

УкрНДІ МЕДИЦИНИ ТРАНСПОРТУ МОЗ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

А. І. ГОЖЕНКО
М. М. КОРДА
О. О. ПОПАДИНЕЦЬ
І. Л. ПОПОВИЧ

**ЕНТРОПІЯ, ГАРМОНІЯ, СИНХРОНІЗАЦІЯ
ТА ЇХ НЕЙРО-ЕНДОКРИННО-ІМУННІ КОРЕЛЯТИ**

Монографія

Одеса
Фенікс
2021

УДК 616-003.96: 616-084: 536(075.8)

Г 57

*Рекомендовано до друку Вченою радою
ДП Український НДІ медицини транспорту МОЗ України
(протокол № 5 від 30.06.2021 р.)*

Рецензенти:

Савицький Іван Володимирович, доктор медичних наук, професор, проректор з науково-педагогічної роботи, завідувач кафедри медико-біологічних дисциплін Одеського міжнародного медичного університету

Вастьянов Руслан Сергійович, доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології ім. В. В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету

Г 57 **Гоженко А.І.** [та ін.]. Ентропія, гармонія, синхронізація та їх нейро-ендокринно-імунні кореляти : монографія / А.І. Гоженко, М. М. Корда, О. О. Попадинець, І. Л. Попович. – Одеса : Фенікс, 2021. – 232 с.

ISBN 978-966-928-715-1

У монографії узагальнено дані літератури і результати власних досліджень зв'язків інформаційних параметрів – ентропії, гармонії і синхронізації – з параметрами нейро-ендокринно-імунного комплексу експериментальних тварин і пацієнтів курорту Трускавець. Продемонстровано, що інформаційні параметри, передовсім ентропія, є маркерами інтегрального стану нейро-ендокринно-імунного комплексу, відповідального за адаптацію організму до несприятливих факторів фізичної, хімічної і біологічної природи.

Для спеціалістів медичної реабілітації, імунологів, ендокринологів, патофізіологів.

УДК 616-003.96: 616-084: 536(075.8)

© А.І. Гоженко, М. М. Корда,
О. О. Попадинець, І. Л. Попович, 2021
© УкрНДІ медицини транспорту, 2021
© Тернопільський ДМУ
ім. І. Я. Горбачевського, 2021

ISBN 978-966-928-715-1

Зміст

Відомості про авторів	4
Передмова	5
ВСТУП	7
РОЗДІЛ 1. ЗАСТОСУВАННЯ ВИЗНАЧЕННЯ ЕНТРОПІЇ В МЕДИЧНИХ ДОСЛІДЖЕННЯХ	12
РОЗДІЛ 2. ІНФОРМАЦІЙНІ ЕФЕКТИ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ	45
РОЗДІЛ 3. ЗВ'ЯЗКИ МІЖ ЕНТРОПІЯМИ МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ІМУННИХ ПІДСИСТЕМ (ТИМУС, СЕЛЕЗІНКА, ПЕРИФЕРІЙНА КРОВ) ТА ПАРАМЕТРАМИ НЕЙРО-ЕНДОКРИННО-ІМУННОГО КОМПЛЕКСУ У ЩУРІВ ОБОХ СТАТЕЙ	72
РОЗДІЛ 4. ФАКТОРНИЙ АНАЛІЗ ІНФОРМАЦІЙНОГО ПОЛЯ ПАРАМЕТРІВ НЕРВОВИХ РЕГУЛЯТОРНИХ СТРУКТУР (ЕЕГ/ВРС) І ІМУНІТЕТУ	107
РОЗДІЛ 5. КОРЕЛЯЦІЙНІ ЗВ'ЯЗКИ МІЖ ЕНТРОПІЄЮ НЕРВОВИХ РЕГУЛЯТОРНИХ СТРУКТУР (ЕЕГ/ВРС) І ПАРАМЕТРАМИ ІМУНІТЕТУ ..	122
РОЗДІЛ 6. ІНДИВІДУАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕНТРОПІЇ ПАРАМЕТРІВ НЕРВОВИХ РЕГУЛЯТОРНИХ СТРУКТУР (ЕЕГ/ВРС)	132
РОЗДІЛ 7. ОСОБЛИВОСТІ АМПЛІТУДНО-ЧАСТОТНИХ І СПЕКТРАЛЬНИХ ПАРАМЕТРІВ ЕЕГ/ВРС У ОСІБ З РІЗНИМ СТАНОМ ЕНТРОПІЇ	143
РОЗДІЛ 8. ОСОБЛИВОСТІ НЕЙРО-ІМУННОГО КОМПЛЕКСУ У ОСІБ З РІЗНИМ СТАНОМ ЕНТРОПІЇ НЕРВОВИХ РЕГУЛЯТОРНИХ СТРУКТУР ..	157
РОЗДІЛ 9. ВАРІАНТИ ЗМІН ЕНТРОПІЇ ЕЕГ, ВРС, ЛЦГ І ЦГГ ПІД ВПЛИВОМ АДАПТОГЕННОЇ БАЛЬНЕОТЕРАПІЇ ТА ЇХ ПРОГНОЗУВАННЯ	169
РОЗДІЛ 10. ІМУННИЙ СУПРОВІД ПОЛІВАРІАНТНИХ РЕАКЦІЙ ЕНТРОПІЇ НА АДАПТОГЕННУ БАЛЬНЕОТЕРАПІЮ	188
РОЗДІЛ 11. ЗВ'ЯЗКИ МІЖ ЕНТРОПІЄЮ ПАРАМЕТРІВ НЕЙРО-ІМУННОГО КОМПЛЕКСУ І ГАЗОРОЗРЯДНОЇ ВІЗУАЛІЗАЦІЇ	207
ВИСНОВОК	213
Література	215

Відомості про авторів

Гоженко Анатолій Іванович, доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, директор ДП «Український НДІ медицини транспорту МОЗ України», президент наукового товариства патофізіологів України, голова Громадської організації «Українська асоціація медичної науки».

Автор понад 1650 наукових праць (більш 95 публікацій у наукових журналах, що індексуються в Web of Science Core Collection і Scopus), у тому числі – 67 монографій, 82 авторських свідоцтв і патентів, 8 підручників, 4 учбових посібників, 2 методичних посібників.

Гоженко А. І. створив міжнародну наукову школу «Патофізіологія водно-сольового обміну та функції нирок». За його науковим керівництвом та консультуванням підготовлено 30 докторів та 72 кандидатів наук.

Корда Михайло Михайлович, доктор медичних наук, чл.-кор НАМН України, Заслужений діяч науки і техніки України, професор кафедри медичної біохімії, ректор Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського.

Сфера наукових інтересів: біохімія вільних радикалів; гепатотоксикологія; роль оксиду азоту в патології серцево-судинної системи; ендотеліальні механізми дисфункції при ожирінні, гіпертонії, атеросклерозі, COVID-19; нанотоксикологія, застосування наноматеріалів у медицині і фармації; епідеміологія, патогенез, лікування бореліозу.

Корда М. М. – автор 455 наукових праць, у тому числі 11 монографій, 4 підручників, 9 навчально-методичних посібників.

Корда М. М. є головним редактором наукових журналів «Медична та клінічна хімія», «International Journal of Medicine and Medical Research, членом редакційних рад 3 закордонних журналів.

Попович Ігор Львович – відомий український вчений в області бальнеології і фізіології. Співробітник (1983–2009) і завідувач (2010–2016) лабораторії експериментальної бальнеології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України. Науковий (2003–2011) і головний (2012–2013) редактор журналу «Медична гідрологія та реабілітація». Голова Ради Асоціації учених міста Трускавця (з 1999 р).

Відзнаки: Премія ім. О.О. Богомольця НАН України в галузі фізіології (1998), Премія ім. Теодора Торосевича ЗАТ «Трускавецькурорт» в галузі бальнеології (2000), Почесна Грамота Президії НАН України (2004), медаль “25 років незалежності України”.

Попадинець Олександр Олексійович – проректор з розвитку інфраструктури «Південноукраїнського національного педагогічного університету імені К.Д. Ушинського».

Має досвід практичної роботи в клінічних лікувально - профілактичних установах України (КЛПУ) за спеціальністю «Лікар» понад 40 років, з яких більше 30 років займався організацією медичної допомоги населенню, та розвитку діяльності медичних університетів на посадах головного лікаря та проректора.

Автор понад 30 наукових робіт присвячених вивченню різних проблем медицини. Має досвід викладацької діяльності більш 10 років.

Передмова

Розвиток цивілізації базується на постійному пізнанні людиною (людством) світу. Головними об'єктами пізнання є сама людина та навколишнє середовище. При цьому склалася та існує основна логіка цього процесу: від загальних уявлень до аналітичного підходу, який розвиває, поглиблює їх, що і дозволяє надалі формувати об'єктивну картину світу. Медичній науці також притаманний загальний логіко історичний підхід до пізнання сутності людини. Дійсно первинне уявлення щодо організму людини як цілісного явища природи поступово перейшло до аналітичного вивчення його сутності від його структури, тобто морфології, до функції окремих складових і нарешті їх хімічної (біохімічної) природи. Не дивлячись на величезний зібраний медициною матеріал ми бачимо попереду багато питань, які потребують порозуміння як сутності біохімічної складової та особливо фізичної основи життя. Але чим більше накопичується даних щодо організму людини та поглиблюються наші знання про структуру та функцію окремих його компонентів, тим більше ми віддаляємось від порозуміння організму людини як цілісного явища, його основних характеристик, якими є здоров'я та життя в цілому. Хоча саме вони є основним предметом медицини. Така діалектика цілісного та його структурності, а тому накопичення знань по елементним складовим логічно вимагає порозуміння та характеристики цілісних об'єктів природи.

Враховуючи, що кожен об'єкт природи існує завдяки тим, що є системою, в науці сформувалось поняття про основну загальну характеристику будь-якої системи, її ентропію, яка характеризує загальний енергетичний принцип існування – постійне спрямування до зниження енергетичного рівня, тобто по суті руйнування цієї системи.

Безумовно, що біологічні організми є самими складними системами, які еволюційно сформувалися у природі, а людина є самою складною, тобто суперсистемою. Саме тому, організм людини відносно стабільний у часі завдяки обміну речовин, який і забезпечує цей тимчасовий стан, тобто життя.

Сама медицина має на меті забезпечити максимальну стабільність існування людини у навколишньому середовищі. Причому головними показниками існування людини є її здоров'я та тривалість життя, які є предметом науково-практичної діяльності медицини, що для досягнення цієї мети вивчає окремі морфо-функціональні показники, котрі дозволяють порозуміти стан організму та впливати на нього.

Разом з тим вивчаючи (діагностуючі) всі ці цінні складові організму людини, ми все більше і більше відходимо від загальної характеристики самої складної суперсистеми, а натомість і від уявлень про її стабільність. На наш погляд, продовжуючи розвиток аналітичного підходу до організму людини настає час, коли необхідним стає визначення загальних характеристик організму, а саме його ентропії як показника енергетичного стану, а натомість і можливість забезпечити відносну стабільність існування.

Однак у сучасній медицині наявні тільки окремі спроби охарактеризувати організм по показникам його ентропії у зв'язку з існуючими пріоритетами у визначенні специфічних змін. Однак у разі, коли фізіологічні навантаження на організм людини не значні або патологічні зміни також не великі, охарактеризувати його стан досить складно. Якраз у цих випадках саме показник ентропії може дати уяву про загальний стан організму.

Автори у зв'язку з цим поставили за мету визначити зміни ентропії основних систем, які забезпечують функціональну стабільність організму в умовах санаторно-курортного лікування, бо якраз в цих випадках патологічні зміни, як правило, не значні, а діючі чинники також не викликають значних відмінностей.

ВСТУП

Попри те, що інформаційна медицина, як і гомеопатія та біофотоніка, досі не отримала академічного статусу (а ще не так давно це стосувалось акупунктури і зовсім недавно - теонейрології), вона має древню передісторію. Якщо перекласти перші рядки Євангелія від Івана із релігійної мови на наукову (логос = слово = інформація; Бог = Світовий Розум = інформаційний простір Всесвіту), отримаємо: “Первиною була **Інформація**, а **Інформація** у Світового Розуму була і Світовим Розумом була **Інформація**. Вона у Світового Розуму була первинною ... Усе через Інформацію виникло ... **Інформація** стала тілом”. До речі, тут відповідь на основне питання філософії щодо первинності ідеального чи матеріального.

В загальному розумінні біоінформація – це повідомлення про події із зовнішнього і внутрішнього середовища, подразники, які сприймаються біосистемами і впливають на процеси життєдіяльності. Білошицький ПВ та ін. [2005] припускають, що сама поява життя на нашій Планеті – це результат її інформаційного “запліднення” – триєдиної єдності умов Землі, енергії Сонця й інформації Всесвіту. Надійність функціонування організму забезпечується за умови узгодження станів і діяльності його систем, органів, клітин та інших складових. Ця узгодженість може досягатися передачею біоінформації по внутрішньо- та міжсистемних зв’язках для формування сигналів управління. Біоінформацію з навколишнього світу й внутрішнього середовища біосистема сприймає через органи чуття та спеціалізовані рецептори, тобто вона може проходити як на свідомому рівні, так і мимовільно через автономну нервову систему. Автори не виключають взаємодію неідентифікованої ДНК генома і “надлишкових” нейронів кори головного мозку, з одного боку, з “невидимим” світом – прихованою матерією і полями невідомої природи – з іншого боку, адже їх долі співставимі, до того ж “левої” – 70-90%. Біоінформація може бути конструктивною і деструктивною, що дало авторам підставу виділяти інформаційні хвороби та інформаційні методи лікування.

Одним із наріжних каменів інформаційної медицини є **ентропія**. Поняття ентропії багатогранне. У фізиці ентропія – це величина, яка у спостережуваних явищах і процесах характеризує знецінювання (розсіювання) енергії, зумовлене перетворенням усіх її видів на теплову з рівномірним розподілом тепла між тілами; в хімії і термодинаміці – це міра кількості енергії у фізичній системі, яка не може бути використана для виконання роботи; в математиці – це міра невизначеності випадкової функції; в теорії інформації – це міра невизначеності ситуації, якого-небудь досвіду (випробування), що може мати різні наслідки; ентропія також – це міра безладдя, ступінь хаосу, присутнього в системі. Shannon CE [1948] зв'язав математичною залежністю поняття інформації і ентропії, яка характеризує ступінь упорядкованості системи. Ця оцінка кількості інформації співпадає з оцінкою кількісної міри усунування невизначеності, міри організованості системи. На думку Білошицького ПВ [2007], математична формула прямо вказує на можливість кількісною зміною інформації змінювати упорядкованість системи, що стосовно біосистем може означати зміну якості (стійкості, працездатності, здоров'я тощо) й тим самим вказувати шлях цілеспрямованого використання біоінформації в медичній практиці. Принагідно автор пропонує замість терміну ентропія використовувати термін **надійність функціонування організму**, що нам вельми імпонує, як і його припущення, що залежність надійності біосистеми від інформації і є та невлівима *vis vitalis*: [Білошицький ПВ та ін., 2003; 2005]).

Обчислення ентропії прийнятно, зокрема, стосовно лейкоцитограми периферійної крові, яка являє собою замкнену систему різних формених елементів. Інформаційний аналіз цитограми дозволяє оцінити стан морфо-функціональних пристосувально-захисних систем, інформація про які міститься у цитограмі [Автандилов ГТ, 1990; Юшковська ОГ, 2001].

Попович ІЛ [2007] вперше застосував такий підхід для оцінки імунцитограми периферійної крові, а також спленоцитограми і тимоцитограми мазків-відбитків у щурів. Креативність такого підходу продемонстрована в наступних дослідженнях Поповича І.Л. [2008, 2008а, 2009, 2011, 2018, 2019] та

інших представників Трускавецької наукової школи [Костюк ПГ та ін, 2007; Філь ВМ, 2008; Флюнт ІС та ін, 2008; Гучко БЯ, 2008; Білас ВР, Попович ІЛ, 2009; Чебаненко ОІ та ін; 2011; Polovynko IS et al, 2013, 2016, 2016a; Козьявкіна ОВ та ін, 2015; Zajats LM et al, 2017, 2017a; Zavidnyuk YV et al, 2018; Сидорук НО та ін, 2018; Popovych AI, 2018, 2019; Gozhenko AI et al, 2018, 2019; Struk ZD et al, 2019].

В 2016 р Попович І.Л. запропонував обчислювати ентропію відносних спектральних потужностей HF, LF, VLF і ULF компонент варіабільності ритму серця (ВРС) та β -, α -, θ - і δ -ритмів електроенцефалограми (ЕЕГ). Ця пропозиція була реалізована в низці клініко-фізіологічних досліджень і теж показала свою продуктивність, попри те, що ентропія не знаходилась у фокусі аналізу [Popovych IL et al, 2016, 2017, 2017a, 2018; Kul'chyns'kyi AB et al, 2016, 2017, 2017a; Kyrylenko IG, 2018; Popovych AI, 2018, 2019; Lukuanchenko OI et al, 2019; Mel'nyk OI et al, 2019].

Результати експериментальних і клініко-фізіологічних досліджень показали, що, з одного боку, **зростання** ентропії не є однозначно фізіологічно **несприятливим** процесом, а з іншого боку, **зменшення** ентропії не є однозначно фізіологічно **сприятливим** для організму людини і тварин. До речі, за даними літератури, це стосується також фізіологічної оцінки **детермінованого хаосу**, який близький, але не тотожний ентропії.

Існує теоретичне положення [Баевский Р.М. и др., 1984], що в цілісному організмі будь-яка реакція здійснюється узгодженим ансамблем різноманітних систем. Нерідко, передовсім за умов субекстремальних впливів, які не викликають “явних” змін, проте все ж знижують резистентність цілісного організму і порушують його гомеостаз, впливаючи на внутрішні зв'язки в процесі життєдіяльності, реакція організму взагалі не може бути зафіксована, якщо аналізувати лише зміни середніх значень тих чи інших параметрів. За цих обставин слід аналізувати інформаційні складові біологічних систем шляхом застосування методів інформаційного аналізу.

Це, передовсім, кореляційний підхід, який дозволяє оцінити взаємозв'язок між показниками і з фізіологічної точки зору відображує процеси **синхронізації** в роботі регуляторних систем. Зменшення синхронізації (тобто зменшення коефіцієнтів кореляції) при збереженні високого ступеня напруження механізмів регуляції вказує на явища перенапруження і астенізації в системі управління. Отже, виявлені закономірності зміни кореляції між численними показниками мають діагностичну та прогностичну цінність. Для отримання інтегрального показника, який відображав би численні взаємовідносини показників гомеостазу, пропонується вивчати не попарну кореляцію показників, а суму коефіцієнтів кореляції, яка, як мультипараметричний показник, всесторонньо відображує складні регуляторні процеси під час розвитку загальних адаптаційних реакцій.

Інша група авторів [Передерий В.Г. и др., 1995] пропонує для виявлення прихованого дизбалансу імунної системи вираховувати два коефіцієнти: спряження (відношення кількості вірогідних кореляційних зв'язків до кількості можливих кореляційних зв'язків) і тісноти зв'язків (відношення кількості вірогідних кореляційних зв'язків до такої невірогідних). Наш попередній досвід показав, що інформативність обидвох коефіцієнтів дублюється, так що можна обмежитися першим з них [Флюнт І.С. та ін., 2001].

Про власне діагностичне значення аналізу системних кореляційних зв'язків організму говорить також Войтенко В.П. [1991]. Стосовно різних систем організму причинно-наслідкові зв'язки між окремими функціями (і кореляції як статистичний прояв цих зв'язків) мають в процесі формування хвороби і одужання неординарну динаміку. Виділяють кілька вузлових позицій, навкруги яких відбуваються події. Функціональне напруження визначає “мобілізовану” взаємну ув'язку процесів життєдіяльності, а функціональна втома супроводжується “демобілізацією”. Хвороба супроводжується “аварійною” стратегією узгодженого підпорядкування всіх ресурсів меті виживання; неузгодженість в декомпенсованих і безповоротних її стадіях відображує

розпад організму як цілісності, його перехід до стану конкуренції, а не взаємодії, підсистем.

