

# ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА БАЛЬНЕОЛОГІЯ

УДК 612.461+612.017

І.Л. ПОПОВИЧ, С.В. ІВАСІВКА

## РОЛЬ ОРГАНІЧНИХ РЕЧОВИН ВОДИ НАФТУСЯ У ЇЇ ФІЗІОЛОГІЧНІЙ АКТИВНОСТІ

*В експериментах на крысах, а также ex vivo, используя воду Нафтуса из различных скважин и в разные периоды ее мониторинга, а также выделенные из Нафтуса ее гидрофобные и гидрофильные органические вещества, выявлено 5 различающихся между собой кластеров физиологических эффектов, обусловленных количественными и качественными различиями органической компоненты Нафтуса.*

\* \* \*

### ВСТУП

Положення про важливу роль органічних речовин води Нафтуса у її лікувальній дії загальноновизнано [10,12,13,17,29], проте воно базується на результатах експериментів ex vivo та in vitro [10,12], тоді як дослідження в цьому руслі на рівні цілісного організму носять фрагментарний характер [5,15,20,23-26,30], тому залишаються актуальними. Ми поставили перед собою мету оцінити роль окремих фракцій органічної компоненти води Нафтуса у її фізіологічній активності.

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Головними суб'єктами були: ліофілізований порошок води Нафтуса (свердловини 18-КД східницького родовища) та ліофілізований порошок культурального середовища, що містить в собі продукти трансформації бориславського озокериту висіяними з води Нафтуса вугледеньокислюючими мікробами [5,12,13]. При цьому 50 мг порошку Нафтусі або 200 мг порошку середовища збовтували в 10 мл дистильованої води, суспензію центрифугували, потім відсмоктували супернатант, який вважали розчином гідрофільних органічних речовин, а з осаду готували суспензію гідрофобних органічних речовин, додавши 10 мл дистильованої води. Іншим суб'єктом виступала вода Нафтуса восьми свердловин трускавецького родовища (21-Н, 1-НО, 22-Н, 8-НО, 9-Н, 17-НО, 16-НО, 17-Н) в різні періоди тримісячного моніторингу за мінливим складом їх органічних компонент (карбонових кислот, бітумів, амінів і фенолів), здійснюваного нами разом із гідрогеологічною режимно-експлуатаційною станцією.

Експеримент поставлено на 144 щурах масою 180-220 г, котрі впродовж 7 днів напоювалися тест-рідинами. З них 18 отримували по 1,25 мл/200 г суспензії гідрофобних, 29 - розчин гідрофільних органічних речовин, 64 - воду Нафтуса різних свердловин, а 23 контрольних - воду з-під крану (по 2 мл/200 г). На наступний день після завершення курсу одномоментно інтрагастрально навантажували тварин дистильованою водою (6 мл), вводили їм фенолрот (в/о 300 мкг, розчинених в 0,5 мл дистильованої води) і поміщали в індивідуальні плексигласові станки для збору 2-годинної сечі, в якій визначали концентрацію фенолроту (методом спектрофотометрії) та калію і натрію (методом полум'яної фотометрії). На основі отриманих даних оцінювали швидкість каналцевої секреції (за екскрецією фенолроту [12]) та мінералокортикоїдну активність (за К/Na-коефіцієнтом сечі). Наступного дня брали проби периферійної крові для оцінки фагоцитарного індексу нейтрофілів (за поглинанням часточок латексу), після чого поміщали щурів у камери для збору 10-годинної сечі, в якій визначали вміст 17-КС (методом спектрофотометрії [8,27]).

Після цього оцінювали статичну (за тривалістю утримання на вертикальній дерев'яній жердині) та динамічну (за тривалістю плавання до знемоги у воді t° 26°C) м'язеву витривалість [1].

Наступного дня реєстрували тривалість сну, спричиненого нембуталом (в/о 5 мг/200 г), для оцінки активності мікросомального гідроксилювання [12]. Після пробудження щурів повторно наркотизували уретаном (в/о 200 мг/200 г), робили лапаротомію, канюлювали жовчевивідну протоку для збору жовчі і перфузували з допомогою перистальтичної помпи дуодено-єюнальний відрізок тонкої кишки дистильованою водою для визначення її абсорбції [12]. Через 1 год

накладали на центральний та периферійний кінці ворітної вени лігатури, до яких прив'язували металеві кільця з метою подальшої фіксації препарату в термостатованій ванночці. Вилучена вена відпрепарувувалась від навколишніх тканин під бінокулярною лупою. Отриманий гладеньком'язовий препарат поміщали в термостатовану ванночку з проточним розчином Кребса для теплокровних і піддавали вихідному пасивному розтягуванню з силою 400-700 дин. Розчин Кребса подавався за допомогою перистальтичної помпи, стабілізація температурного режиму забезпечувалась теплообмінником Лібіха та ультратермостатом типу ИТИ-2 в межах 33-34°C впродовж всього процесу дослідження. Скоротливу активність реєстрували за допомогою механотрона 6МХ4С і записували на самописці КСП-4 [10,12].

Експеримент завершували декапітацією тварин з наступним вилученням печінки і перфузованого відрізка тонкої кишки, котрі зважували (кишку - після висушування) для розрахунку параметрів холерезу і абсорбції води.

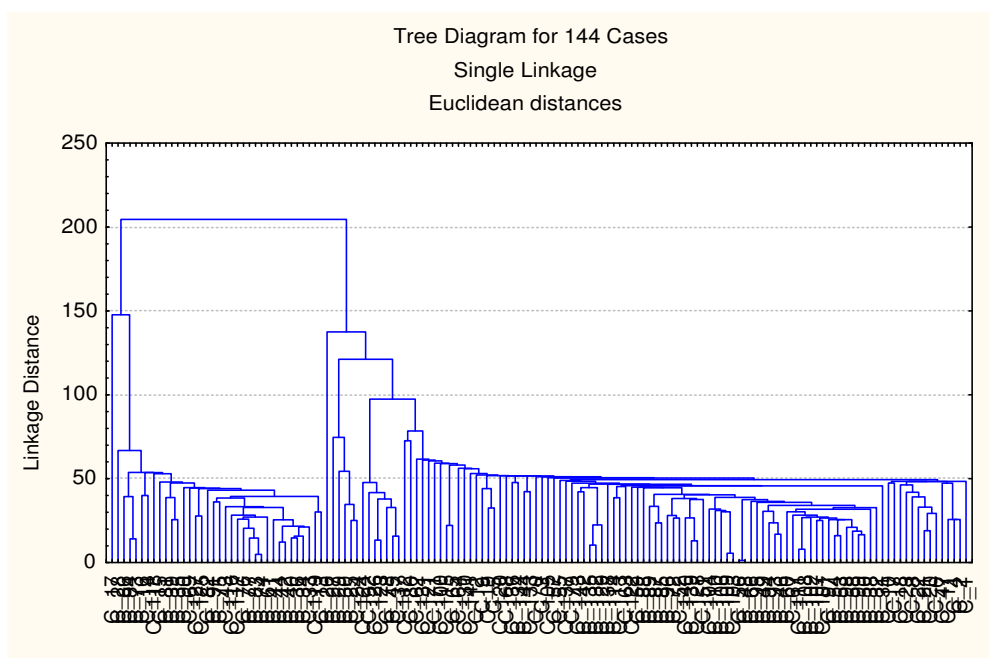
Цифровий матеріал оброблено на РС методами факторного, кореляційного (простого і канонічного), варіаційного і дискримінантного аналізів [32,35,36] за програмою Statistica та алгоритмом наших попередніх досліджень.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Прелімінарний варіаційний аналіз показав, по-перше, широку варіабільність фізіологічних ефектів води Нафтуса як з різних свердловин, так і з кожної окремої свердловини на різних етапах моніторингу; по-друге, відсутність суттєвих розбіжностей між фізіологічними ефектами порошку, отриманого внаслідок ліофілізації Нафтусі чи культурального середовища; по-третє, суттєві відмінності між ефектами гідрофобних і гідрофільних органічних речовин на одні показники та відсутність їх стосовно інших фізіологічних показників [17].

Тому на наступному етапі база даних була піддана кластерному аналізу [32] з метою виділення однорідних за фізіологічними ефектами груп тварин (об'єктів впливу) та однорідних за хімічним складом тест-рідин (суб'єктів впливу). Спочатку методом single linkage було визначено оптимальну кількість кластерів - п'ять (рис. 1), а потім методом k-means clustering ці кластери було сформовано.

Рис. 1. Деревовидна діаграма кластерів щурів генеральної вибірки



З'ясувалось (табл. 1), що найвагомішу роль у розподілі статистичної вибірки на кластери, судячи за критерієм  $\eta^2$  (долею міжкластерної дисперсії  $S^2_b$  у загальній дисперсії, яка є сумою міжкластерної і внутрішньокластерної  $S^2_w$  дисперсій), відіграють маркери мікросомального гідроксилування, причому логарифм тривалості сну дещо інформативніший від тривалості сну у хв. Наступні ранги посідають: калійурез за умов водного діурезу, показники статичної і динамічної м'язової витривалості, екскреція метаболітів андрогенів, основним джерелом яких у самок є

ретиккулярна зона кори наднирників, мінералокортикоїдна активність (здійснювана альдостероном і кортикостероном), пов'язаний з нею натрійурез, а також фагоцитарний індекс нейтрофілів, які пояснюють від 78,1% до 60,2% міжкластерної дисперсії.

Таблиця 1. Підсумки дисперсійного аналізу фізіологічних та хімічних показників

№	Параметр Показник	S <sup>2</sup> b	S <sup>2</sup> w	η <sup>2</sup>	F	p
1.	ln тривалості сну	2,21	0,412	0,843	30,8	<10 <sup>-6</sup>
2.	Тривалість сну	10400	2427	0,811	24,6	<10 <sup>-6</sup>
3.	Калійурез	6189	1710	0,781	20,8	<10 <sup>-6</sup>
4.	Тривалість утримання	19975	5996	0,769	19,2	<10 <sup>-6</sup>
5.	Екскреція 17-КС	1575	499	0,759	18,1	=10 <sup>-6</sup>
6.	Тривалість плавання	8507	2730	0,757	17,9	=10 <sup>-6</sup>
7.	К/Na-коефіцієнт сечі	2,01	0,762	0,725	15,2	<10 <sup>-5</sup>
8.	Натрійурез	2755	1400	0,663	11,3	<10 <sup>-4</sup>
9.	Фагоцитарний індекс нейтрофілів	708	468	0,602	8,7	<10 <sup>-3</sup>
10.	Холерез	3398	7187	0,321	2,72	0,054
11.	Канальцева секреція	691	1526	0,312	2,60	0,062
12.	Органічний вуглець води	121	270	0,310	2,58	0,064
13.	Вміст у воді амінів	1,07	2,74	0,281	2,25	0,094
14.	Амплітуда скорочень v. portae	0,14	0,385	0,267	2,15	0,108
15.	Ентеральна абсорбція води	7,26	26,5	0,215	1,58	0,21
16.	Водний діурез	1,04	4,85	0,176	1,24	0,32
17.	Вміст у воді карбонових кислот	0,0015	0,009	0,150	1,03	0,41
18.	Вміст у воді фенолів	54,0	316	0,146	0,98	0,44
19.	Спонтанний діурез	0,73	8,83	0,076	0,47	0,75
20.	Окислюваність води	0,28	4,23	0,062	0,38	0,82
21.	Вміст у воді бітумів	0,38	14,1	0,026	0,16	0,96

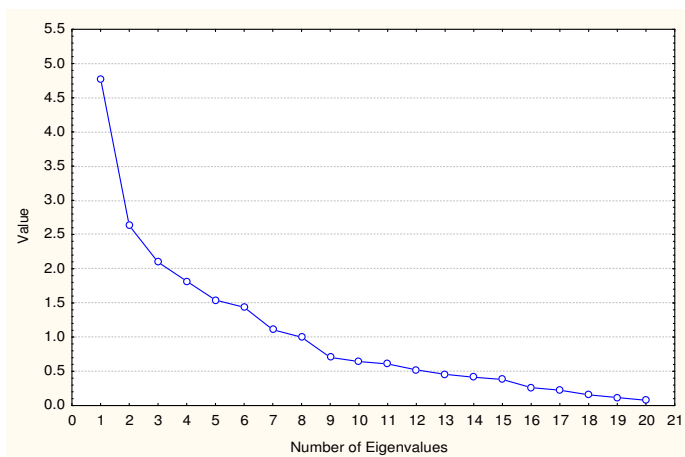
Роль холерезу і канальцевої секреції у розподілі на кластери погранично значуща (32,1% і 31,2% відповідно), натомість такі фізіологічні ефекти, як збільшення амплітуди скорочень ворітної вени, гальмування ентеральної абсорбції води, водний і спонтанний діурез не визначають суттєво розбіжності між кластерами.

З-поміж хімічних показників лише валовий вміст органічних речовин (за С орг.) пояснює (на межі значущості) міжкластерну мінливість. Заслугують на увагу ще аміни, тоді як карбонові кислоти, феноли, бітуми води, а також окислюваність органічних речовин води практично не вносять вкладу у кластероутворення.

Евклідові віддалі між кластерами, як міра їх окремішності, складають: I-II - 14; I-III - 20; I-IV - 21; II-III - 9; II-IV - 17; III-IV - 18; III-V - 16; IV-V - 23.

За даними факторного аналізу (методом головних компонент [35]), мінливість інформаційного поля 21 показника поглинається 20 факторами, причому 73,4% - сімома (рис. 2, табл. 2).

