

УДК 615.838.97-16-021

ЛУКОВИЧ Ю.С.¹, ПОПОВИЧ А.І.^{1,2}, КОВБАСНЮК М.М.², КОРОЛИШИН Т.А.², БАРИЛЯК Л.Г.², ПОПОВИЧ І.Л.²¹Діагностичний центр «Мед-Палас», м. Трускавець²Лабораторія бальнеології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Трускавець — м. Київ

НЕЙРОЕНДОКРИННО-ІМУННИЙ СУПРОВІД ДІУРЕТИЧНОГО ЕФЕКТУ БАЛЬНЕОТЕРАПІЇ НА КУРОРТІ ТРУСКАВЕЦЬ

Резюме. Мета: виявити супутні зміни параметрів нейроендокринно-імунного комплексу і мікробіоценозу товстого кишечника, що супроводжують діуретичний ефект бальнеотерапії на курорті Трускавець. **Результати.** У спостереженні за 22 чоловіками, хворими на хронічний пієлонефрит в поєднанні з холециститом, виявлено, що 10–12-денний курс бальнеотерапії (пиття біоактивної води «Нафтуса», аплікації озокериту, мінеральні ванни) збільшує добовий діурез на 28 % ($p < 0,001$). Це поєднується із збільшенням екскреції фосфатів на 103 % ($p < 0,001$), кальцію — на 76 % ($p < 0,01$), креатиніну — на 32 % ($p < 0,02$), сечової кислоти — на 29 % ($p < 0,001$), сечовини — на 21 % ($p < 0,01$), магнію — на 19 % ($p = 0,05$) при відсутності суттєвих змін екскреції хлориду, калію і натрію. При цьому знижується рівень у плазмі креатиніну на 14 % ($p < 0,001$) і сечовини на 11 % ($p < 0,01$). Лейкоцитурія зменшується на 16 % ($p < 0,02$). Екскреторно-депураційний і протизапальний ефекти бальнеотерапії супроводжуються відчутною модуляцією параметрів нейроендокринно-імунного комплексу. Зокрема, зменшується як абсолютна, так і відносна щільність спектральної потужності (PSD) δ - і α -ритмів ($p < 0,05$ – $0,01$), і підвищується відносна PSD β -ритму ($p < 0,05$ – $0,02$) базальної електроенцефалограми. Разом з тим знижуються індекси варіабельності ритму серця: $(VLF + LF)/HF$ — на 34 % ($p < 0,05$) і LF/HF — на 32 % ($p > 0,05$) за рахунок підвищення PSD HF більшою мірою, ніж LF. Базальний рівень у плазмі кортизолу знижується на 20 % ($p < 0,01$), тестостерону — на 15 % ($p = 0,01$), натомість підвищується рівень трийодтироніну — на 4 % ($p < 0,05$) і особливо кальцитонінової активності — на 92 % ($p < 0,001$), розрахованої за екскрецією з сечею фосфатів і кальцію. Лейкоцитарний індекс адаптації Поповича зростає на 46 % ($p < 0,02$). Стосовно параметрів фагоцитарної функції нейтрофілів констатовано підвищення зниженого індексу кілінгу ними *Staphylococcus aureus* на 19 % ($p < 0,001$) і *Escherichia coli* на 18 % ($p < 0,01$) за відсутності змін початково нормальних фагоцитарних індексів. Мікробне число стосовно *Staphylococcus aureus* залишається нормальним, а початково підвищена на 15 % інтенсивність фагоцитозу *Escherichia coli* знижується на 8 % ($p < 0,05$). Стосовно параметрів імунітету виявлено значуще підвищення рівня в крові лише $CD16^+$ лімфоцитів (+17 %, $p < 0,01$) при відсутності змін рівнів $CD3^+CD4^+$ і $CD3^+CD8^+$ Т-лімфоцитів і $CD19^+$ В-лімфоцитів. Не змінюються суттєво ні рівні в сироватці Ig G, M, A, ні циркулюючих імунних комплексів. Імунотропний ефект супроводжується редукцією проявів дисбактеріозу: вміст *Bifidumbacter* зростає на 19 % ($p < 0,02$), *Lactobacter* — на 20 % ($p < 0,05$), а *Escherichia coli* — на 48 % ($p < 0,01$), при цьому доля штамів з ослабленими ферментативними властивостями зменшується на 47 % ($p < 0,001$), з гемолітичними властивостями — на 77 % ($p < 0,01$). **Висновок.** Бальнеотерапія на курорті Трускавець чинить відчутний діуретичний ефект, що поєднується з активацією екскреторної і депураційної функцій нирок та бактерицидної функції нейтрофілів, редукцією дисбактеріозу товстого кишечника, лейкоцитурії і нейроендокринних проявів стресу.

Ключові слова: курорт Трускавець, бальнеотерапія, діурез, нейроендокринно-імунний комплекс, мікробіоценоз товстого кишечника.

Адреса для листування з авторами:

Попович А.І.

E-mail: i.popovych@ukr.net

© Лукович Ю.С., Попович А.І., Ковбаснюк М.М.,
Королишин Т.А., Барилляк Л.Г., Попович І.Л., 2015

© «Нирки», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

Вступ

Здатність бальнеочинників курорту Трускавець, зокрема біоактивної води «Нафтуся», збільшувати діурез і виділення з сечею солей і метаболітів відома давно [7, 11, 33]. Свого часу існувала думка, що саме діуретичний і салуретичний ефекти відіграють ключову роль у механізмі саногенезу хронічного пієлонефриту і уролітіазу [7, 30]. Згідно ж з сучасною концепцією І.Л. Поповича [21], суть лікувальної і профілактичної дії біоактивної води «Нафтуся» полягає в активації пристосувально-захисних систем організму шляхом модуляції стану нейроендокринно-імунного комплексу присутніми у складі води автохтонними мікробами й органічними речовинами-ксенобіотиками нафтового і мікробного походження. В рамках даної концепції, мікробно-ксенобіотичної за природою і стреслімітуючої адаптогенної за суттю, культові для обивателів (на жаль, і для переважної частини лікарів) сечогінний, жовчогінний і протизапальний ефекти бальнеотерапії насправді є лише похідними або супутніми стосовно мажорних стреслімітуючого і імуномодулюючого ефектів. Звідси випливає гіпотеза, що механізм саногенезу хронічного пієлонефриту, а також холециститу (найпоширеніших нозологій серед пацієнтів курорту Трускавця) не обмежується банальним «вимиванням із сечовивідних і жовчовивідних шляхів гною і бактерій збільшеним потоком сечі і жовчі» [цит. за 22], а в ньому задіяні фактори бактерицидності. У свою чергу, відомо, що бактерицидність є об'єктом регуляторних нейроендокринних впливів [15, 21, 31].