Ще одним інформаційним параметром є гармонія. Згідно з концепцією Shannon C.[1963], розвинутою Суворовым Н.П. і Суворовой И.Г. [2003; 2014], математичне трактування гармонії будь-якої складної складової енергоінформаційної структури - технічної чи біологічної, в тому числі організму тварин, - єдине, також єдині і принципи гармонії та критерії **оптимальності** технічних і **досконалості** біологічних структур. Єдиним універсальним критерієм оптимальності і досконалості є максимум гармонії - найкраща внутрішня і зовнішня гармонії, що еквівалентно максимуму автокореляції (ρ) і мінімуму взаємної кореляції (r).

Нами вперше (за особистим свідченням авторів) в біології та медицині застосовано згадану концепцію для **кількісної** оцінки міри **гармонії** інформаційних складових нейроендокринно-імунної морфо-функціональної системи та метаболізму. На жаль, послідовників даного напрямку поки що нема.

Отже, дослідження в напрямку інформаційної медицини залишаються актуальними.

РОЗДІЛ 1

ЗАСТОСУВАННЯ ВИЗНАЧЕННЯ ЕНТРОПІЇ В МЕДИЧНИХ ДОСЛІДЖЕННЯХ

Ентропія - це термодинамічна змінна, що залежить від температури та тепла. Відповідно до рівняння Больцмана, ентропію можна інтерпретувати як міру розладу системи, включаючи живі організми. Виходячи з цих позицій, один з батьків-основоположників квантової механіки Ервін Шредінгер у своїй відомій книзі "Що таке життя?", опублікованій у 1944 р. [Schrödinger E, 1944], висловив припущення, що ентропія може бути ключем до пояснення того, що таке життя. Такому трактуванню ентропії відповідає тлумачення, яке Клод Шеннон запровадив у своїй теорії спілкування у 1948 р., коли він визначив ентропію як міру інформації, що зберігається в системі [Shannon CE, 1948]. Ці різні інтерпретації ентропії рівнозначні, і вибір застосувати те чи інше просто залежить від питання, яке досліджується. Основна складність, з якою стикаються при застосуванні ентропії в медичних дослідженнях, полягає у розробці **методу**, здатного обчислити ентропію, пов'язану із станом пацієнта [Melis M et al, 2019].

Зростає усвідомлення того, що багато реальних систем демонструють складну динаміку, яку складно визначити кількісно, викликало великий інтерес до розробки засобів та підходів до аналізу частот і часових рядів для характеристики цих систем. У цьому контексті використання інструментів, взятих з теорії інформації, стало надзвичайно популярним для оцінки ступеня складності фізичних, біологічних, фізіологічних, соціальних та економетричних систем. Запропоновано різноманітні метрики, вкорінені в концепції ентропії та реалізовані відповідно до низки підходів до оцінки [Xiong W et al, 2017].

Центральною концепцією для виведення міри ентропії є визначення *інформаційного вмісту* Шеннона випадкової величини [Shannon CE, 1948].

Класичною інформаційною ентропією Shannon CE [1948] є:

$$H(X) = -\sum_{x \in X} \text{Pr}(x) \log_2[\text{Pr}(x)].$$

Термін X є випадковою величиною з n можливими результатами, тоді як $p_i = Pr(x)$, для $i=1,2,3,\dots,n$, є розподілом ймовірностей Pr на кінцевій множині. Ентропія Шеннона стверджує, що в ергодичних умовах, якщо ми знаємо значення $Pr(x)$, ми можемо отримати значення $H(X)$. Іншими словами, $H(X)$ - це функція щільності ймовірності, яка визначає загальний розподіл ймовірностей Pr . Таким чином, якщо ми модифікуємо Pr , ми отримуємо інше значення ентропії на кривій Шеннона. Отже, зміна ймовірностей зазвичай відбувається, коли ми маємо попередню інформацію.

Згідно з цим визначенням, інформаційний вміст буде низьким для дуже ймовірних результатів спостережуваної випадкової величини та високим для малоймовірних результатів. Ентропію можна визначити як очікуване значення інформаційного вмісту Шеннона. Ентропія кількісно визначає інформацію як середню невизначеність щодо результатів змінної: якщо всі спостереження за змінною приймають одне і те ж значення, немає невизначеності, а ентропія дорівнює нулю; якщо, навпаки, змінна приймає різні значення, всі з однаковою ймовірністю появи, ентропія максимальна і відображає максимальну невизначеність. Визначена вище концепція ентропії спирається на основні роботи Shannon CE [1948; 1997], виконані в галузі теорії комунікацій.

Відповідна міра була розширена до визначення багатьох альтернативних мір інформації, таких як ентропія Rényi A [1966] та ентропія Tsallis C [1988], для яких ентропія Shannon CE є обмежуючим випадком, що володіє всіма бажаними властивостями інформаційного мірила.

Мінімальна ентропія Rényi A [1961]

$$H_{\alpha}(X) = (1-\alpha)^{-1} \sum_{x \in X} p_i^{\alpha}(x),$$

де $0 \leq \alpha < \infty$ і $p_i^{\alpha}(x)$ - ймовірність події x . Ентропія Рені наближається до ентропії Шеннона, коли α наближається до 1. Іншими словами, ентропія Шеннона є випадком ентропії Рені, в якій $\alpha=1$.

Tozzi A et al [2018] приводять свої аргументи, чому слід віддавати перевагу ентропії Рені для оцінки мозкової діяльності. Так, ентропія Шеннона

відображає дискретні ймовірності події через єдину криву. Однак у багатьох фізичних та біологічних випадках різноманітність не може бути зведена до єдиного індексу інформації, оскільки всі її аспекти не можуть бути відображені в одній статистиці. Ентропія Рені, у свою чергу, відображає дискретні ймовірності події через безліч кривих. Отже, на відміну від ентропії Шеннона, ентропія Рені дозволяє описувати стан системи не тільки в конкретний момент, але і коли її тенденція *змінюється з часом*.

Rahman MA et al [2020] також показали, що запропонований ними підхід, заснований на мінентропії Рені, перевершує звичайні методи (ентропію Шеннона та методи взаємної інформації) класифікації множинних ЕЕГ-сигналів.

Тим не менше, в левовій долі медико-біологічних досліджень використовується саме ентропія Шеннона, правда, в різних модифікаціях включаючи приблизну ентропію [Pincus SM, 1991], ентропію вибірки [Richman JS, Moorman JR, 2000], виправлену умовну ентропію [Porta A et al, 1998], нечітку ентропію [Chen W et al, 2007], ентропію стиснення [Truebner S et al, 2006], ентропію перестановок [Bandt C, Pompe B, 2002; Müller A et al, 2013], ентропію розподілу [Li P et al, 2015], ентропію багатомасштабності [Costa M et al, 2002; Baumert M et al, 2012; Angelini L et al, 2007; Costa M et al, 2005], самоентропію та зберігання інформації [Faes L et al, 2015; Gómez C et al, 2014].

Ці підходи виявились менш амбітною, але більш практичною альтернативою класичним методам аналізу нелінійних динамічних систем, таких як кореляційна розмірність, показники Ляпунова та нелінійні методи прогнозування [Farmer JD, Sidorowich JJ, 1987]. Насправді популярність метрик ентропії походить від їх застосовності до коротких і зашумлених процесів з важливими стохастичними компонентами, такими як ті, що описують динамічну активність реальних систем. Ці метрики були застосовані з великим успіхом у численних дослідженнях, включаючи варіабельність серцевого ритму [Porta A et al, 1998; Kurths J et al, 1995; Vikman S et al, 1999; Vigo DE et al, 2010; Voss A et al, 2015; Wessel N et al, 2000], серцево-судинний контроль [Porta A et

al, 2016; Porta A et al, 2015], цереброваскулярну динаміку [Faes L et al, 2013; Hornero R et al, 2005], серцеві аритмії [Alcaraz R, Rieta JJ, 2010], електроміографію [Xie H-B et al, 2010], електроенцефалографію [Abásolo D et al, 2006; Ferenets R et al, 2007; Bai Y et al, 2015], функціональну нейровізуалізацію [Gómez C et al, 2014; Sokunbi MO, 2014; Wang Z et al, 2014], а також імунітет і експресію рецепторів [Chung YR et al, 2017; Laurinavicius A et al, 2012; 2016; Melis M et al, 2019; Plancoulaine B et al, 2018; Zilenaite D et al, 2020].

В фокусі інтересів Трускавецької наукової школи і наших зокрема знаходяться параметри імунітету, електроенцефалограми і варіабільності ритму серця, які відображують стан нейроендокринно-імунного комплексу, дослідження ролі якого в механізмі адаптогенної дії на організм бальнеочинників було визнано експертом в 2015 р як головний тренд української бальнеології останнього десятиліття [Портниченко АГ, 2015]. Окремий інтерес представляють параметри газорозрядної візуалізації, навколо якої продовжуються дискусії щодо верифікації і релевантності.

Надалі розглянемо детальніше дані літератури про визначення ентропії для оцінки стану імунітету, електроенцефалограми, варіабільності ритму серця і газорозрядної візуалізації.

1.1. Ентропія і імунітет

На думку Melis M et al [2019], визначення **ентропії**, введене Клодом Шенноном в 1948 р, ще тоді можна було б адаптувати до різних дисциплін, включаючи вивчення складних генетичних механізмів, що лежать в основі розвитку хвороби. На жаль, розуміння генетики в ті роки було недостатнім для використання **ентропії** як міри розладу, пов'язаного з генетичними системами, як, напевно, сподівався сам Шеннон. І ось лише в 2019 р ці автори адаптували визначення **ентропії** Шеннона для вивчення таких складних генетичних систем, як людські лейкоцитарні антигени (HLA) і імуноглобуліноподібні рецептори-клітин-кілерів (KIR), та їх вплив на механізми імунної відповіді.

Автори запропонували наступну адаптацію методу визначення **ентропії** Шеннона. Ось її виклад.

Якщо ми маємо набір можливих подій, імовірність настання яких дорівнює f_1, f_2, \dots, f_n , то **ентропія** Шеннона, вимірюючи величину невизначеності, пов'язаної з результатом, задається:

$$S = -k \sum_{i=1}^n f_i \log f_i,$$

де k - додатна постійна в залежності від вибору одиниць виміру. У всіх розрахунках встановлюємо $k = 100$.

У випадку двох можливих подій, з імовірностями f (з $0 \leq f \leq 1$) і $q = 1-f$, **ентропія** Шеннона стає:

$$S = -k(f \log f + q \log q).$$

Ентропія S має максимум для $f=1/2$, тобто коли ймовірність f , що відбувається подія, дорівнює ймовірності q , що вона не відбулася. S зникає лише тоді, коли f дорівнює одиниці або нулю, тобто лише тоді, коли ми впевнені в результаті; у всіх інших випадках **ентропія** S суворо позитивна.

Ентропія Шеннона S , пов'язана з гаплотипами HLA або комбінаціями двох генів KIR (пар генів KIR) суб'єкта, була отримана за допомогою наступного рівняння:

$$S = -k/N \sum_{i=1}^n [f_i \log f_i + (1-f_i) \log (1-f_i)],$$

де N - кількість гаплотипів HLA або пар генів KIR для кожного суб'єкта, а f_1, f_2, \dots, f_n , - це частоти n різних гаплотипів HLA або пар генів KIR, що спостерігаються у контролі.

Ентропію HLA оцінювали, враховуючи шістнадцять гаплотипів HLA-A, -B, -C, -DR, які мали місце у кожного суб'єкта. Тому встановлюємо $N = 16$ в рівнянні **ентропії** Шеннона. **Ентропію** KIR оцінювали, розглядаючи для кожного суб'єкта шість можливих пар генів KIR із набору з чотирьох інгібуючих генів KIR. Отже, встановлюємо $N = 6$ в рівнянні **ентропії** Шеннона. Абсолютне значення **ентропії** S_{HLA} або S_{KIR} залежить від досліджуваної системи і обраного опорного рівня. Метою розрахунку **ентропії** є досягнення

порівняння між різними системами (наприклад, здоровий контроль та пацієнти), тому важливим є лише *відносне* значення **ентропії**. З цієї причини представляється доцільним розглянути *співвідношення* R_{HLA} або R_{KIR} між **ентропією** HLA або KIR у кожній групі пацієнтів та середньою **ентропією** HLA або KIR у групі контролю. Більше того, автори проаналізували загальну **ентропію** систем HLA та KIR, обчислюючи загальний коефіцієнт **ентропії** R_{tot} , який визначається середнім значенням відповідних коефіцієнтів **ентропії** HLA та KIR: $R_{tot} = 0,5(R_{HLA} + R_{KIR})$.

У даному дослідженні **ентропію**, пов'язану з системами HLA та KIR, порівнювали між когортою здорових та групою пацієнтів, уражених розсіяним склерозом, останній стратифікувався на пацієнтів з первинно прогресуючим розсіяним склерозом та пацієнтів із рецидивуючим ремітуючим розсіяним склерозом.

На початковому етапі аналізу автори застосували стандартні методи, тобто оцінювали зв'язок HLA з розсіяним склерозом шляхом порівняння частоти гаплотипів та алелів HLA у пацієнтів та контрольних осіб. Результати підтвердили зв'язок розсіяного склерозу з розширеним гаплотипом HLA-A*30, -B*18, -C*05, -DR*03 (19,1% проти 12,4%; $P_c=0,023$) та добре відомим алелем сприйнятливості HLA HLA-DR*03 (30,9% проти 22,0%; $P_c=9,2 \cdot 10^{-4}$). Однак ці стандартні методи показали лише незначні відмінності у частоті між пацієнтами та контролем. Загалом, вони надають інформацію, якої *недостатньо* для надійного прогнозування ризику розвитку розсіяного склерозу, особливо у осіб, які не мають вищезазначених генетичних характеристик. Тому надалі був застосований описаний тут *інноваційний* підхід, заснований на **ентропії**.

Виявлено, що **ентропія** HLA у пацієнтів, які страждали від рецидивуючого ремітуючого розсіяного склерозу, була значно вищою, ніж ентропія HLA у контролі ($p=0,002$). Подібну знахідку було отримано для ентропії KIR, але з нижчим рівнем значимості ($p=0,043$). У пацієнтів із первинно прогресуючим розсіяним склерозом відмінностей не спостерігалось. При аналізі комбінованих

систем HLA та KIR загальна **ентропія** була значно вищою у пацієнтів, які страждали від рецидивуючого ремітуючого розсіяного склерозу ($P=0,001$), порівняно з контролем. З іншого боку, суттєвих відмінностей не спостерігалось при порівнянні загальної **ентропії** здорових людей та пацієнтів, які страждали від первинно прогресуючого розсіяного склерозу.

На основі **ентропії** HLA та KIR авторами встановлено три ступені ризику для розвитку розсіяного склерозу на основі трьох різних інтервалів загального коефіцієнта **ентропії**. Метод, заснований на сумарних коефіцієнтах **ентропії** HLA або KIR, дав змогу розрахувати індивідуальний ризик суб'єкта щодо розвитку розсіяного склерозу, особливо його рецидивуючого ремітуючого варіанту.

Melis M et al [2019] показали, що на додаток до стандартних статистичних методів, що використовуються для оцінки імуногенетичних параметрів, пов'язаних із імунно-опосередкованою хворобою, аналіз **ентропії** вимірює стан глобального розладу, що походить від цих параметрів. Покращена оцінка ризику особливо важлива для членів сім'ї пацієнтів з розсіяним склерозом. Цей *інноваційний* підхід, на переконання його авторів, може стати корисним додатковим інструментом для оцінки ризику імунно-опосередкованих розладів, таких як діабет 1 типу, тиреоїдит Хашимото, целиакія, псоріаз, ревматоїдний артрит та системний червоний вовчак.

Іншим об'єктом досліджень із застосуванням обчислення **ентропії** є внутрішньопухлинна *неоднорідність* (intratumor heterogeneity ITH), тобто фенотипові відмінності між раковими клітинами в межах однієї і тієї ж пухлини. Це впливає на важливі особливості поведінки, включаючи метастатичний потенціал, ангиогенез, міграцію, ухилення від протипухлинного імунітету та активацію метаболічних шляхів [Fidler IJ, 1978; Yap TA, 2012]. Таке внутрішньопухлинне *різноманіття* призводить до терапевтичної резистентності та є основною перешкодою для лікування [Turner NC, Reis-Filho JS, 2012]. Хоча важливість внутрішньопухлинної *неоднорідності* у пухлинах очевидна, труднощі у вимірі її ступеня та інтерпретації його впливу на клінічні

результати обмежили його використання в клінічних умовах. Park SJ et al. [2010] досліджували клітинну та генетичну *неоднорідність* раку молочної залози, використовуючи два індекси *різноманіття*: індекс Шеннона та індекс Сімпсона, проте їх прогностичне значення не оцінювалось.

Тому Chung YR et al [2017] вирішили вперше дослідити внутрішньопухлинну генетичну *неоднорідність* за допомогою гена *c-MYC*, оскільки локус *c-MYC* (8q24) знаходиться в одній з найбільш нестабільних хромосомних областей і демонструє збільшення кількості копій у всіх підтипах раку молочної залози. Ампліфікація *c-MYC*, визначена як середнє число копій *c-MYC* 6,0 або вище, була виявлена у 22 (7,8%) з 283 зразків інвазивного раку молочної залози. Збільшення числа копій гена *c-MYC*, визначене як число копій, більше або рівне трьом, було виявлено в 115 випадках (40,6%). Регіональна неоднорідність спостерігалась у 32 випадках (11,3%), а генетична неоднорідність - у 77 випадках (27,2%). Потім автори розрахували H індекс Шеннона числа копій гена *c-MYC* за модифікованою формулою: $H = -\sum p_i \ln p_i$, де p_i дорівнює частоті клітини пухлини з однаковим числом копій гена. Прелімінарний аналіз показав, що індекс Сімпсона корелює з індексом Шеннона дуже тісно ($r=0,966$), тому надалі автори обмежились дослідженням кореляції між індексом Шеннона для варіацій кількості копій гена та клініко-патологічними особливостями раку молочної залози та оцінювали його прогностичне значення при раку молочної залози.

Виявлено, що індекс Шеннона, який коливався від 0,071 до 2,827, з медіаною 1,034, тісно корелював із середнім числом копій *c-MYC* ($r=0,849$). Коли автори проаналізували розподіл індексу Шеннона щодо гетерогенності та ампліфікації *c-MYC*, його середнє значення було більшим у пухлинах з генетичною гетерогенністю, ніж у тих, що не мали ні гетерогенності, ні ампліфікації, але було нижчим, ніж у пухлин з ампліфікацією, але без неоднорідності. Далі автори оцінили взаємозв'язок між варіацією числа копій *c-MYC* та клініко-патологічними ознаками. Ампліфікація *c-MYC* була пов'язана з

несприятливими патологічними особливостями: високим гістологічним рівнем, надмірною експресією p53, високим індексом проліферації Ki-67 та негативним статусом гормональних рецепторів. Збільшення кількості копій *c-MYC* також було пов'язане з усіма клініко-патологічними особливостями, пов'язаними з ампліфікацією *c-MYC*, на додаток до ампліфікації *HER2*. Коли автори розділили зразки на групи з високим та низьким індексом, використовуючи медіанне значення, високий індекс Шеннона асоціювався з високим гістологічним ступенем, лімфоваскулярною інвазією, надмірною експресією p53, високим індексом Ki-67, негативним статусом гормональних рецепторів та ампліфікацією *HER2*. Індекс Шеннона також суттєво відрізнявся залежно від підтипу раку молочної залози: він був значно вищим у випадках Lumen B, HER2⁺ та потрійно-негативних підтипів, ніж за найсприятливішого підтипу Lumen A. Крім того, високий індекс Шеннона виявив значний зв'язок із поганою виживаністю без захворювань.

