	$\chi^2$	df	p-le-	<b>Discriminant Properties, %</b>		62,6	37,4

value	cal R	$\Lambda$			vel	<b>Squared Mahalanobis Distances</b>		
1,84	0,805	0,168	154	76	$10^{-6}$	<b>B-W: 14,2 (F=2,7; p&lt;10<sup>-3</sup>)</b>		
1,10	0,724	0,476	64	37	,004	<b>B-N: 5,7 (F=2,2; p=0,003)</b>		
						<b>N-W: 18,3 (F=3,2; p&lt;10<sup>-4</sup>)</b>		

Розпізнавальні показники розділено на 6 кластерів з наступним об'єднанням у 4 кластери. З метою інтегральної оцінки всіх показників вони були трансформовані у одиниці Евкліда (d) за формулою:

$$d = (\text{Постпрандіальний рівень/Базальний рівень} - 1) / \text{Коефіцієнт варіації}.$$

Перший кластер відображує спричинену водою Нафтуса **реверсію** або **редукцію вираженого** активуючого тренду, що має місце в спостереженнях з вживанням контрольних вод для 12 показників ЕЕГ (табл. 8.7).

*Таблиця*

8.7.

Спричинена БАВН реверсія або редукція вираженого активаційного тренду

Variables currently in model	Means and Standard Errors			Parameters of Wilks' Statistics				
	Basal level (n=54)	After Control Waters (n=15)	After BAW Naftussya (n=39)	Wilks' $\Lambda$	Partial $\Lambda$	F-remove (2,7)	p-level	Tolerance
PSD F3- $\alpha$ , % Cv=0,478	36±2 0	49±4 +0,76	30±3 -0,35	,175	,958	1,5	,234	,032
PSD C3- $\alpha$ , % Cv=0,469	35±2 0	49±4 +0,85	31±2 -0,24	,179	,935	2,3	,103	,033
PSD Fp1- $\alpha$ , % Cv=0,479	38±2 0	49±5 +0,60	30±3 -0,44	,182	,924	2,8	,067	,076
PSD T4- $\alpha$ , $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$ Cv=0,937	96±12 0	150±33 +0,60	81±11 -0,17	,175	,957	1,5	,225	,039
PSD C4- $\alpha$ , $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$ Cv=0,922	138±17 0	222±49 +0,66	131±19 -0,06	,179	,935	2,4	,102	,025
PSD T6- $\alpha$ , %	34±2	39±5	28±3	,194	,864	5,3	,007	,075

Cv=0,553	0	+0,27	-0,32					
PSD Fp1- $\alpha$ , $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$	113 $\pm$ 16	160 $\pm$ 36	94 $\pm$ 17	,185	,905	3,6	,033	,053
Cv=1,057	0	+0,39	-0,16					
PSD P4- $\alpha$ , $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$	220 $\pm$ 34	339 $\pm$ 94	203 $\pm$ 38	,174	,966	1,2	,312	,021
Cv=1,142	0	+0,47	-0,07					
PSD T6- $\alpha$ , $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$	79 $\pm$ 11	124 $\pm$ 31	77 $\pm$ 16	,177	,945	2,0	,148	,105
Cv=1,006	0	+0,57	-0,03					
PSD P4- $\alpha$ , %	42 $\pm$ 3	49 $\pm$ 5	40 $\pm$ 3	,184	,911	3,3	,043	,057
Cv=0,468	0	+0,36	-0,10					
PSD O2- $\alpha$ , $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$	392 $\pm$ 72	640 $\pm$ 200	386 $\pm$ 104	,174	,962	1,3	,267	,078
Cv=1,353	0	+0,47	-0,01					
Frequency of $\theta$ -Rhythm, Hz	6,4 $\pm$ 0,2	7,0 $\pm$ 0,2	6,3 $\pm$ 0,2	,176	,954	1,6	,203	,448
Cv=0,197	0	+0,48	-0,08					
<b>Change relative to Basal Level (n=12)</b>	0	+0,54 $\pm$ 0,05	-0,17 $\pm$ 0,04					
<b>Change relative to Control Waters (n=12)</b>		0	-0,71 $\pm$ 0,07					

Натомість другий кластер відображує **редукцію помірною активуючого тренду** інших 3 показників ЕЕГ, а також LF/HF-індексу і В-лімфоцитів (табл. 8.8). При цьому виявлено помірну кореляцію між вмістом В-лімфоцитів і PSD  $\alpha$ -( $r=-0,52 \div -0,28$ ) і  $\delta$ -( $r=-0,38$ ) ритмів.

*Таблиця*

8.8.

Спричинена БАВН редукція помірною активаційного тренду

Variables currently in model	Means and Standard Errors			Parameters of Wilks' Statistics				
	Basal level (n=54)	After Control Waters (n=15)	After BAW Naftussya (n=39)	Wilks' $\Lambda$	Partial $\Lambda$	F-remove (2,7)	p-level	Tolerance
PSD P3- $\delta$ , $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$	81 $\pm$ 12	114 $\pm$ 31	72 $\pm$ 10	,215	,781	9,5	,000	,107
Cv=1,090	0	+0,37	-0,10					
PSD P4- $\delta$ , $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$	72 $\pm$ 10	82 $\pm$ 18	68 $\pm$ 9	,194	,863	5,4	,007	,087
Cv=1,012	0	+0,14	-0,05					

Deviation of $\delta$ -Rhythm, Hz Cv=0,409	0,74±0,04 0	0,77±0,08 +0,10	0,73±0,05 -0,03	,175	,959	1,5	,241	,550
LF/HF Ratio HRV Cv=0,776	4,1±0,4 0	5,7±0,7 +0,50	4,4±0,6 +0,09	,188	,894	4,0	,022	,308
CD19 B-Lymphocytes, % Cv=0,209	22,0±0,6 0	21,9±0,7 -0,02	20,9±0,9 -0,24	,179	,939	2,2	,118	,328
<b>Change relative to Basal Level (n=5)</b>	0	+0,22 ±0,09	-0,07 ±0,05					
<b>Change relative to Control Waters (n=5)</b>		0	-0,28 ±0,07					

Алгебраїчна сума змін параметрів після вживання БАВН і контрольних вод відображує ефект БАВН per se. Інтегральні бальнеоефекти на параметри обох кластерів візуалізовані на рис. 8.1.

Спричинені БАВН інтегральні зміни 17 параметрів відносно базального рівня становлять  $-0,14 \pm 0,03$  EU, а з огляду на активуючий тренд ( $+0,45 \pm 0,06$  EU) бальнеоефект виявляється значно інгібаторним ( $-0,58 \pm 0,07$  EU).

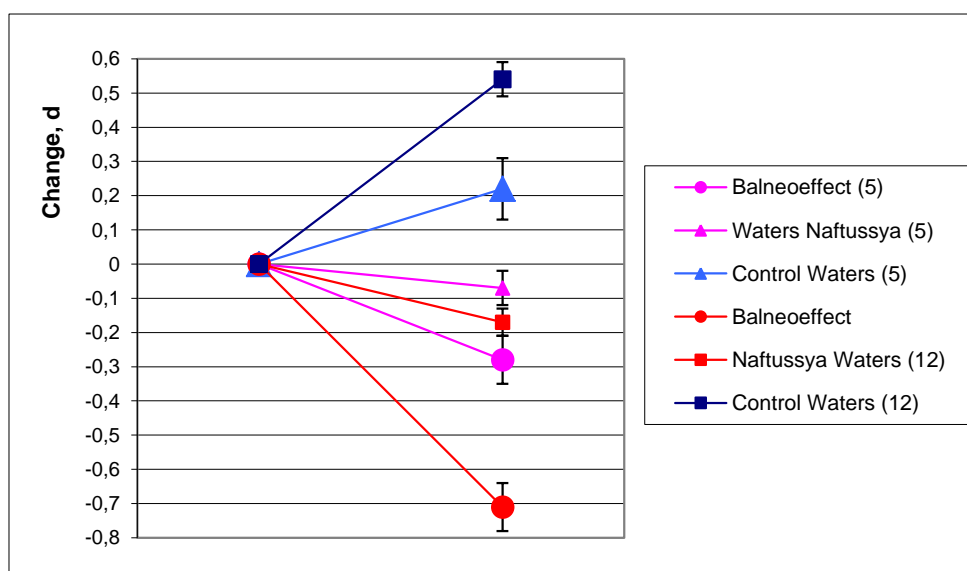


Рис. 8.1. Реверсія або редуція активаційних трендів після вживання БАВН

Третій кластер відображує спричинену БАВН **реверсію інгібуючого** тренду 4 параметрів і **ініціацію активації** 3 параметрів  $\theta$ -ритму (табл. 8.9).

8.9.

Спричинена БАВН ініціація активації параметрів  $\theta$ -ритму

Variables currently in model	Means and Standard Errors			Parameters of Wilks' Statistics				
	Basal level (n=54)	After Control Waters (n=15)	After BAW Naftussya (n=39)	Wilks' $\Lambda$	Partial $\Lambda$	F-remove (2,7)	p-level	Tolerance
PSD Fp1- $\theta$ , $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$ Cv=0,764	22 $\pm$ 2 0	18 $\pm$ 3 -0,24	36 $\pm$ 9 +0,83	,178	,940	2,2	,120	,065
PSD F7- $\theta$ , % Cv=0,440	8,6 $\pm$ 0,5 0	7,5 $\pm$ 0,8 -0,29	9,7 $\pm$ 0,9 +0,29	,189	,887	4,3	,017	,249
PSD Fp2- $\theta$ , % Cv=0,517	8,3 $\pm$ 0,6 0	7,1 $\pm$ 0,7 -0,28	8,7 $\pm$ 0,7 +0,09	,180	,932	2,5	,090	,250
PSD Fp2- $\theta$ , $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$ Cv=0,720	20 $\pm$ 2 0	18 $\pm$ 3 -0,14	35 $\pm$ 11 +1,04	,173	,967	1,2	,320	,090
PSD O2- $\theta$ , % Cv=0,561	5,2 $\pm$ 0,4 0	5,2 $\pm$ 0,8 0,00	6,6 $\pm$ 0,6 +0,47	,175	,961	1,4	,256	,260
PSD F8- $\theta$ , $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$ Cv=0,740	11,3 $\pm$ 1,1 0	11,5 $\pm$ 1,7 +0,02	15,2 $\pm$ 3,0 +0,47	,177	,948	1,9	,165	,259
PSD T5- $\theta$ , $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$ Cv=0,907	20 $\pm$ 2 0	24 $\pm$ 4 +0,22	25 $\pm$ 4 +0,29	,178	,940	2,2	,123	,216
<b>Change relative to Basal Level (n=7)</b>	0	-0,10 $\pm$ 0,07	+0,50 $\pm$ 0,13					
<b>Change relative to Control Waters (n=7)</b>		0	+0,60 $\pm$ 0,15					

Четвертий кластер відображує спричинену БАВН реверсію інгібуючого тренду параметрів ЕЕГ і імунітету (табл. 8.10).

Таблиця

8.10.

Спричинена БАВН реверсія інгібуючого тренду параметрів ЕЕГ і імунітету

Variables currently in model	Means and Standard Errors			Parameters of Wilks' Statistics				
	Basal level (n=54)	After Control Waters (n=15)	After BAW Naftussya (n=39)	Wilks' $\Lambda$	Partial $\Lambda$	F-remove (2,7)	p-level	Tolerance
Frequency of $\delta$ -Rhythm, Hz Cv=0,189	1,11±0,03 0	1,00±0,00 -0,52	1,19±0,07 +0,38	,202	,830	7,0	,002	,400
Deviation of $\beta$ -Rhythm, Hz Cv=0,569	1,24±0,10 0	1,17±0,22 -0,10	1,44±0,13 +0,28	,177	,948	1,9	,163	,631
PSD P4- $\beta$ , $\mu V^2/Hz$ Cv=0,676	94±9 0	81±11 -0,20	98±6 +0,06	,189	,887	4,3	,017	,231
Killing Ind. of Neutrophils, % Cv=0,390	35±2 0	26±3 -0,66	36±2 +0,06	,176	,951	1,7	,182	,216
IgM of Serum, g/L Cv=0,334	1,43±0,07 0	1,32±0,13 -0,23	1,57±0,08 +0,29	,175	,958	1,5	,233	,219
<b>Change relative to Basal Level (n=5)</b>	0	-0,34 ±0,11	+0,21 ±0,07					
<b>Change relative to Control Waters (n=5)</b>		0	+0,56 ±0,12					

Зміни індексу клінігу нейтрофілів зумовлені помірними зв'язками з індексом напруження Поповича ( $r=-0,49$ ), LF/HF-індексом ( $r=-0,43$ ) і ПАРС Баєвського ( $r=-0,39$ ). Рівень IgM корелює з ПАРС ( $r=0,39$ ), LF/HF ( $r=-0,36$ ), PSD  $\alpha$ -( $r=-0,62 \div -0,46$ ) і  $\theta$ -( $r=0,37 \div 0,43$ ) ритмів.

Інтегральні бальнеоефекти на параметри обох кластерів візуалізовані на рис. 8.2.

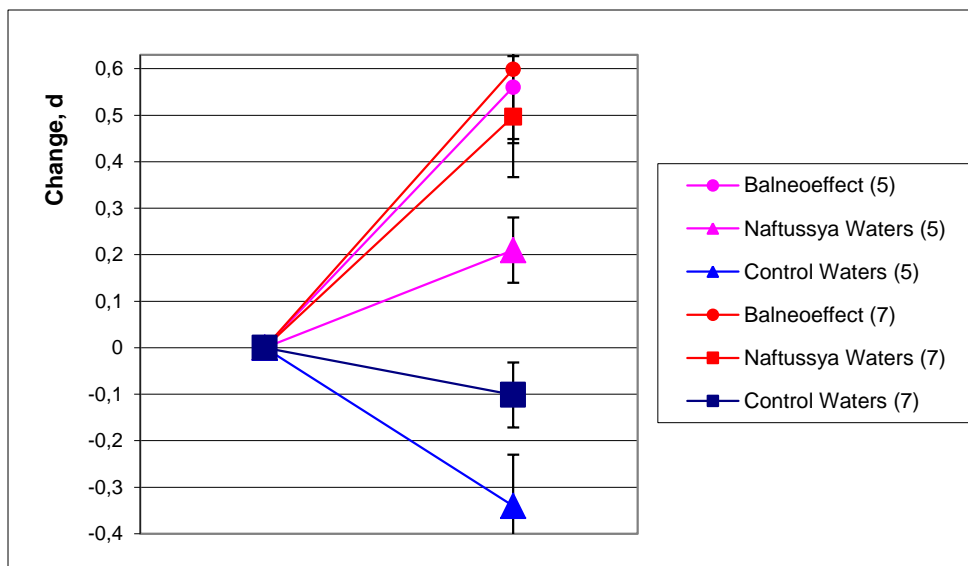


Рис. 8.2. Реверсія інгібуючого тренду і ініціація активації після вживання БАВН

Спричинені БАВН інтегральні зміни параметрів відносно базального рівня становлять  $+0,38 \pm 0,09$  EU, а з огляду на інгібуючий тренд ( $-0,20 \pm 0,07$  EU) бальнеоефект виявляється значно активуючим ( $+0,58 \pm 0,10$  EU).

Інформація про ці 29 показників сконденсована в першому (мажорному) канонічному дискримінантному корені, який містить 62,6% дискримінантних можливостей. Обчислення індивідуальних величин кореня уможлиблює візуалізацію стану кожного волонтера до і після вживання різних вод (рис. 8.3 і 8. 4).

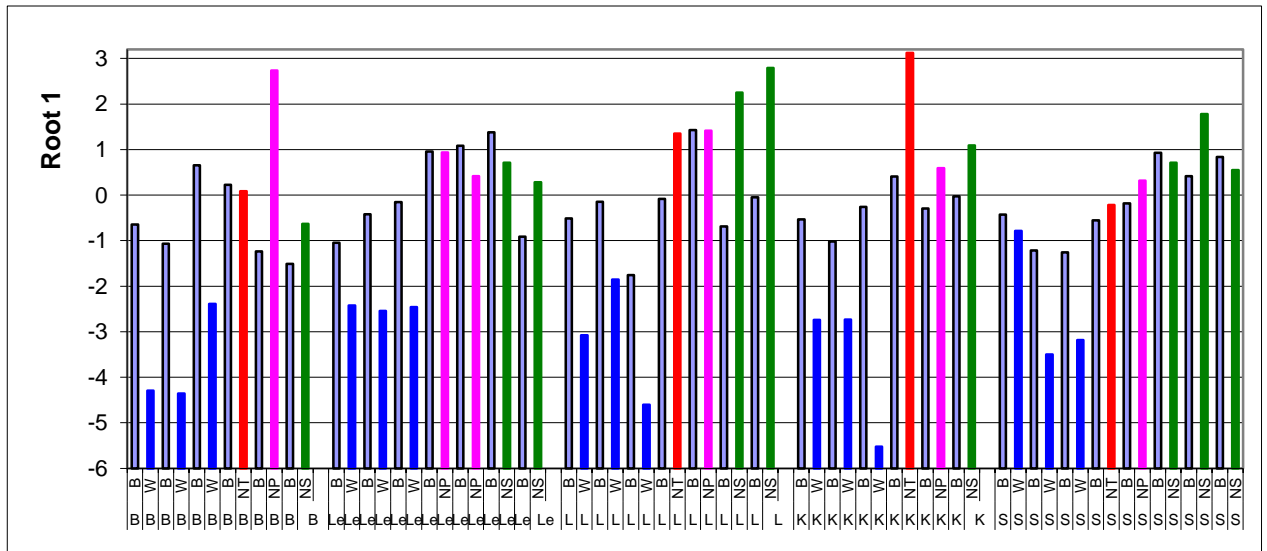


Рис. 8.3. Індивідуальні величини першого кореня 5 волонтерів (В, Ле, L, К, S) до (В) і після пиття **контрольних вод** (W) і води Нафтуся з родовищ **Трускавець** (NT), **Помярки** (NP) and **Східниця** (NS)

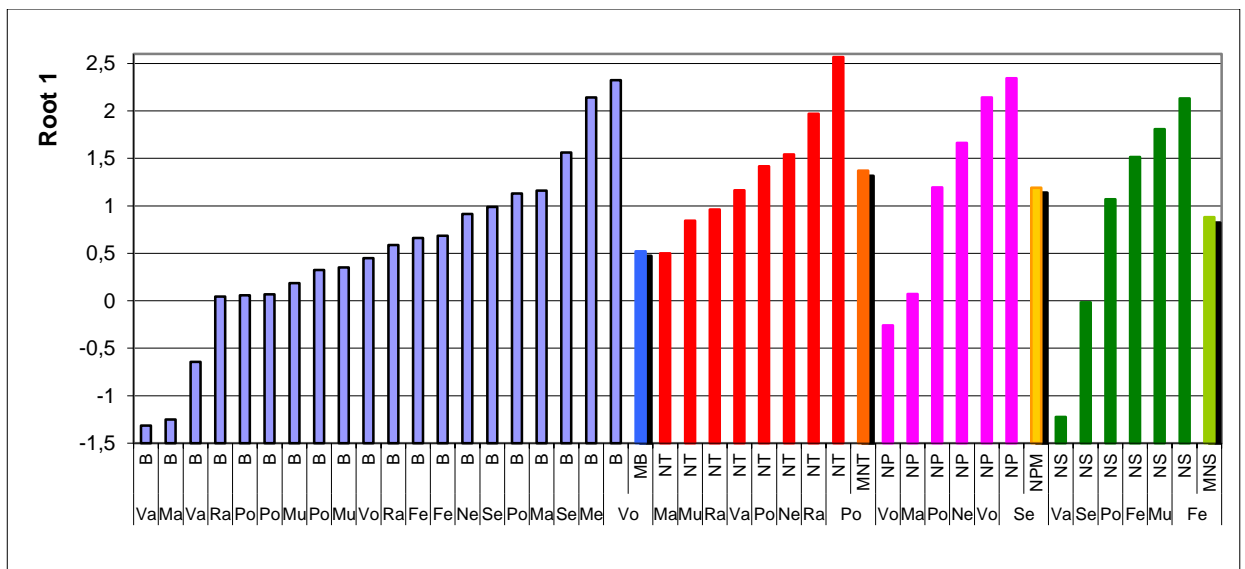


Рис. 8.4. Personal Root 1 values and means (M) for 10 volunteers before (B) and after drinking Water Naftussya from **Truskavets'** (NT), **Pomyarki** (NP) and **Skhidnytsya** (NS) layers

Середні величини становлять для базального рівня (n=54)  $+0,05 \pm 0,13$  одиниць Mahalanobis, після вживання контрольних вод (n=15):  $-3,10 \pm 0,31$ , а після БАВН в цілому (n=39)  $+1,12 \pm 0,20$ , зокрема з Трускавецького



родовища (n=12)  $+1,28 \pm 0,28$ , Помірецького (n=12)  $+1,13 \pm 0,28$ , Східницького (n=15)  $+0,99 \pm 0,29$ .

Інші 9 дискримінантних показників пов'язані з другим (мінорним) коренем (37,4% дискримінантних можливостей). Ми розділили їх на 2 кластери.

Перший кластер відображує аттенуацію (послаблення) активації в контролі 4 показників: ПАРС Баєвського та щільності спектральної потужності  $\theta$ -ритму в локусах T5, O1 і O2 (табл. 8.11), а другий кластер відображує редукцію гальмівного тренду в контролі інших 5 показників: лейкоцитарного індексу напруження Поповича та щільності спектральної потужності  $\theta$ -ритму в локусах F3, T3 і P3 і  $\beta$ -ритму в локусі F4 (табл. 8.12).

*Таблиця*

8.11.

Спричинена БАВН аттенуація активуючого тренду

Variables currently in model	Means and Standard Errors			Parameters of Wilks' Statistics				
	Basal level (n=54)	After Control Waters (n=15)	After BAW Naftussya (n=39)	Wilks' $\Lambda$	Partial $\Lambda$	F-remove (2,7)	p-level	Tolerance
PSD O2- $\theta$ , $\mu V^2/Hz$ Cv=0,961	25 $\pm$ 3 0	42 $\pm$ 11 +0,71	30 $\pm$ 4 +0,21	,172	,976	0,8	,438	,100
PSD T5- $\theta$ , % Cv=0,559	7,8 $\pm$ 0,6 0	9,7 $\pm$ 1,5 +0,44	9,1 $\pm$ 0,9 +0,30	,180	,934	2,4	,099	,258
PSD O1- $\theta$ , $\mu V^2/Hz$ Cv=1,112	26 $\pm$ 4 0	36 $\pm$ 8 +0,35	33 $\pm$ 6 +0,24	,177	,947	1,9	,157	,119
Bayevskiy's ARS Index Cv=0,831	3,5 $\pm$ 0,4 0	4,6 $\pm$ 0,8 +0,38	4,2 $\pm$ 0,4 +0,24	,205	,820	7,5	,001	,212
<b>Change relative to Basal Level (n=4)</b>	0	+0,47 $\pm$ 0,08	+0,25 $\pm$ 0,02					
<b>Change relative to Control Waters (n=4)</b>		0	-0,22 $\pm$ 0,09					

Таблиця

8.12.

## Спричинена БАВН редукція інгібуючого тренду

Variables currently in model	Means and Standard Errors			Parameters of Wilks' Statistics				
	Basal level (n=54)	After Control Waters (n=15)	After BAW Naftussya (n=39)	Wilks' $\Lambda$	Partial $\Lambda$	F-remove (2,7)	p-level	Tolerance
PSD T3- $\theta$ , $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$ Cv=0,893	25 $\pm$ 3 0	19 $\pm$ 3 -0,26	25 $\pm$ 3 -0,01	,169	,993	0,2	,790	,178
PSD F3- $\theta$ , % Cv=0,458	11,6 $\pm$ 0,7 0	10,2 $\pm$ 1,1 -0,26	10,7 $\pm$ 0,7 -0,17	,186	,901	3,7	,029	,122
PSD P3- $\theta$ , % Cv=0,524	9,2 $\pm$ 0,7 0	7,9 $\pm$ 1,0 -0,27	8,6 $\pm$ 0,6 -0,12	,202	,829	7,0	,002	,159
PSD F4- $\beta$ , % Cv=0,543	30 $\pm$ 2 0	23 $\pm$ 3 -0,45	29 $\pm$ 2 -0,06	,181	,928	2,6	,079	,238
Strain Index of Leukocytogram Cv=1,564	0,35 $\pm$ 0,07 0	0,19 $\pm$ 0,03 -0,29	0,27 $\pm$ 0,07 -0,15	,189	,887	4,3	,017	,313
<b>Change relative to Basal Level (n=5)</b>	0	-0,31 $\pm$ 0,04	-0,10 $\pm$ 0,03					
<b>Change relative to Control Waters (n=5)</b>		0	+0,20 $\pm$ 0,05					

Інтегральні бальнеоефекти на параметри обох кластерів візуалізовані на рис. 8.5.

Спричинені БАВН інтегральні зміни 4 параметрів відносно базального рівня становлять +0,25 $\pm$ 0,02 EU, але з огляду на активуючий тренд в контролі (+0,47 $\pm$ 0,06 EU) бальнеоефект Нафтусі per se виявляється помірно інгібуючим (-0,22 $\pm$ 0,09 EU).

На інші 5 параметрів БАВН практично не впливає (зміна:  $-0,10 \pm 0,03$  EU), але з врахуванням інгібуючого тренду в контролі ( $-0,31 \pm 0,04$  EU) її бальнеоефект per se виявляється активуючим ( $+0,20 \pm 0,05$  EU).

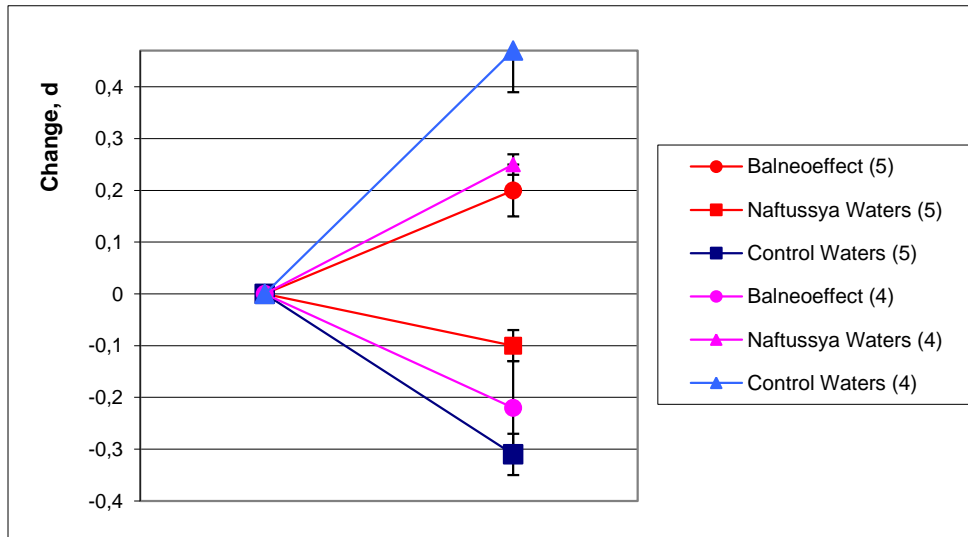


Рис. 8.5. Атенуація активаційного і редукція інгібуючого трендів після вживання БАВН

Отже, БАВН спричиняє виражений ( $-0,58 \pm 0,07$ ) і помірний ( $-0,22 \pm 0,09$ ) інгібуючі ефекти на 17 і 4 параметри відповідно, а також виражений ( $+0,58 \pm 0,10$ ) і помірний ( $+0,20 \pm 0,05$ ) активуючі ефекти на 12 і 5 параметрів відповідно (рис. 8.6).

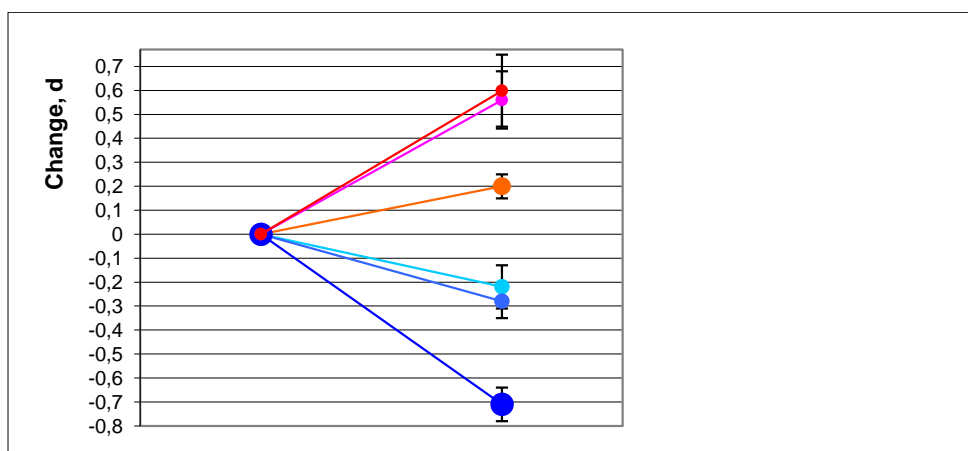


Рис. 8.6. Варіанти інгібуючих і активаційних термінових ефектів БАВН

Центроїди мінорного кореня, який містить інформацію про 9 параметрів, становлять для базального рівня  $+1,03 \pm 0,14$ , після вживання контрольних вод:  $-0,94 \pm 0,20$ , після БАВН з Трускавецького родовища:  $-1,03 \pm 0,30$ , Помірецького:  $-1,28 \pm 0,28$ , Східницького:  $-0,93 \pm 0,30$ , тобто їх бальнеоефекти не відрізняються між собою (рис. 8.7 і 8.8).