Матеріал і методи

Об'єктом спостереження були 22 чоловіки віком 24–70 (середній вік — 50 ± 2) років, які прибули на курорт Трускавець (санаторій «Весна») для лікування хронічного пієлонефриту в поєднанні з холециститом у фазі ремісії.

У сечі, зібраній упродовж доби, визначали вміст азотистих метаболітів (креатиніну, сечовини і сечової кислоти) та електролітів (фосфатів, хлоридів, кальцію, магнію, калію і натрію). Азотисті метаболіти визначали також у плазмі венозної крові. Використано уніфіковані методи [4]. Для оцінки лейкоцитурії проводили тест Нечипоренка. Про стан мікробіоценозу товстого кишечника судили за аналізом калу [27].

Вранці натще реєстрували фонову електроенцефалограму (ЕЕГ) у 16 монополярних відведеннях (програмно-апаратним комплексом «НейроКом» виробництва «ХАІ-МЕДИКА», Харків) і електрокардіограму у II ст. відведенні з метою оцінки параметрів варіабільності серцевого ритму (ВСР) (програмно-апаратний комплекс «КардіоЛаб + ВСР» цього ж виробництва). Деталі в нашій попередній статті [24].

З ліктьової вени забирали пробу крові для визначення рівня в її плазмі головних адаптивних гормонів: кортизолу, трийодтироніну і тестостерону (ме-

тодом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням аналізатора Tecan (Oesterreich) і набору реагентів ЗАТ «Алкор Био» (Санкт-Петербург, РФ)).

У мазку капілярної крові підраховували лейкоцитограну, на основі якої оцінювали індекс адаптації Поповича [15, 26].

Про фагоцитарну функцію нейтрофілів [5, 15, 21] судили за активністю (відсоток нейтрофілів, в яких виявлені мікроби, — фагоцитарний індекс), інтенсивністю (кількість мікробів, поглинутих одним фагоцитом, — мікробне число) і завершеністю (відсоток убитих мікробів — індекс кілінгу) фагоцитозу музейних культур *Staphylococcus aureus* (АТСС N 25423 F49) і *Escherichia coli* (O55 K59) хіміко-бактеріологічної лабораторії Трускавецької гідрогеологічної режимно-експлуатаційної станції.

Для оцінки імунного статусу проводили фенотипування CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺ і CD19⁺ лімфоцитів крові (методом непрямой імунофлюоресцентної реакції зв'язування моноклональних антитіл [17] фірми ІКХ «Сорбент», Московська обл.), а також визначали вміст в сироватці імуноглобулінів класів G, A, M (методом одномірної радіальної імунодифузії в агаровому гелі за G. Mancini et al.) і циркулюючих імунних комплексів (методом преципітації з поліетиленгліколем за Н. Frimel) [12, 16].

Після обстеження пацієнти отримували стандартну бальнеотерапію [26] (пиття води «Нафтуся» по 3 мл/кг тричі на день; аплікації озокериту на поперекову ділянку, t 45 °С, тривалість 20–30 хв, через день; мінеральні купелі, концентрація Cl⁻-SO₄²⁻-Na⁺-Mg₂⁺ солі 20–30 г/л, t 36–37 °С, тривалість 8–10 хв, через день) і через 10–12 днів проводилось повторне тестування.

Результати оброблено методом прямих різниць з обчисленням середньої і стандартної похибки із використанням програми Statistica 5.5.

Результати та їх обговорення

Виявлено (табл. 1), що цілком очікуване збільшення добового діурезу супроводжується підвищенням екскреції фосфатів (головним чином кислих H₂PO₄⁻, тому що рН сечі біля 5), кальцію і магнію, а також азотистих метаболітів: креатиніну, сечової кислоти і сечовини («шлаків»). Натомість у плазмі рівень креатиніну і сечовини знижується, що в сукупності свідчить про добре відомий депуративний ефект бальнеотерапії. Разом з тим нами не підтверджено попередні дані [7, 11, 33] про збільшення екскреції хлориду, калію і натрію.

Лейкоцитурія, виражена у десятковому логарифмі, зменшилась на 16 % — із $3,50 \pm 0,20$ до $2,93 \pm 0,10$ (пряма різниця $-0,57 \pm 0,22$; $p < 0,02$).

Аналіз параметрів фагоцитарної функції нейтрофілів свідчить (табл. 2), що стосовно *Staphylococcus aureus* початково нормальні активність ($98,3 \pm 0,2$ %) і інтенсивність ($61,6 \pm 1,0$ мікробів/фагоцит) фагоцитозу залишаються без змін. Натомість знижена

частка убитих макрофагами мікробів серед поглинутих ними цілком нормалізується, зростаючи від 82 до 98 % норми ($58,9 \pm 0,8$ %).

З метою інтегральної оцінки фагоцитарної функції нейтрофілів розраховували кількість мікробів, котру здатні убити нейтрофіли, що містяться в 1 л крові (індекс бактерицидності), за формулою [26]:

$$\text{Бактерицидність} = \text{лейкоцитоз} \cdot \text{нейтрофіли} \times \text{фагоцитарний індекс} \cdot \text{мікробне число} \cdot \text{індекс кілінгу} / 10^4.$$

Виявилось, що бальнеотерапія підвищує індекс бактерицидності стосовно *Staphylococcus aureus* від 78 до 90 % від норми ($118 \pm 7 \cdot 10^9$ бактерій/л). Ці дані підтверджують отримані раніше в спостереженнях за хворими дітьми і дорослими та в експерименті на нормальних і стресованих щурах [2, 10, 11, 15, 19, 21, 22, 26, 35].

