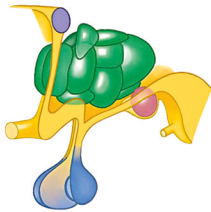


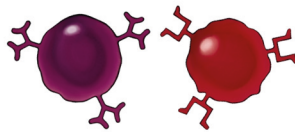
Бомбушкар І.С.

ДИСЕРТАЦІЯ МАГА ІНГВАРА НА ЗДОБУТТЯ ВЧЕНОГО СТУПЕНЯ КАНДИДАТА МЕДИЧНИХ НАУК

РОЛЬ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ У РЕГУЛЯЦІЇ НЕЙРО-ЕНДОКРИННО-ІМУННОГО КОМПЛЕКСУ



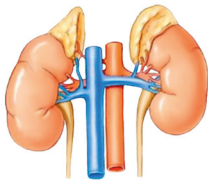
Гіпоталамус



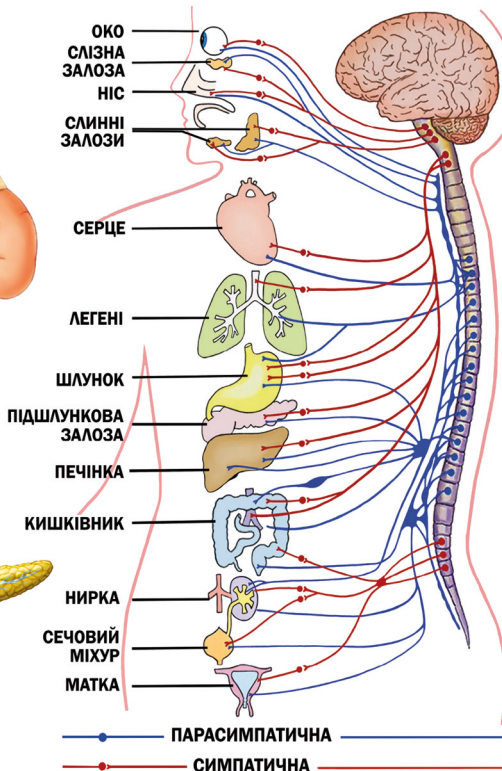
T і В Лімфоцити



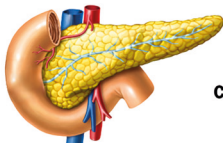
Гіпофіз



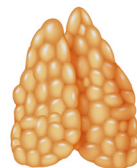
Надирники



Щитовидна
залоза



Підшлункова



Тимус

Бомбушкар І.С.

**ДИСЕРТАЦІЯ МАГА ІНГВАРА
НА ЗДОБУТТЯ ВЧЕНОГО СТУПЕНЯ
КАНДИДАТА МЕДИЧНИХ НАУК**

**«РОЛЬ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ У РЕГУЛЯЦІЇ
НЕЙРО-ЕНДОКРИННО-ІМУННОГО КОМПЛЕКСУ**

Київ 2024

УДК 612.461.25(043.3)

Б80

**Дисертація Мага Інгвара. На здобуття вченого ступеня кандидата
Б80 медичних наук. «Роль сечової кислоти у регуляції нейро-ендокрин-
но-імунного комплексу : / Київ: ФОП Зеленський В.Л., 2024 р., 420 ст., іл.**

ISBN 978-617-7557-42-4

У цієї книги надважка доля, тому що метою її написання є героїчне бажання автора привернути увагу всього людства до верхівки пізнання, а саме його наукової та позанаукової форми. Межа між науковим та позанауковим пізнанням надтонка, і в наш складний час майже відсутня для всіх тих, хто не розуміє та не виділяє для себе в інформаційному просторі двох надважливих та доленосних понять про Особистість і Свідомість.

Саме знаходження, розуміння та вивчення своєї власної особистості і свідомості є надійним захистом від будь якої маніпуляції та пропаганди, якою сьогодні інфіковане все наше життя. Поза сумнівом, що до власної особистості та свідомості неможливо доторкнутися загальновідомими науковими методами дослідження, бо з суто наукової точки зору, особистість і свідомість для детального наукового вивчення неможливо захопити та зафіксувати.

Вирішити цю дійсно надпотужну суспільну проблему можна тільки за допомогою соціального пізнання, яке є різновидом наукового пізнання, та за рахунок позанаукового пізнання, яке взагалі стоїть окремо і не визнається науковою спільнотою. Але не визнавати не дорівнює забороняти і в цьому сенсі на перший план мають виходити чіткі та зрозумілі загально прийняті і описані в Передмові критерії науковості, причому як для суто наукової та соціальної форми пізнання, так і для позанаукової.

© І. Бомбушкар, 2024

© ФОП Зеленський В.Л., макет, 2024

ISBN978-617-7557-42-4

*Мікрокосм – є відображенням макрокосму,
а устрій і закони Всесвіту
відображені в устрої людини.
Вивчи людину і Ти досягнеш Всесвіт.*

І. Бомбушкар

ЗМІСТ

ЧАСТИНА 1.

ВСЕ ПРО ФАХОВУ НАУКОВУ ДІЯЛЬНІСТЬ

МАГА ІНГВАРА ЯК ВЧЕНОГО5

Присвячення6

Передмова. Надважливе вступне слово автора9

Глава 1. Кому і навіщо потрібна ця книга?17

Глава 2. Оригінальний текст кандидатської дисертації28

Глава 3. Витяг з протоколу №7 апробаційного захисту дисертації322

Глава 4. Зауваження Вченої ради

Одеського Медичного Університету та відповіді на них334

Глава 5. Загальний перелік наукових праць

Бомбушкара І.С. за 1996-2024 роки344

Післямова. Надважливе заключне слово автора358

ЧАСТИНА 2.

ВСЕ ПРО ДІЯЛЬНІСТЬ ІНГВАРА ЯК МАГА361

Глава 1. Про мага Інгвара як автора362

Глава 2. Про всі наявні публікації мага Інгвара, що відображають становлення його особистості365

Глава 3. Про навчання магії в Інгвара368

3.1. Гіпноз369

3.2. Сакральна психологія371

3.3. Введення в парапсихологію («Брами тонкого світу»)377

3.4. Каббала380

Глава 4. Про лікарську діяльність мага Інгвара381

Глава 5. Про трилогію «Нектар Божественної Мудрості»389

Глава 6. Характерна риса сьогодення Інгвара397

Глава 7. Опис авторського методу психотерапії мага Інгвара407

Глава 8. Візитна картка мага Інгвара409

ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ415

ЧАСТИНА 1

ВСЕ ПРО ФАХОВУ НАУКОВУ
ДІЯЛЬНІСТЬ МАГА ІНГВАРА
ЯК ВЧЕНОГО

ПРИСВЯЧЕННЯ

Цю надпотужну монографію, яка по суті є моєю офіційною довгоочікуваною кандидатською дисертацією, я присвячую своєму татові – **Бомбушкар Стефану Августиновичу**, а в його особі – всім Бомбушкарям Закарпаття, а в особі всіх Бомбушкарів Закарпаття я бачу всіх громадян моєї рідної країни.

Про що саме моя кандидатська дисертація і чи може вона бути, насправді, корисною моїй рідній Державі і кожному її громадянину?

Безумовно, так! Бо ця наукова праця в тому числі пов'язана з, дійсно, чарівною природною біоактивною водою «Нафтуса», яка з давніх давен на рідній мені Карпатщині (бо наш рід Бомбушкарів йде саме із Закарпаття – Свалява, Стройне) успішно використовується для лікування та профілактики самого різноманітного кола захворювань.

Так, я не можу не погодитись з тими, хто завжди підкреслює характерний відштовхуючий запах «Нафтусі». Дійсно, це запах, вибачте, справжніх «тухлих яєць», але саме завдяки цьому запаху ми і розпізнаємо справжню, природну, надкорисну силу «Нафтусі».

Цей специфічний запах з'являється завдяки нафтоподібним речовинам «Нафтусі», які ще в ґрунті розчиняються у воді та стають поживою для вуглеводноокислюючих, тіоновокислих, та сульфатредуючих мікроорганізмів. Саме сульфатредуючі мікроби в якості джерела кисню використовують сульфат, перетворюючи його у сірководень, який і дає цей особливий запах.

Звичайно, я дуже хочу щиро подякувати за постійну наукову допомогу і нескінченну підтримку в цій моїй дисертації вельмишановним та загальновідомим у світі української та міжнародної медичної науки – д.м.н., професору Гоженко Анатолію Івановичу, місто Одеса (мій науковий керівник), та к.м.н., старшому науковому співробітнику Поповичу Ігорю Львовичу, місто Трускавець (мій науковий консультант).

То як же діє Нафтуса і саме за рахунок чого? Вельмишановний пан Попович І.Л. у своїй монографії «Жива вода Нафтуса», Трускавець, 2018, дає на це питання вичерпну відповідь, а саме:

«Попадаючи в шлунок, Нафтуса, завдяки наявності в її складі різноманітних органічних речовин (в тому числі і нафтоподібних), под-

разнює хеморецептори слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, а також ТЛ-рецептори макрофагів лімфоїдної тканини цієї слизової. Проте головним подразником ТЛ-рецепторів макрофагів виступають мікроби Нафтусі, причому саме живі, меншою мірою їх уламки.

Органічні речовини Нафтусі, як вилучені безпосередньо з підземної водоносної породи, так і нароблені споживаючими їх специфічними мікробами, при попаданні в організм людини сприймаються ним як загроза можливого хімічного отруєння. Отриманий сигнал тривоги підтверджений, як мінімум, впродовж 2 наступних діб, запускає системи захисту від можливого отруєння, які скеровані на прискорення як розщеплення отрут клітинами печінки, так і на виведення їх з сечею клітинами каналців нирок. Ці обидві захисні системи за своїм характером – багатоцільового використання, бо разом з нафтоподібними речовинами прискореному перетворенню або виведенню підлягають і власні (ендогенні) речовини. Передусім, це холестерин, який перетворюється у жовчні кислоти, що в кінцевому підсумку призводить до збільшення утворення жовчі (знаменитого жовчогінного ефекту Нафтусі), та гормони кори наднирників (відповідальні за гальмування запалення і пристосування до несприятливих умов довкілля, тобто адаптацію). Заодно знижується і рівень холестерину в крові, що вельми корисно стосовно профілактики та комплексного лікування атеросклерозу і гіпертонії.

Одночасно в нирках прискорюється виведення сечової кислоти – причини подагри і джерела утворення одного з видів ниркових каменів (уратних), а також певною мірою утворення сечі.

Проте ні жовчогінна, ні сечогінна дія Нафтусі не є суттю її цілющої дії на організм. Вони лише супутники її головного ефекту скерованого на клітини імунної системи. Суть цілющого ефекту Нафтусі полягає у активації протизапальних систем (холінергічної, адренергічної і глюкокортикоїдної) та у нормалізації вегетативної регуляції імунної, травної та інших систем організму.

Позаяк в клітинах, які «пожирають» хвороботворні мікроорганізми (маються на увазі фагоцити), котрі виробляють протимікробні речовини (маються на увазі В-лімфоцити), а також в тих, які регулюють роботу перших двох (Т-лімфоцитах-хелперах і супресорах) присутні

ті ж ферменти, що і в клітинах печінки і нирок, які позбавляють організм від нафтоподібних речовин, а також холіно- і адренорецептори, виходить, що імунні клітини теж є об'єктом впливу органічних речовин і вегетативної нервової системи. Проте цей вплив має не стільки активуючий, скільки регулюючий, нормалізуючий характер, і це дуже важливо, адже надмірна активація імунітету така ж шкідлива, як і його пригнічення. В кінцевому підсумку настає нормалізація порушень імунітету (імунодисфункції), що сприяє повному чи частковому припиненню запального інфекційного процесу в будь-якій системі. Саме тому Нафтуса здатна лікувати пієлонефрит, цистит, простатит, холецистит, коліт, гастрит тощо.

Але найвагоміший внесок у нормалізацію імунної системи вносять мікроорганізми Нафтусі. Вони, окрім того, що виробляють біоактивні речовини – пробіотики, які впливають на імунні клітини, діють і як своєрідна жива вакцина.

Як показали дослідження В.Р. Білас – провідного спеціаліста України по мікрофлорі мінеральних вод, Нафтуса, позбавлена мікробів шляхом пропускання її через тонко пористий фільтр, і Нафтуса, котра містить мікроби, але убиті ультрафіолетовим опроміненням, суттєво відрізняється від Нафтусі природньої, котра містить живі мікроби. Воістину, Нафтуса, в прямому сенсі – «жива вода».

І на останок, шановні, хочу надати відповідь на 2 важливих питання: для чого, та чим саме ця моя дисертаційна монографія може бути корисною кожній людині?

1. Для того, щоб привернути увагу суспільства до, насправді, чарівної та живої Нафтусі.

2. А користь для кожної людини полягає в тому, що Нафтуса, дійсно, здатна допомогти зберегти власне здоров'я кожній людині без вкладання великої кількості грошей, бо внутрішній прийом Нафтусі, в наш важкий економічний вік, все ж таки, як і раніше все ще відбувається безкоштовно.

*Ігор Бомбушкар,
Трускавець, березень, 2024 рік.*

ПЕРЕДМОВА НАДВАЖЛИВЕ ВСТУПНЕ СЛОВО АВТОРА

Ім'я *мага Інгвара* (за паспортом – *Бомбушкар Ігор Стефанович*), який офіційно видав 87 книг з магії і встиг 2 роки пожити в США (з 7 листопада 2015 по лютий 2017) в наш час в окультному середовищі стало номінальним, але мало хто знає, що маг Інгвар розпочинав свою діяльність, як вчений у галузі хірургії, у далекому 2002 році...

Свою вистраждану кандидатську дисертацію з хірургії я мав захистити ще в 2004 році, коли успішно працював на посаді асистента на кафедрі «оперативної хірургії з топографічною анатомією» Донецького Державного медичного університету імені М. Горького (з 1 вересня 2002 по 25 травня 2004).

Але обставини склалися так, що 25 травня 2004 року, я, будучи відомим і визнаним українським вченим (у 2001 році за значні успіхи в науковій діяльності отримав лауреата премії Академії Медичних Наук України за підписом академіка Возіанова), змушений був буквально тікати з коханого мною тоді Донецька, оскільки моя заслужена популярність, що стрімко набирала обертів у наукових колах, стала бити всі мислимі та немислимі рекорди і просто зашкалювати (за 2003 рік я взяв перше місце з науки серед усього професорсько-викладацького складу мого ВНЗ з показником у 2937 наукових балів, а на другому місці, з величезним відривом була нікому не відома тоді Єрмолаєва М. В. з показником у 2301 бал, яка через непорозуміння у 2023 році стала в.о. ректора переселеного Донецького національного медичного університету. Саме через призначення цієї громадянки в.о. ректором, я, після 7 місяців роботи на посаді асистента кафедри «Психіатрії, психотерапії, наркології та медичної психології» вдруге пішов з викладання в медичному університеті), що викликало заздрість та озлоблення багатьох, які не змогли пробачити мені такого приголомшливого наукового успіху.

Нагадаю, що я, тоді наївний та юний вчений, працював одночасно над кандидатською (присвяченою питанням профілактики спайкового

процесу органів черевної порожнини) та докторською дисертаціями. Моя докторська була присвячена принципово новій формі медичного навчання – теленавчання (дистанційного навчання), де роль викладача буде мінімальною, а у студента з'явиться набагато більше свободи та незалежності від незацікавленого у передачі своїх знань та умінь викладача. Під цю докторську дисертацію мною було створено 14 унікальних навчальних фільмів з хірургії (звичайно, на всі 14 фільмів у Державному департаменті інтелектуальної власності при Міністерстві освіти та науки було отримано 14 авторських свідоцтв):

1. Кесарів розтин (є у вільному доступі на моєму ютуб каналі). Авторське свідоцтво № 8377 від 22.09.03.
2. Піхвова ампутація матки (є у вільному доступі на моєму ютуб каналі). Авторське свідоцтво № 8292 від 10.09.03.
3. Надпівхвова ампутація матки (є у вільному доступі на моєму ютуб каналі). Авторське свідоцтво № 8293 від 10.09.03.
4. Реплантація нижньої третини гомілки (є у вільному доступі на моєму ютуб каналі). Авторське свідоцтво № 8375 від 22.09.03.
5. Апендектомія (є у вільному доступі на моєму ютуб каналі). Авторське свідоцтво № 8372 від 22.09.03.
6. Фундоплікація за Ніссеном. Авторське свідоцтво № 8370 від 22.09.03.
7. Лапароскопічна холецистектомія (є у вільному доступі на моєму ютуб каналі). Авторське свідоцтво № 8374 від 22.09.03.
8. Тотальна лапароскопічна герніопластика (є у вільному доступі на моєму ютуб каналі). Авторське свідоцтво № 8373 від 22.09.03.
9. Поршнева стапедопластика. Учбовий відеофільм «Поршнева стапедопластика». Авторське свідоцтво №9323 від 05.02.04.
10. Методи ендоскопічного гемостазу. Учбовий відеофільм «Методи ендоскопічного гемостазу». Авторське свідоцтво №8376 від 22.09.03.
11. Оперативне лікування місцеворозташованих невриною 8 пари черепно-мозкових нервів (є у вільному доступі на моєму ютуб каналі). Авторське свідоцтво № 8368 від 22.09.03.
12. Оперативне лікування парасагітальних менінгіом (є у вільному доступі на моєму ютуб каналі). Авторське свідоцтво № 8369 від 22.09.03.

13. Хірургічне лікування хвороби Пейроні (є у вільному доступі на моєму ютуб каналі). Авторське свідоцтво №8371 від 22.09.03.

14. Учбовий відеофільм «Лапароскопічна міомектомія» Авторське свідоцтво №8480 від 30.09.2003.

У 2001-2003 роках створити подібне і запустити його в навчальний процес було практично нереально і неможливо, але я зробив це всупереч усім, проте верхівка медичної громадськості не оцінила цієї моєї альтруїстичної інновації і не тільки не прийняла її, а й відкинула через непотрібність. І лише через 18 років, коли планету Земля в 2019 році відвідав його величність коронавірус, про дистанційне навчання стали не тільки повально говорити всі і скрізь, а й впроваджувати подібну поспіхом упорядковану форму навчання в освітній процес.

Важливо наголосити, що з моменту мого відходу від викладання хірургії у травні 2004 року до повернення до викладання у 2022 році в той же, тільки переселений з Донецька до Кропивницького, медичний університет, у світі відбулися глобальні зміни, які кардинально відбилися на всьому суспільстві. Що це за зміни?

По-перше, це стрімке та повсюдне поширення інтернету та мобільного зв'язку (нагадаю, що появі та масовому поширенню мобільного зв'язку в Україні в 1994-1999 роках передували портативні пейджери 1995-1998 і це безперечно був прорив).

По-друге – це поява, починаючи з 2007 року соціальних мереж (однокласники 2004, вконтакті 2007, фейсбук 2005, твітер 2006, інстаграм 2010) і ютуба (2012).

По-третє, це поява на тлі мобільного зв'язку та соціальних мереж месенджерів (2012): вайбер, вотсап і телеграм, безперечним лідером яких став телеграм, оскільки він зміг дати унікальну можливість кожному користувачеві створювати свій власний телеграм канал.

Як саме ці глобальні зміни відбилися на всьому суспільстві? Якщо комусь здається, що ці зміни зробили людину розумнішою і мудрішою, то це далеко не так, оскільки сталося якраз протилежне і люди за рахунок розсіювання в соцмережах та ютубі своєї уваги, практично повністю втратили здатність концентруватися на важливому, корисному, реальному, та такому, що дійсно потрібне.

Так, хитрі розробники соцмереж та месенджерів, захопили увагу своїх користувачів та планомірно поетапно стали прищеплювати їм віртуальні цінності, товари та послуги, при цьому тотально приголомшуючи неготове до різких змін суспільство. Закономірним наслідком чого стала втрата справжньої **експертності та професійної компетентності** планетарного масштабу, адже сьогодні будь-який дурень може у віртуальному просторі видавати себе за професіонала і наївні люди здебільшого вірять йому, абсолютно не відчуючи тотального обману. Обдурені люди втрачають віру в себе і стають на шлях неврозу, а деякі добровільно йдуть з життя, не бажаючи потурати, або протистояти цій поширеній солодкій брехні, яка зовні нагадує правду. Настала **епоха постправди**, де реальність підмінили віртуальністю, а правду – завуальованим та барвистим обманом. Головною життєвою навичкою, що забезпечує успіх і матеріальний достаток стало вміння красиво, емоційно і багато говорити, і ці балакуни стали збиратися в спеціальних телевізійних балаківнях і професійно обдурювати своє власне населення.

Вперше в історії такі балакуни з'явилися в античній Греції (6-5 століття до нашої ери) і їх тоді офіційно називали софістами або базіками. Сьогодні ми називаємо їх професійними менеджерами з реклами та окоманіювачами, які в обов'язковому порядку повинні пройти курси з так званого нейролінгвістичного програмування (НЛП), на яких навчають як правильно брехати і при цьому не бути викритим у власній брехні. Ці хитрі НЛПісти взагалі викреслили слово «обман» зі свого лексикону, замінивши його фразою «створення альтернативної реальності» і тепер, коли такий НЛПіст, софіст, забовтувач, окоманіювач, менеджер з реклами і так далі в засобах масової інформації (ЗМІ) займається відвертим і лицемірним обманом, це вже не вважається обманом – адже це він створює альтернативну реальність, він актор і навіть «творець».

Обманювати, вибачте, – створювати альтернативну реальність, – стало вигідно і модно, у результаті по всьому світу почали з'являтися інститути НЛП, у яких за великі гроші всіх бажаючих дуже швидко та якісно навчають мистецтву професійного обману та забовтування співрозмовника.

Вступати в якусь дискусію з базіками, непідготовленим і чесним людям стало не тільки марно, але навіть і небезпечно, оскільки ці балакуни, що розплодилися всюди, подібно до навали сарани, навчилися все знищувати, переінакшувати, перекручувати і знецінювати. Саме тому цією своєю монографією я й хочу звернути пильну увагу шукаючих і допитливих умів на Обладунки Бога, або НАУКОВЕ ПІЗНАННЯ, в основі якого лежать справжні критерії науковості, як єдиний захисний і рятівний механізм від будь-яких спроб маніпуляції вашою свідомістю.

Для того, щоб ефективно обдурювати людей цим балакунам ЗАВЖДИ в розмові необхідно уникати наукового пізнання і перемикатися на міфологічне, філософське, релігійне чи політичне пізнання, оскільки вони, на відміну від наукового пізнання, не мають жорстких критеріїв науковості.

Саме тому, тут і зараз я просто зобов'язаний проголосити ці добре відомі будь-якому справжньому вченому *8 критеріїв науковості*, про які в наш час необхідно знати і пам'ятати абсолютно всім:

1. Виявлення об'єктивних законів дійсності – це основне завдання наукового пізнання. Поняття науковості передбачає відкриття законів (природних і біологічних, соціальних, законів самого пізнання та мислення), поглиблення в сутність явищ, що вивчаються.

2. Характерною рисою наукового пізнання є об'єктивність, тобто усунення властивих предмету дослідження суб'єктивних моментів. Проактивність і мотивованість дослідника – головна умова та передумова наукового пізнання (на фоні критичного та самокритичного ставлення до дійсності).

3. Наука завжди орієнтована те що, щоб бути втіленою у практику, тобто бути керівництвом до дії.

4. Наукове знання в ідеалі має вбирати в себе повсякденне (життєве) знання. Наука, освіта та життя повинні постійно контактувати один з одним та взаємодоповнювати один одного.

5. Процес безперервного самооновлення наукою свого концептуального арсеналу позначається у методології терміном «прогресизм» (нетривіальність) та вважається важливим показником науковості.

6. У науковому пізнанні для об'єктивності завжди використову-

ються прилади: наукове обладнання, методи формальної логіки, діалектики, статистики.

7. Для наукового пізнання характерна суворода доказовість, обґрунтованість результатів, достовірність висновків, логіко-методологічна підготовка дослідника, філософська культура, постійне вдосконалення свого мислення.

8. Для науки характерна методологічна рефлексія, тобто усвідомлення самих дослідницьких процедур з вивченням використаних при цьому методів, засобів і прийомів, за допомогою яких пізнаються дані об'єкти.

Крім 8 вищеописаних критеріїв науковості виділяють ще 7 рівнів критеріїв науковості:

1. Внутрішня системність знання.
2. Формальна несуперечність знання.
3. Досвідчена перевіряємість знання.
4. Відтворюваність в експерименті.
5. Відкритість для критики.
6. Свобода від упередженості.
7. Суворість та послідовність.

Одним із видів наукового пізнання є соціальне (гуманітарне) пізнання, предметом якого є суспільство в цілому, або окремі його сторони. Неприпустимо, як зведення соціального до природного (біологічного), так протиставлення природного та соціального.

Зазначимо 11 характерних рис соціального пізнання:

1. Предмет соціального пізнання – світ людини, який завжди суб'єктивний.
2. Орієнтація на динамічний розвиток суспільних явищ – історизм.
3. Виняткова увага приділяється одиничному, індивідуальному, але на основі конкретно-загального.
4. Соціальне пізнання завжди є ціннісно-смісловне освоєння та відтворення людського буття. Макс Вебер вважав найважливішим завданням гуманітарних наук встановити чи є в цьому світі сенс і чи

взагалі є сенс існувати в цьому світі? І ось саме тут, щоб не заплутатися і не збитися, на допомогу повинні приходити філософія та релігія, але не природознавство, яке таких питань про сенс взагалі не ставить.

5. Соціальне пізнання нерозривно і завжди пов'язано з моральними установками і переконаннями людини, її життєвими принципами і мотивами. І це завжди неминуче позначається на змісті отриманих соціальних знань.

6. Процедура розуміння є залучення до сенсів людської діяльності.

7. Соціальна реальність постає у текстах та археологічних джерелах (історико-археологічні факти).

8. Орієнтація на якісне забарвлення подій, тому питома вага кількісних методів тут набагато менша.

9. У соціальному пізнанні не користуються мікроскопами та хімічними реактивами, тут взагалі немає наукового обладнання.

У соціальному пізнанні велика роль ясного і чистого мислення, причому, якщо у природознавстві переважною формою розуміння об'єкта є монолог, бо природа мовчить, то в соціальному пізнанні – діалог (особистостей, текстів, культур).

10. Тільки глибоке знання філософії дозволяє досягнути складний і завжди суперечливий характер соціальних явищ.

11. Філософія, як і релігія, є представником позанаукового знання, яке включає також ще міфологію, астрологію, магію, чаклунство, оскільки одна лише чиста наука не може дати єдино можливий спосіб вирішення проблем. Пізнання, у сенсі цього терміну, не може бути обмежено лише сферою науки, оскільки воно є й далеко за її межами.

Саме соціальне, а не наукове пізнання в 99 % випадків є платформою, яку найзручніше і найпростіше використовувати для маніпуляцій людською свідомістю, тому якщо Ви і вирішили піти на публічне обговорення або вирішення якогось важливого питання, завжди необхідно пам'ятати і утримувати у своїй свідомості найважливіші моменти:

1. Що саме Ви обговорюєте (це вихід на чіткий і ясний предмет розмови. Вихід на ясний і зрозумілий предмет розмови завжди необхідний для того, щоб дати визначення предмету бесіди. Якщо чіткого

визначення предмету розмови немає, відкривається безмежне поле для маніпуляції, пропаганди та обману співрозмовника)?

2. З ким Ви це обговорюєте?

3. З якого саме боку йде обговорення? З наукової точки зору, із соціальної, міфологічної, філософської, релігійної, політичної, адже кінцева точка зору залежно від вибору сторони завжди відрізнятиметься.

4. У зв'язку із чим Ви це обговорюєте? Тут головним є прихований мотив, а саме заради чого було затіяно подібне обговорення – обдурити публіку, справити незабутнє враження на натовп, нав'язати свою думку натовпу, заробити на довірливих слухачах, дати реальні знання для встановлення та проголошення істини?

І останнє, цю мою кандидатську дисертацію я офіційно запланував у 2015 році, у моїй улюбленій Одесі. І лише у грудні 2023 року мені вдалося повністю її завершити. У вересні 2022 року в Одеському медичному університеті досить успішно я склав необхідний кандидатський мінімум (три іспити: патологічна фізіологія, філософія та англійська мова). Як це не дивно, але саме на 2022 та 2023 рік лягло основне навантаження у роботі над закінченням цієї дисертації, що ще раз підтверджує слова відомого філософа про те, що час найгірший для життя є найкращим для творчості. Всі до єдиного українці добре знають, що 2022 та 2023 рр. через російське вторгнення стали для нашої країни найважчими, найнебезпечнішими та найжахливішими за всю історію незалежності України.

*Ігор Бомбушкар,
квітень, 2024 рік.*

ГЛАВА 1

КОМУ І НАВІЩО ПРИЗНАЧЕНА ЦЯ КНИГА?

У передмові до цієї книги я вже підкреслив, що пізнання не може бути обмежене лише вузькою сферою науки, оскільки пізнання існує і далеко за межами науки. Філософія, як і релігія (на відміну від соціології), є представниками позанаукового знання, яке включає також ще міфологію, астрологію, магію, чаклунство, оскільки загальновідомо, що сама по собі одна лише чиста наука не може дати єдино можливий спосіб вирішення якоїсь конкретної проблеми.

Чому? Тому що між наукою, освітою і нашим справжнім життям завжди існує часовий інтервал або величезна прірва в 10-20 років, тобто освіта відстає від науки в середньому на 10 років, таке ж 10-річне відставання можна ясно бачити між освітою і життям. Загалом тимчасова прірва між наукою і нашим поточним життям становить 20 років, отже, наше життя завжди в середньому на 20 років відстає від досягнень сучасної науки.

Що це означає і чому про це потрібно пам'ятати? Це означає, що справжні вчені, як основні представники і двигуни науки практично завжди знаходяться осторонь життя, їх побут і умови життя до жаху скромні і невибагливі, але найголовніше і страшне, вчені, як правило, тотально залежать від фінансування і якщо фінансування роботи вченого забезпечує якась приватна особа, то такий вчений у 100 % випадків робитиме наукові відкриття виключно і лише на користь цієї приватної особи. Так, світ сучасної науки та його жебраків і не самостійних у своїх дослідженнях вчених у світлі цього, до болю банальний та очевидний. Ми всі добре знаємо, що в ідеалі наука повинна служити людству, ушляхетнювати суспільство і просувати його вперед! Але, на жаль, сьогодні офіційна наука впевнено перетворюється на фарс, і я не виключаю того, що багато державних наукових організацій на кшталт Академії Медичних Наук найближчим часом просто припинять своє існування через непотрібність. У зв'язку з цим я бачу

лише один єдиний вихід – самому і за свої власні гроші самостійно фінансувати ті наукові проекти, за якими є майбутнє, що я і зробив у 2011 році, коли вирішив профінансувати групу з трьох учених, очолювану кандидатом біологічних наук – Сергієм Гонсалесом, яка під моїм керівництвом проводила серйозні наукові дослідження в галузі академічної парапсихології і навіть виступила з доповіддю у 2014 та 2015 році на міжнародному з'їзді парапсихологів у США (2014) та у Лондоні (2015). Більше того, за підсумками роботи цієї групи було підготовлено та видано підручник з Академічної парапсихології [1,2,39], який відповідає всім вимогам вищої школи. Але в Україні, як я зрозумів, Академічна парапсихологія нікому не потрібна, оскільки за період з 2012 по 2023 я написав масу листів як до міністерства освіти, так і до окремих депутатів Верховної Ради і навіть ректорів ВНЗ з пропозицією ввести в систему вищої освіти нову дисципліну...

Останній такий мій лист звернення до ректора Міжнародного гуманітарного Університету, Громовенка К.В., я надіслав у червні 2023 року, після чого я пообіцяв собі, що більше ніколи і нікому не писати-му, а продовжу на високому професійному рівні викладати академічну парапсихологію в приватному порядку, як я це впевнено роблю із 2011 року. Так, усі ці роки мені наївно здавалося, що такий потужний інструмент та ресурс, як Академічна парапсихологія, має бути виключно і лише в руках держави, але я помилявся...

Що ж тоді залишається робити простій людині, на що їй слід орієнтуватися? Орієнтуватися будь-якій людині, в першу чергу, завжди потрібно на свій власний розвиток, в основі якого лежить найголовніший життєвий навик-уміння самостійно мислити! Звичайно, і поза всяким сумнівом, розвитку власного мислення дуже сприяє філософія, але і філософія, так само як і пізнання в цілому, має свої чіткі межі (або рамки) і тут важливо не впадати в крайнощі.

У цьому питанні хочеться особливо підкреслити, що з кожної форми пізнання, як наукової, так і позанаукової, розроблені характерні критерії, так, для науки – це критерії науковості, а для філософії – це критерії істинності.

Більше того, критерії науковості та критерії істинності не співпадають, що ще раз доводить той факт, що точка зору на одне й те саме

питання може істотно відрізнятись залежно від того, хто саме дає відповідь – філософ, соціолог, релігієзнавець, міфодизайнер, історик, політик, економіст чи представник науки.

Отже, вміння самостійно мислити є непорушною основою будь-якого розвитку, але що означає мислити і взагалі які існують варіанти мислення? Насамперед (*за формою*) існують 4 чітко окреслені форми мислення:

1. Наочно-дієве
2. Конкретно-образне
3. Словесно-логічне
- 0) Абстрактне (Точка нуль, простір переходу)
4. Трансцендентне

Перша і друга – це незрілі форми мислення, властиві дітям на яких легко впливати і маніпулювати, третя і четверта – це зрілі форми мислення, властиві особі, на яку дуже складно впливати і маніпулювати. З класифікацією мислення за формою розібралися, тепер виділимо 8 чітко окреслених варіантів мислення *за змістом*:

1. Наукове мислення
2. Соціологічне мислення
3. Історичне мислення
4. Філософське мислення
5. Міфологічне мислення
6. Релігійне мислення
7. Політичне мислення
8. Економічне мислення

Так все ж таки, кому і навіщо призначена ця книга?

Ця книга для всіх тих, хто хоче навчитися думати і всім своїм еством прагне цього. Вміння думати, чи велике мистецтво правильного мислення стоїть на фундаменті науки (наукового мислення) з її достовірними критеріями науковості. Але простій людині, навіть якщо вона має багато грошей, неможливо зрозуміти, що таке справжня наука, як насправді вона виглядає в житті і, як побачити рівні критеріїв науковості в дії. Все це я хочу коротко і зрозуміло пояснити на своєму власному відрізку мого життєвого шляху в науці.

Оскільки з 9 класу школи (14 років) я вже самостійно як цілитель-травник вів платні прийоми людей у моєму рідному Вугледарі (Донецька область), то мене дуже сильно і постійно вже тоді займало питання причини виникнення всіх хвороб і, як мені наївно здавалося, до моменту закінчення школи (це 11 клас) я знайшов відповідь – всі причини хвороб походять від неправильного харчування, значить, подумав я тоді, вся справа виключно і тільки в шлунку. Саме тому, коли я вступив до медичного інституту, я повністю закохався в шлунки і віддав їх глибинному дослідженню все своє бурхливе студентське наукове життя без залишку. Звичайно, на перших курсах медичного інституту мене насамперед цікавили радикальні хірургічні методи лікування, оскільки в найближчому майбутньому я бачив себе винятково і лише хірургом. Крім загальнообов'язкового понад навантаження для всіх без винятку студентів, за рахунок зменшення сну, я завжди знаходив час на щоденні глибинні наукові дослідження моїх улюблених шлунків (це були трупи людей, оскільки з моргу тоді я майже не вилазив, і нескінченні самостійні операції на тваринах) і закономірним результатом такого мого завзятого наукового інтересу послужили десятки наукових друкованих публікацій у різних спеціалізованих наукових журналах (весь повний перелік цих публікацій наведено у розділі 5). Більше того, з питання етіології ульцерогенезу та хірургічного лікування виразкової хвороби шлунка та 12 палої кишки я пропрацював близько 1000 джерел та вивчив це питання досконало та всебічно.

Однак, вже на 4-5 курсі (1999-2000), мій науковий інтерес до хірургічного лікування хвороб шлунка став стрімко згасати через те, що саме в цей час у науковій літературі стали з'являтися грандіозні революційні відкриття в області терапевтичного лікування виразкової хвороби шлунку, в основі якої лежали зовсім інші причинні чинники виникнення хвороб шлунку, а отже, і інші підходи до лікування, які повністю перекреслювали і розбивали всю хірургічну концепцію. Між хірургами, які завжди лікували хвороби шлунка видаленням половини, або 2/3 шлунку та терапевтами, які на основі новітніх наукових даних переконливо довели, що хвороби шлунка можна і потрібно лікувати без скальпеля (не видаляючи частини здорового шлунка), а за допомогою таблеток нового покоління (інгібітори протонної пом-

пи плюс антибіотики для знищення гелікобактер пілорі), почалася справжнісінька наукова війна.

Звичайно, я, як майбутній хірург, у цій науковій війні був на боці хірургів і разом з ними доводив і висміював терапевтів. Вже через 5 років ми, хірурги, з тріском програли цю війну і я був приголомшений цим до мозку кісток, я не очікував, що в науці можна так сильно помилятися.

Розпачу не було, оскільки в науці головне – це справедливість і я легко прийняв це, вперше глибоко усвідомивши при цьому, що в основі всіх хвороб людини лежить неправильний і ущербний світогляд, що веде до перенапруження психіки, яке на кшталт кортико-вісцеральних взаємодій (вчення Павлова і Бикова-Курцина) проявляється збоєм у роботі внутрішніх органів та систем. Так, сьогодні це називається горезвісною психосоматикою, але тоді це слово не було таким вагомим та значущим. У будь-якому випадку, для самого себе я тоді зрозумів, що якщо хірурги можуть так сильно помилятися і вся справа в корі головного мозку, то варто переключити всю свою увагу з хірургії на психіатрію, але спробувати залишитися в площині хірургії – це було дуже нелегко. Але мені вдалося пройти інтернатуру з психіатрії і далі залишитися на кафедрі в моєму улюбленому медичному університеті викладати оперативну хірургію. Так я став одночасно хірургом та психіатром, а після двох років викладання оперативної хірургії я назавжди залишив Донецьк і переїхав до Києва, отримав тут, у 2007 році ліценцію на приватну медичну практику з психіатрії, і продовжив роботу вже лише як психіатр.

Висновки з цієї програної хірургами наукової війни такі:

1. Тільки завдяки добре відомому і непохитному п'ятому критерію науковості, терапевтам вдалося здобути приголомшливу та справедливую перемогу над хірургами всього світу у питанні непотрібності видалення частини здорового шлунка при лікуванні неускладненої виразкової хвороби шлунка та 12 палої кишки. Цей описаний раніше в передмові 5 критерій науковості, як ми знаємо, називається прогресизм, чи процес безперервного самооновлення наукою свого концептуального арсеналу.

2. І лише завдяки добре відомим і непохитним 3, 4, 5 і 6 рівням критеріїв науковості взагалі змогла відбутися ця корисна і потрібна всьому людству наукова війна між хірургами та терапевтами. З тієї ж передмови добре пам'ятаємо, що 3 рівень критеріїв науковості – це досвідчена перевіряємість знання, 4 – це відтворюваність нового знання експериментально, 5 – це відкритість нового наукового погляду для критики, а 6 – це свобода від упередженості.

Щойно Ви стали свідком і очевидцем великого тайнства, а саме смертельного зіткнення в науковому середовищі протилежних точок зору на одне й те саме питання і народження в цій війні істини і мудрості. Саме на цьому конкретному моєму власному життєвому прикладі я показую своєму читачеві грандіозні можливості наукового мислення і наголошую, що жодний інший варіант мислення, крім наукового, нездатний пролити світло на окреме і якесь цілком конкретне приватне питання. Це безумовний плюс наукового мислення, але наукове мислення має і суттєвий мінус, і цим мінусом є відірваність наукового мислення від звичайного побутового життя.

Ось тепер, Ви, мої дорогі читачі, на прикладі оригінального та повного тексту моєї кандидатської дисертації готові спробувати зрозуміти, що таке наукове пізнання і як воно організоване. Не впадайте у відчай, якщо цей текст здасться Вам складним і незрозумілим, головне, щоб Ви для самих себе чітко зрозуміли різницю між науковим пізнанням вченого, за яким стоять роки наполегливої праці в дослідженні якогось одного єдиного, приватного питання і всезнаючих базікань експертів, які з розумним виглядом мовлять з екранів телевізорів та інтернету, які розуміються на всьому і готові у своїх говоріннях тріпатися на будь-які теми з будь-яких питань.

Тому, якщо Ви хочете зберегти своє психічне здоров'я, – не попадайтеся до цих балакунів-всезнажок на вудку, не ставайте жертвами їх професійної маніпуляції та пропаганди, вчіться самотійно мислити, використовуючи різні варіанти мислення і пам'ятайте, тільки наукове мислення здатне дати остаточну, точну відповідь.

ГЛАВА 2

Оригінальний текст кандидатської дисертації

Державне підприємство Український науково-дослідний інститут
медицини транспорту МОЗ України

«Одеський національний медичний університет»

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

БОМБУШКАР ІГОР СТЕФАНОВИЧ

УДК 616.61/.63:612.461.25]-008.87-097

УЧАСТЬ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ В РЕГУЛЯЦІЇ НЕЙРО-ЕНДО- КРИННО-ІМУННОГО КОМПЛЕКСУ

14.03.04-патологічна фізіологія
22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання
ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповід-
не джерело _____ І. С. Бомбушкар

Науковий консультант: Гоженко Анатолій Іванович, доктор медичних
наук, професор, Заслужений діяч науки і техніки України

Одеса – 2023

ЗМІСТ

Анотація	26
Список праць опублікованих за темою дисертації	35
Перелік умовних скорочень	
Вступ	38
РОЗДІЛ 1. Фізіологічна і патогенна активність	
сечової кислоти (огляд літератури)	46
1.1 Сечова кислота у лікуванні та захисті:	
Фізіологічні функції сечової кислоти	46
1.2 Патогенний потенціал сечової кислоти	51
РОЗДІЛ 2. Матеріали і методи дослідження	80
РОЗДІЛ 3. Варіанти обміну сечової кислоти у щурів	93
РОЗДІЛ 4. Особливості імунного статусу за різних	
варіантів обміну сечової кислоти у щурів	102
РОЗДІЛ 5. Зв'язки між параметрами обміну сечової кислоти	
і імунітету у щурів	113
РОЗДІЛ 6. Особливості стану нейро-ендокринних факторів	
адаптації за різних варіантів обміну сечової кислоти у щурів	120
РОЗДІЛ 7. Особливості обміну електролітів і азотистих	
метаболітів за різних варіантів обміну сечової кислоти у щурів	130
РОЗДІЛ 8. Особливості стану нейро-ендокринно-імунного	
комплексу і електролітно-азотистого обміну за різних	
варіантів обміну сечової кислоти у щурів	140
РОЗДІЛ 9. Варіанти обміну сечової кислоти у людей та їх	
імунний і мікробіотний супровід	149
РОЗДІЛ 10. Зв'язки між параметрами обміну сечової	
кислоти і імунітету та мікробіоти у людей	165
РОЗДІЛ 11. Зв'язки між параметрами обміну сечової	
кислоти і нейро-ендокринними факторами адаптації	
у людей	178
РОЗДІЛ 12. Зв'язки між параметрами обміну сечової кислоти	
і азотистих метаболітів та електролітів у людей	195
РОЗДІЛ 13. Зв'язки між параметрами обміну сечової кислоти	
і електроенцефалограми у людей	215

РОЗДІЛ 14. Інтегральна оцінка зв'язків між параметрами обміну сечової кислоти і нейро-ендокринно-імуного комплексу та метаболізму у людей	243
РОЗДІЛ 15. Аналіз та узагальнення отриманих результатів	263
Висновки	276
Список використаних джерел	281

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТФ – аденозинтрифосфат

ЕЕГ – електроенцефалограми

МАС – мембранні атакуючі комплекси

НАЖХП – неалкогольна жирова хвороба печінки

ЩСП – щільності спектральної потужності

IFN – γ інтерферон- γ

IL – інтерлейкін

TSLP – тимусний стромальний лімфопоетин

АНОТАЦІЯ

Бомбушкар І. С. Участь сечової кислоти в регуляції нейроендокринно-імунного комплексу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 «Патологічна фізіологія» (22 – Охорона здоров'я). – Державне підприємство «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України», Одеса, 2023.

Одеський національний медичний університет, Одеса, 2023.

Сечова кислота традиційно розглядається як кінцевий продукт деградації ДНК/РНК людини та приматів, позбавлений корисної фізіологічної активності. Більше того, сечова кислота вже давно визнана причиною подагри та сечокам'яної хвороби. З точки зору сучасної медицини, високий вміст сечової кислоти небажаний. Медична література свідчить про зв'язок між підвищенням рівня сечової кислоти та збільшенням серцево-судинних захворювань. Гіпертонія також позитивно пов'язана з високим рівнем сечової кислоти в сироватці крові. Сечова кислота сироватки крові є сильним та незалежним фактором ризику розвитку діабету серед людей середнього та старшого віку. Сечова кислота вважається сигналом небезпеки, відповідальним за посилення остеоартриту через активацію інфламасоми. У той же час були відзначені антиоксидантні властивості сечової кислоти, які протидіють нейродегенерації при хворобі Паркінсона і демієлінізації при розсіяному склерозі. Сечова кислота може виконувати фундаментальну роль у загоєнні тканин шляхом ініціювання запального процесу, необхідного для відновлення тканин, знешкодження вільних радикалів кисню та мобілізації ендотеліальних клітин-попередників. В основі фізіологічної активності сечової кислоти лежить подібність її молекули (2,6,8-триоксипурину) з молекулами метилксантинів: кофеїну (2,6-діокси-1,3,7-триметилпурину), теоброміну (2,6-діокси-3,7-диметилпурину) і теофіліну (2,6-діокси-1,3-диметилпурину або 1,3-диметилксантину), які, в свою чергу, є структурними гомологами фізіологічно активного ендогенного адеозину [(2R,3R,4R,5R)-2-(6-амінопурин-ил)-5-(гідроксиметил) оксо-

лан-3,4-діол)], проявляючи себе в ролі неселективних антагоністів його рецепторів, головним чином A2A і A1.

Зміни рівня урикемії під впливом бальнеотерапії супроводжувалися зміною перерахованих параметрів. Важливо, що не тільки величина коефіцієнтів кореляції, але навіть їх знак, були обумовлені фазою хронічного калькульозного пієлонефриту та/або типом загальної адаптаційної реакції.

Отже, дослідження фізіологічної активності сечової кислоти залишається актуальним.

Метою дослідження було оцінити фізіологічну активність сечової кислоти за її зв'язками з параметрами нейро-ендокринно-імунного комплексу і метаболізму за умов експерименту на здорових щурах і клініко-фізіологічного спостереження за хворими на хронічний пієлонефрит в фазі ремісії.

Завдання дослідження

1. В експерименті на здорових щурах виявити кількісно-якісні варіанти-кластери обміну сечової кислоти та з'ясувати, за якими параметрами нейро-ендокринно-імунного комплексу і метаболізму ці кластери відрізняються один від одного.

2. Проаналізувати канонічні кореляційні зв'язки між урикемією і урикозурією, з одного боку, та параметрами нейро-ендокринно-імунного комплексу і метаболізму – з іншого боку.

3. В клініко-фізіологічному спостереженні за хворими на хронічний пієлонефрит в фазі ремісії виявити кількісно-якісні варіанти-кластери обміну сечової кислоти та характерні для них параметри автономної нервової, ендокринної і імунної систем, метаболізму і мікробіоти калу та сечі.

4. Проаналізувати канонічні кореляційні зв'язки між параметрами обміну сечової кислоти, з одного боку, та параметрами автономної нервової, ендокринної і імунної систем, метаболізму і мікробіоти калу та сечі – з іншого боку.

5. Проаналізувати канонічні кореляційні зв'язки між індивідуальними змінами під впливом бальнеотерапії урикемії і урикозурії, з одного боку, та параметрами нейро-ендокринно-імунного комплексу, метаболізму і мікробіоти – з іншого боку.

6. Проаналізувати статеві відмінності у зв'язках між урикемією і параметрами нейро-ендокринно-імунного комплексу.

Для виконання поставлених задач були використані такі **методи дослідження**: біохімічні – для визначення електролітів і азотистих метаболітів, імуноферментні – для визначення гормонів і цитокінів, імунологічні – для визначення показників клітинного і гуморального імунітету, гістологічні – для підрахунку тимоцитограми, спленоцитограми і лейкоцитограми, електрофізіологічні – для аналізу варіабільності ритму серця.

В роботі дисертації наведено теоретичне обґрунтування та нове вирішення наукового завдання, суть якого полягає у вивченні фізіологічної активності ендогенної сечової кислоти шляхом експерименту та клініко-фізіологічного спостереження.

У здорових щурів-самок, як інтактних, так і навантажуваних впродовж 6 днів питними мінеральними водами, виявлено широкий діапазон параметрів обміну сечової кислоти (урикемії і урикозурії), розділених на чотири кластери, які кількісно та якісно відрізняються один від одного. Особливості обміну сечової кислоти не залежать від хімічного складу вживаних мінеральних вод.

Виявлено, що 34 імунні параметри із 41 зареєстрованого тією чи іншою мірою корелюють з параметрами обміну сечової кислоти, головним чином урикемією. З-поміж них 14 показників (3 стосуються тимуса, 4 – селезінки і 7 – крові) є розпізнавальними, тобто їх констеляція є специфічною для кожного із чотирьох варіантів-кластерів стану метаболізму сечової кислоти. За даними канонічного дискримінантного аналізу, урикозурія (більшою мірою) і урикемія (меншою мірою), взяті разом, детермінують стан імунітету на 71%. Сечова кислота стимулює фагоцитоз *Staph. aureus* нейтрофілами (але не моноцитами) крові, збільшує відносний вміст лімфоцитів загалом і В-лімфоцитів зокрема в крові, Т-лімфоцитів і макрофагів в тимусі та фібробластів в селезінці, а також нарощує ентропію імуноцитограми крові. З іншого боку, сечова кислота зменшує ентропію лейкоцитограми крові, загальний вміст в крові лейкоцитів і відносний вміст в лейкоцитограмі моноцитів і паличкоядерних нейтрофілів, натуральних кілерів в імуноцитограмі, а також ентропію тимоцитограми і вміст в ній епітеліоцитів і ретикулоцитів.

Варіанти-кластери обміну сечової кислоти відрізняються один від одного констеляцією 10 нейро-ендокринних факторів адаптації, які відображують стан глюкокортикоїдної, андрогенної і катехоламінової функцій наднирників, а також ВРС-маркер вагального тонуусу і електролітні маркери симпато-вагального балансу та кальцитонінової і паратиринової активностей. Точність класифікації становить 90%. Урикозурія і урикемія негативно корелюють з ВРС-маркерами симпатичного тонуусу і циркулюючих катехоламінів, рівнем в плазмі кортикостерону і товщиною секретуючої їх фасцикулярної зони кори наднирників, а також рівнем в плазмі трийодтироніну і Са-Р-маркером кальцитонінової активності, натомість позитивно корелюють з ВРС-маркером вагального тонуусу і екскрецією з сечею 17-кетостероїдів. Міра детермінації сечовою кислотою нейро-ендокринних факторів адаптації становить 62%.

Виявлено 10 метаболічних параметрів, характерних для чотирьох варіантів обміну сечової кислоти: концентрація глюкози, сечовини, фосфатів, магнію і калію в плазмі, а останнього і в еритроцитах, а також екскреція креатиніну, сечовини, фосфатів і кальцію з сечею. Точність дискримінації кластерів за сукупністю даної метаболічної констеляції становить 95%. Сукупний детермінуючий вплив параметрів обміну сечової кислоти (за значної переваги урикозурії над урикемією) на констеляцію метаболічних параметрів становить 56%. Максимальній позитивній детермінації з боку сечової кислоти підлеглі діурез і екскреція фосфатів та калію, меншою мірою детермінуються екскреція кальцію, креатиніну і сечовини, ще меншою – рівні креатиніну, сечовини і калію в плазмі, а мінімальній детермінації підлегла магнійурія.

У людей обох статей, хворих на хронічний пієлонефрит в фазі ремісії, теж виявлено чотири варіанти обміну сечової кислоти. У 34% помірна гіпоурикозурія поєднується з нижньопограничною урикемією. У 24% помірно підвищена урикозурія асоціюється із нормальною урикемією. У 17% помірно підвищена урикозурія поєднується з вираженою гіпоурикемією. Нарешті, у 25% пацієнтів нижньопогранична урикемія супроводжується вираженою гіперурикозурією. Виявлено констеляцію параметрів, за сукупністю яких чотири кластери

суттєво відрізняються один від одного. Дискримінуючими є 8 імунних параметрів крові, IgA і лізоцим слини, індекс напруження лейкоцитограми, ентропія імуноцитограми, вміст в калі *Bifidobacterium* і *Lactobacillus*, а також лейкоцитурія, еритроцитурія і бактерійурія. Точність класифікації становить 94,3%. З'ясовано зв'язок між параметрами метаболізму сечової кислоти, з одного боку, та параметрами імунітету та мікробіоти – з іншого. Коефіцієнт урикозно-імунної детермінації становить 56%. Основними цілями супресорної активності сечової кислоти є рівні CD4+ лімфоцитів та поліморфно-ядерних нейтрофілів у крові, а також рівень IgG у слині, та, меншою мірою, активність фагоцитозу *E. coli* і *Staph. aureus*. Натомість сечова кислота посилює як інтенсивність, так і завершеність фагоцитозу нейтрофілами обох видів бактерій, підвищує рівень природних та Т-кілерів у крові, а також рівень CIC та IgM у сироватці крові. Шляхом аналізу зв'язків між змінами параметрів обміну сечової кислоти і імунітету під впливом бальнеотерапії з'ясовано, що сукупна міра урикозної імуномодуляції становить 60%.

З'ясовано, що з-поміж нейро-ендокринних факторів адаптації характерними для чотирьох варіантів обміну сечової кислоти є індекси симпато-вагального балансу (Кердьо, Баєвського і Са/К плазми), актуальні рівні в плазмі трийодтироніну, кортизолу і кальцитоніну, а також рівень тестостерону, нормалізований за статтю і віком. Точність класифікації становить 95,5%. Урикемія корелює негативно з маркерами вагального тонуусу і рівнем в плазмі трийодтироніну та позитивно – з маркерами симпатичного тонуусу, симпато-вагального балансу і паратироїдної активності, а урикозурія корелює позитивно з маркером симпато-вагальної модуляції. Міра урикозно-нейроендокринної детермінації становить 38%. Зміни параметрів обміну сечової кислоти, спричинені курсом адаптогенної бальнеотерапії, супроводжуються інверсними змінами вегетативного індексу Кердьо, кортизолемії і кальцитонінемії та односкерованими змінами ВРС-індексів симпато-вагального балансу, вагального тонуусу, тестостерону і паратиринної активності, детермінуючи динаміку нейро-ендокринної констеляції на 53%.

Метаболізм сечової кислоти закономірно пов'язаний з метаболіз-

мом інших біохімічних інгредієнтів. Характерними рисами урикозних образів-кластерів виявилися електроліти – магній, калій і фосфати плазми, неелектроліти – глюкоза, сечовина і креатинін плазми та креатинін сечі, а також інтегральні маркери метаболізму – індекс маси тіла і електрокінетичний індекс та стать. Екскреція сечовини, хлориду, креатиніну, кальцію і магнію та зумовлена ними літогенність сечі, а також хлоридемія і калійемія детермінуються урикозурією на 81%. Магнійурія, глікемія, хлоридемія, кальційемія і креатинінемія детермінуються на 36% урикемією. Спричинені курсом адаптогенної бальнеотерапії зміни урикозурії найтісніше пов'язані з динамікою добового діурезу і екскреції сечовини та креатиніну. Другу за силою зв'язків констеляцію параметрів складають магнійурія, кальційурія, фосфатурія і хлоридурія, а також зумовлена ними літогенність сечі. Динаміка даної констеляції метаболічних параметрів детермінується динамікою урикозурії на 88%. Натомість динаміка урикемії пов'язана з динамікою параметрів метаболізму значно слабше, детермінуючи зміни хлоридурії, натрійурії, літогенності сечі, кальційемії, хлоридемії, натрійемії і магнійемії на 29,5%.

3-поміж усіх зареєстрованих параметрів в якості розпізнавальних щодо чотирьох варіантів обміну сечової кислоти виявлено 28. У дискримінантну модель включено, окрім урикозурії і урикемії за визначенням, 10 нейроендокринних параметрів (6 ЕЕГ, вагальний тонус, індекси симпато-вагального балансу Kerdö і Баевского, кальцитонін), 5 параметрів імунітету (активність і завершеність фагоцитозу нейтрофілами грампозитивних бактерій, рівень в крові загальних лімфоцитів і IgG та IgA в слині), два інформаційні параметри (індекс напруження лейкоцитограми Поповича і ентропія імуноцитограми), 6 параметрів метаболізму (магній, калій, фосфати і креатинін сироватки, креатинінурія, індекс маси тіла), а також маркери хронічного пієлонефриту (бактерійурія) і мікробіоти (*Bifidobacteria*).

За підсумками канонічного кореляційного аналізу констатовано, що викликані бальнеотерапією сумісні зміни урикозурії і урикемії позитивно детермінують зміни, по-перше, щільності спектральної потужності (ЩСП) тета-ритму в локусі T3 і бета-ритму в локусі O2 та ВРС-маркерів вагального тону і симпато-вагального балансу;

по-друге – діурезу і екскреції сечовини, магнію, натрію, фосфатів, кальцію, калію і хлориду, а також кальційемії і магнійемії; по-третє – IgG і ЦІК сироватки. Натомість негативній детермінації підлегли зміни кортизолемії і тестостеронемії та TNF-alpha і інтенсивності фагоцитозу *Staph. aureus*. Динаміка урикемії зокрема негативно детермінує динаміку ЩСП бета-ритму в 5 локусах і альфа-ритму в локусі T5, а також кальцитоніну і Т-гелперів. Натомість позитивній регуляції підлегли ЩСП дельта-ритму в локусі T5, альфа-ритму в локусах P4 і P3, електролітні маркери симпато-вагального балансу і паратироїдної активності, рівні в крові хлориду, натрію, кальцію і магнію, а також моноцитів і ЦІК. Динаміка урикозурії зокрема негативно детермінує динаміку індексу альфа-ритму і тестостеронемії, натомість позитивно – ВРС-маркерів вагального тону і симпато-вагального балансу, а також діурезу і екскреції сечовини, магнію, фосфатів, кальцію та калію. В цілому міра сечокислої детермінації динаміки перелічених параметрів організму становить 96%.

За підсумками інтегрального канонічного кореляційного аналізу констатовано, що динаміка урикозурії позитивно детермінує динаміку діурезу і екскреції сечовини, креатиніну, кальцію, фосфатів, магнію, хлориду і калію та калійемії, рівня Т-гелперів, ВРС-маркерів вагального тону і симпато-вагального балансу. Натомість негативній детермінації підлегли зміни вегетативного індексу Кердью та інтенсивності фагоцитозу *Staph. aureus*. Динаміка такої констеляції параметрів організму детермінується динамікою сечової кислоти на 97%. Динаміка урикемії детермінує динаміку вегетативного індексу Кердью, кортизолу і кальцитоніну негативно, натомість електролітних маркерів паратироїдної активності і симпато-вагального балансу та тестостерону – позитивно. З-поміж імунних параметрів негативній сечокислій детермінації підлегли зміни Т-гелперів і TNF- α , натомість позитивній – ЦІК, моноцитів і IgG. Стосовно параметрів метаболізму спостерігається лише позитивна сечокисла детермінація їх динаміки. Метаболічна констеляція включає кальційемію, хлоридемію, магнійемію, а також діурез та екскрецію хлориду, натрію, сечовини і креатиніну. В цілому сечокисла детермінація динаміки перелічених параметрів організму становить 80%.

Отже, ендогенна сечова кислота володіє фізіологічною активністю, яка проявляється у модуляції параметрів нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму.

В експерименті на здорових щурах виявлено широкий діапазон параметрів обміну сечової кислоти і вперше показано, що з ними значуще корелюють 34 імунні параметри із 41 зареєстрованого. Урикозурія (більшою мірою) і урикемія (меншою мірою), взяті разом, детермінують стан імунітету на 71%. Сечова кислота стимулює фагоцитоз *Staph. aureus* нейтрофілами (але не моноцитами) крові, збільшує відносний вміст лімфоцитів загалом і В-лімфоцитів зокрема в крові, Т-лімфоцитів і макрофагів в тимусі та фібробластів в селезінці, а також нарощує ентропію імуноцитограми крові. З іншого боку, сечова кислота зменшує ентропію лейкоцитограми крові, загальний вміст в крові лейкоцитів і відносний вміст в лейкоцитограмі моноцитів і паличкоядерних нейтрофілів, натуральних кілерів в імуноцитограмі, а також ентропію тимоцитограми і вміст в ній епітеліоцитів і ретикулоцитів.

Вперше показано, що з-поміж нейро-ендокринних факторів адаптації урикозурія і урикемія негативно корелюють з ВРС-маркерами симпатичного тонуусу і циркулюючих катехоламінів, рівнем в плазмі кортикостерону і товщиною фасцикулярної зони кори наднирників, а також рівнем в плазмі трийодтироніну і Са-Р-маркером кальцитонінової активності, натомість позитивно корелюють з ВРС-маркером вагального тонуусу і екскрецією з сечею 17-кетостероїдів. Міра детермінації сечовою кислотою нейро-ендокринних факторів адаптації становить 62%.

Сукупний детермінуючий вплив параметрів обміну сечової кислоти (за значної переваги урикозурії над урикемією) на констеляцію метаболічних параметрів становить 56%. Максимальній позитивній детермінації з боку сечової кислоти підлеглі діурез і екскреція фосфатів та калію, меншою мірою детермінуються екскреція кальцію, креатиніну і сечовини, ще меншою – рівні креатиніну, сечовини і калію в плазмі, а мінімальній детермінації підлегла магнійурія.

У людей обох статей, хворих на хронічний пієлонефрит в фазі ремісії, виявлено чотири варіанти обміну сечової кислоти. У 34%

помірна гіпоурикозурія поєднується з нижньопограничною урикемією. У 24% помірно підвищена урикозурія асоціюється із нормальною урикемією. У 17% помірно підвищена урикозурія поєднується з вираженою гіпоурикемією. Нарешті, у 25% пацієнтів нижньопогранична урикемія супроводжується вираженою гіперурикозурією.

З-поміж усіх зареєстрованих параметрів в якості розпізнавальних щодо чотирьох варіантів обміну сечової кислоти виявлено 28. У дискримінантну модель включено, окрім урикозурії і урикемії за визначенням, 6 нейроендокринних параметрів адаптації (кортизол, трийодтиронін, тестостерон, кальцитонін, вегетативний індекс Кердью і Ca/K-маркер симпато-вагального балансу), 8 параметрів імунітету (активність і завершеність фагоцитозу нейтрофілами грампозитивних і грамнегативних бактерій, рівень в крові загальних лімфоцитів, інтерлейкіну-1 β , IgG та IgA в слині), два інформаційні параметри (індекс напруження лейкоцитограми Поповича і ентропія імуноцитограми), 7 параметрів метаболізму електролітів (магній, калій, фосфати) і неелектролітів (глюкоза, сечовина і креатинін), а також маркери хронічного пієлонефриту (бактерійурія і лейкоцитурія) і мікробіоти (*Bifidobacterium*).

Вперше показано, що динаміка урикозурії позитивно детермінує динаміку діурезу і екскреції сечовини, креатиніну, кальцію, фосфатів, магнію, хлориду і калію та калійемії, рівня Т-гелперів, ВРС-маркерів вагального тонуусу і симпато-вагального балансу. Натомість негативній детермінації підлеглі зміни вегетативного індексу Кердью та інтенсивності фагоцитозу *Staph. aureus*. Динаміка такої констеляції параметрів організму детермінується динамікою сечової кислоти на 97%. Динаміка урикемії детермінує динаміку вегетативного індексу Кердью, кортизолу і кальцитоніну негативно, натомість електролітних маркерів паратироїдної активності і симпато-вагального балансу та тестостерону – позитивно. З-поміж імунних параметрів негативній сечокислий детермінації підлеглі зміни Т-гелперів і TNF- α , натомість позитивній – ЦІК, моноцитів і IgG. Стосовно параметрів метаболізму спостерігається лише позитивна сечокисла детермінація їх динаміки. Метаболічна констеляція включає кальційемію, хлоридемію, магнійемію, а також діурез та екскрецію хлориду, натрію, сечовини і креа-

тиніну. В цілому сечокисла детермінація динаміки перелічених параметрів організму становить 80%.

Одержані результати розвивають і доповнюють концепцію, що ендогенна сечова кислота володіє фізіологічною активністю, яка проявляється у модуляції параметрів нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму.

Ключові слова: сечова кислота, нейро-ендокринно-імунного комплекс, ентропія, імунітет, урикемія, урикозурія.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Гоженко А. І., Корда М. М., Смаглій В. С., Бадюк Н. С., Жуков В. А., Кліщ І. М., Корда І. В., **Бомбушкар І. С.**, Попович І. Л. Сечова кислота, метаболізм, нейро-ендокринно-імунний комплекс: монографія. Одеса: Фенікс; 2023, 229 с.

2. Popovych I. L., Gozhenko A. I., Bombushkar I. S., Korda M. M., Zukow W. Sexual dimorphism in relationships between of uricemia and some psycho-neuro-endocrine parameters. *Journal of Education, Health and Sport*. 2015, 5(5), С. 556-581.

3. Popovych I. L., **Bombushkar I. S.**, Badiuk N. S., Korda I. V., Zukow W., Gozhenko A. I. Features of the state of neuro-endocrine factors of adaptation under different options of uric acid metabolism in healthy female rats. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020, 10(3), С. 352-362.

4. **Bombushkar I. S.**, Gozhenko A. I., Korda I. V., Badiuk N. S., Zukow W., Popovych I. L. Features of the exchange of electrolytes and nitrogenous metabolites under different options of uric acid exchange in healthy female rats. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020, 10(4), С. 405-415.

5. **Bombushkar Igor.** //Features of the state of the neuroendocrine-immune complex and electrolyte-nitrogenous exchange under different variations of uric acid metabolism in female rats. -*Journal of Education, Health and Sport*. -2020;10(5):410-421.

6. Kozayavkina N. V., Popovych I. L., Popovych D. V., Zukow W., **Bombushkar I. S.** Sexual dimorphism in some psycho-neuro-endocrine parameters at human. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021, 11(5), С. 370-391.

7. **Бомбушкар І. С.**, Гоженко А. І., Бадюк Н. С., Смаглій В. С., Корда М. М., Попович І. Л., Блавацька О. М. Зв'язки між параметрами обміну сечової кислоти і нейро-ендокринними факторами адаптації. *Вісник морської медицини*. 2022, 2(95), С. 59-74.

8. **Bombushkar I. S.**, Korda M. M., Żukow X., Popovych I. L. Sexual dimorphism in relationships between of plasma uric acid and some psycho-neuro-endocrine parameters. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022, 12(12), С. 357-372.

9. **Bombushkar Igor**, Anchev Anatoliy, Żukow Xawery & Popovich Igor. //Sexual dimorphism in relationships between of plasma bilirubin and some neuro-endocrine parameters. -*Journal of Education, Health and Sport*. -2022;12(11):381-389.

10. **Bombushkar Igor**, Gozhenko, Anatoliy, Korda, Mykhaylo, Żukow, Xawery, Popovych, Igor. //Peculiarities of relationships between plasma levels of nitrogenous metabolites and EEG & HRV parameters in patients with postradiation encephalopathy.- *Journal of Education, Health and Sport*.- 2022;12(10):335-355.

11. **Igor S. Bombushkar**, Anatoliy S. Anchev, Xawery Żukow, Igor L. Popovych//Sexual dimorphism in relationships between of plasma creatinine and some neuroendocrine parameters.- *Journal of Education, Health and Sport*.-2022;12(9):985-997.

12. **Bombushkar Igor**, Anchev Anatoliy, Żukow Xawery & Popovych, Igor// Sexual dimorphism in relationships between of plasma urea and some psycho-neuro-endocrine parameters.- *Journal of Education, Health and Sport*.- 2022;12(8):1198-1205.

13. **Bombushkar Igor S.**, Korda, Mykhaylo M., Gozhenko, Anatoliy I., Żukow, Xawery, Popovych, Igor L. //Psycho-neuro-endocrine accompaniments of individual variants of nitrogenous metabolites exchange.- *Journal of Education, Health and Sport*.-2022;12(7):994-1008.

14. **Bombushkar Igor**, Gozhenko, Anatoliy, Korda, Mykhaylo, Żukow, Xawery, Popovych, Igor.// Relationships between plasma levels of nitrogenous metabolites and some psycho-neuro-endocrine parameters.- *Journal of Education, Health and Sport*.-2022;12(6):365-383.

15. Popovych Igor, Gozhenko Anatoliy, **Bombushkar Igor**, Anchev Anatoliy & Zukow Walery.// Sexual dimorphism in plasma nitrogenous

metabolites levels and some psycho-neuro-endocrine parameters.- Quality in Sport. 2022;8(4):46-57.

16. **Bombushkar I.**, Popovych I., Zukow W. Relationships between the parameters of uric acid exchange and electroencephalograms in humans. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023, 13(3), С. 458-485.

17. Гоженко А. І., **Бомбушкар І. С.** Імунний і мікробіотний супровід обміну сечової кислоти. *Вісник морської медицини*. 2023, 3(100), С. 78-84.

18. Popovych I., **Bombushkar I.**, Zukow W., Kovalchuk H. Uric acid, neuroendocrine-immune complex and metabolism: relationships. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023, 36(1), С. 135-159.

19. **Бомбушкар І. С.**, Гоженко А. І. Особливості обміну азотистих метаболітів та електролітів за різних варіантів обміну сечової кислоти у щурів. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2023. 4(74). С.130-137.

20. **Бомбушкар І. С.** Обмін сечової кислоти і нейро-ендокринні фактори. *Медицина транспорту – 2020: тези доповідей IV Міжнародного конгресу (16-18 вересня 2020 р.)*. Одеса, 2020. С. 65-66.

21. **Бомбушкар І. С.**, Гоженко А. І., Бадюк Н. С., Попович І. Л. Метаболізм мочевої кислоти у пацієнтів з нейроендокринно-імунною комплексною дисфункцією. *Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України: тези доповідей VIII Національного конгресу патологістів України з міжнародною участю (13-15 травня 2020 р.)*. Одеса, 2020. Т.1. С. 315-316.

22. **Bombushkar I. S.**, Gozhenko A. I., Korda M. M., Popovych I. L. Plasma levels of nitrogenous metabolites are closely correlated with some psycho-neuro-endocrine parameters: Матеріали XIII Всеукраїнської наук.-практ. конф. “Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм”, 26-28 жовтня 2022 р. Тернопіль, 2022. С. 80-81.

23. **Igor S. Bombushkar** Metabolic accompaniments of variants of uric acid exchange. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(12):373-390.

ВСТУП

Актуальність теми

Сечова кислота традиційно розглядається як кінцевий продукт деградації ДНК/РНК людини та приматів, позбавлений корисної фізіологічної активності. Більше того, сечова кислота вже давно визнана причиною подагри та сечокам'яної хвороби. З точки зору сучасної медицини, високий вміст сечової кислоти небажаний. Медична література свідчить про зв'язок між підвищенням рівня сечової кислоти та збільшенням серцево-судинних захворювань. Гіпертонія також позитивно пов'язана з високим рівнем сечової кислоти в сироватці крові [242]. Сечова кислота сироватки крові є сильним та незалежним фактором ризику розвитку діабету серед людей середнього та старшого віку [231, 315, 434,]. Сечова кислота вважається сигналом небезпеки, відповідальним за посилення остеоартриту через активацію інфламасоми [416]. У той же час були відзначені антиоксидантні властивості сечової кислоти, які протидіють нейродегенерації при хворобі Паркінсона і демієлінізації при розсіяному склерозі [347, 477]. Сечова кислота може виконувати фундаментальну роль у загоєнні тканин шляхом ініціювання запального процесу, необхідного для відновлення тканин, знешкодження вільних радикалів кисню та мобілізації ендотеліальних клітин-попередників [360]. Sofaer JA and Emery AF [438], а також Эфроимсон В.П. [36] вважали гіперурикемію одним із факторів підвищеної розумової активності (навіть геніальності), базуючись на аномально високій частоті подагри та сечокам'яної хвороби серед видатних людей.

В основі фізіологічної активності сечової кислоти лежить подібність її молекули (2,6,8-триоксипурину) з молекулами метилксантинів: кофеїну (2,6-діокси-1,3,7-триметилпурину), теоброміну (2,6-діокси-3,7-диметилпурину) і теофіліну (2,6-діокси-1,3-диметилпурину або 1,3-диметилксантину), які, в свою чергу, є структурними гомологами фізіологічно активного ендогенного аденозину [(2R,3R,4R,5R)-2-(6-амінопурин-ил)-5-(гідроксиметил) оксолан-3,4-діол]], проявляючи себе в ролі неселективних антагоністів його рецепторів, головним чином A2A і A1 [58, 119, 345, 347, 358,

398,]. Івасівка С.В., Попович І.Л., Аксентійчук Б.І. та Флюнт І.С. висунули гіпотезу, що поряд з екзогенними метилксантинами, які поступають в організм з кофе, чаєм, какао, шоколадом, ліками тощо, сечова кислота є ендogenousним неселективним антагоністом аденозинових рецепторів, за відомою аналогією з ендорфінами, строфантином і канабіноїдами, провівши з метою її перевірки масштабне клініко-фізіологічне дослідження, результати якого зведені в монографії [23]. Спостерігаючи за 66 жінками та 298 чоловіками, які лікувались на курорті Трускавець, автори виявили широкий спектр фізіологічної активності ендogenousної сечової кислоти. Зокрема, урикемія корелює з параметрами білково-азотистого обміну (рівнями в крові альбумінів та альфа1-, альфа2-, бета- та гамма-фракцій глобулінів, а також сечовини), обміну електролітів (рівнями в плазмі та еритроцитах натрію і калію, в плазмі – кальцію, магнію, хлориду і фосфатів, активністю Na,K-АТФази, Са-АТФази та Mg-АТФази тіней еритроцитів), обміну ліпідів та ліпопероксидації, а також тесту толерантності до глюкози. На іншому контингенті пацієнтів автори виявили зв'язок між рівнем урикемії та параметрами імунітету (рівень CD4+, CD8+, CD19+ лімфоцитів, Igg M, G та A, а також ЦІК в крові, фагоцитарна функція нейтрофілів та моноцитів). Третім набором тестів були параметри гемостазу, четвертим – параметри автономної нервової системи, гемодинаміки і велоергометрії. Зміни рівня урикемії під впливом балансоутворення супроводжувалися зміною перерахованих параметрів. Важливо, що не тільки величина коефіцієнтів кореляції, але навіть їх знак, були обумовлені фазою хронічного калькульозного пієлонефриту та/або типом загальної адаптаційної реакції.

Цитоване дослідження не позбавлене обмежень. По-перше, автори реєстрували лише рівень сечової кислоти в плазмі вранці, який відображує лише ситуативний (фазовий) стан її обміну, тоді як більш інформативним і інтегральним параметром є її виведення з добовою сечею. По-друге, імунотропну активність сечової кислоти оцінювали лише за параметрами імунограми крові, тому питання про її вплив на параметри тимоцитограми та спленоцитограми залишається відкритим і може бути розв'язане лише в експерименті на тваринах. По-третє, вегетотропну активність сечової кислоти оцінювали лише за

ВРС-параметрами Баєвського Р.М., тоді як більш інформативними вважаються часові і спектральні параметри ВРС. По-четверте, в батарею тестів не були включені гормони, принаймі імунотропні, що важливо в контексті концепції нейро-ендокринно-імунного комплексу [27], дослідження в руслі якої були визнані експертом як головний тренд останнього десятиліття в українській бальнеології [31].

Отже, дослідження фізіологічної активності сечової кислоти залишається актуальним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи, яка виконувалася в Державному підприємстві Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України НДР «Удосконалення профілактики та лікування основних екозалежних та професійно обумовлених захворювань на основі вивчення особливостей їх етіології та патогенезу» (№ державної реєстрації 0116U008822). Фрагмент цієї роботи присвячений фізіологічній активності сечової кислоти за її зв'язками з параметрами нейро-ендокринно-імунного комплексу і метаболізму за умов експерименту на здорових щурах і клініко-фізіологічного спостереження за хворими на хронічний пієло-нефрит в фазі ремісії.

Дисертант був співвиконавцем науково-дослідної роботи.

Мета дослідження: оцінити фізіологічну активність сечової кислоти за її зв'язками з параметрами нейро-ендокринно-імунного комплексу і метаболізму за умов експерименту на здорових щурах і клініко-фізіологічного спостереження за хворими на хронічний пієло-нефрит в фазі ремісії.

Завдання дослідження

1. В експерименті на здорових щурах виявити кількісно-якісні варіанти-кластери обміну сечової кислоти та з'ясувати, за якими параметрами нейро-ендокринно-імунного комплексу і метаболізму ці кластери відрізняються один від одного.

2. Проаналізувати канонічні кореляційні зв'язки між урикемією і урикозурією, з одного боку, та параметрами нейро-ендокринно-імунного комплексу і метаболізму – з іншого боку.

3. В клініко-фізіологічному спостереженні за хворими на хроніч-

ний пієлонефрит в фазі ремісії виявити кількісно-якісні варіанти-кластери обміну сечової кислоти та характерні для них параметри автономної нервової, ендокринної і імунної систем, метаболізму і мікробіоти калу та сечі.

4. Проаналізувати канонічні кореляційні зв'язки між параметрами обміну сечової кислоти, з одного боку, та параметрами автономної нервової, ендокринної і імунної систем, метаболізму і мікробіоти калу та сечі – з іншого боку.

5. Проаналізувати канонічні кореляційні зв'язки між індивідуальними змінами під впливом бальнеотерапії урикемії і урикозурії, з одного боку, та параметрами нейро-ендокринно-імунного комплексу, метаболізму і мікробіоти – з іншого боку.

6. Проаналізувати статеві відмінності у зв'язках між урикемією і параметрами нейро-ендокринно-імунного комплексу.

Об'єкт дослідження: урикемія і урикозурія, нейро-ендокринно-імунний комплекс і метаболізм у здорових щурів і людей, хворих на хронічний пієлонефрит.

Предмет дослідження: у щурів: урикемія і урикозурія, ВРС-кореляти симпатичного і вагального тону, рівні в плазмі трийодтироніну, тестостерону і кортикостерону, товщина гломерулярної, фасцикулярної, ретикулярної і медулярної зон наднирників та їх маса, екскреція 17-КС, маса тимуса і елементи тимоцитограми, маса селезінки і елементи спленоцитограми, лейкоцити крові і елементи лейкоцитограми та імуноцитограми, показники фагоцитозу нейтрофілами і моноцитами крові *Staph. aureus*, вміст в плазмі і екскреція з добовою сечею електролітів і азотистих метаболітів. Кореляційні зв'язки між зареєстрованими показниками.

У людей: урикемія і урикозурія, ВРС-кореляти симпатичного і вагального тону, вміст в плазмі трийодтироніну, тестостерону, кортизолу, альдостерону і кальцитоніну, лейкоцити крові і елементи лейкоцитограми та імуноцитограми (CD4+, CD8+, CD22+, CD56+ лімфоцити), імуноглобуліни сироватки і слини, цитокіни (IL-1 β , IL-6, TNF- α) і С-реактивний протеїн плазми, показники фагоцитозу нейтрофілами *Staph. aureus* і *E. coli*, вміст в плазмі і екскреція з добовою сечею електролітів і азотистих метаболітів. Електрокінетичний індекс

буккального епітелію. Мікробіота калу і сечі. Кореляційні зв'язки між зареєстрованими показниками.

Методи дослідження: біохімічні – для визначення електролітів і азотистих метаболітів, імуноферментні – для визначення гормонів і цитокінів, імунологічні – для визначення показників клітинного і гуморального імунітету, гістологічні – для підрахунку тимоцитограми, спленоцитограми і лейкоцитограми, електрофізіологічні – для аналізу варіабільності ритму серця.

Наукова новизна одержаних результатів. В експерименті на здорових щурах виявлено широкий діапазон параметрів обміну сечової кислоти і вперше показано, що з ними значуще корелюють 34 імунні параметри із 41 зареєстрованого. Урикозурія (більшою мірою) і урикемія (меншою мірою), взяті разом, детермінують стан імунітету на 71%. Сечова кислота стимулює фагоцитоз *Staph. aureus* нейтрофілами (але не моноцитами) крові, збільшує відносний вміст лімфоцитів загалом і В-лімфоцитів зокрема в крові, Т-лімфоцитів і макрофагів в тимусі та фібробластів в селезінці, а також нарощує ентропію імуноцитограми крові. З іншого боку, сечова кислота зменшує ентропію лейкоцитограми крові, загальний вміст в крові лейкоцитів і відносний вміст в лейкоцитограмі моноцитів і паличкоядерних нейтрофілів, натуральних кілерів в імуноцитограмі, а також ентропію тимоцитограми і вміст в ній епітеліоцитів і ретикулоцитів.

Вперше показано, що з-поміж нейро-ендокринних факторів адаптації урикозурія і урикемія негативно корелюють з ВРС-маркерами симпатичного тонуусу і циркулюючих катехоламінів, рівнем в плазмі кортикостерону і товщиною фасцикулярної зони кори наднирників, а також рівнем в плазмі трийодтироніну і Са-Р-маркером кальцитонінової активності, натомість позитивно корелюють з ВРС-маркером вагального тонуусу і екскрецією з сечею 17-кетостероїдів. Міра детермінації сечовою кислотою нейро-ендокринних факторів адаптації становить 62%.

Сукупний детермінуючий вплив параметрів обміну сечової кислоти (за значної переваги урикозурії над урикемією) на констеляцію метаболічних параметрів становить 56%. Максимальній позитивній детермінації з боку сечової кислоти підлегли діурез і екскреція фос-

фатів та калію, меншою мірою детермінуються екскреція кальцію, креатиніну і сечовини, ще меншою – рівні креатиніну, сечовини і калію в плазмі, а мінімальній детермінації підлегла магнійурія.

У людей обох статей, хворих на хронічний пієлонефрит в фазі ремісії, виявлено чотири варіанти обміну сечової кислоти. У 34% помірна гіпоурикозурія поєднується з нижньопограничною урикемією. У 24% помірно підвищена урикозурія асоціюється із нормальною урикемією. У 17% помірно підвищена урикозурія поєднується з вираженою гіпоурикемією. Нарешті, у 25% пацієнтів нижньопогранична урикемія супроводжується вираженою гіперурикозурією.

З-поміж усіх зареєстрованих параметрів в якості розпізнавальних щодо чотирьох варіантів обміну сечової кислоти виявлено 28. У дискримінантну модель включено, окрім урикозурії і урикемії за визначенням, 6 нейроендокринних параметрів адаптації (кортизол, трийодтиронін, тестостерон, кальцитонін, вегетативний індекс Кердью і Са/К-маркер симпато-вагального балансу), 8 параметрів імунітету (активність і завершеність фагоцитозу нейтрофілами грампозитивних і грамнегативних бактерій, рівень в крові загальних лімфоцитів, інтерлейкіну-1 β , IgG та IgA в слині), два інформаційні параметри (індекс напруження лейкоцитограми Поповича і ентропія імуноцитограми), 7 параметрів метаболізму електролітів (магній, калій, фосфати) і неелектролітів (глюкоза, сечовина і креатинін), а також маркери хронічного пієлонефриту (бактерійурія і лейкоцитурія) і мікробіоти (*Bifidobacterium*).

Вперше показано, що динаміка урикозурії позитивно детермінує динаміку діурезу і екскреції сечовини, креатиніну, кальцію, фосфатів, магнію, хлориду і калію та калійемії, рівня Т-гелперів, ВРС-маркерів вагального тонуусу і симпато-вагального балансу. Натомість негативній детермінації підлегли зміни вегетативного індексу Кердью та інтенсивності фагоцитозу *Staph. aureus*. Динаміка такої констеляції параметрів організму детермінується динамікою сечової кислоти на 97%. Динаміка урикемії детермінує динаміку вегетативного індексу Кердью, кортизолу і кальцитоніну негативно, натомість електролітних маркерів паратироїдної активності і симпато-вагального балансу та тестостерону – позитивно. З-поміж імунних параметрів негативній

сечокислий детермінації підлегли зміни Т-гелперів і TNF- α , натомість позитивній – ЦІК, моноцитів і IgG. Стосовно параметрів метаболізму спостерігається лише позитивна сечокисла детермінація їх динаміки. Метаболічна констеляція включає кальційемію, хлоридемію, магнійемію, а також діурез та екскрецію хлориду, натрію, сечовини і креатиніну. В цілому сечокисла детермінація динаміки перелічених параметрів організму становить 80%.

Виявлено суттєві статеві відмінності у зв'язках між урикемією і параметрами нейро-ендокринно-імунного комплексу.

Одержані результати розвивають і доповнюють концепцію, що ендогенна сечова кислота володіє фізіологічною активністю, яка проявляється у модуляції параметрів нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму.

Практичне значення одержаних результатів. В руслі триваючої дискусії щодо шкідливості чи корисності підвищеного рівня урикемії показано, що помірно підвищений рівень в крові сечової кислоти в цілому сприятливо впливає на стан імунітету.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в навчальний процес на кафедрах патофізіології ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці), Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, Одеського національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, Івано-Франківського національного медичного університету; матеріали використовуються в науково-практичній діяльності Державного підприємства Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України (м. Одеса).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особисто виконаною науковою працею здобувача. Автором опрацьовано наукову літературу з даної проблеми, спільно з науковим керівником обрано тему науково-дослідницької роботи, визначено мету і завдання дослідження, розроблено дизайн та методологію. Дисертант брав активну участь в проведенні експериментальних досліджень. Самостійно написав усі розділи роботи, здійснивши аналіз та узагальнення результатів дослідження. Інтерпретація результатів, основні наукові положення належать автору. Особисто підготував до друку наукові

статті та тези доповідей. Здобувачем не були використані результати та ідеї співавторів публікацій, конфлікти інтересів відсутні.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи обговорювалися та доповідалися на XIII Всеукраїнській наук.-практ. конф. “Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм” (86).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 13 наукових праць, у тому числі у 1 колективній монографії, 2 статті у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 7 статтях в іноземному періодичному виданні, 3 – у матеріалах наукових зібрань.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 323 сторінках комп’ютерного тексту (основний обсяг становить 268 сторінок), ілюстрована 137 таблицями і 84 рисунками. Робота складається зі вступу, 15 розділів, висновків, списку використаних джерел літератури, який містить 486 бібліографічних описів.

РОЗДІЛ 1

**ФІЗІОЛОГІЧНА І ПАТОГЕННА АКТИВНІСТЬ СЕЧОВОЇ
КИСЛОТИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Сечова кислота синтезується в основному в печінці, кишечнику та інших тканинах, таких як м'язи, нирки та судинний ендотелій, як кінцевий продукт екзогенного пулу пуринів, що отримується здебільшого з білків тваринного походження. Крім того, живі та відмираючі клітини розкладають свої нуклеїнові кислоти, аденін та гуанін до сечової кислоти. Дезамінування та дефосфорилювання перетворюють аденін та гуанін в інозин та гуанозин відповідно. Фермент пуриннуклеозидфосфорилаза перетворює інозин і гуанозин в пуринові основи, відповідно гіпоксантин і гуанін, які обидва перетворюються в ксантин шляхом окислення гіпоксантину ксантиноксидазою та дезамінування гуаніну гуаніндезаміназою. Ксантин додатково окислюється ксантиноксидазою до сечової кислоти [103, 322].

Зазвичай найбільша доля щоденного видалення сечової кислоти відбувається через нирки. Люди не можуть окислювати сечову кислоту до більш розчинної сполуки алантоїну через відсутність ферменту урикази. Фермент урикази (урат-оксидаза) може метаболізувати сечову кислоту до високорозчинного 5-гідроксиізурату, який в подальшому розкладається до алантоєвої кислоти та аміаку, які легко виводяться нирками. Однак кілька приматів, включаючи людину, втратили функціональну активність ферменту урикази, оскільки мРНК урикази може виявлятися в печінці людини, але вона проявляє два передчасних стоп-кодони, а ген, що її кодує, таким чином, є псевдогеном [100, 271]. Ссавці, які мають функціональну уриказу, зазвичай мають рівень сечової кислоти в сироватці 10–20 мкг/мл. На відміну від цього, рівень сечової кислоти у людиноподібних мавп та людей у 3–10 разів вищий у результаті паралельних безглузвих мутацій, які спричинили псевдогенізацію гена урикази під час ранньої ери міоцену [100, 271].

1.1 Сечова кислота у лікуванні та захисті: Фізіологічні функції сечової кислоти

Антиоксидант. Сечова кислота сироватки крові вільно фільтрується в клубочках нирок, і приблизно 90% фільтрованої сечової кислоти реабсорбується, що означає, що вона відіграє значну фізіологічну роль [47, 322]. У людини понад половина антиоксидантної здатності плазми крові походить від сечової кислоти [47, 72]. Сечова кислота – це сильний поглинач (ре)активних форм кисню (АФК) і пероксинітриту та антиоксидант [47, 72, 183, 414]. Високий вміст сечової кислоти виявляється в цитозолі нормальних клітин людини та ссавців, особливо в печінці [431], ендотеліальних клітинах судин та носових секретів людини, де вона служить антиоксидантом [380, 381].

Ендотеліальна функція. На відміну від досліджень, що підтверджують здатність сечової кислоти погіршувати цілісність судинних ендотеліальних клітин [363], показано, що надзвичайно низький рівень сечової кислоти в сироватці крові, зумовлений мутацією з втраченою функцією гена SLC22A12, що кодує транспортер URAT1 клітин судин і проксимальних каналців нирок, спричиняє дисфункцію ендотелію *in vivo* [446]. Ці повідомлення оскаржують думку, що сечова кислота викликає серцево-судинні та ниркові захворювання через порушення цілісності та функції ендотелію [222, 360, 446]. Дійсно, сечова кислота може виконувати фундаментальну роль у загоєнні тканин шляхом ініціювання запального процесу, необхідного для відновлення тканин, знешкодження вільних радикалів кисню та мобілізації ендотеліальних клітин-попередників [360].

Потужний медіатор імунних відповідей 2 типу. Підвищена концентрація сечової кислоти була виявлена в очеревинній порожнині мишей після ін'єкції найбільш широко застосовуваного клінічного ад'юванту галуно (гідроксиду алюмінію) [264, 266, 267]. Експерименти, що включали внутрішньоочеревинну ін'єкцію мишам нешкідливого білка овальбуміну або овальбуміну з галуном, у поєднанні з 0 або 50 одиницями урикази, показали, що сечова кислота необхідна і достатня для індукції імунної відповіді антитіл на овальбумін [267].

Встановлено, що ад'ювантність Th2, що має галун, опосередковується через пошкодження клітин, що призводить до індукції сечової кислоти, яка діє як сигнал небезпеки, який сприяє генерації запальних дендритних клітин, отриманих із моноцитів [264, 266, 267]. Ці

висновки документують ключову роль сечової кислоти в індукції захисних реакцій антитіл на численні людські вакцини, що включають галун як ад'ювант.

Вивільнення сечової кислоти також було продемонстровано в дихальних шляхах хворих на астму та мишей, які страждають від алергенів, і виявилося необхідним для підвищення імунітету Th2-клітин, еозинофілії дихальних шляхів та гіперреактивності бронхів на вдихувані нешкідливі білки та алерген кліща домашнього пилу. Крім того, введення кристалів урату натрію (MSU) разом з інгаляцією нешкідливих білків викликало енергійний імунітет типу 2. Ад'ювантність сечової кислоти виражалася шляхом активації тирозинкінази селезінки (Syk) та фосфоінозитол 3 (PI3)-кінази. Таким чином, сечова кислота була ідентифікована як важливий ініціатор та підсилювач алергічного запалення *in vivo* [267].

Алергени, які часто є протеазами, а саме цистеїновими протеазами, а також цистеїновими пептидазами папаїном та бромелаїном, здатні стимулювати клітини бар'єрного епітелію для вироблення цитокінів типу 2, таких як тимусний стромальний лімфопоетин (TSLP), інтерлейкін (IL)-25 та IL-33, які відповідають за спрямування імунного середовища до осі типу 2 та гіперчутливого запалення. Показано, що алергени та цистеїнові пептидази, як і папаїн, спричиняють стрес і пошкодження клітин тканин, особливо бар'єрних епітеліальних клітин, викликаючи вивільнення сечової кислоти. Сечова кислота активує епітеліальні клітини до вивільнення TSLP та IL-33, але не IL-25, і була визначена ключовим фактором, який регулює розвиток імунної відповіді типу 2 на алергени цистеїнпептидази [200].

Епітеліальні клітини дихальних шляхів людини та миші секретують сечову кислоту конститутивно. Вплив *in vivo* на мишей частинок забруднюючих речовин та домашнього пилу, що містить цистеїнпептидазу, спричинив збільшення продукції та виділення сечової кислоти клітинами слизової оболонки та опосередковану алергічну сенсibilізацію, яка, як було показано, інгібується уриказою [184]. Дійсно, сечова кислота в даний час визнана фактором тривоги, як і АТФ, білок групи 1 з високою рухливістю (HMGBl) та IL-33, а також видатним та потужним медіатором імунних реакцій типу 2 із залучен-

ням епітеліальних клітин, вроджених лімфоїдних клітин, еозинофілів, базофілів та опасистих клітин [53, 184, 200, 264, 266, 267, 281, 483].

Стійкість до паразитів. Захисна імунна відповідь проти багатьох паразитів гельмінтів залежить від імунної відповіді типу 2 [53]. За свідченням El Ridi R et Tallima H [150], немає інформації про внесок сечової кислоти у розвиток захисної імунної відповіді типу 2 на нематоди. Що стосується шистосомозу, то цистеїнові пептидази, такі як папаїн, катепсин *Schistosoma mansoni* B1 (SmCB1) і катепсин L3 (SmCL3) та катепсин *Fasciola hepatica* L1 (FhCL1), не викликали алергічних реакцій у мишей або хом'яків і замість цього показали зменшення на 50–65% зараження *S. mansoni* та *Schistosoma haematobium* через генерування поляризованих (папаїн, SmCL3, FhCL) – або переважних (SmCB1) реакцій типу 2, що передбачають вивільнення TSLP, IL-4, IL-5, IL-13 та генерацію IgG1 антитіл [38, 152, 153, 156, 455].

Підшкірно введені папаїн або цистеїнпептидаза гельмінта взаємодіють з епітеліальними клітинами, викликаючи вивільнення TSLP, головного цитокіну вроджених та адаптивних імунних відповідей типу 2 [38, 152, 199, 281].

Генеровані цитокіни типу 2 рекрутують і активізують вроджені лімфоїдні клітини типу 2, еозинофіли, базофіли і опасисті клітини та підтримують продукцію IgG1 антитіл до цистеїнпептидази, спрямовуючи таким чином імунну систему, на момент зараження інфекцією, до імунної відповіді типу 2. Еозинофіли, базофіли та основні токсичні білки, виведені з опасистих клітин, протеоглікани, протеази, пероксидази та позаклітинна пастка (trap), об'єднуються, щоб завдати шкоди мігруючим личинкам шистосом і, безумовно, більше пошкоджують ендотеліальні клітини капілярів крові. Показано, що травма ендотелію капілярів викликає вивільнення та накопичення сечової кислоти поблизу виникаючих в крові глистів. Ці дані підтверджують гіпотезу про те, що ендогенна сечова кислота необхідна для розвитку імунітету типу 2 до цистеїнових пептидаз за відсутності ад'юванта [184, 199, 200, 264, 266, 267, 281, 483].

Виявлення підвищених концентрацій сечової кислоти в легенях та печінці імунізованих та неімунізованих тварин, заражених шистосомою, цілковито узгоджується з фактами, що сечова кислота консти-

тутивно присутня в нормальних клітинах, особливо клітинах печінки, кишечника та судинних ендотеліоцитах, і її концентрація збільшується, коли клітини пошкоджуються і вона вивільняється із відмираючих клітин [48, 179, 184, 199, 200, 263, 264, 266, 267, 281, 431, 483].

У синусоїдах печінки, коли глисти починають рости, поглинають кров, екскретують і секретують цистеїнові пептидази, імунні ефектори типу 2 і цитокіни пошкоджують гепатоцити, що викликає вивільнення сечової кислоти. Показано, що сечова кислота пов'язана з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП), і продемонстровано, що вона відіграє причинно-наслідкову роль у ожирінні печінки шляхом стимуляції збільшення синтезу жирних кислот та вивільнення ненасичених жирних кислот, особливо арахідонової кислоти, з ліпідного депо та клітинної мембрани [56, 114, 317, 441, 449, 478, 517].

Завдяки своїм потужним антиоксидантним властивостям сечова кислота перешкоджає активності ліпоксигеназ і служить субстратом для ферменту циклооксигенази. Таким чином, арахідоновій кислоті дозволено отримувати доступ до паразитів та опосередковувати їх загибель, оскільки арахідонова кислота виявилася ефективним шистосоміцидом *in vitro* та *in vivo* у мишей, хом'яків та у дітей, інфікованих *S. mansoni* [65, 151, 154, 155, 424].

El Ridi R et Tallima H [150] сформулювали концепцію про анти-шистосомну захисну вісь – індуковані цистоїнпептидазою відповіді типу 2/сечова кислота/арахідонова кислота, в рамках якої арахідонова кислота розглядається не тільки як безпечний та ефективний препарат, але і як, що ще важливіше, природний шистосоміцид [46]. Оскільки миші і хом'яки мають функціональну уриказу і, як правило, рівень сечової кислоти в сироватці крові становить 10–20 мкг/мл, на відміну від людей, де рівень сечової кислоти в сироватці крові значно вищий [100, 271], очікується, що вакцина на основі цистеїнпептидази досягне значно вищих рівнів захисту у дітей, ніж у мишей та хом'яків [454].

Захист від неврологічних та аутоімунних захворювань. Вважається, що пероксинітриди та АФК відповідають за деградацію мієліну при розсіяному склерозі і вони можуть блокуватися високим рівнем сечової кислоти, тоді як у хворих на подагру розсіяного склерозу майже ніколи не буває. Зафіксовано зв'язок низьких рівнів се-

чової кислоти в сироватці із захворюваннями на розсіяний склероз [141, 211, 402, 440]. Мета-аналіз опублікованих даних переконливо показав, що у пацієнтів з розсіяним склерозом рівень сечової кислоти в сироватці крові нижчий, ніж у здорових контролерів, і констатував низький рівень сечової кислоти в сироватці як потенційний біомаркер для розсіяного склерозу [477].

Низький рівень сечової кислоти у плазмі крові також був пов'язаний з неврологічними розладами [43, 165, 477], хворобами Паркінсона [51, 52, 130, 417, 373] та Альцгеймера [313, 320], *Pemphigus vulgaris* – аутоімунним розладом, що характеризується утворенням пухирів та ерозій шкіри і слизових оболонок [503], та плоским лишаєм – аутоімунним запальним захворюванням слизово-шкірної клітковини [67, 99], які також були пов'язані з низьким рівнем сечової кислоти в слині [63].

1.2 Патогенний потенціал сечової кислоти

Порушення роботи нирок. Нирки відіграють важливу роль у регуляції рівня сечової кислоти в сироватці крові, оскільки приблизно 2/3 сечової кислоти, що виробляється у людей, виводиться нирками, а решта 1/3 – шлунково-кишковим трактом. У нирках сечова кислота піддається фільтрації з клубочків, з подальшою реабсорбцією та секрецією в проксимальних канальцях, завдяки чому 90% реабсорбується в кровоносні капіляри [322].

Показано, що регуляція транспорту сечової кислоти в канальцях залежить від декількох білків, які належать до сімейства органічних аніонних транспортерів (OAT). Продукт гена SLC22A12 – білок уратного транспортера 1 (URAT1) – на апікальній мембрані проксимальних канальців нирок сильно, якщо не виключно, експресується в нирках і був першим, що був ідентифікований як реабсорбуючий транспортер уратів. OAT4 подібний до URAT1 за місцем розташування та функцією, а саме реабсорбцією сечової кислоти. OAT1 та OAT3, кодовані генами SLC22A6 та SLC22A8 відповідно, локалізуються в базолатеральній мембрані проксимальних канальців нирок і утворюють нирковий канальцевий секреторний шлях, головним чином задіяний у люмінальній екскреції сечової кислоти [91, 322]. Крім того, про-

демонстровано інструментальну роль транспортера гексози GLUT9 у реабсорбції сечової кислоти та виході з інтерстицію, оскільки мутації кодуючого його гена SLC2A9 пов'язані з абераціями утилізації сечової кислоти [91, 139].

Збільшення продукції сечової кислоти, порушення її екскреції нирками або їх поєднання призводять до гіперурикемії [88, 322]. Гіперурикемія підвищує ризик гострого пошкодження нирок [494], погіршує скорочувальну активність внутрішньогломерулярних мезангіальних клітин [124] та викликає пошкодження мезангіальних клітин і епітеліальних клітин проксимальних каналців, ймовірно через TLR-залежну регуляцію NLRP3 та IL-1 β [491, 492]. Також було показано, що гіперурикемія є незалежним фактором ризику хронічної хвороби нирок при цукровому діабеті 2 типу через пошкодження ендотеліальних клітин та вивільнення аларміну HMGB1, стимулюючи TLR для індукції прозапальних та хемотаксичних цитокінів, проліферації судин гладкої мускулатури та активації NLRP3 інфламасоми [256].

Крім того, сечова кислота може накопичуватися в нирках, що призводить до утворення та відкладення каменів. Камені в нирках та інфекції сечовивідних шляхів – найпоширеніші проблеми сечовивідних шляхів. Камені з сечової кислоти зустрічаються у 10% усіх каменів у нирках і є другою найбільш частою причиною сечокам'яної хвороби після оксалату та фосфату кальцію. Найважливішим фактором ризику кристалізації сечової кислоти та утворення каменів є низький рівень рН сечі (нижче 5,5) через порушення екскреції сечової кислоти з сечею. Основними причинами низького рН сечі поряд із високою екскрецією сечової кислоти є хронічна діарея, сильна дегідратація та діабетичний кетоацидоз [224].

Метаболічний синдром. Метаболічний синдром – це назва групи факторів ризику, що створюють загрозу для серцевих захворювань та інших проблем зі здоров'ям, таких як діабет та інсульт. Серцево-судинні захворювання, діабет 2 типу та неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є проявами метаболічного синдрому [112, 113, 208, 224, 242, 412].

Серцево-судинні захворювання. Було показано, що гіперурикемія причетна до розвитку гіпертонії та серцево-судинних захворювань че-

рез індукцію факторів росту, гормонів, цитокінів та аутокоїдів [242, 335, 412]. Експериментальні дослідження доказали, що сечова кислота може проникати в волокна гладких м'язів судин через транспортну систему органічних аніонів з подальшою активацією множинних шляхів передачі сигналу, що завершується збільшенням експресії медіаторів запалення. Наслідками є підвищення артеріального тиску, гіпертрофія гладком'язових клітин судин та гіпертензія [243, 335]. Крім того, розчинна сечова кислота індукує дисфункцію ендотеліальних клітин судин, а саме зміну проліферації клітин та індукцію старіння і апоптозу клітин шляхом активації ренін-ангіотензинової системи (гормональної системи, що відповідає за регулювання концентрації натрію в плазмі крові та артеріального тиску) та ініціювання продукції активних форм кисню і азоту, а також стресу ендоплазматичного ретикулулу [295, 375, 506].

Інсулінорезистентність та діабет II типу. Підвищений вміст сечової кислоти в сироватці крові також є одним з найкращих незалежних предикторів діабету і зазвичай передуює розвитку як резистентності до інсуліну, так і діабету II типу, оскільки було виявлено, що чверть випадків діабету можна віднести на рахунок високого рівня сечової кислоти в сироватці крові та встановлено, що підвищений рівень сечової кислоти в сироватці крові тісно пов'язаний з інсулінорезистентністю та цукровим діабетом II типу [132]. У відповідь на суперечливі висновки [434], мета-аналіз проспективних когортних досліджень [315] та критичний огляд [231] констатують, що сечова кислота сироватки крові є сильним та незалежним фактором ризику розвитку діабету серед людей середнього та старшого віку. Зростання споживання фруктозовмісних напоїв, їжі та столового цукру (сахароза=глюкоза+фруктоза) протягом останніх століть призвело до збільшення надлишку ваги, накопичення вісцерального та печінкового жиру, інсулінорезистентності та захворюваності на діабет, а також збільшення генерації сечової кислоти, яка схиляє до виникнення метаболічного синдрому, включаючи діабет. У печінці фермент кетогексокіназа фосфорилує фруктозу, що призводить до падіння рівня внутрішньоклітинних фосфатів та АТФ. Зниження внутрішньоклітинних фосфатів активує АМФ-дезаміназу, яка катаболізує АМФ до інозинмонофосфату та, зрештою, до сечової кислоти через гіпок-

сантин-ксантиновий шлях [235, 421]. Потім підвищена кількість внутрішньоклітинної сечової кислоти виділяється в кровообіг, індуюючи запалення в ендотеліальних клітинах, м'язових волокнах ниркових судин та островах Лангерганса підшлункової залози [235]. Крім того, підвищений рівень сечової кислоти в сироватці крові суттєво корелював із тяжкістю альбумінурії та діабетичної ретинопатії у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу [297].

Неалкогольна жирова хвороба печінки. Численні клінічні та експериментальні дослідження зафіксували зв'язок між високим рівнем сечової кислоти в сироватці крові та неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) [56, 114, 449, 478, 517]. Роль сечової кислоти сировати крові у розвитку НАЖХП нещодавно пояснили опосередкованою сечовою кислотою генерацією АФК та прозапальних цитокінів, що призводить до підвищеної експресії тіоредоксин (TXN)-взаємодіючого білка (TXNIP) та ROS-залежної дисоціації TXN від TXNIP, який потім взаємодіє з NLRP3, активуючи запальний процес у паренхіматозних та непаренхіматозних клітинах печінки та приводячи до вивільнення IL-1 β та IL-18. Запальний сигнал ROS-TXNIP-шляху індукує дерегуляцію експресії генів, пов'язаних з метаболізмом ліпідів, та накопичення ліпідів, через надмірну експресію ліпогенного ферменту ацетил-коензим А (COA) карбоксилази 1, синтази жирних кислот та стеаройл-COA десатурази 1 [449, 478, 517]. Іншим механізмом накопичення жиру в печінці, що опосередковується сечовою кислотою, передбачається, що сечова кислота індукує окислювальний стрес в ендоплазматичному ретикулумі гепатоцитів з подальшим розщепленням до активної форми та транслокацією ядерного фактора транскрипції – білка, що зв'язує регулюючий елемент стеролу (SREBP), який регулює експресію та активність ліпогенних ферментів [114]. Аналіз жирнокислотного складу фосфоліпідів печінки у хворих на НАЖХП виявив значне підвищення вмісту арахідонової кислоти та співвідношення поліненасичених жирних кислот n-6/n-3 порівняно з контрольними значеннями [56]. Показано, що склад жирних кислот у плазмі людей з НАЖХП пов'язаний із збільшенням кількості поліненасичених жирних кислот омега-6, особливо арахідонової кислоти, порівняно зі здоровими контролерами [317, 441].

Подагра. Незважаючи на задокументований захисний потенціал, згадування сечової кислоти викликає побоювання, оскільки вона є підтвердженням етіологічним агентом важкого, гострого та хронічного запального артриту – подагри. Однак розчинна сечова кислота не є винуватцем, оскільки подагра обумовлена відкладенням кристалів урату натрію (MSU) у суглобах та навколосуглобових тканинах [336]. Кристали урату натрію не завжди викликають запалення в суглобах. Спочатку вони повинні бути покриті сироватковими білками, перш ніж взаємодіяти з поверхневою мембраною суглобових клітин безпосередньо або через рецептори, після чого слід стимулювати цитозольну молекулярну платформу, що бере участь у вродженому імунитеті – цистеїнпептидазу і каспазу 1-активуючий NOD-подібний рецептор P3 (NLRP3) інфламасоми, яка відповідає за протеолітичне розщеплення проінтерлейкіну-1 β та дозрівання і вивільнення активного фрагменту IL-1 у суглобі [332].

Нейтрофіли рекрутуються та активізуються у відповідь на вивільнення IL-1, виробляючи АФК, протеолітичні ферменти, позаклітинні пастки та прозапальні хемокіни і цитокіни, які рекрутують та активують макрофаги. Формування позаклітинної пастки нейтрофілів (NET) управляється IL-1 β , і було показано, що вона містить алармін HMGB1, який підтримує прозапальний потенціал NET. Відповідно, патогенез гострої подагри є результатом перехресної взаємодії між індукованою кристалами урату натрію активацією NLRP3 інфламасоми, вивільненням IL-1 та накопиченням нейтрофілів [45, 92, 332, 341, 342].

Кроки тривоги. Кристали урату натрію були ідентифіковані як ендогенний сигнал небезпеки, що формується після вивільнення сечової кислоти з відмираючих клітин. Пошкоджені клітини швидко руйнують свої РНК і ДНК; вивільнені піримідини катаболізуються до бета-аланіну та бета-аміноізобутирату, а пурини катаболізуються до сечової кислоти, що призводить до її накопичення.

Цитозоль містить близько 4 мг/мл сечової кислоти зі значним збільшенням після деградації нуклеїнових кислот пошкоджених клітин [330, 331, 431]. Сечова кислота розчиняється в біологічних рідинах до 70 мг/л (417 мкМ/л), а отже, повністю розчиняється в крові людини, яка має конститутивну концентрацію 40–60 мг/л (238–357

мкМ/л). У людини близько 70% добової утилізації сечової кислоти відбувається через нирки, а у 5–25% людей порушення її ренальної екскреції призводить до гіперурикемії (>120 мг/л або 714 мкМ/л). Підвищення концентрації сечової кислоти вище рівня її розчинності призводить до її випадіння у вигляді кристалів урату натрію, особливо в порожнинах суглобів, викликаючи сильні епізоди запалення лише у деяких людей, натомість більшість людей з гіперурикемією залишаються безсимптомними та не мають симптомів подагри [179, 330]. Ймовірно, що для виникнення подагри гіперурикемія повинна бути пов'язана з дефектами функції генів, що регулюють транспорт та гомеостаз уратів, таких як урато-аніонообмінник, транспортер уратів 1 (URAT1) та транспортер глюкози GLUT9 [127, 139, 330].

Кристали уратів відкладаються головним чином у сполучних тканинах суглобів, сухожилів, нирок, рідше в клапанах серця та перикарді і легко взаємодіють із сироватковими білками [442]. Показано, що група мишачих антитіл класу IgM полегшує кристалізацію сечової кислоти *in vitro* та зв'язується з кристалами урату натрію [247, 330].

Відкладені кристали урату натрію у порожнинах суглобів взаємодіють з резидентними макрофагами та опасистими клітинами, рекрутованими нейтрофілами та моноцитами, а також негемопоетичними синовіальними та ендотеліальними клітинами. Усі ці клітини можуть фаго- або ендоцитозувати кристали, що призводить до їх активації і пошкодження та вивільнення гідролітичних ферментів, активних форм кисню безлічі пов'язаних з небезпекою молекулярних структур (DAMP), які можуть бути сприйняті поверхневою мембраною клітин та цитоплазматичними рецепторами вродженої імунної системи [93, 94].

Кристали урату натрію приймають структуру хребта і, як очікується, шкодять поверхневій мембрані навколишніх клітин. Травма клітин організму сприймається позаклітинними рецепторами сімейства Toll-like (TLR), TLR-2 або TLR-4 [93, 94, 237, 238]. Відповідь включає генерацію про-IL-1 β та TNF. Крім того, кристали поглинаються резидентними фагоцитами, що призводить до збільшення внутрішньоклітинного вмісту натрію, зміни осмольності клітин, припливу води та, як наслідок, зменшення внутрішньоклітинної концентрації

калію. Очевидно, цей сформований сигнал небезпеки здатний активувати члена NOD (домену нуклеотидзв'язування та олігомеризації) підродини членів сімейства NOD-, лейцин-вмісних (LRR) рецепторів (NLR), що включають білки NLRP1, NLRP3 та NLRC4. Рецептор NLRP3 по суті складається з центрального домену NOD, домену сенсора LRR на карбоксильному кінці та домену ефекторного пірину (PYD) на амінному кінці. Стимуляція сенсорного домену призводить до олігомеризації молекули та рекрутингу адапторного білка, ASC (асоційований з апоптозом плямистий білок, що містить каспазний домен рекрутування) Домен PYD NLRP3 взаємодіє з доменом PYD ASC, який додатково містить домен активації та рекрутингу каспази [470] (рис. 1.1).

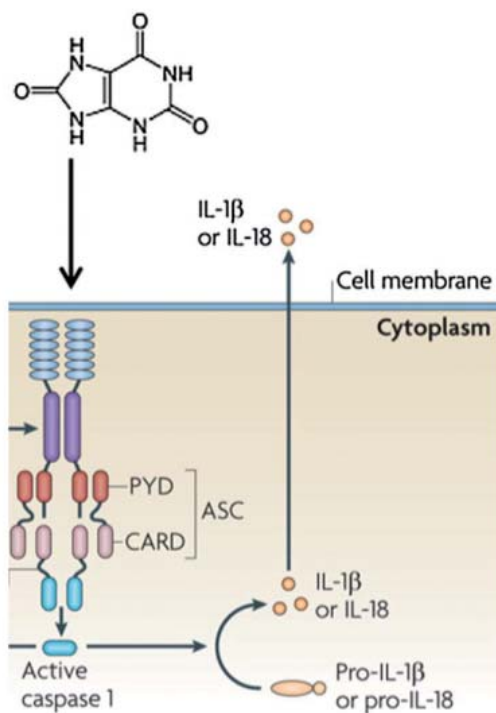


Рисунок 1.1 – Найбільший крок тривоги [470].