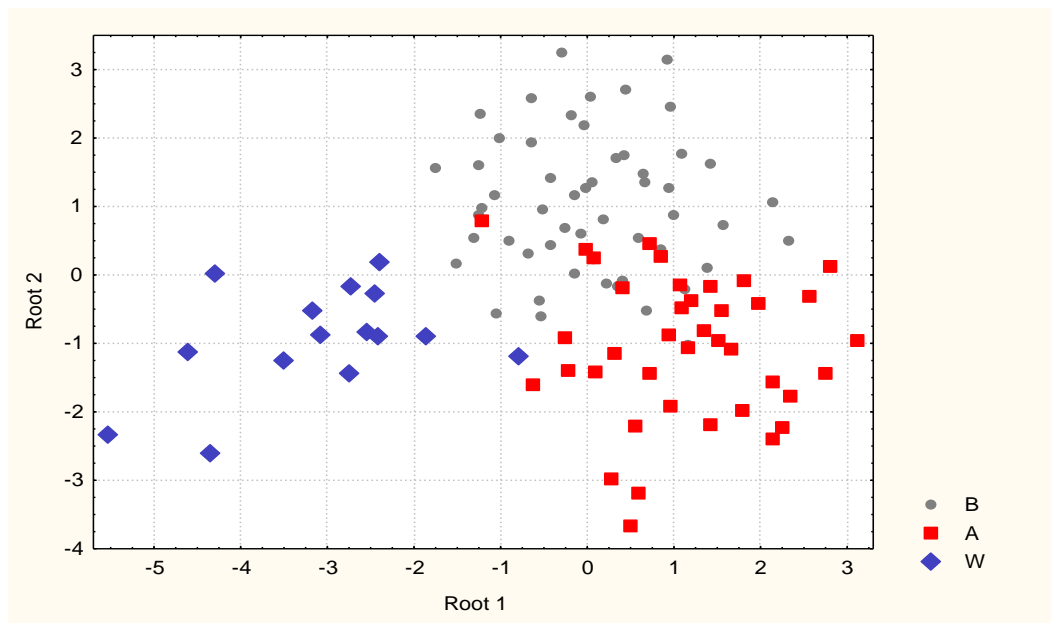


Рис. 8.7. Індивідуальні величини першого і другого коренів до (B) і після пиття **контрольних вод** (W) і води **Нафтуся** (A) різних родовищ

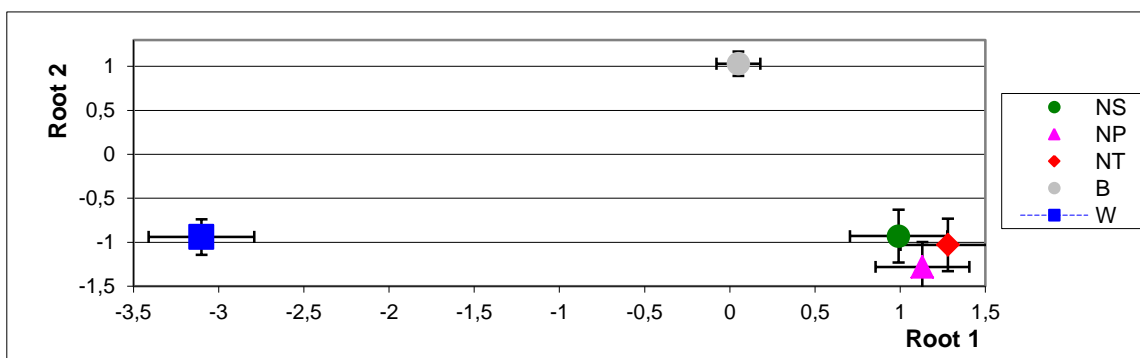


Рис. 8.8. Центроїди ( $M \pm m$ ) канонічних дискримінантних коренів, що містять інформацію про нейро-ендокринні і імунні показники до (B) і через 1,5 год після вживання **контрольних вод** (W) і води Нафтуся з **Трускавця** (NT), **Помярок** (NP) і **Східниці** (NS)

## **Резюме**

При порівняльному дослідженні термінових ефектів у чоловіків з дисфункцією нейро-ендокринно-імуного комплексу методом дискримінантного аналізу виявлено 38 показників, за сукупністю яких стани цього комплексу в базальному періоді і через 1,5 год після вживання контрольних вод (дистильованої, колодязної і водопровідної фільтрованої) і води Нафтуса (Помірецького, Трускавецького і Східницького родовищ) значуще відрізняються між собою, натомість суттєвих відмінностей між представниками контрольних і основних вод не виявлено. Отже, біоактивна вода Нафтуса через 1,5 год після вживання спричиняє зміни нейро-ендокринно-імуного комплексу, відмінні як від початкового рівня, так і від контролю.

## ЗАКЛЮЧЕННЯ

### **Засоби профілактики і корекції стресорної патології та місце серед них адаптогенів і біоактивної води Нафтуса**

Черний В.И. и др. [2007] слушно акцентують, що головним питанням при проведенні заходів щодо мінімізації наслідків гострого стресу є питання межі, до якої зміни можна вважати захисними і, відповідно, фізіологічними, а де починаються патологічні ефекти. Фізіологічні зміни виражені в мобілізації функції органів і систем, відповідальних за адаптацію, і в зміні активності системи імунітету. Стресор через вищі регуляторні центри активує стрес-систему, яка об'єднує певні відділи нервової і ендокринної системи і "неспецифічно" активується у відповідь на будь-який стресор; водночас активується функціональна система, органи якої здатні "специфічно" реагувати на той чи інший стрес (гіпоксія, запалення, інтоксикація тощо). За сприятливого перебігу стрес-реакції створюються передумови для вмикання реакцій "відтермінованої адаптації", скерованих на усунення негативних наслідків екстремних адаптаційних процесів. Однак, коли пошкоджувальні впливи факторів агресії на організм зберігаються тривалий час, надмірне напруження реакцій "екстремної адаптації" призводить до збою узгодженості взаємодії нервової, ендокринної і імунної систем, внаслідок чого позитивний зворотній зв'язок починає переважати над негативним. Реакція, що розвивається при цьому, підтримувана як патогенна домінанта і функціонує в якості генератора патологічно підсиленого збудження, формує основу для виникнення в післястресовому періоді різних ускладнень.

Очевидно, що в реакції імунної системи на стрес важливу роль грає співвідношення активностей стресреалізуючої і стреслімітуючих систем. Варто підкреслити, що добре відомий у даний час метод підвищення резистентності організму до стресорних ушкоджень і захворювань шляхом адаптації до факторів навколишнього середовища [Меерсон Ф.З., 1993] має у своїй основі підвищення потужності й ефективності систем, що стрес лімітують, обмежуючи чи попереджуючи пошкоджувальні ефекти стрес-реакції, у тому числі порушення поведінкових реакцій.

Отже, важливу роль у механізмі стійкості організму до стресорних ушкоджень і патогенезі стресорної патології грають активність і реактивність стресреалізуючої системи і систем, що стрес лімітують. Показано також, що природні медіатори останніх систем, чи їх стабільні хімічні аналоги, підвищують стійкість організму до стресорних ушкоджень, чинять профілактичну і терапевтичну дію при стресорних впливах головним чином за рахунок обмеження надмірної чи застійної стрес-реакції. Тому очевидно, що перспективним принципом профілактики і корекції стресорних ушкоджень є застосування методів і засобів, що дозволяють обмежувати надмірну активацію стресреалізуючої системи і надмірну стрес-реакцію, а також нормалізувати недостатню активність стресреалізуючої системи і, відповідно, недостатню стрес-реакцію. При цьому особливе значення має застосування засобів, що підвищують ефективність природних стреслімітуючих систем чи відтворюють дію цих систем [Черний В.И. и др., 2007].

Цей принцип у тій чи іншій мірі реалізується в застосовуваних у даний час у клініці трьох основних методичних прийомах [Меерсон Ф.З., 1981, 1993]: в адаптаційному методі профілактики і корекції стресорних ушкоджень (на базі використання захисних ефектів адаптації до факторів навколишнього середовища); при використанні фармакологічних засобів, що впливають на активність стресреалізуючої системи і систем, що стрес лімітують; при використанні різних прийомів психотерапії, гіпнозу і методів традиційної медицини, спрямованих головним чином на корекцію стресорних

порушень психічного статусу, а також супроводжуючих ці порушення вегетативних розладів.

Вияснено, що ті ж нейроендокринні сигнали, які активують імунну функцію у нестресованому організмі, можуть супресувати імунну функцію у фізіологічно або психологічно стресованому організмі. Регулярні помірні фізичні вправи можуть відвертати нейроендокринні і шкідливі імунні ефекти стресу [Fleshner M., 2000].

Евстрес, асоційований із веселим сміхом, супроводжується у здорових людей підвищенням вмісту і активності натуральних кіллерів, Igg G, A, M, активованих Т-клітин, активних цитотоксичних Т-клітин, В-клітин, Т-гелперів, некоммітованих Т-клітин з гелперними і супресорними маркерами, гелперно/супресорного коефіцієнта, IF- $\gamma$  [Berk L.S., 2001].

Ще один евстресорний фактор - ритмотерапія (drumming) - у 30-літніх осіб обох статей підвищує співвідношення дегідроепіандростерон/кортизол, природну і лімфокін-активовану кіллерну активність без зміни вмісту в плазмі IL-2 і IF- $\gamma$ , а також індексів тестів на тривожність і депресію. Модуляція специфічних нейроендокринних і нейроімунних параметрів прямо протилежна такій при класичній стресорній відповіді [Bittman B.V. et al., 2001].

Уваги заслуговує оригінальна технологія поліхромної адаптаційної біорегуляції для корекції психофізіологічного стану людини після перенесення стресових ситуацій, зокрема "антарктичного синдрому" [Мадяр С.-А.Й та ін., 2005; Моїсеєнко Є.В., 2008]. Авторами виявлено сприятливі ефекти, як от зменшення потужності  $\alpha$ -,  $\delta$ - і  $\theta$ -ритмів, збільшення –  $\beta_1$ - і  $\beta_2$ -ритмів, зменшення ЧСС і АТ та тривожності, поліпшення настрою, самопочуття і сну, розвиток релаксації, що свідчить про редукцію хронічного стресу та десинхронозу.

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

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

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

Еталоном адаптогенів вважається жень-шень, цілющі властивості якого відомі біля п'яти тисячоліть. Продемонстровано здатність препаратів із жень-шеню підвищувати опірність організму до охолодження, перегрівання, іонізувального опромінення, гіпоксії, інтоксикації (стрихніном, морфіном, хлоралгідратом, уретаном, медуналом,

етиловим спиртом, бензолом, тетраетилсвинцем, фенілгідрaziном, трикрезилфосфатом, перхлоратом), інфекції, тобто несприятливих чинників фізичної, хімічної і біологічної природи. Окрім того, вони обмежують стресорну реакцію на ці фактори. Аналогічними адаптогенними властивостями володіють елеутерокок, лимонник, родіола, кардамон, дев'ясил, карагана, імбир тощо [Брехман І.І., 1967, 1987; Дардымов І.В., 1976; Саратиков А.С., Краснов Е.А., 1987; Каплан Е.А. і др., 1990; Яковлев Г.М. і др., 1990; Шанин С.Н. і др., 1999].

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

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

Суперечність нівелюється, якщо вода Нафтуса розглядається як засіб неспецифічної терапії. До такого висновку спонукає той факт, що Нафтуса проявляє свою лікувальну дію при різних захворюваннях, таких як хронічна патологія сечовидільної і травної систем, цукровий діабет, ожиріння, подагра, анемія тощо. Неспецифічна активність, тобто здатність мобілізувати та підвищувати захисні сили організму, як відомо, притаманна саме адаптогенам [Боголюбов В.М., Зубкова С.М., 1995; Брехман І.І., 1987; Гаркави Л.Х. і др., 1990, 1998; Радченко О.М., 2004].

Базуючись на даних літератури та результатах власних попередніх досліджень, приведемо низку свідчень, що водам типу Нафтуса притаманні адаптогенні властивості. Так, описана адреноміметична (симпатоіметична) дія рослинних адаптогенів, зумовлена гальмуванням присутніми в їх складі поліфенолами катехол-о-метилтрансферази [Барабой В.А., 1976; Дардымов І.В., 1976; Лупандин А.В., 1989; Алексеев О.І., 1996]. Аналогічні ефекти відомі і для Нафтусі. Зокрема, вона чинить позитивні іно-і хронотропні ефекти на ізольоване серце жаби, викликає вазоконстрикцію на серцево-судинному препараті жаби, значний мідріаз на ізольованому оці жаби, знижує тонус гладеньких м'язів відрізка тонкої кишки щеняти [Куркудым Ф.Е., Шевела Е.М., 1964; Загороднюк В.], посилює скорочення гладеньких м'язів ізольованої ворітної вени щура [Есипенко Б.Е., Нацьк В.І., 1977], гальмує всмоктування глюкози в ізольованому шлуночку собаки [Куркудым Ф.Е., Шевела



Е.М., 1964], всмоктування води і активність АТФаз епітелію в ізольованому жовчовому міхурі жаби [Яременко М.С. и др., 1975] та тонкому кишківнику щура [Яременко М.С., Харламова О.Н., 1984], стимулює вільне і спряжене з фосфорилуванням окиснення в мітохондріях ізольованих гепатоцитів [Жалило Л.И., 1975]. Аналогічні ефекти, як відомо, чинять і катехоламіни. Так як в складі Нафтусі присутній органічний азот в кількості до 1 мг/л, більша частина якого (64%) входить до складу амінів, а в складі амінів ідентифіковані феноли [Ясевич А.П., 1982], це дало підставу для припущення, що субстратом адреноміметичних ефектів Нафтусі, мабуть, є речовини типу фенілалкіламінів (пірокатехінів), до яких належать і катехоламіни. Проте Загороднюк В.П. [1989], не зумівши відвернути симпатоміметичні ефекти ні  $\alpha$ -, ні  $\beta$ -адреноблокаторами, відкинув цю гіпотезу, заразом пояснюючи їх дією карбонових кислот.

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

Перченко В.П. та ін. [1999] вперше показали, що одноразове вживання 200 мл Нафтусі чинить відчутний вплив на адренергічно-холінергічну регуляцію серця у людей. При цьому у 49% осіб виникали різні варіанти симпатотонічних реакцій, у 24% — ваготонічних реакцій, а у решти 27% величина індексу напруження вегетативної регуляції закономірно не змінювалася.

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

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

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

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

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

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

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

Яскравим доказом здатності Нафтусі підвищувати неспецифічну опірність є відкриті Івасівкою С.В. та Ковбаснюк М.М. [2001, 2004, 2005, 2009] її превентивні і

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

#### **Вплив біоактивної води Нафтуса на імунну систему**

Позаяк імунна система є одним із елементів нейроендокринно-імунного комплексу, доцільно привести існуючі дані про вплив на неї Нафтусі.

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

Інший прояв імунотропної дії Нафтусі було виявлено в 1989 р випадково, в рамках дослідження її трофічних ефектів на органи травлення шурів. Констатувавши очікуване збільшення після 4-тижневого вживання Нафтусі маси печінки на 16%, кишківника – на 10%, нирок – на 12%, Попович І.Л. та ін. несподівано виявили, що в найбільшій мірі (на 44%) зростає за даних умов маса селезінки. Цей факт нашоухнув дослідників на думку про імунотропну дію Нафтусі. В наступному, вже цілеспрямованому експерименті Поповича І.Л. та ін. [1995], із напоюванням шурів водою Нафтуса (15 мл/кг, 3 тижні), поряд із підтвердженням виявленого раніше факту збільшення маси селезінки на 41%, було вперше виявлено зростання відносного (на 15%) і, особливо, абсолютного (на 42%) вмісту нейтрофілів, їх фагоцитарної активності (на 60%), фагоцитарної ємності нейтрофілів крові (на 127%), їх здатності поглинати часточки латекса (на 100%). Маса тимуса, вміст в крові лімфоцитів і моноцитів за даних умов не змінювалися, проявляючи все ж тенденцію до зниження, що асоціюється із збільшенням маси наднирників на 45%.

Приблизно в цей же період появилася публікація Хохлова С.Б. [1990], яку слід вважати пріоритетною стосовно клінічного дослідження імунотропної дії бальнеотерапії на курорті Трускавець. Природно, що вона стосувалася 20 хворих на хронічний калькульозний пієлонефрит. Виходячи із наявних на цей час скромних методичних можливостей, автор виявив, що після курсу бальнеотерапії на тлі відсутності суттєвих змін початково нормальних показників лейкоцитозу, абсолютного і відносного лімфоцитозу, суттєво знижений відносний вміст Е-РУЛ проявляє тенденцію до зростання від 60% до 63%. Початково нормальний вміст IgG зростав, натомість вираженість гіперімуноглобулінемії А і М зменшувалася. Автор дійшов висновку, що комплексна бальнеотерапія на курорті Трускавець призводить до

"тенденції до нормалізації кількості Т-лімфоцитів і наближення імуноглобулінів всіх класів до середніх величин здорових, що стало наслідком зменшення антигенної стимуляції". Останнє, в свою чергу, на думку автора, зумовлене ліквідацією або стиханням запального процесу в нирках. Виявлене в ряді випадків подальше підвищення імунних показників автор трактує як вказівку на "активацію неспецифічних захисних сил організму на фоні затихаючого інфекційного процесу".

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

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

В монографії Алексеева А.И. і др. [1994] відзначено, що серед хворих на хронічний безкам'яний холецистит, котрі прибули на курорт Трускавець, виявлено підвищення рівня IgG у 41%; IgA – у 67%; IgM – у 59,7%, зниження РБТЛ - у 27,7%. Автори стверджують, що під впливом бальнеотерапії "спостерігалась тенденція до зниження в крові рівня імуноглобулінів і нормалізації кількості Т-лімфоцитів" (с. 87), не приводячи, проте, жодної цифри. Серед хворих на хронічний гепатит гіперімуноглобулінемія G констатована при поступленні у 60%, IgA - у 42,3%, IgM – у 64,6%, підвищення ЦІК – у 27%, що поєднувалося із зниженням рівня Т-лімфоцитів у 80,1% обстежених, показника пошкодження нейтрофілів - у 49,0%. На фоні Т-лімфопенії відзначалося зниження Т-супресорів у 31,5% та підвищення Т-гелперів - у 45%. В результаті бальнеотерапії автори виявили тенденцію до нормалізації імунологічних порушень в системах В- і Т-лімфоцитів. Так, вираженість гіперімуноглобулінемії М і G зменшилася, як і її частість. Натомість динаміка IgA мала незначний різноскерований характер. Вміст Е-РУЛ зріс, частість Т-лімфопенії знизилась від 80 до 60%, при менш вираженому відновленні нормальних співвідношень в субпопуляційному складі Т-лімфоцитів (с. 93).

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

В третій монографії Алексеева О.І. та ін. [1996] оцінка імунного статусу була проведена на дещо вищому рівні: поряд із параметрами Т- і В-ланок визначалися окремі показники фагоцитозу і неспецифічного захисту. Окрім того, спостережуваний контингент було розширено за рахунок школярів, що мешкали на радіаційно

забруднених теренах. Виявлено, що імунний статус останніх реагує на бальнеотерапію за “законом початкового рівня”. Так, відносний вміст лімфоцитів у школярів із початковим діапазоном 18-36% зростав, натомість лімфоцитоз (37-52%) зменшувався. Рівень Т-лімфоцитів за початкового діапазону 36-53% зростав, тоді як у дітей з нормальними чи підвищеними показниками (54-74%) – закономірно не змінювався. Відносний вміст Т-гелперів збільшувався, натомість Т-супресорів – проявляв тенденцію до зниження. Знижені концентрації імуноглобулінів зростали, натомість нормальні не змінювалися. Вперше було виявлено, що знижені активність лізоциму слини, фагоцитарний індекс нейтрофілів крові, їх фагоцитарне число – підвищуються. Натомість у ліквідаторів підвищення активності лізоциму слини поєднувалося із відсутністю динаміки активності і інтенсивності фагоцитозу.

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

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

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

У школярів третьої групи [Бульба А.Я. і Саранча С.М. 2001] при поступленні констатували помірну імунодисфункцію за типом абсолютної гуперсупресії з пригніченням В- і фагоцитарної ланки. Під впливом бальнеотерапії відбулася суттєва трансформація гелперно-супресорного балансу: надмірне збільшення відносного вмісту гелперів (від 75% до 110% норми) в поєднанні із протилежною динамікою супресорів (від 109% до 80%), так що ІРІ трансформувалася із зниженого (82% норми) у підвищений (148% норми). Відповідно відбулася і реверсія інтегрального індексу D Т-ланки, за рахунок, на думку авторів, трансформації 0-лімфоцитів у Т-гелпери. Описані зміни супроводжувалися цілковитою ліквідацією дефіциту В-ланки та фагоцитарної ланки.

В руслі викладеного значний інтерес викликають результати дослідження Яременком М.С. та ін. [1997] імунотропної дії анаеробно консервованої води Нафтуса Збручанського і Трускавецького родовищ при монотерапії хворих

гастроентерологічного профілю. За твердженням авторів, клінічне покращення супроводжується вірогідним збільшенням відносного та абсолютного вмісту всієї популяції CD3<sup>+</sup>-лімфоцитів, а також їх активної субпопуляції, субпопуляцій CD4<sup>+</sup>- та CD8<sup>+</sup>-клітин, що в цілому призводило до усунення реверсії гелперно-супресорного співвідношення і відновлення імунорегуляторного індексу. Стосовно гуморальної ланки імунітету авторами констатовано редукцію В-лімфоцитозу і підвищення рівня антитіл класів IgG та IgA в сироватці та sIgA в слині та жовчі. При цьому вірогідно знизився абсолютний вміст недиференційованих 0-лімфоцитів та зник пул D-лімфоцитів, які у здорових не виявляються. Було виявлено також зниження на 50% вмісту ЦК середнього розміру, що автори пов'язують із активацією макрофагальної ланки імунітету.

В цьому ж році були опубліковані Шерстюк П.Я. [1997] результати дослідження динаміки імунних показників у хворих на хронічні запальні захворювання біліарної системи при лікуванні їх на курорті Сатанів мінеральною водою типу Нафтуса Збручанського родовища. Як можна судити із приведеного автором цифрового матеріалу, у осіб із початково пониженою реактивністю Т- і В-систем імунітету бальнеотерапія викликала лише тенденцію до нормалізації більшості параметрів. Зокрема індекс відносного вмісту Е-РУК зростав від 0,66 до 0,85, абсолютного – від 0,81 до 0,90; індекс РБТЛ з ФГА – від 0,65 до 0,70; індекс відносного вмісту ЕАС-РУК – від 0,88 до 0,95; концентрації IgA – від 0,70 до 0,79, натомість гіперімуноглобулінемія G зменшувалася від 1,28 до 1,22; реакція зв'язування комплемента – від 1,94 до 1,46 за відсутності динаміки початково нормальних індексів абсолютного вмісту В-клітин та IgM. Не виявлено динаміки параметрів у осіб із початково нормальною імунологічною реактивністю, за винятком росту IgA (від 1,05 до 1,19) та редукції гіперімуноглобулінемії M (від 1,29 до 1,02) та G (від 1,37 до 1,29) і рівня ЦК. У хворих із імунодисфункцією (поєднанням гіпореактивності Т-системи із гіперреактивністю В-системи) проявлявся імунорегуляторний ефект: параметри першої зростали, другої – знижувалися. Зокрема індекс Е-РУК – від 0,75 до 0,84 та від 0,79 до 0,98; РБТЛ з ФГА – від 0,72 до 0,81; ЕАС-РУК – від 1,33 до 1,10 та від 1,57 до 1,33; IgM – від 1,77 до 1,11; IgG – від 1,74 до 1,39; РЗК – від 8,8 до 5,7 при відсутності динаміки нормального рівня IgA. Автор, відзначивши в цілому сприятливу імуномодулюючу дію бальнеотерапії, зовсім не схильний переоцінювати її ефективність і приходить до висновку про необхідність включати в санаторно-лікувальний комплекс імуностимулюючі препарати, з чим важко не погодитись.

В статті Ракші-Слюсарєвої О.А. [1997] йдеться про можливість застосування консервованої Збручанської Нафтусі в якості нового імунокоректора для екокризових регіонів, зокрема Донбасу. Задекларований висновок автора ґрунтується на результатах дослідження впливу 3-тижневого вживання цієї води на показники імунітету “умовно здорових” медичних працівників, але із симптомами хронічної втоми і імунодисфункції. Із представленого матеріалу випливає, що індекс абсолютного вмісту CD3<sup>+</sup>-клітин зростає від 0,72 до 0,91; CD4<sup>+</sup>- від 0,60 до 0,86; CD8<sup>+</sup>- від 0,77 до 0,97; CD22<sup>+</sup>- від 0,82 до 0,94; IgG – від 0,56 до 0,83; IgM – від 0,58 до 0,84 за відсутності динаміки IgA (1,03 і 0,94) та фагоцитарної активності нейтрофілів (0,73 і 0,79). Натомість індекс підвищених показників знижується: ЦК – від 1,46 до 0,89; НСТТ – від 1,43 до 1,17. Описані сприятливі зміни поєднуються із нормалізацією цитотоксичності плазми (за парамедійним тестом), патологічних цитоморфологічних показників лейкоцитів, гемограми.

Яременком М.С. та ін. [1997а] вперше була продемонстрована імуотропна дія води Нафтуса Збручанського родовища *in vitro* в тесті “активного” Е-розеткоутворення. Згідно з їх даними, за присутності води Нафтуса в середовищі інкубації лімфоцитів

людини в розведенні 1:6 – 1:3 кількість Еа-ПУЛ зростає в середньому на 90%. Консервована в анаеробних умовах Нафтуса св. 1-НО Трускавецького родовища підвищує активність Т-лімфоцитів на 24-37%, а св. 17-НО – на 31-81%.

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

Флюнтом І.С. та ін. [2002] виявлено, що глибоке пригнічення функціонального стану мікрофагів, оцінене як недостатність ІІа ст., яке мало місце при поступленні у хворих з активним запальним процесом, в результаті бальнеотерапії редукувалося на 74%, піднявшись до межі між Іа і Іб ст. При цьому найсуттєвіші зміни спостерігалися стосовно спонтанного НСТ-тесту, значно підвищеного при поступленні, що вкупі із менш вираженими змінами активованого зимозаном НСТ-тесту свідчить за тенденцію до відновлення функціонального резерву кисеньзалежних механізмів бактерицидності. Все ж ступінь завершеності фагоцитозу залишилась без змін, що зумовлено, мабуть, глибокими її порушеннями, натомість інтенсивність (в меншій мірі) і активність (в більшій мірі) фагоцитозу зростала, в основі чого лежить активація експресії рецепторів до С<sub>3b</sub>-компонента комплементу та Fc-фрагмента IgG на поверхні нейтрофілів. У хворих, котрі поступали на реабілітацію у фазі латентного процесу, функціональний рівень мікрофагів знаходився на межі між Іа і Іб ст. недостатності, і суттєвого впливу на цю ланку не зареєстровано (приріст 11%). При цьому найсприятливішою до бальнеочинників виявилася інтенсивність фагоцитозу, яка навіть перевищила середній рівень донорів. На такому ж рівні знаходилася при поступленні функція мікрофагів у ліквідаторів із КПН в ф. ремісії запалення чи його відсутності. Аналогічним (+13%) виявився і стимуляційний ефект бальнеотерапії. Разом з тим, за даних умов в найбільшій мірі відновлювалася завершеність фагоцитозу. Пересічна активність макрофагів в усіх групах при поступленні перевищувала середній рівень донорів, що слід розцінити як компенсаторну реакцію на знижену активність мікрофагів. На користь цього свідчить як обернена залежність між цими показниками, так і зменшення міри активації при затиханні запалення. Фібронектин і комплемент виявилися малочутливими до бальнеотерапії, і лише активність лізоциму – маркера кисеньнезалежної бактерицидності - вірогідно зростала, найвідчутніше у хворих на латентний КПН. В цілому блок із 6 параметрів неспецифічного захисту і макрофагоцитарної ланки недостатньо чітко реагував на бальнеочинники: міра відхилення від норми зменшувалася від ІІб ст. на 16% у хворих з активним процесом, від Іа ст. на 24% - з латентним, від Іб ст. на 10% - в ф. ремісії. Інтегральний індекс D фагоцитарної ланки, знаходячись на межі між ІІб і ІІа ст. недостатності у хворих на активний КПН, зменшувався на 60%, перемістившись до середини Іб ст. У хворих на латентний КПН поліпшення на 19% відбулося в межах Іб ст., тоді як у випадках ремісії запалення чи його відсутності суттєвих зрушень навколо межі між Іб і Іа ст. не відбулося (+11%).