Дещо інша ситуація з бактерицидністю стосовно *Escherichia coli*, оціненою нами вперше. Аналогічна початкова міра дефіциту 77 % від норми ($110 \pm 6 \cdot 10^9$ бактерій/л) була зумовлена більшим порушенням завершеності фагоцитозу — до 74 % від норми ($62,0 \pm 0,9$ %), яке компенсувалось збільшенням числа поглинутих мікробів до 115 % від норми ($54,7 \pm 1,0$ мікробів/фагоцит), знову ж за нормальної фагоцитарної активності ($98,3 \pm 0,1$ %). Під впливом бальнеотерапії бактерицидність зростала до рівня 85 % від норми, при цьому індекс кілінгу підвищувався до 87 % від норми, а мікробне число зменшувалось до 105 % від норми.

Отже, бальнеотерапія нормалізує бактерицидність нейтрофілів стосовно *Staphylococcus aureus* (мабуть, і інших грампозитивних мікробів) більшою

Таблиця 1. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на екскреторно-депуративну функцію нирок

Діурез і добова еккреція	На початку (n = 22)	Наприкінці (n = 22)	Абсолютна зміна	Зміна, %	T	P
Діурез, л	$2,06 \pm 0,11$	$2,63 \pm 0,07$	$+0,57 \pm 0,10$	+28	5,70	< 0,001
Фосфати, мМ	$20,9 \pm 1,4$	$42,5 \pm 4,0$	$+21,6 \pm 4,2$	+103	5,14	< 0,001
Кальцій, мМ	$4,70 \pm 0,52$	$8,27 \pm 0,78$	$+3,57 \pm 1,09$	+76	3,28	< 0,01
Креатинін, мМ	$6,41 \pm 0,60$	$8,43 \pm 0,94$	$+2,02 \pm 0,82$	+32	2,46	< 0,02
Сечова кислота, мМ	$3,73 \pm 0,32$	$4,80 \pm 0,32$	$+1,07 \pm 0,28$	+29	3,82	< 0,001
Сечовина, мМ	600 ± 40	726 ± 38	$+126 \pm 43$	+21	2,93	< 0,01
Магній, мМ	$5,03 \pm 0,29$	$6,00 \pm 0,43$	$+0,97 \pm 0,48$	+19	2,02	= 0,05
Хлорид, мМ	208 ± 15	220 ± 19	$+12 \pm 22$	+6	0,55	> 0,5
Калій, мМ	85 ± 10	85 ± 8	0 ± 14	0	0,03	–
Натрій, мМ	257 ± 22	229 ± 19	-28 ± 27	-11	1,04	> 0,2
Рівень у плазмі						
Креатинін, мкМ/л	101 ± 3	88 ± 2	$-13,2 \pm 1,4$	-14	9,4	< 0,001
Сечовина, мМ/л	$6,92 \pm 0,27$	$6,27 \pm 0,26$	$-0,65 \pm 0,20$	-9	3,10	< 0,01
Сечова кислота, мкМ/л	354 ± 23	349 ± 20	-5 ± 16	-1	0,31	> 0,5

Таблиця 2. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на параметри фагоцитарної функції нейтрофілів

Параметри фагоцитозу	На початку (n = 22)	Наприкінці (n = 22)	Абсолютна зміна	Зміна у %	T	P
Лейкоцитоз, 10^9 /л	$6,16 \pm 0,28$	$6,09 \pm 0,33$	$-0,07 \pm 0,30$	-1	0,23	–
Нейтрофіли, %	$52,3 \pm 1,1$	$53,3 \pm 1,5$	$+1,0 \pm 1,5$	+2	0,67	> 0,5
Проти <i>Staphylococcus aureus</i>						
Фагоцитарний індекс, %	$98,2 \pm 0,3$	$98,1 \pm 0,3$	$-0,1 \pm 0,2$	0	0,50	> 0,5
Мікробне число, мікр/фагоц	$61,5 \pm 1,2$	$59,1 \pm 2,6$	$-2,4 \pm 2,4$	-4	1,00	> 0,2
Індекс кілінгу, %	$48,4 \pm 1,1$	$57,6 \pm 1,5$	$+9,2 \pm 1,8$	+19	5,11	< 0,001
Бактерицидність, 10^9 бакт/л	92 ± 5	106 ± 8	$+14 \pm 8$	+15	1,75	> 0,05
Проти <i>Escherichia coli</i>						
Фагоцитарний індекс, %	$98,6 \pm 0,2$	$98,3 \pm 0,4$	$-0,3 \pm 0,3$	0	1,00	> 0,2
Мікробне число, мікр/фагоц	$62,9 \pm 1,0$	$57,7 \pm 2,0$	$-5,2 \pm 2,2$	-8	2,36	< 0,05
Індекс кілінгу, %	$45,6 \pm 1,3$	$53,8 \pm 1,8$	$+8,2 \pm 2,5$	+18	3,28	< 0,01
Бактерицидність, 10^9 бакт/л	85 ± 5	94 ± 6	$+9 \pm 6$	+11	1,50	> 0,10

мірою, ніж стосовно *Escherichia coli* (мабуть, і інших грамнегативних мікробів). На жаль, саме різні штами *Escherichia coli* є найчастішими збудниками хронічного пієлонефриту і холециститу.

Зміни параметрів гуморального імунітету (табл. 3) мали характер лише тенденції. Зокрема, надлишок IgG ще більше зростав від 120 до 133 % норми ($11,5 \pm 0,4$ г/л), а IgM — від 115 до 123 % норми ($1,15 \pm 0,05$ г/л). З огляду на опсонізуючу здатність цих імуноглобулінів виявлена тенденція їх динаміки, мабуть, відіграє роль у підвищенні бактеріцидності нейтрофілів. Рівень циркулюючих імунних комплексів продовжував знижуватись від 72 до 59 % від норми (54 ± 5 одиниць), мабуть, внаслідок активації поглинання їх макрофагами. Разом з тим 23% дефіцит IgA (норма $1,90 \pm 0,06$ г/л) залишався без змін.