Chung YR et al [2017] обґрунтовано вважають, що отримані ними дані свідчать про те, що індекс **різноманітності** Шеннона є мірою внутрішньопухлинної *неоднорідності* і може бути використаний як прогностичний фактор при раку молочної залози.

Литовські автори [Laurinavicius A et al, 2012; 2015; Plancoulaine B et al, 2015] для вдосконалення цифрової імуногістохімії загалом і раку молочної залози зокрема застосували методологію гексагональної плитки (HexT). За її допомогою були відібрані дані цифрового аналізу зображень знімків зразків раку молочної залози, пофарбованих методом Ki67. Факторний аналіз набору даних, включаючи загальну кількість пухлинних клітин, проліферативну активність тканини раку, оцінену за індексом мічення Ki67, та показники текстури, виділив 4 фактори, визначені як **ентропія**, проліферація, бімодальність та клітинність. Показники факторів надалі використовувались у кластерному аналізі, окреслюючи підкатегорії гетерогенних пухлин з переважною **ентропією**, бімодальністю або обома на різних рівнях проліферативної активності. Методологія також дозволяла візуалізувати

неоднорідність індексу мічення Кі67 у пухлинах, який відображає аспекти внутрішньопухлинної *неоднорідності*.

Zilenaite D et al [2020] застосували описану методологію оцінки внутрішньопухлинної неоднорідності (**ентропії**) стосовно експресії рецепторів естрогенів (ER) і прогестерону (PR) та Кі67 для пошуку предикторів загальної виживаності хворих на рак молочної залози. Багаторазовий регресійний аналіз Кокса виявив три незалежних предиктори загальної виживаності пацієнта: **ентропія** текстури Хараліка з рецепторами прогестерону, бімодальність Кі67 Ashman D (розрахована для внутрішньопухлинного розподілу експресії ER, PR та Кі67 у гексагональних сітках) та щільність CD8⁺SATB1⁺ клітин в пухлинній тканині. Примітно, що показники внутрішньопухлинної неоднорідності (**ентропії**) рецепторів прогестерону та Кі67 були прогностично більш інформативними, ніж показники їх вираженості. Зокрема, спостерігався чіткий нелінійний взаємозв'язок між мірою експресії рецепторів прогестерону та його внутрішньопухлинною неоднорідністю, що виявило нелінійний прогностичний ефект експресії рецепторів прогестерону. Для дослідження впливу нелінійного зв'язку між вираженістю експресії PR та його внутрішньопухлинною неоднорідністю на прогностичну стратифікацію пацієнтів розподіляли на три групи: низька експресія (<20%) і низька **ентропія**, помірна експресія (20–80%) і висока **ентропія** та висока експресія (вище 80%) і низька **ентропія**. Пухлини з помірною експресією PR (20–80%) були пов'язані з найкращою загальною виживаністю (OS) (91% ймовірності OS після 143 місяців), а потім високою (>80%) експресією (71% OS) та низькою (<20%) (63% OS).

Zilenaite D et al [2020] дійшли висновку, що саме внутрішньопухлинна неоднорідність (**ентропія**) рецепторів прогестерону, разом з показниками імунної відповіді (щільність CD8⁺SATB1⁺ клітин), перевершували звичайні показники імуногістохімії раку молочної залози та клініко-патологічні показники (експресія Кі67, HIF1 α , рецепторів естрогенів, гістологічний ступень, стадія T, стан лімфатичних вузлів) в якості предикторів загальної виживаності.

В якості резюме підрозділу приводимо твердження Melis M et al [2019], що **ентропію** можна адаптувати для вивчення складних генетичних систем та багатофакторних захворювань, але це вимагає стандартних методів аналізу для виявлення генетичних параметрів, необхідних для побудови алгоритму, заснованого на **ентропії**. Впровадження **ентропії** в клінічну практику може надати цінну підтримку існуючим на даний момент методам оцінки ризику імунно-опосередкованих захворювань. Специфічність **ентропії**, ймовірно, зростатиме пропорційно кількості аналізованих імуногенетичних даних. Можна висловити припущення, що чим складніші та багатіші на дані системи, тим більше **ентропійна** картина захворювання буде чіткою та конкретною. В ідеалі, спільні зусилля дослідників можуть сприяти побудові вишуканих **ентропійних** моделей для багатьох імунно-опосередкованих розладів. Уточнені зразки **ентропії** можуть покращити дискримінацію між імунно-опосередкованими розладами, що поділяють етіологічну подібність та фактори генетичної сприйнятливості. Тому дослідження ефективності **ентропійного** підходу при патологіях із сильним імунним компонентом вельми актуальне.

1.2. Ентропія і електроенцефалограма

Аналіз мозкової активності є важливим напрямком досліджень у галузі неврології людини. Більше того, підкатегорією в цій галузі є класифікація мозкової діяльності з точки зору різних мозкових розладів. Оскільки сигнал електроенцефалографії (ЕЕГ) насправді є *нелінійним часовим рядом*, використання методів дослідження його нелінійної структури є досить важливим.

Для визначення ентропії ЕЕГ застосовується розроблена Pincus SM [Pincus SM, 1991; 1995; Pincus SM, Goldberger AL, 1994] статистика, що кількісно визначає регулярність і складність *часових рядів* - приблизна ентропія (Approximate Entropy). Показано, що приблизна ентропія може класифікувати складні системи, що включають як детерміновані хаотичні, так і стохастичні процеси, зокрема дані про ЕЕГ, частоту серцевих скорочень, а також секрецію ендокринних гормонів. Метод вивчає часові ряди для подібних епох: більш

часті і подібні епохи призводять до зниження значень приблизної ентропії. Неформально, враховуючи N точок, сімейство статистичних даних *приблизної* ентропії (m, r, N) *приблизно* дорівнює негативному середньому натуральному логарифму умовної ймовірності того, що дві послідовності, подібні для m точок, залишаються подібними, тобто в межах допуску r , у наступному пункті. Таким чином, низьке значення приблизної ентропії відображає високу ступінь регулярності.

Приблизна ентропія (ApEn) обчислюється наступним чином [Pincus SM, 1995]. Часові ряди N точок даних поділяються на m підсегментів відповідно до порядку точок даних, і загалом можна отримати $(N-m+1)$ фрагментів послідовності. Позначають фрагменти послідовності знаком $X(i)$, де $1 < i < N-M+1$. Потім обчислюють відстань $dX_m(i,j)$ між поточною послідовністю i -го підсегменту та іншими підсегментами $X(j)$, де $1 < j < N-M+1$ та $j \neq i$. Коли $dX_m(i,j) < r$ (r являє собою поріг, тут використано 0,2 рази стандартного відхилення послідовності), вважається, що $X(i)$ та $X(j)$ подібні. Обчислюють частку інших послідовностей, подібних до поточної послідовності i -го підсегменту:

$$C_{i(r)}^m = \text{num}(dX_m(i,j) < r) / (N-m+1)$$

Вищезазначений аналіз проводиться на всіх підсегментах для отримання середнього значення коефіцієнта подібності послідовностей за шкалою їх даних:

$$\Phi_{(r)}^m = \sum_{i=1}^{N-m+1} \log(C_{i(r)}^m) / (N-m+1)$$

Подібним чином, будуючи послідовність $m+1$, повторюють наведені вище кроки, обчислюють $\Phi_{(r)}^{m+1}$, і приблизна ентропія стає наступною:

$$\text{ApEn} = \Phi_{(r)}^m - \Phi_{(r)}^{m+1}$$

На даний час для кількісної оцінки складності часового ряду запропоновано широкий спектр вимірювань та оцінок ентропії [Xiong W et al, 2017]. Ці метрики включають ентропію зразка (вибірки) (Sample Entropy) [Richman JS, Moorman JR, 2000; Lake DE, Moorman JR, 2011], нечітку ентропію

(Fuzzy Entropy) [Chen W et al, 2007], виправлену умовну ентропію [Porta A et al, 1998], перестановочну ентропію [Bandt C, Pompe B, 2002] тощо.

Однією з найважливіших метрик ентропії є ентропія зразка [Richman JS, Moorman JR, 2000].

Щоб коротко описати ентропію зразка, коли m , r та N , іменовані довжиною шаблону, нормованим порогом (нормованим на стандартне відхилення вихідної послідовності) та довжиною сигналу відповідно, припустимо, що $B_m(r)$ - це ймовірність того, що дві послідовності збігатимуться за m точок, а $A_m(r)$ - це ймовірність того, що дві послідовності збігатимуться за $m+1$ точок. Спарка (match) розглядається в межах толерантності, а самостійні спарки виключаються. Параметр оцінюється за статистикою:

$$\text{Sample Entropy}_{(m,r,N)} = -\ln[A_m(r)/B_m(r)].$$

Ентропія зразка дорівнюватиме нулю, коли $A^m(r) = B^m(r)$. Ентропія зразка не визначається, коли умовна ймовірність $A^m(r)$ або $B^m(r) = 0$. Найменше значення умовної ймовірності, яке можна обчислити, становить

$$1/2[(N-m)(N-m-1)],$$

що призводить до максимального значення для ентропії зразка, рівного

$$\ln(N-m) + \ln(N-m-1) - \ln(2).$$

Ентропія зразка останнім часом є найбільш вживаною, оскільки вона має ряд переваг, одна з яких полягає в тому, що її значення стабільні з розміром часового ряду. Ентропію зразка було запропоновано, оскільки перша введена умовна ентропія на основі ядра, приблизна ентропія, зазвичай була перекошеною [Xiong W et al, 2017]. Однією з найновіших та найважливіших статей про обчислення умовної ентропії є стаття Xiong W et al [2017], в якій проаналізовано залежність різних ентропій від конкретних параметрів оцінювача, а також наслідки трьох типів нестационарності завдяки артефактам, які найчастіше зустрічаються в реальних даних (тенденції, випадкові піки та зміни місцевої дисперсії). У цій статті вони вперше представили кількісну оцінку впливу на показники ентропії тенденцій, що походять із внутрішньої динаміки систем, що мають мультифрактальні властивості.

Література про ентропію EEG дуже обширна, тому ми обмежимося згадкою найсвіжіших публікацій.

Cuesta-Frau D et al [2017] провели порівняльну оцінку показників різних метрик ентропії: приблизної, нечіткої і ентропії зразка - у контексті класифікації артефактів реальних EEG, таких як білий шум, а також м'язові, серцеві та очні артефакти. Результати показали, що якісна поведінка двох наборів даних схожа, причому наближена і нечітка ентропії демонструють найкращі результати, натомість низька ефективність, досягнута приблизною ентропією, свідчить про те, що цю метрику не слід використовувати в цих контекстах.

Liu Q et al [2017] застосували багатомасштабну ентропію для створення алгоритму фільтрації артефактів EEG. Запропонований спосіб працює ефективніше, ніж загальноновживаний метод вейвлет-шуму. Це дослідження забезпечує повністю адаптивний та автоматизований фільтр для EEG, щоб виміряти глибину анестезії з більшою точністю і, таким чином, зменшити ризик, пов'язаний з підтримкою анестетиків.

Liu M. et al [2019] для з'ясування, чи є тимчасова мінливість та просторово-часова синхронність дійсним та надійним маркером просторово-часової мінливості використали візуалізацію оптичного вольтажу у мишей під наркозом та під час неспання для моніторингу активності коркового вольтажу як з високою просторовою, так і з часовою роздільною здатністю, щоб дослідити функціональну зв'язність як міру просторово-часової синхронізації, багатомасштабну ентропію як міру часової мінливості та їх зв'язок із регіональною ентропією як мірою просторово-часової мінливості. Автори спостерігали, що в кортикальному просторі модель багатомасштабної ентропії може значною мірою пояснити модель регіональної ентропії на малих та великих часових шкалах з високою позитивною та негативною кореляцією відповідно, тоді як картина функціональної зв'язності сильно негативно пов'язана з картиною регіональної ентропії. Часовий курс функціональної зв'язності та багатомасштабної ентропії чітко дотримувався курсу регіональної

ентропії. Дані функціональної магніто-резонансної візуалізації (fMRI) та ЕЕГ, змодельовані шляхом зменшення просторово-часової роздільної здатності даних зображень вольтажу або врахування гемодинаміки, давали показники багатомасштабної ентропії та функціональної зв'язності, які містили інформацію про регіональну ентропію на основі даних зображень вольтажу з високою роздільною здатністю. Це доказує, що багатомасштабна ентропія та функціональна зв'язність можуть бути ефективними мірками для фіксації просторово-часової мінливості при обмежених методах візуалізації, що застосовуються до людей. На думку авторів, їх результати підтверджують уявлення про те, що функціональна зв'язність і багатомасштабна ентропія є ефективними біомаркерами для стану мозку, і забезпечують перспективу об'єднання цих двох основних доменів в аналізі даних мозку людини.

Migliorelli C et al [2019] досліджували зміни у зв'язках ЕЕГ мозку під час сну у здорових суб'єктів та порівнювали їх із повільно-хвильовою активністю та ентропією. Були обчислені чотири різні метрики зв'язку: когерентність, ймовірність синхронізації, взаємна інформація і значення блокування фази, фокусуючись на їх кореляції з глибиною сну. Ці метрики надають різну інформацію та перспективи щодо функціонального зв'язку. Усереднений показник *взаємної інформації* виявився більш надійною метрикою зв'язку для вимірювання глибини сну (кореляції 0,78 та 0,84 із повільно-хвильовою активністю та ентропією відповідно), передаючи більшу лінійну та нелінійну взаємозалежність між областями мозку, особливо під час повільно-хвильового сну.

Jun MR et al [2019] провели дослідження ефективності застосування визначення ентропії фазового відставання (PLE) (різноманітності часового патерна у фазовій залежності між двома ЕЕГ-сигналами) для оцінки глибини сетації. Встановлено, що значення PLE тісно корелювали з оцінками глибини сетації за шкалою OAA/S (Spearman's $\rho=0,755$), що співпадає з кореляцією даних шкали з загальновизнаним ЕЕГ-індикатором глибини сну

біспектральним індексомTM(BIS) (Spearman's $\rho=0,788$). Значення ймовірності прогнозування (Pk) становили 0,731 та 0,718 відповідно.

Пізніше Park JH et al [2020] отримали вражаюче близькі результати. Часткові коефіцієнти кореляції між балами OAA/S та PLE та між балами OAA/S та BIS склали 0,778 та 0,846 відповідно. Протягом усього періоду анестезії PLE та BIS демонстрували значну позитивну кореляцію. Частковий коефіцієнт кореляції до втрати свідомості становив 0,838 та 0,669 після втрати свідомості. Внутрішньокласова кореляція між двома індексами становила 0,889 та 0,791 до і після втрати свідомості, відповідно. PLE демонструвала сильну та передбачувану кореляцію як з показниками BIS, так і OAA/S. Ці результати, разом з попередніми даними Ki S et al [2019], свідчать про те, що PLE є надійним для оцінки рівня свідомості. Отже, ентропія фазового відставання - це нова і надійна система контролю свідомості під час седації та загальної анестезії (викликаної пропофолом), яка порівнянна з біспектральним індексом.

Zhu L et al [2019] вперше представили метод гібридної обробки ЕЕГ для диференціації смерті мозку та пацієнтів з комою на основі канонічного кореляційного аналізу щільності спектральної потужності, особливостей складності та синтезу ознак для групового аналізу. Результати показали три основні відмінності ЕЕГ-сигналу між групами смерті мозку та комою: уповільнення, підвищена складність та поліпшення точності класифікації за допомогою злиття ознак. Отже, відносна щільність спектра потужності дельта-смуги та ентропія перестановки можуть ефективно розглядатися як потенційні особливості дискримінації щодо смерті мозку та пацієнтів з комою.

Josefsson A et al [2019] показали, що функціональна мережа, створена на основі нелінійного вимірювання зв'язку бета-фільтрованих записів ЕЕГ, може бути використана для ранньої діагностики легких когнітивних порушень.

Helakari H et al [2019] використовували спектральну ентропію як метрику для вивчення того, чи може нерегулярність спектрального сигналу в діапазоні частот мозкових сигналів на основі синхронних мультимодальних мозкових сигналів дати нові уявлення про нейронні основи епілептиформної активності.

Виявлено значно більший показник спектральної ентропії магнітно-резонансної енцефалографії в правому таламусі, поперечній звивині, нижній лобовій звивині та лобовому полюсі у пацієнтів з епілепсією порівняно зі здоровим контролем. Епілептичні пацієнти продемонстрували також значне збільшення ентропії електроенцефалографії постійного струму у повносмуговому діапазоні (0-5 Гц) в лобово-центральної та тім'яно-потиличної областях та у дуже низькочастотному діапазоні (0,009-0,08 Гц) в тім'яно-центральної області, що супроводжувалося значним зменшенням ентропії у високочастотному діапазоні (0,12-0,4 Гц) у лобовому полюсі (Fp) та тім'яно-потиличної (O2, Oz) областях. На думку авторів, більш високі показники ентропії у хворих на епілепсію в передній поперечній цингулярній звивині разом можуть бути пов'язані зі зміною парасимпатичної функції та дихальних пульсацій мозку, а вищий рівень ентропії у таламусі пов'язаний із порушеннями анатомічних та функціональних зв'язків при епілепсії.

Namazi H et al [2020] проаналізували варіації фрактальної динаміки і приблизної ентропії EEG-сигналів між чотирма наборами даних, які були зібрані у здорових суб'єктів із відкритими і закритими очима, та хворих на епілепсію без судом і з судомами. Отримані результати показали, що сигнал EEG під час нападу має найбільшу складність, а сигнал EEG під час інтервалу без нападу має найменшу складність. Отримані результати у випадку наближеної ентропії засвідчували результати фрактального аналізу, що показує ефективність фрактальної теорії для дослідження нелінійної структури EEG-сигналу за різних умов.

У іншому дослідженні Namazi H et al [2019] порівнювали приблизну ентропію EEG між здоровими та шизофренічними підлітками. Результат ентропійного аналізу показав, що EEG-сигнал у здорових суб'єктів є менш випадковим (більш складним) у порівнянні з EEG-сигналом у шизофреніків.

Racz FS et al [2020] проаналізували записи EEG у стані спокою груп пацієнтів із шизофренією та здорових, ідентичних за віком та статтю. Автори реконструювали динамічні функціональні мережі з дельта-смуги (0,5-4 Гц)

нейронної активності та зафіксували їх просторово-часову динаміку в різних топологічних вимірах глобальної мережі. Отримані часові ряди мережкових вимірів були піддані динамічному аналізу, включаючи мультифрактальний аналіз та оцінку ентропії. У підсумку виявили сильніший зв'язок дельта-смуги, а також збільшену дисперсію динамічної функціональної зв'язності у пацієнтів із шизофренією. Аналіз ентропії вказував на знижену їх тимчасову складність динамічної функціональної зв'язності. Отримані авторами результати вказують на те, що мультифрактальні властивості та ентропія є потужними маркерами зміненої нейронної динаміки у пацієнтів з шизофренією та несуть значний потенціал не тільки для кращого розуміння її патофізіології, але й для поліпшення діагностики. Запропонована система, за твердженням авторів, легко застосовується для нервово-психічних розладів, відмінних від шизофренії.