Флюнтом І.С. та ін. [2002, 2003] показано, що на відміну від фагоцитарної ланки, суттєвих розбіжностей між інтегральним станом Т-клітинної ланки імунітету, судячи за індексом D, у ліквідаторів з активним і латентним КПН не виявлено. В обох групах при поступленні було констатовано недостатність Іа ст. Разом з тим, в активній фазі мало місце відчутніше зниження вмісту Т-лімфоцитів, натомість в латентній фазі – їх

функціональної активності. Тому цілком логічно, що ефект бальнеотерапії в останній групі виявився дещо вираженішим: 45% проти 38%, при цьому в першому випадку недостатність редукувалася до рівня Іа ст, тоді як в другому – до рівня Іб ст. У ліквідаторів першої групи з мінімальним дефіцитом Т-ланки незначні сприятливі зміни відбулися в межах Іа ст., при цьому найбільш сприятливою до бальнеочинників виявилася РБТЛ, тобто функціональний параметр. В цілому, судячи за динамікою вмісту 0-лімфоцитів, складається враження, що бальнеотерапія активує експресію ними рецепторів CD8 у хворих із активним чи латентним запальним процесом. В-клітинна ланка імунітету, на противагу фагоцитарній та Т-клітинній, констатована активованою, при цьому в найбільшій мірі у хворих із активним процесом (до рівня Іб ст.), менш виражено – у осіб із латентним запаленням (Іа ст.), мінімально (в межах Іб ст.) – при його ремісії чи відсутності. Виявилось, що бальнеотерапія редукує вираженість активації В-ланки до майже однакового рівня (Іб ст.) у ліквідаторів усіх трьох груп. При цьому відносний ефект в найбільш обтяженій нозологічно групі склав 51%, в проміжній – 38%, натомість в найблагополучнішій інтегральній зміні не зареєстровано. Серед окремих параметрів найдинамічніші зміни у випадках активного процесу зареєстровані стосовно вмісту В-лімфоцитів, який цілком нормалізувався, як і IgG, а також титру неповних гетерофільних антитіл. Останній параметр, поряд з рівнем дрібномолекулярних ЦК, виявився найбільш підлеглим бальнеотерапії у хворих з латентним процесом, тоді як серед ліквідаторів першої групи суттєва динаміка зареєстрована стосовно лише найпатогенніших ЦК. Параметри, які характеризують стан NK- і К-лімфоцитів, виявилися відхиленими від норми в найменшій мірі, при цьому у ліквідаторів із активним чи латентним запаленням – до рівня недостатності Іб ст., а у випадках його ремісії чи відсутності – в межах Іа ст. Бальнеотерапія спричиняла як кількісні, так і якісні сприятливі зміни кіллерної ланки імунітету. В обох групах інтегральний індекс поліпшувався відповідно на 31% і 34%, знаменуючи редукцію недостатності від Іб до Іа ст., а в першій групі зсув на 32% відбувся в межах початкової Іа ст. недостатності [5,34,37].

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

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

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

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

Поповичем І.Л. ще в 1990 році була висунута, а потім розвинена [Попович І.Л., 1998] концепція механізму лікувально-профілактичної дії води Нафтуся, названа ксенобіотико-адаптогенною. Дана концепція не відкидає попередніх - Єсипенка Б.Є. [1981], котру можна назвати, по суті, діуретично-холеретичною або еферентною, Яременка М.С., Івасівки С.В., Поповича І.Л. [1989], суть котрої полягає в модуляції функції гастроентеро-панкреатичної ендокринної системи (ГЕПЕС), амбівалентно-еквілібраторну Балановського В.П., Поповича І.Л., Карпинець С.В. [1993], а включає їх



в якості окремих компонентів. Наріжним каменем концепції є відкритий Івасівкою С.В. [1990] факт наявності у органічних речовин води властивостей ксенобіотиків. Тривале надходження в організм органічних речовин-ксенобіотиків у складі Нафтусі як потенційно токсичних агентів активує мікросомальну монооксигеназну та каналцеву секреторно-транспортну системи детоксикації та екскреції як самих органічних речовин (специфічна реакція), так і інших ксенобіотиків і ендогенних речовин та метаболітів, зокрема калію, кальцію, магнію, сечовини і уратів з сечею, білірубін у холатів - продуктів гідроксилювання холестерину - з жовчю (неспецифічна реакція I порядку, вписується у діуретично-холеретичну концепцію). В результаті підвищується антитоксична резистентність організму. Завдяки існуванню спільного механізму стимуляції каналцевої секреції і макрофагально-лімфоцитарної системи, з одного боку, і наявності в лейкоцитах гідроксилаз поліциклічних ароматичних вуглеводнів, присутніх в Нафтусі, а також можливості трансформації ксенобіотиків-гаптенів в антигени шляхом зв'язування їх з альбумінами саме в мікросомах, з другого боку, активуються механізми неспецифічного захисту (фагоцитоз, лізоцим) та імунітету (неспецифічна реакція II порядку), що вкупі з попередньою підвищує опірність організму до всіх чужерідних агентів (речовин і мікробів). Безпосередня і/або рефлекторна дія органічних речовин на ендокриноцити ГЕПЕС модулює вивільнення регуляторних поліпептидів, зокрема сімейств гастрину та секретину (неспецифічна реакція III порядку, вона ж - місцева адаптаційна реакція). В результаті оптимізується (нормалізується) функція і трофіка травної системи, що узгоджується з іншою назвою ГЕПЕС - "еупептична система" і вписується в концепцію Яременка М.С., Івасівки С.В., Поповича І.Л. [1989]. Нарешті, завдяки наявності зв'язку між ГЕПЕС, зокрема ендокриноцитами слизової 12-палої кишки ("гіпоталамо-гіпофізарної системи черевної порожнини" за Уголевым А. М., 1978), і класичною гіпоталамо-гіпофізарною системою, котрий реалізується через вивільнення з ентєральних ендокриноцитів ряду тропінів і ліберинів (АКТГ, ТТГ тощо), розвивається загальна адаптаційна реакція (неспецифічна реакція IV порядку). В результаті оптимізується (нормалізується) функція головних адаптивних залоз (наднирників, гонад, щитовидної), гормони котрих, своєю чергою, чинять регуляторний вплив на основні системи організму (імунну, травну, сечовидільну, кровотворну тощо) і підвищують його загальну опірність, в тому числі стресостійкість.

## ВИСНОВКИ І ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. В експерименті на щурах обох статей показано, що превентивне тижневе вживання біоактивної води Нафтуса як Трускавецького, так і Помірецького родовищ мінімізує стресіндуковані патогенні зміни 10 показників нейро-ендокринно-імуного комплексу і метаболізму і запобігає відхилення від норми ще 5 показників, проте не впливає на постстресорні патогенні відхилення інших 7 показників. Разом з тим, БАВН посилює або ініціює компенсаторні і саногенні ефекти стресу, скеровані на посилення антимікробного захисту.

2. У осіб обох статей з дисфункцією нейро-ендокринно-імуного комплексу тижневе вживання Нафтусі нормалізує початково підвищені: показник активності регуляторних систем Баєвського, маркери як симпатичного (LF і LFnu), так і вагального (RMSSD) тону, а також рівень тестостерону у жінок, тоді як початково нормальний рівень тестостерону у чоловіків опускається у нижню зону норми. Зниження в межах зони норми виявлено також стосовно трийодтироніну та інших маркерів вагального (SDNN, pNN<sub>50</sub>, HF) і симпатичного (VLF) тону. З іншого боку, виявлено незначне підвищення в межах норми рівня альдостерону, а також тенденцію до зростання реактивної тривожності (в рамках низької) і постокклюзійної реактивності систолічного артеріального тиску.

3-поміж 164 зареєстрованих показників кількісної електроенцефалографії помітні зміни виявлені лише у 8. Це, передовсім, нормалізуюче підвищення початково зниженої щільності спектральної потужності (ЩСП)  $\alpha$ -ритму у локусі T6 на 93%, P4 на 33%, F7 на 29%, підвищення на 10% в межах норми модальної частоти  $\beta$ -ритму і далі підвищення SPD  $\theta$ -ритму у локусі T5 на 42%. З іншого боку, виявлено зниження на 28% початково нормальної PSD  $\beta$ -ритму у локусі O2 і далі зниження її на 20% у локусі P4. Крім того, відбулася лівостороння латералізація початково симетричного  $\alpha$ -ритму. Суттєвих відмінностей між ефектами Нафтусі обох родовищ не виявлено.

3. Стосовно імуного статусу виявлено, що Нафтуса суттєво підвищує до норми знижені параметри фагоцитозу нейтрофілами крові як грамполозитивних, так і грамнегативних бактерій. При цьому підвищуються початково нормальні рівні Т-кілерів і „активних” Т-лімфоцитів, нормалізуються знижений рівень циркулюючих імуних комплексів і підвищені рівні імуноглобулінів М і А, а підвищений рівень натуральних кілерів і надалі зростає. В цілому імуотропний ефект фізіологічно сприятливий. Суттєвих відмінностей між ефектами води Нафтуса обох родовищ не виявлено.

4. З-поміж показників метаболізму виявлено, що вживання Нафтусі підвищує в межах норми рівень в плазмі хлориду і натрію і нормалізує знижений рівень бікарбонату та знижує в межах норми рівні калію і фосфату. Екскреція з сечею хлориду і натрію зростає, а сечової кислоти – знижується, при цьому знижується і її концентрація, як і концентрація фосфатів. Підвищений індекс літогенності сечі нормалізується, знижуючись від 112% норми до 103% норми. Знижений рівень триацилгліцеридів підвищується від 66% норми до 80 % норми, натомість знижується в межах норми рівень холестерину в складі ліпопротеїнів низької густини. Суттєвих відмінностей між ефектами води Нафтуса обох родовищ не виявлено.

5. З-поміж біофізичних параметрів вперше виявлено підвищення в межах норми електропровідності точки акупунктури P<sub>g</sub> (ND) справа, котра репрезентує нервову систему, а також зростання електрокінетичного індексу буккального епітелію, що свідчить за “омолодження” організму пересічно на 1,4±0,3 року. Вперше виявлено зміни параметрів газорозрядної візуалізації: усунення асиметрії віртуальних чакр

(другої, третьої і першої) і зменшення надлишкової енергії першої чакри. Суттєвих відмінностей між ефектами Нафтусі обох родовищ не виявлено.

6. При порівняльному дослідженні термінових ефектів у чоловіків з дисфункцією нейро-ендокринно-імунного комплексу методом дискримінантного аналізу виявлено 38 показників, за сукупністю яких стани цього комплексу в базальному періоді і через 1,5 год після вживання контрольних вод (дистильованої, колодязної і водопровідної фільтрованої) і води Нафтуся (Помірецького, Трускавецького і Східницького родовищ) значуще відрізняються між собою, натомість суттєвих відмінностей між представниками контрольних і основних вод не виявлено. Отже, біоактивна вода Нафтуся через 1,5 год після вживання спричиняє зміни нейро-ендокринно-імунного комплексу, відмінні як від початкового рівня, так і від контролю.

7. Вплив біоактивної води Нафтуся, як Трускавецького, так і Помірецького родовищ, суттєво не відрізняються за даними дискримінантного аналізу на всі вивчені фізіологічні системи та володіють однотипною стреслімітуючою дією, що обґрунтовує патофізіологічну доцільність їх використання у санаторно-курортному лікуванні.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Акмаев И.Г. Современные представления о взаимодействиях регулирующих систем: нервной, эндокринной и иммунной // Успехи физиологических наук.-1996.-27, №1.-С. 3-20
2. Алексеев А.И., Орлов О.Б., Шимонко И.Т. Трускавец – жемчужина Прикарпатья.- К.: Наукова думка, 1999.- 185 с.
3. Алексеев О.И., Шимонко И.Т., Орлов О.Б. Лечение и реабилитация на курортах Трускавец и Сходница.- К.: Здоров'я, 1994.- 176 с.
4. Алексеев О.И. Перебіг процесів адаптації під час курортної реабілітації у хворих, що зазнали дії радіоактивного опромінення // Мед. реабіл., курортол., фізіотер.- 1996.- № 4.- С. 8-11.
5. Алексеев О.И., Радисюк М.И., Шимонко И.Т. Радиация. Санаторно-курортна реабілітація.- К.: Наукова думка, 1995.- 94 с.
6. Алиев Н.Д., Тагдиси Д.Г., Мамедов Я.Д. Механизмы терапевтического действия нафталана.- Баку: Азернешр, 1983.- 192 с.
7. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения // Ультразвуковая и функциональная диагностика.-2001.-№3.-С. 106-127.
8. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) // Вестник аритмологии.-2001.-№24.-С. 65-87.
9. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе.-М.:Наука,1984.-221с.
10. Базарнова М.А. Цитологическое исследование пунктатов селезёнки // Руководство к практическим занятиям по клинической лабораторной диагностике.- К.: Вища школа, 1988.- С. 263-264.
11. Балановський В.П., Попович І.Л., Карпинець (Ружило) С.В. Про амбівалентно-еквілібаторний характер дії лікувальної води Нафтуса на організм людини // Доп. АН України. Мат., прир., техн. науки.- 1993.- № 3.- С. 154-158.
12. Бальнеокардіоангіологія / За ред. І.Л. Поповича, С.В. Ружило, С.В. Івасівки, Б.І. Аксентійчука.- К.: Комп'ютерпрес, 2005.-229 с.
13. Барабой В.А. Растительные фенолы и здоровье человека.- М.: Наука, 1984.- 160 с.
14. Барабой В.А., Резніков О.Г. Фізіологія, біохімія і психологія стресу.-К.: Інтерсервіс, 2013.-314 с.
15. Барияк 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.-С. 4-38.
16. Барияк Л.Г., Фучко О.Л., Романський І.Ю. Факторний аналіз впливу біоактивної води Нафтуса на метаболічний, ендокринний, імунний і гемодинамічний статуси жінок, хворих на хронічний холецистит в поєднанні з гіперплазією щитовидної залози // Медична гідрологія та реабілітація.- 2010.-8, №2.- С. 30-34.
17. Білас В.Р., Попович І.Л. Роль мікрофлори та органічних речовин води Нафтуса у її модулювальному впливі на нейроендокринно-імунний комплекс та метаболізм // Медична гідрологія та реабілітація.- 2009.-7, №1.- С. 68-102.
18. Біоактивна вода "Нафтуса" і шлунок / За ред. Поповича І.Л., Івасівки С.В., Флонта І.С., Перченка В.П.-К: Комп'ютерпрес, 2000.-234 с.
19. Боголюбов В.М., Зубкова С.М. Адаптивные изменения в организме при действии физических факторов // Мед. реабіл., курортол., фізіотер.- 1995.- № 1.- С. 5-9.
20. Брехман И.И. Введение в валеологию - науку о здоровье.- Л.: Наука, 1987.- 125 с.
21. Бульба А.Я. Імунний супровід тиротропних ефектів бальнеотерапії на курорті Трускавець у жінок з гіперплазією щитовидної залози // Медична гідрологія та реабілітація.- 2008.-6, №3.- С. 60-65.
22. Бульба А.Я. Типи тиротропних ефектів бальнеотерапії на курорті Трускавець, їх нейроендокринні і клінічні супутники та предиктори у жінок з гіперплазією щитовидної залози // Медична гідрологія та реабілітація.- 2007.- 5, №2.- С. 30-45.
23. Величко Л.М., Грінченко Б.В., Чебаненко Л.О. та ін. Вегетативний гомеостаз у школярів з радіаційно контрольованих територій і вплив на нього реабілітації на курорті Трускавець // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія.- 1998.- 1(1).- С. 67-75.
24. Вісьтак Г.І. Взаємозв'язки між вегетотропними та ендокринними, імунотропними і клінічними ефектами біоактивної води Нафтуса у жінок з гіперплазією щитовидної залози // Медична гідрологія та реабілітація.- 2012.-10, №2.- С. 37-66.

25. Вісьтак Г.І. Ендокринний та імунний супровід поліваріантних вегетотонічних ефектів біоактивної води Нафтуса у жінок // Медична гідрологія та реабілітація.-2009.-7, №3.-С. 81-85.
26. Вісьтак Г.І. Поліваріантність вегетотонічних ефектів біоактивної води Нафтуса та їх гемодинамічний супровід // Медична гідрологія та реабілітація.-2009.-7, №2.-С. 88-91.
27. Вісьтак Г.І. Поліваріантність ефектів біоактивної води Нафтуса на вегетативну реактивність, їх ендокринний і імунний супровід та можливість прогнозування // Медична гідрологія та реабілітація.- 2009.- 7, №4.- С. 43-50.
28. Вісьтак Г.І. Прогнозування ефектів біоактивної води Нафтуса на вегетативний гомеостаз у жінок з гінекологічно-ендокринною патологією // Здобутки клінічної і експериментальної медицини.- 2009.-№2(11).-С. 86-90.
29. Вісьтак Г.І., Маркевич Р.О. Поліваріантність ефектів біоактивної води Нафтуса на вегетативну реактивність, їх ендокринний і імунний супровід та можливість прогнозування // Медична гідрологія та реабілітація.- 2009.- 7, №4.- С. 43-50.
30. Вісьтак Г.І., Попович І.Л. Вегетотропні ефекти біоактивної води Нафтуса та їх ендокринний і імунний супровід у щурів-самок // Медична гідрологія та реабілітація.- 2011.-9, №2.- С. 39-57.
31. Вісьтак Г.І., Попович І.Л., Маркевич О.Р., Маркевич Р.О. Поліваріантність вегетотропних ефектів біоактивної води Нафтуса та їх ендокринний супровід у жінок // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія.-2010.-№1(49).- С. 97-102.
32. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С. Антистрессорные реакции и активационная терапия.- М.: Имедис, 1998.- 654 с.
33. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма.- Ростов н/Д: Изд-во Ростов. ун-та, 3-изд. дополн.- 1990.- 224 с.
34. Гоженко А.И. Очерки теории болезни.-Одесса, 2010.- 24 с.
35. Гоженко А.И. Патогенез и саногенезв современной теории болезни // Бюллетень VI читань ім. В.В. Підвисоцького: наук. конф. 31 травня-1 червня 2007 р.: тези доп.-Одеса, 2007.- С. 8-11.
36. Гоженко А.И. Саногенез – теоретическая основа медицинской реабилитации // Актуальные проблемы биофизической медицины: Матер. V междунар. симпоз-ма.- К., 2007.- С. 46-47.
37. Гоженко А.И. Саногенез: теория и практика // Бюллетень V читань ім. В.В. Підвисоцького: наук. конф. 25-26 травня 2006 р.: тези доп.-Одеса, 2006.- С. 5-7.
38. Гоженко А.И., Гоженко Е.А. Саногенез – теоретическая основа медицинской реабилитации // Медична гідрологія та реабілітація.- 2007.- 5, №2.- С. 4-7.
39. Гоженко А.І. Дизрегуляція як основа патофізіології гомеостазу // Клінічна та експериментальна патологія.-2004.-3,№2.- С. 191-193.
40. Горячковский А.М. Клиническая биохимия.- Одесса: Астропринт, 1998.- 603 с.
41. Губицький В.Й., Гуменна О.П., Бариляк Л.Г., Болюх В.В., Попович І.Л., Малючкова Р.В. Електрошкірний опір точок акупунктури корельє з деякими параметрами нейро-ендокринно-імунного комплексу // Медична гідрологія та реабілітація.- 2013.- 11, №2.- С. 4-12.
42. Гумега М.Д., Левицький А.Б., Попович І.Л. Бальнеогастроентерологія.-К.: ЮНЕСКО-СОЦІО, 2011.-243 с.
43. Драновський А.Л., Бабелюк В.Є., Попович А.І., Краєвий В.О., Флюнт В.Р. Термінові ефекти біоактивної води Нафтуса на рівень тестостеронемії та супутні зміни деяких фізіологічних параметрів у здорових чоловіків // Здоровье мужчины.- 2013.-4(47).-С. 161-163.
44. Эндокринология / За ред. А.С. Єфімова.- К.: Вища школа, 2004.- 494 с.
45. Есипенко Б.Е. Физиологическое действие минеральной воды "Нафтуса".-К.:Наукова думка,1981.-216 с.
46. Жигалина М.С., Гоженко Е.А., Гоженко А.И. Реакция вегетативной нервной системы в ответ на полоскание полости рта водой различной температуры // Медична гідрологія та реабілітація.- 2009.- 7, №4.- С. 98-104.
47. Ивасивка С.В., Ломейко С.Н., Ковбаснюк М.Н. Влияние лечебной воды Нафтуса на лейкопоз у крыс после облучения // Тр. междунар. н. конф.- Кишинев, 1995.- С. 59-60.
48. Ивасивка С.В., Ломейко С.Н., Ковбаснюк М.Н. Восстановление пострадиационной тромбоцитопении у крыс под влиянием лечебной воды Нафтуса // Тр. междунар. н. конф.- Кишинев, 1995.- С. 58-59.
49. Ивасивка С.В., Попович І.Л., Яременко М.С., Ковбаснюк М.Н. Минеральная вода Нафтуса как ксенобиотик // Физиол. журн.- 1990.- 36, № 3.- С. 40-45.
50. Иммунологические методы / Под ред. Г. Фримеля: Пер. с нем.- М.; Медицина, 1987.- 472 с.
51. Иммунохимическая диагностика в акушерстве и гинекологии.-НПП " мТм".-26 с.
52. Инструкции по применению набора реагентов для иммуноферментного определения гормонов в крови человека. - СПб.: ЗАО "Алкор Био", 2000.
53. Івасівка С.В. Біологічно активні речовини води Нафтуса, їх генез та механізми фізіологічної дії.-

- К.: Наукова думка, 1997.- 110 с.
54. Івасівка С.В., Ковбаснюк М.М. Розгортання загальної адаптаційної реакції під впливом води Нафтуса як механізм гальмування росту карциноми Герена у щурів // Медична гідрологія та реабілітація.-2009.-7,№1.-С. 56-67.
  55. Івасівка С.В., Ковбаснюк М.М., Білас В.Р., Ходак О.Л. Вплив бальнеотерапії на ріст лімфосаркоми Пліса // Медична гідрологія та реабілітація.-2004.-2,№2.-С. 52-57.
  56. Івасівка С.В., Ковбаснюк М.М., Білас В.Р., Ходак О.Л. Вплив води Нафтуса на експериментальні пухлини у щурів // Медична гідрологія та реабілітація.-2005.-3,№2.-С. 60-67.
  57. Івасівка С.В., Ковбаснюк М.М., Файда О.І. Радіопротекторна дія мінеральної води Нафтуса // Реабілітація та лікування в санаторно-курортних умовах.- Доп. н.-практ. конф.- Трускавець, 1996.- С. 16-18.
  58. Івасівка С.В., Попович І.Л. Ксенобіотичні ефекти органічних речовин, вилучених з води Нафтуса, та мікробних метаболітів озокериту // Проблеми патології в експерименті та клініці: Наук. роботи Дрогобицького мед. ін-ту.- Т. XV.- Дрогобич, 1994.- С. 3-6.
  59. Івасівка С.В., Попович І.Л., Аксентійчук Б.І., Білас В.Р. Природа бальнеочинників води Нафтуса і суть її лікувально-профілактичної дії.- Трускавець, 1999.- 125 с.
  60. Івасівка С.В., Попович І.Л., Аксентійчук Б.І., Флюнт І.С. Бальнеосанація - нова сфера діяльності курорту Трускавець // Міжнародний конгрес "Проблеми інформатизації рекреаційної та туристичної діяльності в Україні: Перспективи культурного та економічного розвитку" (Трускавець, 23-28 травня 2000 р.).- Львів: Державний НДІ інформаційної інфраструктури, 2000.- С. 15-16.
  61. Івасівка С.В., Попович І.Л., Аксентійчук Б.І., Флюнт І.С. Фізіологічна активність сечової кислоти та її роль в механізмі дії води Нафтуса.- К.: Комп'ютерпрес, 2004.- 163 с.
  62. Каплан Е.А., Цыренжапова О.Д., Шантанова Л.Н. Оптимизация адаптивных процессов организма.- М.: Наука, 1990.- 94 с.
  63. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз.- СПб: Питер Прес, 1995.- 304 с.
  64. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. А.В. Караулова.- М.: МИА, 2002.- 651 с.
  65. Клінічна лабораторна діагностика / За ред. А.Г. Базарнової, З.П. Гетте.- К.: Вища школа, 1994.- 423 с.
  66. Козьявкіна Н.В. Варіанти тиротропних ефектів біоактивної води Нафтуса та їх ліпідний супровід // Медична гідрологія та реабілітація.- 2008.- 6, №3.- С. 115-122.
  67. Козьявкіна Н.В. Імунний аккомпанемент поліваріантних тиротропних ефектів біоактивної води Нафтуса у щурів // Медична гідрологія та реабілітація.- 2009.-7, №2.- С. 27-39.
  68. Козьявкіна Н.В. Нейро-ендокринний та електролітний аккомпанемент поліваріантних тиротропних ефектів біоактивної води Нафтуса // Медична гідрологія та реабілітація.- 2009.-7, №1.- С. 51-55.
  69. Козьявкіна Н.В. Поліваріантність тиротропних ефектів біоактивної води Нафтуса у жінок з хронічною ендокринно-гінекологічною патологією, їх нейро-ендокринно-імунний і клінічний супровід та можливість прогнозування // Медична гідрологія та реабілітація.- 2011.-9, №2.- С. 4-22.
  70. Козьявкіна Н.В. Тиротропні ефекти біоактивної води Нафтуса у щурів-самок та їх метаболічний, нейроендокринний і імунний супровід // Медична гідрологія та реабілітація.-2012.-10,№4.- С. 91-113.
  71. Козьявкіна Н.В., Баріляк Л.Г., Янчій О.Р., Фучко О.Л. Тиротропні ефекти води Нафтуса, їх вегетативний прояв і можливість прогнозування // Фізіол. журн.-2013.-59, №6.-С. 81-87.
  72. Козьявкіна Н.В., Гоженко А.І., Баріляк Л.Г., Королишин Т.А., Попович І.Л. Поліваріантність термінових тиротропних ефектів біоактивної води Нафтуса, їх нейроендокринно-імунний супровід та можливість прогнозування // Медична гідрологія та реабілітація.- 2013.-11,№4.- С. 27-54.
  73. Козьявкіна О.В. Вегетотропні ефекти біоактивної води Нафтуса у щурів-самців та їх ендокринний, електролітний і імунний супровід // Медична гідрологія та реабілітація.-2012.-10, №3.- С. 65-92.
  74. Козьявкіна О.В. Вегетотропні ефекти біоактивної води Нафтуса у дітей з дисфункцією нейроендокринно-імунного комплексу, їх ендокринно-імунний супровід та можливість прогнозування // Медична гідрологія та реабілітація.- 2011.-9,№2.- С. 24-39.
  75. Козьявкіна О.В. Постстресові зміни нейро-ендокринного статусу та метаболізму у щурів з різними типами початкового вегетативного гомеостазу, індукованими біоактивною водою Нафтуса // Медична гідрологія та реабілітація.- 2009.- 7, №1.- С. 42-50.
  76. Козьявкіна О.В. Стан постстресових параметрів вегетативного гомеостазу та ендокринного, метаболічного і імунного статусів і зв'язки між ними у щурів з альтернативними типами

- достресового вегетативного гомеостазу, індукованими біоактивною водою Нафтуса // Медична гідрологія та реабілітація.- 2009.- 7, №2.- С. 40-56.
77. Коляда Т.И., Волянский Ю.Л., Васильев Н.В., Мальцев В.И. Адаптационный синдром и иммунитет.- Харьков: Основа, 1995.- 368 с.
  78. Коркушко О.В., Писарук А.В., Шатило В.Б. Значение анализа variability ритма сердца в кардиологии: возрастные аспекты // Кровообіг та гемостаз.-2009.-№1-2.-С. 127-139.
  79. Коркушко О.В., Шатило В.Б., Писарук А.В. и др. Методы анализа и возрастные нормы variability ритма сердца (Методические рекомендации) / УкрНИИ геронтологии АМН Украины.- К., 2005.-35 с.
  80. Корнева Е.А., Рыбакина Е.Г., Фомичева Е.Е. и др. Иммуномодулирующие эффекты интерлейкина 1 и глюкокортикоидных гормонов как взаимодействующих звеньев в нейроиммунорегуляторной цепи // Int. J. Immunorehabilitat.-1998.-№10.-С. 38-48.
  81. Корнева Е.А., Шхинек Э.К., Фролов Б.А. и др. Нейроэндокринные механизмы регуляции функций иммунной системы // Иммунофизиология / Под ред. Е.А. Корневой.-СПб.: Наука, 1993.-684 с.
  82. Котельников С.А., Ноздрачев А.Д., Одинак М.М., Шустов Е.Б., Коваленко И.Ю., Давиденко В.Ю. Variability ритма сердца: представления о механизмах // Физиология человека.-2002.- 28,№1.-С. 130-143.
  83. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы.-М.: Медицина, 1997.-450 с.
  84. Крыжановский Г.Н., Магаев С.В., Макаров С.В. Нейроиммунопатология.-М.: Медицина, 1997.- 283 с.
  85. Лаповець Л.Є., Луцик Б.Д. Посібник з лабораторної імунології.- Львів, 2002.- 173 с.
  86. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунограмма в клинической практике.- М.: Наука, 1990.- 224 с.
  87. Лупандин А.В. О роли катехоламинэргических синапсов в механизме формирования адаптации при участии полифенольных адаптогенов // Физиол. ж. СССР.- 1989.- 75, № 8.- С. 1082-1088.
  88. Марков И.И., Дуновец В.Н. Влияние воды «Нафтуса» №1 на экскрецию с мочой 17-КС, 17-КГС, катехоламинов и 5-ОИУК у больных хроническим гастритом и язвенной болезнью // Диагностика и лечение заболеваний органов пищеварения в санаторно-курортных условиях.- Трускавец, 1971.- С. 66-68.
  89. Медведев В.И. Адаптация человека.-СПб.: Институт мозга человека РАН, 2003.-584 с.
  90. Михайлов В.М. Variability ритма сердца. Опыт практического применения метода.- Иваново,2000.-200 с.
  91. Моїсеєнко Є.В., Стежка В.А. Напруженість адаптаційних реакцій людини в Антарктиці // Експер. і клін. мед.-2008.-№2.- С. 102-106.
  92. Мойбенко А.А. Системные и молекулярно-генетические механизмы кардиопротекции // Фізіол. журн.- 2011.- 57, № 5.- С. 51-54.
  93. Мойбенко А.А., Досенко В.Е., Пархоменко А.Н. и др. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца.-К.: Наук. думка, 2008.-518 с.
  94. Основы физиологии человека.- Т.1 / Под. ред. Б.И. Ткаченко.- СПб.: 1994.-567 с.
  95. Передерий В.Г., Земсков А.М., Бычкова Н.Г., Земсков В.М. Иммунный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений.- К.: Здоров'я, 1995.- 211 с.
  96. Перченко В.П., Ружило С.В., Кіт Є.І. та ін. Варіанти термінових реакцій вегетативної нервової системи на вживання води Нафтуса // Укр. бальнеол. журн.-1998.-1,№3.- С. 67-69.
  97. Попович И.Л., Ивасивка С.В., Ясевич А.П. и др. Защитное действие органических веществ воды нафтуса на эрозивно-язвенные повреждения слизистой оболочки желудка у крыс при иммобилизационно-холодовом стрессе // Физиол. журн.- 1990.- 36, № 4.- С. 68-76.
  98. Попович И.Л., Стеценко Г.И., Ивасивка С.В. Ксенобиотико-адаптогенная концепция механизма действия питьевых лечебных вод // Актуальные проблемы медицины и биологии.- Т. 1.- К., 1990.- С. 227-236.
  99. Попович И.Л., Флюнт И.С., Стеценко Г.И. Лечебные воды типа Нафтуса как адаптогены // Функциональные резервы и адаптация.- Мат. Всесоюз. научн. конф. (Киев, 13-15 ноября 1990 г.).- К., 1990.- С. 370-372.
  100. Попович І.Л. Адаптогенна амбівалентно-еквілібраторна теорія механізму лікувально-профілактичної дії біоактивної води Нафтуса // Актуальні проблеми застосування мінеральних вод у медичній практиці.- Матер. наук-практ. конф. з міжнародною участю (Трускавець, Моршин, 23-25 жовтня 2001 р.).- Т. 2.- Мед. реабіл., курортол., фізіотер.- 2001.- №3 (дод.).- С. 69-73.
  101. Попович І.Л. Вплив курсового вживання біоактивної води Нафтуса на вегетативну регуляцію у щурів в базальному та постстресовому періодах // Медична гідрологія та реабілітація.- 2008.- 6, №2.- С. 79-83.