Рис. 2. Власні числа факторів (головних компонент)



Таблиця 2. Факторні навантаження (Equamax normalized). Кластери навантажень, що детермінують косокутні фактори для ієрархічного аналізу

Змінна	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
Натрійурез	<b>0,92</b>						
Калійурез	<b>0,84</b>	0,34					
Ін тривалості сну	<b>0,82</b>	-0,34					
Тривалість сну	<b>0,78</b>	-0,42					
Екскреція І7-КС	<b>0,77</b>						
Мінералокортикоїдна активність	<b>0,75</b>					0,30	
Водний діурез	0,63	0,32				0,22	
Фагоцитарний індекс нейтрофілів	0,52	-0,40				-0,38	
Тривалість плавання		<b>0,77</b>					
Тривалість утримання	0,20	<b>0,70</b>					
Окислюваність води			<b>0,86</b>				
Вміст у воді фенолів			<b>0,80</b>				0,35
Вміст у воді бітумів			<b>0,74</b>		-0,23		-0,25
Ентеральна абсорбція води				<b>0,94</b>			
Холерез				<b>0,93</b>			
Амплітуда скорочень v. portae					<b>0,79</b>		
Валовий вміст органічних речовин					<b>0,77</b>		
Вміст у воді амінів			-0,33	-0,24	0,61		-0,32
Спонтанний діурез		-0,20				<b>0,82</b>	
Канальцева секреція	0,23	0,24				<b>0,80</b>	
Вміст у воді карбонових кислот							<b>0,90</b>
<b>Власне число</b>	<b>4,78</b>	<b>2,63</b>	<b>2,10</b>	<b>1,82</b>	<b>1,54</b>	<b>1,44</b>	<b>1,11</b>
<b>% загальної дисперсії</b>	<b>22,8</b>	<b>12,5</b>	<b>10,0</b>	<b>8,7</b>	<b>7,3</b>	<b>6,8</b>	<b>5,3</b>
<b>Канонікальна кореляція</b>	<b>0,83</b>	<b>0,72</b>	<b>0,68</b>	<b>0,65</b>	<b>0,61</b>	<b>0,59</b>	<b>0,53</b>

При цьому перша головна компонента (ГК), за визначенням, пояснює максимум (22,8%) дисперсії, отримуючи факторні навантаження від натрій- і калійурезу за умов водного діурезу, його ж, параметрів мікосомального гідроксилювання, функціонального стану кори наднирників, а також - фагоцитозу. Отже, перша ГК містить інформацію про атрибутивні фізіологічні ефекти Нафтусі, описані в наших попередніх дослідженнях [11-17,19,20,23,25,26,29].

Друга ГК (12,5% мінливості) характеризує динамічну і статичну м'язеву витривалість, які розглядаються як невід'ємний елемент адаптації і неспецифічної резистентності [1], додатковим доказом чого є вельми значні факторні навантаження на цю ГК з боку активності фагоцитозу і гідроксилювання як маркерів антиінфекційної і антиоксидантної резистентності відповідно. Четверта ГК поглинає 8,7% дисперсії, об'єднуючи реципрокно зв'язані між собою ( $r=-0,81$ ) холерез і ентеральну абсорбцію води. Шоста ГК (6,8% мінливості) містить в собі секрецію ксенобіотиків канальцями нирок, пов'язану з мінералокортикоїдною активністю ( $r=-0,37$ ), а також фагоцитоз.

П'ята ГК (7,3% дисперсії), на відміну від попередніх, чисто фізіологічних, об'єднує в собі міотропний ефект води і зв'язаний з ним вміст в ній валу органічних речовин ( $r=0,47$ ), а також вміст амінів і бітумів.

Натомість третя ГК (10,0% мінливості) є чисто хімічною, об'єднуючи окислюваність органічних речовин води, зв'язаний з нею вміст у воді фенолів ( $r=0,57$ ) і бітумів ( $r=0,50$ ), а також амінів. Такою ж чисто хімічною є і сьома ГК (5,3% дисперсії), проте чільне місце у ній посідають карбонові кислоти, значно переважаючи за факторним навантаженням феноли, аміни і бітуми.

Отже, 73,4% інформації про фізіологічні ефекти Нафтусі та її хімічний склад можна сконденсувати у семи головних компонентах.

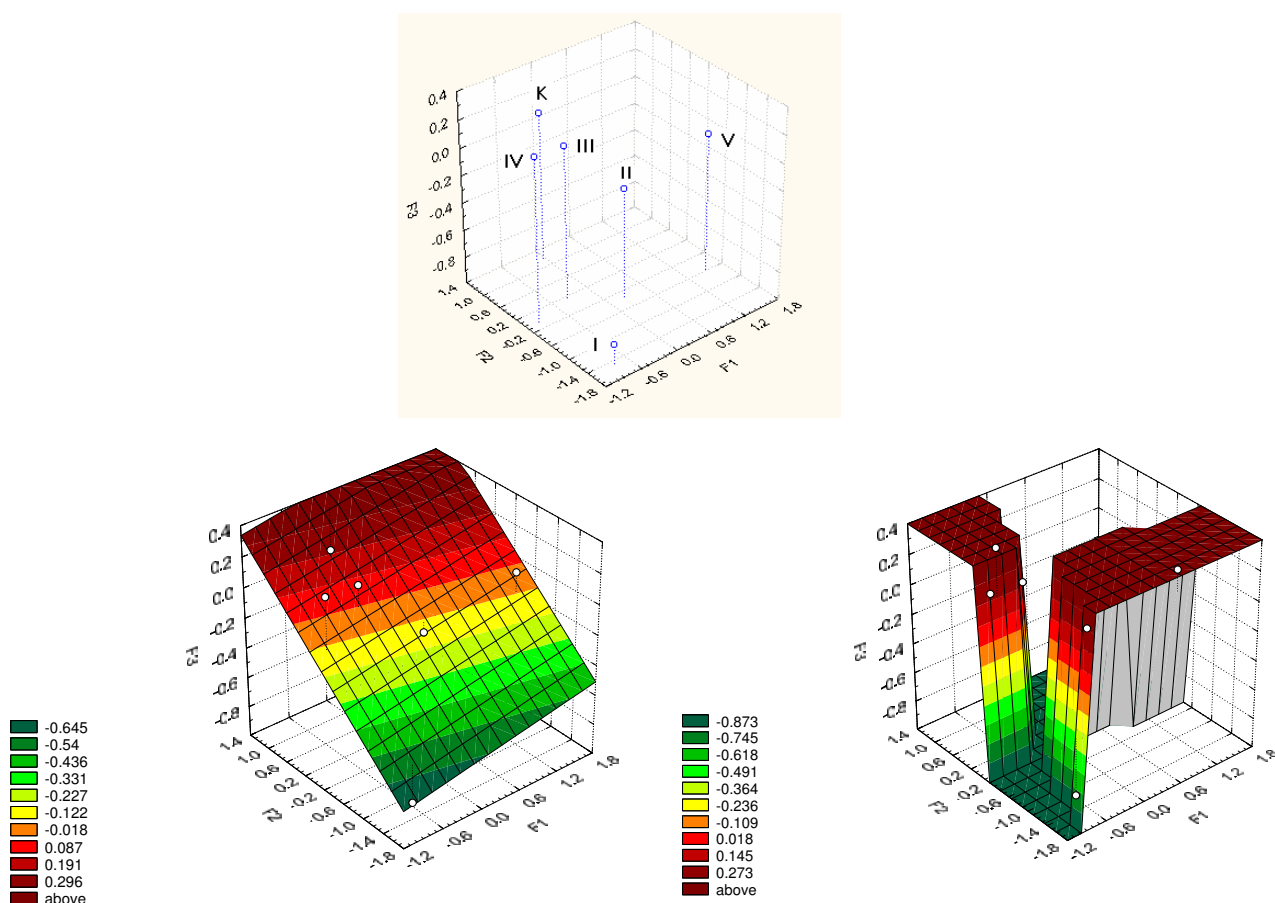
Внаслідок подальшого аналізу, спрямованого на виділення множини ортогональних факторів, які розділяють мінливість в змінних на ту, що відноситься до загальної дисперсії (вторинні фактори) і на окремі дисперсії, що відносяться до кластерів або подібних змінних (первинні фактори), виявлено єдиний безпосередньо не вимірний латентний загальний фактор (табл. 3). Знаменно, що структуру загального фактора формують параметри хімічного складу на чолі з валовим вмістом органічних речовин, а також карбонові кислоти і аміни. Інший блок складають такі традиційні прояви активності Нафтусі, як вплив на моторику ізольованої ворітної вени, всмоктування води і холерез.

Таблиця 3. Вторинний (S) і первинні (P) факторні навантаження

Фактор	S1	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7
Валовий вміст органічних речовин	0,38					0,68		
Вміст у воді карбонових кислот	0,38							<b>-0,82</b>
Амплітуда скорочень v. portae	0,34					<b>0,72</b>		
Вміст у воді амінів	0,30			-0,33	-0,29	0,54		-0,26
Ентеральна абсорбція води	0,29				<b>-0,89</b>			
Холерез	0,29				<b>0,89</b>			
Натрійурез		<b>0,92</b>						
Калійурез		<b>0,83</b>	0,33					
Іп тривалості сну		<b>-0,82</b>	0,34					
Тривалість сну		<b>0,78</b>	-0,42					
Екскреція 17-КС		<b>0,77</b>						
Мінералокортикоїдна активність		<b>-0,75</b>					-0,30	
Водний діурез		0,63	0,31				0,22	
Фагоцитарний індекс нейтрофілів		-0,52	0,40				0,38	
Тривалість плавання			<b>-0,76</b>					
Тривалість утримання			<b>0,70</b>					
Окислюваність води				<b>-0,86</b>				
Вміст у воді фенолів				<b>-0,80</b>				
Вміст у воді бітумів				<b>-0,74</b>				0,26
Спонтанний діурез							<b>0,82</b>	
Канальцева секреція		0,22	0,23				<b>0,79</b>	

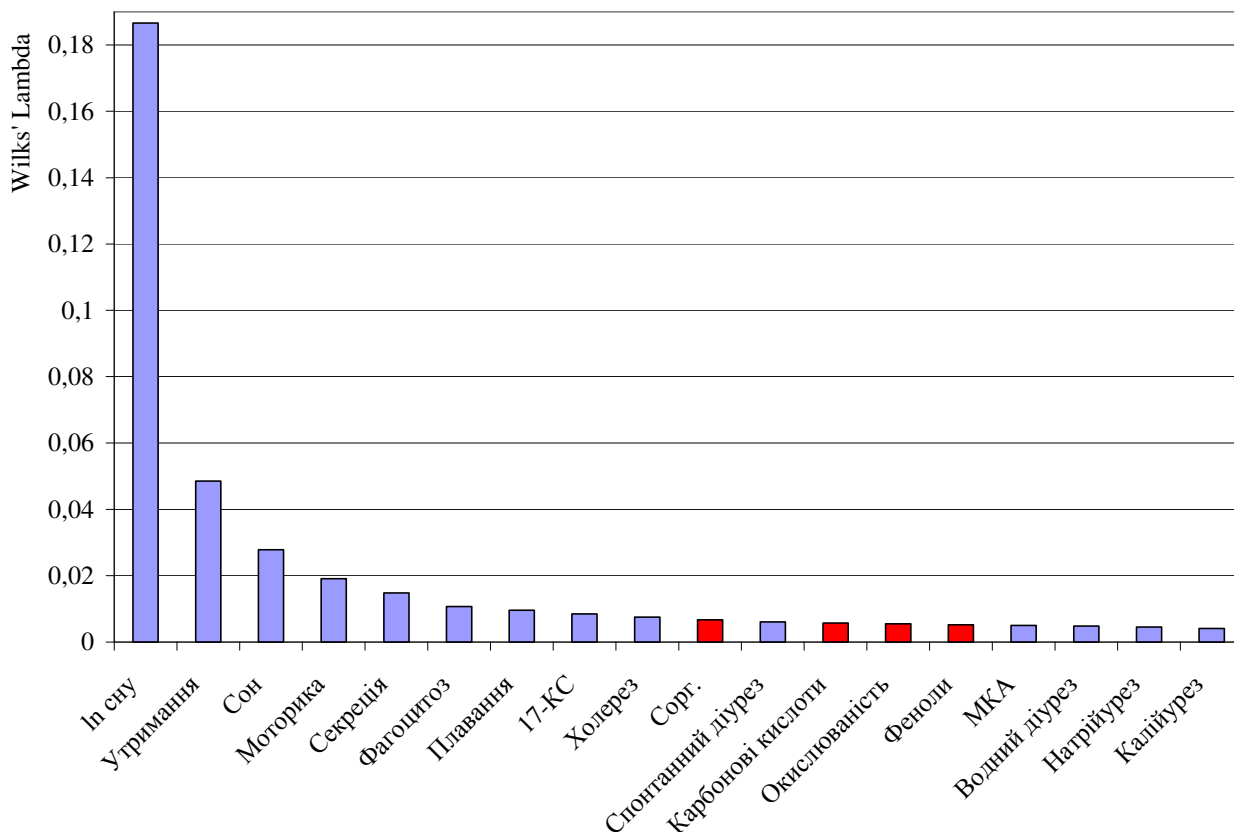
Візуалізація локалізації центроїдів факторних навантажень у просторі перших трьох факторів, які разом пояснюють 45,3% дисперсії інформаційного поля (рис. 3), створює враження, що відносно контрольного кластера з координатами ( $F_1=-0,03$ ;  $F_2=+1,19$ ;  $F_3=+0,08$ ) найближчими є III ( $F_1=-0,37$ ;  $F_2=+0,16$ ;  $F_3=+0,12$ ) і IV ( $F_1=-1,00$ ;  $F_2=-0,44$ ;  $F_3=+0,20$ ) кластери, які локалізовані на одному фракталі, тоді як інші три кластери розташовані на протилежному фракталі поверхні, а саме V ( $F_1=+1,52$ ;  $F_2=-0,57$ ;  $F_3=0,01$ ), II ( $F_1=+0,25$ ;  $F_2=-0,33$ ;  $F_3=-0,20$ ) і I ( $F_1=-0,81$ ;  $F_2=-1,47$ ;  $F_3=-0,86$ ).