Серед зареєстрованих параметрів клітинного імунітету значущі зміни виявлені лише стосовно вмісту натуральних кілерів, який зростав від 60 до 71 % від норми ($16,4 \pm 0,8$ %). Натомість як 15% дефіцит Т-хелперів (норма $29,1 \pm 1,0$ %), так і 9% профіцит В-лімфоцитів (норма — $21,7 \pm 0,8$ %) суттєво не реагували на бальнеочинники. Початково нормальний рівень Т-кілерів (норма — $24,8 \pm 0,5$ %) залишався без змін.

У руслі концепції про роль умовно-патогенної (коменсальної) мікрофлори у розвитку не лише холециститу, а й, шляхом транслокації, пієлонефриту [цит. за 26] цікаво було простежити за змінами мікробіоценозу товстого кишечника. Констатовано, що вміст *Bifidumbacter* зростає на 19 %: із $5,45 \pm 0,31$ lgKYО до $6,50 \pm 0,22$ lgKYО, пряма різниця $+1,05 \pm 0,43$ lgKYО ($p < 0,02$), *Lactobacter* — на 20 % (із $6,10 \pm 0,38$ lgKYО до $7,35 \pm 0,30$ lgKYО), пряма різниця $+1,25 \pm 0,54$ lgKYО ($p < 0,05$), а *Escherichia coli* — на 48 % (із 207 ± 29 lgKYО до 306 ± 22 lgKYО), пряма різниця $+100 \pm 31$ lgKYО ($p < 0,01$). При цьому доля штамів з ослабленими ферментативними властивостями зменшується на 47 % (від 66 ± 5 % до

35 ± 6 %), пряма різниця -31 ± 8 % ($p < 0,001$), з гемолітичними властивостями — на 77 %: від 31 ± 8 % до 7 ± 3 %, пряма різниця -24 ± 9 % ($p < 0,01$). Отже, імунотропний ефект бальнеотерапії супроводжується редукцією проявів дисбактеріозу.

Як же змінюється при цьому біоелектрична активність мозку? Нами вперше виявлено, що найвідчутливіші зміни абсолютної щільності спектральної потужності (PSD) констатовано стосовно δ -ритму у лівому префронтальному локусі (табл. 4). Значно менше, але статистично значуще зниження PSD констатовано стосовно δ -ритму у двох інших локусах, а також α -ритму у правих локусах.

На відміну від однозначно негативної динаміки абсолютної PSD, паттерн відносної PSD (табл. 5) двостійкий: посилення β -ритму і послаблення δ - і α -ритму, причому виключно у лівосторонніх локусах.

Раніше саме на цьому контингенті хворих ми виявили закономірні зв'язки між параметрами ЕЕГ і варіабельності ритму серця [24]. Тому цілком очікуваним стало зниження у них індексу централізації (VLF + LF)/HF із 141 до 93 % від норми ($6,87 \pm 0,81$) і індексу симпатовагусного балансу LF/HF із 200 до 136 % норми ($1,96 \pm 0,13$), за рахунок підвищення PSD HF більшою мірою, ніж LF (табл. 6).

Ваготонічний зсув тону автономної регуляції поєднується із зниженням рівня в плазмі кортизолу із 171 до 137 % від норми (405 ± 23 нМ/л) і тестостерону із 120 до 102 % від норми ($25,2 \pm 1,2$ нМ/л). Натомість рівень трийодтироніну дещо зростає в межах норми ($1,90 \pm 0,08$ нМ/л) (табл. 7).

Мінералокортикоїдна активність, оцінена нами за співвідношенням вмісту в сечі калію і натрію, проявляла лише тенденцію до підвищення. Натомість кальцитонінова активність, оцінена за співвідношенням вмісту в сечі кальцію і фосфатів, підвищувалась драстично: із 91 до 177 % від норми ($10,5 \pm 0,5$ одиниць).

Добре відомо, що кальцитонін запобігає стресорній ульceraції слизової шлунка, тому ми трактуємо

Таблиця 3. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на параметри імунітету

Вміст у крові лімфоцитів	На початку (n = 22)	Наприкінці (n = 22)	Абсолютна зміна	Зміна, %	T	P
У цілому, 10^9 /л	$1,91 \pm 0,08$	$1,92 \pm 0,10$	$+0,01 \pm 0,05$	0	0,20	—
CD16 ⁺ NK, %	$9,9 \pm 0,4$	$11,6 \pm 0,6$	$+1,7 \pm 0,6$	+17	2,83	< 0,01
CD3 ⁺ CD4 ⁺ T, %	$24,7 \pm 0,7$	$25,7 \pm 0,6$	$+1,0 \pm 0,8$	+4	1,25	> 0,10
CD3 ⁺ CD8 ⁺ T, %	$25,0 \pm 0,9$	$25,9 \pm 0,6$	$+0,9 \pm 1,0$	+4	0,90	> 0,10
CD19 ⁺ B, %	$23,6 \pm 0,5$	$24,4 \pm 0,4$	$+0,8 \pm 0,6$	+3	1,33	> 0,10
Вміст у сироватці						
IgG, г/л	$13,8 \pm 0,9$	$15,3 \pm 0,9$	$+1,5 \pm 1,2$	+11	1,25	> 0,10
IgM, г/л	$1,32 \pm 0,06$	$1,42 \pm 0,07$	$+0,10 \pm 0,11$	+8	0,91	> 0,2
IgA, г/л	$1,46 \pm 0,11$	$1,47 \pm 0,09$	$+0,01 \pm 0,14$	+1	0,07	—
Циркулюючі імунні комплекси, од.	39 ± 4	32 ± 4	-7 ± 6	-18	1,16	> 0,10

Таблиця 4. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на абсолютну щільність спектральної потужності біоритмів ЕЕГ