У дослідженні Xiang J et al [2019] для вивчення складності мозкової діяльності пацієнтів з шизофренією за умов базового рівня та парадигми слухового парного стимулу (стані S1 і S2) була використана нечітка ентропія. Як правило, пацієнти з шизофренією демонстрували значно вищі значення ентропії у лобовій та потиличній областях, що представляють інтерес. Порівняно зі станом базового рівня нормовані значення ентропії нормальних контролів сильно зменшились у стані S1 і показали меншу дисперсію в стані S2. Хворі на шизофренію продемонстрували менше зниження нормованих значень у стані S1. Більше того, пацієнти з шизофренією продемонстрували значне зменшення коефіцієнтів придушення ентропії, що пояснюється її вищими значеннями в стані S1. На основі цих результатів автори припустили, що модуляція ентропії під час процесу сенсорної інформації та тесту сенсорних воріт була очевидною у звичайних контрольних групах та суттєво дефіцитною у хворих на шизофренію. Крім того, значення ентропії, виміряні у фронтальній області інтересу, позитивно корелювали з позитивними показниками шкали позитивного та негативного синдрому (PANSS), вказуючи, що лобова ентропія була потенційним показником при оцінці клінічних симптомів. Однак були

виявлені негативні зв'язки між значеннями ентропії потиличної області інтересу та загальними балами PANSS, що, ймовірно, відображає компенсаційний ефект при візуальній обробці. Таким чином, висновки авторів дали глибше розуміння дефіцитів у сенсорній обробці інформації та тесту сенсорних воріт, які сприяють когнітивним дефіцитам та симптомам у хворих на шизофренію.

У дослідженні Gao Y et al [2019] представлено вимірювання багатомасштабної ентропії переносу перестановок, яке було використано для характеристики зв'язку між сигналами ЕЕГ, вимірними з двосторонньої рухової та сенсорної областей. Пацієнти після інсульту та здорові добровольці брали участь у виконанні завдання стискання рук з різним рівнем скорочення. Значення ентропії були розраховані та проаналізовані в різних діапазонах частот для всіх суб'єктів. Результати показали, що для здорового контролю зв'язок між руховою та сенсорною областями був двонаправленим і, як правило, найсильнішим у бета-діапазоні. Зокрема, у домінуючій руці було виявлено більший бета-діапазон ентропії і сила зчеплення зменшувалась із збільшенням сили скорочення. Крім того, зв'язок між руховою та сенсорною областями інсульту виявляв слабкіші бета-смуги ентропії, ніж у здорових людей контролю. Отримані дані свідчать про те, що рівень ентропії здатний кількісно характеризувати властивості зв'язку між безліччю областей мозку, забезпечуючи перспективний підхід до вивчення основних механізмів функціонального відновлення рухів.

Обчислення ентропії застосовують для аналізу змін синхронної зв'язки ЕЕГ і електроміограми, спричинених різними факторами [Li S et al, 2019; Li M et al, 2019].

Chen X et al [2019] запропонували новий метод з назвою передавальна спектральна ентропія для дослідження функціонального кортикулярно-м'язового зчеплення, проаналізувавши кореляцію між сигналами ЕЕГ та ЕМГ під час стаціонарного виходу сили. Аналіз експериментальних даних показав, що смуги β_1 (15-25 Гц) і β_2 (25-35 Гц) були помітними в кортикулярно-м'язовому зчепленні як для напрямків ЕЕГ до ЕМГ, так і від ЕМГ до ЕЕГ. Крім

того, статистичний аналіз значущої області показав, що зв'язок у напрямку EEG-EMГ був вищим в смугах β_1 і β_2 , ніж у напрямку EMГ-EEG, а зв'язок у діапазоні γ_1 (35-45 Гц) в напрямку EMГ-EEG був вищим, ніж в протилежному.

Zhao J et al [2019] показали, що складність EEG у дітей з аутизмом була нижчою, ніж у нормальної контрольної групи. Серед вимірених чотирьох ентропій найкращі показники класифікації продемонструвала вейвлет-ентропія, порівняно з приблизною, пермутаційною і ентропією зразка. Результати класифікації різняться в різних регіонах, і лобова ділянка показала найкращі показники. Після вибору ознак було відфільтровано шість ознак і ступінь точності класифікації збільшено до 84,55%, що може бути переконливим для сприяння ранній діагностиці аутизму.

Nadoush H et al [2019] досліджували особливості та закономірності багатомасштабної ентропії у дітей із легким та важким перебігом розладу спектру аутизму за допомогою високоенергетичної 64-канальної системи EEG. Середні значення ентропії у дітей з легким перебігом були вищими, ніж у дітей з тяжким перебігом, в правій лобовій (0,37 проти 0,22), правій тім'яній (0,31 проти 0,13), лівій тім'яній (0,37 проти 0,17) та центральній (0,36 проти 0,21) ділянках кори. Крім того, діти з легким перебігом продемонстрували чітке і вираженіше збільшення значень ентропії зразка порівняно зі збільшенням значень масштабних факторів, ніж діти з тяжким перебігом. Отримані дані показали різні особливості, значення та топографічні показники складності мозку (оцінені за ентропією) у дітей із легким перебігом розладу спектру аутизму порівняно з дітьми з тяжким перебігом. Автори вважають, що багатомасштабна ентропія може слугувати чутливим методом для визначення рівня тяжкості цієї недуги.

Li X et al [2019] на основі авторського алгоритму проаналізували 19-канальні EEG-сигнали дітей з розладом спектру аутизму та здорових дітей. Результати показали, що зважена багаторазова багатомасштабна ентропія здорових дітей була трохи вищою, ніж у хворих, за винятком каналу Fp2, а чисельні відмінності каналів F3, F7, F8, C3 та P3 були статистично значущими.

Класифікуючи зважену множинну багатомасштабну ентропію кожної області мозку, автори виявили, що точність передньої скроневої частки (F7, F8) була найвищою. Це вказує на те, що передню скроневу частку можна використовувати як чутливу область мозку для оцінки функції мозку дітей з розладом спектру аутизму.

Candra H et al [2017] застосували комбінацію вейвлет-ентропії та середнього коефіцієнта вейвлету як потенційної ознаки ЕЕГ-емоцій для класифікації емоцій валентності та збудження. Chen DW et al [2019] запровадили інноваційний метод отримання надійних відмінних ознак від ЕЕГ-сигналів емоцій. Цей метод вилучення ознак поєднує диференціальну ентропію з лінійним дискримінантним аналізом, який може бути застосований для вилучення емоційних сигналів ЕЕГ.

Keshmiri S [2020] провів порівняння багатомасштабної і перестановочної ентропії записів ЕЕГ людей, які переглядали короткі відеокліпи з негативним, нейтральним та позитивним змістом. По-перше, автор виявив значну антикореляцію між двома метриками ентропії, та що така антикореляція сильніша у випадку негативних, а не позитивних чи нейтральних ефектів відеокліпів. По-друге, він виявив, що багатомасштабна ентропія суттєво розрізняє ці три афективні стани, тоді як використання перестановочної ентропії не гарантує таких суттєвих відмінностей. Ці результати підкреслюють рівень асоціації між ентропією мозку у відповідь на афективні подразники, з одного боку, та його кількісною оцінкою з точки зору різних метрик - з іншого боку. Це, у свою чергу, дозволяє зробити більш обґрунтовані висновки щодо корисності різних метрик для вивчення та аналізу мінливості мозкового сигналу в натуралістичних сценаріях.

1.3. Ентропія і варіабельність серцевого ритму

Варіабельність серцевого ритму (VCP), як коливання в часі періоду між послідовними серцевими скороченнями, є надійним відображенням багатьох фізіологічних факторів, що модулюють ритм серця в здорових умовах, а також зміни цих факторів, пов'язаних з патологічними станами [Kleiger RE et al,

2005]. Широко прийнято, що оцінка ВСР за тимчасовими шкалами, що варіюється від секунд до декількох хвилин, дозволяє опосередковано досліджувати короточасні механізми, що лежать в основі серцево-судинного контролю [Akselrod S et al, 1981; Malliani A et al, 1994; Cohen MA, Taylor JA, 2002].

ВСР, отримана шляхом вимірювання змін тривалості інтервалу RR електрокардіограми (ЕКГ), є результатом поєднання різних фізіологічних систем контролю, які діють на різні тимчасові масштаби і дозволяють адаптувати функціонування організму до фізичних, екологічних та інших змін. Такі коливання були представлені як накладення ритмів, які сприяють нейроавтономній модуляції серцевого ритму в умовах здоров'я і змінюються широким спектром захворювань.

Традиційні підходи до вимірювання складності біологічних сигналів не враховують множинні часові шкали, властиві таким часовим рядам. Ці алгоритми дали суперечливі висновки, застосовуючи їх до реальних наборів даних, отриманих у станах здоров'я та захворювань.

Насправді серед наукової спільноти існує консенсус щодо того, що довгострокові часові ряди інтервалу RR є нелінійними та мультифрактальними, а поведінка шкали ВСР змінюється зі старінням, під час фізичних вправ та при патологічних станах [Huikuri HV et al, 2000; Bernaola-Galván PA et al, 2017; Gómez-Extremera M et al, 2018; Faes L et al, 2019]. Також широко прийнято, що оцінка ВСР на різних часових шкалах дозволила дати цілком задовільне пояснення короточасних механізмів, що лежать в основі серцево-судинного контролю [Malliani A et al, 1991; Cohen MA, Taylor JA, 2002; Xiong W et al, 2017]. Довготривале вимірювання дозволяє легко оцінити вплив на ВСР факторів повсякденного життя, як от фізичних вправ. Широко повідомлялося про зміни ВСР, спричинені низькою або інтенсивною фізичною активністю [Taylor KA et al, 2017; Weippert M et al, 2015]. Під час вправ симпатична система домінує, і маятник коливається навколо цього рівня, виробляючи антикореляційну поведінку на коротких часових шкалах. Однак, оскільки

рівень залучення змінюється з часом, і коли маятник слідує за цими змінами, коливання збільшуються на проміжних часових шкалах, викликаючи перехід до більш корельованої поведінки [Karasik R et al, 2002].

Тахограми є нелінійними часовими рядами, дуже неоднорідними та нестационарними, вони коливаються у складному вигляді, припускаючи, що різні частини сигналу мають різні масштабні властивості, отже, нелінійні методи можуть краще фіксувати зміни ВСП, які неможливо вловити лінійними методами [Shekatkar SM et al, 2017]. Для аналізу цих часових рядів було використано багато нелінійних методологій, наприклад, децентралізований аналіз коливань [Peng C-K et al, 1995], незворотність часу [Porta A et al, 2008; Visnovcova Z et al, 2014], фрактальна розмірність [Eke A et al, 2002], мультифрактальні спектри [Goldberger AL et al, 2002; Aguilar-Molina AM et al, 2019].

Costa M et al, [2005] детально описали основу та реалізацію методу багатомасштабної ентропії. Вони розширили та опрацювали попередні висновки, що показують його придатність до коливань серцебиття людини у фізіологічних та патологічних умовах. Метод послідовно вказує на втрату складності зі старінням, з нестабільною серцевою аритмією (фібриляція передсердь) та із синдромом, що загрожує життю (застійна серцева недостатність). Крім того, ці різні умови мають різні профілі кривої багатомасштабної ентропії, що передбачає діагностичне використання. Результати підтверджують загальну теорію старіння та хвороб "втрати складності". До слова, автори також застосували метод для аналізу кодуєчих і некодуєчих послідовностей ДНК і виявили, що останні мають вищу багатомасштабну ентропію, що узгоджується з новою думкою, що так звані послідовності "сміттевої ДНК" містять важливу біологічну інформацію.

Життєздатним та широко використовуваним підходом для дослідження цієї короткострокової динаміки та їх структурної складності є використання методів, заснованих на ентропії [Peng C-K et al, 1995; Shekatkar SM et al, 2017; Shi B et al, 2017].

Ентропія динамічної системи вимірює інформацію, що міститься в її поточному стані [Xiong W et al, 2017], більш високі значення ентропії вказують на більш складний сигнал, а менші значення ентропії означають меншу складність сигналу. Вимірювання ентропії можна застосовувати до зашумлених процесів з важливими стохастичними компонентами, такими як ті, що описують динамічну активність реальних систем, і вони з великим успіхом застосовуються в багатьох галузях досліджень, включаючи ВСР [Kurths J et al, 1995; Porta A et al, 1998; Voss A et al, 2015; Xiong W et al, 2017].

Xiong W et al. [2017] розглянули вивчення коливань серцебиття людини у різних фізіологічних та патологічних станах, а їх результати засвідчили переваги та підводні камені метрик та оцінок ентропії, а також надали вказівки та рекомендації щодо їх оптимального використання при вивченні реальних часових рядів. При аналізі серії ВСР, коли вимірювання ентропії застосовуються правильно, вони можуть характеризувати зміни певних типів серцевої системи, які пов'язані з різними фізіологічними та клінічними станами. Основний висновок авторів щодо ентропії полягає в тому, що вона була помітно нижчою у хворих на хронічну серцеву недостатність (ХСН), ніж у здорових суб'єктів як під час сну, так і під час неспанья, і була вищою під час сну, ніж під час неспанья в обох групах. Переходячи до аналізу мір динамічної складності ВСР, першим головним висновком є значне збільшення умовної ентропії та зменшення обсягу інформації, що спостерігається при переході від неспанья до сну у здорових суб'єктів. Другим головним результатом є значно вища умовна ентропія і менший обсяг інформації, що вимірюється, у пацієнтів із ХСН, ніж у здорових пацієнтів у більшості випадків фізіологічного стану

Xiong W et al. [2017] встановлено, що правильна інтерпретація поведінки вимірювань ентропії вимагає чіткого розуміння властивостей обраної конкретної міри та оцінювача та адекватного вибору попередньої обробки, застосованої до вимірюваних сигналів. Це пов'язано з тим, що, коли методи ентропії застосовуються безпосередньо до вихідних сигналів ВСР, в даних можуть бути фактори, такі як дальні тенденції або кореляції, які по-різному

впливають на вимірювання та оцінки ентропії, а отже, можуть призводити до суперечливих результатів і робити тлумачення складним.

У недавно опублікованій роботі Solís-Montufar EE [2020] в якості міри ВСР було використано кілька метрик ентропії: Sample Entropy, Approximate Entropy та Fuzzy Entropy. Тахограми були отримані під час серцевого стресового тесту, що складався з періоду відпочинку, за яким слідував період помірних фізичних навантажень. Суб'єкти групувалися за фізичною активністю за даними опитувальника IPAQ. Виміри ентропії для кожної групи показали, що для сидячих суб'єктів значення високі у спокої і помітно знижуються при помірних фізичних навантаженнях. Це трапляється як для молодих, так і для дорослих середнього віку. Ці результати дуже відтворювані. У випадку суб'єктів, які регулярно здійснюють вправи, спостерігається збільшення ентропії або вони, як правило, зберігають значення ентропії, яке вони мали в стані спокою. Існує кореляція між фізичним станом людини із збільшенням або зменшенням ентропії під час помірних фізичних навантажень щодо ентропії в спокої. Авторами також було помічено, що ентропія під час тривалих тестів фізичної активності має тенденцію до зменшення в міру накопичення втоми, але це зменшення невелике порівняно зі зміною, яка відбувається при переході від відпочинку до фізичної активності. Результати показали, що існує статистично значуща різниця між середніми ентропіями для хворих на хронічну серцеву недостатність (ХСН) і здорових пацієнтів, така поведінка спостерігається для Sample Entropy ($0,6567 \pm 0,2923$ vs $0,8398 \pm 0,2039$; $p < 10^{-3}$), Approximate Entropy ($0,8067 \pm 0,2602$ vs $0,9967 \pm 0,1851$; $p = 10^{-4}$) та Fuzzy Entropy ($0,3273 \pm 0,0938$ vs $0,3995 \pm 0,0823$; $p < 10^{-3}$). Зменшення ентропії, пов'язаної із ХСН, спостерігали й інші автори [Martinis M et al. 2004; Goya-Esteban R et al. 2012].

Модель нейровісцеральної інтеграції [Thayer GF, Lane RD, 2009] пропонує нейрональну мережу, яка пов'язує діяльність серцевого ритму та когнітивні показники. Ця модель передбачає, що ЦНС і АНС взаємопов'язані між собою, так що інформація надходить двонаправлено [Smith R et al. 2017]. Дуже вагомі дані свідчать про те, що префронтальна активність кори бере участь у модуляції

блукуючого еферентного входу до серця, а BCP є показником серцевої діяльності, пов'язаної з когнітивною гнучкістю у завданнях, що стосуються уваги, робочої пам'яті та гальмівного контролю [Hansen AL et al, 2009]. Тим не менше, взаємозв'язок між BCP та когнітивними показниками визначається типом завдання та опосередковується функціональною мінливістю зв'язку мозку. Були досліджені взаємозв'язки між BCP та ендогенною динамікою областей мозку, що беруть участь у вегетативному контролі та емоційній регуляції під час стану спокою. Ці дослідження показали, що високо- та низькочастотні компоненти BCP тісно пов'язані з функціональною зв'язністю [Chang C et al, 2013; Jennings JR et al, 2016; Sakaki M et al, 2016]. Однак ці дослідження не розглядали взаємозв'язок між мінливістю функціональної зв'язності та BCP або тим, чи обидва фактори можуть передбачити результати когнітивних завдань.

Тому Alba G et al [2019] досліджували зв'язок між варіабельністю функціональної зв'язності ЕЕГ та BCP у стані спокою та подальшими показниками когнітивного тесту. Процедура, яка використовувалася для вивчення індивідуальної функціональної мінливості зв'язку у стані спокою (RSVFC), була наступною. Спочатку узгодженість розраховували як індекс функціональної зв'язаності (FC) у кожному діапазоні частот (δ , θ , α , β). Цей індекс вимірює лінійну кореляцію між двома сигналами ЕЕГ, $x(t)$ та $y(t)$, як функцію частоти, f . Таким чином, когерентність (C) - це відношення спектральної щільності поперечної потужності $S_{xy}(f)$ між обома сигналами та їх окремими спектральними щільностями потужності, $S_{xx}(f)$ та $S_{yy}(f)$:

$$C_{xy}(f) = S_{xy}(f) / [S_{xx}(f)S_{yy}(f)]^{0.5}.$$

Ентропія зразка FC (SampEn-FC) дозволяє отримати варіабельність зв'язку в часі та взаємозалежності між парами вузлів (електродів) у мозкових мережах. Значення SampEn-FC δ в дельта-діапазоні та альфа-діапазоні показали значні кореляційні зв'язки з LF, SDNN та кількістю помилок у позитивній мережі. SampEn-FC θ тета-смуги корелювала з RMSSD, тоді як кількість помилок та SampEn-FC α бета-смуги корелювали з кількістю помилок у негативній мережі,

значення SampEn-FCm дельта-діапазону та тета-діапазону корелювали з SDNN та кількістю помилок, значення бета-діапазону корелювали з HF, LF, SDNN та кількістю помилок, а значення альфа-діапазону корелювали лише з кількістю помилок.

Дуже переконливі дані свідчать про те, що BCP є показником адаптації АНС до різноманітних психологічних та поведінкових ситуацій [Thayer JF et al, 2010; Zahn D et al, 2016]. Вищий рівень BCP пов'язаний з виконанням кількох когнітивних завдань, що включають увагу, робочу пам'ять та інгібіторний контроль [Hovland A et al, 2012].

Хоча прямі кореляційні зв'язки між когнітивною гнучкістю, варіабельністю нейронів та серцебиття є значними, часткові кореляції та множинні лінійні регресії свідчать про те, що зв'язок між серцебиттям та когнітивною діяльністю опосередковується нейрональними коливаннями. Alba G et al [2019] припускають, що рівні мінливості сигналів мозку можуть передбачати когнітивну гнучкість у когнітивних завданнях. BCP та варіативність функціональної зв'язку пов'язані з когнітивною ефективністю. Результати дали значні відмінності між групами з високою, середньою та низькою кількістю помилок в індексах LF та SDNN та RSVFC (позитивні та негативні мережі). Так, учасники з більшою кількістю помилок у тесті CAMBIOS показали більше значення LF та SDNN, більшу мінливість у позитивній мережі та меншу мінливість у негативній мережі у всіх діапазонах частот. Автори резюмують, що рівні мінливості сигналів мозку можуть передбачати когнітивну гнучкість у когнітивному завданні, тоді як BCP може передбачати когнітивну гнучкість лише тоді, коли вона опосередковується нейрональними коливаннями.