Сечова кислота, $C_5H_4N_4O_3$, 7,9-дигідро-1Н-пурин-2,6,8(3Н)-трион, молекулярна маса 168 Да, є продуктом метаболічного розщеплення пуринових нуклеотидів (аденін та гуанін). Кристали урату натрію (MSU) у суглобах стимулюють інфламасому, NLRP3. Багатий лейцином фрагмент (LRR) на карбоксильному кінці NLRP3 є сенсором для патогенних (PAMP) або небезпечних (DAMP) молекулярних структур, що виникають під впливом MSU. Зв'язування лігандів призводить до олігодимеризації рецепторів і дозволяє доміну амінокінцевого пірину (PYD) взаємодіяти з адаптером ASC, який рекрутує про-каспазу-1 через домен своєї картки та автоматично її активує. Активна цистеїнпептидаза переробляє попередник IL-1 β (про-IL-1 β), який потім готовий вийти з клітини як біологічно активний прозапальний засіб, IL-1 β 17 кДа. Домен картки ASC здатний рекрутувати та автоматично активувати цистеїнпротеазу каспазу-1, яка розщеплює неактивний, 31 кДа, попередник IL-1 β (про-IL-1 β) до зрілого, біологічно активного, 17 кДа, IL-1 β і додатково індукує літичну форму загибелі клітин, названу піроптозом [90, 171, 332, 419, 420, 470].

Однак *in vitro* NLRP3- та каспаза-1-залежне вивільнення IL-1 β , спричинене кристалами урату натрію, не відтворювалось у кількох ситуаціях *in vitro* та *in vivo* [237, 238]. Більше того, наявність вільних жирних кислот була необхідною для того, щоб кристали викликали подагроподібні реакції у мишей за допомогою взаємодії TLR-2, активації ASC і каспази-1, але не NLRP3 та вивільнення IL-1 β [238].

Суперечка щодо механізму спричиненого уратом натрію запалення при подагрі не повністю вирішена, проте всі дослідники сходяться на пов'язаному з уратом натрію вивільненні IL-1 β , рекрутингу та активації нейтрофілів та їх ролях у запаленні [135]. Функції IL-1 β різноманітні і включають індукцію лихоманки (ендогенний піроген) шляхом встановлення гіпоталамічного термостату в мозку, сприяння експресії колагенази та руйнування м'язів і хрящів (катаболіну), викликання запалення та рекрутингу і активації нейтрофілів [45, 92, 135, 179, 330, 331, 332, 341, 342, 388].

Сечова кислота також вважається сигналом небезпеки, відповідальним за посилення остеоартриту через активацію інфламасоми, оскільки пряма кореляція постійно реєструвалась між ступенем

тяжкості остеоартриту коліна та синовіальним, але не сироватковим, вмістом сечової кислоти, IL-1 β та IL-18 [133, 416].

Подагра – давня хвороба, яка все ще мучить нас. Його патогенний винуватець – відкладення кристалів сечової кислоти в тканинах – сильний стимулятор запалення. В останні роки механізми, за допомогою яких кристали сечової кислоти сприяють запаленню, викликають все більший інтерес серед ревматологів та імунологів. Сечова кислота була визначена як ендогенний ад'ювант, який керує імунними реакціями за відсутності мікробної стимуляції. Оскільки сечова кислота є повсюдним метаболітом, який утворюється у великих кількостях при пошкодженні клітин, наслідки її впливу можуть бути значними для здоров'я та хвороб. Також було показано, що кристали сечової кислоти викликають запалення, опосередковане інтерлейкіном-1 β , шляхом активації білка NOD-подібного рецептора (NLRP)3 інфламосоми, мультимолекулярного комплексу, активація якого виявляється центральною для багатьох патологічних запальних станів.

Минуло більше століття, як Garrod продемонстрував, що сечова кислота є причиною подагри. Сечова кислота у формі кристалів урату натрію (MSU) випадає в осад у синовіальних порожнинах та інших анатомічних місцях, провокуючи сильне запалення та виснажливий біль. Основні параметри патогенезу подагри та лікування добре встановлені. Тим не менше, подагра залишається клінічною проблемою, яка зачіпає близько 1% населення, а інтерес до сечової кислоти як регулятора запалення та імунних реакцій стабільно зростає протягом останніх років. Поновлений інтерес до сечової кислоти та подагри обумовлений спостереженнями, які показують, що сечова кислота є ендогенним сигналом небезпеки та викликає запалення, залежне від білка NOD-подібного рецептора (NLRP)3. Обидва ефекти важливі для системних запальних реакцій. Таким чином, взаємозв'язок сечової кислоти та біології організму зачіпає питання еволюції, біофізики та самої імунної регуляції.

У деякі минулі епохи питання про те, чому у людей розвивається подагра, трактувався сатирично, оскільки подагра часто асоціювалася з явним споживанням їжі та вищими соціальними класами [143]. Високий рівень сечової кислоти спричинений багатьма патологічни-

ми станами, включаючи хвороби серця та діабет. Сечова кислота також викликає канонічну запальну реакцію і може діяти як ендogenousний ад'ювант, який керує імунною діяльністю. Клінічно захворюваність на подагру зростає через різноманітні способи життя та демографічні фактори [461].

Сечова кислота – це невелика органічна гетероциклічна сполука, що міститься у нижчих і вищих організмах. Це катаболіт пуринів (аденін та гуанін), отриманий з РНК та ДНК. У більшості видів сечова кислота може бути перероблена у високорозчинний алантоїн, навіть у аміак [436]. Подагра як стан виник у людей та інших приматів після еволюційної втрати урикази – катаболічного ферменту сечової кислоти (здебільшого обмеженого печінкою), який перетворює сечову кислоту в алантоєву. Крім того, нирка фільтрує сечову кислоту, але потім повертає більшу частину відфільтрованого навантаження шляхом реабсорбції [158]. Такі постійні зусилля, спрямовані на блокування видалення метаболічних “відходів”, можуть мати кілька переваг, пов’язаних із високим вмістом сечової кислоти.

Сечова кислота є сильним поглиначем пероксинітриту та антиоксидантом. Одним клінічним спостереженням, яке може говорити про антиоксидантну дію сечової кислоти, є майже відсутність розсіяного склерозу у хворих на подагру [211]. Вважається, що пероксинітрит відповідає за деградацію мієліну при розсіяному склерозі, і вироблення пероксинітриту може бути заблоковано за рахунок вищих рівнів сечової кислоти. І навпаки, існує сильна асоціація низьких рівнів сечової кислоти в сироватці крові з підвищеною частотою розвитку розсіяного склерозу. Як у людей, так і у моделі мишачого розсіяного склерозу (експериментальний аутоімунний енцефаломієліт), високий рівень сечової кислоти в сироватці може повернути розвиток хвороби назад. Також припускають, що помірний рівень сечової кислоти є захисним при ішемічному інсульті [423]. Незважаючи на ці потенційні переваги, сумнівно, чи могло уникнення розсіяного склерозу та інших патологічних станів пізнього віку життя створити достатній еволюційний тиск, щоб сприяти втраті урикази, оскільки ці захворювання не заважають носіям потрапити в генофонд.

Одна з альтернативних теорій припускає, що утримання сечової

кислоти може компенсувати гіпонатріємичні стани, щоб підтримувати досить високий кров'яний тиск, і що це було вигідно в минулі епохи, коли доступність харчової солі була обмеженою [481]. Інша теорія, вперше запропонована в 1950-х роках, передбачає, що сечова кислота є структурним гомологом кофеїну (який, у свою чергу, є структурним гомологом аденозину), і що високий рівень сечової кислоти сприяв розумовій настороженості приматів та сприяв розвитку інтелекту людини [438]. Ця гіпотеза дедалі більше підтверджується експериментальними спостереженнями.

Преципітація урату натрію і кристалізація. Швидше за все, прозапальний ефект сечової кислоти залежить від її випадання в кристали урату натрію, і утворення кристалів є обов'язковим кроком у розвитку подагри. Однак біологія утворення кристалів до кінця не вивчена. Як правило, рівень сечової кислоти в сироватці крові вище 405 мкМ/л (6,8 мг/дл) визначається як гіперурикемія. Однак кристалізацію при цій концентрації дуже важко відтворити *in vitro* у стандартних буферах [247]. Крім того, подагра має швидкий початок, тоді як процес кристалізації *in vitro* відбувається досить повільно. Ці спостереження дозволяють припустити, що можуть існувати механізми, що сприяють утворенню кристалів *in vivo*. Відзначається, що рівень сечової кислоти всередині клітини може бути дуже високим [431]. Однак повідомлень про внутрішньоклітинне утворення кристалів урату натрію не надходило. Одним із можливих визначальних факторів є доступність натрію, який у сироватці крові значно вищий, ніж у цитозолі. Гіперурикемія пов'язана з надмірним споживанням їжі, особливо деяких дієтичних продуктів, таких як червоне м'ясо та алкоголь. Крім того, широкомасштабна загибель клітин часто спричиняє стійку преципітацію урату натрію. Отже, лікування протипухлинною терапією (наприклад, хіміотерапією та променевою терапією) є ситуацією, коли рівень активності сечової кислоти потрібно активно контролювати, щоб уникнути подагричного нападу [444]. Тим не менше, високий рівень сечової кислоти в сироватці крові не призводить однозначно до подагри, оскільки лише близько 10% хворих на гіперурикемію мають епізоди подагри [474]. Однак подагра іноді може виникати у осіб з нормальним рівнем сечової кислоти [418]. Очевидно, що у преципіта-

ції урату натрію повинні брати участь додаткові фактори. Кристали рідко з'являються в центральних органах або глибоких порожнинах, але зазвичай знаходяться в кінцівках, таке явище пояснюється головним чином незначним зниженням температури в дистальних відділах суглобів. Протягом останніх кількох десятиліть були запропоновані математичні моделі, щоб окреслити швидкість кристалізації щодо таких факторів навколишнього середовища, як температура, pH, сіль, вібрація і навіть матеріали контейнера, в якому проводяться експерименти [169, 223, 258, 450].

Одним із напрямків недавнього прогресу у розумінні преципітації урату натрію є можлива роль антитіл. Вперше про участь природних антитіл у цьому процесі повідомили Kam M et al [240, 241]. Вони описали несподіване на той час явище – сироватка хворих на подагру може осаджувати розчини сечової кислоти, тоді як контрольна сироватка не може. Для подальшого спостереження вони імунізували кролів уратом натрію. Отримана імунна сироватка преципітувала розчинну сечову кислоту в кристали, але не викликала кристалізації інших сольових розчинів. З іншого боку, сироватки кролів, імунізованих кристалами, складеними з двох різних контрольних солей, можуть натомість осаджувати ці специфічні кристали. Перехресна преципітація не спостерігалася. Активний фактор відстежено до сироваткового IgG. Це змусило їх припустити, що сироваткові антитіла можуть специфічно розпізнавати кристалічні поверхні і можуть служити для стабілізації початкових кристалічних ядер, що обмежує швидкість кроку в кристалізації. Іншими словами, ці антитіла, здавалося, штовхають рівновагу розчинність/затвердіння до останнього. Kanevets U et al [247] виявили, що у мишей також були антитіла, які осаджували сечову кислоту. Ці антитіла виявилися природними без будь-якої імунної індукції. На відміну від даних попередніх авторів, в цьому дослідженні майже всі антитіла, що зв'язують урат натрію, були IgM, які існували як у імунізованих кристалами урату натрію, так і у мишей, які не були імунізовані. Очищені антитіла IgM полегшували осадження урату натрію з розчину сечової кислоти у забуференному фосфатом сольовому розчині. Ін'єкція цих антитіл мишам-реципієнтам знижувала рівень їх розчинної сироваткової сечової кислоти, що свідчить

про утворення кристалів урату натрію у господаря. Найголовніше, що миші з дефіцитом В-клітин (тобто миші, які не можуть виробляти антитіла до урату натрію), не можуть сприймати сечову кислоту як сигнал небезпеки (тобто, вони не проявляють імунної реакції, залежної від кристалу урату натрію), тоді як коли тим же мишам ввели очищені антитіла, вони змогли виявити присутність сечової кислоти в режимі імунізації та дати відповідь CD8 Т-клітин проти спільно введеного антигену. Загалом, на думку Ghaemi-Oskouie F et Shi Y [179], окрім інших факторів, антитіла проти кристалів урату натрію, ймовірно, відіграють важливу роль у фазовому переході, а отже, і біологічні функції цих кристалів.

Запальні шляхи. Кристали урату натрію можуть розпізнаватися вродженими фагоцитами, включаючи дендритні клітини (DC), макрофаги та нейтрофіли. Було показано, що антиген-презентуючі клітини (APC) можуть відчувати сечову кислоту як один із прозапальних ендогенних сигналів, що виділяється пошкодженими клітинами/тканинами. Ці молекулярні структури, пов'язані з пошкодженням, можуть запускати системну запальну реакцію, подібну до молекулярних патернів, асоційованих з патогенами [431]. Перелік запальних шляхів, що використовуються кристалами урату натрію, довгий. Тим не менш, було два основних фокуси досліджень у галузі реакцій на кристали. Один з них орієнтований на класичну імунологію, зосереджений на таких процесах, як опсонізація антитіл та фіксація комплементу. Інший (більш сучасний) напрямок досліджень зосереджений на ролі розпізнавання імунного патерну структури кристалу. Сюди входять відповіді Toll-подібних рецепторів (TLR) та багаті лейцином повторні мережива (leucine-rich repeat motifs LRR), які є нуклеотид-зв'язуючими сенсорними доменами на NLRP, включаючи NLRP, що активують інфламасоми (багатомолекулярні комплекси, які служать платформами для активації IL-1). Одна з найперших гіпотез – про те, що розпізнавання кристалів відбувається переважно за допомогою мембранного зв'язування ліпідів – проходить повторне дослідження.

Запальний фагоцитоз. Ранні дослідження показали, що кристали MSU, виділені з місць подагричного запалення, покриті імуноглобулінами, головним чином IgG [286, 351, 368]. Конфігурація цих

антитіл щодо поверхні кристала була розроблена як у людини (IgG), так і у мишей (IgM). Порції Fab використовуються для зв'язування кристала, тоді як частина Fc спрямована вбік [270]. Кристали урату натрію, поглинені макрофагами, часто також покриті антитілами, що свідчить про роль поглинання, опосередкованого Fc-рецептором. У фагоцитах урат натрію, покритий IgG, сприяє виробленню супероксидного аніона [351]. Є свідчення про те, що фагоцитарні реакції на кристали можуть також залежати від FcR, але не залежати від Fc або IgG. Показано [64, 134], що рецептор CD16 (FcγRIII) на нейтрофілах може безпосередньо зв'язуватися з поверхнею кристалу, викликаючи внутрішньоклітинне фосфорилування тирозину, яке залежить від CD11b. Той самий механізм розпізнавання може спрацьовувати за рахунок структурно іншого кристала, дегідрату пірофосфату кальцію. Ці спостереження, на думку Ghaemi-Oskouie F et Shi Y [179], вводять фагоцитарний рецептор (CD16) у безлад, який часто пов'язаний із сильним запаленням. Як CD16 може розпізнати щонайменше два різні кристали без допомоги покриття антитілами їхніх поверхонь, ще потрібно визначити.

Комплемент. І класичний, і альтернативний шляхи активації комплекменту беруть участь у опосередкованому уратом натрію запаленні. На початку роботи поліпептиди на поверхні кристалів, інкубованих із сироваткою крові, були проаналізовані за допомогою електрофорезу та виявлені C1q, C1r та C1s, найбільше C1q [460]. Оскільки контрольні (не з урату натрію) кристали не продемонстрували подібного збагачення, ці дані свідчать про те, що поверхня кристала урату натрію може конвертувати C1 і адсорбувати отримані фрагменти, що призводить до активації класичного шляху. Хоча ці процеси, ймовірно, залежать від присутності Fc антитіла для перетворення C1q, насправді було поставлено під сумнів, чи обов'язково потрібне покриття кристалу антитілами для класичної активації шляху, оскільки ці кристали можуть ініціювати активацію C3 за відсутності імуноглобуліну [350]. Щодо альтернативного шляху, було встановлено, що поверхня кристалу не викликає перетворення фактора В або C3 окремо. Однак у присутності всіх членів цього шляху обидва ці фактори можуть бути розщеплені без участі класичного шляху (тобто в сироватці з дефіци-

том C2) [170]. У цьому каскаді утворюються фрагменти C5 (зокрема C5a, потужний медіатор хемотаксису). Однак невідомо, як кристалічна поверхня може викликати фіксацію комплементу. Щодо наслідків активації комплементу у відповідь на кристал урату натрію, утворення комплексу мембранних атак є важливим. У мишей із дефіцитом C6 (необхідного для комплексу мембранних атак) і подагричне запалення, і пов'язана з цим продукція IL-8 значно зменшуються [468].

TL-рецептори. TLR є критичними датчиками мікробної присутності всередині і зовні клітини. Однак існує припущення, що вони також можуть розпізнавати речовини з ендогенних джерел. Наприклад, як білки теплового шоку, так і білок групи B1 з високою рухливістю викликають запальні реакції через TLR4. Повідомлялося, що урат натрію взаємодіє з двома TLR (TLR2 і TLR4), разом із пов'язаним рецептором CD14. Використовуючи методи блокування антитіл та трансфекції, встановлено, що урат натрію взаємодіє з TLR2 на хондроцитах для індукції оксиду азоту [310]. Подібним чином було виявлено, що макрофаги покладаються на TLR2/TLR4 для розпізнавання урату натрію, що призводить до продукції IL-1 β [311]. Та ж дослідницька група припустила, що CD14 також може зв'язувати кристали урату натрію [422]. Це зв'язування призвело до продукування CXCL1 та вивільнення IL-1 β . Неясно, чи потрібно всім трьом структурам взаємодіяти з уратом натрію одночасно, чи кожна з них використовується певними типами клітин за різних обставин. Більше того, не всі дослідження підтримували цю модель. Наприклад, Chen CJ et al [104] з використанням нокаутів TLR та генних трансфектантів не вдалося задокументувати необхідність рецепторів у перитонеальній моделі подагри.

Інфламасоми і інтерлейкін-1 β . Показано [332], що продукція IL-1 β у відповідь на стимуляцію уратом натрію (MSU) втрачається в макрофагах з дефіцитом NLRP3 (раніше NALP3, також званий кріопірином). NLRP3 регулює розщеплення каспазою-1 про-IL-1 β у його секретовану/активну форму. Встановлено, що NLRP3, асоційований з апоптозом спеклоподібний білок, що містить CARD(ASC), і каспаза-1 утворюють унікальну інфламасому (позначену як інфламасома NLRP3), яка відповідає за керовану MSU продукцію IL-1 β , а також

IL-18. Hoffman HM et al [209] показали, що видалення домену LRR (раніше характеризувався як сенсорний домен для активації інфламасоми) в С-кінці NLRP3 призвело до притуплення продукції IL-1 β у макрофагах, стимульованих MSU. Ці дослідження підтверджують роль NLRP3 у керованому MSU вивільненні IL-1 β , і припускають, що LRR є датчиком для MSU. Також показано, що NLRP3 необхідний для здатності галуна діяти як ад'ювант при індукції антитіл [146], і що наявність галуна у вакцинних препаратах індукує продукцію сечової кислоти, що згодом викликає активацію APC [264]. Цей ланцюг подій вказує на роль NLRP3 у ад'ювантності галуна, оскільки NLRP3 необхідний для MSU-опосередкованої продукції IL-1 β . Однак роль інфламасоми у вакцинації залишається предметом дискусій, оскільки кілька інших груп дослідників, які також застосовували галун як ад'ювант, не спостерігали втрати продукції антитіл у мишей з дефіцитом NLRP3 [146, 266].

Один незрозумілий аспект моделі MSU/інфламасома стосується питання про те, як кристали MSU, які, здається, в основному позаклітинні, можуть отримати доступ до внутрішньоклітинної інфламасоми. Hornung V et al [212] повідомили, що фаголізосоми, які утворюються в макрофагах при поглинанні урату натрію (як і галуна), були нестабільними, що може дозволити внутрішньоклітинне вивільнення фагоцитованих кристалів. Викид цих твердих речовин у цитозоль супроводжувався вивільненням катепсину В, який сам може призвести до активації NLRP3 за допомогою ще не визначеного механізму [212]. Важливо визнати, що такий сценарій передбачає вивільнення фаголізосомного вмісту, який здавна вважався сигналом смерті для клітини [129]. Хоча цей спосіб активації може брати участь у гострому запаленні, він може бути менш застосовним для формування імунної відповіді, оскільки APC, що містять розірвані фаголізосоми, повинні були б виживати досить довго, щоб мігрувати до дренажних лімфатичних вузлів та здійснити уповільнений ад'ювантний ефект.

Зв'язування ліпідів. Ghaemi-Oskouie F et Shi Y [179] ревізували стару парадигму кристало-опосередкованої клітинної активації, щоб оновити деякі деталі, що стосуються механізмів сигналізації. Ще в 1976 р Mandel NS [324] припустив, що поверхні кристалів урату на-

трію можуть безпосередньо зв'язуватися з плазматичною мембраною за допомогою взаємодії кристал-ліпід. Він передбачив, що шорсткість поверхні – отже, і ступінь електростатичних взаємодій – відповідає за клітинну реакцію. Це поняття було підтримано в низці статей, але в основному було втрачено, оскільки наступні дослідники звернулися до рецепторів на основі білків як основних медіаторів клітинних реакцій. Ghaemi-Oskouie F et Shi Y [179] зізналися, що їх інтерес до взаємодії кристалів і ліпідів базувався на їх нездатності – незважаючи на значні зусилля – ідентифікувати білковий, специфічний для урату натрію рецептор на дендритних клітинах. Хоча такі рецептори можуть існувати (і такі кандидати, як TLR2/4, CD14 та CD16 ідентифіковані) на макрофагах та нейтрофілах, вони, схоже, не функціонують у дендритних клітинах. На противагу цьому автори виявили, що виснаження холестерину з плазматичної мембрани повністю блокує реакцію постійного струму на урат натрію.

За допомогою атомно-силової мікроскопії та синтетичної хімії Ghaemi-Oskouie F et Shi Y [179] визначили такі ланцюги подій на дендритній клітині: 1) кристал урату натрію утворює просторовий тісний міжмолекулярний зв'язок (можливо, водневий зв'язок) з холестерином на клітинній поверхні протягом перших 30 с після контакту з дендритною клітиною, і ця взаємодія призводить до сортування ліпідів за рахунок плинності мембрани; 2) сортинг ліпідів агрегує рецептори, що містять імунорецепторні мережива активації на основі тирозину (ITAM), які переважно розділяються на багаті холестерином/сфінголіпідами ділянки ліпідних плотів; 3) в дендритній клітині Сук кіназа рекрутується цим накопиченням і згодом активує фосфатиділінозитол 3-кіназу (PI3K); та 4) ця активація запускає активність, опосередковану PI3K, пов'язану з рухом актину/мікрофіламента, що дозволяє подальше накопичення сигнальних молекул на плазматичній мембрані для автоампліфікації.

Ця схема дає пояснення того, як тверді частинки, навіть не маючи певного білкового рецептора, можуть викликати сильну активацію дендритних клітин у випадках, незалежних від опсонізації та зв'язування антитіл. Ghaemi-Oskouie F et Shi Y [179] припускають, що цей конкретний механізм працює паралельно із традиційним розпізнаван-

ням на основі білка/рецептора. Однак їх теорія робить два простих і підлеглих перевірці передбачення: 1) руйнування мембранного ліпиду повинно гальмувати кристал-опосередковану активацію; зниження рівня холестерину, як його синтезу, так і його кількості в плазматичній мембрані, має зменшити опосередковане кристалами урату натрію запалення *in vivo*; та 2) дефіцит Syk/PI3K призведе до скасування клітинних реакцій, опосередкованих кристалами урату натрію.

Запропоновані Ghaemi-Oskouie F et Shi Y [179] шляхи активації кристалами урату натрію клітин проілюстровані на рис. 1.2. Сечова кислота, що виділяється з пошкоджених клітин, утворює кристали урату натрію при зв'язуванні з специфічними антитілами. Кристали конвертують компоненти комплементу як за класичним, так і за альтернативним шляхами, утворюючи C3a і C5a, а також мембранні атакуючі комплекси (MAC). Задіюючи плазматичну мембрану, кристал взаємодіє з білковими рецепторами TLR2/4 і CD14, і, ймовірно, запускає шлях MyD88/TRIF, який веде до активації NF- κ B. Цей ланцюг подій може контролювати активацію антигенпрезентуючих клітин (APC), а також продукцію інших прозапальних цитокінів, крім IL-1 β та IL-18. Кристали урату натрію можуть також зв'язуватися з холестерином і викликати сортування ліпідів, що призводить до рекрутування Syk за допомогою тирозинових активаційних мережив (ITAM), збагачених ліпідними плотами, що містяться в рецепторах (наприклад, CD16 і CD32). Потім Syk запускає опосередкований фосфатидилінозитол 3-кіназою (PI3K) запальний фагоцитоз. Взаємодія кристалів урату натрію з CD16 може бути незалежною від процесу сортування ліпідів. Фагоцитовані кристали спричиняють пошкодження мембрани фаголізосоми з вивільненням із везикул активних форм кисню, калію і катепсину В. Останній запускає активацію NLRP3 інфламасоми через ще невстановлений шлях. Цей шлях контролює продукцію IL-1 β і може бути відповідальним за системне запалення. Знак питання вказує на здогадні зв'язки [179].

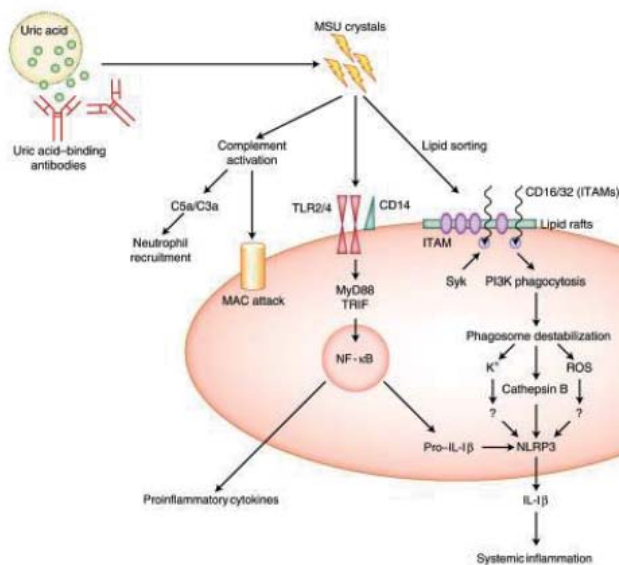


Рисунок 1.2 – Шляхи клітинної активації кристалами урату натрію [179]

Сечова кислота переважно виводиться з сечею, а потім реабсорбується в епітеліальних клітинах проксимального звивистого каналця транспортерами уратів, такими як аніонний транспортер уратів 1 (URAT1), трансмембранний білок, що сильно експресується в ендотеліальних клітинах, адипоцитах та хондроцитах хряща [399, 415, 446, 513]. Нормальний рівень сечової кислоти в крові становить 2,4–6,0 мг/дл (143–357 мкМ/л) для жінок та 3,4–7,0 мг/дл (202–417 мкМ/л) для чоловіків [66, 107]. Гіперурикемія – це патологічна сутність, яка характеризується значеннями сечової кислоти в крові за верхніми межами, що значною мірою пов'язано з метаболічним синдромом та підвищеним серцево-судинним ризиком [309, 316, 508]. У цьому сенсі нещодавнє дослідження, проведене у 22 983 дорослих китайців, продемонструвало, що у осіб, які страждають на гіперурикемію, поширеність серцево-судинних факторів ризику, таких як дисліпідемія, гіпертонія та діабет 2 типу, вища, ніж у осіб із нормальними показниками сечової кислоти [488]. Концентрація сечової кислоти безпосе-

редньо пов'язана з кількістю серцево-судинних факторів ризику; іншими словами, серцево-судинний ризик зростає, коли сечова кислота підвищується в крові.

Асоціація гіперурикемії із серцево-судинними захворюваннями супроводжується запаленням низького ступеня (low-grade inflammation state), що характеризується посиленою прозапальною активацією макрофагів [279, 488]. У зв'язку з цим вплив на мишей АроЕ-/- алопуринолом (інгібітором продукції сечової кислоти) зменшує не тільки розмір атеросклеротичної бляшки, але також інфільтрацію макрофагів та експресію ними TNF- α та IL-1 β , типових прозапальних цитокінів [279]. Ця піонерська робота вперше запропонувала взаємозв'язок сечової кислоти та макрофагів у сценарії серцево-судинних захворювань.

Макрофаги – це вроджені імунні клітини, які диференціюються від моноцитів і відіграють помітну роль у фагоцитозі, запаленні та загоєнні ран [489]. Макрофаги виявляють надзвичайно високу пластичність, маючи здатність організовувати як прозапальні реакції, так і протизапальні дії, залежно від позаклітинного середовища [349]. У присутності прототипових молекул, таких як ліпополісахарид (LPS) та/або інтерферон- γ (IFN- γ), макрофаги людини виявляють прозапальні функції, виробляючи TNF- α , IL-1 β , CD11c та TL4-рецептор [293, 328]. Навпаки, вплив на макрофаги дексаметазону або цитокінів, зокрема IL-4 та IL-13, призводить до того, що ці клітини приймають протизапальний профіль, який характеризується продукцією IL-10 та/або CD206 [328]. Крім того, вплив на макрофаги про- чи протизапальних подразників також впливає на експресію ними молекул, які беруть участь у трафіку лейкоцитів, таких як CX3C-мотив хемокинових рецепторів 1 (CX3CR1) та CC хемокинових рецепторів типу 2 (CCR2) [49, 131]. Що ще важливіше, активація запалення посилює здатність макрофагів поглинати бактерії щодо тієї, що має місце в макрофагах з протизапальною функцією [280, 515].

Асоціація гіперурикемії з ризиком розвитку метаболічних відхилень та серцево-судинних захворювань пов'язана з підвищеною прозапальною активністю макрофагів [203, 314]. Однак залишається невідомим, чи гіперурикемія просто збігається зі змінами активності

макрофагів, чи сечова кислота здатна безпосередньо індукувати прозапальну активацію макрофагів людини. Хоча попередні дані свідчать про те, що високий рівень сечової кислоти асоціюється із підвищеною прозапальною активністю людських макрофагів, поки що переконливих даних щодо цього немає.

З цієї причини Martínez-Reyes CP et al [329] досліджували вплив наростаючої концентрації сечової кислоти на прозапальну або проти-запальну здатність первинних людських макрофагів *in vitro*, а потім досліджували можливий молекулярний механізм, що бере в цьому участь. Первинні моноцити людини диференціювали на макрофаги для подальшого впливу 0, 0,23, 0,45 або 0,9 мМ/л сечової кислоти протягом 12 годин у присутності або за відсутності 1 мМ/л пробенециду. Проточна цитометрія використовувалась для вимірювання продукування маркерів запалення та фагоцитарної активності, яка була визначена як відсоток макрофагів, що містять GFP-мічені *Escherichia coli*. Для вимірювання експресії макрофагами транспортера аніонів уратів 1 (URAT1) використовували qPCR.

Автори виявили, що сечова кислота дозозалежно стимулює продукцію TNF- α , але не IL-1 β , макрофагами людини, попередньо диференційованими від моноцитів, що підтверджено розміром клітин та експресією CD14. Відомо, що TNF- α та IL-1 β є прозапальними цитокінами, які відіграють ключову роль у лихоманці, кахексії, гальмуванні туморогенезу, пов'язаній з піроптозом загибелі клітин та рекрутингу імунних клітин [250, 337, 377]. Однак TNF- α , але не IL-1 β , постійно асоціюється із підвищеним рівнем сечової кислоти в сироватці крові у кількох патологічних сценаріях. Наприклад, рівень сечової кислоти в сироватці крові зростає, оскільки моноцити, що продукують TNF- α , також зростають у жінок з преєклампсією [382]. Подібним чином було показано, що сечова кислота стимулює експресію TNF- α в судинних клітинах гладкої мускулатури щурів Sprague–Dawley [457]. З іншого боку, IL-1 β плазми показав дуже слабкий зв'язок із підвищенням рівня сечової кислоти в сироватці крові у 1684 жінок та чоловіків, тоді як показники TNF- α в сироватці зросли в тій же пропорції, що і сечова кислота в плазмі [316].

Разом з попередньою інформацією, результати Martínez-Reyes

CP et al [329] дають вагомі експериментальні докази того, що сечова кислота може сприяти прозапальному стану, переважно стимулюючи вироблення TNF- α в макрофагах людини. Загальновідомо, що синтез TNF- α залежить від TLR4-залежного сигнального шляху, тоді як продукція IL-1 β залежить від активності інфламасоми NLRP3 (NOD-LRR- та піринвімісного білка 3) [193, 204, 303].

З цієї причини Martínez-Reyes CP et al [329] вирішили оцінити TLR4 у тих самих диференційованих *in vitro* макрофагах. TLR4 – це трансмембранний білок, який здатний розпізнавати численні молекулярні структури, пов'язані з пошкодженням (DAMP), та молекулярні структури, пов'язані з патогенами (PAMP), включаючи вільні жирні кислоти та LPS [374, 404]. Після активації TLR4 здатний викликати активацію NF- κ B, що призводить до продукції TNF- α [201]. Автори продемонстрували, що TLR4 виробляється в макрофагах людини у відповідь на сечову кислоту так само, як TNF- α .

Показано, що ризик подагри безпосередньо пов'язаний з поліморфізмом rs2149356, пов'язаним з високим рівнем продукування TLR4 [401]. Так само, продемонстровано, що сечова кислота сприяє експресії мРНК TLR4 в адипоцитах щурів *in vitro* [514]. Тому Martínez-Reyes CP et al [329] припускають, що сечова кислота здатна індукувати вироблення TNF- α за допомогою активації TLR4, явища, яке надає прозапальні особливості макрофагам людини. Однак тут же застерігають: ідею про те, що сечова кислота може активувати TLR4, слід сприймати з обережністю, оскільки вони оцінювали TLR4 лише на рівні білка, не оцінюючи його здатності як клітинного трансдуктора сигналу.

Позаяк отримані результати вказували на те, що сечова кислота проявляє здатність поляризувати людські макрофаги до прозапального стану, Martínez-Reyes CP et al [329] вирішили підтвердити очевидну прозапальну здатність макрофагів, аналізуючи CD11c та CD206. CD11c – це β -2 інтегрин, який інтенсивно експресується в моноцитах і макрофагах з вираженими прозапальними функціями, тоді як CD206 – також званий рецептором маннози – це лектин типу C, який переважно експресується в мишачих та людських макрофагах, проявляючи протизапальну дію [59, 359, 465]. Автори виявили, що сечова кислота здатна збільшити продукцію CD11c, одночасно зменшуючи

кількість макрофагів, що експресують CD206. У цьому сенсі раніше повідомлялося, що блокування синтезу сечової кислоти при обробці уриказою зменшує кількість CD11c⁺ моноцитів у мишей [264], що свідчить про взаємозв'язок між продукцією сечової кислоти та CD11c. Паралельно з цим показано, що макрофаги із синовіальної рідини пацієнтів із подагрою мають тенденцію до зниження експресії CD206 порівняно з макрофагами пацієнтів з ревматоїдним артритом [228]. В цілому ця інформація узгоджується з думкою, що макрофаги приймають прозапальні функції, втрачаючи при цьому протизапальну здатність у присутності підвищеного рівня сечової кислоти.

Ідея про те, що сечова кислота може діяти як прямий прозапальний стимул для макрофагів людини, підтверджується також двома додатковими фактами, отриманими Martínez-Reyes CP et al [329]: патерн експресії CX3CR1 і CCR2 та фагоцитарна активність макрофагів. CX3CR1 і CCR2 беруть участь у опосередкуванні рекрутування моноцитів до місць запалення, де ці клітини диференціюються в макрофаги та організовують запальні реакції або відновлення тканин [76, 291]. Цікаво, що численні дослідження постійно повідомляють про гальмівну регуляцію CX3CR1 та CCR2 за наявності прототипових запальних стимулів, таких як LPS. У цьому сенсі піонерська робота повідомила, що циркулюючі моноцити як хворих на септичну хворобу, так і інкубовані з LPS, демонструють різке зниження експресії CX3CR1 [370]. Подібним чином, вплив LPS *in vitro* та *in vivo* на клітини периферичної крові миші може знизити експресію CCR2 з прямими наслідками для міграційної здатності макрофагів [206, 520]. Отже, експресія CX3CR1 і CCR2, схоже, поводить себе подібним чином у макрофагах, які піддаються дії як LPS, так і сечової кислоти, що забезпечує вагомі експериментальні докази щодо можливої запальної ролі цього метаболіту в макрофагах. Крім того, добре відомо, що макрофаги з прозапальними функціями виявляють більшу здатність до фагоцитозу бактерій, ніж протизапальні макрофаги [280, 515]. Martínez-Reyes CP et al [329] також показали, що вплив на макрофаги наростаючих концентрацій сечової кислоти поступово покращував їх фагоцитарну активність, що ще раз підтверджує уявлення про те, що сечова кислота діє як прямий прозапальний стимул для цих імунних клітин.

Окрім вивчення очевидної прозапальної дії сечової кислоти на макрофаги, Martínez-Reyes CP et al [329] дослідили її потенційний молекулярний механізм. Продукція TNF- α , TLR4 та CD11c у відповідь на сечову кислоту демонструвала типовий взаємозв'язок доза-реакція, де виявлено максимальний ефект і плато, що вказує на насиченість та скасування спостережуваного ефекту [410]. Взаємозв'язок доза-реакція пояснюється взаємодією між лігандом та його рецептором [60, 410], що дає підставу припустити можливу участь молекули, здатної транспортувати сечову кислоту всередину макрофага, як це відбувається у випадку URAT1.

Отже, Martínez-Reyes CP et al [329] вперше описали, що макрофаги людини експресують URAT1, трансмембранний білок, про який повідомлялося раніше лише в ендотеліальних клітинах, адипоцитах та хондроцитах хряща [513]. Примітно, що експресія URAT1 у макрофагах зменшувалась із збільшенням концентрації сечової кислоти, що може частково пояснити той факт, що експресія TNF- α , TLR4 та CD11c досягла точки насичення, що, в свою чергу, призвело до зниження рівня їх білка. Беручи до уваги, що сечова кислота може збільшити транскрипційну активність NF- κ B у лінії β -клітин підшлункової залози Min6 [229], Martínez-Reyes CP et al [329] припускають, що продукція TNF- α в макрофагах може залежати від взаємодії між сечовою кислотою, URAT1 і, можливо, NF- κ B.

Відомо, що пробенецид діє як конкурентний інгібітор URAT1, таким чином перешкоджаючи зворотному захопленню та транспортуванню сечової кислоти клітинами проксимальної трубки нирки [456]. Виявлено, що блокування URAT1 скасовувало вироблення TNF- α та фагоцитарну активність, яку раніше спостерігали з сечовою кислотою, що свідчить про те, що прозапальний ефект сечової кислоти повністю залежить від її надходження в макрофаги. У зв'язку з цим раніше було запропоновано, що надходження уратів натрію натрію до клітин THP-1 може індукувати фосфорилування I κ B через тирозинкінази сімейства Src, що призводить до активації NF- κ B і, у підсумку, до продукції прозапальних цитокінів [312].

Martínez-Reyes CP et al [329] дійшли висновків, що сечова кислота діє як прозапальний стимул для культивованих *in vitro* первинних макрофагів людини за рахунок збільшення продукції TNF- α , TLR4 та

CD11c, поліпшення фагоцитарної активності макрофагів та зменшення експресії CD206, CX3CR1 і CCR2. Можливий механізм, за допомогою якого сечова кислота здійснює прозапальну дію на макрофаги людини, зачіпає URAT1 в дозозалежний спосіб. URAT1, у свою чергу, може посилити активацію NF- κ B та призвести до продукування прозапальних цитокінів способами, які ще слід з'ясувати. Застосування пробенециду функціонально продемонструвало, що надходження сечової кислоти до макрофага має протизапальну дію і частково залежить від URAT1. Ці результати дають вагомі експериментальні докази, що підтверджують ідею того, що підвищений рівень сечової кислоти може безпосередньо сприяти опосередкованому макрофагами системному запальному стану, що, в свою чергу, пов'язано з високим серцево-судинним ризиком у пацієнтів з хронічними захворюваннями. Ідею про те, що сечова кислота може діяти як метаболічний ліганд із прозапальною дією на макрофаги людини, слід додатково вивчити.

Гіперурикемія – давня тема у галузі метаболічних розладів та загального фундаментального захворювання при подагрі, дисфункції нирок та інших серцево-судинних захворюваннях [122]. Хвороба повертає дедалі більше поглядів біологів та вчених-медиків через високу захворюваність та економічне навантаження [504]. Гіперурикемія має чоловіче домінування і може бути діагностована за рівнем сечової кислоти в сироватці крові вище 420 мкМ/л (70 мкг/мл) [504].

Основною причиною гіперурикемії є накопичення сечової кислоти в організмі. Сечова кислота є кінцевим продуктом метаболізму пуринових нуклеозидів, що синтезується ксантиндегідрогеназою (Xdh) у людини, хоча вона може додатково трансформуватися в алантоїн за допомогою урикази (Uox) у інших тварин, крім деяких птахів та рептилій [253]. Сечова кислота може знаходитися в клітинах, тканинах та органах, і рівень сечової кислоти різний від органу до органу. Передбачалося, що печінка є найважливішим органом для утворення сечової кислоти [70, 322], але дивно, не вона є органом з найвищим рівнем сечової кислоти [511]. Домінуючим джерелом сечової кислоти (приблизно 2/3 або більше) є її генерація з ендогенних пуринів, а решта – з екзогенних [70]. Певно, що дві третини і більше сечової кислоти виводиться через нирки, а решта через кал [70]. Хоча існували систе-

матичні дані про розподіл сечової кислоти у щурів [511], значення сечової кислоти в різних органах було недостатньо вивченим.

Вважалося, що сечова кислота є метаболічним відходом нуклеозидів так само, як сечовина для білків, оскільки функціональних порушень майже не було, якщо рівень сечової кислоти в сироватці крові знижувався глибоко за допомогою урикази/расбуриказа [95]. Однак зазначається, що сечова кислота відіграє певну роль у деяких фізіологічних функціях, і її не слід ретельно усувати [185, 214]. Вважалося, що завдяки своїй антиоксидантній активності сечова кислота захищає клітини нейронів, що сприяє еволюції та розвитку мозку [44, 214, 230], а також відіграють роль у підтримці артеріального тиску [214].

Проте антиоксидантна активність сечової кислоти не є потужнішою, ніж гідрофільний вітамін С або гідрофобний вітамін Е за своєю хімічною структурою. Ефекти антиоксидантної активності можна легко замінити прийомом двох вітамінів [464, 512] та інших харчових продуктів, що містять відновлювальні хімікати [97]. Тому її антиоксидантна активність не така важлива, як передбачалося раніше. Отже, функція сечової кислоти в органах досі незрозуміла. Функція сечової кислоти в організмі була гарячою темою. Деякі дослідження вважають, що сечова кислота може відігравати певну роль у фізіологічній діяльності, наприклад, захищати нейрони від окисних ушкоджень та підтримувати артеріальний тиск [214, 481]. Однак існувала протилежна думка, яка розглядала метаболіт просто як відхід [195, 221].

Liu D et al [307] нещодавно показали, що у всіх органах, які були задіяні у дослідженні, рівень експресії ксантиндегідрогенази сильно корелював з рівнем сечової кислоти, а також аденозиндезамінази (фермента, опосередковано пов'язаного із синтезом сечової кислоти). Результати дозволили авторам припустити, що сечова кислота була місцево синтезована з деградованих нуклеозидів. Що стосується ураторуйнівника, то уриказа сильно експресувалась лише в печінці. Результати свідчать про те, що сечова кислота була майже кінцевим продуктом пуринів у позапечінкових органах щурів і може транспортуватися до печінки для подальшої деградації.

Сечова кислота навряд чи грає важливу роль у захисті нейронів або підтримці артеріального тиску. Нейрони переважно розподіля-

ються в мозку. Згідно з відомими розуміннями, мозок щурів становить близько 0,4% від маси тіла, але споживає 10-20% серцевого викиду. Оскільки мозок повинен споживати значну масу кисню, щоб підтримувати свою складну функцію, гени, безпосередньо пов'язані з синтезом АТФ, повинні експресуватися на високому рівні. Не дивно, що рівень експресії генів був загалом вищим, ніж в інших органах. Теоретично, в процесі біологічного окислення також буде генеруватися багато кисневих радикалів, які потім можуть пошкодити нейрони. Спираючись на знання, деякі звіти навіть робили висновок, що сечова кислота відіграє роль у нейропротекції [214], а дефіцит урикази, фактора, що сприяє збільшенню сечової кислоти, розглядався як великий крок для еволюції та розвитку мозку людини [44, 230]. Однак дефіцит урикази є загальним явищем у нижчих тварин, таких як птахи та рептилії [253]. З іншого боку, серце – другий орган з високим рівнем енергетичного обміну. На жаль, рівень сечової кислоти в органі також був низьким. Подібним чином дванадцятипала кишка була органом з найвищим рівнем сечової кислоти, але не було повідомлень, які вважали, що кишковий тракт був органом з великим споживанням енергії. Тому в дослідженні Liu D et al [307] доведено, що сечова кислота навряд чи грає важливу роль у захисті нейронів шляхом гасіння кисневих радикалів, принаймні у фізіологічному стані, хоча вона є справжньою відновлюючою речовиною.

Епідемічні дані свідчать про те, що гіперурикемія сильно корелювала з гіпертонією [348]. Однак взаємозв'язок між сечовою кислотою та артеріальним тиском був супутнім, а не причинним. Обидва захворювання залежать від віку, і були рідкісні конкретні експериментальні докази, що підтверджують гіпотезу про те, що гіперурикемія може призвести до гіпертонії і навпаки. Крім того, майже не було підказки щодо препаратів, що знижують сечову кислоту, пов'язаних із зниженням артеріального тиску [95]. Згідно з аналізом, сечова кислота навряд чи грає важливу роль у підтримці артеріального тиску.

Сечова кислота як індикатор смерті клітин. Сечова кислота є метаболітом пуринів, тоді як пурини в організм надходять головним чином з ендогенно деградованих нуклеозидів і частково з дієти. Нуклеозиди можуть походити з використаних ДНК або РНК. Клітини в

енергійному стані метаболізму потрібно багато мРНК для синтезу білка, і використані мРНК будуть деградувати. Потім частина з них буде перероблена для синтезу нових мРНК, а частина перетворена на сечову кислоту. Однак, коли клітина гине, ціле ядро, де знаходиться багато ДНК, разом з РНК цитоплазми, може деградувати, і багато з нуклеїнових кислот будуть перетворені на сечову кислоту, а не перероблені. Оскільки ядро містить навіть більшу кількість нуклеотидів, ніж цитоплазма, мертві клітини спричиняють збільшення продукції сечової кислоти.

На відміну від виходу нуклеозидів з ядра, вихід нуклеозидів з цитоплазми нічого не означає. Тобто, не було значної кореляції між сечовою кислотою та енергетичним обміном. RCD – основний фізіологічний шлях загибелі клітин, а Casp3 – головний виконавець шляхів RCD [174]. Оскільки сечова кислота в органі сильно корелювала з рівнем експресії гена, результати Liu D et al [307] підтвердили, що сечова кислота в основному є результатом смерті клітин. Однак у фізіологічному стані мертві клітини часто замінюються регенованими клітинами, цей процес пов'язаний з активацією Ki67, важливого ядерного білка [177, 519]. Оскільки проліферація клітин у серці та печінці була основним процесом у новонароджених щурів, загибель клітин у двох неонатальних органах майже не могла відбутися. Однак кишковий тракт як у новонароджених щурів, так і у нормальних щурів може бути пов'язаний із багатьма загибелями та регенерацією клітин, щоб трансформувати себе.

У клініці прогресуючий рак часто поєднується із загибеллю пухлинних клітин, як ось рак молочної залози. Деградовані нуклеозиди в мертвих клітинах пухлини трансформуються у сечову кислоту та спричиняють збільшення урикемії. Дивно, але не було значної кореляції між Ki67 та урикемією у пацієнтів з раком молочної залози, а лише з дуже незначною тенденцією. Це явище відрізнялося від явища у нормальних щурів. Причина може бути пов'язана із загибеллю клітин, яка викликає реге-

нерацію клітин у нормальних щурів, в той час як проліферація пухлинних клітин призводить до некрозу клітин у хворих на рак. Коли рак молочної залози лікується хіміотерапевтичними засобами, багато пухлинних клітин буде вбито. Нуклеозиди в клітинах перетворюються на сечову кислоту і спричинюють збільшення урикемії. Дійсно, збільшення урикемії, включаючи гіперурикемію та навіть подагру, широко розглядалося як важливий маркер синдрому лізису пухлини [95, 268].

Liu D et al [307] досліджували біологічну функцію сечової кислоти. Авторами проведено кореляційний аналіз між сечовою кислотою в органах щурів та експресією генів (вимірююю за значенням FPKM). Під час постановки діагнозу аналізували вміст сечової кислоти в сироватці крові у пацієнтів з раком молочної залози або доброякісною пухлиною молочної залози, а також у пацієнтів з раком молочної залози відразу після хіміотерапії. Було 1937 мРНК, рівень експресії яких суттєво корелював з рівнем сечової кислоти, і більшість з них були пов'язані з метаболізмом пуринів або нуклеозидів, клітинним метаболізмом, клітинними циклами та шляхами загибелі клітин. Подальший аналіз показав, що рівень урикемії сильно корелював із загибеллю клітин, а не життєздатністю клітин. Рівень урикемії у пацієнтів з раком молочної залози був вищим, ніж у пацієнтів з доброякісною пухлиною молочної залози, і урикемія збільшувалася після хіміотерапії. Усі результати свідчать про те, що сечова кислота в основному синтезується з місцевих нуклеозидів, що розкладаються з мертвих клітин, і сечова кислота може бути важливим біомаркером для загибелі клітин, а не антиоксидантом для нервового захисту.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження виконані у форматі хронічного експерименту і клініко-фізіологічного спостереження.

Експеримент поставлено на 60 здорових щурах-самках лінії Wistar масою 220-300 г, розділених на 6 груп. 10 тварин першої групи залишались інтактними, вживаючи водопровідну воду з поїлок *ad libitum*. Щурам інших груп впродовж 6 днів одноразово вводили через зонд в дозі 1,5 мл/100 г водопровідну воду, лікувальні води Нафтуса і Софія Трускавецького родовища, нативну воду Герца, а також її штучний сольовий аналог відповідно. Хімічний склад застосованих вод, за даними Трускавецької гідро-геологічної режимно-експлуатаційної станції, приведений у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 – Хімічний склад застосованих мінеральних вод

	<i>Daily Water</i>	<i>Sofiya Water</i>	<i>Hertsa Water</i>	<i>Hertsa Salt analogue</i>	<i>Naftussya Water</i>
<i>Electrolytes, mM/L</i>					
Na^+	0,5	156	196,7	196,7	0,6
Cl^-	3,4	142	205	205	1,0
HCO_3^-	2,9	7,5	5,6	5,6	8,2
Ca^{2+}	3,4	5,3	3,40	3,40	2,9
Mg^{2+}	0,5	4,3	3,44	3,44	2,3
K^+	0,4	0,3	0,4	0,4	0,3
SO_4^{2-}	1,2	13,1	0,1	0,1	1,0
<i>Microelementes, mg/L</i>					
H_2SiO_3	5	4,43	9,88	0	9,5
H_3BO_3	0,25	8,39	42,76	0	0,200
Br^-	8,3	6,7	21,17	0	0,034
I^-	0,025	1,29	6,62	0	0,004
F^-	0,95	0,52	0,57	0	0,160
<i>Organic substances, mg/L</i>					
<i>Corg</i>	5,0	5,5	34	0	12,8
<i>Norg</i>	0,02	0,8	0,14	0	0,33

Наступного дня після завершення курсу у всіх щурів спочатку брали пробу периферійної крові (шляхом надрізу кінчика хвоста) для підрахунку уніфікованим методом кількості лейкоцитів і аналізу лейкоцитарної формули (лейкоцитограми). З цієї метою готували мазки, висушували їх на повітрі, фіксували 3 хв в метанолі, а потім в абсолютному спирті, фарбували за Паппенгеймом. Підраховували 200 клітин.

За даними лейкоцитограми обчислювали її ентропію (h) за формулою, запропонованою Поповичем І.Л. [26], яка витікає з класичної формули Shannon С.Е. [427]:

$$h = -[E \cdot \log_2 E + \text{ПЯН} \cdot \log_2 \text{ПЯН} + \text{СЯН} \cdot \log_2 \text{СЯН} + \text{М} \cdot \log_2 \text{М} + \text{Л} \cdot \log_2 \text{Л} + \text{Б} \cdot \log_2 \text{Б}] / \log_2 6$$

Далі оцінювали стан вегетативної регуляції. Загальноприйнято, що варіабільність ритму серця (коливання тривалостей кардіоінтервалів) відображує як активність різних ланок вегетативної нервової системи, так і вплив на систему кровообігу численних регуляторних механізмів (нервових, гормональних, гуморальних), а також ступінь напруження регуляторних систем, зумовлену активацією симпатико-адреналової і гіпофізарно-адреналової систем у відповідь на будь-який стресорний вплив [1, 2]. В руслі нашого дослідження вельми важливим є положення, що активність симпатичної і вагальної ланок вегетативної нервової системи, оцінена за варіабільністю ритму серця, водночас стосується регуляції й інших іннервованих нею систем, зокрема імунної [357, 463, 467], не кажучи вже за ендокринну, травну, бронхо-легеневу тощо системи, а також метаболізм, адже як симпатичні, так і вагальні волокна, які взаємодіють з адренергічними і холінергічними рецепторами імунних, ендокринних, секреторних і гладком'язевих клітин, беруть початок від спільних нервових центрів.

Ще на ранніх етапах розвитку методу варіаційної кардіоінтервалометрії було доказано, що такий її параметр як мода (M_0 , величина найчастішого кардіоінтервалу) відображує стан гуморального каналу центральної регуляції синусового вузла, представленого, передовсім, циркулюючими катехоламінами, а також глюкокортикоїдами, тироїдними гормонами, глюкагоном, електролітами; амплітуда моди (AM_0 , відсоток кардіоінтервалів, які відповідають значенню моди) відобра-

жує регуляторний вплив симпатичного відділу вегетативної нервової системи (симпатичний тонус), натомість вагальний тонус характеризується варіаційним розмахом ($MxDMn$) – різницею між крайніми значеннями кардіоінтервалів [1].

Базуючись на викладеному, ми оцінювали стан вегетативної регуляції методом варіаційної кардіоінтервалографії. Для цього під легким ефірним наркозом впродовж 15-20 сек реєстрували ЕКГ (швидкість 50 мм/сек) у II відведенні, вводячи голчасті електроди під шкіру лапок. Ряд із приблизно 100 циклів, тривалість яких визначали штангенциркулем з точністю 0,1 мм (2 мсек), розділяли на 6-мілісекундні інтервали, з наступним розрахунком параметрів варіаційної кардіоінтервалограми: Mo , AMo і $MxDMn$ [28].

Далі тварин поміщали у індивідуальні камери з перфорованим дном для збору добової сечі. Експеримент завершували декапітацією щурів з метою збору максимально можливої кількості крові, в плазмі якої визначали вміст головних адаптивних гормонів: кортикостерону, трийодтироніну (T_3) та тестостерону, вплив яких на метаболізм і імунну систему загальновідомий.

Гормональні дослідження проводили методом твердофазного конкурентного імуноферментного аналізу (ELISA) на аналізаторі «Tescan» (Oesterreich) з використанням відповідних наборів («Алкор Био», СПб, РФ).

Принцип роботи набору полягає в тому, що під час інкубації плазми в лунці з іммобілізованими мишачими моноклональними антитілами до певного гормону цей гормон плазми конкурує з кон'югованим гормоном за зв'язування з антитілами на поверхні лунки. У підсумку утворюється зв'язаний з пластиком сендвіч, що містить пероксидазу. Під час інкубації з розчином субстрату тетраметилбензидину здійснюється зафарбовування розчину в лунках. Інтенсивність забарвлення обернено пропорційна концентрації гормону в досліджуваній пробі. Концентрацію гормону в пробі визначають за калібрувальним графіком залежності оптичної щільності від вмісту гормону в калібрувальних пробах. Мінімальна вірогідно визначувана концентрація не перевищує для T_3 0,2 нМ/л, для кортикостерону 5 нМ/л, для тестостерону 0,15 нМ/л.

Ще одним підходом до оцінки морфо-функціонального стану надирників, використаним в даному дослідженні, є визначення їх маси з наступним приготуванням мазків-відбитків, в яких вимірювали під мікроскопом товщину гломерулярної, фасцикулярної, ретикулярної і медулярної зон [6, 28]. Крім того, визначали концентрацію в сечі 17-кетостероїдів (за кольоровою реакцією з мета-динітробензолом).

В плазмі крові визначали вміст, передовсім, сечової кислоти (уриказним методом), а також низки інших параметрів метаболізму. Зокрема, азотистих метаболітів: креатиніну (за кольоровою реакцією Яффе методом Поппера) і сечовини (уреазним методом за реакцією з фенолгіпохлоритом), електролітів: кальцію (за реакцією з арсеназо III), магнію (за реакцією з колгаміте), фосфатів (фосфат-молібдатним методом), хлориду (ртутно-роданідним методом), натрію і калію (як в плазмі, так і в еритроцитах) – методом полум'яної фотометрії, а також глюкози (глюкозо-оксидазним методом) [21].

Більшість перелічених показників метаболізму визначали і в добовій сечі. Крім того, вимірювали осмоляльність сечі (кріостатним методом).

Користувалися аналізаторами “Pointe-180” (“Scientific”, USA) і “Reflotron” (“Boehringer Mannheim”, BRD) з відповідними наборами та полум'яним спектрофотометром “СФ-47”.

За показниками електролітного обміну оцінювали гормональні активності: паратиринову – за коефіцієнтом $(\text{CaP} \cdot \text{Pu} / \text{Pr} \cdot \text{CaU})^{0,25}$, кальцитонінову – за коефіцієнтом $(\text{CaU} \cdot \text{Pu} / \text{CaP} \cdot \text{Pr})^{0,25}$ і мінералокортикоїдну – за коефіцієнтом $(\text{NaP} \cdot \text{Ku} / \text{Kr} \cdot \text{NaU})^{0,25}$, базуючись на їх класичних ефектах і рекомендаціях [28, 187].

В крові визначали параметри імунограми за тестами I і II рівнів ВООЗ, як це описано у керівництві [25].

Виділення лімфоцитів проводили на фіколл-верографіні (густина $1,077 \text{ г/см}^3$).

Відносний вміст в крові популяції Т-лімфоцитів визначали за тестом спонтанного розеткоутворення із еритроцитами барана за Jondal M. et al. [236]. При цьому еритроцити доводили середовищем 199 до 0,5%-ної концентрації. В силіконові пробірки вносили 0,1 мл суспензії лімфоцитів ($2 \cdot 10^6/\text{мл}$), суміш інкубували при 37°C 5 хв, потім її

центрифугували при 750 об/хв 5 хв і інкубували при 120С 60 хв. Після інкубації клітини фіксували глютаральдегідом (0,1 мл 0,8%-го розчину). Мазки фіксували в метанолі і фарбували по Романовському Гімзе впродовж 20 хв. Далі мазки промивали в дистильованій воді, висушували, мікроскопували в іммерсійній системі, підраховували кількість лімфоцитів, котрі фіксували на своїй поверхні 3 і більше еритроцитів на 200 лімфоцитів.

Відносний вміст теофілінчутливої субпопуляції Т-лімфоцитів (Т-кілерів) визначали за тестом чутливості розеткоутворення до теофіліну за Limatibul S. et al. [302]. При цьому в пробірці змішували 0,1 мл $2 \cdot 10^6$ лімфоцитів з 0,1 мл розчину теофіліну (1,8 мг/мл) в середовищі 199 і витримували її в термостаті 60 хв при 37°C. Після цього повторювали операції, описані вище.

Вміст теофілінрезистентної субпопуляції Т-лімфоцитів (Т-гелперів) визначали за різницею між вмістом Т-популяції і її теофілінчутливої субпопуляції.

Відносний вміст популяції В-лімфоцитів визначали за тестом комплементарного розеткоутворення із еритроцитами барана за Bianco C. [75]. При цьому в силіконові пробірки вносили 0,1 мл суспензії лімфоцитів ($2 \cdot 10^6$ /мл) і 0,1 мл 0,5% ЕАС-комплексу, суміш центрифугували при 150-200 g впродовж 5 хв. Утворені розетки фіксували, додаючи в пробірки 0,05 мл 3%-ного розчину глютаральдегіду в фосфатному буфері, впродовж 20 хв при кімнатній температурі і припиняли її додаванням надлишку дистильованої води. Клітини осаджували при центрифугуванні (150-200 g 5 хв), рідину над осадом відсмоктували. Суспензію, що залишилась, наносили піпеткою на знежирене скло, котре потім висушували на повітрі і фіксували 5 хв в метанолі. Наступні процедури щодо фарбування і підрахунку проводили за описаним вище алгоритмом.

Природні кіллери (НК лімфоцити) ідентифікували як великі грануловмісні лімфоцити лейкоцитограми. Вміст в імуноцитограмі 0-лімфоцитів вираховували балансовим (залишковим) методом з 100% суми.

Ентропію імуноцитограми розраховували за аналогічним алгоритмом:

$$h = - [Tc \cdot \log_2 Tc + Th \cdot \log_2 Th + B \cdot \log_2 B + NK \cdot \log_2 NK + 0 \cdot \log_2 0] / \log_2 5$$

Про стан фагоцитарної функції нейтрофілів (мікрофагів) і моноцитів (макрофагів) судили за фагоцитарним індексом, мікробним (фагоцитарним) числом та індексом кіллінгу стосовно *Staphylococcus aureus* [6, 140].

Для визначення фагоцитарної активності нейтрофілів і моноцитів периферійної крові використовували свіжозабрану кров. П'ять крапель цієї крові, зразу ж після забору, вносили в скляні центрифужні пробірки з 2 мл 4%-го розчину цитрату натрію. Вже готові зразки крові зберігали у холодильнику при температурі 4°C. В подальшому зразки центрифугували (5000 об/хв, впродовж 5 хв). Супернатант видаляли при допомозі пастерівської піпетки. Для дослідження використовували фракцію лейкоцитів, із слідами фракції еритроцитів. Об'єктом фагоцитозу служив штам *Staphylococcus aureus* (ATCC N25423 F49) отриманий у хіміко-бактеріологічній лабораторії філії ГГРЕС ПрАТ «Трускавецькурорт». У дослідженнях використовували добову культуру цих мікроорганізмів. Для приготування суспензії мікробних тіл робили змиви з відповідних косячків стерильним фізіологічним розчином, занурювали пробірки в окріп на 3 с, охолоджували до кімнатної температури. Цілісність мікробних тіл контролювали при допомозі мікроскопа. Для цього крапельку суспензії *St. aureus* наносили на знежирене предметне скельце, фіксували у полум'ї спиртівки. Готові препарати фарбували за Папенгеймом, мікроскопіювали при імерсії, об'єktiv x90, окуляр x10.

Дослідні проби готували наступним чином. У пластикові відалівські пробірки вносили у наступній послідовності 0,05 мл гепарину, 0,05 мл стерильного фізіологічного розчину, 0,1 мл суспензії лейкоцитів, 0,05 мл суспензії з мікробними тілами *St. aureus*. Проби струшували і поміщали у термостат при температурі 37°C на 30 хв, струшуючи їх при цьому через кожні 10 хв. Після цього, для зупинки фагоцитозу, проби охолоджували під проточною водою впродовж 10 хв. В подальшому проби центрифугували (5000 об/хв, впродовж 5 хв), супернатант видаляли при допомозі пастерівської піпетки. Із суспензії лейкоцитів (із слідами еритроцитів) готували мазки, висушували на повітрі при кімнатній температурі і фарбували за Папенгеймом. Мікроскопіювали при імерсії, об'єktiv x90, окуляр x10.

Фагоцитарну активність нейтрофілів і моноцитів периферійної крові оцінювали згідно наступних показників. Підраховували фагоцитарний індекс (чисельність фагоцитів на 100 клітин); мікробне число (число поглинутих мікробів кожним конкретним фагоцитом) та індекс кілінгу (перетравлення) поглинутих мікроорганізмів (% повністю перетравлених мікроорганізмів від загального числа поглинутих мікроорганізмів). Мікробне число та індекс їх перетравлення визначався для кожного фагоцита і фіксувався у фагоцитарній рамці. Користуючись цими індивідуальними даними, вираховували середні мікробне число та індекс кілінгу.

Після декапітації у тварин видаляли селезінку і тимус. Імунні органи зважували і робили з них мазки-відбитки для підрахунку сплено- і тимоцитограм [3, 5, 6].

Компонентами тимоцитограми є Т-лімфоцити, лімфобласти, плазмоцити, епітеліоцити, ендотеліоцити, ретикулоцити, макрофаги і тільки Гассалья.

Спленоцитограма включає лімфоцити (Т і В), лімфобласти, плазмоцити, ретикулоцити, макрофаги, фібробласти, нейтрофіли і еозинофіли.

Ентропію тимоцитограми і спленоцитограми обчислювали за описаним вище алгоритмом з врахуванням кількості елементів.

Об'єктом клініко-фізіологічного спостереження були 34 чоловіків та 10 жінок віком 23-76 років, котрі проходили на курорті Трускавець відновне лікування хронічного пієлонефриту в фазі ремісії на тлі дисфункції нейроендокринно-імунного комплексу. Обстеження проводилося двічі, до та після 7-10-денного курсу бальнеотерапії (пиття біоактивної води Нафтуса, аплікації озокериту, мінеральні купелі).

Напередодні збирали добову сечу, в якій визначали концентрацію сечової кислоти, креатиніну, сечовини, глюкози, кальцію, магнію, фосфатів, хлориду, натрію і калію згадуваними методами.

Вранці в базальних умовах робили зішкреб ватним тампоном слизової щоби для мікроелектрофоретичного дослідження клітин буккального епітелію, в процесі якого визначали електрокінетичний потенціал клітинних ядер (дзета-потенціал), маркером якого є електрокінетичний індекс, тобто відсоток електронегативних ядер, котрі

в процесі електрофорезу рухаються. Користувались приладом „Біотест” (в-ва Харківського університету) і світловим мікроскопом.

Потім впродовж 7 хв реєстрували ЕКГ у II відведенні (апаратно-програмним комплексом «КардіоЛаб+ВСП», в-ва «ХАІ-Медика», Харків) для визначення спектральних і часових параметрів ВРС. Frequency Domain Methods: HF ($0,4 \div 0,15$ Hz), LF ($0,15 \div 0,04$ Hz), VLF ($0,04 \div 0,015$ Hz), ULF ($0,015 \div 0,003$ Hz) компоненти. Time Domain Methods: HR, SDNN, RMSSD, pNN₅₀ [62, 74, 216].

Додатково обчислювали ентропію (h) нормалізованої спектральної потужності ВРС (HRV) за формулою Popovych IL [384]:

$$hHRV = - [\text{SPHF} \cdot \log_2 \text{SPHF} + \text{SPLF} \cdot \log_2 \text{SPLF} + \text{SPVLF} \cdot \log_2 \text{SPVLF} + \text{SPULF} \cdot \log_2 \text{SPULF}] / \log_2 4;$$

Одночасно реєстрували ЕЕГ (апаратно-програмним комплексом «НейроКом Стандарт», в-ва «ХАІ-Медика», Харків) монополярно у 16 локусах скальпу (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, C3, C4, T3, T4, P3, P4, T5, T6, O1, O2) за міжнародною системою 10-20, з референтними електродами А і Ref на китицях вух. Через дві хвилини після закривання очей отримували 25-секундні дані ЕЕГ без артефактів для дальшої обробки комп'ютером. Обчислювали середню амплітуду (μV), середню частоту (Hz), відхилення частоти (Hz), індекс (%), абсолютну ($\mu\text{V}^2/\text{Hz}$) і відносну (%) щільність спектральної потужності (ЩСП) базових ритмів: β ($35 \div 13$ Hz), α ($13 \div 8$ Hz), θ ($8 \div 4$ Hz) і δ ($4 \div 0,5$ Hz) у всіх локусах, згідно з інструкцією до приладу.

Крім того, обчислювали коефіцієнт асиметрії (As) і індекс латералізації (LI) для ЩСП кожного ритму за рівняннями:

$$\text{As, \%} = 100 \cdot (\text{Max} - \text{Min}) / \text{Min}; \text{LI, \%} = \Sigma [200 \cdot (\text{Right} - \text{Left}) / (\text{Right} + \text{Left})] / 8.$$

Обчислювали також для кожного локусу ЕЕГ ентропію (h) нормалізованої ЩСП (PSD) за аналогічним рівнянням:

$$h\text{EEG} = - [\text{PSD}\alpha \cdot \log_2 \text{PSD}\alpha + \text{PSD}\beta \cdot \log_2 \text{PSD}\beta + \text{PSD}\theta \cdot \log_2 \text{PSD}\theta + \text{PSD}\delta \cdot \log_2 \text{PSD}\delta] / \log_2 4.$$

ЕЕГ реєструвалась програмно-апаратним (ПА) комплексом „НейроКом” (в-ва “ХАІ-Медика”, Харків, 2008; N186), ВРС – ПА комплексом „КардіоЛаб+ВСП” (в-ва “ХАІ-Медика”, Харків, 2008;).

Вміст в плазмі кортизолу, альдостерону, трийодтироніну, тестостерону і кальцитоніну визначено методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням аналізатора “RT-2100C” та наборів реагентів ЗАО “Алкор Био”; XEMA Co. Ltd; і DRG International Inc.

Показники фагоцитозу оцінені за поглинанням і перетравленням нейтрофілами периферійної крові музейних культур *Staphylococcus aureus* (ATCC N 25423 F49) і *Escherichia coli* (O55 K59), отриманих у хіміко-бактеріологічній лабораторії філії ГГРЕС ПрАТ «Трускавець-курорт».

Фенотипи лімфоцитів визначені методом розеткоутворення з еритроцитами барана, на яких адсорбовані моноклональні антитіла проти рецепторів CD3, CD4, CD8, CD22 і CD56 в-ва «Гранум» (Харків) з візуалізацією під світловим мікроскопом з імерсійною системою. Концентрація в сироватці циркулюючих імунних комплексів визначалася методом преципітації з поліетиленгліколем, імуноглобулінів M, G і A – імуноферментним методом з аналізатором “Immunochem” (USA), C-RP, IL-1 β , IL-6, TNF- α – з аналізатором “Stat Fax 303” (USA), реагенти “Vector-Best”.

Біохімічні аналізи проведені аналізаторами “Pointe-180” (“Scientific”, USA) і “Reflotron” (“Boehringer Mannheim”, BRD) та полум’яним спектрофотометром “СФ-47”.

В мазку капілярної крові підраховували лейкоцитограму (LCG), на основі якої обчислювали два варіанти індексу напруження (Strain Index) і виводили два варіанти індексу адаптації Поповича ІЛ [30, 69, 384].

Алгоритм квантифікації показників індексу адаптації Поповича заснований на запропонованих Гаркави Л.Х. и др. [11, 12] діапазонах відносного вмісту в лейкоцитограмі лімфоцитів, який визначає тип загальної адаптації реакції організму (ЗАРО), а також інших компонент лейкоцитограми і загального рівня лейкоцитів, які вказують на гармонічний або дисгармонічний характер ЗАРО (Табл. 2.2).

Таблиця 2.2 – Перша шкала кількісної оцінки патологічних, дисгармонійних і гармонійних ЗАРО та формула для обчислення індексу напруження лейкоцитограми [30].

Leukocyto-gram Lymphocytes level, %	General Adaptation Reaction of Organism	Eosinophiles and Stub Neutrophiles: 1÷6 %; Monocytes: 4÷7 %; Leukocytes: 4÷8 G/l	Eosinophiles and Stub Neutrophiles: <1; >6; Monocytes: <4; >7; Leukocytes: <4; >8 G/l
<21	Stress	1,22	0,02
21÷27	Training	1,46	0,74
28÷33	Quiet Activation	1,95	0,98
34÷43,5	Heightened Activation	1,70	0,50
≥44	Overactivation	0,26	

$$\text{Strain Index-1} = [(Eo/3,5-1)^2 + (SN/3,5-1)^2 + (Mon/5,5-1)^2 + (Leu/6-1)^2]/4$$

Пізніше Гаркави Л.Х. и др. [13] запропонували трохи інші діапазони компонент лейкоцитограми, на базі яких Поповичем І.Л. було створено другу шкалу (табл. 2.3).

Таблиця 2.3 – Друга шкала кількісної оцінки патологічних, дисгармонійних і гармонійних ЗАРО та формула для обчислення індексу напруження лейкоцитограми

Leukocyto-gram Lymphocytes level, %	General Adaptation Reaction of Organism	Eosinophiles: 1÷4,5%; Stub Neutrophiles: 3÷5,5 %; Monocytes: 5÷7 %; Leukocytes: 4÷6 G/l	Eosinophiles: <1;>4,5% Stub Neutrophiles: <3; >5,5; Monocytes: <5; >7; Leukocytes: <4; >6 G/l
<21	Stress	1,22	0,02
21÷27	Training	1,46	0,74
28÷33	Quiet Activation	1,95	0,98
34÷43,5	Heightened Activation	1,70	0,50
≥44	Overactivation	0,26	

$$\text{Strain Index-2} = [(Eo/2,75-1)^2 + (SN/4,25-1)^2 + (Mon/6-1)^2 + (Leu/5-1)^2]/4$$

Ентропію лейкоцитограми обчислювали за формулою:

$$hLCG = - [Lym \cdot \log_2 Lym + Mon \cdot \log_2 Mon + Eos \cdot \log_2 Eos + SNN \cdot \log_2 SN + StubN \cdot \log_2 StubN] / \log 5$$

На завершення брали пробу венозної крові для визначення сечової кислоти, креатиніну, сечовини, електролітів і параметрів імунітету.

Імунний статус оцінювали за відносним вмістом в крові лімфоцитів, який визначали методом розеткоутворення з еритроцитами барана, на котрих адсорбовані моноклональні антитіла проти рецепторів CD3, CD4, CD8, CD22 і CD56 (в-ва компанії «Granum», Харків) з візуалізацією під мікроскопом з імерсійною системою. Субпопуляцію Т-лімфоцитів з високою афінністю рецепторів визначали в тесті “активного” розеткоутворення. В сироватці визначали вміст імуноглобулінів G, A, M (ELISA, аналізатор “Immunochem”, USA) і циркулюючих імунних комплексів (методом преципітації з поліетиленгліколем).

За аналогічним алгоритмом обчислювали ентропію імуноцитограми (ICG):

$$hICG = - [CD4 \cdot \log_2 CD4 + CD8 \cdot \log_2 CD8 + CD22 \cdot \log_2 CD22 + CD56 \cdot \log_2 CD56] / \log 24$$

Параметри фагоцитарної функції нейтрофілів визначали за методом Douglas SD, Quie PG. [140], модифікованим Kovbasnyuk MM [274].

Приводимо авторський опис модифікації. Використовували свіжозабрану венозну кров. 5 крапель цієї крові, зразу ж після забору, вносили в скляні центрифужні пробірки з 2 мл 4%-го розчину цитрату натрію. Оскільки кров забирали у пацієнтів впродовж 2 год, вже готові зразки крові зберігали у холодильнику при температурі 4°C. В подальшому зразки центрифугували (5 000 об/хв, впродовж 5 хв). Супернатант видаляли при допомозі пастерівської піпетки. Для дослідження використовували фракцію лейкоцитів, із слідами фракції еритроцитів.

Об'єктами фагоцитозу були денні культури *Staphylococcus aureus* (ATCC N 25423 F49) і *Escherichia coli* (O55 K59), отримані у хіміко-бактеріологічній лабораторії філії ГПРЕС ПрАТ «Трускавець-

курорт». Для приготування суспензії мікробних тіл робили змиви з відповідних косячків стерильним фізіологічним розчином, занурювали пробірки в окріп на 3 с, охолоджували до кімнатної температури. Цілісність мікробних тіл контролювали при допомозі мікроскопа. Для цього крапельку суспензії *St. aureus* і *E. coli* наносили на знежирене предметне скельце, фіксували у полум'ї спиртівки. Готові препарати фарбували за Папенгеймом, мікроскопіювали при імерсії, об'єktiv x90, окуляр x10.

Дослідні проби готували наступним чином. У пластикові відалівські пробірки вносили у наступній послідовності 0,05 мл гепарину, 0,05 мл стерильного фізіологічного розчину, 0,1 мл суспензії лейкоцитів, 0,05 мл суспензії з мікробними тілами *St. aureus* або *E. coli*. Пробі стряхували і поміщали у термостат при температурі 37°C на 30 хв, стряхуючи їх при цьому через кожні 10 хв. Після цього, для зупинки фагоцитозу, проби охолоджували під проточною водою впродовж 10 хв. В подальшому проби центрифугували (5 000 об/хв, впродовж 5 хв), супернатант видаляли при допомозі пастерівської піпетки. Із суспензії лейкоцитів (із слідами еритроцитів) готували мазки, висували на повітрі при кімнатній температурі і фарбували за Папенгеймом. Мікроскопіювали при імерсії, об'єktiv x90, окуляр x10.

Фагоцитарну активність нейтрофілів периферійної крові оцінювали згідно наступних показників. Підраховували фагоцитарну активність (чисельність фагоцитів на 100 нейтрофілів); мікробне число (число поглинутих мікробів кожним конкретним фагоцитом) та індекс перетравлення (кілінгу) поглинутих мікроорганізмів (% повністю перетравлених мікроорганізмів до загального числа поглинутих мікроорганізмів). Мікробне число та індекс їх перетравлення визначали для кожного фагоцита і фіксували у фагоцитарній рамці. Користуючись цими індивідуальними даними, вираховували середні мікробне число та індекс кілінгу.

На основі зареєстрованих парціальних параметрів фагоцитозу з врахуванням вмісту нейтрофілів (N) в 1 л крові, ми розраховували інтегральний параметр – бактеріцидну здатність нейтрофілів – за формулою:

$$\text{BCCN} (10^9 \text{ Bact/L}) = N (10^9/\text{L}) \cdot \text{PhI} (\%) \cdot \text{MC} (\text{Bact/Phag}) \cdot \text{KI} (\%) \cdot 10^{-4}$$

Крім того, визначали вміст в крові цитокінів IL-1 β , IL-6 і TNF- α та С-реактивного протеїну (метод твердофазного імуноферментного аналізу – ELISA, аналізатор “RT-2100C”, набір реагентів фірми “Diactone”, France).

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

Стан мікробіоти оцінювали за результатами посіву калу та сечі.

Цифровий матеріал піддано статистичній обробці на комп’ютері з використанням пакету програм “Microsoft Excell” та StatSoft Inc “Statistica 5.5” і “Statistica 12” для кластерного, варіаційного, кореляційного, канонічного і дискримінантного аналізів.

РОЗДІЛ 3

ВАРІАНТИ ОБМІНУ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ У ЩУРІВ

Первинний аналіз виявив широкий діапазон параметрів обміну сечової кислоти, які характеризуються її рівнем в крові і екскрецією з сечею. Як бачимо, кореляція між урикемією і урикозурією є статистично значущою, але лише посередньою за силою (рис. 3.1). Це свідчить про необхідність реєстрації обох параметрів сечової кислоти для адекватної оцінки стану її метаболізму.

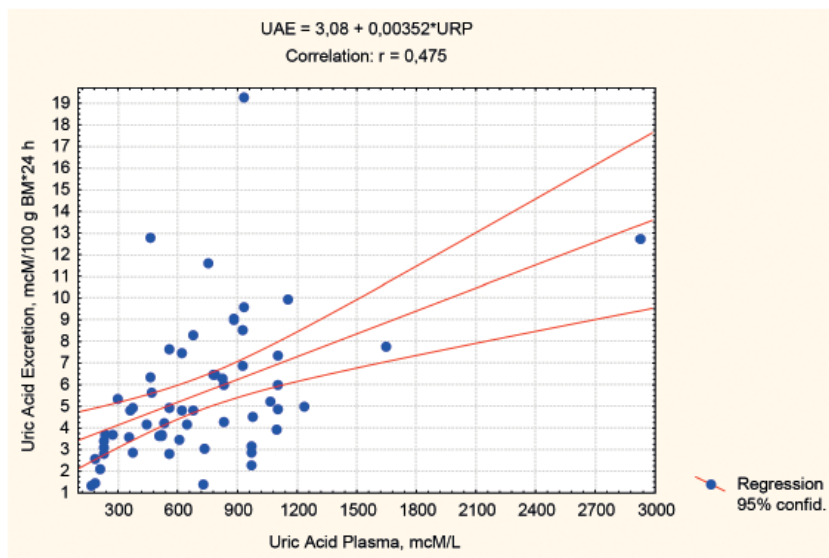


Рисунок 3.1 – Точковий графік кореляції між рівнем сечової кислоти в плазмі (лінія X) та її екскрецією із добовою сечею (лінія Y)

Для створення однорідних груп ми застосували кластерний аналіз. В той час як рутинний методичний підхід дозволяє лише **по-чергово** аналізувати **ту чи іншу** ознаку статистичної вибірки, застосування кластерного аналізу робить можливим **одночасне** врахування **усіх** ознак. Врахування усієї сукупності ознак осіб, взятих в їх взаємозв'язку і зумовленості одних з них (похідних) іншими (основними,

визначальними) дає змогу здійснити природну класифікацію, яка відображує природу речей, їх суть. Вважається, що пізнання суті об’єкта зводиться до виявлення тих його якісних властивостей, котрі власне і визначають даний об’єкт, відрізняють його від інших [42]. Кластеризація за параметрами імунітету реалізована ітеративним методом k-means. В даному методі об’єкт відносять до того класу, евклідова віддаль до якого мінімальна. Головний принцип структурного підходу до виділення однорідних груп полягає в тім, що об’єкти одного класу близькі, а різних – віддалені. Іншими словами, кластер (образ) це таке нагромадження точок в n-мірному геометричному просторі, в якому середня міжточкова віддаль менша ніж середня віддаль від даних точок до решти.

Зазвичай кількість кластерів довільна. Ми зупинились на чотирьох, тому що три кластери – це банально, а більшу кількість кластерів складно сприймати та порівнювати, до того ж вони стають менш чисельними за складом. Евклідові віддалі задокументовують, що кластери чітко розрізняються за сукупністю урикемії та урикозурії (табл. 3.1, 3.2).

Таблиця 3.1 – Евклідові відстані між кластерами
Відстані нижче діагоналі. Відстані в квадраті вище діагоналі

Clusters	Sn+U-+	S+Un+	SnUn+	S-Un-
Sn+U-+	0	51559	48301	183667
S+Un+	227	0	199666	429845
SnUn+	220	447	0	43593
S-Un-	429	656	209	0

Таблиця 3.2 – Члени кластерів та віддалі від центру відповідного кластера

S-Un- Cluster contains 15 cases

	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.
	C 2	C 9	C 12	C 25	C 27	C 32	C 34	C 37	C 39	C 43	C 47	C 49	C 51	C 56	C 57
Distance	45,	66,	20,	82,	72,	26,	68,	19,	9,5	52,	36,	80,	20,	24,	52,

SnUn+ Cluster contains 17 cases

	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.
	C 4	C 5	C 8	C 11	C 14	C 26	C 30	C 33	C 35	C 38	C 41	C 50	C 54	C 55
Distance	26,	87,	47,	65,	47,	63,	65,	1,6	,4	65,	87,	16,	38,	25,

Case No.	Case No.	Case No.
C 42	C 45	C 48
32,	80,	1,9

Sn+U+ Cluster contains 19 cases

	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.
	C 1	C 3	C 6	C 7	C 13	C 16	C 17	C 18	C 20	C 21	C 22	C 28	C 29	C 44	C 46	C 60
Distance	48,	30,	56,	98,	41,	47,	10,	10,	63,	41,	74,	24,	78,	73,	24,	74,

Case No.	Case No.	Case No.
C 53	C 58	C 59
29,	79,	94,

S+Un+ Cluster contains 9 cases

	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.
	C 10	C 15	C 19	C 24	C 31	C 36	C 40	C 52	C 23
Distance	63,	25,	62,	62,	325,	62,	86,	36,	330

За підсумком дисперсійного аналізу головним кластероутворюючим параметром, судячи за критерієм η^2 , виявилась урикемія (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Аналіз дисперсій

Parameters of Uric Acid Exchange	Between SS	Within SS	η^2	R	F	signif. p
Uricemia	10643659	560927	0,950	0,975	261	10^{-6}
Uricosuria	153	452	0,253	0,503	4,7	0,003

Примітка. Параметри дисперсійного аналізу обчислені за наступними формулами:

$$\eta^2 = Sb^2 / (Sb^2 + Sw^2),$$

$$R = \eta,$$

$F=[Sb^2(n-k)]/[Sw^2(k-1)]$, де
 Sb^2 – міжгрупова дисперсія;
 Sw^2 – внутрішньогрупова дисперсія;
 n – кількість тварин (60);
 k – кількість груп-кластерів (4).

Для якісної оцінки стану метаболізму сечової кислоти в різних кластерах ми розраховували середні значення урикемії, урикозурії та кліренсу, а також їх мінливість у інтактних щурів. Для урикемії вони становлять 662 мкМ/л ($Cv=0,516$), для урикозурії – 5,72 мкМ/100г МТ•24 год ($Cv=0,939$), для кліренсу – 6,16 мкМ/хв ($Cv=0,595$). **Прийнявши** за звужену норму діапазон $-0,5\sigma \div 0,5\sigma$, отримаємо для урикемії діапазон 490÷830 мкМ/л, для урикозурії 3,0÷7,5 мкМ/100г МТ•24 год, для кліренсу 4,33÷7,99 мкЛ/100г МТ•хв (табл. 3.4, рис. 3.2).

Таблиця 3.4 – Середні величини параметрів обміну сечової кислоти щурів різних кластерів

Parameters of Uric Acid Exchange	Clusters of Uric Acid Exchange (n)				
	Norm (10)	S-Un- (15)	SnUn+ (17)	Sn+Un-+ (19)	S+Un+ (9)
Uric Acid Serum, μM/L	662	259	554	865	1379
Uric Acid Excretion, μM/100g BM•24h	5,72	3,32	5,46	6,63	7,00
Uric Acid Clearens, μL/100g BM•min	6,16	8,95	7,02	5,33	3,63

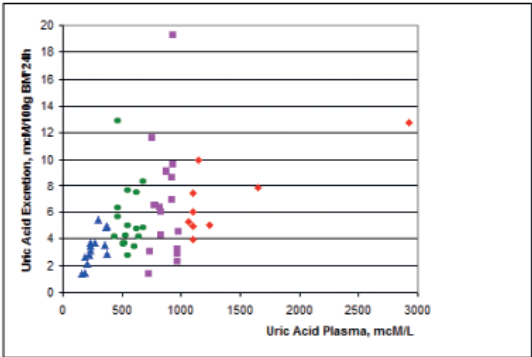


Рисунок 3.2 – Кластери щурів з різним метаболізмом сечової кислоти. Вертикальні лінії позначають межі урикемії, горизонтальні лінії обмежують діапазон урикозурії ($-0,5\sigma \div 0,5\sigma$)

На основі прийнятих критеріїв у 28,3% тварин констатуємо нормоурикемію у поєднанні з нормальним або дещо підвищеним виведенням сечової кислоти (кластер **SnUn+**). У 25,0% щурів гіпоурикемія поєднується з нормальною або дещо зниженою урикозурією (кластер **S-Un-**). У 31,7% тварин нормальний або дещо підвищений рівень сечової кислоти в плазмі супроводжується дуже вираженою дисперсією урикозурії (кластер **Sn+Un+**). У решти 15,0% щурів виражена гіперурикемія поєднується з нормальною або дещо підвищеною урикозурією (кластер **S+Un+**).

Оскільки варіабельність урикозурії майже вдвічі перевищує таку урикемії, ми застосуємо Z-значення цих параметрів, розраховані за формулою:

$Z = (V/N-1)/C_v$, які є більш інформативними з точки зору фізіології (рис. 3.3).

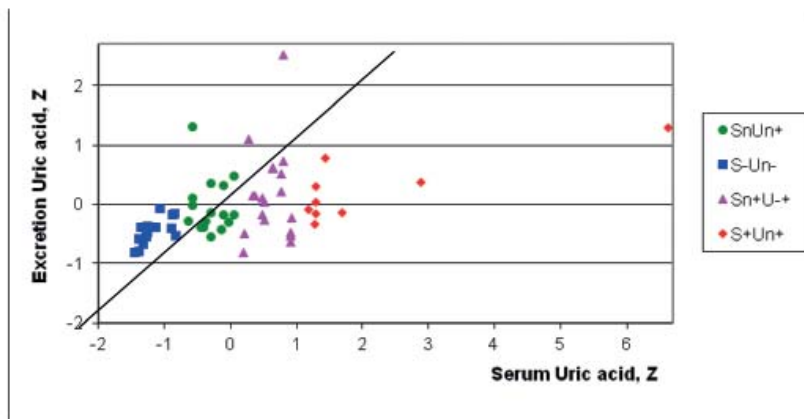


Рисунок 3.3. – Нормалізовані рівні (Z-одиниці) урикемії (лінія X) та урикозурії (лінія Y) у щурів різних кластерів

Констатовано, що гіпоурикемія (кластерний центроїд: $-1,18 \pm 0,05$) асоціюється з гіпо- та нормоурикозурією (центроїд: $-0,45 \pm 0,06$). Це свідчить про збільшений кліренс уратів ($+0,76 \pm 0,17$) як характеристику “уратвтрачаючої” нирки. Урикемія нижньої зони норми (центроїд: $-0,32 \pm 0,05$) відповідає нульовій зоні урикозурії (центроїд: $-0,05 \pm 0,11$) і нормальному кліренсу уратів ($+0,24 \pm 0,24$). Помірна гіперурикемія

(центроїд: $+0,59 \pm 0,06$) супроводжується широким спектром урикозурії і нормальним кліренсом уратів ($-0,23 \pm 0,20$). Натомість виражена гіперурикемія (центроїд: $+2,10 \pm 0,59$) характеризується зниженим кліренсом уратів ($-0,69 \pm 0,10$) – “уратзатримуюча” нирка.

З метою з'ясування впливу хімічного складу вживаної тваринами мінеральної води на тип обміну сечової кислоти проведено аналіз зв'язку між якісними показниками. Факторною ознакою був бальнео-чинник певного складу (чи його відсутність), а результативною ознакою – тип обміну сечової кислоти, тобто поєднання урикемії і урикозурії (табл. 3.4).

Згідно з розрахунками за формулами [Д. Сепетлиев, 1968], кореляційний зв'язок між двома рядами якісних параметрів вельми значний.

$$\xi^2 = [(\sum n^2/Nx)/N] - 1 = 0,80$$

$$\phi^2 = \xi^2 - (x-1)(y-1)/N = 0,80 - (6-1)(4-1)/60 = 0,55$$

$$R = \{\phi^2/(1 + \phi^2)[xy/(x-1)(y-1)]^{0,5}\}^{0,5} = [0,55/1,55 \cdot (24/15)^{0,5}]^{0,5} = 0,670$$

$$\mu R = (1-R^2)/(N-2)^{0,5} = 0,072.$$

Таблиця 3.4 – Кореляційна таблиця для аналізу зв'язку між бальнеофакторами і кластерами обміну сечової кислоти

Бальнеофактор		Кластери обміну сечової кислоти				Всього	$(\sum n^2/Nx)/N$
		S-Un- (15)	SnUn+ (17)	Sn+Un-+ (19)	S+Un+ (9)		
Відсутній (інтактні щурі)	n n^2/Nx	3 0,90	2 0,40	3 0,90	2 0,40	10 2,60	0,26
Водопровідна Вода	n n^2/Nx	2 0,40	4 1,60	3 0,90	1 0,10	10 3,00	0,30
Біоактивна вода Нафтуса	n n^2/Nx	3 0,90	4 1,60	3 0,90	0 0	10 3,40	0,34
Мінеральна вода Софія	n n^2/Nx	2 0,40	4 1,60	2 0,40	2 0,40	10 2,80	0,28
Мінеральна вода Герца	n n^2/Nx	3 0,90	1 0,10	3 0,90	3 0,90	10 2,80	0,28
Сольовий аналог води Герца	n n^2/Nx	2 0,40	2 0,40	5 2,50	1 0,10	10 3,40	0,34
Всього	Ny	15	17	19	9	60	1,80

Однак візуальний аналіз свідчить, що як інтактні щурі, так і навантажувані різними мінеральними водами, біль-менш рівномірно розподілені між чотирма кластерами. Тому, щоб розв'язати чи підтвердити сумніви, на наступному етапі ми провели аналіз канонічної кореляції між параметрами хімічного складу водопровідної і мінеральних вод, з одного боку, і рівнями урикемії і урикозурії – з іншого боку.

Згідно з розрахунками за формулою:

$$|r| = \{ \exp[2t/(n-1,5)^{0,5}] - 1 \} / \{ \exp[2t/(n-1,5)^{0,5}] + 1 \},$$

для вибірки з $n=60$ критичний рівень модуля коефіцієнта кореляції $|r|$ при $p<0,05$ ($t>2,00$) становить 0,25, при $p<0,02$ ($t>2,39$) – 0,30, при $p<0,01$ ($t>2,66$) – 0,33, при $p<0,001$ ($t>3,46$) – 0,42.

Не виявлено **жодного** значущого зв'язку (табл. 3.5). Однак варті уваги слабкі позитивні зв'язки урикемії з вмістом в споживаній воді іонів натрію і хлориду, мікроелементів бору, йоду і броду, а також органічного вуглецю.

Натомість урикозурія слабо негативно корелює з вмістом в воді сульфату, кальцію і органічного азоту.

Таблиця 3.5 – Матриця коефіцієнтів кореляцій між компонентами хімічного складу вживаних рідин і параметрами обміну сечової кислоти

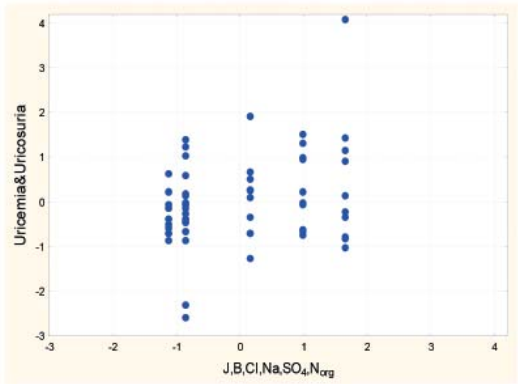
	Кореляції	
	Урикемія	Урикозурія
Na	0,212	-0,030
Cl	0,220	-0,012
Ca	0,008	-0,193
SO ₄	-0,049	-0,215
H ₃ BO ₃	0,225	0,030
Br	0,187	0,046
J	0,225	0,030
C _{org}	0,172	0,051
N _{org}	-0,049	-0,214

При проведенні канонічного кореляційного аналізу програма включила у модель лише 6 хімічних параметрів, сукупний вплив яких детермінує стан обміну сечової кислоти лише на 8% (табл. 3.6 і рис. 3.4).

Таблиця 3.6 – Факторна структура хімічного і уратного канонічних коренів

Коренева змінна	Left set		
	R		
Na	0,919		
Cl	0,904		
SO ₄	0,366		
H ₃ BO ₃	0,813		
J	0,814		
N _{org}	0,366		

Root Variable	Left set	Root Variable	Right set
	R		R
Na	0,919	Uricosuria	-0,203
Cl	0,904	Uricemia	0,763
SO ₄	0,366		
H ₃ BO ₃	0,813		
J	0,814		
N _{org}	0,366		



$R=0,278; R^2=0,077; \chi^2_{(12)}=7,0; p=0,854; \Delta \text{ Prime}=0,879$

Рисунок 3.4 – Канонічна кореляція між хімічним складом вживаних вод (вісь X) і параметрами обміну сечової кислоти (вісь Y)

РЕЗЮМЕ

Виявлено широкий діапазон параметрів обміну сечової кислоти у шурів, розділених на чотири кластери, які кількісно та якісно відрізняються один від одного. Особливості обміну сечової кислоти не залежать від хімічного складу вживаних впродовж 6 днів питних мінеральних вод.

Матеріали опубліковані у розділі монографії:

Гоженко А. І., Корда М. М., Смаглій В. С., Бадюк Н. С., Жуков В. А., Кліщ І. М., Корда І. В., **Бомбушкар І. С.**, Попович І. Л. Сечова кислота, метаболізм, нейро-ендокринно-іmunний комплекс: монографія. Одеса: Фенікс; 2023, 229 с.

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ ІМУННОГО СТАТУСУ ЗА РІЗНИХ
ВАРІАНТІВ ОБМІНУ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ У ЩУРІВ

Оскільки дисперсійний аналіз показав, що критерій η^2 для урикемії був значно більшим, ніж для урикозурії (0,95 проти 0,25), урикемія була обрана головним параметром при оцінці характеристик імунного статусу при різних станах метаболізму сечової кислоти. За результатами скринінгу було сформовано три пари патернів імунного супроводу урикемії.

Перша пара патернів відображає квазілінійні зв'язки, як посилення імунітету, так і його пригнічення (рис. 4.1). Зокрема (табл. 4.2), гіпоурикемія супроводжується зниженням рівня Т-лімфоцитів у тимусі та їх цитолітичної субпопуляції і популяції 0-лімфоцитів у крові, ентропії імуноцитограми крові, вмісту фібробластів у селезінці та інтенсивності фагоцитозу мікробів нейтрофілами крові.

Два квазінульові кластери урикемії відповідають квазінульовим рівням цієї констеляції 6 параметрів імунітету, тоді як гіперурикемія спричиняє їх зростання. На цій підставі патерн номінований імуноактивуючим.

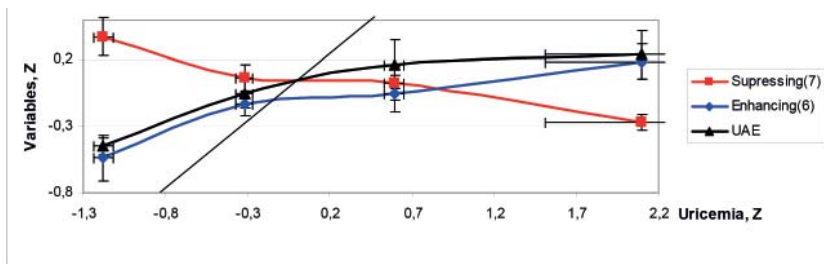


Рисунок 4.1 – Перша пара патернів зв'язків між урикемією (вісь X) та параметрами урикозурії та імунітету (вісь Y)

Натомість інше імунне сузір'я (плазмоцити тимусу, ентропія ти-моцитограми, ретикулоцити селезінки, паличкоядерні нейтрофіли, природні клітини-кілери і моноцити крові та їх мікробне число) приг-

нічується при гіперурикемії, тоді як при нормурикемії воно в межах норми, а у випадку гіпурекемії воно активоване. Це відображає імунно-депресивний ефект сечової кислоти на перелічені параметри.

Друга пара патернів відображає добре відому U-подібну залежність (рис. 4.2). У цьому випадку імунні екстремуми спостерігаються в кластері помірно підвищеної урикемії. Зокрема, верхньопограничний рівень виявлений стосовно макрофагів та тілець Гассалья тимусу, макрофагів та ентропії спленоцитограми, Т-гелперів та поліморфно-ядерних нейтрофілів крові.

Натомість мінімальні рівні виявляються для епітеліоцитів тимусу, мікрофагів та лімфоцитів селезінки, базофілів та В-лімфоцитів крові, а також для активності та завершеності фагоцитозу мікробів нейтрофілами крові.

Зміни рівня урикемії як праворуч, так і ліворуч супроводжуються зниженням (U-мінус-подібний патерн) або підвищенням (U-плюс-подібний патерн) рівнів імунних параметрів.

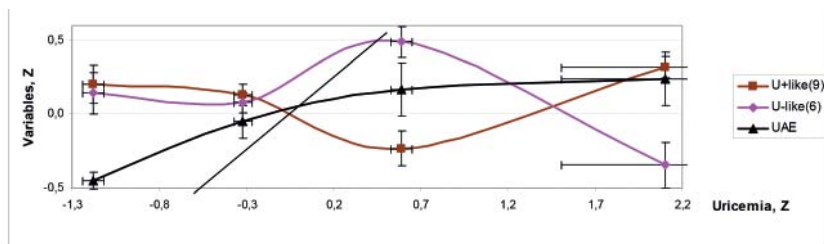


Рисунок 4.2 – Друга пара патернів зв'язків між урикемією (вісь X) та параметрами урикозурії та імунітету (вісь Y)

Третя пара патернів характеризується локалізацією оптимальних квазінульових точок імунних параметрів у кластері помірно зниженої урикемії. Протилежно спрямовані відхилення рівня урикемії супроводжуються підвищенням рівня ретикулоцитів у тимусі, лімфобластів у селезінці, плазмоцитів у крові та ентропії лейкоцитограми (U-активуючий патерн), з одного боку, та зменшенням маси селезінки і вмісту в спленоцитограмі плазмоцитів, а також лімфобластів у тимусі та лейкоцитів у крові (U-супресивний патерн) – з іншого боку (рис. 4.3).

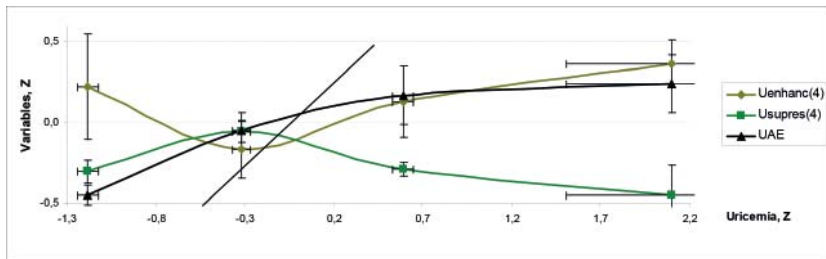


Рисунок 4.3 – Третя пара патернів зв'язків між урикемією (вісь X) та параметрами урикозурії та імунітету (вісь Y)

І лише 7 із 41 зареєстрованого імунного параметра (маса тимусу, вміст ендотеліоцитів у тимоцитограмі, еозинофіли в селезінці, еозинофілів і загальних лімфоцитів в крові, а також фагоцитарний індекс моноцитів та реакція бласттрансформації Т-лімфоцитів на мітоген ФГА) залишаються стабільно нормальними при якісно різних рівнях урикемії та урикозурії (ареактивний патерн) (рис. 4.4).

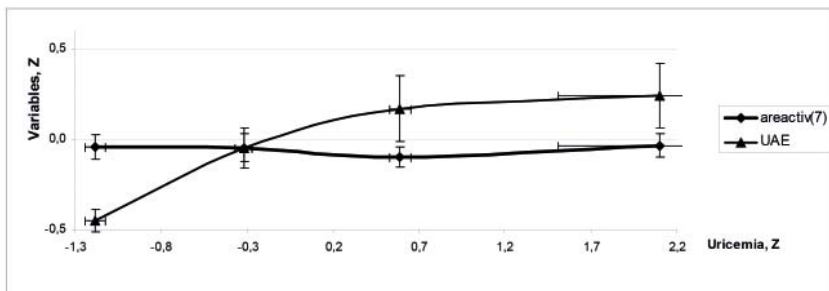


Рисунок 4.4 – Патерн відсутності реакції параметрів імунітету на стан метаболізму сечової кислоти

З метою виявлення саме тих імунних параметрів, за сукупністю яких кластери метаболізму сечової кислоти суттєво відрізняються один від одного, проведено дискримінантний аналіз (method forward stepwise [261]). Для включення в модель програмою відібрано лише 15 показників (3 стосуються **тимуса**, 4 – **селезінки**, 7 – **крові**, а також урикемія), тоді як інші, в тому числі і урикозурія, опинились поза дискримінантною моделлю (табл. 4.1 і 4.2).

Таблиця 4.1 – Підсумок покрокового аналізу імунних змінних, ранжованих за критерієм Λ

Variables currently in the model	F to enter	p-level	Λ	F-value	p-level
Uricemia, $\mu\text{M/L}$	46	10^{-6}	,290	45,6	10^{-6}
Macrophages Thymus, %	4,3	,008	,235	19,5	10^{-6}
O Lymphocytes Blood, %	4,3	,008	,189	14,3	10^{-6}
Microphages Spleen, %	3,1	,036	,161	11,6	10^{-6}
T helper Lymphocytes, %	2,6	,061	,140	10,0	10^{-6}
Plasmocytes Thymus, %	2,5	,070	,122	8,9	10^{-6}
Entropy Splenocytogram	2,2	,101	,108	8,0	10^{-6}
Leukocytes Blood, G/L	2,1	,117	,096	7,4	10^{-6}
PMN Neutrophils, %	1,7	,185	,087	6,8	10^{-6}
Stab Neutrophils, %	1,4	,269	,080	6,3	10^{-6}
Spleen Mass Index, $\mu\text{g/g BM}$	1,3	,289	,074	5,9	10^{-6}
Macrophages Spleen, %	1,7	,179	,066	5,6	10^{-6}
B Lymphocytes, %	1,4	,256	,060	5,3	10^{-6}
T cytolytic Lymphocytes, %	1,6	,209	,054	5,1	10^{-6}
Lymphoblastes Thymus, %	1,3	,282	,050	4,9	10^{-6}

Розпізнавальна інформація, що міститься у 15 дискримінантних змінних, сконденсована в трьох коренях. Перший корінь містить 75,5% дискримінантних можливостей ($r^*=0,918$; Wilks' $\Lambda=0,050$; $\chi^2_{(45)}=148$; $p<10^{-6}$), другий – 20,3% ($r^*=0,768$; Wilks' $\Lambda=0,316$; $\chi^2_{(28)}=57$; $p<10^{-3}$), а третій – лише 4,2% і незначущий ($r^*=0,478$; Wilks' $\Lambda=0,772$; $\chi^2_{(13)}=13$; $p=0,467$).

Таблиця 4.2 – Підсумок аналізу дискримінантних функцій для імунних змінних, ранжованих за структурним коефіцієнтом

Step 15, N of vars in model: 15; Grouping: 4 grps
Wilks' Lambda: ,0498; approx. F₍₄₅₎=4,9; p<10⁻⁶

	Clusters of Uric acid Exchange (n)				Parameters of Wilks' Statistics						
Variables currently in the model	S+Un+ (9)	Sn+U± (19)	SnUn+ (17)	S-Un- (15)	Wil- ks' Λ	Parti- al Λ	F-re- move	p- level	Tole- rancy	Norm (10)	
Uricemia, μM/L	1379	865	554	259	,215	,232	46,4	10 ⁻⁶	,648	662	
0 Lymphocytes, %	23,1	22,8	21,8	15,5	,063	,789	3,74	,018	,626	22,2	
T cytolytic Lymph, %	16,4	16,0	15,9	15,8	,055	,900	1,56	,214	,504	16,0	
Plasmocytes Thym, %	1,67	1,83	1,88	2,40	,061	,820	3,08	,037	,681	1,80	
Stab Neutrophils, %	3,11	3,16	3,25	3,40	,052	,958	,62	,606	,482	3,60	
Macrophages Thy, %	2,11	3,56	2,88	3,07	,063	,788	3,76	,016	,599	2,70	
T helper Lymphoc, %	28,4	32,0	31,3	30,5	,062	,800	3,51	,023	,653	31,5	
Macrophags Spleen, %	7,89	9,11	8,18	7,87	,055	,904	1,48	,234	,667	7,90	
Entropy Splenocytogr	0,741	0,761	0,751	0,752	,063	,790	3,72	,018	,646	0,753	
PMN Neutrophils, %	26,4	29,3	25,8	27,8	,055	,912	1,35	,272	,498	26,0	
Microphag Spleen, %	13,9	11,8	13,1	13,8	,054	,918	1,26	,302	,793	13,0	
B Lymphocytes, %	16,3	15,1	16,4	16,3	,056	,882	1,88	,148	,475	16,0	
Spleen MInd, μg/g BM	304	287	321	264	,059	,847	2,53	,070	,654	312	
Lymphoblasts Thy, %	6,67	7,06	7,41	7,27	,054	,914	1,32	,282	,744	7,40	
Leukocytes Blood, G/L	11,56	11,40	11,98	11,35	,059	,841	2,64	,062	,551	12,68	
Variables currently not in the model	S+Un+ (9)	Sn+U± (19)	SnUn+ (17)	S-Un- (15)	Wil- ks' Λ	Parti- al Λ	F to enter	p- level	Tole- rancy	Norm (10)	
Uricosuria, μM/100g·d	7,00	6,63	5,46	3,31	,048	,957	,61	,613	,738	5,72	
Entropy Immunocyt	0,888	0,883	0,878	0,874	,048	,968	,45	,721	,716	0,874	
Microb Count Neutro	8,2	8,0	7,8	7,3	,049	,992	,10	,957	,801	8,6	
Lymphocys Thym, %	70,7	69,2	69,5	68,2	,049	,993	,10	,962	,587	70,3	
Fibroblasts Spleen, %	8,3	8,4	8,1	7,2	,049	,986	,19	,904	,707	8,2	
Microb Count Monoc	4,1	4,7	4,6	5,0	,048	,964	,51	,676	,819	5,0	
Reticulocys Spleen, %	14,20	15,11	15,06	15,13	,049	,974	,36	,783	,648	14,30	
Entropy Thymocytogr	0,531	0,556	0,551	0,570	,049	,986	,19	,902	,488	0,538	
Monocytes Blood, %	3,67	4,11	5,12	5,87	,049	,981	,26	,854	,758	4,80	
Bactericidity Mon, G/l	0,51	0,84	0,64	1,14	,049	,980	,25	,850	,750	0,72	
Natur Killers Blood, %	15,1	15,6	15,7	16,6	,049	,985	,21	,888	,741	15,6	
Hassal corp Thym, %	1,56	2,06	1,88	2,07	,048	,963	,52	,672	,710	1,70	
Killing Ind Neutro, %	52,1	51,3	53,7	55,1	,048	,966	,48	,700	,802	50,7	
Phagoc Ind Neutro, %	70,9	68,8	69,7	69,4	,048	,972	,39	,762	,829	69,5	
Lymphocys Spleen, %	49,0	47,7	48,2	48,3	,049	,989	,16	,924	,150	48,7	
Epitheliocyt Thym, %	9,6	8,9	9,2	9,6	,049	,990	,14	,933	,517	8,8	
Basophiles Blood, %	0,44	0,26	0,35	0,27	,046	,932	1,00	,403	,711	0,30	
Plasmocytes Blood, %	0,83	0,80	0,58	0,96	,048	,957	,62	,608	,446	0,47	
Entropy Leukocytogr	0,616	0,577	0,558	0,565	,048	,973	,38	,769	,782	0,596	
Lymphoblas Spleen, %	4,00	4,16	3,76	4,27	,050	,999	,01	,998	,405	3,90	
Reticulocys Thym, %	5,11	4,83	4,47	4,80	,049	,977	,32	,814	,665	4,70	
Plasmocys Spleen, %	1,44	2,05	2,18	1,93	,049	,980	,28	,836	,457	2,50	
Thymus Mass Index	0,028	0,026	0,030	0,032	,049	,978	,30	,824	,575	0,028	
Endotheliocys Thy, %	2,67	2,56	2,76	2,60	,047	,941	,86	,472	,499	2,60	
RBTL on PhHA, %	76,8	75,9	78,3	78,4	,047	,942	,84	,478	,705	78,8	
Eosinophils Spleen, %	1,22	1,63	1,41	1,53	,049	,980	,28	,839	,707	1,50	

Eosinophiles Blood, %	3,89	3,79	3,47	3,67	,049	,986	,20	,897	,848	4,60
Phagoc Ind Monoc, %	3,00	2,95	2,74	2,83	,048	,973	,37	,772	,711	2,90
Lymphocyts Blood, %	62,4	59,3	62,1	59,0	,050	,998	,03	,992	,133	60,7

Таблиця 4.3 – Стандартизовані і нестандартизовані коефіцієнти і константи для дискримінантних імунних змінних

Coefficients	Standardized			Raw		
	Root 1	Root 2	Root 3	Root 1	Root 2	Root 3
Uricemia, $\mu\text{M/L}$	-1,183	-,008	-,153	-,0049	-,00003	-,0006
Macrophages Thymus, %	,205	,732	,088	,194	,694	,084
0 Lymphocytes Blood, %	-,558	,238	,423	-,081	,035	,061
Microphages Spleen, %	,206	-,326	-,149	,108	-,171	-,078
T helper Lymphocytes, %	,181	,682	,140	,050	,189	,039
Plasmocytes Thymus, %	,475	-,312	-,278	,593	-,390	-,348
Entropy Splenocytogram	-,387	,571	-,164	-17,64	26,01	-7,489
Leukocytes Blood, G/L	-,460	,350	,405	-,098	,075	,087
PMN Neutrophils, %	,050	,520	-,252	,008	,081	-,039
Stab Neutrophils, %	,095	-,360	-,132	,082	-,309	-,114
Spleen Mass Index, $\mu\text{g/g BM}$	-,296	-,235	,747	-,0046	-,00363	,0116
Macrophages Spleen, %	,192	,403	-,269	,110	,231	-,154
B Lymphocytes, %	,047	-,631	,229	,015	-,200	,073
T cytolytic Lymphocytes, %	-,373	,347	-,213	-,117	,109	-,067
Lymphoblastes Thymus, %	,002	,303	,519	,0023	,308	,528
Constants				16,39	-28,94	-,470
Eigenvalues				5,350	1,440	,296
Cumulative Properties				,755	,958	1,000

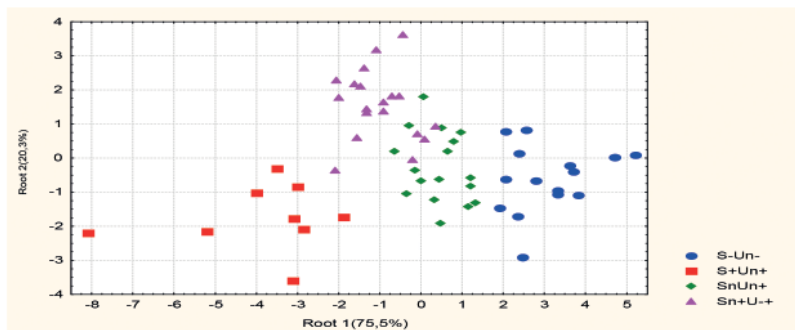


Рисунок 4.5 – Розсіювання індивідуальних величин першого та другого дискримінантних імунних коренів щурів різних кластерів

Обчислення величин дискримінантних коренів для кожної тварини як суми добутків нестандартизованих (raw) коефіцієнтів на індивідуальні величини дискримінантних змінних разом із константою (табл. 4.3) уможлиблюють візуалізацію кожного щура у інформаційному просторі коренів (рис. 4.5 і 4.6).