PSD, $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$	На початку (n = 22)	Наприкінці (n = 22)	Абсолютна зміна	Зміна, %	T	P
Fp1- δ	34 \pm 10	10 \pm 3	-24 \pm 10	-71	2,40	< 0,02
C3- δ	61 \pm 15	35 \pm 8	-26 \pm 12	-43	2,17	< 0,05
F8- δ	16 \pm 3	10 \pm 3	-6,1 \pm 2,8	-38	2,18	< 0,05
F8- α	42 \pm 7	28 \pm 6	-14 \pm 5	-33	2,60	< 0,02
Fp1- α	101 \pm 15	72 \pm 12	-29 \pm 9	-29	3,22	< 0,01
Fp2- α	103 \pm 16	77 \pm 13	-26 \pm 9	-25	2,89	< 0,01
T5- β	76 \pm 13	54 \pm 9	-19 \pm 7	-25	2,76	< 0,01
P4- α	319 \pm 59	248 \pm 32	-71 \pm 34	-22	2,09	< 0,05
F4- α	135 \pm 18	116 \pm 17	-19 \pm 8	-14	2,38	< 0,05

Таблиця 5. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на відносну щільність спектральної потужності біоритмів ЕЕГ

PSD, %	На початку (n = 22)	Наприкінці (n = 22)	Абсолютна зміна	Зміна, %	T	P
T6- β	28,9 \pm 4,2	40,1 \pm 5,4	+11,2 \pm 5,7	+51	1,98	> 0,05
T4- β	28,6 \pm 3,0	39,1 \pm 4,3	+10,5 \pm 4,4	+48	2,39	< 0,02
F8- β	29,5 \pm 4,4	43,2 \pm 4,9	+13,7 \pm 5,7	+41	2,40	< 0,02
C4- β	22,9 \pm 1,9	31,0 \pm 3,0	+5,6 \pm 2,5	+35	2,24	< 0,05
P4- β	20,6 \pm 2,5	25,1 \pm 3,2	4,5 \pm 2,3	+36	1,98	> 0,05
T4- δ	10,7 \pm 1,7	6,2 \pm 0,9	-4,5 \pm 2,0	-37	2,25	< 0,05
T6- δ	8,0 \pm 1,1	5,6 \pm 1,0	-2,4 \pm 1,1	-30	2,18	< 0,05
C4- δ	12,3 \pm 1,6	8,9 \pm 1,0	-3,4 \pm 1,6	-28	2,13	< 0,05
P4 α	56,6 \pm 3,7	48,9 \pm 3,1	-7,7 \pm 3,3	-19	2,33	< 0,05

Таблиця 6. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на параметри варіабельності ритму серця

PSD, ms^2	На початку (n = 22)	Наприкінці (n = 22)	Абсолютна зміна	Зміна, %	T	P
VLF	1192 \pm 288	1288 \pm 153	+96 \pm 214	+8	0,45	> 0,5
LF	791 \pm 177	988 \pm 169	+197 \pm 153	+25	1,29	> 0,10
HF	552 \pm 173	717 \pm 174	+165 \pm 190	+30	0,87	> 0,2
Індекси, од.						
(VLF + LF)/HF	9,68 \pm 1,23	6,41 \pm 0,96	-3,27 \pm 1,52	-34	2,15	< 0,05
LF/HF	3,92 \pm 0,83	2,66 \pm 0,46	-1,26 \pm 0,70	-32	1,80	> 0,05

Таблиця 7. Супутні зміни в параметрах підшлункової залози

Гормон або гормональна активність	На початку (n = 22)	Наприкінці (n = 22)	Абсолютна зміна	Зміна, %	t	p
Кортизол, нМ/л	693 \pm 68	556 \pm 53	-137 \pm 47	-20	2,91	< 0,01
Тестостерон, нМ/л	30,3 \pm 2,0	25,8 \pm 1,8	-4,5 \pm 1,7	-15	2,64	= 0,01
Мінералокортикоїдна активність = (Ku/Na) ^{0,5} , од.	0,58 \pm 0,03	0,63 \pm 0,03	+0,05 \pm 0,05	+8	1,00	> 0,2
Трийодтиронін, нМ/л	1,93 \pm 0,03	2,01 \pm 0,03	+0,07 \pm 0,03	+4	2,33	< 0,05
Кальцитонінова активність = (Pu • Ca) ^{0,5} , од.	9,6 \pm 0,7	18,4 \pm 1,6	+8,8 \pm 1,9	+92	4,63	< 0,001

його, як і альдостерон, трийодтиронін і вагусний тонус, як стреслімітуючий фактор, на протидію стресреалізуючим факторам кортизолу і симпатичному тонусу [3, 21, 23, 28]. З іншого боку, відомо, що джерелом кальцитоніну є не лише С-клітини щитоподібної залози, а й тимус, де він, напевно, чинить імунотропні ефекти [21, 31].

Раніше нами було показано, що виведений за параметрами лейкоцитограми індекс адаптації Поповича тісно пов'язаний з параметрами нейроендокринно-імунного комплексу [1, 15]. У даному дослідженні встановлено, що цей маркер загальної адаптаційної реакції (норма — $1,46 \pm 1,95$) підвищується на 46 % — із $0,80 \pm 0,13$ до $1,17 \pm 0,14$, пряма різниця $+0,37 \pm 0,14$ ($p < 0,02$).

Отже, діуретичний ефект бальнеотерапії поєднується з її стреслімітуючим адаптогенним ефектом.

Проаналізовані в руслі концепції нейроендокринно-імунного комплексу [20, 21] результати дозволили нам дійти таких висновків. Діючі начала «Нафтусі» — органічні речовини-ксенобіотики і автохтонна мікрофлора — взаємодіють з компонентами GALT (лімфоїдної тканини, асоційованої з кишечником [31]) і мікробіоценозу кишечника [13]. Головними наслідками такої взаємодії ми вважаємо модуляцію вивільнення макрофагами і лімфоцитами констеляції цитокінів, котрі, у свою чергу, активують фагоцитоз і модулюють біоелектричну активність мозкових структур, що регулюють як фагоцитоз, так і симпатовагальний тонус і рівень адаптивних гормонів, стресреалізуючих і стреслімітуючих, що відповідають не лише за стан імунітету, а й за обмін речовин, зокрема електролітів. З огляду на односкерованість змін вивільнення кортиколіберину — АКТГ — кортизолу та вазопресину (антидіуретичного гормона) [21, 31] є підстави для припущення про зменшення вивільнення останнього, що призводить до збільшення діурезу. Редукція проявів дисбактеріозу є наслідком безпосереднього впливу автохтонної мікрофлори «Нафтусі» на мікрофлору кишечника і/або опосередкованого нейроендокринно-імунними механізмами. У підсумку зменшується надходження в миски нирок, жовчний міхур тощо умовно-патогенної мікрофлори, а отже, згасає запальний процес.