102. Попович І.Л. Ксенобіотико-адаптогенна концепція механізму лікувально-профілактичної дії води Нафтуса // *Мат. XV з'їзду Укр. фізіол. товариства (Донецьк, 12-15 травня 1998 р.): Фізіол. журн.*- 1998.- 44, № 3.- С. 334.
103. Попович І. Нова концепція механізму лікувально-профілактичної дії води "Нафтуса": *Мат. VII Конгресу світової федерації українських лікарських товариств (Ужгород, Україна, 16-20 серпня 1998 р.) // Українські медичні вісті.*- 1998.- Т. 2.- Ч. I.- №1-2 (59-60).- С. 210.
104. Попович І.Л. Стреслімітуючий адаптогенний механізм біологічної та лікувальної активності води Нафтуса.-К.: "Видавничий дім "Комп'ютерпрес", 2011.-300 с.
105. Попович І.Л., Барияк Л.Г. Вплив курсового вживання біоактивної води Нафтуса на рівень стресу у жінок з ендокринно-гінекологічною патологією // *Медична гідрологія та реабілітація.*- 2009.-7, №3.-С. 100-118.
106. Попович І.Л., Вісьтак (Маркевич) Г.І., Гумега М.Д. Ружилю С.В. Вегетотропні ефекти біоактивної води Нафтуса та їх нейроендокринно-імунний, метаболічний і гемодинамічний супровід.-К.: ЮНЕСКО-СОЦІО, 2014.-162 с.
107. Попович І.Л., Козьякіна Н.В. Метаболічний супровід тиротропних ефектів біоактивної води Нафтуса у жінок з гіперплазією щитовидної залози // *Медична гідрологія та реабілітація.*- 2012.-10, №4.- С. 114-138.
108. Попович І.Л., Козьякіна О.В. Термінові вегетотропні ефекти біоактивної води Нафтуса та їх нейро-ендокринно-імунний супровід у практично здорових чоловіків // *Медична гідрологія та реабілітація.*-2012.-10, №3.-С. 31-64.
109. Попович І.Л., Флюнт І.С., Алексєєв О.І. та ін. Саногенетичні засади реабілітації на курорті Трускавець урологічних хворих чорнобильського контингенту.- К.: Комп'ютерпрес, 2003.- 192 с.
110. Попович І.Л. Концепція нейро-ендокринно-імунного комплексу (обзор) // *Медична гідрологія та реабілітація.*-2009.-7, №2.-С. 9-18.
111. Попович І.Л., Козьякіна Н.В., Козьякіна О.В., Корольшин Т.А., Лукович Ю.С., Барияк Л.Г. Взаимоотношения между параметрами вариабельности ритма сердца и фоновой ЭЭГ-активности у мужчин // *Мат. XIX з'їзду Українського фізіологічного т-ва ім. П.Г. Костюка з міжнар. уч., присв. 90-річчю від дня народження академіка П.Г. Костюка.*- Фізіол. журн.-2014.-60, №3 (дод).- С. 251-252.
112. Радченко О.М. Адаптаційні реакції в клініці внутрішніх хвороб.- Львів: Ліга-Прес, 2004.- 232 с.
113. Радченко О.М. Значення адаптаційних реакцій для внутрішньої патології // *Медична гідрологія та реабілітація.*- 2006.- 4, №1.- С. 62-65.
114. Радченко О.М. Значення визначення адаптаційних процесів у хворих з гострою та хронічною бронхо-легеневою патологією // *Медична гідрологія та реабілітація.*- 2009.- 7, №4.- С. 66-71.
115. Радченко О.М. Клітинний імунітет за умов різних типів адаптаційних реакцій // *Медична гідрологія та реабілітація.*- 2009.- 7, №3.- С. 57-60.
116. Радченко О.М. Оптимізація санаторно-курортної реабілітації з використанням концепції загальних неспецифічних адаптаційних реакцій // *Медична гідрологія та реабілітація.*- 2008.- 6, №1.- С. 11-13.
117. Радченко О.М. Характеристика адаптаційних реакцій у хворих з ураженням печінки // *Медична гідрологія та реабілітація.*- 2010.- 8, №1.- С. 55-59.
118. Радченко О.М., Кондратюк М.О., Зенін В.В., Деркач З.В. Загальні адаптаційні реакції в здорових осіб // *Медична гідрологія та реабілітація.*- 2010.- 8, №3.- С. 67-68.
119. Резніков О.Г. Механізми розвитку функціональної патології репродукції та адаптації в ранньому онтогенезі // *Журнал АМН України.*-1998.-4, №2.-С. 216-233.
120. Резніков А.Г. Эндокринологические механизмы стресса // *Міжнародний ендокринологічний журнал.*-2007.-№17.-С. 103-111.
121. Резніков О.Г. Ганс Сельє і концепція стресу (до сторіччя з дня народження) // *Журнал АМН України.*-2007.-№1.-С. 175-183.
122. Резніков О.Г., Носенко Н.Д. Перинатальна стресова модифікація реактивності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи (ГГНС) // *Фізіол. журн.*-2000.-46, №2.-С. 146-158.
123. Резніков А.Г., Носенко Н.Д., Тарасенко Л.В. и др. Ранние и отдаленные нейроэндокринные эффекты пренатального стресса у самцов и самок крыс // *Пробл. эндокринологии.*-2000.-№1.-С. 30-34.
124. Резніков О.Г., Сініцин П.В., Тарасенко Л.В. Реакція гіпоталамо-гіпофізарно-адренокортикальної системи на норадренергічну та гормональну стимуляцію у пренатально стресованих щурів // *Нейрофізіологія.*-1999.-№31.- С. 131-137.
125. Резніков О.Г., Сініцин П.В., Тарасенко Л.В. Вікові та статеві особливості норадренергічної реактивності гіпоталамо-гіпофізарно-адренокортикальної системи у пренатально стресованих щурів // *Доп. НАН України.*-2001.-№1.-С. 177-180.



126. Резников А.Г., Пишак В.П., Носенко Н.Д. Пренатальный стресс и нейроэндокринная патология.- Чернівці: Медакадемія, 2004.- 351 с.
127. Саратиков А.С., Краснов Е.А. Родиола розовая – ценное лекарственное растение (золотой корень).- Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1987.- 254 с.
128. Справочное пособие по интерпретации данных лабораторных диагностических исследований / Чеботарев Э.Д., Яковлев А.А., Старчак Н.М., Пуцева Т.А.-К., 1998.-16 с.
129. Ткаченко Б.И., Евлахов В.И., Шалковская Л.Н. Механизмы потенциации тормозных парасимпатических влияний на сердце при сочетанной стимуляции его вегетативных нервов // Экспер. і клін. фізіол. та біохім.-1998.-1(1).- С. 31-44.
130. Учакин П.Н., Учакина О.Н., Тобин Б.В., Ершов Ф.И. Нейроэндокринная иммуномодуляция // Вестн. Росс АМН.- 2007.-№9.-С.26-32.
131. Флюнт І.С. Роль захисно-приспосувальних систем в патогенезі захворювань нирок у ліквідаторів аварії на ЧАЕС: Автореф. дис. ... докт. мед. наук / 14.03.04 - патологічна фізіологія / Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України.- К., 2003.- 40 с.
132. Фролов В.М., Рычнев В.Е. Исследование циркулирующих иммунных комплексов: диагностическое и прогностическое значение // Лаборат. дело.- 1986.- №3.- С. 159-161.
133. Фучко О.Л. Супутні зміни імунного статусу у жінок, хворих на хронічний холецистит, за різних тиротропних ефектів біоактивної води Нафтуса та можливість їх прогнозування // Медична гідрологія та реабілітація.- 2010.-8, №3.- С. 69-78.
134. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы.-М.: ВИНТИ РАН.- 2005.-428 с.
135. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология.- М.: Изд-во ВНИРО, 1995.- 219 с.
136. Хвороби дезадаптації в практиці відновлювальної медицини / За ред. Лободи М.В., Бабова К.Д., Стеблюка В.В.- К.: НАУ, 2004.- 200 с.
137. Чебаненко О.І., Попович І.Л., Бульба А.Я., Ружи́ло С.В., Перченко В.П. Жовчогінна дія води "Нафтуса".- К.: Комп'ютерпрес, 1997.- 103 с.
138. Чебаненко О.І., Флюнт І.С., Попович І.Л., Балановський В.П., Лахін П.В. Вода Нафтуса і водно-сольовий обмін.-К.: Наукова думка, 1997.- 141 с.
139. Чебаненко О.І., Флюнт І.С., Попович І.Л. та ін. Реабілітація захисно-приспосувальних систем на курорті Трускавець.- К.: ЮНЕСКО-СОЦІО, 2004.- 448 с.
140. Чебаненко О.І., Чебаненко Л.О., Попович І.Л. Поліваріантність бальнеоефектів чинників курорту Трускавець та їх прогнозування.-К.: ЮНЕСКО-СОЦІО, 2012.-496 с.
141. Чебаненко О.І., Бульба А.Я., Чебаненко Л.О., Бариляк Л.Г., Попович І.Л. Вплив біоактивної води Нафтуса на щитовидну залозу та супутні зміни нейроендокринно-імунного комплексу.-К.: ЮНЕСКО-СОЦІО, 2015.-263 с.
142. Чорнобиль, пристосувально-захисні системи, реабілітація / За ред. Костюка П.Г., Поповича І.Л., Івасівки С.В.- К.: Комп'ютерпрес, 2006.- 348 с.
143. Шанин С.Н., Рыбакина Е.Г., Фомичева Е.Е. и др. Иммунопротективные эффекты фитопрепаратов-адаптогенов при стрессе // Int. J. Immunorehabilit.-1999.-№11.-С. 48-57.
144. Шкорбатов Ю.Г., Колупаева Т.В., Шахбазов В.Г., Пустовойт П.А. О связи электрокинетических свойств ядер клеток человека с некоторыми физиологическими параметрами // Физиология человека.-1995.-21,№2.- С. 25-27.
145. Яременко М.С., Ивасивка С.В., Попович И.Л. и др. Физиологические основы лечебного действия воды Нафтуса.- К.: Наукова думка, 1989.- 144 с.
146. Ясевич А.П. Исследование химической природы органических веществ и условий их изменения в минеральной воде Нафтуса : Автореф. дис. ... канд. хим. наук.- Ростов н/Д, 1982.- 22 с.
147. Alaniz R.C., Thomas S.A., Perez-Melgosa M., Mueller K., Palmiter R.D., Wilson C.B. Dopamine beta-hydroxylase deficiency impairs cellular immunity // Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A.-1999.-96.-P. 2274-2278.
148. Atsuta J., Plitt J., Bochner B.S., Schleimer R.P. Inhibition of VCAM-1 expression in human bronchial epithelial cells by glucocorticoids // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.- 1999.-20.-P. 643–650.
149. Balle M., X. Bornas, M. Tortella-Feliu et al. Resting parietal EEG asymmetry and cardiac vagal tone predict attentional control // Biol. Psychol.-2013.-93 (2).-P. 257-261.
150. Barylyak L.G., Malyuchkova R.V., Tolstanov O.K., Tymochko O.B., Hryvnaк R.F., Uhryn M.R. Comparative estimation of informativeness of luucocyтары index of adaptation by Garkavi and by Popovych // Медична гідрологія та реабілітація.- 2013.- 11, №1.- С. 5-20.
151. Bellinger D.L., Lorton D., Hamill R.W., Felten S.Y., Felten D.L. Acetylcholinesterase staining and choline acetyltransferase activity in the young adult rat splen: lack of evidence for cholinergic innervation // Brain, Behav., Immun.-1993.-7.-P. 191-204.
152. Benschop R.J. Effects of  $\beta$ -adrenergic blockade on immunologic and cardiovascular changes induced by

- mental stress // *Circulation*.-1994.-89.-P. 762-769.
153. Berthoud H.R., Powley T.L. Characterization of vagal innervation to the celiac, suprarenal and mesenteric ganglia // *J. Auton. Nerv. Syst.*-1993.-42.-P. 153-169.
  154. Beutler B. The Toll-like receptors: analysis by forward genetic methods // *Immunogenetics*.-2005.-57.-P. 385-392.
  155. Beyhan Z., Erturk K., Uckaya G. et al. Restoration of euthyroidism does not improve cardiovascular risk factors in patients with subclinical hypothyroidism in the short term // *J. Endocrinol. Invest.*- 2006.-29(6).- P. 505-510.
  156. Bornstein S.R. Impaired adrenal stress response in Toll-like receptor 2-deficient mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*.- 2004.-101.-P. 16695–16700.
  157. Borovikova L.V., Ivanova S., Zhang M., Yang H., Botchkina G.I., Watkins L.R., Wang H., Abumrad N., Eaton J.W., Tracey K.J. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin // *Nature*.-2000.-405.-P. 458-462.
  158. Brown R., Li Z., Nirula R., Janz L., Falk J., Nance D.M., Dyck D.G., Greenburg A.H. Suppression splenic macrophage interleukin-1 secretion following intracerebroventricular injection of interleukin-1 $\beta$ : Evidence for pituitary-adrenal sympathetic control // *Cell. Immunol.*-1991.-132.-P. 84-93.
  159. Buijs R.M., van der Vliet J., Geridou M.L., Hutinga I., Escobar C. Spleen vagal denervation inhibits the production of antibodies to circulating antigens // *PLoS*.-2008.-3(9).- e3152.
  160. Bulloch K., Moore R.Y. Innervation of the thymus gland by brain stem and spinal cord mouse and rat // *Am. J. Anat.*-1981.-162.-P. 157-166.
  161. Bulloch K., Pomerantz W. Autonomic nervous system innervation of thymic related lymphoid tissue in wild-type and nude mice // *J. Comp. Neurology*.-1984.-228.-P. 57-68.
  162. Burnstock G. Autonomic neurotransmission: 60 years since Henry Dale // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*-2009.-49.-P. 1-30.
  163. Butts C.L., Bowers E., Horn E.C., Shukair S.A., Belyavskaya E., Tonelli E., Sternberg E.M. Inhibitory effects of progesterone differ in dendritic cells from female and male rodents // *Gend. Med.*-2008.-5.-P. 434-447.
  164. Cahn B.R., Polish J. Psychological bulletin meditation states and traits: EEG, ERP and neuroimaging studies // *Psychol. Bull.*- 2006.-132.-P. 180-211.
  165. Callahan T.A., Moynihan J.A. The effects of chemical sympathectomy on T-cell cytokine responses are not mediated by altered peritoneal exudate cell function or an inflammatory response // *Brain Behav. Immun.*-2002.-16.-P. 33-45.
  166. Cano G., Sved A.F., Rinaman L., Rabin B.S., Card J.P. Characterization of the central nervous system innervation of the rat spleen using viral transneuronal tracing // *J. Comp. Neurol.*-2001.-439.-P. 1-18.
  167. Chakravarty S., Herkenham M. Toll-like receptor 4 on nonhematopoietic cells sustains CNS inflammation during endotoxemia, independent of systemic cytokines // *J. Neurosci.*-2005.-25.-P. 1778-1796.
  168. Chelmicka-Schorr E., Checinski M., Arnason B.G. Chemical sympathectomy augments the severity of experimental allergic encephalomyelitis // *J. Neuroimmunol.*-1988.-17.-P. 347-350.
  169. Chen H.H., Itoh M., Sun W., Miki T., Takeuchi Y. Localization of sympathetic and parasympathetic neurons innervating pancreas and spleen in the cat // *J. Auton. Nerv. Syst.*-1996.-59.-P. 12-16.
  170. Chen G. Suppression of HMGB1 release by stearyl lysophosphatidylcholine : an additional mechanism for therapeutic effects in experimental sepsis // *J. Lipid Res.*-2005.-46.-P. 623-627.
  171. Cook D.N., Pisetsky D.S., Schwartz D.A. Toll-like receptors in the pathogenesis of human disease // *Nature Immunol.*-2004.-5.-P. 975-979.
  172. Critchley H.D. Neural mechanisms of autonomic, affective, and cognitive integration // *J. Comp. Neurol.*-2005.- 493.-P. 154-166.
  173. Critchley H.D. The human cortex responds to an interoceptive challenge // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*.- 2004.- 101.-P. 6333-6334.
  174. Critchley H.D., Mathias C.J., Josephs O., O'Doherty J., Zanini S., Dewar B.K., Cipolotti L., Shallice T., Dolan R.J. Human cingulate cortex and autonomic control: converging neuroimaging and clinical evidence // *Brain*.-2003.-126.-P. 2139-2152.
  175. Cronstein B.N., Kimmel S.C., Levin R.I., Martiniuk F., Weissmann G. A mechanism for the antiinflammatory effects of corticosteroids: the glucocorticoid receptor regulates leukocyte adhesion to endothelial cells and expression of endothelial-leukocyte adhesion molecule 1 and intercellular adhesion molecule 1 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*.- 1992.-89.-P. 9991–9995.
  176. Czura S.J., Tracey K.J. Autonomic neural regulation of immunity // *J. Intern. Med.*-2005.-257,№2.-P. 156-166.
  177. Dale H.H. Chemical transmission of the effects of nerve impulses // *Brit. J. Med.*-1934.-1.-P. 835-841.

178. Davis P.J., Zhou M, Davis F.B. et al. Mini-review: Cell surface receptor for thyroid hormone and nongenomic regulation of ion fluxes in excitable cells // *Physiol. Behav.* 2009.-.
179. Denes A., Boldogkoi Z., Uhreczky G., Hornyak A., Rusvai M., Palkovits M., Kovacs K.J. Central autonomic control of the bone marrow: multisynaptic tract tracing by recombinant pseudorabies virus // *Neuroscience.*-2005.-134.- P. 947-963.
180. DeRijk R.. Exercise and circadian rhythm-induced variations in plasma cortisol differentially regulate interleukin-1  $\beta$  (IL-1  $\beta$ ), IL-6, and tumour necrosis factor- $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) production in humans: high sensitivity of TNF $\alpha$  and resistance of IL-6 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*- 1997.-82.-P. 2182–2191.
181. DeRijk R.H., Eskandari F., Sternberg E.M. Corticosteroid resistance in a subpopulation of multiple sclerosis patients as measured by ex vivo dexamethasone inhibition of LPS induced IL-6 production // *J Neuroimmunol.*-2004.-151.-P. 180–188.
182. DeRijk R.H., Sternberg E.M. A human glucocorticoid receptor gene variant that increases the stability of the glucocorticoid receptor  $\beta$ -isoform mRNA is associated with rheumatoid arthritis // *J Rheumatol.*-2001.-28.-P. 2383–2388.
183. Doberenz J., Birkenfeld C., Kluge I.L., Eder K. Effects of L-carnitine supplementation in pregnant sows on plasma concentrations of insulin-like growth factors, various hormones and metabolites and chorion characteristics // *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl).*- 2006.- 90 (11-12).- P. 487-499.
184. Drennan M.B. Toll-like receptor 2-deficient mice succumb to *Mycobacterium tuberculosis* infection // *Am. J. Pathol.*- 2004.-164.-P. 49–57.
185. Eisenberger N.I., Inagaki T.K., Rameson L.T., Mashai M.N., Irwin M.R. An fMRI study of cytokine-induced depressed mood and social pain: the role of sex differences // *Neuroimage.*-2009.-47.-P. 881-890.
186. Elenkov I.J., Wilder R.I., Chrousos G.P., Vizi E.S. The sympathetic nerve – an integrative interface between two supersystems: the brain and immune system // *Pharmacol. Rev.*-2000.-52.-P. 595-638.
187. Felten D.L. Neural influence on immune responses: underlying suppositions and basic principles of neural-immune signaling // *Prog. Brain Res.*-2000.-122.-P. 381-389.
188. Felten D.L., Felten S.Y., Carlson S.L., Olschowka J.A., Livnat S. Noradrenergic and peptidergic innervation of lymphoid tissue // *J. Immunol.*-1985.-135, №2.-P. 755-766.
189. Franceschini D., Orr-Urtreger A., Yu W., Mackey L.Y., Bond R.A., Armstrong D., Patrick J.W., Beaudet A.L., De Biasi M. Altered baroreflex responses in alpha7 deficient mice // *Behav. Brain Res.*-2000.-113.- P. 3-10.
190. Ghosh S., May M.J., Kopp E.B. NF- $\kappa$ B and Rel proteins: evolutionarily conserved mediators of immune responses // *Annu. Rev. Immunol.*-1998.-16.-P. 225–260.
191. Gianaros P.J., Van der Veen F.M., Jennings J.R. Regional cerebral blood flow correlates with heart periodic and high-frequency heart periodic variability during working-memory tasks: implications for the cortical and subcortical regulation of cardiac autonomic activity // *Psychophysiol.*-20004.-4.-P. 521-530.
192. Glaser R., Kiecolt-Glaser J.K. Stress-induced immune dysfunction: implications for health // *Nature Rev. Immunol.*-2005.-5.-P. 243-251.
193. Goehler L.E., Gaykema R.P.A., Hansen M.K., Anderson K., Maier S.F., Watkins L.R. Vagal immune-to-brain communication: a visceral chemosensory pathway // *Auton. Neurosci.*-2000.-85.-P. 49-59.
194. Gosain A., Jones S.B., Shankar R., Gamelli R.L., DiPietro L.A. Norepinephrine modulates the inflammatory and proliferative phases of wound healing // *J. Trauma.*-2005.-60.-P. 736-744.
195. Grover G.J., Mellstrom K., Malm J. Development of the thyroid hormone receptor beta-subtype agonist KB-141; a strategy for body weight reduction and lipid lowering with minimal cardiac side effects // *Cardiovasc. Drug. Rev.*- 2005.- 23(2).- P. 133-148.
196. Groves D.A., Brown V.J. Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects // *Neurosci Biobehav Rev.*-2005.-P. 493-500.
197. Haass M., Kubler W. Nicotine and sympathetic neurotransmission // *Cardiovasc. Drugs Ther.*-1997.-10.- P. 657-665.
198. Haensel A., Mils P.J., Nelesen R.A., Ziegler M.G., Dimsdale J.E. The relationship between heart rate variability and inflammatory markers in cardiovascular diseases // *Psychoneuroendocrinology.*-2008.-33.-P. 1305-1312.
199. Hasko G., Elenkov I.J., Kvetan V., Vizi E.S. Differential effect of selective block of  $\alpha$ 2-adrenoreceptors on plasma levels of tumour necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-6 and corticosterone induced by bacterial lipopolysaccharide in mice // *J. Endocrinol.*-1995.-144.-P. 457-462.
200. Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. Task Force of ESC and NASPE // *Circulation.*- 1996.- 93, № 5.- P. 1043-1065.