Рис. 3. Навантаження перших трьох факторів інформаційного поля щурів різних кластерів (версії Scatterplot, Linear та Quadratic)



Дискримінантний аналіз (метод forward stepwise [36]) дозволяє, по-перше, виділити із зареєстрованих показників фізіологічної активності та хімічного складу розділяючі (дискримінуючі) показники (змінні), тобто ті, за сукупністю яких кластери значуще відрізняються від контролю і один від одного. Такими виявились 18 із 21 (крім абсорбції води та вмісту амінів і бітумів), ранжування яких за критерієм Wilks'  $\Lambda$  показано на рис 4.

Рис. 4. Ранжування дискримінантних змінних



Другим підсумком дискримінантного аналізу є можливість візуалізувати локалізацію кожної тварини на площині двох канонікальних радикалів чи на поверхні простору трьох радикалів (рис. 5).

Все ж зручніше розглядати локалізацію центрів кластерів на поверхні простору перших трьох (із п'яти) канонікальних радикалів (рис. 6), які разом містять 90,8% розділяючої інформації:  $R_1$  - 60,8% ( $r^*=0,947$ ; Wilks'  $\Lambda=0,004$ ;  $\chi^2=719$ ;  $p<10^{-6}$ );  $R_2$  - 20,6% ( $r^*=0,864$ ; Wilks'  $\Lambda=0,040$ ;  $\chi^2=422$ ;  $p<10^{-6}$ );  $R_3$  - 9,4% ( $r^*=0,757$ ; Wilks'  $\Lambda=0,157$ ;  $\chi^2=242$ ;  $p<10^{-6}$ );  $R_4$  - 5,8% ( $r^*=0,672$ ; Wilks'  $\Lambda=0,369$ ;  $\chi^2=131$ ;  $p<10^{-6}$ ) і  $R_5$  - 3,4% ( $r^*=0,573$ ; Wilks'  $\Lambda=0,672$ ;  $\chi^2=52$ ;  $p<10^{-5}$ ).

При цьому перший радикал, який інверсно корелює з від'ємним натуральним логарифмом тривалості нембуталового сну ( $r=-0,68$ ) і прямо - з його фактичною тривалістю ( $r=0,47$ ), а також інверсно з  $K/Na$ -коефіцієнтом сечі ( $r=-0,27$ ), інтерпретується як обернена міра активності мікосомального гідрокслювання та мінералокортикоїдної активності кори наднирників, які, своєю чергою, сильно прямо пов'язані між собою ( $r=0,71$ ). Другий радикал відображає, передовсім, статичну м'язеву витривалість ( $r=0,90$ ) та, менш чітко, мікосомальне гідрокслювання ( $r=0,30$ ). Третій радикал суттєво інверсно корелює з амплітудою скорочень ворітної вени ( $r=-0,50$ ), каналцевою секрецією ( $r=-0,41$ ), натрійурезом ( $r=-0,30$ ) і спонтанним діурезом ( $r=-0,28$ ).

Рис. 5 і 6 унаочнюють, що найменшою мірою від контрольного (К) кластера відрізняється III кластер: квадрат віддалі Mahalanobis ( $D^2_M$ ), як критерій відмінностей, складає всього 10,7 ( $F=7,4$ ;  $p<10^{-6}$ ). Дещо більш віддаленими від контрольного є II і IV кластери:  $D^2_M$  складають відповідно 15,3 ( $F=8,9$ ;  $p<10^{-6}$ ) і 17,7 ( $F=9,3$ ;  $p<10^{-6}$ ). Водночас вони значуще віддалені один від одного ( $D^2_M=17,3$ ;  $F=9,8$ ;  $p<10^{-6}$ ). Натомість V ( $D^2_M=60,6$ ;  $F=33,2$ ;  $p<10^{-6}$ ) і, особливо, I ( $D^2_M=71,8$ ;  $F=16,5$ ;  $p<10^{-6}$ ) кластери відрізняються від контролю разуче, а ще більше - між собою ( $D^2_M=126$ ;  $F=29,2$ ;  $p<10^{-6}$ ).

Рис. 5. Індивідуальні величини трьох канонічних радикалів щурів різних кластерів

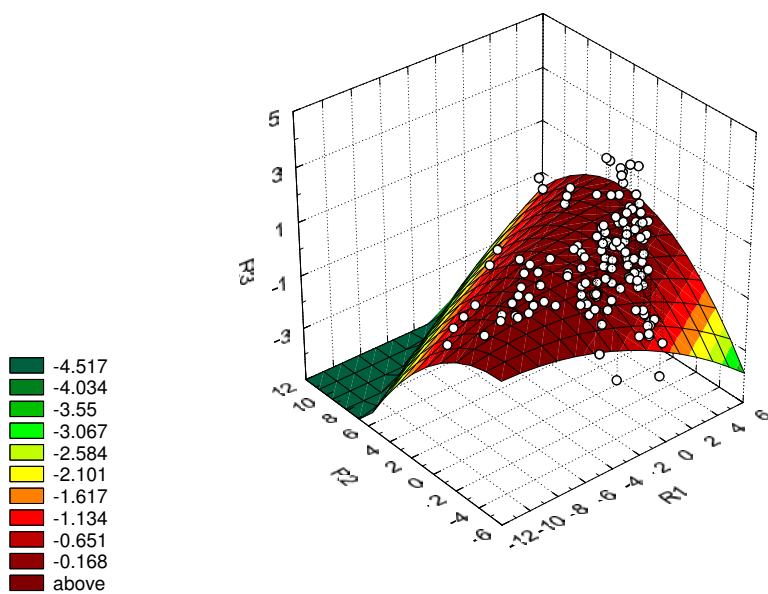
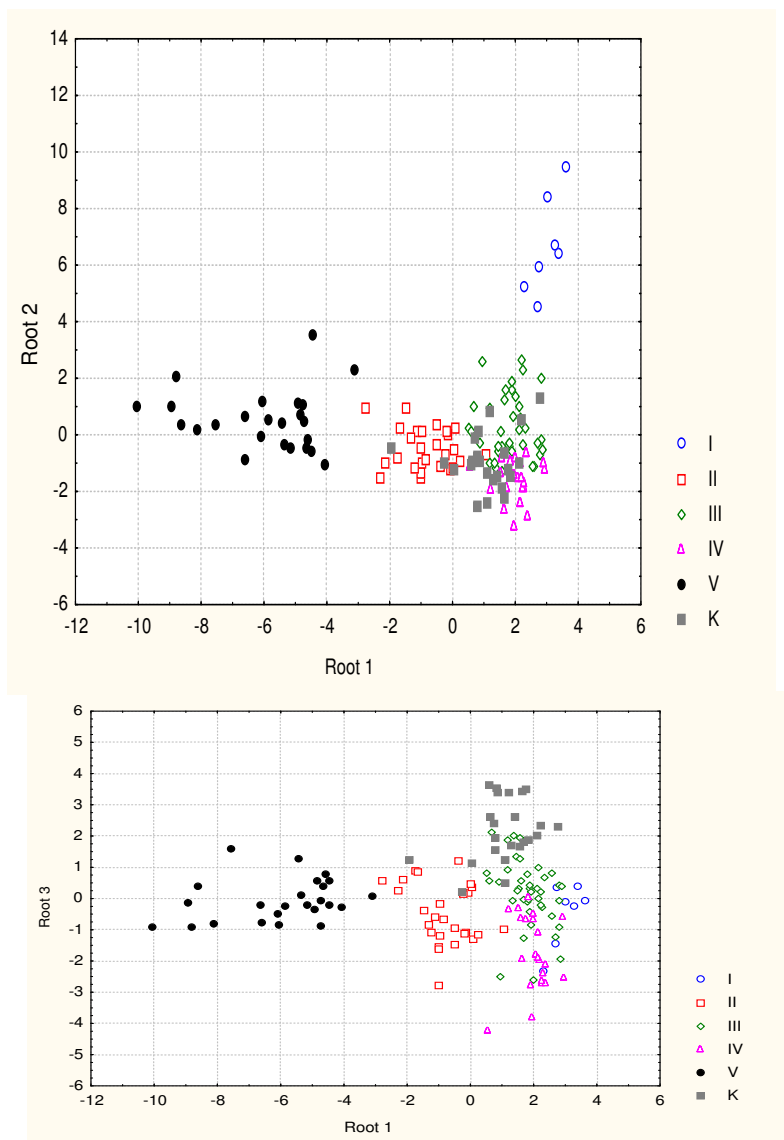
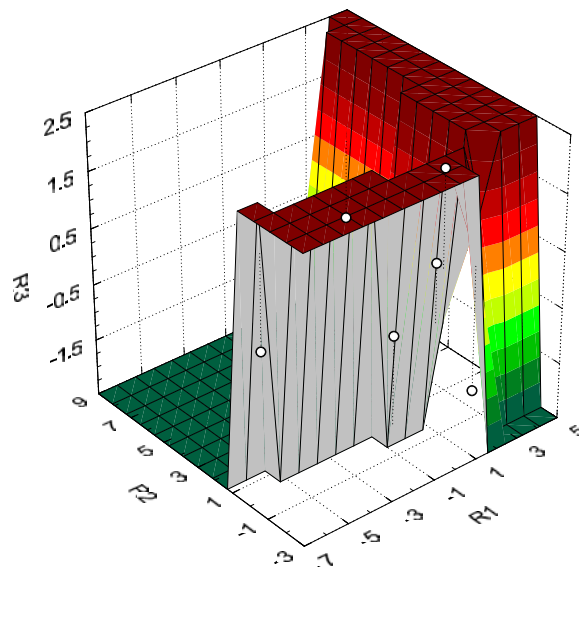
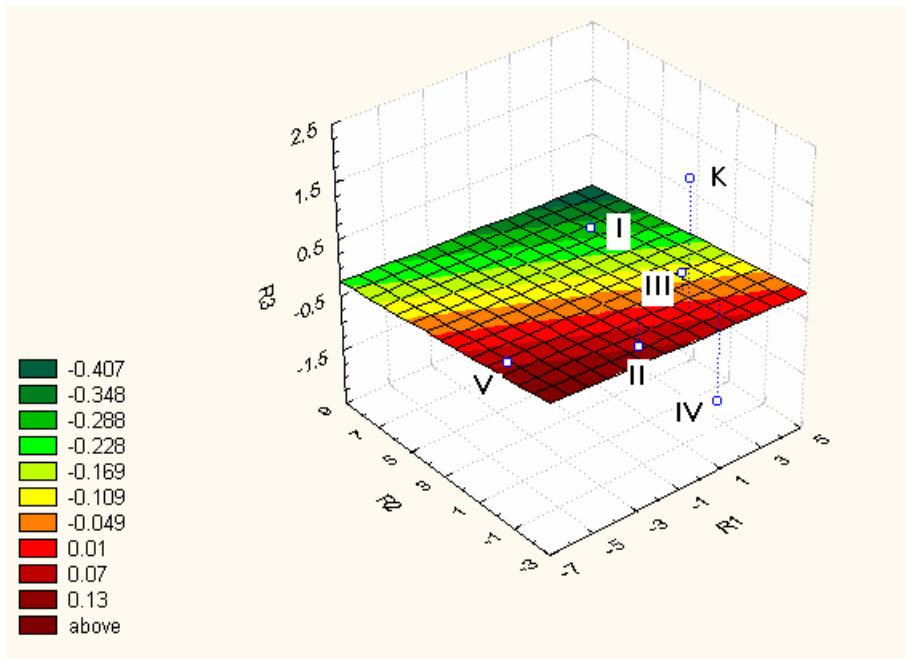


Рис. 6. Тривимірні моделі центроїдів канонікальних радикалів щурів різних кластерів (зверху - версія Linear, внизу - Quadratic)



Характеристика фізіологічних параметрів щурів різних кластерів приведена в табл. 4-6.



Таблиця 4. Характеристика фізіологічних параметрів, отриманих за умов водного діурезу, у щурів різних кластерів

Кластер (n)	Параметр	Діурез водний, мл/2 год	Екскреція калію, мкМ/2 год	Екскреція натрію, мкМ/2 год	МКА = К/Na сечі	Секреція фенолроту, %/2 год
К (23)	X±m	5,00±0,12	74,2±4,7	36,5±2,7	2,08±0,06	58,1±1,9
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,02	1,00±0,06	1,00±0,07	1,00±0,03	1,00±0,03
	d±m	0,00±0,21	0,00±0,21	0,00±0,21	0,00±0,21	0,00±0,21
I (7)	X±m	5,60±0,19*	113,7±9,3*	62,0±3,9*	1,83±0,08*	88,7±4,0*
	I <sub>D</sub> ±m	1,12±0,04*	1,53±0,12*	1,70±0,11*	0,88±0,04*	1,53±0,07*
	d±m	+1,05±0,32*	+1,74±0,41*	+1,99±0,30*	-0,89±0,28*	+3,32±0,43*
II (28)	X±m	4,80±0,13	82,1±4,0	38,0±2,5	2,26±0,08	64,7±2,8
	I <sub>D</sub> ±m	0,96±0,03	1,11±0,05*	1,04±0,07	1,09±0,04*	1,11±0,05*
	d±m	-0,34±0,23	+0,35±0,17*	+0,11±0,20	+0,66±0,29*	+0,72±0,30*
III (31)	X±m	5,01±0,15	86,6±5,6	51,3±4,7*	1,87±0,09	65,2±2,6*
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,03	1,17±0,08*	1,40±0,13*	0,90±0,04*	1,12±0,05*
	d±m	+0,01±0,27	+0,55±0,25*	+1,16±0,37*	-0,77±0,35*	+0,77±0,28*
IV (31)	X±m	5,20±0,11	92,4±5,0*	55,3±3,8*	1,83±0,12	77,7±2,8*
	I <sub>D</sub> ±m	1,04±0,02	1,25±0,07*	1,52±0,10*	0,88±0,06*	1,34±0,05*
	d±m	+0,35±0,20	+0,80±0,22*	+1,47±0,30*	-0,91±0,45*	+2,12±0,30*
V (24)	X±m	4,51±0,14*	45,4±3,6*	15,8±1,7*	3,24±0,21	73,4±4,6*
	I <sub>D</sub> ±m	0,90±0,03*	0,61±0,05*	0,43±0,05*	1,56±0,10*	1,27±0,08*
	d±m	-0,86±0,24*	-1,26±0,16*	-1,62±0,13*	+4,29±0,76*	+1,67±0,50*

Примітки: 1. X- середня величина, I<sub>D</sub> - частка середньої від контролю (К), d - віддаль Евкліда від К.