Інші складники бальнеотерапевтичного комплексу — аплікації озокериту і мінеральні купелі — реалізують свою дію на нейроендокринно-імунний комплекс [6, 8, 9, 18, 25, 29], мабуть, через компоненти SALT (лімфоїдної тканини, асоційованої зі шкірою [31]) і чутливі рецептори шкіри.

Конфлікт інтересів: не заявлений.

Рецензенти: Провідний науковий співробітник відділу ЦКХ ДУ «Інститут урології НАМН України» Желтовська Н.І., щодо другого рецензента, інформація є закритою.

Список літератури

1. Barylyak L.G., Malychukova R.V., Tolstakov O.B., Tymochko O.B., Hryvnyak R.F., Uhryn M.R. Comparative estimation of in-

formativeness of leucocytary index of adaptation by Garkavi and by Popovych // *Медицина гідрологія та реабілітація*. — 2013. — 11, № 1. — С. 5-20.

2. Білас В.Р., Попович І.Л. Роль мікрофлори та органічних речовин води Нафтуса у її модулювальному впливі на нейроендокринно-імунний комплекс та метаболізм // *Медицина гідрологія та реабілітація*. — 2009. — 7, № 1. — С. 68-102.

3. Гаркави Л.Х., Квакіна Е.Б., Кузьменко Т.С. Антистрес-сорные реакции и активационная терапия. — М.: Имедис, 1998. — 654 с.

4. Горячковский А.М. Клиническая биохимия. — Одесса: Астропринт, 1998. — 608 с.

5. Douglas S.D., Quie P.G. Investigation of Phagocytes in Disease. — Churchill, 1981. — 110 p.

6. Драновський А.Л., Попович А.І., Пономаренко Р.Б. Вегетативний механізм протизапальної дії озокериту // *Мат-ли XII науково-практичної конференції «Актуальні питання курортології, фізіотерапії та медичної реабілітації» (Ялта, 20–21 вересня 2012 р.) // Вестник физиотерапии и курортологии*. — 2012. — № 3. — С. 55-56.

7. Есипенко Б.Е. Физиологическое действие минеральной воды «Нафтуса». — К.: Наукова думка, 1981. — 216 с.

8. Івасівка С.В., Білас В.Р., Попович А.І. Вплив аплікацій озокериту на тлі хронічного стресу на показники нейроендокринно-імунного комплексу і водно-електролітного обміну у щурів. Повідомлення 1. Стреслімітуючі, саногенні і квазінульові ефекти // *Медицина гідрологія та реабілітація*. — 2008. — 6, № 4. — С. 65-72.

9. Ivassivka S.V., Bilas V.R., Popovych A.I. Stresslimiting effects of ozokerite on neuro-endocrine-immune complex at rats // *International Scientific Congress and 61-st Session of the General Assembly of the World Federation of Hydrotherapy Climatotherapy (FEMTEC)*. — Congress materials (China, November 26–28, 2008). — P. 216-217.

10. Івасівка С.В., Ковбаснюк М.М. Роль ксенобіотичних властивостей води Нафтуса в активації фагоцитів та природних кілерів, регуляції їх взаємодії в нормі і патології // *Медицина гідрологія та реабілітація*. — 2011. — 9, № 1. — С. 16-36.

11. Івасівка С.В., Попович І.Л., Аксентійчук Б.І., Білас В.Р. Природа бальнеочинників води Нафтуса і суть її лікувально-профілактичної дії. — Трускавець: Вид-во «Трускавецькурорт», 1999. — 125 с.

12. Иммунологические методы / Под ред. Г. Фримеля: Пер. с нем. — М.: Медицина, 1987. — 472 с.

13. Кімакович В.Й., Чоп'як В.В., Бродик О.В. Імунна система шлунково-кишкового тракту в нормі та патології. — Тернопіль: Укрмедкнига, 1999. — 100 с.

14. Козьявкіна О.В., Козьявкіна Н.В., Баріляк Л.Г., Попович І.Л. Невральна регуляція фагоцитозу у здорових чоловіків // *Мат-ли VI науково-практичної конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль, 31 жовтня — 1 листопада 2013 р.) // Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. — 2013. — 2(19). — С. 250.

15. Костюк П.Г., Попович І.Л., Івасівка С.В. та ін. Чорнобиль, пристосувально-захисні системи, реабілітація. Адаптаційні, метаболічні, гемостазіо- і імунологічні аспекти діагностики та бальнео- і фітореабілітації на курорті Трускавець осіб, підданих дії чинників аварії на ЧАЕС. — К.: Комп'ютерпрес, 2006. — 348 с.

16. Лаповець Л.Є., Луцик Б.Д. Посібник з лабораторної імунології. — Львів, 2002. — 173 с.

17. Пинчук В.Г., Глузман Д.В. Иммуноцитохимия и моноклональные антитела в онкогематологии. — К.: Наукова думка, 1990. — 230 с.

18. Попович А.І. Вплив аплікацій озокериту на тлі хронічного стресу на інтегральні параметри нейроендокринно-імунного комплексу і водно-електролітного обміну у щурів-самців // *Мат-ли 3-ї наук.-практ. конф. «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль, 4–5 листопада 2010 р.) // Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. — 2010. — № 2(16). — С. 140-141.