Dong X et al [2020] виявили, що середнє значення приблизної і нечіткої ентропії сигналів апное уві сні менше, ніж у звичайних сигналів сну. При цьому різниця, що відображається приблизною ентропією, більша, ніж нечіткою ентропією. Симпатичні BPC-маркери SD2 і LF сигналів апное уві сні більші, а індекси SD1/SD2 і HF/LF менші, ніж звичайні сигнали, що означає, що симпатико-вагусний баланс сигналів апное сну зсувається в бік симпатотонії.

Натомість вагусні BPC-маркери SD1, HF та RMSSD не мають суттєвої різниці між нормальними сигналами сну та сигналами апное сну. Тому автори зробили висновок, що низькочастотна (симпатотонічна) інформація може краще відображати появу апное уві сні, вказуючи на те, що складність нижча, оскільки симпатичне збудження збільшує визначеність сигналу, а отже, значення ентропії зменшується.

Ma C et al [2020] проаналізували існуючі підходи до застосування визначення ентропії RR інтервалів для розрізнення фібриляції та тріпотіння передсердь від синусового ритму та інших аритмій. Це, передовсім, коефіцієнт ентропії зразка, який здатний кодувати нерегулярний характер коротких сегментів інтервалу RR під час фібриляції передсердь та середній інтервал серцебиття, що додає додаткову незалежну інформацію до дискримінації [Lake DE, Moorman JR, 2011; Richman JS, Moorman JR, 2000].

На основі ентропії зразка Liu C et al [2011] розробили метод нечіткої ентропії, а потім запропонували нормалізовану нечітку ентропію - нову міру ентропії, придатну для виявлення фібриляції передсердь на основі короткочасного часового ряду RR [Liu C et al, 2018]. Метод використовує нечітку функцію для визначення подібності вектора, замінює оцінку ймовірності оцінкою щільності для наближення ентропії, використовує гнучкий пороговий параметр відстані та коригує частоту серцевих скорочень, віднімаючи натуральний логарифм середніх інтервалів RR.

Zhao L et al [2018] запропонували алгоритм, який поєднує в собі функцію нормалізації відстані та концепцію виявлення фібриляції передсердь на основі ентропії та використовує гнучкі порогові параметри. Метод характеризується високими значеннями чутливості (92,77%), специфічності (85,17%), точності (87,10%), позитивної передбачуваності (68,09%) та негативної передбачуваності (97,18%).

1.4. Ентропія і газорозрядна візуалізація

Як декларують Muehsam D et al [2015], досягнення біофізики, біології, функціональної геноміки, неврології, психології, психоневроімунології та

інших галузей дозволяють припустити існування тонкої системи взаємодій “біополів”, яка організовує біологічні процеси від субатомних, атомних, молекулярних, клітинних та організованих до міжособистісних та космічного рівнів. Взаємодія біополів може спричинити регуляцію біохімічних, клітинних та неврологічних процесів за допомогою засобів, пов’язаних з електромагнетизмом, квантовими полями та, можливо, іншими засобами модуляції біологічної активності та потоку інформації. Парадигма біополя, на відміну від редукціоністської, зорієнтованої на хімію точки зору, наголошує на *інформаційному* змісті біологічних процесів. Вважається, що взаємодії біополів частково здійснюються за допомогою низькоенергетичних або “тонких” процесів, таких як слабкі, *нетеплові електромагнітні поля* (або процеси, потенційно пов’язані зі свідомістю та нелокальністю. Взаємодії біополів можуть також діяти через більш добре зрозумілі інформаційні процеси, виявлені в даних ЕЕГ та ЕКГ. Нещодавні досягнення призвели до розробки широкого спектру терапевтичних та діагностичних пристроїв реєстрації біополя, що визначаються як фізичні інструменти, що найкраще розуміються з точки зору парадигми біополя. Автори пропонують широкий огляд приладів біополів, з акцентом на ті пристрої, щодо яких існують вагомі, *рецензовані* докази. Підмножина цих пристроїв, таких як ті, що базуються на ЕЕГ та ЕКГ, функціонує за допомогою механізмів, які добре відомі та широко використовуються в клінічних умовах. Інші пристрої, такі як візуалізація газового розряду та випромінювання біофотонів, на думку авторів огляду, працюють за допомогою не до кінця зрозумілих механізмів і мають незрозуміле клінічне значення. Режими роботи пристроїв включають EMF-світло, EMF-тепло, EMF-нетепло, електричний струм, вібрація та звук, фізико-механічні, намірені та нелокальні, газові та плазмові та інші (режим роботи не зрозумілий). Пристрої відіграють визначну культурну та наукову роль у нашому суспільстві, і, на думку авторів, цілком ймовірно, що технології приладів стануть однією з найвпливовіших точок доступу для подальшого дослідження біополів та поширення концепцій біополів. Ця галузь досліджень,

що розвивається, представляє нові галузі досліджень, які мають багато важливих наслідків як для фундаментальної науки, так і для клінічної медицини.

Одним із напрямків досліджень, який дав великий обсяг інформації про активність біополів, є вивчення *випромінювання біофотонів* (biophoton emission, BE), яке також називають надслабким випромінюванням фотонів. BE - це спонтанне випромінювання світла, яке виходить від усіх живих організмів, включаючи людину [Popp FA, 1984]. У систематичному огляді Ives JA et al [2014] повідомляється про міжклітинну сигналізацію BE, висловлюється припущення, що така сигналізація когерентними біофотонами може пояснити багато регуляторних функцій, включаючи виявлення клітинної орієнтації, біофотонну регуляцію вивільнення нейромедiatorів, дихальну активність лейкоцитів. Автори огляду припускають, що виявлення випромінювання біофотонів може бути корисним як медичний діагностичний підхід і як інструмент дослідження.

Важливим прикладом використання плазми в науці про біополя є візуалізація газових розрядів (GDV). На основі ефекту подружжя Кірліан для стимулювання слабого випромінювання фотонів використовується височастотне високовольтне поле з подальшим застосуванням сучасної оптики, електроніки та комп'ютерної обробки для формування зображень слабого випромінювання фотонів. Починаючи з 1930-х років, ця техніка називалася електрографією, електрофотографією, фотографією коронного розряду, біоелектрографією, газорозрядною візуалізацією (GDV), електрофотонними зображеннями (EPI) та кірліанографією [Boyers DC, Tiller WA, 1973; Bankovskii NG et al, 1986; Korotkov KG, 2001-2014].

Методи GDV/EPI в даний час використовуються діагностично на основі характеристик зображень кінчиків пальців і часто з використанням власних засобів кореляції цих даних з акупунктурними системами або іншими засобами оцінки біологічного стану. Опубліковано майже 1000 статей (здебільшого російською мовою) про дослідження GDV та ще кілька сотень на Заході

[огляди: Korotkov KG et al, 2010; Jakovleva E, Korotkov K, 2013; Korotkov KG, 2014].

Найсвіжіше дослідження виявило суттєві відмінності у скануванні GDV у хворих на рак у порівнянні зі здоровими учасниками, а через 6 тижнів лікування, включаючи хірургічне втручання, хіміотерапію та опромінення, змінилися тенденції до профілів GDV здорових пацієнтів [Yakovleva EG et al, 2016].

Отже, метод ГРВ, суть якого полягає у реєстрації фотоелектронного випромінювання шкіри, індукованого високочастотними електромагнітними імпульсами, дозволяє оцінити інтегрований психосоматичний стан організму. Вважається, що газорозрядне зображення (ГРЗ), зняте без фільтра, характеризує функціональні зміни організму, а зняте з фільтром - органічні зміни. Першим базовим параметром ГРВ є площа ГРЗ у правій, фронтальній та лівій проєкціях, зареєстрованих як з поліетиленовим фільтром, так і без нього. Другим базовим параметром є коефіцієнт форми (відношення квадрата довжини зовнішнього контуру ГРЗ до його площі), який характеризує міру зазубреності/фрактальності зовнішнього контуру. Третім базовим параметром ГРЗ є ентропія. Програма також оцінює енергію та асиметрію віртуальних чакр [Korotkov KG, 2001; 2007; 2014; Korotkov KG et al, 2010].

Слід відзначити, що в інтерпретації Короткова КГ [2001] ентропія ГРЗ обчислюється за формулою:

$$E = -\int g(f) \log \{g(f)\} df, f \in [\max, f_{\min}].$$

Важливою характеристикою поведінки функції є ступінь повторюваності властивостей функції $f(x)$ на певній віддалі. Зокрема, наявність повторних елементів ГРЗ вздовж його обвіду. Як вважає автор, значення ГРВ-ентропії дозволяє запровадити класифікацію ГРВ-грам за ступінню “розбалансу”. А саме: для дуже розбалансованих ГРВ-грам (що відповідає нестабільному стану гомеостазу) функція $f(x)$ випадкова, що веде до високого значення ентропії. Натомість рівні, “спокійні” ГРВ-грами, що відповідає низькому рівню невизначеності функції $f(x)$, мають менші значення ентропії.

Оскільки ставлення до методу GDV в академічних колах України неоднозначне, наша лабораторія провела дослідження, які довели його релевантність [Popovych IL et al, 2010; Babelyuk VY, 2013; Babelyuk VY et al, 2017b; 2018].

Крім того, зареєстровано реакцію параметрів ГРВ на курсове вживання біоактивної води Нафтуса [Gozhenko AI et al, 2016], електростимуляцію приладом “VEB” [Babelyuk NV, 2020; Babelyuk NV et al, 2015; 2016; 2016a; 2018; Babelyuk VYe et al, 2018; 2020; Kindzer BM et al, 2019], курс реабілітації за методом Козьявкіна [Babelyuk VY et al, 2018a; Popovych IL et al, 2018; Kozyavkina OV et al, 2018; 2018a], а також продемонстровано негайну реакцію на кати оператора кіокушин карате [Babelyuk VY et al, 2017a].

Наш інформаційний пошук на ресурсах PubMed і PMC виявив лише дві роботи, в яких йдеться про ентропію ГРЗ.

Kushwah KK et al [2016] для порівняння ефектів циклічної медитації і контролю (лежання в позі медитації) використовували три параметри: інтегральну площу ГРЗ праворуч та ліворуч, що показує загальний стан здоров'я обстежуваних; коефіцієнт активації Короткова – співвідношення між площами ГРЗ, знятого без фільтра і з фільтром, який характеризує рівень стресу; а також інтегральна ентропія праворуч та ліворуч, що показує рівень хаосу. Результати показали наступне. Рівень стресу в групі медитації знизився на 14,51% ($p=0,005$) і не зазнав значущого зниження у групі лежачого контролю (-7,21%; $p=0,15$). Параметр ентропії праворуч після сеансу медитації зменшився на 3,76% ($p=0,04$), але не зазнав значної зміни (на 0,92%) з лівого боку. Натомість після пасивного лежання в позі медитації спостерігалось зменшення ентропії на 8,36% ($p<0,005$) з лівого боку без значних змін (на 1,1%) з правого боку. Площа ГРЗ також продемонструвала значне збільшення на 18,48% ($p=0,05$) та 30,56% ($p=0,03$) правої та лівої сторін у групі медитації, тоді як в контрольній групі спостерігалось збільшення лише з правого боку (на 23,29%; $p=0,02$) за відсутності суттєвої зміни (3,03%) з лівого боку.

В дослідженні за участі автора методу Короткова КГ [Yakovleva EG et al, 2016] виявлено, що у пацієнтів з раком товстої кишки нормалізована площа ГРЗ на 22,7% ($p < 0,001$) менша від здорового контролю, натомість ентропія більша на 10,8% ($p < 0,05$). Важливо, що у пацієнтів з поліпами товстої кишки відхилення від контрольних рівнів значно менш виражені, хоч і статистично значущі: -9,9% ($p < 0,05$) і +5,1% ($p < 0,05$) відповідно.

Ці інтригуючі дані, на думку Muehsam D et al [2015], з якою ми цілком солідарні, свідчать про те, що інформатика на основі пристроїв для вимірювання біополів, таких як GDV, може бути корисною для глибшого розуміння стану хвороби та спрямування практикуючих їх пацієнтів до станів, що мають вищий рівень здоров'я.

РОЗДІЛ 2

ІНФОРМАЦІЙНІ ЕФЕКТИ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ

Експеримент поставлено на 58 білих щурів обох статей лінії Wistar масою 200-250 г, розділених на 4 групи: умовно інтактну, контрольну, дослідну і еталонну. Перед початком курсу напоювання оцінювали стан вегетативної регуляції. Для цього під легким ефірним наркозом реєстрували ЕКГ, вводячи голчасті електроди під шкіру лапок, з наступним розрахунком параметрів варіаційної кардіоінтервалограми: моди (M_0), амплітуди моди (AM_0) і варіаційного розмаху (ΔX) - корелятив гуморального каналу регуляції, симпатичного і вагального тонусів відповідно [Баевский Р.М. и др., 1984].

Тварини першої групи практично не піддавались стресуючим впливам, отримуючи лише через зонд водопровідну воду із розрахунку 2% від маси тіла одноразово щоденно впродовж семи днів. Тварини контрольної групи через добу після закінчення курсу напоювання водопровідною водою піддавались водно-іммерсійному стресу (ВІС) за методикою J. Nakamura et al. [1977] в нашій модифікації, котра полягає у скороченні тривалості перебування щурів в холодній воді ($t^\circ 20-21^\circ \text{C}$) від 8 до 4 годин. Щури дослідної групи отримували замість водопровідної води біоактивну воду Нафтуся (св. 21N) за аналогічною схемою, після чого слідував ВІС. В еталонній групі давали щурам настоянку жень-шеню (в-ва "Лубнихімфарм") в дозі 0,5 мл/кг, розчиненій у водопровідній воді такого ж об'єму, як і в попередніх групах.

Наступного дня після ВІС спочатку брали пробу периферійної крові (шляхом надрізу кінчика хвоста), в якій підраховували лейкоцитограму, визначали параметри фагоцитозу та імунограми за тестами I і II рівнів ВООЗ [Лаповець Л.Є. та ін., 2002; Передерий В.Г. и др., 1995; Хаитов Р.М. и др., 1995]: відносний вміст в крові популяції Т-лімфоцитів за тестом спонтанного розеткоутворення із еритроцитами барана за M. Jondal et al. [1972], їх теофілінрезистентної і теофілінчутливої субпопуляцій (за тестом чутливості розеткоутворення до теофіліну за S. Limatibul et al. [1978]), популяції В-

лімфоцитів - за тестом комплементарного розеткоутворення із еритроцитами барана за С. Bianco [1970]. Природні кіллери ідентифікували як великі грануловмісні лімфоцити. Природну кіллерну активність (ПКА) оцінювали в тесті лізису еритроцитів курки з додаванням до середовища інкубації 10% ембріональної телячої сироватки (співвідношення клітин-ефекторів і клітин-мішеней - 10:1, час інкубації - 4 год) за Гордиенко С.М. [1983].

Про стан фагоцитарної функції нейтрофілів (мікрофагів) і моноцитів (макрофагів) судили за фагоцитарним індексом, мікробним (фагоцитарним) числом та індексом кілінгу стосовно *Staphylococcus aureus*, з обчисленням похідних показників: фагоцитарної ємності (кількість фагоцитів в одиниці об'єму крові, які поглинули мікроби), мікробної ємності (кількість мікробів, яку здатні поглинути фагоцити, що містяться в одиниці об'єму крові) та бактерицидної здатності (кількість мікробів, яку здатні знешкодити нейтрофіли, що містяться в одиниці об'єму крові).

Після забору крові знову реєстрували ЕКГ.

Експеримент завершували декапітацією тварин з метою збору максимально можливої кількості крові, яку розділяли у дві пробірки для отримання шляхом центрифугування сироватки і плазми. В біорідинах визначали показники гормонального статусу: кортизол, тироксин і трийодтиронін (імуноферментним методом, з використанням наборів реагентів ЗАО "Алкор Био", РФ), а також метаболізму.

Про ліпідний обмін судили за рівнем в плазмі триацилгліцеридів (метаперіодатно-ацетилацетоновий колориметричний метод), загального холестерину (прямий метод за реакцією Златкіса-Зака) і розподілом його в складі α -ліпопротеїдів (застосовано ензиматичний метод Hiller G. [1987] після преципітації пре- β - і β -ліпопротеїдів з допомогою декстрансульфату/ Mg^{2+}) та пре- β - і β -ліпопротеїдів (турбидометричний метод Бурштейна-Самає) [Горячковский А.М., 1998].

Стан ліпопероксидації оцінено за вмістом в сироватці її продуктів: дієнових кон'югатів (спектрофотометрія гептанової фази екстракту ліпідів) [Гаврилов

В.Б. и др., 1983] і малонового диальдегіду (тест з тіобарбітуровою кислотою) [Андреева Л.И. и др., 1988], та активністю ферментів антиоксидантного захисту: каталази сироватки і еритроцитів (за швидкістю розкладання перекису водню) [Корольок М.А. и др., 1988], пероксидази еритроцитів (за швидкістю окислення *n*-фенілендіаміном перекису водню) і супероксиддисмутази еритроцитів (за ступенем гальмування відновлення нітросинього тетразолію в присутності *N*-метилфеназонію метасульфата і НАДН) [Дубинина Е.Е. и др., 1988; Макаренко Е.В., 1988]. Про електролітний обмін судили за рівнем в плазмі кальцію (за реакцією з арсеназо III), фосфатів (фосфат-молібдатний метод), хлориду (ртутно-роданідний метод), калію і натрію (метод полум'яної фотометрії), останні електроліти визначали також в еритроцитах.

Загальну антипротеазну активність плазми (ЗАПА) оцінювали за гальмуванням трипсином естерази етилового ефіру *N*-бензоїл-*L*-аргініну [Веремеєнко К.Н. и др., 1988], активність АлТ, АсТ, лужної і кислої фосфатази, креатинфосфокінази - уніфікованими методами.

Користувалися аналізаторами “Tecan” (Oesterreich), “Pointe-180” (“Scientific”, USA), “Reflotron” (“Boehringer Mannheim”, BRD) та полум'яним спектрофотометром.

Після декапітації у тварин видаляли селезінку, тимус і шлунок. Імунні органи зважували і робили з них мазки-відбитки для підрахунку сплено- і тимоцитограми [Базарнова М.А., 1988]. Шлунок розрізали по великій кривизні, монтували його на гастролюміноскоп і під лупою оцінювали ерозивно-виразкові пошкодження за розробленою Поповичем І.Л. [2007] шкалою, використавши індекси шкали Harrington E.C. [1965].

2.1. Ентропія морфо-функціональних імунних систем

Обчислення ентропії прийнятно, зокрема, стосовно імуно-, лейко-, сплено- і тимоцитограм, які являють собою замкнені системи різних формених елементів. Інформаційний аналіз цитограм дозволяє з допомогою узагальнених індексів оцінити стан морфо-функціональних пристосувально-захисних систем,

інформація про які міститься у їх цитограмах [Автандилов Г.Г., 1990; Юшковська О.Г., 2001].

Інформаційний аналіз цитограм проведено, використавши рівняння Shannon С.Е. [1948] для обчислення величини H - ентропії сукупності ймовірностей (інформаційної ентропії):

$$H = - \sum_{i=1}^n p_i \cdot \log_2 p_i,$$

де: i - кількість груп формених елементів;
 p - доля i -ї групи елементів у цитограмі.

Позаяк величина ентропії залежить від кількості складових елементів, для нівелювання цього факту і уможливлення порівняння систем із різною кількістю складників обчислювали показник відносної ентропії (h), тобто долю актуальної ентропії (H) у максимальній ентропії (H_{\max}) системи із n елементів:

$$H_{\max} = \log_2 n; h = H/H_{\max}.$$

Для оцінки міри **відносної** організації системи рекомендують обчислювати коефіцієнт надмірності R :

$$R = (1-h) \cdot 100\%.$$

Коефіцієнт надмірності показує долю морфо-функціональної інформації, надмірної порівняно із оптимальною. Ця доля забезпечує резервну надійність, збільшує адаптаційні і компенсаторні можливості системи [Автандилов Г.Г., 1990]. Проте, за суттю, R є оберненою мірою h , тобто не несе додаткової інформації.