2. Показники, вірогідно відмінні від К, позначені \*.

Таблиця 5. Характеристика фізіологічних параметрів, отриманих в базальних умовах у щурів різних кластерів

Кластер (n)	Параметр	Діурез спонтанний, мл/10 год	Екскреція 17-КС, нМ/10 год	Нембуталовий сон, хв	Гідроксильовання, (-ln хв)	Фагоцитарний індекс, %	Тривалість утримання, сек	Тривалість плавання, хв
К (23)	X±m	5,30±0,12	68±4	99±6	-4,55±0,06	38,7±0,7	51±5	201±6
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,02	1,00±0,06	1,00±0,06	1,00±0,03	1,00±0,02	1,00±0,10	1,00±0,04
	d±m	0,00±0,21	0,00±0,21	0,00±0,21	0,00±0,21	0,00±0,21	0,00±0,21	0,00±0,21
I (7)	X±m	5,61±0,37	89±1*	71±3*	-4,26±0,04*	40,0±1,5	243±21*	151±6*
	I <sub>D</sub> ±m	1,06±0,07	1,31±0,02*	0,72±0,03*	0,94±0,01*	1,03±0,04	4,73±0,42*	0,75±0,04*
	d±m	+0,29±0,34	+1,10±0,07*	-0,99±0,11*	+1,01±0,14*	+0,37±0,44	+7,61±0,85*	-1,65±0,21*
II (28)	X±m	5,31±0,14	78±3*	67±4*	-4,17±0,05*	38,9±0,8	52±4	186±4*
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,03	1,14±0,04*	0,68±0,04*	0,92±0,01*	1,01±0,02	1,02±0,09	0,93±0,02*
	d±m	+0,01±0,15	+0,50±0,14*	-1,14±0,14*	+1,32±0,18*	+0,05±0,23	+0,04±0,18	-0,47±0,12*
III (31)	X±m	5,34±0,15	86±4*	96±4	-4,53±0,05	36,8±0,9	68±5*	200±3
	I <sub>D</sub> ±m	1,01±0,03	1,27±0,06*	0,97±0,04	0,99±0,01	0,95±0,02*	1,33±0,11*	1,00±0,02
	d±m	+0,03±0,14	+0,95±0,23*	-0,10±0,16	+0,08±0,17	-0,55±0,26*	+0,67±0,21*	-0,01±0,10
IV (31)	X±m	6,70±0,36*	84±3*	99±5	-4,55±0,05	32,5±1,5*	41±3	198±3
	I <sub>D</sub> ±m	1,26±0,07*	1,23±0,04*	1,00±0,05	1,00±0,01	0,84±0,04*	0,79±0,06*	0,99±0,02
	d±m	+1,31±0,34*	+0,82±0,15*	0,00±0,18	+0,01±0,19	-1,76±0,44*	-0,43±0,12*	-0,07±0,09
V (24)	X±m	5,90±0,31	52±3*	31±1,4*	-3,41±0,05*	48,6±2,7*	44±6	187±7
	I <sub>D</sub> ±m	1,11±0,05*	0,76±0,04*	0,32±0,02*	0,75±0,01*	1,26±0,07*	0,86±0,11	0,93±0,03*
	d±m	+0,55±0,27*	-0,84±0,16*	-2,45±0,05*	+3,96±0,17*	+2,86±0,77*	-0,28±0,23	-0,46±0,22*

Таблиця 6. Характеристика функціональних параметрів, отриманих за умов *in vivo* та *ex vivo*, у щурів різних кластерів

Клас-тер (n)	Параметр	Секреція жовчі, мкл/год*г печінки	Ентеральна абсорбція води, мкл/год*г кишки	Амплітуда скорочень воротної вени <i>ex vivo</i>
К (23)	X±m	259±1	14,3±0,1	1 0
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,04	1,00±0,01	
	d±m	0,00±0,21	0,00±0,21	
I (7)	X±m	303±4*	12,2±0,2*	1,31±0,04* +2,58±0,29*
	I <sub>D</sub> ±m	1,17±0,02*	0,85±0,01*	
	d±m	+1,03±0,10*	-1,75±0,16*	
II (28)	X±m	299±2*	12,3±0,2*	1,16±0,03* +1,41±0,22*
	I <sub>D</sub> ±m	1,15±0,01*	0,86±0,01*	
	d±m	+0,94±0,06*	-1,66±0,15*	
III (31)	X±m	302±3*	12,6±0,1*	1,17±0,02* +1,48±0,19*
	I <sub>D</sub> ±m	1,17±0,01*	0,89±0,01*	
	d±m	+1,02±0,06*	-1,39±0,12*	
IV (31)	X±m	303±4*	11,8±0,2*	1,28±0,04* +2,35±0,34*
	I <sub>D</sub> ±m	1,17±0,01*	0,83±0,01*	
	d±m	+1,04±0,09*	-2,05±0,16*	
V (24)	X±m	297±8*	12,5±0,1*	1,23±0,02* +1,91±0,18*
	I <sub>D</sub> ±m	1,15±0,01*	0,87±0,01*	
	d±m	+0,90±0,03*	-1,51±0,10*	

Звідси зрозуміло, що мінімальна відмінність від контролю III кластера зумовлена, передовсім, відсутністю активації мікосомального гідроксилювання, інформація про яке міститься у першому радикалі, натомість екстремально лівобічна локалізація вздовж цього радикалу щурів V кластера відображає максимальну міру активації гідроксилювання. З іншого боку, екстремально високе розміщення щурів I кластера вздовж осі другого радикалу зумовлене їх драстично високою статичною м'язевою витривалістю і, навпаки, щурі IV кластера з нижчою від контрольної статичною витривалістю посідають найнижче положення вздовж цієї осі. Нарешті, розміщення вздовж осі третього радикалу майже всіх щурів дослідних кластерів нижче від контрольних щурів відображає вищу амплітуду скорочень їх *v. portae* і швидкість каналцевої секреції.

Характерними фізіологічними рисами образу III кластера є, окрім вже згаданої відсутності активації мікосомального гідроксилювання, відсутність розбіжностей з контролем водного і спонтанного діурезу, динамічної м'язевої витривалості та активності фагоцитозу, мінімальне зниження мінерало-кортикоїдної активності (що спричиняє переважання натрійурезу над калійурезом за помірної активації обох салуретичних процесів), помірна активація секреції андрогенів і статичної м'язевої витривалості та незначна активація моторики воротної вени і каналцевої секреції.

Для щурів II кластера характерна помірна активація гідроксилювання і секреції андрогенів в поєднанні з незначним підвищенням мінералокортикоїдної активності (і калійурезу, але не натрійурезу), портальної моторики і каналцевої секреції та зниженням - тривалості плавання до знемоги за відсутності суттєвих відхилень від контролю тривалості утримання на жердині, фагоцитарної активності і діурезу, як в базальних умовах, так і після водного навантаження.

IV кластер характеризується, передовсім, суттєвим зниженням статичної м'язевої витривалості, активності фагоцитозу, а також мінералокортикоїдної активності (що супроводжується прискоренням натрійурезу більшою мірою, ніж калійурезу), натомість андрогенна активність помірно зростає, як і каналцева секреція, моторика портальної вени і спонтанний діурез, за відсутності суттєвих змін водного діурезу, активності гідроксилювання та динамічної м'язевої витривалості.

Щурі V кластера різко відрізняються від інших максимальними активностями гідроксилювання, фагоцитозу і мінералокортикоїдної функції наднирників (що проявляється у значно вираженішій ретенції натрію, ніж калію за умов водного діурезу, який теж гальмується) в поєднанні із суттєвим пригніченням їх андрогенної функції, а також статичної і динамічної м'язевих витривалостей. При цьому міри активації скорочень портальної вени, каналцевої секреції і спонтанного діурезу посідають проміжні ранги серед інших кластерів.

Нарешті, найхарактернішою рисою I кластера є драстично висока статична м'язева витривалість, як і максимальна каналцева секреція, амплітуда скорочень *v. portae*, екскреція 17-

кетостероїдів і водний діурез, що асоціюється з максимально зниженими тривалістю плавання і мінералокортикостероїдною активністю (яка проявляється максимальними натрій- і калійурезом за значної переваги першого). Міра активації гідроксилування проміжна, а спонтанний діурез і фагоцитарна активність не відрізняються суттєво від контролю.

Відзначимо, що активація холерезу з реципрокним гальмуванням ентеральної абсорбції води виражені приблизно однаковою мірою в усіх п'яти кластерах.

Стосовно особливостей органічної компоненти хімічного складу води Нафтуса різних свердловин, віднесених до різних кластерів фізіологічних ефектів, виявлено (табл. 7), що III кластер і в цьому плані найменшою мірою відрізняється від контролю (водопровідної води) як за валовим вмістом органічних речовин, так і за концентрацією карбонових кислот, фенолів та бітумів.

Натомість найбільш відмінний від контролю за фізіологічними ефектами I кластер характеризується максимальним вмістом карбонових кислот і мінімальним - амінів, передостаннім за рангом вмістом фенолів і другим - бітумів.

Другий за віддаленістю від контролю V кластер характеризується максимальним вмістом фенолів і другим за рангами - вмістом Сорг. та амінів, а також мінімально відмінною від контролю окислюваністю органічних речовин.

Нарешті, проміжні за фізіологічними відмінностями від ефектів водопровідної води II і IV кластери характеризуються проміжними концентраціями карбонових кислот і фенолів.

Таблиця 7. Характеристика валу та окремих груп органічних речовин води Нафтуса різних свердловин, що спричиняли різновиражені фізіологічні ефекти, згруповані у кластери

Кластер (n)	Параметр	Вал органічних речовин (за Сорг.), мг/л	Карбонові кислоти, мкекв/л	Бітуми, мг/л	Окиснюваність, мг O <sub>2</sub> /л	Аміни, мг/л	Феноли, мкг/л
К (23)	X±m	5,6±0,4	41±6	0,75±0,13	0,99±0,02	0,02±0,00	0
	I <sub>p</sub> ±m	1,00±0,07	1,00±0,14	1,00±0,18	1,00±0,02	1,00±0,04	
I (3)	X±m	13,3±0,4*	61±2*	1,40±0,32	0,79±0,09	0,18±0,07*	1,0±0,0*
	I <sub>p</sub> ±m	2,35±0,08*	1,50±0,04*	1,87±0,42*	0,80±0,09*	9,0±3,5*	
II (20)	X±m	11,7±0,5*	50±4	1,37±0,18*	0,74±0,06*	0,27±0,07*	2,0±0,7*
	I <sub>p</sub> ±m	2,08±0,09*	1,23±0,09*	1,83±0,24*	0,75±0,06*	13,6±3,5*	
III (24)	X±m	11,6±0,7*	43±2	1,37±0,10*	0,90±0,04*	0,31±0,07*	0,8±0,3*
	I <sub>p</sub> ±m	2,05±0,13*	1,05±0,05	1,82±0,13*	0,91±0,04*	15,5±3,3*	
IV (10)	X±m	18,4±1,7*	57±4*	1,88±0,16*	0,80±0,05*	0,56±0,06*	1,5±0,4*
	I <sub>p</sub> ±m	3,25±0,30*	1,39±0,10*	2,51±0,21*	0,81±0,05*	28,2±3,1*	
V (7)	X±m	15,5±0,9*	51±3	1,38±0,16*	0,99±0,17	0,51±0,10*	2,8±1,3*
	I <sub>p</sub> ±m	2,75±0,15*	1,24±0,07*	1,84±0,21*	1,00±0,17	25,4±5,1*	

Виділені фізіологічно-хімічні кластери можуть бути ретроспективно ідентифіковані з допомогою класифікаційних функцій (табл. 8) з точністю 95,8% взагалі, а зокрема I, II і V кластери - безпомилково, III - з точністю 97,6% (1 помилка на 40 щурів), IV - 90,9% (2 помилки на 22 щурі), контрольний - 87,0% (3 помилки на 23 щурі).

На наступному етапі аналізу кожен кластер (за винятком першого з огляду на його малочисленність) було розділено на два субкластери за ознакою вживання щурами нативної води Нафтуса чи виділених з неї і повторно розчинених або суспензованих у дистильованій воді відповідно гідрофільних або гідрофобних органічних речовин. Такий методичний підхід дає підстави пов'язати виявлені фізіологічні і біологічні ефекти як з характером (гідрофільність-гідрофобність), так і з вмістом у нативній Нафтусі окремих груп органічних речовин.