19. Попович І.Л. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на пристосувальні-захисні системи осіб з дизадаптованістю та імунодисфункцією // *Медична гідрологія та реабілітація*. — 2009. — 7, № 2. — С. 71-87.
20. Попович І.Л. Концепція нейроендокринно-імунного комплексу (обзор) // *Медична гідрологія та реабілітація*. — 2009. — 7, № 3. — С. 9-18.
21. Попович І.Л. Стреслімітуючий адаптогенний механізм біологічної та лікувальної активності води Нафтуся. — К.: Комп'ютерпрес, 2011. — 300 с.
22. Попович І.Л. Біоактивна вода Нафтуся: Посібник для лікарів. — Трускавець: Вид-во ЗАТ «Трускавецькурорт», 2013. — 33 с.
23. Попович І.Л., Баріляк Л.Г. Вплив курсового вживання біоактивної води Нафтуся на рівень стресу у жінок з ендокринно-гінекологічною патологією // *Медична гідрологія та реабілітація*. — 2009. — 7, № 3. — С. 100-118.
24. Popovych I.L., Kozuyavkina O.V., Kozuyavkina 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. — P. 139-148.
25. Попович І.Л., Попович А.И. Черты индивидуальности в реакции вегетативной нервной системы на аппликацию озокерита и возможность ее прогнозирования // *Актуальные проблемы биофизической медицины: Мат. VII Международного симпозиума (Киев, 17–20 мая 2012 г.)*. — К., 2012. — С. 114-115.
26. Попович І.Л., Флюнт І.С., Алексеев О.І., Баріляк Л.Г., Білас В.Р. Саногенетичні засади реабілітації на курорті Трускавець урологічних хворих чорнобильського контингенту. — К.: Комп'ютерпрес, 2003. — 192 с.
27. Приказ № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». — М.: МЗО СССР, 1985.
28. Радченко О.М. Адаптаційні реакції в клініці внутрішніх хвороб. — Львів: Ліга-Прес, 2004. — 232 с.
29. Стародуб А.Г., Пономаренко Р.Б., Попович А.І., Драновський А.Л., Кузишин С.Я., Пікуш В.В., Пікуш В.М., Зав'ялова В.О., Фучко О.Л. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на рівень гормонів щитовидної залози і кори наднирників // *Медична гідрологія та реабілітація*. — 2013. — 11, № 4. — С. 18-26.
30. Физиологические основы лечебного действия воды Нафтуся / Яременко М.С., Ивасивка С.В., Попович И.Л., Білас В.Р. и др. — К.: Наук. думка, 1989. — 144 с.
31. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы. — М.: ВИНТИ РАН, 2005. — 428 с.
32. Чебаненко О.І., Попович І.Л., Бульба А.Я., Ружило С.В. Жовчогінна дія води «Нафтуся». — К.: Комп'ютерпрес, 1997. — 103 с.
33. Чебаненко О.І., Флюнт І.С., Попович І.Л., Балановський В.П., Лахін П.В. Вода Нафтуся і водно-сольовий обмін. — К.: Наук. думка, 1997. — 141 с.
34. Чебаненко О.І., Чебаненко Л.О., Попович І.Л. Поліваріантність бальнеоефектів чинників курорту Трускавець та їх прогнозування. — К.: ЮНЕСКО-СОЦІО, 2012. — 496 с.
35. Чебаненко О.І., Попович І.Л., Чебаненко Л.О. Адаптогенна суть бальнеофітотерапії. — К.: ЮНЕСКО-СОЦІО, 2013. — 380 с.

Отримано 17.03.15

Прийнята до друку: 24.04.15

Лукович Ю.С.¹, Попович А.И.^{1,2}, Ковбаснюк М.М.², Королишин Т.А.², Баріляк Л.Г.², Попович І.Л.²¹Діагностический центр «Мед-Палас», г. Трускавець²Лабораторія бальнеології Інститута фізіології ім. А.А. Богомольця НАН України, г. Трускавець — г. Київ

НЕЙРОЭНДОКРИННО-ИММУННОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ДИУРЕТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА БАЛЬНЕОТЕРАПИИ НА КУРОРТЕ ТРУСКАВЕЦ

Резюме. *Цель:* выявить сопутствующие изменения параметров нейроэндокринно-иммунного комплекса и микробиоценоза толстого кишечника, сопровождающих диуретический эффект бальнеотерапии на курорте Трускавец. *Результаты.* В наблюдении за 22 мужчинами, больными хроническим пиелонефритом в сочетании с холециститом, выявлено, что 10–12-дневный курс бальнеотерапии (питье биоактивной воды «Нафтуся», аппликации озокерита, минеральные ванны) увеличивает суточный диурез на 28 % ($p < 0,001$). Это сочетается с увеличением экскреции фосфатов на 103 % ($p < 0,001$), кальция — на 76 % ($p < 0,01$), креатинина — на 32 % ($p < 0,02$), мочевой кислоты — на 29 % ($p < 0,001$), мочевины — на 21 % ($p < 0,01$), магния — на 19 % ($p = 0,05$) при отсутствии существенных изменений экскреции хлорида, калия и натрия. При этом снижается уровень в плазме креатинина на 14 % ($p < 0,001$) и мочевины на 11 % ($p < 0,01$). Лейкоцитурия уменьшается на 16 % ($p < 0,02$). Экскреторно-депурационный и противовоспалительный эффекты бальнеотерапии сопровождаются ощутимой модуляцией параметров нейроэндокринно-иммунного комплекса. В частности, уменьшается как абсолютная, так и относительная плотность спектральной мощности (PSD) δ - и α -ритмов ($p < 0,05$ – $0,01$), и повышается относительная PSD β -ритма ($p < 0,05$ – $0,02$) базальной электроэнцефалограммы. Вместе с тем снижаются индексы вариабельности ритма сердца: (VLF + LF)/HF — на 34 % ($p < 0,05$) и LF/HF — на 32 % ($p < 0,05$) за счет повышения PSD HF в большей степени, чем LF. Базальный уровень в плазме кортизола снижается на 20 % ($p < 0,01$), тестостерона — на 15 % ($p = 0,01$), зато повышается уровень трийодтиронина — на 4 % ($p < 0,05$) и особенно кальцитониновой активности —