201. Hester S.D., Wolf D.C., Nesnow S., Thai S.F. Transcriptional profiles in liver from rats treated with tumoregenic and nontumoregenic triazole conazole fungicides: Propiconazole, triadimefon and myclobutanil // *Toxicol. Pathol.*- 2006.- 34 (7).- P. 879-894.
202. Henderson L.A., Gandevia S.C., Macefield V.G. Somatotopic organization of the processing of muscle and cutaneous pain in the left and right insula cortex: a single-trial fMRI study // *Pain.*-2007.-128.-P. 20-30.
203. Henning R.J., Khall I.R., Levy M.N. Vagal stimulation attenuates sympathetic enhancement of left ventricular function // *Am. J. Physiol.*- 1991.- 258 (Pt 2, №5).- P. 1470-1475.
204. Hermoso M.A., Matsuguchi T., Smoak K., Cidowski J.A. Glucocorticoids and tumour necrosis factor  $\alpha$  cooperatively regulate Toll-like receptor 2 gene expression // *Mol. Cell. Biol.*- 2004.-24.- P. 4743-4756.
205. Hiller G. Test for the quantitative determination of HDL cholesterol in EDTA plasma with Reflotron  $\text{\textcircled{R}}$  // *Klin. Chem.*- 1987.-33.-P. 895-898.
206. Hoover D.B., Isaacs E.R., Jacques F., Hoard J.L., Page P., Armour J.A. Localization of multiple neurotransmitters in surgically derived specimens of human atrial ganglia // *Neuroscience.*-2009.-164.-P. 1170-1179.
207. Huston J.M., Rosas-Ballina M., Xue X., Dowling O., Ochani K., Ochani M., Yeboah M.M., Chatterjee P.K., Tracey K.J., Metz C.N. Cholinergic neural signals to the spleen down-regulate leukocyte trafficking via CD11b // *J. Immunol.*-2009.-183 (1).-P. 552-559.
208. Ignatowski T.A., Gallant S., Spengler R.N. Temporal regulation by adrenergic receptor stimulation of macrophage (M  $\phi$ )-derived tumor necrosis factor (TNF) production post-LPS challenge // *J. Neuroimmunol.*-1996.-65.- P. 107-117.
209. Imai S., Tokunaga Y., Maeda T., Kikkawa M., Hukuda S. Calcitonin gene-related peptide, substance P, and tyrosine hydroxylase-immunoreactive innervation of rat bone marrows: an immunohistochemical and ultrastructural investigation on possible efferent and afferent mechanisms // *J. Orthop. Res.*-1997.-15.- P. 133-140.
210. Jetschmann J.U. Expression and *in vivo* modulation of  $\alpha$ - and  $\beta$ -adrenoceptors on human natural killer (CD16<sup>+</sup>) cells // *J. Neuroimmunol.*-1997.-74.-P. 159-164.
211. Johnson J.D. Adrenergic receptors mediate stress-induced elevation in extracellular Hsp72 // *J. Appl. Physiol.*-2005.-99.-P. 1789-1795.
212. Jondal M., Holm G., Wigzell H. Surface markers on human T and B lymphocytes. I. A large population of lymphocytes forming nonimmune rosettes with sheep red blood cells // *J. Exp. Med.*- 1972.- 136, № 2.- P. 207-215.
213. Jonge de W.J. Stimulation of the vagus nerve attenuates macrophage activation by activating the Jak2-STAT3 signalling pathway // *Nature Immunol.*-2005.-6.-P. 844-851.
214. Jurysta F., P. Van de Borne, P.-F. Migeotte et al. A study of the dynamic interactions між sleep EEG and heart rate variability in healthy young men // *Clin. Neurophysiol.*-2003.-114, N 11.- P. 2146-2155.
215. Jurysta F., P. Van de Borne, J.-P. Lanquart et al. Progressive aging does not alter the interactions between autonomic cardiac activity and delta EEG power // *Clin. Neurophysiol.*-2005.- 116.- P. 871-877.
216. Kavelaars A. Regulated expression of alpha-1 adrenergic receptors in the immune system // *Brain Behav. Immun.*-2002.-16.- P. 799-807.
217. Kawashima K., Fujii T. Expression of non-neuronal acetylcholine in lymphocytes and its contribution to regulation of immune function // *Front. Biosci.*-2004.-9.-P. 2063-2085.
218. Kennedy S.L., Nickerson M., Campisi J., Jonson J.D., Smith T.P., Sharkey C., Fleshner M.J. Splenic norepinephrine depletion following acute stress supresses *in vivo* antibody response // *J. Neuroimmunol.*-2005.-165 (1-2).-P. 150-160.
219. Kim J.O., Mueller Ch. W. Factor analysis: statistical methods and practical issues (Elevent printing, 1986) // Факторный, дискриминантный и кластерный анализ: Пер. с англ. / Под ред. И.С. Енюкова.- М.: Финансы и статистика, 1989.- С.5-77.
220. Klecka W.R. Discriminant analysis (Seventh printing, 1986) // Факторный, дискриминантный и кластерный анализ: Пер. с англ. / Под ред. И.С. Енюкова.- М.: Финансы и статистика, 1989.- С. 78-138.
221. Kobilka B.K. cDNA for the human  $\beta$ 2-adrenergic receptor: a protein with multiple membrane-spanning domains and encoded by a gene whose chromosomal location is shared with that of the receptor for platelet-derived growth factor // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*-1987.-84.-P. 46-50.
222. Kohm A.P., Sanders V.M. Norepinephrine and beta-2-adrenergic receptor stimulation regulate CD4<sup>+</sup> T and B lymphocyte function *in vitro* and *in vivo* // *Pharmacol. Rev.*-2001.-53.- P. 487-525.

223. Kozyavkina O.V., Barylyak L.G. Ambivalent vegetotropic effects of bioactive water Naftussya and opportunity of their forecasting in rats // *Медична гідрологія та реабілітація*.-2008.-6, №3.-С. 123-127.
224. Kozyavkina O.V., Popovych I.L., Zukow W. Immediate vegetotropic effects of bioactive water Naftussya and those neuro-endocrine-immune accompaniment in healthy men // *Journal of Health Sciences*.-2013.-3, №5.-P. 391-408.
225. Kozyavkina O.V., Vis'tak H.I., Popovych I.L. Factor, canonical and discriminant analysis of vegetotropic effects and accompanying changes for thyroide, metabolic and haemodynamic parameters at the women, caused by bioactive water Naftussya // *Медична гідрологія та реабілітація*.-2013.-11, №3.-С. 4-28.
226. Lane R.D., McRae K., Reiman E.M., Chen K., Ahern G.L., Thayer J.F. Neural correlates of heart rate variability during emotion // *Neuroimage*.-2009a.-44.-P. 213-222.
227. Lane R.D., Wager T.D. The new field of brain-body medicine: what we have learned and where are we headed? // *Neuroimage*.-2009b.-47.-P. 1135-1140.
228. Lang K., Drell T.L., Niggemann B., Zanker K.S., Entschladen F. Neurotransmitters regulate the migration and cytotoxicity in natural killer cells // *Immunol. Lett.*-2003.-90.-P. 165-172.
229. Le Tulzo Y. Hemorrhage increases cytokine expression in lung mononuclear cells in mice: involvement of catecholamines in nuclear factor- $\kappa$ B regulation and cytokine expression // *J. Clin. Invest.*-1997.-99.-P. 1516-1524.
230. Limatibul S., Shore A., Dosch H.M., Gelfand E.W. Theophylline modulation of E-rosette formation: an indicator of T-cell maturation // *Clin. Exp. Immunol.*- 1978.- 33, № 3.- P. 503-513.
231. Lotze M.T., Tracey K.J. Hight-mobility group box 1 protein (HMGB1): nuclear weapon in the immune arsenal // *Nature Rev. Immunol.*-2005.-5.-P. 331-342.
232. Ma W. Dexamethasone inhibits IL-12p40 production in lipopolysaccharide-stimulated human monocytic cells by downregulating the activity of c-Jun N-terminal kinase, the activation protein-1, and NF- $\kappa$ B transcription factors // *J. Immunol.*- 2004.-172.-P. 318-330.
233. MacGrattan P.A., Brown J.H., Brown O.M. Parasympathetic effects on in vivo rat heart can be modulated through an alpha-adrenergic receptors // *Circ. Res.*- 1987.- 60, №4.- P. 465-471.
234. MacNeil B.J., Jansen A.H., Janz L.J., Greenberg A.H., Nance D.M. Peripheral endotoxin increases splenic sympathetic nerve activity via central prostaglandin synthesis.-*Am. J. Physiol.*-1997.-273.- R. 609-R. 614.
235. Madden K.S., Felten S.Y., Felten D.L., Sundaresan P.R., Livnat S. Sympathetic neural modulation of the immune system. I. Depression of T cell immunity *in vivo* and *in vitro* following chemical sympathectomy // *Brain, Behav., Immun.*-1989.-3.- P. 72-89.
236. Madden K.S., Sanders V.M., Felten D.L. Catecholamine influences and sympathetic neural modulation of immune responsiveness // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*-1995.-35.-P. 417-448.
237. Maestroni G.J., Mazzola P. Langerhans cells  $\beta$ 2-adrenoreceptors: role in migration, cytokine production, Th priming and contact hypersensitivity // *J. Neuroimmunol.*-2003.-144.-P. 91-99.
238. Maier S.F., Goehler L.E., Fleshner M., Watkins L.R. The role of the vagus nerve in cytokine-to-brain communication // *Ann. N.Y. Acad. Sci.*-1998.-840.- P. 289-300.
239. Mancini G., Carbonasa A., Heremans J. Immunochemical quantitation of antigens by simple radial immunodiffusion // *Immunochemistry*.- 1965.- №1.- P. 235-264.
240. Matthews S.C., Paulus M.P., Simmons A.N. et al. Functional subdivision with anterior cingulate cortex and their relationship to autonomic nervous system function // *Neuroimage*.-2004.-22, №3.-P. 1151-1156.
241. Matyszak MK, Citterio S, Rescigno M, Ricciardi-Castagnoli P. Differential effects of corticosteroids during different stages of dendritic cell maturation // *Eur. J. Immunol.*- 2000.-30.-P. 1233-1242.
242. Meltzer J.C., Mac Neil B.J., Sanders V., Pylypas S., Jansen A.H., Greenberg A.H., Nance D.M. Stress-induced suppression of in vivo splenic cytokine production in the rat by neural and hormonal mechanisms // *Brain, Behav., Immun.*-2004.-18.- P. 262-273.
243. Metz-Boutigue M.H., Kieffer A.E., Goumon Y., Aunis D. Innate immunity: involvement of new neuropeptides // *Trends Microbiol.*-2003.-11.-P. 585-592.
244. Migini F., Streccioni V., Amanta F. Autonomic innervation of immune organs and neuroimmune modulation // *Auton. Autacoid. Pharmacol.*-2005.-23.-P. 1-25.
245. Miyamasu M. Glucocorticoids inhibit chemokine generation by human eosinophils // *J. Allergy Clin. Immunol.*-1998.-101.-P. 75-83.
246. Moak J.P., Goldstein D.S., Eldadah B.A., Saleem A., Holmes C. Supine low frequency power of heart rate variability reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervation // *Heart Rhythm*.-2007.-4.-P. 1523-1529.

247. Moayeri M., Webster J.I., Wiggins J.F., Leppla S.H., Sternberg E.M. Endocrine perturbation increases susceptibility of mice to anthrax lethal toxin // *Infect. Immun.*- 2005.-73.-P. 4238-4244.
248. Murray S.E. Overproduction of corticotropin-releasing hormone blocks germinal center formation: role of corticosterone and impaired follicular dendritic cell networks // *J. Neuroimmunol.*-2004.-156.-P. 31-41.
249. Nance D.M., Burns J. Innervation of the spleen in the rat: evidence for absence of afferent innervation // *Brain, Behav., Immun.*-1989.-3.-P. 281-290.
250. Nance D.M., Hopkins D.A., Bieger D. Re-investigation of the innervation of the thymus gland in mice and rats // *Brain, Behav., Immun.*-1987.-1.-P. 134-147.
251. Nance D.M., Mac Neil B.J. Immunoregulation by the sympathetic nervous system.-Elsevier: London, 2001.- P. 121-131.
252. Nance D.M., Sanders V.M. Autonomic innervation and regulation of immune system (1987-2007) // *Brain, Behav., Immun.*-2007.-21, №6.-P. 736-745.
253. Nijima A. Electrophysiological study on the vagal innervation of the adrenal gland in the rat // *J. Auton. Nerv. Syst.*-1992.-41.-P. 87-92.
254. Noguchi H., Sakaguchi T., Sato M. Physiological effects of sudden change in illuminance during dark-adapted state // *Appl. Human Sci.*-1999.-18, №3.- P. 109-114.
255. Oberbeck R. Adrenergic modulation of survival and cellular immune functions during polymicrobial sepsis // *Neuroimmunomodulation* // 2004.-11.-P. 214-223.
256. O'Connor M.F., Irwin M.R., Wellisch D.K. When grief heats up: pro-inflammatory cytokines predict brain activation // *Neuroimage.*-2009.-47.-P. 891-896.
257. Ogawa S. Molecular determinants of crosstalk between nuclear receptors and Toll-like receptors // *Cell.*- 2005.-122.-P. 707-721.
258. Ohira H. Imaging brain and immune association accompanying cognitive appraisal of an acute stressor // *Neuroimage.*-2006.-39.-P. 500-514.
259. Ohira H. Regulation of natural killer cell distribution by prefrontal cortex during stochastic learning // *Neuroimage.*-2009.-47.-P. 897-907.
260. Ohtake Y., Hamada T., Murata T. et al. The association between autonomic response status and the changes in EEG activity during mental arithmetic task // *Rinsho Byori.*-2007.-55, №12.- P. 1075-1079.
261. Olson J.K., Miller S.D. Microglia initiate central nervous system innate and adaptive immune responses through multiple TLRs // *J. Immunol.*-2004.-173.-P. 3916-3924.
262. Oppenheimer S.M., Kedem G., Martin W.M. Left-insular cortex lesions perturb cardiac autonomic tone in humans // *Clin. Auton. Res.*-1996.- 6.-P.131-140.
263. Papanicolaou D.A., Tsigos C., Oldfield E.H., Chrousos G.P. Acute glucocorticoid deficiency is associated with plasma elevation of interleukin-6: does the latter participate in the symptomatology of the steroid withdrawal syndrome and adrenal insufficiency? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*-1996.-81.-P. 2303-2306.
264. Polovynko I.S., Zayats' L.M., Zukow W., Popovych I.L. Neuro-endocrine-immune relationships by chronic stress at male rats // *Journal of Health Sciences.*-2013.-3, №12.-P. 365-374.
265. Pongratz G., MacAlecs J.W., Conrad D.H., Erbe R.S., Haas K.M., Sanders V.M. The level of IgE produced by a B cells is regulated by norepinephrine in a p38 MAPK-and CD23-dependent Manner // *J. Immunol.*-2006.-177.- P. 2926-2938.
266. Popovych I.L., Kozyavkina O.V., Kozyavkina N.V., Korolyshyn T.A., Lukovych Yu.S., Barylyak L.G. Correlation between Indices of the Heart Rate Variability and Parameters of Ongoing EEG in Patients Suffering from Chronic Renal Pathology // *Neurophysiology.*-2014.-46, №2.- P. 139-148.
267. Popovych I.L., Lukovych Yu.S., Korolyshyn T.A., Barylyak L.G., Kovalska L.B., Zukow W. Relationship between the parameters heart rate variability and background EEG activity in healthy men // *Journal of Health Sciences.*-2013.-3, №4.-P. 217-240.
268. Popovych I.L., Vis'tak H.I., Kozyavkina O.V. Vegetotropic effects and accompanying changes for metabolic parameters caused by bioactive water Naftussya at the women // VIII Международный симпозиум "Актуальные проблемы биофизической медицины" (Киев, 14-17 мая 2014 г.).-К., 2014.- С. 101-103.
269. Popovych I.L., Zukow W., Krugliy Ye.Z., Korolyshyn T.A., Petrov V.A. Implication of harmony conception for quantitative estimation of perfection of living organisms // *Journal of Health Sciences.*- 2013.-3, №9.-P. 369-389.
270. Prinsloo G.E., Rauch H.G., Karpul D., Derman W.E. The effect of a Single Session of Short Duration Heart Rate Variability Biofeedback on EEG: A Pilot Study // *Appl. Psychophysiol. Biofeedback.*-2013.- 38, №1.-P. 45-56.

271. Pype J.L. Expression of monocyte chemotactic protein (MCP)-1, MCP-2, and MCP-3 by human airway smooth-muscle cells. Modulation by corticosteroids and T-helper 2 cytokines // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*-1999.-21.-P.528–536.
- 272.Reyes-Reyna S., Stegall T., Krolick K.A. Muscle responds to an antibody reactive with the acetylcholine receptor by upregulating monocyte chemoattractant protein 1: a chemokine with the potential to influence the severity and course of experimental myasthenia gravis // *J. Immunol.*-2002.-169.-P. 1579-1586.
- 273.Richards D.F., Fernandez M., Caulfield J., Hawrylowicz C.M. Glucocorticoids drive human CD8+T cell differentiation towards a phenotype with high IL-10 and reduced IL-4, IL-5 and IL-13 production // *Eur. J. Immunol.*-2000.-30.-P. 2344–2354.
- 274.Romeo H.E., Fink T., Yanaihara N., Weihe E. Distribution and relative proportion of neuropeptide Y- and proenkephalin-containing noradrenergic neurons in rat superior cervical ganglion: separate projections to submaxillary lymph nodes // *Peptides*.-1994.-15.- P. 1479-1487.
- 275.Rosas-Ballina M., Ochani M., Parrish W.R., Ochani K., Harris Y.T., Huston J.M., Chavan S., Tracey K.J. Splenic nerve is required for cholinergic anti-inflammatory pathway control of TNF in endotoxemia // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*-2008.-105.-P. 11008-11013.
- 276.Rosas-Ballina M., Tracey K.J. Cholinergic control of inflammation // *J. Int. Med.*-2009.-265.-P. 663-679.
- 277.Rosenkranz M.A., Busse W.W., Johnston T., Swenson C.A., Crisafi G.M., Jacson M.M., Bosch J.A., Sheridan J.F., Davidson R.J. Neural circuitry underlying the interaction between emotion and asthma symptom exacerbation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*-2005.-102.-P. 13319-13324.
- 278.Sacedon R., Vicente A., Varas A., Jimenez E., Zapata A.G. Early differentiation of thymic dendritic cells in the absence of glucocorticoids // *J. Neuroimmunol.*-1999.-94.-P. 103–108.
- 279.Saeed R.W., Varma S., Peng-Nemeroff T., Sherry B., Balakhaneh D., Huston J., Tracey K.J., Al-Abed Y., Metz C.N. Cholinergic stimulation blocks endothelial cell activation and leukocyte recruitment during inflammation // *J. Exp. Med.*-2005.-201.- P. 1113-1123.
- 280.Sanders V.M., Kasprowicz D.J., Kohm A.P., Swanson M.A. Neurotransmitters receptors on lymphocytes and other lymphoid cells // *Psychoneuroendocrinology*. 3<sup>rd</sup> edn. 2. San Diego, CA: Academic Press.-2001.- P. 161-196.
- 281.Sanders V.M., Kasprowicz D.J., Swanson-Mungerson M.A., Podojil J.R., Kohm A.P. Adaptive immunity in mice lacking beta2-adrenergic receptor // *Brain, Behav., Immun.*-2003.-17.- P. 55-67.
- 282.Sanders V.M., Munson A.E. Norepinephrine and the antibody response // *Pharmacol. Rew.*-1985.-37,№3.- P. 229-248.
- 283.Sanders V.M., Straub R.H. Norepinephrine, beta-adrenergic receptor, and immunity // *Brain, Behav., Immun.*-2002.-16.- P. 290-332.
- 284.Schafer M.K., Eiden L.E., Weihe E. Cholinergic neurons and terminal fields revealed by immunohistochemistry for vesicular acetylcholine transporter. II. The peripheral nervous system // *Neuroscience*.-1998.-84.-P. 361-376.
- 285.Scheinman R.I., Gualberto A., Jewell C.M., Cidlowski J.A., Baldwin A.S. Jr. Characterization of mechanisms involved in transrepression of NF- $\kappa$ B by activated glucocorticoid receptors // *Mol. Cell. Biol.*-1995.-15.-P. 943–953.
- 286.Schwarz H., Villiger P.M., von Kempis J., Lotz M. Neuropeptide Y is an inducible gene in the human immune system // *J. Neuroimmunol.*-1994.-51.-P. 53-61.
- 287.Sewell W.A., Scurr L.L., Orphanides H., Kinder S., Ludowyke R.I. Induction of interleukin-4 and interleukin-5 expression in mast cells is inhibited by glucocorticoids // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*-1998.-5.-P. 18–23.
- 288.Shaudatuashvili T. Lipoprotein profile and endothelial function in patients with subclinical and overt hypothyroidism // *Georgian. Med. News.*- 2005.- 129.- P. 57-60.
- 289.Shepherd A.J., Beresford L.J., Bell E.B., Miyay J.A. Mobilization of specific T cells from lymph nodes in contact sensitivity requires substance P // *J. Neuroimmunol.*-2005.-164.- P. 115-123.
- 290.Shuto T. Glucocorticoids synergistically enhance nontypeable Haemophilus influenzae-induced Toll-like receptor 2 expression via a negative cross-talk with p38 MAP kinase // *J. Biol. Chem.*-2002.-277.- P. 17263–17270.
- 291.Silverman M.N., Heim C.M., Nater U.M., Marques A.H., Sternberg E.M. Neuroendocrine and immune contributors to fatigue // *P.M. R.*-2010.-2(5).-P. 338-346.
- 292.Silverman M.N., Miller A.H., Biron C.A., Pearce B.D. Characterization of an interleukin-6- and adrenocorticotropin-dependent, immune-to-adrenal pathway during viral infection // *Endocrinology*.-2004.-145.-P. 3580–3589.
- 293.Singh A. Lymphocyte subset responses to exercise and glucocorticoid suppression in healthy men // *Med. Sci. Sports Exerc.*- 1996.-28.-P. 822–828.

294. Skok M.V., Voitenko L.P., Voitenko S.V., Lykhmus E.Y., Kalashnik E.N., Litvin T.I., Tzartos S.J., Skok V.I. Alpha subunit composition of nicotinic acetylcholine receptors in the rat autonomic ganglia neurons as determined with subunit-specific anti-alpha (181-192) peptide antibodies // *Neuroscience*.-1999.-93.-P. 1427-1436.
295. Sternberg E.M. Neural-immune interactions in health and disease // *J. Clin. Invest.*-1997.-100.-P. 2641-2647.
296. Sternberg E.M. Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific response to pathogens // *Nat. Rev. Immunol.* // 2006.-6(4).-P. 318-328.
297. Straub R.H., Shaller T., Miller L.E. Neurotransmitters of the sympathetic nerve terminal are powerful chemoattractants for monocytes // *J. Leukoc. Biol.*-2000.-67.-P. 553-558.
298. Straub R.H., Shaller T., Miller L.E., von Horsten S., Jessop D.S., Falk W., Schölmerich J. Neuropeptide Y cotransmission with norepinephrine in the sympathetic nerve-macrophage interplay // *J. Neurochem.*-2000.-75.-P. 2464-2471.
299. Straub R.H., Wiest R., Strauch U.G., Härle P., Schölmerich J. The role of the sympathetic nervous system in intestinal inflammation // *Gut*.-2006.-55.-P. 1640-1649.
300. Steinman L. Elaborate interactions between the immune and nervous systems // *Nature Immunol.*-2004.-5.-P. 575-581.
301. Subhani A.R., Likun X., Saeed Malik A. Association of autonomic nervous system and EEG scalp potential during playing 2D Grand Turismo 5 // *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*-2012.- P. 3420-3423.
302. Takeuchi O., Hoshino K., Akira S. Cutting edge: TLR2-deficient and MyD88-deficient mice are highly susceptible to *Staphylococcus aureus* infection // *J. Immunol.*- 2000.-165.-P. 5392-5396.
303. Tang X., Dworkin B.R. The dmNTS is not the source of increased blood pressure variability in baroreflex denervated rats // *Auton. Neurosci.*-2009.-148 (1-2).-P. 21-27.
304. Ter Horst G.J., Postrema F. Forebrain parasympathetic control of heart activity: retrograde transneuronal viral labeling in rats // *Am. J. Physiol.*-1997.-273.-H2926-H2930.
305. Thayer J.F., Fischer J.E. Heart rate variability, overnight urinary norepinephrine and C-reactive protein: evidence for the cholinergic anti-inflammatory pathway in healthy human adults // *J. Int. Med.*-2009.-265.-P. 439-447.
306. Thayer J.F., Hansen A.L., Johnsen B.H. Non-invasive assessment of autonomic influences on the heart: impedance cardiography and heart rate variability // Luecken L.J., Gallo L.C., editors. *Handbook of Physiological Research Methods in Health Psychology*. Sage Publications: Newbury Park, CA, 2008.-P. 183-209.
307. Thayer J.F., Lane R.D. Claude Bernard and the heart-brain connection: further elaboration of a model of neurovisceral integration // *Neurosci. Biobehav. Rev.*-2009.-33.-P. 81-88.
308. Thayer J.F., Sternberg E.M. Neural aspects of immunomodulation: Focus on the vagus nerve // *Brain Behav. Immun.*-2010.-24(8).-P. 1223-1228.
309. Tiinanen S., A. Määttä, M. Silverhuth et al. HRV and EEG based indicators of stress in children with Asperger syndrome in audio-visual stimulus test // *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*- 2011.- P. 2021-2024.
310. Tolkunov D., Rubin D., Mujica-Parodi L.R. Power spectrum scale invariance quantifies limbic dysregulation in trait anxious adults using fMRI: adapting methods optimized for characterizing autonomic dysregulation to neural dynamic timeseries // *Neuroimage*.- 2010.-50 (1).- P. 72-82.
311. Towers R. High levels of glucocorticoid receptors in patients with active Crohn's disease may predict steroid resistance // *Clin. Exp. Immunol.*- 2005.-141.-P. 357-362.
312. Tracey K.J. The inflammatory reflex // *Nature*.-2002.-420.-853-859.
313. Tracey K.J. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway // *J. Clin. Invest.*-2007.-117(2).-P. 289-296.
314. Tracey K.J. Reflex control of immunity // *Nat. Rev. Immunol.*-2009.-9(6).-P. 418-428.
315. Tracey K.J. Understanding immunity requires more than immunology // *Nature Immunology*.-2010.-11(7).-P. 561-564.
316. Trotter R.N., Stornetta R.L., Guyenet P.G., Roberts M.R. Transneuronal mapping of the CNS network controlling sympathetic outflow to the rat thymus // *Auton. Neurosci.*-2007.-139.-P. 9-20.
317. Vale W., Rivier C., Brown M.R. et al. Chemical and biological characterization of corticotropin releasing factor // *Recent progress in hormone research* / Ed.: R.O. Greep.- NY, 1983.- 39.- P. 245-270.
318. Van der Poll T., Jansen J., Endert E., Sauerwein H.P., van Deventer S.J. Noradrenaline inhibits lipopolysaccharide-induced tumour necrosis factor and interleukin 6 production in human whole blood // *Infect. Immun.*-1994.-62.-P. 2046-2050.
319. Van der Zanden E.P., Boeckstaens G.E., De Jonge W.J. The vagus nerve as a modulator of intestinal inflammation // *Neurogastroenterol Motil.*-2009.-21.-P. 6-17.



320. Vijayakumar R.S., Nalini N. Piperine, an active principle from *Piper nigrum*, modulates hormonal and apo lipoprotein profiles in hyperlipidemic rats // *J. Basic. Clin. Physiol. Pharmacol.*- 2006.- 17(2).- P. 71-86.
321. Vis'tak H.I., Kozyavkina O.V., Popovych I.L., 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.-P. 557-582.
322. Vriend C.Y., Zuo L., Dyck D.G., Nance D.M., Greenberg A.H. Central administration of interleukin-1 beta increases norepinephrine turnover in the spleen // *Brain Res. Bull.*-1993.-31.-P. 39-42.
323. Wahbeh H., Oken B.S. Peak High-Frequency HRV and Peak Alpha Frequency Higher in PTSD // *Appl. Psychophysiol. Biofeedback.*-2013.-38 (1).- P. 57-69.
324. Wan W., Wetmore L., Sorensen C.M., Greenberg A.H., Nance D.M. Neural and biochemical mediators of endotoxin and stress-induced c-fos expression in the rat brain // *Brain Res. Bull.*-1994.-34.- P. 7-14.
325. Wang H., Yu M., Ochani M., Amella C.A., Tanovic M., Susarla S., Li J.H., Wang H., Yang H., Ulloa I., Al-Abed Y., Czura C.J., Tracey K.J. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is essential regulator of inflammation // *Nature.*-2003.-421.- P. 384-388.
326. Watkins L.R., Maier S.F. Implications of immune-to-brain communication for sickness and pain // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*-1999.-96.-P. 7710-7713.
327. Webster J.I. Anthrax lethal factor represses glucocorticoid and progesterone receptor activity // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*- 2003.-100.-P. 5706-5711.
328. Webster J.I., Tonelli L., Sternberg E.M. Neuroendocrine regulation of immunity // *Annu. Rev. Immunol.*-2002.-20.-P. 125-163.
329. Weihe E., Schulz B., Hartschuh W., Anlauf M., Schafer C.H., Eiden L.E. Coexpression of cholinergic and noradrenergic phenotypes in human and nonhuman autonomic nervous system // *J. Comp. Neurol.*-2005.-492.-P. 370-379.
330. Weiss T., Straube T., Boettcher J., Hecht H., Spohn D., Miltner W.H.R. Brain activation upon selective stimulation of cutaneous C-and Aδ-fibers // *Neuroimage.*-2008.-41.-P. 1372-1381.
331. Woiciechowsky C. Sympathetic activation triggers systemic interleukin-10 release in immunodepression induced by brain injury // *Nature Med.*-1998.-4.-P. 808-813.
332. Woltman A.M., Massacrier C., de Fijter J.W., Caux C., van Kooten C. Corticosteroids prevent generation of CD34<sup>+</sup>-derived dermal dendritic cells but do not inhibit Langerhans cell development // *J. Immunol.*-2002.-168.-P. 6181-6188.
333. Yang E.V., Bane C.M., MacCallum R.C., Kiecolt-Glaser J.K., J.K., Malarkey W.B., Glaser R. Stress-related modulation of matrix metalloproteinase expression // *J. Neuroimmunol.*-2002.-133.-P. 144-150.
334. Yang E.V., Bane C.M., MacCallum R.C. Reversing established sepsis with antagonists of endogenous high-mobility group box 1 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*-2004.-101.-P. 296-301.
335. Yi-Yuan Tang, Yinghua Ma, Yaxin Fan et al. Central and autonomic nervous system interaction is altered by short-term meditation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*- 2009.-106,№22.- P. 8865-8870.
336. Yoon S.Y., Kim H.W., Roh D.H., Kwon Y.B., Han H.J., Beitz A.J., Lee J.H. Intrathecal clonidine suppresses zymosan-induced peripheral leukocyte migration in a mouse air pouch model via activation of spinal muscarinic type 2 receptors and sympathoadrenal medullary activity // *Neuropharmacology.*-2006.-51.- P. 829-837.
337. Young-Chang P.A., Takahiro U., Takako M. et al. The Influence of Acupressure at Extra 1 Acupuncture Point on the Spectral Entropy of the EEG and the LF/HF Ratio of Heart Rate Variability // *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*-2011.- 503698.