Таблиця 4.4 – Кореляції між імунними змінними і коренями, центроїди кластерів і Z-величини кластерів

	Correlations Variables-Roots			S+Un+	Sn+U+	SnUn+	S-Un-
Root 1(75,5%)	Root 1	Root 2	Root 3	-3,86	-1,01	+0,45	+3,09
Uricemia	-,669	-,053	-,402	+2,10	+0,59	-0,32	-1,18
Uricosuria	currently not in the model			+0,24	+0,17	-0,05	-0,45
0 Lymphocytes Blood	-,172	,114	,324	+0,15	-0,10	-0,07	-1,08
T cytolytic Lymphocytes	-,026	-,024	-,026	+0,19	-0,02	-0,05	-0,08
Plasmocytes Thymus	,135	-,041	-,215	-0,17	+0,04	+0,10	+0,76
Stab Neutrophils	,038	-,020	-,026	-0,45	-0,41	-0,34	-0,19
Bactericidity of Monocytes	currently not in the model			-0,30	-0,12	+0,18	+0,61
Root 2(20,3%)				-1,75	+1,56	-0,28	-0,62
Macrophages Thymus	,072	,347	-,079	-0,44	+0,64	+0,16	+0,27
T helper Lymphocytes	,047	,245	,195	-0,99	+0,14	-0,07	-0,31
Macrophages Spleen	-,042	,248	-,015	-0,01	+0,76	+0,17	-0,02
Entropy Splenocytogram	,035	,241	-,040	-0,43	+0,25	-0,08	-0,03
PMN Neutrophils	,002	,143	-,280	+0,07	+0,48	-0,03	+0,27
Microphages Spleen	,051	-,366	-,076	+0,63	-0,82	+0,08	+0,56
B Lymphocytes Blood	,023	-,147	,107	+0,11	-0,32	+0,12	+0,09
Root 3(4,2%)				-0,34	-0,20	+0,82	-0,47
Spleen Mass Index	-,071	-,041	,544	-0,08	-0,25	+0,09	-0,48
Lymphoblastes Thymus	,088	,033	,285	-0,87	-0,41	+0,01	-0,16
Leukocytes Blood	-,002	-,012	,102	-0,19	-0,21	-0,12	-0,22

Як бачимо, на площині перших двох коренів, в котрих кондесовано 95,8% інформації, розмежування між кластерами досить чітке. Локалізація членів кластера S-Un- в правій (позитивній) зоні осі першого кореня відображує (табл. 4.4) поєднання гіпоурикемії з підвищеним вмістом в тимусі плазмоцитів і зниженим вмістом в крові 0-лімфоцитів за нормальних рівнів Т-цитолітичних лімфоцитів і паличкоядерних нейтрофілів. Протилежну ліву (негативну) зону осі посідають члени кластера S+Un+, що відображує поєднання гіперурикемії зі зниженим вмістом плазмоцитів в тимусі і паличкоядерних нейтрофілів в крові та підвищеним вмістом в ній Тс- і 0-лімфоцитів.

Центральна (навколонульова) зона осі окупована членами двох інших кластерів, у котрих нормальний рівень урикемії супроводжується нормальними рівнями згаданих імунних параметрів. Складається враження, що сечова кислота *upregulates* вміст Т-цитолітичних і 0-лімфоцитів в крові, натомість *downregulates* вміст в ній паличкоядерних нейтрофілів і плазмоцитів в тимусі.

Звертає на себе увагу не зовсім чітке розмежування вздовж осі першого кореня членів кластерів **Sn+U+** і **SnUn+** (віддаль між центроїдами 1,46). Остання значно більша вздовж осі другого кореня (1,84), за рахунок топ позиції кластера **Sn+U+**. Така позиція відображує підвищені рівні у його членів макрофагів тимуса і селезінки та поліморфноядерних нейтрофілів крові, а також ентропії спленоцитограми в поєднанні зі зниженими рівнями мікрофагів селезінки і В-лімфоцитів крові. Разом з тим, в даному кластері рівень Т-гелперів нормальний, тоді як в інших він знижений. Складається враження, що верхньопограничний рівень урикемії *upregulates/downregulates* рівні 6 імунних параметрів, не впливаючи на рівень Т-гелперів, а як зниження, так і підвищення його супроводжується зниженням рівнів цих імунних параметрів до норми, а Т-гелперів – ще нижче (табл. 4.5).

Вздовж осі третього кореня (рис. 4.2) топ позицію посідають члени кластера **SnUn+**. Це відображує їх нормальну масу селезінки, рівень лімфобластів в тимусі і лейкоцитів в крові, тоді у як у членів інших кластерів ці параметри знижені (табл. 4.5). Отже, оптимальним для цих імунних параметрів є нижньопограничний рівень урикемії, тоді його відхилення в любую сторону спричиняє їх зниження.

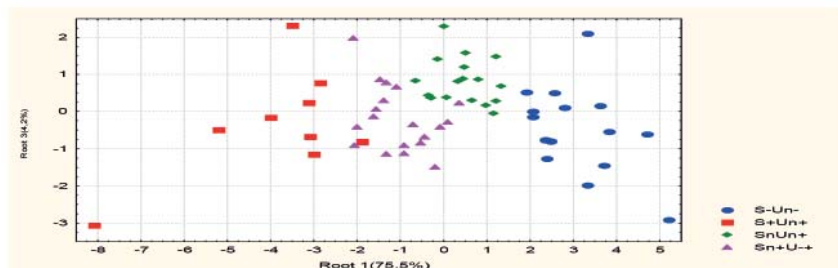


Рисунок 4.6 – Розсіювання індивідуальних величин першого та третього дискримінантних імунних коренів щурів різних кластерів

В цілому у інформаційному просторі трьох дискримінантних коренів всі чотири кластери чітко розмежовані між собою, тобто відрізняються один від одного за урикемією і констеляцією 14 параметрів імунітету. Це розмежування документується обчисленням квадратів віддалей Mahalanobis між кластерами (табл. 4.5).

Таблиця 4.5 – Квадрати віддалей Mahalanobis між кластерами (над діагоналлю) та F-критерії (df=15,4) і p-рівні (під діагоналлю)

Clusters	S-Un-	S+Un+	SnUn+	Sn+U-+
S-Un-	0	53	9	23
S+Un+	13,5 10^{-6}	0	24	20
SnUn+	3,5 10^{-3}	6,3 10^{-6}	0	7
Sn+U-+	9,1 10^{-6}	5,6 10^{-5}	3,0 0,003	0

Відібрані дискримінантні змінні використані для ідентифікації приналежності того чи іншого щура до того чи іншого кластера. Ця мета дискримінантного аналізу реалізується з допомогою класифікуючих функцій (табл. 4.6). Ці функції є особливими лінійними комбінаціями, які максимізують розбіжності між групами і мінімізують дисперсію всередині груп. Коефіцієнти класифікуючих функцій не стандартизовані, тому не інтерпретуються. Об'єкт відноситься до групи із максимальним значенням функції, обчислюваним шляхом сумування добутків величин змінних на коефіцієнти класифікуючих функцій плюс константа.

Застосування класифікуючих функцій уможливило ретроспективну ідентифікацію двох кластерів безпомилково, а двох інших – з двома помилками (табл. 4.7), тобто загальна точність складає 93,3%.

Таблиця 4.6 – Коефіцієнти та константи класифікаційних функцій для імунного супроводу кластерів метаболізму сечової кислоти

Clusters	S+Un+	Sn+U-+	SnUn+	S-Un-
Variables	p=,150	p=,317	p=,283	p=,250
Uricemia, μM/L	,107	,093	,085	,073
Macrophages Thymus, %	19,85	22,70	21,80	21,97
0 Lymphocytes Blood, %	3,544	3,436	3,317	3,012
Microphages Spleen, %	3,524	3,254	3,647	4,092
T helper Lymphocytes, %	2,244	3,017	2,784	2,802
Plasmocytes Thymus, %	-20,67	-20,32	-19,09	-16,95
Entropy Splenocytogram	2603	2638	2557	2511
Leukocytes Blood, G/L	6,829	6,809	6,616	6,219
PMN Neutrophils, %	3,168	3,453	3,276	3,320
Stab Neutrophils, %	-8,333	-9,136	-8,566	-8,099
Spleen Mass Index, μg/g BM	,0817	,0582	,0700	,0442
Macrophages Spleen, %	-,430	,624	,206	,616
B Lymphocytes, %	-5,624	-6,232	-5,770	-5,756
T cytolytic Lymphocytes, %	11,09	11,11	10,67	10,41
Lymphoblastes Thymus, %	14,46	15,56	15,53	14,75
Constants	-1314	-1355	-1277	-1228

Таблиця 4.7 – Матриця класифікації для кластерів метаболізму сечової кислоти

Рядки: спостережувані класифікації; стовпці: прогнозовані класифікації

Clusters	Percent Correct	S+Un+	Sn+U-+	SnUn+	S-Un-
		p=,150	p=,317	p=,283	p=,250
S+Un+	100	9	0	0	0
Sn+U-+	89,5	0	17	2	0
SnUn+	88,2	0	2	15	0
S-Un-	100	0	0	0	15
Total	93,3	9	19	17	15

На завершення вважаємо доцільним зробити своєрідний ребрен-дінг патернів, створених лише з дискримінантних імунних змінних (рис. 4.7).

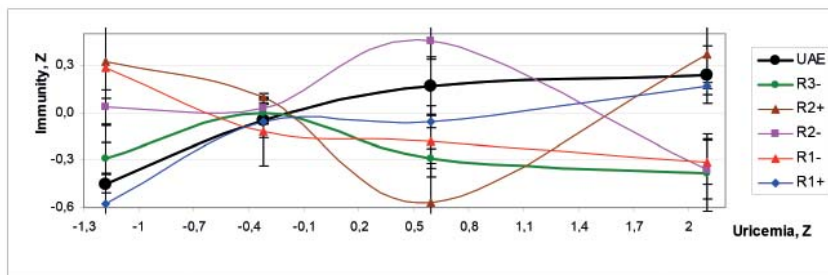


Рисунок 4.7 – Варіанти взаємозв'язків між урикемією (вісь X) та урикозурією і імунними змінними (вісь Y), конденсованими в дискримінантних коренях (R)

Як бачимо, зменшення кількості змінних суттєво не вплинуло на вигляд патернів, але не стало U-активуючого патерну.

РЕЗЮМЕ

Виявлено, що 34 імунні параметри із 41 зареєстрованого в даному дослідженні тією чи іншою мірою пов'язані з параметрами обміну сечової кислоти, головним чином урикемією. З-поміж них 14 показників (3 стосуються тимуса, 4 – селезінки і 7 – крові) є розпізнавальними, тобто їх констеляція є специфічною для кожного із чотирьох варіантів-кластерів стану метаболізму сечової кислоти.

Матеріали опубліковані у розділі монографії:

Гоженко А. І., Корда М. М., Смаглій В. С., Бадюк Н. С., Жуков В. А., Кліщ І. М., Корда І. В., **Бомбушкар І. С.**, Попович І. Л. Сечова кислота, метаболізм, нейро-ендокринно-імунний комплекс: монографія. Одеса: Фенікс; 2023, 229 с.

Бомбушкар І. С., Гоженко А. І., Бадюк Н. С., Смаглій В. С., Корда М. М., Попович І. Л., Блавацька О. М. Зв'язки між параметрами обміну сечової кислоти і нейро-ендокринними факторами адаптації. *Вісник морської медицини*. – 2022, 2(95), С. 59-74.

РОЗДІЛ 5

ЗВ'ЯЗКИ МІЖ ПАРАМЕТРАМИ ОБМІНУ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ І ІМУНІТЕТУ У ЩУРІВ

Скринінг коефіцієнтів лінійної кореляції між урикозурією і урикемією, з одного боку, і реєстрованими параметрами імунітету, з іншого боку, виявив наступне.

Передовсім, урикозурія сильніше, ніж урикемія, пов'язана з параметрами імунітету. Зокрема, максимальний коефіцієнт лінійної кореляції виявлено між урикозурією і мікробним числом нейтрофілів крові ($r=0,54$; $R^2=0,292$). Точніше залежність аппроксимується кривою четвертого порядку (рис. 5.1).

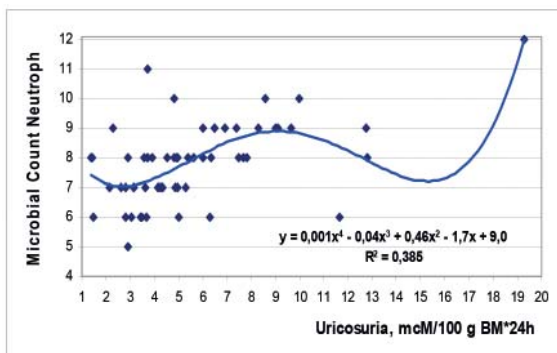


Рисунок 5.1 – Точковий графік кореляції між урикозурією (вісь X) і мікробним числом нейтрофілів крові (вісь Y)

Слабше пов'язана урокозурія з відносним вмістом в крові моноцитів ($r=-0,44$; $R^2=0,194$). Залежність між ними явно нелінійна (рис. 5.2). Аналогічним за силою є вплив урикозурії на відносним вмістом в крові натуральних кіллерів ($r=-0,41$; $R^2=0,168$) (рис. 5.3).

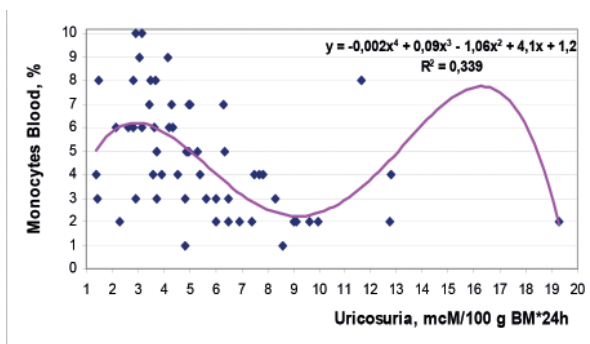


Рисунок 5.2 – Точковий графік кореляції між урикозурією (вісь X) і відносним вмістом в крові моноцитів (вісь Y)

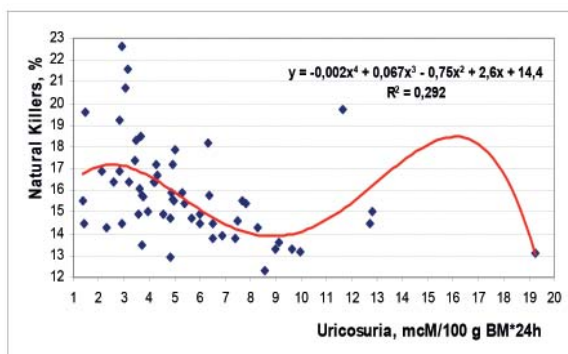


Рисунок 5.3 – Точковий графік кореляції між урикозурією (вісь X) і відносним вмістом в крові натуральних кілерів (вісь Y)

Крім того, виявлено значущу позитивну кореляцію урикозурії з фагоцитарним індексом нейтрофілів крові ($r=0,31$), вмістом в тимоцитограмі Т-лімфоцитів ($r=0,30$) і пан-лімфоцитів в лейкоцитограмі крові ($r=0,29$) та негативну кореляцію з вмістом в тимоцитограмі епітеліоцитів ($r=-0,30$) і ретикулоцитів ($r=-0,27$), а також з ентропією тимоцитограми ($r=-0,25$).

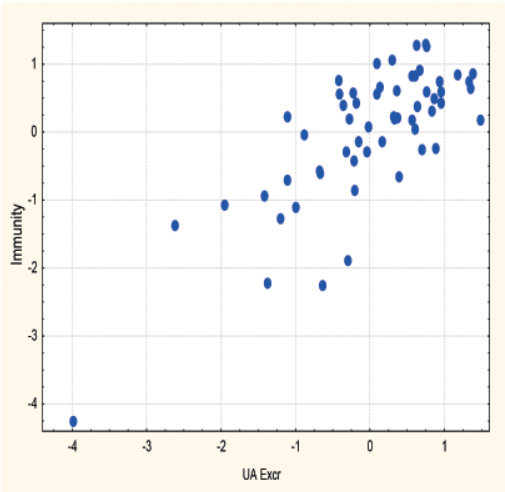
Однак при побудові моделі регресії з покроковим виключенням б згаданих параметрів виявились поза моделлю, натомість в ній виявилися деякі параметри імунітету з незначущими коефіцієнтами коре-

ляції (табл. 5.1). Мабуть, це зумовлено нелінійним характером кореляційних зв'язків. Констатовано, що урикозурія детермінує імунний статус самок щурів на 59% (табл. 5.1 і рис. 5.4).

Таблиця 5.1 – Модель регресії з покроковим виключенням для урикозурії

$R=0,768$; $R^2=0,590$; Adjusted $R^2=0,481$; $F_{(12)}=5,4$; $p<10^{-5}$

		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	t ₍₄₅₎	p-level
Variables	r		Intercept	-51,60	19,87	-2,60	,013
Microbial Count Neutrophils	,53	,501	,224	1,201	,537	2,24	,030
Lymphocytes Thymus, %	,29	,163	,122	,205	,154	1,33	,189
Fibroblasts Spleen, %	,20	,295	,103	,556	,193	2,88	,006
Macrophages Thymus, %	,18	,227	,109	,660	,317	2,08	,043
B Lymphocytes Blood, %	,17	,169	,102	,175	,105	1,66	,104
Entropy Immunocytogram	,12	,120	,106	39,50	34,83	1,13	,263
Monocytes Blood, %	-,45	-,468	,316	-,639	,432	-1,48	,146
Natural Killers Blood, %	-,41	,545	,321	,813	,478	1,70	,096
Eosinophiles Spleen, %	-,35	-,155	,113	-,611	,446	-1,37	,178
Stub Neutrophils Blood, %	-,23	-,173	,104	-,485	,293	-1,66	,105
Leukocytes Blood, 10 ⁹ /L	-,17	-,156	,106	-,110	,074	-1,48	,146
Basophiles Blood, %	-,14	-,152	,104	-,981	,669	-1,47	,150



$R=0,769$; $R^2=0,591$; $\chi^2_{(13)}=44$; $p<10^{-4}$; Δ Prime=0,409

Рисунок 5.4 – Точковий графік канонічної кореляції між урикозурією (вісь X) і імунним статусом (вісь Y) самок щурів

Урикемія значно слабше, ніж урикозурія, детермінує імунний статус самок щурів, лише на 40% (табл. 5.2 і рис. 5.5). Заслужують уваги не включені у модель зв'язки урикемії з мікробним числом нейтрофілів крові ($r=0,26$) і вмістом тілець Гассалія в тимоцитограмі ($r=-0,31$) а також ентропією лейкоцитограми ($r=-0,25$).

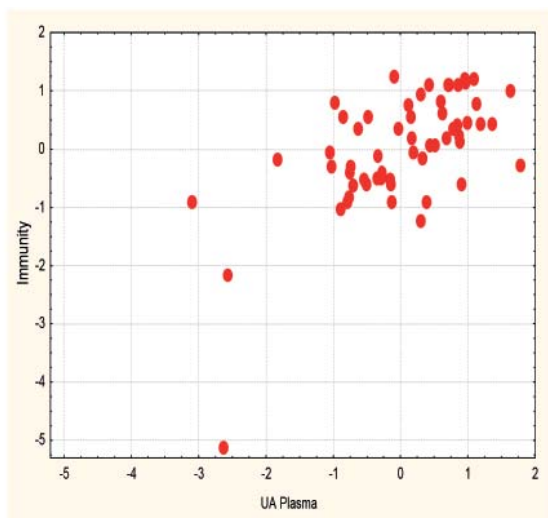
Таблиця 5.2 – Модель регресії з покроковим виключенням для урикемії

$R=0,630$; $R^2=0,396$; Adjusted $R^2=0,252$; $F_{(11)}=2,7$; $p=0,008$

		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	$t_{(46)}$	p-level
Variables	r		Intercept	-3873	10553	-,37	,715
Monocytes Blood, %	-,35	-1,022	,385	-188,5	70,9	-2,66	,011
Natural Killers Blood, %	-,23	,546	,397	109,9	79,9	1,38	,176
Reticulocytes Spleen, %	-,19	-,327	,152	-80,9	37,6	-2,16	,036
Entropy Thymocytogram	-,19	,692	,473	10652	7288	1,46	,151
Entropy Splenocytogram	-,15	-,462	,267	-10607	6136	-1,73	,091
Plasmocytes Spleen, %	-,11	-,180	,166	-60,9	56,0	-1,09	,282
Lymphocytes Thymus, %	,18	,933	,488	158,9	83,2	1,91	,062
Fibroblastes Spleen, %	,13	,180	,135	45,8	34,3	1,34	,188
Reticulocytes Thymus, %	,12	,331	,137	120,6	49,7	2,43	,019
Lymphocytes Spleen, %	,12	-,444	,279	-78,1	49,1	-1,59	,118
Phagocytic Index	,09	-,177	,166	-20,5	19,3	-1,07	,292
Neutroph, %							

Такий стан з детермінацією видається цілком логічним, адже ранкова урикемія, на відміну від добової урикозурії, відображує лише ситуативний (біоритмічний) рівень в організмі сечової кислоти.

На завершальному етапі проведено аналіз канонічної кореляції між обома параметрами обміну сечової кислоти, з одного боку, і параметрами імунітету – з іншого боку. Констатовано (табл. 5.3), що причинний канонічний корінь отримує факторне навантаження від урикозурії вдвічі більше, ніж від урикемії. Цікаво, що факторні навантаження досить добре співпадають з коефіцієнтами варіабільності цих параметрів у інтактних тварин (0,939 і 0,516 відповідно).



$R=0,629$; $R^2=0,396$; $\chi^2_{(1)}=25,5$; $p=0,007$; $\Lambda \text{ Prime}=0,604$

Рисунок 5.5 – Точковий графік канонічної кореляції між урикемією (вісь X) і імунним статусом (вісь Y) самок шурів

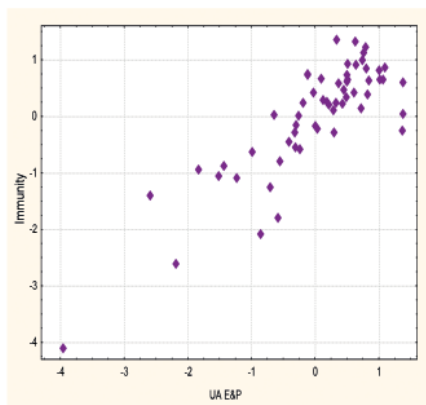
Судячи за факторними навантаженнями на імунний канонічний корінь, найвідчутніший стимулюючий ефект ендогенна сечова кислота чинить на інтенсивність і активність фагоцитозу мікробів нейтрофілами (але не моноцитами) крові. Разом з тим, сечова кислота збільшує відносний вміст лімфоцитів загалом і В-лімфоцитів зокрема в крові і Т-лімфоцитів в тимусі. Менш відчутно впливає сечова кислота на збільшення вмісту фібробластів в селезінці і макрофагів в тимусі, а також приріст ентропії імуноцитограми крові.

З іншого боку, сечова кислота відчутно впливає на зменшення ентропії лейкоцитограми крові, загального вмісту в крові лейкоцитів і відносного вмісту в лейкоцитограмі моноцитів і паличкоядерних нейтрофілів, а також натуральних кіллерів в імуноцитограмі. Крім того, сечова кислота зменшує ентропію тимоцитограми і вміст в ній епітеліоцитів і ретикулоцитів.

Взяті разом, обидва параметри обміну сечової кислоти детермінують стан імунітету здорових самок шурів на 71% (рис. 5.6).

Таблиця 5.3 – Факторні навантаження на канонічні корені параметрів обміну сечової кислоти і імунітету і коефіцієнти кореляції між ними

Left set	R		
Uricosuria	-,996		
Uricemia	-,548	UrU	UrS
Right set	R	r	r
Microbial Count Neutrophils	-,638	,53	,25
Phagocytic Index Neutroph, %	-,360	,30	,09
Lymphocytes Thymus, %	-,357	,29	,18
Pan-Lymphocytes Blood, %	-,330	,30	,07
Fibroblastes Spleen, %	-,229	,20	,13
Macrophages Thymus, %	-,208	,18	-,05
B Lymphocytes Blood, %	-,204	,17	-,04
Entropy Immunocytogram	-,168	,12	,20
Reticulocytes Spleen, %	-,006	,04	-,19
Monocytes Blood, %	,538	-,45	-,35
Natural Killers Blood, %	,496	-,41	-,23
Eosinophiles Spleen, %	,393	-,35	-,10
Epitheliocytes Thymus, %	,350	-,29	-,09
Entropy Thymocytogram	,305	-,25	-,19
Reticulocytes Thymus, %	,289	-,26	,12
Stub Neutrophils Blood, %	,270	-,23	-,14
Leukocytes Blood, 10 ⁹ /L	,219	-,17	-,07
Basophiles Blood, %	,166	-,14	-,01
Hassal's corpuscles Thymus, %	,145	-,09	-,28
Entropy Splenocytogram	,132	-,10	-,15
Lymphocytes Spleen, %	,024	-,02	,12
Plasmocytes Spleen, %	,022	-,01	-,11



$R=0,844$; $R^2=0,712$; $\chi^2_{(46)}=77$; $p=0,003$; Λ
 $\text{Prime}=0,175$

Рисунок 5.6 – Точковий графік канонічної кореляції між урикозурією та урикемією (вісь X) і імунним статусом (вісь Y) самок щурів

РЕЗЮМЕ

За даними канонічного дискримінантного аналізу, урикозурія (більшою мірою) і урикемія (меншою мірою), взяті разом, детермінують стан імунітету здорових самок щурів на 71%. Ними стимулюється фагоцитоз мікробів нейтрофілами (але не моноцитами) крові, збільшується відносний вміст лімфоцитів загалом і В-лімфоцитів зокрема в крові, Т-лімфоцитів і макрофагів в тимусі та фібробластів в селезінці, а також зростає ентропія імуноцитограми крові. З іншого боку, зменшується ентропія лейкоцитограми крові, загальний вміст в крові лейкоцитів і відносний вміст в лейкоцитогамі моноцитів і паличкоядерних нейтрофілів, натуральних кілерів в імуноцитогамі, а також ентропія тимоцитограми і вміст в ній епітеліоцитів і ретикулоцитів.

Матеріали опубліковані у розділі монографії:

Гоженко А. І., Корда М. М., Смаглій В. С., Бадюк Н. С., Жуков В. А., Кліщ І. М., Корда І. В., **Бомбушкар І. С.**, Попович І. Л. Сечова кислота, метаболізм, нейро-ендокринно-імунний комплекс: монографія. Одеса: Фенікс; 2023, 229 с.

Popovych I. L., **Bombushkar I. S.**, Badiuk N. S., Korda I. V., Zukow W., Gozhenko A. I. Features of the state of neuro-endocrine factors of adaptation under different options of uric acid metabolism in healthy female rats. *Journal of Education, Health and Sport*. – 2020, 10(3), С. 352-362.

РОЗДІЛ 6

ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ НЕЙРО-ЕНДОКРИННИХ ФАКТОРІВ
АДАПТАЦІЇ ЗА РІЗНИХ ВАРІАНТІВ ОБМІНУ
СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ У ЩУРІВ

Метою даного розділу було виявлення вегетативних і ендокринних адаптогенних факторів, за сукупністю яких сформовані раніше кількісно-якісні варіанти обміну сечової кислоти відрізняються один від одного. Застосувавши вже описаний метод дискримінантного аналізу, ми виявили 11 змінних, розпізнавальних щодо чотирьох кластерів (табл. 6.1).

Таблиця 6.1 – Підсумок покрокового аналізу нейро-ендокринних змінних, ранжованих за критерієм Λ

Variable enter	F to enter	p-value	Lambda	F-value	p-value
Uricemia	45,6	0,00000	0,290	45,6	0,000000
Parathyroid Activity	10,2	0,00002	0,187	24,1	0,000000
MxDm as Vagotone	2,8	0,04599	0,161	16,3	0,000000
Corticosterone	2,1	0,11471	0,144	12,6	0,000000
Medullary Zone Adrenals	2,7	0,05243	0,124	10,8	0,000000
Calcitonin Activity	2,6	0,06466	0,108	9,6	0,000000
17-KS Urine	2,2	0,09718	0,095	8,7	0,000000
Ca/K Plasma	1,8	0,16403	0,086	7,9	0,000000
Fascicular Zone Adrenals	1,7	0,18613	0,078	7,3	0,000000
Reticular Zone Adrenals	1,2	0,30845	0,072	6,7	0,000000
Adrenals Mass Index	1,1	0,36145	0,067	6,2	0,000000

Серед них, крім урикемії за визначенням, виявились 6 показників, які відображують стан глюкокортикоїдної, андрогенної і катехоамінінкреторної функцій **наднирників**, а також **ВРС**-маркер вагального тонуусу і електролітні маркери **симпато-вагального** балансу і **кальцитонінової** і **паратиринової** активностей. Натомість поза дискримінантною моделлю опинились **урикозурія**, **ВРС**-маркери симпатичного тонуусу і циркулюючих катехоамінів, показники мінералокортикоїдної функції наднирників, тестостерон (джерелом якого у самок є ретикулярна зона їх кори), а також трийодтиронін (табл. 6.2).

Таблиця 6.2 – Підсумок аналізу дискримінантних функцій для нейро-ендокринних змінних, ранжованих за структурним коефіцієнтом

Step 11, N of vars in model: 11; Grouping: 4 grps

Wilks' Lambda: 0,0674; approx. $F_{(33)}=6,2$; $p<10^{-6}$

Variables currently in the model	Clusters of Uric acid Exchange (n)				Parameters of Wilks' Statistics					Norm (10)
	S-Un- (15)	SnUn+ (17)	Sn+U± (19)	S+Un+ (9)	Wilks' Λ	Partial Λ	F-remove	p-level	Tolerance	
Uricemia, $\mu\text{M/L}$	259	554	865	1379	0,171	0,395	23,5	10^{-6}	0,915	662
MxDm HRV as Vagal Tone, msec	26	45	39	101	0,095	0,713	6,16	0,001	0,555	53
(Cau•Pu/Pp•Cap) ^{0,25} as Calcitonin Activity	1,90	1,57	1,53	1,49	0,082	0,826	3,23	0,031	0,528	1,67
(Cap•Pu/Pp•Cau) ^{0,25} as Parathyrin Activity	2,15	1,55	1,71	1,93	0,085	0,790	4,07	0,012	0,677	2,08
(Cap/Kp) ^{0,5} as Sympat/Vagal balance	0,92	0,79	0,85	0,91	0,077	0,876	2,18	0,103	0,460	0,89
Fascicular Zone of Adrenals, μM	444	409	374	413	0,075	0,903	1,64	0,193	0,761	402
Corticosterone, nM/L	437	532	422	321	0,082	0,827	3,22	0,031	0,649	482
Medullary Zone of Adrenals, μM	80	78	98	84	0,079	0,851	2,69	0,057	0,703	94
17-Ketosteroides Excretion, nM/100g•24h	55	69	83	62	0,076	0,890	1,89	0,145	0,871	61
Adrenals Mass Index, mg/100g Body Mass	27,7	25,9	27,7	25,7	0,072	0,933	1,09	0,361	0,901	25,2
Reticular Zone of Adrenal Cortex, μM	43,2	47,1	40,5	40,8	0,073	0,927	1,20	0,321	0,867	42,7
Variables currently not in the model	S-Un- (15)	SnUn+ (17)	Sn+U± (19)	S+Un+ (9)	Wilks' Λ	Partial Λ	F to enter	p-level	Tolerance	Norm (10)
Uricosuria, $\mu\text{M}/100\text{ g}\cdot 24\text{h}$	3,31	5,46	6,63	7,00	0,067	0,997	0,05	0,986	0,398	5,72
AMo HRV as Sympathetic tone, %	70	57	66	42	0,066	0,978	0,34	0,799	0,417	56
Moda HRV as Humoral Channel, msec	110	118	111	134	0,067	0,997	0,05	0,984	0,230	124
Testosterone, nM/L	4,19	4,84	5,40	3,65	0,064	0,942	0,93	0,434	0,764	3,93
(Nap•Ku/Kp•Nau) ^{0,25} as Mineralocort Activ	3,12	3,09	2,83	3,03	0,064	0,944	0,88	0,457	0,437	2,73
Glomerular Zone of Adrenals, μM	194	187	179	197	0,067	0,986	0,21	0,889	0,757	191
Triiodothyronine, nM/L	2,40	2,28	2,14	2,18	0,067	0,997	0,05	0,986	0,508	2,14

Розпізнавальна інформація, що міститься у 11 дискримінантних змінних, сконденсована в трьох коренях. Перший корінь містить

66,4% дискримінантних можливостей ($r^*=0,879$; Wilks' $\Lambda=0,067$; $\chi^2_{(33)}=139$; $p<10^{-6}$), другий – 21,6% ($r^*=0,724$; Wilks' $\Lambda=0,296$; $\chi^2_{(20)}=63$; $p<10^{-5}$), а третій – 12,0% ($r^*=0,615$; Wilks' $\Lambda=0,621$; $\chi^2_{(9)}=25$; $p=0,004$).

Застосувавши попередній алгоритм, обчислюємо величини дискримінантних коренів для кожної тварини за коефіцієнтами і константами, приведеними в табл. 6.3 з наступною візуалізацією кожного шура у інформаційному просторі коренів (рис. 6.1 і 6.2).

Таблиця 6.3 – Стандартизовані і нестандартизовані коефіцієнти і константи для дискримінантних нейро-ендокринних змінних

Variable	Standardized Coefficients			Raw Coefficients		
	Root 1	Root 2	Root 3	Root 1	Root 2	Root 3
Uricemia	0,884	0,319	-0,113	0,0037	0,0013	-0,0005
Parathyroid Activity	-0,327	0,614	0,277	-0,9733	1,8291	0,8254
MxDMn as Vagotone	0,393	-0,100	1,017	0,0099	-0,0025	0,0257
Corticosterone	0,135	-0,487	0,583	0,0008	-0,0029	0,0035
Medullary Zone Adrenals	-0,068	-0,058	-0,738	-0,0020	-0,0017	-0,0219
Calcitonin Activity	-0,442	0,582	-0,047	-1,2204	1,6084	-0,1286
17-KS Urine	0,163	-0,273	-0,418	0,0041	-0,0088	-0,0104
Ca/K Plasma	-0,287	0,465	-0,497	-1,7817	2,8499	-3,0468
Fascicular Zone Adrenals	0,157	0,043	0,532	0,0020	0,0005	0,0068
Reticular Zone Adrenal S	-0,133	-0,365	0,012	-0,0130	-0,0366	0,0012
Adrenals Mass Index	-0,133	0,250	-0,269	-0,0307	0,0578	-0,0622
Constant				2,319	-7,507	0,377

На площині перших двох коренів (рис. 6.1), в котрих сконденсовано 88% інформації, чітко розмежовуються лише два кластери. Локалізація членів кластера **S-Un-** в лівій (негативній) зоні осі першого кореня відображує (табл. 6.4) поєднання гіпоурикемії зі зниженим вагальним тонусом і підвищеною кальцитоніновою активністю. Попри формальне невходження у дискримінантну модель (внаслідок дублювання/надмірності інформації), заслуговують на увагу в якості характерних ознак гіпоурикозурія, підвищений симпатичний тонус і рівень циркулюючих катехоламінів (маркером чого є зменшена мода ВРС).

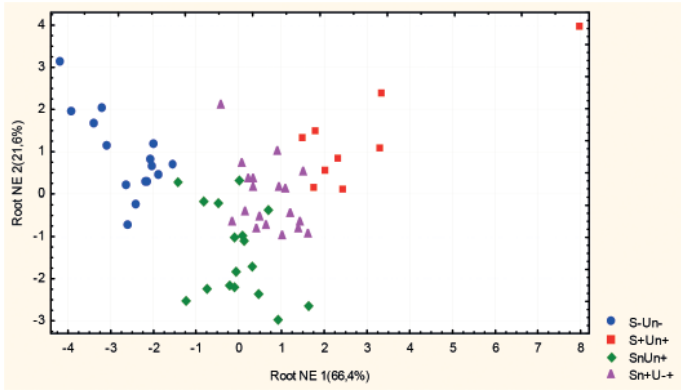


Рисунок 6.1 – Розсіювання індивідуальних величин першого та другого дискримінантних нейро-ендокринних коренів щурів різних кластерів

Таблиця 6.4 – Кореляції між нейро-ендокринними змінними і коренями, центроїди кластерів і Z-величини кластерів

	Correlations Variables-Roots			S-Un-	SnUn+	Sn+U-+	S+Un+
Root 1(66,4%)	Root 1	Root 2	Root 3	-2,61	-0,05	+0,71	+2,93
Uricemia	,823	,366	-,0109	-1,18	-0,32	+0,59	+2,10
Uricosuria	currently not in the model			-0,45	-0,05	+0,17	+0,24
MxDMn as Vagal tone	,284	,175	,374	-0,63	-0,18	-0,34	+1,18
Moda as Humoral Channel	currently not in the model			-0,92	-0,42	-0,89	+0,71
Calcitonin Activity	-,231	,160	,097	+0,62	-0,25	-0,37	-0,47
AMo as Sympathetic tone	currently not in the model			+0,84	+0,05	+0,60	-0,77
Root 2(21,6%)	Root 1	Root 2	Root 3	+0,90	-1,41	-0,08	+1,33
Parathyroid Activity	-,175	,597	,102	+0,13	-1,08	-0,75	-0,31
(Ca/K) ^{0.5} Plasma	-,040	,315	,033	+0,17	-0,58	-0,27	+0,11
Fascicular Zone Adrenals	-,119	,120	,312	+0,49	+0,08	+0,49	+0,13
Corticosterone	-,105	-,356	,068	-0,36	+0,40	-0,47	-1,28
Root 3(12,0%)	Root 1	Root 2	Root 3	+0,18	+0,59	-1,06	+1,83
Medullary Zone Adrenals	,052	,028	-,295	-0,43	-0,50	+0,14	-0,30
17-Ketosteroides Excretion	,073	-,116	-,272	-0,11	+0,14	+0,40	+0,02
Adrenals Mass Index	-,063	,072	-,223	+0,49	+0,13	+0,49	+0,10
Testosterone	currently not in the model			+0,25	+0,85	+1,38	-0,26
Reticular Zone Adrenals	-,051	-,185	,213	+0,06	+0,58	-0,29	-0,25
Glomerular Zone Adrenals	currently not in the model			+0,07	-0,08	-0,27	+0,15
Mineralocorticoid Activity	currently not in the model			+0,50	+0,46	+0,12	+0,39
Triiodothyronine	currently not in the model			+0,46	+0,24	0,00	+0,07

Протилежну праву (позитивну) зону осі посідають члени кластера **S+Un+**, що відображує поєднання гіперурикемії з дещо збільшеною урикозурією і значно підвищеним загальним тонусом та зниженою кальци-тоніновою активністю, а такою зниженим симпатичним тонусом і рівнем в крові катехоламінів. Члени решти двох кластерів посідають вздовж осі першого кореня проміжне положення і частково перемішуються.

Додаткове розмежування цих кластерів відбувається вздовж осі другого кореня. Як бачимо, члени кластера **SnUn+** посідають нижню зону осі (центроїд: -1,41), що відображує їх знижені паратироїдну активність і Ca/K-коефіцієнт плазми в поєднанні з цілком нормальною товщиною фасцикулярної зони кори наднирників і дещо підвищеним рівнем в плазмі кортикостерону, тоді як у членів кластера **Sn+U+** (центроїд: -0,08) перші два параметри знижені в меншій мірі, фасцикулярна зона дещо потовщена, а рівень кортикостерону дещо знижений. Вздовж осі третього кореня (рис. 6.2) члени кластера **Sn+U+** посідають нижню зону (центроїд: -1,06), що відображує **максимальні** для вибірки масовий індекс наднирників, товщину їх мозкової зони і екскрецію 17-кетостероїдів в поєднанні з **мінімальною** для вибірки товщиною ретикулярної зони наднирників.

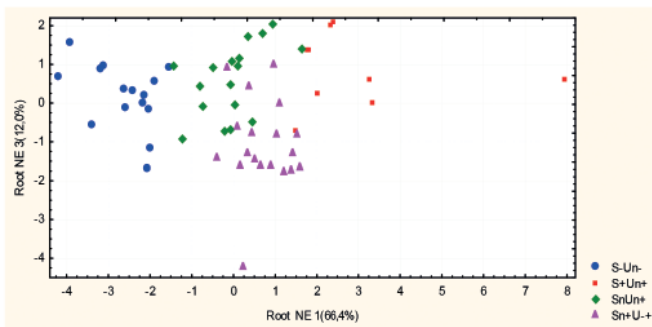


Рисунок 6.2 – Розсіювання індивідуальних величин першого та третього дискримінантних нейро-ендокринних коренів щурів різних кластерів

Слід відзначити також не включені в модель максимальний рівень в плазмі тестостерону (секретованого наднирниками) в поєднанні з мінімальними для вибірки товщиною гломерулярної зони наднирників і мінералокортикоїдної активності, а також тригліцероніну плазми.

В цілому у інформаційному просторі трьох дискримінантних коренів всі чотири кластери чітко розмежовані між собою, тобто значуще відрізняються один від одного за урикемією і констеляцією 10 нейро-ендокринних параметрів. Це розмежування документується обчисленням квадратів віддалей Mahalanobis між кластерами (табл. 6.5).

Таблиця 6.5 – Квадрати віддалей Mahalanobis між кластерами (над діагоналлю) та F-критерії (df=11,5) і p-рівні (під діагоналлю)

Clusters	S-Un-	S+Un+	SnUn+	Sn+U-+
S-Un-	0	31	12	14
S+Un+	13,2 10 ⁻⁶	0	16	11
SnUn+	7,2 10 ⁻⁶	7,2 10 ⁻⁶	0	5
Sn+U-+	8,5 10 ⁻⁶	4,8 10 ⁻⁵	3,4 0,002	0

Відібрані нейро-ендокринні змінні використані для ідентифікації приналежності того чи іншого щура до того чи іншого кластера з допомогою класифікуючих функцій (табл. 6.6).

Таблиця 6.6 – Коефіцієнти та константи класифікаційних функцій для нейро-ендокринного супроводу кластерів метаболізму сечової кислоти

Variable				
	S-Un- p=,250	S+Un+ p=,150	S+Un+ p=,283	S+Un+ p=,317
Uricemia	0,003	0,024	0,009	0,015
Parathyroid Activity	11,00	6,932	4,621	4,947
Vagal tone	-0,062	0,009	-0,020	-0,059
Corticosterone	-0,001	0,005	0,010	0,001
Medullary Zone Adrenals	0,108	0,081	0,097	0,130
Calcitonin activity	33,39	27,24	26,51	27,92
17-Ketosteroides urine	0,004	0,017	0,028	0,038
Ca/K ratio plasma	72,05	61,53	59,73	67,21
Fascicular Zone Adrenals	0,053	0,089	0,060	0,051
Reticular Zone Adrenal S	0,277	0,191	0,326	0,267
Adrenals Mass Index	1,970	1,784	1,733	1,889
Constant	-127,2	-119,6	-101,0	-109,4

Застосування класифікуючих функцій уможливило ретроспективну ідентифікацію кластера **S-Un-** безпомилково, а інших – з 1-3-ма помилками (табл. 6.7), у підсумку загальна точність класифікації складає 90,0%.

Таблиця 6.7 – Матриця класифікації для кластерів метаболізму сечової кислоти

Рядки: спостережувані класифікації; *стовпці:* прогнозовані класифікації

	Percent	S+Un+	Sn+U-+	SnUn+	S-Un-
Clusters	Correct	p=,150	p=,317	p=,283	p=,250
S+Un+	88,9	8	1	0	0
Sn+U-+	89,5	0	17	2	0
SnUn+	82,4	0	2	14	1
S-Un-	100	0	0	0	15
Total	90,0	8	20	16	16

Тепер проаналізуємо зв'язки між параметрами обміну сечової кислоти, з одного боку, і нейро-ендокринними факторами адаптації – з іншого. Матриця ілюструє (табл. 6.8), що урикозурія має ширші і тісніші зв'язки, ніж урикемія.

Таблиця 6.8 – Матриця кореляцій між параметрами обміну сечової кислоти і нейро-ендокринними факторами адаптації

Variable	Uricemia	Urricosuria
Uricemia	1,00	0,48
Urricosuria	0,48	1,00
Calcitonin activity	-0,30	-0,09
Vagal tone	0,42	0,21
Sympathetic tone	-0,29	-0,10
Humoral channel	0,28	0,19
Corticosterone	-0,21	-0,02
Testosterone	-0,05	-0,20
Glomerular ZAC	-0,02	-0,19
Fascicular ZAC	-0,23	-0,45
Triodothyronine	-0,23	-0,47
17-Ketosteroides	0,09	0,56

Зокрема, урикозурія корелює значуще ($0,05|r|\geq 0,25$) позитивно з екскрецією 17-кетостероїдів і загальним тонусом, натомість негативно – з рівнем в плазмі трийодтироніну, товщиною фасцикулярної зони кори наднирників. В регресивну модель увійшла також мода як обернена міра рівня циркулюючих катехоламінів (табл. 6.9).

Таблиця 6.9 – Регресивна модель для нейро-ендокринних факторів адаптації і урикозурії

N=60	R=0,780, R ² =0,609; Adjusted R ² =0,573					
	Beta	St. Err.	B	St.Err. of B	t(54)	p-value
		Intercept	14,3	3,2	4,54	0,00003
MxDMn	0,339	0,161	0,0239	0,0114	2,10	0,04056
Mode	-0,225	0,161	-0,0356	0,0255	-1,40	0,16775
Fasc ZAC	-0,208	0,111	-0,0083	0,0044	-1,88	0,06615
T3	-0,318	0,112	-2,5152	0,8886	-2,83	0,00651
17-KS	0,595	0,087	0,0471	0,0069	6,85	0,00000

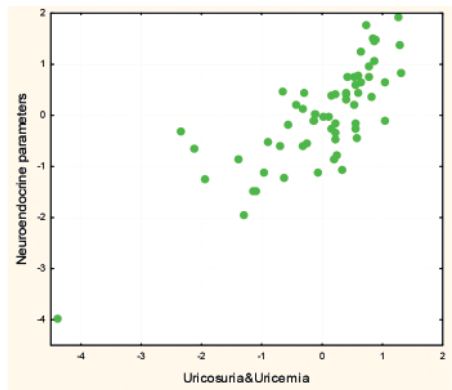
Дана констеляція нейро-ендокринних факторів адаптації детермінується урикозурією на 61%.

В регресивній моделі для урикемії після покрокового виключення залишились лише три змінні, детерміновані урикемією лише на 29% (табл. 6.10). Проте варті уваги негативно детерміновані урикемією симпатичний тонус, циркулюючі катехоламіни, фасцикулярна зона і секретований нею кортикостерон.

Таблиця 6.10 – Регресивна модель для нейро-ендокринних факторів адаптації і урикемії

N=60	R=0,536, R ² =0,287; Adjusted R ² =0,248					
	Beta	St. Err. of Beta	B	St.Err. of B	t(56)	p-value
		Intercept	1584,77	408,70	3,89	0,0003
Calcitonin activity	-0,310	0,115	-346,72	129,23	-2,68	0,0096
Vagal tone	0,356	0,117	3,41	1,12	3,04	0,0035
Triiodothyronine	-197	0,119	-212,54	127,80	-1,66	0,1019

Канонічний кореляційний аналіз свідчить, що сукупний детермінуючий вплив обох параметрів обміну сечової кислоти перевершує вплив однієї урикозурії лише на 1,4% (рис. 6.3).



$R=0,789; R^2=0,623; \chi^2_{(12)}=69; p<10^{-6}; \Lambda \text{ Prime}=0,284$

Рисунок 6.3 – Точковий графік канонічної кореляції між урикозурією та урикемією (вісь X) і нейро-ендокринними факторами адаптації (вісь Y) самок щурів

Судячи за факторними навантаженнями (табл. 6.11), максимальний upregulation з боку сечової кислоти підлегла екскреція 17-кетостероїдів, меншою мірою – вагальний тонус, натомість downregulation підлегли, передовсім, трийодтиронін і фасцикулярна зона адреналової кори, а також, меншою мірою, катехоламіни і кальцитонін.

Таблиця 6.11 – Факторна структура канонічних коренів сечової кислоти і нейро-ендокринних факторів адаптації

Root Variable	Left set	Root Variable	Right set
	R		R
Uricosuria	-1,000	Calcitonin activity	0,106
Uricemia	-0,450	Vagal tone	-0,252
		Humoral channel	-0,227
		Fascicular ZAC	0,576
		Triiodothyronine	0,594
		17-Ketosteroides	-0,721

РЕЗЮМЕ

Виявлені раніше чотири варіанти-кластери обміну сечової кислоти відрізняються один від одного констеляцією 10 нейро-ендокринних факторів адаптації, які відображують стан глюкостероїдної, андрогенної і катехоламінової функцій наднирників, а також ВРС-маркер вагального тonusу і електролітні маркери симпато-вагального балансу та кальцитонінової і паратиринної активностей. Точність класифікації становить 90%. Урикозурія і урікемія негативно корелюють з ВРС-маркерами симпатичного тonusу і циркулюючих катехоламінів, рівнем в плазмі кортикостерону і товщиною секретуючої їх фасцикулярної зони кори наднирників, а також рівнем в плазмі трийодтироніну і Ca-P-маркером кальцитонінової активності, натомість позитивно корелюють з ВРС-маркером вагального тonusу і екскрецією з сечею 17-кетостероїдів. Міра детермінації сечовою кислотою нейро-ендокринних факторів адаптації становить 62%.

Матеріали розділу опубліковані у статті:

Popovych IL, **Bombushkar IS**, Badiuk NS, Korda IV, Zukow W, Gozhenko AI. Features of the state of neuro-endocrine factors of adaptation under different options of uric acid metabolism in healthy female rats. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020; 10(3): 352-362.

РОЗДІЛ 7

ОСОБЛИВОСТІ ОБМІНУ ЕЛЕКТРОЛІТІВ І АЗОТИСТИХ
МЕТАБОЛІТІВ ЗА РІЗНИХ ВАРІАНТІВ ОБМІНУ СЕЧОВОЇ
КИСЛОТИ У ЩУРІВ

В даному розділі будуть виявлені параметри метаболізму, за сукупністю яких кластери обміну сечової кислоти відрізняються один від одного. Процедура дискримінантного аналізу включила у модель, на додаток до урикемії, 10 змінних, характерних для чотирьох кластерів (табл. 7.1 і 7.2). Вони репрезентують концентрацію глюкози, сечовини, фосфатів, магнію і калію в плазмі, а останнього і в еритроцитах, а також екскрецію креатиніну, сечовини, фосфатів і кальцію з сечею. Інші зареєстровані параметри метаболізму, передовсім урикозурія і осмоляльність сечі, а також екскреція натрію, хлориду, магнію і фосфатів та рівень в плазмі креатиніну, кальцію, хлориду і натрію та останнього – в еритроцитах, виявились поза дискримінантною моделлю.

Таблиця 7.1 – Підсумок покрокового аналізу метаболічних змінних, ранжованих за критерієм Λ

Variable Enter	F to enter	p-value	Lambda	F-value	p-value
Uricemia	45,6	0,000000	0,290	45,6	0,000000
Magnesium Plasma	9,9	0,000026	0,189	23,9	0,000000
Phosphates Plasma	5,6	0,002132	0,144	17,8	0,000000
Phosphates Excretion	5,1	0,003749	0,112	15,1	0,000000
Potassium Plasma	4,3	0,008442	0,090	13,4	0,000000
Urea Plasma	3,5	0,021897	0,074	12,1	0,000000
Potassium Erythrocytes	2,7	0,055483	0,064	11,0	0,000000
Creatinine Excretion	1,7	0,173862	0,058	9,9	0,000000
Glucose Plasma	1,2	0,330486	0,054	9,0	0,000000
Urea Excretion	1,1	0,308472	0,047	8,2	0,000000
Calcium Excretion	1,2	0,308472	0,047	7,6	0,000000

Таблиця 7.2 – Підсумок аналізу дискримінантних функцій для метаболічних змінних, ранжованих за структурним коефіцієнтом

Step 11, N of vars in model: 11; Grouping: 4 grps
Wilks' Lambda: 0,0466; approx. $F_{(33)}=7,6$; $p<10^{-6}$

Variables currently in the model	Clusters of Uric acid Exchange (n)				Parameters of Wilks' Statistics					Norm (10)
	S+Un+ (9)	Sn+U± (19)	SnUn+ (17)	S-Un- (15)	Wilks' Λ	Partial Λ	F-remove	p-level	Tolerance	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Uricemia, $\mu\text{M/L}$	1379	865	554	259	0,154	0,302	35,4	10^{-6}	0,840	662
Creatinine Excretion $\mu\text{M}/100 \text{ g} \cdot 24\text{h}$	11,9	12,6	12,6	8,6	0,052	0,903	1,65	0,190	0,460	8,7
Potassium Erythrocytes, mM/L	89,6	87,3	86,2	85,0	0,055	0,847	2,77	0,052	0,771	87,0
Glucose Plasma, mM/L	5,63	5,27	5,29	5,28	0,050	0,926	1,22	0,314	0,889	4,95
Urea Plasma, mM/L	5,29	8,76	9,29	9,39	0,056	0,824	3,27	0,029	0,656	7,42
Magnesium Plasma, mM/L	0,84	0,78	1,27	0,45	0,067	0,690	6,88	0,001	0,809	0,88
Phosphates Plasma, mM/L	0,84	1,11	1,19	0,46	0,078	0,596	10,4	10^{-4}	0,630	0,72
Calcium Excretion, $\mu\text{M}/100 \text{ g} \cdot 24\text{h}$	2,60	4,17	4,27	2,89	0,050	0,926	1,23	0,308	0,275	2,90
Potassium Plasma, mM/L	3,63	3,37	3,87	3,25	0,061	0,767	4,66	0,006	0,642	4,23
Phosphates Excretion, $\mu\text{M}/100 \text{ g} \cdot 24\text{h}$	9,0	12,7	10,4	9,3	0,052	0,895	1,80	0,160	0,229	9,4
Urea Excretion $\mu\text{M}/100 \text{ g} \cdot 24\text{h}$	231	264	224	144	0,054	0,865	2,39	0,081	0,151	169
Variables currently not in the model	S+Un+ (9)	Sn+U± (19)	SnUn+ (17)	S-Un- (15)	Wilks' Λ	Partial Λ	F to enter	p-level	Tolerance	Norm (10)
Uricosuria, $\mu\text{M}/100 \text{ g} \cdot 24\text{h}$	7,00	6,63	5,46	3,31	0,047	0,999	0,01	0,999	0,478	5,72
Osmolality Urine, mOsm/L	611	550	523	530	0,046	0,986	0,21	0,889	0,729	559
Sodium Excretion, $\mu\text{M}/100 \text{ g} \cdot 24\text{h}$	201	184	149	118	0,046	0,996	0,07	0,977	0,517	135
Chloride Excretion, $\mu\text{M}/100 \text{ g} \cdot 24\text{h}$	213	190	136	154	0,046	0,984	0,24	0,867	0,692	144
Creatinine Plasma, $\mu\text{M/L}$	50	81	97	81	0,044	0,942	0,92	0,439	0,219	73
Potassium Excretion, $\mu\text{M}/100 \text{ g} \cdot 24\text{h}$	193	214	182	185	0,044	0,950	0,79	0,503	0,283	189

Продовження таблиці 7.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Magnesium Excretion, $\mu\text{M}/100 \text{ g} \cdot 24\text{h}$	2,81	3,62	4,56	5,02	0,046	0,989	0,17	0,915	0,557	3,30
Sodium Erythrocytes, mM/L	23,1	23,6	23,1	20,4	0,045	0,969	0,47	0,703	0,588	22,0
Sodium Plasma, mM/L	129,4	128,7	130,8	127,4	0,046	0,978	0,33	0,802	0,746	128,6
Calcium Plasma, mM/L	2,92	2,69	2,41	2,78	0,044	0,943	0,91	0,445	0,783	3,35
Chloride Plasma, mM/L	93,8	92,0	94,8	90,7	0,045	0,958	0,65	0,587	0,639	94,3

Розпізнавальна інформація, що міститься у 11 дискримінантних змінних, сконденсована в трьох коренях. Перший корінь містить 71,9% дискримінантних можливостей ($r^*=0,915$; Wilks' $\Lambda=0,047$; $\chi^2_{(33)}=158$; $p<10^{-6}$), другий – 24,0% ($r^*=0,795$; Wilks' $\Lambda=0,286$; $\chi^2_{(20)}=65$; $p=10^{-6}$), а третій – лише 4,1% і до того ж незначущий ($r^*=0,474$; Wilks' $\Lambda=0,775$; $\chi^2_{(9)}=13$; $p=0,158$).

Далі на основі коефіцієнтів, приведених в табл. 7.3, були обчислені індивідуальні значення коренів з наступною візуалізацією членів кластерів у їх інформаційному полі.

Таблиця 7.3 – Стандартизовані і нестандартизовані коефіцієнти і константи для дискримінантних метаболічних змінних

Variable	Standardized Coefficients			Raw Coefficients		
	Root 1	Root 2	Root 3	Root 1	Root 2	Root 3
Uricemia	-0,975	-0,230	0,094	-0,0040	-0,0010	0,0004
Magnesium Plasma	-0,267	0,589	-0,682	-0,6112	1,3477	-1,5617
Phosphates Plasma	-0,539	0,711	0,593	-1,2330	1,6275	1,3584
Phosphates Excretion	0,078	0,117	1,408	0,0149	0,0223	0,2690
Potassium Plasma	-0,447	0,548	0,167	-0,5778	0,7096	0,2156
Urea Plasma	0,162	0,624	0,042	0,0577	0,2219	0,0150
Potassium Erythrocytes	-0,386	-0,333	0,127	-0,0617	-0,0532	0,0202
Creatinine Excretion	-0,099	0,359	-0,736	-0,0214	0,0774	-0,1585
Glucose Plasma	-0,147	-0,320	0,002	-0,1864	-0,4069	0,0028
Urea Excretion	-0,963	-0,206	-0,629	-0,0056	-0,0012	-0,0036
Calcium Excretion	0,527	0,159	0,310	0,2278	0,0689	0,1339
Constant				12,9270	-0,7885	-3,6300

В табл. 7.4 метаболічні параметри згруповані і ранжовані за їх структурними коефіцієнтами, при цьому разом з дискримінантними розглядаються також змінні, які не потрапили у модель, але все ж не-суть розпізнавальну інформацію.

Таблиця 7.4 – Кореляції між метаболічними змінними і коренями, центроїди кластерів і Z-величини кластерів

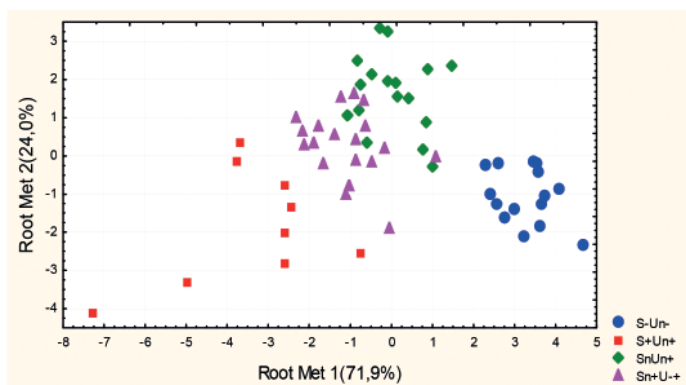
	Correlations Variables-Roots			S+Un+	Sn+U-	SnUn+	S-Un-
Root 1(71,9%)	Root 1	Root 2	Root 3	-3,39	-1,05	+0,06	+3,30
Uricemia	-,663	-,325	,101	+2,10	+0,59	-0,32	-1,18
Uricosuria	currently not in the model			+0,24	+0,17	-0,05	-0,45
Creatinine Excretion	-,133	,168	,077	+0,74	+0,90	+0,88	-0,03
Potassium Erythrocytes	-,102	-,057	-,006	+0,38	+0,04	-0,12	-0,29
Glucose Plasma	-0,47	-,077	-,150	+0,62	+0,29	+0,31	+0,30
Sodium Erythrocytes	currently not in the model			+0,23	+0,35	+0,24	-0,37
Sodium Excretion	currently not in the model			+0,79	+0,59	+0,17	-0,19
Chloride Excretion	currently not in the model			+0,70	+0,47	-0,09	+0,10
Osmolality Urine	currently not in the model			+0,37	-0,06	-0,26	-0,21
Urea Plasma	,170	,235	,262	-1,24	+0,78	+1,09	+1,15
Magnesium Excretion	currently not in the model			-0,24	+0,15	+0,61	+0,83
Root 2(24,0%)	Root 1	Root 2	Root 3	-1,88	+0,28	+1,63	-1,08
Magnesium Plasma	-,142	,426	-,585	-0,07	-0,17	+0,64	-0,72
Phosphates Plasma	-,193	,411	,132	+0,28	+0,85	+1,02	-0,57
Calcium Excretion	-,023	,225	,195	-0,20	+0,83	+0,90	-0,01
Potassium Plasma	-,094	,183	-,017	-0,85	-0,69	-0,51	-1,39
Creatinine Plasma	currently not in the model			-0,93	+0,35	+1,02	+0,34
Sodium Plasma	currently not in the model			+0,16	+0,02	+0,43	-0,23
Chloride Plasma	currently not in the model			-0,08	-0,33	+0,07	-0,50
Calcium Plasma	currently not in the model			-0,42	-0,65	-0,92	-0,56
Root 3(4,1%)	Root 1	Root 2	Root 3	-0,53	+0,71	-0,48	-0,03
Phosphates Excretion	-,038	,108	,446	-0,06	+0,52	+0,16	-0,02
Urea Excretion	-,101	,085	,199	+0,46	+0,71	+0,41	-0,19
Potassium Excretion	currently not in the model			+0,03	+0,21	-0,05	-0,03

Рис. 7.1 демонструє, що крайню ліву зону осі першого кореня посідають члени кластера **S+Un+**. Така локалізація відображує поєднання гіперурикемії з підвищеними (і максимальними для вибірки) рівнями екскреції креатиніну, калійгистії еритроцитів і глікемії та зниженим рівнем в плазмі сечовини. Варті уваги максимальні для вибірки нормальні рівні урикозурії, натрійгистії еритроцитів і осмольності сечі та підвищені рівні натрійурії і хлоридурії, натомість мінімальна нормальна магнійурія. Протилежну полярну позицію займають члени

кластера **S-Un-**, котрі характеризуються поєднанням гіпоурікемії зі зниженим вмістом в еритроцитах калію, нормальними, але мінімальними для вибірки урикозурією, креатинінурією і глікемією, натомість максимально підвищеними рівнями сечовини в плазмі і магнійурії.

Члени інших двох кластерів займають вздовж осі першого радикалу проміжну позицію і частково переміщуються. Перемішування має місце і вздовж осі другого радикалу, але меншою мірою. При цьому члени кластера **SnUn+** характеризуються максимально підвищеними рівнями магнійемії, фосфатемії і кальційурії (а також екстрамодельними креатинінемії і натрійемії) в поєднанні з мінімально зниженою калійемією (а також максимально зниженою кальційемією). Додаткове нечітке розмежування цих кластерів відбувається вздовж осі третього радикалу, за рахунок максимально збільшеної екскреції фосфатів і сечовини (а також калію) у членів кластера **Sn+U-+**.

Попри візуальне перемішування, у інформаційному просторі трьох дискримінантних коренів два останні кластери розмежовані між собою статистично значуще, що підтверджується обчисленням квадратів віддалей Mahalanobis між ними, не кажучи вже про навіть візуально чітке розмежування перших двох кластерів (табл. 7.5).



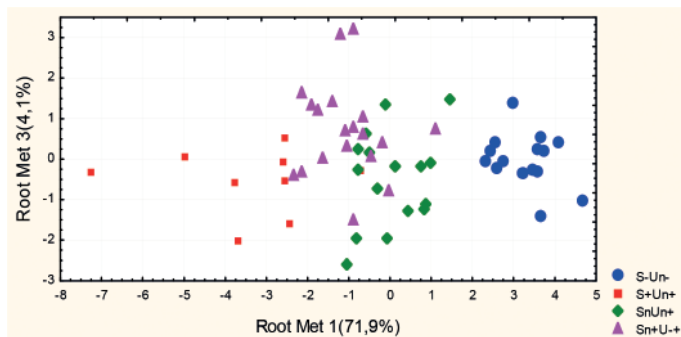


Рисунок 7.1 – Розсіювання індивідуальних величин першого і другого (зверху) та першого і третього (знизу) дискримінантних метаболічних коренів щурів різних кластерів

Таблиця 7.5 – Квадрати віддалей Mahalanobis між кластерами (над діагоналлю) та F-критерії (df=11,5) і p-рівні (під діагоналлю)

Clusters	S-Un-	S+Un+	SnUn+	Sn+U-+
S-Un-	0	46	18	21
S+Un+	$19,2 \times 10^{-6}$	0	24	12
SnUn+	$10,7 \times 10^{-6}$	$10,6 \times 10^{-6}$	0	5
Sn+U-+	$13,3 \times 10^{-6}$	$3,6 \times 10^{-4}$	3,0x0,005	0

Таблиця 7.6 – Коефіцієнти та константи класифікаційних функцій для метаболічного супроводу кластерів обміну сечової кислоти

Variable				
	S-Un- p=,250	S+Un+ p=,150	S+Un+ p=,283	S+Un+ p=,317
Uricemia	0,032	0,060	0,043	0,049
Magnesium Plasma	0,443	4,229	6,779	3,770
Phosphates Plasma	15,39	21,65	23,18	23,98
Phosphates Excretion	1,478	1,226	1,369	1,644
Potassium Plasma	11,63	14,81	15,32	15,27
Urea Plasma	0,059	-0,512	0,466	0,122
Potassium Erythrocytes	2,858	3,304	2,905	3,069
Creatinine Excretion	-1,476	-1,316	-1,126	-1,396
Glucose Plasma	11,99	13,56	11,49	12,25
Urea Excretion	0,044	0,084	0,060	0,064
Calcium Excretion	-1,650	-3,256	-2,263	-2,446
Constant	-182,7	-268,9	-220,4	-237,3

Застосування класифікуючих функцій (табл. 7.7) уможливило ретроспективну ідентифікацію перших двох кластерів безпомилково, а інших двох – з 1 і 2-ма помилками, що дає загальну точність 95,0% (табл. 7.7).

Таблиця 7.7 – Матриця класифікації для кластерів метаболізму сечової кислоти

Рядки: спостережувані класифікації; стовпці: прогнозовані класифікації

	Percent	S+Un+	Sn+U-+	SnUn+	S-Un-
Clusters	Correct	p=,150	p=,317	p=,283	p=,250
S+Un+	100	9	0	0	0
Sn+U-+	94,7	0	18	1	0
SnUn+	88,2	0	2	15	0
S-Un-	100	0	0	0	15
Total	95,0	9	20	16	15

На останньому етапі проаналізуємо зв'язки між параметрами обміну сечової кислоти і електролітно-азотистого обміну.

Кореляційна матриця свідчить, що урикемія значуще пов'язана з рівнями в плазмі сечовини і креатиніну та магнійурією (табл. 7.8). Однак при побудові регресивної моделі шляхом покрокового виключення програма залишила в моделі креатинінурію, виключивши креатинінемію. У підсумку міра детермінації склала 26% (табл. 7.9).

Таблиця 7.8 – Матриця кореляцій між параметрами обміну сечової кислоти і електролітно-азотистого обміну

Variable	Uricemia	Uricosuria
CrE	0,15	0,39
Diur	0,09	0,54
CrP	-0,28	0,13
KE	0,09	0,46
MgE	-0,30	-0,06
CaE	-0,03	0,33
PE	0,02	0,50
UreaE	0,12	0,35
UreaP	-0,31	0,06
KP	0,05	0,20

Таблиця 7.9 – Регресивна модель для метаболічних параметрів і урикемії

N=60	R=0,509, R ² =0,259; Adjusted R ² =0,219					
	Beta	St. Err. of Beta	B	St.Err. of B	t(56)	p-value
Intercept			926,31	179,17	5,17	0,000003
Cr E	0,353	0,127	31,84	11,41	2,79	0,007176
Mg E	-0,394	0,128	-60,43	19,55	-3,09	0,003108
Urea P	-0,282	0,117	-39,98	16,62	-2,41	0,019495

Натомість зв'язки урикозурії численніші і міцніші. Спадаючий ряд складають: добовий діурез, екскреція з сечею фосфатів, калію, креатиніну, сечовини і кальцію. Цікаво, що при покроковому виключенні два останні параметри не увійшли у регресивну модель, тоді як у ній виявилась калійемія. Міра детермінації перелічених параметрів з боку урикозурії становить 39% (табл. 7.10).

Таблиця 7.10 – Регресивна модель для метаболічних параметрів і урикозурії

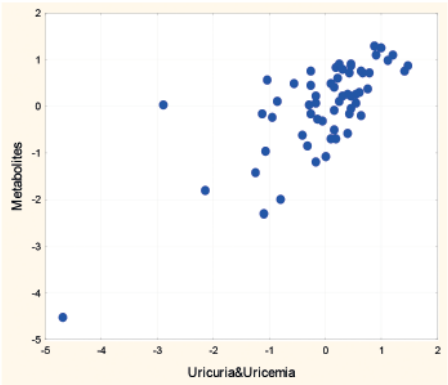
N=60	R=0,621, R ² =0,386; Adjusted R ² =0,329					
	Beta	St. Err. of Beta	B	St.Err. of B	t(54)	p-value
Intercept			-0,071	1,853	-0,04	0,969
Cr Excr	-0,404	0,238	-0,268	0,158	-1,70	0,096
Diurese	1,023	0,452	4,301	1,900	2,26	0,028
K Excr	0,338	0,144	0,011	0,005	2,34	0,023
P Excr	-0,388	0,350	-0,234	0,211	-1,11	0,272
K Plasma	0,123	0,111	0,496	0,450	1,10	0,275

За підсумком канонічного кореляційного аналізу сукупний детермінуючий вплив параметрів обміну сечової кислоти (за значної переваги урикозурії над урикемією) на констеляцію параметрів електrolітного і азотистого обмінів сягає 56% (рис. 7.3).

Факторні навантаження на метаболічний канонічний корінь свідчать, що максимальній позитивній детермінації підлегли діурез і екскреція фосфатів та калію, меншою мірою детермінуються екскреція кальцію, креатиніну і сечовини, ще меншою – рівні креатиніну, сечовини і калію в плазмі, а мінімальній детермінації підлегла магнійурія.

Таблиця 7.11 – Факторна структура канонічних коренів сечової кислоти і нейро-ендокринних факторів адаптації

Variable	Left set	Variable	Right set
	R		R
Uricosuria	-0,910	Creatinine Excretion	-0,490
Uricemia	-0,070	Diurese	-0,765
		Creatinine Plasma	-0,373
		Phosphates Excretion	-0,639
		Magnesium Excretion	-0,098
		Calcium Excretion	-0,519
		Phosphates Excretion	-0,745
		Urea Excretion	-0,460
		Urea Plasma	-0,289
		Potassium Plasma	-0,278



$R=0,751$; $R^2=0,563$; $\chi^2_{(20)}=65$; $p<10^{-6}$; Λ Prime= $0,292$

Рисунок 7.3 – Точковий графік канонічної кореляції між урикозурією та урикемією (вісь X) і метаболічними параметрами (вісь Y) самок щурів

РЕЗЮМЕ

Виявлено 10 метаболічних параметрів, характерних для чотирьох варіантів обміну сечової кислоти: концентрація глюкози, сечовини, фосфатів, магнію і калію в плазмі, а останнього і в еритроцитах, а також екскреція креатиніну, сечовини, фосфатів і кальцію з сечею. Точність дискримінації кластерів за сукупністю даної метаболічної констеляції разом з урикемією становить 95%. Сукупний детермінуючий вплив параметрів обміну сечової кислоти (за значної переваги урикозурії над урикемією) на констеляцію метаболічних параметрів становить 56%. Максимальній позитивній детермінації з боку сечової кислоти підлеглі діурез і екскреція фосфатів та калію, меншою мірою детермінуються екскреція кальцію, креатиніну і сечовини, ще меншою – рівні креатиніну, сечовини і калію в плазмі, а мінімальній детермінації підлегла магнійурія.

Матеріали розділу опубліковані у статті:

Bombushkar IS, Gozhenko AI, Korda IV, Badiuk NS, Zukow W, Popovych IL. Features of the exchange of electrolytes and nitrogenous metabolites under different options of uric acid exchange in healthy female rats. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020; 10(4): 405-415.

РОЗДІЛ 8

ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ НЕЙРОЕНДОКРИННО-ІМУННОГО КОМПЛЕКСУ І ЕЛЕКТРОЛІТНО-АЗОТИСТОГО ОБМІНУ ЗА РІЗНИХ ВАРІАНТІВ ОБМІНУ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ У ЩУРІВ

Мета даного розділу – з’ясувати, які саме параметри тотального інформаційного поля відображують специфіку кількісно-якісних кластерів обміну сечової кислоти. Дискримінантним аналізом у модель включено 30 розпізнавальних параметрів (табл. 8.1 і 8.2). Окрім, за визначенням, **урикемії** і **урикозурії**, вони репрезентують **нейро-ендокринну** (6) і **імуунну** (11) системи та **електроліти** (9) і **азотисті** (2) метаболіти крові і сечі.

Розпізнавальна інформація, що міститься у 30 дискримінантних змінних, сконденсована в трьох коренях. Перший корінь містить 56,0% дискримінантних можливостей ($r^*=0,963$; Wilks' $\Lambda=0,0021$; $\chi^2_{(90)}=260$; $p<10^{-6}$), другий – 25,6% ($r^*=0,924$; Wilks' $\Lambda=0,0282$; $\chi^2_{(58)}=150$; $p<10^{-3}$), а третій – 18,4% ($r^*=0,899$; Wilks' $\Lambda=0,1925$; $\chi^2_{(28)}=69$; $p<10^{-4}$).

Обчислення величин дискримінантних коренів для кожної тварини як суми добутків нестандартизованих коефіцієнтів на індивідуальні величини дискримінантних змінних разом із константою (табл. 8.3) уможлиблюють візуалізацію кожного щура у інформаційному просторі коренів (рис. 8.1).

Таблиця 8.1 – Підсумок покрокового аналізу параметрів НЕІК і метаболізму, ранжованих за критерієм Λ

Variable Enter	F to enter	p-value	Lambda	F-value	p-value
1	2	3	4	5	6
Uricemia	45,6	10^{-6}	0,290	45,6	0,000000
Parathyroid Activity	10,2	10^{-4}	0,187	24,1	0,000000
Magnesium Plasma	5,61	0,002	0,142	18,0	0,000000
Macrophages Thymus	4,05	0,012	0,116	14,7	0,000000
Creatinine Excretion	4,62	0,006	0,091	13,2	0,000000
MxDMn as Vagotone	3,43	0,024	0,076	12,0	0,000000

Продовження таблиці 8.1

1	2	3	4	5	6
0 Lymphocytes Blood	3,31	0,027	0,083	11,1	0,000000
Phosphates Excretion	2,80	0,050	0,054	10,3	0,000000
Macrophages Spleen	2,50	0,071	0,047	9,7	0,000000
T helper Lymphocytes	2,71	0,056	0,040	9,2	0,000000
Urea Plasma	2,32	0,088	0,035	8,8	0,000000
Potassium Erythrocytes	1,86	0,149	0,031	8,3	0,000000
Phosphates Plasma	1,93	0,139	0,027	8,0	0,000000
Potassium Plasma	3,01	0,041	0,023	7,9	0,000000
B Lymphocytes Blood	1,80	0,163	0,020	7,6	0,000000
Entropy Splenocytogram	1,63	0,198	0,018	7,3	0,000000
17-Ketosteroides Excretion	1,80	0,162	0,016	7,1	0,000000
Corticosterone	1,53	0,222	0,014	6,9	0,000000
(Ca/K) ^0,5 Plasma	1,49	0,232	0,013	6,7	0,000000
Calcium Excretion	1,92	0,144	0,011	6,6	0,000000
Lymphocytes Blood	1,41	0,255	0,010	6,4	0,000000
Plasmocytes Thymus	1,91	0,146	0,008	6,3	0,000000
Microphages Spleen	1,70	0,185	0,007	6,2	0,000000
Spleen Mass Index	1,43	0,251	0,006	6,1	0,000000
Mineralocorticoid Activity	1,75	0,177	0,006	6,0	0,000000
Sodium Excretion	4,10	0,015	0,004	6,4	0,000000
Lymphoblastes Thymus	2,04	0,129	0,003	6,4	0,000000
Uricosuria	1,89	0,153	0,003	6,4	0,000000
Chloride Plasma	1,27	0,305	0,002	6,3	0,000000
Sodium Plasma	1,62	0,208	0,002	6,3	0,000000

Таблиця 8.2 – Підсумок аналізу дискримінантних функцій для параметрів НЕІК і метаболізму, ранжованих за структурним коефіцієнтом

Step 30, N of vars in model: 30; Grouping: 4 grps

Wilks' Lambda: 0,00205; approx. F(91)=6,3; p<10⁻⁶

Variables currently in the model	Clusters of Uric acid Exchange (n)				Parameters of Wilks' Statistics					
	S-Un- (15)	Sn+U± (19)	SnUn+ (17)	S+Un+ (9)	Wilks' Λ	Partial Λ	F-remove	p-level	Tolerance	Norm (10)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Uricemia, μM/L	259	865	554	1379	0,007	0,290	22,0	10 ⁻⁶	0,380	662
Uricosuria, μM/100g·d	3,31	6,63	5,46	7,00	0,002	0,838	1,74	0,182	0,236	5,72
MxDMn HRV, msec	26	39	45	101	0,003	0,753	2,96	0,050	0,219	53
0- Lymphocytes, %	15,5	22,8	21,8	23,1	0,002	0,748	3,03	0,047	0,430	22,2
K Erythrocyt, mM/L	85,0	87,3	86,2	89,6	0,002	0,826	1,89	0,155	0,439	87,0

Продовження таблиці 8.2

Na Excr, $\mu\text{M}/100 \text{ g}\cdot\text{d}$	118	184	149	201	0,003	0,620	5,52	0,004	0,104	135
Urea Plasma, mM/L	9,39	8,76	9,29	5,29	0,003	0,690	4,04	0,017	0,255	7,42
Plasmocytes Thym, %	2,40	1,83	1,88	1,67	0,002	0,748	3,03	0,046	0,414	1,80
Macrophages Thy, %	3,07	3,56	2,88	2,11	0,003	0,714	3,61	0,026	0,347	2,70
Macrophages Spleen, %	7,87	9,11	8,18	7,89	0,002	0,925	0,73	0,544	0,204	7,90
Phosph E, $\mu\text{M}/100 \text{ g}\cdot\text{d}$	9,3	12,7	10,4	9,0	0,003	0,720	3,49	0,029	0,061	9,4
17-KS, $\text{nM}/100\text{g}\cdot 24\text{h}$	55	83	69	62	0,002	0,886	1,16	0,344	0,067	61
Creatin E, $\mu\text{M}/100\text{g}\cdot\text{d}$	8,6	12,6	12,6	11,9	0,002	0,863	1,43	0,257	0,115	8,7
T helper Lymphoc, %	30,5	32,0	31,3	28,4	0,003	0,665	4,54	0,010	0,419	31,5
Entropy Splenocytogr	0,752	0,761	0,751	0,741	0,003	0,716	3,57	0,027	0,389	0,753
Microphag Spleen, %	13,8	11,8	13,1	13,9	0,003	0,635	5,16	0,006	0,352	13,0
B Lymphocytes, %	16,3	15,1	16,4	16,3	0,003	0,592	6,20	0,002	0,324	16,0
Mineralocort Activity	3,12	2,83	3,09	3,03	0,004	0,490	9,36	10^{-4}	0,081	2,73
Mg Plasma, mM/L	0,45	0,78	1,27	0,84	0,003	0,677	4,29	0,013	0,360	0,88
Phosphat Plas, mM/L	0,46	1,11	1,19	0,84	0,002	0,827	1,89	0,155	0,105	0,72
Corticosterone, nM/L	437	422	532	321	0,003	0,677	4,28	0,013	0,225	482
Spleen MI, $\mu\text{g}/\text{g BM}$	264	287	321	304	0,003	0,793	2,35	0,095	0,403	312
Ca Excr, $\mu\text{M}/100 \text{ g}\cdot\text{d}$	2,89	4,17	4,27	2,60	0,002	0,864	1,42	0,259	0,151	2,90
K Plasma, mM/L	3,25	3,37	3,87	3,63	0,002	0,834	1,79	0,172	0,208	4,23
Na Plasma, mM/L	127,4	128,7	130,8	129,4	0,002	0,848	1,63	0,208	0,042	128,6
Cl Plasma, mM/L	90,7	92,0	94,8	93,8	0,003	0,802	2,22	0,109	0,036	94,3
Lymphoblasts Thy, %	7,27	7,06	7,41	6,67	0,002	0,861	1,45	0,251	0,443	7,40
Leukocytes Blood, G/L	11,35	11,40	11,98	11,56	0,002	0,843	1,68	0,195	0,425	12,68
Parathyroid Activity	2,15	1,71	1,55	1,93	0,002	0,866	1,39	0,267	0,077	2,08
(Cap/Kp) ^{0.5} as S/V bal	0,92	0,85	0,79	0,91	0,002	0,872	1,32	0,289	0,125	0,89

Таблиця 8.3 – Стандартизовані і нестандартизовані коефіцієнти і константи для параметрів НЕІК і метаболізму, включених у дискримінантну модель

Coefficients	Standardized			Raw		
Variables	Root 1	Root 2	Root 3	Root 1	Root 2	Root 3
1	2	3	4	5	6	7
Uricemia	1,303	0,429	-0,408	0,0054	0,0018	-0,0017
Parathyroid Activity	-0,690	-0,101	1,262	-2,055	-0,299	3,756
Magnesium Plasma	0,080	0,415	0,959	0,184	0,950	2,195
Macrophages Thymus	-0,716	0,271	-0,597	-0,679	0,256	-0,566
MxDMn as Vagal tone	0,796	-0,778	0,171	0,0201	-0,0197	0,0043
0 Lymphocytes Blood	0,648	0,434	0,208	0,094	0,063	0,030
Phosphates Excretion	0,335	2,273	-0,243	0,064	0,434	-0,047
Macrophages Spleen	-0,212	0,456	-0,429	-0,121	0,261	-0,245
T helper Lymphocytes	-0,505	0,755	0,310	-0,140	0,209	0,086
Urea Plasma	-0,785	0,622	0,626	-0,279	0,221	0,223
Potassium Erythrocytes	-0,053	0,363	-0,589	-0,0085	0,0580	-0,0941
Phosphates Plasma	-0,141	0,084	1,422	-0,322	0,193	3,255

Продовження таблиці 8.3

1	2	3	4	5	6	7
Potassium Plasma	0,537	0,057	0,811	0,694	0,074	1,049
B Lymphocytes Blood	0,703	-0,819	0,533	0,223	-0,259	0,169
Entropy Splenocytogram	-0,212	0,495	-0,770	-9,673	22,53	-35,07
17-Ketosteroides Excretion	0,215	-1,362	-0,327	0,0054	-0,0341	-0,0082
Creatinine Excretion	0,452	0,415	1,026	0,097	0,089	0,221
Corticosterone	0,723	-0,968	0,432	0,0044	-0,0058	0,0026
(Ca/K) ^{0.5} Plasma	0,111	-0,371	-1,052	0,683	-2,277	-6,449
Calcium Excretion	-0,280	-0,526	0,855	-0,121	-0,227	0,370
Leukocytes Blood	0,512	0,316	0,229	0,1095	0,0676	0,0490
Plasmocytes Thymus	-0,017	-0,834	0,138	-0,022	-1,042	0,172
Microphages Spleen	0,499	-0,880	0,420	0,262	-0,462	0,220
Spleen Mass Index	0,459	-0,551	0,272	0,0071	-0,0085	0,0042
Mineralocorticoid Activity	1,473	-2,235	-0,045	1,534	-2,328	-0,047
Sodium Excretion	1,047	-1,758	-0,069	0,0061	-0,0102	-0,0004
Lymphoblastes Thymus	-0,309	0,442	0,267	-0,315	0,451	0,272
Uricosuria	-0,697	0,436	-0,301	-0,236	0,148	-0,102
Chloride Plasma	0,696	-0,993	-2,268	0,110	-0,157	-0,358
Sodium Plasma	-0,450	0,560	1,991	-0,083	0,103	0,367
			Constants	-3,586	-13,865	-2,813
			Eigenvalues	12,73	5,824	4,194
			Cumulative Proportio	0,560	0,816	1

Таблиця 8.4 демонструє, що характерними рисами кластера **S-Un** є поєднання помірної гіпоурикемії і нижньопограничної урикозурії зі зниженими загальним тонусом і рівнем в крові 0-лімфоцитів, нижньопограничною калійгістією та нормальним, але мінімальним для вибірки рівнем натрійурії, натомість помірно підвищеним вмістом в тимусі плазмоцитів і максимально для вибірки підвищеним рівнем в плазмі сечовини. Така констеляція параметрів візуалізована локалізацією членів кластера в екстремально лівій зоні осі першого кореня (рис. 8.1). На протилежному полюсі осі розташовані члени кластера **S+Un+**, котрі характеризуються поєднанням вираженої гіперурикемії і нормальної, але максимальної для вибірки урикозурії з помірно підвищеними рівнями загального тонусу і натрійурії та нормальними, але максимальними для вибірки рівнями 0-лімфоцитів в крові і калію в еритроцитах, натомість помірно зниженим рівнем в плазмі сечовини і нормальним, але мінімальним для вибірки вмістом в тимусі плазмоцитів.

Таблиця 8.4 – Структурні коефіцієнти параметрів НЕІК і метаболізму, їх середні Z-величини та центроїди дискримінантних коренів для кластерів

	Correlations Variables-Roots			S-Un-	Sn+U-+	SnUn+	S+Un+
Root 1(56,0%)	Root 1	Root 2	Root 3	-4,30	-0,43	+0,63	6,88
Uricemia	,393	,191	-,250	-1,18	+0,59	-0,32	+2,10
Uricosuria	,106	,126	-,010	-0,45	+0,17	-0,05	+0,24
MxDMn as Vagal tone	,168	-,057	-,055	-0,63	-0,34	-0,18	+1,18
0 Lymphocytes Blood	,097	,122	,044	-1,08	-0,10	-0,07	+0,15
Potassium Erythrocytes	,062	,024	-,040	-0,29	+0,04	-0,12	+0,38
Sodium Excretion	,040	,041	-,023	-0,19	+0,59	+0,17	+0,79
Urea Plasma	-,125	,039	,116	+1,15	+0,78	+1,09	-1,24
Plasmocytes Thymus	-,081	-,067	-,027	+0,76	+0,04	+0,10	-0,17
Root 2(25,6%)	Root 1	Root 2	Root 3	-2,40	+3,25	-0,46	-1,99
Macrophages Thymus	-,086	,137	-,003	+0,27	+0,64	+0,16	-0,44
Macrophages Spleen	-,004	,129	-,012	-0,02	+0,76	+0,17	-0,01
Phosphates Excretion	-,009	,120	,006	-0,02	+0,52	+0,16	-0,06
17-Ketosteroides Excretion	,013	,114	,014	-0,11	+0,40	+0,14	+0,02
Creatinine Excretion	,065	,104	,076	-0,03	+0,90	+0,88	+0,74
T helper Lymphocytes	-,052	,101	,062	-0,31	+0,14	-0,07	-0,99
Entropy Splenocytogram	-,051	,100	-,002	-0,03	+0,25	-0,08	-0,43
Microphages Spleen	,010	-,188	-,010	+0,56	-0,82	+0,08	+0,63
B Lymphocytes Blood	,007	-,075	,032	+0,09	-0,32	+0,12	+0,11
Mineralocorticoid Activity	-,005	-,053	,022	+0,50	+0,12	+0,46	+0,39
Root 3(18,4%)	Root 1	Root 2	Root 3	-1,23	-0,89	+3,10	-1,93
Magnesium Plasma	,098	,050	,300	-0,72	-0,17	+0,64	-0,07
Phosphates Plasma	,086	,196	,203	-0,57	+0,85	+1,02	+0,28
Corticosterone	-,051	,008	,187	-0,36	-0,47	+0,40	-1,28
Spleen Mass Index	,062	,012	,126	-0,48	-0,25	+0,09	-0,08
Calcium Excretion	-,008	,097	,103	-0,01	+0,83	+0,90	-0,20
Potassium Plasma	,048	,076	,099	-1,39	-0,69	-0,51	-0,85
Sodium Plasma	,039	,010	,096	-0,23	+0,02	+0,43	+0,16
Chloride Plasma	,049	-,004	,095	-0,50	-0,33	+0,07	-0,08
Lymphoblastes Thymus	-,048	-,010	,094	-0,16	-0,41	+0,01	-0,87
Leukocytes Blood	,006	-,004	,026	-0,22	-0,21	-0,12	-0,19
Parathyroid Activity	-,068	-,166	-,260	+0,13	-0,75	-1,08	-0,31
(Ca/K) ^{0,5} Plasma	-,012	-,068	-,144	+0,17	-0,27	-0,58	+0,11

Члени інших двох кластерів посідають проміжну позицію вздовж осі першого кореня і перемішуються. Їх розмежування відбувається вздовж осі другого кореня. Топ-позицію посідають шурі кластера Sn+U-+ у котрих верхньопограничний рівень урикемії поєднується з максимальними для вибірки верхньопограничними рівнями макрофагів в тимусі і селезінці та екскреції з сечею фосфатів, креатиніну

і 17-кетостероїдів та нормальними рівнями Т-гелперів і ентропії спленоцитограми, натомість рівень макрофагів в селезінці знижений, а В-лімфоцитів в крові і мінералокортикоїдна активність нормальні, але мінімальні для вибірки, тоді як у членів кластера SnUn+ нижньопограничний рівень урикемії супроводжується більшою чи меншою мірою нижчими/вищими рівнями перелічених параметрів.

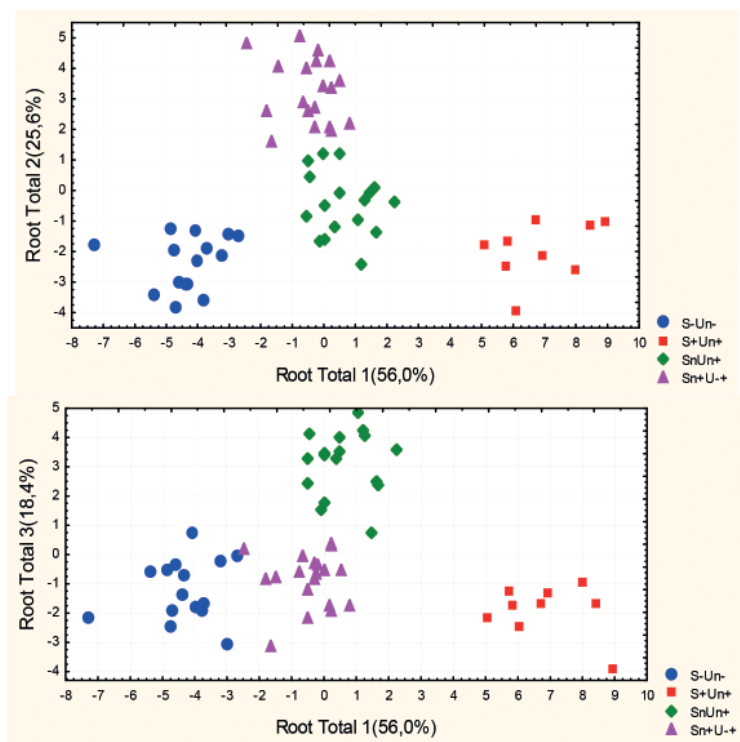


Рисунок 8.1 – Розсіювання індивідуальних величин першого і другого (зверху) та першого і третього (знизу) дискримінантних тотальних коренів щурів різних кластерів

Додаткове розмежування цих кластерів відбувається вздовж осі третього кореня. Топ-позицію посідають щурі кластера SnUn+, що відображає їх верхньопограничні рівні магнійемії, фосфатемії,

кортикостеронемії і кальційурії та нормальні, але максимальні для вибірки рівні хлориду в плазмі, лейкоцитів в крові, лімфобластів в тимусі і масового індексу селезінки в поєднанні з максимально зниженими електролітними маркерами паратиринової активності і симпато-вагального балансу, тоді як розміщені нижче щурі кластера **Sn+U-+** характеризуються більшою чи меншою мірою нижчими/вищими рівнями перелічених параметрів.

Очевидна чіткість розмежування чотирьох кластерів у інформаційному просторі трьох канонічних дискримінантних коренів документується обчисленням віддалей Магаланобіса між кластерами (табл. 8.5).

Таблиця 8.5 – Квадрати віддалей Mahalanobis між кластерами (над діагоналлю) та F-критерії (df=30,3) і p-рівні (під діагоналлю)

Clusters	S-Un-	S+Un+	SnUn+	Sn+U-+
S-Un-	0	126	47	47
S+Un+	11,4 10^{-6}	0	67	82
SnUn+	6,0 10^{-5}	6,3 10^{-5}	0	31
Sn+U-+	6,3 10^{-5}	8,0 10^{-6}	4,4 10^{-4}	0

Застосування класифікуючих функцій (табл. 8.6) уможливило **безпомилкову** ретроспективну ідентифікацію усіх членів чотирьох кластерів (табл. 8.7).

Таблиця 8.6 – Коефіцієнти та константи класифікаційних функцій для нейроендокринно-імуного і метаболічного супроводу кластерів обміну сечової кислоти

Variable	S-Un- p=,250	S+Un+ p=,150	SnUn+ p=,283	Sn+U-+ p=,317
1	2	3	4	5
Uricemia	0,051	0,114	0,074	0,082
Parathyroid Activity	-88,49	-114,23	-82,83	-96,85
Magnesium Plasma	80,91	81,80	93,16	87,73
Macrophages Thymus	22,98	15,89	17,68	21,61

Продовження таблиці 8.6

Creatinine Excretion	-16,21	-15,24	-14,60	-15,25
MxDMn as Vagal tone	-0,229	-0,015	-0,150	-0,261
0 Lymphocytes Blood	1,55	2,61	2,27	2,28
Phosphates Excretion	12,19	13,12	13,15	14,88
Macrophages Spleen	-9,45	-10,52	-10,60	-8,53
T helper Lymphocytes	3,39	1,85	3,48	4,06
Urea Plasma	-5,03	-8,21	-5,01	-4,78
Potassium Erythrocytes	7,07	7,06	6,73	7,33
Phosphates Plasma	-80,20	-96,01	-77,31	-89,24
Potassium Plasma	62,32	69,37	70,43	65,78
B Lymphocytes Blood	-2,62	-0,36	-1,30	-3,17
Entropy Splenocytogram	2911	2837	2755	2989
17-Ketosteroides Excretion	0,209	0,261	0,134	0,034
Corticosterone	-0,0231	0,0214	-0,0017	-0,0383
(Ca/K) ^0,5 Plasma	329,6	340,8	300,6	317,1
Calcium Excretion	2,45	0,74	3,01	0,82
Lymphocytes Blood	1,19	2,41	2,07	2,01
Plasmocytes Thymus	-6,59	-7,38	-7,98	-12,50
Microphages Spleen	5,91	8,49	7,26	4,39
Spleen Mass Index	0,05	0,12	0,09	0,31
Mineralocorticoid Activity	45,31	61,53	48,14	38,07
Sodium Excretion	0,076	0,140	0,085	0,042
Lymphoblastes Thymus	5,25	1,73	5,75	6,67
Uricosuria	-6,30	-8,80	-7,61	-6,41
Chloride Plasma	-30,20	-28,78	-31,51	-30,78
Sodium Plasma	40,36	39,21	41,74	40,75
Constant	-2895	-2954	-2944	-2981

Таблиця 8.7 – Матриця класифікації для кластерів метаболізму сечової кислоти

Рядки: спостережувані класифікації; стовпці: прогнозовані класифікації

Clusters	Percent Correct	S+Un+ p=,150	Sn+U-+ p=,317	SnUn+ p=,283	S-Un- p=,250
S+Un+	100	9	0	0	0
Sn+U-+	100	0	19	0	0
SnUn+	100	0	0	17	0
S-Un-	100	0	0	0	15
Total	100	9	19	17	15

РЕЗЮМЕ

Виявлено параметри нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму, які в сукупності відображають специфіку кількісно-якісних кластерів обміну сечової кислоти. Окрім, за визначенням, урикемії і урикозурії, вони репрезентують маркери загального тону, симпато-вагального балансу, андрогенної, мінералокортикоїдної і глюкокортикоїдної функцій кори наднирників та паратироїдної активності, обмін електролітів (екскреція з сечею натрію, кальцію і фосфатів, рівень в плазмі натрію, магнію, хлориду, фосфатів і калію та останнього в еритроцитах) і азотистих метаболітів (креатинінурія і сечовина плазми), а також параметри імунітету (вміст в тимоцитограмі лімфобластів, плазмоцитів і макрофагів, маса селезінки, ентропія спленоцитограми і вміст в ній макрофагів та мікрофагів, вміст в імуноцитограмі крові Th-, B- і 0-лімфоцитів та лейкоцитів в цілому).

Матеріали розділу опубліковані у статті:

Bombushkar IS. Features of the state of the neuroendocrine-immune complex and electrolyte-nitrogenous exchange under different variations of uric acid metabolism in female rats. *Journal of Education, Health and Sport.* 2020; 10(5): 410-421.

РОЗДІЛ 9

ВАРІАНТИ ОБМІНУ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ У ЛЮДЕЙ ТА ЇХ ІМУННИЙ І МІКРОБІОТНИЙ СУПРОВІД

Перш за все, ми вважаємо необхідним визначитися зі стандартами показників метаболізму сечової кислоти. Загальновизнано, що вони детермінуються статтю та віком, однак конкретні значення, за різними джерелами, не збігаються. Зокрема, різниця між нормальними показниками урикемії для різних вікових груп становить 5% для чоловіків та 21% для жінок, а гендерні відмінності коливаються в межах 13-42% [23].

Ми прийняли такі стандарти урикемії для статі та віку (табл. 9.1).

Таблиця 9.1 – Норми урикемії за віком та статтю

Вік	Урикемія, мМ/л	
	Чоловіки	Жінки
23-29	0,375	0,290
30-39	0,390	0,275
40-49	0,392	0,278
50-59	0,388	0,305
60-69	0,385	0,333
>69	0,380	0,310

Що стосується стандартів урикозурії, ситуація менш неоднозначна, оскільки різні автори не вважають гендерні відмінності значними. Ми прийняли за стандарт середнє значення 3,0 мМ/24 год (діапазон 1,5÷4,5 мМ/24 год, що дуже близько до середнього літературного діапазону 1,80÷4,46 мМ/24 год [23]).

Попередній аналіз виявив широку дисперсію як концентрації сечової кислоти в сироватці крові, так і її виведення із сечею, як і у здорових шурів-самок. Це спонукало нас повторно застосувати кластерний аналіз. В результаті було створено чотири групи осіб, які суттєво відрізнялись одна від одної за параметрами обміну сечової кислоти (табл. 9.2), тоді як відмінності між членами кожної групи були значно меншими (табл. 9.3).

Таблиця 9.2 – Кластерні середні величини та евклідові відстані між кластерами

Відстані – нижче діагоналі, Відстані в квадраті – вище діагоналі

	Cluster	Cluster	Cluster	Cluster
	No. 1 (21)	No. 2 (15)	No. 3 (30)	No. 4 (22)
Uric Acid Serum, Z	+0,09	-1,89	-0,53	-0,70
Uric Acid Excretion, Z	+1,26	+1,17	-0,97	+3,87
No. 1	0,00	1,95	2,68	3,71
No. 2	1,40	0,00	3,21	4,34
No. 3	1,64	1,79	0,00	11,72
No. 4	1,93	2,08	3,42	0,00
Uric Acid Clearence, Z	+1,40	+2,02	-0,50	+6,27

Таблиця 9.3 – Члени кластерів та відстані від відповідного центру кластерів

Cluster Number 1 contains 21 cases

	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.
	C 22	C 26	C 29	C 31	C 34	C 36	C 40	C 50	C 51	C 54	C 58	C 59	C 73	C 78	C 79	C 80	
Distance	,58	,81	1,18	,97	,22	,38	,57	,31	,80	,79	,51	,76	,91	,69	,52	,81	

	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.
	C 7	C 10	C 13	C 15	C 17
Distance	,52	,78	,46	,40	,49

Cluster Number 2 contains 15 cases

	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.
	C 2	C 3	C 21	C 24	C 27	C 30	C 39	C 43	C 46	C 47	C 56	C 65	C 72	C 85	C 87
Distance	,53	,32	1,04	,66	,48	,95	,68	,64	,51	,31	,69	,49	,73	,40	,64

Cluster Number 3 contains 30 cases

	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.
	C 52	C 53	C 60	C 62	C 63	C 64	C 66	C 74	C 75	C 76	C 77	C 81	C 82	C 83	C 84	
Distance	,67	,86	,42	,52	,67	,64	,33	,97	,78	,62	,41	,92	,69	,49	1,11	

	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.
	C 4	C 6	C 8	C 9	C 12	C 16	C 18	C 19	C 23	C 32	C 33	C 38	C 41	C 42	C 48	
Distance	1,15	,61	,78	2,19	,38	1,30	,90	,74	,67	,57	,08	1,01	,91	,81	1,30	

Cluster Number 4 contains 22 cases

	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.
	C 1	C 5	C 11	C 14	C 20	C 25	C 28	C 35	C 37	C 44	C 45	C 49	C 55	C 57	C 61
Distance	,92	,88	,75	,61	,92	,73	,72	,60	1,03	2,15	1,17	,33	,80	1,50	2,02

	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.
	C 67	C 68	C 69	C 70	C 71	C 86	C 88
Distance	,85	,58	,56	,81	,65	,88	1,77

Розташування членів чотирьох скупчень на площині урикемії та урикозурії візуалізовано на рис. 9.1.

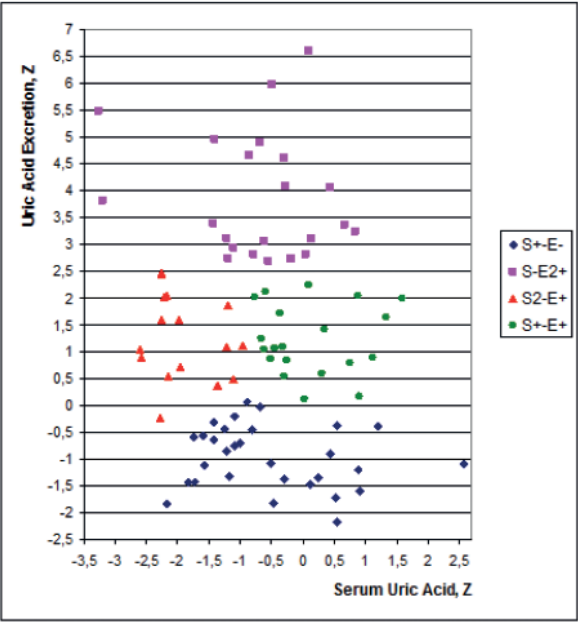


Рисунок 9.1 – Нормалізовані величини (Z-scores) урикемії (вісь X) і урикозурії (вісь Y) пацієнтів різних кластерів

У 34% особин (20 чоловіків та 10 жінок) помірна гіпоурикозурія поєднується з нижньопограничною урикемією, через що кластер позначається як S+E-. У 24% людей (16 чоловіків та 5 жінок) помірно підвищена урикозурія асоціюється із цілком нормальною урикемією (кластер

Продовження таблиці 9.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Phagocytose Index vs Staph. aureus, %	98,96	99,00	99,00	98,54	,0057	,843	4,1	,010	,318	98,3 0,018
Pan-Lymphocytes of Blood, %	33,9	35,8	31,7	34,6	,0055	,868	3,3	,025	,306	32,0 0,174
Phagocytose Index vs E. coli, %	99,43	98,80	99,13	98,40	,0057	,845	4,0	,011	,295	98,3 0,012
Erythrocyturia, Points	0,12	0,08	0,07	0,12	,0051	,935	1,5	,212	,662	0 0,10
IgA Saliva, mg/L	144	142	135	118	,0054	,887	2,8	,047	,215	163 0,241
Bifidobacterium faeces, Ig CFU/g	5,66	5,40	5,49	5,74	,0055	,867	3,4	,023	,016	6,94 0,011
Lactobacillus faeces, Ig CFU/g	6,38	6,14	6,31	6,48	,0053	,902	2,4	,078	,015	8,10 0,015
Leukocyturia, Ig/mL	3,44	3,19	3,26	3,44	,0056	,855	3,7	,015	,237	3,00 0,070
IgG Serum, g/L	15,6	14,5	15,1	14,4	,0053	,911	2,2	,101	,694	12,75 0,206
Bacteriuria, Points	0,27	0,43	0,22	0,28	,0054	,881	3,0	,037	,243	0 0,24
Bactericidity vs Staph. aureus, 10 ⁹ Bacteria/L	94,5	90,6	103,0	93,8	,0055	,877	3,1	,034	,233	105,7 0,100
Entropy of Immunocytogram	0,956	0,964	0,967	0,967	,0052	,927	1,7	,171	,459	0,960 0,059
Interleukin-6, ng/L	5,49	5,27	5,20	5,44	,0051	,929	1,7	,182	,202	4,25 0,324
Microbial Count vs E. coli, Bacteria/Phagocyte	64,6	62,8	65,3	63,5	,0051	,938	1,5	,233	,320	54,7 0,194

Примітка. Для деяких змінних замість C_v дано SD.

Поза моделлю опинилися 8 параметрів лейкоцитограми та фагоцитозу (табл. 9.5), 6 – гуморального імунітету (табл. 9.6), 5 – клітинного імунітету (табл. 9.7), 3 прозапальні фактори (табл. 9.8), 4 інформативні параметри (табл. 9.9), а також 6 параметрів мікробіоти калу та сечі (табл. 9.10).

Таблиця 9.5 – Параметри лейкоцитограми та фагоцитозу, не включені в модель

Variables	Clusters of Uric Acid Exchange (n)				Parameters of Wilks' Statistics					Norm Cv/σ (30)
	S±E-III (30)	S2-E+II (15)	S±E+I (21)	S-E2+IV (22)	Wilks Λ	Partial Λ	F to enter	p-level	Tolerance	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Leukocytes of Blood, 10 ⁹ /L	5,67	5,48	5,55	5,91	,0048	,993	,14	,93	,257	5,00 0,100
Polymorphonuclear Neutrophils of Blood, %	54,6	52,7	55,8	53,2	,0048	,995	,10	,96	,073	55,0 0,100
Stabnuclear Neutrophils of Blood, %	2,78	2,56	2,54	2,69	,0047	,987	,29	,83	,469	4,25 0,147
Eosinophiles of Blood, %	3,30	2,97	3,80	3,25	,0046	,972	,63	,60	,624	2,75 0,318
Monocytes of Blood, %	5,40	6,00	6,18	6,32	,0047	,990	,23	,88	,689	6,0 0,083
Microbial Count vs Staph. aur, Bact/Phagoc.	62,0	64,0	63,1	60,7	,0048	,994	,14	,94	,275	61,6 0,160
Killing Index vs E. coli, %	45,9	44,0	51,0	48,8	,0048	,996	,09	,96	,114	62,0 0,156
Bactericidity vs E. coli, 10 ⁹ Bacteria/L	94	80	100	97	,0048	,997	,06	,98	,075	99 0,100

Таблиця 9.6 – Параметри гуморального імунітету, не включені в модель

Variables	Clusters of Uric Acid Exchange (n)				Parameters of Wilks' Statistics					Norm Cv/σ (30)
	S±E-III (30)	S2-E+II (15)	S±E+I (21)	S-E2+IV (22)	Wilks Λ	Partial Λ	F to enter	p-level	Tolerance	
CD22 ⁺ B-Lymphocytes, %	22,7	23,9	23,8	24,5	,0047	,991	,20	,90	,363	20,0 0,175
Circulating Immune Complexes, units	35	33	40	35	,0047	,986	,32	,81	,729	45 0,389
IgA Serum, g/L	1,85	1,64	1,85	1,67	,0047	,977	,51	,67	,485	1,875 0,167
IgM Serum, g/L	1,50	1,40	1,47	1,40	,0047	,976	,52	,67	,718	1,15 0,239
Secretory IgA Saliva, mg/L	496	496	503	472	,0047	,978	,49	,69	,189	622 0,153
IgG Saliva, mg/L	42,2	42,8	41,6	41,3	,0046	,967	,73	,54	,227	36 0,222

Таблиця 9.7 – Параметри клітинного імунітету, не включені в модель

Variables	Clusters of Uric Acid Exchange (n)				Parameters of Wilks' Statistics					
	S±E-III (30)	S2-E+II (15)	S±E+I (21)	S-E2+IV (22)	Wilks Λ	Par- tial Λ	F to enter	p- le-vel	Toler an-cy	Norm Cv/σ (30)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
CD4 ⁺ CD3 ⁺ T-helper Lymphocytes, %	32,6	32,3	30,0	28,3	,0046	,967	,73	,54	,001	39,5 0,082
CD8 ⁺ CD3 ⁺ T-cytolytic Lymphocytes, %	23,3	21,2	23,4	23,7	,0047	,983	,37	,78	,613	23,5 0,138
CD3 ⁺ T-active Lymphocytes, %	29,0	29,7	28,4	28,6	,0047	,978	,50	,69	,648	30,0 0,167
CD56 ⁺ Natural Killer Lymphocytes, %	18,9	20,7	20,4	21,2	,0047	,982	,40	,76	,240	17,0 0,172
0-Lymphocytes of Blood, %	2,5	1,8	2,4	2,3	,0048	,996	,09	,97	,295	0 5,56

Таблиця 9.8 – Параметри прозапальних факторів, не включені в модель

Variables	Clusters of Uric Acid Exchange (n)				Parameters of Wilks' Statistics					
	S±E-III (30)	S2-E+II (15)	S±E+I (21)	S-E2+IV (22)	Wilks Λ	Par- tial Λ	F to enter	p- le-vel	Toler an-cy	Norm Cv/σ (30)
Interleukin-1, ng/L	4,58	5,34	4,74	4,81	,0047	,975	,56	,65	,522	4,51 0,173
Tumor Necrosis Factor-α, ng/L	6,21	5,87	5,76	6,13	,0046	1,00	,00	1,00	,648	4,90 0,326
C-Reactive Protein, ng/L	2,60	2,46	2,41	2,57	,0047	1,00	,00	1,00	,485	2,18 0,324

Таблиця 9.9 – Інформаційні параметри, не включені в модель

Variables	Clusters of Uric Acid Exchange (n)				Parameters of Wilks' Statistics					
	S±E-III (30)	S2-E+II (15)	S±E+I (21)	S-E2+IV (22)	Wilks Λ	Par- tial Λ	F to enter	p- le-vel	Toler an-cy	Norm Cv/σ (30)
Entropy of Leukocytogram	0,647	0,653	0,651	0,660	,0048	,997	,07	,98	,659	0,681 0,070
Popovych's Strain Index-2, points	0,18	0,21	0,39	0,18	,0047	,978	,50	,69	,088	0,065 0,618
Popovych's Adaptation Index-1, points	1,17	1,16	1,07	1,06	,0047	,980	,45	,72	,469	1,70 0,147
Popovych's Adaptation Index-2, points	0,84	0,82	0,81	0,77	,0046	,971	,64	,59	,524	1,70 0,147

Таблиця 9.10 – Параметри мікробіоти, не включені в модель

Variables	Clusters of Uric Acid Exchange (n)				Parameters of Wilks' Statistics					
	S±E-III (30)	S2-E+II (15)	S±E+I (21)	S-E2+IV (22)	Wilks Λ	Partial Λ	F to enter	p- le-vel	Toler an-cy	Norm Cv/σ (30)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
E. coli faeces,	8,28	8,28	8,23	8,28	,0048	1,00	,00	1,00	,613	8,66
Ig CFU/g										0,030
Attenuated E. coli faeces, %	60	66	53	56	,0048	,997	,08	,97	,110	17,4 1,0
Hemolytic E. coli faeces, %	13	26	20	10	,0047	,976	,52	,67	,432	0 25
Klebsiela&Proteus faeces, %	11,2	8,8	18,2	13,1	,0047	,982	,40	,75	,146	0 11
Bacteriuria, Ig CFU/mL	1,19	1,79	1,05	1,21	,0047	,976	,53	,67	,077	0 0,98
Leukocyturia, Points	0,15	0,10	0,15	0,19	,0047	,977	,50	,68	,162	0 0,15
Erythrocyturia, Ig/mL	3,09	3,01	2,94	3,13	,0047	,982	,40	,75	,172	2,70 0,095

Дискримінантні змінні ранжовані за критерієм Λ (табл. 9.11).

Таблиця 9.11 – Підсумок покрокового аналізу параметрів обміну сечової кислоти, імунітету та мікробіоти

Variables currently in the model	F to enter	p-level	Λ	F-value	p-level
Uric Acid excretion, Z-score	154	10 ⁻⁶	,154	154	10 ⁻⁶
Serum Uric Acid level, Z-score	13,5	10 ⁻⁶	,104	58,3	10 ⁻⁶
Popovych's Strain Index-I, points	2,3	,079	,095	36,1	10 ⁻⁶
Killing Index vs Staphylococcus aureus, %	2,1	,108	,089	26,8	10 ⁻⁶
Lysozime Saliva, mg/L	2,2	,096	,082	21,8	10 ⁻⁶
Phagocytose Index vs Staphylococcus aureus, %	2,3	,084	,075	18,6	10 ⁻⁶
Pan-Lymphocytes of Blood, %	2,2	,090	,069	16,4	10 ⁻⁶
Phagocytose Index vs Escherichia coli, %	2,0	,119	,064	14,7	10 ⁻⁶
Erythrocyturia, points	2,2	,096	,059	13,5	10 ⁻⁶
IgA Saliva, mg/L	1,6	,208	,056	12,3	10 ⁻⁶
Bifidobacterium faeces, Ig CFU/g	1,7	,167	,052	11,5	10 ⁻⁶
Lactobacillus faeces, Ig CFU/g	1,6	,194	,049	10,7	10 ⁻⁶
Leukocyturia, Ig/L	1,4	,254	,046	10,0	10 ⁻⁶
IgG Serum, g/L	1,3	,290	,044	9,4	10 ⁻⁶
Bacteriuria, points	1,8	,161	,041	9,0	10 ⁻⁶
Bactericidity vs Staphyl. aureus, 10 ⁹ Bacteria/L	2,8	,046	,036	8,8	10 ⁻⁶
Entropy of Immunocytogram	1,1	,338	,005	19,0	10 ⁻⁶
Interleukin-6, ng/L	1,5	,210	,005	18,1	10 ⁻⁶
Microbial Count vs E. coli, Bacteria/Phagocyte	1,5	,233	,005	17,3	10 ⁻⁶

Слідуючи алгоритму, 19-мірний простір дискримінантних змінних трансформуємо у 3-мірний простір канонічних коренів. Коефіцієнт канонічної кореляції для першого кореня складає 0,950 (Wilks' $\Lambda=0,030$; $\chi^2_{(57)}=264$; $p<10^{-6}$), для другого 0,678 (Wilks' $\Lambda=0,312$; $\chi^2_{(36)}=88$; $p<10^{-5}$), для третього 0,650 (Wilks' $\Lambda=0,577$; $\chi^2_{(17)}=41$; $p=0,0008$). Мажорний корінь містить 85,4% дискримінантних можливостей, другий – 8,0% і міnorний – 6,6%.