Таблиця 8. Класифікаційні дискримінантні функції для ідентифікації кластерів

Кластер	I	II	III	IV	V	K
Змінна						
In тривалості сну	-1314	-1293	-1319	-1317	-1211	-1300
Утримання	0,77	0,43	0,50	0,43	0,41	0,47
Тривалість сну	-13,82	-13,70	-13,84	-13,80	-12,87	-13,62
Амплітуда скорочень	358,5	347,3	355,5	347,6	345,7	318,7
Канальцева секреція	2,39	2,40	2,35	2,49	2,34	2,29
Фагоцитарний індекс	2,40	2,43	2,48	2,13	2,62	2,46
Плавання	1,41	1,34	1,38	1,32	1,28	1,35
17-кетостероїди	2,57	2,55	2,60	2,56	2,44	2,52
Холерез	4,62	4,55	4,61	4,48	4,55	4,45
Вуглець органічний	-4,18	-4,20	-4,26	-3,68	-4,12	-3,83
Діурез спонтанний	3,96	4,20	3,77	4,91	3,64	3,95
Карбонові кислоти	1790	1604	1600	1612	1542	1584
Окислюваність	37,5	31,0	34,3	33,4	38,2	33,9
Феноли	-5,04	-4,16	-4,70	-4,66	-4,31	-4,93
K/Na сечі	157,0	155,9	158,0	158,6	152,5	154,7
Діурез водний	1,20	0,08	0,57	-0,60	1,42	2,10
Натріурез	3,90	3,84	3,94	3,94	3,82	3,73
Калійурез	-3,24	-3,21	-3,30	-3,25	-3,22	-3,18
<b>КОНСТАНТА</b>	<b>-3801</b>	<b>-3610</b>	<b>-3753</b>	<b>-3696</b>	<b>-3319</b>	<b>-3591</b>

Дані, представлені у табл. 9 та 10 і візуалізовані на рис. 7, передовсім, засвідчують, за окремими винятками, тотожність фізіологічних ефектів окремих зразків нативної Нафтусі з такими її гідрофільних чи гідрофобних органічних речовин, при цьому навіують низку думок. По-перше, гідрофільні органічні речовини, з-поміж представників яких ідентифіковані карбонові кислоти, аміни і феноли, відповідальні за активацію екскреції в умовах водного діурезу як натрію, так і калію, асоційовану з тенденцією до пригнічення мінералокортикоїдної активності і активацією андрогенної функції кори наднирників, а також за активацію каналцевої секреції і пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілів.

Таблиця 9. Порівняльна характеристика фізіологічних змін у щурів, приналежних до одного кластеру, котрі отримували гідрофільні і гідрофобні органічні речовини, виділені із води Нафтуса, чи нативну воду Нафтуса

Кластер (n)	Параметр	Екскреція натрію, мкМ/2 год	Екскреція калію, мкМ/2 год	МКА = K/Na сечі	Екскреція 17-КС, нМ/10 год	Діурез водний, мл/2 год	Секреція фенолроту, %/2 год
Контрольний (23)	X±m	37±3	74±5	2,08±0,06	68±4	5,00±0,12	58±2
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,07	1,00±0,06	1,00±0,03	1,00±0,06	1,00±0,02	1,00±0,03
Гідрофільний А (21)	X±m	54±4*	90±6*	1,80±0,15	83±3*	5,16±0,10	80±3*
	I <sub>D</sub> ±m	1,49±0,12*	1,21±0,08*	0,87±0,07	1,22±0,05*	1,03±0,02	1,38±0,06*
Нафтуса цього ж типу (10)	X±m	53±7*	92±7*	2,15±0,40	81±6	5,14±0,31	71±5*
	I <sub>D</sub> ±m	1,44±0,21*	1,25±0,11*	1,04±0,19	1,20±0,10*	1,03±0,06	1,22±0,09*
Гідрофільний Б (7)	X±m	41±7	76±11	1,90±0,18	77±4	4,76±0,32	65±3*
	I <sub>D</sub> ±m	1,13±0,19	1,03±0,15	0,92±0,09	1,13±0,06*	0,95±0,06	1,12±0,05*
Нафтуса цього ж типу (24)	X±m	54±6*	88±6*	1,84±0,11	89±5*	5,05±0,18	63±3*
	I <sub>D</sub> ±m	1,47±0,16*	1,20±0,09*	0,89±0,06	1,30±0,08*	1,01±0,04	1,09±0,04*
Гідрофобний А (9)	X±m	36±6	76±9	2,35±0,16	73±5	4,78±0,23	63±6
	I <sub>D</sub> ±m	0,98±0,17	1,03±0,13	1,13±0,08	1,07±0,07	0,96±0,04	1,09±0,10
Нафтуса цього ж типу (19)	X±m	40±3	86±4	2,21±0,09	80±3*	4,84±0,16	67±3*
	I <sub>D</sub> ±m	1,09±0,07	1,16±0,06*	1,07±0,04	1,18±0,05*	0,97±0,03	1,16±0,05*
Гідрофобний Б (16)	X±m	18±3*	46±5*	3,23±0,28*	51±4*	4,62±0,19	76±6*
	I <sub>D</sub> ±m	0,48±0,09*	0,63±0,07*	1,56±0,13*	0,75±0,06*	0,92±0,04	1,32±0,11*
Нафтуса цього ж типу (7)	X±m	18±2*	52±6*	2,90±0,23*	60±5	4,55±0,09*	68±2*
	I <sub>D</sub> ±m	0,50±0,06*	0,70±0,09*	1,40±0,11*	0,88±0,06*	0,91±0,02*	1,18±0,04*

## Продовження таблиці 9

Кластер (n)	Параметр	Нембугаловий сон, хв	Гідроксилювання, (-ln хв)	Фагоцитарний індекс, %	Тривалість утримання, сек	Тривалість плавання, хв	Диурез спонтанний, мл/10 год
Контрольний (23)	X±m I <sub>D</sub> ±m	99±6 1,00±0,06	-4,55±0,06 1,00±0,01	38,7±0,7 1,00±0,02	51±5 1,00±0,10	201±6 1,00±0,03	5,3±0,1 1,00±0,02
Гідрофільний А (21)	X±m I <sub>D</sub> ±m	96±8 0,97±0,08	-4,48±0,10 0,98±0,02	35,2±2,2 0,84±0,06*	33±3* 0,65±0,06*	206±4 1,03±0,02	7,3±0,5* 1,39±0,09*
Нафтуса цього ж типу (10)	X±m I <sub>D</sub> ±m	97±7 0,99±0,07	-4,55±0,08 1,00±0,02	33,0±1,4* 0,85±0,04*	51±5# 0,99±0,10#	193±5 0,96±0,03	5,6±0,2# 1,06±0,04#
Гідрофільний Б (7)	X±m I <sub>D</sub> ±m	102±11 1,04±0,11	-4,60±0,11 1,01±0,02	38,7±3,4 1,00±0,09	74±10* 1,44±0,21*	199±7 0,99±0,03	4,5±0,5 0,84±0,09
Нафтуса цього ж типу (24)	X±m I <sub>D</sub> ±m	98±4 0,99±0,04	-4,56±0,04 1,00±0,01	36,2±1,4 0,94±0,03	68±6* 1,32±0,12*	200±3 1,00±0,02	5,5±0,1 1,04±0,02#
Гідрофобний А (9)	X±m I <sub>D</sub> ±m	62±6* 0,63±0,07*	-4,08±0,09* 0,90±0,02*	38,9±1,7 1,01±0,04	47±8 0,91±0,16	188±10 0,94±0,05	5,5±0,4 1,04±0,07
Нафтуса цього ж типу (19)	X±m I <sub>D</sub> ±m	67±5* 0,68±0,05*	-4,17±0,06* 0,92±0,01*	38,9±0,9 1,01±0,02	54±5 1,06±0,10	187±4 0,93±0,03	5,2±0,1 0,99±0,02
Гідрофобний Б (16)	X±m I <sub>D</sub> ±m	34±4* 0,35±0,04*	-3,44±0,09* 0,76±0,02*	46,7±3,5* 1,21±0,09*	45±8 0,87±0,15	196±6 0,97±0,03	5,8±0,4 1,10±0,08
Нафтуса цього ж типу (7)	X±m I <sub>D</sub> ±m	34±2* 0,35±0,02*	-3,53±0,05* 0,78±0,01*	52,8±3,6* 1,37±0,09*	49±3 0,97±0,05	151±14*# 0,75±0,07*#	5,7±0,4 1,07±0,07

Примітка: Відмінності від контролю позначені\*, внутрішньокластерні відмінності позначені #.

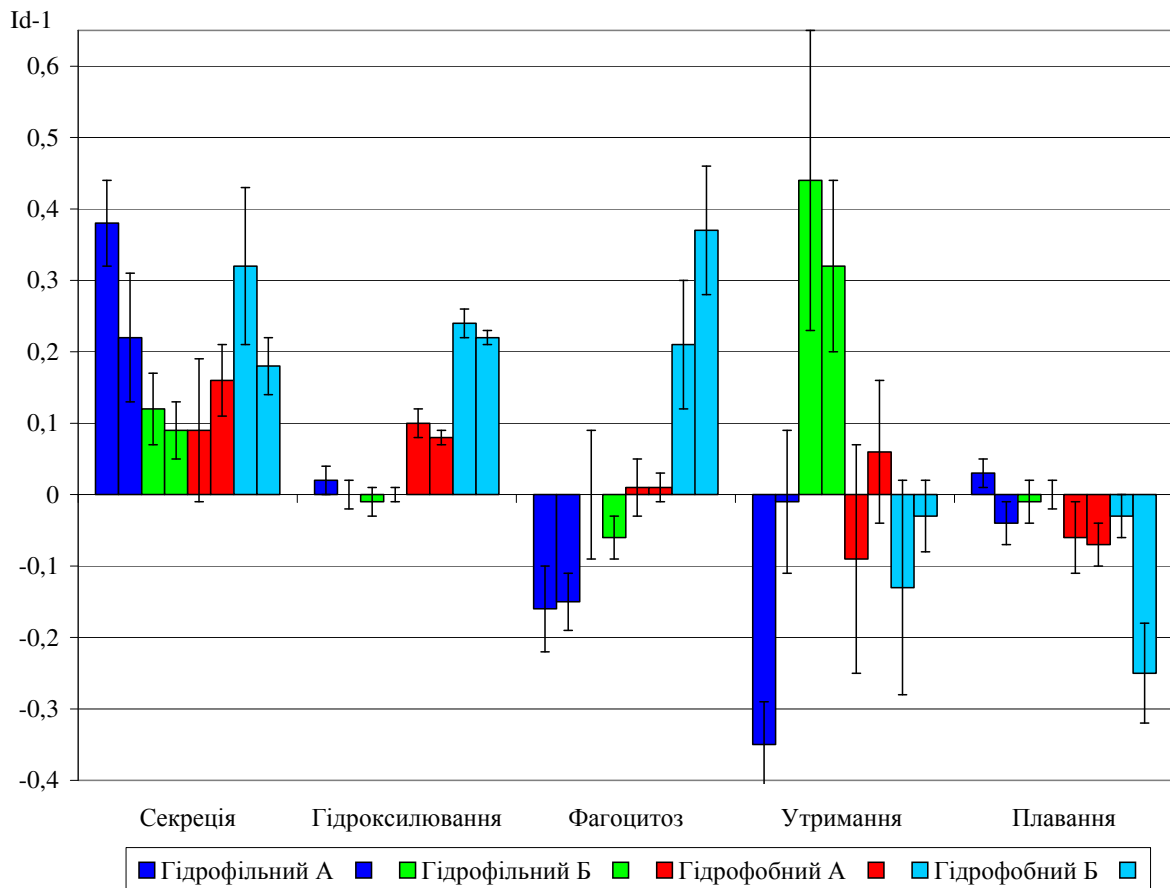
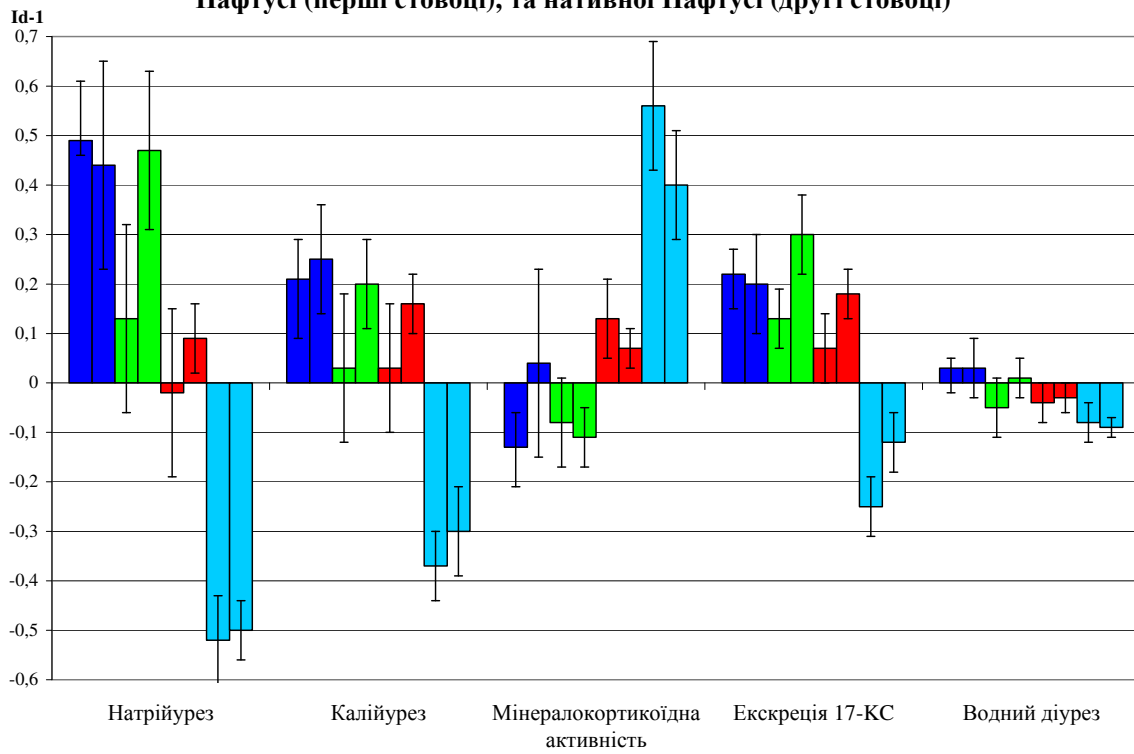
Таблиця 10. Порівняльна характеристика функціональних параметрів, отриманих за умов *in vivo* та *ex vivo*, у щурів, приналежних до одного кластеру, котрі отримували гідрофільні і гідрофобні органічні речовини, виділені із води Нафтуса, чи нативну воду Нафтуса