## Публікації першого автора

1. Сидорук Н.О. Порівняльне дослідження імунотропних ефектів біоактивної води Нафтуся Трускавецького і Помірецького родовищ. Вісник морської медицини. 2016; 4(7): 125-136/
2. 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.
3. Gozhenko AI, Sydoruk NO. Modulating effects of bioactive water Naftussya from layers Truskavets' and Pomyarky on some metabolic parameters. *Актуальные проблемы транспортной медицины.* 2016; 4(46): 140-146.
4. Popovych IL, Sydoruk NO. Comparative investigation of course effects on neuro-endocrine-immune complex and metabolism of bioactive water Naftussya from layers Truskavets' and

- Pomyarky. In: XVI International Conference “The current status and approaches to development of physical and rehabilitation medicine in Ukraine according to international standards” (15-16 December 2016, Kiev). Kyiv, 2016: 101-102.
5. Popovych IL, Sydoruk NO, Gozhenko AI, Zukow W. Modulating neuro-endocrine effects of bioactive water Naftussya from layers Truskavets’ and Pomyarky at humans with dysfunction of neuro-endocrine-immune complex. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017; 7(2): 465-478.
  6. Sydoruk NO. Comparative investigation of immediate effects on neuro-endocrine-immune complex of bioactive water Naftussya from layers Truskavets’, Pomyarky and Skhidnyts’a. In: XVI International Conference “The current status and approaches to development of physical and rehabilitation medicine in Ukraine according to international standards” (15-16 December 2016, Kiev). Kyiv, 2016: 157.
  7. Sydoruk NO, Gozhenko AI, Zukow W. Modulating effects of bioactive water Naftussya from layers Truskavets’ and Pomyarky on neuro-endocrine-immune complex and metabolism at rats exposed to acute stress. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016; 6(11): 715-730.
  8. Sydoruk NO, Zukow W. Comparative investigation of immediate effects on neuro-endocrine-immune complex of bioactive water Naftussya from layers Truskavets’, Pomyarky and Skhidnyts’a. Communication 1. Generic effects. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016; 6(8): 85-101.
  9. Sydoruk NO, Zukow W, Yanchij RI. Integrated quantitative assessment of changes in neuro-endocrine-immune complex and metabolism in rats exposed to acute cold-immobilization stress. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016; 6(9): 724-735.

## References

1. Akmaev I.G. Sovremennye predstavlenija o vzaimodejstvijah regulirujushhijh sistem: nervnoj, jendokrinnoj i immunnnoj // Uspehi fiziologicheskijh nauk.-1996.-27, #1.-S. 3-20
2. Alekseev A.I., Orlov O.B., Shimonko I.T. Truskavec – zhemchuzhina Prikarpat'ja.- K.: Naukova dumka, 1999.- 185 s.
3. Alekseev O.I., Shimonko I.T., Orlov O.B. Lechenie i rehabilitacija na kurortah Truskavec i Shodnica.- K.: Zdorov'ja, 1994.- 176 s.
4. Alekseev O.I. Perebig procesiv adaptacii pid chas kurortnoj rehabilitacii u hvorih, shho zaznali dii radioaktivnogo oprominennja // Med. reabil., kurortol., fizioter.- 1996.- # 4.- S. 8-11.
5. Alekseev O.I., Radisjuk M.I., Shimonko I.T. Radiacija. Sanatorno-kurortna rehabilitacija.- K.: Naukova dumka, 1995.- 94 s.
6. Aliev N.D., Tagdisi D.G., Mamedov Ja.D. Mexanizmy terapevticheskogo dejstvija naftalana.- Baku: Azerneshr, 1983.- 192 s.
7. Baevskij R.M., Ivanov G.G. Variabel'nost' serdechnogo ritma: teoreticheskie aspekty i vozmozhnosti klinicheskogo primenenija // Ul'trazvukovaja i funkcional'naja diagnostika.-2001.-#3.-S. 106-127.
8. Baevskij R.M., Ivanov G.G., Chirejkin L.V. i dr. Analiz variabel'nosti serdechnogo ritma pri ispol'zovanii razlichnyh jelektrokardiograficheskijh sistem (metodicheskie rekomendacii) // Vestnik aritmologii.-2001.-#24.-S. 65-87.
9. Baevskij R.M., Kirillov O.I., Kleckin S.Z. Matematicheskij analiz izmenenij serdechnogo ritma pri stresse.-M.:Nauka,1984.-221s.
10. Bazarnova M.A. Citologicheskoe issledovanie punktativ selezjonki // Rukovodstvo k prakticheskim zanjatijam po klinicheskij laboratornoj diagnostike.- K.: Vishha shkola, 1988.- S. 263-264.
11. Balanovs'kij V.P., Popovich I.L., Karpinec' (Ruzhilo) S.V. Pro ambivalentno-ekvilibratornij harakter dii likuval'noj vodi Naftusja na organizm ljudini // Dop. AN Ukraïni. Mat., prir., tehn. nauki.- 1993.- # 3.- S. 154-158.
12. Bal'neokardioangiologija / Za red. I.L. Popovicha, S.V. Ruzhilo, S.V. Ivasivki, B.I. Aksentijchuka.-K.: Komp'juterpres, 2005.-229 s.
13. Baraboj V.A. Rastitel'nye fenoly i zdorov'e cheloveka.- M.: Nauka, 1984.- 160 s.
14. Baraboj V.A., Reznikov O.G. Fiziologija, biohimija i psihologija stresu.- K.: Interservis, 2013.-314 s.
15. Bariljak L.G., Babiljuk R.V., Popovich I.L., Korolishin T.A., Nesterova L.F. Vpliv bal'neoterapii na kurorti Truskavec' na stijkist' do gipoksii u ditej z disfunkcieju nejroendokrinno-imunnogo kompleksu // Medichna gidrologija ta rehabilitacija.-2011.-9, #4.-S. 4-38.
16. Bariljak L.G., Fuchko O.L., Romans'kij I.Ju. Faktornij analiz vplivu bioaktivnoj vodi Naftusja na metabolichnij, endokrinnyj, imunnyj i gemodinamichnij statusi zhinok, hvorih na hronichnij holecistit v poednanni z

- giperplazieju shhitovidnoï zalozi // Medichna gidrologija ta rehabilitacija.- 2010.- 8, #2.- S. 30-34.
17. Bilas V.R., Popovich I.L. Rol' mikroflori ta organichnih rechovin vodi Naftusja u ïi moduljuval'nomu vplivi na nejroendokrinno-immunnij kompleks ta metabolizm // Medichna gidrologija ta rehabilitacija.- 2009.-7, #1.- S. 68-102.
18. Bioaktivna voda "Naftusja" i shlunok / Za red. Popovicha I.L., Ivasivki S.V., Fljunta I.S., Perchenka V.P.-K: Komp'juterpres, 2000.-234 s.
19. Bogoljubov V.M., Zubkova S.M. Adaptivnye izmenenija v organizme pri dejstvii fizicheskikh faktorov // Med. reabil., kurortol., fizioter.- 1995.- # 1.- S. 5-9.
20. Brehman I.I. Vvedenie v valeologiju - nauku o zdorov'e.- L.: Nauka, 1987.- 125 s.
21. Bul'ba A.Ja. Immunnij suprovid tirotropnih efektiv bal'neoterapii na kurorti Truskavec' u zhinok z giperplazieju shhitovidnoï zalozi // Medichna gidrologija ta rehabilitacija.- 2008.-6, #3.- S. 60-65.
22. Bul'ba A.Ja. Tipi tirotropnih efektiv bal'neoterapii na kurorti Truskavec', ïh nejro-endokrinni i klinichni suputniki ta prediktori u zhinok z giperplazieju shhitovidnoï zalozi // Medichna gidrologija ta rehabilitacija.- 2007.- 5, #2.- S. 30-45.
23. Velichko L.M., Grinchenko B.V., Chebanenko L.O. ta in. Vegetativnij gomeostaz u shkoljariv z radiacijno kontrol'ovanih teritorij i vpliv na n'ogo rehabilitacii na kurorti Truskavec' // Eksperimental'na ta klinichna fiziologija i biohimija.- 1998.- 1(1).- S. 67-75.
24. Vis'tak G.I. Vzaemozvjazki mizh vegetotropnimi ta endokrinnimi, imunotropnimi i klinichnimi efektami bioaktivnoï vodi Naftusja u zhinok z giperplazieju shhitovidnoï zalozi // Medichna gidrologija ta rehabilitacija.- 2012.- 10, #2.- S. 37-66.
25. Vis'tak G.I. Endokrinnij ta immunnij suprovid polivariantnih vegetotonichnih efektiv bioaktivnoï vodi Naftusja u zhinok // Medichna gidrologija ta rehabilitacija.-2009.-7, #3.-S. 81-85.
26. Vis'tak G.I. Polivariantnist' vegetotonichnih efektiv bioaktivnoï vodi Naftusja ta ïh gemodinamichnij suprovid // Medichna gidrologija ta rehabilitacija.-2009.-7, #2.-S. 88-91.
27. Vis'tak G.I. Polivariantnist' efektiv bioaktivnoï vodi Naftusja na vegetativnu reaktivnist', ïh endokrinnij i immunnij suprovid ta mozhlivist' prognozuvannja // Medichna gidrologija ta rehabilitacija.- 2009.- 7, #4.- S. 43-50.
28. Vis'tak G.I. Prognozuvannja efektiv bioaktivnoï vodi Naftusja na vegetativnij gomeostaz u zhinok z ginekologichno-endokrinnoju patologijeju // Zdobutki klinichnoï i eksperimental'noï medicini.-2009.-#2(11).-S. 86-90.
29. Vis'tak G.I., Markevich R.O. Polivariantnist' efektiv bioaktivnoï vodi Naftusja na vegetativnu reaktivnist', ïh endokrinnij i immunnij suprovid ta mozhlivist' prognozuvannja // Medichna gidrologija ta rehabilitacija.- 2009.- 7, #4.- S. 43-50.

30. Vis'tak G.I., Popovich I.L. Vegetotropni efekti bioaktivnoi vodi Naftusja ta ih endokrinnij i imunnij suprovodi u shhuriv-samok // Medichna gidrologija ta reabilitacija.- 2011.-9, #2.- S. 39-57.
31. Vis'tak G.I., Popovich I.L., Markevich O.R., Markevich R.O. Polivariantnist' vegetotropnih efektiv bioaktivnoi vodi Naftusja ta ih endokrinnij suprovid u zhinok // Eksperimental'na ta klinichna fiziologija i biohimija.-2010.- #1(49).- S. 97-102.
32. Garkavi L.H., Kvakina E.B., Kuz'menko T.S. Antistressornye reakcii i aktivacionnaja terapija.- M.: Imedis, 1998.- 654 s.
33. Garkavi L.H., Kvakina E.B., Ukolova M.A. Adaptacionnye reakcii i rezistentnost' organizma. - Rostov n/D: Izd-vo Rostov. un-ta, 3-izd. dopoln.- 1990.- 224 s.
34. Gozhenko A.I. Ocherki teorii bolezni.-Odessa, 2010.- 24 s.
35. Gozhenko A.I. Patogenez i sanogenezv sovremennoj teorii bolezni // Bjulleten' VI chitan' im. V.V. Pidvisoc'kogo: nauk. konf. 31 travnja-1 chervnja 2007 r.: tezi dop.-Odesa, 2007.- S. 8-11.
36. Gozhenko A.I. Sanogenez – teoreticheskaja osnova medicinskoj reabilitacii // Aktual'nye problemy biofizicheskij mediciny: Mater. V mezhdunar. simpoz-ma.- K., 2007.- S. 46-47.
37. Gozhenko A.I. Sanogenez: teorija i praktika // Bjulleten' V chitan' im. V.V. Pidvisoc'kogo: nauk. konf. 25-26 travnja 2006 r.: tezi dop.-Odesa, 2006.- S. 5-7.
38. Gozhenko A.I., Gozhenko E.A. Sanogenez – teoreticheskaja osnova medicinskoj reabilitacii // Medichna gidrologija ta reabilitacija.- 2007.- 5, #2.- S. 4-7.
39. Gozhenko A.I. Dizreguljacija jak osnova patofiziologii gomeostazu // Klinichna ta eksperimental'na patologija.-2004.-3,#2.- S. 191-193.
40. Gorjachkovskij A.M. Klinicheskaja biohimija.- Odessa: Astroprint, 1998.- 603 s.
41. Gubic'kij V.J., Gumenna O.P., Bariljak L.G., Boljuh V.V., Popovich I.L., Maljuchkova R.V. Elektroshkurnij opir tochok akupunkturi koreljue z dejakimi parametrami nejro-endokrinno-immunogo kompleksu // Medichna gidrologija ta reabilitacija.- 2013.- 11, #2.- S. 4-12.
42. Gumega M.D., Levic'kij A.B., Popovich I.L. Bal'neogastroenterologija.- K.: JuNESKO-SOCIO, 2011.-243 s.
43. Dranovs'kij A.L., Babeljuk V.C., Popovich A.I., Kraevij V.O., Fljunt V.R. Terminovi efekti bioaktivnoi vodi Naftusja na riven' testosteronemii ta suputni zmini dejakih fiziologichnih parametriv u zdorovih cholovikiv // Zdorov'e muzhchiny.- 2013.-4(47).-S. 161-163.
44. Endokrinologija / Za red. A.S. C'fimova.- K.: Vishha shkola, 2004.- 494 s.
45. Esipenko B.E. Fiziologicheskoe dejstvie mineral'noj vody "Naftusja".- K.:Naukova dumka,1981.-216 s.

46. Zhigalina M.S., Gozhenko E.A., Gozhenko A.I. Reakcija vegetativnoj nervnoj sistemy v otvet na poloskanie polosti rta vodoj razlichnoj temperatury // Medichna gidrologija ta rehabilitacija.- 2009.- 7, #4.- S. 98-104.
47. Ivasivka S.V., Lomejko S.N., Kovbasnjuk M.N. Vlijanie lechebnoj vody Naftusja na lejkopojez u krysv posle obluchenija // Tr. mezhdun. n. konf.- Kishinev, 1995.- S. 59-60.
48. Ivasivka S.V., Lomejko S.N., Kovbasnjuk M.N. Vosstanovlenie postradiacionnoj trombocitopenii u krysv pod vlijaniem lechebnoj vody Naftusja // Tr. mezhdun. n. konf.- Kishinev, 1995.- S. 58-59.
49. Ivasivka S.V., Popovich I.L., Jaremenko M.S., Kovbasnjuk M.N. Mineral'naja voda Naftusja kak ksenobiotik // Fiziol. zhurn.- 1990.- 36, # 3.- S. 40-45.
50. Immunologicheskie metody / Pod red. G. Frimelja: Per. s nem.- M.: Medicina, 1987.- 472 s.
51. Immunohimicheskaja diagnostika v akusherstve i ginekologii.-NPP "mTm".-26 s.
52. Instrukcii po primeneniju nabora reagentov dlja immunofermentnogo opredelenija gormonov v krovi cheloveka. - SPb.: ZAO "Alkor Bio", 2000.
53. Ivasivka S.V. Biologichno aktivni rehovini vodi Naftusja, ih genez ta mehanizmi fiziologichnoï diï.- K.: Naukova dumka, 1997.- 110 s.
54. Ivasivka S.V., Kovbasnjuk M.M. Rozgortannja zagal'noï adaptacijnoï reakcii pid vplivom vodi Naftusja jak mehanizm gal'muvannja rostu karcinomi Gerena u shhuriv // Medichna gidrologija ta rehabilitacija.-2009.-7,#1.-C. 56-67.
55. Ivasivka S.V., Kovbasnjuk M.M., Bilas V.R., Hodak O.L. Vpliv bal'neoterapiï na rist limfosarkomi Plisa // Medichna gidrologija ta rehabilitacija.- 2004.-2,#2.-C. 52-57.
56. Ivasivka S.V., Kovbasnjuk M.M., Bilas V.R., Hodak O.L. Vpliv vodi Naftusja na eksperimental'ni puhlini u shhuriv // Medichna gidrologija ta rehabilitacija.-2005.-3,#2.-C. 60-67.
57. Ivasivka S.V., Kovbasnjuk M.M., Fajda O.I. Radioprotekorna dija mineral'noï vodi Naftusja // Rehabilitacija ta likuvannja v sanatorno-kurortnih umovah.- Dop. n.-prakt. konf.- Truskavec', 1996.- S. 16-18.
58. Ivasivka S.V., Popovich I.L. Ksenobiotichni efekti organichnih rehovin, viluchenih z vodi Naftusja, ta mikrobnih metabolitiv ozokeritu // Problemi patologii v eksperimenti ta klinici: Nauk. roboti Drogobic'kogo med. in-tu.- T. XV.- Drogobich, 1994.- S. 3-6.
59. Ivasivka S.V., Popovich I.L., Aksentijchuk B.I., Bilas V.R. Priroda bal'neochinnikov vodi Naftusja i sut' ii likuval'no-profilaktichnoï diï.- Truskavec', 1999.- 125 s.
60. Ivasivka S.V., Popovich I.L., Aksentijchuk B.I., Fljunt I.S. Bal'neosanacija - nova sfera dijal'nosti kurortu Truskavec' // Mizhnarodnij kongres "Problemi informatizacii rekreacijnoï ta turistichnoï dijal'nosti v Ukraïni: Perspektivi kul'turnogo ta ekonomichnogo rozvitku" (Truskavec', 23-28

- travnja 2000 r.)- L'viv: Derzhavnij NDI informacijnoï infrastrukturi, 2000.- S. 15-16.
61. Ivasivka S.V., Popovich I.L., Aksentijchuk B.I., Fljunt I.S. Fiziologichna aktivnist' sechovoï kisloti ta ïï rol' v mehanizmi diï vodi Naftusja.- K.: Komp'juterpres, 2004.- 163 s.
  62. Kaplan E.A., Cyrenzhapova O.D., Shantanova L.N. Optimizacija adaptivnyh processov organizma.- M.: Nauka, 1990.- 94 s.
  63. Klimov A.N., Nikul'cheva N.G. Lipidy, lipoproteidy i ateroskleroz.- SPb: Piter Pres, 1995.- 304 s.
  64. Klinicheskaja imunologija i allergologija / Pod red. A.V. Karaulova.- M.: MIA, 2002.- 651 s.
  65. Klinichna laboratorna diagnostika / Za red. A.G. Bazarnovoï, Z.P. Gette.- K.: Vishha shkola, 1994.-423 s.
  66. Kozjavkina N.V. Varianti tirotropnih efektiv bioaktivnoï vodi Naftusja ta ïh lipidnij suprovid // Medichna gidrologija ta rehabilitacija.- 2008.- 6, #3.- S. 115-122.
  67. Kozjavkina N.V. Imunnij akkompanement polivariantnih tirotropnih efektiv bioaktivnoï vodi Naftusja u shhuriv // Medichna gidrologija ta rehabilitacija.- 2009.-7, #2.- S. 27-39.
  68. Kozjavkina N.V. Nejro-endokrinij ta elektrolitnij akkompanement polivariantnih tirotropnih efektiv bioaktivnoï vodi Naftusja // Medichna gidrologija ta rehabilitacija.- 2009.-7, #1.- S. 51-55.
  69. Kozjavkina N.V. Polivariantnist' tirotropnih efektiv bioaktivnoï vodi Naftusja u zhinok z hronichnoju endokrinno-ginekologichnoju patologijeju, ïh nejro-endokrinno-imunnij i klinichnij suprovodi ta mozhlivosti prognozuvannja // Medichna gidrologija ta rehabilitacija.- 2011.-9, #2.- S. 4-22.
  70. Kozjavkina N.V. Tirotropni efekti bioaktivnoï vodi Naftusja u shhuriv-samok ta ïh metabolichnij, nejroendokrinij i imunnij suprovodi // Medichna gidrologija ta rehabilitacija.-2012.-10,#4.- S. 91-113.
  71. Kozjavkina N.V., Bariljak L.G., Janchij O.R., Fuchko O.L. Tireotropni efekti vodi Naftusja, ïh vegetativnij projav i mozhlivist' prognozuvannja // Fiziol. zhurn.-2013.-59, #6.-S. 81-87.
  72. Kozjavkina N.V., Gozhenko A.I., Bariljak L.G., Korolishin T.A., Popovich I.L. Polivariantnist' terminovih tirotropnih efektiv bioaktivnoï vodi Naftusja, ïh nejroendokrinno-imunnij suprovid ta mozhlivist' prognozuvannja // Medichna gidrologija ta rehabilitacija.- 2013.-11,#4.- S. 27-54.
  73. Kozjavkina O.V. Vegetotropni efekti bioaktivnoï vodi Naftusja u shhuriv-samciv ta ïh endokrinij, elektrolitnij i imunnij suprovodi // Medichna gidrologija ta rehabilitacija.-2012.-10, #3.- S. 65-92.
  74. Kozjavkina O.V. Vegetotropni efekti bioaktivnoï vodi Naftusja u ditej z disfunkcijeju nejroendokrinno-imunnogo kompleksu, ïh endokrinno-imunnij suprovid ta mozhlivist' prognozuvannja // Medichna gidrologija ta rehabilitacija.- 2011.-9,#2.- S. 24-39.

75. Kozjavkina O.V. Poststresovi zmini nejro-endokrinnogo statusu ta metabolizmu u shhuriv z rizmimi tipami pochatkovogo vegetativnogo gomeostazu, indukovanimi bioaktivnoju vodoju Naftusja // Medichna gidrologija ta rehabilitacija.- 2009.- 7, #1.- S. 42-50.
76. Kozjavkina O.V. Stan poststresovih parametriv vegetativnogo gomeostazu ta endokrinnogo, metabolichnogo i imunnogo statusiv i zv'jazki mizh nimi u shhuriv z al'ternativnimi tipami dostresovogo vegetativnogo gomeostazu, indukovanimi bioaktivnoju vodoju Naftusja // Medichna gidrologija ta rehabilitacija.- 2009.- 7, #2.- S. 40-56.
77. Koljada T.I., Voljanskij Ju.L., Vasil'ev N.V., Mal'cev V.I. Adaptacionnyj sindrom i immunitet.- Har'kov: Osnova, 1995.- 368 s.
78. Korkushko O.V., Pisaruk A.V., Shatilo V.B. Znachenie analiza variabel'nosti ritma serdca v kardiologii: vozrastnye aspekty // Krovoobig ta gemostaz.-2009.-#1-2.-S. 127-139.
79. Korkushko O.V., Shatilo V.B., Pisaruk A.V. i dr. Metody analiza i vozrastnye normy variabel'nosti ritma serdca (Metodicheskie rekomendacii) / UkrNII gerontologii AMN Ukrainy.- K., 2005.-35 s.
80. Korneva E.A., Rybakina E.G., Fomicheva E.E. i dr. Immunomodulirujushhie jeffekty interlejkina 1 i gljukokortikoidnyh gormonov kak vzaimodejstvujushhih zven'ev v nejroimmunoreguljatornoj cepi // Int. J. Immunorehabilitat.-1998.-#10.-S. 38-48.
81. Korneva E.A., Shhinek Je.K., Frolov B.A. i dr. Nejrojendokrinnye mehanizmy reguljacji funkcij immunnoj sistemy // Immunofiziologija / Pod red. E.A. Kornevoj.-SPb.: Nauka, 1993.-684 s.
82. Kotel'nikov S.A., Nozdrachov A.D., Odinak M.M., Shustov E.B., Kovalenko I.Ju., Davidenko V.Ju. Variabel'nost' ritma serdca: predstavlenija o mehanizmah // Fiziologija cheloveka.-2002.-28,#1.-S. 130-143.
83. Kryzhanovskij G.N. Obshhaja patofiziologija nervnoj sistemy.-M.: Medicina, 1997.-450 s.
84. Kryzhanovskij G.N., Magaev S.V., Makarov S.V. Nejroimmunopatologija.-M.: Medicina, 1997.-283 s.
85. Lapovec' L.E., Lucik B.D. Posibnik z laboratornoï imunologii.- L'viv, 2002.- 173 s.
86. Lebedev K.A., Ponjakina I.D. Immunogramma v klinicheskoy praktike.- M.: Nauka, 1990.- 224 s.
87. Lupandin A.V. O roli kateholaminjergicheskikh sinapsov v mehanizme formirovanija adaptacii pri uchastii polifenol'nyh adaptogenov // Fiziol. zh. SSSR.- 1989.- 75, # 8.- S. 1082-1088.
88. Markov I.I., Dunovec V.N. Vlijanie vody «Naftusja» #1 na jekskreciju s mochoj 17-KS, 17-KGS, kateholaminov i 5-OIUK u bol'nyh hronicheskim gastritom i jazvennoj bolezni'ju // Diagnostika i lechenie zabojevanij organov pishhevarenija v sanatorno-kurortnyh uslovijah.- Truskavec, 1971.- S. 66-68.



89. Medvedev V.I. Adaptacija cheloveka.-SPb.: Institut mozga cheloveka RAN, 2003.-584 s.
90. Mihajlov V.M. Variabel'nost' ritma serdca. Opyt prakticheskogo primenenija metoda.-Ivanovo,2000.-200 s.
91. Moiseenko Є.V., Stezhka V.A. Napruzhenist' adaptacijnih reakcij ljudini v Antarktici // Eksper. i klin. med.-2008.-#2.- S. 102-106.
92. Mojbenko A.A. Sistemnye i molekularno-geneticheskie mehanizmy kardioprotekcii // Fiziol. zhurn.- 2011.- 57, # 5.- S. 51-54.
93. Mojbenko A.A., Dosenko V.E., Parhomenko A.N. i dr. Jendogennye mehanizmy kardioprotekcii kak osnova patogeneticheskoy terapii zabojevanij serdca.-K.: Nauk. dumka, 2008.-518 s.
94. Osnovy fiziologii cheloveka.- T.I / Pod. red. B.I. Tkachenko.- SPb.: 1994.-567 s.
95. Perederij V.G., Zemskov A.M., Bychkova N.G., Zemskov V.M. Immunnyj status, principy ego ocenki i korrekcii immunnyh narushenij.- K.: Zdorov'ja, 1995.- 211 s.
96. Perchenko V.P., Ruzhilo S.V., Kit Є.I. ta in. Varianti terminovih reakcij vegetativnoï nervovoï sistemi na vzhivannja vodi Naftusja // Ukr. bal'neol. zhurn.-1998.-1,#3.- S. 67-69.
97. Popovich I.L., Ivasivka S.V., Jasevich A.P. i dr. Zashhitnoe dejstvie organicheskikh veshhestv vody naftusja na jerozivno-jazvennye povrezhdenija slizistoj obolochki zheludka u krysv pri immobilizacionno-holodovom stresse // Fiziol. zhurn.- 1990.- 36, # 4.- S. 68-76.
98. Popovich I.L., Stecenko G.I., Ivasivka S.V. Ksenobiotiko-adaptogennaja koncepcija mehanizma dejstvija pit'evykh lechebnykh vod // Aktual'nye problemy mediciny i biologii.- T. 1.- K., 1990.- S. 227-236.
99. Popovich I.L., Fljunt I.S., Stecenko G.I. Lechebnye vody tipa Naftusja kak adaptogeny // Funkcional'nye rezervy i adaptacija.- Mat. Vsesojuzn. nauchn. konf. (Kiev, 13-15 nojabrja 1990 g.).- K., 1990.- S. 370-372.
100. Popovich I.L. Adaptogenna ambivalentno-ekvilibratorna teorija mehanizmu likuval'no-profilaktichnoï diï bioaktivnoï vodi Naftusja // Aktual'ni problemi zastosuvannja mineral'nih vod u medichnij praktici.- Mater. nauk-prakt. konf. z mizhnarodnoju uchastju (Truskavec', Morshin, 23-25 zhovtnja 2001 r.).- T. 2.- Med. rehabil., kurortol., fizioter.- 2001.- #3 (dod.).- S. 69-73.
101. Popovich I.L. Vpliv kursovogo vzhivannja bioaktivnoï vodi Naftusja na vegetativnu reguljaciju u shhuriv v bazal'nomu ta poststresovomu periodah // Medichna gidrologija ta rehabilitacija.- 2008.- 6, #2.- S. 79-83.
102. Popovich I.L. Ksenobiotiko-adaptogenna koncepcija mehanizmu likuval'no-profilaktichnoï diï vodi Naftusja // Mat. XV z'izdu Ukr. fiziol. tovaristva (Donec'k, 12-15 travnja 1998 r.): Fiziol. zhurn.- 1998.- 44, # 3.- S. 334.
103. Popovich I. Nova koncepcija mehanizmu likuval'no-profilaktichnoï diï vodi "Naftusja": Mat. VII Kongresu svitovoï federacii ukraïns'kih likars'kih

tovaristv (Uzhgorod, Ukraïna, 16-20 serpnja 1998 r.) // Ukraïns'ki medichni visti.- 1998.- T. 2.- Ch. I.- #1-2 (59-60).- S. 210.