У таблиці 9.12 представлені стандартизовані та необроблені коефіцієнти для дискримінантних змінних. Розрахунок дискримінантних значень коренів для кожної людини як суми добутків необроблених коефіцієнтів на окремі значення дискримінантних змінних разом з константою дозволяє візуалізувати кожного пацієнта в інформаційному просторі коренів.

Таблиця 9.12 – Стандартизовані і необроблені коефіцієнти та константи для параметрів обміну сечової кислоти, імунітету та мікробіоти

Variables	Coefficients	Standardized			Raw		
		Root 1	Root 2	Root 3	Root 1	Root 2	Root 3
Uric Acid excretion, Z-score		1,223	,017	,043	1,523	,021	,054
Serum Uric Acid level, Z-score		,083	-,832	-,123	,088	-,889	-,131
Popovych's Strain Index-1, points		,002	-,242	-,280	,012	-1,292	-1,493
Killing Index vs Staph. aureus, %		,062	-,356	-,074	,007	-,042	-,009
Lysozyme Saliva, mg/L		,204	-,140	-1,296	,030	-,021	-,193
Phagocytose Index vs Staph. aur., %		,563	,247	-,683	,478	,210	-,580
Pan-Lymphocytes of Blood, %		-,661	,239	,188	-,086	,031	,025
Phagocytose Index vs E. coli, %		-,327	-,061	,931	-,247	-,046	,703
Erythrocyturia, points		-,049	-,148	,455	-,493	-1,506	4,621
IgA Saliva, mg/L		-,704	,399	,060	-,020	,012	,002
Bifidobacterium faeces, lg CFU/g		-1,357	,214	4,010	-1,165	,184	3,443
Lactobacillus faeces, lg CFU/g		1,355	-,150	-3,680	,949	-,105	-2,577
Leukocyturia, lg/L		-,381	-,056	,987	-,571	-,084	1,479
IgG Serum, g/L		-,301	-,203	,238	-,081	-,055	,064
Bacteriuria, points		-,051	,937	-,463	-,210	3,855	-1,903
Bactericidity vs Staph. aur, 10 ⁹ Bac/L		-,279	,689	-,766	-,011	,028	-,031
Entropy of Immunocytogram		-,344	,274	-,095	-12,89	10,26	-3,568
Interleukin-6, ng/L		-,475	,365	,522	-1,808	1,389	1,986
Microbial Count vs E. coli, Bact/Phag		,072	,091	,654	,008	,011	,077
				Constants	7,317	-38,51	-3,494
				Eigenvalues	9,266	,850	,732
				Cumulative Prop.	,854	,933	1,000

У таблиці 9.13 наведено коефіцієнти кореляції дискримінантних змінних з канонічними дискримінантними коренями, центроїди кластерів та нормовані значення дискримінантних змінних, а також змінні, які не входять до моделі, але варті уваги.

Таблиця 9.13 – Кореляції змінні-канонічні корені, середні значення коренів та Z-величини параметрів обміну сечової кислоти, імунітету та мікробіоти

Variables	Correlations Variables-Roots			S±E-III (30)	S2-E+ II (15)	S±E+ I (21)	S-E2+ IV (22)
Root 1 (85,4%)	R 1	R 2	R 3	-3,51	-0,09	+0,61	4,27
Uric Acid excretion	,768	,130	,161	-0,97	+1,17	+1,26	+3,87
Entropy of Immunocytogram	,057	-,013	-,099	-0,07	+0,07	+0,13	+0,13
Monocytes	currently not in model			-1,22	0,00	+0,36	+0,65
Phagocytose Index vs E. coli	-,097	-,106	-,048	+0,96	+0,42	+0,70	+0,09
IgA Saliva	-,095	,061	-,108	-0,48	-0,53	-0,71	-1,15
Lysozyme Saliva	-,073	-,042	-,180	-0,28	-0,31	-0,27	-0,42
Phagocytose Index vs Staph. aureus	-,043	,009	-,121	+0,37	+0,40	+0,39	+0,14
IgG Serum	-,041	-,075	,023	+1,10	+0,65	+0,89	+0,64
CD4 ⁺ CD3 ⁺ T-helper Lymphocytes	currently not in model			-2,12	-2,21	-2,93	-3,47
Root 2 (8,0%)	R 1	R 2	R 3	-0,18	+1,82	-0,99	-0,04
Uric Acid Serum	-,008	-,743	-,050	-0,53	-1,89	+0,09	-0,70
Killing Index vs Staph. aureus	,033	-,181	-,186	-1,25	-1,32	-0,70	-1,12
Bactericidity vs Staph. aureus	,003	-,163	-,118	-1,06	-1,43	-0,25	-1,12
Bactericidity vs E. coli	currently not in model			-0,50	-1,92	+0,14	-0,20
CD8 ⁺ CD3 ⁺ T-cytolytic Lymphocytes	currently not in model			-0,06	-0,71	-0,04	+0,06
Microbial Count vs E. coli	-,014	-,103	-,026	+0,94	+0,76	+0,99	+0,83
Leukocyturia, Ig	-,004	-,061	,177	+0,89	+0,39	+0,51	+0,88
Lactobacillus faeces	,008	-,050	,069	-1,19	-1,35	-1,24	-1,12
Bifidobacterium faeces	,002	-,043	,106	-1,13	-1,35	-1,27	-1,09
Bacteriuria, points	,003	,308	-,033	+1,11	+1,75	+0,93	+1,17
Bacteriuria, Ig	currently not in model			+1,21	+1,82	+1,07	+1,23
Attenuated E. coli faeces	currently not in model			+2,47	+2,79	+2,07	+2,21
Interleukin-1	currently not in model			+0,09	+1,06	+0,29	+0,38
Pan-Lymphocytes	,005	,175	,095	+0,34	+0,68	-0,05	+0,40
Root 3 (6,6%)	R 1	R 2	R 3	+0,59	-0,74	-1,16	+0,81
Popovych's Strain Index-1	,010	-,135	-,287	+1,29	+1,87	+3,83	+1,28
Klebsiella&Proteus faeces	currently not in model			+1,02	+0,80	+1,65	+1,19
Erythrocyturia, points	-,006	-,023	,271	+1,22	+0,80	+0,75	+1,23
Interleukin-6	,014	-,061	,112	+0,90	+0,74	+0,69	+0,86
Tumor Necrosis Factor-α	currently not in model			+0,82	+0,62	+0,54	+0,77
C-Reactive Protein	currently not in model			+0,60	+0,39	+0,32	+0,55

Як бачимо, основний корінь однозначно трактується як урикозурія. Разом з цим корінь конденсує інформацію про ентропію імуноцитограми і, оберненим чином, інтенсивність фагоцитозу нейтрофілами обох бактерій, вміст IgA та лізоциму в слині та IgG у сироватці крові. Такі урикозо-імунні взаємозв'язки візуалізуються (рис. 9.2) шляхом локалізації членів кластера $S \pm E$ - в негативній зоні осі кореня, що відображає поєднання гіпурикозурії з незначною негентропією імуноцитограми, з одного боку, і максимально для вибірки підвищеної активності фагоцитозу *E. coli* та концентрації IgG у сироватці крові, та мінімально для вибірки зниженого вмісту IgA у слині – з іншого боку.

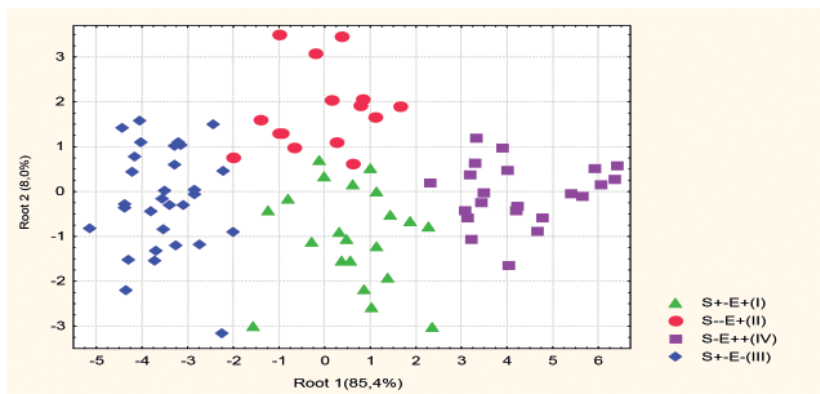
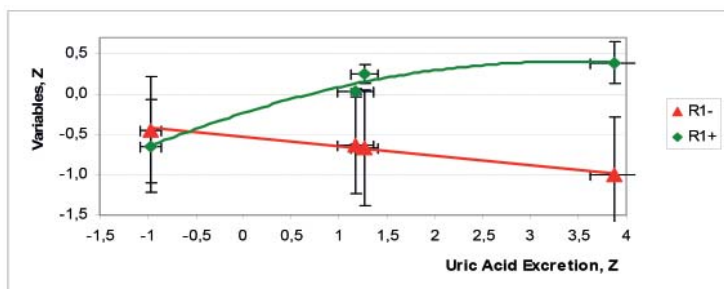


Рисунок 9.2 – Розсіювання пацієнтів різних кластерів у інформаційному просторі першого та другого коренів

Натомість у позитивній зоні осі локалізовані члени кластеру $S-E2+$, в яких гіперурикозурія супроводжується дещо підвищеною ентропією імуноцитограми, мінімальним для вибірки підвищенням рівня в сироватці IgG, відсутністю активації фагоцитозу та максимальним для вибірки зниженням вмісту в слині IgA та лізоциму.

Члени інших двох скупчень з однаково помірною гіперурикозурією займають проміжну квазінульову зону осі, що відображає проміжний стан цих імунних параметрів. Додаючи моноцити та Т-гелпери, не включені до моделі, ми отримуємо **імуноактивуючий** та **імуносупресивний** патерни для урикозурії (рис. 9.3).

Розмежування останніх двох скупчень відбувається вздовж осі другого кореня, що представляє інверсно урикемію. Топ-позиція членів кластера **S2-E+** відображає поєднання у них гіпоурикемії з максимальним для вибірки інгібуванням завершеності фагоцитозу *Staph. aureus*, мінімальною активацією інтенсивності фагоцитозу *E. coli* і лейкоцитурії, а також максимальним зменшенням в мікробіоті корисних *Lactobacillus* та *Bifidobacterium*, які інверсно корелюють з кореня. Натомість пан-лімфоцити та бактеріурія (оцінена за однобальною шкалою), які прямо пов'язані з коренем, є максимальними для вибірки.



Нижнє положення членів кластеру **S±E+** відображає поєднання нормальної урикемії з нормальним або менш зниженими/підвищеними рівнями перелічених параметрів імунітету та мікробіоти, негативно/позитивно пов'язаними з другим коренем. Беручи до уваги не включені в модель Т-цитолітичні лімфоцити, бактерицидну активність щодо кишкової палички, актуальну бактеріурію, відносний вміст кишкової палички з порушеною ферментативною активністю в мікробіоті та рівень ІЛ-1 у плазмі, ми сформували **імуноактивуючий** та **імуносупресивний** патерни для урикемії (рис. 9.4). В інформаційному просторі двох коренів, які разом містять 93,4% дискримінаційної інформації, усі чотири кластери візуально чітко розділені, за деякими винятками (рис. 9.2).

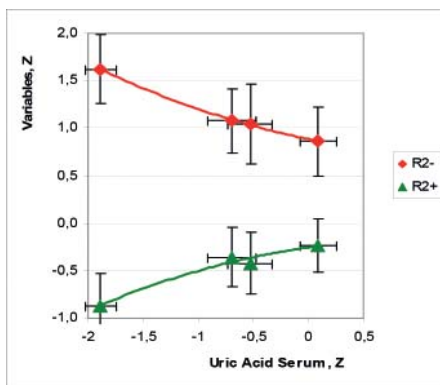


Рисунок 9.4 – Патерни параметрів імунітету, інформація про які конденсується у другому корені

Додаткове розмежування членів кластеру $S \pm E +$ відбувається вздовж осі третього кореня, завдяки максимально підвищеному індексу напруження лейкоцитограми-1, відносному вмісту в мікробіоті *Klebsiela* & *Proteus* та еритроцитурії, натомість мінімально підвищеним рівням прозапальних факторів (рис. 9.5 та 9.6).

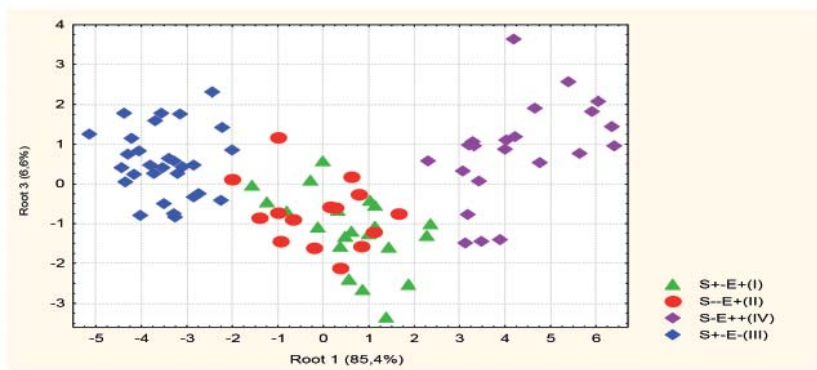


Рисунок 9.5 – Розсіювання пацієнтів різних кластерів у інформаційному просторі першого та третього коренів

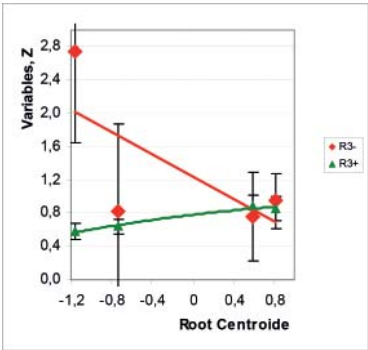


Рисунок 9.6 – Патерни параметрів імунітету, інформація про які конденсується у третьому корені

Загалом, розмежування кластерів є дуже надійним (табл. 9.14).

Таблиця 9.14 – Квадрати віддалей Mahalanobis між кластерами, F-критерій (df=19,7) і p-рівні

Clusters	S±E+ I	S2-E+ II	S-E2+ IV	S±E-III
S±E+ I (21)	0	9,1	19,5	21,7
S2-E+ II (15)	3,1 10 ⁻³	0	26,2	18,3
S-E2+ IV (22)	8,3 10 ⁻⁶	9,1 10 ⁻⁶	0	63,7
S±E- III (30)	10,6 10 ⁻⁶	7,1 10 ⁻⁶	32,1 10 ⁻⁶	0

Ті самі дискримінантні змінні можуть бути використані для ідентифікації приналежності тієї чи іншої людини до того чи іншого кластеру. Ця мета дискримінантного аналізу реалізується за допомогою класифікаційних функцій (табл. 9.15).

Ми можемо ретроспективно розпізнати членів III кластера безпомилково, IV кластера– з однією помилкою, а I та II кластерів– з двома помилками, так що точність класифікації становить 94,3% (табл. 9.16).

Таблиця 9.15 – Коефіцієнти та константи для класифікаційних функцій кластерів

Clusters	S±E+ I	S2-E+ II	S-E2+ IV	S±E- III
Variables	p=,239	p=,170	p=,250	p=,341
Uric Acid excretion, Z-score	-5,524	-6,483	,233	-11,67
Serum Uric Acid level, Z-score	-66,14	-68,88	-67,14	-67,53
Popovych's Strain Index-1, points	-67,95	-72,32	-72,26	-71,73
Killing Index vs Staph. aureus, %	6,538	6,410	6,506	6,458
Lysozime Saliva, mg/L	-,192	-,363	-,499	-,678
Phagocytose Index vs Staph. aureus, %	118,4	118,5	119,3	115,7
Pan-Lymphocytes of Blood, %	-5,873	-5,732	-6,143	-5,459
Phagocytose Index vs E. coli, %	69,08	69,51	69,67	71,34
Erythrocyturia, points	-150,3	-152,2	-144,3	-141,3
IgA Saliva, mg/L	-1,631	-1,588	-1,699	-1,537
Bifidobacterium faeces, lg CFU/g	-12,09	-9,259	-9,291	-1,077
Lactobacillus faeces, lg CFU/g	-13,36	-15,21	-14,74	-21,76
Leukocyturia, lg/L	238,1	239,0	239,1	243,0
IgG Serum, g/L	,326	,271	,129	,739
Bacteriuria, points	138,8	149,4	138,7	139,7
Bactericidity vs Staph. aureus, 10 ⁹ Bacteria/L	-1,871	-1,796	-1,948	-1,856
Entropy of Immunocytogram	3605	3637	3552	3658
Interleukin-6, ng/L	580,9	586,6	579,1	592,8
Microbial Count vs E. coli, Bacter/Phagocyte	-6,096	-6,036	-5,897	-5,985
Constants	-13393	-13514	-13427	-13468

Таблиця 9.16 – Матриця класифікації для кластерів

Рядки: спостережувані класифікації; стовпці: прогнозовані класифікації

	Percent	S±E+ I	S2-E+ II	S-E2+ IV	S±E- III
Clusters	correct	p=,239	p=,170	p=,250	p=,341
I	90,5	19	2	0	0
II	86,7	1	13	0	1
IV	95,5	1	0	21	0
III	100	0	0	0	30
Total	94,3	21	15	21	31

РЕЗЮМЕ

Як і у здорових самок щурів, у людей обох статей, хворих на хронічний пієлонефрит в фазі ремісії, виявлено чотири варіанти обміну сечової кислоти. У 34% помірна гіпоурикозурія поєднується з нижньопограничною урикемією. У 24% помірно підвищена урикозурія асоціюється із нормальною урикемією. У 17% помірно підвищена урикозурія поєднується з вираженою гіпоурикемією. Нарешті, у 25% пацієнтів нижньопогранична урикемія супроводжується вираженою гіперурикозурією. Виявлено констеляцію параметрів, за сукупністю яких чотири кластери суттєво відрізняються один від одного. Дискримінуючими є 8 імунних параметрів крові, IgA і лізоцим слини, індекс напруження лейкоцитограми, ентропія імуноцитограми, вміст в калі *Bifidobacterium* і *Lactobacillus*, а також лейкоцитурія, еритроцитурія і бактерійурія. Точність класифікації становить 94,3%.

Матеріали опубліковані у розділі монографії:

Гоженко А. І., Корда М. М., Смаглій В. С., Бадюк Н. С., Жуков В. А., Кліщ І. М., Корда І. В., **Бомбушкар І. С.**, Попович І. Л. Сечова кислота, метаболізм, нейро-ендокринно-імунний комплекс: монографія. Одеса: Фенікс; 2023, 229 с.

Гоженко А. І., **Бомбушкар І. С.** Імунний і мікробіотний супровід обміну сечової кислоти. Вісник морської медицини. – 2023, 3(100), С. 76-83.

РОЗДІЛ 10

ЗВ'ЯЗКИ МІЖ ПАРАМЕТРАМИ ОБМІНУ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ І ІМУНІТЕТУ ТА МІКРОБІОТИ У ЛЮДЕЙ

Згідно з розрахунками за формулою:

$$|r| = \{\exp[2t/(n-1,5)^{0,5}] - 1\} / \{\exp[2t/(n-1,5)^{0,5}] + 1\}$$

для вибірки з $n=88$ критичний рівень $|r|$ при $p<0,05$ ($t>2,00$) складає 0,21, при $p<0,02$ ($t>2,39$)– 0,25, при $p<0,01$ ($t>2,66$)– 0,28, при $p<0,001$ ($t>3,46$)– 0,36.

Скринінг кореляційних зв'язків виявив, по-перше, їх повну відсутність між урикемією та урикозурією (табл. 10.1). По-друге, актуальні рівні урикемії більш тісно пов'язані з параметрами імунітету та мікробіоти, ніж стандартизовані за статтю та віком. По-третє, урикозурія суттєво пов'язана лише з 5 параметрами імунітету.

Таблиця 10.1 – Матриця кореляцій між параметрами обміну сечової кислоти і імунітету та мікробіоти (кольором позначені значущі зв'язки)

N=88 0,05 r ≥0,21	UAS raw	UAS standard	UA Excretion
1	2	3	4
UAS raw	1,00	,87	-,03
UAS standardized by sex&age	,87	1,00	-,09
UA Excretion	-,03	-,09	1,00
CD4 ⁺ Lymphocytes	-,38	-,13	-,23
Killing Index vs E. coli	,38	,23	,11
Attenuated E. coli feces	-,38	-,22	-,12
Killing Index vs Staph. aureus	,36	,24	,16
IgA Saliva	-,34	-,10	-,27
Monocytes	,27	,02	,20
Bactericidal Capacity vs E. coli	,26	,28	,06
IgG Saliva	-,27	,11	,13
Lactobacillus feces	,27	,14	,09
Bifidobacter feces	,25	,12	,08
Polymorphonuclear Neutrophils	-,22	-,00	-,15
Entropy Immunocytogram	,22	,08	,24
Microbial Count vs Staph. aureus	,21	,20	-,09
Bacteriuria, Ig CFU	-,20	-,24	-,02
Bacteriuria, points	-,20	-,23	-,01
Bactericidal Capacity vs Staph. aur.	,20	,22	,04
CD56 ⁺ Lymphocytes	,20	-,06	,17

Продовження таблиці 10.1

1	2	3	4
Phagocytose Index vs Staph. aureus	,14	,25	-,22
CD8 ⁺ Lymphocytes	,14	,25	,02
Microbial Count vs E. coli	,12	,22	-,10
Phagocytose Index vs E. coli	,03	,16	-,27
Pan-Lymphocytes	,19	-,01	,10
E. coli feces	,19	,02	,05
Popovych Adaptation Index-1	-,18	-,13	-,08
0-Lymphocytes	,17	,00	-,01
IgA Serum	-,15	,07	-,18
Hemolytica E. coli feces	-,15	-,05	-,05
Active T-Lymphocytes	-,14	-,02	-,02
CIC Serum	,13	,17	-,01
Entropy Leukocytogram	,12	-,02	,17
Leukocyturia raw	-,12	,04	-,02
Klebsiela&Proteus feces	,04	,16	-,04
Leukocyturia points	,01	,12	,06
IgM Serum	,06	,06	-,16
CD22 ⁺ Lymphocytes	,02	,03	,16
Leukocytes Blood	,00	-,04	,16
Eosinophils	-,09	,03	,01
Stubnucleary Neutrophils	-,08	,01	-,03
Popovych Strain Index-2	-,06	,02	,01
Erythrocyturia points	,03	,08	-,01
Popovych Adaptation Index-2	-,03	-,02	-,11
TNF- α	,03	,03	,03
IL-6	,03	,03	,03
CRP	,03	,03	,03
IL-1	,02	,02	,07
IgG Serum	,00	,01	-,07
Erythrocyturia raw	-,02	,01	,04
Popovych Strain Index-1	-,01	,02	-,01

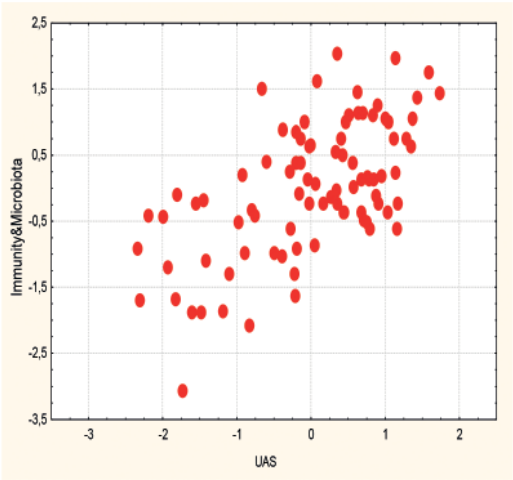
Шляхом покрокового виключення, в регресійну модель актуальної урикемії було включено 9 параметрів імунітету, а також бактеріурія та вміст у калі кишкової палички, незважаючи на дуже низькі коефіцієнти кореляції, тоді як деякі параметри зі значущими коефіцієнтами опинились поза моделлю. Таке сузір'я параметрів імунітету та мікробіоти детермінується актуальною урикемією на 28% (табл. 10.2 та рис. 10.1).

Цікаво, що стандартизована за статтю та віком урикемія детермінує іншу констеляцію параметрів імунітету та мікробіоти, але майже такою ж мірою, як і фактична (табл. 10.3 та рис. 10.2).

Таблиця 10.2 – Регресивна модель для параметрів імунітету/мікробіоти і актуальної урикемії

$R=0,611$; $R^2=0,374$; Adjusted $R^2=0,283$; $F_{(12)=4,1}$; $p<10^{-4}$

		Beta	St. Err. of Beta	B	SE of B	t ₍₇₆₎	p-level
Variables	r		Intercpt	1,533	,5238	2,93	,005
CD4 ⁺ Lymphocytes, %	-,38	-,299	,196	-,0031	,0021	-1,53	,130
IgG Saliva, mg/L	-,27	-,217	,139	-,0075	,0048	-1,56	,122
Polymorphonuclear Neutrophils, %	-,22	-,394	,312	-,0040	,0032	-1,26	,211
Bacteriuria, points	-,20	-,336	,151	-,1094	,0492	-2,22	,029
Killing Index vs Staph. aureus, %	,36	,555	,153	,0053	,0015	3,62	,001
Microbial Count vs Staph. aur, Bac/Phag	,21	,371	,130	,0037	,0013	2,86	,006
Bactericidal Capacity vs St. aur., 10 ⁹ B/L	,20	-,397	,197	-,0013	,0007	-2,01	,048
CD56 ⁺ Lymphocytes, %	,20	-,233	,161	-,0030	,0021	-1,45	,152
Pan-Lymphocytes, %	,19	-,443	,341	-,0047	,0036	-1,30	,199
E. coli feces, lg CFU	,19	-,271	,147	-,0848	,0459	-1,85	,069
0-Lymphocytes, %	,17	,166	,134	,0024	,0020	1,24	,220



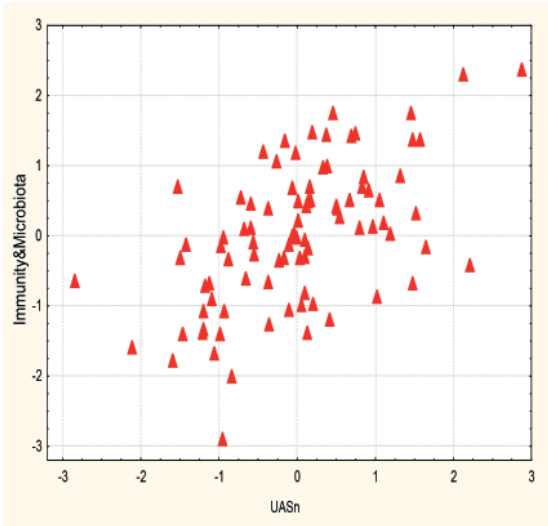
$R=0,611$; $R^2=0,374$; $\chi^2_{(11)}=38$; $p<10^{-4}$; $\Lambda \text{ Prime}=0,626$

Рисунок 10.1 – Точковий графік канонічної кореляції між актуальною урикемією (лінія X) і параметрами імунітету та мікробіоти (лінія Y)

Таблиця 10.3 – Регресивна модель для параметрів імунітету/мікробіоти і урикемії, стандартизованої за статтю і віком

R=0,565; R²=0,319; Adjusted R²=0,250; F_(8,8)=4,6; p=0,0001

		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	t ₍₇₉₎	p-level
Variables	r		Intercpt	-23,6	10,3	-2,30	,024
CD8 ⁺ Lymphocytes, %	,25	,159	,098	,036	,022	1,61	,111
Phagocytose Index vs Staph. aureus, %	,25	,232	,115	,221	,110	2,01	,048
Killing Index vs Staph. aureus, %	,24	,278	,132	,036	,017	2,10	,039
Killing Index vs E. coli, %	,23	-,476	,284	-,041	,025	-1,67	,098
Microbial Count vs E. coli, Bact/Phag	,22	,162	,121	,022	,016	1,34	,184
CIC Serum, units	,17	,137	,098	,010	,007	1,40	,164
Klebsiela&Proteus feces, %	,16	,346	,120	,026	,009	2,89	,005
Attenuated E. coli feces, %	-,22	-,698	,294	-,028	,012	-2,38	,020



R=0,565; R²=0,319; $\chi^2_{(8)}=31,5$; p=0,0001; Λ Prime=0,681

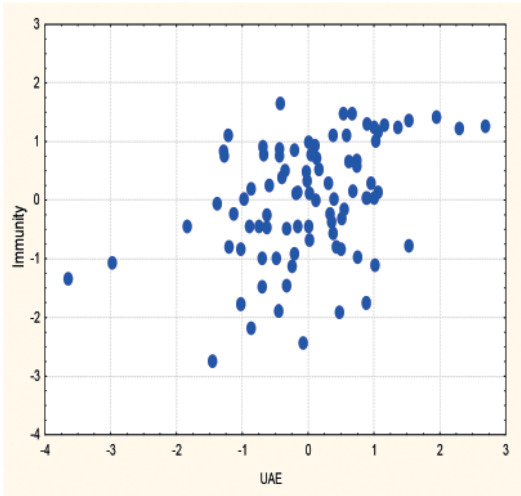
Рисунок 10.2 – Точковий графік канонічної кореляції між стандартизованою урикемією (лінія X) і параметрами імунітету та мікробіоти (лінія Y)

Натомість урикозурія детермінує лише чотири параметри імунітету і до того ж слабо (лише на 11,5%), але все ж статистично значуще (табл. 10.4 та рис. 10.3).

Таблиця 10.2 – Регресивна модель для параметрів імунітету і урикозурії

$R=0,395$; $R^2=0,156$; Adjusted $R^2=0,115$; $F_{(4,8)}=3,8$; $p=0,007$

		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	t ₍₈₃₎	p-level
Variales	r		Intercept	12,63	19,01	,66	,508
Phagocytose Index vs E. coli	-,27	-,203	,105	-,30	,15	-1,94	,056
IgM Serum	-,16	-,139	,103	-,94	,69	-1,35	,179
Entropy Immunocytoqram	,24	,184	,104	13,89	7,87	1,77	,081
Entropy Leukocytoqram	,17	,198	,102	9,44	4,85	1,95	,055



$R=0,395$; $R^2=0,156$; $\chi^2_{(4)}=14,2$; $p=0,007$; $\Lambda \text{ Prime}=0,844$

Рисунок 10.3 – Точковий графік канонічної кореляції між екскрецією сечової кислоти (лінія X) та параметрами імунітету (лінія Y)

На заключному етапі аналізу було з'ясовано зв'язок між всіма трьома параметрами метаболізму сечової кислоти, з одного боку, та параметрами імунітету та мікробіоти, з іншого. Виявлено, що у сукупності вони мають більш значний вплив на імунітет та мікробіоту, ніж кожен окремо (табл. 10.5 та рис. 10.4).

Таблиця 10.5 – Факторна структура канонічних коренів параметрів обміну сечової кислоти та імунітету і мікробіоти

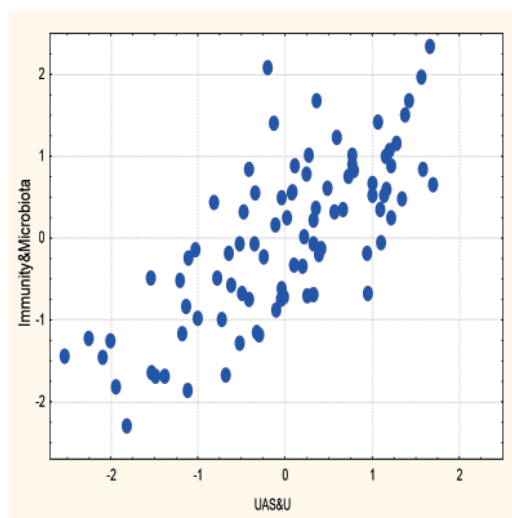
<i>Left set</i>	<i>R</i>
Uric Acid Serum raw, mM/L	-,890
Uric Acid Serum standardized by sex&age, Z	-,599
Uric Acid Excretion, mM/24h	-,293
<i>Right set</i>	<i>R</i>
CD4 ⁺ Lymphocytes, %	,724
Attenuated E. coli feces, %	,593
Polymorphonuclear Neutrophils, %	,490
IgG Saliva, mg/L	,489
Phagocytose Index vs E. coli, %	,187
Bacteriuria, points	,187
Klebsiella&Proteus feces, %	,072
Phagocytose Index vs Staph. aureus, %	,038
Killing Index vs E. coli, %	-,581
Killing Index vs Staph. aureus, %	-,556
CD56 ⁺ Lymphocytes, %	-,504
Entropy Immunocytogram	-,457
Pan-Lymphocytes, %	-,421
E. coli feces, lgCFU	-,370
0-Lymphocytes, %	-,326
Entropy Leukocytogram	-,325
Bactericidal Capacity vs Staph. aur., 10 ⁹ B/L	-,208
Microbial Count vs Staph. aur., Bact/Phagoc	-,202
CIC Serum, units	-,099
CD8 ⁺ Lymphocytes, %	-,060
IgM Serum, g/L	-,008
Microbial Count vs E. coli, Bacter/Phagocyte	-,003

Судячи з факторних навантажень, основними цілями супресорної активності сечової кислоти є рівні CD4⁺ лімфоцитів та поліморфно-ядерних нейтрофілів у крові, а також рівень IgG у слині, та, меншою мірою, активність фагоцитозу E. coli і Staph. aureus. Натомість сечо-

ва кислота посилює як інтенсивність, так і завершеність фагоцитозу нейтрофілами обох видів бактерій, підвищує рівень природних та Т-кілерів у крові, а також рівень СІС та ІgМ у сироватці крові.

Тепер проаналізуємо зв'язки між змінами параметрів обміну сечової кислоти і імунітету та мікробіоти під впливом 10-денного курсу бальнеотерапії.

Позаяк вибірка зменшилась вдвічі ($n=44$), критичні рівні $|r|$ підвищуються, сягаючи при $p<0,05$ ($t>2,02$) 0,30, при $p<0,02$ ($t>2,42$) 0,35, при $p<0,01$ ($t>2,70$) 0,39, при $p<0,001$ ($t>3,55$) 0,50.



$R=0,747$; $R^2=0,559$; $\chi^2(66)=108$; $p=0,0008$; $\Lambda \text{ Prime}=0,231$

Рисунок 10.4 – Точковий графік канонічної кореляції між параметрами обміну сечової кислоти (лінія X) і параметрами імунітету та мікробіоти (лінія Y)

За результатами скринінгу створена кореляційна матриця (табл. 10.6). Для порівняння наводимо матрицю кореляцій з попереднього аналізу.

Перш за все, встановлено, що індивідуальні **зміни** урикемії корелюють обернено зі **змінами** рівня Т-гелперів у крові (рис. 10.5), а також ІgА та ІgG у слині, натомість позитивно зі змінами рівня моноцитів майже тією ж мірою, що і їх **статичні** рівні.

Таблиця 10.6 – Кореляційна матриця для змін параметрів метаболізму сечової кислоти та імунітету

Variables	N=44; 0,05 r ≥0,30			N=88; 0,05 r ≥0,21	
	Change in UA Serum	Change in UA Excretion	UA Serum raw	UA Serum standard	UA Excretion
Uric Acid Serum	1,00	-,05	1,00	,87	-,03
UAS standardized by sex&age			,87	1,00	-,09
Uric Acid Excretion	-,05	1,00	-,03	-,09	1,00
CD4 ⁺ Lymphocytes	-,49	,29	-,38	-,13	-,23
IgA Saliva	-,36	,11	-,34	-,10	-,27
IgG Saliva	-,25	,04	-,27	,11	,13
Tumor Necrosis Factor-α	-,31	,08	,03	,03	,03
IL-6	-,31	,08	,03	,03	,03
C-Reactive Protein	-,31	,08	,03	,03	,03
Monocytes	,34	-,07	,27	,02	,20
Circulating Immune Complexes	,33	,04	,13	,17	-,01
CD8 ⁺ Lymphocytes	,26	-,17	,14	,25	,02
Microbial Count vs Staph. aureus	-,06	-,28	,21	,20	-,09
IgG Serum	,06	,23	,00	,01	-,07

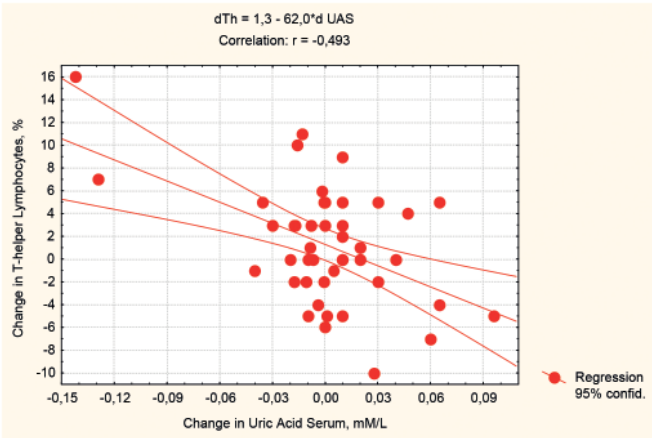


Рисунок 10.5 – Точковий графік кореляції між змінами урикемії (лінія X) та відносного вмісту в крові Т-гелперів (лінія Y)

Натомість виявлено зворотні зв'язки зі змінами запальних маркерів та позитивні зв'язки із змінами СІС та Т-кілерів, які відсутні щодо статичних параметрів. Однак не виявлено зв'язку між змінами урикемії та інтенсивністю фагоцитозу нейтрофілами крові золотистого стафілокока.

Зміни урикозурії корелюють із змінами лише трьох імунних параметрів, до того ж на межі значущості.

Зверніть увагу на протилежні знаки коефіцієнтів кореляції для Т-гелперів і Т-кілерів, з одного боку, та урикемії та урикозурії, з іншого. Це пов'язано із інверсним характером зв'язку між змінами вмісту в крові цих субпопуляцій Т-лімфоцитів (рис. 10.6).

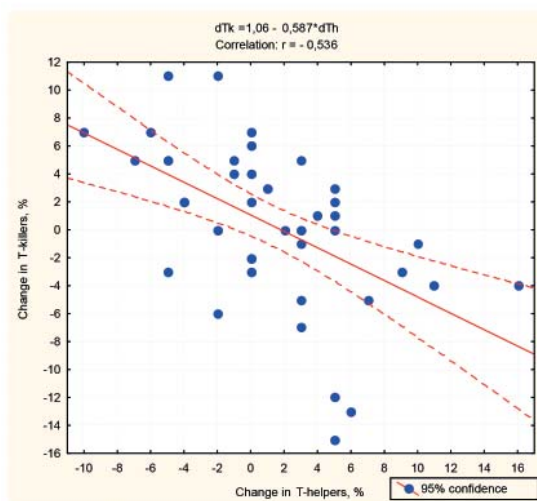


Рисунок 10.6 – Точковий графік кореляції між змінами Т-гелперів (лінія X) та Т-кілерів (лінія Y)

Попри очікування, значущих зв'язків щодо параметрів мікробіоти не знайдено.

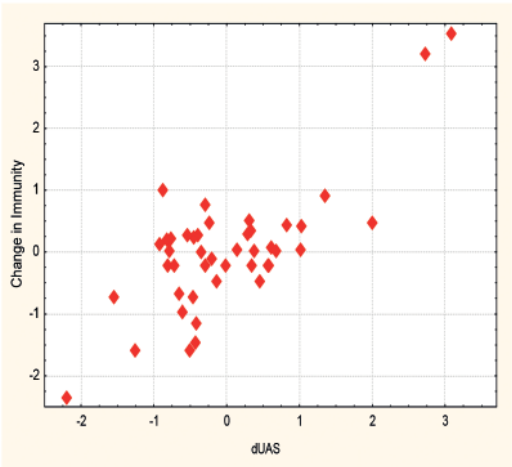
Шляхом покрокового виключення, в регресійну модель для зміни рівня урикемії були включені 4 параметри імунітету, тоді як інші 3 параметри зі значущими коефіцієнтами опинились поза моделлю. Зміни

цього сузір'я параметрів імунітету детермінуються зміною рівня урикемії на 50% (табл. 10.7 та рис. 10.7).

Таблиця 10.7 – Регресивна модель для змін параметрів імунітету і урикемії

$R=0,740$; $R^2=0,547$; Adjusted $R^2=0,500$; $F_{(4,4)}=11,8$; $p<10^{-5}$

		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	t ₍₃₉₎	p-level
Change in	R		Intercept	,0013	,0047	,27	,788
T-helpers	-0,49	-,420	,11	-,0033	,0009	-3,70	,001
TNF- α	-0,31	-,249	,11	-,0057	,0026	-2,17	,036
Monocytes	0,34	,386	,11	,0069	,0019	3,56	,001
CIC	0,33	,399	,11	,0008	,0002	3,66	,001



$R=0,740$; $R^2=0,547$; $\chi^2_{(4)}=32$; $p<10^{-5}$; Λ Prime=0,453

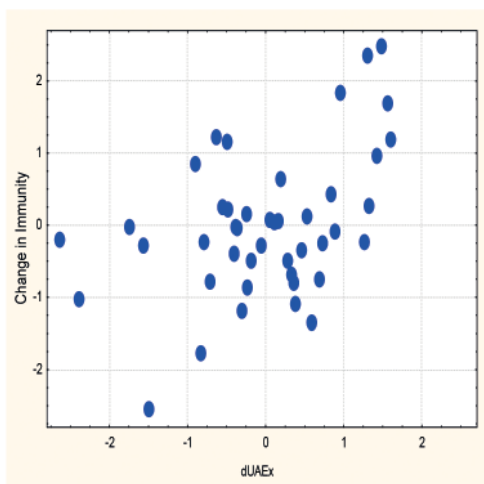
Рисунок 10.7 – Точковий графік канонічної кореляції між змінами урикемії (лінія X) та параметрів імунітету (лінія Y)

Натомість зміна урикозурії детермінує лише три параметри імунітету і сила детермінації становить лише 15,2%, але є статистично значущою (табл. 10.8 та рис. 10.8).

Таблиця 10.8 – Регресивна модель для змін параметрів імунітету і урикозурії

$R=0,459$; $R^2=0,211$; Adjusted $R^2=0,152$; $F_{(3,4)}=3,6$; $p=0,022$

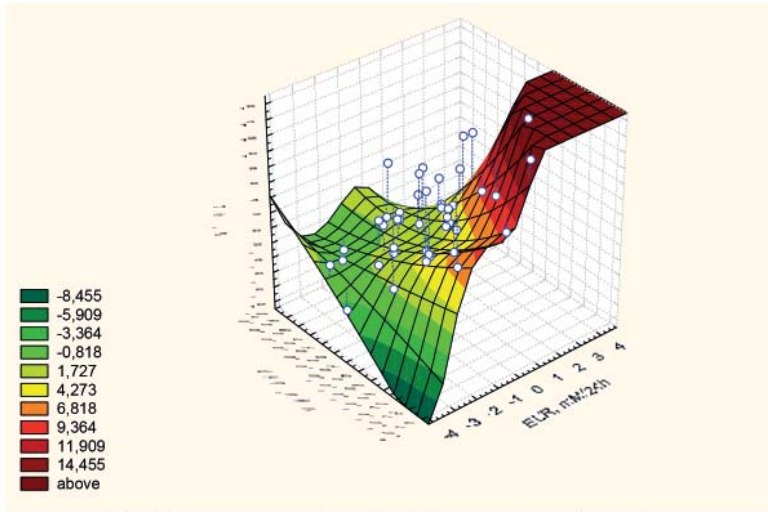
		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	t ₍₄₀₎	p- level
Change in	R		Intercpt	,017	,252	,07	,948
T-helpers	0,29	,284	,146	,095	,049	1,94	,059
IgG Serum	0,23	,177	,145	,070	,057	1,22	,230
MC St. aur.	-0,28	-,319	,142	-,060	,026	-2,25	,030



$R=0,459$; $R^2=0,211$; $\chi^2_{(3)}=9,6$; $p=0,022$; Λ Prime=0,789

Рисунок 10.8 – Точковий графік канонічної кореляції між змінами урикозурії (лінія X) та параметрів імунітету (лінія Y)

Цікаво, що зміни вмісту в крові Т-гелперів детермінуються змінами урикозурії позитивно, натомість змінами урикемії – негативно. Міра детермінації становить 34% (рис. 10.9).



$$dTh(\%) = 1,28 - 60,18 \cdot dUAS(mM/L) + 0,874 \cdot dUAE(mM/24h)$$

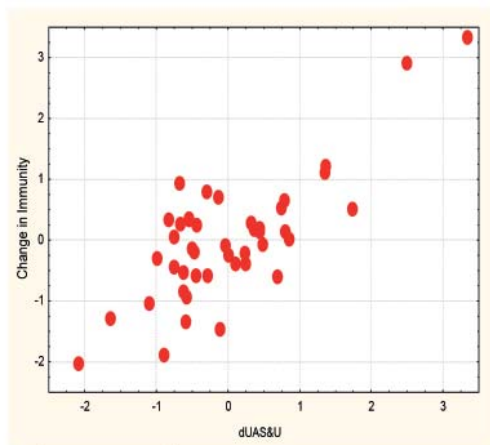
$R=0,582; R^2=0,338; \text{Adjusted } R^2=0,305; F_{(2,4)}=10,2; p=0,0003$

Рисунок 10.9 – Залежність змін рівня в крові Т-гелперів (Z-лінія) від змін урикурії (X-лінія) і урикемії (Y-лінія)

Урикозурія детермінує позитивно також рівень сироваткового IgG, натомість негативно – інтенсивність фагоцитозу золотистого стафілокока, а урикемія чинить downregulation TNF-alpha та upregulation–рівнів моноцитів і ЦІК. Сукупна міра урикозної імуномодуляції становить 60% (табл. 10.9 і рис. 10.10).

Таблиця 10.9 – Факторна структура канонічних коренів змін параметрів обміну сечової кислоти та імунітету

<i>Left set</i>	R
Uric Acid Serum	-,945
Uric Acid Excretion	,374
<i>Right set</i>	R
T-helpers	,716
TNF-α	,408
Monocytes	-,440
CIC	-,379
Microbial Count St. aur.	-,050
IgG Serum	,025



$$R=0,772; R^2=0,596; \chi^2_{(12)}=42; p<10^{-4}; \Delta \text{ Prime}=0,334$$

Рисунок 10.10 – Точковий графік канонічної кореляції між змінами параметрів обміну сечової кислоти (лінія X) та параметрів імунітету (лінія Y)

РЕЗЮМЕ

З'ясовано зв'язок між параметрами метаболізму сечової кислоти, з одного боку, та параметрами імунітету та мікробіоти, з іншого. Коефіцієнт урикозно-імунної детермінації становить 56%. Основними цілями супресорної активності сечової кислоти є рівні CD4+ лімфоцитів та поліморфно-ядерних нейтрофілів у крові, а також рівень IgG у слині, та, меншою мірою, активність фагоцитозу *E. coli* і *Staph. aureus*. Натомість сечова кислота посилює як інтенсивність, так і завершеність фагоцитозу нейтрофілами обох видів бактерій, підвищує рівень природних та Т-кілерів у крові, а також рівень СІС та IgM у сироватці крові. Шляхом аналізу зв'язків між змінами параметрів обміну сечової кислоти і імунітету під впливом бальнеотерапії з'ясовано, що сукупна міра урикозної імуномодуляції становить 60%.

Матеріали відображені у розділі монографії:

Гоженко А. І., Корда М. М., Смаглий В. С., Бадюк Н. С., Жуков В. А., Кліщ І. М., Корда І. В., **Бомбушкар І. С.**, Попович І. Л. Сечова кислота, метаболізм, нейро-ендокринно-імунний комплекс: монографія. Одеса: Фенікс; 2023, 229 с.

РОЗДІЛ 11

**ЗВ'ЯЗКИ МІЖ ПАРАМЕТРАМИ ОБМІНУ
СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ І НЕЙРО-ЕНДОКРИННИМИ
ФАКТОРАМИ АДАПТАЦІЇ У ЛЮДЕЙ**

Метою даного розділу є з'ясування зв'язків між урикемією і урикозурією – з одного боку, і головними атрибутами загальних адаптаційних реакцій – з іншого боку. В якості останніх нами вибрані рівні в плазмі класичних адаптогенних гормонів – кортизолу, альдостерону, трийодтироніну і тестостерону [12], а також кальцитоніну і паратирину та ВРС-маркерів симпатичного і вагального тонусу [186, 187, 188, 190, 192]. Разом з тим, в батарею тестів були включені вегетативний індекс Кердью і Ca/K-індекс плазми крові як гемодинамічний і електrolітний маркери симпато-вагального балансу.

На першому етапі з'ясуємо, яка констеляція нейро-ендокринних факторів адаптації є розпізнавальною. Програма дискримінантного аналізу включила у модель, на додачу до трьох параметрів обміну сечової кислоти, 4 індекси симпато-вагального балансу та трийодтиронін, кортизол, кальцитонін і тестостерон, причому рівень останнього не актуальний, а нормалізований за статтю і віком (табл. 11.1). Актуальний рівень тестостерону, драстично відмінний для статей, опинився поза моделлю, як і рівень кальцитоніну, нормалізований за статтю. Не увійшли у модель також альдостерон, паратирин і параметри ВРС (табл. 11.2).

Таблиця 11.1 – Підсумок аналізу дискримінантних функцій щодо параметрів обміну сечової кислоти та нейро-ендокринних факторів адаптації

Step 11, N of vars in model: 11; Grouping: 4 grps; Wilks' Λ : 0,0568; approx. $F_{(33)}=10,9$; $p<10^{-6}$

Variables currently in the model	Clusters of Uric Acid Exchange (Males/Females)				Parameters of Wilks' Statistics					
	S-E2+ IV (18/4)	S+E+ I (16/5)	S2-E+ II (14/1)	S+E-III (20/10)	Wilks Λ	Partial Λ	F-re- move (3,7)	p-le- vel	Tole- ran- cy	Norm Cv/ σ (30)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Uric Acid Excretion, mM/24 h	5,94	3,94	3,88	2,27	0,416	0,137	156	10 ⁻⁶	0,812	3,00 0,250

Продовження таблиці 11.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Serum Uric Acid, mM/L	0,316	0,371	0,249	0,322	0,067	0,842	4,62	0,005	0,232	0,365 0,116
Serum Uric Acid normalized, Z-score	-0,70	+0,09	-1,89	-0,53	0,061	0,935	1,72	0,170	0,211	0
Kerdö Vegetative Index, units	-24	-13	-27	-20	0,063	0,907	2,54	0,063	0,826	-20 23,6
(Ca/K) ^{0.5} Plasma as Symp/Vagal balance	0,71	0,71	0,69	0,73	0,063	0,907	2,52	0,064	0,776	0,71 0,104
AMo/MxDMn as Symp/Vagal balance	218	394	234	236	0,065	0,881	3,34	0,024	0,222	251 0,303
Baevskiy Stress Index, ln units	4,81	5,09	4,66	4,78	0,062	0,913	2,35	0,079	0,197	4,91 0,166
Triiodothyronine, nM/L	1,86	2,17	2,02	1,96	0,059	0,955	1,16	0,331	0,805	2,20 0,227
Cortisol, nM/L	531	475	432	563	0,060	0,940	1,57	0,205	0,816	405 0,524
Calcitonin, ng/L	6,45	7,21	8,76	7,50	0,064	0,888	3,11	0,031	0,732	12,03 0,493
Males, ng/L	6,65	7,76	8,64	8,80						13,95
Females, ng/L	5,55	5,48	10,39	4,90						5,50
Testosterone normalized by Sex&Age, Z	-0,12	+0,55	+1,03	+0,22	0,059	0,956	1,13	0,344	0,915	0
Males, Z-score	-0,31	+0,62	+1,09	+0,18						0
Females, Z-score	+0,70	+0,22	+0,12	+0,29						0

Таблиця 11.2 – Параметри нейро-ендокринних факторів адаптації, не включені в модель

Variables	Clusters of Uric Acid Exchange (n)				Parameters of Wilks' Statistics					Reference mean (88)	Cv
	S-E2+ IV (22)	S± E+ I (21)	S2- E+ II (15)	S± E- III (30)	Wilks Λ	Partial Λ	F to enter	p- level	Tolerance		
	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Baevski Stress Index	156	259	145	137	0,056	0,991	0,232	0,874	0,036	136	417
Baevski ARS Index	3,42	3,54	3,09	2,20	0,056	0,985	0,363	0,780	0,529	0 ÷ 3	
Mode HRV, msec	833	808	885	883	0,055	0,970	0,749	0,526	0,376	875	116
AMo HRV, %	43,0	49,7	42,4	43,4	0,056	0,979	0,515	0,673	0,127	39,2	298
MxDMn HRV, msec	226	196	229	213	0,055	0,976	0,602	0,616	0,097	162	293
TNN HRV, units	11,3	10,0	12,0	10,8	0,056	0,978	0,537	0,659	0,216	11,2	217
SDNN HRV, msec	55,4	43,7	51,7	45,9	0,056	0,993	0,173	0,914	0,165	56,2	516

Продовження таблиці 11.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
RMSSD HRV, msec	30,6	27,4	32,6	26,1	0,056	0,981	0,469	0,707	0,417	28,8	,486
pNN ₅₀ HRV, %	10,4	9,5	12,6	6,9	0,055	0,976	0,589	0,624	0,455	9,0	,820
ULF HRV, msec ²	71	103	99	98	0,055	0,972	0,706	0,552	0,778	122	,892
VLF HRV, msec ²	1259	1007	1319	1133	0,056	0,991	0,221	0,881	0,270	1250	,572
LF HRV, msec ²	1233	834	1192	594	0,055	0,977	0,584	0,627	0,422	625	,482
HF HRV, msec ²	426	549	526	395	0,056	0,991	0,232	0,874	0,452	350	,713
LF/HF	4,59	4,55	6,02	3,37	0,056	0,980	0,492	0,689	0,743	2,86	,709
LFnu, %	73,6	71,2	74,0	67,1	0,056	0,992	0,205	0,892	0,798	64,2	,201
(VLF+LF)/HF	9,4	11,6	15,4	13,7	0,057	0,995	0,121	0,948	0,730	6,82	,554
Entropy HRV	0,721	0,733	0,733	0,698	0,055	0,973	0,678	0,568	0,758	0,806	,114
Parathyroid Activity	1,86	1,88	1,75	1,74	0,056	0,981	0,472	0,703	0,924	1,82	,230
Aldosterone, pM/L	224	228	218	235	0,055	0,975	0,630	0,598	0,580	238	,187
Calcitonin normd, Z	-0,87	-0,69	-0,60	-0,57	0,056	0,993	0,179	0,910	0,135	0	
Males, Z-score	-1,07	-0,90	-0,78	-0,75						0	
Females, Z-score	+0,02	-0,01	+1,08	-0,22						0	
Testosterone, nM/L	12,0	14,5	17,6	9,9	0,056	0,989	0,266	0,849	0,233		
Testost Males, nM/L	14,0	17,2	18,7	13,5						14,8	,407
Test Females, nM/L	3,26	2,61	2,47	2,70						2,30	,600
Sex Ind (M=1, F=2)	1,18	1,24	1,07	1,33						1,23	
Age, years	44,6	49,0	51,5	53,1						49,7	,256

Дискримінантні змінні ранжовані за критерієм Λ (табл. 11.3).

Таблиця 11.3 – Підсумок покрокового аналізу параметрів обміну сечової кислоти та нейро-ендокринних факторів адаптації

Variables currently in the model	F to enter	p-level	Λ	F-value	p-level
Uric Acid Excretion, mM/24 h	154	10 ⁻⁶	0,154	154	10 ⁻⁶
Serum Uric Acid, Z	13,5	10 ⁻⁶	0,104	58,3	10 ⁻⁶
Calcitonin, ng/L	3,08	0,032	0,093	36,7	10 ⁻⁶
Kerdö Vegetative Index, units	2,55	0,061	0,085	27,5	10 ⁻⁶
Testosterone, Z	1,91	0,135	0,079	22,3	10 ⁻⁶
Triiodothyronine, nM/L	1,41	0,247	0,075	18,6	10 ⁻⁶
(Ca/K) ^{0.5} Plasma	1,46	0,232	0,071	16,1	10 ⁻⁶
AMo/MxDMn, units	1,22	0,306	0,068	14,2	10 ⁻⁶

Baevskiy Stress Index, ln units	1,76	0,163	0,064	12,9	10^{-6}
Serum Uric Acid, mM/L	1,32	0,273	0,060	11,8	10^{-6}
Cortisol, nM/L	1,57	0,205	0,057	10,92	10^{-6}

Слідуючи алгоритму, 11-мірний простір дискримінантних змінних трансформуємо у 3-мірний простір канонічних коренів. Коефіцієнт канонічної кореляції для першого кореня складає 0,935 (Wilks' $\Lambda=0,057$; $\chi^2_{(33)}=228$; $p<10^{-6}$), для другого 0,643 (Wilks' $\Lambda=0,449$; $\chi^2_{(20)}=64$; $p<10^{-5}$), для третього 0,484 (Wilks' $\Lambda=0,766$; $\chi^2_{(9)}=21$; $p=0,012$). Мажорний корінь містить 87,2% дискримінантних можливостей, другий – 8,9% і мінірний – 3,9%.

Розрахунок дискримінантних значень коренів для кожної людини за необробленими коефіцієнтами і константами (табл. 11.4) дозволяє візуалізувати кожного пацієнта в інформаційному просторі цих коренів.

Таблиця 11.4 – Стандартизовані і необроблені коефіцієнти та константи для параметрів обміну сечової кислоти та адаптації

Variables	Coefficients			Standardized			Raw		
	Root 1	Root 2	Root 3	Root 1	Root 2	Root 3	Root 1	Root 2	Root 3
Uric Acid Excretion, mM/24 h	-1,103	-0,038	-0,018	-1,831	-0,064	-0,029			
Serum Uric Acid, Z	-0,103	-1,064	-0,924	-0,110	-1,136	-0,987			
Calcitonin, ng/L	0,414	0,086	-0,053	0,092	0,019	-0,012			
Kerdö Vegetative Index, units	-0,143	-0,425	0,296	-0,0072	-0,0213	0,0149			
Testosterone normalized, Z	0,102	0,115	0,377	0,063	0,071	0,233			
Triiodothyronine, nM/L	-0,144	-0,243	0,237	-0,177	-0,300	0,293			
(Ca/K) ^{0.5} Plasma	-0,064	-0,332	-0,548	-1,151	-5,935	-9,784			
AMo/MxDMn, units	0,354	-0,249	1,313	0,0016	-0,0011	0,0058			
Baevskiy Stress Index, ln units	-0,401	0,168	-1,110	-0,530	0,222	-1,467			
Serum Uric Acid, mM/L	-0,047	0,147	1,128	-0,647	2,034	15,57			
Cortisol, nM/L	0,092	-0,134	-0,499	0,00030	-0,00044	-0,00165			
			Constants	9,510	2,534	7,581			

У таблиці 11.5 наведено коефіцієнти кореляції дискримінантних змінних з канонічними дискримінантними коренями, центроїди кластерів та нормовані значення дискримінантних змінних, а також змінні, які не входять до моделі, але варті уваги.

Характерними рисами членів кластера **S-E2+** є поєднання вираженої гіперурикозурії з мінімальним для вибірки рівнем в плазмі кальцитоніну, що візуалізується локалізацією кластера в крайній лівій зоні осі першого кореня (рис. 11.1).

Таблиця 11.5 – Кореляції змінних з канонічними коренями, середні значення коренів та Z-величини параметрів обміну сечової кислоти та адаптації

Variables	Correlations Variables-Roots			S-E2+ IV (22)	S±E+ I (21)	S2-E+ II 15)	S±E-III (30)
Root 1 (87,2%)	R 1	R 2	R 3	-3,87	-0,31	+0,38	+2,87
Uric Acid excretion	-0,890	0,202	0,104	+3,87	+1,26	+1,17	-0,97
Calcitonin	0,038	0,132	0,146	-0,87	-0,69	-0,60	-0,57
Root 2 (8,9%)	R 1	R 2	R 3	+0,04	-0,99	+1,60	-0,14
Uric Acid Serum	0,004	-0,817	-0,017	-0,70	+0,09	-1,89	-0,53
AMo/MxDMn HRV	0,004	-0,248	0,432	-0,07	+1,63	-0,47	-0,34
Kerdö Vegetative Index	0,021	-0,244	0,172	-0,18	+0,29	-0,29	0,00
Baevskiy Stress Index, ln (Ca/K) ^{0.5} Plasma	-0,013	-0,203	0,172	-0,05	+0,22	-0,35	-0,20
Cortisol	0,051	-0,154	-0,266	-0,01	+0,01	-0,23	+0,27
Aldosterone	0,015	-0,074	-0,269	+0,59	+0,33	+0,13	+0,75
AMo HRV	currently not in model			-0,32	-0,23	-0,44	-0,07
Testosterone	currently not in model			+0,35	+0,90	+0,27	+0,36
HF HRV	0,033	0,126	0,367	-0,12	+0,55	+1,03	+0,22
RMSSD HRV	currently not in model			+0,38	+0,38	+0,71	+0,22
pNN ₅₀ HRV	currently not in model			+0,23	-0,31	+0,38	-0,01
Mode HRV	currently not in model			+0,10	0,00	+0,60	-0,23
Root 3 (3,9%)	R 1	R 2	R 3	-0,33	-0,65	+0,05	+0,05
Triiodothyronine	0,014	-0,062	0,224	-0,46	+0,71	+0,56	-0,44
				-0,67	-0,06	-0,36	-0,49

Натомість полярна позиція кластера S±E- відображує поєднання у його членів помірної гіпоурикоземії з мінімально зниженим рівнем кальцитоніну. Інші два кластери посідають вздовж осі першого кореня проміжну позицію і перемішуються, однак розмежовуються вздовж осі другого кореня. Топ-позиція членів кластера S2-E+ відображує поєднання вираженої гіпоурикемії з помірним ваготонічним зсувом симпато-вагального балансу (причому за різними маркерами: ВРС, гемодинамічним і кальцієво-калієвим), нормальними, але мінімальними для вибірка кортизолемією, альдостеронемією і симпатичним тонусом та максимальними для вибірки тестостеронемією (нормалізованою за статтю і віком) і ВРС-маркерами вагального тонусу. Натомість нижча локалізація вздовж осі членів кластера S±E+ відображує поєднання нормального рівня урикемії з симпатотонічним зсувом симпато-вагального балансу, максимальними рівнями симпатичного тонусу і циркулюючих катехоламінів (за мінімальною модою) та вищими/нижчими рівнями інших параметрів, корелюючих з другим коренем негативно/позитивно відповідно.

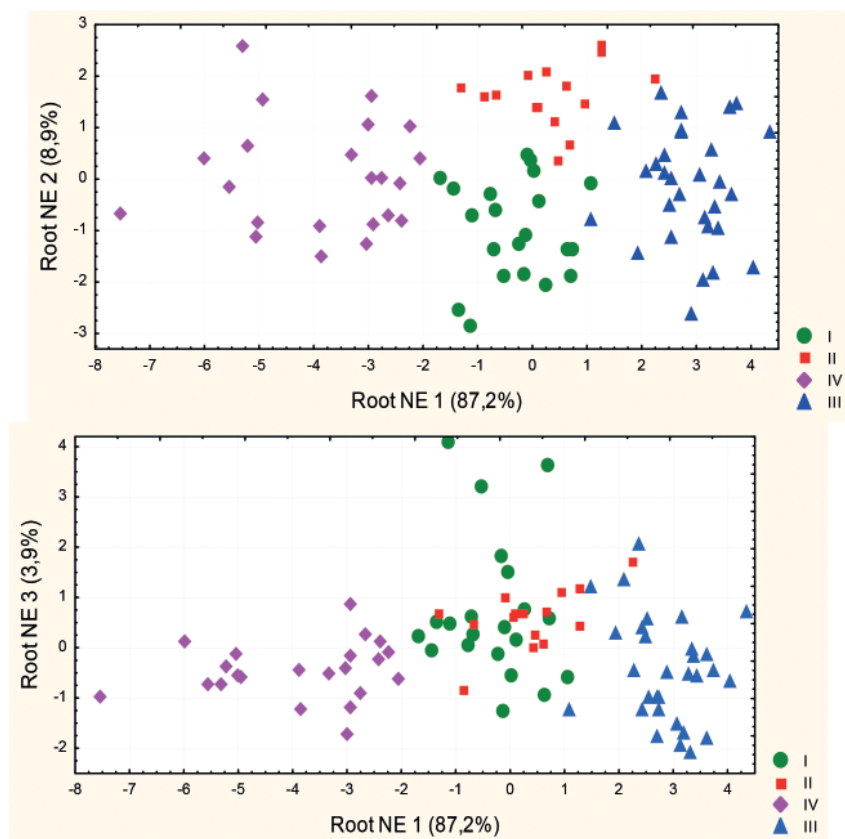


Рисунок 11.1 – Розсіювання індивідуальних величин першого і другого (зверху) та першого і третього (знизу) дискримінантних нейро-ендокринних коренів пацієнтів різних кластерів

Додаткове розмежування кластера $S \pm E+$ відбувається вздовж осі третього кореня, відображуючи нормальний рівень триодтироніну на тлі його зниження в інших кластерах.

В тримірному інформаційному просторі канонічних коренів всі чотири кластери розмежовуються за сукупністю дискримінантних змінних досить чітко (табл. 11.6).

Таблиця 11.6 – Квадрати віддалей Mahalanobis між кластерами,
F-критерій (df=11,7) і p-рівні

Clusters	S±E+ I	S2-E+ II	S-E2+ IV	S±E-III
S±E+ I (21)	0	7,2	15,1	12,1
S2-E+ II (15)	5,0 10 ⁻⁶	0	21,5	10,2
S-E2+ IV (22)	13,3 10 ⁻⁶	15,3 10 ⁻⁶	0	45,4
S±E- III (30)	12,0 10 ⁻⁶	8,2 10 ⁻⁶	46,1 10 ⁻⁶	0

За допомогою класифікаційних функцій (табл. 11.7) можлива ідентифікації приналежності тієї чи іншої людини до того чи іншого кластеру.

Таблиця 11.7 – Коефіцієнти та константи для класифікаційних функцій кластерів

Clusters	S±E+ I	S2-E+ II	S-E2+ IV	S±E- III
Variables	p=,239	p=,170	p=,250	p=,341
Uric Acid Excretion, mM/24 h	19,43	18,01	25,91	13,59
Serum Uric Acid, Z	1,756	-1,100	2,135	1,579
Calcitonin, ng/L	-0,193	-0,078	-0,487	0,130
Kerdö Index, units	0,018	-0,045	0,004	-0,040
Testosterone, Z	0,845	1,035	0,422	0,837
Triiodothyronine, nM/L	13,86	12,92	13,84	12,71
(Ca/K) ^{0.5} Plasma	289,2	274,5	298,6	291,7
AMo/MxDMn, units	-0,107	-0,110	-0,121	-0,110
Baevskiy Stress Ind, ln units	39,43	39,87	43,27	39,62
Serum Uric Acid, mM/L	19,92	22,31	6,075	1,698
Cortisol, nM/L	0,0173	0,0168	0,0179	0,0199
Constants	-244,2	-233,3	-291,1	-223,6

Тобто, ретроспективно можна розпізнати членів II і IV кластера безпомилково, а двох інших – з двома помилками, так що точність класифікації становить 95,5% (табл. 11.8).

Таблиця 11.8 – Матриця класифікації для кластерів

Рядки: спостережувані класифікації; стовпці: прогнозовані класифікації

	Percent	S±E+ I	S2-E+ II	S-E2+ IV	S±E- III
Clusters correct		p=,239	p=,170	p=,250	p=,341
I	90,5	19	1	0	1
II	100	0	15	0	0
IV	100	0	0	22	0
III	93,3	0	2	0	28
Total	95,5	19	18	22	29

Тепер розглянемо кореляційні зв'язки між параметрами метаболізму сечової кислоти і нейро-ендокринними факторами адаптації. Таблиця 11.9 засвідчує, що урикемія корелює негативно з ВРС-маркерами вагального тону (TNN, MxDMn, SDNN, TP, VLF, LF), натомість позитивно – з ВРС-маркерами симпатичного тону (AMo) і симпато-вагального балансу (AMo/MxDMn і $\ln \text{AMo}/2\text{MxDMn} \cdot \text{Mo}$). До останнього відноситься також Ca/K-індекс плазми. Отже, сечова кислота крові проявляється в якості симпатоміметичного фактора. Разом з тим, урикемія корелює позитивно з Ca-P-маркером паратироїдної активності і негативно – з рівнем в плазмі триодтироніну.

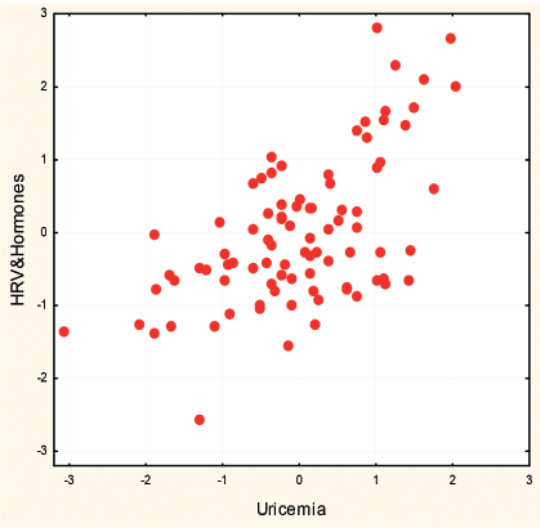
Таблиця 11.9 – Кореляційна матриця для параметрів метаболізму сечової кислоти та нейро-ендокринних факторів адаптації

Variables	Uricemia	Uricosuria
TNN HRV	-0,35	0,04
AMo	0,32	0,00
MxDMn	-0,37	0,09
AMo/MxDMn	0,25	-0,00
In Stress Index	0,34	0,01
SDNN	-0,31	0,14
Total Power	-0,30	0,16
VLF	-0,31	0,09
LF	-0,37	0,30
LF/TP	-0,12	0,38
Parathyroid Activity	-0,19	0,15
Triiodothyronine	-0,23	-0,08
Ca/K	0,19	-0,15

Після покрокового виключення в регресійній моделі залишились 9 параметрів, констеляція яких детермінується урикемією на 28% (табл. 11.10 і рис. 11.2).

Таблиця 11.10 – Регресивна модель для нейро-ендокринних факторів адаптації і урикемії

N=88	R=0,594; R^2=0,353; Adjusted R^2=0,278; F(9,8)=4,7; p<10^-4					
	Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	T(78)	p-value
Intercept			-0,18140	0,26150	-0,69	0,4899
Parathyroid Activity	0,190	0,094	0,05332	0,02643	2,02	0,0471
Triiodothyronine	-0,143	0,103	-0,01439	0,01038	-1,39	0,1694
Ca/K Plasma	0,137	0,094	0,19707	0,13499	1,46	0,1484
MxDMn	-0,330	0,263	-0,00037	0,00030	-1,26	0,2125
AMo/MxDMn	-0,440	0,196	-0,00015	0,00007	-2,24	0,0279
In Stress Index	0,726	0,349	0,07759	0,03727	2,08	0,0406
Total Power	1,652	0,406	0,00007	0,00002	4,07	0,0001
VLF	-0,401	0,225	-0,00004	0,00002	-1,78	0,0785
LF	-0,990	0,241	-0,00009	0,00002	-4,11	0,0001



R=0,594; R^2=0,353; $\chi^2_{(9)}=35$; p<10⁻⁴; Lambda Prime=0,647

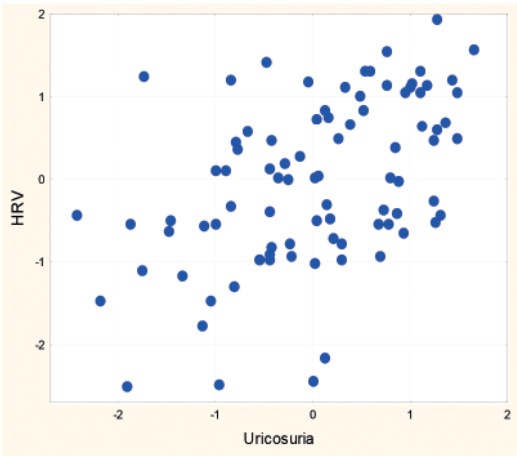
Рисунок 11.2 – Точковий графік канонічної кореляції між урикемією (лінія X) та нейро-ендокринними факторами адаптації (лінія Y)

Урикозурія значуще корелює лише з абсолютною і відносною спектральною потужністю LF смуги ВРС (маркером симпато-вагальної модуляції), а міра детермінації мізерна (табл. 11.10 і рис. 11.3).

Тому зрозуміло, чому міра сукупної урико-нейроендокринної детермінації лише на 3% перевищує таку з боку самої урикемії (табл. 11.11 і рис. 11.4).

Таблиця 11.10 – Регресивна модель для нейро-ендокринних факторів адаптації і урикозурії

N=88	R=0,420; R^2=0,177; Adjusted R^2=0,157; F(2,8)=9,1; p=0,0003					
	Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	T(85)	p-value
Intercpt			2,47240	0,37115	6,66	0,000000
LF, msec^2	0,193	0,105	0,00034	0,00018	1,83	0,070415
LF, %	0,312	0,105	0,03250	0,01096	2,96	0,003933

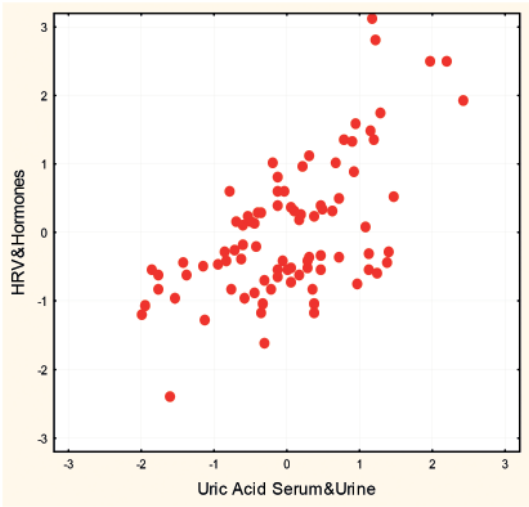


R=0,420; R^2=0,177; $\chi^2_{(2)}=16,5$; p=0,0002; Λ Prime=0,823

Рисунок 11.3 – Точковий графік канонічної кореляції між урикозурією (лінія X) та нейро-ендокринними факторами адаптації (лінія Y)

Таблиця 11.11 – Факторна структура канонічних коренів параметрів обміну сечової кислоти та нейро-ендокринних факторів адаптації

Root Variable	Left set	Root Variable	Right set
	R		R
Uricemia	-0,979	PTA	-0,246
Uricosuria	0,237	T3	0,334
		Ca/K Plasma	-0,348
		MxDMn	0,607
		IVB	-0,386
		In Stress Ind	-0,537
		TP	0,523
		VLf	0,518
		LF, msec^2	0,678
		LF, %	0,313



R=0,618; R²=0,383; $\chi^2_{(20)}=69$; p<10⁻⁶; Lambda Prime=0,423

Рисунок 11.4 – Точковий графік канонічної кореляції між параметрами обміну сечової кислоти (лінія X) та нейро-ендокринними факторами адаптації (лінія Y)

Тепер розглянемо зв’язки між спричиненими курсом адаптогенної терапії змінами параметрів обміну сечової кислоти, з одного боку, і нейро-ендокринних факторів адаптації – з іншої.

Як видно на кореляційній матриці (табл. 11.12), зміни урикозурії корелюють інверсно зі змінами вегетативного індексу Кердью і актуального рівня в плазмі тестостерону та прямо – з індексом активності регуляторних систем Баєвського і LF/HF індексом симпато-вагального балансу, а також часовими і спектральними ВРС-маркерами вагального тону. Позитивна кореляція зі змінами моди ВРС відображує, за суттю, негативну кореляцію зі змінами рівня циркулюючих катехоламінів.

Таблиця 11.12 – Матриця кореляцій між змінами параметрів обміну сечової кислоти і нейро-ендокринної регуляції

Variable	Uricemia	Uricosuria
Kerdoe Vegetalive Index	-0,19	-0,50
Ca/Kp Plasma	0,26	-0,15
Parathyroid Activity	0,24	0,06
Triiodothyronine	-0,08	0,17
Cortisol	-0,22	-0,17
Calcitonin	-0,23	0,10
Testosterone actual	0,06	-0,20
Testosterone normalized	0,20	0,01
Baevski ARS Index	-0,16	0,32
TNN HRV	-0,00	0,12
Mode HRV	-0,02	0,34
AMo HRV	0,12	0,02
AMo/MxDMn HRV	0,14	0,04
SDNN HRV	-0,02	0,25
RMSSD HRV	-0,02	0,26
PNN50 HRV	0,11	0,29
Total Power HRV	-0,04	0,24
VLF Power	-0,04	0,18
LF Power	-0,02	0,38
HF Power	-0,03	0,13
LF/HF	-0,02	0,27
ULF/TP	0,09	-0,16
VLF/TP	-0,07	-0,12
LF/TP	0,10	0,23
LF nu	0,15	0,16

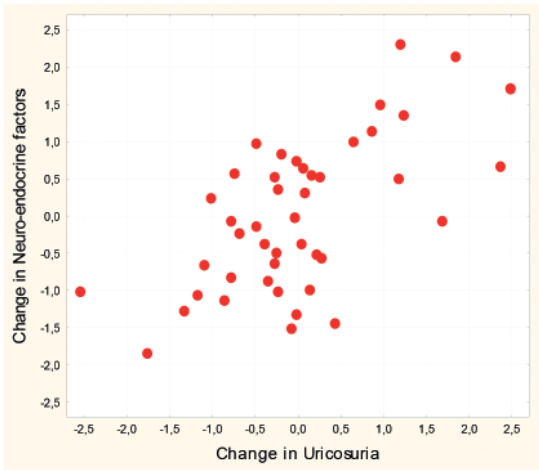
Зміни урикемії корелюють інверсно зі змінами кортизолемії і кальцитонінемії та прямо – зі змінами рівня в плазмі тестостерону,

нормалізованого за статтю і віком, а також паратироїдної активності і двох маркерів симпато-вагального балансу – Ca/K плазми і АМо/МхDMn ВРС.

Регресивна модель демонструє, що зміни урикозурії детермінують зміни нейро-ендокринних факторів адаптації на 33% (табл. 11.13 і рис. 11.5).

Таблиця 11.13 – Регресивна модель для змін нейро-ендокринних факторів адаптації і урикозурії

N=44	R=0,636; R^2=0,404; Adjusted R^2=0,326; F(5,5)=5,2; p=0,001					
	Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	T(85)	p-value
Intercpt			0,3266	0,2245	1,45	0,154
Kerdoe Ind	-0,429	0,133	-0,0436	0,0135	-3,23	0,003
BARS Ind	0,200	0,133	0,1385	0,0925	1,50	0,143
RMSSD	0,432	0,259	0,0482	0,0289	1,67	0,103
HF	-0,280	0,257	-0,0008	0,0008	-1,09	0,283
LF/HF	0,181	0,141	0,0546	0,0424	1,29	0,206



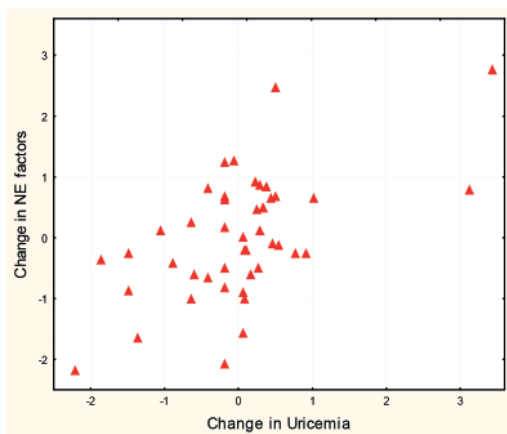
R=0,636; R²=0,404; $\chi^2_{(5)}=20,5$; p=0,001; Lambda Prime=0,596

Рисунок 11.5 – Точковий графік канонічної кореляції між змінами урикозурії (лінія X) та нейро-ендокринних параметрів (лінія Y)

Натомість міра детермінуючого впливу урикемії слабша– 21% (табл. 11.13 і рис. 11.5).

Таблиця 11.14 – Регресивна модель для змін нейро-ендокринних факторів адаптації і урикемії

N=44	R=0,636; R ² =0,321; Adjusted R ² =0,211; F(6,4)=2,9; p=0,020					
	Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	T(37)	p-value
Intercpt			0,0194	0,0084	2,30	0,027
Ca/Kp	0,237	0,148	0,1409	0,0877	1,61	0,117
Parathyroid Activity	0,258	0,141	0,0141	0,0077	1,83	0,075
Cortisol	-0,342	0,142	-0,0128	0,0053	-2,41	0,021
Calcitonin	-0,254	0,145	-0,0017	0,0010	-1,75	0,089
Testosterone Z	0,199	0,137	0,0084	0,0058	1,45	0,155
AMo/MxDMn	0,175	0,141	0,0000	0,0000	1,24	0,222



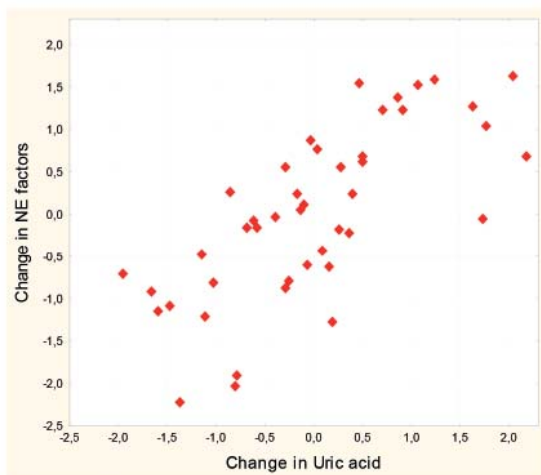
R=0,567; R²=0,321; $\chi^2_{(6)}=15,1$; p=0,0195; Lambda Prime=0,679

Рисунок 11.6 – Точковий графік канонічної кореляції між змінами урикемії (лінія X) та нейро-ендокринних параметрів (лінія Y)

При оцінці сукупного впливу змін обох параметрів обміну сечової кислоти на зміни метаболізму виявлено, що урикозний канонічний корінь отримує дещо більше факторне навантаження від змін урикозурії, ніж від урикемії. Метаболічний канонічний корінь отримує максимально інверсне навантаження від змін вегетативного індекса Кердью, значно менше – від кортизолу і мізерне – від кальцитоніну. Приблизно однакові односкеровані навантаження дають зміни індексів симпато-вагального балансу, маркерів вагального тонуусу і паратиринової активності, менше – зміни нормалізованої тестостеронемії. В цілому динаміка даної нейро-ендокринної констеляції детермінується динамікою рівня в організмі сечової кислоти на 53% (табл. 11.15 і рис. 11.7).

Таблиця 11.15 – Факторна структура канонічних коренів змін параметрів обміну сечової кислоти та нейро-ендокринних факторів адаптації

Root Variable	Left set	Root Variable	Right set
	R		R
Uricemia	-0,514	Ca/Kp	-0,018
Uricosuria	-0,851	Parathyroid Activity	-0,244
		Cortisol	0,358
		Calcitonin	0,052
		Testosterone Z	-0,160
		AMo/MxDMn	-0,141
		Kerdoe Vegetalive Index	0,731
		Baevski ARS Index	-0,264
		RMSSD	-0,293
		HF	-0,137
		LF/HF	-0,299



$R=0,729$; $R^2=0,530$; $\chi^2_{(22)}=43$; $p=0,004$; $\text{Lambda Prime}=0,301$

Рисунок 11.7 – Точковий графік канонічної кореляції між змінами урикозурії і урикемії (лінія X) та нейро-ендокринних параметрів (лінія Y)

РЕЗЮМЕ

З'ясовано, що з-поміж нейро-ендокринних факторів адаптації характерними для чотирьох варіантів обміну сечової кислоти є індекси симпато-вагального балансу (Кердью, Баєвського і Ca/K плазми), актуальні рівні в плазмі трийодтироніну, кортизолу і кальцитоніну, а також рівень тестостерону, нормалізований за статтю і віком. Точність класифікації становить 95,5%. Урикемія корелює негативно з маркерами вагального тонуусу і рівнем в плазмі трийодтироніну та позитивно – з маркерами симпатичного тонуусу, симпато-вагального балансу і паратироїдної активності, а урикозурія корелює позитивно з маркером симпато-вагальної модуляції. Міра урико-нейроендокринної детермінації становить 38%. Зміни параметрів обміну сечової кислоти, спричинені курсом адаптогенної бальнеотерапії, супроводжуються інверсними змінами вегетативного індексу Кердью, кортизолемії і кальцитонінемії та односкерованими змінами ВРС-індексів симпато-вагального балансу, вагального тонуусу, тестостерону і па-

ратиринової активності, детермінуючи динаміку нейро-ендокринної констеяції на 53%.

Матеріали розділу відображені у статті:

Бомбушкар ІС, Гоженко АІ, Бадюк НС, Смаглій ВС, Корда ММ, Попович ІІ, Блавацька ОМ. Зв'язки між параметрами обміну сечової кислоти і нейро-ендокринними факторами адаптації. Вісник морської медицини. 2022; 2(95): 59-74.

РОЗДІЛ 12

ЗВ'ЯЗКИ МІЖ ПАРАМЕТРАМИ ОБМІНУ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ І АЗОТИСТИХ МЕТАБОЛІТІВ ТА ЕЛЕКТРОЛІТІВ У ЛЮДЕЙ

Очевидно, що сечова кислота пов'язана з метаболізмом інших біохімічних інгредієнтів. І дійсно, характерними рисами урикозних образів-кластерів виявилися електроліти – магній, калій і фосфати плазми, **неелектроліти** – глюкоза, сечовина і креатинін плазми та креатинін сечі, а також **інтегральні** маркери метаболізму– індекс маси тіла і електрокінетичний індекс та стать як метаболотропний фактор (табл. 12.1 і 12.2).

Таблиця 12.1 – Підсумок аналізу дискримінантних функцій для параметрів обміну сечової кислоти та метаболізму

Step 12, N of vars in model: 12; Grouping: 4 grps; Wilks' Λ : 0,0570; approx. $F_{(36)}=9,8$; $p<10^{-6}$

Variables currently in the model	Clusters of Uric Acid Exchange (Males/Females)				Parameters of Wilks' Statistics					
	S-E2+ IV (18/4)	S±E+ I (16/5)	S2-E+ II (14/1)	S±E-III (20/10)	Wilks Λ	Partial Λ	F-re-move (3,7)	p-level	Tolerance	Norm Cv (30)
Uricosuria, mM/24 h	5,94	3,94	3,88	2,27	0,289	0,197	98,9	10^{-6}	0,865	3,00 0,250
Uricemia, mM/L	0,316	0,371	0,249	0,322	0,079	0,723	9,31	10^{-4}	0,679	0,365 0,116
Sex Index (M=1; F=2)	1,18	1,24	1,07	1,33	0,065	0,872	3,57	0,018	0,610	1,23 0,344
Magnesium Plasma, mM/L	0,826	0,856	0,831	0,822	0,067	0,849	4,32	0,007	0,812	0,90 0,056
Electrokinetic Index, %	48,3	43,6	42,7	40,4	0,063	0,906	2,52	0,064	0,684	40,9 0,250
Body Mass Index, kg/m ²	27,5	28,1	25,9	26,9	0,061	0,929	1,873	0,142	0,651	24,2 0,133
Glucose Plasma, mM/L	4,57	4,11	4,94	4,69	0,061	0,930	1,84	0,147	0,843	4,70 0,160
Phosphates Plasma, mM/L	0,96	0,97	1,09	1,06	0,061	0,937	1,64	0,188	0,884	1,20 0,167
Potassium Plasma, mM/L	4,40	4,40	4,50	4,19	0,063	0,906	2,53	0,064	0,762	4,55 0,104
Urea Plasma, mM/L	6,13	6,22	6,09	5,70	0,061	0,936	1,663	0,182	0,572	5,0 0,330
Creatininuria, mM/24 h	9,43	9,27	7,21	6,71	0,061	0,928	1,874	0,141	0,682	11,0 0,330
Creatinine Plasma, μ M/L	85,6	87,4	88,1	84,0	0,061	0,940	1,56	0,207	0,396	77,5 0,172

Таблиця 12.2 – Підсумок покрокового аналізу параметрів обміну сечової кислоти та метаболізму

Variables currently in the model	F to enter	p-level	Δ	F-value	p-level
Uricosuria, mM/24 h	154	10^{-6}	0,154	154	10^{-6}
Uricemia, mM/L	8,47	10^{-4}	0,118	52,9	10^{-6}
Sex Index (M=1; F=2)	3,93	0,011	0,103	34,3	10^{-6}
Magnesium Plasma, mM/L	3,41	0,021	0,091	26,3	10^{-6}
Electrokinetic Index, %	1,62	0,191	0,086	21,1	10^{-6}
Body Mass Index, kg/m ²	1,51	0,219	0,082	17,7	10^{-6}
Glucose Plasma, mM/L	1,76	0,161	0,076	15,5	10^{-6}
Phosphates Plasma, mM/L	1,41	0,246	0,072	13,7	10^{-6}
Potassium Plasma, mM/L	1,56	0,205	0,068	12,4	10^{-6}
Urea Plasma, mM/L	1,27	0,291	0,065	11,3	10^{-6}
Creatininuria, mM/24 h	1,72	0,169	0,061	10,5	10^{-6}
Creatinine Plasma, μ M/L	1,56	0,207	0,057	9,84	10^{-6}

Натомість екскреція з сечею сечовини і всіх зареєстрованих електrolітів, літогенність сечі, а також вік не були включені програмою у дискримінантну модель (табл. 12.3).

Таблиця 12.3 – Параметри метаболізму, не включені в модель

Variables	Clusters of Uric Acid Exchange (n)				Parameters of Wilks' Statistics					Reference mean (30)	Cv
	S-E2+ IV (22)	S± E+ I (21)	S2- E+ II (15)	S± E- III (30)	Wilks Λ	Partial Λ	F to enter	p-level	Tolerance		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Urea Excretion, mM/24 h	796	566	548	407	0,055	0,967	0,81	0,491	0,520	458	0,186
Diurese, L/24 h	2,59	2,00	2,05	1,51	0,055	0,966	0,85	0,469	0,515	1,40	0,274
Calcium Excretion, mM/24 h	6,37	5,23	5,13	3,96	0,055	0,963	0,92	0,438	0,748	4,38	0,214
Magnesium Excretion, mM/24 h	5,74	5,13	4,31	3,68	0,056	0,977	0,56	0,641	0,718	4,10	0,266
Phosphates Excretion, mM/24 h	30,5	25,7	23,3	18,1	0,056	0,980	0,50	0,683	0,707	25,2	0,294
Chloride Excretion mM/24 h	277	214	208	156	0,056	0,988	0,30	0,834	0,766	167,5	0,172
Sodium Excretion, mM/24 h	262	211	218	179	0,056	0,978	0,55	0,652	0,738	154	0,211

Продовження таблиці 12.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Potassium Excretion, mM/24 h	87	71	65	66	0,055	0,971	0,70	0,552	0,484	65	0,269
$(\text{UA} \cdot \text{Ca})/(\text{Cr} \cdot \text{Mg})^{0.2}$	0,93	0,83	0,91	0,78	0,055	0,973	0,66	0,581	0,368	0,73	0,300
⁵ Lithogenicity Urine											
Age, Years	44,6	48,9	57,5	53,1	0,056	0,980	0,49	0,687	0,046	49,7	0,256
Calcium Plasma, mM/L	2,20	2,21	2,16	2,21	0,056	0,988	0,28	0,837	0,699	2,30	0,065
Chloride Plasma, mM/L	100,0	103,0	99,5	104,5	0,055	0,964	0,90	0,445	0,776	101,5	0,032
Sodium Plasma, mM/L	140,7	144,4	140,0	146,3	0,055	0,964	0,90	0,445	0,776	145	0,034

Слідуючи алгоритму, 12-мірний простір дискримінантних змінних трансформуємо у 3-мірний простір канонічних коренів. Коефіцієнт канонічної кореляції для першого кореня складає 0,928 (Wilks' $\Lambda=0,057$; $\chi^2_{(36)}=226$; $p<10^{-6}$), для другого 0,679 (Wilks' $\Lambda=0,412$; $\chi^2_{(22)}=70$; $p=10^{-6}$), для третього 0,487 (Wilks' $\Lambda=0,763$; $\chi^2_{(10)}=21$; $p=0,019$). Мажорний корінь містить 84,2% дискримінантних можливостей, другий – 11,6%, а мініорний – всього 4,2%.

Розрахунок значень дискримінантних коренів для кожної людини за необробленими коефіцієнтами і константами (табл. 12.4) дозволяє візуалізувати кожного пацієнта в інформаційному просторі цих коренів.

У таблиці 12.5 наведено коефіцієнти кореляції дискримінантних змінних з канонічними дискримінантними коренями, центроїди кластерів та нормовані значення дискримінантних змінних, а також змінні, які не входять до моделі, але все ж варті уваги.

Як бачимо на рис. 12.1, найчіткіше відособлюються від інших члени кластера $S \pm E$, характерними рисами образу якого є поєднання гіпоурикозурії з гіпокаліємією і гіпокреатинінурією, при цьому рівень креатиніну в плазмі підвищений в мінімальний для вибірки мірі, а рівень сечовини верхньопограничний і теж мінімальний.

Ще однією характерною рисою є нормальний, але мінімальний для вибірки електрокінетичний індекс.

Таблиця 12.4 – Стандартизовані і необроблені коефіцієнти та константи для параметрів обміну сечової кислоти та метаболізму

Coefficients	Standardized			Raw		
	Root 1	Root 2	Root 3	Root 1	Root 2	Root 3
Variables						
Uricosuria, mM/24 h	-1,030	0,104	0,197	-1,710	0,172	0,327
Uricemia, mM/L	-0,094	-0,897	0,350	-1,304	-12,39	4,833
Sex Index (M=1; F=2)	-0,035	-0,535	0,569	-0,084	-1,281	1,360
Magnesium Plasma, mM/L	-0,089	-0,124	-0,852	-2,376	-3,326	-22,81
Electrokinetic Index, %	-0,314	-0,333	-0,075	-0,0267	-0,0282	-0,0064
Body Mass Index, kg/m ²	-0,070	-0,468	0,139	-0,020	-0,133	0,039
Glucose Plasma, mM/L	0,167	0,273	0,328	0,181	0,297	0,357
Phosphates Plasma, mM/L	-0,052	0,372	-0,150	-0,261	1,887	-0,760
Potassium Plasma, mM/L	0,035	0,353	-0,525	0,064	0,643	-0,958
Urea Plasma, mM/L	0,158	-0,421	-0,191	0,138	-0,367	-0,166
Creatininuria, mM/24 h	-0,016	-0,154	-0,629	-0,0045	-0,043	-0,177
Creatinine Plasma, μM/L	-0,069	0,397	-0,564	-0,005	0,030	-0,042
Constants				9,602	6,431	23,08

Варто відзначити низку параметрів, які опинились поза моделлю, мабуть, через дублювання і надлишковість розпізнавальної інформації. Зокрема, це гіпофосфатурія, нижньопограничні рівні екскреції сечовини, кальцію, магнію і хлориду, нормальні, але мінімальні для вибірки рівні натрійурії, калійурії і діурезу, а також літогенності сечі. Натомість члени цього кластера виявились в середньому найстаршими у вибірці.

На іншому полюсі осі першого радикалу розміщені члени кластера **S-E2+**, у котрих гіперурикозурія супроводжується вищими рівнями вже згаданих параметрів, а також максимально підвищеними електрокінетичним індексом, діурезом, екскрецією сечовини, хлориду, кальцію, магнію, натрію і калію та літогенності сечі. До того ж, члени цього кластера виявились в середньому наймолодшими у вибірці.

Члени інших двох кластерів посідають вздовж осі першого кореня проміжну позицію і взаємно перемішуються.

Таблиця 12.5 – Кореляції змінних з канонічними коренями, середні значення коренів та Z-величини параметрів обміну сечової кислоти та метаболітів

Variables	Correlations Variables-Roots			S-E2+ IV (22)	S±E+ I (21)	S2-E+ II (15)	S±E-III (30)
Root 1 (84,2%)	R 1	R 2	R 3	-3,60	-0,36	+0,19	+2,80
Uricosuria	-0,939	0,140	0,037	+3,87	+1,26	+1,17	-0,97
Creatininuria	-0,126	-0,175	-0,131	-0,47	-0,52	-1,15	-1,30
Electrokinetic Index	-0,118	-0,031	0,056	+0,73	+0,26	+0,17	-0,05
Urea Plasma	-0,061	-0,017	-0,211	+0,69	+0,74	+0,66	+0,42
Potassium Plasma	-0,059	0,084	-0,253	-0,32	-0,31	-0,10	-1,55
Creatinine Plasma	-0,019	0,029	-0,195	+1,18	+1,33	+1,38	+1,09
Phosphates Excretion	currently not in model			+0,71	+0,06	-0,26	-0,96
Urea Excretion	currently not in model			+3,96	+1,27	+1,06	-0,60
Calcium Excretion	currently not in model			+2,13	+0,91	+0,81	-0,44
Magnesium Excretion	currently not in model			+1,56	+0,99	+0,20	-0,40
Chloride Excretion	currently not in model			+3,82	+1,61	+1,42	-0,38
Sodium Excretion	currently not in model			+3,31	+1,75	+1,97	+0,76
Potassium Excretion	currently not in model			+1,25	+0,36	+0,01	+0,06
Lithogenicity Urine	currently not in model			+0,89	+0,44	+0,79	+0,23
Diuresis	currently not in model			+3,11	+1,56	+1,70	+0,28
Age	currently not in model			-0,40	-0,06	+0,14	+0,27
Root 2 (11,6%)	R 1	R 2	R 3	+0,05	-1,13	+1,73	-0,11
Uricemia	-0,012	-0,587	-0,049	-0,70	+0,09	-1,89	-0,53
Body Mass Index	-0,033	-0,213	-0,021	+1,02	+1,21	+0,52	+0,83
Magnesium Plasma	-0,029	-0,206	-0,553	-1,47	-0,87	-1,36	-1,35
Sex Index	0,055	-0,161	0,196	-0,11	+0,02	-0,39	+0,24
Sodium Plasma	currently not in model			-0,86	-0,11	-1,01	+0,27
Calcium Plasma	currently not in model			-0,69	-0,60	-0,94	-0,61
Chloride Plasma	currently not in model			-0,45	+0,46	-0,63	+0,92
Glucose Plasma	0,030	0,303	0,206	-0,17	-0,78	+0,32	-0,01
Phosphates Plasma	0,088	0,213	-0,004	-1,21	-1,17	-0,53	-0,69
Root 3 (4,2%)	R 1	R 2	R 3	+0,49	-0,69	-0,60	+0,42

Натомість вони досить чітко розмежовуються вздовж осі другого кореня. Топ-позиція пацієнтів кластера **S2-E+** відображує поєднання гіпоурикемії з гіпомагнійемією і максимально для вибірки зниженими рівнями в плазмі натрію, кальцію і хлориду та нормальним індексом маси тіла, натомість максимальними для вибірки нормальною глікемією і нижньопограничною фосфатемією. При цьому серед 15 членів кластера є лише одна жінка. У локалізованих нижче членів кластера **S±E+** перелічені параметри суттєво вищі/нижчі, а серед 16 осіб жінок 5.

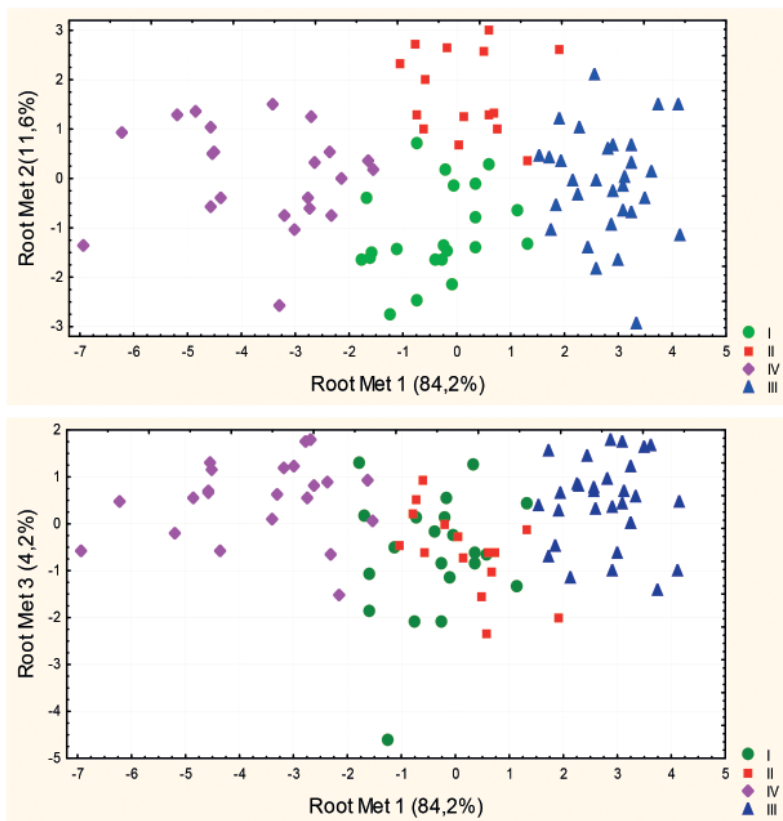


Рисунок 12.1 – Розсіювання індивідуальних величин першого і другого (зверху) та першого і третього (знизу) дискримінантних метаболічних коренів пацієнтів різних кластерів

Третій дискримінантний корінь не несе додаткової інформації. Так що всі чотири кластери досить чітко розмежовуються за сукупністю дискримінантних змінних у інформаційному просторі навіть двох коренів (табл. 12.6).

За допомогою класифікаційних функцій (табл. 12.7) з'ясуємо можливість ідентифікації приналежності тієї чи іншої людини до того чи іншого кластеру.

Таблиця 12.6 – Квадрати віддалей Mahalanobis між кластерами,
F-критерій (df=12,7) і p-рівні

Clusters	S±E+ I	S2-E+ II	S-E2+ IV	S±E-III
S±E+ I (21)	0	8,4	13,3	12,2
S2-E+ II (15)	5,3 10 ⁻⁵	0	18,3	11,2
S-E2+ IV (22)	10,3 10 ⁻⁶	11,8 10 ⁻⁶	0	40,9
S±E- III (30)	10,9 10 ⁻⁶	8,1 10 ⁻⁶	37,6 10 ⁻⁶	0

Таблиця 12.7 – Коефіцієнти та константи для класифікаційних
 функцій кластерів

Clusters	S±E+ I	S2-E+ II	S-E2+ IV	S±E- III
Variables	p=,239	p=,170	p=,250	p=,341
Uricosuria, mM/24 h	9,453	9,042	15,58	4,600
Uricemia, mM/L	47,74	12,13	43,09	36,42
Sex Index (M=1; F=2)	-4,855	-8,430	-4,484	-4,908
Magnesium Plasma, mM/L	808,0	795,1	784,8	771,7
Electrokinetic Index, %	1,438	1,342	1,484	1,318
Body Mass Index, kg/m²	2,996	2,610	2,950	2,843
Glucose Plasma, mM/L	0,426	1,405	0,610	1,697
Phosphates Plasma, mM/L	62,97	68,15	65,15	63,22
Potassium Plasma, mM/L	19,24	21,03	18,66	19,04
Urea Plasma, mM/L	5,491	4,503	4,415	5,368
Creatininuria, mM/24 h	2,460	2,317	2,214	2,204
Creatinine Plasma, μM/L	0,892	0,970	0,894	0,859
Constants	-586,8	-562,2	-588,6	-527,0

Як бачимо, ретроспективно можна розпізнати членів найчисельнішого III кластера безпомилково, а інших – з 1-2 помилками, так що точність класифікації становить 94,3% (табл. 12.8).

Таблиця 12.8 – Матриця класифікації для кластерів

Рядки: спостережувані класифікації; стовпці: прогнозовані класифікації

	Percent correct	S±E+ I	S2-E+ II	S-E2+ IV	S±E- III
Clusters		p=,239	p=,170	p=,250	p=,341
I	90,5	19	1	0	1
II	93,3	0	14	0	1
IV	90,9	2	0	20	0
III	100	0	0	0	30
Total	94,3	21	15	20	32

Тепер розглянемо кореляційні зв'язки між параметрами обміну сечової кислоти, з одного боку, і електролітів, неелектролітів та маркерів метаболізму – з іншого боку (табл. 12.9).

Таблиця 12.9 – Матриця кореляцій між параметрами обміну сечової кислоти та метаболітів

Variable	URP	URPD	EUR
Sex Index	-0,29	0,20	=-,15
Age	0,02	-0,03	-0,19
Elec-kinet Index	-0,09	-0,02	0,22
Body Mass Index	0,13	0,09	0,10
Creatinine P	0,23	0,02	0,07
Diurese	0,12	0,01	0,65
Creatinine Exc	-0,04	0,10	0,30
Ca Excretion	0,12	0,03	0,38
Phosphaturia	0,18	0,10	0,37
Mg Excretion	0,16	0,14	0,44
K Excretion	0,14	0,08	0,27
Chloriduria	-0,06	-0,07	0,51
ENA	0,04	-0,00	0,36
LIT4	-0,04	-0,23	0,42
CaP	0,28	0,22	-0,03
PiP	-0,04	-0,06	-0,23
MgP	0,11	0,23	0,04
KP	-0,04	0,08	0,16
CIP	0,32	0,38	-0,28
NaP	0,32	0,38	-0,28
Urea Excretic	0,12	0,02	0,71
Urea Plasma	0,02	-0,10	0,22
Glucose	-0,35	-0,28	-0,01

Виявлено, що урикозурія має численніші і тісніші кореляційні зв'язки з параметрами метаболізму, ніж урикемія. Передовсім, це стосується екскреції сечовини (рис. 12.2) і хлориду (рис. 12.3).

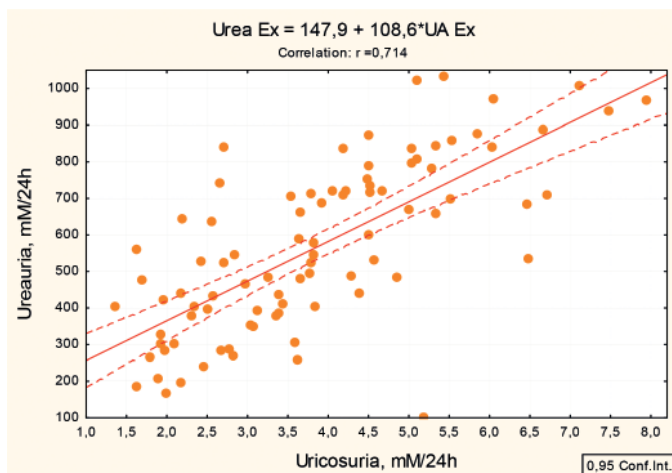


Рисунок 12.2 – Точковий графік кореляції між урикозурією (лінія X) та екскрецією сечовини (лінія Y)

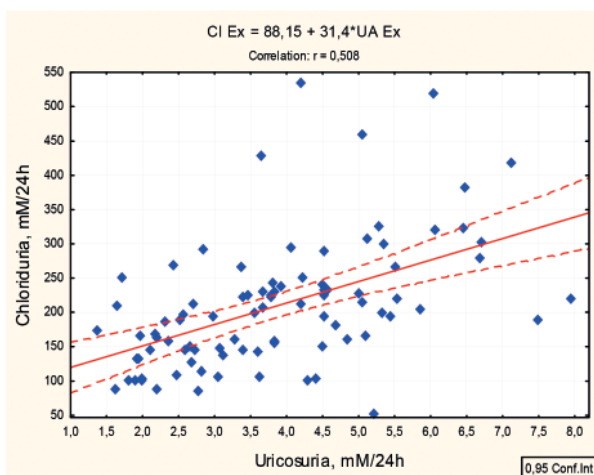
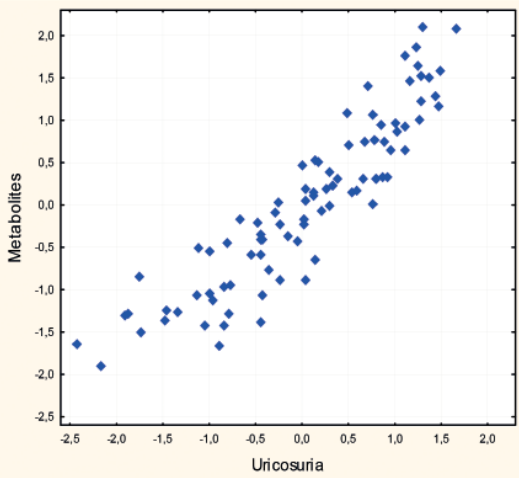


Рисунок 12.3 – Точковий графік канонічної кореляції між урикозурією (лінія X) та хлоридурією (лінія Y)

У регресивній моделі після покрокового виключення опинились, крім цих параметрів, також екскреція креатиніну, кальцію і магнію, зумовлена ними літогенність сечі та хлоридемія і калійемія. Ця метаболічна констеляція детермінується урикозурією на 81% (табл. 12.10 і рис. 12.4).

Таблиця 12.10 – Регресивна модель для метаболічних параметрів і урикозурії

N=88	R=0,911; R^2=0,830; Adjusted R^2=0,813; F(8,8)=48; p<10^-6					
	Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	T(79)	p-value
Intercept			-5,387	1,509	-3,57	0,000612
Creatinine E	0,475	0,068	0,193	0,028	6,94	0,000000
Ca E	-0,594	0,091	-0,290	0,044	-6,56	0,000000
Mg E	0,371	0,095	0,286	0,073	3,91	0,000197
Cl E	0,159	0,065	0,003	0,001	2,45	0,016523
Lithogenicity	0,798	0,078	7,856	0,772	10,17	0,000000
Cl Plasma	-0,083	0,049	-0,018	0,011	-1,70	0,093951
Urea E	0,412	0,073	0,003	0,000	5,61	0,000000
K Plasma	0,076	0,049	0,209	0,134	1,57	0,121253



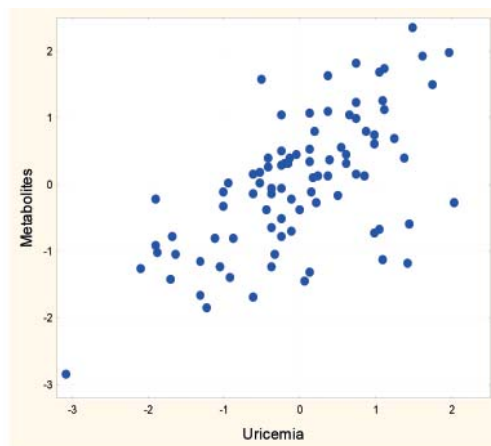
R=0,911; R^2=0,830; $\chi^2_{(8)}=146$; p<10^-6; Lambda Prime=0,170

Рисунок 12.4 – Точковий графік канонічної кореляції між урикозурією (лінія X) та іншими метаболічними параметрами (лінія Y)

Цікаво, що магнійурія увійшла і у регресивну модель для урикемії, іншими компонентами моделі виявились глікемія, хлоридемія, кальційемія і креатинінемія. Дана метаболічна констеляція детермінується урикемією на 36% (табл. 12.11 і рис. 12.5).

Таблиця 12.11 – Регресивна модель для метаболічних параметрів і актуальної урикемії

N=88	R=0,630; R ² =0,397; Adjusted R ² =0,360; F(5,8)=10,8; p<10 ⁻⁵					
	Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	T(79)	p-value
Intercpt			-0,5184	0,1736	-2,99	0,00372
Glucose	-0,278	0,089	-0,0238	0,0076	-3,13	0,00240
Ca P	0,315	0,091	0,1432	0,0413	3,46	0,00085
Cl P	0,393	0,089	0,0046	0,0010	4,42	0,00003
Cr P	0,247	0,086	0,0015	0,0005	2,86	0,00535
Mg E	0,163	0,086	0,0067	0,0036	1,89	0,06216



R=0,630; R²=0,397; $\chi^2_{(5)}=42$; p<10⁻⁶; Lambda Prime=0,603

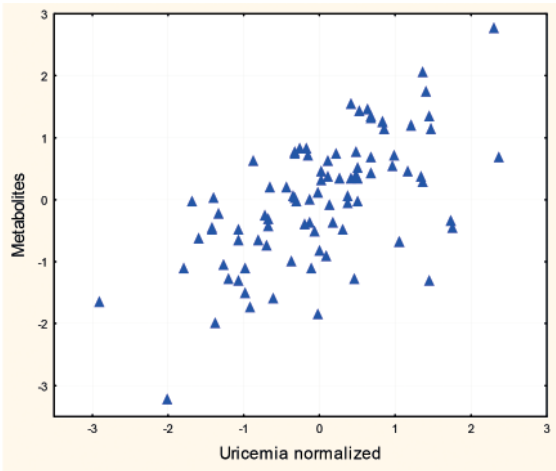
Рисунок 12.5 – Точковий графік канонічної кореляції між урикемією (лінія X) та іншими метаболічними параметрами (лінія Y)

Ті ж 4 параметри виявились і у регресивній моделі для урикемії, нормалізованої за статтю і віком, разом із магнійемією і літогенністю сечі, але без креатинінемії. Така метаболічна констеляція детер-

мінується нормалізованою урикемією на 33,5% (табл. 12.12 і рис. 12.6).