Кластер (n)	Параметр	Холерез, мкл/год*г	Абсорбція, мкл/год*г	Скорочення <i>v. portae</i>	Карбонові к-ти, мкекв/л	Аміни, мг/л	Феноли, мкг/л	Бітуми, мг/л	Окиснювальність, мг O <sub>2</sub> /л
Контрольний (23)	X±m I <sub>D</sub> ±m	259±1 1,00±0,04	14,3±0,1 1,00±0,01	- 1	41±6 1,00±0,14	0,02±0,00 1,00±0,04	0 -	0,75±0,13 1,00±0,18	0,99±0,02 1,00±0,02
Гідрофільний А (21)	X±m I <sub>D</sub> ±m	301±3* 1,16±0,01*	12,3±0,2* 0,86±0,01*	- 1,28±0,07*					
Нафтуса цього ж типу (10)	X±m I <sub>D</sub> ±m	303±6* 1,17±0,03*	11,8±0,3* 0,83±0,02*	- 1,28±0,07*	43±2 1,05±0,05	0,31±0,07* 15,5±3,3*	0,8±0,3* -		
Гідрофільний Б (7)	X±m I <sub>D</sub> ±m	296±4* 1,14±0,02*	12,6±0,3* 0,88±0,02*	- 1,17±0,03*					
Нафтуса цього ж типу (24)	X±m I <sub>D</sub> ±m	302±3* 1,17±0,01*	12,6±0,2* 0,89±0,01*	- 1,17±0,03*	57±4* 1,39±0,10*	0,56±0,06* 28,2±3,1*	1,5±0,4* -		
Гідрофобний А (9)	X±m I <sub>D</sub> ±m	296±4* 1,14±0,02*	12,5±0,3* 0,87±0,02*	- 1,16±0,03*					
Нафтуса цього ж типу (19)	X±m I <sub>D</sub> ±m	299±3* 1,15±0,01*	12,3±0,2* 0,86±0,01*	- 1,16±0,03*				1,37±0,18* 1,83±0,24*	0,74±0,06* 0,75±0,06*
Гідрофобний Б (16)	X±m I <sub>D</sub> ±m	298±4* 1,15±0,02*	12,4±0,1* 0,87±0,01*	- 1,23±0,04*					
Нафтуса цього ж типу (7)	X±m I <sub>D</sub> ±m	297±3* 1,15±0,01*	12,5±0,1* 0,87±0,01*	- 1,23±0,04*				1,38±0,16* 1,84±0,21*	0,99±0,17 1,00±0,17

По-друге, позаяк у зразках Нафтусі, віднесених до гідрофільного кластера А, концентрація карбонових кислот не відрізняється від такої у воді з-під крану, тоді як амінів і фенолів - підвищена помірно, а у зразках, віднесених до гідрофільного кластера Б, вміст карбонових кислот пересічно на 39% перевищує водопровідний контроль, тоді як амінів і фенолів - приблизно вдвічі перевищує вміст в кластері А, паттерн мінералокортикоїдної активності можна було б пов'язати із гальмівним впливом на неї саме карбонових кислот, натомість паттерн тесту на статичну витривалість - з їх активуючим впливом. По-третє, паттерн екскреції 17-КС, здається, відображує такий, що зростає стимулювальний вплив амінів і фенолів. По-четверте, зниження ступеня активації каналцевої секреції та амплітуди скорочень *v. portae* в міру підвищення концентрації цих груп речовин можна інтерпретувати як перехід оптимуму біотичного ефекту у напрямку до токсичного. По-п'яте, відсутність змін активності гідроксилювання засвідчує повну непричетність

до цього процесу гідрофільних органічних речовин; сказане цілком стосується також водного діурезу і плавального тесту.

**Рис. 7. Порівняльна характеристика фізіологічних змін в межах кожного кластеру під впливом гідрофільних і гідрофобних речовин, виділених із Нафтусі (перші стовбці), та нативної Нафтусі (другі стовбці)**



Певні труднощі викликає інтерпретація паттерна фагоцитозу. На нашу думку, суттєве пригнічення фагоцитарної активності за умов вживання зразків Нафтусі з помірно підвищеним вмістом амінів і фенолів є наслідком ефекту гіпотетичних гідрофільних інгібіторів, який (ефект) не компенсується активаторами, зокрема карбоновими кислотами, амінами і фенолами, натомість суттєве підвищення концентрації цих речовин-активаторів уможливує вагоме обмеження ними ефекту інгібіторів. Це припущення, до певної міри, можна перенести і на пригнічення ентеральної абсорбції води, яке то менше, що вища концентрація гідрофільних речовин. Разом з тим, активація холерезу Нафтусею здійснюється незалежно від вмісту в ній останніх.

Тепер стосовно гідрофобних речовин. З-поміж них ідентифіковані лише бітуми, з концентрацією яких значно ( $r=0,50$ ) корелює окислюваність органічних речовин, оцінена за питомим поглинанням кисню. До слова, окислюваність значно ( $r=0,57$ ) корелює також з концентрацією у Нафтусі фенолів, проте вміст останніх менший від бітумів на цілий розряд (мкг/л проти мг/л), тому окислюваність слід пов'язувати саме з концентрацією бітумів. Позаяк концентрація бітумів однакова в зразках Нафтусі, віднесених до обох гідрофобних кластерів, зростання активності мікросомального гідроксилювання, фагоцитозу нейтрофілів і мінералокортикоїдної активності наднирників, як і зниження динамічної м'язевої працездатності, що спостерігається при переході від кластера А до кластера Б, слід пов'язувати саме з підвищенням до контрольного рівня зниженої в кластері А окислюваності органічних речовин, тобто із зниженням підвищеного ступеню їх окислення, що цілком логічно, адже що менш окислені субстрати гідроксилювання (в даному випадку бітуми), то більшою мірою вони індукують власне гідроксилювання (включення у свою структуру атома кисню). З огляду на присутність гідроксилаз не лише в клітинах, яким притаманна детоксикаційна функція (головним чином в гепатоцитах), а й у нейтрофілах і кортикоцитах, зрозумілою видається підвищення фагоцитарної активності нейтрофілів і секреторної активності кортикоцитів гломерулярного і/або фасцикулярного шарів наднирників, відповідальних за підвищення їх мінералокортикоїдної активності.

З іншого боку, активацію фагоцитозу, асоційовану із скороченням тривалості плавання до знемоги ( $r=-0,31$ ), можна пов'язати з підвищенням мінералокортикоїдної активності ( $r=0,20$ ). Остання спричиняє також незначний антидіуретичний ефект за умов водного діурезу ( $r=-0,33$ ).

Інверсію активації андрогенної активності кори у її гальмування внаслідок підвищення окислюваності бітумів можна пояснити інверсією їх біотичного ефекту у токсичний.

Статична м'язева витривалість, очевидно, не підлегла дії гідрофобних органічних речовин.

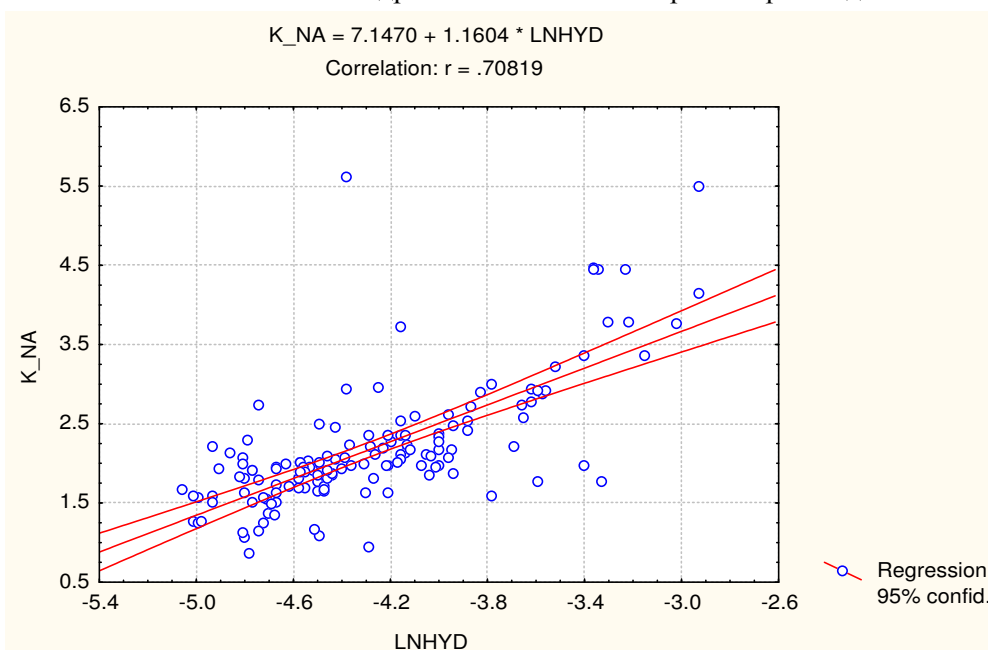
Нарешті, активація каналцевої секреції гідрофобними органічними речовинами, виражена приблизно однаковою мірою в обидвох кластерах, спричинена, слід гадати, продуктами гідроксилювання в печінці бітумів, які, ставши гідрофільними, індукують власну секрецію нирками.

На останньому етапі проаналізовано внутрішньохімічні, внутрішньо-фізіологічні та хімічно-фізіологічні кореляційні зв'язки.

З'ясовано, що з валом органічних речовин (Сорг.) значуще пов'язаний лише вміст амінів ( $r=0,30$ ) і слабко - карбонових кислот ( $r=0,17$ ). Аміни, своєю чергою, слабко пов'язані з бітумами ( $r=0,27$ ), карбоновими кислотами ( $r=0,21$ ) і фенолами ( $r=0,19$ ); карбонові кислоти - з бітумами ( $r=0,16$ ) і фенолами ( $r=0,15$ ), а феноли - з бітумами ( $r=0,38$ ). Як вже згадувалось, окислюваність органічних речовин, тобто їх здатність зв'язувати кисень, значно прямо пов'язана із рівнем фенолів ( $r=0,57$ ) і бітумів ( $r=0,50$ ) та слабко інверсно - з рівнем карбонових кислот ( $r=-0,24$ ). Звідси витікає, що головним потенційним акцептором кисню, з огляду на кількість, виступають бітуми.

Якщо прийняти концепцію, що первинними ефектами органічних речовин Нафтусі є індукція ними мікросомального гідроксилювання і каналцевої секреції, то звідси слідує, що перший ефект, спричинений гідрофобними речовинами, зокрема бітумами, супроводжується активацією синтезу (через посередництво 21-гідроксилази мікросом) і вивільнення адренкортикоцитами дезоксикортикостерону і/або кортикостерону. Проявом цього процесу є підвищення мінералокортикоїдної активності наднирників, про що свідчить тісна кореляція ( $r=0,71$ ) останньої з маркером гідроксилювання - від'ємним логарифмом тривалості нембуталового сну (рис. 8).

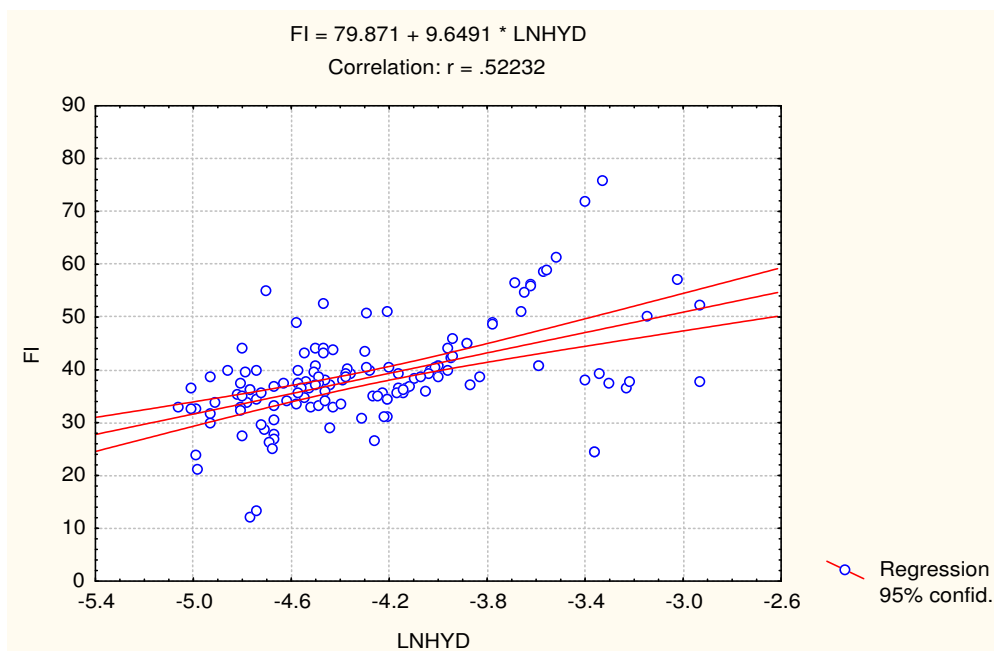
Рис. 8. Залежність між активністю гідроксидування та мінерало-кортикоїдною активністю



Разом з тим, секреція андрогенів (дегідроепіандростерону, андростендіону і тестостерону) кортикоцитами ретикулярної зони пригнічується, судячи за зменшенням екскреції їх метаболітів - 17-кетостероїдів, яка інверсно ( $r=-0,48$ ) корелює з гідроксидуванням. Слід гадати, це зумовлено реципронним зміщенням напрямку використання прегненолону - спільного попередника андрогенів, мінерало- і глюкокортикоїдів - в бік двох останніх. На користь цього припущення свідчить інверсна кореляція між екскрецією 17-КС і мінералокортикоїдною активністю ( $r=-0,49$ ).

Інший аккомпанемент посилення гідроксидування - активація фагоцитозу нейтрофілів (рис 9), є наслідком посилення генерації активних форм кисню як супроводу гідроксидування [21,22].

Рис. 9. Залежність між активністю гідроксидування та активністю фагоцитозу



Ще один супутник активації гідроксидування - зменшення водного діурезу ( $r=-0,28$ ), опосередковане ефектом мінералокортикоїдів ( $r=-0,33$ ).