104. Popovich I.L. Streslimitujuchij adaptogennij mehanizm biologichnoï ta likuval'noï aktivnosti vodi Naftusja.-K.: "Vidavnichij dim "Komp'juterpres", 2011.-300 s.

105. Popovich I.L., Bariljak L.G. Vpliv kursovogo vzhivannja bioaktivnoï vodi Naftusja na riven' stresu u zhinok z endokrinno-ginekologichnoju patologijeju // Medichna gidrologija ta rehabilitacija.-2009.-7, #3.-S. 100-118.

106. Popovich I.L., Vis'tak (Markevich) G.I., Gumega M.D. Ruzhilo S.V. Vegetotropni efekti bioaktivnoï vodi Naftusja ta ïh nejroendokrinno-immunnij, metabolichnij i gemodinamichnij suprovodi.-K.: JuNESKO-SOCIO, 2014.-162 s.

107. Popovich I.L., Kozjavkina N.V. Metabolichnij suprovid tirotropnih efektiv bioaktivnoï vodi Naftusja u zhinok z giperplazieju shhitovidnoï zalozi // Medichna gidrologija ta rehabilitacija.- 2012.- 10, #4.- S. 114-138.

108. Popovich I.L., Kozjavkina O.V. Terminovi vegetotropni efekti bioaktivnoï vodi Naftusja ta ïh nejro-endokrinno-immunnij suprovid u praktichno zdorovih cholovikiv // Medichna gidrologija ta rehabilitacija.-2012.-10, #3.-S. 31-64.

109. Popovich I.L., Fljunt I.S., Alekseev O.I. ta in. Sanogenetichni zasadi rehabilitacii na kurorti Truskavec' urologichnih hvorih chornobil's'kogo kontingentu.- K.: Komp'juterpres, 2003.- 192 s.

110. Popovych I.L. Koncepcija nejro-jendokrinno-immunnogo kompleksa (obzor) // Medichna gidrologija ta rehabilitacija.-2009.-7, #2.-S. 9-18.

111. Popovych I.L., Kozjavkina N.V., Kozjavkina O.V., Korolyshyn T.A., Lukovych Ju.S., Baryljak L.G. Vzaimootnoshenija mezhdru parametrami variabel'nosti ritma serdca i fonovoj JeJeG-aktivnosti u muzhchin // Mat. XIX z'ïzdu Ukraïns'kogo fiziologichnogo t-va im. P.G. Kostjuka z mizhnar. uch., prisyv. 90-richchju vid dnja narodzhennja akademika P.G. Kostjuka.- Fiziol. zhurn.-2014.-60, #3 (dod.).-S. 251-252.

112. Radchenko O.M. Adaptacijni reakcii v klinici vnutrishnih hvorob.- L'viv: Liga-Pres, 2004.- 232 s.

113. Radchenko O.M. Znachennja adaptacijnih reakcij dlja vnutrishn'oï patologii // Medichna gidrologija ta rehabilitacija.- 2006.- 4, #1.- S. 62-65.

114. Radchenko O.M. Znachennja viznachennja adaptacijnih procesiv u zvorih z gastroju ta hronichnoju bronho-legenevoju patologijeju // Medichna gidrologija ta rehabilitacija.- 2009.- 7, #4.- S. 66-71.

115. Radchenko O.M. Klitinnij imunitet za umov riznih tipiv adaptacijnih reakcij // Medichna gidrologija ta rehabilitacija.- 2009.- 7, #3.- S. 57-60.

116. Radchenko O.M. Optimizacija sanatorno-kurortnoï rehabilitacii z vikoristannjam koncepcii zagal'nih nespecificnih adaptacijnih reakcij // Medichna gidrologija ta rehabilitacija.- 2008.- 6, #1.- S. 11-13.

117. Radchenko O.M. Harakteristika adaptacijnih reakcij u hvorih z urazhennjam pechinki // Medichna gidrologija ta reabilitacija.- 2010.- 8, #1.- S. 55-59.
118. Radchenko O.M., Kondratjuk M.O., Zenin V.V., Derkach Z.V. Zagal'ni adaptacijni reakcii v zdorovih osib // Medichna gidrologija ta reabilitacija.- 2010.- 8, #3.- S. 67-68.
119. Reznikov O.G. Mehanizmi rozvitku funkcional'noï patologii reprodukcii ta adaptacii v rann'omu ontogenezi // Zhurnal AMN Ukraïni.-1998.-4,#2.-S. 216-233.
120. Reznikov A.G. Jendokrinologicheskie mehanizmy stressa // Mizhnarodnij endokrinologichnij zhurnal.-2007.-#17.-S. 103-111.
121. Reznikov O.G. Gans Sel'e i koncepcija stresu (do storichchja z dnja narodzhennja) // Zhurnal AMN Ukraïni.-2007.-#1.-S. 175-183.
122. Reznikov O.G., Nosenko N.D. Perinatal'na stresova modifikacija reaktivnosti gipotalamo-gipofizarno-nadnirkovoï sistemi (GGNS) // Fiziol. zhurn.-2000.-46, #2.-S. 146-158.
123. Reznikov A.G., Nosenko N.D., Tarasenko L.V. i dr. Rannie i otdalennye nejrojendokrinnye jeffekty prenatal'nogo stressa u samcov i samok krys // Probl. jendokrinol.-2000.-#1.-S. 30-34.
124. Reznikov O.G., Sinicin P.V., Tarasenko L.V. Reakcija gipotalamo-gipofizarno-adrenokortikal'noï sistemi na noradrenergichnu ta gormonal'nu stimuljaciju u prenatal'no stresovanih shhuriv // Nejrofiziologija.-1999.-#31.- C. 131-137.
125. Reznikov O.G., Sinicin P.V., Tarasenko L.V. Vikovi ta statevi osoblivosti noradrenergichnoï reaktivnosti gipotalamo-gipofizarno-adrenokortikal'noï sistemi u prenatal'no stresovanih shhuriv // Dop. NAN Ukraïni.-2001.-#1.-S. 177-180.
126. Reznikov A.G., Pishak V.P., Nosenko N.D. Prenatal'nyj stress i nejrojendokrinnaja patologija.-Chernivci: Medakademija, 2004.- 351 s.
127. Saratikov A.S., Krasnov E.A. Rodiola rozovaja – cennee lekarstvennoe rastenie (zolotoj koren').- Tomsk: Izd-vo Tomsk. un-ta, 1987.- 254 s.
128. Spravochnoe posobie po interpretacii dannyh laboratornyh diagnosticheskikh issledovanij / Chebotarev Je.D., Jakovlev A.A., Starchak N.M., Puceva T.A.-K., 1998.-16 s.
129. Tkachenko B.I., Evlahov V.I., Shalkovskaja L.N. Mehanizmy potenciacii tormoznyh parasimpaticheskikh vlijaniy na serdce pri sochetannoï stimuljacii ego vegetativnyh nervov // Eksper. i klin. fiziol. ta biohim.-1998.-1(1).- S. 31-44.
130. Uchakin P.N., Uchakina O.N., Tobin B.V., Ershov F.I. Nejrojendokrinnaja immunomoduljacija // Vestn. Ross AMN.- 2007.-#9.-S.26-32.
131. Fljunt I.S. Rol' zahisno-pristosuval'nih sistem v patogenezi zahvorjuvan' nirok u likvidatoriv avarii na ChAES: Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk /

- 14.03.04 - patologichna fiziologija / Institut fiziologii im. O.O. Bogomol'cja NAN Ukraïni.- K., 2003.- 40 s.
132. Frolov V.M., Rychnev V.E. Issledovanie cirkulirujushhijh immunnyh kompleksov: diagnosticheskoe i prognosticheskoe znachenie // Laborat. delo.- 1986.- #3.- S. 159-161.
133. Fuchko O.L. Suputni zmini imunnogo statusu u zhinok, hvorih na hronichnij holecistit, za riznih tirotrornih efektiv bioaktivnoï vodi Naftusja ta mozhlivist' ih prognozuvannja // Medichna gidrologija ta rehabilitacija.- 2010.-8, #3.- S. 69-78.
134. Haitov R.M. Fiziologija immunoj sistemy.-M.: VINITI RAN.- 2005.-428 s.
135. Haitov R.M., Pinegin B.V., Istamov H.I. Jekologicheskaja immunologija.- M.: Izd-vo VNIRO, 1995.- 219 s.
136. Hvorobi dezadaptacii v praktici vidnovljuval'noï medicini / Za red. Lobodi M.V., Babova K.D., Stebljuka V.V.- K.: NAU, 2004.- 200 s.
137. Chebanenko O.I., Popovich I.L., Bul'ba A.Ja., Ruzhilo S.V., Perchenko V.P. Zhovchoginna dija vodi "Naftusja".- K.: Komp'juterpres, 1997.- 103 s.
138. Chebanenko O.I., Fljunt I.S., Popovich I.L., Balanovs'kij V.P., Lahin P.V. Voda Naftusja i vodno-sol'ovij obmin.-K.: Naukova dumka, 1997.- 141 s.
139. Chebanenko O.I., Fljunt I.S., Popovich I.L. ta in. Rehabilitacija zahisno-pristosuval'nih sistem na kurorti Truskavec'.- K.: JuNESKO-SOCIO, 2004.- 448 s.
140. Chebanenko O.I., Chebanenko L.O., Popovich I.L. Polivariantnist' bal'neoefektiv chinnikov kurortu Truskavec' ta ih prognozuvannja.-K.: JuNESKO-SOCIO, 2012.-496 s.
141. Chebanenko O.I., Bul'ba A.Ja., Chebanenko L.O., Bariljak L.G., Popovich I.L. Vpliv bioaktivnoï vodi Naftusja na shhitovidnu zalozu ta suputni zmini nejroendokrinno-imunnogo kompleksu.-K.: JuNESKO-SOCIO, 2015.-263 s.
142. Chornobil', pristosuval'no-zahisni sistemi, rehabilitacija / Za red. Kostjuka P.G., Popovicha I.L., Ivasivki S.V.- K.: Komp'juterpres, 2006.- 348 s.
143. Shanin S.N., Rybakina E.G., Fomicheva E.E. i dr. Immunoprotektivnye jeffekty fitopreparatov-adaptogenov pri stresse // Int. J. Immunorehabilit.-1999.- #11.-S. 48-57.
144. Shkorbatov Ju.G., Kolupaeva T.V., Shahbazov V.G., Pustovojt P.A. O svjazi jelektrokineticheskijh svojstv jader kletok cheloveka s nekotorymi fiziologicheskimi parametrami // Fiziologija cheloveka.-1995.-21,#2.- S. 25-27.
145. Jaremenko M.S., Ivasivka S.V., Popovich I.L. i dr. Fiziologicheskije osnovy lechebnogo dejstvija vody Naftusja.- K.: Naukova dumka, 1989.- 144 s.
146. Jasevich A.P. Issledovanie himicheskij prirody organicheskijh veshhestv i uslovij ih izmenenija v mineral'noj vode Naftusja : Avtoref. dis. ... kand. him. nauk.- Rostov n/D, 1982.- 22 s.

147. Alaniz R.C., Thomas S.A., Perez-Melgosa M., Mueller K., Palmiter R.D., Wilson C.B. Dopamine beta-hydroxylase deficiency impairs cellular immunity // *Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A.*-1999.-96.-P. 2274-2278.
148. Atsuta J., Plitt J., Bochner B.S., Schleimer R.P. Inhibition of VCAM-1 expression in human bronchial epithelial cells by glucocorticoids // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*- 1999.-20.-P. 643–650.
149. Balle M., X. Bornas, M. Tortella-Feliu et al. Resting parietal EEG asymmetry and cardiac vagal tone predict attentional control // *Biol. Psychol.*-2013.-93 (2).-P. 257-261.
150. Barylyak L.G., Malyuchkova R.V., Tolstanov O.K., Tymochko O.B., Hryvna R.F., Uhryn M.R. Comparative estimation of informativeness of leukocytary index of adaptation by Garkavi and by Popovych // *Medicina hidrologija ta rehabilitacija.*- 2013.- 11, #1.- S. 5-20.
151. Bellinger D.L., Lorton D., Hamill R.W., Felten S.Y., Felten D.L. Acetylcholinesterase staining and choline acetyltransferase activity in the young adult rat splen: lack of evidence for cholinergic innervation // *Brain, Behav., Immun.*-1993.-7.-P. 191-204.
152. Benschop R.J. Effects of  $\beta$ -adrenergic blockade on immunologic and cardiovascular changes induced by mental stress // *Circulation.*-1994.-89.-P. 762-769.
153. Berthoud H.R., Powley T.L. Characterization of vagal innervation to the celiac, suprarenal and mesenteric ganglia // *J. Auton. Nerv. Syst.*-1993.-42.-P. 153-169.
154. Beutler B. The Toll-like receptors: analysis by forward genetic methods // *Immunogenetics.*-2005.-57.-P. 385-392.
155. Beyhan Z., Erturk K., Uckaya G. et al. Restoration of euthyroidism does not improve cardiovascular risk factors in patients with subclinical hypothyroidism in the short term // *J. Endocrinol. Invest.*- 2006.- 29(6).- P. 505-510.
156. Bornstein S.R. Impaired adrenal stress response in Toll-like receptor 2-deficient mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*- 2004.-101.-P. 16695–16700.
157. Borovikova L.V., Ivanova S., Zhang M., Yang H., Botchkina G.I., Watkins L.R., Wang H., Abumrad N., Eaton J.W., Tracey K.J. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin // *Nature.*-2000.-405.-P. 458-462.
158. Brown R., Li Z., Nirula R., Janz L., Falk J., Nance D.M., Dyck D.G., Greenburg A.H. Suppression splenic macrophage interleukin-1 secretion following intracerebroventricular injection of interleukin-1 $\beta$ : Evidence for pituitary-adrenal sympathetic control // *Cell. Immunol.*-1991.-132.-P. 84-93.
159. Buijs R.M., van der Vliet J., Geridou M.L., Hutinga I., Escobar C. Spleen vagal denervation inhibits the production of antibodies to circulating antigens // *PLoS.*-2008.-3(9).- e3152.

160. Bulloch K., Moore R.Y. Innervation of the thymus gland by brain stem and spinal cord mouse and rat // *Am. J. Anat.*-1981.-162.-P. 157-166.
161. Bulloch K., Pomerantz W. Autonomic nervous system innervation of thymic related lymphoid tissue in wild-type and nude mice // *J. Comp. Neurology.*-1984.-228.-P. 57-68.
162. Burnstock G. Autonomic neurotransmission: 60 years since Henry Dale // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*-2009.-49.-P. 1-30.
163. Butts C.L., Bowers E., Horn E.C., Shukair S.A., Belyavskaya E., Tonelli E., Sternberg E.M. Inhibitory effects of progesterone differ in dendritic cells from female and male rodents // *Gend. Med.*-2008.-5.-P. 434-447.
164. Cahn B.R., Polish J. Psychological bulletin meditation states and traits: EEG, ERP and neuroimaging studies // *Psychol. Bull.*- 2006.-132.-P. 180-211.
165. Callahan T.A., Moynihan J.A. The effects of chemical sympathectomy on T-cell cytokine responses are not mediated by altered peritoneal exudate cell function or an inflammatory response // *Brain Behav. Immun.*-2002.-16.-P. 33-45.
166. Cano G., Sved A.F., Rinaman L., Rabin B.S., Card J.P. Characterization of the central nervous system innervation of the rat spleen using viral transneuronal tracing // *J. Comp. Neurol.*-2001.-439.-P. 1-18.
167. Chakravarty S., Herkenham M. Toll-like receptor 4 on nonhematopoietic cells sustains CNS inflammation during endotoxemia, independent of systemic cytokines // *J. Neurosci.*-2005.-25.-P. 1778-1796.
168. Chelmicka-Schorr E., Checinski M., Arnason B.G. Chemical sympathectomy augments the severity of experimental allergic encephalomyelitis // *J. Neuroimmunol.*-1988.-17.-P. 347-350.
169. Chen H.H., Itih M., Sun W., Miki T., Takeuchi Y. Localization of sympathetic and parasympathetic neurons innervating pancreas and spleen in the cat // *J. Auton. Nerv. Syst.*-1996.-59.-P. 12-16.
170. Chen G. Suppression of HMGB1 release by stearyl lysophosphatidylcholine : an additional mechanism for therapeutic effects in experimental sepsis // *J. Lipid Res.*-2005.-46.-P. 623-627.
171. Cook D.N., Pisetsky D.S., Schwartz D.A. Toll-like receptors in the pathogenesis of human disease // *Nature Immunol.*-2004.-5.-P. 975-979.
172. Critchley H.D. Neural mechanisms of autonomic, affective, and cognitive integration // *J. Comp. Neurol.*-2005.- 493.-P. 154-166.
173. Critchley H.D. The human cortex responds to an interoceptive challenge // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*-2004.- 101.-P. 6333-6334.
174. Critchley H.D., Mathias C.J., Josephs O., O'Doherty J., Zanini S., Dewar B.K., Cipolotti L., Shallice T., Dolan R.J. Human cingulate cortex and autonomic control: converging neuroimaging and clinical evidence // *Brain.*-2003.-126.-P. 2139-2152.
175. Cronstein B.N., Kimmel S.C., Levin R.I., Martiniuk F., Weissmann G. A mechanism for the antiinflammatory effects of corticosteroids: the

- glucocorticoid receptor regulates leukocyte adhesion to endothelial cells and expression of endothelial-leukocyte adhesion molecule 1 and intercellular adhesion molecule 1 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*- 1992.-89.-P. 9991–9995.
176. Czura S.J., Tracey K.J. Autonomic neural regulation of immunity // *J. Intern. Med.*-2005.-257,#2.-P. 156-166.
177. Dale H.H. Chemical transmission of the effects of nerve impulses // *Brit. J. Med.*-1934.-1.-P. 835-841.
178. Davis P.J., Zhou M, Davis F.B. et al. Mini-review: Cell surface receptor for thyroid hormone and nongenomic regulation of ion fluxes in excitable cells // *Physiol. Behav.* 2009.-.
179. Denes A., Boldogkoi Z., Uhereczky G., Hornyak A., Rusvai M., Palkovits M., Kovacs K.J. Central autonomic control of the bone marrow: multisynaptic tract tracing by recombinant pseudorabies virus // *Neuroscience.*-2005.-134.- P. 947-963.
180. DeRijk R.. Exercise and circadian rhythm-induced variations in plasma cortisol differentially regulate interleukin-1  $\beta$  (IL-1  $\beta$ ), IL-6, and tumour necrosis factor- $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) production in humans: high sensitivity of TNF $\alpha$  and resistance of IL-6 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*- 1997.-82.-P. 2182–2191.
181. DeRijk R.H., Eskandari F., Sternberg E.M. Corticosteroid resistance in a subpopulation of multiple sclerosis patients as measured by ex vivo dexamethasone inhibition of LPS induced IL-6 production // *J Neuroimmunol.*-2004.-151.-P. 180–188.
182. DeRijk R.H., Sternberg E.M. A human glucocorticoid receptor gene variant that increases the stability of the glucocorticoid receptor  $\beta$ -isoform mRNA is associated with rheumatoid arthritis // *J Rheumatol.*-2001.-28.-P. 2383–2388.
183. Doberenz J., Birkenfeld C., Kluge I.L., Eder K. Effects of L-carnitine supplementation in pregnant sows on plasma concentrations of insulin-like growth factors, various hormones and metabolites and chorion characteristics // *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl).*- 2006.- 90 (11-12).- P. 487-499.
184. Drennan M.B. Toll-like receptor 2-deficient mice succumb to *Mycobacterium tuberculosis* infection // *Am. J. Pathol.*- 2004.-164.-P. 49–57.
185. Eisenberger N.I., Inagaki T.K., Rameson L.T., Mashai M.N., Irwin M.R. An fMRI study of cytokine-induced depressed mood and social pain: the role of sex differences // *Neuroimage.*-2009.-47.-P. 881-890.
186. Elenkov I.J., Wilder R.I., Chrousos G.P., Vizi E.S. The sympathetic nerve – an integrative interface between two supersystems: the brain and immune system // *Pharmacol. Rev.*-2000.-52.-P. 595-638.
187. Felten D.L. Neural influence on immune responses: underlying suppositions and basic principles of neural-immune signaling // *Prog. Brain Res.*-2000.-122.-P. 381-389.

188. Felten D.L., Felten S.Y., Carlson S.L., Olschowka J.A., Livnat S. Noradrenergic and peptidergic innervation of lymphoid tissue // *J. Immunol.*-1985.-135, #2.-P. 755-766.
189. Franceschini D., Orr-Urtreger A., Yu W., Mackey L.Y., Bond R.A., Armstrong D., Patrick J.W., Beaudet A.L., De Biasi M. Altered baroreflex responses in alpha7 deficient mice // *Behav. Brain Res.*-2000.-113.- P. 3-10.
190. Ghosh S., May M.J., Kopp E.B. NF- $\kappa$ B and Rel proteins: evolutionarily conserved mediators of immune responses // *Annu. Rev. Immunol.*-1998.-16.-P. 225–260.
191. Gianaros P.J., Van der Veen F.M., Jennings J.R. Regional cerebral blood flow correlates with heart periodic and high-frequency heart periodic variability during working-memory tasks: implications for the cortical and subcortical regulation of cardiac autonomic activity // *Psychophysiol.*-2004.-4.-P. 521-530.
192. Glaser R., Kiecolt-Glaser J.K. Stress-induced immune dysfunction: implications for health // *Nature Rev. Immunol.*-2005.-5.-P. 243-251.
193. Goehler L.E., Gaykema R.P.A., Hansen M.K., Anderson K., Maier S.F., Watkins L.R. Vagal immune-to-brain communication: a visceral chemosensory pathway // *Auton. Neurosci.*-2000.-85.-P. 49-59.
194. Gosain A., Jones S.B., Shankar R., Gamelli R.L., DiPietro L.A. Norepinephrine modulates the inflammatory and proliferative phases of wound healing // *J. Trauma.*-2005.-60.-P. 736-744.
195. Grover G.J., Mellstrom K., Malm J. Development of the thyroid hormone receptor beta-subtype agonist KB-141; a strategy for body weight reduction and lipid lowering with minimal cardiac side effects // *Cardiovasc. Drug. Rev.*-2005.- 23(2).- P. 133-148.
196. Groves D.A., Brown V.J. Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects // *Neurosci Biobehav Rev.*-2005.-P. 493-500.
197. Haass M., Kubler W. Nicotine and sympathetic neurotransmission // *Cardiovasc. Drugs Ther.*-1997.-10.- P. 657-665.
198. Haensel A., Mils P.J., Nelesen R.A., Ziegler M.G., Dimsdale J.E. The relationship between heart rate variability and inflammatory markers in cardiovascular diseases // *Psychoneuroendocrinology.*-2008.-33.-P. 1305-1312.
199. Hasko G., Elenkov I.J., Kvetan V., Vizi E.S. Differential effect of selective block of  $\alpha$ 2-adrenoreceptors on plasma levels of tumour necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-6 and corticosterone induced by bacterial lipopolysaccharide in mice // *J. Endocrinol.*-1995.-144.-P. 457-462.
200. Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. Task Force of ESC and NASPE // *Circulation.*-1996.- 93,# 5.- P. 1043-1065.
201. Hester S.D., Wolf D.C., Nesnow S., Thai S.F. Transcriptional profiles in liver from rats treated with tumorigenic and nontumorigenic triazole conazole



- fungicides: Propiconazole, triadimefon and myclobutanil // *Toxicol. Pathol.*-2006.- 34 (7).- P. 879-894.
202. Henderson L.A., Gandevia S.C., Macefield V.G. Somatotopic organization of the processing of muscle and cutaneous pain in the left and right insula cortex: a single-trial fMRI study // *Pain.*-2007.-128.-P. 20-30.
203. Henning R.J., Khall I.R., Levy M.N. Vagal stimulation attenuates sympathetic enhancement of left ventricular function // *Am. J. Physiol.*- 1991.-258 (Pt 2, #5).- P. 1470-1475.
204. Hermoso M.A., Matsuguchi T., Smoak K., Cidlowski J.A. Glucocorticoids and tumour necrosis factor  $\alpha$  cooperatively regulate Toll-like receptor 2 gene expression // *Mol. Cell. Biol.*- 2004.-24.- P. 4743-4756.
205. Hiller G. Test for the quantitative determination of HDL cholesterol in EDTA plasma with Reflotron  $\text{\textcircled{R}}$  // *Klin. Chem.*- 1987.-33.-P. 895-898.
206. Hoover D.B., Isaacs E.R., Jacques F., Hoard J.L., Page P., Armour J.A. Localization of multiple neurotransmitters in surgically derived specimens of human atrial ganglia // *Neuroscience.*-2009.-164.-P. 1170-1179.
207. Huston J.M., Rosas-Ballina M., Xue X., Dowling O., Ochani K., Ochani M., Yeboah M.M., Chatterjee P.K., Tracey K.J., Metz C.N. Cholinergic neural signals to the spleen down-regulate leukocyte trafficking via CD11b // *J. Immunol.*-2009.-183 (1).-P. 552-559.
208. Ignatowski T.A., Gallant S., Spengler R.N. Temporal regulation by adrenergic receptor stimulation of macrophage (M phi)-derived tumor necrosis factor (TNF) production post-LPS challenge // *J. Neuroimmunol.*-1996.-65.- P. 107-117.
209. Imai S., Tokunaga Y., Maeda T., Kikkawa M., Hukuda S. Calcitonin gene-related peptide, substance P, and tyrosine hydroxylase-immunoreactive innervation of rat bone marrows: an immunohistochemical and ultrastructural investigation on possible efferent and afferent mechanisms // *J. Orthop. Res.*-1997.-15.- P. 133-140.
210. Jetschmann J.U. Expression and in vivo modulation of  $\alpha$ - and  $\beta$ -adrenoceptors on human natural killer (CD16+) cells // *J. Neuroimmunol.*-1997.-74.-P. 159-164.
211. Johnson J.D. Adrenergic receptors mediate stress-induced elevation in extracellular Hsp72 // *J. Appl. Physiol.*-2005.-99.-P. 1789-1795.
212. Jondal M., Holm G., Wigzell H. Surface markers on human T and B lymphocytes. I. A large population of lymphocytes forming nonimmune rosettes with sheep red blood cells // *J. Exp. Med.*- 1972.- 136, # 2.- P. 207-215.
213. Jonge de W.J. Stimulation of the vagus nerve attenuates macrophage activation by activating the Jak2-STAT3 signalling pathway // *Nature Immunol.*-2005.-6.-P. 844-851.
214. Jurysta F., P. Van de Borne, P.-F. Migeotte et al. A study of the dynamic interactions mizh sleep EEG and heart rate variability in healthy young men // *Clin. Neurophysiol.*-2003.-114, N 11.- P. 2146-2155.

215. Jurysta F., P. Van de Borne, J.-P. Lanquart et al. Progressive aging does not alter the interactions between autonomic cardiac activity and delta EEG power // *Clin. Neurophysiol.*-2005.- 116.- P. 871-877.
216. Kavelaars A. Regulated expression of alpha-1 adrenergic receptors in the immune system // *Brain Behav. Immun.*-2002.-16.- P. 799-807.
217. Kawashima K., Fujii T. Expression of non-neuronal acetylcholine in lymphocytes and its contribution to regulation of immune function // *Front. Biosci.*-2004.-9.-P. 2063-2085.
218. Kennedy S.L., Nickerson M., Campisi J., Jonson J.D., Smith T.P., Sharkey C., Fleshner M.J. Splenic norepinephrine depletion following acute stress suppresses in vivo antibody response // *J. Neuroimmunol.*-2005.-165 (1-2).- P. 150-160.
219. Kim J.O., Mueller Ch. W. Factor analysis: statistical methods and practical issues (Eleventh printing, 1986) // *Faktornyj, diskriminantnyj i klasternyj analiz: Per. s angl. / Pod red. I.S. Enjukova.*- M.: Finansy i statistika, 1989.- S.5-77.
220. Klecka W.R. Discriminant analysis (Seventh printing, 1986) // *Faktornyj, diskriminantnyj i klasternyj analiz: Per. s angl. / Pod red. I.S. Enjukova.*- M.: Finansy i statistika, 1989.- S. 78-138.
221. Kobilka B.K. cDNA for the human  $\beta$ 2-adrenergic receptor: a protein with multiple membrane-spanning domains and encoded by a gene whose chromosomal location is shared with that of the receptor for platelet-derived growth factor // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*-1987.-84.-P. 46-50.
222. Kohm A.P., Sanders V.M. Norepinephrine and beta-2-adrenergic receptor stimulation regulate CD4+ T and B lymphocyte function in vitro and in vivo // *Pharmacol. Rev.*-2001.-53.- P. 487-525.
223. Kozyavkina O.V., Barylyak L.G. Ambivalent vegetotropic effects of bioactive water Naftussya and opportunity of their forecasting in rats // *Medichna gidrologija ta rehabilitacija.*-2008.-6, #3.-S. 123-127.
224. Kozyavkina O.V., Popovych I.L., Zukow W. Immediate vegetotropic effects of bioactive water Naftussya and those neuro-endocrine-immune accompaniment in healthy men // *Journal of Health Sciences.*-2013.-3, #5.-P. 391-408.
225. Kozyavkina O.V., Vis'tak H.I., Popovych I.L. Factor, canonical and discriminant analysis of vegetotropic effects and accompanying changes for thyroide, metabolic and haemodynamic parameters at the women, caused by bioactive water Naftussya // *Medichna gidrologija ta rehabilitacija.*-2013.-11, #3.- S. 4-28.
226. Lane R.D., McRae K., Reiman E.M., Chen K., Ahern G.L., Thayer J.F. Neural correlates of heart rate variability during emotion // *Neuroimage.*-2009a.-44.-P. 213-222.