Таблиця 12.12 – Регресивна модель для метаболічних параметрів і урикемії, нормалізованої за статтю і віком

N=88	R=0,617; R^2=0,381; Adjusted R^2=0,335; F(6,8)=8,3; p<10^-6					
	Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	T(79)	p-value
Intercpt			-14,162	3,343	-4,24	0,00006
Glucose	-0,213	0,091	-0,252	0,108	-2,34	0,02184
Ca P	0,305	0,093	1,911	0,582	3,28	0,00152
Cl P	0,358	0,095	0,058	0,015	3,76	0,00032
Mg E	0,180	0,089	0,103	0,051	2,02	0,04625
Lithogenicity	-0,173	0,093	-1,263	0,677	-1,87	0,06574
Mg P	0,216	0,090	6,153	2,571	2,39	0,01902



R=0,617; R²=0,381; χ²(6)=40; p<10⁻⁶; Lambda Prime=0,619

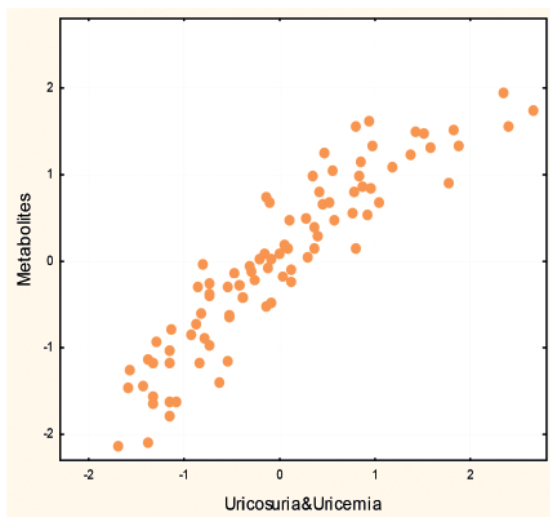
Рисунок 12.6 – Точковий графік канонічної кореляції між нормалізованою урикемією (лінія X) та іншими метаболічними параметрами (лінія Y)

За підсумками канонічного кореляційного аналізу сформовано дві пари канонічних коренів. Сечокислий корінь першої пари репрезентує головним чином урикозурію. Метаболічний канонічний корінь отримує максимальне позитивне факторне навантаження від уреаурії, далі йде констеляція параметрів з меншими приблизно однаковими навантаженнями – хлоридурія, магнійурія, кальційурія, креатинінурія і пов'язана з ними літогенність сечі, а мінімальне навантаження на корінь дає каліємія. Натомість хлоридемія дає негативне навантаження на метаболічний корінь (табл. 12.13). Урикозна детермінація даної метаболічної констеляції становить 85% (рис. 12.7).

Таблиця 12.13 – Факторна структура канонічних коренів параметрів обміну сечової кислоти та метаболізму

Variable	Left set	
	Root 1	Root 2
Uricosuria	0,995	0,038
Uricemia raw	-0,083	0,987
Uricemia norm	-0,176	0,783

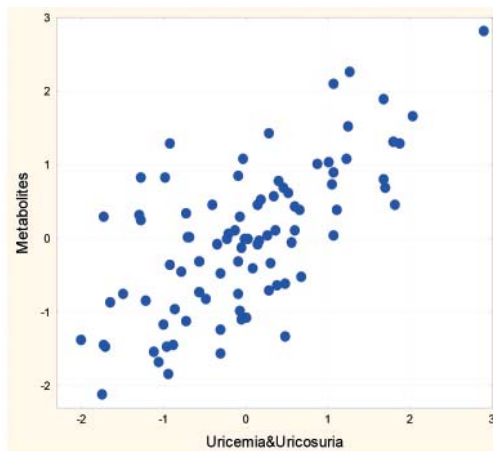
Variable	Right set	
	Root 1	Root 2
Glucose	0,007	-0,514
Urea Excr	0,772	0,261
Ca P	-0,045	0,428
Mg P	0,015	0,099
K P	0,145	-0,108
Cl P	-0,335	0,408
Creatinine P	0,096	0,424
Ca Excr	0,412	0,247
Mg Excr	0,455	0,274
Cl Excr	0,548	-0,040
Lithogenicity	0,493	0,067
Creatininuria	0,301	-0,097



$$R=0,920; R^2=0,847; \chi^2_{(36)}=227; p<10^{-6}; \text{Lambda Prime}=0,056$$

Рисунок 12.7 – Точковий графік канонічної кореляції між параметрами обміну сечової кислоти (лінія X) та іншими метаболічними параметрами (лінія Y). Перша пара радикалів

Сечокислий корінь другої пари репрезентує головним чином урикемія. Метаболічний канонічний корінь отримує максимальне інверсне факторне навантаження від глікемії, менші односкеровані з урикемією навантаження – від кальційемії, креатинінемії і хлоридемії та мінімальні – від екскреції магнію, сечовини і кальцію. Дана метаболічна констеляція детермінується сечовою кислотою на 46% (рис. 12.8).



$$R=0,675; R^2=0,456; \chi^2_{(22)}=79; p<10^{-6}; \text{Lambda Prime}=0,369$$

Рисунок 12.8 – Точковий графік канонічної кореляції між параметрами обміну сечової кислоти (лінія X) та іншими метаболічними параметрами (лінія Y). Друга пара радикалів

Саме час перейти до розгляду питання про зв'язки між спричиненими курсом адаптогенної бальнеотерапії змінами параметрів обміну сечової кислоти і інших метаболітів. Підсумок скринінгу відображений у табл. 12.14.

Таблиця 12.14 – Матриця кореляцій між змінами параметрів обміну сечової кислоти та метаболізму

Variable	Uricemia	Uricosuria
1	2	3
Cr P	0,23	-0,25
Diurese	-0,03	0,79
Cr E	-0,02	0,60
Ca E	-0,20	0,36
Pi E	-0,15	0,34
Mg E	-0,04	0,38
K E	0,03	0,20
Cl E	0,12	0,32
Na E	0,14	0,15
Lithogenicity	-0,19	0,31
Ca P	0,28	0,06

Продовження таблиці 12.14

1	2	3
Mg P	0,18	0,03
K P	-0,09	0,18
Cl P	0,26	-0,10
Na P	0,26	-0,10
Urea E	-0,06	0,77
Urea P	0,07	0,20

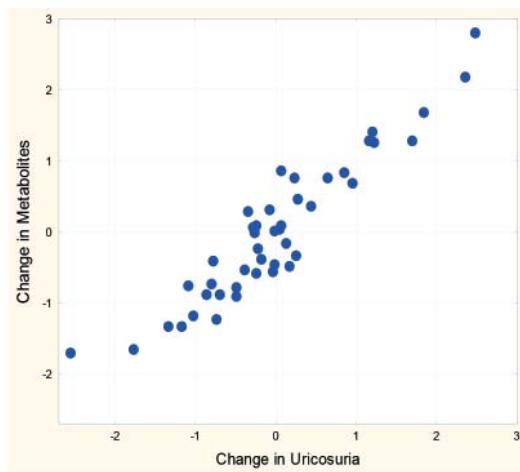
Як бачимо, динаміка урикозурії найтісніше пов'язана з динамікою добового діурезу і екскреції сечовини та креатиніну. Другу за силою зв'язків констеляцію параметрів складають магнійурія, кальційурія, фосфатурія і хлоридурія, а також зумовлена ними літогенність сечі. Натомість зміни натрійурії і калійурії корелюють зі змінами урикозурії дуже слабо, як і зміни рівнів в плазмі креатиніну, сечовини і калію.

Однак після покрокового виключення в регресивній моделі залишилась динаміка калійемії, натомість динаміка хлоридурії опинилась поза моделлю (табл. 12.15).

Таблиця 12.15 – Регресивна модель для динаміки метаболічних параметрів і урикозурії

N=44	R=0,940; R ² =0,884; Adjusted R ² =0,853; F(9,3)=28; p<10 ⁻⁵					
	Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	T(79)	p-value
Intercept			-0,5510	0,1268	-4,35	0,000119
Diurese	0,228	0,114	0,6896	0,3448	2,00	0,053533
Cr E	0,358	0,090	0,1553	0,0392	3,97	0,000356
Ca E	-0,593	0,128	-0,2604	0,0563	-4,62	0,000053
Pi E	0,186	0,082	0,0185	0,0082	2,26	0,030115
Mg E	0,245	0,100	0,2089	0,0853	2,45	0,019580
K E	0,178	0,103	0,0064	0,0037	1,73	0,092282
Lithogenicity	0,625	0,096	6,4268	0,9898	6,49	0,000000
K P	0,227	0,109	0,6315	0,3044	2,07	0,045666
Urea E	0,350	0,108	0,0030	0,0009	3,25	0,002624

Динаміка даної констеляції метаболічних параметрів детермінується динамікою урикозурії на 88% (рис. 12.9).



$R=0,940$; $R^2=0,884$; $\chi^2_{(9)}=81$; $p<10^{-6}$; $\text{Lambda Prime}=0,116$

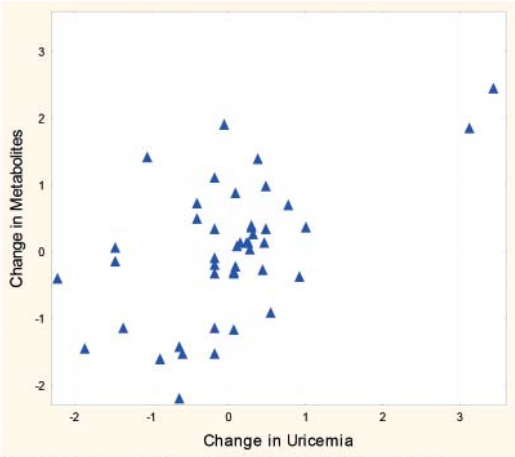
Рисунок 12.9 – Точковий графік канонічної кореляції між змінами урикозурії (лінія X) і метаболічних параметрів (лінія Y)

Натомість динаміка урикемії пов'язана з динамікою параметрів метаболізму значно слабше. Дивно, що в процесі покрокового виключення програма залишила в регресивній моделі хлоридурію, натрійурію, літогенність і магнійемію, тоді як натрійемія і креатиніємія опинились поза моделлю (табл. 12.16).

Таблиця 12.16 – Регресивна модель для динаміки метаболічних параметрів і урикемії

N=44	R=0,544; R ² =0,295; Adjusted R ² =0,181; F(6,4)=2,6; p=0,034					
	Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	T(79)	p-value
Intercept			-0,00365	0,00705	-0,52	0,608
Cl E	0,250	0,179	0,00009	0,00007	1,40	0,171
Na E	-0,345	0,213	-0,00015	0,00009	-1,62	0,114
Lithogenicity	-0,325	0,157	-0,08307	0,04025	-2,06	0,046
Ca P	0,453	0,152	0,10625	0,03556	2,99	0,005
Mg P	0,199	0,155	0,17439	0,13606	1,28	0,208
Cl P	0,349	0,154	0,00145	0,00064	2,27	0,029

Очевидно, такою обставиною пояснюється суттєва різниця (11%) між актуальним і виправленим коефіцієнтами детермінації (табл. 12.16 і рис. 12.10).



$R=0,543; R^2=0,295; \chi^2_{(6)}=13,7; p=0,034; \text{Lambda Prime}=0,705$

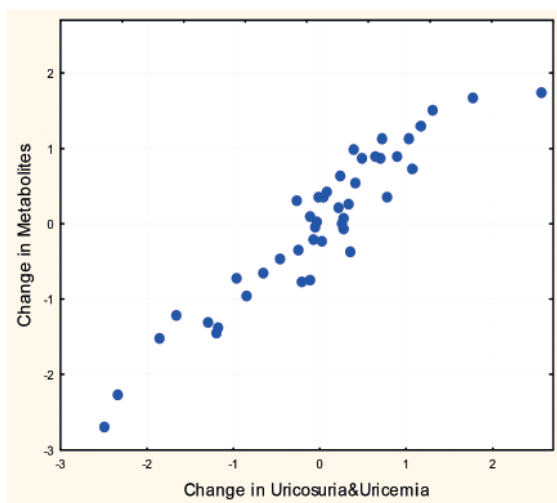
Рисунок 12.10 – Точковий графік канонічної кореляції між змінами урикемії (лінія X) і метаболічних параметрів (лінія Y)

Таблиця 12.17 – Факторна структура канонічних коренів змін параметрів обміну сечової кислоти та метаболізму

Root Variable	Left set	Root Variable	Right set
	R		R
Uricemia	-0,058	Cl E	0,333
Uricosuria	0,999	Na E	0,185
		Lithogenicity	0,341
		Ca P	0,055
		Mg P	0,020
		Cl P	-0,115
		Diurese	0,834
		Cr E	0,637
		Ca E	0,386
		Pi E	0,371
		Mg E	0,405
		K E	0,207

		K P	0,197
		Urea E	0,813

Закономірно, що за підсумком канонічного кореляційного аналізу сукупна детермінація динаміки метаболічних параметрів з боку урикозурії і урикемії лише на 1% перевищує ефект самої урикозурії (табл. 12.17 і рис. 12.11).



$R=0,946$; $R^2=0,894$; $\chi^2_{(28)}=93$; $p<10^{-6}$; $\text{Lambda Prime}=0,068$

Рисунок 12.11 – Точковий графік канонічної кореляції між змінами урикозурії і урикемії (лінія X) та метаболічних параметрів (лінія Y)

РЕЗЮМЕ

Метаболізм сечової кислоти закономірно пов'язаний з метаболізмом інших біохімічних інгредієнтів. Характерними рисами урикозних образів-кластерів виявилися електроліти – магній, калій і фосфати плазми, неелектроліти – глюкоза, сечовина і креатинін плазми та креатинін сечі, а також інтегральні маркери метаболізму – індекс маси тіла і електрокінетичний індекс та стать. Екскреція сечовини, хлориду, креатиніну, кальцію і магнію та зумовлена ними літогенність сечі, а також хлоридемія і калійемія детермінуються урикозурією на

81%. Магнійурія, глікемія, хлоридемія, кальційемія і креатинінемія детермінуються на 36% урикемією.

Спричинені курсом адаптогенної бальнеотерапії зміни урикозурії найтісніше пов'язані з динамікою добового діурезу і екскреції сечовини та креатиніну. Другу за силою зв'язків констеляцію параметрів складають магнійурія, кальційурія, фосфатурія і хлоридурія, а також зумовлена ними літогенність сечі. Динаміка даної констеляції метаболічних параметрів детермінується динамікою урикозурії на 88%. Натомість динаміка урикемії пов'язана з динамікою параметрів метаболізму значно слабше, детермінуючи зміни хлоридурії, натрійурії, літогенності сечі, кальційемії, хлоридемії, натрійемії і магнійемії на 29,5%.

Матеріали розділу відображені у:

Гоженко А. І., Корда М. М., Смаглій В. С., Бадюк Н. С., Жуков В. А., Кліщ І. М., Корда І. В., **Бомбушкар І. С.**, Попович І. Л. Сечова кислота, метаболізм, нейро-ендокринно-імунний комплекс: монографія. Одеса: Фенікс; 2023, 229 с.

РОЗДІЛ 13

ЗВ'ЯЗКИ МІЖ ПАРАМЕТРАМИ ОБМІНУ СЕЧОВОЇ
КИСЛОТИ І ЕЛЕКТРОЕНЦЕФАЛОГРАМИ У ЛЮДЕЙ

Метою даного розділу є виявлення параметрів електроенцефалограми, характерних для кластерів обміну сечової кислоти, а також їх зв'язків з урикемією і урикозурією.

Покрокова програма визначила 12 параметрів як характеристики кластерів метаболізму сечової кислоти. Окрім параметрів сечової кислоти за замовчуванням, у дискримінантну модель включено 4 параметри **дельта-ритму**, 2 **тета-ритму**, 1 параметр **альфа-ритму** та 3 параметри **ентронії** (табл. 13.1 і 13.2).

Інші 42 параметри ЕЕГ (19 **дельта-ритму**, 8 **тета-ритму**, по 3 **альфа-ритму** та **ентронії**, а також 9 бета-ритму) виявилися поза моделлю, незважаючи на чітку здатність до розпізнавання (табл. 13.3-13.6).

Таблиця 13.1 – Підсумок покрокового аналізу параметрів обміну сечової кислоти і електроенцефалограми, ранжованих за Λ

Variables currently in the model	F to enter	p-level	Λ	F-value	p-level
Uricosuria	154	10^{-6}	0,154	154	10^{-6}
Uricemia normalized	13,46	10^{-6}	0,104	58,3	10^{-6}
PSD T4- δ , $\mu V^2/Hz$	3,96	0,011	0,090	37,4	10^{-6}
PSD O2- θ , %	3,51	0,019	0,080	28,6	10^{-6}
Laterality δ , %	3,40	0,022	0,071	23,7	10^{-6}
PSD C4 Entropy	1,94	0,129	0,066	20,1	10^{-6}
PSD C3- δ , %	2,58	0,060	0,060	17,8	10^{-6}
PSD F4 Entropy	2,02	0,118	0,056	15,9	10^{-6}
PSD T6- α , %	1,72	0,171	0,052	14,4	10^{-6}
PSD F7- θ , $\mu V^2/Hz$	1,89	0,139	0,049	13,3	10^{-6}
PSD T4 Entropy	1,45	0,235	0,046	12,2	10^{-6}
PSD C3- δ , $\mu V^2/Hz$	1,30	0,281	0,044	11,4	10^{-6}

Таблиця 13.2 – Підсумок аналізу дискримінантних функцій для параметрів обміну сечової кислоти і електроенцефалограми

Step 12, N of vars in model: 12; Grouping: 4 grps; Wilks' Λ : 0,0435; appr. $F_{(36)}=11,4$; $p<10^{-6}$

Variables currently in the model	Clusters of Uric Acid Exchange (Males/Females)				Parameters of Wilks' Statistics					Reference Cv (112)
	S-E2+ IV (18/4)	S± E+ I (16/5)	S2-E+ II (14/1)	S± E- III (20/10)	Wil ks' Δ	Par- tial Δ	F-re- move	p- level	Tole- rancy	
Uricosuria, mM/24 h	5,94	3,94	3,88	2,27	0,274	0,159	129	10 ⁻⁶	0,893	3,00 0,250
Uricemia normalized, Z	-0,70	+0,09	-1,89	-0,53	0,070	0,619	15,0	10 ⁻⁶	0,835	0
PSD C4 Entropy	0,83	0,87	0,80	0,85	0,049	0,881	3,30	0,025	0,317	0,867 0,109
PSD F4 Entropy	0,81	0,71	0,80	0,81	0,046	0,938	1,60	0,197	0,374	0,851 0,139
PSD T4 Entropy	0,84	0,76	0,82	0,82	0,047	0,930	1,84	0,147	0,342	0,844 0,137
Laterality δ, %	-9,6	-24,9	-27,5	+6,8	0,048	0,913	2,31	0,083	0,779	+2,5 39,8
PSD T4-δ, μV ² /Hz	57	354	94	161	0,050	0,864	3,84	0,013	0,181	92 1,091
PSD C3-δ, %	25,7	42,1	32,4	30,5	0,046	0,939	1,59	0,199	0,282	28,0 0,602
PSD C3-δ, μV ² /Hz	91	315	259	166	0,046	0,949	1,30	0,281	0,234	108 0,774
PSD O2-0, %	6,3	5,1	5,3	9,1	0,054	0,803	5,96	0,001	0,642	7,1 0,554
PSD F7-0, μV ² /Hz	15,8	42,7	29,1	28,3	0,047	0,922	2,07	0,112	0,254	18,2 0,843
PSD T6-α, %	37,8	27,3	24,4	28,0	0,047	0,921	2,10	0,106	0,591	35,5 0,502
Variable currently not in model					Wil ks' Δ	Par- tial Δ	F to en-ter	p- level	Tole- rancy	Reference (112)
Uricemia, mM/L	0,316	0,371	0,249	0,322	0,043	0,979	0,52	0,668	0,213	0,365 0,116

**Таблиця 13.3 – Параметри дельта-ритмів електроенцефалограми,
не включені в модель**

Variables	Clusters of Uric Acid Exchange (Males/Females)				Parameters of Wilks' Statistics					Reference Cv/σ (112)
	S- E2+ IV (18/4)	S± E+ I (16/5)	S2-E+ II (14/1)	S± E- III (20/10)	Wilks Λ	Partial Λ	F to enter	p- level	Tolerance	
Amplitude δ, μV	13,2	29,5	18,9	20,4	0,043	0,994	0,15	0,927	0,482	14,9 0,431
PSD Fp1-δ, %	19,8	40,5	24,4	29,3	0,043	0,994	0,15	0,932	0,486	23,6 0,687
PSD Fp1-δ, μV ² /Hz	39	560	63	102	0,043	0,986	0,35	0,790	0,734	58 1,132
PSD Fp2-δ, %	20,5	40,0	26,5	32,7	0,043	0,991	0,23	0,878	0,531	26,5 0,687
PSD Fp2-δ, μV ² /Hz	39	636	71	119	0,043	0,983	0,42	0,737	0,717	74 1,260
PSD F4-δ, μV ² /Hz	111	424	204	215	0,043	0,981	0,46	0,711	0,270	115 1,014
PSD F7-δ, %	22,5	53,2	32,3	35,1	0,043	0,982	0,44	0,724	0,625	31,4 0,706
PSD F7-δ, μV ² /Hz	47	1309	128	151	0,043	0,989	0,26	0,857	0,722	80 1,759
PSD F8-δ, %	27,6	53,3	40,8	40,7	0,043	0,981	0,46	0,710	0,640	35,2 0,656
PSD F8-δ, μV ² /Hz	59	579	129	194	0,043	0,998	0,05	0,983	0,584	92 1,642
PSD T3-δ, %	26,6	45,3	38,0	31,7	0,043	0,993	0,16	0,920	0,527	28,6
PSD T3-δ, μV ² /Hz	73	368	215	146	0,043	0,992	0,19	0,905	0,413	86 1,055
PSD T4-δ, %	24,7	45,9	29,0	36,7	0,043	0,998	0,04	0,988	0,223	31,0 0,615
PSD C4-δ, μV ² /Hz	94	250	193	197	0,043	0,990	0,25	0,864	0,124	114 0,813
PSD T5-δ, %	25,7	45,0	33,0	32,2	0,043	0,983	0,42	0,736	0,729	26,3 0,696
PSD T6-δ, %	21,3	38,3	35,1	33,9	0,043	0,989	0,26	0,857	0,470	26,1 0,626
PSD T6-δ, μV ² /Hz	45	420	124	159	0,043	0,996	0,09	0,963	0,607	74 1,110
PSD P4-δ, μV ² /Hz	81	203	193	180	0,043	0,982	0,44	0,726	0,564	107 0,886
PSD O2-δ, μV ² /Hz	78	548	188	318	0,043	0,978	0,54	0,654	0,672	95 0,965

Таблиця 13.4 – Параметри тета-ритмів електроенцефалограми,
не включені в модель

Variables	Clusters of Uric Acid Exchange (Males/Females)				Parameters of Wilks' Statistics					Reference Cv/ σ (112)
	S- E2+ IV (18/4)	S± E+ I (16/5)	S2-E+ II (14/1)	S± E- III (20/10)	Wilks Λ	Partial Λ	F to enter	p- level	Tolerance	
Amplitude θ , μV	7,4	10,0	8,9	9,1	0,042	0,972	0,69	0,564	0,341	7,75 0,376
Laterality θ , %	-13,1	-20,7	-43,4	-6,8	0,043	0,982	0,43	0,729	0,577	-4,9 38,9
PSD Fp1- θ , %	10,3	7,8	9,4	11,5	0,043	0,996	0,11	0,957	0,658	10,4 0,588
PSD F7- θ , %	9,5	7,4	10,2	9,2	0,043	0,990	0,24	0,871	0,528	10,0 0,458
PSD T3- θ , $\mu V^2/Hz$	25	58	57	42	0,043	0,982	0,44	0,721	0,339	30 1,077
PSD T4- θ , $\mu V^2/Hz$	21	44	28	40	0,043	0,991	0,22	0,885	0,294	28 1,114
PSD T6- θ , %	9,6	7,6	6,6	9,9	0,043	0,998	0,05	0,985	0,202	8,6 0,474
PSD T5- θ , %	11,4	8,9	7,7	9,9	0,043	0,998	0,06	0,981	0,201	9,7 0,471

Таблиця 13.5 – Параметри бета-ритмів електроенцефалограми,
не включені в модель

Variables	Clusters of Uric Acid Exchange (Males/Females)				Parameters of Wilks' Statistics					Reference Cv (112)
	S-E2+ IV (18/4)	S±E+ I (16/5)	S2-E+ II (14/1)	S±E- III (20/10)	Wilks Λ	Partial Λ	F to enter	p- level	Tolerance	
Asymmetry β , %	22,1	17,7	17,9	25,6	0,042	0,968	0,79	0,504	0,677	23,4 0,679
PSD Fp2- β , %	33,6	22,2	34,4	27,6	0,043	0,987	0,31	0,815	0,682	30,7 0,504
PSD F3- β , %	22,8	17,4	26,4	23,8	0,043	0,979	0,53	0,665	0,601	26,7 0,463
PSD F7- β , %	36,1	20,6	31,5	33,1	0,043	0,981	0,46	0,712	0,710	31,0 0,558
PSD T3- β , %	31,6	18,9	24,1	32,2	0,043	0,999	0,02	0,995	0,670	30,7 0,462
PSD T4- β , %	31,4	21,4	36,8	28,3	0,043	0,990	0,25	0,860	0,567	30,4 0,483
PSD C3- β , %	25,6	17,6	24,8	25,4	0,043	1,000	0,01	0,999	0,432	25,5 0,420
PSD C4- β , %	25,1	21,4	28,1	22,9	0,043	0,985	0,37	0,775	0,407	25,9 0,405

PSD O1-β, %	27,8	17,0	24,5	25,3	0,043	0,983	0,42	0,737	0,734	26,3 0,542
----------------	------	------	------	------	-------	-------	------	-------	-------	---------------

Таблиця 13.6 – Параметри альфа-ритмів і ентропії електроенцефалограм, не включені в модель

Variables	Clusters of Uric Acid Exchange (Males/Females)				Parameters of Wilks' Statistics					Referen- ce Cv/σ (112)
	S-E2+ IV (18/4)	S±E+ I (16/5)	S2-E+ II (14/1)	S±E- III (20/10)	Wilks Λ	Par- tial Λ	F to enter	p- level	Tole- rancy	
Laterality α, %	-1,2	-14,6	-29,1	-9,6	0,043	0,997	0,07	0,977	0,580	-1,1 34,2
PSD F7-α, %	32,0	18,8	26,0	22,5	0,043	0,989	0,27	0,850	0,423	27,6 0,522
PSD C4-α, %	37,9	31,7	30,3	31,3	0,043	0,991	0,21	0,890	0,256	34,8 0,432
PSD Fp1 Entropy	0,83	0,74	0,80	0,82	0,043	0,979	0,52	0,669	0,567	0,848 0,116
PSD F7 Entropy	0,83	0,69	0,80	0,76	0,043	0,991	0,22	0,883	0,583	0,821 0,187
PSD F8 Entropy	0,80	0,66	0,70	0,77	0,042	0,961	0,98	0,407	0,584	0,815 0,202
PSD O2 Entropy	0,75	0,68	0,72	0,81	0,043	0,996	0,10	0,961	0,430	0,776 0,178

Слідуючи алгоритму, 12-мірний простір дискримінантних змінних трансформуємо у 3-мірний простір канонічних коренів. Коефіцієнт канонічної кореляції для першого кореня складає 0,929 (Wilks' $\Lambda=0,044$; $\chi^2_{(36)}=248$; $p<10^{-6}$), для другого 0,706 (Wilks' $\Lambda=0,317$; $\chi^2_{(22)}=91$; $p<10^{-6}$), для третього 0,607 (Wilks' $\Lambda=0,631$; $\chi^2_{(10)}=36$; $p<10^{-4}$). Мажорний корінь містить 79,9% дискримінантних можливостей, другий – 12,6% і міnorний – 7,5%.

У таблиці 13.7 представлені стандартизовані та необроблені коефіцієнти для дискримінантних змінних, необхідні для розрахунку значень дискримінантних коренів для кожної людини як суми добутків необроблених коефіцієнтів на індивідуальні величини дискримінантних змінних разом з константою.

На наступному етапі аналізу актуальні величини параметрів були нормалізовані і згруповані у три дискримінантні корені на основі структурних коефіцієнтів, які відображують силу і характер зв'язку змінної з коренем. Разом з тим, у таблицю включені параметри, які не

потрапили у дискримінантну модель внаслідок дублювання/надлишковості інформації (табл. 13.8).

Таблиця 13.7 – Стандартизовані і необроблені коефіцієнти та константи для параметрів обміну сечової кислоти і електроенцефалограми

Coefficients	Standardized			Raw		
	Root 1	Root 2	Root 3	Root 1	Root 2	Root 3
Variables						
Uricosuria	-1,044	-0,022	0,082	-1,733	-0,037	0,136
Uricemia normalized	-0,198	0,878	0,326	-0,211	0,937	0,348
PSD T4-δ, $\mu V^2/Hz$	-0,215	1,099	0,552	-0,001	0,005	0,002
PSD O2-0, %	0,088	-0,104	0,894	0,023	-0,027	0,237
Laterality δ, %	0,082	-0,126	0,514	0,002	-0,004	0,015
PSD C4 Entropy	-0,184	0,465	-0,806	-1,523	3,847	-6,660
PSD C3-δ, %	-0,267	0,386	-0,472	-0,014	0,021	-0,025
PSD F4 Entropy	-0,057	-0,488	0,344	-0,366	-3,126	2,204
PSD T6-α, %	-0,221	0,387	0,220	-0,015	0,026	0,015
PSD F7-0, $\mu V^2/Hz$	0,247	-0,290	-0,761	0,007	-0,008	-0,022
PSD T4 Entropy	-0,214	0,434	0,443	-1,768	3,584	3,657
PSD C3-δ, $\mu V^2/Hz$	0,046	-0,606	-0,296	0,0002	-0,002	-0,001
		Constants		10,20	-4,279	-0,091
		Eigenvalues		6,283	0,992	0,584
		Cumulative proportions		0,799	0,926	1

Таблиця 13.8 – Кореляції змінних з канонічними коренями, середні значення коренів та Z-величини параметрів обміну сечової кислоти і електроенцефалограми

Variables	Correlations Variables-Roots			S-E2+ IV (22)	S-E+ I (21)	S2-E+ II (15)	S-E- III (30)
	1	2	3	3	4	5	6
Root 1 (79,9%)	R 1	R 2	R 3	-3,61	-0,44	+0,31	+2,80
Uricosuria	-0,932	-0,192	-0,004	+3,87	+1,26	+1,17	-0,97
Root 2 (12,6%)	R 1	R 2	R 3	-0,21	+1,36	-1,70	+0,05
Uricemia	0,002	0,678	0,161	-0,70	+0,09	-1,89	-0,53
PSD C4 Entropy	0,025	0,149	0,017	-0,44	+0,07	-0,67	-0,14
PSD T4-δ, $\mu V^2/Hz$	0,039	0,298	-0,243	-0,35	+2,60	+0,02	+0,69
PSD F7-δ, $\mu V^2/Hz$				-0,23	+8,79	+0,35	+0,51
PSD Fp1-δ, $\mu V^2/Hz$				-0,29	+7,69	+0,08	+0,68
PSD Fp2-δ, $\mu V^2/Hz$				-0,38	+6,04	-0,03	+0,48
PSD F8-δ, $\mu V^2/Hz$				-0,22	+3,22	+0,25	+0,68
PSD C3-δ, %	0,020	0,139	-0,245	-0,14	+0,83	+0,26	+0,26

PSD F7- θ , $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$	0,037	0,112	-0,194	-0,16	+1,59	+0,71	+0,66
Amplitude θ , μV				-0,12	+0,76	+0,38	+0,45
PSD F8- δ , %				-0,33	+0,78	+0,24	+0,24
PSD T5- δ , %				-0,03	+1,02	+0,36	+0,32
Amplitude δ , μVz				-0,26	+2,29	+0,62	+0,87
PSD F4- δ , $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$				-0,03	+2,66	+0,76	+0,86
PSD T6- δ , $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$				-0,35	+4,23	+0,62	+1,05
PSD O2- δ , $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$				-0,19	+4,92	+1,00	+2,41
PSD Fp2- δ , %				-0,33	+0,74	0,00	+0,34
PSD T4- θ , $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$				-0,22	+0,50	+0,01	+0,39
PSD T4- δ , %				-0,33	+0,78	-0,11	+0,30
PSD F7- δ , %				-0,40	+0,98	+0,04	+0,17
PSD Fp1- δ , %				-0,23	+1,05	+0,05	+0,35
PSD F4 Entropy	0,006	-0,146	0,189	-0,31	-1,20	-0,44	-0,38
PSD T4 Entropy	-0,010	-0,118	0,163	-0,05	-0,70	-0,24	-0,21
PSD F7 Entropy				+0,07	-0,83	-0,12	-0,41
PSD Fp1 Entropy				-0,14	-1,14	-0,52	-0,24
PSD Fp1- θ , %				-0,02	-0,43	-0,17	+0,17
PSD F7- θ , %				-0,12	-0,58	+0,04	-0,17
PSD T4- β , %				+0,07	-0,61	+0,43	-0,14
PSD Fp2- β , %				+0,19	-0,55	+0,24	-0,20
PSD C4- β , %				-0,08	-0,43	+0,21	-0,29
PSD C3- β , %				+0,01	-0,74	-0,06	-0,01
PSD F3- β , %				-0,32	-0,76	-0,03	-0,23
PSD F7- β , %				+0,30	-0,60	+0,03	+0,13
PSD O1- β , %				+0,10	-0,65	-0,12	-0,07
PSD F7- α , %				+0,31	-0,61	-0,11	-0,35
Root 3 (7,5%)	R 1	R 2	R 3	+0,66	-0,82	-1,00	+0,59
Laterality δ , %	0,077	0,026	0,406	-0,30	-0,69	-0,75	+0,11
PSD O2- θ , %	0,112	0,007	0,391	-0,18	-0,49	-0,45	+0,52
PSD T6- α , %	-0,080	0,022	0,210	+0,13	-0,46	-0,63	-0,42
Laterality α , %				0,00	-0,39	-0,82	-0,25
Laterality θ , %				-0,21	-0,41	-0,99	-0,05
PSD T5- θ , %				+0,38	-0,17	-0,42	+0,04
PSD T6- θ , %				+0,25	-0,24	-0,48	+0,31
Asymmetry β , %				-0,08	-0,36	-0,35	+0,14
PSD T3- β , %				+0,07	-0,83	-0,46	+0,10
PSD F8 Entropy				-0,07	-0,95	-0,69	-0,26
PSD O2 Entropy				-0,17	-0,71	-0,38	+0,25
PSD C3- δ , $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$	0,026	0,069	-0,311	-0,20	+2,47	+1,80	+0,70
PSD T3- δ , $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$				-0,14	+3,12	+1,43	+0,67
PSD C4- δ , $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$				-0,22	+1,46	+0,86	+0,90
PSD T6- δ , %				-0,30	+0,75	+0,55	+0,47
PSD P4- δ , $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$				-0,27	+1,01	+0,91	+0,77
PSD T3- δ , %				-0,12	+0,98	+0,55	+0,18
PSD T3- θ , $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$				-0,17	+0,86	+0,84	+0,37

Підсумком аналізу є візуалізація кожного пацієнта в інформаційному просторі дискримінантних коренів (рис. 13.1).

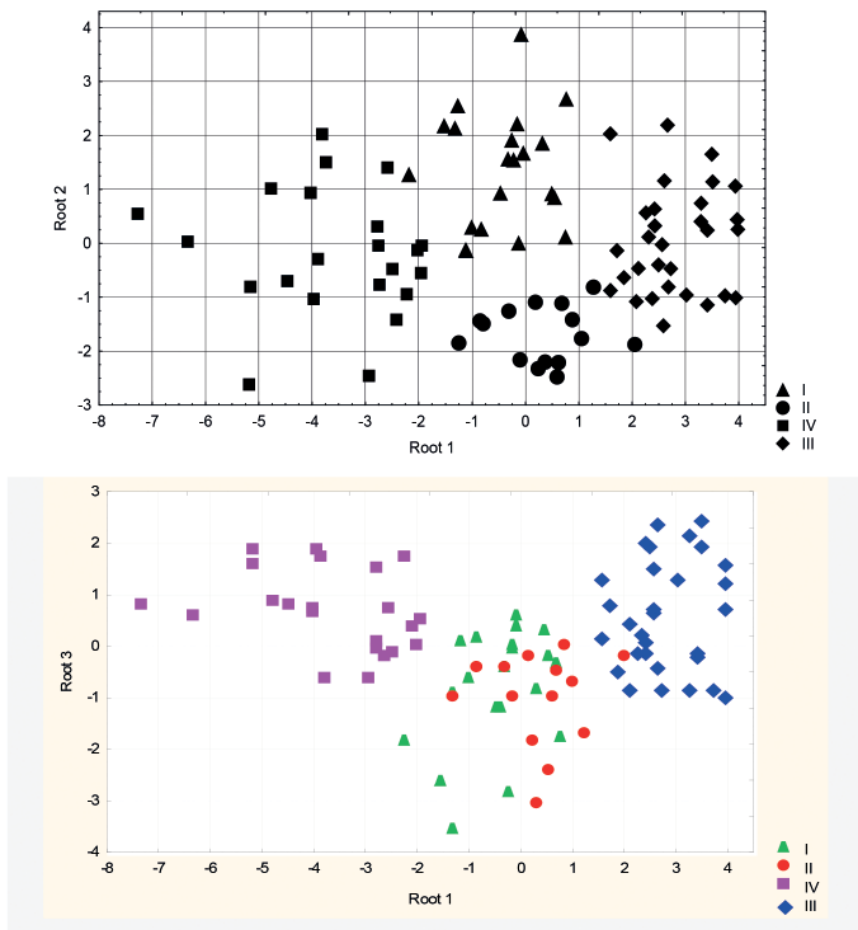


Рисунок 13.1 – Розсіювання індивідуальних величин дискримінантних ЕЕГ коренів пацієнтів різних кластерів

В екстремально правій зоні осі першого кореня локалізовані пацієнти з гіпоурикозурією. Натомість на протилежному полюсі осі

розташовані пацієнти з вираженою гіперурикозурією. Проміжну позицію посідають пацієнти I і II кластерів з помірно підвищеною екскрецією сечової кислоти, при цьому як середні рівні, так і їх дисперсія практично однакові.

Розмежування цих кластерів відбувається вздовж осі другого кореня. Топ-позиція членів I кластера відображує їх нормальні, але максимальні для вибірки рівні урикемії і ентропії ЕЕГ у локусі С4, а також тією чи іншою мірою підвищені рівні 16 параметрів дельта-ритму і 3 параметрів тета-ритму, з одного боку, натомість максимально для вибірки знижені рівні ентропії в локусах F4, T4, F7 і Fp1, а також 7 параметрів бета-, 2 тета- і одного альфа-ритмів – з іншого боку. У членів II кластера на тлі гіпоурикемії рівні перелічених параметрів нижчі/вищі відповідно.

Крім того, обидва кластери, взяті разом, розмежовуються від IV і III кластерів вздовж осі третього кореня. Їх спільна найнижча позиція відображує максимальну для вибірки лівосторонню асиметрію дельта-, альфа- і тета-ритмів, максимально знижені ентропію в локусах F8 і O2, а також рівні 3 параметрів тета-, 2 бета- і одного альфа-ритмів, з одного боку, натомість максимально підвищені рівні 6 параметрів дельта-ритму і одного параметра тета-ритму – з іншого боку.

Очевидне чітке розмежування всіх чотирьох кластерів у інформаційному просторі трьох коренів документується обчисленням віддалей Магаланобіса (табл. 13.6).

Таблиця 13.6 – Квадрати віддалей Mahalanobis між кластерами, F-критерії (df=12,7) і p-рівні

Clusters	S±E+ I	S2-E+ II	S-E2+ IV	S±E-III
S±E+ I (21)	0	9,97	14,7	14,2
S2-E+ II (15)	6,3 10 ⁻⁵	0	20,3	11,8
S-E2+ IV (22)	11,4 10 ⁻⁶	13,1 10 ⁻⁶	0	41,2
S±E- III (30)	12,7 10 ⁻⁶	8,6 10 ⁻⁶	24,1 10 ⁻⁶	0

Іншим підсумком дискримінантного аналізу є можливість ретроспективної ідентифікації членів різних кластерів шляхом обчислення індивідуальних дискримінантних функцій за коефіцієнтами і константами, приведеними у табл. 13.7.

Таблиця 13.7 – Коефіцієнти та константи для класифікаційних функцій кластерів

Clusters	S±E+ I	S2-E+ II	S-E2+ IV	S±E- III
Variables	p=,239	p=,170	p=,250	p=,341
Uricosuria	17,83	16,62	23,58	12,45
Uricemia normalized	4,851	1,759	4,562	3,422
PSD T4-δ, $\mu V^2/Hz$	0,058	0,043	0,057	0,052
PSD O2-0, %	0,073	0,130	0,392	0,517
Laterality δ, %	-0,165	-0,155	-0,145	-0,132
PSD C4 Entropy	96,79	85,11	85,74	77,43
PSD C3-δ, %	0,478	0,409	0,454	0,370
PSD F4 Entropy	-15,04	-6,147	-5,710	-9,013
PSD T6-α, %	0,549	0,457	0,576	0,488
PSD F7-0, $\mu V^2/Hz$	-0,286	-0,251	-0,328	-0,283
PSD T4 Entropy	101,7	88,71	107,1	96,38
PSD C3-δ, $\mu V^2/Hz$	-0,011	-0,003	-0,009	-0,008
Constants	-133,3	-113,5	-164,4	-97,11

Показано, що врахування всіх ознак уможливило ретроспективне розпізнавання членів всіх кластерів майже безпомилково: точність класифікації становить 98,9% (табл. 13.8).

Таблиця 13.8 – Матриця класифікації для кластерів

Рядки: спостережувані класифікації; *стовпці:* прогнозовані класифікації

		S±E+ I	S2-E+ II	S-E2+ IV	S±E- III
Clusters	Percent correct	p=,239	p=,170	p=,250	p=,341
I	100	20	0	0	0
II	93,3	0	14	0	1
IV	100	0	0	22	0
III	100	0	0	0	30
Total	98,9	20	16	22	30

Для з'ясування зв'язків між сечовою кислотою і параметрами ЕЕГ застосовано два підходи. При першому підході об'єктом аналізу були середні величини кластерів, згруповані у патерни.

Лінійний характер зв'язку виявлено лише щодо ентропії ЩСП в локусі С4 (рис. 13.2). Констеляції інших параметрів ЕЕГ пов'язані з сечовою кислотою нелінійно. В 4 констеляціях, які містять 31 параметр ЕЕГ, коефіцієнти їх детермінації урикемією значно переважають такі з боку урикозурії: $0,987 \div 0,758$ vs $0,543 \div 0,332$ (рис. 13.3-13.8 і 13.11-13.12). В 2 констеляціях, які містять 18 параметрів ЕЕГ, коефіцієнти їх детермінації урикемією і урикозурією однаково високі (рис. 13.9-13.10 і 13.13-13.14). Цікаво, що в усіх випадках криві урикемії і урикозурії квазідзеркальні, а кореляція між ними цілком відсутня (рис. 13.15).

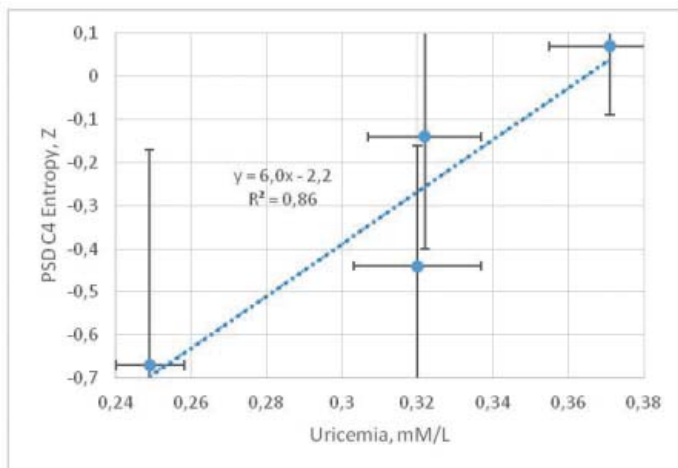


Рисунок 13.2 – Лінійний зв'язок між урикемією і ентропією ЩСП в локусі С4

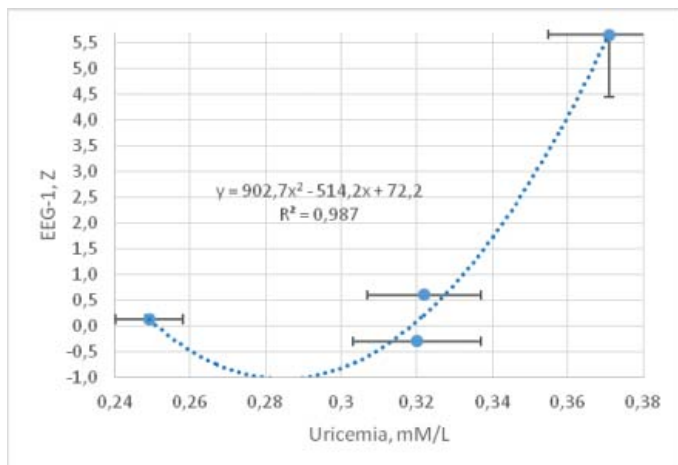


Рисунок 13.3 – Нелінійний зв'язок між урикемією і ЩСП дельта-ритму в локусах Fp1, Fp2, F7, F8 і T4

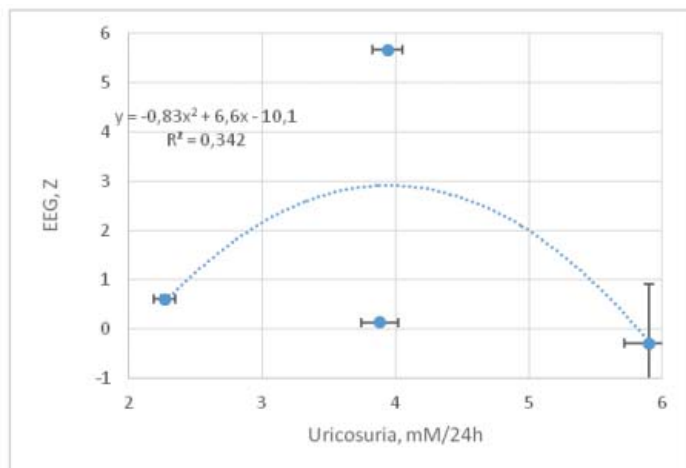


Рисунок 13.4 – Нелінійний зв'язок між урикозурією і ЩСП дельта-ритму в локусах Fp1, Fp2, F7, F8 і T4

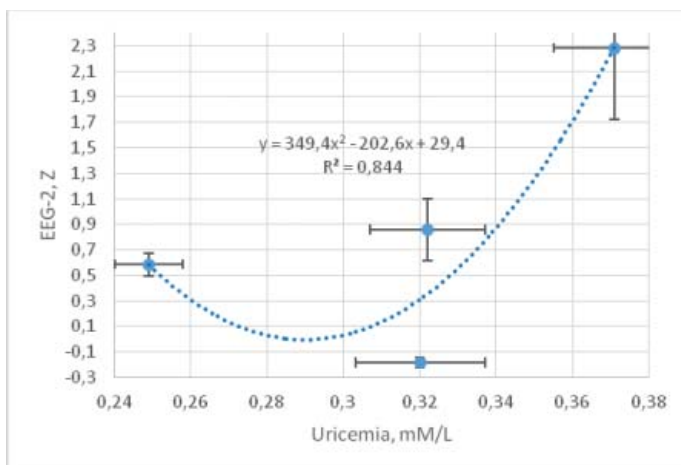


Рисунок 13.5 – Нелінійний зв'язок між урикемією і ЩСП дельта-ритму в локусах F4, F8%, T5%, T6, O2 та його амплітудою; ЩСП тета-ритму в локусі F7 та його амплітудою

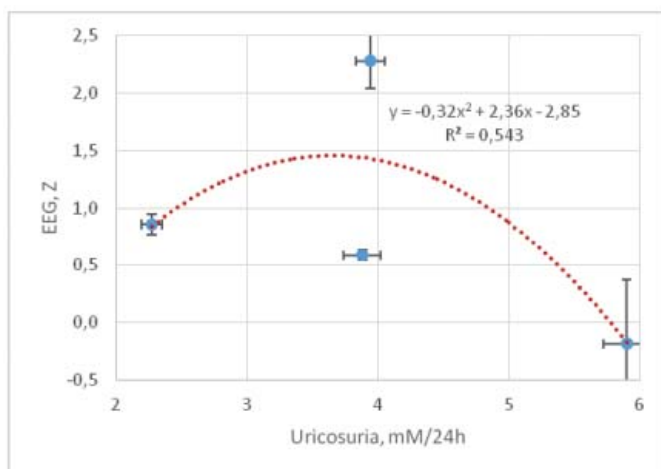


Рисунок 13.6 – Нелінійний зв'язок між урикозурією і ЩСП дельта-ритму в локусах F4, F8%, T5%, T6, O2 та його амплітудою; ЩСП тета-ритму в локусі F7 та його амплітудою

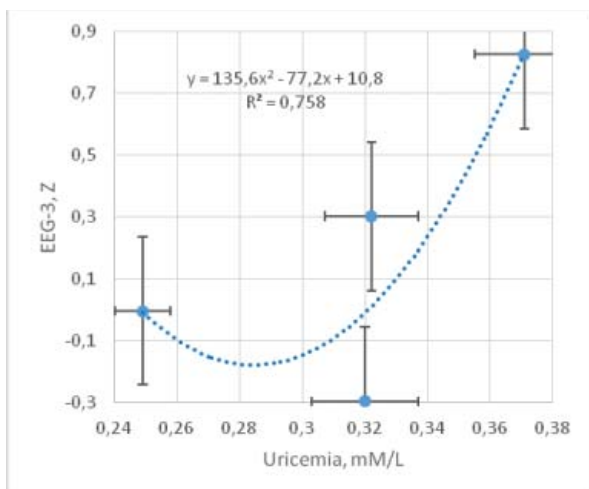


Рисунок 13.7 – Нелінійний зв'язок між урикемією і ЩСП дельта-ритму в локусах Fp1%, F7%, T4% та тета-ритму в локусі T4

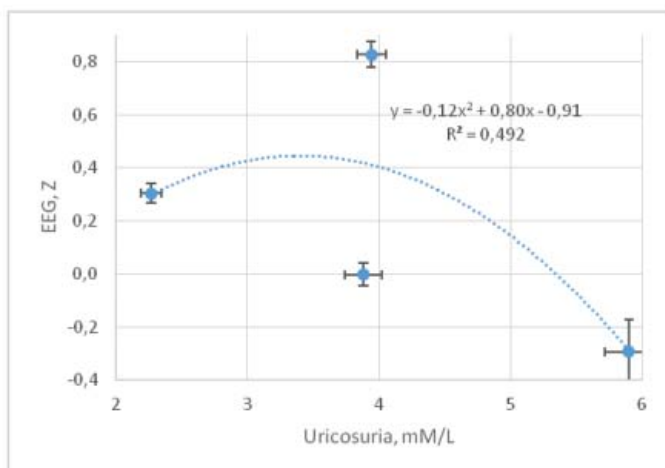


Рисунок 13.8 – Нелінійний зв'язок між урикозурією і ЩСП дельта-ритму в локусах Fp1%, F7%, T4% та тета-ритму в локусі T4

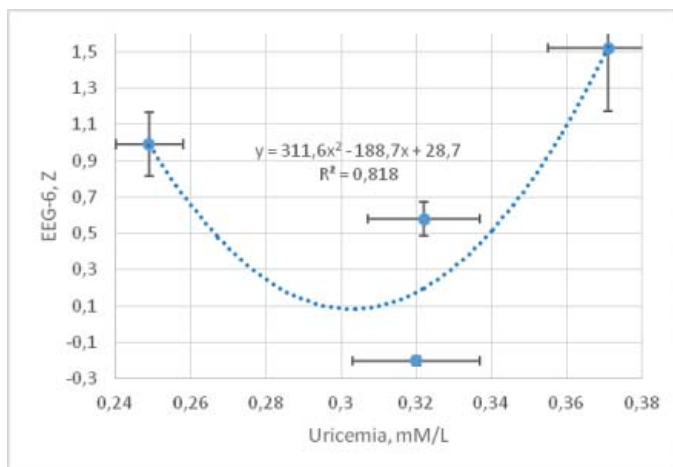


Рисунок 13.9 – Нелінійний зв'язок між урикемією і ЩСП дельта-ритму в локусах Т3%, Т3, С3, С4, Т6%, Р4 та тета-ритму в локусі Т3

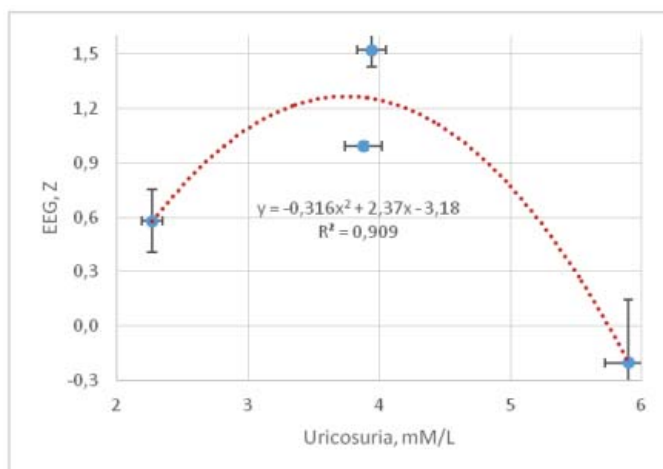


Рисунок 13.10 – Нелінійний зв'язок між урикозурією і ЩСП дельта-ритму в локусах Т3%, Т3, С3, С4, Т6%, Р4 та тета-ритму в локусі Т3

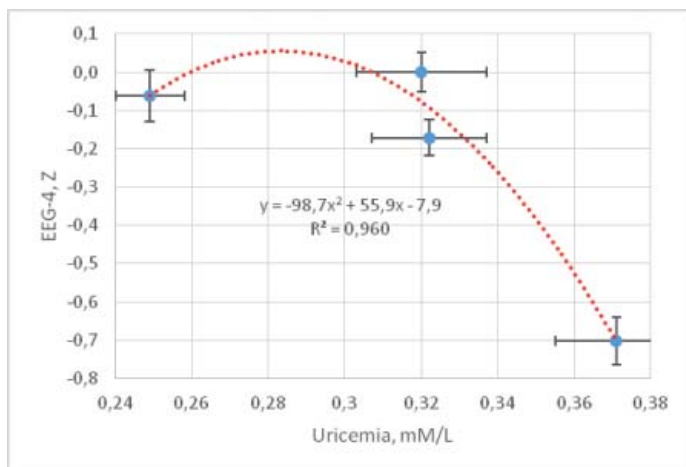


Рисунок 13.11 – Нелінійний зв'язок між урикемією і ЩСП бета-ритму в локусах Fp2%, F3%, F7%, T4%, C3%, C4%, O1%; тета-ритму в локусах Fp1% і F7%; альфа-ритму в локусі F7% та ентропією ЩСП в локусах Fp1, F4, F7 і T4

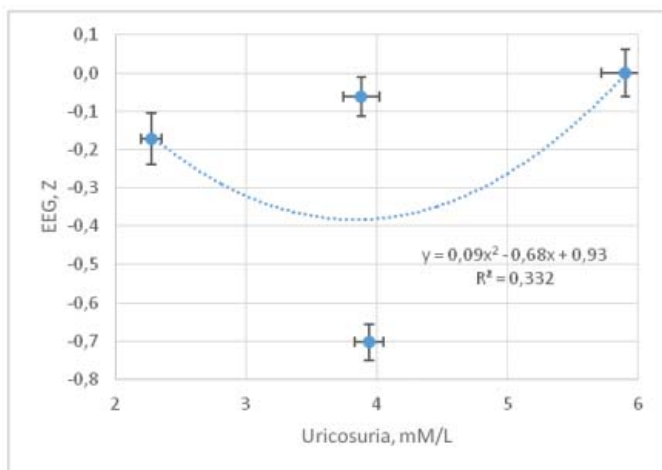


Рисунок 13.12 – Нелінійний зв'язок між урикозурією і ЩСП бета-ритму в локусах Fp2%, F3%, F7%, T4%, C3%, C4%, O1%; тета-ритму в локусах Fp1% і F7%; альфа-ритму в локусі F7% та ентропією ЩСП в локусах Fp1, F4, F7 і T4

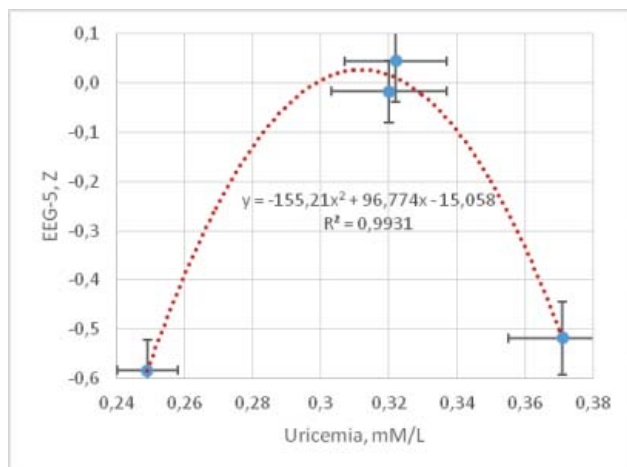


Рисунок 13.13 – Нелінійний зв’язок між урикемією і ЩСП тета-ритму в локусах T5, T6, O2% та його латералізацією; альфа-ритму в локусі T6% та його латералізацією; бета-ритму в локусі T3% та його асиметрією; латералізацією дельта-ритму, а також ентропією ЩСП в локусах F8 і O2

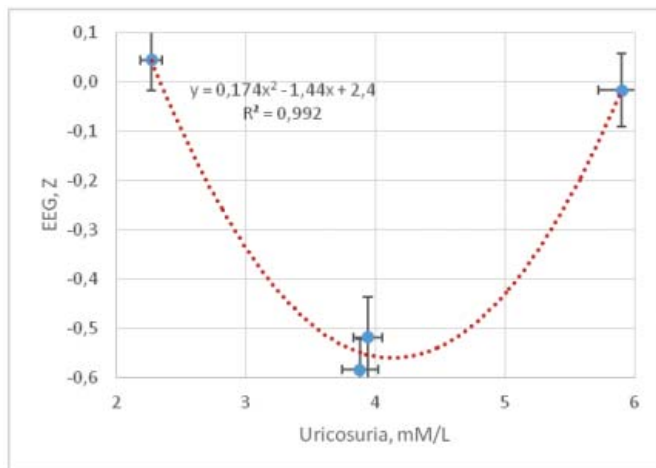


Рисунок 13.14 – Нелінійний зв’язок між урикозурією і ЩСП тета-ритму в локусах T5, T6, O2% та його латералізацією; альфа-ритму в локусі T6% та його латералізацією; бета-ритму в локусі T3% та його асиметрією; латералізацією дельта-ритму, а також ентропією ЩСП в локусах F8 і O2

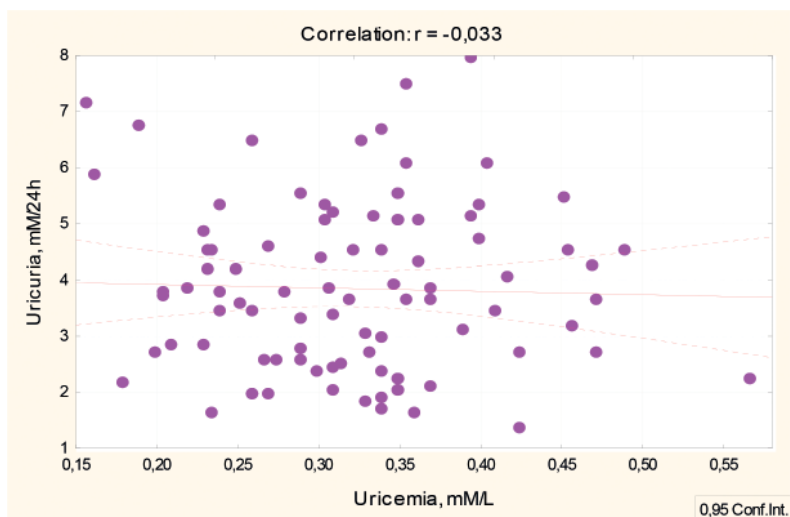


Рисунок 13.15 – Відсутність зв'язку між урикемією і урикозурією

При другому підході об'єктом аналізу були індивідуальні величини параметрів обміну сечової кислоти і ЕЕГ. За підсумком скринінгу було створено кореляційну матрицю (табл. 13.16). Позаяк виявилось, що зв'язки з параметрами ЕЕГ нормалізованих за статтю і віком рівнів урикемії слабші від таких актуальної урикемії чи навіть несуттєві, то канонічна кореляція обчислювалась лише стосовно останньої.

Таблиця 13.16 – Кореляційна матриця для параметрів метаболізму сечової кислоти та ЕЕГ

Variables	Correlations N=74		
	UaS	UaSz	UaEx
1	2	3	4
UaS	1,00	0,85	-0,05
UaSz	0,85	1,00	-0,08
UaEx	-0,05	-0,08	1,00
DT	0,01	0,02	0,30
IRB	-0,27	-0,23	-0,02
LID	-0,03	-0,04	-0,23
FP2H	-0,24	-0,15	-0,04

Продовження таблиці 13.16

1	2	3	4
FP2T%	-0,22	-0,09	-0,09
FP2D%	-0,02	0,10	-0,24
F3T	-0,21	-0,09	-0,09
F4B%	0,20	0,01	0,11
F7H	-0,34	-0,24	0,09
F7T%	-0,24	-0,08	0,02
F7B	0,07	0,04	-0,20
F8H	-0,27	-0,14	0,05
F8B%	0,21	0,07	0,11
F8A%	-0,06	-0,05	0,27
F8D%	-0,08	-0,02	-0,23
T3B%	0,20	0,06	-0,05
T3T%	-0,23	-0,12	-0,00
T4B%	0,23	0,05	0,09
T4A%	0,08	0,04	0,25
T4D%	-0,19	-0,05	-0,21
C3T	-0,20	-0,06	-0,05
T5H	-0,20	-0,15	0,01
T5T%	-0,23	-0,05	0,06
T5D	0,22	0,22	0,03
T6H	-0,35	-0,24	-0,02
T6A%	-0,04	-0,03	0,21
T6T%	-0,23	-0,03	-0,10
T6D%	-0,05	0,02	-0,23
T6B	0,29	0,29	-0,10
P3H	-0,21	-0,18	-0,11
P3B%	-0,01	-0,20	0,03
P3A%	0,30	0,24	0,04
P3T%	-0,31	-0,18	-0,07
P3D%	-0,23	-0,09	-0,04
P4A%	0,27	0,20	0,07
P4T%	-0,26	-0,10	-0,13
P4D%	-0,25	-0,10	-0,16
O2T%	-0,15	0,05	-0,29

Виявлено, що урикемія значуще ($|r| \geq 0,23$) або погранично корелює негативно з 18 параметрами ЕЕГ і позитивно – з 8. Після покрокового виключення в регресійній моделі залишились 14 параметрів, констеляція яких детермінується урикемією на 53% (табл. 13.17 і рис. 13.16).

Таблиця 13.17 – Регресивна модель для урикемії і параметрів ЕЕГ

N=74	R=0,729; R^2=0,531; Adjusted R^2=,420; F(14)=48; p<,0001 Std. Error of estimate: 062					
	Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	T(59)	p-value
Intercpt			0,1780	0,2058	0,87	0,390
IRB	-0,330	0,115	-0,0020	0,0007	-2,86	0,006
F4B%	-0,467	0,195	-0,0025	0,0011	-2,40	0,020
F7H	-0,143	0,128	-0,0585	-0,0522	-1,12	0,267
F8H	-0,214	0,133	-0,0797	0,0497	-1,61	0,114
T3B%	0,196	0,132	0,0010	0,0007	1,49	0,143
T4B%	0,571	0,183	0,0028	0,0009	3,12	0,003
C3T	-0,180	0,113	-0,0002	0,0002	-1,59	0,117
T6H	-0,355	0,178	-0,1746	0,0878	-1,99	0,051
T6T%	0,417	0,152	0,0067	0,0024	2,74	0,008
T6B	0,172	0,111	0,0002	0,0001	1,55	0,126
P3H	0,381	0,168	0,2367	0,1046	2,26	0,027
P3A%	1,180	0,323	0,0048	0,0013	3,65	0,001
P3D%	0,850	0,291	0,0036	0,0012	2,92	0,005
P4D%	-0,243	0,166	-0,0011	0,0007	-1,46	0,149

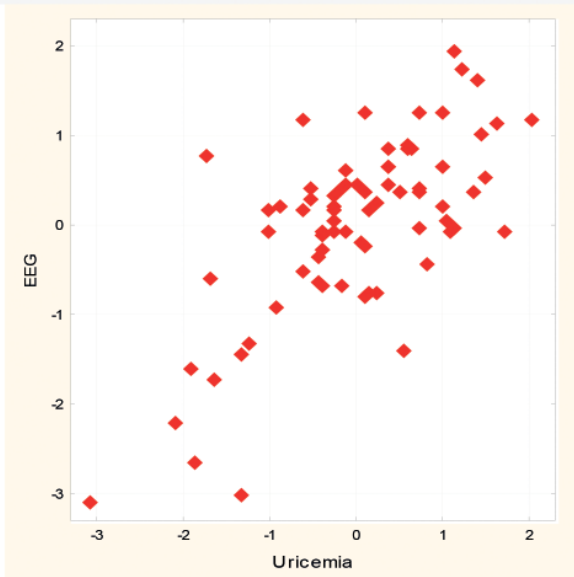
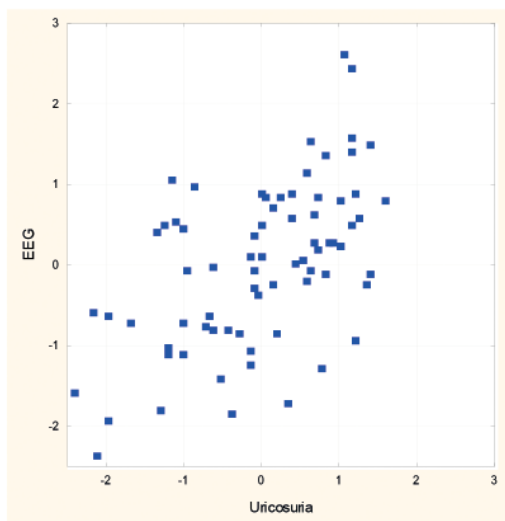


Рисунок 13.16 – Точковий графік канонічної кореляції між урикемією (лінія X) та ЕЕГ (лінія Y)

Натомість зв'язки урикозурії з параметрами ЕЕГ менш чисельні і в цілому слабші (табл. 13.16). Після покрокового виключення в регресійній моделі із 11 параметрів залишилися 6, констеляція яких детермінується урикозурією на 31% (табл. 13.18 і рис. 13.17).

Таблиця 13.18 – Регресивна модель для урикозурії і параметрів ЕЕГ

N=74	R=,553; R ² =,306; Adjusted R ² =,244; F(6,7)=4,9; p<,0003 Std. Error of estimate: 1,25					
	Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	T(67)	p-value
Intercept			3,2034	0,6825	4,69	0,00001
DT	0,346	0,105	1,0857	0,3290	3,30	0,00155
LID	-0,239	0,105	-0,0087	0,0038	-2,28	0,02609
F7B	-0,133	0,107	-0,0032	0,0026	-1,24	0,21753
F8A%	0,146	0,123	-0,0133	0,0112	1,19	0,23963
T6D%	-0,127	0,118	-0,0085	0,0079	-1,08	0,28581
O2T%	-0,174	0,107	-0,0575	0,0354	-1,62	0,10941



R=0,553; R²=0,306; $\chi^2_{(6)}=25$; p=0,0003; Λ Prime=0,694

Рисунок 13.17 – Точковий графік канонічної кореляції між урикемією (лінія X) та ЕЕГ (лінія Y)

Далі проаналізовано зв'язки між змінами параметрів сечової кислоти і ЕЕГ під впливом бальнеотерапії. Дотримуючись попереднього алгоритму, спочатку було створено кореляційну матрицю зі значущих ($|r| \geq 0,33$) і пограничних коефіцієнтів (табл. 13.19).

Таблиця 13.19 – Матриця кореляцій між змінами параметрів обміну сечової кислоти і ЕЕГ

Variables	Corelations N=35	
	UaS	UaEx
AF	0,05	-0,35
BF	0,02	-0,28
IRA	0,23	-0,30
AT	-0,33	0,18
AA	-0,28	-0,01
LID	0,13	-0,37
FP2B%	-0,29	0,16
FP2B	-0,28	-0,06
F7H	-0,33	0,22
F7B%	-0,01	0,28
F7A%	-0,29	0,06
F8H	-0,31	-0,09
F8D	0,36	-0,05
T3B%	-0,43	0,05
T3T%	0,11	0,38
T3B	-0,44	0,08
T4B%	-0,53	0,20
T4B	-0,54	0,08
C3H	0,14	0,36
C3B%	-0,31	0,24
C4B%	-0,32	0,31
T5A%	-0,30	0,05
T5D%	0,29	-0,15
T6B%	-0,42	0,29
T6D%	0,29	-0,16
P3B%	-0,58	0,17
P3A	0,29	-0,03
P4B%	-0,51	0,37
P4A	0,31	-0,12
O1T%	-0,36	0,30
O2B%	-0,00	0,41
O2T%	-0,28	-0,11
O2D	0,36	0,02

Найтіснішими виявились інверсні зв'язки між змінами урикемії і ЩСП бета-ритму в локусах P3 (рис. 13.18) і T4 (рис. 13.19), а з-поміж прямих зв'язків варта уваги кореляція з динамікою ЩСП альфа-ритму в локусі P3 (рис. 13.20).

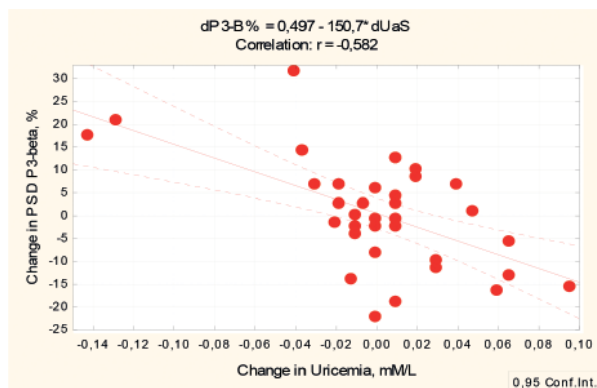


Рисунок 13.18 – Точковий графік канонічної кореляції між змінами урикемії (лінія X) та ЩСП бета-ритму в локусі P3 (лінія Y)

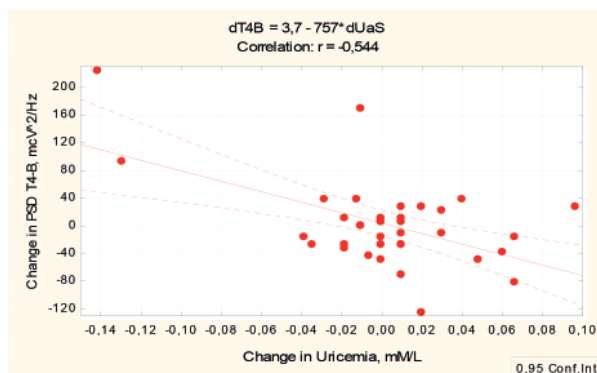


Рисунок 13.19 – Точковий графік канонічної кореляції між змінами урикемії (лінія X) та ЩСП тета-ритму в локусі T4 (лінія Y)

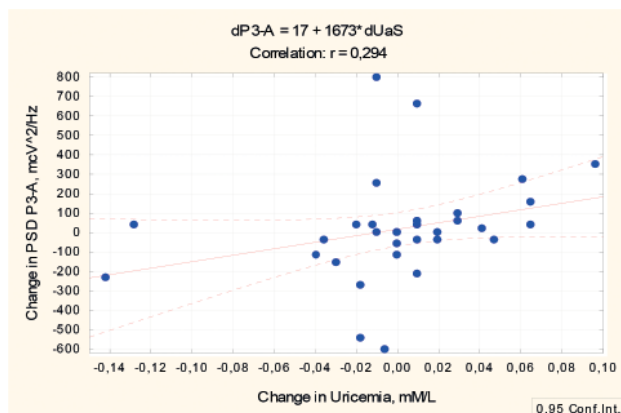
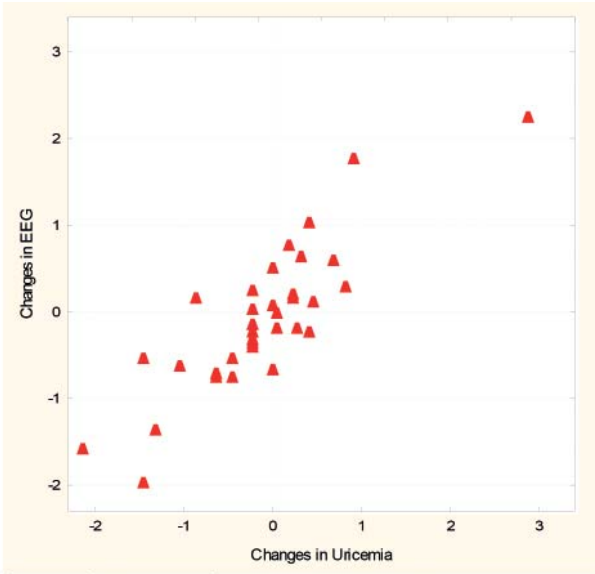


Рисунок 13.20 – Точковий графік канонічної кореляції між змінами урикемії (лінія X) та ЩСП альфа-ритму в локусі P3 (лінія Y)

Виявлено, що зміни рівня урикемії детермінують зміни 9 параметрів ЕЕГ на 81% (табл. 13.20 і рис. 13.21).

Таблиця 13.20 – Регресивна модель для урикемії і параметрів ЕЕГ

N=35	R=,901; R ² =,812; Adjusted R ² =,745; F(9,3)=12,0; p<,00000; Std. Error of estimate: ,023					
	Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	T(25)	p-value
Intercpt			0,00728	0,00421	1,73	0,09579
AA	-0,382	0,098	-0,00096	0,00025	-3,92	0,00062
T4B	-0,560	0,098	-0,00040	0,00007	-5,74	0,00001
C3B%	0,352	0,169	0,00104	0,00050	2,08	0,04823
C4B%	-0,330	0,151	-0,00098	0,00045	-2,20	0,03764
T5A%	-0,642	0,271	-0,00191	0,00080	-2,37	0,02599
T5D%	-0,665	0,295	-0,00090	0,00040	-2,26	0,03303
P3B%	-0,612	0,144	-0,00236	0,00056	-4,25	0,00026
P3A	0,584	0,212	0,00010	0,00004	2,76	0,01074
P4A	-0,391	0,203	-0,00009	0,00005	-1,93	0,06526



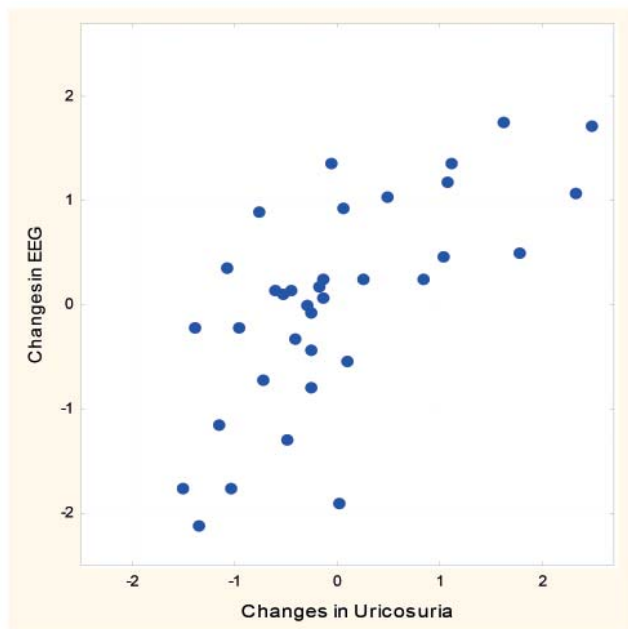
$R=0,901$; $R^2=0,812$; $\chi^2_{(9)}=48$; $p=10^{-6}$; Δ Prime=0,187

Рисунок 13.21 – Точковий графік канонічної кореляції між змінами урикемії (лінія X) та ЕЕГ (лінія Y)

Нейротропна детермінація з боку урикозурії значно слабша і становить 46,5% (табл. 13.21 і рис. 13.22).

Таблиця 13.21 – Регресивна модель для урикозурії і параметрів ЕЕГ

N=35	R=,682; R^2=,465; Adjusted R^2=,326; F(7,3)=3,4; p<,0106; Std. Error of estimate: 1,30					
	Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	T(27)	p-value
Intercept			-0,109	0,246	-0,44	0,661
IRA	-0,236	0,197	-0,014	0,012	-1,20	0,242
LIT	-0,358	0,156	-0,011	0,005	-2,29	0,030
T3T%	0,176	0,165	0,058	0,054	1,07	0,296
C3H	0,222	0,159	2,012	1,443	1,39	0,174
T6B%	-0,420	0,328	-0,033	0,025	-1,28	0,210
P4B%	0,381	0,276	0,047	0,034	1,38	0,180
O2B%	0,232	0,211	0,024	0,022	1,10	0,282



$R=0,681$; $R^2=0,465$; $\chi^2(7)=18$; $p=0,010$; $\Lambda \text{ Prime}=0,535$

Рисунок 13.22 – Точковий графік канонічної кореляції між змінами урикозурії (лінія X) та ЕЕГ (лінія Y)

На завершення проаналізовано канонічну кореляцію між змінами обох параметрів обміну сечової кислоти, з одного боку, і параметрів ЕЕГ – з іншого.

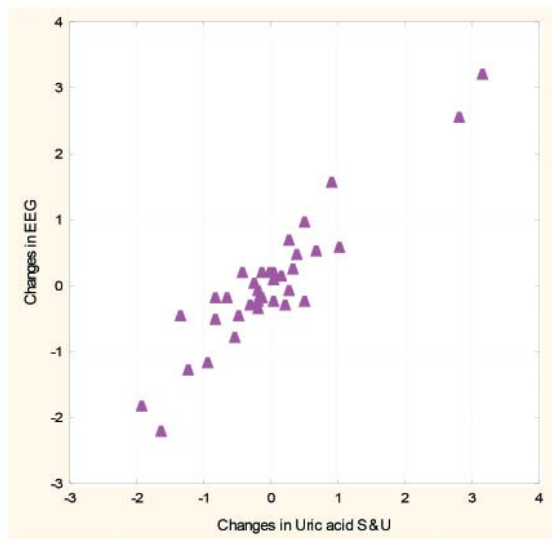
Левава доля факторного навантаження на каузальний канонічний корінь належить урикемії (табл. 13.22). Факторна структура неврального кореня представлена, передовсім, ЩСП бета-ритму в локусах P3, T4, C4 і C3, а також альфа-ритму в локусі T5 і його асиметрією, які підлегли негативній регуляції урикемією. ЩСП бета-ритму в локусах P4 і T6 підлегли як негативній регуляції урикемією, так і позитивній регуляції урикозурією. Натомість ЩСП дельта-ритму в локусі T5, а також альфа-ритму в локусах P4 і P3 позитивно регулюються урикемією. Індекс альфа-ритму і латералізація тета-ритму підлегли відчутній негативній регуляції урикозурією і слабкій позитивній регуля-

ції урикемією. Нарешті, ЩСП тета-ритму в локусі Т3 і бета-ритму в локусі О2, а також ентропія в локусі С3 підлеглі відчутній позитивній регуляції урикозурією і слабкій позитивній регуляції урикемією.

Таблиця 13.22 – Факторна структура канонічних коренів змін параметрів обміну сечової кислоти та ЕЕГ

<i>Left set</i>	R
Uricemia	-0,984
Uricosuria	0,209
<i>Right set</i>	R
PSD P3-β, %	0,643
PSD T4-β, μV²/Hz	0,585
PSD C4-β, %	0,395
PSD C3-β, %	0,371
PSD T5-α, %	0,323
Asymmetry α, %	0,292
PSD P4-β, %	0,608
PSD T6-β, %	0,494
PSD T5-δ, %	-0,336
PSD P4-α, μV²/Hz	-0,344
PSD P3-α, μV²/Hz	-0,313
Index α, %	-0,301
Laterality θ, %	-0,209
PSD T3-θ, %	-0,044
PSD C3 Entropy	-0,079
PSD O2-β, %	0,079

Взяті разом, зміни параметрів обміну сечової кислоти детермінують зміни перелічених параметрів ЕЕГ на 87% (рис. 13.23).



$$R=0,934; R^2=0,872; \chi^2_{(32)}=70; p=0,0001; \Delta \text{ Prime}=0,058$$

Рисунок 13.23 – Точковий графік канонічної кореляції між змінами урикемії і урикозурії (лінія X) та ЕЕГ (лінія Y)

РЕЗЮМЕ

З'ясовано, що з-поміж зареєстрованих амплітудно-частотних і спектральних параметрів електроенцефалограми характерними для чотирьох варіантів обміну сечової кислоти є 4 параметри дельта-ритму, 2 тета-ритму, 1 параметр альфа-ритму та 3 параметри ентропії. Урикемія корелює негативно з 18 параметрами ЕЕГ і позитивно – з 8, констеляція яких детермінується урикемією на 53%. Зв'язки урикозурії з параметрами ЕЕГ менш чисельні і слабші, а міра детермінації становить 31%. Зміни рівня урикемії детермінують зміни 9 параметрів ЕЕГ на 81%, а міра детермінації урикозурією 7 параметрів ЕЕГ становить 46,5%. Взяті разом, зміни параметрів обміну сечової кислоти детермінують зміни параметрів ЕЕГ на 87%.

Матеріали розділу опубліковані у статті:

Bombushkar IS, Popovych IL, Zukow W. Relationships between the parameters of uric acid exchange and electroencephalograms in humans. Journal of Education, Health and Sport. 2023; 13(3): 458-485.

РОЗДІЛ 14

ІНТЕГРАЛЬНА ОЦІНКА ЗВ'ЯЗКІВ МІЖ ПАРАМЕТРАМИ ОБМІНУ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ І НЕЙРОЕНДОКРИННО-ІМУННОГО КОМПЛЕКСУ ТА МЕТАБОЛІЗМУ У ЛЮДЕЙ

На завершальному етапі замінимо редукціоністський підхід до аналізу зв'язків на інтегральний. З-поміж усіх зареєстрованих параметрів програма forward stepwise в якості розпізнавальних щодо чотирьох варіантів обміну сечової кислоти вибрала 28. У дискримінантну модель включено (табл. 14.1 і 14.2), окрім урикозурії і урикемії за визначенням, 10 **нейроендокринних** параметрів (6 ЕЕГ, вагальний тонус, індекси симпато-вагального балансу Kerdö і Баевского, кальцитонін), 5 параметрів **імунітету** (активність і завершеність фагоцитозу нейтрофілами грампозитивних бактерій, рівень в крові загальних лімфоцитів і IgG та IgA в слині), два **інформаційні** параметри (індекс напруження лейкоцитограми Поповича і ентропія імуноцитограми), 6 параметрів метаболізму (магній, калій, фосфати і креатинін сироватки, креатинінурія, індекс маси тіла), а також маркери хронічного пієлонефриту (**бактеріюрія**) і мікробіоти (*Bifidobacteria*).

Таблиця 14.1 – Підсумок покрокового аналізу параметрів обміну сечової кислоти, метаболізму і нейроендокринно-імунного комплексу, ранжованих

Variables currently in the model	F to enter	p-level	Δ	F-value	p-level
1	2	3	4	5	6
Uricosuria, mM/24 h	154	0	0,154	154	10 ⁻⁶
Uricemia normalized, Z	13,5	10 ⁻⁶	0,104	58,3	10 ⁻⁶
PSD T4-δ, μV ² /Hz	3,96	0,011	0,090	37,4	10 ⁻⁶
PSD O2-0, %	3,51	0,019	0,080	28,6	10 ⁻⁶
Laterality δ, %	3,40	0,022	0,071	23,7	10 ⁻⁶
Calcitonin, ng/L	3,01	0,035	0,064	20,5	10 ⁻⁶
Phagocytose Index vs Staphylococcus aureus, %	2,37	0,077	0,058	18,1	10 ⁻⁶
Bacteriuria, points	3,11	0,031	0,052	16,5	10 ⁻⁶
PSD C4 Entropy	2,25	0,090	0,048	15,1	10 ⁻⁶
PSD F4 Entropy	2,70	0,052	0,043	14,1	10 ⁻⁶
Pan-Lymphocytes of Blood, %	2,36	0,078	0,039	13,2	10 ⁻⁶

Продовження таблиці 14.1

1	2	3	4	5	6
Kerdö Vegetative Index, units	3,08	0,033	0,035	12,7	10 ⁻⁶
Bactericidity vs Staphyl. aureus, 10 ⁹ Bacteria/L	3,97	0,011	0,030	12,4	10 ⁻⁶
IgA Saliva, mg/L	3,54	0,019	0,026	12,2	10 ⁻⁶
IgG Serum, g/L	2,06	0,114	0,024	11,6	10 ⁻⁶
PSD C3-δ, %	1,68	0,180	0,022	11,1	10 ⁻⁶
Popovych's Strain Index-1, points	2,12	0,106	0,020	10,7	10 ⁻⁶
AMo/MxDMn as Sympatho-vagal balance Index	1,90	0,138	0,019	10,4	10 ⁻⁶
Body Mass Index, kg/m ²	2,21	0,096	0,017	10,1	10 ⁻⁶
Magnesium Plasma, mM/L	1,84	0,149	0,016	9,80	10 ⁻⁶
Phosphates Plasma, mM/L	1,46	0,235	0,015	9,46	10 ⁻⁶
Potassium Plasma, mM/L	1,77	0,162	0,014	9,20	10 ⁻⁶
Uricemia, mM/L	1,69	0,179	0,013	8,96	10 ⁻⁶
RMSSD, msec	1,69	0,179	0,012	8,75	10 ⁻⁶
Bifidobacteria faeces, lg CFU/g	2,85	0,045	0,010	8,75	10 ⁻⁶
Entropy of Immunocytogram	1,22	0,312	0,010	8,48	10 ⁻⁶
Creatinine Plasma, μM/L	1,21	0,313	0,009	8,24	10 ⁻⁶
Creatininuria, mM/24 h	1,18	0,327	0,008	8,00	10 ⁻⁶

Таблиця 14.2 – Підсумок аналізу дискримінантних функцій для параметрів обміну сечової кислоти, метаболізму і нейроендокринно-імунного комплексу

Step 28, N of vars in model: 28; Grouping: 4 grps; Wilks' Λ: 0,0085; approx. F₍₈₄₎=8,0; p<10⁻⁶

Variables currently in the model	Clusters of Uric Acid Exchange (Males/Females)				Parameters of Wilks' Statistics					Norm Cv/σ (30)
	S-E2+ IV (18/4)	S± E+ I (16/5)	S2-E+ II (14/1)	S± E- III (20/10)	Wilks Λ	Partial Λ	F-re- move	p- level	Tolerance	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Uricosuria, mM/24 h	5,94	3,94	3,88	2,27	0,076	0,112	150	10 ⁻⁶	0,396	3,00 0,250
Uricemia, mM/L	0,316	0,371	0,249	0,322	0,010	0,864	2,99	0,038	0,109	0,365 0,116
Uricemia normalized, Z-score	-0,70	+0,09	-1,89	-0,53	0,009	0,897	2,17	0,101	0,155	0
PSD T4-δ, μV ² /Hz	57	354	94	161	0,009	0,984	0,31	0,818	0,543	92 1,091
PSD O2-θ, %	6,3	5,1	5,3	9,1	0,010	0,864	3,00	0,038	0,538	7,1 0,554
Laterality δ, %	-9,6	-24,9	-27,5	+6,8	0,010	0,891	2,33	0,084	0,610	+2,5 39,8
Calcitonin, ng/L	6,45	7,21	8,76	7,50	0,010	0,878	2,65	0,058	0,639	12,03
Calcitonin Males, ng/L	6,65	7,76	8,64	8,80						13,95 0,493
Calcitonin Females, ng/L	5,55	5,48	10,39	4,90						5,05 0,490

Продовження таблиці 14.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Phagocytose Index vs Staph. aureus, %	98,54	99,00	99,00	98,96	0,010	0,852	3,31	0,026	0,431	98,3 0,018
Bacteriuria, points	0,28	0,22	0,43	0,27	0,010	0,810	4,45	0,007	0,290	0 0,24
PSD C4 Entropy	0,83	0,87	0,80	0,85	0,014	0,623	11,5	10 ⁻⁵	0,222	0,867 0,109
PSD F4 Entropy	0,81	0,71	0,80	0,81	0,010	0,822	4,12	0,010	0,295	0,851 0,139
Pan-Lymphocytes of Blood, %	34,6	31,7	35,8	33,9	0,012	0,683	8,84	10 ⁻⁴	0,166	32,0 0,174
Kerdö Vegetative Index, units	-24	-13	-27	-20	0,013	0,640	10,7	10 ⁻⁵	0,484	-20 23,6
Bactericidity vs Staph. aureus, 10 ⁹ Bacteria/L	93,8	103,0	90,6	94,5	0,010	0,813	4,37	0,008	0,322	105,7 0,100
IgA Saliva, mg/L	118	135	142	144	0,010	0,882	2,53	0,066	0,239	163 0,241
IgG Serum, g/L	14,4	15,1	14,5	15,6	0,009	0,930	1,42	0,246	0,602	12,75 0,206
PSD C3-δ, %	25,7	42,1	32,4	30,5	0,010	0,850	3,35	0,025	0,407	28,0 0,602
Popovych's Strain Index-1, points	0,13	0,25	0,16	0,13	0,009	0,975	0,48	0,699	0,479	0,067 0,722
AMo/MxDMn as Symp/Vagal balance	218	394	234	236	0,009	0,943	1,15	0,338	0,374	251 0,303
Body Mass Index, kg/m ²	27,5	28,1	25,9	26,9	0,010	0,855	3,22	0,029	0,461	24,2 0,133
Magnesium Plasma, mM/L	0,826	0,856	0,831	0,822	0,010	0,889	2,37	0,080	0,512	0,90 0,056
Phosphates Plasma, mM/L	0,96	0,97	1,09	1,06	0,009	0,895	2,23	0,094	0,581	1,20 0,167
Potassium Plasma, mM/L	4,40	4,40	4,50	4,19	0,010	0,893	2,27	0,091	0,570	4,55 0,104
RMSSD HRV, msec	30,6	27,4	32,6	26,1	0,010	0,869	2,87	0,044	0,291	28,8 ,486
Bifidobacteria faeces, lg CFU/g	5,74	5,49	5,40	5,66	0,010	0,885	2,48	0,070	0,398	6,94 0,011
Entropy of Immunocytogram	0,967	0,967	0,964	0,956	0,009	0,910	1,88	0,143	0,486	0,960 0,059
Creatinine Plasma, μM/L	85,6	87,4	88,1	84,0	0,009	0,924	1,55	0,211	0,363	77,5 0,172
Creatininuria, mM/24 h	9,43	9,27	7,21	6,71	0,009	0,942	1,18	0,327	0,448	11,0 0,330

Примітка. Для трьох змінних замість Cv дано SD.

Таблиця 14.3 – Параметри обміну сечової кислоти, метаболізму і нейроендокринно-імунного комплексу, не включені в модель

Variables	Clusters of Uric Acid Exchange (Males/Females)				Parameters of Wilks' Statistics					Norm Cv/ σ (30)
	S- E2+ IV (18/4)	S± E+ I (16/5)	S2-E+ II (14/1)	S± E- III (20/10)	Wilks Λ	Partial Λ	F to enter	p- level	Tolerance	
Testosterone, Z	-0,12	+0,55	+1,03	+0,22	0,008	0,985	0,28	0,837	0,581	0
Males, Z-score	-0,31	+0,62	+1,09	+0,18						0
Females, Z-score	+0,70	+0,22	+0,12	+0,29						0
PSD C3- δ , $\mu V^2/Hz$	91	315	259	166	0,008	0,968	0,63	0,601	0,251	108 0,774
PSD T6- α , %	37,8	27,3	24,4	28,0	0,008	0,955	0,88	0,455	0,431	35,5 0,502
PSD F7- θ , $\mu V^2/Hz$	15,8	42,7	29,1	28,3	0,008	0,979	0,40	0,752	0,302	18,2 0,843
PSD T4- δ , %	24,7	45,9	29,0	36,7	0,008	0,985	0,28	0,839	0,272	31,0 0,615
Age, years	44,6	49,0	51,5	53,1	0,008	0,991	0,17	0,918	0,456	49,7 0,256
Triiodothyronine, nM/L	1,86	2,17	2,02	1,96	0,008	0,985	0,29	0,832	0,431	2,20 0,227
Cortisol, nM/L	531	475	432	563	0,008	0,952	0,94	0,430	0,750	405 0,524
Calcitonin, Z	-0,87	-0,69	-0,60	-0,57	0,008	0,988	0,23	0,877	0,107	0
Males, Z-score	-1,07	-0,90	-0,78	-0,75						0
Females, Z-score	+0,02	-0,01	+1,08	-0,22						0
Glucose Plasma, mM/L	4,57	4,11	4,94	4,69	0,008	0,972	0,54	0,658	0,748	4,70 0,160
Killing Index vs Staph. aureus, %	49,5	53,0	47,9	47,9	0,008	0,991	0,16	0,922	0,350	58,9 0,142
(Ca/K) ^{0.5} Plasma as Symp/Vagal balance	0,71	0,71	0,69	0,73	0,008	0,987	0,25	0,865	0,186	0,71 0,104
Leukocyturia, lg/mL	3,44	3,26	3,19	3,44	0,008	0,965	0,69	0,564	0,453	3,00 0,070
Interleukin-1, ng/L	4,81	4,74	5,34	4,58	0,008	0,974	0,50	0,685	0,651	4,51 0,173
Lactobacilli faeces, lg CFU/g	6,48	6,31	6,14	6,38	0,008	0,963	0,72	0,543	0,016	8,10 0,015
CD4 ⁺ CD3 ⁺ T-helper Lymphocytes, %	28,3	30,0	32,3	32,6	0,008	0,978	0,42	0,737	0,168	39,5 0,082
CD8 ⁺ CD3 ⁺ T-cytolytic Lymphocytes, %	23,7	23,4	21,2	23,3	0,008	0,974	0,50	0,684	0,629	23,5 0,138
Sex Index (M=2; F=1)	1,82	1,76	1,93	1,67	0,008	0,991	0,18	0,913	0,035	1,23 0,344
Electrokinetic Index, %	48,3	43,6	42,7	40,4	0,015	0,993	0,13	0,940	0,497	40,9 0,250

Натомість низка параметрів адаптації, метаболізму, імунітету і мікробіоти, попри їх очевидну розпізнавальну здатність, опинились поза дискримінантною моделлю, мабуть, внаслідок дублювання/надлишковості інформації (табл. 14.3).

Далі, 28-мірний простір дискримінантних змінних трансформуємо у 3-мірний простір канонічних коренів. Коефіцієнт канонічної кореляції для першого кореня складає 0,969 (Wilks' $\Lambda=0,008$; $\chi^2_{(84)}=339$; $p<10^{-6}$), для другого 0,837 (Wilks' $\Lambda=0,140$; $\chi^2_{(54)}=139$; $p<10^{-6}$), для третього 0,729 (Wilks' $\Lambda=0,469$; $\chi^2_{(26)}=54$; $p=0,001$). Мажорний корінь містить 81,7% дискримінантних можливостей, другий – 12,3% і мінорний – 6,0%.

У таблиці 14.4 представлені стандартизовані та необроблені коефіцієнти для дискримінантних змінних, необхідні для розрахунку значень дискримінантних коренів для кожної людини як суми добутків необроблених коефіцієнтів на індивідуальні величини дискримінантних змінних разом з константою.

Таблиця 14.4 – Стандартизовані і необроблені коефіцієнти та константи для параметрів обміну сечової кислоти, метаболізму і нейроендокринно-імунного комплексу

Variables	Coefficients			Standardized			Raw		
	Root 1	Root 2	Root 3	Root 1	Root 2	Root 3	Root 1	Root 2	Root 3
1	2	3	4	5	6	7			
Uricosuria, mM/24 h	1,529	-0,181	0,204	2,539	-0,300	0,338			
Uricemia, mM/L	1,003	0,485	-0,520	13,85	6,694	-7,174			
Uricemia normalized, Z	-0,332	0,345	0,943	-0,355	0,368	1,007			
PSD T4- δ , $\mu V^2/Hz$	-0,133	0,091	-0,116	-0,0006	0,0004	-0,0005			
PSD O2- δ , %	-0,356	0,042	0,501	-0,094	0,011	0,132			
Laterality δ , %	-0,151	-0,104	0,531	-0,004	-0,003	0,015			
Calcitonin, ng/L	-0,447	0,021	-0,085	-0,099	0,005	-0,019			
Phagocytose Index vs Staph. aur., %	0,497	-0,395	-0,065	0,422	-0,336	-0,056			
Bacteriuria, points	-0,210	-0,858	-0,427	-0,865	-3,527	-1,758			
PSD C4 Entropy	0,808	1,203	-0,374	6,676	9,945	-3,092			
PSD F4 Entropy	0,028	-0,886	0,319	0,179	-5,678	2,041			
Pan-Lymphocytes of Blood, %	-1,371	-0,464	0,032	-0,179	-0,061	0,004			
Kerdö Vegetative Index, units	0,668	0,679	0,033	0,034	0,034	0,002			
Bactericidicity vs Staph. aur., 10^9 Bac/L	-0,660	-0,395	-0,341	-0,027	-0,016	-0,014			
IgA Saliva, mg/L	-0,710	-0,122	-0,116	-0,021	-0,005	-0,003			

Продовження таблиці 14.4

1	2	3	4	5	6	7
IgG Serum, g/L	-0,346	0,012	0,073	-0,094	0,003	0,020
PSD C3-6, %	0,432	0,407	-0,380	0,023	0,022	-0,020
Popovych's Strain Index-I, points	0,022	0,214	-0,186	0,206	1,981	-1,722
AMo/MxDMn as SV balance Index	-0,379	-0,152	-0,046	-0,0017	-0,0007	-0,0002
Body Mass Index, kg/m ²	0,395	0,449	0,225	0,112	0,127	0,064
Magnesium Plasma, mM/L	-0,139	0,282	-0,518	-3,728	7,560	-13,86
Phosphates Plasma, mM/L	-0,310	-0,294	-0,239	-1,570	-1,492	-1,214
Potassium Plasma, mM/L	-0,018	-0,304	-0,479	-0,032	-0,554	-0,874
RMSSD, msec	0,435	0,549	-0,342	0,025	0,032	-0,020
Bifidobacteria faeces, lg CFU/g	-0,426	-0,4041	0,094	-0,366	-0,347	0,080
Entropy of Immunocytogram	-0,169	0,372	-0,341	-6,341	13,94	-12,77
Creatinine Plasma, μM/L	-0,068	0,015	-0,619	-0,005	0,001	-0,046
Creatininuria, mM/24 h	-0,138	0,188	-0,406	-0,039	0,053	-0,114
		Constants	-37,08	14,51	42,59	
		Eigenvalues	15,51	2,340	1,134	
		Cumulative Proportion	817	940	1,000	

На наступному етапі аналізу актуальні величини параметрів були нормалізовані і згруповані у три дискримінантні корені на основі структурних коефіцієнтів (табл. 14.5). Окрім дискримінантних змінних, в таблиці також представлені змінні, які не включені у модель, але все ж є неформальними носіями розпізнавальної інформації.

Підсумком аналізу є візуалізація кожного пацієнта в інформаційному просторі дискримінантних коренів (рис. 14.1).

Локалізація членів кластера **S±E-** в екстремально лівій зоні осі першого кореня відображує поєднання **гіпоурикозурії** з гіпокреатинінурією та нормальними, але **мінімальними** для вибірки рівнями ентропії імуноцитограми і електрокінетичного індексу – з одного боку, та **максимально** для вибірки підвищеними рівнями IgG сироватки і активності фагоцитозу, мінімально для вибірки зниженими рівнями IgA слини, Т-гелперів і кальцитоніну, а також **максимальним** середнім віком пацієнтів – з іншого боку. На протилежному полюсі локалізовані члени кластера **S-E2+**, у котрих виражена **гіпеурикозурія** поєднується з **максимальними** для вибірки рівнями параметрів, пов'язаних з коренем **інверсно**, та **мінімальними** для вибірки рівнями параметрів, пов'язаних з коренем **прямо**. До того ж, члени цього кластера в середньому **наймолодші** у вибірці.

Таблиця 14.5 – Кореляції змінних з канонічними коренями, середні значення коренів та Z-величини параметрів обміну сечової кислоти, метаболізму і нейроендокринно-імунного комплексу

Variables	Correlations Variables-Roots			S±E- III (30)	S2-E+ II (15)	S±E+ I (21)	S-E2+ IV (22)
Root 1 (81,7%)	R 1	R 2	R 3	-4,42	-1,17	+1,43	+5,45
1	2	3	4	5	6	7	8
Uricosuria	0,583	-0,309	-0,016	-0,97	+1,17	+1,26	+3,87
Creatininuria	0,085	0,084	-0,025	-1,30	-1,15	-0,52	-0,47
Entropy of Immunocytogram	0,045	0,013	-0,076	-0,07	+0,07	+0,13	+0,13
Electrokinetic Index	currently not in model			-0,05	+0,17	+0,26	+0,73
IgG Serum	-0,029	0,047	0,046	+1,10	+0,65	+0,89	+0,64
Phagocytose Index vs St. aureus	-0,033	0,032	-0,088	+0,40	+0,39	+0,39	+0,14
IgA Saliva	-0,075	-0,014	-0,088	-0,48	-0,53	-0,71	-1,15
Calcitonin	-0,027	-0,044	0,107	-0,57	-0,60	-0,69	-0,87
CD4 ⁺ CD3 ⁺ T-helper Lymphocyte	currently not in model			-2,12	-2,21	-2,93	-3,47
Age	currently not in model			+0,27	+0,14	-0,06	-0,40
Root 2 (12,3%)	R 1	R 2	R 3	+0,11	-2,26	+2,25	-0,77
Uricemia	0,018	0,423	0,204	-0,53	-1,89	+0,09	-0,70
PSD C4 Entropy	-0,011	0,099	0,032	-0,14	-0,67	+0,07	-0,44
Kerdö Vegetative Index	-0,006	0,150	-0,028	0,00	-0,29	+0,29	-0,18
Triiodothyronine	currently not in model			-0,49	-0,36	-0,06	-0,67
Bactericidity vs Staph. aureus	0,008	0,114	-0,035	-1,06	-1,43	-0,25	-1,12
PSD T4-δ, μV ² /Hz	-0,015	0,215	-0,134	+0,69	+0,02	+2,60	-0,35
PSD C3-δ, μV ² /Hz	currently not in model			+0,70	+1,80	+2,47	-0,20
PSD F7-0, μV ² /Hz	currently not in model			+0,66	+0,71	+1,59	-0,16
PSD C3-δ, %	-0,007	0,110	-0,155	+0,15	+0,26	+0,83	-0,14
PSD T4-δ, %	currently not in model			+0,30	-0,11	+0,78	-0,33
AMo/MxDMn HRV	0,009	0,176	-0,154	-0,34	-0,47	+1,63	-0,07
Popovych's Strain Index-1	0,011	0,111	-0,197	+1,29	+1,87	+3,83	+1,28
Body Mass Index	0,028	0,117	0,040	+0,83	+0,52	+1,21	+1,02
Magnesium Plasma	0,028	0,166	-0,230	-1,55	-1,36	-0,87	-1,47
Killing Index vs Staph. aureus	currently not in model			-1,25	-1,32	-0,70	-1,12
Bacteriuria	-0,008	-0,164	-0,125	+1,11	+1,75	+0,93	+1,17
Pan-Lymphocytes	-0,002	-0,118	0,013	+0,34	+0,68	-0,05	+0,40
PSD F4 Entropy	-0,009	-0,106	0,115	-0,38	-0,44	-1,20	-0,31
Phosphates Plasma	-0,062	-0,101	-0,052	-0,69	-0,53	-1,17	-1,21
Glucose Plasma	currently not in model			-0,01	+0,32	-0,78	-0,17
Root 3 (6,0%)	R 1	R 2	R 3	+0,82	-1,64	-0,92	+0,89
Laterality δ, %	-0,049	0,003	0,291	+0,11	-0,75	-0,69	-0,30
PSD O2-0, %	-0,072	-0,001	0,277	+0,52	-0,45	-0,44	-0,18
PSD T6-α, %	currently not in model			-0,43	-0,63	-0,46	+0,13

Продовження таблиці 14.5

1	2			3	4	5	6
CD8 ⁺ CD3 ⁺ T-cytolytic Lymphoc	currently not in model			-0,06	-0,71	-0,04	+0,06
Bifidobacteria faeces	0,002	0,001	0,092	-1,13	-1,35	-1,27	-1,09
Lactobacilli faeces	currently not in model			-1,19	-1,35	-1,24	-1,12
(Ca/K) ^{0,5} Plasma	currently not in model			+0,27	-0,23	+0,01	-0,01
Cortisol	currently not in model			+0,75	+0,13	+0,33	+0,59
Leukocyturia	currently not in model			+0,89	+0,39	+0,51	+0,88
Creatinine Plasma	0,012	-0,002	-0,105	+1,09	+1,38	+1,33	+1,18
Interleukin-1	currently not in model			+0,09	+1,06	+0,29	+0,38
Testosterone	currently not in model			+0,22	+1,03	+0,55	-0,12
Sex Index (M=2;F=1)	currently not in model			-0,24	+0,39	-0,02	+0,11
Potassium Plasma	0,035	-0,038	-0,148	-1,55	-0,10	-0,31	-0,32
RMSSD HRV	0,021	-0,070	-0,058	-0,01	+0,38	-0,31	+0,23

Члени двох інших кластерів посідають проміжні позиції і частково перемішуються, що відображує відсутність суттєвих відмінностей між параметрами згаданої констеляції параметрів.

Однак ці кластери чітко розмежовуються вздовж осі другого кореня. При цьому топ позицію (центроїд: +2,25) посідають члени кластера S±E+, котрі характеризуються, по-перше, нормальним, але максимальним для вибірки рівнем **урикемії** в поєднанні з такими ентропії EEG в локусі C4, вегетативного індексу Kerdö, трийодтироніну і бактерицидності нейтрофілів крові проти золотистого стафілокока; по-друге, **максимально** підвищеними ЩСП дельта-ритму в локусах E4 і C3 та тета-ритму в локусі F7, індексами симпато-вагального балансу Баєвського і напруження Поповича, а також маси тіла; по-третє, мінімально зниженими індексом кілінгу золотистого стафілокока і рівнем магнію в плазмі, тобто максимальними для вибірки. З іншого боку, у членів цього кластера мінімальні для вибірки бактеріюрія і нормальний рівень пан-лімфоцитів, та максимально знижені рівні ентропії EEG в локусі F4, а також фосфатемії і глікемії.

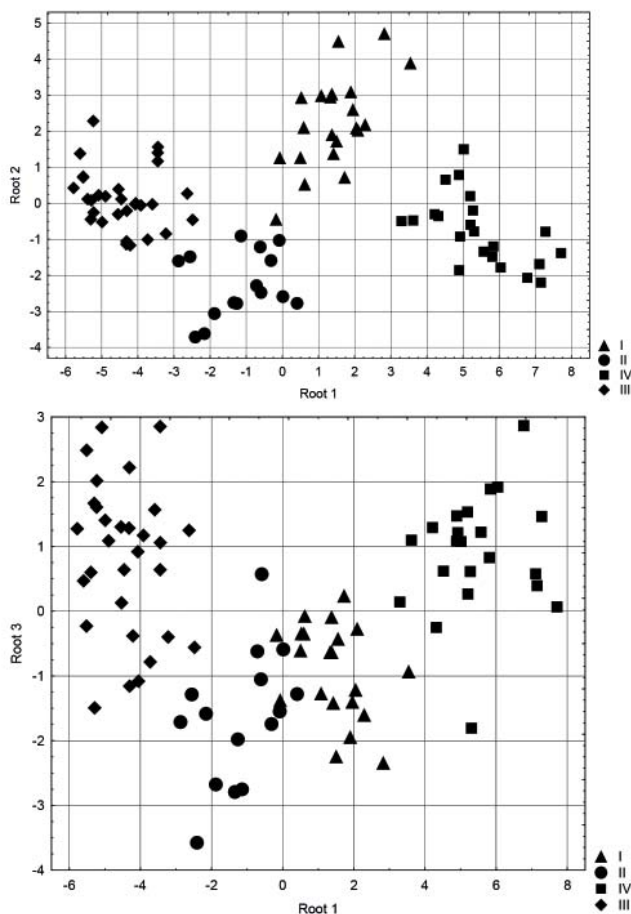


Рисунок 14.1 – Розсіювання індивідуальних величин першого і другого (зверху) та першого і третього (знизу) дискримінантних інтегральних коренів пацієнтів різних кластерів

Додаткове розмежування членів кластера **S2-E+** відбувається вздовж осі третього кореня, що відображує, по-перше, їх лівосторонню латералізацію дельта-ритму і максимально знижені ЩСП тета-ритму в локусі O2 і альфа-ритму в локусі T6, вміст Т-кілерів в крові і сприятливої ацидофільної мікрофлори в калі, по-друге, нормальні,

але мінімальні для вибірки рівні кортизолемії, Са/К-маркера симпатико-вагального балансу і лейкоцитурії. З іншого боку, серед членів цього кластера **максимальний** відсоток чоловіків і максимально підвищені рівні в плазмі тестостерону, креатиніну і ІЛ-1 та нормальні, але **максимальні** для вибірки рівні каліємії і ваготонії.

Очевидне чітке розмежування всіх чотирьох кластерів документується обчисленням віддалей Магаланобіса (табл. 14.6).

Таблиця 14.6 – Квадрати віддалей Mahalanobis між кластерами, F-критерії (df=28,6) і p-рівні

Clusters	S±E+I	S2-E+II	S-E2+IV	S±E-III
S±E+ I (21)	0	27,6	28,6	41,7
S2-E+ II (15)	5,9 10 ⁻⁶	0	52,5	22,2
S-E2+ IV (22)	7,4 10 ⁻⁶	11,3 10 ⁻⁶	0	98,2
S±E- III (30)	12,5 10 ⁻⁶	5,4 10 ⁻⁶	30,2 10 ⁻⁶	0

Іншим підсумком дискримінантного аналізу є можливість ретроспективної ідентифікації членів різних кластерів шляхом обчислення індивідуальних дискримінантних функцій за коефіцієнтами і константами, приведеними у табл. 14.7.

Таблиця 14.7 – Коефіцієнти та константи для класифікаційних функцій кластерів

Clusters	S±E+I	S2-E+II	S-E2+IV	S±E-III
1	2	3	4	5
Variables	p=,239	p=,170	p=,250	p=,341
Uricosuria, mM/24 h	89,13	83,64	100,9	75,51
Uricemia, mM/L	194,2	133,3	216,8	86,54
Uricemia normalized, Z	-62,88	-64,34	-63,60	-59,85
PSD T4-δ, μV²/Hz	-0,148	-0,148	-0,153	-0,146
PSD O2-0, %	-6,565	-6,466	-6,739	-5,808
Laterality δ, %	0,897	0,911	0,916	0,956
Calcitonin, ng/L	-1,975	-1,723	-2,423	-1,435
Phagocytose Index vs Staph. aur., %	154,3	154,8	156,9	152,5
Bacteriuria, points	74,64	94,07	78,63	84,19

Продовження таблиці 14.7

1	2	3	4	5
PSD C4 Entropy	160,1	100,1	151,4	94,44
PSD F4 Entropy	-194,0	-170,3	-172,5	-179,4
Pan-Lymphocytes of Blood, %	-14,62	-13,89	-15,15	-13,44
Kerdö Vegetative Index, units	2,699	2,457	2,734	2,433
Bactericidity vs Staph. aur., 10 ⁹ Bac/L	-0,870	-0,717	-0,956	-0,701
IgA Saliva, mg/L	-1,785	-1,713	-1,864	-1,663
IgG Serum, g/L	-4,180	-3,966	-4,532	-3,604
PSD C3-δ, %	1,097	0,954	1,089	0,882
Popovych's Strain Index-1, points	-226,0	-234,2	-234,2	-234,4
AMo/MxDMn as SV balance Index	0,108	0,116	0,103	0,119
Body Mass Index, kg/m ²	9,098	8,187	9,280	8,282
Magnesium Plasma, mM/L	211,3	196,9	148,4	192,9
Phosphates Plasma, mM/L	64,89	76,58	60,88	75,16
Potassium Plasma, mM/L	-5,639	-2,424	-5,675	-5,781
RMSSD, msec	3,845	3,651	3,815	3,597
Bifidobacteria faeces, lg CFU/g	-5,063	-2,605	-5,345	-2,042
Entropy of Immunocytoqram	3460	3423	3369	3445
Creatinine Plasma, μM/L	4,455	4,497	4,348	4,403
Creatininuria, mM/24 h	6,295	6,240	5,773	6,211
Constants	-9544	-9545	-9672	-9291

Врахування всіх ознак уможливорює ретроспективне розпізнавання членів всіх кластерів майже безпомилково: точність класифікації становить 98,9% (табл. 14.8).

Таблиця 14.8 – Матриця класифікації для кластерів

Рядки: спостережувані класифікації; стовпці: прогнозовані класифікації

Clusters	Percent correct	S±E+I	S2-E+II	S-E2+IV	S±E-III
		p=,239	p=,170	p=,250	p=,341
I	95,2	20	1	0	0
II	100	0	15	0	0
IV	100	0	0	22	0
III	100	0	0	0	30
Total	98,9	20	16	22	30

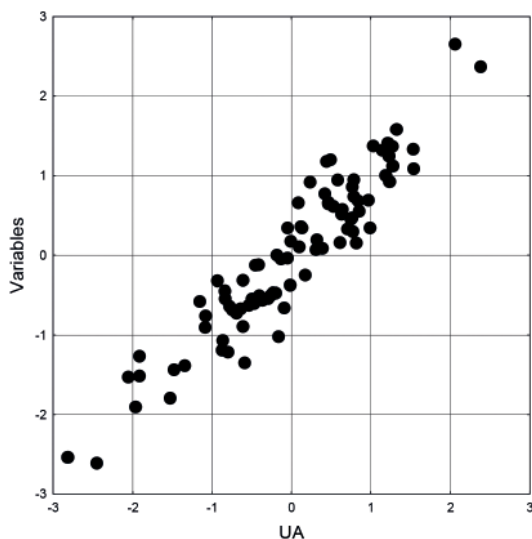
З метою дослідження зв'язків між параметрами обміну сечової кислоти, з одного боку, і всіма іншими параметрами, зареєстрованими у даному дослідженні, знову проведено процедуру канонічного кореляційного аналізу. Програмою виділено дві майже рівносильні пари канонічних коренів (табл. 14.9).