В цілому активність гідроксидування детермінує виявлені інші фізіологічні ефекти, в тому числі міотропний ( $r=0,20$ ) і плавальний ( $r=-0,19$ ) тести, на 69,0% (рис. 10):  $R=0,831$ ;  $R^2=0,690$ ;  $\chi^2_{(6)}=163$ ;  $p<10^{-4}$ ;  $\Delta Prime=0,31$ .

Інший первинний ефект - активація каналцевої секреції - однаково помірно прямо ( $r=0,35$ ) корелює як із спонтанним, так і з водним діурезом, а також з екскрецією натрію ( $r=0,34$ ) і калію



( $r=0,25$ ), будучи зовсім незалежним від гідроксилювання ( $r=0,05$ ). Можна припустити, що індукція біосинтезу транспортних ферментів епітелію каналців, спричиняючи активацію секреції ксенобіотиків та ендогенних речовин (зокрема уратів), супроводжується активацією виділення води шляхом секреції, як це продемонстрував Grantham J.J. [33]: секреція парааміногіпурової кислоти пов'язана з секрецією каналцевої рідини зі швидкістю 0,1 нл/хв•мм, тобто співрозмірною з добовим діурезом. З врахуванням слабких зв'язків з тестами на висіння ( $r=0,21$ ) і плавання ( $r=-0,15$ ) і скорочення *v. portae* ( $r=0,13$ ), міра детермінації каналцево-секреторним ефектом Нафтусі її інших ефектів складе 38,5% (рис. 10):  $R=0,621$ ;  $R^2=0,385$ ;  $\chi^2_{(7)}=67,3$ ;  $p<10^{-6}$ ;  $\Lambda$  Prime=0,615.

Рис. 10. Канонікальна залежність між активністю гідроксилювання (вісь X) та констеляцією фізіологічних ефектів води Нафтуса (вісь Y)

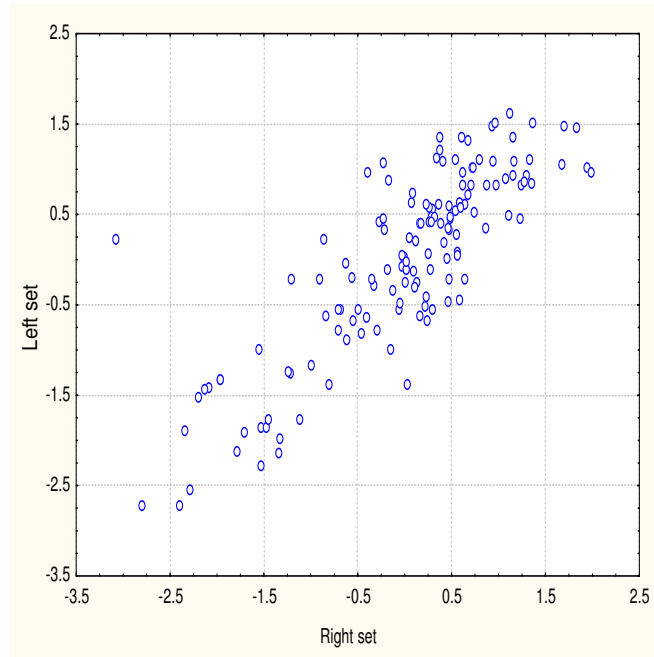
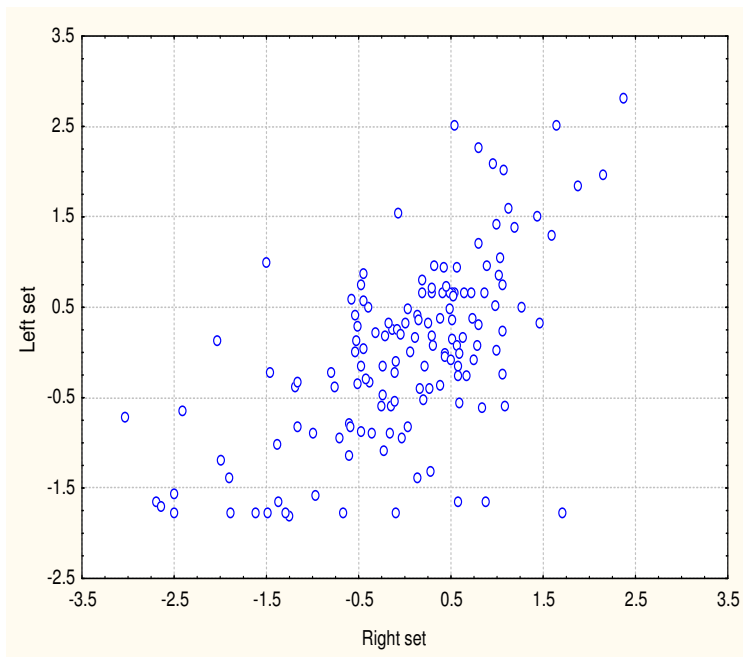
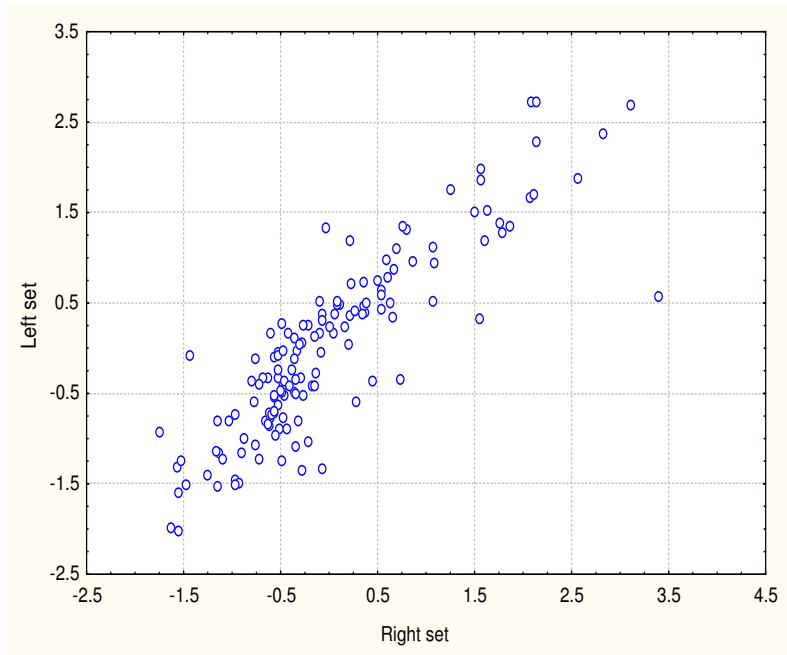


Рис. 11. Канонікальна залежність між каналцевою секрецією (вісь X) та констеляцією фізіологічних ефектів води Нафтуса (вісь Y)



Активация ж обидвох систем елімінації ксенобіотиків детермінує інші фізіологічні ефекти Нафтусі вже на 76,0% (рис. 12):  $R=0,872$ ;  $R^2=0,760$ ;  $\chi^2_{(16)}=265$ ;  $p<10^{-4}$ ;  $\Lambda$  Prime=0,146.

Рис. 12. Канонікальна залежність між антиксенобіотичними (вісь X) та іншими фізіологічними ефектами води Нафтуса (вісь Y)

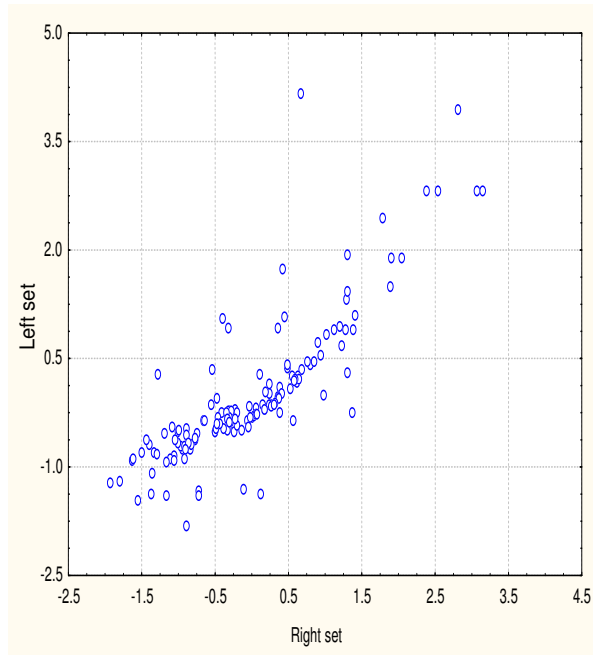


Поряд із ксенобіотичною, має право на існування і кортикостероїдна концепція первинного ефекту води Нафтуса, що базується на її здатності чинити реципрокні модульовальні ефекти на функції кори наднирників. Реалізація цих ефектів, можливо, здійснюється через модуляцію вивільнення АКТГ G-клітинами антрально-дуоденально-єюнальної слизової [7,34] і/або лімфоцитами [28] та, менш ймовірно, аденогіпофізом. Припущення базується на давно відомих фактах впливу Нафтусі на проліферацію G-клітин і гастринемію [12,29], а також на даних про калійуретичну і таку, що активує Na,K-АТФазу гомогенату кори нирки, дії ліофілізованого водного екстракту слизової тонкого кишківника щура [18,31], яка реалізується, за припущенням, альдостероном і/або АКТГ. Припущення базується на даних літератури [6,7] про наявність в перфузаті ізольованого абдомінального комплексу щура альдостерону в кількості, співставимій з такою у крові, та про виділення із шлунково-кишкового тракту в кров АКТГ, одним із джерел якого є G-клітини [34]. Менш ймовірною видається можливість активація вивільнення АКТГ аденогіпофізом через підвищення симпатичного тону, позаяк воно, за іншими даними [37], має місце лише у 1/4 щурів, напоюваних Нафтусею.

Як би там не було, опосередковане АКТГ-ном підвищення мінералокортикоїдної активності наднирників спричинює активацію гідпроксилування ( $r=0,71$ ) і, до певної міри, фагоцитозу ( $r=0,20$ ), гальмування каналцевої секреції ( $r=-0,37$ ), водного ( $r=-0,33$ ) і спонтанного ( $r=-0,21$ ) діурезу. Разом з тим, реципрокне зниження андрогенної функції наднирників спричинює протилежні ефекти на гідроксилювання ( $r=-0,48$ ), фагоцитоз ( $r=-0,33$ ) і водний діурез ( $r=0,37$ ), але не на каналцеву секрецію ( $r=0,14$ ) і спонтанний діурез ( $r=0,01$ ). Можна відзначити дуже слабкі реципрокні зв'язки мінералокортикоїдної і андрогенної функцій кори наднирників із статичною м'язевою витривалістю ( $r=-0,12$  і  $0,18$  відповідно).

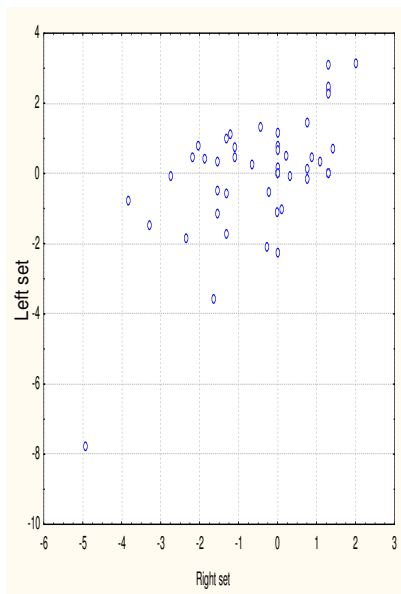
В цілому, детермінація фізіологічних ефектів Нафтусі її ефектами на функції кори наднирників виявляється вельми сильною (рис. 13):  $R=0,830$ ;  $R^2=0,689$ ;  $\chi^2_{(12)}=182$ ;  $p<10^{-6}$ ;  $\Lambda$  Prime=0,27.

Рис. 13. Канонікальна залежність між адренкортикотропними (вісь X) та іншими фізіологічними ефектами води Нафтуся (вісь Y)



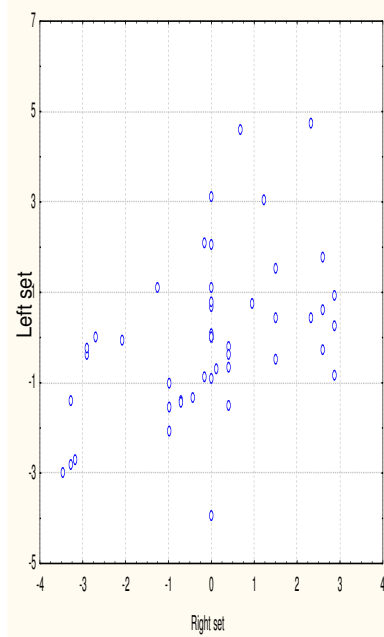
Скринінг кореляційних зв'язків між показниками хімічного складу зразків Нафтусі, з одного боку, і їх фізіологічної активності - з іншого боку, не виявив значущих залежностей, за винятком помірної залежності амплітуди скорочень *v. portae* від *Copg* ( $r=0,47$ ). Проте з врахуванням її слабких зв'язків з амінами ( $r=0,24$ ), окислюваністю ( $r=-0,16$ ) і фенолами ( $r=-0,13$ ) та дуже слабких - із карбоновими кислотами ( $r=0,10$ ) і бітумами ( $r=0,09$ ) канонікальна кореляція виявляється значною (рис. 14), тобто амплітуда скорочень ворітної вени детермінується констеляцією органічних речовин на 28,2%.