Для оцінки ефектів обчислювали інформаційний показник впливу (ІПВ) за рівнянням [Автандилов Г.Г., 1990]:

$$\text{ІПВ} = 1 - H_B/H_I,$$

де H_I - ентропія в інтактній групі;

H_B - ентропія в групах впливу.

Як показує попередній досвід, математично коректнішим є оцінка впливу (ефекту) того чи іншого чинника за сигмальним відхиленням показника від

норми, тобто віддаллю Евкліда [Попович І.Л. та ін., 2003]. Тому було використано індекс d:

$$d = \text{ПВ} / C_V,$$

де C_V - коефіцієнт варіації показника в інтактній групі.

В периферійній крові щурів інтактної групи відносний вміст теофілінрезистентної субпопуляції Т-лімфоцитів знаходиться в діапазоні 29÷30%, теофілінчутливої субпопуляції - 12÷18%, популяції В-лімфоцитів - 11÷16%, плазмоцитів - 0÷2%, натуральних кіллерів - 0,5÷2,5%, а 0-лімфоцитів - 34÷45%. Розрахований рівень відносної ентропії (h) імуноцитограми коливається в межах 0,72÷0,79, а коефіцієнт надмірності (R) - в межах 28÷21%. Як видно з табл. 2.1, під впливом ВІС пересічна величина ентропії практично не змінюється (+0,5%), як і коефіцієнт надмірності (24,2% проти 24,6% у інтактних), тому квазінульовими виявляються ППВ і індекс d.

Таблиця 2.1

Параметри ентропії морфо-функціональних імунних систем щурів різних груп впливу

Група	n	Параметр ентропії	Імуноцитограма крові	Лейкоцитограма крові	Спленоцитограма	Тимоцитограма	Імунна система в цілому
		I	6	5	8	8	
Інтактна (вода з-під крану)	10	h±m ПВ±m d±m	0,75±0,01 0 0	0,68±0,02 0 0	0,53±0,02 0 0	0,60±0,02 0 0	0,88±0,01 0 0
Контрольна (вода+ ВІС)	30	h±m ПВ±m d±m	0,76±0,01 -0,01±0,01 -0,12±0,27	0,67±0,01 +0,02±0,01* +0,32±0,14*	0,55±0,01 -0,03±0,02 -0,24±0,21	0,61±0,01 -0,02±0,02 -0,24±0,20	0,90±0,01 -0,02±0,01* -0,51±0,23*
Дослідна (Нафтуся+ ВІС)	10	h±m ПВ±m d±m	0,73±0,01 +0,03±0,02 +0,62±0,38	0,66±0,01 +0,03±0,02 +0,37±0,21	0,57±0,01 -0,07±0,03* -0,64±0,25*	0,63±0,02 -0,06±0,03 -0,76±0,41	0,93±0,01* -0,05±0,01* -1,28±0,37*
Еталонна (жесть-шень+ ВІС)	8	h±m ПВ±m d±m	0,71±0,01*# +0,06±0,01*# +1,36±0,18*#	0,66±0,01 +0,03±0,02 +0,42±0,29	0,54±0,02 -0,01±0,03 -0,04±0,26	0,63±0,02 -0,06±0,03 -0,72±0,39	0,92±0,01* -0,04±0,01* -1,12±0,33*

Примітки: 1. n - кількість тварин в групі; I - кількість елементів системи.

2. h - відносна ентропія; ПВ - інформаційний показник впливу; d - нормований ППВ.

3. Показники, які вірогідно відрізняються від інтактних, позначено *, від контрольних - #.

Натомість на тлі превентивного вживання Нафтусі стрес спричиняє тенденцію до зменшення ентропії на 2,9% відносно інтактної (I) групи і на 3,4% - відносно контрольної (K) групи і збільшення R до 26,8%, тобто чинить незначущий негентропійний ефект, який складає +2,9% за ППВ та +0,62σ за

індексом d . В цьому плані Нафтуса поступається перед жень-шенем, який вірогідно зменшує h на 6,2% і 6,7% (відносно I і K відповідно), збільшує R до 29,3%, а отже- спричиняє значущий негентропійний ефект: $+6,3\%$ за IPB та $+1,36\sigma$ за d .

Елементи лейкоцитограми крові інтактних шурів знаходяться в наступних інтервалах: лімфоцити - $47\div 57\%$, сегментоядерні нейтрофіли - $38\div 31\%$, паличкоядерні нейтрофіли - $1\div 3\%$, еозинофіли - $3\div 7\%$, моноцити - $4\div 8\%$, так що відносна ентропія коливається в межах $0,63\div 0,73$, а коефіцієнт надмірності - $37\div 27\%$. Стрес спричиняє тенденцію до зменшення h на 2,3% і збільшення R від 31,8% до 33,4%, тобто чинить незначний негентропійний ефект на лейкоцитограму: $+2,4\%$ та $+0,32\sigma$ за IPB та d відповідно. Ні Нафтуса, ні жень-шень не впливають суттєво на описані ефекти ВІС.

При гістологічному дослідженні спленоцитограми інтактних тварин констатовано, що $63\div 73\%$ клітин складають лімфоцити, $5\div 12\%$ - лімфобласти, $1\div 2\%$ - плазмоцити, $2\div 3\%$ - макрофаги, локалізовані переважно в зоні **білої** пульпи, ретикулоцити - $2\div 3\%$, розміщені в **капсулі** лімфатичних фолікулів, а також сегментоядерні нейтрофіли - $10\div 15\%$, паличкоядерні нейтрофіли - $1\div 3\%$ і еозинофіли - $1\div 3\%$, що складають основу **червоної** пульпи селезінки.

Такий розподіл елементів спленоцитограми характеризується ентропією в межах $0,47\div 0,59$ і величиною R - в межах $53\div 41\%$. Під впливом стресу h зростає на 2,8%, відповідно R зменшується від 46,7% до 45,1%, проентропійний вплив складає $-2,7\%$ і $-0,24\sigma$, проте ці зміни незначущі. Натомість превентивне вживання Нафтусі зумовлює закономірне наростання ентропії на 7,3% в поєднанні із зниженням коефіцієнту надмірності до 42,7%, так що проентропійний ефект досягає $-7,3\%$ і $-0,64\sigma$. Вплив жень-шеню на розглянуті параметри виявляється непевним.

У щурів інтактної групи клітинність головного елемента тимоцитограми - лімфоцитів (за означенням, Т-популяції), компактно локалізованих у кірковій речовині, коливається в діапазоні $62\div 70\%$, їх оточують макрофаги ($4\div 7\%$), ретикулоцити ($2\div 6\%$), епітеліоцити ($6\div 10\%$), а також лімфобласти ($5\div 10\%$),

розміщені переважно у субкапсулярній зоні. Ще 3÷7% клітин складають фібробласти, 2÷4% - базофіли і лише 1% - тільця Гассалья.

Відносна ентропія знаходиться в інтервалі 0,55÷0,65, R - 45÷35%. Ефект стресу *per se* квазінульовий, тоді як і Нафтуса, і жень-шень, вжиті превентивно, практично однаковою мірою спричиняють наростання параметрів ентропії на 6,3% і 6,0% та 0,76σ і 0,72σ, яке, проте, є на грані значущості.

Суцільний кореляційний аналіз показує, що величини h кожної окремої цитограми мають закономірні зв'язки як в межах своєї морфо-функціональної системи (внутрішньосистемні), так і міжсистемні.

Зокрема, ентропія імунцитограми пов'язана, передовсім, з власними елементами: вмістом 0-лімфоцитів ($r=-0,84$), натуральних кіллерів ($r=0,70$), плазмоцитів ($r=0,63$), теофілінчутливих Т-лімфоцитів ($r=0,42$) і В-лімфоцитів ($r=0,37$), але не теофілінрезистентних Т-лімфоцитів ($r=0,19$). З-поміж елементів тимоцитограми заслуговують на увагу в цьому аспекті тільця Гассалья ($r=-0,29$), ретикулоцити ($r=-0,27$), епітеліоцити ($r=0,26$) і лімфобласти ($r=-0,22$); спленоцитограми - паличкоядерні нейтрофіли ($r=0,36$), еозинофіли ($r=-0,27$), лімфобласти ($r=0,24$), а також маса селезінки ($r=-0,26$); лейкоцитограми - лише паличкоядерні нейтрофіли ($r=-0,22$). Разом з тим, виявлено зв'язки h тимоцитограми з показниками фагоцитозу: мікробним числом моноцитів ($r=-0,42$), фагоцитарним індексом нейтрофілів ($r=0,27$) та їх індексом кілінгу ($r=-0,27$). З-поміж показників нейрогормонально-метаболічної (НГМ) плеяди варті уваги загальна антипротеазна активність плазми ($r=-0,44$), малоновий диальдегід ($r=-0,34$), активність АсТ ($r=-0,29$) і каталази плазми ($r=-0,27$), калій еритроцитів ($r=-0,28$), гуморальний канал регуляції серцевого ритму ($r=-0,25$), симпатичний тонус ($r=0,21$) і масовий індекс наднирників ($r=0,22$).

Ентропія лейкоцитограми має значущі зв'язки з трьома власними елементами: еозинофілами ($r=0,71$), моноцитами ($r=0,43$) і паличкоядерними нейтрофілами ($r=0,33$) та слабкі - із лімфоцитами ($r=-0,25$) і сегментоядерними нейтрофілами ($r=-0,22$). Тут же доречно відзначити зв'язки із інтенсивністю фагоцитозу моноцитами ($r=0,30$), активністю фагоцитозу нейтрофілами ($r=-$

0,23) та активністю натуральних кіллерів ($r=0,24$). Варті уваги зв'язки із паличко- ($r=0,35$) і сегментоядерними ($r=0,28$) нейтрофілами та плазмочитами ($r=-0,31$) спленоцитограми, ретикулоцитами ($r=-0,24$) і лімфобластами ($r=-0,22$) тимоцитограми, а також 0-лімфоцитами ($r=0,26$) імуноцитограми. З-поміж показників НГМ плеяди значущі зв'язки виявлено із фосфатемією ($r=-0,31$), активністю супероксиддисмутази ($r=0,29$) і гуморального каналу регуляції ($r=0,25$).

Зв'язки ентропії спленоцитограми мають, в основному, внутрішньосистемний характер. За силою зв'язків її елементи розташовані в наступному порядку: лімфоцити ($r=-0,97$), СЯН ($r=0,64$), лімфобласти ($r=0,60$), макрофаги ($r=0,47$), ретикулоцити ($r=0,40$), ПЯН ($r=0,35$), еозинофіли ($r=0,31$), за випадіння лише плазмочитів ($r=0,16$). Із інших систем варто відзначити лише теofilінірзистентні Т-лімфоцити ($r=0,26$) і 0-лімфоцити ($r=-0,23$) та активність креатинкінази ($r=0,32$) і антипротеаз ($r=-0,29$) плазми.

Внутрішньосистемні зв'язки ентропії тимоцитограми характеризуються наступним рядом: лімфоцити ($r=-0,97$), ретикулоцити ($r=0,78$), базофіли ($r=0,52$), макрофаги ($r=0,47$), лімфобласти ($r=0,44$), тільця Гассалья ($r=0,34$), фібробласти ($r=0,31$) за випадіння лише епітеліоцитів ($r=-0,10$). Має місце також зв'язок із масовим індексом тимуса ($r=-0,34$). Міжсистемні зв'язки представлені показниками імунітету: інтенсивністю ($r=0,30$) і активністю ($r=0,22$) фагоцитозу нейтрофілами, активністю натуральних кіллерів ($r=-0,23$), плазмочитами крові ($r=-0,22$) - та НГМ плеяди: активністю каталази еритроцитів ($r=0,32$) і масовим індексом наднирників ($r=-0,25$).

Окремого аналізу варті зв'язки ентропії імунних морфо-функціональних систем із показниками стресорних ерозивно-виразкових пошкоджень слизової шлунку. Виявлено, що лише ентропія тимоцитограми значуще інверсно корелює з кількістю виразок ($r=-0,33$), їх загальною довжиною ($r=-0,27$) та важкістю пошкоджень ($r=-0,28$), тоді як зв'язки в цьому руслі лейко- і імуноцитограми слабкі ($r=-0,23 \div -0,18$ і $0,20 \div 0,15$ відповідно), а спленоцитограми - практично відсутні ($r=0,15 \div 0,07$).

Знаменно, що ентропії розглянутих чотирьох імунних морфофункціональних систем між собою практично не пов'язані ($r=-0,21 \div +0,06$). З огляду на цю обставину, а також на скерованість змін ентропії цих систем під впливом стресу, ми розрахували ентропію імунної системи в цілому (h_{tot}) за формулою:

$$h_{tot}=(h_{Th} \cdot h_{Sp} / h_{Im} \cdot h_{Leu})^{0,25}.$$

Розрахована таким чином ентропія виявилась значуще пов'язаною із 6 показниками тимуса: ретикулоцитами ($r=0,61$), лімфоцитами ($r=-0,54$), тільцями Гассала ($r=0,39$), базофілами ($r=0,36$), лімфобластами ($r=0,32$) і його масовим індексом ($r=-0,39$); 6 показниками селезінки: лімфоцитами ($r=-0,57$), макрофагами ($r=0,38$), еозинофілами ($r=0,36$), ретикулоцитами ($r=0,32$), СЯН ($r=0,30$) і плазмоцитами ($r=0,27$); 6 імунними показниками крові: еозинофілами ($r=-0,29$), моноцитами ($r=-0,29$), натуральними кіллерами ($r=-0,28$), мікробним числом нейтрофілів ($r=0,28$), плазмоцитами ($r=-0,26$) і фагоцитарним індексом моноцитів ($r=-0,25$), а також 4 показниками метаболізму: креатинкіназою ($r=0,35$), каталазою еритроцитів ($r=0,31$) і плазми ($r=0,23$) та малоновим диальдегідом плазми ($r=0,27$).

Як видно на табл. 2.1, параметри тотальної (інтегральної) ентропії імунної системи змінюються вірогідно і відчутніше порівняно із такими парціальних ентропій. Зокрема, стрес *per se* спричиняє незначний, але закономірний приріст інтегральної ентропії на $2,0 \pm 0,9\%$ або $0,51 \pm 0,23\sigma$, а превентивне вживання Нафтусі посилює цей ефект до $5,0 \pm 1,5\%$ або $1,28 \pm 0,37\sigma$. Майже аналогічний проентропійний ефект чинить і жень-шень: $4,4 \pm 1,3\%$ і $1,12 \pm 0,33\sigma$. Коефіцієнт надмірності під впливом стресу зменшується до $9,9 \pm 0,8\%$ проти $11,7 \pm 1,1\%$ у інтактних щурів, Нафтуса зумовлює його дальше зменшення до $7,3 \pm 1,3\%$, а жень-шень - до $7,8 \pm 1,2\%$.

Для обґрунтування власної інтерпретації неоднозначних, на перший погляд, результатів вважаємо за необхідне зробити преамбулу. На думку Гоженко А.И. і Гоженко Е.А. [2007], розвиток хвороби слід уявляти як лінійно-сіткову структуру, що базується на цілісному характері реагування організму на

пошкодження. При цьому формуються такі, що саморозвиваються патологічні процеси, що значною мірою детермінує стан хвороби. Це співзвучно з висновком Зайчика А.Ш. і Чурилова Л.П. [1999], що патогенез може уявлятися як розвиток захворювання у вигляді паралельних, розгалужених і пересічених ланцюгів каузальних зв'язків і що патогенез розглядає хвороби як мозаїчні поєднання більш елементарних або менш специфічних компонентів - патологічних процесів. Проте одночасно в організмі спрацьовують численні адаптаційні механізми, тобто вмикаються, а потім зростають і навіть виникають "запасні сили" (термін В.В.Подвысоцкого). Останні різною мірою впливають на перебіг патологічних процесів, зменшують ступінь пошкодження, тобто модулюють перебіг хвороби, сприяючи одужанню організму. Сукупність цих переважно компенсаторно-адаптаційних механізмів номінується як саногенез. За Фроловим В.А. [1987], саногенез - динамічний процес захисно-приспосувальних механізмів (фізіологічного і патологічного характеру), який розвивається внаслідок дії на організм надзвичайного подразника, функціонує впродовж всього патологічного процесу (від преморбідної стадії до одужання) і скерований на відновлення саморегуляції організму. Отже, за сучасною парадигмою патофізіології, розвиток хвороби визначається співвідношенням і взаємодією патогенетичних і саногенетичних механізмів; всі процеси протікають у хворому організмі організовано і здійснюються за захисно-пошкоджувальним принципом; на розвиток цих процесів значуще впливають саногенетичні механізми. Наявність останніх не лише розширює сучасні уявлення про хворобу, а й є теоретичною основою профілактичної і реабілітаційної медицини [Гоженко А.И., Гоженко Е.А., 2007].

Прийнято вважати [Автандилов Г.Г., 1990], що наростання ентропії (resp. зниження коефіцієнту надмірності) свідчить за неадекватність реагування морфо-функціональної системи на екзогенні впливи і перехід її до преморбідного чи патологічного стану. За альтернативної інтерпретації [Юшковська О.Г., 2001], наростання ентропії, наприклад, під впливом бігових тренувань, може вказувати як на неповноцінність пристосувальних механізмів,

так і на значну біологічну силу (і/або тривалість дії) подразників. В обох випадках є потреба щодо залучення значних резервів гомеостатичних систем.

Базуючись на викладених положеннях, ми схильні інтерпретувати спричинене стресом зменшення ентропії лейкоцитограми як активацію нейрогормональних адаптивних систем, зеркалом яких вона (лейкоцитограма) вважається [Гаркави Л.Х. и др., 1990; Радченко О.М., 2004], а зростання ентропії сплено- і тимоцитограми (зі зниженням в них структурного запасу) - як мобілізацію резервних захисних саногенетичних механізмів, обтяжену, проте, патологічним процесом, зокрема ерозивно-виразковими пошкодженнями слизової шлунку. При цьому інформаційна складова морфо-функціонального стану імуніцитів периферійної крові залишається практично інтактною, судячи за квазінульовими змінами ентропії імуніцитограми. Нафтуся, вживана перед стресом і діючи як адаптоген, зумовлює більш повну стресорну мобілізацію структурних резервів імунних систем (селезінки і тимуса), що поєднується із розвитком негентропійних змін імуніцитограми (а отже - підвищенням надійності функціонування імунітету) при збереженні стресорних негентропійних змін лейкоцитограми (а отже - підвищених адаптаційних і компенсаторних можливостей), що проявляється у пом'якшенні стресорних ерозивно-виразкових пошкоджень слизової шлунку. Майже аналогічний інтегральний ентропійний вплив (за 4 модулями індексів d) чинить еталонний адаптоген жень-шень: $2,53 \pm 0,28\sigma$ проти $2,40 \pm 0,31\sigma$ в дослідній групі, при цьому за відсутності розбіжностей між впливами на ентропії лейко- і тимоцитограм ($+0,04\sigma$ і $-0,04\sigma$ відповідно) значно сильніший вплив жень-шеню на ентропію імуніцитограми ($+0,73\sigma$) компенсується значно слабшим його впливом на ентропію спленоцитограми ($-0,60\sigma$).

2.2. Внутрішньо- і міжсистемна синхронізація імунних і нейрогормонально-метаболических показників

Взявши за основу методологічні підходи щодо оцінки синхронізації [Баевский Р.М. и др., 1984; Войтенко В.П., 1991; Передерий В.Г. и др., 1995; Флюнт І.С. та ін., 2001], нами було запропоновано власну модифікацію його. В

якості підготовчого етапу для кожної групи тварин створюються матриці коефіцієнтів лінійної кореляції між показниками в рамках окремих плеяд, наприклад, імунної і нейрогормонально-метаболічної (НГМ), що характеризує внутрішньосистемну синхронізацію (кон'югацію), та між показниками імунної і НГМ плеяд, що характеризує міжсистемну синхронізацію. На наступному етапі на основі таких матриць будувались гістограми модулів коефіцієнтів кореляції ($|r|$) з використанням загальноприйнятих інтервалів [Сепетлиев Д., 1968], які характеризують градацію тісноти (сили) зв'язків: дуже слабку ($<0,10$), слабку ($0,10\div0,29$), помірну ($0,30\div0,49$), значну ($0,50\div0,70$), сильну ($0,71\div0,90$) і дуже сильну ($>0,90$).