Таблиця 14.9 – Факторна структура першої пари канонічних коренів параметрів обміну сечової кислоти (лівий сет) та нейро-ендокринних, метаболічних і імунних параметрів (правий сет)

Left set	Root 1
Uricosuria, mM/24 h	-0,886
Uricemia, mM/L	0,493
Uricemia normalized, Z-score	0,472
Right set	Root 1
LF Power HRV, msec ²	-0,466
LF Power HRV, %	-0,411
MxDMn HRV as Vagal tone	-0,268
VLF Power HRV, msec ²	-0,244
PSD F7 Entropy	-0,231
PSD F8 Entropy	-0,170
PSD F8- α , %	-0,251
PSD T5- θ , %	-0,162
PSD T6- β , $\mu V^2/Hz$	0,216
PSD F7- β , $\mu V^2/Hz$	0,196
Urea Excretion, mM/24 h	-0,603
(Cau•UAu/Mgu•Cru) ^{0,25} as Urolithogenicity, un	-0,404
Chloride Excretion, mM/24 h	-0,317
Sodium Excretion, mM/24 h	-0,319
Creatininuria, mM/24 h	-0,309

Сечокислий корінь першої пари репрезентує, головною мірою, урикозурію, тоді як актуальна і нормалізована урикемії дають значно менші і протилежні за знаком факторні навантаження на корінь. Факторна структура результативного кореня представлена, майже цілком, параметрами, які підлеглі позитивній регуляції (upregulation) з боку урикозурії. Такими є 4 ВРС-маркери вагального тону, ентропія ЕЕГ в локусах F7 і F8, ЩСП альфа-ритму в локусі F7 і тета-ритму в локусі T5, а також параметри метаболізму: екскреція сечовини, хлориду, натрію і креатиніну та літогенність сечі. Натомість ЩСП бета-ритму в локусі T6 підлегла позитивній регуляції з боку урикемії, а в локусі F7 – негативній регуляції з боку урикозурії.

В цілому сечова кислота детермінує дану констеляцію параметрів організму на 88% (рис. 14.2).



$$R=0,940; R^2=0,883; \chi^2_{(117)}=293; p<10^{-6}; \text{Lambda Prime}=0,011$$

Рисунок 14.2 – Точковий графік канонічної кореляції між параметрами обміну сечової кислоти (лінія X) та невральними і метаболічними параметрами (лінія Y). Перша пара радикалів

Натомість сечокислий корінь другої пари представлений, головним чином, урикемією, актуальною в більшій мірі, нормалізованою – в меншій (табл. 14.10). Урикозурія дає менше факторне навантаження на корінь, але односкероване, що спрощує інтерпретацію сечокислої детермінації параметрів, інформація про які сконденсована у результативному канонічному корені.

Виявлено гальмівний вплив (downregulation) сечової кислоти на 7 параметрів ЕЕГ, 3 ВРС-маркери вагального тонуусу і рівень трийодтироніну, натомість активуючий вплив на 4 параметри ЕЕГ і ВРС-маркер симпато-вагального балансу.

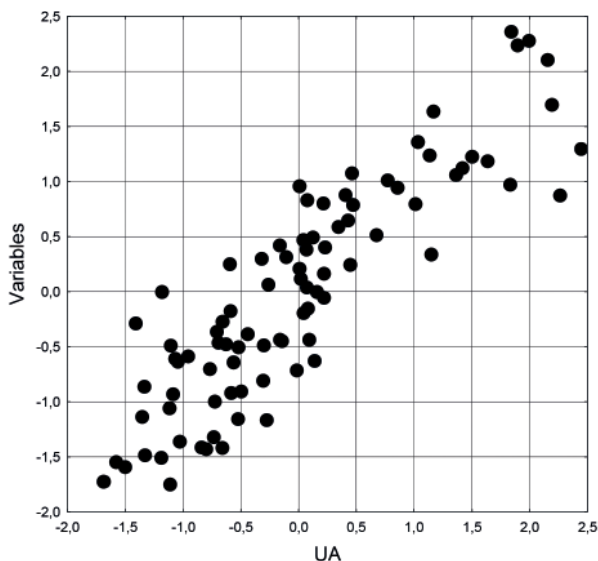
Таблиця 14.10 – Факторна структура другої пари канонічних коренів параметрів обміну сечової кислоти (лівий сет) та нейро-ендокринних, метаболічних і імунних параметрів (правий сет)

Left set	Root 2
Uricemia, mM/L	-0,689
Uricosuria, mM/24 h	-0,382
Uricemia normalized, Z-score	-0,283
Right set	Root 2
PSD P4- δ , %	0,389
PSD T5- θ , %	0,333
PSD P3- δ , %	0,324
PSD C3- θ , $\mu V^2/Hz$	0,312
PSD F7 Entropy	0,303
PSD F8 Entropy	0,300
Index β , %	0,221
MxDMn HRV as Vagal tone	0,383
VLF Power HRV, msec ²	0,374
LF Power HRV, msec ²	0,292
Triiodothyronine, nM/L	0,315
PSD T4- β , %	-0,394
PSD F4- β , %	-0,386
PSD T3- β , %	-0,281
PSD P3- α , %	-0,266
Baevski Stress Index HRV, ln units	-0,192
CD4 ⁺ CD3 ⁺ T-helper Lymphocytes, %	0,673
IgG Saliva, mg/L	0,653
Polymorphonuclear Neutrophils of Blood, %	0,499
<i>E. coli attenuated faeces</i> , %	0,496
CD56 ⁺ Natural Killer Lymphocytes, %	-0,542
Killing Index vs <i>E. coli</i> , %	-0,476
Killing Index vs <i>Staph. aureus</i> , %	-0,446
Pan-Lymphocytes of Blood, %	-0,436
Entropy of Immunocytogram	-0,425
Urea Excretion, mM/24 h	-0,475
Creatinine Plasma, $\mu M/L$	-0,464
(Cau•UAu/Mgu•Cru) ^{0,25} as Urolithogenicity, uns	-0,408
Calcium Plasma, mM/L	-0,259
Chloride Excretion, mM/24 h	-0,252
Sodium Excretion, mM/24 h	-0,252
Glucose Plasma, mM/L	0,275

Такий нейро-ендокринний патерн супроводжується негативним впливом на відносний рівень Т-гелперів і поліморфноядерних нейтрофілів в крові, концентрацію IgG в слині, та вміст в калі кишкової палички з ослабленою ферментативною активністю, натомість позитивним впливом на завершеність фагоцитозу нейтрофілами крові представників грампозитивних і грамнегативних мікробів, відносний рівень в крові лімфоцитів в цілому та популяції натуральних кілерів зокрема, а також ентропію імунцитограми.

Метаболічні ефекти сечової кислоти проявляються позитивним впливом на екскрецію сечовини, хлориду і натрію, літогенність сечі, рівень в плазмі креатиніну і кальцію, натомість негативним впливом на глікемію.

Дана констеляція параметрів організму детермінується сечовою кислотою на 77% (рис. 14.3).



$R=0,878$; $R^2=0,771$; $\chi^2_{(76)}=152$; $p<10^{-6}$; $\text{Lambda Prime}=0,098$

Рисунок 14.3 – Точковий графік канонічної кореляції між параметрами обміну сечової кислоти (лінія X) та нейро-ендокринними, метаболічними і імунними параметрами (лінія Y). Друга пара радикалів

Вплив сечової кислоти на зареєстровані параметри організму проявляється ще відчутніше при аналізі зв'язків між **індивідуальними змінами** параметрів внаслідок адаптогенної бальнеотерапії.

Таблиця 14.11 – Факторна структура першої пари канонічних коренів змін параметрів обміну сечової кислоти (лівий сет) та нейро-ендокринних, метаболічних і імунних параметрів (правий сет)

Left set	Root 1
Uricosuria, mM/24 h	-0,835
Uricemia, mM/L	-0,539
Right set	Root 1
PSD T3-0, %	-0,332
PSD O2-β, %	-0,289
LF/HF as Sympatho/Vagal balance	-0,218
RMSSD HRV, msec	-0,213
(Cap•Pu/Pp•Cau) ^{0,25} as Parathyroid activity	-0,186
Cortisol, nM/L	0,270
Testosterone, nM/L	0,139
Diurese, L/24 h	-0,664
Urea Excretion, mM/24 h	-0,630
Magnesium Excretion, mM/24 h	-0,307
Sodium Excretion, mM/24 h	-0,247
Phosphates Excretion, mM/24 h	-0,213
Calcium Excretion, mM/24 h	-0,194
Potassium Excretion, mM/24 h	-0,189
Chloride Excretion, mM/24 h	-0,143
Calcium Plasma, mM/L	-0,211
Magnesium Plasma, mM/L	-0,122
IgG Serum, g/L	-0,266
Circulating Immune Complicis, units	-0,201
Microbian Count vs Staph. aur., Bact/Phagocyte	0,263
TNF-alpha, ng/L	0,106

Проведений за аналогічним алгоритмом канонічний кореляційний аналіз теж виявив дві пари канонічних коренів. Перша пара демонструє, що динаміка урикозурії і урикемії позитивно детермінує динаміку, по-перше, ЩСП тета-ритму в локусі T3 і бета-ритму в локусі O2 та ВРС-маркерів вагального тонуусу і симпато-вагального балансу; по-друге – діурезу і екскреції сечовини, магнію, натрію,

фосфатів, кальцію, калію і хлориду, а також кальційемії і магнійемії; по-третє – IgG і ЦІК сироватки. Натомість негативній детермінації підлеглі зміни кортизолоемії і тестостеронемії та TNF-alpha і інтенсивності фагоцитозу *Staph. aureus* (табл. 14.11).

Динаміка такої констеляції параметрів організму детермінується динамікою сечової кислоти на 96% (рис. 14.4).

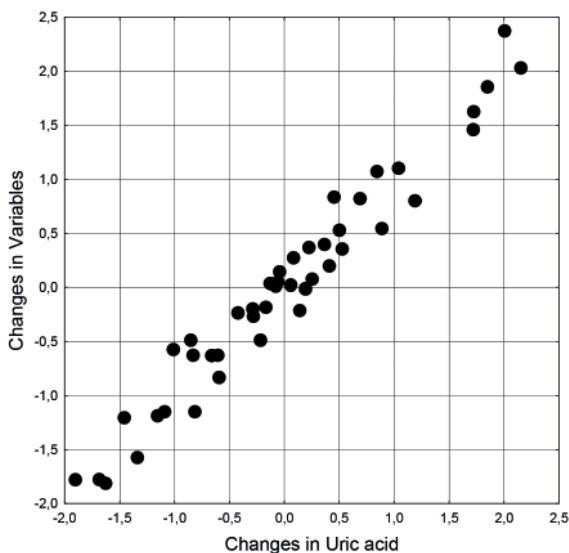


Рисунок 14.4 – Точковий графік канонічної кореляції між змінами урикозурії і урикемії (лінія X) та нейро-ендокринних, метаболічних і імунних параметрів (лінія Y). Перша пара радикалів

Факторна структура другої пари коренів неоднорідна, тому складніша для інтерпретації (табл. 14.12). Динаміка урикемії як мажорного елемента сечокислового кореня негативно детермінує динаміку ЩСП бета-ритму в 5 локусах і альфа-ритму в локусі T5, а також кальцитоніну і Т-гелперів. Натомість позитивній регуляції підлеглі ЩСП дельта-ритму в локусі T5, альфа-ритму в локусах P4 і P3, електролітні маркери симпато-вагального балансу і паратиреоїдної активності, рівні в крові хлориду, натрію, кальцію і магнію, а також моноцитів і ЦІК.

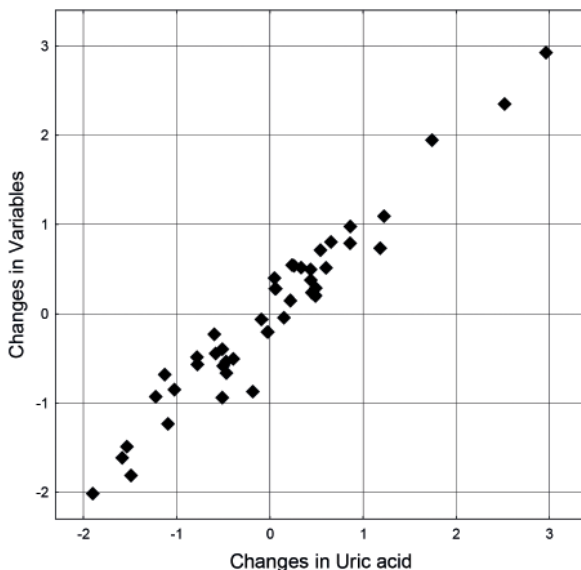
Таблиця 14.12 – Факторна структура другої пари канонічних коренів змін параметрів обміну сечової кислоти (лівий сет) та нейро-ендокринних, метаболічних і імунних параметрів (правий сет)

<i>Left set</i>	Root 2
Uricemia, mM/L	-0,842
Uricosuria, mM/24 h	0,550
<i>Right set</i>	Root 2
PSD P4-β, %	0,588
PSD P3-β, %	0,553
PSD T6-β, %	0,473
PSD C4-β, %	0,402
PSD C3-β, %	0,363
PSD T5-α, %	0,268
Calcitonin, ng/L	0,251
CD4 ⁺ CD3 ⁺ T-helper Lymphocytes, %	0,612
PSD T5-δ, %	-0,308
PSD P4-α, μV ² /Hz	-0,305
PSD P3-α, μV ² /Hz	-0,252
(Ca/K) ^{0.5} Plasma as Sympatho/Vagal balance	-0,308
(Cap•Pu/Pp•Cau) ^{0.25} as Parathyroid activity	-0,168
Chloride Plasma, mM/L	-0,276
Sodium Plasma, mM/L	-0,276
Calcium Plasma, mM/L	-0,201
Magnesium Plasma, mM/L	-0,136
Monocytes of Blood, %	-0,309
Circulating Immune Complicis, units	-0,238
Index α, %	-0,325
Testosterone, nM/L	-0,159
LF/HF as Sympatho/Vagal balance	0,170
RMSSD HRV, msec	0,163
Urea Excretion, mM/24 h	0,474
Diuresis, L/24 h	0,462
Calcium Excretion, mM/24 h	0,372
Phosphates Excretion, mM/24 h	0,319
Magnesium Excretion, mM/24 h	0,245
Potassium Plasma, mM/L	0,175

Динаміка урикозурії – мінорного елемента сечокислого кореня – негативно детермінує динаміку індексу альфа-ритму і тестостеронемії, натомість позитивно – ВРС-маркерів вагального тонуусу і сим-

пато-вагального балансу, а також діурезу і екскреції сечовини, магнію, фосфатів, кальцію та калію.

В цілому сечокисла детермінація динаміки перелічених параметрів організму становить 94% (рис. 14.5).



$R=0,971$; $R^2=0,943$; $\chi^2_{(37)}=65$; $p=0,0033$; $\text{Lambda Prime}=0,057$

Рисунок 14.5 – Точковий графік канонічної кореляції між змінами урикозурії і урикемії (лінія X) та нейро-ендокринних, метаболічних і імунних параметрів (лінія Y). Друга пара радикалів

РЕЗЮМЕ

3-поміж усіх зареєстрованих параметрів в якості розпізнавальних щодо чотирьох варіантів обміну сечової кислоти виявлено 28. У дискримінантну модель включено, окрім урикозурії і урикемії за визначенням, 10 нейроендокринних параметрів (6 ЕЕГ, вагальний тонус, індекси симпато-вагального балансу Kerdö і Баевского, кальцитонін), 5 параметрів імунітету (активність і завершеність фагоцитозу нейтрофілами грампозитивних бактерій, рівень в крові загальних лімфоцитів і IgG та IgA в слині), два інформаційні параметри (індекс

напруження лейкоцитограми Поповича і ентропія імуноцитограми), 6 параметрів метаболізму (магній, калій, фосфати і креатинін сироватки, креатинінурія, індекс маси тіла), а також маркери хронічного пієлонефриту (бактеріюрія) і мікробіоти (*Bifidobacteria*).

За підсумками канонічного кореляційного аналізу констатовано, що викликані бальнеотерапією сумісні зміни урикозурії і урикемії позитивно детермінують зміни, по-перше, ЩСП тета-ритму в локусі T3 і бета-ритму в локусі O2 та ВРС-маркерів вагального тонуусу і симпато-вагального балансу; по-друге – діурезу і екскреції сечовини, магнію, натрію, фосфатів, кальцію, калію і хлориду, а також кальційемії і магнійемії; по-третє – IgG і ЦІК сироватки. Натомість негативній детермінації підлеглі зміни кортизолемії і тестостеронемії та TNF-alpha і інтенсивності фагоцитозу *Staph. aureus*.

Динаміка урикемії зокрема негативно детермінує динаміку ЩСП бета-ритму в 5 локусах і альфа-ритму в локусі T5, а також кальцитоніну і Т-гелперів. Натомість позитивній регуляції підлеглі ЩСП дельта-ритму в локусі T5, альфа-ритму в локусах P4 і P3, електролітні маркери симпато-вагального балансу і паратироїдної активності, рівні в крові хлориду, натрію, кальцію і магнію, а також моноцитів і ЦІК.

Динаміка урикозурії зокрема негативно детермінує динаміку індексу альфа-ритму і тестостеронемії, натомість позитивно – ВРС-маркерів вагального тонуусу і симпато-вагального балансу, а також діурезу і екскреції сечовини, магнію, фосфатів, кальцію та калію.

В цілому міра сечокиислої детермінації динаміки перелічених параметрів організму становить 96%.

Матеріали розділу відображені у статті:

Popovych IL, Bombushkar IS, Žukow X, Kovalchuk HY. Uric acid, neuroendocrine-immune complex and metabolism: relationships. Journal of Education, Health and Sport. 2023; 36(1): 135-159.

РОЗДІЛ 15

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

В рамках проекту «Фізіологічна активність сечової кислоти» ми продемонстрували, що незважаючи на широку варіабельність урикемії та урикозурії як у здорових щурів, так і у пацієнтів курорту Трускавець, хворих на хронічний пієлонефрит на фоні дезадаптації, обидва параметри обміну сечової кислоти істотно корелюють з параметрами ЕЕГ, ВСР, імунітету, гормонами адаптації, а також показниками обміну електролітів, креатиніну, сечовини та глюкози.

Крім того, в іншому дослідженні в рамках наступного проекту ми виявили кореляцію ($r=-0,415$) урикемії з рівнем реактивної трижовкості у постменопаузальних жінок [83]. Li S. et al. [296] виявили, що поширеність гіперурикемії та підвищення рівня сечової кислоти в сироватці крові були вищими в маніакальній групі (62,1%), ніж у групі депресії (34,3%) або еутимії (17,0%) ($p<0,001$); крім того, тяжкість манії позитивно корелювала з рівнем сечової кислоти ($r=0,410$, $p<0,001$). Young IK et al [502] виявили, що група біполярного розладу показала вищі бали за рейтинговою шкалою Young Mania (YMRS). Пацієнти з маніакальними епізодами показали вищі рівні сечової кислоти в плазмі ($4,9\pm1,3$ мг/дл), ніж здорові особи контрольної групи ($4,2\pm0,9$ мг/дл; $p<0,05$). Рівень сечової кислоти продемонстрував кореляцію з тяжкістю маніакальних симптомів, оцінено за допомогою YMRS у всіх учасників ($\rho=0,28$, $p<0,05$).

У відмінному огляді Ortiz R. et al [367] зібрано суперечливі дані. Підвищення рівня сечової кислоти спостерігалось при гострій манії. Крім того, ці рівні позитивно корелювали з тяжкістю симптомів і з покращенням маніакальних симптомів у різних дослідженнях. Рівні сечової кислоти в плазмі крові виявилися вищими у пацієнтів з біполярними розладами (БР), ніж у контрольній групі. За результатами цих висновків тестування рівня сечової кислоти було запропоновано як скринінговий тест при гострій манії. Рівень сечової кислоти також корелює з певними рисами характеру, включаючи потяг і розгальмування, обидва з яких є поширеними при манії. Однак принаймні одне

дослідження не виявило відмінностей у рівнях сечової кислоти між суб'єктами БР та здоровими особами контролю. Сечова кислота, як один із кластерів сечових метаболітів, корелювала з першим депресивним епізодом у пацієнтів із розладами настрою (MDD), які раніше не приймали ліки. В іншому дослідженні порівнювали здорових пацієнтів контрольної групи та пацієнтів із MDD і виявили, що нижчі рівні сечової кислоти пов'язані з MDD; справді, автори відзначили сильний зворотний зв'язок між балами за шкалою оцінки депресії Гамільтона (HDRS) та рівнем сечової кислоти після 12 тижнів лікування антидепресантами. Цікаво, що в іншому дослідженні суб'єкти з MDD показали нижчий рівень сечової кислоти в плазмі крові, ніж здорові особи контрольної групи та пацієнти з БР. Менше дослідження також виявило, що нижчі рівні сечової кислоти були пов'язані з MDD порівняно з іншими психіатричними захворюваннями; вони нормалізувалися після п'яти тижнів лікування антидепресантами, хоча суттєвих відмінностей між пацієнтами з депресивними та тривожними розладами не спостерігалось.

Повністю усвідомлюючи, що кореляційні зв'язки не обов'язково відображають функціональні зв'язки, ми, тим не менш, беремо на себе відповідальність за твердження, що (психо)нейротропна, імунотропна, гормональна та метаболічна активність молекули сечової кислоти була встановлена в нашому дослідженні. Додатковим доказом на користь такого твердження є той факт, що кореляційні зв'язки між змінами параметрів, спричиненими бальнеотерапією, були більш численними та загалом сильнішими, ніж у всій вибірці. Але головним аргументом слід вважати структурну подібність молекул сечової кислоти (2,6,8-триоксипурину) і аденозину [(2R,3R,4R,5R)-2-(6-амінопурин-іл)-5-(гідроксиметил)оксолан-3,4-діол], а особливо його антагоністів, таких як теофілін (2,6-діокси-1,3-диметилпурин або 1,3-диметилксантин), кофеїн (2,6-діокси-1,3,7-триметилпурин або 1,3,7-триметилксантин) та інші метилксантини.

Це узгоджується з концепцією фізіологічної та патофізіологічної ролі сечової кислоти, заснованої на структурній гомології її молекули з молекулами аденозину та метилксантину [98; 150; 179, 194, 205, 347, 430, 431, 479].

Усюдисуща сигнальна нуклеозидна молекула, аденозин, міститься в різних клітинах людського тіла, щоб забезпечити його численні фізіо/фармакологічні ролі. Пов'язані дії ендogenous аденозину значною мірою залежать від конформаційних змін широко виражених гетеродимерних G-білкових рецепторів аденозину A_1 , A_{2A} , A_{2B} і A_3 .

Ці рецептори добре збережені на поверхні специфічних клітин, де потужні нейромодулюючі властивості цієї біологічно активної молекули відображаються завдяки її легкому проходженню через жорсткий гематоенцефалічний бар'єр, одночасно впливаючи на центральну нервову систему. Мінімальна концентрація аденозину в рідинах організму (30-300 нМ) є достатньою для здійснення його нейромодулюючої дії на ЦНС [144; 226; 347]. Його фізіологічне значення залежить від спорідненості цих рецепторів і досягнутої позаклітинної концентрації. Традиційно аденозин вважається інгібітором активності нейронів і регулятором мозкового кровотоку [226].

У єдиній знайденій нами на ресурсі PubMed статті, схожій на нашу роботу [502], у групі біполярного розладу спостерігалось зниження відносної дельта- та альфа-активності в лобно-скронево-потиличній області порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Однак відносна бета-активність у Fp1 (фронтальнополярна), Cz (центральна середня лінія) і Pz (тім'яна середня лінія) і відносна гамма-активність в Fp1 були збільшені в групі біполярного розладу порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Відносні бета-активність ($r = 0,47$, $p < 0,05$) і гамма-активність ($r = 0,41$, $p < 0,05$) в локусі Fp1 показали позитивну кореляцію з показниками YMRS. Автори прийшли до висновку, що дисфункція аденозинергічної передачі може призвести до появи маніакальних симптомів, враховуючи, що ключова роль аденозинергічних рецепторів центральної нервової системи полягає в інгібуванні вивільнення різних нейромедіаторів і обмеженні збудливості нейронів. Крім того, виявилось, що кількісна EEG є індикатором нейромодуляції збудження у маніакальних пацієнтів.

На відміну від пацієнтів з біполярним розладом із підвищеним рівнем урикемії, переважна більшість когорти, яку ми спостерігали, характеризувалася гіпоурикемією, меншість мала нормальний рівень сечової кислоти, і лише 5 мали підвищений рівень. І саме в членів кла-

стера з нормоурикемією виявлено достовірно підвищену дельта-активність у локусах T4 і C3 і тета-активність у локусі F7. Аналізуючи індивідуальні ефекти бальнеотерапії, ми погоджуємося з Jamwal S. et al. [226], котрі констатували дифузну інгібіторну дію сечової кислоти на нейрони ЦНС, генеруючі бета- і альфа-ритми, але водночас сечова кислота чинила активуючу дію на нейрони, які генерують дельта- і тета-ритми.

Рисунки, наведені Winkelmann T. et al [484], дають нам підстави припустити, що на локуси C3/C4 проектується прецентрально звивина, T3/T4 – нижня скронева звивина, T5/T6 – поперечна скронева кора, P3/P4 – супрамаргінальна звивина. Товщина цих кортикальних структур позитивно корелює з HF смугою ВРС як маркером вагусного тону. Ми виявили гальмівну дію сечової кислоти на бета-ритм-генеруючі нейрони, які проектується в локуси P3 ($r=-0,58$), P4 ($r=-0,51$), T4 ($r=-0,53$), T3 ($r=-0,43$), T6 ($r=-0,42$), C4 ($r=-0,32$), і C3 ($r=-0,31$). Montenegro R.A. et al. [346] оцінювали вплив анодної стимуляції постійним струмом (tDCS) локусу T3 скальпу (направленої на досягнення інсулярної кори) на показники вегетативного контролю серця. Автори виявили, що парасимпатична активність (HF(log)) збільшилася, а симпатична активність (LF(log)) і симпато-вагальний баланс (LF/HF(log)) зменшилися у спортсменів, але не у нетренованих осіб. В обох групах фіктивна стимуляція не викликала суттєвих змін показників ВРС. Автори пояснили конкретні результати нейроанатомічними та функціональними змінами в мозку, спричиненими тривалими тренуваннями. Крім того, Piccirillo G. et al [386] продемонстрували, що анодна tDCS локусу T3 скальпу знижує синусну симпатичну активність і підвищує вагусну, а також барорефлекторну чутливість у літніх, але не молодих людей.

Це чудово узгоджується з нашими даними про негативний зв'язок сечової кислоти з ВРС-маркерами вагусного тону (MxDMn: -0,37; TNN: -0,35; SDNN: -0,31) і позитивний – з ВРС-маркерами симпатичного тону (AMo: 0,32; індекс стресу: 0,34), що свідчить про здатність сечової кислоти впливати на стовбур мозку та підкіркові автономні ядра [428]. Такий вплив швидше за все здійснюється саме через коркові ядра [391, 397], хоча не слід виключати можливість прямого

впливу сечової кислоти на автономні ядра (NA, DMV, RVLM, locus coeruleus) [343, 372].

Рецептори аденозину також експресують практично всі популяції імуніцитів, такі як Т-, NK-, В-лімфоцити, макрофаги, нейтрофіли, дендритні та ендотеліальні клітини [55, 213, 218, 358, 473]. Тому можливість прямого впливу сечової кислоти на ці імуніцити виглядає цілком очевидною.

Знаменно, що 34 імунні параметри з 41, про які повідомлялося в цьому дослідженні, так чи інакше були пов'язані з метаболізмом сечової кислоти, переважно урикемією.

У щурів ми виявили, що рівень сечової кислоти позитивно корелював як з активністю, так і з інтенсивністю фагоцитозу золотистого стафілокока, при цьому сечова кислота негативно впливає на рівень в крові природних кілерів.

У цьому напрямку ми знайшли лише одну роботу [98], яка показує, що інкубація з сечовою кислотою пригнічує кілерну активність нейтрофілоподібних клітин (HL-60) проти синьогнійної палички, одночасно збільшуючи продукцію супероксидних аніонів. В іншому дослідженні [175] зазначено, що у чоловіків з гіперурикемією спостерігається менша кількість NK-клітин до і після дієти з низьким вмістом пуринів.

Відомо, що рівень в крові імуніцитів є наслідком взаємодії трьох процесів. Що стосується CD4⁺ Т-лімфоцитів та поліморфноядерних нейтрофілів, це, по-перше, зменшення надходження клітин у кров з тимусу та кісткового мозку відповідно; по-друге, збільшення міграції клітин з крові в селезінку, лімфатичні вузли тощо; по-третє, інтенсифікація загибелі клітин шляхом апоптозу, ефероцитозу, лізису тощо.

В експерименті на щурах ми виявили, що рівень сечової кислоти позитивно корелював із вмістом у тимусі лімфоцитів та макрофагів, але негативно корелював із вмістом епітеліоцитів, ретикулоцитів та тілець Гассалія. Якщо ці дані перенести на людей, можна припустити, що сечова кислота стимулює диференціювання тимоцитів до CD8⁺ Т-клітин, натомість зменшуючи утворення CD4⁺ Т-клітин. Відповідно до концепції, що сечова кислота є структурним гомологом кофеїну, який, у свою чергу, є структурним гомологом аденозину [347; 438],

особливий інтерес представляють дані про те, що виснаження периферійних Т-клітин є наслідком інгібування експансії Т-лімфоцитів за допомогою позаклітинного передавання сигналів аденозином через рецептори A_{2A} [218]. Показано, що кофеїн збільшує загибель та міграцію $CD8^+$, але не $CD4^+$ Т-лімфоцитів, а також В-лімфоцитів у звичних до нього, але не наївних, осіб після фізичних вправ середньої інтенсивності [358].

Що стосується негативної кореляції рівнів сечової кислоти та поліморфно-ядерних нейтрофілів, у нас немає підстав для спекуляцій. Вони можуть мігрувати до селезінки і/або заблокуватися в кістковому мозку.

В наших експериментах та клінічних спостереженнях вперше виявлено вплив сечової кислоти на ентропію імунітетів. Зокрема, про-ентропійний ефект на імунітограму крові було встановлено як у людей, так і у щурів, а на лейкоцитограму – лише у людей. У щурів сечова кислота також має негентропійну дію на тимоцитограму та спленоцитограму.

Загалом, ми вважаємо вплив сечової кислоти на параметри імунітету сприятливим, за винятком зниження Т-гелперів у крові та IgG у слині. А проте, відомо, що низький рівень сечової кислоти у плазмі крові пов'язаний з аутоімунними запальними захворюваннями [150]. Так що і ці супресорні ефекти, мабуть, теж фізіологічно сприятливі.

З огляду на максимальну кореляцію, зв'язок між змінами параметрів метаболізму сечової кислоти та рівня $CD4^+$ Т-гелперів є головним пріоритетом обговорення. Тут доречно згадати класику.

В шедевральному дослідженні Limatibul S, Shore A, Dosch HM та Gelfand EW [302] було окреслено три субпопуляції розеткоутворюючих Т-лімфоцитів: теофілінчутливі Т-клітини (T_s), які втрачають здатність утворювати Е-розетку після обробки; теофілінрезистентні Т-клітини (T_R), на які препарат не впливає; і теофілінзалежні клітини, які набувають здатність утворювати Е-розетки після інкубації з теофіліном. Було показано, що дія теофіліну дозозалежна (в діапазоні 10^{-5} ÷ 10 мМ/л). Для імунітоаналізів зазвичай використовують концентрації в діапазоні 1÷5 мМ/л. T_R -лімфоцити володіють рецепторами RF ϵ m, але позбавлені рецепторів RF ϵ y і функціонують як індуктори диференціації В-лімфоцитів. На відміну від них, T_s -лімфоцити ек-

спресують рецептори RF_{cy} , але позбавлені рецепторів RF_{cm} і пригнічують диференціювання В-лімфоцитів. Birch RE, Rosenthal AK і Polmer SH [77] вперше показали, що обробка аденозином (0,01 мМ/л) призводила до змін реактивності ОКТ4 та ОКТ8 в межах підгрупи T_R . Експресія ОКТ4 була зменшена з 71,8% до 58,3% після обробки аденозином, тоді як відсоток реактивних клітин ОКТ8 збільшився з 16,5% до 33,0%. Двократне збільшення експресії ОКТ8 приблизно однакове за величиною зі зміною, що спостерігається у експресії RF_{cy} за тих самих умов. Після обробки аденозином спостерігалась лише незначна зміна реакційної здатності до ОКТ4 у фракції T_{total} , однак спостерігався суттєво збільшений відсоток клітин ОКТ8⁺. На думку авторів, T_R -клітини, що експресують ОКТ8 після обробки аденозином, швидше за все, походять, принаймні частково, з T_R -клітин, які були ОКТ4. Про це свідчить той факт, що сума ОКТ4⁺ і ОКТ8⁺ T_R -клітин залишається постійною до і після обробки аденозином. Автори блискуче припустили, що експресія F_{cy} -рецепторів Т-лімфоцитів регулюється агентами, що діють на аденозинові рецептори.

Тепер відомо, що імунотропний ефект аденозину реалізується через його рецептори (A_1 , A_{2A} , A_{2B} , A_3), які, як було сказано, експресують практично всі популяції імуніцитів. Теофілін є структурним гомологом аденозину і в дозі 30 мг/л (0,2 мМ/л) здатний блокувати аденозинові рецептори A_1 і A_{2A} [398]. Неселективними антагоністами аденозинових рецепторів, головним чином A_2A , є кофеїн та інші метилксантини [347; 358], які вводяться в організм людини майже щодня з кавою, чаєм, какао тощо. Ми вслід за Івасівкою С.В. та ін. [23] припускали, що сечова кислота (2,6,8-триоксипурин) є ендogenousним неселективним антагоністом аденозинових рецепторів. Однак отримані факти про зворотний зв'язок урикемії (рівень якої порівнянний із концентраціями аденозину та теофіліну в імунних тестах *in vitro*) із відносним вмістом в крові $CD4^+CD3^+$ Т-клітин у поєднанні з прямим зв'язком із вмістом $CD8^+CD3^+$ Т-клітин свідчать про подібність ефектів сечової кислоти з ефектами аденозину, тобто про активацію нею рецепторів A_{2A} .

Проте урикозурія чинить протилежні імунотропні ефекти. Тому питання про характер впливу сечової кислоти на імуніцити, зокрема

Т-гелпери, залишається відкритим. Можна стверджувати лише про імуномодуляцію.

Ми вважаємо за доцільне процитувати результати клінічних спостережень наших колег [23] щодо впливу стану адаптації на силу та навіть характер кореляційних зв'язків урикемії з параметрами імунітету. Було встановлено, що у осіб із нормальним адаптаційним статусом, класифікованим як гармонійна загальна адаптаційна реакція [11; 12; 13; 30], кореляція з активністю та інтенсивністю фагоцитозу золотистого стафілокока нейтрофілами позитивна ($r=0,57$ та $0,20$ відповідно), а з вмістом моноцитів у лейкоцитограмі та загальним числом лейкоцитів – негативна ($r=-0,23$ та $-0,34$ відповідно), що узгоджується з нашими даними у здорових щурів. На відміну від цього, у осіб з преморбідними (дисгармонійними) та патологічними загальними адаптаційними реакціями зв'язки сходять нанівець або реверсують. Негативний характер кореляції урикемії з рівнем в імуноцитогамі природних кілерів, виявлений у здорових щурів, підтверджується у двох груп людей з мінімальною супресією ($r=-0,32$ та $-0,19$); з іншого боку, у випадках глибшої супресії кореляція реверсується ($r=+0,15$). Неоднозначність впливу сечової кислоти на фагоцитоз і природні клітини-кілери також виявляється в сучасних публікаціях [98, 175, 179, 207, 479].

Однак не менш імовірною є реалізація імуотропних ефектів сечової кислоти через центральну і вегетативну нервову системи та імуотропні гормони.

На користь такого припущення свідчать підсумки канонічної кореляції між спричиненими бальнеотерапією змінами параметрів ЕЕГ, ВРС і кальцитоніну, з одного боку, і параметрами імунітету – з іншого (табл. 15.1).

Нами виявлено, що нейро-ендокринний корінь отримує факторні навантаження, передовсім, від кальцитоніну і маркера загального тонуусу, зміни яких, своєю чергою, корелюють зі змінами урикемії ($r=-0,23$ для кальцитоніну) і урикозурії ($r=0,26$ для RMSSD).

Таблиця 15.1 – Факторна структура канонічних коренів змін нейро-ендокринних (лівий сет) та імунних (правий сет) параметрів

Left set	R
Calcitonin, ng/L	0,785
RMSSD HRV, msec	0,327
PSD P4- β , %	0,542
PSD P3- β , %	0,393
PSD T6- β , %	0,333
PSD C4- β , %	0,272
PSD C3- β , %	0,256
PSD P4- α , $\mu V^2/Hz$	-0,402
Right set	R
Circulating Immune Complicis, units	-0,507
Microbian Count vs Staph. aur., Bact/Phag	-0,213
CD4 ⁺ CD3 ⁺ T-helper Lymphocytes, %	0,677
TNF-alpha, ng/L	0,393
Monocytes of Blood, %	0,124

Динаміка кальцитоніну позитивно корелює з динамікою TNF- α та Т-гелперів і негативно – з динамікою ЦІК, а вагального тону – зі змінами рівня моноцитів і інтенсивності фагоцитозу нейтрофілами Staph. aureus (табл. 15.2).

Таблиця 15.2 – Кореляційна матриця для змін нейро-ендокринних і

Root Removed	Correlations, left set with right set				
	TNF α	MC Sa	Mon	TH	CIC
Calcitonin	0,33	-0,02	0,08	0,25	-0,44
RMSSD	0,11	-0,35	0,23	0,20	0,12
C3B%	0,10	0,08	0,08	0,14	-0,14
C4B%	0,18	-0,00	0,04	0,24	0,04
T6B%	0,27	0,03	-0,01	0,13	-0,12
P3B%	0,02	-0,02	-0,11	0,26	-0,17
P4B%	0,21	0,01	0,07	0,32	-0,17
P4A	-0,14	-0,00	-0,07	-0,32	0,04

Іншими донаторами факторних навантажень виступають коркові нейрони, генеруючі бета-і альфа-ритми, пов'язані як з сечовою кислотою, так і параметрами імунітету.

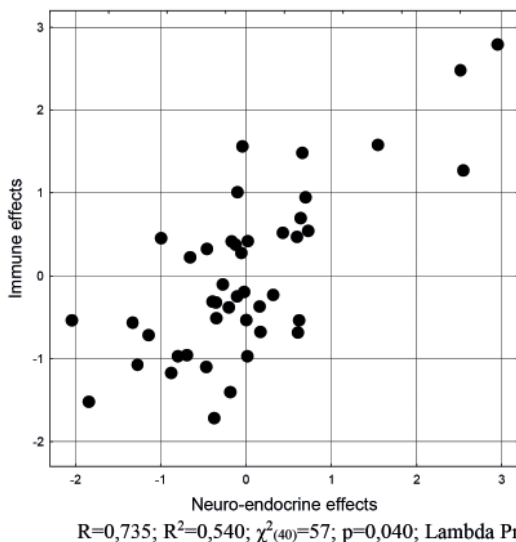


Рис. 15.1. Точковий графік канонічної кореляції між змінами нейро-ендокринних (лінія X) та імунних (лінія Y) параметрів

Взяті разом, зміни нейро-ендокринних факторів детермінують зміни параметрів імунітету на 54% (рис. 15.1).

Який же механізм впливу ЦНС на імунітет?

На думку Tracey K.J. [466], існує структурована, соматотопно організована нейронна мережа, яка контролює конкретні компоненти імунної відповіді через зв'язок входу та виходу. Така теоретична організація подібна до класичного гомункула, який демонструє, що певні ділянки мозку контролюють певні частини тіла, і в майбутньому можна буде побудувати “імунологічного гомункула”. Наприклад, одна область мозку може контролювати цитокінові реакції в печінці, а інша – активацію Т-клітин в селезінці або лімфатичних вузлах. Деякі центри можуть інтегрувати інформацію про презентацію антигенів, а інші – про процес дозрівання дендритних клітин. Окремі неврологічні домени в центральній нервовій системі можуть регулювати стан загальної готовності вродженого імунітету реагувати на патогени або пошкодження (рис. 15.2).

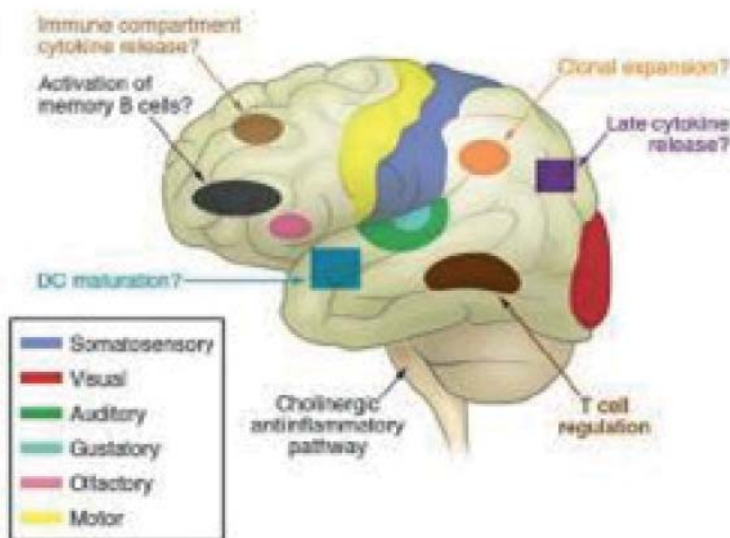


Рис. 15.2. Схема імунологічного гомункулуса [466]

Існування нейроанатомічних карт холінергічного протизапального рефлексу є значним кроком до ідентифікації інших доменів у імунологічному гомункулі, що має вирішальне значення для максимального захисту організму та підтримки здоров'я під час імунних відповідей. Однак, в наступних публікаціях цієї лабораторії [378, 102], ця гіпотеза не розвивалася. І лише у 2018 р появилась було згадка про неї в огляді авторів [379], але, на жаль, без уточнення.

Звертаємо увагу на те, що авторська схема (рис. 15.2) у кінці кожного підпису має знак питання (?), тобто це не твердження, а гіпотеза. Під впливом цієї гіпотези наша лабораторія провела дослідження для її перевірки [273, 274, 339].

Як же результати нашої лабораторії вписуються в концепцію/гіпотезу імунологічного гомункула?

Таблиця 15.3 – Узгоджені та розбіжні пропозиції імунологічного гомункулюса

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

Як видно з порівняльної табл. 15.3, в передбачуваному кірковому центрі активації В-клітин пам'яті пригнічення активності генеруючих θ -ритм нейронів супроводжується зниженням вмісту в крові імуноглобулінів М і А.

Центр пізнього вивільнення цитокінів, за Tracey K.J. [466], проєкується між тім'яним і потиличним локусами. Це узгоджується з нашими даними про зв'язок зниження рівнів ІЛ-1, а також С-реактивного білка з пригніченням нейронів, що генерують β -ритм, у локусах О2 і Р4, одночасно з активацією локалізованих там нейронів, що генерують δ -ритм.

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

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

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне обґрунтування та нове вирішення наукового завдання, суть якого полягає у вивченні фізіологічної активності ендогенної сечової кислоти шляхом експерименту та клініко-фізіологічного спостереження.

1. У здорових щурів-самок, як інтактних, так і навантажуваних впродовж 6 днів питними мінеральними водами, виявлено широкий діапазон параметрів обміну сечової кислоти (урикемії і урикозурії), розділених на чотири кластери, які кількісно та якісно відрізняються один від одного. Особливості обміну сечової кислоти не залежать від хімічного складу вживаних мінеральних вод.

2. Виявлено, що 34 імунні параметри із 41 зареєстрованого тією чи іншою мірою корелюють з параметрами обміну сечової кислоти, головним чином урикемією. 3-поміж них 14 показників (3 стосуються тимуса, 4 – селезінки і 7 – крові) є розпізнавальними, тобто їх констеляція є специфічною для кожного із чотирьох варіантів-кластерів стану метаболізму сечової кислоти. За даними канонічного дискримінантного аналізу, урикозурія (більшою мірою) і урикемія (меншою мірою), взяті разом, детермінують стан імунітету на 71%. Сечова кислота стимулює фагоцитоз *Staph. aureus* нейтрофілами (але не моноцитами) крові, збільшує відносний вміст лімфоцитів загалом і В-лімфоцитів зокрема в крові, Т-лімфоцитів і макрофагів в тимусі та фібробластів в селезінці, а також нарощує ентропію імуноцитограми крові. З іншого боку, сечова кислота зменшує ентропію лейкоцитограми крові, загальний вміст в крові лейкоцитів і відносний вміст в лейкоцитограмі моноцитів і паличкоядерних нейтрофілів, натуральних кілерів в імуноцитограмі, а також ентропію тимоцитограми і вміст в ній епітеліоцитів і ретикулоцитів.

3. Варіанти-кластери обміну сечової кислоти відрізняються один від одного констеляцією 10 нейро-ендокринних факторів адаптації, які відображують стан глюкокортикоїдної, андрогенної і катехоламінової функцій наднирників, а також ВРС-маркер загального тонуусу і електролітні маркери симпат-вагального балансу та кальцитонінової і паратиринової активностей. Точність класифікації становить

90%. Урикозурія і урикемія негативно корелюють з ВРС-маркерами симпатичного тонуусу і циркулюючих катехоламінів, рівнем в плазмі кортикостерону і товщиною секретуючої їх фасцикулярної зони кори наднирників, а також рівнем в плазмі трийодтироніну і Са-Р-маркером кальцитонінової активності, натомість позитивно корелюють з ВРС-маркером вагального тонуусу і екскрецією з сечею 17-кетостероїдів. Міра детермінації сечевою кислотою нейро-ендокринних факторів адаптації становить 62%.

4. Виявлено 10 метаболічних параметрів, характерних для чотирьох варіантів обміну сечевою кислотою: концентрація глюкози, сечовини, фосфатів, магнію і калію в плазмі, а останнього і в еритроцитах, а також екскреція креатиніну, сечовини, фосфатів і кальцію з сечею. Точність дискримінації кластерів за сукупністю даної метаболічної констеляції становить 95%. Сукупний детермінуючий вплив параметрів обміну сечевою кислотою (за значної переваги урикозурії над урикемією) на констеляцію метаболічних параметрів становить 56%. Максимальній позитивній детермінації з боку сечевою кислоти підлеглі діурез і екскреція фосфатів та калію, меншою мірою детермінуються екскреція кальцію, креатиніну і сечовини, ще меншою – рівні креатиніну, сечовини і калію в плазмі, а мінімальній детермінації підлегла магнійурія.

5. У людей обох статей, хворих на хронічний пієлонефрит в фазі ремісії, теж виявлено чотири варіанти обміну сечевою кислотою. У 34% помірна гіпоурикозурія поєднується з нижньопограничною урикемією. У 24% помірно підвищена урикозурія асоціюється із нормальною урикемією. У 17% помірно підвищена урикозурія поєднується з вираженою гіпоурикемією. Нарешті, у 25% пацієнтів нижньопогранична урикемія супроводжується вираженою гіперурикозурією. Виявлено констеляцію параметрів, за сукупністю яких чотири кластери суттєво відрізняються один від одного. Дискримінуючими є 8 імунних параметрів крові, IgA і лізоцим слини, індекс напруження лейкоцитограми, ентропія імуноцитограми, вміст в калі *Bifidobacterium* і *Lactobacillus*, а також лейкоцитурія, еритроцитурія і бактерійурія. Точність класифікації становить 94,3%.

6. З'ясовано зв'язок між параметрами метаболізму сечевою кис-

лоти, з одного боку, та параметрами імунітету та мікробіоти – з іншого. Коефіцієнт урикозно-імуноної детермінації становить 56%. Основними цілями супресорної активності сечової кислоти є рівні CD4+ лімфоцитів та поліморфно-ядерних нейтрофілів у крові, а також рівень IgG у слині, та, меншою мірою, активність фагоцитозу *E. coli* і *Staph. aureus*. Натомість сечова кислота посилює як інтенсивність, так і завершеність фагоцитозу нейтрофілами обох видів бактерій, підвищує рівень природних та Т-кілерів у крові, а також рівень СІС та IgM у сироватці крові. Шляхом аналізу зв'язків між змінами параметрів обміну сечової кислоти і імунітету під впливом бальнеотерапії з'ясовано, що сукупна міра урикозної імуномодуляції становить 60%.

7. З'ясовано, що з-поміж нейро-ендокринних факторів адаптації характерними для чотирьох варіантів обміну сечової кислоти є індекси симпато-вагального балансу (Кердью, Баєвського і Са/К плазми), актуальні рівні в плазмі трийодтироніну, кортизолу і кальцитоніну, а також рівень тестостерону, нормалізований за статтю і віком. Точність класифікації становить 95,5%. Урикемія корелює негативно з маркерами вагального тонуусу і рівнем в плазмі трийодтироніну та позитивно – з маркерами симпатичного тонуусу, симпато-вагального балансу і паратиroidної активності, а урикозурия корелює позитивно з маркером симпато-вагальної модуляції. Міра урикозно-нейроендокринної детермінації становить 38%. Зміни параметрів обміну сечової кислоти, спричинені курсом адаптогенної бальнеотерапії, супроводжуються інверсними змінами вегетативного індексу Кердью, кортизолемії і кальцитонінемії та односторонніми змінами ВРС-індексів симпато-вагального балансу, вагального тонуусу, тестостерону і паратиринової активності, детермінуючи динаміку нейро-ендокринної констеляції на 53%.

8. Метаболізм сечової кислоти закономірно пов'язаний з метаболізмом інших біохімічних інгредієнтів. Характерними рисами урикозних образів-кластерів виявилися електроліти – магній, калій і фосфати плазми, неелектроліти – глюкоза, сечовина і креатинін плазми та креатинін сечі, а також інтегральні маркери метаболізму – індекс маси тіла і електрокінетичний індекс та стать. Екскреція сечовини, хлориду, креатиніну, кальцію і магнію та зумовлена ними літогенність сечі, а також хлоридемія і калійемія детермінуються урикозурією на

81%. Магнійурія, глікемія, хлоридемія, кальційемія і креатинінемія детермінуються на 36% урикемією. Спричинені курсом адаптогенної бальнеотерапії зміни урикозурії найтісніше пов'язані з динамікою добового діурезу і екскреції сечовини та креатиніну. Другу за силою зв'язків констеляцію параметрів складають магнійурія, кальційурія, фосфатурія і хлоридурія, а також зумовлена ними літогенність сечі. Динаміка даної констеляції метаболічних параметрів детермінується динамікою урикозурії на 88%. Натомість динаміка урикемії пов'язана з динамікою параметрів метаболізму значно слабше, детермінуючи зміни хлоридурії, натрійурії, літогенності сечі, кальційемії, хлоридемії, натрійемії і магнійемії на 29,5%.

9. 3-поміж усіх зареєстрованих параметрів в якості розпізнавальни щодо чотирьох варіантів обміну сечової кислоти виявлено 28. У дискримінантну модель включено, окрім урикозурії і урикемії за визначенням, 10 нейроендокринних параметрів (6 ЕЕГ, вагальний тонус, індекси симпато-вагального балансу Kerdö і Баєвского, кальцитонін), 5 параметрів імунітету (активність і завершеність фагоцитозу нейтрофілами грампозитивних бактерій, рівень в крові загальних лімфоцитів і IgG та IgA в слині), два інформаційні параметри (індекс напруження лейкоцитограми Поповича і ентропія імуноцитограми), 6 параметрів метаболізму (магній, калій, фосфати і креатинін сироватки, креатинінурія, індекс маси тіла), а також маркери хронічного пієлонефриту (бактерійурія) і мікробіоти (*Bifidobacteria*).

10. За підсумками канонічного кореляційного аналізу констатовано, що викликані бальнеотерапією сумісні зміни урикозурії і урикемії позитивно детермінують зміни, по-перше, ЩСП тета-ритму в локусі T3 і бета-ритму в локусі O2 та ВРС-маркерів вагального тонусу і симпато-вагального балансу; по-друге – діурезу і екскреції сечовини, магнію, натрію, фосфатів, кальцію, калію і хлориду, а також кальційемії і магнійемії; по-третє – IgG і ЦК сироватки. Натомість негативній детермінації підлеглі зміни кортизолемії і тестостеронемії та TNF-alpha і інтенсивності фагоцитозу *Staph. aureus*. Динаміка урикемії зокрема негативно детермінує динаміку ЩСП бета-ритму в 5 локусах і альфа-ритму в локусі T5, а також кальцитоніну і Т-гелперів. Натомість позитивній регуляції підлеглі ЩСП дельта-ритму в локусі

T5, альфа-ритму в локусах P4 і P3, електролітні маркери симпато-вагального балансу і паратироїдної активності, рівні в крові хлориду, натрію, кальцію і магнію, а також моноцитів і ЦІК. Динаміка урикозурії зокрема негативно детермінує динаміку індексу альфа-ритму і тестостеронемії, натомість позитивно – ВРС-маркерів вагального тону і симпато-вагального балансу, а також діурезу і екскреції сечовини, магнію, фосфатів, кальцію та калію. В цілому міра сечокислої детермінації динаміки перелічених параметрів організму становить 96%.

11. Отже, ендогенна сечова кислота володіє фізіологічною активністю, яка проявляється у модуляції параметрів нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений ритма сердца при стрессе. Москва. Наука; 1984: 221 с.
2. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность ритма сердца: теоретические аспекты и возможности клинического применения. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2001; 3: 106-127.
3. Базарнова М.А. Цитологическое исследование пунктатов селезёнки. Руководство к практическим занятиям по клинической лабораторной диагностике. К.: Вища школа; 1988: 263-264.
4. Балановський В.П., Попович І.Л., Карпинець СВ. Про амбівалентно-еквілібаторний характер впливу лікувальної води Нафтуса на організм людини. Доповіді АНУ. Мат., прир., техн. науки. 1993; 3: 154-158.
5. Белоусова О.И., Федотова М.И. Сравнительные данные об изменении количества лимфоцитов селезенки, зубной железы и костного мозга в ранние сроки после облучения в широком диапазоне доз. Радиобиология-радиотерапия. 1968; 9(3): 309-313.
6. Білас В.Р., Попович І.Л. Роль мікрофлори та органічних речовин води Нафтуса у її модулювальному впливі на нейроендокринно-імунний комплекс та метаболізм. Медична гідрологія та реабілітація. 2009; 7(1): 68-102.
7. **Бомбушкар І.С.**, Гоженко А.І., Бадюк Н.С., Смаглій В.С., Корда М.М., Попович І.Л., Блавацька О.М. Зв'язки між параметрами обміну сечової кислоти і нейро-ендокринними факторами адаптації. Вісник морської медицини. 2022; 2(95): 59-74.
8. **Бомбушкар І. С.** Обмін сечової кислоти і нейро-ендокринні фактори. Медицина транспорту – 2020: тези доповідей IV Міжнародного конгресу (16-18 вересня 2020 р.). Одеса, 2020. С. 65-66.
9. **Бомбушкар И. С.**, Гоженко А. И., Бадюк Н. С., Попович И. Л. Метаболизм мочевой кислоты у пациентов с нейроэндокринно-иммунной комплексной дисфункцией. Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України: тези доповідей VIII Національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю (13-15 травня 2020 р.). Одеса, 2020. Т.1. С. 315-316.
10. **Бомбушкар І. С.**, Гоженко А. І. Особливості обміну азотистих метаболітів та електrolітів за різних варіантів обміну сечової кислоти у щурів. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2023. 4(74). С.130-137.
11. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С. Антистрессорные реакции и активирующая терапия. Москва. Имедис; 1998: 654 с.
12. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов-на-Дону. Издательство Ростовского Университета, 3-е изд; 1990: 224 с.

13. Гаркави Л.Х., Ромасюк С.И., Баранцев Ф.Г., Кузьменко Т.С., Откидач С.А., Татков О.В., Баранцева Л.П. Активационная терапия в комплексе санаторно-курортного этапа реабилитации больных с заболеваниями внутренних органов. Сочи; 2000: 94 с.

14. Гоженко А.И. Теория болезни. Одеса. Фенікс; 2018: 236 с.

15. Гоженко А.І. Дисрегуляція як основа патофізіології гомеостазу. Клінічна та експериментальна патологія. 2004; 3 (2): 191-193.

16. Гоженко А.И. Функционально-метаболический континуум. Ж НАМН України. 2016; 22(1): 3-8.

17. Гоженко А.І., Корда М.М., Смаглий В.С., Бадюк Н.С., Жуков В.А., Кліщ І.М., Корда І.В., **Бомбушкар І.С.**, Попович І.Л. Сечова кислота, метаболізм, нейро-ендокринно-іmunний комплекс. Одеса. Фенікс; 2023: 229.

18. Гоженко А. І., **Бомбушкар І. С.** Іmunний і мікробіотний супровід обміну сечової кислоти. Вісник морської медицини. 2023, 3(100), С. 78-84.

19. Гончаренко М.С. (редактор). Valeological toolkit hardware-software diagnostics and monitoring of health. Харків. В-во ХНУ ім.В.Н. Каразіна; 2011: 135.

20. Гончаренко М.С., Єрещенко Я.А. Тест система для оцінки фізіологічного стану організму за електрофоретичними властивостями клітин буккального епітелію: Методичні рекомендації. Харків; 1992.

21. Горячковский А.М. Клиническая биохимия. Одеса: Астропринт; 1998: 608 с.

22. Дацько О.Р., Бубняк А.Б., Івасівка С.В. Органічна складова мінеральної води Нафтуса. Розвиток уявлення про її склад та походження. Медична гідрологія та реабілітація. 2008; 6(1): 168-174.

23. Івасівка С.В., Попович І.Л., Аксентійчук Б.І., Флюнт І.С. Фізіологічна активність сечової кислоти та її роль в механізмі дії води Нафтуса. К. Комп'ютерпрес; 2004: 163 с.

24. Лаповець Л.Й., Луцик Б.Д. Лабораторна імунологія. Київ. 2004. 173 с.

25. Передерий В.Г, Земсков А.М, Бычкова Н.Г, Земсков В.М. Иммуный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений. К. Здоров'я; 1995: 211 с.

26. Попович І.Л. Інформаційні ефекти біоактивної води Нафтуса у щурів: модуляція ентропійної, відвернення десинхронізуювальної та обмеження дизгармонізуювальної дії водно-імерсійного стресу на інформаційні складові нейро-ендокринно-іmunної системи і метаболізму, що корелює з гастропротективним ефектом. Медична гідрологія та реабілітація. 2007; 5(3): 50-70.

27. Попович І.Л. Концепція нейро-ендокринно-иммунного комплексу. Медична гідрологія та реабілітація. 2009; 7(2): 9-18.

28. Попович І.Л. Стреслімітуючий адаптогенний механізм біологічної та лікувальної активності води Нафтуся. Київ. Комп'ютерпрес; 2011: 300 с.
29. Попович І.Л., Флюнт І.С., Алексєєв О.І. та ін. Саногенетичні засади реабілітації на курорті Трускавець урологічних хворих чорнобильського контингенту. Київ. Комп'ютерпрес; 2003: 192 с.
30. Попович І.Л., Флюнт І.С., Ніщета І.В., Лобода М.В., Аксентійчук Б.І., Прийма Б.Г., Церковнюк Р.Г. Загальні адаптаційні реакції і резистентність організму ліквідаторів аварії на ЧАЕС. Київ. Комп'ютерпрес; 2000: 117 с.
31. Портниченко А.Г. Українська бальнеологія: наукові тенденції останнього десятиліття (наукометричний аналіз). Медична гідрологія та реабілітація. 2015; 13(4): 41-52.
32. Смаглий В.С., Гоженко А.И., Бадюк Н.С., Попович І.Л. Варианты метаболизма мочевой кислоты и их иммунные и микробиотные аккомпанименты у пациентов с нейро-эндокринно-иммунной комплексной дисфункцией. В: VIII Національний конгрес патолофізіологів України "Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України" (Одеса, 13-15 травня 2020 р). Одеса; 2020: 314-315.
33. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. Москва. ВНИРО; 1995: 219 с.
34. Хмелевский Ю.В., Усатенко О.К. Основные биохимические константы человека в норме и при патологии. Київ. Здоров'я; 1987: 160 с.
35. Шахбазов В.Г., Колупаева Т.В., Набоков А.Л. Новый метод для оценки биологического возраста людей. Лабораторное дело. 1986; 7: 404-407.
36. Эфроимсон В.П. Некоторые биологические факторы умственной активности. ВИЕТ. 1987; 4: 74-84.
37. Юшковська О.Г. Використання теорії інформації для вивчення адаптивних реакцій організму спортсменів. Медична реабілітація Курортологія Фізіотерапія. 2001; 1 (25): 40-43.
38. Abdel Aziz N., Tallima H., Hafez E.A., El Ridi R. Papain-based vaccination modulates *Schistosoma mansoni* infection-induced cytokine signals. Scand J Immunol. 2016;83(2):128-138.
39. Ahbap E., Sakaci T., Kara E., Sahutoglu T., Koc Y., Basturk T. Serum uric acid levels and inflammatory markers with respect to dipping status: a retrospective analysis of hypertensive patients with or without chronic kidney disease. Clin Exp Hypertens. 2016;38(6):555-563.
40. Akbar S.R., Long D.M., Hussain K., Alhajhusain A., Ahmed U.S., Iqbal H.I. Hyperuricemia: an early marker for severity of illness in sepsis. Int J Nephrol. 2015;301021.
41. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z., Cleeman J.I., Donato K.A. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of

the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; american heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640–1645.

42. Aldenderfer M.S., Blashfield R.K. Cluster analysis (Second printing, 1985) [transl. from English in Russian]. In: Factor, Discriminant and Cluster Analysis. Moskva. Finansy i Statistika; 1989: 139-214.

43. Alvarez-Lario B., Macarrón-Vicente J. Is there anything good in uric acid? *QJM*. 2011;104(12):1015–1024.]

44. Alvarez-Lario B., Macarron-Vicente J. Uric acid and evolution. *Rheumatology*. 2010;49(11):2010–2015.

45. Amaral F.A., Costa V.V., Tavares L.D., Sachs D., Coelho F.M., Fagundes C.T. NLRP3 inflammasome-mediated neutrophil recruitment and hypernociception depend on leukotriene B(4) in a murine model of gout. *Arthritis Rheum*. 2012;64(2):474–484.

46. Amaral K.B., Silva T.P., Malta K.K., Carmo L.A.S., Dias F.F., Almeida M.R. Natural *Schistosoma mansoni* infection in the wild reservoir *Nectomys squamipes* leads to excessive lipid droplet accumulation in hepatocytes in the absence of liver functional impairment. *Plos One*. 2016;11(11):e0166979.

47. Amaral L.M., Cunningham M.W., Jr, Cornelius D.C., LaMarca B. Preeclampsia: long-term consequences for vascular health. *Vasc Health Risk Manage*. 2015;11:403–415.

48. Ames B.N., Cathcart R., Schwiers E., Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981;78(11):6858–6862.

49. Amsellem V., Abid S., Poupel L., Parpaleix A., Rodero M., Gary-Bobo G., Latiri M., Dubois-Rande J.L., Lipskaia L., Combadiere C., et al. Roles for the CX3CL1/CX3CR1 and CCL2/CCR2 Chemokine Systems in Hypoxic Pulmonary Hypertension. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol*. 2017;56:597–608.

50. Ando K., Takahashi H., Watanabe T., Daidoji H., Otaki Y., Nishiyama S. Impact of serum uric acid levels on coronary plaque stability evaluated using integrated backscatter intravascular ultrasound in patients with coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb*. 2016;23(8):932–939.

51. Andreadou E., Nikolaou C., Gournaras F., Rentzos M., Boufidou F., Tsoutsou A. Serum uric acid levels in patients with Parkinson's disease: their relationship to treatment and disease duration. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009;111(9):724–728.

52. Annanmaki T., Muuronen A., Murros K. Low plasma uric acid level in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22(8):1133–1137.

53. Anthony R.M., Rutitzky L.I., Urban J.F., Jr., Stadecker M.J., Gause W.C. Protective immune mechanisms in helminth infection. *Nat Rev Immunol.* 2007;7(12):975–987. Review.
54. Anzai N., Ichida K., Jutabha P., Kimura T., Babu E., Jin C.J. Plasma urate level is directly regulated by a voltage-driven urate efflux transporter URATv1 (SLC2A9) in humans. *J Biol Chem.* 2008;283(40):26834–26838.
55. Apasov S, Chen JF, Smith P, Sitkovsky M. A2A receptor dependent and A2A receptor independent effects of extracellular adenosine on murine thymocytes in condition of adenosine deaminase deficiency. *Blood.* 2000; 95(12): 3859-3867.
56. Araya J., Rodrigo R., Videla L.A., Thielemann L., Orellana M., Pettinelli P. Increase in long-chain polyunsaturated fatty acid n – 6/n – 3 ratio in relation to hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Sci (Lond)* 2004;106(6):635–643.
57. Aribas A., Kayrak M., Ulucan S., Keser A., Demir K., Alibasic H. The relationship between uric acid and erectile dysfunction in hypertensive subjects. *Blood Press.* 2014;23:370–376.
58. Arvola L, Bertelsen G, Hassaf D, Ytrehus K. Positive inotropic and sustained anti-beta-adrenergic effect of diadenosine pentaphosphate in human and guinea pig hearts. Role of dinucleotide receptors and adenosine receptors. *Acta Physiol Scand.* 2004;182(3):277-285.
59. Arnold I.C., Mathisen S., Schulthess J., Danne C., Hegazy A.N., Powrie F. CD11c(+) monocyte/macrophages promote chronic *Helicobacter hepaticus*-induced intestinal inflammation through the production of IL-23. *Mucosal Immunol.* 2016;9:352–363.
60. Auerbach A. Dose-Response Analysis When There Is a Correlation between Affinity and Efficacy. *Mol. Pharmacol.* 2016;89:297–302.
61. Babio N., Martínez-González M.A., Estruch R., Wärnberg J., Recondo J., Ortega-Calvo M. Associations between serum uric acid concentrations and metabolic syndrome and its components in the PREDIMED study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015;25(2):173–180.
62. Baevsky RM, Berseneva AP. Use KARDIVAR system for determination of the stress level and estimation of the body adaptability. Standards of measurements and physiological interpretation. Moscow-Prague; 2008: 41.
63. Bakhtiari S., Toosi P., Samadi S., Bakhshi M. Assessment of uric acid level in the saliva of patients with oral lichen planus. *Med Princ Pract.* 2017;26(1):57–60.
64. Barabé F, Gilbert C, Liao N, Bourgoin SG, Naccache PH. Crystal-induced neutrophil activation VI. Involvement of FcγRIIb (CD16) and CD11b in response to inflammatory microcrystals. *FASEB J.* 1998;12(2):209-220. doi:10.1096/fasebj.12.2.209

65. Barakat R., Abou El-Ela N.E., Sharaf S., El Sagheer O., Selim S., Tallima H. Efficacy and safety of arachidonic acid for treatment of school-age children in *Schistosoma mansoni* high-endemicity regions. *Am J Trop Med Hyg.* 2015;92(4):797–804.
66. Bardin T., Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2014;26:186–191.
67. Barikbin B., Yousefi M., Rahimi H., Hedayati M., Razavi S.M., Lotfi S. Antioxidant status in patients with lichen planus. *Clin Exp Dermatol.* 2011;36(8):851–854.
68. Bartáková V., Kuricová K., Pácal L., Nová Z., Dvořáková V., Švrčková M. Hyperuricemia contributes to the faster progression of diabetic kidney disease in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2016;30(7):1300–1307.
69. Barylyak L.G., Malyuchkova R.V., Tolstanov O.B., Tymochko O.B., Hryvna R.F., Uhryn M.R. Comparative estimation of informativeness of leucocytary index of adaptation by Garkavi and by Popovych. *Medical Hydrology and Rehabilitation.* 2013; 11(1): 5–20.
70. Basseville A., Bates S. Gout, genetics and ABC transporters. *F1000 Biology Reports.* 2011;3: 23.
71. Beck L.H. Requiem for gouty nephropathy. *Kidney Int.* 1986;30(2):280–287.
72. Becker B.F. Towards the physiological function of uric acid. *Free Radic Biol Med.* 1993;14(6):615–631.
73. Bellomo G., Venanzi S., Verdura C., Saronio P., Esposito A., Timio M. Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(2):264–272.
74. Berntson GG, Bigger JT jr, Eckberg DL, Grossman P, Kaufman PG, Malik M, Nagaraja HN, Porges SW, Saul JP, Stone PH, Van der Molen MW. Heart Rate Variability: Origines, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology.* 1997; 34: 623–648.
75. Bianco C. Population of lymphocytes bearing a membrane receptor for antigen-antibody complex. *J Exp Med.* 1970; 134(4): 702–720.
76. Bjorkander S., Heidari-Hamedani G., Bremme K., Gunnarsson I., Holmlund U. Peripheral monocyte expression of the chemokine receptors CCR2, CCR5 and CXCR3 is altered at parturition in healthy women and in women with systemic lupus erythematosus. *Scand. J. Immunol.* 2013;77:200–212.
77. Birch RE, Rosenthal AK, Polmer SH. Pharmacological modification of immunoregulatory T lymphocytes. II. Modulation of T lymphocyte cell surface characteristics. *Clin Exp Immunol.* 1982; 48(1): 231–238.
78. Bjornstad P., Lanaspá M.A., Ishimoto T., Kosugi T., Kume S., Jalal D. Fructose and uric acid in diabetic nephropathy. *Diabetologia.* 2015;58(9):1993–2002.

79. Bjornstad P., Maahs D.M., Johnson R.J., Rewers M., Snell-Bergeon J.K. Estimated insulin sensitivity predicts regression of albuminuria in Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2015;32(2):257–261.

80. Bjornstad P., Roncal C., Milagres T., Pyle L., Lanasa M.A., Bishop F.K. Hyperfiltration and uricosuria in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Nephrol.* 2016;(5):787–793.

81. Bjornstad P., Snell-Bergeon J.K., McFann K., Wadwa R.P., Rewers M., Rivard C.J. Serum uric acid and insulin sensitivity in adolescents and adults with and without type 1 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2014;28(3):298–304.

82. **Bombushkar IS**, Gozhenko AI, Korda IV, Badiuk NS, Zukow W, Popovych IL. Features of the exchange of electrolytes and nitrogenous metabolites under different options of uric acid exchange in healthy female rats. *Journal of Education, Health and Sport.* 2020; 10(4): 405-415.

83. **Bombushkar I. S.**, Korda M. M., Žukow X., Popovych I. L. Sexual dimorphism in relationships between of plasma uric acid and some psycho-neuro-endocrine parameters. *Journal of Education, Health and Sport.* 2022, 12(12), C. 357-372.

84. **Bombushkar IS**. Features of the state of the neuroendocrine-immune complex and electrolyte-nitrogenous exchange under different variations of uric acid metabolism in female rats. *Journal of Education, Health and Sport.* 2020; 10(5): 410-421.

85. **Bombushkar IS**, Gozhenko AI, Korda MM, Žukow X, Popovych IL. Relationships between plasma levels of nitrogenous metabolites and some psycho-neuro-endocrine parameters. *Journal of Education, Health and Sport.* 2022; 12(6): 365-383.

86. **Bombushkar IS**, Gozhenko AI, Korda MM, Popovych IL. Plasma levels of nitrogenous metabolites are closely correlated with some psycho-neuro-endocrine parameters. *Матер. XIII Всеукраїнської наук.-практ. конф. “Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм” (Тернопіль, 26-28 жовтня 2022 р).* Тернопіль; 2022: 80-81.

87. **Bombushkar IS**, Popovych IL, Zukow W. Relationships between the parameters of uric acid exchange and electroencephalograms in humans. *Journal of Education, Health and Sport.* 2023; 13(3): 458-485.

88. Bobulescu I.A., Moe O.W. Renal transport of uric acid: evolving concepts and uncertainties. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2012;19(6):358–371.

89. Bocarsly M.E., Powell E.S., Avena N.M., Hoebel B.G. High-fructose corn syrup causes characteristics of obesity in rats: increased body weight, body fat and triglyceride levels. *Pharmacol Biochem Behav.* 2010;97:101–106.

90. Broz P., Dixit V.M. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(7):407–420.

91. Bruno C.M., Pricoco G., Cantone D., Elisa Marino E., Bruno F. Tubular handling of uric acid and factors influencing its renal excretion: a short review. *EMJ Nephrol.* 2016;4(1):92–97.
92. Busso N., Ea H.K. The mechanisms of inflammation in gout and pseudogout (CPP-induced arthritis) *Reumatismo.* 2012;63(4):230–237.
93. Busso N., So A. Mechanisms of inflammation in gout. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(2):206.
94. Busso N., So A. Microcrystals as DAMPs and their role in joint inflammation. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(7):1154–1160.
95. Cammalleri L., Malaguarnera M. Rasburicase represents a new tool for hyperuricemia in tumor lysis syndrome and in gout. *International Journal of Medical Sciences.* 2007;4(2):83–93. doi: 10.7150/ijms.4.83.
96. Campion E.W., Glynn R.J., DeLabry L.O. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med.* 1987;82:421.
97. Carito V., Ceccanti M., Tarani L., Ferraguti G., Chaldakov G. N., Fiore M. Neurotrophins' modulation by olive polyphenols. *Current Medicinal Chemistry.* 2016;23(28):3189–3197.
98. Carvalho LAC, Lopes JPPB, Kaihami GH, Silva RP, Bruni-Cordoso A, Baldini RL, Meotti FC. Uric acid disrupts hypochlorous acid production and bactericidal activity of HL-60 cells. *Redox Biology.* 2018; 16: 179-188.
99. Chakraborti G., Biswas R., Chakraborti S., Sen P.K. Altered serum uric acid level in lichen planus patients. *Indian J Dermatol.* 2014;59(6):558–561.
100. Chang B.S. Ancient insights into uric acid metabolism in primates. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111(10):3657–3658.
101. Chavan SS, Pavlov VA, Tracey KJ. Mechanism and therapeutic relevance of neuro-immune communication. *Immunity.* 2017; 46(6): 927-942.
102. Chavan SS, Tracey KJ. Essential neuroscience in immunology. *J Immunol.* 2017; 198: 3389-3397.
103. Chaudhary K., Malhotra K., Sowers J., Aroor A. Uric Acid – key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome. *Cardiorenal Med.* 2013;3(3):208–220.
104. Chen CJ, Shi Y, Hearn A, et al. MyD88-dependent IL-1 receptor signaling is essential for gouty inflammation stimulated by monosodium urate crystals. *J Clin Invest.* 2006;116(8):2262-2271.
105. Chen H., Cao G., Chen D. Q., et al. Metabolomics insights into activated redox signaling and lipid metabolism dysfunction in chronic kidney disease progression. *Redox Biology.* 2016;10:168–178.
106. Chen Y., Xu B., Sun W., Sun J., Wang T., Xu Y. Impact of the serum uric acid level on subclinical atherosclerosis in middle-aged and elderly chinese. *J Atheroscler Thromb.* 2015;22(8):823–832.

107. Chen-Xu M., Yokose C., Rai S.K., Pillinger M.H., Choi H.K. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2016. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71:991–999.
108. Cheung K.J., Tzamelis I., Pissios P., Rovira I., Gavrilova O., Ohtsubo T. Xanthine oxidoreductase is a regulator of adipogenesis and PPAR γ activity. *Cell Metab.* 2007;5:115–128.
109. Cheungpasitporn W., Thongprayoon C., Harrison A.M., Erickson S.B. Admission hyperuricemia increases the risk of acute kidney injury in hospitalized patients. *Clin Kidney J.* 2016;9(1):51–56.
110. Chiquete E., Ruiz-Sandoval J.L., Murillo-Bonilla L.M., Arauz A., Orozco-Valera D.R., Ochoa-Guzmán A. Serum uric acid and outcome after acute ischemic stroke: PREMIER study. *Cerebrovasc Dis.* 2013;35(2):168–174.
111. Cho J., Kim C., Kang D.R., Park J. Hyperuricemia and uncontrolled hypertension in treated hypertensive patients: K-MetS study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(28):e4177.
112. Choi H.K., Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation.* 2007;116(8):894–900.
113. Choi H.K., Ford E.S. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med.* 2007;120(5):442–447.
114. Choi Y.J., Shin H.S., Choi H.S., Park J.W., Jo I., Oh E.S. Uric acid induces fat accumulation via generation of endoplasmic reticulum stress and SREBP-1c activation in hepatocytes. *Lab Invest.* 2014;94(10):1114–1125.
115. Chou Y.C., Kuan J.C., Yang T., Chou W.Y., Hsieh P.C., Bai C.H. Elevated uric acid level as a significant predictor of chronic kidney disease: a cohort study with repeated measurements. *J Nephrol.* 2015;28(4):457–462.
116. Cicerchi C., Li N., Kratzer J., Garcia G., Roncal-Jimenez C.A., Tanabe K. Uric acid-dependent inhibition of AMP kinase induces hepatic glucose production in diabetes and starvation: evolutionary implications of the uricase loss in hominids. *FASEB J.* 2014;(8):3339–3350.
117. Cicero A., Rosticci M., Tartagni E., Parini A., Grandi E., D’Addato S. Serum uric acid level, but not renal function or arterial stiffness, is associated to worse blood pressure control in general practice: data from the brisighella heart study. *J Hypertens.* 2015;33(Suppl 1):e22.
118. Cicero A.F., Rosticci M., Fogacci F., Grandi E., D’Addato S., Borghi C. High serum uric acid is associated to poorly controlled blood pressure and higher arterial stiffness in hypertensive subjects. *Eur J Intern Med.* 2017;37:38–42.
119. Cinel I., Gür S. Direct inotropic effects of propofol and adenosine on rat atrial muscle: possible mechanisms. *Pharmacol Res.* 2000;42(2):123–128.

120. Clarson L.E., Chandratre P., Hider S.L., Belcher J., Heneghan C., Roddy E. Increased cardiovascular mortality associated with gout: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22(3):335–343.

121. Cléménçon B., Lüscher B.P., Fine M., Baumann M.U., Surbek D.V., Bonny O. Expression, purification, and structural insights for the human uric acid transporter, GLUT9, using the *Xenopus laevis* oocytes system. *PLoS ONE.* 2014;9(10):e108852.

122. Cleophas M. C., Joosten L. A., Stamp L. K., Dalbeth N., Woodward O. M., Merriman T. R. ABCG2 polymorphisms in gout: insights into disease susceptibility and treatment approaches. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine.* 2017;10:129–142.

123. Conen D, Wietlisbach V, Bovet P, Shamlaye C, Riesen W, Paccaud F, et al. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country. *BMC public health.* 2004;4:9.

124. Convento M.S., Pessoa E., Dalboni M.A., Borges F.T., Schor N. Pro-inflammatory and oxidative effects of noncrystalline uric acid in human mesangial cells: contribution to hyperuricemic glomerular damage. *Urol Res.* 2011;39(1):21–27.

125. Cristóbal-García M., García-Arroyo F.E., Tapia E., Osorio H., Arellano-Buendía A.S., Madero M. Renal oxidative stress induced by long-term hyperuricemia alters mitochondrial function and maintains systemic hypertension. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;535686.

126. Culleton B.F., Larson M.G., Kannel W.B., Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med.* 1999;131(1):7–13.

127. Dalbeth N., Merriman T. Crystal ball gazing: new therapeutic targets for hyperuricaemia and gout. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(3):222–226.

128. De Cosmo S., Viazzi F., Pacilli A., Giorda C., Ceriello A., Gentile S. Serum uric acid and risk of CKD in Type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(11):1921–1929.

129. De Duve C, Wattiaux R. Functions of lysosomes. *Annu Rev Physiol.* 1966;28:435–492.

130. De Vera M., Rahman M.M., Rankin J., Kopec J., Gao X., Choi H. Gout and the risk of Parkinson's disease: a cohort study. *Arthritis Rheum.* 2008 Nov 15;59(11):1549–1554.

131. Deci M.B., Ferguson S.W., Scatigno S.L., Nguyen J. Modulating Macrophage Polarization through CCR2 Inhibition and Multivalent Engagement. *Mol. Pharm.* 2018;15:2721–2731.

132. Dehghan A., van Hoek M., Sijbrands E.J., Hofman A., Witteman J.C.

High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(2):361–362.]

133. Denoble A.E., Huffman K.M., Stabler T.V., Kelly S.J., Hershfield M.S., McDaniel G.E. Uric acid is a danger signal of increasing risk for osteoarthritis through inflammasome activation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(5):2088–2093.

134. Desaulniers P, Fernandes M, Gilbert C, Bourgoin SG, Naccache PH. Crystal-induced neutrophil activation. VII. Involvement of Syk in the responses to monosodium urate crystals. *J Leukoc Biol*. 2001;70(4):659–668.

135. Desaulniers P, Marois S., Paré G., Popa-Nita O., Gilbert C., Naccache P.H. Characterization of an activation factor released from human neutrophils after stimulation by triclinic monosodium urate crystals. *J Rheumatol*. 2006;33(5):928–938.

136. DiBianco J.M., Jarrett T.W., Mufarrij P. Metabolic syndrome and nephrolithiasis risk: should the medical management of nephrolithiasis include the treatment of metabolic syndrome? *Rev Urol*. 2015;17(3):117–128.

137. Doehner W., Jankowska E.A., Springer J., Lainscak M., Anker S.D. Uric acid and xanthine oxidase in heart failure – emerging data and therapeutic implications. *Int J Cardiol*. 2016;15(213):15–19.

138. Dogan M., Uz O., Aparci M., Atalay M. Confounders of uric acid level for assessing cardiovascular outcomes. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13(2):197–198.

139. Döring A., Gieger C., Mehta D., Gohlke H., Prokisch H., Coassin S. SLC2A9 influences uric acid concentrations with pronounced sex-specific effects. *Nat Genet*. 2008;40(4):430–436.

140. Douglas SD, Quie PG. Investigation of Phagocytes in Disease. Churchill; 1981: 110 p.

141. Drulović J., Dujmović I., Stojšavljević N., Mesáros S., Andjelković S., Miljković D. Uric acid levels in sera from patients with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2001;248(2):121–126.

142. Duckworth D. A treatise on gout. London. C Griffin & Co; 1889: 476 p.

143. Dunn JP, Brooks GW, Mausner J, Rodnan GP, Cobb S. Social class gradient of serum uric acid levels in males. *JAMA*. 1963;185:431–436.

144. Effendi WI, Nagano T, Kobayashi K, Nishimura Y. Focusing on Adenosine Receptors as a Potential Targeted Therapy in Human Diseases. *Cells*. 2020;9(3):785.

145. Eisen A., Benderly M., Goldbourt U., Haim M. Is serum uric acid level an independent predictor of heart failure among patients with coronary artery disease? *Clin Cardiol*. 2013;36(2):110–116.

146. Eisenbarth SC, Colegio OR, O'Connor W, Sutterwala FS, Flavell RA. Crucial role for the Nalp3 inflammasome in the immunostimulatory properties of aluminium adjuvants. *Nature*. 2008;453(7198):1122–1126. doi:10.1038/nature06939

147. Ejaz A.A., Alquadan K.F., Dass B., Shimada M., Kanbay M., Johnson R.J. Effects of serum uric acid on estimated GFR in cardiac surgery patients: a pilot study. *Am J Nephrol.* 2015;42(6):402–409.
148. Ejaz A.A., Mu W., Kang D.H., Roncal C., Sautin Y.Y., Henderson G. Could uric acid have a role in acute renal failure? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(1):16–21.
149. Ekici B., Kütük U., Alhan A., Töre H.F. The relationship between serum uric acid levels and angiographic severity of coronary heart disease. *Kardiol Pol.* 2015;73(7):533–538.
150. El Ridi R., Tallima H. Physiological functions and pathogenic potential of uric acid: A review. *J Adv Res.* 2017;8(5):487–493.
151. El Ridi R., Aboueldahab M., Tallima H., Salah M., Mahana N., Fawzi S. In vitro and in vivo activities of arachidonic acid against *Schistosoma mansoni* and *Schistosoma haematobium*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(8):3383–3389.
152. El Ridi R., Tallima H. Vaccine-induced protection against murine schistosomiasis mansoni with larval excretory-secretory antigens and papain or type-2 cytokines. *J Parasitol.* 2013;99(2):194–202.
153. El Ridi R., Tallima H., Dalton J.P., Donnelly S. Induction of protective immune responses against schistosomiasis using functionally active cysteine peptidases. *Front Genet.* 2014;5:119.
154. El Ridi R., Tallima H., Migliardo F. Biochemical and biophysical methodologies open the road for effective schistosomiasis therapy and vaccination. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1861(1 Pt B):3613–3620.
155. El Ridi R., Tallima H., Salah M., Aboueldahab M., Fahmy O.M., Al-Halbosiy M.F. Efficacy and mechanism of action of arachidonic acid in the treatment of hamsters infected with *Schistosoma mansoni* or *Schistosoma haematobium*. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;39(3):232–239.
156. El Ridi R., Tallima H., Selim S., Donnelly S., Cotton S., Gonzales Santana B. Cysteine peptidases as schistosomiasis vaccines with inbuilt adjuvanticity. *PLoS One.* 2014;9(1):e85401.
157. Elmas O., Elmas O., Aliciguzel Y., Simsek T. The relationship between hypertension and plasma allantoin, uric acid, xanthine oxidase activity and nitrite, and their predictive capacity in severe preeclampsia. *J Obstet Gynaecol.* 2016;36(1):34–38.
158. Enomoto A., Kimura H., Chairoungdua A., Shigeta Y., Jutabha P., Cha S.H. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature.* 2002;417(6887):447–452.
159. Erdogan D., Gullu H., Caliskan M., Yildirim E., Bilgi M., Ulus

T. Relationship of serum uric acid to measures of endothelial function and atherosclerosis in healthy adults. *Int J Clin Pract.* 2005;59(11):1276–1282.

160. Erdogan D., Tayyar S., Ali Uysal B.A., Icli A., Karabacak M., Ozaydin M. Effects of allopurinol on coronary microvascular and left ventricular function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Can J Cardiol.* 2012;28:721–727.

161. Erkmen Uyar M., Sezer S., Bal Z., Guliyev O., Tural E., Kulah E. Post-transplant Hyperuricemia as a Cardiovascular Risk Factor. *Transplant Proc.* 2015;47(4):1146–1151.

162. Facchini F.I., Chen Y.D., Hollenbeck C.B., Reaven G.M. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA.* 1992;266(21):3008–3011.

163. Fajda OI, Hrinenko BV, Snihur OV, Barylyak LG, Zukow W. What Kerdor's Vegetative Index really reflects? *Journal of Education, Health and Sport.* 2015; 5(12): 279-288.

164. Fajda OI, Drach OV, Barylyak LG, Zukow W. Relationships between Ca/K plasma ratio and parameters of Heart Rate Variability at patients with diathesis urica. *Journal of Education, Health and Sport.* 2016; 6(1): 295-301.

165. Fang P., Li X., Luo J.J., Wang H., Yang X.F. A double-edged sword: uric acid and neurological disorders. *Brain Disord Ther.* 2013;2(2):109.

166. Feig D.I., Johnson R.J. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension.* 2003;42:247–252.

167. Fessel W.J. Renal outcomes of gout and hyperuricemia. *Am J Med.* 1979;67:74.

168. Ficociello L.H., Rosolowsky E.T., Niewczas M.A., Maselli N.J., Weinberg J.M., Aschengrau A. High-normal serum uric acid increases risk of early progressive renal function loss in type 1 diabetes: results of a 6-year follow-up. *Diabetes Care.* 2010;33(6):1337–1343.

169. Fiddis RW, Vlachos N, Calvert PD. Studies of urate crystallisation in relation to gout. *Ann Rheum Dis.* 1983;42 Suppl 1(Suppl 1):12-15.

170. Fields TR, Abramson SB, Weissmann G, Kaplan AP, Ghebrehiwet B. Activation of the alternative pathway of complement by monosodium urate crystals. *Clin Immunol Immunopathol.* 1983;26(2):249-257.

171. Franchi L., Eigenbrod T., Muñoz-Planillo R., Nuñez G. The inflammasome: a caspase-1-activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis. *Nat Immunol.* 2009;10(3):241–247.

172. Freitas H.S., Anhê G.F., Melo K.F., Okamoto M.M., Oliveira-Souza M., Bordin S. Na(+)-glucose transporter-2 messenger ribonucleic acid expression in kidney of diabetic rats correlates with glycemic levels: involvement of hepatocyte nuclear factor-1alpha expression and activity. *Endocrinology.* 2008;149(2):717–724.

173. Gaipov A., Solak Y., Turkmen K., Toker A., Baysal A.N., Cicekler H. Serum uric acid may predict development of progressive acute kidney injury after open heart surgery. *Ren Fail.* 2015;37(1):96–102.

174. Galluzzi L., Vitale I., Aaronson S. A., et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death & Differentiation.* 2018;25(3):486–541.

175. Gao L, Jiang Y, Wang Y, Qu X, Li L, Lou X, Wang Y, GuoW, Liu Y. Male asymptomatic hyperuricemia patients display a lower number of NKG2D+ NK cells before and after a low-purine diet. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(50): e13668.

176. Geraci G., Mulè G., Mogavero M., Geraci C., Nardi E., Cottone S. Association between uric acid and renal hemodynamics: pathophysiological implications for renal damage in hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2016;18(10):1007–1014.

177. Gerring Z., Pearson J. F., Morrin H. R., Robinson B. A., Harris G. C., Walker L. C. Phosphohistone H3 outperforms Ki67 as a marker of outcome for breast cancer patients. *Histopathology.* 2015;67(4):538–547.

178. Gertler M.M., Garn S.M., Levine S.A. Serum uric acid in relation to age and physique in health and in coronary heart disease. *Ann Intern Med.* 1951;34(6):1421–1431.

179. Ghaemi-Oskouie F, Shi Y. The role of uric acid as an endogenous danger signal in immunity and inflammation. *Curr Rheumatol Rep.* 2011;13(2):160–166.

180. Giallauria F., Predotti P., Casciello A., Grieco A., Russo A., Viggiano A. Serum uric acid is associated with non-dipping circadian pattern in young patients (30–40 years old) with newly diagnosed essential hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2016;38(2):233–237.

181. Gille C., Spring B., Tewes L., Poets C.F., Orlikowsky T. A new method to quantify phagocytosis and intracellular degradation using green fluorescent protein-labeled *Escherichia coli*: Comparison of cord blood macrophages and peripheral blood macrophages of healthy adults. *Cytom. A.* 2006;69:152–154.

182. Givertz M.M., Anstrom K.J., Redfield M.M., Deswal A., Haddad H., Butler J. Effects of xanthine oxidase inhibition in hyperuricemic heart failure patients: the xanthine oxidase inhibition for hyperuricemic heart failure patients (EXACT-HF) study. *Circulation.* 2015;131(20):1763–1771.

183. Glantzounis G.K., Tsimoyiannis E.C., Kappas A.M., Galaris D.A. Uric acid and oxidative stress. *Curr Pharm Des.* 2005;11(32):4145–4151.

184. Gold M.J., Hiebert P.R., Park H.Y., Stefanowicz D., Le A., Starkey M.R. Mucosal production of uric acid by airway epithelial cells contributes to particulate matter-induced allergic sensitization. *Mucosal Immunol.* 2016;9(3):809–820.

185. Góth L. The rasburicase therapy may cause hydrogen peroxide shock. *Orvosi Hetilap*. 2008;149(34):1587–1590. doi: 10.1556/OH.2008.28422.

186. Gozhenko AI, Smagliy SS, Korda IV, Badiuk NS, Zukow W, Popovych IL. Functional relationships between parameters of uric acid exchange and immunity in female rats. *Actual problems of transport medicine*. 2019; 4 (54): 123–131.

187. Gozhenko AI, Smagliy SS, Korda IV, Badiuk NS, Zukow W, Popovych IL. Features of immune status in different states of uric acid metabolism in female rats. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019; 9(12): 167–180.

188. Gozhenko AI, Smagliy SS, Korda IV, Zukow W, Popovych IL. Cluster analysis of uric acid exchange parameters in female rats. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019; 9(11): 277–286.

189. Gozhenko AI, Smagliy VS, Korda IV, Badiuk NS, Zukow W, Kovbasnyuk MM, Popovych IL. relationships between parameters of uric acid exchange and immunity as well as microbiota in patients with neuroendocrine-immune complex dysfunction. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020; 10(1): 165–175.

190. Gozhenko AI, Smagliy VS, Korda IV, Badiuk NS, Zukow W, Popovych IL. Functional relationships between parameters of uric acid exchange and immunity in female rats. In: *Rehabilitation Medicine and Health-Resort Institutions Development. Proceedings of the 19th International Applied Research Conference (Kyiv, 11-12 December 2019)*. Edited by O. Gozhenko, W. Zukow. Toruń, Kyiv. 2019: 23–24.

191. Gozhenko AI, Sydoruk NO, Babelyuk VYe, Dubkova GI, Flyunt VR, Hubyts'kyi VYo, Zukow W, Barylyak LG, Popovych IL. Modulating effects of bioactive water Naftussya from layers Truskavets' and Pomyarky on some metabolic and biophysic parameters at humans with dysfunction of neuro-endocrine-immune complex. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016; 6(12): 826–842.

192. Gozhenko AI, Zukow W, Polovynko IS, Zajats LM, Yanchij RI, Portnichenko VI, Popovych IL. Individual Immune Responses to Chronic Stress and their Neuro-Endocrine Accompaniment. *RSW. UMK. Radom. Torun*; 2019: 200 p.

193. Grebe A., Hoss F., Latz E. NLRP3 Inflammasome and the IL-1 Pathway in Atherosclerosis. *Circ. Res*. 2018;122:1722–1740.

194. Greenberg K., McAdams-DeMarco M.A., Köttgen A., Appel L.J., Coresh J., Grams M.E. Plasma urate and risk of a hospital stay with AKI: the atherosclerosis risk in communities study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(5):776–783.

195. Gutman A. B. Significance of uric acid as a nitrogenous waste in vertebrate evolution. *Arthritis & Rheumatism*. 1965;8(4):614–626. doi: 10.1002/art.1780080422.

196. Gwang H.B., Yang J.H., Park T.K., Song Y.B., Hahn J.Y., Choi J.H., Lee J.H., Lee S.H., Gwon H.C., Choi S.H. Uric acid level has a U-shaped association with clinical outcomes in patients with vasospastic angina. *J Korean Med Sci.* 2017; 32(8): 1275-1280/
197. Haig A. J, Churchill A. Uric acid as a factor in the causation of disease. London. 1897.
198. Hall A.P., Barry P.E., Dawber T.R., McNamara P.M. Epidemiology of gout and hyperuricemia. A long-term population study. *Am J Med.* 1967;42:27.
199. Hammad H., Lambrecht B.N. Barrier epithelial cells and the control of type 2 immunity. *Immunity.* 2015;43(1):29–40.
200. Hara K., Iijima K., Elias M.K., Seno S., Tojima I., Kobayashi T. Airway uric acid is a sensor of inhaled protease allergens and initiates type 2 immune responses in respiratory mucosa. *J Immunol.* 2014;192(9):4032–4042.
201. Harada K., Ohira S., Isse K., Ozaki S., Zen Y., Sato Y., Nakanuma Y. Lipopolysaccharide activates nuclear factor-kappaB through toll-like receptors and related molecules in cultured biliary epithelial cells. *Lab. Investig.* 2003;83:1657–1667.
202. Harambat J., Dubourg L., Ranchin B., Hadj-Aïssa A., Fargue S., Rivet C. Hyperuricemia after liver transplantation in children. *Pediatr Transplant.* 2008;12(8):847–853.
203. Haryono A., Nugrahaningsih D.A.A., Sari D.C.R., Romi M.M., Arfian N. Reduction of Serum Uric Acid Associated with Attenuation of Renal Injury, Inflammation and Macrophages M1/M2 Ratio in Hyperuricemic Mice Model. *Kobe. J. Med. Sci.* 2018;64:E107–E114.
204. He Y., Franchi L., Nunez G. TLR agonists stimulate Nlrp3-dependent IL-1beta production independently of the purinergic P2X7 receptor in dendritic cells and in vivo. *J. Immunol.* 2013;190:334–339.
205. Hediger M.A., Johnson R.J., Miyazaki H., Endou H. Molecular physiology of urate transport. *Physiology.* 2005;20:125–133.
206. Heesen M., Renckens R., de Vos A.F., Kunz D., van der Poll T. Human endotoxemia induces down-regulation of monocyte CC chemokine receptor 2. *Clin. Vaccine. Immunol.* 2006;13:156–159.
207. Henaut L, Candellier A, Boudot S, Grissi M, Mentaverri R, Choukroun G, Brazier M, Kamel S, Massy ZA. New insights into the roles of monocytes/macrophages in cardiovascular calcification associated with chronic kidney disease. *Toxins (Basel).* 2019; 11(9): 529.
208. Hjortnaes J., Algra A., Olijhoek J., Huisman M., Jacobs J., van der Graaf Y. Serum uric acid levels and risk for vascular diseases in patients with metabolic syndrome. *J Rheumatol.* 2007;34(9):1882–1887.

209. Hoffman HM, Scott P, Mueller JL, et al. Role of the leucine-rich repeat domain of cryopyrin/NALP3 in monosodium urate crystal-induced inflammation in mice. *Arthritis Rheum.* 2010;62(7):2170-2179.
210. Holme I., Aastveit A.H., Hammar N., Jungner I., Walldius G. Uric acid and risk of myocardial infarction, stroke and congestive heart failure in 417,734 men and women in the Apolipoprotein Mortality RISK study (AMORIS) *J Intern Med.* 2009;266(6):558-570.
211. Hooper D.C., Spitsin S., Kean R.B., Champion J.M., Dickson G.M., Chaudhry I. Uric acid, a natural scavenger of peroxynitrite, in experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95(2):675-680.
212. Hornung V, Bauernfeind F, Halle A, et al. Silica crystals and aluminum salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization. *Nat Immunol.* 2008;9(8):847-856.
213. Hoskin D.W., Mader J.S., Furlong S.J., Conrad D.M., Blay J. Inhibition of T cell and NK cell function by adenosine and its contribution to immune evasion by tumor cells (Review). *Int J Oncol.* 2008; 32(3): 527-535.
214. Hosomi A., Nakanishi T., Fujita T., Tamai I. Extra-renal elimination of uric acid via intestinal efflux transporter BCRP/ABCG2. *PLoS One.* 2012;7(2):e30456.
215. Hovind P., Rossing P., Tarnow L., Johnson R.J., Parving H.H. Serum uric acid as a predictor for development of diabetic nephropathy in type 1 diabetes: an inception cohort study. *Diabetes.* 2009;58(7):1668-1671.
216. Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. Task Force of ESC and NASPE. *Circulation.* 1996; 93(5): 1043-1065.
217. Huang H., Huang B., Li Y., Huang Y., Li J., Yao H. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(1):15-24.
218. Huang S, Apasov S, Koshiba M, Sitkovski M. Role of A2A extracellular adenosine receptor mediated signaling in adenosine mediated inhibition of T-cell activation and expansion. *Blood.* 1997; 90(4): 1600-1610.
219. Huang W.M., Hsu P.F., Cheng H.M., Lu D.Y., Cheng Y.L., Guo C.Y. Determinants and prognostic impact of hyperuricemia in hospitalization for acute heart failure. *Circ J.* 2016;80(2):404-410.
220. Huls M., Brown C.D., Windass A.S., Sayer R., van den Heuvel J.J., Heemskerk S. The breast cancer resistance protein transporter ABCG2 is expressed in the human kidney proximal tubule apical membrane. *Kidney Int.* 2008;73(2):220-225.

221. Hyndman D., Liu S., Miner J. N. Urate handling in the human body. *Current Rheumatology Reports*. 2016;18(6):34.
222. Iso T., Kurabayashi M. Extremely low levels of serum uric acid are associated with endothelial dysfunction in humans. *Circ J*. 2015;79(5):978–980.
223. Iwata H, Nishio S, Yokoyama M, Matsumoto A, Takeuchi M. Solubility of uric acid and supersaturation of monosodium urate: why is uric acid so highly soluble in urine? *J Urol*. 1989 Oct;142(4):1095-8.
224. Jalal D.I. Hyperuricemia, the kidneys, and the spectrum of associated diseases: a narrative review. *Curr Med Res Opin*. 2016;26:1–7.
225. Jalal D.I., Rivard C.J., Johnson R.J., Maahs D.M., McFann K., Rewers M. Serum uric acid levels predict the development of albuminuria over 6 years in patients with type 1 diabetes: findings from the Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(6):1865–1869.
226. Jamwal S, Mittal A, Kumar P, Alhayani DM, Al-Aboudi A. Therapeutic Potential of Agonists and Antagonists of A1, A2a, A2b and A3 Adenosine Receptors. *Curr Pharm Des*. 2019;25(26):2892-2905.
227. Jayashankar C.A., Andrews H.P., Vijayasarithi Pinnelli V.B., Shashidharan B., Nithin Kumar H.N., Vemulapalli S. Serum uric acid and low-density lipoprotein cholesterol levels are independent predictors of coronary artery disease in Asian Indian patients with type 2 diabetes mellitus. *J Nat Sci Biol Med*. 2016;7(2):161–165.
228. Jeong J.H., Jung J.H., Lee J.S., Oh J.S., Kim Y.G., Lee C.K., Yoo B., Hong S. Prominent Inflammatory Features of Monocytes/Macrophages in Acute Calcium Pyrophosphate Crystal Arthritis: A Comparison with Acute Gouty Arthritis. *Immune Netw*. 2019;19:e21.
229. Jia L., Xing J., Ding Y., Shen Y., Shi X., Ren W., Wan M., Guo J., Zheng S., Liu Y., et al. Hyperuricemia causes pancreatic beta-cell death and dysfunction through NF-kappaB signaling pathway. *PLoS ONE*. 2013;8:e78284.
230. Johnson R. J., Tittle S., Cade J. R., Rideout B. A., Oliver W. J. Uric acid, evolution and primitive cultures. *Seminars in Nephrology*. 2005;25(1):3–8.
231. Johnson R.J., Merriman T., Lanaspas M.A. Causal or noncausal relationship of uric acid with diabetes. *Diabetes*. 2015;64(8):2720–2722.
232. Johnson R.J., Nakagawa T., Jalal D., Sánchez-Lozada L.G., Kang D.H., Ritz E. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(9):2221–2228.
233. Johnson R.J., Nakagawa T., Sanchez-Lozada L.G., Shafiu M., Sundaram S., Le M. Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes*. 2013;62(10):3307–3315.
234. Johnson R.J., Segal M.S., Srinivas T., Ejaz A., Mu W., Roncal C.

Essential hypertension, progressive renal disease, and uric acid: a pathogenetic link? *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(7):1909–1919.

235. Johnson R.J., Stenvinkel P., Martin S.L., Jani A., Sánchez-Lozada L.G., Hill J.O. Redefining metabolic syndrome as a fat storage condition based on studies of comparative physiology. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21(4):659–664.

236. Jondal M, Holm G, Wigzell H. Surface markers on human T and B lymphocytes. I. A large population of lymphocytes forming nonimmune rosettes with sheep red blood cells. *J Exp Med.* 1972; 136(2): 207-215.

237. Joosten L.A., Ea H.K., Netea M.G., Busso N. Interleukin-1 β activation during acute joint inflammation: a limited role for the NLRP3 inflammasome in vivo. *Joint Bone Spine.* 2011;78(2):107–110.

238. Joosten L.A., Netea M.G., Mylona E., Koenders M.I., Malireddi R.K., Oosting M. Engagement of fatty acids with Toll-like receptor 2 drives interleukin-1 β production via the ASC/caspase 1 pathway in monosodium urate monohydrate crystal-induced gouty arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(11):3237–3248.

239. Joung K.W., Choi S.S., Kong Y.G., Yu J., Lim J., Hwang J.H. Incidence and risk factors of acute kidney injury after radical cystectomy: importance of preoperative serum uric acid level. *Int J Med Sci.* 2015;12(7):599–604.

240. Kam M, Perl-Treves D, Caspi D, Addadi L. Antibodies against crystals. *FASEB J.* 1992;6(8):2608-2613.

241. Kam M, Perl-Treves D, Sfez R, Addadi L. Specificity in the recognition of crystals by antibodies. *J Mol Recognit.* 1994;7(4):257-264.

242. Kanbay M., Jensen T., Solak Y., Le M., Roncal-Jimenez C., Rivard C. Uric acid in metabolic syndrome: from an innocent bystander to a central player. *Eur J Intern Med.* 2016;29:3–8.

243. Kanbay M., Segal M., Afsar B., Kang D.H., Rodriguez-Iturbe B., Johnson R.J. The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease. *Heart.* 2013;99(11):759–766.

244. Kanbay M., Solak Y., Afsar B., Nistor I., Aslan G., Çağlayan O.H. Serum uric acid and risk for acute kidney injury following contrast: an evaluation of epidemiology, clinical trials, and potential mechanisms. *Angiology.* 2017;68(2):132–144.

245. Kanbay M., Yilmaz M.I., Sonmez A., Turgut F., Saglam M., Cakir E. Serum uric acid level and endothelial dysfunction in patients with nondiabetic chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2011;33:298–304.

246. Kanellis J., Watanabe S., Li J.H., Kang D.H., Li P., Nakagawa T. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension.* 2003;41(6):1287–1293.

247. Kanevets U, Sharma K, Dresser K, Shi Y. A role of IgM antibodies in monosodium urate crystal formation and associated adjuvanticity. *J Immunol.* 2009;182(4):1912–1918.
248. Kang D.H., Chen W. Uric acid and chronic kidney disease: new understanding of an old problem. *Semin Nephrol.* 2011;31(5):447–452.
249. Kang D.H., Park S.K., Lee I.K., Johnson R.J. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(12):3553–3562.
250. Kaplanov I, Carmi Y, Kornetsky R, Shemesh A., Shurin G.V., Shurin M.R., Dinarello C.A., Voronov E., Apte R.N. Blocking IL-1beta reverses the immunosuppression in mouse breast cancer and synergizes with anti-PD-1 for tumor abrogation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2019;116:1361–1369.
251. Kato M., Hisatome I., Tomikura Y., Kotani K., Kinugawa T., Ogino K. Status of endothelial dependent vasodilation in patients with hyperuricemia. *Am J Cardiol.* 2005;96(11):1576–1578.
252. Kawabe M., Sato A., Hoshi T., Sakai S., Hiraya D., Watabe H. Gender differences in the association between serum uric acid and prognosis in patients with acute coronary syndrome. *J Cardiol.* 2016;67(2):170–176.
253. Keebaugh A. C., Thomas J. W. The evolutionary fate of the genes encoding the purine catabolic enzymes in hominoids, birds, and reptiles. *Molecular Biology and Evolution.* 2010;27(6):1359–1369.
254. Keenan T., Zhao W., Rasheed A., Ho W.K., Malik R., Felix J.F. Causal assessment of serum urate levels in cardiometabolic diseases through a mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(4):407–416.
255. Kelkar A., Kuo A., Frishman W.H. Allopurinol as a cardiovascular drug. *Cardiol Rev.* 2011;19(6):265–271.
256. Kim S.M., Lee S.H., Kim Y.G., Kim S.Y., Seo J.W., Choi Y.W. Hyperuricemia-induced NLRP3 activation of macrophages contributes to the progression of diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015;308(9):F993–F1003.
257. Kim Y.G., Huang X.R., Suga S., Mazzali M., Tang D., Metz C. Involvement of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in experimental uric acid nephropathy. *Mol Med.* 2000;6(10):837–848.
258. Kippen I, Klinenberg JR, Weinberger A, Wilcox WR. Factors affecting urate solubility in vitro. *Ann Rheum Dis.* 1974;33(4):313–317.
259. Kırça M., Oğuz N., Çetin A., Uzuner F., Yeşilkaya A. Uric acid stimulates proliferative pathways in vascular smooth muscle cells through the activation of p38 MAPK, p44/42 MAPK and PDGFRβ J Recept Signal Transduct Res. 2016;12:1–7.

260. Kleber M.E., Delgado G., Grammer T.B., Silbernagel G., Huang J., Krämer B.K. Uric acid and cardiovascular events: a mendelian randomization study. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(11):2831–2838.

261. Klecka W.R. Discriminant Analysis [trans. from English in Russian] (Seventh Printing, 1986). In: Factor, Discriminant and Cluster Analysis. Moskwa. Finansy i Statistika; 1989: 78-138.

262. Kohagura K., Tana T., Higa A., Yamazato M., Ishida A., Nagahama K. Effects of xanthine oxidase inhibitors on renal function and blood pressure in hypertensive patients with hyperuricemia. *Hypertens Res*. 2016 Aug;39(8):593–597.

263. Kono H., Chen C.J., Ontiveros F., Rock K.L. Uric acid promotes an acute inflammatory response to sterile cell death in mice. *J Clin Invest*. 2010;120(6):1939–1949.

264. Kool M, Pétrilli V, De Smedt T, et al. Cutting edge: alum adjuvant stimulates inflammatory dendritic cells through activation of the NALP3 inflammasome. *J Immunol*. 2008;181(6):3755–3759.

265. Kozyavkina N. V., Popovych I. L., Popovych D. V., Zukow W., Bombushkar I. S. Sexual dimorphism in some psycho-neuro-endocrine parameters at human. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021, 11(5), C. 370-391.

266. Kool M, Soullié T, van Nimwegen M, et al. Alum adjuvant boosts adaptive immunity by inducing uric acid and activating inflammatory dendritic cells. *J Exp Med*. 2008;205(4):869–882.

267. Kool M., Willart M.A., van Nimwegen M., Bergen I., Pouliot P., Virchow J.C. An unexpected role for uric acid as an inducer of T helper 2 cell immunity to inhaled antigens and inflammatory mediator of allergic asthma. *Immunity*. 2011;34(4):527–540.

268. Koratala A. Tumor lysis syndrome with massive hyperphosphatemia and hyperuricemia. *Clinical Case Reports*. 2017;5(12):2158–2159. doi: 10.1002/ccr3.1268.

269. Köttgen A., Albrecht E., Teumer A., Vitart V., Krumsiek J., Hundertmark C. Genome-wide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations. *Nat Genet*. 2013;45:145–154.

270. Kozin F, McCarty DJ. Molecular orientation of immunoglobulin G adsorbed to microcrystalline monosodium urate monohydrate. *J Lab Clin Med*. 1980;95(1):49–58.

271. Kratzer J.T., Lanaspá M.A., Murphy M.N., Cicerchi C., Graves C.L., Tipton P.A. Evolutionary history and metabolic insights of ancient mammalian uricases. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(10):3763–3768.

272. Krishnan E., Pandya B.J., Chung L., Hariri A., Dabbous O. Hyperuricemia in young adults and risk of insulin resistance, prediabetes, and diabetes: a 15-year follow-up study. *Am J Epidemiol*. 2012;176(2):108–116.

273. Kul'chyns'kyi AB, Gozhenko AI, Zukow W, Popovych IL. Neuro-immune relationships at patients with chronic pyelonephrite and cholecystite. Communication 3. Correlations between parameters EEG, HRV and Immunogram. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017; 7(3): 53-71.

274. Kul'chyns'kyi AB, Kovbasnyuk MM, Kyjenko VM., Zukow W, Popovych IL. Neuro-immune relationships at patients with chronic pyelonephrite and cholecystite. Communication 2. Correlations between parameters EEG, HRV and Phagocytosis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016; 6(10): 377-401.

275. Kul'chyns'kyi AB, Kyjenko VM, Zukow W, Popovych IL. Causal neuro-immune relationships at patients with chronic pyelonephritis and cholecystitis. Correlations between parameters EEG, HRV and white blood cell count. *Open Medicine*. 2017; 12(1): 201-213.

276. Kul'chyns'kyi AB, Zukow W, Korolyshyn TA, Popovych IL. Interrelations between changes in parameters of HRV, EEG and humoral immunity at patients with chronic pyelonephritis and cholecystitis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017; 7(9): 439-459.

277. Kumagai T., Ota T., Tamura Y., Chang W.X., Shibata S., Uchida S. Time to target uric acid to retard CKD progression. *Clin Exp Nephrol*. 2017;21(2):182-192.

278. Kunikullaya K.U., Purushottam N., Prakash V., Mohan S., Chinnaswamy R. Correlation of serum uric acid with heart rate variability in hypertension. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2015;32(4):133-141.

279. Kushiyama A., Okubo H., Sakoda H., Kikuchi T., Fujishiro M., Sato H., Kushiyama S., Iwashita M., Nishimura F., Fukushima T., et al. Xanthine oxidoreductase is involved in macrophage foam cell formation and atherosclerosis development. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2012;32:291-298.

280. Lam R.S., O'Brien-Simpson N.M., Holden J.A., Lenzo J.C., Fong S.B., Reynolds E.C. Unprimed, M1 and M2 Macrophages Differentially Interact with *Porphyromonas gingivalis*. *PLoS ONE*. 2016;11:e0158629.

281. Lambrecht B.N., Hammad H. Allergens and the airway epithelium response: gateway to allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(3):499-507.

282. Lanaspá M.A., Cicerchi C., García G., Li N., Roncal-Jimenez C.A., Rivard C.J. Counteracting roles of AMP deaminase and AMP kinase in the development of fatty liver. *PLoS ONE*. 2012;7(11):e48801.

283. Lanaspá M.A., Epperson L.E., Li N., Cicerchi C., García G.E., Roncal-Jimenez C.A. Opposing activity changes in AMP deaminase and AMP-activated protein kinase in the hibernating ground squirrel. *PLoS ONE*. 2015;10(4):e0123509.

284. Lanaspá M.A., Sanchez-Lozada L.G., Choi Y.J., Cicerchi C., Kanbay M., Roncal-Jimenez C.A. Uric acid induces hepatic steatosis by generation

of mitochondrial oxidative stress: potential role in fructose-dependent and -independent fatty liver. *J Biol Chem.* 2012;287(48):40732–40744.

285. Lanaspá M.A., Sanchez-Lozada L.G., Cicerchi C., Li N., Roncal-Jimenez C.A., Ishimoto T. Uric acid stimulates fructokinase and accelerates fructose metabolism in the development of fatty liver. *PLoS ONE.* 2012;7(10):e47948.