Рис. 14. Канонікальні зв'язки між хімічними показниками води Нафтуся (осі X) та показниками її біологічної активності (осі Y): амплітуда скорочень портальної вени (зліва), ентеральна абсорбція води (посередині), холерез (справа)



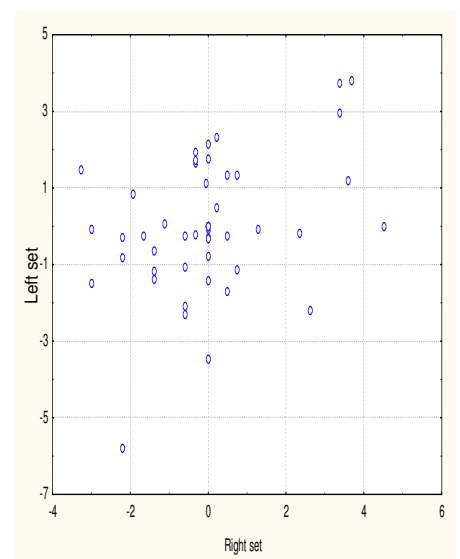
$$\text{Амплітуда} = 0,799 \cdot \text{Copg} + 0,207 \cdot \text{NH}_2 - 0,251 \cdot \text{Ox} - 0,306 \cdot \text{Phen} + 0,033 \cdot \text{COO} + 0,276 \cdot \text{Bit}$$

$$R=0,531; R^2=0,282; \chi^2_{(6)}=46,0; p<10^{-6}$$



$$\text{Абсорбція} = -0,473 \cdot \text{Copg} - 0,765 \cdot \text{Phen} - 0,542 \cdot \text{Bit} + 0,871 \cdot \text{Ox} + 0,494 \cdot \text{NH}_2$$

$$R=0,468; R^2=0,219; \chi^2_{(5)}=34,5; p<10^{-5}$$



$$\text{Холерез} = 0,852 \cdot \text{Bit} + 0,222 \cdot \text{Copg} - 1,011 \cdot \text{Ox} + 0,484 \cdot \text{Phen}$$

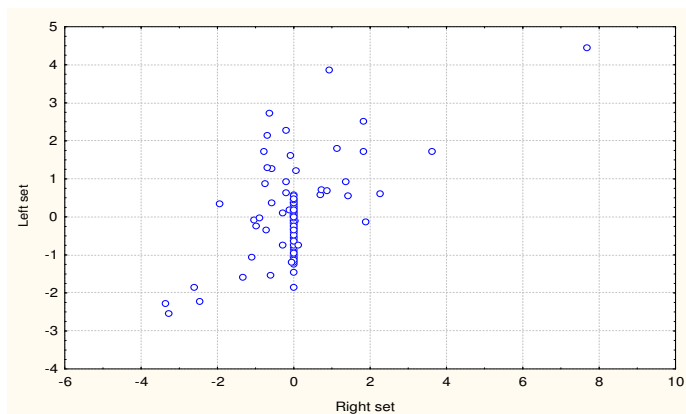
$$R=0,383; R^2=0,146; \chi^2_{(4)}=22,2; p<10^{-3}$$

Децю слабшою, на межі між значною і помірною, виявляється канонікальна залежність від органічної компоненти Нафтусі її здатності гальмувати ентеральну абсорбцію води. При цьому

найбільшою мірою цей ефект пов'язаний з Сорг ( $r=-0,21$ ) і фенолами ( $r=-0,19$ ), меншою - з бітумами ( $r=-0,15$ ), окислюваністю ( $r=0,11$ ) і амінами ( $r=0,08$ ), які в сукупності інверсно детермінують швидкість всмоктування води на 21,9%. Ще слабшою, але все ж статистично значущою, є канонікальна залежність від хімічного складу Нафтусі її холеретичної активності, яка детермінується органічними речовинами на 14,6%.

Зв'язки решти зареєстрованих фізіологічних ефектів зразків Нафтусі з ідентифікованими її органічними речовинами слабкі, проте канонікальна кореляція між хімічним і фізіологічним сетами виявляється вельми значною (рис 15).

Рис. 15. Канонікальний зв'язок між хімічним складом води Нафтуся (вісь X) та її біологічною активністю (вісь Y)



$$R=0,565; R^2=0,319; \chi^2_{(90)}=107,9; p=0,096$$

При цьому факторну структуру хімічного радикалу формують, в порядку спадання, Сорг ( $r=0,91$ ), аміни ( $r=0,40$ ), окислюваність ( $r=-0,30$ ), бітуми ( $r=0,20$ ), карбонові кислоти ( $r=0,18$ ) і феноли ( $r=-0,07$ ), а фізіологічний радикал репрезентують: амплітуда скорочень *v. portae* ( $r=0,91$ ), абсорбція води ( $r=-0,46$ ), холерез ( $r=0,40$ ), секреція ( $r=0,19$ ), гідроксилування ( $r=0,17$ ), тривалість плавання ( $r=-0,16$ ) і утримання ( $r=-0,10$ ) та калійурез ( $r=0,11$ ).

За останніми даними, органічна складова Нафтусі, визначена методом твердофазної екстракції в поєднанні з хромато-мас-спектрометрією [9], представлена такими класами сполук (фракціями): парафінами (29,7-29,9% від загального вмісту 13,8-14,0 мг/л), моноолефінами (12,1-12,5%), дієнами і моноциклоолефінами (6,11-6,09%), алкілбензолами (11,2-11,0%), складними ефірами ароматичних кислот (9,57-9,56%), алкілфенолами (8,30-8,13%), карбоновими кислотами (8,10-8,13%), алкілнафталінами (3,87-3,78%), поліароматичними вуглеводнями (1,93-1,75), а також ще не ідентифікованими речовинами (3,50-3,57%).

Є підстави надіятись, що наступні дослідження з'ясують роль перелічених класів-фракцій Нафтусі у спектрі її фізіологічних і біологічних ефектів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Адаптогени і радіація / Алексєєв О.І., Попович І.Л., Панасюк Є.М. та ін.- К.: Наукова думка, 1996.- 126 с.
2. Берхин Е.Б. Влияние иммуностимуляторов на канальцевую секрецию ксенобиотиков в почке // Бюл.эксп.биол.мед.- 1985.- 100, № 11.- С. 584-586.
3. Берхин Е.Б. Секрeция органических веществ в почке.- Л.:Наука, 1979.- 213 с.
4. Берхин Е.Б. Фармакология почек и ее физиологические основы.- М.: Медицина, 1979.- 336 с.
5. Білас В. Р. Бальнеоактивність органічних речовин води "Нафтуся" та моделювання їх походження: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / 14.01.33 - курортологія і фізіотерапія / Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України.- К., 1998.- 17 с.
6. Булгаков С.А., Рощина Г.М., Бобков А.И. и др. Характеристика гормональных функций пищеварительного аппарата, основанная на сочетании перфузии изолированного алиментарного комплекса и радиоиммунологического определения гормонов // Докл. АН СССР.- 1981.- 259, №6.- С. 1506-1508.
7. Булгаков С.А., Рощина Г.М., Бобков А.И. и др. Изолированный кишечный тракт синтезирует АКТИВ и, возможно, тиреоидные гормоны и энкефалины // Докл. АН СССР.- 1982.- 266, №4.- С. 1017-1019.
8. Горячковский А.М. Клиническая биохимия.- Одесса: Астропринт, 1998.- 608 с.
9. Дацько О.О., Бубняк А.Б., Івасівка С.В. Органічна складова мінеральної води Нафтуся. Розвиток уявлення про її склад та походження // Трускавецький бальнеологічний альманах: Мат. V конф. Асоціації учених, присв. 180-річчю курорту та 60-річчю м Трускавця (Трускавець, 7 вересня 2007 р.).- Трускавець, 2007.- С.259-265.
10. Есипенко Б.Е. Физиологическое действие минеральной воды "Нафтуся".- К.: Наукова думка, 1981.- 216 с.
11. Івасівка С.В., Попович І.Л., Яременко М.С., Ковбаснюк М.Н. Минеральная вода нафтуся как ксенобиотик // Физиол. журн.- 1990.- 36, № 3.- С. 40-45.
12. Івасівка С.В. Біологічно активні речовини води Нафтуся, їх генез та механізми фізіологічної дії.- К.: Наукова думка, 1997.- 110 с.

13. Івасівка С.В. Механізми фізіологічної дії лікувальної води Нафтуса і її окремих компонентів: Автореф. дис. ... докт. мед. наук.- Одеса, 1994.- 47 с.
14. Івасівка С.В., Бубняк А.Б., Ковбаснюк М.М., Попович І.Л. Походження та роль фенолів у водах родовища Нафтусі // Проблеми патології в експерименті та клініці: Наук. роботи Дрогобицького мед. ін-ту.- Т. XV.- Дрогобич, 1994.- С. 6-11.
15. Івасівка С.В., Попович І.Л. Ксенобіотичні ефекти органічних речовин, виділених 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.
16. Івасівка С.В., Попович І.Л., Ахсентійчук Б.І. та ін. Суть лікувально-профілактичної дії води Нафтуса // Укр. бальнеол. журн.- 1998.- 1, №2.- С. 7-20.
17. Івасівка С.В., Попович І.Л., Ахсентійчук Б.І., Білас В.Р. Природа бальнеочинників води Нафтуса і суть її лікувально-профілактичної дії.- Трускавець, 1999.- 125 с.
18. Івасівка С.В., Попович І.Л., Гучко Б.Я. та ін. Припущення про наявність "ентеро-ренальної осі" гуморальної регуляції водо- та солевидільної функції нирок: Мат. XV з'їзду Укр. фізіол. товариства (Донецьк, 12-15 травня 1998 р.) // Фізіол. журн.- 1998.- 44, № 3.- С. 330-331.
19. Івасівка С.В., Попович І.Л., Ковальчук Г.Я. та ін. Взаємозв'язки між окремими проявами бальнеоактивності води Нафтуса у шурів // Укр. бальнеол. журн.- 1998.- 1, № 4.- С. 9-15.
20. Левкут Л.Г., Алексеев О.І., Попович І.Л. Стреслімітуюча дія деяких ксенобіотиків та адаптогенів // Проблеми патології в експерименті та клініці: Наук. роботи Дрогобицького мед. ін-ту.- Т. XV.- Дрогобич, 1994.- С. 23-25.
21. Ляхович В.В., Цырлов І.Б. Индукция ферментов метаболизма ксенобиотиков. - Новосибирск: Наука, 1981. - 242 с.
22. Ляхович В.В., Цырлов І.Б. Структурные аспекты биохимии монооксидаз.- Новосибирск: Наука, 1978. - 238 с.
23. Попович І.Л., Івасівка С.В., Ахсентійчук Б.І., Ковбаснюк М.Н. Активация процессов выделения лечебными водами типа нафтуса как проявление защитной реакции организма на ксенобиотики // Патофизиология органов и систем. Типовые патологические процессы (экспериментальные и клинические аспекты): Тез. докл. I Российского Конгресса по патофизиологии (Москва, 17-19 октября 1996 г.).- М.: РГМУ, 1996.- С. 129.
24. Попович І.Л., Івасівка 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.
25. Попович І.Л., Івасівка С.В., Ахсентійчук Б.І. та ін. Активация органічними речовинами лікувальних вод типу "Нафтуса" систем захисту організму від чужерідних агентів // Мед. реаб., курортол., фізіотер.- 1996.- № 3 (7).- С. 30-36.
26. Попович І.С., Івасівка С.В., Сов'як О.С. Спільний механізм стимулюючого впливу біоактивної води "Нафтуса" на каналцеву секрецію та макрофагально-лімфоцитарну систему: Актуальні проблеми застосування мінеральних вод в медичній практиці: Мат. наук.-практ. конф. з міжнар. уч. (Трускавець-Моршин, 23-25 жовтня 2001р.) // Мед. реабіл., курортол., фізіотер.- 2001.- Т. I.- № 3 (дод.).- С. 111-112.
27. Резников А.Г. Методы определения гормонов: Справочное пособие.- К.: Наукова думка, 1980. - 400 с.
28. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы.- М.: ВИНТИ РАН, 2-е изд., перераб., дополн., 2005.- 428 с.
29. Яременко М.С., Івасівка С.В., Попович І.Л. и др. Физиологические основы лечебного действия воды Нафтуса.- К.: Наукова думка, 1989.- 144 с.
30. Яременко М.С., Бичкова Н.Г., Скитяк С.А., Лахін П.В. Тест активного Е-розеткоутворення - ефективний спосіб оцінки біологічної активності лікувальної води Нафтуса // Нетрадиційні методи діагностики і лікування в курортній практиці.- Мат. Укр. наук.-практ. конф. з міжнар. уч. (Київ, 9-11 жовтня 1997 р.).- Ч. 2.- К., 1997.- С. 154-158.
31. Яременко М.С., Попович І.Л., Харламова О.М. Вплив ліофілізованого екстракту слизової оболонки проксимального відділу тонкої кишки на водо- та солевидільну функції нирок у шурів // Фізіол. журн.- 1995.- 41, № 1-2.- С. 41-46.
32. Aldenderfer M.S., Blashfield R.K. Cluster analysis (Second printing, 1985) // Факторный, дискриминантный и кластерный анализ: Пер. с англ./ Под ред. И.С. Енюкова.- М.: Финансы и статистика, 1989.- С. 139-214.
33. Grantham J.J. Fluid secretion in the nephron: relation to renal failure // Physiol. Rev.- 1976.- 56, №1.- P. 248-258.
34. Grube D., Forsman W. Morphology and function of the enteroendocrine cells // Horm. Metab. Res.- 1979.- 11, № 9.- P. 589-606.
35. 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.
36. 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.
37. Kozuyavkina O.V., Barylyak L.G. Ambivalent vegetotropic effects of bioactive water Naftussya and opportunity of their forecasting at rats // Медична гідрологія та реабілітація.- 2008.- 6, №3.- С. 123-127

**I.L. POPOVYCH, S.V. IVASSIVKA**

## **ROLE OF ORGANIC SUBSTANCES OF WATER NAFTUSSYA IN HER PHYSIOLOGICAL ACTIVITY**

In experiments on rats, and also ex vivo, using water Naftussya from various chinks and in the different periods of her monitoring, and also allocated from Naftussya her hydrophobic and hydrophyle organic substances, is revealed 5 differing among themselves clusters of physiological effects caused by quantitative and qualitative distinctions organic components Naftussya.

Відділ експериментальної бальнеології Інституту фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України, Трускавець

Дата поступлення: 21. 04. 2009 р.