Позаяк вірогідність коефіцієнту кореляції зумовлена не лише величиною його модуля, а й кількістю об'єктів аналізу, з метою нівелювання відмінностей кількісних складів груп нами пропонується оцінювати міру (коефіцієнт) спряження (КС) за частотами (чи долями) $|r| \geq 0,30$ і $\geq 0,50$, номінованими як $КС_{0,30}$ і $КС_{0,50}$ відповідно. Крім того, вираховували для кожної плеяди показників пересічну величину $|r|_m$ і її похибку μ за формулою:

$$\mu = (1-r^2)/(N_r-2)^{0,5},$$

де N_r - кількість коефіцієнтів кореляції.

Нарешті, використавши відому формулу для обчислення індексу напруження варіаційної кардіоінтервалограми [Баевский Р.М. и др., 1984], ми запровадили обчислення індексу напруження взаємодії показників (ІНВП) в кожній плеяді зокрема та в інформаційному полі в цілому:

$$\text{ІНВП} = A M_o / 2 \cdot \Delta X \cdot M_o,$$

де M_o - найчастіший інтервал $|r|$; $A M_o$ - доля M_o ; ΔX - різниця між серединами крайніх інтервалів $|r|$.

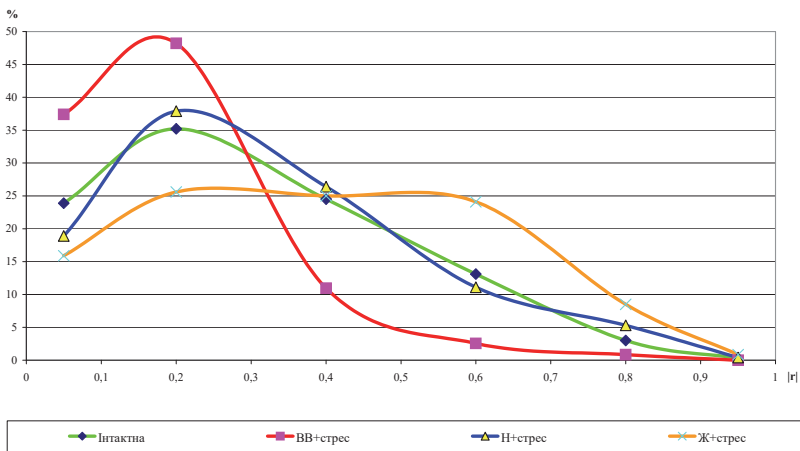
Імунну плеяду склали 38 показників: 6 елементів імуноцитограми крові разом із активністю натуральних кіллерів; 5 елементів лейкоцитограми разом із фагоцитарними індексами нейтрофілів і моноцитів, їх мікробними числами, індексом кілінгу нейтрофілів, а також загальним лейкоцитозом; по 8 елементів сплено- і тимоцитограми разом із абсолютною і відносною масами селезінки та

тимуса. В результаті суцільного кореляційного аналізу обчислено 703 коефіцієнти ($38 \cdot 37 / 2 = 703$) для кожної із 4 груп шурів.

Констатовано (табл. 2.2, рис. 2.1), що у інтактних шурів найчастішою є слабка кореляція, тобто величина Мо гістограми складає 0,20, а її амплітуда - 0,352. Наступні два ранги із майже однаковими АМо посідають інтервали $|r|$, які характеризують як дуже слабку, так і помірну кореляцію, значна кореляція констатована для 92 пар показників, сильна - для 21, натомість дуже сильна - лише для 2. Варіаційний розмах гістограми сягає 0,90.

Груповий індекс напруження взаємодії показників (ІНВП) імунної плеяди виявляється рівним 0,978 ($ІНВП = 0,352 / 2 \cdot 0,90 \cdot 0,20$). $КС_{0,30}$, тобто доля у плеяді суттєвих $|r|$, складає 0,409, відповідно коефіцієнт тісноти зв'язків (КТЗ) - співвідношення долей суттєвих і несуттєвих $|r|$ - 0,692. Пересічна величина $|r|$ знаходиться на межі, яка розділяє слабку і помірну кореляції. Отже, внутрішньосистемна синхронізація (кон'югація) у інтактній групі шурів може бути охарактеризована в цілому як помірна.

Рис. 3.11. Гістограми модулів коефіцієнтів кореляції між параметрами імунітету



Стрес спричиняє кількісно-якісні зміни параметрів гістограми. Зокрема, за аналогічної інтактній групі моди $|r|$ її амплітуда у контрольній групі зростає на

13 абсолютних % або на 37 відносних %; це супроводжується підвищенням частоти дуже слабких (на 13,5% і 57%) і реципронним зниженням частотей помірних (на 13,6% і 56%), значних (на 10,5% і 80%) і сильних (на 2,1% і 70%) зв'язків і зникненням - дуже сильних кореляційних зв'язків, а отже - зменшенням варіаційного розмаху з 0,90 до 0,75. $КС_{0,30}$ знижується на 65%, $КТЗ$ - на 78% (до 0,168), а ІНВП - зростає на 64%. Середня величина $|r|$ зміщується в середину інтервалу слабкої кореляції. Викладені цифри в сукупності свідчать за десинхронізувальну дію стресу.

Превентивне вживання Нафтусі практично цілком відвертає стресорні зміни параметрів гістограми та її інтегральних характеристик: $КС_{0,30}$, $КС_{0,50}$, $КТЗ$, ІНВП, $|r|_m$ складають 106%, 102%, 110%, 108% і 106% порівняно із відповідними величинами інтактної групи. Отже, Нафтуса відвертає десинхронізувальну дію стресу на імунну плеяду, тобто чинить ресинхронізувальний ефект.

Таблиця 2.8

Внутрішньо- і міжсистемна синхронізація (кон'югація) імунних і нейрогормонально-метаболических показників щурів різних груп впливу

Група щурів	Плеяда показників	К-ть		Інтервали $ r $ та їх частоти						Частоти $ r $		Груповий ІНВП	Пересічна кореляція	
		n_r	N_r	<0,10	0,10±	0,30±	0,50±	0,71±	>0,90	≥0,30	≥0,50			
Інтактна (вода з-під крану) n=10	Імунна	38	p	23,9	35,2	24,5	13,1	3,0	0,3	40,9	16,4	0,978	$ r _{\mu}$	0,286
		703	m	1,6	1,8	1,6	1,3	0,6	0,2	1,9	1,4		μ	0,035
	Нейрогормон.-метаболіч. (НГМ)	38	p	23,0	34,1	23,5	13,1	5,1	1,1	42,8	19,3	0,947	$ r _{\mu}$	0,303
		703	m	1,6	1,8	1,6	1,3	0,8	0,4	1,9	1,5		μ	0,034
Імунна - НГМ	76	p	22,2	34,9	25,9	13,0	3,9	0,1	42,9	17,0	0,969	$ r _{\mu}$	0,295	
	1444	m	1,1	1,3	1,2	0,9	0,5	0,1	1,3	1,0		μ	0,024	
В цілому	76	p	22,8	34,8	25,0	13,0	4,0	0,4	42,4	17,4	0,967	$ r _{\mu}$	0,295	
	2850	m	0,8	0,9	0,8	0,6	0,4	0,1	0,9	0,7		μ	0,017	
Контрольна (вода+ ВІС) n=30	Імунна	38	p	37,4	48,2	10,9	2,6	0,9	0	14,4	3,5	1,607	$ r _{\mu}$	0,181
		703	m	1,8 ⁱ	1,9 ⁱ	1,2 ⁱ	0,6 ⁱ	0,4 ⁱ		1,3 ⁱ	0,7 ⁱ		μ	0,037 ⁱ
	Нейрогормон.-метаболіч. (НГМ)	38	p	32,7	42,2	12,8	8,4	2,7	1,1	25,0	12,2	1,172	$ r _{\mu}$	0,234
		703	m	1,8 ⁱ	1,9 ⁱ	1,3 ⁱ	1,0 ⁱ	0,6 ⁱ	0,4	1,6 ⁱ	1,2 ⁱ		μ	0,036
Імунна - НГМ	76	p	34,5	46,7	16,2	2,1	0,4	0	18,7	2,5	1,557	$ r _{\mu}$	0,191	
	1444	m	1,3 ⁱ	1,3 ⁱ	1,0 ⁱ	0,4 ⁱ	0,2 ⁱ		1,0 ⁱ	0,4 ⁱ		μ	0,025 ⁱ	
В цілому	76	p	34,8	46,0	14,0	3,8	1,1	0,3	19,2	5,2	1,278	$ r _{\mu}$	0,200	
	2850	m	0,9 ⁱ	0,9 ⁱ	0,6 ⁱ	0,4 ⁱ	0,2 ⁱ	0,1	0,7 ⁱ	0,4 ⁱ		μ	0,018 ⁱ	
Дослідна (Нафтуса + ВІС) n=10	Імунна	38	p	18,9	37,9	26,4	11,1	5,3	0,4	43,2	16,8	1,053	$ r _{\mu}$	0,304
		703	m	1,5 ^{icc}	1,8 ^{ccc}	1,7 ^c	1,2 ^{ccc}	0,8 ^{icc}	0,2 ^c	1,9 ^{ccc}	1,4 ^c		μ	0,034 ^c
	Нейрогормон.-метаболіч. (НГМ)	38	p	16,6	35,8	23,3	17,2	5,7	1,3	47,5	24,2	0,994	$ r _{\mu}$	0,334
		703	m	1,4 ^{icc}	1,8 ^{ccc}	1,6 ^{ccc}	1,4 ^{icc}	0,9 ^c	0,4	1,9 ^{ccc}	1,6 ^{ccc}		μ	0,034 ^c
Імунна - НГМ	76	p	18,3	37,0	26,1	15,2	3,3	0,1	44,7	18,6	1,028	$ r _{\mu}$	0,306	
	1444	m	1,0 ^{icc}	1,3 ^{ccc}	1,2 ^c	0,9 ^{ccc}	0,5 ^{ccc}	0,1 ^c	1,3 ^{ccc}	1,0 ^c		μ	0,024 ^c	
В цілому	76	p	18,0	36,9	25,5	14,7	4,4	0,5	45,1	19,6	1,025	$ r _{\mu}$	0,303	
	2850	m	0,7 ^{icc}	0,9 ^{ccc}	0,8 ^c	0,7 ^{ccc}	0,4 ^{ccc}	0,1 ^c	0,9 ^{ccc}	0,7 ^{ccc}		μ	0,017 ^{ccc}	

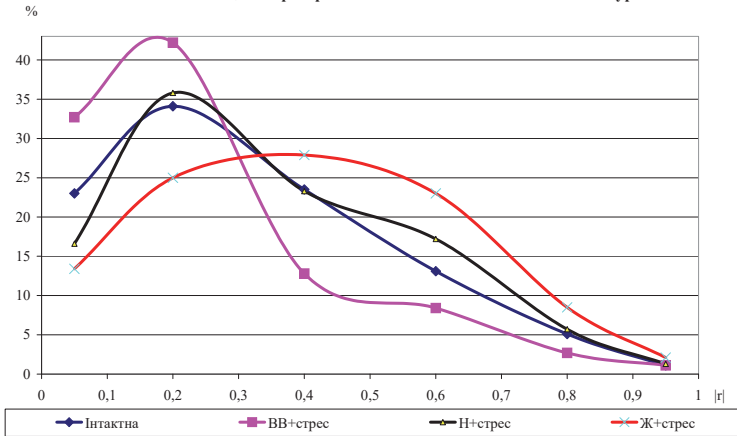
Еталонна (жень-шень+ ВІС) n=8	Імунна	38 703	p m	15,9 1,4 ^{ic}	25,6 1,6 ^c	25,0 1,6 ^c	24,1 1,6 ^{ic}	8,5 1,1 ^{ic}	0,9 0,4 ^c	58,5 1,9 ^{ic}	33,5 1,8 ^{ic}	0,711	r μ	0,380 0,032 ^{ic}
	Нейрогормон.- метаболич. (НГМ)	38 703	p m	13,4 1,3 ^{ic}	25,0 1,6 ^{ic}	27,9 1,7 ^c	23,0 1,6 ^{ic}	8,5 1,1 ^{ic}	2,1 0,5	61,5 1,8 ^{ic}	33,6 1,8 ^{ic}	0,388	r μ	0,394 0,032 ^c
	Імунна - НГМ	76 1444	p m	16,3 1,0 ^{ic}	33,1 1,2 ^c	26,1 1,2 ^c	18,1 1,0 ^{ic}	5,6 0,6 ^{ic}	0,8 0,2 ^{ic}	50,6 1,3 ^{ic}	24,5 1,1 ^{ic}	0,919	r μ	0,340 0,023 ^c
	В цілому	76 2850	p m	15,5 0,7 ^{ic}	29,3 0,8 ^c	26,3 0,8 ^c	20,8 0,8 ^c	7,0 0,5 ^{ic}	1,1 0,2 ^{ic}	55,2 0,9 ^{ic}	28,9 0,8 ^{ic}	0,814	r μ	0,363 0,016 ^{ic}

Примітки: 1. n_r - кількість показників, підданих кореляційному аналізу; N_r - кількість коефіцієнтів кореляції; p - частість (у %) інтервалів |r|, m - її стандартна похибка, обчислена за формулою: $m = [p \cdot (100-p) / (N_r - 1)]^{0,5}$; |r| - середня величина коефіцієнтів кореляції без врахування знаку, μ - її стандартна похибка.

2. Для кожної плеяди позначена вірогідна відмінність від інтактної (i) і контрольної (c) груп дослідної і еталонної груп та дослідної групи від еталонної (e).

Натомість жень-шень не тільки превентує стресорну десинхронізацію, а й реверсує її у гіперсинхронізацію: гістограма набуває трапецієвидної форми внаслідок значного зниження частоти слабких і реципрокного підвищення - значних кореляційних зв'язків, що разом із підвищенням амплітуди сильних

Рис. 3.12. Кон'югація нейрогормонально-метаболических показників щурів



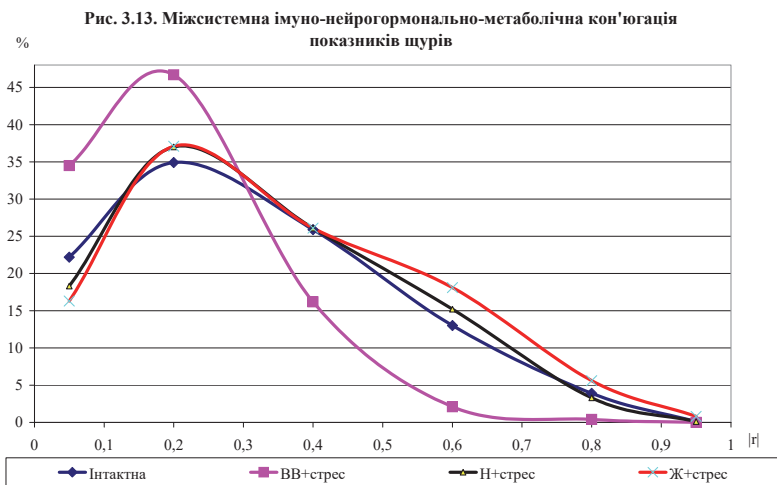
зв'язків дає збільшення $KC_{0,30}$ на 43%, $KC_{0,50}$ - на 104%, КТЗ - на 104%, $|r|_m$ - на 33% і зниження ІНВП на 27%.

Нейрогормонально-метаболическа (НГМ) плеяда складається теж із 38 показників: 4 з них стосуються адрено-холінергічної нервової регуляції, 8 -

гормональної регуляції, 23 - білкового, ліпідного і електролітного обмінів, сюди ж включено масу шура, секс-індекс та індекс важкості стресорних ерозивно-виразкових пошкоджень слизової шлунку, тобто показників, пов'язаних із нейрогормональною регуляцією і метаболізмом.

У інтактній групі щурів параметри кон'югації показників НГМ плеяди близькі до таких імунної плеяди (рис.2.2, табл. 2.1), тобто свідчать за помірну синхронізацію. Стрес теж спричиняє десинхронізацію, проте дещо менш відчутну внаслідок збереження частоти дуже сильних зв'язків, а отже - і варіаційного розмаху гістограми. Проявляється також ресинхронізувальний ефект Нафтусі і гіперсинхронізувальний ефект жень-шеню. При цьому останній значно відчутніший, ніж стосовно імунної плеяди, що зумовлено якісною зміною гістограми - переміщенням моди у інтервал помірних $|r|$.

Міжсистемна імунно-нейрогормонально-метаболічна синхронізація проаналізована за 1444 коефіцієнтами кореляції між 38 показниками імунної і

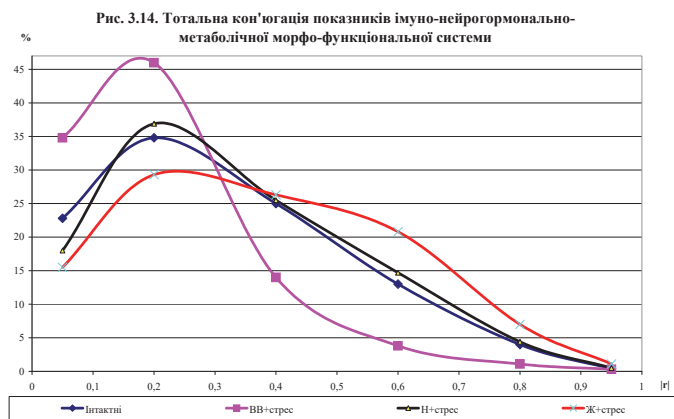


38 - НГМ плеяд. І в цьому випадку виявлено принципово аналогічні таким в попередніх десинхронізувальний ефект стресу і превентивний

ресинхронізувальний ефект Нафтусі, натомість гіперсинхронізувальний ефект жень-шеню менш відчутний і близький до ефекту Нафтусі.

Викладене дає підстави для аналізу синхронізації показників **всього** інформаційного поля. Виявлено (рис. 2.3, табл. 2.1), що імунонеурогормонально-метаболічна морфо-функціональна надсистема у шурів інтактної групи характеризується помірною синхронізацією (кон'югацією) своїх елементів.

Під впливом стресу ні мода (частість слабких зв'язків) гістограми, ні її



варіаційний розмах не змінюються, проте амплітуда моди зростає на 11,2 абсолютних % або на 32 відносних %, а частість дуже слабких зв'язків - на 12,0% або 53%, натомість знижуються частоти помірних (на 11,0% або 44%), значущих (на 9,2% або 71%) і сильних (на 2,9% або 72%) зв'язків. Це зумовлює зменшення $КС_{0,30}$ на 55%, $КС_{0,50}$ - на 70%, $КТЗ$ - на 68%, $|r_m|$ - на 32% та збільшення ІНВП на 32%, що свідчить за відчутну десинхронізувальну дію стресу.

Превентивне вживання Нафтусі зумовлює утримання параметрів синхронізації на рівнях, практично аналогічних таким у інтактній групі, які складають відповідно 106%, 113%, 112%, 103% і 106%, тобто спричиняє ресинхронізацію. Жень-шень спричиняє якісно інший стан взаємодії елементів

- гіперсинхронізацію, що характеризується зниженням (відносно інтактної групи) частотей дуже слабких і слабких зв'язків і підвищенням - значних і сильних, за відсутності змін з боку помірних і дуже сильних зв'язків і проявляється у підвищенні пересічних величин КС_{0,30} до 130%, КС_{0,50} - до 166%, КТЗ - до 167%, $|r_m|$ - до 123% та реципрокному зниженні ІНВП до 84% від відповідних у інтактній групі.