286. Landis RC, Haskard DO. Pathogenesis of crystal-induced inflammation. *Curr Rheumatol Rep.* 2001;3(1):36–41.

287. Langford H.G., Blaufox M.D., Borhani N.O., Curb J.D., Molteni A., Schneider K.A. Is thiazide-produced uric acid elevation harmful? Analysis of data from the hypertension detection and follow-up program. *Arch Intern Med.* 1987;147:645.

288. Lazzeri C., Valente S., Chiostrì M., Gensini G.F. Long-term prognostic role of uric acid in patients with ST-elevation myocardial infarction and renal dysfunction. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2015;16(11):790–794.

289. Lee E.H., Choi J.H., Joung K.W., Kim J.Y., Baek S.H., Ji S.M. Relationship between serum uric acid concentration and acute kidney injury after coronary artery bypass surgery. *J Korean Med Sci.* 2015;30(10):1509–1516.

290. Lee J.J., Ahn J., Hwang J., Han S.W., Lee K.N., Kim J.B. Relationship between uric acid and blood pressure in different age groups. *Clin Hypertens.* 2015 Jul;15(21):14.

291. Lee M., Lee Y., Song J., Lee J., Chang S.Y. Tissue-specific Role of CX3CR1 Expressing Immune Cells and Their Relationships with Human Disease. *Immune Netw.* 2018;18:e5.

292. Leiba A., Vinker S., Dinour D., Holtzman E.J., Shani M. Uric acid levels within the normal range predict increased risk of hypertension: a cohort study. *J Am Soc Hypertens.* 2015;9(8):600–609.

293. Li G., Qiao W., Zhang W., Li F., Shi J., Dong N. The shift of macrophages toward M1 phenotype promotes aortic valvular calcification. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2017;153:1318–1327.

294. Li L., Yang C., Zhao Y., Zeng X., Liu F., Fu P. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease? A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. *BMC Nephrol.* 2014;27(15):122.

295. Li P., Zhang L., Zhang M., Zhou C., Lin N. Uric acid enhances PKC-dependent eNOS phosphorylation and mediates cellular ER stress: a mechanism for uric acid-induced endothelial dysfunction. *Int J Mol Med.* 2016;37(4):989–997.

296. Li S, Lu X, Chen X, Huang Z, Zhou H, Li Z, Ning Y. The prevalence and associated clinical correlates of hyperuricemia in patients with bipolar disorder. *Front Neurosci.* 2022;16:998747.

297. Liang C.C., Lin P.C., Lee M.Y., Chen S.C., Shin S.J., Hsiao P.J. Association of serum uric acid concentration with diabetic retinopathy and albuminuria in Taiwanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* 2016;17(8)
298. Liang J., Pei Y., Gong Y., Liu X.K., Dou L.J., Zou C.Y. Serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease in non-hypertensive Chinese adults: Cardiometabolic Risk in Chinese (CRC) study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(2):305–311.
299. Liang J., Zhang P., Hu X., Zhi L. Elevated serum uric acid after injury correlates with the early acute kidney in severe burns. *Burns.* 2015 Dec;41(8):1724–1731.
300. Liang M.H., Fries J.F. Asymptomatic hyperuricemia: the case for conservative management. *Ann Intern Med.* 1978;88:666.
301. Lieske J.C., de la Vega L.S., Gettman M.T., Slezak J.M., Bergstralh E.J., Melton L.J., 3rd Diabetes mellitus and the risk of urinary tract stones: a population-based case-control study. *Am J Kidney Dis.* 2006;48(6):897–904.
302. Limatibul S, Shore A, Dosch H.M., Gelfand E.W. Theophylline modulation of E-rosette formation: an indicator of T-cell maturation. *Clin Exp Immunol.* 1978; 33(3): 503-513.
303. Lin X., Kong J., Wu Q., Yang Y., Ji P. Effect of TLR4/MyD88 signaling pathway on expression of IL-1 β and TNF- α in synovial fibroblasts from temporomandibular joint exposed to lipopolysaccharide. *Mediat. Inflamm.* 2015;329405.
304. Lin Y., Zhu J., Wang Y., Li Q., Lin S. Identification of differentially expressed genes through RNA sequencing in goats (*Capra hircus*) at different postnatal stages. *PLoS One.* 2017;12(8):e0182602.
305. Linnane J.W., Burry A.F., Emmerson B.T. Urate deposits in the renal medulla. Prevalence and associations. *Nephron.* 1981;29(5–6):216–222.
306. List J.F., Whaley J.M. Glucose dynamics and mechanistic implications of SGLT2 inhibitors in animals and humans. *Kidney Int Suppl.* 2011;120 S20-7.
307. Liu D, Yun Y, Yang D, et al. What Is the Biological Function of Uric Acid? An Antioxidant for Neural Protection or a Biomarker for Cell Death. *Dis Markers.* 2019;4081962.
308. Liu P., Wang H., Zhang F., Chen Y., Wang D., Wang Y. The effects of allopurinol on the carotid intima-media thickness in patients with Type 2 diabetes and asymptomatic hyperuricemia: a three-year randomized parallel-controlled study. *Intern Med.* 2015;54(17):2129–2137.
309. Liu Z., Que S., Zhou L., Zheng S. Dose-response Relationship of Serum Uric Acid with Metabolic Syndrome and Non-alcoholic Fatty Liver Disease Incidence: A Meta-analysis of Prospective Studies. *Sci. Rep.* 2015;5:14325.

310. Liu-Bryan R, Pritzker K, Firestein GS, Terkeltaub R. TLR2 signaling in chondrocytes drives calcium pyrophosphate dihydrate and monosodium urate crystal-induced nitric oxide generation. *J Immunol.* 2005;174(8):5016-5023.

311. Liu-Bryan R, Scott P, Sydlaske A, Rose DM, Terkeltaub R. Innate immunity conferred by Toll-like receptors 2 and 4 and myeloid differentiation factor 88 expression is pivotal to monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation. *Arthritis Rheum.* 2005;52(9):2936-2946.

312. Liu-Bryan R., Lioté F. Monosodium urate and calcium pyrophosphate dihydrate (CPPD) crystals, inflammation, and cellular signaling. *Jt. Bone Spine.* 2005;72:295–302.

313. Lu N., Dubreuil M., Zhang Y., Neogi T., Rai S.K., Ascherio A. Gout and the risk of Alzheimer's disease: a population-based, BMI-matched cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(3):547–551.

314. Lu W., Xu Y., Shao X., Gao F., Li Y., Hu J., Zuo Z., Shao X., Zhou L., Zhao Y., et al. Uric Acid Produces an Inflammatory Response through Activation of NF-kappaB in the Hypothalamus: Implications for the Pathogenesis of Metabolic Disorders. *Sci. Rep.* 2015;5:12144.

315. Lv Q., Meng X.F., He F.F., Chen S., Su H., Xiong J. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One.* 2013;8(2):e56864.

316. Lyngdoh T., Marques-Vidal P., Paccaud F., Preisig M., Waeber G., Bochud M., Vollenweider P. Elevated serum uric acid is associated with high circulating inflammatory cytokines in the population-based ColaUS study. *PLoS ONE.* 2011;6:e19901.

317. Ma D.W., Arendt B.M., Hillyer L.M., Fung S.K., McGilvray I., Guindi M. Plasma phospholipids and fatty acid composition differ between liver biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease and healthy subjects. *Nutr Diabetes.* 2016;6(7):e220.

318. Madero M., Rodríguez Castellanos F.E., Jalal D., Villalobos-Martín M., Salazar J., Vazquez-Rangel A. A pilot study on the impact of a low fructose diet and allopurinol on clinic blood pressure among overweight and prehypertensive subjects: a randomized placebo controlled trial. *J Am Soc Hypertens.* 2015;9(11):837–844.

319. Maesaka J.K., Fishbane S. Regulation of renal urate excretion: a critical review. *Am J Kidney Dis.* 1998;32:917–933.

320. Maesaka J.K., Wolf-Klein G., Piccione J.M., Ma C.M. Hypouricemia, abnormal renal tubular urate transport, and plasma natriuretic factor(s) in patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc.* 1993;41(5):501–506.

321. Mahomed F.A. On chronic Bright's disease, and its essential symptoms. *Lancet.* 1879;1:399–401.

322. Maiuolo J., Oppedisano F., Gratteri S., Muscoli C., Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol.* 2016;213:8–14.

323. Mallamaci F., Testa A., Leonardis D., Tripepi R., Pisano A., Spoto B. A polymorphism in the major gene regulating serum uric acid associates with clinic SBP and the white-coat effect in a family-based study. *J Hypertens.* 2014;32(8):1621–1628.

324. Mandel NS. The structural basis of crystal-induced membranolysis. *Arthritis Rheum.* 1976;19 Suppl 3:439–445.

325. Mantovani A., Rigolon R., Pichiri I., Pernigo M., Bergamini C., Zoppini G. Hyperuricemia is associated with an increased prevalence of atrial fibrillation in hospitalized patients with type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(2):159–167.

326. Marchesini G., Bugianesi E., Forlani G., Cerrelli F., Lenzi M., Manini R. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology.* 2003;37(4):917–923.

327. Marotta T., Liccardo M., Schettini F., Verde F., Ferrara A.L. Association of hyperuricemia with conventional cardiovascular risk factors in elderly patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2015;17(1):27–32.

328. Martinez F.O., Gordon S., Locati M., Mantovani A. Transcriptional profiling of the human monocyte-to-macrophage differentiation and polarization: New molecules and patterns of gene expression. *J. Immunol.* 2006;177:7303–7311.

329. Martínez-Reyes CP, Manjarrez-Reyna AN, Méndez-García LA, et al. Uric Acid Has Direct Proinflammatory Effects on Human Macrophages by Increasing Proinflammatory Mediators and Bacterial Phagocytosis Probably via URAT1. *Biomolecules.* 2020;10(4):576.

330. Martinon F. Mechanisms of uric acid crystal-mediated autoinflammation. *Immunol Rev.* 2010;33(1):218–232.

331. Martinon F. Update on biology: uric acid and the activation of immune and inflammatory cells. *Curr Rheumatol Rep.* 2010;12(2):135–141.

332. Martinon F., Pétrilli V., Mayor A., Tardivel A., Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature.* 2006;440(7081):237–241.

333. Masuo K., Kawaguchi H., Mikami H., Ogihara T., Tuck M.L. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension.* 2003;42:474–480.

334. Mazzali M., Hughes J., Kim Y.G., Jefferson J.A., Kang D.H., Gordon K.L. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension.* 2001;38:1101–1106.

335. Mazzali M., Kanbay M., Segal M.S., Shafiu M., Jalal D., Feig D.I. Uric acid and hypertension: cause or effect? *Curr Rheumatol Rep.* 2010;12(2):108–117.

336. McCarty D.J., Hollander J.L. Identification of urate crystals in gouty synovial fluid. *Ann Intern Med.* 1961;54:452–460.
337. McGeough M.D., Wree A., Inzaugarat M.E., Haimovich A., Johnson C.D., Pena C.A., Goldbach-Mansky R., Broderick L., Feldstein A.E., Hoffman H.M. TNF regulates transcription of NLRP3 inflammasome components and inflammatory molecules in cryopyrinopathies. *J. Clin. Investig.* 2017;127:4488–4497.
338. Mehta T., Nuccio E., McFann K., Madero M., Sarnak M.J., Jalal D. Association of uric acid with vascular stiffness in the Framingham heart study. *Am J Hypertens.* 2015;28(7):877–883.
339. Mel'nyk OI, Lukyanchenko OI, Gozhenko OA, Popovych IL. Features of the parameters of EEG in persons whose immune status is susceptible or resistant to chronic stress. *Experimental and Clinical Physiology and Biochemistry.* 2019; 2(86): 11-23.
340. Mendi M.A., Afsar B., Oksuz F., Turak O., Yayla C., Ozcan F. Uric acid is a useful tool to predict contrast-induced nephropathy. *Angiology.* 2017;68(7):627–632.
341. Mitroulis I., Kambas K., Chrysanthopoulou A., Skendros P., Apostolidou E., Kourtzelis I. Neutrophil extracellular trap formation is associated with IL-1 β and autophagy-related signaling in gout. *PLoS One.* 2011;6(12):e29318.
342. Mitroulis I., Kambas K., Ritis K. Neutrophils, IL-1 β , and gout: is there a link? *Semin Immunopathol.* 2013;35(4):501–512.
343. Mo J, Huang L, Peng J, Ocak U, Zhang J, Zhang JH. Autonomic Disturbances in Acute Cerebrovascular Disease. *Neurosci Bull.* 2019; 35(1): 133-144.
344. Mohamedali K. A., Guicherit O. M., Kellems R. E., Rudolph F. B. The highest levels of purine catabolic enzymes in mice are present in the proximal small intestine. *Journal of Biological Chemistry.* 1993;268(31):23728–23733.
345. Monahan TS, Sawmiller DR, Fenton RA, Dobson JG Jr. Adenosine A(2a)-receptor activation increases contractility in isolated perfused hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;279(4):H1472-H1481.
346. Montenegro RA, Farinatti P de TV, Fontes EB, Soares PP da S, Cunha da FA, Gurgel JL et al. Transcranial direct current stimulation influences the cardiac autonomic nervous control. *Neurosci Lett.* 2011;497(1):32-36.
347. Morelli M., Carta A.R., Kachroo A., Schwarzschild A. Pathophysiological roles for purines: adenosine, caffeine and urate. *Prog Brain Res.* 2010; 183: 183-208.
348. Mortada I. Hyperuricemia, type 2 diabetes mellitus, and hypertension: an emerging association. *Current Hypertension Reports.* 2017;19(9):69.
349. Murray P.J. Macrophage Polarization. *Annu. Rev. Physiol.* 2017;79:541–566.
350. Naff GB, Byers PH. Complement as a mediator of inflammation in acute gouty arthritis. I. Studies on the reaction between human serum complement and sodium urate crystals. *J Lab Clin Med.* 1973;81(5):747-760.

351. Nagase M, Baker DG, Schumacher HR Jr. Immunoglobulin G coating on crystals and ceramics enhances polymorphonuclear cell superoxide production: correlation with immunoglobulin G adsorbed. *J Rheumatol.* 1989;16(7):971-976.

352. Nagayama D., Yamaguchi T., Saiki A., Imamura H., Sato Y., Ban N. High serum uric acid is associated with increased cardio-ankle vascular index (CAVI) in healthy Japanese subjects: a cross-sectional study. *Atherosclerosis.* 2015;239(1):163–168.

353. Nakagawa T., Hu H., Zharikov S., Tuttle K.R., Short R.A., Glushakova O. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006;290(3) F625-31.

354. Nakagawa T., Kang D.H., Feig D., Sanchez-Lozada L.G., Srinivas T.R., Sautin Y. Unearthing uric acid: an ancient factor with recently found significance in renal and cardiovascular disease. *Kidney Int.* 2006;69(10):1722–1725.

355. Nakagawa T., Mazzali M., Kang D.H., Kanellis J., Watanabe S., Sanchez-Lozada L.G. Hyperuricemia causes glomerular hypertrophy in the rat. *Am J Nephrol.* 2003;23:2–7.

356. Nakagawa T., Mazzali M., Kang D.H., Sánchez-Lozada L.G., Herrera-Acosta J., Johnson R.J. Uric acid – a uremic toxin? *Blood Purif.* 2006;24(1):67–70.

357. Nance DM, Sanders VM. Autonomic innervation and regulation of immune system (1987-2007). *Brain Behav Immun.* 2007; 21(6): 736-745.

358. Navalta J.W., Fedor E.A., Schafer M.A., Lyons T.S., Tibana R.A., Pereira G.B., Prestes J. Caffeine affects CD8+ lymphocyte differently in naïve and familiar individuals following moderate intensity exercise. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2016; 29(2): 288-294.

359. Nawaz A., Aminuddin A., Kado T., Takikawa A., Yamamoto S., Tsuneyama K., Igarashi Y., Ikutani M., Nishida Y., Nagai Y., et al. CD206(+) M2-like macrophages regulate systemic glucose metabolism by inhibiting proliferation of adipocyte progenitors. *Nat. Commun.* 2017;8:286.

360. Nery R.A., Kahlow B.S., Skare T.L., Tabushi F.I., do Amaral e Castro A. Uric acid and tissue repair. *Arq Bras Cir Dig.* 2015;28(4):290–292.

361. Ng G, Sharma K, Ward SM, et al. Receptor-independent, direct membrane binding leads to cell-surface lipid sorting and Syk kinase activation in dendritic cells. *Immunity.* 2008;29(5):807-818.

362. Nogi S., Fujita S., Okamoto Y., Kizawa S., Morita H., Ito T. Serum uric acid is associated with cardiac diastolic dysfunction among women with preserved ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;309(5) H986-94.

363. Oberbach A., Neuhaus J., Jehmlich N., Schlichting N., Heinrich M., Kullnick Y. A global proteome approach in uric acid stimulated human aortic

endothelial cells revealed regulation of multiple major cellular pathways. *Int J Cardiol.* 2014;176(3):746–752.

364. Obermayr R.P., Temml C., Gutjahr G., Knechtelsdorfer M., Oberbauer R., Klauser-Braun R. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(12):2407–2413.

365. Oginio K., Kato M., Furuse Y., Kinugasa Y., Ishida K., Osaki S. Uric acid-lowering treatment with benzbromarone in patients with heart failure: a double-blind placebo-controlled crossover preliminary study. *Circ Heart Fail.* 2010;3:73–81.

366. Okazaki H., Shirakabe A., Kobayashi N., Hata N., Shinada T., Matsushita M. The prognostic impact of uric acid in patients with severely decompensated acute heart failure. *J Cardiol.* 2016;68(5):384–391.

367. Ortiz R, Ulrich H, Zarate CA Jr, Machado-Vieira R. Purinergic system dysfunction in mood disorders: a key target for developing improved therapeutics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2015;57:117-31.

368. Ortiz-Bravo E, Sieck MS, Schumacher HR Jr. Changes in the proteins coating monosodium urate crystals during active and subsiding inflammation. Immunogold studies of synovial fluid from patients with gout and of fluid obtained using the rat subcutaneous air pouch model. *Arthritis Rheum.* 1993;36(9):1274-1285.

369. Otomo K., Horino T., Miki T., Kataoka H., Hatakeyama Y., Matsumoto T. Serum uric acid level as a risk factor for acute kidney injury in hospitalized patients: a retrospective database analysis using the integrated medical information system at Kochi Medical School hospital. *Clin Exp Nephrol.* 2016;20(2):235–243.

370. Pachot A., Cazalis M.A., Venet F., Turrel F., Faudot C., Voirin N., Diasparra J., Bourgoin N., Poitevin F., Mougin B., et al. Decreased expression of the fractalkine receptor CX3CR1 on circulating monocytes as new feature of sepsis-induced immunosuppression. *J. Immunol.* 2008;180:6421–6429.

371. Palazzuoli A., Ruocco G., Pellegrini M., Beltrami M., Giordano N., Nuti R. Prognostic significance of hyperuricemia in patients with acute heart failure. *Am J Cardiol.* 2016;117(10):1616–1621.

372. Palma JA, Benarroch EE. Neural control of the heart: recent concepts and clinical correlations. *Neurology.* 2014; 83(3): 261-271.

373. Pan M., Gao H., Long L., Xu Y., Liu M., Zou J. Serum uric acid in patients with Parkinson's disease and vascular parkinsonism: a cross-sectional study. *Neuroimmunomodulation.* 2013;20(1):19–28.

374. Park B.S., Lee J.O. Recognition of lipopolysaccharide pattern by TLR4 complexes. *Exp. Mol. Med.* 2013;45:e66.

375. Park J.H., Jin Y.M., Hwang S., Cho D.H., Kang D.H., Jo I. Uric acid attenuates nitric oxide production by decreasing the interaction between endothelial

nitric oxide synthase and calmodulin in human umbilical vein endothelial cells: a mechanism for uric acid-induced cardiovascular disease development. *Nitric oxide*. 2013;32:36–42.

376. Parsa A., Brown E., Weir M.R., Fink J.C., Shuldiner A.R., Mitchell B.D. Genotype-based changes in serum uric acid affect blood pressure. *Kidney Int*. 2012;81(5):502–507.

377. Patel H.J., Patel B.M. TNF-alpha and cancer cachexia: Molecular insights and clinical implications. *Life Sci*. 2017;170:56–63.

378. Pavlov VA, Tracey KJ. The vagus nerve and the inflammatory reflex-linking immunity and metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2012; 8(12): 743-754.

379. Pavlov VA, Chavan SS, Tracey KJ. Molecular and functional neuroscience in immunity. *Annu Rev Immunol*. 2018; 36: 783-812

380. Peden D.B., Hohman R., Brown M.E., Mason R.T., Berkebile C., Fales H.M. Uric acid is a major antioxidant in human nasal airway secretions. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990;87(19):7638–7642.

381. Peden D.B., Swiersz M., Ohkubo K., Hahn B., Emery B., Kaliner M.A. Nasal secretion of the ozone scavenger uric acid. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148(2):455–461.

382. Peracoli M.T., Bannwart C.F., Cristofalo R., Borges V.T., Costa R.A., Witkin S.S., Peracoli J.C. Increased reactive oxygen species and tumor necrosis factor-alpha production by monocytes are associated with elevated levels of uric acid in pre-eclamptic women. *Am. J. Reprod. Immunol*. 2011;66:460–467.

383. Perheentupa J., Raivio K. Fructose-induced hyperuricaemia. *Lancet*. 1967;2(7515):528–531.

384. Petsyukh S.V., Petsyukh M.S., Kovbasnyuk M.M., Barylyak L.G., Zukow W. Relationships between Popovych's Adaptation Index and parameters of ongoing HRV and EEG in patients with chronic pyelonephrite and cholecystite in remission. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016; 6(2): 99-110.

385. Pfister R., Barnes D., Luben R., Forouhi N.G., Bochud M., Khaw K.T. No evidence for a causal link between uric acid and type 2 diabetes: Mendelian randomisation approach. *Diabetologia*. 2011;54(10):2561–2569.

386. Piccirillo G, Ottaviani C, Fiorucci C, Petrocci N, Moscucci F, Di Iorio C et al. Transcranial direct current stimulation improves the QT variability index and autonomic cardiac control in healthy subjects older than 60 years. *Clin Interv Aging*. 2016;11:1687-1695.

387. Popadynets' OO, Gozhenko AI, Zukow W, Popovych IL. Relationships between the entropies of EEG, HRV, immunocytogram and leukocytogram. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019; 9(5): 651-666.

388. Popa-Nita O., Naccache P.H. Crystal-induced neutrophil activation. *Immunol Cell Biol*. 2010;88(1):32–40.

389. Popovych AI. Features of the immunotropic effects of partial components of the balneotherapeutic complex of spa Truskavets'. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018; 8(12): 919-935.

390. Popovych AI. Features of the neurotropic effects of partial components of the balneotherapeutic complex of spa Truskavets'. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019; 9(1): 396-409.

391. Popovych IL, Kozyavkina OV, Kozyavkina NV, Korolyshyn TA, Lukovych YuS, Barylyak LG. Correlation between Indices of the Heart Rate Variability and Parameters of Ongoing EEG in Patients Suffering from Chronic Renal Pathology. *Neurophysiology*. 2014; 46(2): 139-148.

392. Popovych IL, Gozhenko AI, **Bombushkar IS**, Korda MM, Zukow W. Sexual dimorphism in relationships between of uricemia and some psycho-neuro-endocrine parameters. *Journal of Education, Health and Sport*. 2015; 5(5): 556-581.

393. Popovych IL, **Bombushkar IS**, Badiuk NS, Korda IV, Zukow W, Gozhenko AI. Features of the state of neuro-endocrine factors of adaptation under different options of uric acid metabolism in healthy female rats. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020; 10(3): 352-362.

394. Popovych IL, **Bombushkar IS**, Żukow X, Kovalchuk HY. Uric acid, neuroendocrine-immune complex and metabolism: relationships. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023; 36(1): 135-159.

395. Popovych IL, Kul'chyns'kyi AB, Gozhenko AI, Zukow W, Kovbasnyuk MM, Korolyshyn TA. Interrelations between changes in parameters of HRV, EEG and phagocytosis at patients with chronic pyelonephritis and cholecystitis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018; 8(2): 135-156

396. Popovych IL, Kul'chyns'kyi AB, Korolyshyn TA, Zukow W. Interrelations between changes in parameters of HRV, EEG and cellular immunity at patients with chronic pyelonephritis and cholecystitis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017; 7(10): 11-23.

397. Popovych IL, Lukovych YuS, Korolyshyn TA, Barylyak LG, Kovalska LB, Zukow W. Relationship between the parameters heart rate variability and background EEG activity in healthy men. *Journal of Health Sciences*. 2013; 3(4): 217-240.

398. Pousti A, Deemyad T, Malihi G. Mechanism of inhibitory effect of citalopram on isolated guinea-pig atria in relation to adenosine receptor. *Hum Psychopharmacol*. 2004;19(5):347-350. doi:10.1002/hup.593

399. Price KL, Sautin YY, Long DA, et al. Human vascular smooth muscle cells express a urate transporter. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(7):1791-1795. doi:10.1681/ASN.2006030264

400. Rajmakers M.T., Dechend R., Poston L. Oxidative stress and pre-eclampsia: rationale for antioxidant clinical trials. *Hypertension*. 2004;44(4):374-380.

401. Rasheed H., McKinney C., Stamp L.K., Dalbeth N., Topless R.K., Day R., Kannangara D., Williams K., Smith M., Janssen M., et al. The Toll-Like Receptor 4 (TLR4) Variant rs2149356 and Risk of Gout in European and Polynesian Sample Sets. *PLoS ONE*. 2016;11:e0147939.
402. Rentzos M., Nikolaou C., Anagnostouli M., Rombos A., Tsakanikas K., Economou M. Serum uric acid and multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006;108(6):527–531.
403. Reschke L.D., Miller E.R., 3rd, Fadrowski J.J., Loeffler L.F., Holmes K.W., Appel L.J. Elevated uric acid and obesity-related cardiovascular disease risk factors among hypertensive youth. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(12):2169–2176.
404. Rocha D.M., Caldas A.P., Oliveira L.L., Bressan J., Hermsdorff H.H. Saturated fatty acids trigger TLR4-mediated inflammatory response. *Atherosclerosis*. 2016;244:211–215. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.11.015.
405. Roch-Ramel F., Werner D., Guisan B. Urate transport in brushborder membrane of human kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 1994;266:F797–F805.
406. Roncal-Jimenez C.A., Ishimoto T., Lanasa M.A., Milagres T., Andres-Hernando A., Jensen T. Aging-associated renal disease in mice is fructokinase dependent. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;311(4):F722–F730.
407. Roncal-Jimenez C.A., Lanasa M.A., Rivard C.J., Nakagawa T., Sanchez-Lozada L.G., Jalal D. Sucrose induces fatty liver and pancreatic inflammation in male breeder rats independent of excess energy intake. *Metabolism*. 2011;60:1259–1270.
408. Roy D., Perreault M., Marette A. Insulin stimulation of glucose uptake in skeletal muscles and adipose tissues in vivo is NO dependent. *Am J Physiol*. 1998;274(4 Pt 1) E692-9.
409. Ryu E.-S., Kim M.J., Shin H.-S., Jang Y.H., Choi H.S., Jo I. Uric acid-induced phenotypic transition of renal tubular cells as a novel mechanism of chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013;304 F471-80.
410. Salahudeen M.S., Nishtala P.S. An overview of pharmacodynamic modelling, ligand-binding approach and its application in clinical practice. *Saudi Pharm. J*. 2017;25:165–175.
411. Sánchez-Lozada L.G., Lanasa M.A., Cristóbal-García M., García-Arroyo F., Soto V., Cruz-Robles D. Uric acid-induced endothelial dysfunction is associated with mitochondrial alterations and decreased intracellular ATP concentrations. *Nephron Exp Nephrol*. 2012;121(3–4) e71-8.
412. Sánchez-Lozada L.G., Nakagawa T., Kang D.H., Feig D.I., Franco M., Johnson R.J. Hormonal and cytokine effects of uric acid. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006;15(1):30–33.
413. Sanchez-Lozada L.G., Tapia E., Santamaria J., Avila-Casado C., Soto V., Nepomuceno T. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains

glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int.* 2005;67:237–247.

414. Sautin Y.Y., Johnson R.J. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucl Acids.* 2008;27(6):608–619.

415. Sautin Y.Y., Nakagawa T., Zharikov S., Johnson R.J. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2007;293:C584–C596.

416. Schett G., Dayer J.M., Manger B. Interleukin-1 function and role in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(1):14–24.

417. Schlesinger I., Schlesinger N. Uric acid in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23(12):1653–1657.

418. Schlesinger N, Norquist JM, Watson DJ. Serum urate during acute gout [published correction appears in *J Rheumatol.* 2009 Aug;36(8):1851]. *J Rheumatol.* 2009;36(6):1287–1289. doi:10.3899/jrheum.080938

419. Schorn C., Frey B., Lauber K., Janko C., Stryio M., Keppeler H. Sodium overload and water influx activate the NALP3 inflammasome. *J Biol Chem.* 2011;286(1):35–41.

420. Schroder K., Zhou R., Tschopp J. The NLRP3 inflammasome: a sensor for metabolic danger? *Science.* 2010;327(5963):296–300.

421. Schwarzmeier J.D., Marktl W., Moser K., Lujf A. Fructose induced hyperuricemia. Effects of fructose on the de novo synthesis of adenine nucleotides in the liver and skeletal muscles of rats. *Res Exp Med (Berl)* 1974;162(4):341–346.

422. Scott P, Ma H, Viriyakosol S, Terkeltaub R, Liu-Bryan R. Engagement of CD14 mediates the inflammatory potential of monosodium urate crystals. *J Immunol.* 2006;177(9):6370–6378.

423. Seet RC, Kasiman K, Gruber J, et al. Is uric acid protective or deleterious in acute ischemic stroke? A prospective cohort study. *Atherosclerosis.* 2010;209(1):215–219.

424. Selim S., El Sagheer O., El Amir A., Barakat R., Hadley K., Bruins M.J. Efficacy and safety of arachidonic acid for treatment of *Schistosoma mansoni*-infected children in Menoufiya, Egypt. *Am J Trop Med Hyg.* 2014;91(5):973–981.

425. Shafiu M., Johnson R.J., Turner S.T., Langae T., Gong Y., Chapman A.B. Urate transporter gene SLC22A12 polymorphisms associated with obesity and metabolic syndrome in Caucasians with hypertension. *Kidney Blood Press Res.* 2012;35(6):477–482.

426. Shani M., Vinker S., Dinour D., Leiba M., Twig G., Holtzman E.J. High normal uric acid levels are associated with an increased risk of diabetes in lean, normoglycemic healthy women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(10):3772–3778.

427. Shannon C.E. Works on the theory of informatics and cybernetics [transl. from English to Russian]. Moskwa: Inostrannaya literatura; 1963: 329 p.
428. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health*. 2017; 5: 258.
429. Sharaf El Din UAA, Salem MM, Abdulazim DO. Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases: A review. *J Adv Res*. 2017;8(5):537-548.
430. Shi Y., Chen W., Jalal D., Li Z., Chen W., Mao H. Clinical outcome of hyperuricemia in IgA nephropathy: a retrospective cohort study and randomized controlled trial. *Kidney Blood Press Res*. 2012;35(3):153–160.
431. Shi Y., Evans J.E., Rock K.L. Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells. *Nature*. 2003;425(6957):516–521.
432. Shih M.H., Lazo M., Liu S.H., Bonekamp S., Hernaez R., Clark J.M. Association between serum uric acid and nonalcoholic fatty liver disease in the US population. *J Formos Med Assoc*. 2015;114(4):314–320.
433. Shimizu T., Yoshihisa A., Kanno Y., Takiguchi M., Sato A., Miura S. Relationship of hyperuricemia with mortality in heart failure patients with preserved ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309:H1123–H1129.
434. Sluijs I., Holmes M.V., van der Schouw Y.T., Beulens J.W., Asselbergs F.W., Huerta J.M. A Mendelian randomization study of circulating uric acid and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2015;64(8):3028–3036.
435. Smáráson A.K., Allman K.G., Young D., Redman C.W. Elevated levels of serum nitrate, a stable end product of nitric oxide, in women with pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104(5):538–543.
436. Smyth CJ, Holers VM. Gout, Hyperuricemia, and Other Crystal-Associated Arthropathies. New York: Marcel Dekker; 1998.
437. Snigdha S., Smith E. D., Prieto G. A., Cotman C. W. Caspase-3 activation as a bifurcation point between plasticity and cell death. *Neuroscience Bulletin*. 2012;28(1):14–24.
438. Sofaer JA, Emery AE. Genes for super-intelligence? *J Med Genet*. 1981;18(6):410-413.
439. Soletsky B., Feig D.I. Uric acid reduction rectifies prehypertension in obese adolescents. *Hypertension*. 2012;60(5):1148–1156.
440. Sotgiu S., Pugliatti M., Sanna A., Sotgiu A., Fois M.L., Arru G. Serum uric acid and multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2002;23(4):183–188.
441. Spahis S., Alvarez F., Dubois J., Ahmed N., Peretti N., Levy E. Plasma fatty acid composition in French-Canadian children with non-alcoholic fatty liver disease: effect of n-3 PUFA supplementation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2015;99:25–34.

442. Spilberg I. Current concepts of the mechanism of acute inflammation in gouty arthritis. *Arthritis Rheum.* 1975;18(2):129–134.
443. Stack A.G., Hanley A., Casserly L.F., Cronin C.J., Abdalla A.A., Kiernan T.J. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. *QJM.* 2013;106(7):647–658.
444. Steele TH. Hyperuricemic nephropathies. *Nephron.* 1999;81 Suppl 1:45–49.
445. Struk ZD, Mel'nyk OI, Zukow W, Popovych IL. The diversity of immune reactions to balneotherapy and their accompaniments. *Journal of Education, Health and Sport.* 2019; 9(11): 349–373.
446. Sugihara S., Hisatome I., Kuwabara M., Niwa K., Maharani N., Kato M. Depletion of uric acid due to SLC22A12 (URAT1) loss-of-function mutation causes endothelial dysfunction in hypouricemia. *Circ J.* 2015;79(5):1125–1132.
447. Sun H.L., Pei D., Lue K.H., Chen Y.L. Uric acid levels can predict metabolic syndrome and hypertension in adolescents: a 10-year longitudinal study. *PLoS ONE.* 2015;10(11):e0143786.
448. Sydoruk NO, Zukow W. Differences between the effects of water Naftussya from fields of Truskavets' and Pomyarky on the parameters of the EEG, HRV, immunity and metabolism. *Journal of Education, Health and Sport.* 2019; 9(1): 287–293.
449. Szabo G., Csak T. Inflammasomes in liver diseases. *J Hepatol.* 2012;57(3):642–654.
450. Tak HK, Cooper SM, Wilcox WR. Studies on the nucleation of monosodium urate at 37 degrees c. *Arthritis Rheum.* 1980;23(5):574–580.
451. Takae K., Nagata M., Hata J., Mukai N., Hirakawa Y., Yoshida D. Serum uric acid as a risk factor for chronic kidney disease in a Japanese community – the Hisayama study. *Circ J.* 2016;80(8):1857–1862.
452. Takir M., Kostek O., Ozkok A., Elcioglu O.C., Bakan A., Ereğ A. Lowering uric acid with allopurinol improves insulin resistance and systemic inflammation in asymptomatic hyperuricemia. *J Investig Med.* 2015;63(8):924–929.
453. Talbott J.H., Terplan K.L. The kidney in gout. *Medicine.* 1960;39:405–467.
454. Tallima H, Dvořák J, Kareem S, et al. Protective immune responses against *Schistosoma mansoni* infection by immunization with functionally active gut-derived cysteine peptidases alone and in combination with glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11(3):e0005443.
455. Tallima H., Dalton J.P., El Ridi R. Induction of protective immune responses against *Schistosomiasis haematobium* in hamsters and mice using cysteine peptidase-based vaccine. *Front Immunol.* 2015;6:130.
456. Tan P.K., Ostertag T.M., Miner J.N. Mechanism of high affinity inhibition of the human urate transporter URAT1. *Sci. Rep.* 2016;6:34995.

457. Tang L., Xu Y., Wei Y., He X. Uric acid induces the expression of TNF α via the ROSMAPK/NF κ B signaling pathway in rat vascular smooth muscle cells. *Mol. Med. Rep.* 2017;16:6928–6933.

458. Tani S., Nagao K., Hirayama A. Effect of febuxostat, a xanthine oxidase inhibitor, on cardiovascular risk in hyperuricemic patients with hypertension: a prospective, open-label, Pilot Study. *Clin Drug Investig.* 2015;35(12):823–831.

459. Taniguchi K., Tamura Y., Kumagai T., Shibata S., Uchida S. Stimulation of V1a receptor increases renal uric acid clearance via urate transporters: insight into pathogenesis of hypouricemia in SIADH. *Clin Exp Nephrol.* 2016;20(6):845–852.

460. Terkeltaub R., Tenner AJ., Kozin F., Ginsberg MH. Plasma protein binding by monosodium urate crystals. Analysis by two-dimensional gel electrophoresis. *Arthritis Rheum.* 1983;26(6):775–783.

461. Terkeltaub R. Update on gout: new therapeutic strategies and options. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(1):30–38.

462. Testa A., Mallamaci F., Spoto B., Pisano A., Sanguedolce M.C., Tripepi G. Association of a polymorphism in a gene encoding a urate transporter with CKD progression. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(6):1059–1065.

463. Thayer JF, Sternberg EM. Neural aspects of immunomodulation: Focus on the vagus nerve. *Brain Behav Immun.* 2010; 24(8): 1223–1228.

464. Tian H., Ye X., Hou X., Yang X., Yang J., Wu C. SVCT2, a potential therapeutic target, protects against oxidative stress during ethanol-induced neurotoxicity via JNK/p38 MAPKs, NF- κ B and miRNA125a-5p. *Free Radical Biology and Medicine.* 2016;96:362–373.

465. Torres-Castro I., Arroyo-Camarena U.D., Martinez-Reyes C.P., Gomez-Arauz A.Y., Duenas-Andrade Y., Hernandez-Ruiz J., Bejar Y.L., Zaga-Clavellina V., Morales-Montor J., Terrazas L.I., et al. Human monocytes and macrophages undergo M1-type inflammatory polarization in response to high levels of glucose. *Immunol. Lett.* 2016;176:81–89.

466. Tracey KJ. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Clin Invest.* 2007; 117(2): 289–296.

467. Tracey K.J. Understanding immunity requires more than immunology. *Nature Immunology.* 2010; 11(7): 561–564.

468. Tramontini N, Huber C, Liu-Bryan R, Terkeltaub RA, Kilgore KS. Central role of complement membrane attack complex in monosodium urate crystal-induced neutrophilic rabbit knee synovitis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(8):2633–2639.

469. Trapnell C., Williams B. A., Pertea G., et al. Transcript assembly and quantification by RNA-Seq reveals unannotated transcripts and isoform switching during cell differentiation. *Nature Biotechnology.* 2010;28(5):511–515.

470. Tschopp J., Schroder K. NLRP3 inflammasome activation: The convergence of multiple signalling pathways on ROS production? *Nat Rev Immunol.* 2010;10(3):210–215.

471. Uchida S., Chang W.X., Ota T., Tamura Y., Shiraishi T., Kumagai T. Targeting uric acid and the inhibition of progression to end-stage renal disease – a propensity score analysis. *PLoS ONE.* 2015;10(12):e0145506.

472. Viazzi F., Rebora P., Giussani M., Orlando A., Stella A., Antolini L. Increased serum uric acid levels blunt the antihypertensive efficacy of lifestyle modifications in children at cardiovascular risk. *Hypertension.* 2016;67(5):934–940.

473. Vigano S, Alatzoglou D, Irving M, Menetrier-Caux Ch, Caux Ch, Romero P, Coukos G. Targeting adenosine in cancer immunotherapy to enhance T-cell function. *Front Immunol.* 2019; 10: 925.

474. Vitart V, Rudan I, Hayward C, et al. SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout. *Nat Genet.* 2008;40(4):437–442.

475. Von Lueder T.G., Girerd N., Atar D., Agewall S., Lamiral Z., Kanbay M. Serum uric acid is associated with mortality and heart failure hospitalizations in patients with complicated myocardial infarction: findings from the High-Risk Myocardial Infarction Database Initiative. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(11):1144–1151.

476. Wang J., Qin T., Chen J., Li Y., Wang L., Huang H. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS ONE.* 2014;9(12):e114259.

477. Wang L., Hu W., Wang J., Qian W., Xiao H. Low serum uric acid levels in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica: an updated meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2016;9:17–22.

478. Wang W., Wang C., Ding X.Q., Pan Y., Gu T.T., Wang M.X. Quercetin and allopurinol reduce liver thioredoxin-interacting protein to alleviate inflammation and lipid accumulation in diabetic rats. *Br J Pharmacol.* 2013;169(6):1352–1371.

479. Wang Y, Ma X, Su Ch, Peng B, Du J, Jia H, Luo M, Fang Ch, Wei Y. Uric acid enhanced the antitumor immunity of dendritic cell-based vaccine. *Sci Rep.* 2015; 5: 16427.

480. Wang Z., Lin Y., Liu Y., Chen Y., Wang B., Li C. Serum uric acid levels and outcomes after acute ischemic stroke. *Mol Neurobiol.* 2016;53(3):1753–1759.

481. Watanabe S, Kang DH, Feng L, et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension.* 2002;40(3):355–360.

482. Wei F., Sun N., Cai C., Feng S., Tian J., Shi W. Associations between serum uric acid and the incidence of hypertension: a Chinese senior dynamic cohort study. *J Transl Med.* 2016;14(1):110.

483. Willart M.A., Poulliot P., Lambrecht B.N., Kool M. PAMPs and DAMPs in allergy exacerbation models. *Meth Mol Biol.* 2013;1032:185–204.

484. Winkelmann T, Thayer JF, Pohlak ST, Nees F, Grimm O, Flor H. Structural brain correlates of heart rate variability in healthy young adult population. *Brain Structure and Function.* 2017; 222(2): 1061-1068.

485. Wu A.H., Gladden J.D., Ahmed M., Ahmed A., Filippatos G. Relation of serum uric acid to cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2016;15(213):4–7.

486. Wu C.Y., Hu H.Y., Chou Y.J., Huang N., Chou Y.C., Lee M.S. High serum uric acid levels are associated with all-cause and cardiovascular, but not cancer, mortality in elderly adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(9):1829–1836.

487. Wu H., Jia Q., Liu G., Liu L., Pu Y., Zhao X. Decreased uric acid levels correlate with poor outcomes in acute ischemic stroke patients, but not in cerebral hemorrhage patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(3):469–475.

488. Wu J., Qiu L., Cheng X.Q., Xu T., Wu W., Zeng X.J., Ye Y.C., Guo X.Z., Cheng Q., Liu Q., et al. Hyperuricemia and clustering of cardiovascular risk factors in the Chinese adult population. *Sci. Rep.* 2017;7:5456.

489. Wynn T.A., Chawla A., Pollard J.W. Macrophage biology in development, homeostasis and disease. *Nature.* 2013;496:445–455.

490. Xia X., Luo Q., Li B., Lin Z., Yu X., Huang F. Serum uric acid and mortality in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2016;65(9):1326–1341.

491. Xiao J., Fu C., Zhang X., Zhu D., Chen W., Lu Y. Soluble monosodium urate, but not its crystal, induces toll like receptor 4-dependent immune activation in renal mesangial cells. *Mol Immunol.* 2015;66(2):310–318.

492. Xiao J., Zhang X.L., Fu C., Han R., Chen W., Lu Y. Soluble uric acid increases NALP3 inflammasome and interleukin-1 β expression in human primary renal proximal tubule epithelial cells through the Toll-like receptor 4-mediated pathway. *Int J Mol Med.* 2015;35(5):1347–1354.

493. Xu W., Huang Y., Li L., Sun Z., Shen Y., Xing J. Hyperuricemia induces hypertension through activation of renal epithelial sodium channel (ENaC) Metabolism. 2016;65(3):73–83.

494. Xu X., Hu J., Song N., Chen R., Zhang T., Ding X. Hyperuricemia increases the risk of acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. BMC Nephrol. 2017;18(1):27.

495. Yakoob M.Y. Vitamin D deficiency during pregnancy and the risk of preeclampsia. J Pak Med Assoc. 2011;61(8):827–828.

496. Yan D., Tu Y., Jiang F., Wang J., Zhang R., Sun X. Uric acid is independently associated with diabetic kidney disease: a cross-sectional study in a Chinese population. PLoS ONE. 2015;10(6):e0129797.

497. Yano H., Tamura Y., Kobayashi K., Tanemoto M., Uchida S. Uric acid transporter ABCG2 is increased in the intestine of the 5/6 nephrectomy rat model of chronic kidney disease. Clin Exp Nephrol. 2014;18(1):50–55.

498. Yin H., Hou X., Tao T., Lv X., Zhang L., Duan W. Neurite outgrowth resistance to rho kinase inhibitors in PC12 Adh cell. Cell Biology International. 2015;39(5):563–576.

499. Yokoi Y., Kondo T., Okumura N., Shimokata K., Osugi S., Maeda K. Serum uric acid as a predictor of future hypertension: stratified analysis based on body mass index and age. Prev Med. 2016;9(90):201–206.

500. Yokokawa H., Fukuda H., Suzuki A., Fujibayashi K., Naito T., Uehara Y. Association between serum uric acid levels/hyperuricemia and hypertension among 85,286 japanese workers. J Clin Hypertens (Greenwich) 2016 Jan;18(1):53–59.

501. Yoshitomi R., Fukui A., Nakayama M., Ura Y., Ikeda H., Oniki H. Sex differences in the association between serum uric acid levels and cardiac hypertrophy in patients with chronic kidney disease. Hypertens Res. 2014;37(3):246–252.

502. Young In Kim, Sun Mi Kim, Ji Sun Hong, Jinuk Song, Doug Hyun Han, Kyung Joon Min, Young Sik Lee. The Correlation between Clinical Symptoms, Serum Uric Acid Level and EEG in Patient with Bipolar I Disorder [transl from Korean to English]. Journal of Korean Neuropsychiatric Association 2016; 55(1): 25-32.

503. Yousefi M., Rahimi H., Barikbin B., Toossi P., Lotfi S., Hedayati M. Uric acid: a new antioxidant in patients with pemphigus vulgaris. Indian J Dermatol. 2011;56(3):278–281.

504. Yu K. H., Chen D. Y., Chen J. H., et al. Management of gout and hyperuricemia: multidisciplinary consensus in Taiwan. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2018;21(4):772–787. doi: 10.1111/1756-185X.13266.

505. Yu M., Ling K., Teng Y., Li Q., Mei F., Li Y. Serum uric acid is associated with increased risk of idiopathic venous thromboembolism in high HDL-C population: a case-control study. *Exp Ther Med*. 2016;11(6):2314–2320.

506. Yu M.A., Sánchez-Lozada L.G., Johnson R.J., Kang D.H. Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction. *J Hypertens*. 2010;28(6):1234–1242.

507. Yu S., Yang H., Guo X., Zheng L., Sun Y. Hyperuricemia is independently associated with left ventricular hypertrophy in post-menopausal women but not in pre-menopausal women in rural Northeast China. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(9):736–741.

508. Yu T.Y., Jee J.H., Bae J.C., Jin S.M., Baek J.H., Lee M.K., Kim J.H. Serum uric acid: A strong and independent predictor of metabolic syndrome after adjusting for body composition. *Metabolism*. 2016;65:432–440.

509. Yu X., Shi J., Jiang C., Xu J., You S., Cao Y. Association study of serum uric acid levels with clinical outcome and hemorrhagic transformation in stroke patients with rt-PA intravenous thrombolysis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2015;95(29):2351–2354.

510. Yuan H., Yu C., Li X., Sun L., Zhu X., Zhao C. Serum uric acid levels and risk of metabolic syndrome: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):4198–4207.

511. Yun Y., Yin H., Gao Z., et al. Intestinal tract is an important organ for lowering serum uric acid in rats. *PLoS One*. 2017;12(12):e0190194.

512. Zakharova I., Sokolova T., Vlasova Y., Bayunova L., Rychkova M., Avrova N. α -Tocopherol at nanomolar concentration protects cortical neurons against oxidative stress. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(1):216.

513. Zhang B., Duan M., Long B., Zhang B., Wang D., Zhang Y., Chen J., Huang X., Jiao Y., Zhu L., et al. Urate transport capacity of glucose transporter 9 and urate transporter 1 in cartilage chondrocytes. *Mol. Med. Rep*. 2019;20:1645–1654.

514. Zhang J., Diao B., Lin X., Xu J., Tang F. TLR2 and TLR4 mediate an activation of adipose tissue renin-angiotensin system induced by uric acid. *Biochimie*. 2019;162:125–133.

515. Zhang M., Hutter G., Kahn S.A., Azad T.D., Gholamin S., Xu C.Y., Liu J., Achrol A.S., Richard C., Sommerkamp P., et al. Anti-CD47 Treatment Stimulates Phagocytosis of Glioblastoma by M1 and M2 Polarized Macrophages and Promotes M1 Polarized Macrophages In Vivo. *PLoS ONE*. 2016;11:e0153550.

516. Zhang W., Iso H., Murakami Y., Miura K., Nagai M., Sugiyama D. Serum uric acid and mortality from cardiovascular disease: EPOCH-JAPAN study. *J Atheroscler Thromb*. 2016;23(6):692–703.

517. Zhang X., Zhang J.H., Chen X.Y., Hu Q.H., Wang M.X., Jin R. Reactive oxygen species-induced TXNIP drives fructose-mediated hepatic inflammation and lipid accumulation through NLRP3 inflammasome activation. *Antioxid Redox Signal*. 2015;22(10):848–870.

518. Zhao J., Zheng D.Y., Yang J.M., Wang M., Zhang X.T., Sun L. Maternal serum uric acid concentration is associated with the expression of tumour necrosis factor- α and intercellular adhesion molecule-1 in patients with preeclampsia. *J Hum Hypertens*. 2016;30(7):456–462.

519. Zhou Y., Hu W., Chen P., et al. Ki67 is a biological marker of malignant risk of gastrointestinal stromal tumors: a systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2017;96(34):e7911.

520. Zhou Y., Yang Y., Warr G., Bravo R. LPS down-regulates the expression of chemokine receptor CCR2 in mice and abolishes macrophage infiltration in acute inflammation. *J. Leukoc. Biol*. 1999;65:265–269.

521. Zhu L., Wang J., Wang Y., Jia L., Sun K., Wang H. Plasma uric acid as a prognostic marker in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Can J Cardiol*. 2015;31(10):1252–1258.

522. Zoccali C., Maio R., Mallamaci F., Sesti G., Perticone F. Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:1466–1471.

523. Zurlo A., Veronese N., Giantin V., Maselli M., Zambon S., Maggi S. High serum uric acid levels increase the risk of metabolic syndrome in elderly women: the PRO.VA study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016;26(1):27–35.

ГЛАВА 3

Витяг з протоколу №7 апробаційного захисту дисертації

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту»

МОЗ України

проф. _____ А.І. Гоженко

«___» _____ 2023 р.

ВИТЯГ

з протоколу № 7 засідання Вченої ради ДП Український науково-дослідний інститут медицини транспорту Міністерства охорони здоров'я України (ДП УКРНДІ МТ МОЗ УКРАЇНИ) від 25.10.2023 р.

Голова засідання – д.б.н., с.н.сп. Пихтєєва О. Г.

Секретар засідання – к.мед.н. Бадюк Н. С.

Присутні:

Члени Вченої ради: д.мед.н., с.н.с. Белобров Є.П.; к.мед.н., ст.н.сп. Бірюков В. С.; к.б.н., ст.н.сп. Большой В. Д.; д.мед.н., проф. Гоженко О. А.; д.мед.н., проф. Гойдик В.С.; д.мед.н., проф. Горша О.В.; к.мед.н. Гриценюк М. С.; д.мед.н., проф. Ковалевська Л.А.; к.мед.н., ст.н.сп. Лиходід О. М.; д.мед.н., проф. Насібуллін Б.А.; к.мед.н. Панов Б.В.; д.б.н., с.н.с. Пихтєєва О.Г.; д.б.н., проф. Псядло Е.М.; д.б.н., с.н.с. Третьякова О. В.; д.мед.н., проф. Шухтін В.В.

Порядок денний: апробаційний захист дисертації на тему «Участь сечової кислоти в регуляції нейроендокринно-імунного комплексу» здобувача Бомбушкара Ігоря Стефановича на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія.

Тема дисертації: «Участь сечової кислоти в регуляції нейроендокринно-імунного комплексу» затверджена на засіданні Вченої ради ДП УНДІ МТ МОЗ України (протокол № 5 від 15.07.2015 р.).

Шифр і назва спеціальності: 14.03.04 – патологічна фізіологія.

Науковий керівник: Гоженко Анатолій Іванович, доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, директор Державного підприємства Український науково-дослідний інститут медицини транспорту Міністерства охорони здоров'я України

Дисертаційна робота виконана на базі Державного підприємства Український науково-дослідний інститут медицини транспорту Міністерства охорони здоров'я України, санаторно-курортних закладів курорту Трускавець.

Слухали: доповідь здобувача ДП УНДІ МТ МОЗ України Бомбушка Ігоря Стефановича.

Виступили рецензенти:

- доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології Одеського національного медичного університету Вастьянов Руслан Сергійович;

- доктор медичних наук, професор, головний науковий співробітник ДУ «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології» МОЗ України Насібуллін Борис Абдулайович, які надали позитивні рецензії.

На підставі заслуханої доповіді, представлених рецензій, відповідей на запитання, проведеної дискусії присутні дійшли висновку:

ВИСНОВОК

1. Актуальність теми дисертації

У сучасній медицині проходить перегляд уявлень щодо ролі кінцевих продуктів обміну речовин, котрі розглядаються лише як інертні або токсичні метаболіти, котрі повинні бути видалені із організму.

Сечова кислота як кінцевий продукт метаболізму пуринових основ з цих позицій розглядалась як патогенний метаболіт, який сприяє розвитку сечокам'яної та гіпертонічної хвороб та є незалежним фактором розвитку діабету II типу. Разом з тим в останні роки були виявлені позитивні властивості сечової кислоти, які пов'язані з її антиоксидантною активністю, завдяки якій вона протидіє нейродегенеративним процесам, активує процеси загоєння ран та навіть позитивно модулює розумову діяльність. Встановлено, що ряд позитивних ефектів дії сечової кислоти пов'язані з її впливами на центральну та вегетативну нервові системи і імунну.

Однак ці роботи поодинокі і не дають відповіді на характер зв'язку обміну сечової кислоти з адаптивними реакціями організму. Потребують уточнення щодо характеру дії сечової кислоти на вегетативну нервову та гормональні регуляторні системи та весь нейро-ендокринно-імунний комплекс. Дослідження сечової кислоти у цьому напрямку розширяють уявлення щодо фізіологічної ролі та її патогенетичного впливу, що буде сприяти підвищенню ефективності лікування, особливо на санаторно-курортному етапі.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи, яка виконувалася в Державному підприємстві Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України НДР «Удосконалення профілактики та лікування основних екозалежних та професійно обумовлених захворювань на основі вивчення особливостей їх етіології та патогенезу» (№ держреєстрації 0116U008822). Дисертація є фрагментом цієї НДР, присвяченим фізіологічній активності сечової кислоти за її зв'язками з параметрами нейро-ендокринно-імунного комплексу і метаболізму за умов експерименту на здорових щурах і клініко-фізіологічного спостереження за хворими на хронічний пієлонефрит в фазі ремісії.

Дисертант був співвиконавцем науково-дослідної роботи.

3. Особистий внесок автора в одержанні наукових результатів

Дисертаційна робота є особисто виконаною науковою працею

здобувача. Автором опрацьовано наукову літературу з даної проблеми, спільно з науковим керівником обрано тему науково-дослідницької роботи, визначено мету і завдання дослідження, розроблено дизайн та методологію. Дисертант брав активну участь в проведенні експериментальних досліджень. Самостійно написав усі розділи роботи, здійснивши аналіз та узагальнення результатів дослідження. Інтерпретація результатів, основні наукові положення належать автору. Особисто підготував до друку наукові статті та тези доповідей. Здобувачем не були використані результати та ідеї співавторів публікацій, конфлікти інтересів відсутні.

4. Ступінь достовірності результатів проведених досліджень

Достовірність результатів проведених досліджень підтверджується наявністю первинної наукової документації. Наукові положення, висновки, рекомендації співставленні з літературними джерелами, обґрунтовані на підставі рівня сучасної науки. Використані методи досліджень відповідають сучасним вимогам. Цифровий та експериментальний матеріал повністю базується на фактичних даних, відповідає первинній документації, що забезпечує достовірність отриманих результатів (акт перевірки первинної документації від 09.10.2023 р.).

Експертне метрологічне заключення та перелік засобів виміральної техніки, застосованих при виконанні дисертаційної роботи.

Довідка від 20.10.2023 р. про перевірку на наявність академічного плагіату у комп'ютерній системі «Антиплагіат». Кількість співпадінь не перевищує допустимої норми (оригінальність тексту становить 83 %).

5. Наукова новизна основних положень та висновків.

Полягає у тому, що отримані дані дозволяють розглядати сечову кислоту як важливий системний регулятор обміну речовин та функціональної діяльності у тварин та людей. Вперше чітко сформульовано та аргументовано положення про регуляторний вплив на організм за рахунок дії на нейро-імунно-ендокринний комплекс. Встановлено, що сечокисла детермінація вивчених параметрів організму становить близько 80%. Встановлена дія сечової кислоти на механізми нейроендокринної регуляції організму, яка складає не менше ніж 62%.

Показано, що основним маркером впливу метаболізму сечової кислоти на нейроімунноендокринний комплекс є величина її екскреції. Виявлено, що сечова кислота нарощує ентропію імунноцитограм чи навпаки зменшує ентропію лейкоцитограми. Вперше показано, що у хворих на пієлонефрит метаболізм сечової кислоти може відбуватися по чотирьом варіантам як із зростанням так і зменшенням урикозурії. Окрім того виявлені суттєві статеві відмінності у зв'язках урикемії та параметрів нейро-ендокринно-імунного комплексу.

Отримані дані дозволили обґрунтувати концепцію щодо того, що провідним механізмом впливу сечової кислоти на фізіологічні механізми адаптації є її дія на нейрондокринноімунний комплекс у поєднанні з прямими ефектами на метаболізм. Показана необхідність визначення особливостей метаболізму сечової кислоти по даним урикемії та урикозурії при визначенні ефективності санаторно-курортного лікування.

У цілому результати роботи розширюють концепцію щодо фізіологічної та патофізіологічної ролі кінцевих продуктів обміну речовин, зокрема сечової кислоти як важливої складової формування системних реакцій організму.

6. Практичне значення одержаних результатів роботи

Отримані результати розширюють діагностичні можливості щодо впливу сечової кислоти на організм людини та обумовлено як урикемією так і урикозурією, які необхідно враховувати.

Обґрунтована необхідність врахування дії сечової кислоти на нейроімунноендокринну систему, що є основою для пошуку засобів корекції її дії на організм людини шляхом впливу на рівень урикемії, у тому числі шляхом модуляції урикозурії шляхом дії на ниркові процеси.

7. Спеціальність, якій відповідає дисертація

Дисертаційна робота Бомбушкара Ігоря Стефановича присвячена дослідженню фізіологічної активності сечової кислоти за її зв'язками з параметрами нейро-ендокринно-імунного комплексу і метаболізму за умов експерименту на здорових щурах і клініко-фізіологічного спостереження за хворими на хронічний пієлонефрит в фазі ремісії,

що відповідає пп. 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5 напрямам досліджень паспорту спеціальності 14.03.04 – патологічна фізіологія.

8. Впровадження результатів роботи у практику

Теоретичні положення роботи використовуються в навчальному процесі на кафедрах патофізіології ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці), Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, Одеського національного медичного університету, Івано-Франківського національного медичного університету; матеріали використовуються в науково-практичній діяльності Державного підприємства «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту» МОЗ України (м. Одеса).

9. Характеристика особистості здобувача

Бомбушкар Ігор Стефанович, 1976 року народження, у 1995-2001 рр. – студент Донецького державного медичного університету ім. М. Горького (спеціальність «лікувальна справа»).

З 08.2001 р. по 07.2002 рр. проходив інтернатуру в міській психіатричній лікарні м. Донецька за спеціальністю психіатрія. З 09.2002 р. по 05.2004 р. працював на посаді асистента кафедри оперативної хірургії з топанатомією Донецького державного медичного університету ім. М. Горького. 06.2004 р. – 06.2007 р. – лікар-психіатр поліклініки Центральної міської лікарні м. Вугледар. 09.2007 р. – 2012 р.- комерційний директор ТОВ «МЕГАТЕКС». З 2013 і по теперішній час займається ліцензійною приватною медичною практикою з «Психіатрії». У період 11.2022 р. – 06.2023 р. – асистент кафедри психіатрії, психотерапії, наркології та медичної психології Донецького національного медичного університету (м. Кропивницький).

З 07.2023 р. і по теперішній час – молодший науковий співробітник лабораторії медичної біокліматології Державного підприємства «Український науково-дослідний інститут медицини транспорт» МОЗ України (м. Одеса).

Протягом всієї діяльності Ігор Стефанович постійно підвищував свій професійний та освітній рівень. У 2019 р. пройшов атестацію в

Національній медичній академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика та підтвердив звання лікаря за спеціальністю «Наркологія», отримав сертифікат лікаря-спеціаліста за спеціальністю «Наркологія».

Протягом виконання дисертаційного дослідження Бомбушкар І. С. зарекомендував себе не тільки як висококваліфікований фахівець, спроможний особисто отримувати репрезентативні матеріали та проводити їх узагальнення і аналіз, але й як людина, плідотворно працюючи у творчому колективі. Бомбушкар І. С. склав кандидатські іспити

10. Рішення комісії з етичних питань та біоетики

Комісія з етичних питань та біоетики ДП УНДІ МТ МОЗ України, створена за наказом директора № 31-і від 02.09.2019 р., на своєму засіданні (акт № 10/15 від 16.10.2023 р.) дійшла висновку: «Наукові дослідження, проведені здобувачем Бомбушкаром І. С. у рамках виконання дисертаційної роботи «Участь сечової кислоти в регуляції нейроендокринно-імунного комплексу» відповідають морально-етичним нормам згідно принципів Конвенції Ради Європи щодо права людини і біомедицини, відповідних Законів України з урахуванням положень Етичного кодексу лікаря України та Етичного кодексу ученого України, Закону України «Про захист персональних даних». Дослідження проводились у відповідності до посадових інструкцій та у обсязі, обумовленими чинною нормативно-методичною базою та розпорядчими документами установ».

11. Оцінка мови та стилю дисертації

Дисертація та автореферат написані грамотно, стиль викладу матеріалів досліджень, наукових положень, висновків та рекомендацій чіткий, логічний, що забезпечує легкість та доступність їх сприйняття.

12. Апробація основних положень дисертації

Матеріали дисертації обговорювались та доповідались на:

VIII Національному конгресі патофізіологів України з міжнародною участю «Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України» (Одеса, 13-15 травня 2020 р.),

V Міжнародному конгресі «Медицина транспорту – 2020» (Одеса, 16- 18 вересня 2020 р.),

XIII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль, 26-28 жовтня 2022 р.).

13. Повнота відображення матеріалів дисертації в публікаціях

За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових роботи, з них:

1 – монографія (у співавторстві), 3 статті у фахових виданнях, рекомендованих МОН України (категорія Б), 7 статей у зарубіжному періодичному виданні, 3 тез у збірниках матеріалів наукових конференцій.

Опубліковані наукові роботи повністю висвітлюють основні положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи.

14. Список опублікованих праць за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані наукові результати дисертації:

1. Гоженко А. І., Корда М. М., Смаглий В. С., Бадюк Н. С., Жуков В. А., Кліщ І. М., Корда І. В., **Бомбушкар І. С.**, Попович І. Л. Сечова кислота, метаболізм, нейро-ендокринно-імунний комплекс: монографія. Одеса: Фенікс; 2023, 229 с. *(Дисертантом виконано аналіз літературних даних, проаналізовані статистичні дані).*

2. Popovych I. L., Gozhenko A. I., **Bombushkar I. S.**, Korda M. M., Zukow W. Sexual dimorphism in relationships between of uricemia and some psycho-neuro-endocrine parameters. *Journal of Education, Health and Sport*. 2015, 5(5), С. 556-581. *(Дисертантом виконано експериментальні дослідження, проаналізовано статистичні дані, підготовлено статтю до друку.)*

3. Popovych I. L., **Bombushkar I. S.**, Badiuk N. S., Korda I. V., Zukow W., Gozhenko A. I. Features of the state of neuro-endocrine factors of adaptation under different options of uric acid metabolism in healthy female rats. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020, 10(3), С. 352-362. *(Дисертантом виконано дослідження, статистичний аналіз та узагальнення отриманих даних, написання статті).*

4. **Bombushkar I. S.**, Gozhenko A. I., Korda I. V., Badiuk N. S.,

Zukow W., Popovych I. L. Features of the exchange of electrolytes and nitrogenous metabolites under different options of uric acid exchange in healthy female rats. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020, 10(4), С. 405-415. (Дисертантом виконано дослідження, статистичний аналіз та узагальнення отриманих даних, написання статті).

5. **Bombushkar Igor**. //Features of the state of the neuroendocrine-immune complex and electrolyte-nitrogenous exchange under different variations of uric acid metabolism in female rats. – *Journal of Education, Health and Sport*.-2020;10(5):410-421.

6. Kozyavkina N. V., Popovych I. L., Popovych D. V., Zukow W., **Bombushkar I. S.** Sexual dimorphism in some psycho-neuro-endocrine parameters at human. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021, 11(5), С. 370-391. (Дисертанту належить ідея дослідження, виконано дослідження, проаналізовано статистичні дані).

7. **Бомбушкар І. С.**, Гоженко А. І., Бадюк Н. С., Смаглій В. С., Корда М. М., Попович І. Л., Блавацька О. М. Зв'язки між параметрами обміну сечової кислоти і нейро-ендокринними факторами адаптації. Вісник морської медицини. 2022, 2(95), С. 59-74. (Дисертантом проведено дослідження, статистична обробка результатів, аналіз літературних джерел, підготовлено матеріал до друку).

8. **Bombushkar I. S.**, Korda M. M., Žukow X., Popovych I. L. Sexual dimorphism in relationships between of plasma uric acid and some psycho-neuro-endocrine parameters. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022, 12(12), С. 357-372. (Дисертантом проаналізовано статистичні дані, підготовлено статтю до друку).

9. **Bombushkar Igor**, Anchev Anatoliy, Žukow Xawery & Popovich Igor. //Sexual dimorphism in relationships between of plasma bilirubin and some neuro-endocrine parameters. – *Journal of Education, Health and Sport*. -2022;12(11):381-389. ^[11]_{SEP}

10. Bombushkar Igor, Gozhenko, Anatoliy, Korda, Mykhaylo, Žukow, Xawery, Popovych, Igor. //Peculiarities of relationships between plasma levels of nitrogenous metabolites and EEG & HRV parameters in patients with postradiation encephalopathy.- *Journal of Education, Health and Sport*.- 2022;12(10):335-355.

11. **Igor S. Bombushkar**, Anatoliy S. Anchev, Xawery Žukow, Igor

L. Popovych//Sexual dimorphism in relationships between of plasma creatinine and some neuroendocrine parameters.- *Journal of Education, Health and Sport*.-2022;12(9):985-997.

12. **Bombushkar Igor**, Anchev Anatoliy, Žukow Xawery & Popovych, Igor// Sexual dimorphism in relationships between of plasma urea and some psycho-neuro-endocrine parameters.- *Journal of Education, Health and Sport*.- 2022;12(8):1198-1205.

13. **Bombushkar Igor S.**, Korda, Mykhaylo M., Gozhenko, Anatoliy I., Žukow, Xawery, Popovych, Igor L. //Psycho-neuro-endocrine accompaniments of individual variants of nitrogenous metabolites exchange.- *Journal of Education, Health and Sport*.-2022;12(7):994-1008.

14. **Bombushkar Igor**, Gozhenko, Anatoliy, Korda, Mykhaylo, Žukow, Xawery, Popovych, Igor.// Relationships between plasma levels of nitrogenous metabolites and some psycho-neuro-endocrine parameters.- *Journal of Education, Health and Sport*.-2022;12(6):365-383.

15. Popovych Igor, Gozhenko Anatoliy, **Bombushkar Igor**, Anchev Anatoliy & Zukow Walery.// Sexual dimorphism in plasma nitrogenous metabolites levels and some psycho-neuro-endocrine parameters.- *Quality in Sport*. 2022;8(4):46-57.

16. **Bombushkar I.**, Popovych I., Zukow W. Relationships between the parameters of uric acid exchange and electroencephalograms in humans. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023, 13(3), С. 458-485. (Дисертантом проведений аналіз літературних даних, сформульована мета та завдання дослідження, проаналізовані отримані результати, виконаний статистичний аналіз).

17. Гоженко А. І., **Бомбушкар І. С.** Імунний і мікробіотний супровід обміну сечової кислоти. *Вісник морської медицини*. 2023, 3(100), С. 78-84. (Дисертантом проведений аналіз літературних даних, сформульована мета та завдання дослідження, проаналізовані отримані результати, виконаний статистичний аналіз, підготовлено статтю до друку).

18. Popovych I., **Bombushkar I.**, Zukow W., Kovalchuk H. Uric acid, neuroendocrine-immune complex and metabolism: relationships. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023, 36(1), С. 135-159. (Дисертанту належить ідея дослідження, виконано дослідження, проаналізовано статистичні дані).

19. **Бомбушкар І. С.**, Гоженко А. І. Особливості обміну азотистих метаболітів та електролітів за різних варіантів обміну сечової кислоти у щурів. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2023. 4(74). С.130-137. *(Дисертантом виконано експериментальні дослідження, проаналізовано статистичні дані, підготовлено статтю до друку)*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

20. **Бомбушкар І. С.** Обмін сечової кислоти і нейро-ендокринні фактори. Медицина транспорту – 2020: тези доповідей IV Міжнародного конгресу (16-18 вересня 2020 р.). Одеса, 2020. С. 65-66. *(Усна доповідь, публікація тез);*

21. **Бомбушкар І. С.**, Гоженко А. І., Бадюк Н. С., Попович І. Л. Метаболізм мочевоы кислоты у пациентов с нейроэндокринно-иммунной комплексной дисфункцией. Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України: тези доповідей VIII Національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю (13-15 травня 2020 р.). Одеса, 2020. Т.1. С. 315-316. – *(Усна доповідь, публікація тез);*

22. **Bombushkar I. S.**, Gozhenko A. I., Korda M. M., Popovych I. L. Plasma levels of nitrogenous metabolites are closely correlated with some psycho-neuro-endocrine parameters: Матеріали XIII Всеукраїнської наук.-практ. конф. “Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм”, 26-28 жовтня 2022 р. Тернопіль, 2022. С. 80-81. – *(Публікація тез);*

15. Відповідність дисертації вимогам, які пред'являються до наукового ступеня кандидата наук.

Дисертація Бомбушкара Ігоря Стефановича є самостійним закінченим науковим дослідженням, в якому сформульовано і обґрунтовано наукові положення, сукупність яких можна кваліфікувати як вирішення актуального наукового завдання що полягає в оцінці фізіологічної активності сечової кислоти за її зв'язками з параметрами нейро-ендокринно-імунного комплексу і метаболізму за умов експерименту на здорових щурах і клініко-фізіологічного спостереження за хворими на хронічний пієлонефрит в фазі ремісії.

За актуальністю, об'ємом, використанням методів досліджень, новизною отриманих даних дисертація відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567 (зі змінами), щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата наук. Дисертація оформлена згідно чинним вимогам.

Постановили:

Дисертаційна робота Бомбушкара Ігоря Стефановича «Участь сечової кислоти в регуляції нейроендокринно-імунного комплексу» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук є завершеним самостійним науковим дослідженням, що відрізняється актуальністю обраної проблеми, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням, високим методичним і методологічним рівнями.

Результати досліджень у достатній мірі висвітлені у публікаціях автора.

Зміст дисертації, її висновки та рекомендації цілком відповідають спеціальності 14.03.04 – патологічна фізіологія.

Враховуючи наукову зрілість здобувача та його характеристики, дисертаційна робота Бомбушкара Ігоря Стефановича на тему «Участь сечової кислоти в регуляції нейроендокринно-імунного комплексу» може бути рекомендована до розгляду у спеціалізованій вченій раді за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія.

Прийнято одностановно.

Голова засідання, д.б.н., с.н.сп.

О. Г. Пихтєєва

Секретар засідання

Н. С. Бадюк

ГЛАВА 4

Зауваження Вченої ради Одеського Медичного Університету та відповіді на них

ПЕРЕЛІК ВСІХ ЗАУВАЖЕНЬ З ВІДПОВІДЯМИ

ЗАУВАЖЕННЯ 1. В чому полягає необхідність визначення корелятивних зв'язків вмісту сечової кислоти в крові з показниками, які є результатом застосування численних методик, власне щодо стану «нейроендокринного та імунного комплексу»? Що автор розуміє під «нейроендокринно-імунним комплексом»? Це загальноприйнятне чи оригінальне визначення? Так нейроендокринна система організму реагує на зовнішні подразники, в той час як імунна – на антигени в середині організму. Тобто, це дві різні системи і назва, яка використана автором, не додає нової якості. Більш зрозумілим може бути назва «Зміни стану нейроендокринної регуляції та імунологічної реактивності за умов урикемії».

ВІДПОВІДЬ 1. Ще в 1977 р. Besedovsky & Sorkin Е висунули концепцію нейро-ендокринно-імунної мережі, яка була остаточно сформульована у 1996 р. (Besedovsky Н & del Rey А). В 1993 р. Корнева Е.А. запровадила термін “єдиний імунно-нейро-ендокринний комплекс, який бере участь у забезпеченні постійності внутрішнього середовища організму”. Попович І.Л., ледь змінивши термін на “нейроендокринно-імунний комплекс” [Попович І.Л., 2009], ініціював широкомасштабні дослідження термінових і довготривалих (курсових) впливів на нього знаменитої біоактивної води Нафтуса. Результати опубліковані у низці монографій [Драновський А.Л., Попович І.Л., 2010; Попович І.Л., 2011; Чебаненко О.І., Попович І.Л., 2011; 2012; 2013; 2015; Попович І.Л. та ін., 2014; Козьявкіна О.В. та ін., 2015; Сидорук Н.О. та ін., 2018; Gozhenko A.I. et al., 2019; Popovych I.L. et al., 2020; Гоженко А.І. та ін, 2021; Popovych I.L. et al., 2022; Корда М.М. та ін., 2023; Babelyuk VYe, Popovych IL, 2023] і численних статтях

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

ЗАУВАЖЕННЯ 2. Що автор розуміє під терміном «обмін/ метаболізм сечової кислоти»? (див. публікації за №№ 11 та 12). Які методи було застосовано для дослідження власне обміну сечової кислоти?

ВІДПОВІДЬ 2. Про обмін/метаболізм біохімічного показника зазвичай судять за вмістом його в позаклітинних ріדיнах і клітинах, в нашому випадку в сироватці крові і сечі.

ЗАУВАЖЕННЯ 3. Що автори розуміють під корелятивними зв'язками вмісту сечової кислоти в крові (робота Івасівки і співавторів) та численними показниками стану людського організму? Адже визначення наявності кореляції не є з'ясуванням самого механізму того чи іншого явища. Наприклад, якщо артрит є наслідком урикемії, саме запалення невдовзі стане обов'язково причиною порушень з боку імунної системи і т.п. Тому потрібно доповнювати отримані результати методами патофізіологічного експерименту. Інакше йдеться про роботу з наявними «великими даними» (big data), які було оброблено за допомогою канонічного корелятивного методу та представлено у вигляді діаграм та таблиць. Тобто на значному клініко-експериментальному матеріалі доведено можливість застосування самого методу із визначенням численних корелятивних зв'язків, які дозволяють говорити щодо *вірогідності* того чи *іншого* патофізіологічного механізму виникнення процесів.

Разом з тим, лінійний канонічний кореляційний аналіз як багатовимірний параметричний тест, який визначає зв'язок між двома наборами змінних є потужним інструментом визначення латентних факторів кореляції. Потрібно зазначити, що коректне використання методу передбачає певні обмеження. Відповідно, автору необхідно навести правила застосування методу канонічної кореляції, вказати розмір вибірок, навести заходи опрацювання викидів (якщо такі були), доведення лінійності, визначення характеристик вибірок (гомоскедастичність, гетероскедастичність, мультиколінеарність та нормальний розподіл).

ВІДПОВІДЬ 3. Так, дійсно, характер і сила кореляції не розкривають механізму причинно-наслідкових зв'язків, проте є методом вибору для їх виявлення і навіть прогнозування станів і ефектів.

Гомоскедастичність – незалежність дисперсії випадкових складових від номера спостереження. Вимога гомоскедастичності є однією з умов класичної моделі лінійної регресії. При її виконанні оцінки звичайного методу найменших квадратів мають найменшу дисперсію серед усіх незміщених оцінок коефіцієнтів лінійної моделі. У випадку значної залежності дисперсії випадкових складових від незалежних змінних має місце гетероскедастичність.

У статистиці, послідовність випадкових величин називається гетероскедастичною, якщо випадкові величини мають різну дисперсію. Термін означає «різна дисперсія» і походить від грецького слова «гетеро» («інший») і «skedasis» («дисперсії»).

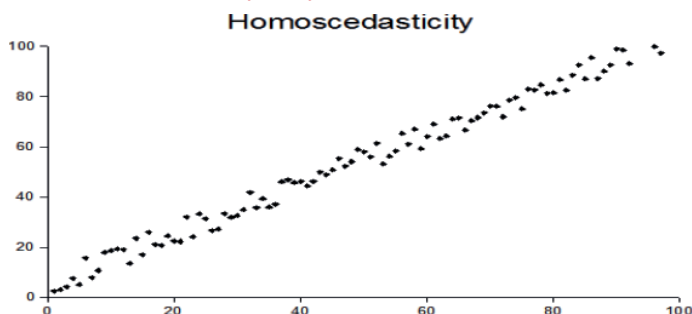
На відміну, послідовність випадкових величин називається гомоскедастичною, якщо вона має постійну дисперсію.

При використанні деяких статистичних методів, таких, як метод найменших квадратів (МНК), як правило, робиться ряд припущень. Одним з них є те, що залишковий член має незмінну дисперсію. Це може бути не так, навіть якщо залишковий член отримується з однакових розподілів.

Наприклад, залишковий член може змінюватися (збільшуватися) з кожним спостереженням, як це часто буває з перехресними або часовими даними.

Тест Бройша – Пагана застосовується для перевірки гетероскедастичності в лінійній регресійній моделі. Він перевіряє, чи є оціночна дисперсія залишків з регресії залежить від значень незалежних змінних. Простими словами, нульовою гіпотезою тесту є гомоскедастичність. Якщо F-тест підтверджує, що незалежні змінні спільно значимі, то ми можемо відхилити нульову гіпотезу про гомоскедастичність. Бройш-Паган тест тестує умовну гетероскедастичність. Це хі-квадрат тест: тест статистика – це $n\chi^2$ з k ступенями свободи. Якщо тест Бройша – Пагана показує, що існує умовна гетероскедастичність, це може бути виправлено за допомогою методу Хансена, використовуючи надійні/стійкі стандартні помилки, або переосмислення рівняння регресії.

З появою надійних/стійких середньоквадратичних помилок, які дозволили робити висновки без посилання на умовний другий момент залишкового члена, тестування умовної гомоскедастичності стало не таким важливим, як в минулому.

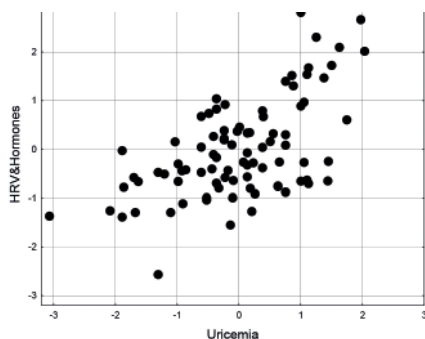


Вікіпедія

У використаній нами програмі Wilks' Statistics все включено! При побудові моделей регресії методом покрокового виключення у ній залишаються лише ті змінні, які забезпечують максимальне значення Adjusted R^2 .

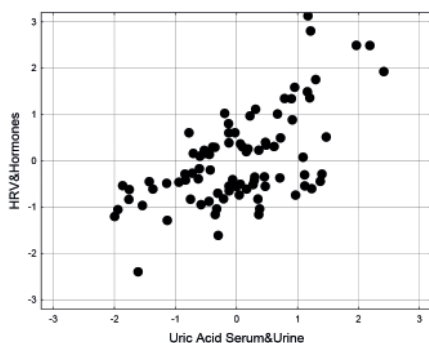
Таблиця 10. Регресивна модель для урикемії і нейро-ендокринних факторів адаптації

N=88	R=0,594; $R^2=0,353$; Adjusted $R^2=0,278$; F(9,8)=4,7; $p<10^{-4}$					
	Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	t(78)	p-value
Intercept			-0,18140	0,26150	-0,69	0,4899
Parathyroid Act	0,190	0,094	0,05332	0,02643	2,02	0,0471
Triiodothyronine	-0,143	0,103	-0,01439	0,01038	-1,39	0,1694
Ca/K Plasma	0,137	0,094	0,19707	0,13499	1,46	0,1484
MxDMn	-0,330	0,263	-0,00037	0,00030	-1,26	0,2125
AMo/MxDMn	-0,440	0,196	-0,00015	0,00007	-2,24	0,0279
In Stress Index	0,726	0,349	0,07759	0,03727	2,08	0,0406
Total Power	1,652	0,406	0,00007	0,00002	4,07	0,0001
VLF	-0,401	0,225	-0,00004	0,00002	-1,78	0,0785
LF	-0,990	0,241	-0,00009	0,00002	-4,11	0,0001



$$R=0,594; R^2=0,353; \chi^2_{(9)}=35; p<10^{-4}; \text{Lambda Prime}=0,647$$

Рис. 2. Точковий графік канонічної кореляції між урикемією (лінія X) та нейро-ендокринними факторами адаптації (лінія Y)



$$R=0,618; R^2=0,383; \chi^2_{(20)}=69; p<10^{-6}; \text{Lambda Prime}=0,423$$

Рис. 4. Точковий графік канонічної кореляції між параметрами обміну сечової кислоти (лінія X) та нейро-ендокринними факторами адаптації (лінія Y)

ЗАУВАЖЕННЯ 4. Дизайн експерименту (60 щурів), так як не має моделі патологічного стану за якої застосовували мінеральні води.

34 чоловіків та 10 жінок з пієлонефритом, 60 щурів були розподілено на підгрупи, які отримували навантаження різними мінеральними водами? Потрібно виписати дизайн дослідження.

Тобто, необхідно уточнити, які саме патофізіологічні методи було використано відповідно до паспорту спеціальності.

ВІДПОВІДЬ 4. Оригінальність підходу в даному і попередніх дослідженнях неформальної наукової групи Гоженка А.І.-Поповича І.Л. полягає в тім, що *моделі патологічного стану* не створюються **штучно**, в даному випадку шляхом застосування спеціальної дієти і фармаконів, а виявляються **природні** (вроджені/генетичні або індуковані/епігенетичні) стани гіпер/гіпоурикемії і гіпер/гіпоурикозурії шляхом **кластерного** аналізу вибірки як щурів, так і людей. Такий підхід реалізований у кількох десятках експериментальних і клініко-фізіологічних досліджень групи і набрав кілька сотень цитувань (див. бібліографічні профілі членів групи. Н-індекси: Гоженко А.І. 31; Попович І.Л. 35; Zukow W 28; Бариляк Л.Г. 15; Королишин Т.А. 12; Попадинець О.О. 7 тощо).

ЗАУВАЖЕННЯ 5. Доза мінеральної води у щурів видається незначною. Скільки щури споживали за добу води?

ВІДПОВІДЬ 5. Доза 1,5 мл/100 г еквівалентна 1400 мл для людини масою 80 кг.

ЗАУВАЖЕННЯ 6. Які методи було використано у дослідженні при отриманні первинних результатів експериментальних та клінічних спостережень, зазначити відповідно до кожного методу показники, які в наступному слугували для застосування кластерного чи/та дискримінаційного чи/та кореляційного методів обробки. В тесті дисертації йдеться про результати дослідження ЕЕГ (стор.214 і т.д.) Необхідно навести відповідні дані методики ЕЕГ дослідження, а також розрахунки інформативних показників. Потрібно також обговорити результати цієї частини досліджень в дискусії та внести до висновків. За відсутності подібних даних наведення результатів ЕЕГ дослідження видається зайвим.

ВІДПОВІДЬ 6. Зауваження цілком слушне. В наступній версії дисертації обговорення суттєво розширене.

ЗАУВАЖЕННЯ 7. Наведення численних таблиць та графіків ускладнює проблему сприйняття наукових положень. Тому ілюстративний матеріал необхідно спростити – так, наприклад, результати

канонічного корелятивного методу викладають лише із зазначенням саме найбільш виразних корелятивних зв'язків, що і є суттєвою перевагою самого метода: Liu Y, Ruan J, Wan C, et al. Canonical correlation analysis of factors that influence quality of life among patients with chronic obstructive pulmonary disease based on QLICD-COPD (V2.0). *BMJ Open Resp Res* 2022;9:e001192. doi:10.1136/ bmjresp-2021-001192

ВІДПОВІДЬ 7. На нашу думку, якраз найбільш виразні (статистично значущі) корелятивні зв'язки і викладені.

ЗАУВАЖЕННЯ 8. Яку саме ентропію розраховували автори? Amarantidis LC, Abásolo D. Interpretation of Entropy Algorithms in the Context of Biomedical Signal Analysis and Their Application to EEG Analysis in Epilepsy. *Entropy*. 2019; 21(9):840. <https://doi.org/10.3390/e21090840>

Потрібен конкретний висновок щодо ентропії, зокрема ентропії ЕЕГ, яка є корисною щодо діагностики стану здоров'я: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0933365709000530>

ВІДПОВІДЬ 8. Розраховували ентропію Shannon's згідно монографії: Гоженко А.І., Корда М.М., Попадинець О.О., Попович І.Л. Ентропія, гармонія, синхронізація та їх нейро-ендокринно-імунні кореляти. Одеса. Фенікс; 2021: 232. (50 цитувань)

9. Технічні зауваження.

Технічні зауваження 9.1. Ілюстрації (рис.1.1.; 1.2. і т.п.) не є оригінальними – потрібні посилання на джерело походження, так як в TinyEye буде визначено як плагіат.

Відповідь 9.1. Джерела вказані. Рис. 1.1: Tschopp J et Schroder K, 2010. Рис. 1.2: Ghaemi-Oskouie F et Shi Y, 2011.

Технічне зауваження 9.2. Чому тільки на стор.48 з'являється інформація, яка повинна передувати не тільки огляду літератури:?????????

Сечова кислота, $C_5H_4N_4O_3$, 7,9-дигідро-1Н-пурин-2,6,8(3Н)-трион, молекулярна маса 168 Да, є продуктом ?

Відповідь 9.2. Із задоволенням перенесли інформацію на початок огляду літератури.

Технічне зауваження 9.3. Також доречно не наводити аксіоматичні твердження на кшталт:

Макрофаги – це вроджені імунні клітини, які диференціюються від моноцитів і відіграють помітну роль у фагоцитозі, запаленні та загоєнні ран [453].(стор. 60).

Відповідь 9.3. Зауваження дуже цінне і повчальне, в тому числі і для цитованих авторів. Враховане.

Технічне зауваження 9.4. Що мається на увазі: «...моноклональні антитіла проти **рецепторів** CD3, CD4, CD8, CD22 і CD56 (в-ва компанії "Granum", Харків) (стор. 80).

Про які рецептори йде мова? Слід зазначити, що компанія "Granum" є постачальником лабораторного обладнання, а також діагностичних лабораторних реагентів для визначення стану крові -тендери закупівель станцій переливання крові є на сайтах компанії:

<https://smarttender.biz/ru/publichnye-zakupki-prozorro/17914798/>

<https://www.facebook.com/nplgranum/>

Відповідь 9.4. Лімфоцити експресують ряд поверхневих і цитоплазматичних **антигенів**, унікальних для своєї субпопуляції і стадії розвитку. Фізіологічна роль їх може бути різною. Ці структури є мішенями при імунофенотипуванні лімфоцитів як **антигенні маркери різних субпопуляцій, присутність яких визначають за допомогою мічених моноклональних антитіл**. Поверхневі антигенні структури на клітинах, які виявляються моноклональними антитілами, назвали кластерами диференціації (CD, clusters of differentiation). Кластерам диференціації з метою стандартизації присвоєні певні номери. Використовуючи моноклональні антитіла, які зв'язуються з певними CD, можна зробити підрахунок вмісту лімфоцитів, що відносяться до різних по функції або стадії розвитку субпопуляцій.

Кластери диференціації антигенів:

CD3 – поверхневий маркер, специфічний для всіх клітин субпопуляції Т-лімфоцитів.

CD4 – характерний для хелперних Т-клітин.

CD8 – характерний для супресорних і/або цитотоксичних Т-клітин.

CD16 – використовується разом з CD56 переважно для ідентифікації НК-клітин.

CD56 – прототипний маркер НК-клітин.

CD19,22 – поверхневі маркери, специфічні для всіх клітин популяції В-лімфоцитів.

Моноклональні антитіла були отримані від компанії "Granum" (067 5713534 – Оля).

Технічне зауваження 9.5. Про що свідчить нелінійний характер зв'язку урекемії та показників окремих ритмів ЕЕГ (стор. 214). Потрібно ці факти обговорити в дискусії.

Таблиця 13.16 містить число спостережень – 74. Потрібно зазначити, що мається на увазі, адже число пацієнтів було більш, ніж вдвічі меншим. Також немає можливості зрозуміти, відношення числа спостережень в зазначеній таблиці із іншими твердженнями, які передують розділу досліджень УУГ – наприклад, Інші 42 параметри ЕЕГ (19 **дельта-ритму**, 8 **тета-ритму**, по 3 **альфа-ритму** та **ентропії**, а також 9 бета-ритму) виявилися поза моделлю, незважаючи на чітку здатність до розпізнавання (стор.204, розділ 13).

Відповідь 9.5. Зауваження дуже слушне і враховане шляхом розширення обговорення (повністю перероблено 15 розділ).

44 пацієнти обстежувались, як правило, двічі. Через технічні причини повторна ЕЕГ не була зареєстрована у 14 осіб (88 – 14 = 74).

Технічне зауваження 9.6. Який висновок автор робить із розрахунків ентропії та показника напруженості лейкоцитограми?

Відповідь 9.6. Зауваження враховане у новій версії обговорення.

Технічне зауваження 9.7. !!! В чому полягає відмінність дисертаційної роботи від результатів, які описано в англomовному виданні (монографії), яка не увійшла до переліку джерел інформації в самій дисертації:

Mineral Waters, Metabolism, Neuro-Endocrine-Immune Complex: Monograph / Badiuk NS, Bilas VR, Gozhenko AI, Gozhenko OA, Hrytsak MV, Hrytsan II, Klishch IM, Korda MM, Popovych AI, Popovych DV, Popovych IL, Zavidnyuk YV, Żukow X., Zukow W. Odesa. Feniks;

2022: 252 p. ISBN 978-1-4716-8247-6 DOI <https://doi.org/10.5281/zenodo.6604298>

Таблиця 2.1. дисертації (стор.71) співпадає з таблицею 2.1 (стор.37) монографії, викладеної англійською без участі дисертанта. Принаймні йдеться в обох роботах про вивчення одних і тих самих мінеральних вод.

Відповідь 9.7. Таблиця 2.1 відображує хімічний склад застосованих вод, наданий гідро-геологічною режимно-експлуатаційною станцією, який загальнодоступний і вивішений навіть у бюветі.

Загальновідомо, що одні і ті самі мінеральні води вивчаються одночасно чи послідовно у безлічі наукових установ і лабораторій.

Технічне зауваження 9.8. Неприпустимо в україномовній дисертації подавати матеріал англійською (див. Табл.2.1. і т.д.)

Відповідь 9.8. При всій повазі не можемо з цим погодитись, бо на нашу думку навпаки, зараз якраз в тренді писати українські дисертації англійською мовою, яка незабаром буде другою державною. Це тільки на користь українській науці. Згадана монографія набрала 612 візитів, зокрема 233 у США. Монографія “Сечова кислота, метаболізм ” 745 і 333 відповідно.

Технічне зауваження 9.9. Обсяг дисертації видається надмірним. Вважаємо доцільним винести весь ілюстративний матеріал в додаток до дисертації. Бажано залишити звичні для сприйняття при ознайомленні з патофізіологічним дослідженням порівняння окремих показників між контролем та експериментальними спостереженнями.

Відповідь 9.9. Щодо обсягу не можемо погодитися. В таблицях порівнюються показники окремих кластерів щурів/людей не тільки з нормою (контролем), а й між собою, причому одночасно, методом Wilks' Statistics. Такий підхід прийнятий у сучасній статистиці.

Технічне зауваження 9.10. Так само висновки роботи необхідно подати належним чином – меншим числом та більш компактно. В іншому разі завдання читачеві ускладнюється і потребує значного часу для остаточного розуміння викладеною автором інформації.

Відповідь 9.10. Враховано

ГЛАВА 5

**Загальний перелік наукових праць
Бомбушкара І.С. за 1996-2024 роки**

Загальний перелік наукових праць і винахідів асистента кафедри «операativної хірургії» (2002-2004) Донецького державного медичного університету ім. М. Горького (Донецьк), та асистента кафедри «психіатрії, психотерапії, наркології та медичної психології» Донецького національного медичного університету (2022-2023 р.) місто Кропивницький*.

1. Popovych I. L., Gozhenko A. I., Bombushkar I. S., Korda M. M., Zukow W. Sexual dimorphism in relationships between of uricemia and some psycho-neuro-endocrine parameters. *Journal of Education, Health and Sport.* – 2015, 5(5), С. 556-581.

2. Popovych I. L., Bombushkar I. S., Badiuk N. S., Korda I. V., Zukow W., Gozhenko A. I. Features of the state of neuro-endocrine factors of adaptation under different options of uric acid metabolism in healthy female rats. *Journal of Education, Health and Sport.* – 2020, 10(3), С. 352-362.

3. Bombushkar I. S., Gozhenko A. I., Korda I. V., Badiuk N. S., Zukow W., Popovych I. L. Features of the exchange of electrolytes and nitrogenous

* Кожна наукова стаття з цього потужного списку була вистраждана та народжена завдяки титанічній інтелектуальній та психічній напрузі. У середньому написання однієї наукової статті потребує близько тижня часу. Саме і ТІЛЬКИ по науковим публікаціям та виданим монографіям можна скласти фахову (експертну) думку про наукову діяльність того, чи іншого вченого. Слід особливо зазначити, що не так давно розроблений світовий показник кількості наукових публікацій вченого- індекс Хірша, який позначається малою англійською літерою «h», лише умовно і тільки кількісно (але не якісно) відображає світовий науковий рівень кожного конкретного вченого. Так, індекс Хірша Бомбушкара І.С. дорівнює всього лише 4. Індекс Хірша інтернет розраховує автоматично і тільки на основі англomовних наукових публікацій розміщених у міжнародних електронних наукових журналах.

metabolites under different options of uric acid exchange in healthy female rats. *Journal of Education, Health and Sport.* – 2020, 10(4), С. 405-415.

4. Bombushkar Igor. //Features of the state of the neuroendocrine-immune complex and electrolyte-nitrogenous exchange under different variations of uric acid metabolism in female rats. -*Journal of Education, Health and Sport.*-2020;10(5):410-421.

5. Kozyavkina N. V., Popovych I. L., Popovych D. V., Zukow W., Bombushkar I. S. Sexual dimorphism in some psycho-neuro-endocrine parameters at human. *Journal of Education, Health and Sport.* – 2021, 11(5), С. 370-391.

6. Бомбушкар І. С., Гоженко А. І., Бадюк Н. С., Смаглій В. С., Корда М. М., Попович І. Л., Блавацька О. М. Зв'язки між параметрами обміну сечової кислоти і нейро-ендокринними факторами адаптації. *Вісник морської медицини.* – 2022, 2(95), С. 59-74.

7. Bombushkar I. S., Korda M. M., Żukow X., Popovych I. L. Sexual dimorphism in relationships between of plasma uric acid and some psycho-neuro-endocrine parameters. *Journal of Education, Health and Sport.* – 2022, 12(12), С. 357-372.

8. Bombushkar Igor, Anchev Anatoliy, Żukow Xawery & Popovich Igor. //Sexual dimorphism in relationships between of plasma bilirubin and some neuro-endocrine parameters. -*Journal of Education, Health and Sport.* -2022;12(11):381-389.

9. Bombushkar Igor, Gozhenko, Anatoliy, Korda, Mykhaylo, Żukow, Xawery, Popovych, Igor. //Peculiarities of relationships between plasma levels of nitrogenous metabolites and EEG & HRV parameters in patients with postradiation encephalopathy.- *Journal of Education, Health and Sport.*- 2022;12(10):335-355.

10. Igor S. Bombushkar, Anatoliy S. Anchev, Xawery Żukow, Igor L. Popovych//Sexual dimorphism in relationships between of plasma creatinine and some neuroendocrine parameters.- *Journal of Education, Health and Sport.*-2022;12(9):985-997.

11. Bombushkar Igor, Anchev Anatoliy, Żukow Xawery & Popovych, Igor// Sexual dimorphism in relationships between of plasma urea and some psycho-neuro-endocrine parameters.- *Journal of Education, Health and Sport.*- 2022;12(8):1198-1205.

12. Bombushkar Igor S., Korda, Mykhaylo M., Gozhenko, Anatoliy I., Żukow, Xawery, Popovych, Igor L. //Psycho-neuro-endocrine accompaniments of individual variants of nitrogenous metabolites exchange.- Journal of Education, Health and Sport.-2022;12(7):994-1008.

13. Bombushkar Igor, Gozhenko, Anatoliy, Korda, Mykhaylo, Żukow, Xawery, Popovych, Igor.// Relationships between plasma levels of nitrogenous metabolites and some psycho-neuro-endocrine parameters.- Journal of Education, Health and Sport.-2022;12(6):365-383.

14. Popovych Igor, Gozhenko Anatoliy, Bombushkar Igor, Anchev Anatoliy & Zukow Walery.// Sexual dimorphism in plasma nitrogenous metabolites levels and some psycho-neuro-endocrine parameters.- Quality in Sport. 2022;8(4):46-57.

15. Гоженко А. І., Корда М. М., Смаглій В. С., Бадюк Н. С., Жуков В. А., Кліщ І. М., Корда І. В., Бомбушкар І. С., Попович І. Л. Сечова кислота, метаболізм, нейро-ендокринно-імунний комплекс: монографія. Одеса: Фенікс; 2023, 229 с.

16. Bombushkar Igor, Popovych Igor, Zukow Walery. Relationships between the parameters of uric acid exchange and electroencephalograms in humans. Journal of Education, Health and Sport. – 2023, 13(3), С. 458-485.

17. Гоженко А. І., Бомбушкар І. С. Імунний і мікробіотний супровід обміну сечової кислоти. Вісник морської медицини. – 2023, 3(100), С. 76-83.

18. Бомбушкар І. С., Гоженко А. І. Особливості обміну азотистих метаболітів та електролітів за різних варіантів обміну сечової кислоти у щурів. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2023. 4(74). С.130-137.

19. Popovych Igor, Bombushkar Igor, Zukow Walery, Kovalchuk Halyna. Uric acid, neuroendocrine-immune complex and metabolism: relationships. Journal of Education, Health and Sport. – 2023, 36(1), С. 135-159.

20. Бомбушкар І. С. Обмін сечової кислоти і нейро-ендокринні фактори. Медицина транспорту – 2020: тези доповідей IV Міжнародного конгресу (16- 18 вересня 2020 р.). – Одеса: УкрНДІ медицини транспорту 2020. – С. 65-66.

21. Бомбушкар И. С., Гоженко А. И., Бадюк Н. С., Попович И. Л. Метаболизм мочевой кислоты у пациентов с нейроэндокринно-иммунной комплексной дисфункцией. Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України: тези доповідей VIII Національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю (13- 15 травня 2020 р.). – Одеса: УкрНДІ медицини транспорту 2020. – Т.1. – С. 315-316.

22. Bombushkar I. S., Gozhenko A. I., Korda M. M., Popovych I. L. Plasma levels of nitrogenous metabolites are closely correlated with some psycho-neuro-endocrine parameters: Матеріали XIII Всеукраїнської наук.-практ. конф. “Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм”, 26-28 жовтня 2022 р. Тернопіль. С. 80-81.

23. Верхулецкий И.Е., Бомбушкар И.С. и соавт. Сочетание язвенной болезни и панкреатита в хирургической практике.- //Клінічна хірургія.- 2003.- № 8.-с.9-11.

24. Т.В. Семенова, И.С. Бомбушкар и соавт. К вопросу о современной диагностике сифилиса желудка. //Буковинський медичний вісник.-2001.-Т.5, № 1-2.-с.144-146.

25. Т.В. Семенова., И.С. Бомбушкар и соавт. Непрохідність головної протоки та травматичні ушкодження підшлункової залози. //Вісник проблем біології і медицини.-2003.-вип.2.-с.120-121.

26. Верхулецкий И.Е., Бомбушкар И.С. и соавт. //Радикальные операции на щитовидной железе и профилактика гормонозависимости.-Хірургія України 2002, № 4.-с. 12-13.

27. Верхулецкий И.Е., Бомбушкар И.С. и соавт. //Хирургическая реконструкция молочной железы путем деления противоположной.- Хірургія України 2002, № 4.-с.14-16.

28. Т.В. Семенова, И.С. Бомбушкар и соавт. //Вплив різноманітних шовних матеріалів на розвиток спайкового процесу органів черевної порожнини.-2002. № 3.-с.24-25.

29. Т.В. Семенова, И.С. Бомбушкар и соавт. //Комбинированное лечение гнойно – некротических осложнений «диабетической стопы».- Український медичний альманах. – 2002., Т.5., № 1.-с.153-155.

30. Верхулецкий И.Е., Бомбушкар И.С. и соавт. //Оптимизированная тактика лечебно – диагностических мероприятий при деструктивных формах острого панкреатита.- Клінічна хірургія. -2003.- № 1.-с.14.

31. Т.В. Семенова., И.С. Бомбушкар и соавт. //Случай удвоения яичка.- Український медичний альманах.- 2001., Т.4., № 1.-с.151-152.
32. Т.В. Семенова, И.С. Бомбушкар и соавт. //Профілактика спайкового процесу органів черевної порожнини в експерименті. – Український медичний альманах. – 2000., Т.3., № 3.-с 136-138.
33. Т.В. Семенова, И.С. Бомбушкар и соавт. //Характеристика хирургического шовного материала.- Буковинський медичний вісник.- 1999.-Т.3, № 4.-с.232-238.
34. Т.В. Семенова, И.С. Бомбушкар и соавт. //Внутриорганный лимфатический русло гортани при фиброзно – кавернозном туберкулезе легких.- Буковинський медичний вісник.-2001.-Т.5, № 1-2.-с.244-246.
35. Т.В. Семенова, И.С. Бомбушкар и соавт. //Профілактика звукового процесу органів черевної порожнини.-Шпитальна хірургія.- 2000.-№1.-с.130-133.
36. Т.В. Семенова, И.С. Бомбушкар и соавт. //Сифилитическое поражение желудка.- Буковинський медичний вісник.-2000.-Т.4, № 4.-с.207-209.
37. Т.В. Семенова, И.С. Бомбушкар и соавт. //Флегмона шлунку та її експериментальна модель.- Вісник проблем біології і медицини.-1999.-№13.-с.49-50.
38. Т.В. Семенова, И.С. Бомбушкар и соавт. //Внутриорганный лимфатический русло гортани при пневмокониозе и коннотуберкулезе.-Вісник проблем біології і медицини.-2001.-№1.-с.47.
39. Т.В. Семенова, И.С. Бомбушкар и соавт. //Способ моделирования спаек.-Український медичний альманах.-1999,Т 2, № 3-с.147-148.
40. Т.В. Семенова, И.С. Бомбушкар и соавт. //Сифіліс шлунку.-Одеський медичний журнал.-2001, № 3-с.89.
41. Т.В. Семенова, И.С. Бомбушкар и соавт. //Дифференциальная диагностика между сифилистической и пептической язвой желудка.-2000.,Т.3., №5.-с.159-160.
42. И.С. Бомбушкар. Особенности морфологической диагностики сифилиса желудка. //Укр. Мед. Альманах. – 2000. –Т3.-№6.-с.37-38.
43. Т.В. Семенова, И.С. Бомбушкар и соавт. //К истории вопроса операций ваготомии и их классификация. //Укр. Мед. Альманах.-1999.- Т 2.- №4.-с.188-190.

44. И.С. Бомбушкар, С.В. Самусенко и соавт. Профілактика несостоятельности швов культи двенадцатиперстной кишки после резекции желудка по поводу осложненной язвенной болезни. //Вестн. Гиг. И эпидемиол.-1999.-Т3.- №2.-с131-132.

45. И.С. Бомбушкар, С.В. Самусенко и соавт. Актуальные вопросы профилактики и лечения перитонита. //Вестн. Гиг. И эпидемиол.-1999.- Т3.-№ 2.-с.151-152.

46. В.Ю. Михайличенко, И.С. Бомбушкар и соавт. Эпидемиология и патогенность *Helicobacter pylori*. //Вестн. Гиг. И эпидемиол.-1998.-Т2.-№ 1.-с.92-93.

47. Т.В. Семенова, И.С. Бомбушкар и соавт. //Випадок шийного ребра.-Одеський медичний журнал.-2001, №1-с.8.

48. Ю.В. Линевский, И.С. Бомбушкар и соавт. *Helicobacter pylori* как закономерный пусковой механизм заболеваний гастродуоденальной зоны. //Международный мед. Журн. – 1999.-Т5., №4.-с.30-33.

49. Т.В. Семенова, И.С. Бомбушкар и соавт. Первичный рак двенадцатиперстной кишки. //Вісник проблем біології і медицини.-1998.-№21.-с.37-41.

Печатные работы, посвященные педагогике высшей школы

1. А.В. Семенова, И.С. Бомбушкар и соавт. //Актуальные проблемы современных юношей и девушек подросткового возраста. //3-й междунар. Конгр. По интегративной антропол. //тез. Конф. Белгород.-2000.-Российские морфологические ведомости. -2000.-№1-2.-с.244-245.

2. М.А. Койко, И.С. Бомбушкар и соавт. //Проблемы высшего медицинского образования, связанные с обучением студентов.- Український медичний альманах.-2000, Т 3, № 1.-с.78-80.

Труды научных конференций (внутривузовских)

1. І.Е. Верхулецький., М.А.Синєпупов., И.С. Бомбушкар. Комплексний підхід до профілактики ускладнень при панкреонекрзі. //Хірургія України.-2003.-№3

2. І.Е. Верхулецький., А.Ф. Медведенко., И.С. Бомбушкар. При-

чини летальних випадків і фактори, що сприяють їм при защемлених грижах. //Хірургія України.-2003.-№3

3. И.С. Бомбушкар, І.С. Верхулецький, А.І. Григор'ян. Система оцінки спайкового процесу органів черевної порожнини в експерименті //Хірургія України.- 2003.-№3

4. И.С. Бомбушкар, І.С. Верхулецький, А.І. Григор'ян. Імунологічні маркери спайкового процесу органів черевної порожнини. //Хірургія України.- 2003.-№3

5. И.С. Бомбушкар, О.О. Алексеєнко, І.С. Верхулецький. Хірургічні аспекти тканинної терапії. //Хірургія України.- 2003.-№4

6. И.С. Бомбушкар, А.І. Григор'ян, М.В. Юренко. Імунологічні маркери спайкової хвороби очеревини //Хірургія України.- 2003.-№4.

7. А.Б. Зарицкий, И.С. Бомбушкар и соавт. Возникновение невром при различных способах ампутации бедра. //Вопр. Эксперим. И клин. Мед. //Сб.статей. Вып. 2,Т1.-Донецк, 1998.-с.64-66

8. И.С. Бомбушкар, В.В. Пирогов и соавт. К вопросу о классификации сифилиса желудка. //Вопр. Эксперим. И клин. Мед. //Сб.статей. Вып. 4,Т1.-Донецк, 2000.-с.189-191.

9. А.Б. Зарицкий, И.С. Бомбушкар. И соавт. Вариантные особенности строения основного сосудисто – нервного пучка бедра //Актуальні пит. Педагогіки, експерим. Та клін. Мед. /Республ. Зб. Наук. Праць.- Донецк, 1997.-с.168-170.

10. В.Ю. Михайличенко, И.С. Бомбушкар и соавт. Клинико – морфологические особенности первичного рака двенадцатиперстной кишки. //Актуальн. Пробл. Клин. Эксперим. И профил. Мед. /тез. Конф. – Донецк, 1998.-с.40-41.

11. И.С. Бомбушкар, Е.Ю. Мирошниченко и соавт. Дифференциальная диагностика между сифилитической и злокачественной опухолью желудка // Вопр. Эксперим. И клин. Мед. //Сб.статей. Вып. 4,Т1.-Донецк, 2000.-с.187- 189.

12. И.С. Бомбушкар, В.В. Пирогов и соавт. Хирургическая тактика при лечении язвенной болезни желудка //Молоді науковці-мед. Укр./тез конф.-Черновці 2002.-с.76-77.

13. М.А. Кузьмицкий, И.С. Бомбушкар и соавт. Пограничные

состояния в условиях экстремальных ситуаций. //Актуальн. Пробл. Клин. Эксперим. И профил. Мед./тез. Конф.- Донецк, 2001.-с.30-31.

14. М.А. Кузьмицкий, И.С. Бомбушкар и соавт. Психиатрические и медико – психологические вопросы в медицине катастроф.// Актуальн. Пробл. Клин. Эксперим. И профил. Мед./тез. Конф.- Донецк, 2001.-с.31.

15. М.А. Койко, И.С. Бомбушкар и соавт. Способ ушивания культи двенадцатиперстной кишки.// Актуальн. Пробл. Мед. Донбасса./тез. Конф.- Донецк,1997.-с.39 .

16. И.С. Бомбушкар, В.Ю. Михайличенко и соавт. Несостоятельность швов культи двенадцатиперстной кишки после резекции желудка. //Вопр. Эксперим. И клин. Мед. /Сб. Статей. Вып. 2,Т2.-Донецк, 1998.-с.10-13.

17. А.Ф. Медведенко, И.Е.Верхулецкий, И.С. Бомбушкар и соавт. Интрахоledохеальное гелий – неоновое лазерное облучение у больных с гнойным холангитом. //Применение лазеров в медицине и биологии./тез. Конф. – Ялта, 2002.-с.25-26.

18. И.С. Бомбушкар, А.В. Кузьменко и соавт. Реакция брюшины на имплантацию различных шовных материалов //Актуал. Пит. Морфол./тез. Конф.-Тернополь, 2002.-с.34.

Рационализаторские предложения

1. Рац. Предложение № 5764 от 19.12.96 "Устройство для остановки кровотечения из нижней полой вены".

2. Рац. Предложение № 5765 от 19.12.96 "Устройство для остановки кровотечения из воротной вены".

3. Рац. Предложение № 5766 от 19.12.96 "Способ моделирования язвенной болезни желудка".

4. Рац. Предложение № 5783 от 25.04.97 "Модификация резекции желудка по Бильрот-2".

5. Рац. Предложение № 5784 от 25.04.97 "Модификация обвивного шва".

6. Рац. Предложение № 5785 от 25.04.97 "Выключение двенадцатиперстной кишки из пищеварения из-за ее язвы.

7. Рац. Предложение № 5786 от 25.04.97 "Вворачивающий шов передней губы анастомоза".

8. Рац. Предложение № 5789 от 25.04.97 "Использование шелка при ушиваний культи двенадцатиперстной кишки".

9. Рац. Предложение № 5821 от 6.02.98 "Способ ушивание культи ДПК".

10. Рац. Предложение № 5824 от 5.03.98 "Комплекс мероприятий по предупреждению несостоятельности швов культи ДПК".

11. Рац. Предложение № 5856 от 5.03.99 "Способ моделирования спаечного процесса брюшной полости".

12. Рац. Предложение № 5857 от 18.03.99 "Метод профилактики спаечного процесса брюшной полости".

13. Рац. Предложение № 5858 от 18.03.99 "Фреза для трепанации черепа".

14. Рац. Предложение № 5854 от 18.03.99 "Способ катетеризации передней ветки нисходящей коленной артерии".

15. Рац. Предложение № 5788 от 25.05.97 "Ввертающий шов анастомоза".

16. Рац. Предложение № 5787 от 25.05.97 "П-подібний серосерозний шов".

17. Рац. Предложение № 5812 от 24.06.97 "Хірургічні ножиці на резекцію кісткової тканини".

18. Рац. Предложение № 5767 от 19.12.96 "Шов сухожилия".

19. Рац. Предложение № 5823 от 5.03.98 "Способ перевязки магистральных сосудов".

20. Рац. Предложение № 5855 от 18.03.99 "Модификация резекции желудка по Бильрот -2".

21. Рац. Предложение № 5929 от 18.01.2001 "Способ инфузионного лечения диабетической стопы".

22. Рац. Предложение № 5859 от 18.03.99 "Метод профилактики спаечного процесса брюшной полости II".

Грамоты и награды

1. Бомбушкар И.С., Филоненко Н.С. за Доклад: «Консервативная терапия и хирургическое лечение язвы желудка и 12-перстной кишки».

2. 1 место на 60-й итоговый научной студенческой конференции Донецкого государственного университета им.Горького.

3. Бомбушкар И.С., Филоненко Н.С и соавт. 1 место на 62-й студенческой научной конференции, посвященный 70-летию Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького.

4. Кушпель А.Ю., Бомбушкар И.С и соавт. 3 место в 59-й итоговой научной студенческой конференции Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького.

5. Бондаренко А.В., Бомбушкар И.С. и соавт. «Устройство для резекции костной ткани» 2 место в 60-й итоговый научной студенческой конференции Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького.

6. Бомбушкар И.С., Мирошниченко Е.Ю. и соавт. «Устройство для резекции костной ткани». 1 место в 61-й итоговой научной студенческой конференции Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького.

7. Бомбушкар И.С. Диплом за кращу наукову роботу та активну участь у 62 підсумковій конференції ДонГМУ.

Гриф, видані Центральним Методичним Кабінетом (ЦМК) з Висшої Медичної Освіти (ВМО), г. Киев (за період 2000-2004)

1. Гриф ЦМК з ВМО: Учебний відеофільм на компакт диску и відеокасеті „Тотальна ендоскопічна екстраперітонеальна гернюопластика” рекомендовано Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти МОЗ України, навчальний відеофільм для студентів, лікарів – інтернів вищих медичних закладів III-IV рівнів акредитації.