на 92 % ($p < 0,001$), рассчитанной по экскреции с мочой фосфатов и кальция. Лейкоцитарный индекс адаптации Поповича растет на 46 % ($p < 0,02$). Относительно параметров фагоцитарной функции нейтрофилов констатировано повышение пониженного индекса киллинга ими *Staphylococcus aureus* на 19 % ($p < 0,001$) и *Escherichia coli* на 18 % ($p < 0,01$) при отсутствии изменений изначально нормальных фагоцитарных индексов. Микробное число относительно *Staphylococcus aureus* остается нормальным, а изначально повышенная на 15 % интенсивность фагоцитоза *Escherichia coli* снижается на 8 % ($p < 0,05$). Относительно параметров иммунитета выявлено значимое повышение уровня в крови только CD16⁺ лимфоцитов (+17 %, $p < 0,01$) при отсутствии изменений уровней CD3⁺CD4⁺ и CD3⁺CD8⁺ Т-лимфоцитов и CD19⁺ В-лимфоцитов. Не изменяются существенно ни уровни в сыворотке Ig G, M, A, ни циркулирующих иммунных комплексов. Иммунотропный эффект сопровождается редукцией проявлений дисбактериоза: содержание *Bifidumbacter* повышается на 19 % ($p < 0,02$), *Lactobacter* — на 20 % ($p < 0,05$), а *Escherichia coli* — на 48 % ($p < 0,01$), при этом доля штаммов с ослабленными ферментативными свойствами уменьшается на 47 % ($p < 0,001$), с гемолитическими свойствами — на 77 % ($p < 0,01$). **Вывод.** Бальнеотерапия на курорте Трускавец оказывает ощутимый диуретический эффект, который сочетается с активацией экскреторной и депурационной функций почек и бактерицидной функцией нейтрофилов, редукцией дисбактериоза толстого кишечника, лейкоцитурии и нейроэндокринных проявлений стресса.

Ключевые слова: курорт Трускавец, бальнеотерапия, диурез, нейроэндокринно-иммунный комплекс, микробиоценоз толстого кишечника.

Lukovych Yu.S.¹, Popovych A.I.^{1,2}, Kovbasniuk M.M.², Korolyshyn T.A.², Baryliak L.H.², Popovych I.L.²

¹Diagnostic Center «Medpalace», Truskavets

²Laboratory of Balneology of Institute of Physiology named after O.O. Bohomolets of National Academy of Sciences of Ukraine, Truskavets — Kyiv, Ukraine

NEUROENDOCRINE-IMMUNE SUPPORT OF DIURETIC EFFECT OF BALNEOTHERAPY ON TRUSKAVETS RESORT

Summary. Objective: to identify concomitant changes in parameters of neuroendocrine-immune complex and colon microbiocenosis, which accompany diuretic effect of balneotherapy on Truskavets resort. **Results.** The study included 22 male patients with chronic pyelonephritis associated with cholecystitis, it is found that 10–12-day course of balneotherapy (drinking bioactive water Naftusia, ozokerit applications, mineral baths) increases daily urine output by 28 % ($p < 0.001$). This is combined with an increase in excretion of phosphates by 103 % ($p < 0.001$), calcium — by 76 % ($p < 0.01$), creatinine — by 32 % ($p < 0.02$), uric acid — by 29 % ($p < 0.001$), urea — by 21 % ($p < 0.01$), magnesium — by 19 % ($p = 0.05$), with no significant changes in excretion of chloride, potassium and sodium. At that, the level of plasma creatinine reduces by 14 % ($p < 0.001$) and urea — by 11 % ($p < 0.01$). Leukocyturia decreases by 16 % ($p < 0.02$). Excretory-depurative and antiinflammatory effects of balneotherapy are accompanied by significant modulation in parameters of neuroendocrine-immune complex. In particular, both absolute and relative power spectral density (PSD) of δ - and α -rhythms ($p < 0.05$ – 0.01) decreased and relative PSD of β -rhythm ($p < 0.05$ – 0.02) on basal electroencephalogram increased. At once, heart rate variability indices decrease: (VLF + LF)/HF — by 34 % ($p < 0.05$) and LF/HF — by 32 % ($p > 0.05$), in a greater degree due to increased PSD HF than LF. The basal level of plasma cortisol decreased by 20 % ($p < 0.01$), testosterone — by 15 % ($p = 0.01$), whereas levels of triiodothyronine increases by 4 % ($p < 0.05$) and especially calcitonin activity — by

92 % ($p < 0.001$), calculated by urinary excretion of phosphates and calcium. Leukocytic adaptation index of Popovich increases by 46 % ($p < 0.02$). As for the parameters of neutrophil phagocytic function, an increase of reduced killing index of *Staphylococcus aureus* by 19 % ($p < 0.001$) and *Escherichia coli* by 18 % ($p < 0.01$) was stated in the absence of changes in initially normal phagocytic index. Microbial count in relation to *Staphylococcus aureus* is normal, and intensity of phagocytosis of *Escherichia coli*, initially increased by 15 %, reduced by 8 % ($p < 0.05$). Regarding immunity parameters, it was revealed a significant increase in the blood of CD16⁺ lymphocytes only (+17 %, $p < 0.01$) in the absence of changes in levels of CD3⁺CD4⁺ and CD3⁺CD8⁺ T-lymphocytes and CD19⁺ B-lymphocytes. Neither serum Ig G, M, A or circulating immune complexes levels change significantly. Immunotropic effect is accompanied by a reduction of dysbiosis manifestations: *Bifidumbacter* content increases by 19 % ($p < 0.02$), *Lactobacter* — by 20 % ($p < 0.05$), and *Escherichia coli* — by 48 % ($p < 0.01$), while the part of strains with reduced enzymatic properties is decreased by 47 % ($p < 0.001$), with hemolytic properties — by 77 % ($p < 0.01$). **Conclusion.** Balneotherapy on Truskavets resort has a significant diuretic effect, combined with the activation and excretory and depurative functions of the kidneys and bactericidal function of neutrophils, a reduction of colon dysbiosis, leucocyturia and neuroendocrine manifestations of stress.

Key words: Truskavets resort, balneotherapy, diuresis, neuroendocrine-immune complex, colon microbiocenosis.