227. Lane R.D., Wager T.D. The new field of brain-body medicine: what we have learned and where are we headed? // *Neuroimage*.-2009b.-47.-P. 1135-1140.
228. Lang K., Drell T.L., Niggemann B., Zanker K.S., Entschladen F. Neurotransmitters regulate the migration and cytotoxicity in natural killer cells // *Immunol. Lett.*-2003.-90.-P. 165-172.
229. Le Tulzo Y. Hemorrhage increases cytokine expression in lung mononuclear cells in mice: involvement of catecholamines in nuclear factor- $\kappa$ B regulation and cytokine expression // *J. Clin. Invest.*-1997.-99.-P. 1516-1524.
230. Limatibul S., Shore A., Dosch H.M., Gelfand E.W. Theophylline modulation of E-rosette formation: an indicator of T-cell maturation // *Clin. Exp. Immunol.*- 1978.- 33, # 3.- P. 503-513.
231. Lotze M.T., Tracey K.J. High-mobility group box 1 protein (HMGB1): nuclear weapon in the immune arsenal // *Nature Rev. Immunol.*-2005.-5.-P. 331-342.
232. Ma W. Dexamethasone inhibits IL-12p40 production in lipopolysaccharide-stimulated human monocytic cells by downregulating the activity of c-Jun N-terminal kinase, the activation protein-1, and NF- $\kappa$ B transcription factors // *J. Immunol.*- 2004.-172.-P. 318-330.
233. MacGrattan P.A., Brown J.H., Brown O.M. Parasympathetic effects on in vivo rat heart can be modulated through an alpha-adrenergic receptors // *Circ. Res.*- 1987.- 60,#4.- P. 465-471.
234. MacNeil B.J., Jansen A.H., Janz L.J., Greenberg A.H., Nance D.M. Peripheral endotoxin increases splenic sympathetic nerve activity via central prostaglandin synthesis.-*Am. J. Physiol.*-1997.-273.- R. 609-R. 614.
235. Madden K.S., Felten S.Y., Felten D.L., Sundaresan P.R., Livnat S. Sympathetic neural modulation of the immune system. I. Depression of T cell immunity in vivo and in vitro following chemical sympathectomy // *Brain, Behav., Immun.*-1989.-3.- P. 72-89.
236. Madden K.S., Sanders V.M., Felten D.L. Catecholamine influences and sympathetic neural modulation of immune responsiveness // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*-1995.-35.-P. 417-448.
237. Maestroni G.J., Mazzola P. Langerhans cells  $\beta$ 2-adrenoreceptors: role in migration, cytokine production, Th priming and contact hypersensitivity // *J. Neuroimmunol.*-2003.-144.-P. 91-99.
238. Maier S.F., Goehler L.E., Fleshner M., Watkins L.R. The role of the vagus nerve in cytokine-to-brain communication // *Ann. N.Y. Acad. Sci.*-1998.-840.- P. 289-300.
239. Mancini G., Carbonasa A., Heremans J. Immunochemical quantitation of antigens by simple radial immunodiffusion // *Immunochemistry.*- 1965.- #1.- P. 235-264.

240. Matthews S.C., Paulus M.P., Simmons A.N. et al. Functional subdivision with anterior cingulate cortex and their relationship to autonomic nervous system function // *Neuroimage*.-2004.-22, #3.-P. 1151-1156.
241. Matyszak MK, Citterio S, Rescigno M, Ricciardi-Castagnoli P. Differential effects of corticosteroids during different stages of dendritic cell maturation // *Eur. J. Immunol.*- 2000.-30.-P. 1233–1242.
242. Meltzer J.C., Mac Neil B.J., Sanders V., Pylypas S., Jansen A.H., Greenberg A.H., Nance D.M. Stress-induced suppression of in vivo splenic cytokine production in the rat by neural and hormonal mechanisms // *Brain, Behav., Immun.*-2004.-18.- P. 262-273.
243. Metz-Boutigue M.H., Kieffer A.E., Goumon Y., Aunis D. Innate immunity: involvement of new neuropeptides // *Trends Microbiol.*-2003.-11.-P. 585-592.
244. Migini F., Streccioni V., Amanta F. Autonomic innervation of immune organs and neuroimmune modulation // *Auton. Autacoid. Pharmacol.*-2005.-23.- P. 1-25.
245. Miyamasu M. Glucocorticoids inhibit chemokine generation by human eosinophils // *J. Allergy Clin. Immunol.*-1998.-101.-P. 75–83.
246. Moak J.P., Goldstein D.S., Eldadah B.A., Saleem A., Holmes C. Supine low frequency power of heart rate variability reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervation // *Heart Rhythm*.-2007.-4.-P. 1523-1529.
247. Moayeri M., Webster J.I., Wiggins J.F., Leppla S.H., Sternberg E.M. Endocrine perturbation increases susceptibility of mice to anthrax lethal toxin // *Infect. Immun.*- 2005.-73.-P. 4238–4244.
248. Murray S.E. Overproduction of corticotropin-releasing hormone blocks germinal center formation: role of corticosterone and impaired follicular dendritic cell networks // *J. Neuroimmunol.*-2004.-156.-P. 31–41.
249. Nance D.M., Burns J. Innervation of the spleen in the rat: evidence for absence of afferent innervation // *Brain, Behav., Immun.*-1989.-3.-P. 281-290.
250. Nance D.M., Hopkins D.A., Bieger D. Re-investigation of the innervation of the thymus gland in mice and rats // *Brain, Behav., Immun.*-1987.-1.-P. 134-147.
251. Nance D.M., Mac Neil B.J. Immunoregulation by the sympathetic nervous system.-Elsevier: London, 2001.- P. 121-131.
252. Nance D.M., Sanders V.M. Autonomic innervation and regulation of immune system (1987-2007) // *Brain, Behav., Immun.*-2007.-21, #6.-P. 736-745.
253. Nijima A. Electrophysiological study on the vagal innervation of the adrenal gland in the rat // *J. Auton. Nerv. Syst.*-1992.-41.-P. 87-92.
254. Noguchi H., Sakaguchi T., Sato M. Physiological effects of sudden change in illuminance during dark-adapted state // *Appl. Human Sci.*-1999.-18,#.3.- P. 109-114.

255. Oberbeck R. Adrenergic modulation of survival and cellular immune functions during polymicrobial sepsis // *Neuroimmunomodulation* // 2004.-11.-P. 214-223.
256. O'Connor M.F., Irwin M.R., Wellisch D.K. When grief heats up: pro-inflammatory cytokines predict brain activation // *Neuroimage*.-2009.-47.-P. 891-896.
257. Ogawa S. Molecular determinants of crosstalk between nuclear receptors and Toll-like receptors // *Cell*.- 2005.-122.-P. 707-721.
258. Ohira H. Imaging brain and immune association accompanying cognitive appraisal of an acute stressor // *Neuroimage*.-2006.-39.-P. 500-514.
259. Ohira H. Regulation of natural killer cell distribution by prefrontal cortex during stochastic learning // *Neuroimage*.-2009.-47.-P. 897-907.
260. Ohtake Y., Hamada T., Murata T. et al. The association between autonomic response status and the changes in EEG activity during mental arithmetic task // *Rinsho Byori*.-2007.-55,#12.- P. 1075-1079.
261. Olson J.K., Miller S.D. Microglia initiate central nervous system innate and adaptive immune responses through multiple TLRs // *J. Immunol*.-2004.-173.-P. 3916-3924.
262. Oppenheimer S.M., Kedem G., Martin W.M. Left-insular cortex lesions perturb cardiac autonomic tone in humans // *Clin. Auton. Res*.-1996.- 6.-P.131-140.
263. Papanicolaou D.A, Tsigos C., Oldfield E.H., Chrousos G.P. Acute glucocorticoid deficiency is associated with plasma elevation of interleukin-6: does the latter participate in the symptomatology of the steroid withdrawal syndrome and adrenal insufficiency? // *J. Clin. Endocrinol. Metab*.-1996.-81.-P. 2303-2306.
264. Polovynko I.S., Zayats' L.M., Zukow W., Popovych I.L. Neuro-endocrine-immune relationships by chronic stress at male rats // *Journal of Health Sciences*.-2013.-3, #12.-P. 365-374.
265. Pongratz G., MacAlecs J.W., Conrad D.H., Erbe R.S., Haas K.M., Sanders V.M. The level of IgE produced by a B cells is regulated by norepinephrine in a p38 MAPK-and CD23-dependent Manner // *J. Immunol*.-2006.-177.- P. 2926-2938.
266. Popovych I.L., Kozyavkina O.V., Kozyavkina N.V., Korolyshyn T.A., Lukovych Yu.S., Barylyak L.G. Correlation between Indices of the Heart Rate Variability and Parameters of Ongoing EEG in Patients Suffering from Chronic Renal Pathology // *Neurophysiology*.-2014.-46,#2.- P. 139-148.
267. Popovych I.L., Lukovych Yu.S., Korolyshyn T.A., Barylyak L.G., Kovalska L.B., Zukow W. Relationship between the parameters heart rate variability and background EEG activity in healthy men // *Journal of Health Sciences*.-2013.-3, #4.-P. 217-240.
268. Popovych I.L., Vis'tak H.I., Kozyavkina O.V. Vegetotropic effects and accompanying changes for metabolic parameters caused by bioactive water

Naftussya at the women // VIII Mezhdunarodnyj simpozium “Aktual'nye problemy biofizicheskoy medicyny” (Kiev, 14-17 maja 2014 g.).-K., 2014.- S. 101-103.

269. Popovych I.L., Zukow W., Krugliy Ye.Z., Korolyshyn T.A., Petrov V.A. Implication of harmony conception for quantitative estimation of perfection of living organisms // *Journal of Health Sciences*.-2013.-3, #9.-P. 369-389.

270. Prinsloo G.E., Rauch H.G., Karpul D., Derman W.E. The effect of a Single Session of Short Duration Heart Rate Variability Biofeedback on EEG: A Pilot Study // *Appl. Psychophysiol. Biofeedback*.-2013.- 38,#1.-P. 45-56.

271. Pype J.L. Expression of monocyte chemotactic protein (MCP)-1, MCP-2, and MCP-3 by human airway smooth-muscle cells. Modulation by corticosteroids and T-helper 2 cytokines // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol*.-1999.- 21.-P.528–536.

272. Reyes-Reyna S., Stegall T., Krolick K.A. Muscle responds to an antibody reactive with the acetylcholine receptor by upregulating monocyte chemoattractant protein 1: a chemokine with the potential to influence the severity and course of experimental myasthenia gravis // *J. Immunol*.-2002.- 169.-P. 1579-1586.

273. Richards D.F., Fernandez M., Caulfield J., Hawrylowicz C.M. Glucocorticoids drive human CD8+T cell differentiation towards a phenotype with high IL-10 and reduced IL-4, IL-5 and IL-13 production // *Eur. J. Immunol*.-2000.-30.-P. 2344–2354.

274. Romeo H.E., Fink T., Yanaihara N., Weihe E. Distribution and relative proportion of neuropeptide Y-and proenkephalin-containing noradrenergic neurones in rat superior cervical ganglion: separate projections to submaxillary lymph nodes // *Peptides*.-1994.-15.- P. 1479-1487.

275. Rosas-Ballina M., Ochani M., Parrish W.R., Ochani K., Harris Y.T., Huston J.M., Chavan S., Tracey K.J. Splenic nerve is required for cholinergic anti-inflammatory pathway control of TNF in endotoxemia // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*.-2008.-105.-P. 11008-11013.

276. Rosas-Ballina M., Tracey K.J. Cholinergic control of inflammation // *J. Int. Med*.-2009.-265.-P. 663-679.

277. Rosenkranz M.A., Busse W.W., Johnston T., Swenson C.A., Crisafi G.M., Jacson M.M., Bosch J.A., Sheridan J.F., Davidson R.J. Neural circuitry underlying the interaction between emotion and asthma symptom exacerbation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*.-2005.-102.-P. 13319-13324.

278. Sacedon R., Vicente A., Varas A., Jimenez E., Zapata A.G. Early differentiation of thymic dendritic cells in the absence of glucocorticoids // *J. Neuroimmunol*.-1999.-94.-P. 103–108.

279. Saeed R.W., Varma S., Peng-Nemeroff T., Sherry B., Balakhaneh D., Huston J., Tracey K.J., Al-Abed Y., Metz C.N. Cholinergic stimulation blocks endothelial cell activation and leukocyte recruitment during inflammation // *J. Exp. Med*.-2005.-201.- P. 1113-1123.

280. Sanders V.M., Kasprowicz D.J., Kohm A.P., Swanson M.A. Neurotransmitters receptors on lymphocytes and other lymphoid cells // Psychoneuroendocrinology. 3rd edn. 2. San Diego, CA: Academic Press.-2001.- P. 161-196.
281. Sanders V.M., Kasprowicz D.J., Swanson-Mungerson M.A., Podojil J.R., Kohm A.P. Adaptive immunity in mice lacking beta2-adrenergic receptor // Brain, Behav., Immun.-2003.-17.- P. 55-67.
282. Sanders V.M., Munson A.E. Norepinephrine and the antibody response // Pharmacol. Rew.-1985.-37,#3.- P. 229-248.
283. Sanders V.M., Straub R.H. Norepinephrine, beta-adrenergic receptor, and immunity // Brain, Behav., Immun.-2002.-16.- P. 290-332.
284. Schafer M.K., Eiden L.E., Weihe E. Cholinergic neurons and terminal fields revealed by immunohistochemistry for vesicular acetylcholine transporter. II. The peripheral nervous system // Neuroscience.-1998.-84.-P. 361-376.
285. Scheinman R.I., Gualberto A., Jewell C.M., Cidlowski J.A., Baldwin A.S. Jr. Characterization of mechanisms involved in transrepression of NF- $\kappa$ B by activated glucocorticoid receptors // Mol. Cell. Biol.-1995.-15.-P. 943-953.
286. Schwarz H., Villiger P.M., von Kempis J., Lotz M. Neuropeptide Y is an inducible gene in the human immune system // J. Neuroimmunol.-1994.-51.-P. 53-61.
287. Sewell W.A., Scurr L.L., Orphanides H., Kinder S., Ludowyke R.I. Induction of interleukin-4 and interleukin-5 expression in mast cells is inhibited by glucocorticoids // Clin. Diagn. Lab. Immunol.-1998.-5.-P. 18-23.
288. Shaudatuashvili T. Lipoprotein profile and endothelial function in patients with subclinical and overt hypothyroidism // Georgian. Med. News.- 2005.-129.- P. 57-60.
289. Shepherd A.J., Beresford L.J., Bell E.B., Miyan J.A. Mobilization of specific T cells from lymph nodes in contact sensitivity requires substance P // J. Neuroimmunol.-2005.-164.- P. 115-123.
290. Shuto T. Glucocorticoids synergistically enhance nontypeable Haemophilus influenzae-induced Toll-like receptor 2 expression via a negative cross-talk with p38 MAP kinase // J. Biol. Chem.-2002.-277.-P. 17263-17270.
291. Silverman M.N., Heim C.M., Nater U.M., Marques A.H., Sternberg E.M. Neuroendocrine and immune contributors to fatigue // P.M. R.-2010.-2(5).-P. 338-346.
292. Silverman M.N., Miller A.H., Biron C.A., Pearce B.D. Characterization of an interleukin-6- and adrenocorticotropin-dependent, immune-to-adrenal pathway during viral infection // Endocrinology.-2004.-145.-P. 3580-3589.
293. Singh A. Lymphocyte subset responses to exercise and glucocorticoid suppression in healthy men // Med. Sci. Sports Exerc.- 1996.-28.-P. 822-828.
294. Skok M.V., Voitenko L.P., Voitenko S.V., Lykhmus E.Y., Kalashnik E.N., Litvin T.I., Tzartos S.J., Skok V.I. Alpha subunit composition of nicotinic acetylcholine receptors in the rat autonomic ganglia neurons as determined with

- subunit-specific anti-alpha (181-192) peptide antibodies // *Neuroscience*.-1999.-93.-P. 1427-1436.
295. Sternberg E.M. Neural-immune interactions in health and disease // *J. Clin. Invest.*-1997.-100.-P. 2641-2647.
296. Sternberg E.M. Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific response to pathogens // *Nat. Rev. Immunol.* // 2006.-6(4).-P. 318-328.
297. Straub R.H., Shaller T., Miller L.E. Neurotransmitters of the sympathetic nerve terminal are powerful chemoattractants for monocytes // *J. Leukoc. Biol.*-2000.-67.-P. 553-558.
298. Straub R.H., Shaller T., Miller L.E., von Horsten S., Jessop D.S., Falk W., Schölmerich J. Neuropeptide Y cotransmission with norepinephrine in the sympathetic nerve-macrophage interplay // *J. Neurochem.*-2000.-75.-P. 2464-2471.
299. Straub R.H., Wiest R., Strauch U.G., Härle P., Schölmerich J. The role of the sympathetic nervous system in intestinal inflammation // *Gut*.-2006.-55.-P. 1640-1649.
300. Steinman L. Elaborate interactions between the immune and nervous systems // *Nature Immunol.*-2004.-5.-P. 575–581.
301. Subhani A.R., Likun X., Saeed Malik A. Association of autonomic nervous system and EEG scalp potential during playing 2D Grand Turismo 5 // *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*-2012.- P. 3420-3423.
302. Takeuchi O., Hoshino K., Akira S. Cutting edge: TLR2-deficient and MyD88-deficient mice are highly susceptible to *Staphylococcus aureus* infection // *J. Immunol.*- 2000.-165.-P. 5392–5396.
303. Tang X., Dworkin B.R. The dmNTS is not the source of increased blood pressure variability in baroreflex denervated rats // *Auton. Neurosci.*-2009.-148 (1-2).-P. 21-27.
304. Ter Horst G.J., Postrema F. Forebrain parasympathetic control of heart activity: retrograde transneuronal viral labeling in rats // *Am. J. Physiol.*-1997.-273.-H2926-H2930.
305. Thayer J.F., Fischer J.E. Heart rate variability, overnight urinary norepinephrine and C-reactive protein: evidence for the cholinergic anti-inflammatory pathway in healthy human adults // *J. Int. Med.*-2009.-265.-P. 439-447.
306. Thayer J.F., Hansen A.L., Johnsen B.H. Non-invasive assessment of autonomic influences on the heart: impedance cardiography and heart rate variability // Luecken L.J., Gallo L.C., editors. *Handbook of Physiological Research Methods in Health Psychology*. Sage Publications: Newbury Park, CA, 2008.-P. 183-209.
307. Thayer J.F., Lane R.D. Claude Bernard and the heart-brain connection: further elaboration of a model of neurovisceral integration // *Neurosci. Biobehav. Rev.*-2009.-33.-P. 81-88.



308. Thayer J.F., Sternberg E.M. Neural aspects of immunomodulation: Focus on the vagus nerve // *Brain Behav. Immun.*-2010.-24(8).-P. 1223-1228.
309. Tiinanen S., A. Määttä, M. Silverhuth et al. HRV and EEG based indicators of stress in children with Asperger syndrome in audio-visual stimulus test // *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*- 2011.- P. 2021-2024.
310. Tolkunov D., Rubin D., Mujica-Parodi L.R. Power spectrum scale invariance quantifies limbic dysregulation in trait anxious adults using fMRI: adapting methods optimized for characterizing autonomic dysregulation to neural dynamic timeseries // *Neuroimage.*- 2010.-50 (1).- P. 72-82.
311. Towers R. High levels of glucocorticoid receptors in patients with active Crohn's disease may predict steroid resistance // *Clin. Exp. Immunol.*- 2005.-141.-P. 357-362.
312. Tracey K.J. The inflammatory reflex // *Nature.*-2002.-420.-853-859.
313. Tracey K.J. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway // *J. Clin. Invest.*-2007.-117(2).-P. 289-296.
314. Tracey K.J. Reflex control of immunity // *Nat. Rev. Immunol.*-2009.-9(6).-P. 418-428.
315. Tracey K.J. Understanding immunity requires more than immunology // *Nature Immunology.*-2010.-11(7).-P. 561-564.
316. Trotter R.N., Stornetta R.L., Guyenet P.G., Roberts M.R. Transneuronal mapping of the CNS network controlling sympathetic outflow to the rat thymus // *Auton. Neurosci.*-2007.-139.-P. 9-20.
317. Vale W., Rivier C., Brown M.R. et al. Chemical and biological characterization of corticotropin releasing factor // *Recent progress in hormone research / Ed.: R.O. Greep.*- NY, 1983.- 39.- P. 245-270.
318. Van der Poll T., Jansen J., Endert E., Sauerwein H.P., van Deventer S.J. Noradrenaline inhibits lipopolysaccharide-induced tumour necrosis factor and interleukin 6 production in human whole blood // *Infect. Immun.*-1994.-62.-P. 2046-2050.
319. Van der Zanden E.P., Boeckxstaens G.E., De Jonge W.J. The vagus nerve as a modulator of intestinal inflammation // *Neurogastroenterol Motil.*-2009.-21.-P. 6-17.
320. Vijayakumar R.S., Nalini N. Piperine, an active principle from *Piper nigrum*, modulates hormonal and apo lipoprotein profiles in hyperlipidemic rats // *J. Basic. Clin. Physiol. Pharmacol.*- 2006.- 17(2).- P. 71-86.
321. Vis'tak H.I., Kozyavkina O.V., Popovych I.L., Zukow W. Vegetotropic effects of bioactive water Naftussya spa Truskavets' and their thyroid, metabolic and haemodynamic accompaniments at the women // *Journal of Health Sciences.*-2013.-3, #10.-P. 557-582.
322. Vriend C.Y., Zuo L., Dyck D.G., Nance D.M., Greenberg A.H. Central administration of interleukin-1 beta increases norepinephrine turnover in the spleen // *Brain Res. Bull.*-1993.-31.-P. 39-42.

323. Wahbeh H., Oken B.S. Peak High-Frequency HRV and Peak Alpha Frequency Higher in PTSD // *Appl. Psychophysiol. Biofeedback.*-2013.-38 (1).- P. 57-69.
324. Wan W., Wetmore L., Sorensen C.M., Greenberg A.H., Nance D.M. Neural and biochemical mediators of endotoxin and stress-induced c-fos expression in the rat brain // *Brain Res. Bull.*-1994.-34.- P. 7-14.
325. Wang H., Yu M., Ochani M., Amella C.A., Tanovic M., Susarla S., Li J.H., Wang H., Yang H., Ulloa I., Al-Abed Y., Czura C.J., Tracey K.J. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is essential regulator of inflammation // *Nature.*-2003.-421.- P. 384-388.
326. Watkins L.R., Maier S.F. Implications of immune-to-brain communication for sickness and pain // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*-1999.-96.- P. 7710-7713.
327. Webster J.I. Anthrax lethal factor represses glucocorticoid and progesterone receptor activity // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*- 2003.-100.-P. 5706-5711.
328. Webster J.I., Tonelli L., Sternberg E.M. Neuroendocrine regulation of immunity // *Annu. Rev. Immunol.*-2002.-20.-P. 125-163.
329. Weihe E., Schulz B., Hartschuh W., Anlauf M., Schafer C.H., Eiden L.E. Coexpression of cholinergic and noradrenergic phenotypes in human and nonhuman autonomic nervous system // *J. Comp. Neurol.*-2005.-492.-P. 370-379.
330. Weiss T., Straube T., Boettcher J., Hecht H., Spohn D., Miltner W.H.R. Brain activation upon selective stimulation of cutaneous C-and A $\delta$ -fibers // *Neuroimage.*-2008.-41.-P. 1372-1381.
331. Woiciechowsky C. Sympathetic activation triggers systemic interleukin-10 release in immunodepression induced by brain injury // *Nature Med.*-1998.-4.-P. 808-813.
332. Woltman A.M., Massacrier C., de Fijter J.W., Caux C., van Kooten C. Corticosteroids prevent generation of CD34<sup>+</sup>-derived dermal dendritic cells but do not inhibit Langerhans cell development // *J. Immunol.*-2002.-168.-P. 6181-6188.
333. Yang E.V., Bane C.M., MacCallum R.C., Kiecolt-Glaser J.K., J.K., Malarkey W.B., Glaser R. Stress-related modulation of matrix metalloproteinase expression // *J. Neuroimmunol.*-2002.-133.-P. 144-150.
334. Yang E.V., Bane C.M., MacCallum R.C. Reversing established sepsis with antagonists of endogenous high-mobility group box 1 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*-2004.-101.-P. 296-301.
335. Yi-Yuan Tang, Yinghua Ma, Yaxin Fan et al. Central and autonomic nervous system interaction is altered by short-term meditation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*- 2009.-106,#.22.- P. 8865-8870.
336. Yoon S.Y., Kim H.W., Roh D.H., Kwon Y.B., Han H.J., Beitz A.J., Lee J.H. Intrathecal clonidine suppresses zymosan-induced peripheral leukocyte

migration in a mouse air pouch model via activation of spinal muscarinic type 2 receptors and sympathoadrenal medullary activity // *Neuropharmacology*.-2006.-51.- P. 829-837.

337. Young-Chang P.A., Takahiro U., Takako M. et al. The Influence of Acupressure at Extra 1 Acupuncture Point on the Spectral Entropy of the EEG and the LF/HF Ratio of Heart Rate Variability // *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*-2011.- 503698.

#### Publikacii pershogo avtora

1. Sidoruk N.O. Porivnjal'ne doslidzhennja imunotropnih effektiv bioaktivnoi vodi Naftusja Truskavec'kogo i Pomirec'kogo rodovishh. *Visnik mors'koï medicini*. 2016; 4(7): 125-136/

2. 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.

3. Gozhenko AI, Sydoruk NO. Modulating effects of bioactive water Naftussya from layers Truskavets' and Pomyarky on some metabolic parameters. *Aktual'nye problemy transportnoj medicyny*. 2016; 4(46): 140-146.

4. Popovych IL, Sydoruk NO. Comparative investigation of course effects on neuro-endocrine-immune complex and metabolism of bioactive water Naftussya from layers Truskavets' and Pomyarky. In: XVI International Conference "The current status and approaches to development of physical and rehabilitation medicine in Ukraine according to international standards" (15-16 December 2016, Kiev). Kyiv, 2016: 101-102.

5. Popovych IL, Sydoruk NO, Gozhenko AI, Zukow W. Modulating neuro-endocrine effects of bioactive water Naftussya from layers Truskavets' and Pomyarky at humans with dysfunction of neuro-endocrine-immune complex. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017; 7(2): 465-478.

6. Sydoruk NO. Comparative investigation of immediate effects on neuro-endocrine-immune complex of bioactive water Naftussya from layers Truskavets', Pomyarky and Skhidnyts'a. In: XVI International Conference "The current status and approaches to development of physical and rehabilitation medicine in Ukraine according to international standards" (15-16 December 2016, Kiev). Kyiv, 2016: 157.

7. Sydoruk NO, Gozhenko AI, Zukow W. Modulating effects of bioactive water Naftussya from layers Truskavets' and Pomyarky on neuro-endocrine-immune complex and metabolism at rats exposed to acute stress. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016; 6(11): 715-730.

8. Sydoruk NO, Zukow W. Comparative investigation of immediate effects on neuro-endocrine-immune complex of bioactive water Naftussya from layers

Truskavets', Pomyarky and Skhidnyts'a. Communication 1. Generic effects. Journal of Education, Health and Sport. 2016; 6(8): 85-101.

9. Sydoruk NO, Zukow W, Yanchij RI. Integrated quantitative assessment of changes in neuro-endocrine-immune complex and metabolism in rats exposed to acute cold-immobilization stress. Journal of Education, Health and Sport. 2016; 6(9): 724-735.











Сидорук Н.О., Чебаненко О.І., Попович І.Л., Жуков В.А. Порівняльне дослідження фізіологічної активності води Нафтуся Трускавецького і Помірецького родовищ. Київ: ЮНЕСКО-СОЦІО, 2017.-216 с. ISBN 9781387447282 DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1117097>

Sydoruk NO, Chebanenko OI, Popovych IL, Zukow W. Comparative investigation of physiological activity of water Naftussya from Truskavets' and Pomyarky deposits. Kyiv: UNESCO-SOCIO, 2017: 216 p. ISBN 9781387447282 DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1117097>

216 p. Number of characters: 407 000 (with abstracts). Number of images: 49 x 1000 characters (lump sum) = 49 000 characters.

Total: Number of characters: 456 000 (with abstracts, summaries and graphics) = 11,4 sheet publications.

**ISBN 9781387447282**



**ISBN 9781387447282**