2. Гриф ЦМК з ВМО: Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти МОЗ України розглянув поданий рукопис начального посібника для лікарів – інтернів „Хірургічний шовний матеріал”, дозволяє їх видання з надголовком ЦМК з ВМО.

3. Гриф ЦМК з ВМО: Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти МОЗ України рекомендовано рукопис „Невідкладна хірургія „ як методичний посібник для лікарів – інтернів і слухачів курсів підвищення кваліфікації лікарів вищих медичних навчальних закладів III – IV рівні акредитації.

4. Гриф ЦМК з ВМО: Учбовий відеофільм на компакт диску і відеокасеті „Лапароскопічна холецистектомія” рекомендовано Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти МОЗ України, як навчальний відеофільм для студентів, лікарів – інтернів вищих медичних закладів III – IV рівнів акредитації.

5. Гриф ЦМК з ВМО: Учбовий відеофільм на відеокасеті „Піхво-на гістеректомія” рекомендовано Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти МОЗ України, як навчальний відеофільм для студентів, лікарів – інтернів вищих медичних закладів III – IV рівнів акредитації.

6. Гриф ЦМК з ВМО: Учбовий відеофільм на відеокасеті „Над-піхвова ампутація матки з придатками” рекомендовано Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти МОЗ України, як навчальний відеофільм для студентів, лікарів – інтернів вищих медичних закладів III – IV рівнів акредитації.

Дипломы и премии

1. Отримав Лауреата премії академії медичних наук України та Асоціацій вищих учбових медичних закладів України за значні успіхи в науковій діяльності в 2001 р.

Авторские свидетельства

1. А.с. № 8370. От 22.09.03. Учбовий відеофільм „Лапароскопічна фундоплікація за Ніссеном” Казаков В.М., Бомбушкар И.С. и соавт.

2. А.с. № 8372. От 22.09.03. Учбовий відеофільм „Хірургічне лікування гострого апендициту” Кондратенко П.Г. Бомбушкар И.С. и соавт.

3. А.с. № 8482. От 30.09.03. Учбовий посібник „Невідкладні стани”. Кондратенко П.Г. Бомбушкар И.С.

4. А.с. № 8481. От 30.09.03. Учебный посібник „Невідкладні маніпуляції”. Кондратенко П.Г. Бомбушкар И.С.

5. А.с. № 8479. От 30.09.03. Науковий твір „Критерии оценки ви-
рожанности спаечного процесса органов брюшной полости” Бомбуш-
кар И.С.

6. А.с. № 8371. От 22.09.03. Учебный відеофільм „Хірургічне
лікування хвороби Нейроні” Казаков В.М., Гузенко В.М., Бомбушкар
И.С. и соавт.

7. А.с. № 8373. От 22.09.03. Учебный відеофільм „Тотальна ла-
пароскопічна герніластика”. Казаков В.М., Бомбушкар И.С. и соавт.

8. А.с. № 8374. От 22.09.03. Учебный відеофільм „Лапароскопі-
ча холецистектомія”. Казаков В.М., Бомбушкар И.С. и соавт

9. А.с. № 8375. От 22.09.03. Учебный відеофільм „Реплантація
нижньої третини гомілки”. Казаков В.М., Бомбушкар И.С. и соавт

10. А.с. № 8369. От 22.09.03. Учебный відеофільм „Оператив-
не лікування парасагітальних менінгіом”. Кардаш А.М., Бомбушкар
И.С. и соавт.

11. А.с. № 8368. От 22.09.03. Учебный відеофільм „Оперативне
лікування місцеворозповсюджених невриноом 8 пари черепно – моз-
кових нервів”. Кардаш А.М., Бомбушкар И.С. и соавт.

12. А.с. № 8293. От 10.09.03. Учебный відеофільм „Надпиховва
ампутація матки з придатками”. Казаков В.М., Бомбушкар И.С. и соавт

13. А.с. № 8377. От 22.09.03. Учебный відеофільм „Кесарський
розтин”. Казаков В.М., Бомбушкар И.С. и соавт.

14. А.с. № 8292. От 10.09.03. Учебный відеофільм „Піхвова гісте-
ректомія”. Казаков В.М., Бомбушкар И.С. и соавт.

15. «Скронева кістка».2003

16. «Поршнева стапедопластика».2003

Изданные Монографии

1. И.Е. Верхулецкий, Т.В. Семенова, И.С. Бомбушкар и соавт. Хи-
рургия поджелудочной желез. – Донецк, 2002. – 100с.

2. И.Е. Верхулецкий., Гринцов А.Г., Бомбушкар и соавт. Ущемлен-
ные грижи. Донецк,- 2003.- 160с.

3. Т.В. Семенова, И.С. Бомбушкар и соавт. // Хирургическая тактика и особенности оперативных вмешательств при язвенной болезни. – Донецк 2000с.- 79.

4. Гринь В.К., Миминошвили О.И., Михайличенко В.Ю., Бомбушкар И.С. и соавт. // Хирургические методы лечения сахарного диабета в эксперименте. ООО Лебедь. Донецк 2003. С – 148.

5. Л.И. Василенко, И.Е. Верхулецкий., Бомбушкар И.С. и соавт. Трубочатые резекции желудка в лечении гастродуоденальных язв. Донецк,-2003,-336 с.

6. Т.В. Семенова. А.Г. Гринцов., Бомбушкар И.С. и соавт. Диагностика и хирургическая тактика при остром аппендиците и его осложнениях. – Донецк,-2000, с.74.

Изданные учебные пособия

1. А.Г. Гринцов, Семенова. Т.В., Бомбушкар И.С. и соавт. Хирургический шовный материал. – Киев, 2002.-45с.

2. Семенова Т.В., Жук И.В., Бомбушкар И.С. и соавт. Хирургические операции и манипуляции.- Донецк 2002.- с.57

3. Гринцов А.Г., Семенова. Т.В., Бомбушкар И.С. и соавт. Хирургічний шовний матеріал. – Київ, 2002.- 46с.

4. Невідкладні стани. /Кондратенко П.Г., Бомбушкар І.С. та співав.//За ред. Проф. П.Г.Кондратенко.- Донецьк, 2003.-470с.

5. Лікарські маніпуляції / Кондратенко П.Г., Бомбушкар І.С. та співав. П.Г.Кондратенко.- Донецьк, 2003.-221с.

6. Семенова Т.В., Бомбушкар И.С. и соавт. //Хирургия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.-Донецк. 1999 с.- 79.

Патенты

1. Патент № 24688 А. Реєстраційний номер заявки: 97073621 Ороховський В.І. Бомбушкар И.С. Хирургічні ножиці на резекцію кісткової тканини.

2. Патент № 7666 Реєстраційний номер заявки: А 61В17/00 Бомбушкар И.С. Спосіб профілактики спайкового процесу органів черевної порожнини.

По ДонГМУ им. М.Горького (на 2004)

1. В 2003 году занял первое место по всему Вузу среди профессорско-преподавательского состава за то, что набрал наибольшее количество учебных баллов (даются независимой экспертной комиссией за собственные научные и учебные работы)

2. Согласно независимых и анонимных опросов и тестирований студентов проводимых деканатами М1 и М2 факультетов признан одним из лучших преподавателей кафедры.

ПІСЛЯМОВА. НАДВАЖЛИВЕ ЗАКЛЮЧНЕ СЛОВО АВТОРА

Зараз, коли кандидатська дисертація мага Інгвара виконана в повному обсязі згідно всіх норм та вимог міністерства охорони здоров'я України, я маю сказати лише про те, чим саме я мрію продовжувати займатися в найближчому майбутньому. Оскільки я не приховую того, що тематика всього що пов'язано з самогубством для мене завжди була актуальною і я навіть провів у 2014 році на державному рівні міжнародну благодійну акцію допомоги ВІЛ- інфікованим [43], особливо для тих з них, які втратили надію на життя і близькі до самогубства, я абсолютно переконаний, що проблема самогубства в Україні в наш важкий час постає як ніколи над гостро. І мене, як освіченого громадянина, мага, лікаря та вченого це дуже турбує і я давно шукаю ефективні шляхи вирішення цього доленосного не тільки для України, але й для всього людства питання.

Не виключаю, що саме вирішенню цього над складного питання буде присвячена моя майбутня докторська дисертація, в основі якої, з суто наукової точки зору, будуть викладені невідомі сучасній науковій спільноті нові ядра гіпоталамусу, за рахунок яких організм кожної людини має можливість виробляти свої власні та особливі специфічні ліки. Нагадаю, що концепція «власних специфічних ліків» зовсім не нова і вперше вона була офіційно проголошена всесвітньо відомим українським лікарем психотерапевтом та моїм вчителем і наставником- А.М. Кашпіровським.

І я був приємно вражений, коли патоморфолог та мій офіційний опонент по кандидатській дисертації д.м.н., професор Насібулін, почувши мої переконання в існуванні невідомих та ще не відкритих сучасною наукою ядер гіпоталамусу сказав, що мої переконання з цього приводу підтверджуються, як мінімум, його власним науковим досвідом і він наголосив, що в 70 їх роках 20 століття світовій науковій спільноті були відомі лише 70 ядер гіпоталамусу, а вже на 2000 рік їх стало відкрито вже близько 200. Також вельми поважний професор Насібулін, саме з цього приводу порадив мені знайти корисну книгу Боголепова М.М., «Сінаптологія», яку було видано в Москві, у

далекому 1967 році, але на превеликий жаль я ніде не зміг її знайти і тому до сих пір не ознайомився з нею.

Також, як і мій вчитель А.М. Кашпіровський, я переконаний що людський організм в ідеальних умовах здатен виробляти власні ліки, тобто організм людини уявляє собою цілу фармацевтичну фабрику. Але що значить ідеальні умови і як їх створити? Ідеальні – це такі умови, коли людина розуміє ким вона є, куди вона йде і що таке взагалі життя? Звичайно, це суто філософські та психологічні питання, але саме пошук глибинних відповідей на ці надпотужні питання формує здоровий та незалежний світогляд людини. Коли вже сформувався світогляд, далі потрібно займатися розвитком своєї особистості та свідомості, – саме ця тріада: здоровий світогляд, розвинена особистість та проявлена свідомість і являють собою ідеальні умови для активації власної аптеки свого організму.

Треба особливо підкреслити, що на першому етапі формування світогляду, вирішальним є так звані будь які очікування незрілої особистості, які у разі не виправдання призводять до психічного перенапруження (фрустрації) та надламу захисних сил організму. Саме невиправдані очікування призводять до розвитку психічних хвороб та самогубства. І я був дуже вражений, коли в інтернеті, випадково мені на очі попався професор психології Ігор Степанович Попович з Херсону (зараз мешкає у Харкові), який присвятив свої давно захищені кандидатську та докторську дисертації темі соціально-психологічних очікувань молоді. Саме з такими зацікавленими в корисних наукових дослідженнях вченими, як І.С. Попович, я і хотів би створити особливий науковий простір, або коло, до якого долучити ще одного зацікавленого філософа на кшталт Андрія Баумейстера, соціолога, нейрофізіолога на кшталт доктора медичних наук Поповича Ігора Львовича, патоморфолога на кшталт Насібуліна (або гістолога на кшталт професора Барінова Е.Ф.), біохіміка чи нейробіолога на кшталт кандидата біологічних наук Сергія Гонсалеса (співавтор учбового посібника «Основи парапсихології») та ще одного психіатра і визнаного фахівця з психосоматичної патології на кшталт професора Ісакова Рустама Ісраїловича. Звичайно, я готовий самостійно фінансувати власні наукові дослідження цього наукового кола, бо тільки

зібрані разом задля вирішення конкретного наукового завдання ці фахівці зможуть досягнути значного успіху в розв'язанні страшної проблеми всього людства.

І ніякий могутній штучний інтелект одноосібно не зможе вирішити це глобальне питання, тільки справжні зацікавлені вчені, які об'єднанні спільною науковою метою. Саме така, міждисциплінарна, жива антропоцентрична наука, в якій поєднані та задіяні різні медичні фахівці, буде завжди затребуваною в будь якій державі, особливо в Україні, яка піклується про психічне здоров'я своїх громадян.

З повагою до кожного, хто дочитав до кінця, Ігор Бомбушкар.

Трускавець, Україна, квітень, 2024 рік

ЧАСТИНА 2

ВСЕ
ПРО ДІЯЛЬНІСТЬ
ІНГВАРА ЯК МАГА

ГЛАВА 1

ПРО МАГА ІНГВАРА ЯК АВТОРА

На 2023 рік Ігор Бомбушкар – автор понад 1000 статей та 85 книг, дипломований психіатр, нарколог та хірург, фітотерапевт, парапсихолог, видавець, засновник та директор першої в Україні Академії Універсальної Магії, Цілительства та Чаклунства (АУМЦИК) – єдиного навчального закладу з магичною спрямованістю.

Як простий хлопчина з маленького шахтарського містечка Вугледар, зміг стати одним із найвидатніших магів сучасності? У чому секрет запаморочливого успіху людини, відомої сьогодні під ім'ям Мага Інгвара?

Відповіді на ці питання можна знайти в його книгах, де автор чесно і без прикрас ділиться не тільки знаннями, отриманими в результаті багаторічних досліджень і копіткої праці, а й відкрито говорить про ціну, яку кожному, хто шукає, доводиться платити за розуміння і усвідомлення істини.

Завдяки звичці мислити логічно, адекватно і послідовно викладати свої думки, вироблену за роки наукової та викладацької кар'єри, Ігор Бомбушкар розкриває найзаплутаніші та неоднозначні моменти стародавніх навчань прямо, просто і без софістики. Все, що потрібно читачеві – бути готовим сприймати знання не як догму, а як руку допомоги на шляху до власного самовдосконалення.

З 2015 по 2017 рік Ігор Бомбушкар живе в Америці, і цим досвідом він також відверто ділиться з читачами, розповідаючи не лише про свої успіхи, а й про ті труднощі, з якими він несподівано зіткнувся в новій країні. Тим не менш, саме після переїзду до США починається новий етап у його розвитку – і сьогодні перед нами постає зрілий маг Інгвар, що транслює живі сакральні знання ще впевненіше і глибше, ніж раніше.

Комплексний підхід Інгвара до життя, як єдиного комплексу, де кожен аспект важливий і значимий, помітний у кожній деталі. Навіть йдучи в далекі світи трансцендентного мислення, автор не забуває на-

гадувати нам, що людина – матеріальна, отже, слід прагнути до досконалості матеріальних проявів у своєму житті так само старанно, як і до вищих духовних знань.

Спостерігаючи за автором по сторінках його праць, будьте готові не просто поверхнево доторкнутися, “прослизнути по поверхні” знань, ні, так нам його не зрозуміти, оскільки до книг Інгвара потрібен зовсім інший, глибший підхід.

Маг не приховує свого кохання до деталей, вважаючи саме їх конкретним проявом суті будь-якого поняття та явища. Тільки через деталі ми можемо пізнати світ і все, що існує в ньому, і часом лише незначна на перший погляд дрібниця допомагає “розкрити” справжню суть.



**На фото Ігор Бомбушкар (маг Інгвар)
із головною роботою всього його життя, – книга "Таємниця Гіпноза
розкрита. Практикум для спецслужб" (2020)**

Крізь усі праці Інгвара червоною ниткою проходить тема гармонії із Всесвітом та самовдосконалення, як обов'язкового та необхідного елемента, який допомагає органічно та екологічно втілити будь-яке сакральне вчення у наше повсякденне життя. Прагнення невинно працювати над собою, шліфуючи грані майстерності з кожним днем, помітно і в житті автора. Інгвар не просто переказує нам відкриті їм основи Стародавнього Езотеричного Вчення, але на власному прикладі демонструє, яким чином і з яким результатом їх можна застосувати у своєму повсякденному житті для того, щоб викликати у собі глибинну трансформацію особистості.

ГЛАВА 2

ПРО ВСІ НАЯВНІ ПУБЛІКАЦІЇ МАГА ІНГВАРА, ЩО ВІДОБРАЖАЮТЬ СТАНОВЛЕННЯ ЙОГО ОСОБИСТОСТІ

Друзі мої, всі статті які я коли-небудь писав, пишу і збираюся писати в майбутньому відбивають відрізок мого життя завдовжки 35 років, тобто з мого пробудження, викликаного інтелектуальним потрясінням «сеансами» А.М. Кашпіровського в 1989 році і по 2024. У 1989 році мені було 13 років і саме в цьому віці я вперше став усвідомлювати і пам'ятати себе, оскільки у мене з'явилася чітка і ясна мета: я захотів у всьому бути схожим на людину, якою захоплювався весь світ – Так, про Кашпіровського тоді говорили всі і скрізь. Сьогодні цю людину я називаю не лише своїм учителем, а й духовним батьком, адже саме завдяки йому я став тим, хто є.

Крім Кашпіровського в моєму житті було ще близько десятка вчителів, але лише про Пінаєва М.В., Яхнович Ю.А. та Рожковського Г.В. я маю сказати, коли говорю про тих чотирьох вчителів, які повністю змінили все моє життя.

Пінаєв М.В. Найбільш відомий під псевдонімом Virus, з 1994 по 1995 рік навчав мене мистецтву практичної магії, Яхнович Ю.А. з 1996 по 1998 рік навчав мене хірургії, Рожковський, починаючи з 2005 філігранно виточував і ускладнював мою особистість, а Кашпіровський, з 1989 р. навчав мене життю та боротьбі з труднощами на шляху. Саме цей квартет зробив Ігоря Бомбушкар магом Інгваром, який за рахунок неупередженої техніки самоспостереження безжально спостерігає і відстежує самого себе ось уже понад 30 років, дотримуючись заповітів Г.І. Гурджієва.

На сьогоднішній день мною написано близько 1000 публікацій, присвячених питанням офіційної медицини та практичної магії. Коли в 2002-2004 роках я працював асистентом на кафедрі Оперативної хірургії Донецького медичного університету, я вів список своїх опублікованих робіт, але потім цих друкованих медичних робіт стало на-

стільки багато, що я перестав вести їм рахунок, а з 2005 року я почав писати дуже багато статей з практичної магії.

На сьогодні – 1 серпня 2021 року, після двох літнього періоду мовчання, я відкрив повністю оновлений та трансформований сайт мага Інгвара, з якого видалив 60% статей, у яких я раніше дозволяв собі використання матів. Більше статей з добірним матом на моєму сайті немає – я подорослішав і увійшов у період зрілості, про що написав статтю під назвою «Характерна особливість сьогоденного Інгвара». Ці видалені з мого нового сайту статті, охочі зможуть прочитати в книзі «Життя Мага», але ці статті написані з 2005 до настання періоду зрілості в 2017 році, відображають юного та недосвідченого Інгвара, якому багато питань суто побутового характеру були чужими.

Тепер, Ви вже знаєте, що в моєму 33-річному відрізку жорсткого самоспостереження за собою, який розпочався з 1989 і по сьогодні можна виділити **5 періодів**:

1. Період зародження умов народження мага Інгвара (1989-1995). Зустріч із Кашпіровським та Пінаєвим.
2. Період формування та підготовка до народження мага Інгвара (1995-2004). Це час мого навчання в медичному університеті, зустріч із Яхновичем та 2 роки викладання студентам предмета «Оперативна хірургія».
3. Народження мага Інгвара (2004-2008). Зустріч з Рожковським та відкриття магічного «Видавництва Бомбушкар»
4. Юність мага Інгвара (2009-2017). Бурхливе зростання «Видавництва Бомбушкар» та випуск періодичного друкованого журналу «Вісник магії та чаклунства» (2009-2011). Юність плавно перейшла у зрілість завдяки 2 рокам життя в США (2015-2017).
5. Зрілість мага Інгвара (з 2017 до сьогодні)

Саме ці п'ять періодів відображають все те, що я колись писав, тому я прошу Вас, враховуйте це, коли Ви читаєте на моєму сайті статтю за 2005, 2006, 2008, 2012 чи 2015, або 2017 рік.

Навіщо я звертаю вашу увагу на це? Тільки для того, щоб Ви бачили, як народжувалася, формувалася, розвивалася і трансформувалася моя особистість і найголовніше, які зусилля я для цього докладав.

Необхідно особливо наголосити, що статті, написані зрілим Інгваром, відрізняє прагнення автора передати своєму читачеві особливий і неповторний стан свідомості, що сприяє пробудженню вищого розуму, або, як його називають у східних релігіях, «світла буддхи», «нетварного світла», яке безпосередньо пов'язане з глибинними та прихованими смислами.

Один із моїх улюблених філософів М.К. Мамардашвілі якось помітив, що життя і діяльність будь-якої людини необхідно вивчати виключно і тільки в просторі та полі його творчості, – у зв'язку з чим прошу Вас пам'ятати про те, чим представлена моя творчість. 1000 опублікованих статей і 84 видані книги – так, але все це меркне на тлі того, що є ядром і віссю всього мого життя. Звичайно, йдеться про благодійність і, особливо, про проведену мною у 2014 році Всеукраїнської благодійної акції для допомоги людям, які живуть з ВІЛ, до якої я готувався рівно 10 довгих років.

А куди вся моя увага та енергія спрямовані зараз? Друзі, з періоду своєї зрілості, що настав у 2017, я майже весь свій час крім лікарської діяльності хірурга, психіатра і нарколога, віддаю Психології Свідомості з можливістю дати людині, що звернулася до мене на прийом або навчання, екологічно безпечні способи досвіду Змінених Станів Свідомості (ЗСС). Для цього у співавторстві з геніальним Гонсалесом я підготував та видав перший на території пострадянського простору та східної Європи університетський підручник з Академічної Парапсихології. Також, все з тим самим Гонсалесом ми провели ребрендинг нашої Магічної Академії з АУМЦИК на АUM Academy заради виходу на онлайн формат навчання. Дізнатись про це можна на сайті www.mag-ingwar.com. Ну і, звичайно, я продовжую розвивати свою фітотерапевтичну практику і планую крім усіх відомих унікальних фіточаїв Імунодар, Фітодар і Сосудодар випустити ці фіточаї у формі сухих екстрагованих таблеток. Дізнатися більше про ці три унікальні фіточаї можна на сайті www.dar-sily.com Звичайно, я продовжую свій розвиток, як і раніше багато читаю, і пишу для Вас якісно нові книги, що відображено у нещодавно виданій трилогії «Нектар Божественної Мудрості», яка і стала підсумком моєї 30-річної усвідомленої діяльності. Дізнатися більше про цю трилогію можна на сайті www.nektar-mudrosti.com.ua

ГЛАВА 3

ПРО НАВЧАННЯ МАГІЇ В ІНГВАРА

Як офіційний хірург у минулому, і психіатр та нарколог у теперішньому, я дуже вимогливий до тих, хто хоче вчитися в мене магії, – це велика відповідальність і величезна робота як для учня, так і для вчителя. Сьогодні я офіційно навчаю готових та гідних за такими окремими спеціалізаціями:



- | | |
|----------------------------|---------------------------------|
| 1. <i>Магія.</i> | 5. <i>Хірологія.</i> |
| 2. <i>Чаклунство.</i> | 6. <i>Графологія.</i> |
| 3. <i>Гіпноз.</i> | 7. <i>Сакральна психологія.</i> |
| 4. <i>Фітотерапія.</i> | 8. <i>Парапсихологія.</i> |
| 9. <i>Каббала та Таро.</i> | |

Повні програми всіх цих напрямків ви завжди можете знайти на моєму сайті www.mag-ingwar.com, або зателефонувавши до мого київського офісу за телефоном +380662435261

Програма навчання за курсом «ГІПНОЗ»

Заняття 1. Що таке Гіпноз? Невідома історія Гіпнозу (індуські браміні – єгипетські та грецькі жреці та рабини – вогнепоклонники – бодхісатви – суфії – есеї – релігійно-містичні та лицарські ордени – Парацельс – масони – Франц Месмер – Пюїссежюр – Джеймс Бред – З. Фрейд – І. П. Павлов, В. М. Бехтерев, К. І. Платонов – Вольф Мессінг і Г. Н. Смертін – В. Г. Євтушенко, Г. В. Рожковський, А. М. Кашпіровський).

Заняття 2. Наука про Гіпноз. Думка вчених. Можливості гіпнозу.

Заняття 3. Змінений стан свідомості (ЗСС) та особливий стан свідомості (ОСС): теорія трансу та гіпнотичного сну.

Заняття 4. Хто і як стає гіпнотизером? Теорія особистості та розуміння механізмів впливу на свідомість, підсвідомість та надсвідомість. Практикум з розвитку надздібностей. Сакральна анатомія людського єства.

Заняття 5. Психічні та біохімічні зміни в організмі людини при Гіпнозі.

Заняття 6. Накопичення життєвої енергії, яка потрібна на гіпнотизації. Рекомендації щодо харчування. Загальні підходи та конкретні працюючі авторські методики. Особливі місця Сили.

Заняття 7. Будова та склад Душі звичайних людей. Можливості та перспективи правильного розвитку Душі.

Заняття 8. Теорія впливу. Навіювання і навіюваність. Види навіювання: явні та приховані.

Заняття 9. Гіпнотичний сон: класифікація та стадії, поняття про рапорт, базова модель наведення трансу, структура гіпносеансу.

Заняття 10. Аутогенне тренування та самогіпноз. Природний сон та сновидіння. Авторська методика переведення природного (фізіологічного) сну в гіпнотичний сон.

Заняття 11. Феномени Гіпнозу: знеболення, каталепсія, ясновидіння, телепатія, телекінез, левітація, трансформація віку (регресія та прогресія), трансформація особистості.

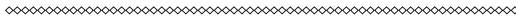
Заняття 12. Базова модель побудови власної гіпноформули під будь-який запит клієнта. Структура побудови індивідуальної гіпноформули.

Заняття 13. Заборонений плід Гіпнозу: постгіпнотичні навіювання.

Бонусне заняття! (При замовленні всього курсу)

Авторські методики лікування
онкологічних захворювань та ВІЛ-інфекції,
алкогольної та нікотинової залежності,
кокаїнової та героїнової наркозалежності.

Програма навчання за курсом «САКРАЛЬНА ПСИХОЛОГІЯ»



Що означає сакральна психологія і чому цей курс називається саме так? Якщо говорити дуже просто, то слово сакральний буквально означає прихований чи таємний і тоді стає зрозумілим, що сакральна психологія – це якась особлива, таємна, прихована психологія. Що саме приховано в сакральній психології на відміну від звичайної?

У сакральній психології прихована таємна наука про безсмертну людську душу.

Чому це знання про Душу завжди було приховано? Тому що власники такого знання можуть з одного боку стати незалежними та надійно захищеними від будь-яких маніпуляцій різних груп впливу, а з іншого боку, самі можуть захотіти використовувати ці знання лише у своїх особистих, егоїстичних та корисливих інтересах.

Чи означає все сказане вище, що нормальна психологія застаріла і безглузда? Звичайно ні, оскільки саме звичайна психологія дала Світу справді геніальних психологів – Виготського, Лурії, Рубінштейна, Леонтєва, Гальперіна (умовно званих яскравими представниками радянської психології), а також – Вундта, Тітченера, Джеймса, Фрейда, Юнга, Адлера, Фрома, Франкла, Маслоу, Гроффа (умовно званих яскравими представниками західної психології). Вкрай важливо виділити і підкреслити, що радянська школа психології була суворо і жорстко матеріалістично спрямованою і завжди була заточена під ідеологію єдиної комуністичної партії, чого не можна сказати про демократичну західну психологію, представники якої, крім матеріалізму, не тільки активно досліджували різні ідеалістичні напрямки, але й навіть були представниками масонських і теософських лож, як Вільям Джеймс.

Необхідно чесно визнати, що радянської психології більше не існує, а в лоні західної психології за рахунок щільного контакту її окремих представників з глибинною мудрістю східних релігій (особливо Юнг, Фром і Грофф) народилася не тільки трансперсональна психологія, що активно набирає обертів, фундамент якої заклав Маслоу, а Грофф звів її на п'єдестал, але й абсолютно нова гілка, яка називається психологією Свідомості.

Заняття 1. Особистість. Визначення поняття «особистість», її формування, будову, народження та розвиток.

Тема 1. Інтереси.

Тема 2. Переконавання (світогляд).

Тема 3. Налаштування.

Тема 4. “Образ Я” (“Я-концепція”).

Тема 5. Самооцінка особистості.

Тема 6. Рівень домагань особистості.

Тема 7. Самодостатність, самоповага та любов до себе.

Тема 8. Сенс життя.

Тема 9. Самоактуалізація, рівні розвитку та критерії розвиненої особистості.

Тема 10. Вищі психічні функції (ВПФ).

Заняття 2. Характер та його формування.

Тема 1. Філософський вступ про складність єдиного трактування поняття про характер. Тема 2. Характер як пусковий момент, що дає старт і початок будь-якої психічної хвороби.

Тема 3. Загальне уявлення та визначення поняття «характер». Тема 4. Структура та склад характеру. Грані, сторони чи риси характеру.

Тема 5. Роль обставин та вчинків у формуванні характеру.

Заняття 3. Темперамент та його прояв.

Тема 1. Визначення поняття “темперамент”.

Тема 2. Історія появи терміна “темперамент”.

Тема 3. Властивості нервової системи та типи темпераменту.

Тема 4. Склад та властивості темпераменту та їх зв’язок із розумовими здібностями.

Тема 5. Професія, темперамент та індивідуальний стиль діяльності.

Тема 6. Шлюб і сім’я та тип темпераменту.

Тема 7. Тип темпераменту, виховання та школа життя.

Заняття 4. Здібності та ЗУН (знання, уміння, навички).

Тема 1. Поняття про здібності.

Тема 2. Здібності та типологія людей.

Тема 3. Задатки як природні передумови здібностей.

Тема 4. Структура в будова здібностей. Вивчення здібностей лише на рівні операцій. Вивчення здібностей лише на рівні дій. Вивчення здібностей лише на рівні діяльності.

Тема 5. Здібності та спадковість.

Тема 6. Формування та розвиток здібностей. Методика навчання. Роль інтересу у розвитку здібностей.

Заняття 5. Діяльність та її будова.

Тема 1. Дія, її будова, структура та склад (за Гальперіним).

Тема 2. Теорія (шкала, система) планомірно-поетапного формування розумових дій та понять (ПФРДП). Перша підсистема умов побудови нової дії, забезпечення повноцінного орієнтування та правильного виконання дії, що освоюється. Друга підсистема виховання (народження, придбання, викристалізовування) бажаних та заданих властивостей цієї нової дії.

Третя підсистема, що забезпечує перенесення зовнішнього впливу на розумовий (ідеальний) план, тобто перетворення необхідної дії на розумову, що і являється чистою інтеріоризацією.

Тема 3. Формування понять.

Тема 4. Діяльність та сфера потреб і мотивації.

Заняття 6. Емоційно-вольове регулювання діяльності.

Частина I. Емоції.

Тема 1. Що лежить в основі всього нашого внутрішнього регулювання діяльності чи поведінки?

Тема 2. Стадії психологічного циклу.

Тема 3. Визначення понять «емоція» та основні аспекти їх вивчення. Емоції як психічне явище. Емоції як психотілесні (психофізичний, психосоматичний) стани. Емоції як психічний процес.

Тема 4. Функції емоцій. Функція оцінки. Функції спонукання до дії та організація ситуації, в якій має відбуватися дія. Експресія чи вираження емоційних станів.

Тема 5. Класифікація емоцій та приклади їх дослідження. Природні почуття. Соціальні емоції. Особистісні емоції.

Частина II. Воля.

Тема 6. Визначення поняття “воля”.

Тема 7. Призначення та функція волі.

Тема 8. Свобода волі та локус контролю.

Тема 9. Воля та ризик.

Тема 10. Воля та увага.

Тема 11. Структура вольового акту (процесу, дії).

Тема 12. Вольові якості.

Тема 13. Виховання та розвиток волі.

Частина III. Емоційно-вольові розлади.

Тема 14. Класифікація емоційно-вольових розладів.

Тема 15. Симптоми емоційних розладів.

Гіпотімія, Гіпертимія, Дисфорія, Тривога, Амбівалентність, Апатія, Болюче психічне безпочуття, Емоційна лабільність, Емоційна ригідність.

Тема 16. Симптоми вольових розладів. Гіпербулія, Гіпобулія, Абулія, Парабулія (розлад потягів), Обсесивний (нав’язливий) потяг, Компульсивний потяг, Імпульсивні вчинки.

Тема 17. Синдроми емоційно-вольових розладів. Депресія, Манія, МДП, Апато-абулічний синдром

*Заняття 7. Особистість та Сутність.**Заняття 8. Когнітивний, емоційний та тілесний компонент особистості.*

Тема 1. Визначення поняття «мислення».

Тема 2. Мислення з позиції фізіології.

Тема 3. Мислення з позиції філософії.

Тема 4. Мислення з позиції психології.

Тема 5. Мислення в контексті раджа-йоги.

Тема 6. Основні особливості процесу мислення.

Тема 7. Механізм розумового процесу.

Тема 8. Базові розумові операції.

Тема 9. Класифікація форм мислення.

Тема 10. Формальна логіка Арістотеля.

Тема 11. Класифікація видів мислення. Види мислення за онтогенетичним рівнем розвитку.

Види мислення за характером розв'язуваних завдань. Види мислення за рівнем розгорнутості. Види мислення за рівнем новизни та оригінальності.

Тема 12. Порушення мисленнєвої діяльності.

Тема 13. Зв'язок мислення із психологічними захистами.

Тема 14. Захисні механізми психіки.

Тема 15. Стадії розвитку мислення.

Тема 16. Індивідуальні особливості мислення.

Тема 17. Гнучкість мислення та способи його розвитку.

Тема 18. Техніка вирішення розумових завдань.

Заняття 9. Типологія індивідуальності.

Типологія особливості: основні підходи. Наявність психотілесних відповідностей чи будова тіла та характеру. Характер та темперамент. Характер та особистість. Про природні, соціальні та духовні передумови характеру. Про характер як особливу програму поведінки особистості. Про крайні варіанти норми характеру або акцентуації. Класифікація акцентуацій за Лічко та Леонгардом. Характер та зовнішність: френологія та фізіогноміка.

Заняття 10. Поняття про аномалії характеру.

Поняття про аномалії характеру. Неврози, психосоматози, психопатії та психози. Захисна функція характеру та класифікація механізмів психологічного захисту. Класифікація реактивних психозів, неврозів та психосоматозів (все це психогенно обумовлені захворювання). Реактивні психози. Неврози. Психосоматози або психосоматичні розлади (МКХ-10 шифр F54). Класифікація психопатій за Ганнушкіним, Кебриковим, Крепеліном, Кречмером, Шнайдером, МКХ-10. Розлади особистості. Загальна зведена класифікація акцентуацій, психопатій та сучасних розладів особистості за МКХ-10.

Заняття 11. Свідомість.

Тема 1. Філософські теорії свідомості. Ідеалізм. Матеріалістичний (фізикальний) монізм. Дуалізм. Функціоналізм.

Тема 2. Розвиток поглядів на свідомість (Декарт, Локк, Фехнер, Джеймс, Вундт і Титчинер, Вотсон і Фрейд, Вертгаймер, Келлер і Перлз).

Тема 3. Структура психіки у сучасній психології.

Тема 4. Класична психологія свідомості. Факти та поняття. Структура свідомості та її властивості. Розвиток уявлень про свідомість.

Тема 5. Самосвідомість: визначення та його основні аспекти. Первинний та вторинний рівні свідомості. Індивідуальна та суспільна свідомість. Свідомість як спосіб самопізнання. Критерії самосвідомості: природні, соціальні, особистісні. Природний критерій самосвідомості. Соціальний критерій самосвідомості. Особистісний критерій самосвідомості. Рівні розвитку самосвідомості. Природний рівень та аспект самопізнання. Природний рівень та аспект самовідносин. Соціальний рівень та аспект самопізнання. Соціальний рівень та аспект самовідносин. Особистісний (когнітивний) рівень та аспект самопізнання. Особистісний (когнітивний) рівень та аспект самовідносин (або самооцінка).

Тема 6. Розлади (порушення) свідомості. Синдроми зниження рівня свідомості (СЗРС). Оглушення. Сопор. Кома. Синдроми затьмарення свідомості (СЗС). Делірій. Аменція. Онейроїдне (сновидне) затьмарення свідомості. Сутінкове затьмарення свідомості.

Заняття 12. Антахкарана панчака – вчення сідхів у традиції натхів (натха йога).

☼ Західна (європейська) та Східна (суфійська) моделі особистості. Співвідношення різних моделей. Особистість та субособистості.

☞ Езотерична модель особистості. База даних. Система дзеркал. Система інтерпретатора. Система компілятора. Якість свідомості. Ціль втілення Духа.

☞ Нус як першооснова (першопричина) розуму. Співвідношення Нуса та Духа. Сили як основа мислення.

Заняття 4. Духовна еволюція людини

☞ Касти як рівень розвитку свідомості. Каста недоторканих. Каста робітників. Каста купців. Каста воїнів. Каста брахманів (мудреців). Каста магів. Іврим, Левіти та Коени як духовні касти.

☞ Точка збирання як лінза енергетичного кокона, що фокусується. Рух точки збирання. Початкові методи керування точкою збирання.

☞ Вміння, навички та якості. Спіраль якостей. Якості, що напрацьовуються у різних кастах. Якості розвиненої людини. Принципи духовної еволюції.

☞ Стирання особи після смерті. Що зберігається, а що ні. Прояв якостей у наступному втіленні. Кармічні деформації. Духовні нагороди.

☞ Ідея духовного розвитку. Що розуміють під розвитком люди різного типу. Системи життєвої мотивації. Правий, лівий та серединний шлях. Горизонтальна та вертикальна еволюція.

☞ Тваринна та людська душа. Зв'язок між 12-річними циклами розвитку та сімома тонкими тілами. Різні типи монад.

Заняття 5. Ієрархічний устрій Всесвіту

☞ Фізичний, ефірний, астральний, ментальний плани.

☞ Древо Сфіріт як схема творіння світу. Світи Асія, Єцира, Брія, Ацилут, Сфіріт як окремі світи. Сфіра Малькут, Есод, Хід.

☞ Інформаційні верстви реальності. Інформаційні канали Хроніки Акаші та Друга Велика Сила сефіротичного пантеону.

☞ Високочастотні ангельські світи. Ідея світлого (верхнього) світу. Піднесені Майстри. Демонічні світи Кліпот.

☞ Початкова демонологія та ангелологія. Печатки духів. Навіщо магу контактувати із мешканцями тонких планів?

☞ Простір сновидінь. Сфіра Нецах. Шлях сновидця та вихід у інформаційні поля.

Заняття 6. Структура Всесвіту (продовження):

☞ Егрегори як колективні мислеформи. Штучні та природні егрегори. Механізм виникнення егрегору. Матеріальна та духовна складова егрегору. Користь та небезпека егрегорів.

☞ Множинний Всесвіт. Паралельні світи та лінії ймовірностей. Всесвіт і Антивсесвіт. Ідея порталів “Симфонія життя”.

☞ Стихії як творчі Сили Світобудови. Стихії як параметри дійсності. Стихійні світи. Хрест стихій. Стихійні зрушення. Малі аркани Таро як інструменти роботи зі стихіями. Суть практик двійок та трійок малих арканів.

☞ Ідея Сил. Зв'язок Сил та людського менталу. Ідея Великих Сил Сефіротичного пантеону. Базова практика включення до Сили Води (Силу Посейдона) через третій аспект Сили.

Програма навчання за курсом “КАББАЛА”

Урок № 1. Історія виникнення каббалістичного знання. Східна та західна школи: точки дотику, відмінності.

Урок № 2. Сутність Каббали – гліф Древа Сефірот.

Урок №3. Методологія каббалістичної науки.

Урок № 4. Припустимі помилки, неточності, помилки щодо ка-
балістичного знання.

Урок № 5. Історія виникнення Життя Всесвіту. Три завіси Негативного Буття. Виникнення Древа Сефірот – принцип Інволюції Макрокосму. Чотири каббалістичні світу – описова характеристика.

Урок № 6. Дерево Сефірот з погляду форми-енергії. Альтруїстична система бажань. Егоїстична система бажань (історія та мета створення, головні виконавці). Біблійні персонажі: Адам, Єва, ангели – ключові особи, які беруть участь у реалізації програми Творця. Допущені прорахунки, що спричинили «гріхопадіння Адама».

Урок № 7. Проект ЕЙН СОФА – чим закінчився експеримент.

Урок №8. Дерево Кліпот. Поняття та сутність Кліпот. Відповідність трьом завісам Негативного Буття Древа Сефірот. Королівства та королі. Палац або назва Антисефірот.

Урок № 9. Дерево Життя з погляду мікрокосму. Структура тіла людини. Чесноти. Сефіри та набуті навички (рекомендовані практичні вправи).

Урок № 10. “Світ Формування” Єцира – ключові планети. Їх характеристика і зв’язок з пантеоном грецьких і єгипетських богів, а також практична вигода. Відповідність планет дням тижня, сильні та слабкі аспекти, що керують планетами. Магічна атрибутика та інструментарій адепта. Пантаклі (ключі) семи планет. Роль планет у «етапах життєвого шляху».

Урок № 11. “Світ Творіння” Брія – знаки Зодіаку. Принцип дзеркального відбиття. 72 Ангели Світла. 72 Ангели Темряви.

Урок № 12. Гематрія та Брама Посвяти Таро.

Урок № 13. 9 Брам Посвячення у вигляді планетарних управляючих. Сутність та порядок проходження. Методика відкриття брам. Нюанси проходження.

ГЛАВА 4

ПРО ЛІКАРСЬКУ ДІЯЛЬНІСТЬ
МАГА ІНГВАРА

На фото колектив кафедри оперативної хірургії з топанатомією
ДонДМУ ім. М. Горького.

Бомбушкар І.С. (маг Інгар) у другому ряду зліва (2003 р.)

З відкритих і доступних джерел інформації загальновідомо, що після блискучого закінчення Донецького медичного університету в 2001 р., юний маг Інгар пройшов інтернатуру з психіатрії і, будучи психіатром, продовжив, як асистент кафедри «Оперативна хірургія», викладати цей предмет студентам 3-4 курсу в улюбленому Донецькому медичному ВНЗ (2002-2004 роки).

Так, він завжди був по вуха закоханий у хірургію, але оскільки, за словами його кумира Авіценни, – «справжній лікар зобов'язаний вміти лікувати як тіло, так і душу», то він до своєї вже наявної хірургії (2001 рік), придбав ще й психіатрію (2002 рік), а 2021 року ще й наркологію.

Його наукова діяльність на рідній кафедрі була не просто успішною, а приголомшливою, оскільки у 2001 році він отримав Лауреата премії Академії Медичних Наук України, а у 2003 році він посів перше місце за кількістю наукових балів серед усього професорсько-викладацького складу ВНЗ.



Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького.
 Рейтинги научных баллов всего профессорско-преподавательского состава
 ДонГМУ за 2003 год.

Сотрудники.

№	ФИО	Должность	Кафедра	Подразделение	Сумма
1	Бомбушар И.С.	асс.	Оперативной хирургии с топанотомией	Медицинский 3	2937
2	Ермолаева М.В.	асс.	Пропедевтики внутренних болезней	Медицинский 1	2301
3	Галаева Я. Ю.	асс.	Терапии ФПО	ФПО	1993
4	Говоруха И. Т.	асс.	Акушерства гинекологии	ФПО	1956
5	Снегирь А.Г.	асс.	Физиологии	Медицинский 2	1787
6	Лукашенич Г.М.	асс.	Внутренних болезней 1	Медицинский 2	1752
7	Таран С.С.	асс.	Курс нестрелит. медивины	Медицинский 2	1726
8	Снегирь М.А.	асс.	Физиологии	Медицинский 2	1580
9	Батман Ю.А.	асс.	Акушерства гинекологии и	ФПО	1556
10	Налетова Е.Н.	асс.	Госпитальной терапии	Международный	1475
11	Гольмамелова	асс.	Акушерства гинекологии и	ФПО	1460
12	Семисаев С.Я.	асс.	Курс нейрохирургии	Международный	1448
13	Пономарева И.Б.	асс.	Гигиены ФПО	ФПО	1405
14	Бутина Л.И.	асс.	Акушерства и гинекологии	Медицинский 2	1400
15	Кулинич Ю.Л.	асс.	Факультетской хирургии им.Овнатяна	Медицинский 2	1389
16	Пинищенко О.Н.	асс.	Акушерства гинекологии и	ФПО	1365
17	Кульченко А.Е.	асс.	Факультет хирургии им.Овнатяна	Медицинский 2	1342
18	Шевченко Т.А.	асс.	Физиологии	Медицинский 2	1340
19	Щукина Е.В.	асс.	Терапии ФПО	ФПО	1284
20	Васильев А.А.	асс.	Госпитальной хирургии и эндоскопии	Международный	1270
21	Седаков И.Е.	асс.	Онкологии	Медицинский 2	1261
22	Прокопец В.И.	преп.	Медбиофизики и МА с курсом клин.	Медицинский 1	1234
23	Заболотная И.И.	асс.	Общей стоматологии	ФПО	1216
24	Морозова Н.А.	асс.	Акушерства гинекологии и	ФПО	1204
25	Евтушенко О.С.	асс.	Детской и общей неврологии ФПО	ФПО	1188
26	Валитова И.А.	асс.	Фармакологии	Медицинский 2	1180
27	Клепова М.И.	асс.	Акушерства и гинекологии	Медицинский 2	1175
28	Полушин Г.Е.	асс.	Общей хирургии, анестезиол. и реанимат.	Медицинский 2	1150
29	Кузнецов О.Г.	асс.	Судебной медивины и основ права	Медицинский 3	1120
30	Гольмамелов П.Ф.	асс.	Общей хирургии, анестезиол. и реанимат.	Медицинский 2	1100
31	Корчак И.В.	асс.	Кожно-венерической ФПО	ФПО	1060
32	Кетинг Е.В.	асс.	Госпитальной терапии	Международный	1058
33	Григивич Н.Ю.	асс.	Стоматологии	ФПО	1045
34	Бабенко О.М.	асс.	Акушерства гинекологии и	ФПО	1030
35	Комаревская Е.В.	асс.	Общей стоматологии	ФПО	999
36	Кадецкая С.Г.	асс.	Пропедевтики детских болезней	Медицинский 3	986
37	Слюсарь Т.И.	асс.	Акушерства гинекологии и	ФПО	979
38	Иванова Л.А.	асс.	Пропедевтики детских болезней	Медицинский 3	963
39	Волошин В.А.	асс.	Стоматологии	ФПО	960
40	Гайдуков В.О.	асс.	Терапии ФПО	ФПО	951
41	Парков С.Г.	асс.	Психиатрии и мед. психологии	Медицинский 1	947
42	Барникова М.Э.	асс.	Кожно-венерической	Стоматологический	943
43	Высоцкий А.Г.	асс.	Факультетской хирургии им. Овнатяна	Медицинский 2	930
44	Латышев К.В.	асс.	Детской хирургии с анест. и реанимат.	Медицинский 3	896
45	Борота А.В.	асс.	Онкологии, лучевой диагностики и леч.	ФПО	875
46	Олейников К.Н.	асс.	Анестезиологии и инт. терапии ФПО	ФПО	870
47	Элин А.Ф.	асс.	Госпитальной хирургии и эндоскопии	Международный	860

Перебуваючи на гребені та в зеніті заслуженої наукової слави, у травні 2004 року він назавжди залишив Донецьк і поїхав до Києва... продавати унітази та плитку у філії торгового центру «Агромат», що знаходиться в Києві, по вулиці Шота Руставелі, 23, де працював зранку до вечора протягом 3 найважчих місяців, оскільки йому потрібно було за щось жити, опинившись в абсолютно чужому і незнайомому йому місті.

Однак, після того, як з Агромата його звільнили, він написав кілька статей до Донецької газети «Магія» і до нього, успішного вченого, який «втік» з Донецька, нескінченним потоком повалили за допомогою люди з усієї України і не тільки. Приймав він тоді цілодобово саме як маг, оскільки дуже хотів чесно заробити собі на квартиру і машину, оскільки він завжди пам'ятав ту безпросвітну бідність у Донецьку, в якій він постійно варився через те, що присвятив себе реальній хірургічній науці.

Працюючи 7 днів на тиждень по 24 години на добу, вже в 2008-2010 він відкрив у Києві 5 СПД (зараз це називається ФОП) і взяв у банку загалом 19 кредитів, які завжди платив вчасно та сповна. Таким чином, маючи на руках величезні кредитні кошти, він відкрив своє власне видавництво і став першим в Україні видавати професійну специфічну літературу з практичної магії та чаклунства, а також створив бренд «Дар Сили» під яким офіційно випустив три унікальні лікарські фіточаї: Імунодар Молодильне Яблучко, Фітодар Маточне Гніздечко та Сосудодар Чиста Кров.

При цьому він завжди вдосконалювався в медицині, оскільки захотів і зміг об'єднати магію та науку, хірургію та психіатрію у єдиний творчий синтез. Він не хотів за копійки працювати лікарем у державних клініках, оскільки чітко зрозумів і усвідомив, що після Донецька більше ніколи не зможе підкорятися ідіотській бездушній системі та бути залежним від якогось директора, ректора чи головного лікаря лікарні, – він захотів бути господарем своєї долі і приносити користь своїй країні, працюючи на знос і не шкодуючи себе ні в чому. Він довго, багато і наполегливо працював, але щоб він не робив, скільки б грошей він не заробляв, його завжди приваблювала медицина, він завжди намагався знайти для себе таку медичну нішу, де він зміг би розкритися і реалізуватися не тільки як маг, а й як офіційний ЛІКАР.

Проте, українські реалії для лікарів йому були добре відомі, на жаль, Українські лікарі не користувалися і не користуються повагою вищого керівництва його улюбленої країни, а тому отримують за свою працю менше, ніж прибиральниця та охоронець у банку – така сувора дійсність.

Проживаючи з 2015 по 2017 роки в США, він спробував еволюювати (підтвердити) свій медичний диплом, щоб влаштуватися працювати психіатром в Америці, оскільки там середнячковий психіатр отримує мінімум 20 тисяч доларів на місяць. Його спроби у цьому найважчому і неспілкуваному питанні виявилися безуспішними і він повернувся до України, вирішивши продовжувати жити та працювати у своїй країні.

Звичайно, він добре розуміє, що система української охорони здоров'я тріщить по швах і ось-ось лусне, якщо не станеться справжнього дива.

Можливо, цим дивом стане запровадження системи медичного страхування та ситуація кардинально зміниться, хоча він у це не вірить, оскільки абсолютно не розуміє, яким чином зможуть отримувати медичну допомогу прості люди, які просто не мають можливості купити

собі медичну страховку?

Він бачив, як працює страхова медицина в Америці, оскільки сам особисто зіткнувся з цим у Нью-Йорку (Бруклін), але Україна – не Америка.

Виходячи з усього цього, особисто для нього цілком закономірним і природним результатом ще з 2005 року послужило незмінне і донині, наполегливе бажання самостійно освоїти та легально практикувати всю медичну науку в цілому, тобто бути фахівцем широкого профілю (точніше душі та тіла), а не тільки якоїсь вузької області, як у Європі та Америці.



Він глибоко переконаний, що особисто для нього та його амбіцій – це посилене бажання, яке з 2005 року він щодня планомірно-поетапно втілював у життя, внаслідок чого він прийшов до того, що сьогодні може самостійно надати професійну медичну допомогу людині, що звернулася до нього, практично в будь-якій ситуації.

Саме тому на його особистому сайті www.mag-ingwar.com представлені раніше освоєні ним офіційні чисто медичні професії: хірургія, психіатрія, психотерапія, наркологія, гіпноз, фітотерапія та психологія.

А у підрозділі «диплом лікаря» розділу МЕДИЦИНА знаходяться всі його дипломи, грамоти, патенти, статті, монографії та урядові подяки. У своїх відкритих виступах він часто наголошує, що йому соромно за те, що він, будучи лікарем і відомим ученим, змушений відкрито заявляти про свої розцінки за надані медичні послуги, йому завжди наївно здавалося, що лікар не повинен брати фіксовану плату за свою працю, але реалії того часу в яких ми живемо останні 20 років, диктують свої правила, тим більше що наша держава зацікавлена саме у приватній (платній) медицині, тому він прийняв ці правила від нашої держави, чесно та заслужено отримав усі необхідні дозвольні документи та вирушив у самостійне та незалежне ні від кого медичне плавання. Більше того, він поставив собі за мету: у цьому житті і в цьому втіленні знайти і науково довести які саме резервні механізми включаються в тілі людини, коли під впливом одного лише «правильного слова» включається відкрита великим А.М. Кашпіровським «внутрішня аптека організму» і активується його власна «пам'ять норми» і він знайшов відповідь – це невідомі офіційній науці ядра гіпоталамуса, які можуть як самі, так і за допомогою гіпофіза стимулювати вироблення власних внутрішніх ліків, здатних самостійно виліковувати будь-які хвороби тіла; це є наукою та медициною майбутнього. Звичайно, така наука про «власну внутрішню аптеку» і даремно не потрібна жодній державі, в якій правлять незалежні ні від кого фармацевтичні корпорації, налаштовані лише на отримання прибутку за будь-яку ціну, які щодня виробляють все нові та нові власні синтетичні препарати.



МІНІСТЕРСТВО КУЛЬТУРИ УКРАЇНИ

вул. І.Франка, 19, м. Київ, 01601
телефон 235-23-78, факс 235-32-57
E-mail: info@mincult.gov.ua

5.09.2014 № 54642/ІНГ.М
На № _____

Голові Міжнародної громадської організації
«Центр психологічної допомоги
«Сонце, що сходить»
І.С.Бомбушкарю

Шановний Ігоре Стефановичу!

Міністерство культури України розглянуло лист Міжнародної громадської організації «Центр психологічної допомоги «Сонце, що сходить» від 12 червня 2014 року № 12-06 щодо сприяння у централізованому розповсюдженні книги І.Бомбушкара «В допомошь ВИЧ-інфікованому. Я хочу чтобы Ты жил» серед обласних бібліотек та інформує про наступне.

Міністерство висловлює Вам, шановний Ігоре Стефановичу, свою повагу та щиро вдячність за високу громадянську позицію та небайдужість до людей, які потребують підтримки та допомоги у боротьбі зі страшною хворобою ХХІ сторіччя.

Працівники обласних бібліотек всебічно сприятимуть розповсюдженню книги серед центральних бібліотек регіонів та активно долучаться до Всеукраїнської благодійної акції, спрямовану на допомогу ВІЛІ-інфікованим людям.

З повагою

Заступник Міністра

О.П.Журавчак

На фото скан-копія урядової подяки від 3.07.2014

І останнє, чим хочеться закінчити цю коротку замітку – це незлічені звинувачення в інтернеті на його адресу від тих наклепників і заздрісників, хто не тільки ніколи з ним не стикався, але і хто завжди ховає своє обличчя і пише про нього відгуки і пости, що компрометують, під вигаданим псевдонімом та ніком. З величезною цікавістю раніше, він завжди досконало вивчав ці негативні відгуки від неіснуючих клієнтів, які ніколи в нього не були і не міг зрозуміти, чому ніхто з цих його злостивців ніколи не сміявся і не дорікав йому, що він відкрито віддав 300 тисяч чесно зароблених ним доларів на всеукраїнську акцію благодійної допомоги людям, які живуть з ВІЛ, яку він у 2014 році офіційно та благополучно провів на платформі Міжнародної Громадської Організації «Центр Психологічної допомоги «Сонце, що сходить»?

Більше того, одержав за цю проведену ним благодійну акцію офіційну урядову подяку!

Це питання досі залишилося для нього без відповіді. Але йдеться зовсім не про це, а про приватну медичну практику І.С. Бомбушкара, більш відомого, як маг Інгвар – вченого і лікаря, окультиста та письменника, дослідника та мандрівника, релігійного та громадського діяча, ченця аскета та тонкого поціновувача та любителя життя.

ГЛАВА 5

ПРО ТРИЛОГІЮ
«НЕКТАР БОЖЕСТВЕНОЇ МУДРОСТІ»яку можна замовити на сайті www.nektar-mudrosti.com.ua

Перша книга – розповідь про методологію та мету отримання езотеричних знань. Інгвар ділиться з нами особистим досвідом розуміння Стародавнього Езотеричного Вчення (СЕВ): де і для чого він шукав ці знання і для якої мети їх можна використовувати сучасній людині.

Друга книга повідає читачеві про основи суфізму – ісламської езотеричної школи, яка на думку Інгвара найкраще підходить як “платформа” для занурення у справжнє знання, приховане під культурно-політичними та історичними нашаруваннями популярних сьогодні релігій. При цьому маг не підносить цю школу над іншими, уточнюючи, що всі світові релігії та стародавні школи несуть у собі безцінні крихти істинного знання, переданого людям через пророків.

Третя книга розкриває глибинне значення поняття “душа”, але в релігійному сенсі, не ту, про яку люди звикли говорити і думати у побуті, а глибше і системніше. Зроблена Інгваром величезна праця з вивчення і систематизації СЕВ втілилася у цій книзі через сім паралельних змістових пластів, що у одному томі. Непідготовленому читачеві буде важко відразу охопити та засвоїти весь обсяг закладених у ній постулатів, і навіть тим, хто вже знайомий із Релігією Магів краще повертатися до прочитання кілька разів. Втім, це можна сказати про всі книги трилогії: повертаючись до них через кілька років, ми щоразу по-новому сприймаємо та усвідомлюємо сказане, адже міркуємо та аналізуємо вже з позиції свого нового досвіду, недоступного нам раніше.

Зовнішнє оформлення трилогії також ретельно продумано, так само як і зміст усіх трьох книг. Незвичайної краси внутрішня подарункова коробка зроблена з дерева, обтягнутого білою шкірою з бежевим оксамитом, що вистилає її зсередини. У ній, як у мініатюрній книжковій полиці, зручно зберігати усі 3 книги. У багатьох успішних бізнесменів ця чарівна Трилогія може використовуватися у вигляді мотивуючого містичного інтер'єру, що відкрито стоїть у кабінеті прямо на робочому столі, створюючи неперевершену атмосферу ясності та внутрішньої чистоти керівника компанії, або власника великого бізнесу. Однак, якщо ви плануєте пересилати трилогію комусь зі своїх друзів, або зробити гідний подарунок Вашому шефу, то краще подбати про ще один шар захисту. Саме для цього спеціально створена додаткова дерев'яна пакувальна коробка для всієї трилогії, щоб Ви могли надійно захистити комплект книг від пошкоджень при транспортуванні. Дерев'яна коробка повністю повторює дизайн і форму внутрішньої білої шкіряної упаковки, але зроблена вона з натурального світлого дерева з лазерним гравіюванням на поверхні у вигляді акуратного та красивого символічного візерунка, в який органічно вплітаються окультні знаки, що несуть у собі найважливіший глибинний сенс. Дерев'яну упаковку можна купити як разом з набором книг, так і замовити окремо.

У ПОШУКАХ ВТРАЧЕНИХ ЗНАНЬ

792 стор. Ціна 50 доларів



Шлях магії цікавий багатьом, але лише мала частина тих, хто шукає, розуміє, що в першу чергу шлях Сили – це дорога всередину самого себе і відкриття досконалості. Отже, починати треба не зі спроб продемонструвати свою міць і здібності, не з пафосних демонстрацій, а з пошуку знань та саморозвитку.

У цій книзі маг Інгвар розповідає про свій особистий шлях пошуку Сили, розкриває методологію пошуку знань, відповідаючи на запитання "Що є мета?" і "Що є шлях до мети?". Цей шлях не був простим і коротким, автор відкрито і чесно розповідає не лише про свої знахідки, а й про ціну, яку потрібно було заплатити за кожну з цих знахідок.

Початок історії переносить нас у часи студентства автора, коли він усвідомив, що знання про роботу людського тіла та взаємодії всередині нього, пропоновані в медичному інституті, далеко не повні і не здатні відповісти на всі питання, що виникають у автора. І молодий хірург починає свої пошуки з подорожей стародавніми монастирями і храмами, у спробі знайти носіїв таємних знань, тієї єдиної для всіх релігій сакральної системи, лише малою частиною якої є сучасна і відома нам медицина.

Ігор глибоко вивчає всі існуючі релігії, пробираючись крізь нашарування догм, підтасувань і людських домислів, намагаючись докопатися до зерен чистих знань, прихованих у глибинах кожної з релігійних систем.

Автор пропонує нам вийти за рамки звичного рівня мислення, піднявшись вище за загальноприйнятну систему знань, допомагає усвідомити універсальність давнього езотеричного вчення, яке лежить в основі всіх релігій. Разом з ним ми не лише бачимо, наскільки вузькі рамки уявлень про світ окремих релігій та навчань, а й розуміємо, яким чином вони, як будинки на одній вулиці, пов'язані між собою доріжками знань.

Разом з Ігорем Бомбушкар читачі також пройдуть цей шлях, відкриваючи для себе розуміння не лише мети та шляху до знань, а й значення цих устремлінь для себе особисто. Звичайно, за умови, що читач зможе задати собі такі питання і прийняти чесні відповіді на них.

ГЛУБИНИ НЕЗНАНОГО СУФИЗМУ

764 стор. ціна 50 доларів



Масштабна праця “Глибини невідомого суфізму” – це результат 25 літніх болісних пошуків знань по всьому світу, результатом чого стала проста та зрозуміла систематизація стародавніх знань, здобутих автором протягом багаторічних досліджень, подорожей та практик езотеричних систем.

У своїх пошуках автор дійшов висновку, що суфізм, що є внутрішнім вченням ісламу, вільним від догм та фанатизму інших релігійних систем, є найбільш вдалою та підходящою платформою для розкриття стародавнього езотеричного вчення (СЕВ). Однак, при цьому суфізм не йде шляхом піднесення одного вчення над іншими і не заявляє про існування “єдино вірної” або “найкращої” релігії, як це стверджується у християнстві. Книга вільна від порівнянь у дусі

"краще-гірше" або "важливо-неважливо". Мета Інгвара – знайти і відкрити для нас завісу єдиної системи, що лежить в основі всіх відомих нам світових релігій і вірувань. Все, що нам потрібно, – докопатися до знань, захованих глибоко під “кіркою” зовнішньої обрядової та догматичної їхньої сторони.

Проаналізувавши витоки появи та розвитку суфізму, у зрізі вчення Георгія Гурджієва та його учнів, і навіть християнські, ісламські і буддистські езотеричні практики, автор “пропустив” їх через власний досвід, зробивши частиною свого життя. У результаті виникла та сама нова світова Релігія Магів – вчення, яке відтворив і транслює у світ Інгвар.

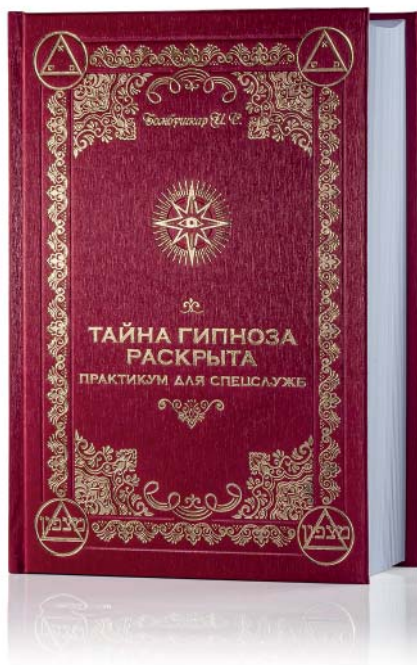
Чи слід вважати Релігію Магів тією заповітною “чашею знань” – універсальним джерелом істини? На це питання сам маг Інгвар відповідає однозначно – звісно, ні, адже не буває універсальних знань, як не може бути й універсального вчителя.

Вчення Інгвара, що трансформується ним у Релігію Магів, – унікальна, нова мелодія, зіграна на основі знань, переданих людям Пророками.

У тексті книги Інгвар прокладає для нас “шлях із хлібних крихт” – підказок, які допомагають глянути на суфізм неупереджено, з використанням найбільш підходящих, логічних та розумних інструментів. Адже суфізм сам по собі настільки широкий, що кожен, хто вивчає його, бачить, як у дзеркалі, відображення власного досвіду і своїх переконань. У тексті книги перемикаються притчі та біографії, описи головних віх суфізму та історичні ілюстрації – все те, що може допомогти читачеві поглянути і вдивитись у глибину вчення очима містика, вільного від догматичної зашореності.

Вміло поєднуючи науковий підхід, властивий хірургу та психіатру, з трансцендентним мисленням містика та практикуючого мага, Інгвар веде нас за собою, захоплюючи у вир Стародавнього Езотеричного Вчення, повного одкровень і загадок. І тільки від нас залежить, чи будемо ми готові взяти запропоновані нам скарби справжніх знань або ж ми пройдемо повз. Одне можна сказати точно: читати цю книгу слід не раз і не двічі, повертаючись до її послідовного вивчення регулярно. Тільки так можна планомірно і поетапно “розкрити” всі верстви смислів, що наповнюють цю воістину безцінну працю.

**ТАЄМНИЦЯ ГІПНОЗУ РОЗКРИТА.
ПРАКТИКУМ ДЛЯ СПЕЦСЛУЖБ**
1400 стор. ціна 300 доларів



Таємниця гіпнозу до сьогодні була відома лише одиницям обраних посвячених вищих ступенів. Відтепер ця таємниця, що зберігається століттями, відкрита для всіх.

Усього лише 25 років життя, проведених у титанічній роботі розуму та постійному болісному пошуку по всьому світу потрібних людей, пішло у Ігоря Бомбушкар на розкриття цієї таємниці. За ці 25 років усвідомлених пошуків, він встиг не лише блискуче закінчити медичний університет та отримати спеціалізацію хірурга та психіатра, а й написати близько 1000 наукових та науково-популярних статей, прочитати близько 8000 книг, створити 18 наукових медичних

фільмів та два документальні, офіційно видати у своєму власному видавництві 83 книги з езотерики, провести на державному рівні Всеукраїнську акцію благодійної допомоги людям, які живуть із ВІЛ, на яку він, дурень, витратив усі свої власні, готівкові гроші.

З одного боку, ця книга про те, на чому сучасна світова психіатрія так само як і психотерапія, у прямому розумінні цього слова, «зламала собі зуби», а саме-всебічному описі природи одержимості, трансів та станів множинної особистості, а з іншого боку, автор, вперше у світі, докладно і детально розкриває всю систему градусів магічного посвяти, дає докладне, глибинне і покрокове пояснення того, як саме в наш вік лицемірства та повсюдного обману можна впевнено, свідомо і самостійно навчитися великому божественному мистецтву- вищій магії.

Нехай Вас не відштовхує слово «магія», на превеликий жаль ЗМІ неабияк затягли це слово, сильно спотворивши при цьому його справжній зміст. Магія, кажучи просто, це найвищий ступінь уміння свідомо і самостійно управляти подіями свого власного життя, а маг – це майстер активного гнозису.

Автор книги Інгвар, людина, що зуміла синтезувати суворо науковий підхід психіатра, хірурга та вченого з техніками відомими лише магам вищого посвяти. Інгвар один з тих небагатьох, хто реально усвідомив, що без освоєння і поширення подібних знань людство приречене.

Ця книга буде корисна не тільки будь-якій людині, яка прагне по-справжньому зрозуміти і знайти саму себе, а й власникам і керівникам бізнесу, олігархам і політикам, міністрам і президентам різних країн, а також представникам спецслужб і військових відомств.

"Таємниця гіпнозу ..." – це справжній шедевр і світовий бестселер. Світ ще не знав подібних знань, вся давня система таємної магічної посвяти вперше повністю розкрита людству реальним магом, в одній єдиній формулі: «Чотири форми, у двох площинах, на двох полюсах, по 9°, на чотирьох рівнях, у 13 класах». Ця формула є основою всіх релігій, всіх філософій, всієї системи магії, будь-якого особистісного та духовного розвитку, а також абсолютно всіх можливих напрямів психотерапії.

ГЛАВА 6

**ХАРАКТЕРНА РИСА СЬОГОДНІШНЬОГО
ІНГВАРА**

Мої дорогі друзі, для того щоб зрозуміти глибинну суть цієї, або будь-якої іншої книги, написаної зрілим Інгваром (яскраво виражений період піку зрілості в Інгвара настав після 2 років життя в Америці, а саме в 2017 році), потрібно спочатку навчитися мислити мінливими історичними епохами. Повірте мені, це не складно, і для того щоб навчитися так мислити, потрібно всього лише вивчити всі існуючі колись на землі епохи (теорія 7 корінних рас), а для цього потрібно витратити всього лише 5 років свого життя на те, щоб стати професійним та неупередженим істориком.

Важливо розуміти, що кожна історична епоха, як давньо-індійська, перська, єгипто-халдейська, греко-римська, англосаксонська (не плутайте епохи, про які я зараз говорю, з імперіями, оскільки це різні речі), мала свою спрямованість чи свій, так би мовити, яскраво виражений вектор розвитку. Але оскільки нас із Вами цікавить саме наш час, а саме 21 століття, я просто зобов'язаний позначити головний тренд у розвитку людства на найближчій, як мінімум, 80 років.



Отже, сьогодні я, як неупереджений дослідник і спостерігач реальності, можу виділити 3 чітко сформовані напрямки у розвитку людства.

Перше – це продовження біологічного життя людини і пов'язана з цим ціла індустрія різних наукових послуг і нескінченної кількості найрізноманітніших БАДів та інших нескінченних фармакологічних продуктів, які нібито, як запевняють всі відомі інтернетні вчені, дають «омолодження клітин всього організму», «очищення від шлаків», а також підвищують «життєву ефективність».

Друге – це жорсткі і безпринципні експерименти з маніпуляції свідомістю, як еліт суспільства, так і простих смертних. Більше того, говорячи про маніпуляції свідомістю для еліт, я маю на увазі насамперед досліди щодо виділення, управління та можливості перенесення свідомості на біологічний носій. Для суспільних мас і простих смертних під маніпуляцією свідомості я розумію навмисне спотворення сприйняття інформації (або перевантаження інформацією) за попередньою змовою певної групи впливових та зацікавлених у цьому осіб, з метою розірвати цілісність мислення заради заперечення існування чи спотворення об'єктивної реальності.

Третє – це контроль народжуваності, що йде трьома лініями, а саме: руйнування традиційного інституту сім'ї, розробка особливої генно-модифікованої їжі та рослин, легалізація наркотиків. Легалізація наркотиків (маріхуана, ЛСД, кокаїн та інші), поза всяким сумнівом, є один із дієвих засобів не тільки контролю людської свідомості, але й засобом, що сповільнює роботу розуму, адже загальновідомо, що наркотики послаблюють скріпи, що стримують розум і якщо ці скріпи ослаблені, розум легко і спокійно може безповоротно піти назавжди. І людина, яка внаслідок систематичного вживання наркотиків втратила свій розум, називається божевільною.

Так що ж відрізняє сьогоднішнього зрілого Інгвара, від того Інгвара, що став широко відомим в езотеричних колах пост радянського простору завдяки офіційно виданим до 2015 року вже 80 книг і після цього, як різко кудись загубленого?

Якості, мої друзі, саме викристалізовані певні психічні якості, відрізняють сьогодишнього зрілого Інгвара від того Інгвара, якого Ви всі знали раніше. Наше ж з Вами завдання перерахувати і виділити ті особливі психічні якості та властивості, які дозволили Вашому сьогодишньому Інгвару, нарешті стати зрілим або народженим вдруге, тобто істинно двічі народженим, як сказали би браміні про цю глибоку трансформацію Свідомості, що сталася з Інгваром. Давайте методично та послідовно оголосимо ці відмінні для зрілого Інгвара якості.

1. Сьогодишній зрілий Інгвар своїми книгами, лекціями та публічними виступами в Ютубі прагне вивести свого читача, послідовника та учня на третій рівень мислення, який у науці називається смисловим чи мовно-логічним. Звісно, щоб глибоко і професійно міркувати про проблему мислення загалом, його потрібно, як мінімум, виділити із загального інформаційного потоку і якийсь певний час вивчати окремо, причому не можна вивчати мислення без його зв'язку з сприйняттям, адже саме сприйняття є в'язницею для мислення, а настрої – в'язницею для розуму, тобто мислення перебуває в полоні у сприйняття, а розум у полоні у настрою і поки ми не звільнимо наше мислення і розум з в'язниці сприйняття, ми не зможемо правильно, вільно, ясно і неупереджено мислити. Понад те, Інгвар всеголосно заявляє, що цей третій рівень мислення не кінцевий, як помилково вважає академічна медична наука (перший рівень мислення називається наочно-дієвий, другий – конкретно образний). Існує ще невідомий науці четвертий, або так званий, трансцендентний, рівень мислення, який безпосередньо пов'язаний, знов-таки, з невідомою науці, третьою сигнальною системою організму – надсвідомістю. Відомий корифей радянської фізіології І.П. Павлов досконало описав першу та другу сигнальні системи, але ніде і ніколи ні слова не сказав про третю. Отже, запам'ятайте – трансцендентне мислення та надсвідомість. Дивно, але цей невідомий науці четвертий тип мислення перетинається з науковою еволюційною теорією розвитку психіки Леонтьєва, який був послідовником Л.С. Виготського. Так ось, Леонтьєв виділяв саме 4 стадії розвитку психіки у філогенезі: сенсорну, перцептивну, інтелекту та свідомості.

2. Щоб сьогоднішній зрілий Інгвар зміг виявити, описати і проявити в собі яскраві епізоди трансцендентного мислення і роботу надсвідомості, цей наш з Вами Інгвар повинен був цілком спиратися на щось таке, що не викладають в системі вищої медичної освіти (де він офіційно провів 9 років свого життя), а саме авторитет Священних Писань, виявлених у кожній світовій релігії. Для чого Інгвару спочатку довелося довго і методично вивчати порівняльне релігієзнавство. Таким чином, Ваш покірний слуга, сьогоднішній зрілий Інгвар відрізняється від того всім добре відомого юного Інгвара тим, що відтепер і назавжди повністю спирається та визнає авторитет Писань різних світових релігій.

3. Змістове і трансцендентне мислення, епізодичне включення роботи надсвідомості і опора на авторитет Писань, дозволили зрілому Інгвару виробити у собі ідею цілісності чи свого роду певної повноти і завершеності. Цю ідею цілісності Інгвар викладає своїм послідовникам на прикладі вивчення найтоншого устрою людського тіла з його органами та системами органів. При цьому Інгвар особливо наголошує, що вивчати роботу якогось окремо взятого органу або системи органів категорично не можна без розуміння тісного взаємозв'язку між структурою та функцією цього органу, тобто Інгвар стверджує, що вивчення будь-якого органу має спиратися на вивчення його структури та функції. Ці дві різні сторони вивчення будь-якого органу, феномена, процесу, явища, предмета тощо відбивають існування у науці двох окремих підходів, саме структурного і функціонального, причому, у розумінні Інгвара, структурний підхід неспроможний існувати без функціонального, лише у тісному взаємозв'язку одного з другим. У зв'язку з цим Інгвар стверджує, що будь-який орган людського тіла ми можемо і повинні вивчати з мінімум шести різних сторін, або кутів зору (якщо ж ми говоримо про кристал, який вчимося шліфувати, то тоді це грані), а саме:

- з боку клітини та тканини (тоді це буде називатися цитологія та гістологія, яку неможливо освоїти через газети, інтернет, соціальні мережі та телевізор);

- з боку будови, локалізації та форми (тоді це буде називатися анатомія, вивчення якої вимагає, як мінімум, систематичного відвідування моргу та спостереження за процесом аутопсії),

- з боку функції органу, що вивчається (тоді це буде називатися фізіологією)
- з боку пристрою та форми хворого та ураженого органу (тоді це буде називатися патологічна анатомія, вивчення якої неможливе без знань про нормальну анатомію),
- з боку функції хворого та ураженого органу (тоді це називатиметься патологічна фізіологія, вивчення якої неможливе без знань про нормальну фізіологію)
- і, нарешті, що особливо надважливо з боку зв'язку органу, що вивчається, з іншими органами і системами організму, а також регуляції діяльності цього органу та інших систем людського організму (ця наука називається нейрофізіологія і нейроанатомія, вивчити які неможливо без вищеописаних попередніх знань).

Якщо сказати зовсім просто (а Інгвар завжди прагнув і прагне говорити просто про складні речі), то ідея цілісності, завершеності та повноти (мені не хочеться використати тут новомодне слово «гештальтність», оскільки Перлз та його послідовники, як мені здається, запозичили це слово з філософського вчення про холізм і Аристотеля, тому мої послідовники просто зобов'язані вивчати античну грецьку та індійську філософію, оскільки багато сучасних розумників просто змінюють під себе теорії древніх і видають цей новоділ як власне відкриття) – це і є вироблена особливим способом, специфічна навичка, вміння дивитися на будь-які явища, феномени, речі, органи людського тіла, людей і все, що завгодно в нашому світі, включаючи економіку та політику, під різним кутом зору або з різних сторін, а це вимагає виходу за межі самого себе та виділення того, хто дивиться і спостерігає, тобто Спостерігача (у літературі цього спостерігача називають ще «усвідомлюючою сутністю», «неконцептуальною усвідомленістю», «свідомістю, що свідчить», «безоцінним свідком», «внутрішньою людиною»).

Тільки філігранне виділення цього Спостерігача здатне дати чисте і повне розуміння і усвідомлення всього, що відбувається і вивчається в цілому. Про це ж, але тільки іншими словами говорив Гермес Трисмегіст: «те, що перебуває зверху, подібно до того, що перебуває внизу», або макрокосм відбивається в мікрокосмі, або, якщо

хочете вивчати Всесвіт, – вивчайте спочатку людину, оскільки людина є Всесвіт у мініатюрі. Цілком закономірно і зрозуміло, що мій улюблений Сократ знав про це, а тому завжди був затятим прихильником ідеї антропоцентризму. Природньо, що число шість у даному конкретному випадку не взято зі стелі і не притягнуто за вуха, оскільки існує лише «шість шляхів Наропи» і шість систем ортодоксальної індійської філософії. Основний закон вищезгаданої холистичної філософії говорить: пізнання цілого, завжди і в усьому має передувати пізнанню його частин.

4. Концепція цілісності, яка спирається на смислове та трансцендентне мислення, роботу надсвідомості та авторитет Писань, стала можливою виключно тому, що зрілому Інгвару вдалося поєднати ідеї холодного та розважливого Заходу з ідеями теплового та творчого Сходу. А це поєднання у свою чергу призвело зрілого Інгвара до творчого синтезу: науки і релігії, психології та філософії. Саме цей творчий синтез або квартет (квартирнер) і став науковою основою та фундаментом, що викладається Інгваром як Вища магія. Причому магія, як ремесло, магія, як наука і магія, як мистецтво. Маг, у розумінні Інгвара – це майстер активного гнозису. Вся магія, що викладається Інгваром, відображається в одній єдиній головній ієрархічній формулі, а саме: 4 форми, у двох площинах, на двох полюсах, по 9 градусів, в 13 класах.

5. Чотири вищеописані властивості зрілого Інгвара породили свого роду непробивний пустодзвінами, словоблудами, брехунами та іншими всілякими НЛП- ерівцями та софістами найпотужніший захист і броню, які завжди дають значну перевагу в чесній дискусії та суперечці і, звичайно, йдеться про «золоте правило трьох», а саме, що б ви не обговорювали, ви завжди повинні чітко розуміти і утримувати в пам'яті предмет розмови, це перше, а друге – ви повинні чітко розуміти і знати з якого боку йде обговорення цього предмета, і третє – у зв'язку з чим обговорюється даний предмет. Звичайно, важливо також наперед знати з ким саме ви збираєтеся вступати у суперечку.

Пам'ятайте про це і Вас ніхто і ніколи не зможе заплутати у суперечці та збити з пантелику.

6. Сукупність всього перерахованого вище дозволила зрілому Інгвару вийти на глибинне розуміння його життєвої місії. А в чому полягає місія Інгвара?

Місія, мета та сенс життя мага Інгвара полягає у фізичному та духовному оздоровленні Миру загалом та України зокрема. Виконання цього глобального, загальнолюдського завдання планетарного масштабу бачу у створенні внутрішнього Храму Нової Віри – Релігії Магів^(™).

7. Релігія Магів^(™) – це релігія пробудження, в основі якої лежить єдиний синтез світових духовних ідеалів, які по крихтах у вигляді болісних одкровень були отримані Інгваром, як у місцях Сили нашої планети, так і при відвідуванні багатьох релігійних храмів та святинь по всьому світу.

Глибинна сутність релігії магів полягає у тому, щоб дати можливість людині доторкнутися до того, що перевершує наш власний розум.

Релігія Магів^(™) здатна створювати у суспільстві нові цінності, в основі яких лежить справжня радість розуміння та усвідомлення, яка є єдиним надійним щитом від повсюдного обману та загальноприйнятої практики маніпуляції людською свідомістю. Нові цінності в основі яких лежить Розуміння та Усвідомлення, природньо та закономірно викристалізуюватимуть та формуватимуть новий тип духовності, який, враховуючи реалії сьогодення, буде пластичним та динамічним.

Ця релігія покликана вирощувати людей нової, шостої раси, формуючи людство нового типу, і, головне, бути основою морального життя всіх без винятку людей. Маги які сповідують Релігію Магів мають стати моральними авторитетами для своєї нації.

«Людина Свідома» має стати ядром і серцем цієї релігії.

Релігія Магів^(™) не вимагає від своїх послідовників зречення їхньої рідної віри. Навпаки, ви легко і спокійно можете бути магом-християнином, магом-індуїстом, магом-мусульманином, магом-зороастрійцем, магом-буддистом, це ваша особиста справа. Маг, може і повинен уміти молитися будь-якому Богові, незалежно від тієї релігії, через яку єдиний для всіх релігій Бог явив себе цьому світу.

Релігія Магів^(™), на відміну від звичайної секти, не має свого харизматичного і владного лідера, який прагне керувати своєю паствою, а лише пробуджених Посвячених вищого ступеня, що йдуть по життю виключно шляхом джнjanни.

РЕЛІГІЯ РОЗУМУ І СИСТЕМИ (Релігія Магів^(™)) змінює людину зсередини за рахунок підключення її до найтонших Божественних вібрацій Розуміння та Усвідомлення. В результаті, за рахунок формування в собі нових якостей, людина стає здатною бачити наслідки своїх вчинків у часі, що дає їй можливість стати свідомим і повноправним творцем свого власного життя.

Фундаментом і базисом цієї нової релігії є Стародавнє Езотеричне Вчення (ДЕУ) або знання людини про себе. ДЕУ – це найвища мудрість великих посвячених, єдина для всіх релігій і народів. Метою цієї нової синкретичної Релігії є підвищення густини людської свідомості та рівня (глибини) усвідомлення всього того, з чим стикалася, стикається і може зіткнутися в майбутньому сучасна людина.

Усвідомлення – це СІМ'Я ЖИТТЯ і єдиний дієвий інструмент, здатний підвищити духовність людства, але проблема в тому, що цим інструментом більшості людей дуже складно навчитися користуватися, а деяким взагалі не дано. УСВІДОМЛЕННЯ ЗАВЖДИ ОПЕРЕДЖУЄ РОЗУМІННЯ. У Релігії Магів (™), між поняттями Духовність і Свідомість, можна впевнено поставити знак рівності, тобто ці поняття тотожні і взаємообумовлені.

Релігія Магів поєднує в собі і примиряє дві одвічні і ворогуючі між собою протилежності: релігію та науку, віру та знання.

Релігія Магів^(™) – це внутрішній храм нової віри, і храм цей для себе будь-яка свідомо людина має звести сама, своїми власними силами.

Релігія Магів^(™) – не лише показує, а й переконливо доводить те, що кожна окремо взята людина є Храм Бога живого.

Релігія Магів^(™) – це надрелігійна (світська) релігія, яка повинна виробляти (викристалізовувати) в людині Єдину Планетарну Ідею, Єдину Планетарну Самосвідомість...

Релігія Магів^(™) дає людству нове розуміння Бога і Творіння, роз-

криваючи при цьому справжній зміст і призначення людського життя на землі.

Релігія Magiv^(TM) наочно показує і вчить, як саме, через свідому працю, будь-яка людина може підняти свою обмежену людську природу і стати богом Землі.

Релігія Magiv^(TM) націлена на ущільнення загального когнітивно-креативного потенціалу планети Земля та виявлення першооснов людського життя.

Релігія Magiv^(TM) закладає міцну основу моральності та вводить найважливіше поняття про «почуття власного обов'язку», сприяючи при цьому формуванню у світі особливих інтелектуальних еліт, які спроможні нести світовій спільноті нові цінності та смисли.

Глибинний сенс Релігії Магів^(TM) може бути остаточно зрозумілий лише за допомогою відкриття основної та головної ієрархічної структурної формули: – 4 форми у 2 площинах на 2 полюсах по 9 градусів у 13 класах.

Одним із центральних понять Релігії Розуму та Системи є специфічне та науково-обґрунтоване визначення слова «МАГІЯ».

Магія – це найвищий ступінь уміння свідомо та самостійно керувати подіями свого власного життя, маг – це майстер активного гнозису.

Девізом сучасного мага є розпорядження про необхідність приходу до свого внутрішнього Бога, виходячи з обліку жорстких реалій сучасного життя.

Магія в розумінні Інгвара – це ВІЧНЕ і НЕТВАРНЕ Світло Божественних Знань, яке відкривається всім тим, хто хоче і готовий йти до свого Пробудження, Самовдосконалення.

Пробудження у послідовнику релігії магів нетварного божественного світла проявляється входженням у особливий містичний простір, так званий «простір переходу», у вузьких межах якого відбувається велике таїнство – зустріч розуму смертної особистості з розумом безсмертної сутності.

Саме ця зустріч, більш відома як таємна вечеря, священний шлюб, або божественний союз і є найголовнішим складним завданням, до вирішення якого послідовник релігії магів повинен намагатися неминуче прийти в результаті всього свого життя.



**На фото маг Інгвар з дружиною Евеліною
та вельмиповажним Г.В. Рожковським**



**На фото маг Інгвар з дружиною Евеліною
та вельмиповажним А. М. Кашпировським**

ГЛАВА 7

ОПИС АВТОРСЬКОГО МЕТОДУ ПСИХОТЕРАПІЇ МАГА ІНГВАРА

Вся глибинна внутрішня робота з людиною, яка звертається за допомогою до мага Інгвара, складається з трьох взаємопов'язаних пунктів:

1. Продовження біологічного життя.
2. Трансформація свідомості, що проходить у чотири послідовні етапи: ущільнення свідомості, розширення свідомості, виділення свідомості та перенесення свідомості.
3. Авторський метод психотерапії в основі якого лежить екологічне психопрограмування мозку зі створенням специфічних штучних програмуючих ситуацій, покликаних порушити в людині його внутрішню аптеку та активувати матрицю пам'яті норми, яку вперше відкрив світові А.М. Кашпіровський.

Розроблений Інгваром авторський метод психотерапії впливає із твердження, що кожна історична епоха потребує свого методу психотерапії. Це саме твердження можна вимовити іншими словами – кожній національній ментальності, чи кожній національній ідентичності, потрібна своя власна психотерапія.

У чому ж власне полягає характерна риса психотерапії мага Інгвара? Таких особливостей лише три:

1. Метод психотерапії мага Інгвара впливає з стародавнього езотеричного вчення (крупичі якого легко можна знайти в священних писаннях всіх відомих світових і національних релігій) і передбачає звернення до свого власного сплячого вищого розуму, як носія постійних смислів, а не до свого пильнуючого

нижчого розуму, що є джерелом нескінченних вражень і постійно мінливих бажань.

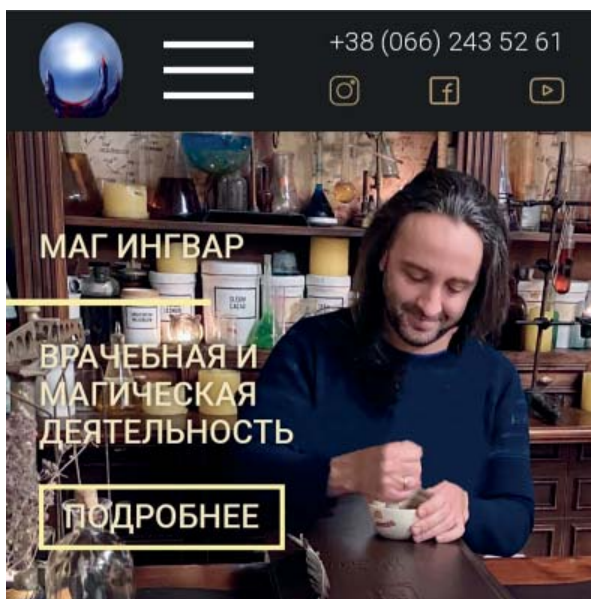
2. Метод психотерапії мага Інгвара природно і закономірно веде до самопізнання самого себе, закономірним наслідком якого є відкриття себе, сенсу свого життя та свого призначення.

3. Метод психотерапії мага Інгвара передбачає адекватну запитам сьогодення можливість саморозвитку та самокорекції, що абсолютно виключає можливість маніпуляції клієнтом та будь-яку залежність від психотерапевта.

ГЛАВА 8

ВІЗИТНА КАРТКА МАГА ІНГВАРА

Ім'я мага Інгвара, відомого у світі як Ігор Бомбушкар, стало загальновідомим серед лікарів, цілителів, езотериків і магів, як в Україні, так і в країнах Європи та США. Ігор Бомбушкар – насамперед це лікар і вчений, дослідник і мандрівник, маг і письменник, який щиро та активно ділиться вистражданими та здобутими найважчою працею Знаннями на своєму особистому YouTube каналі та сайті, його номер телефону та адреса офісу не змінюється з 2005 року.



Сайт та номер телефону

www.mag-ingwar.com тел. +38 (066) 243 52 61
(Telegram, Viber, WhatsApp)



Игорь Бомбушкар

@Mag-Ingvar · 12,3 тыс. подписчиков · 369 видео

Перед Вами портал Игоря Бомбушкара (Ингвара) - первого эзотерика, который откр...

mag-ingvar.com и ещё 3 ссылки

Настроить вид канала

Управление видео

YouTube канал www.youtube.com/@Mag-Ingvar



Igor Bombushkar (Ingvar)

Особиста сторінка у Facebook

<https://www.facebook.com/igor.bombushkar>

Про мага Ингвара у грудні 2014 року вийшов документальний фільм «Життя Мага», офіційна прем'єра якого відбулася на широкоформатному екрані у кінотеатрі «УКРАЇНА» міста Києва, 7 грудня 2014 року.

P.S. Фільм є англійською.



Документальний фільм
"Життя мага"

Документальний фільм "Робота з енергією"

Даний фільм є однією із складових частин триєдиного комплексу заходів, спрямованих на допомогу ВІЛ-інфікованим людям у їх щоденній боротьбі за життя, бо оволодіння навичками роботи зі своєю внутрішньою енергією – це шлях до довголіття, незважаючи на ВІЛ-інфекцію.

P.S. Фільм є англійською.



ПОГРАНИЧНІ РОЗЛАДИ ОСОБИСТОСТІ

Лекція для студентів медичних ВНЗ



(Опис до лекції ПОГРАНИЧНІ РОЗЛАДИ ОСОБИСТОСТІ)

Ця лекція з психіатрії призначена студентам медичних ВНЗ, лікарям інтернам та юним психіатрам, які роблять свої перші практичні кроки у професії. Унікальність лекції полягає в тому, що це перша лекція, прочитана магом Інгваром, який порівняно недавно, ЗНОВУ, вступив на посаду асистента кафедри психіатрії, психотерапії, наркології та медичної психології Донецького національного медичного університету. Необхідно підкреслити, що у 2003-2004 роках маг Інгвар офіційно викладав оперативну хірургію з топанатомією студентам Донецького державного медичного університету ім. М.Горького, а зараз (у 2023) – через 19 років, він повернувся в систему вищої медичної освіти, але вже не як викладач хірургії, а як психіатр-нарколог, оскільки, в 2002-2004, тобто протягом 2 років, Магу Інгвару дуже успішно вдавалося поєднувати несумісне, а саме – роботу психіатра в лікарні, з викладанням хірургії в Донецькому медичному університеті. Показником такої грандіозної та приголомшливої популярності

та успішності стало перше місце з науки, яке посів юний і нікому тоді невідомий маг Інгвар, серед усього професорсько-викладацького складу ДонДМУ ім. М. Горького 2003 року. Але вже в травні 2004 викладання хірургії було залишено і Інгвар з рідного Донецька переїжджає до незнайомого та чужого Києва, де починає, крім психіатрії, не тільки відкрито практикувати у створеній ним АУМЦИК (Академія Універсальної Магії, Цілительства та Чаклунства) реальну магію, метою якої є ускладнення та розвиток Свідомості практика, але й навчати цієї реальної магії всіх бажаючих. Вже зараз ознайомитись із прикладами 3 повних, індивідуальних курсів з магії та гіпнозу можна на особистому Ютуб каналі мага Інгвара www.youtube.com/@MagIngwar або на сайті www.mag-ingwar.com:

- Введення у реальну магію. Повний курс
- Повний курс навчання реального гіпнозу.
- «Повний вступний курс. Введення в парапсихологію («Брами Тонкого світу»).

Дізнатися більше про Свідомість, методи її ускладнення та розвитку можна на сайті www.nektar-mudrosti.com.ua

Основні ідеї цілісного вчення мага Інгвара представлені в:

1. Документальний фільм «Життя Мага» (російською та англійською мовою)

<https://www.youtube.com/watch?v=RqxyZXZfL0c&t=3101s>

<https://www.youtube.com/watch?v=siMCjs0l0Jk>

2. Документальний фільм «Робота з енергією» (російською та англійською мовою)

<https://www.youtube.com/watch?v=73vbK8oGF6c&t=5s>

<https://www.youtube.com/watch?v=pMX2uoeVcik&t=427s>

3. «Формула щастя чи як стати щасливим». Семінар Ігоря Бомбушкара, проведений у лютому 2016 року у Нью-Йорку (США)

<https://www.youtube.com/watch?v=OIViarvX8J0&t=8235s>

4. «Філософія мага Інгвара»

<https://www.youtube.com/watch?v=sIX5OHu75FQ&t=173s>

5. «Магія Гіпнозу. Частина 1, 2».

Семинар проведений влітку 2016 року в Одесі

https://www.youtube.com/watch?v=3hqIrkyAQ_M&t=787s

<https://www.youtube.com/watch?v=23WknH5KWDA&t=7837s>

6. «Звернення до К. І. Платонова»

(цю статтю можна прочитати на сайті www.mag-ingwar.com)

7. «Теорія впливу»

(цю статтю можна прочитати на сайті www.mag-ingwar.com)

8. «Вчення мага Інгвара».

Вчення мага Інгвара, а також 2 аудіокниги можна подивитися на особистому Ютуб каналі мага Інгвара

<https://www.youtube.com/watch?v=v-aca52A86I&t=356s>

9. «Ти можеш все!» (Аудіокнига)

<https://www.youtube.com/watch?v=KQk0bxbnJTB0>



10. «Я хочу, щоб Ти жив» (Аудіокнига)

<https://www.youtube.com/watch?v=GeLnYTUief8> (Частина 1)

<https://www.youtube.com/watch?v=NvRRJDVh73o> (Частина 2)



З питань співробітництва, купівлі книг, організації семінарів, вебінарів та консультацій мага Інгвара, звертайтеся на його особистий сайт www.mag-ingwar.com або дзвоніть (або пишіть)

*за міжнародним телефоном: **+38 (066) 243 52 61***

(Телеграм, Вайбер, Вотсап).

*Придбати будь-яку з 104 офіційно виданих магом Інговаром книг можна в його Київському офісі, зателефонувавши або написавши за телефоном **+380662435261** (Вайбер, Телеграм, Вотсап)*

або в магазині на сайті www.mag-ingwar.com

ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бомбушкар И.С. Гонсалес С. Основы парапсихологии: учебный посібник. Киев: Видавник Бомбушкар І.С. 2015 год, 518 стр.
2. Бомбушкар И.С. Тайна Гипноза раскрыта. Практикум для спецслужб. Харьков: Издательство «Глобус». 2020 год, 1400 стр.
3. Бомбушкар И.С. Глубины непознанного суфизма. Харьков: Издательство «Глобус». 2019 год, 748 стр.
4. Бомбушкар И.С. В поисках утраченных знаний. Харьков: Издательство «Глобус». 2019 год, 792 стр.
5. Бомбушкар И.С. Основы основ черной магии том 1. Книга Закона. Книга Успеха. Второе издание. Киев: Издатель Бомбушкар И.С. 2023 год, 619 стр.
6. Бомбушкар И.С. Основы основ черной магии том 1. Книга закона. Донецк: Издательство «Каштан» 2006 год, 256 стр.
7. Бомбушкар И.С. Основы основ черной магии том 2. Руководство по демонологии. Донецк: Издательство «Каштан» 2007 год, 320 стр.
8. Бомбушкар И.С. Основы основ черной магии том 3. Руководство по вампиризму. Донецк: Издательство «Каштан» 2007 год, 460 стр.
9. Бомбушкар И.С. Основы основ черной магии том 4. Энциклопедия гримуаров. Путь левой руки. Донецк: Издательство «Каштан» 2007 год, 368 стр.
10. Бомбушкар И.С. Основы основ черной магии том 5. Уроки практической вики. Донецк: Издательство «Каштан» 2007 год, 404 стр.
11. Бомбушкар И.С. Основы основ черной магии том 6. Практическое колдовство. Донецк: Издательство «Каштан» 2010 год, 412 стр.
12. Бомбушкар И.С. Каббала. Донецк: Издательство «Каштан» 2006 год, 288 стр.
13. Люциус. Магия книги духов, Киев: Издатель Бомбушкар И.С. 2008 год, 204 стр.
14. Раокриом. Трансильванская магия 1, Киев: Издатель Бомбушкар И.С. 2007 год, 268 стр.
15. Раокриом. Трансильванская магия 2, Киев: Издатель Бомбушкар И.С. 2007 год, 236 стр.
16. Раокриом. Трансильванская магия: Колдовские таинства, Киев: Издатель Бомбушкар И.С. 2007 год, 236 стр.
17. Раокриом. Громы темного берега, Киев: Издатель Бомбушкар И.С. 2008 год, 608 стр.
18. Раокриом. 13 магических гримуаров, Киев: Издатель Бомбушкар И.С. 2008 год, 480 стр.
19. Велимир. Путь Волхва, Киев: Издатель Бомбушкар И.С. 2008 год, 1228 стр.
20. Гросс. П.А. Магия Вуду. Практикум. Киев: Издатель Бомбушкар И.С. 2011 год, 808 стр.
21. Миос. Высшая магия талисманов, Киев: Издатель Бомбушкар И.С. 2009 год, 684 стр.
22. Бомбушкар И.С. Черная магия в теории и на практике, Донецк: Издательство «Каштан» 2008 год, 436 стр.

23. Вит Ценев. Библия черного колдовства. Протоколы колдуна Стоменова, Киев: Издатель Бомбушкар И.С. 2008 год, 200 стр.
24. Лаверна. Заклинания рогатого бога, Киев: Издатель Бомбушкар И.С. 2009 год, 548 стр.
25. Бомбушкар И.С. Руководство по некромантии. Учебное пособие, 2008 год, Луганск: Издательство «Шико» 550 стр.
26. Бомбушкар И.С. Таро Люцифера (книга+ колода карт), 2009 год, Донецк: Издательство «Каштан» 150 стр.
27. Кысь А.Н. Руническая магия (полный курс практических лекций), Киев: Издатель Бомбушкар И.С. 2011 год, 208 стр.
28. Хенаро. Тропа вампира. Первые шаги, Киев: Издатель Бомбушкар И.С. 2009 год, 284 стр.
29. Лурис. Магия гипноза, Киев: Издатель Бомбушкар И.С. 2009 г., 376 стр.
30. Лаверна. Тайны любовной магии, Киев: Издатель Бомбушкар И.С. 2008 г., 408 стр.
31. Бакаева. Магическая сила карт, Киев: Издатель Бомбушкар И.С. 2008 год, 296 стр.
32. Фрэзер Д.Д. Малиновский Б. Магия древних, Киев: Издатель Бомбушкар И.С. 2009 год, 724 стр.
33. Бомбушкар И.С. Книга Черта, Луганск: Издательство «Шико» 2009 год, 398 стр.
34. Эстрин. Путь в Нибиру. 1000 имен. Практики Визардики, Киев: Издатель Бомбушкар И.С. 2009 год, 408 стр.
35. Нинель Масяк. Храм Антихриста, Киев: Издатель Бомбушкар И.С. 2009 год, 500 стр.
36. Шри Гуру Шиваисса. Тантра. Сокровенная магия Индии и Тибета, Киев: Издатель Бомбушкар И.С. 2010 год, Том 1-1468 стр, Том 2-1556 стр.
37. Бомбушкар И.С. Секреты целительства и магия трав. Киев: Издатель «Частный предприниматель Мехеда И. В.» 2010 год, 480 стр.
38. Сильвер. Тайны земной магии. Колесо года. Киев: Издатель Бомбушкар И.С. 2008 год, 440 стр.
39. Бомбушкар И.С. Гонсалес С. Основы парапсихологии: учебное пособие. Киев: Издатель Бомбушкар И.С. 2014 год, 458 стр.
40. Бомбушкар И.С. Колдовской практикум по работе с бесами. Киев: Издатель Бомбушкар И.С. 2014 год, 336 стр.
41. Бомбушкар И.С. Откровения черного колдуна. Киев: Издатель Бомбушкар И.С. 2012 год, 304 стр.
42. Асура Гитава. Таро Иисуса Христа. Киев: Издатель Бомбушкар И.С. 2014 год, 328 стр.
43. Бомбушкар И.С. В помощь ВИЧ-инфицированным- я хочу, чтобы Ты жил. Киев: Издатель Бомбушкар И.С. 2014 год, 687 стр.
44. Бомбушкар И.С. Магия Таро Люцифера, Киев: Издатель Бомбушкар И.С. 2014 год, 320 стр.

45. Бомбушкар И.С. Диалог с магом, Киев: Издатель Бомбушкар И.С. 2014 год, 1520 стр.
46. Быковский Станислав. Библия колдуна. Киев: Издатель Бомбушкар И.С. 2011 год, 144 стр.
47. Авакума. Золотой самоучитель по Таро. Киев: Издатель Бомбушкар И.С. 2012 год, 215 стр.
48. Раокриом. Каларатри. Некромантика и некромагия. Киев: Издатель Бомбушкар И.С. 2011 год, 296 стр.
49. Айлон. Магия Хаоса. (карты+книга). Киев: Издатель Бомбушкар И.С. 2012 год, 128 стр.
50. Бомбушкар И.С. 66 ступеней к вашему успеху и процветанию. Ты можешь все. Киев: Издатель Бомбушкар И.С. 2012 год, 232 стр.
51. Быков Е. Время правды. Киев: Издатель Бомбушкар И.С. 2012 год, 380 стр.
52. Арайа. Реальная магия. Личность, Сознание и Устройство Души. Киев: Издатель Бомбушкар И.С. 2022 год, 519 стр.
53. Раокриом. Магия янтр, Киев: Издатель Бомбушкар И.С. 2007 год, 280 стр.
54. Друцкая Н.В. Исповедь экстрасенса. Киев: Издатель Бомбушкар И.С. 2012 год, 202 стр.
55. Моносов Б.М. Мастер магии, Киев: Издатель Бомбушкар И.С. 2012 г., 380 стр.
56. Чернявский А. Г. Система естественного исцеления. Рейки. Киев: Издатель Бомбушкар И.С. 2012 год, 128 стр.
57. Каларатри. Законы и ритуалы некромагии, Киев: Издатель Бомбушкар И.С. 2011 год, 278 стр.
58. Лаверна. Магия времен года. Киев: Издатель Бомбушкар И.С. 2011 г., 386 стр.
59. Платонов. Слово как лечебный и физиологический фактор. Киев: Издатель Бомбушкар И.С. 2015 год, 602 стр.
60. Бомбушкар И.С. Древнее Знание или Книга Начал. Киев: Издатель Бомбушкар И.С. 2017 год, 280 стр.
61. Вестник магии и колдовства. Выпуск №1 (январь 2009) – Знакомство с магами. Киев: Издатель Бомбушкар И.С.
62. Вестник магии и колдовства. Выпуск 2 (февраль 2009) – Магия смерти. Некромантия. Киев: Издатель Бомбушкар И.С.
63. Вестник магии и колдовства. Выпуск №3 (апрель 2009) – Любовная магия. Киев: Издатель Бомбушкар И.С.
64. Вестник магии и колдовства. Специальный выпуск №4-5. (май 2009) – Лурис. Магия гипноза. Киев: Издатель Бомбушкар И.С.
65. Вестник магии и колдовства. Выпуск № 6-7 (июль 2009) – Магия Вуду. Киев: Издатель Бомбушкар И.С.
66. Вестник магии и колдовства. Выпуск № 8-9 (сентябрь 2009) – Славянское чернокнижие. Часть 1. Киев: Издатель Бомбушкар И.С.
67. Вестник магии и колдовства. Выпуск №10-11 (ноябрь 2009) – Славянское чернокнижие. Часть 2. Киев: Издатель Бомбушкар И.С.

68. Вестник магии и колдовства. Выпуск №12-13 (декабрь 2009 – январь 2010) – Белое колдовство. Киев: Издатель Бомбушкар И.С.
69. Вестник магии и колдовства. Выпуск №14-15 (февраль – март 2010) – Ведическая магия. Киев: Издатель Бомбушкар И.С.
70. Вестник магии и колдовства. Выпуск №16-17 (апрель – май 2010) – Секс и Мистика. Киев: Издатель Бомбушкар И.С.
71. Вестник магии и колдовства. Выпуск №18-19 (июнь – июль 2010) – Магия Талисманов. Киев: Издатель Бомбушкар И.С.
72. Вестник магии и колдовства. Выпуск №20-21(август – сентябрь 2010) – Изгнание нечистой силы. Киев: Издатель Бомбушкар И.С.
73. Вестник магии и колдовства. Выпуск №22-23 (октябрь – ноябрь 2010) – Руническая Магия. Киев: Издатель Бомбушкар И.С.
74. Вестник магии и колдовства. Выпуск №24-25 (декабрь 2010 – январь 2011) – Магия гаданий. Киев: Издатель Бомбушкар И.С.
75. Вестник магии и колдовства. Выпуск №26-27 (февраль- март 2011) – Магия защиты. Киев: Издатель Бомбушкар И.С.
76. Вестник магии и колдовства. Выпуск №28-29 (апрель – май 2011) – Магия Таро Люцифера. Киев: Издатель Бомбушкар И.С.
77. Вестник магии и колдовства. Выпуск №30-31 (июнь – июль 2011) – Магия денег.
78. Вестник магии и колдовства. Выпуск № 32-33 (август – сентябрь 2011) – Магия мест Силы. Киев: Издатель Бомбушкар И.С.
79. Вестник магии и колдовства. Выпуск №34-35 (октябрь – ноябрь 2011) – Магия и религия. Киев: Издатель Бомбушкар И.С.
80. Вестник магии и колдовства. Выпуск № 36-37 (декабрь 2011 январь 2012) – Сила и способы ее получения. Киев: Издатель Бомбушкар И.С.
81. Вестник магии и колдовства. Выпуск № 38-39 (февраль – март 2012) – Биоэнергетика. Магия ауры. Киев: Издатель Бомбушкар И.С.
82. Вестник магии и колдовства. Выпуск №40-41 (июль 2012) – Магия сновидений. Киев: Издатель Бомбушкар И.С.
83. Вестник магии и колдовства. Выпуск №42-43 (сентябрь 2012) – Боевая магия. Путь воина. Киев: Издатель Бомбушкар И.С.
84. Вестник магии и колдовства. Выпуск №44-45 (декабрь 2012) – Магия здоровья и долголетия. Киев: Издатель Бомбушкар И.С.
85. Вестник магии и колдовства. Выпуск №46-48 (декабрь 2012) – Академия Универсальной Магии. «АУМЦИК». Киев: Издатель Бомбушкар И.С.
86. Кондратенко П. Г., Бомбушкар И.С. с соавторами.// Невідкладні стани. Донецьк, 2003 год, 470 стр.
87. Кондратенко П. Г. Бомбушкар И.С. с соавторами.//Лікарські маніпуляції. Донецьк, 2003 год, 221 стр.
88. И. Е. Верхулецкий, Т. В. Семенова, Бомбушкар И.С. с соавторами.// Хірургія підшлункової залози. Изд. «Донеччина» , Донецьк, 2002 год, 80 стр.

89. Верхулецький І.Е., Гринцов О.Г. Бомбушкар І.С. с соавторами. //Защемлені грижі. Донець, 2003 год, 160 стр.
90. Семенова Т. В. Гринцов Бомбушкар І.С. с соавторами //Диагностика и хирургическая тактика при остром аппендиците и его осложнениях.- Донець, 2000 год, 73 стр.
91. А.І. Гоженко, І.С. Бомбушкар, І.Л. Попович и соавторы //Сечова кислота, метаболізм, нейро-ендокринно-імунний комплекс: монографія / - Одеса. Фенікс; 2023: 266 с.
92. Т.В. Семенова, І.С. Бомбушкар и соавт.//Хирургическая тактика и особенности оперативных вмешательств при язвенной болезни. – Донець 2000с.- 79.
93. Миминошвили О.И., Михайличенко В.Ю., Бомбушкар І.С. и соавт. // Хирургические методы лечения сахарного диабета в эксперименте. ООО Лебедь. Донець 2003. с – 148
94. Л. И. Василенко, И. Е. Верхулецкий, Бомбушкар І.С. Трубчатые резекции желудка в лечении гастродуоденальных язв. Изд. «Донецчина» Донець, 2003 год, 336 стр.
95. А.Г. Гринцов, Семенова. Т.В., Бомбушкар І.С. и соавт. Хирургический шовный материал. – Киев, 2002.-45с.
96. Семенова Т.В., Жук І.В., Бомбушкар І.С. и соавт. Хирургические операции и манипуляции.- Донець 2002.- с.57
97. Семенова Т.В., Бомбушкар І.С. и соавт. //Хирургия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.-Донець. 1999 с.- 79.
98. Аль-буни. Шамс аль Маариф, 1347 год. Перевод с арабского. 2021 год, 324 стр. Киев: Издатель Бомбушкар І.С.
99. Аудиокнига: Бомбушкар І.С. «66 ступеней к вашему успеху и процветанию. Ты можешь все!». Киев: Студия звукозаписи «Наш Формат» 2014 г.
100. Аудиокнига: Бомбушкар І.С. «В помощь ВИЧ-инфицированному,- я хочу, что бы Ты жил». Киев: Студия звукозаписи «Наш Формат» 2014 г.
101. Igor Bombushkar «In Help to HIV-positive-I want YOU to live!» Kiev «Bombushkar Publisher» 2014. 687 p.
102. Igor Bombushkar «You can do everything! 66 steps to your success and prosperity» Donetsk, «Bombushkar's publishing house» 2012- 200 p.
103. Igor Bombushkar «Revelation of black sorcerer» Donetsk, «Bombushkar's publishing house» 2012- 304 p.
104. Igor Bombushkar «The keystones of the black art. Volume 1. The book of the Law» Donetsk, «Bombushkar's publishing house» 2006- 256 p.

Наукове видання

Ігор Бомбушкар

**ДИСЕРТАЦІЯ МАГА ІНГВАРА
НА ЗДОБУТТЯ ВЧЕНОГО СТУПЕНЯ
КАНДИДАТА МЕДИЧНИХ НАУК
«РОЛЬ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ У РЕГУЛЯЦІЇ
НЕЙРО-ЕНДОКРИННО-ІМУННОГО КОМПЛЕКСУ**

Підписано до друку 03.04.2024 р.
Формат 60х84/16. Гарнітура «Times New Roman».
Друк офсет. Папір офсет.
Ум.-друк. арк. 24,41. Обл.-вид. арк. 44,1.
Тираж 50 прим.

ФОП Зеленський В.А.
08131, Київська обл., Бучанський р-н,
с. Софіївська Боршачівка, вул. Лугова, 19.
Тел.: (050) 352-71-85
Свідectво про внесення до Державного реєстру
Серія ДК № 4878 від 06.04.2015 р.



Бомбушкар Ігор Стефанович, більш відомий у світі як маг Інгвар, народився 25 грудня 1976 року.

У 1995 році вступив, а в 2001 році закінчив Донецький медичний університет за спеціальністю «Лікувальна справа», в тому ж 2001 році за значні успіхи в науковій діяльності отримав лауреата премії АМН України.

У 2001-2002 пройшов інтернатуру з Психіатрії.

У 2002-2004 працював асистентом на кафедрі «Оперативної хірургії». У травні 2004 року переїжджає до Києва, де у грудні 2005 року створює Академію Універсальної Магії, Цілительства та Чаклунства, а у 2007 році отримує від держави ліцензію на офіційну приватну медичну практику.

У 2011 році створив та очолив міжнародну громадську організацію «Центр психологічної допомоги «Сонце що сходить». У 2015 році запланував, а в 2023 році остаточно завершив роботу над кандидатською дисертацією.

У 2021 навчався в Академії післядипломної освіти ім. Шупика, де отримав додатково до Психіатрії ще й спеціалізацію з Наркології. У 2022-2023 працював асистентом на кафедрі «Психіатрії, психотерапії, наркології та медпсихології» у переселеному Донецькому медичному університеті. За період 1996-2024р. видав 88 книг та написав близько 1000 статей, присвячених медицині та магії.

З 2011 року по теперішній час намагається на рівні держави ввести в систему вищої освіти окрему дисципліну «Академічна Парапсихологія».

Важливою рисою життя цієї людини є те, що йому вдалося гармонійно поєднати в собі хірургію з психіатрією, та офіційну медичну науку зі справжньою практичною магією. Що саме показово відрізняє цю людину? Його чітка наукова спрямованість, бо він завжди у своєму житті керується загальновідомими критеріями науковості.

На превеликий жаль, у наш надважкий час, як сама офіційна наука, так і її наукові критерії, швидко знецінюються та втоплюються у бруд, і на перший план життя людини виходять тільки гроші, навіть якщо вони брудні. Але тільки освіта і наука завжди були і будуть головним рушієм прогресу людства і, якби не було складно теперішнім науковцям, — все одно треба дбати про науку та долучати освічену молодь до неї.

Метою цієї книги є показати людям, що це таке — справжня медична наука, та вклонитися героїчному прикладу всіх тих вчених, завдяки кому справжня наука ще остаточно не знищена незацікавленою у розвитку науки державою.

Дізнатися більше про автора можна тут:

www.mag-ingvar.com,
www.nektar-mudrosti.com.ua,
www.taro-lucifera.com,
www.dar-sily.com