На наступному етапі аналізу з'ясовано, що середньогрупові модулі коефіцієнтів кореляції ($|r_m|$) пов'язані з показниками як своєї плеяди, так і іншої (табл 2.2 і 2.3).

Таблиця 2.2
Кореляційно-регресивний аналіз (КРА) зв'язків між середньогруповими коефіцієнтами кореляції імунної плеяди показників і показниками морфо-функціональних систем

Детермінуючі змінні	r	b	±m	t	p
Лімфоцити крові	0,54	0,00719	0,00331	2,17	0,035
Сегментоядерні нейтрофіли крові	-0,53	-0,00010	0,00272	0,05	0,97
Фагоцитарний індекс моноцитів	-0,42	-0,01085	0,00405	2,68	0,01
Натуральні кіллери крові	-0,41	-0,01281	0,00491	2,61	0,012
Кортизолемія	-0,39	0,00071	0,00049	1,45	0,15
Активність натуральних кіллерів	0,38	0,00084	0,00100	0,85	0,40
Довжина виразок слизової шлунку	-0,37	-0,00729	0,00252	2,90	0,006
Малоновий диальдегід плазми	0,37	0,00047	0,00063	0,75	0,45
Індекс кілінгу нейтрофілів крові	0,28	-0,00136	0,00088	1,55	0,13
Індекс маси наднирників	-0,27	-0,82800	1,0095	0,82	0,42
		a=-0,0138	0,2634	0,05	0,96

Стандартна похибка для залежної змінної: $\pm 0,053$; $R=0,766$; $R^2=0,587$; $F_{(10,5)}=6,69$; $p<10^{-5}$

Таблиця 2.3
Кореляційно-регресивний аналіз (КРА) зв'язків між середньогруповими коефіцієнтами кореляції нейрогормонально-метаболічної плеяди показників і показниками морфо-функціональних систем

Детермінуючі змінні	r	b	±m	t	p
Лімфоцити крові	0,53	0,00438	0,00261	1,68	0,10
Сегментоядерні нейтрофіли крові	-0,51	-0,00165	0,00220	0,75	0,46
Фагоцитарний індекс моноцитів	-0,43	-0,00674	0,00315	2,14	0,038
Натуральні кіллери крові	-0,41	-0,00845	0,00374	2,26	0,029
Кортизолемія	-0,38	0,00073	0,00038	1,90	0,06
Малоновий диальдегід плазми	0,36	0,00035	0,00049	0,71	0,48
Активність натуральних кіллерів	0,35	0,00060	0,00078	0,77	0,44
Довжина виразок слизової шлунку	-0,35	-0,00504	0,00184	2,74	0,009
Фосфатемія	0,28	0,49519	0,19856	2,49	0,016
Індекс маси наднирників	-0,28	-0,00347	0,77627	0,005	0,996
		a=-0,5025	0,2988	1,68	0,10

Стандартна похибка для залежної змінної: $\pm 0,041$; $R=0,773$; $R^2=0,598$; $F_{(10,6)}=6,98$; $p<10^{-5}$

Аналогічна ситуація спостерігається для міжсистемної (табл. 2.4) і тотальної (табл. 2.5) кореляції. Це дає можливість за відповідними рівняннями множинної регресії вирахувати індивідуальні модулі коефіцієнтів кореляції ($|r_i|$) як міру синхронізації. Така своєрідна "кореляція другого порядку", тобто між $|r_m|$ і $|r_i|$, для імунної плеяди характеризується величиною 0,71, для НГМ - 0,77; міжсистемна кореляція - 0,78, тотальна - 0,77, що зумовлює принципову подібність паттернів окремих інтегральних параметрів синхронізації у щурів різних груп впливу.

Таблиця 2.4

Кореляційно-регресивний аналіз (КРА) зв'язків між середньогруповими коефіцієнтами кореляції імунно-нейрогормонально-метаболічної плеяди показників і показниками морфо-функціональних систем

Детермінуючі змінні	r	b	$\pm m$	t	p
Лімфоцити крові	0,56	0,00603	0,00268	2,25	0,029
Сегментоядерні нейтрофіли крові	-0,56	-0,00062	0,00219	0,28	0,78
Кортизолемія	-0,41	0,00066	0,00039	1,69	0,10
Активність натуральних кіллерів	0,40	0,00087	0,00080	1,08	0,28
Фагоцитарний індекс моноцитів	-0,40	-0,00794	0,00327	2,42	0,019
Довжина виразок слизової шлунку	-0,40	-0,00636	0,00204	3,12	0,003
Натуральні кіллери крові	-0,39	-0,00940	0,00397	2,37	0,022
Малонівий діальдегід плазми	0,38	0,00051	0,00050	1,02	0,31
Індекс клілінгу нейтрофілів	0,29	-0,00094	0,00069	1,37	0,18
		a=-0,0016	0,2108	0,01	0,99

Стандартна похибка для залежної змінної: $\pm 0,043$; $R=0,774$; $R^2=0,598$; $F_{(9,48)}=7,94$; $p<10^{-5}$

Таблиця 2.5

Кореляційно-регресивний аналіз (КРА) зв'язків між середньогруповими коефіцієнтами тотальної кореляції показників і показниками морфо-функціональних систем

Детермінуючі змінні	r	b	$\pm m$	t	p
Лімфоцити крові	0,55	0,00624	0,00280	2,23	0,031
Сегментоядерні нейтрофіли крові	-0,54	-0,00026	0,00230	0,11	0,91
Довжина виразок слизової шлунку	-0,41	-0,00635	0,00213	2,98	0,005
Фагоцитарний індекс моноцитів	-0,40	-0,00886	0,00344	2,58	0,013
Натуральні кіллери крові	-0,40	-0,01058	0,00416	2,54	0,014
Кортизолемія	-0,40	0,00063	0,00041	1,53	0,13
Активність натуральних кіллерів	0,39	0,00075	0,00084	0,89	0,38
Малонівий діальдегід плазми	0,38	0,00044	0,00053	0,83	0,41
Індекс клілінгу нейтрофілів	0,28	-0,00114	0,00075	1,52	0,13
Індекс маси наднирників	-0,26	-0,53990	0,85552	0,63	0,53
		a=0,0236	0,2232	0,11	0,92

Стандартна похибка для залежної змінної: $\pm 0,045$; $R=0,770$; $R^2=0,593$; $F_{(10,5)}=6,85$; $p<10^{-5}$

Згідно з концепцією К.А. Лебедева и И.Д. Понякиной [1990], ступінь активності імунної системи тісно пов'язаний з рівнем спряження її компонентів. У здорових осіб із відносно спокійним станом імунної системи кількість і інтенсивність взаємозв'язків між компонентами мінімальні; при розвитку запального процесу, в період активної роботи імунної системи, спряження компонентів різко, в кілька разів, зростає; при сприятливому завершенні процесу зв'язаність знову знижується. Якщо вважати, що рівень спряження параметрів відображає ступінь напруження імунної системи, то підвищення спряження в процесі інфекційного захворювання можна розцінити як "синдром напруження". Зв'язаність посилюється за рахунок нагромадження імунокомпетентних клітин в певних місцях, активації синтезу медіаторів, збільшення кількості рецепторів, які сприймають регуляторні сигнали. Зв'язаність подвоюється в період 7-12 років порівняно із 3-річним віком, в періоді 18-40 років спостерігається стабілізація, після чого - повторний ріст, так що у 70-90-річних ступінь її знову подвоюється порівняно із середнім віком. Якщо у дітей посилення спряження зумовлене включенням нових компонентів і елементів гормональної регуляції, то в старечому віці - прискоренням процесів руйнування, катаболізму, ростом числа мікрозапальних процесів. Ремісія хронічного запалення ("практично здоровий") характеризується підтриманням високого рівня зв'язаності імунних компонентів, при переході у фазу загострення спряження компонентів імунної системи порівняно із вже наявним її високим рівнем не лише не зростає, але навіть може суттєво знизитись. При відновленні ремісії зв'язаність знову підвищується. Високий рівень спряження в фазі ремісії автори пояснюють триваючою боротьбою із персистуючою інфекцією, що підтримує компенсований рівень. Спад зв'язаності при декомпенсації, тобто при загостренні, пояснюється зломом ефективної роботи імунної системи після тривалого напруження в умовах ремісії. Зв'язаність зменшується також у важких випадках гострого процесу, що переходить у декомпенсовану фазу, при цьому спостерігається спад до значень, нижчих від таких у здорових.

Виходячи із наведеного пасажу, виявлений в даному експерименті десинхронізувальний ефект гострого стресу слід інтерпретувати як прояв декомпенсації регуляторних і морфо-функціональних систем, яка превентується Нафтусею, а під впливом жень-шеню трансформується у суперкомпенсацію. Зазначимо, що $|r|$ різних плеяд значуще пов'язані лише із ентропією імуноцитограми ($r = -0,34 \div -0,38$).

2.3. Гармонія інформаційних складових нейро-ендокринно-імуної морфо-функціональної надсистеми

Для досягнення мети проведено факторний аналіз (метод головних компонент) інформаційного поля зареєстрованих показників лейко- і імуноцитограми крові, сплено- і тимоцитограми, нейроендокринного і метаболічного статусів різних груп щурів. Для обчислення групових коефіцієнтів ρ і r використано розширену матрицю факторних навантажень, що містить кореляції кластерів змінних (косокутних факторів) з вторинними і первинними факторами [Kim J.O., Mueller Ch.W., 1989].

На підготовчому етапі методом факторного аналізу було з'ясовано, що все інформаційне поле 76 показників щурів інтактної групи конденсуються у 9 кластерів змінних, котрі тією чи іншою мірою корелюють із 11 факторами; 93% інформації контрольної групи згущено у матрицю із 19 кластерів і 27 факторів; 100% інформації дослідної групи представляють 9 кластерів і 13 факторів, а все інформаційне поле еталонної групи редукується до 7 кластерів і 9 факторів (табл. 2.6).

Констатовано, що у інтактних тварин ρ складає $0,86 \pm 0,03$ (в ідеалі - 1), а r - $0,06 \pm 0,02$ (в ідеалі - 0), тобто величина $(\rho-r)$ як кількісна міра гармонії рівна 0,80. Через добу після стресу ρ падає до $0,69 \pm 0,02$ ($p < 0,001$) за відсутності суттєвих змін r ($0,05 \pm 0,01$), так що міра гармонії зменшується до 0,64 (на 20%). Профілактичне вживання Нафтусі мінімізує падіння ρ до $0,79 \pm 0,03$ ($p > 0,1$ відносно інтактної і $< 0,02$ відносно контрольної групи), знову ж майже не впливаючи на r ($0,07 \pm 0,02$), тобто обмежує дизгармонізувальну дію стресу на 13% (до 0,72).

Таблиця 2.6

Розширена матриця факторних навантажень. Кореляції кластерів змінних (косокутних факторів) з вторинними (S) і первинними (P) факторами.

Інтактна група

Cl	1	2	3	4	5	6	7	8	9
S1	0,68	-0,22	-0,52	0,01	0,66	0,04	0,03	-0,33	-0,29
S2	0,02	0,15	-0,06	-0,40	-0,16	-0,30	0,48	0,54	0,32
S3	0,73	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
S4	0,00	0,97	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
S5	0,00	0,00	0,85	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
S6	0,00	0,00	0,00	0,92	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
S7	0,00	0,00	0,00	0,00	0,73	0,00	0,00	0,00	0,00
S8	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,95	0,00	0,00	0,00
P1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,88	0,00	0,00
P2	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,77	0,00
P3	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,90

$$\rho_9=0,856\pm 0,030; r_{90}=0,058\pm 0,016$$

Контрольна група

Cluster	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
S1	0,23	-0,44	0,06	-0,53	-0,57	0,04	-0,09	0,16	0,14	-0,19
	-0,53	0,00	0,40	0,06	0,01	0,04	-0,06	0,17	-0,08	
S2	0,02	0,08	-0,02	-0,16	0,05	0,44	0,47	0,54	0,10	0,14
	-0,06	0,05	-0,38	-0,75	0,02	-0,11	-0,02	-0,05	-0,04	
S3	-0,03	0,09	0,09	0,48	-0,04	0,37	0,08	0,01	0,06	0,44
	-0,04	0,64	0,24	-0,01	-0,11	0,06	0,04	-0,14	-0,48	
S4	-0,04	0,38	0,14	0,02	0,07	0,10	0,10	0,04	-0,59	0,38
	0,16	-0,21	0,00	0,08	0,10	-0,67	0,08	0,04	-0,14	
S5	0,55	-0,10	0,00	-0,27	0,04	0,07	-0,23	-0,19	-0,10	0,14
	0,19	0,03	0,02	-0,07	0,11	-0,00	0,64	-0,18	-0,02	
S6	-0,12	0,01	-0,72	0,03	0,11	0,02	0,39	0,01	0,03	0,39
	0,06	-0,07	0,17	0,00	-0,01	0,18	0,01	-0,11	0,41	
S7	-0,42	0,07	0,09	-0,13	-0,01	-0,12	0,14	-0,21	0,10	0,29
	0,07	-0,03	-0,25	-0,09	0,68	-0,29	0,15	0,08	0,23	
S8	0,42	0,14	-0,04	-0,13	0,12	-0,03	0,11	0,44	0,15	0,19
	-0,41	0,15	0,02	-0,01	0,01	-0,03	0,03	-0,61	-0,01	
S9	0,52	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	0,69	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
S10	0,00	0,79	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	0,00	0,72	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
S11	0,00	0,00	0,66	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	0,00	0,00	0,74	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
S12	0,00	0,00	0,00	0,58	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	0,00	0,00	0,00	0,64	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
S13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,80	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	0,00	0,00	0,00	0,00	0,71	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
S14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,80	0,00	0,00	0,00	0,00
	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,65	0,00	0,00	0,00	0,00
S15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,72	0,00	0,00	0,00
	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,74	0,00	0,00	0,00
S16	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,64	0,00	0,00
	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,73	0,00	0,00
S17	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,76	0,00
	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,72	0,00
S18	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,57
	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
P1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
P2	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
P3	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
P4	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
P5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
P6	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
P7	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
P8	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
P9	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

$$\rho_{19}=0,693\pm 0,019; r_{494}=0,053\pm 0,006$$

Дослідна група

С1	1	2	3	4	5	6	7	8	9
S1	-0,08	0,12	0,06	-0,68	0,15	-0,14	0,01	0,49	0,59
S2	0,59	0,01	0,09	-0,05	0,03	-0,42	0,41	0,03	-0,52
S3	0,03	0,06	-0,59	0,17	0,06	0,28	-0,04	0,44	0,07
S4	0,11	0,43	0,00	0,08	-0,56	0,00	-0,07	0,06	0,14
S5	0,80	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
S6	0,00	0,89	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
S7	0,00	0,00	0,80	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
S8	0,00	0,00	0,00	0,71	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
P1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,81	0,00	0,00	0,00	0,00
P2	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,85	0,00	0,00	0,00
P3	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,91	0,00	0,00
P4	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,75	0,00
P5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,59

$\rho_9=0,791\pm0,032$; $r_{108}=0,071\pm0,015$

Еталонна група

С1	1	2	3	4	5	6	7
S1	0,43	0,34	-0,82	0,07	0,01	-0,48	0,43
S2	0,66	-0,01	-0,19	-0,49	0,08	0,08	-0,64
S3	0,62	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
S4	0,00	0,94	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
S5	0,00	0,00	0,54	0,00	0,00	0,00	0,00
S6	0,00	0,00	0,00	0,87	0,00	0,00	0,00
P1	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00
P2	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,88	0,00
P3	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,64

$\rho_7=0,783\pm0,068$; $r_{56}=0,084\pm0,026$

Ця здатність Нафтусі аналогічна такій жень-шеню: $\rho=0,78\pm0,07$; $r=0,08\pm0,03$; $(\rho-r)=0,70$, що є додатковим свідченням її адаптогенних властивостей, виявлених в наших попередніх дослідженнях. Міра групової гармонії прямо корелює із лімфоцитозом крові, активністю природних кіллерів, рівнем МДА, холестерину пре- β і β -ЛП, лімфобластозом тимусу і індексом кілінгу нейтрофілів крові та інверсно - із нейтрофіліозом крові, індексом СПСШ і кортизолемією (табл. 2.7).

Таблиця 2.7

Кореляційно-регресивний аналіз (КРА) зв'язків між індексом гармонії і показниками морфо-функціональних систем

Детермінуючі змінні	r	b	$\pm m$	t	p
Сегментоядерні нейтрофіли крові	-0,52	-0,00257	0,00220	1,17	0,25
Лімфоцити крові	0,46	0,00135	0,00275	0,49	0,63
Активність натуральних кіллерів	0,45	0,00097	0,00082	1,18	0,24
Індекс пошкодження слизової шлунку	-0,45	-0,08885	0,02772	3,21	0,002
Кортизолемія	-0,35	0,00022	0,00038	0,58	0,56
Малоновий диальдегід плазми	0,34	0,00051	0,00052	0,99	0,33
Холестерин пре- β - і β -ліпопротеїдів	0,32	0,03311	0,02069	1,60	0,12
Лімфобласти тимуса	0,30	0,00461	0,00367	1,25	0,22
Індекс кілінгу нейтрофілів крові	0,29	-0,00041	0,00065	0,36	0,53
		a=0,6771	0,2129	3,18	0,003

Стандартна похибка для залежної змінної: $\pm 0,043$; $R=0,757$; $R^2=0,574$; $F_{(10,5)}=6,33$; $p<10^{-5}$

На цій основі складено рівняння множинної регресії, які уможливають розрахунок **індивідуальних** величин гармонії, а також коефіцієнтів ρ (табл. 2.8) і r (табл. 2.9).

Таблиця 2.8

КРА зв'язків між коефіцієнтом автокореляції (ρ) і показниками морфо-функціональних систем

Детермінуючі змінні	r	b	$\pm m$	t	ρ
Сегментоядерні нейтрофіли крові	-0,55	-0,00235	0,00232	1,01	0,31
Лімфоцити крові	0,51	0,00340	0,00283	1,20	0,23
Активність натуральних кіллерів	0,46	0,00122	0,00088	1,40	0,17
Індекс пошкоджень слизової шлунку	-0,44	-0,08652	0,02842	3,04	0,004
Кортизолемія	-0,38	0,00034	0,00041	0,84	0,41
Малоновий діальдегід плазми	0,36	0,00098	0,00052	1,90	0,06
Холестерин пре- β - і β -ліпопротеїдів	0,31	0,04261	0,02171	1,96	0,055
Індекс кілінгу нейтрофілів крові	0,30	-0,00034	0,00069	0,45	0,65
		a=0,5553	0,2202	2,52	0,015

Стандартна похибка для залежної змінної: $\pm 0,046$; $R=0,749$; $R^2=0,561$; $F_{(8,49)}=7,84$; $p < 10^{-5}$

Таблиця 2.9

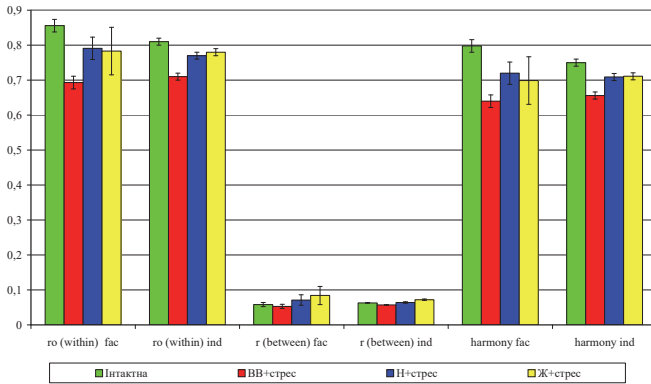
КРА зв'язків між коеф-том взаємної кореляції (r) і показниками морфо-функціональних систем

Детермінуючі змінні	r	b	$\pm m$	t	ρ
Лімфоцити крові	0,46	0,00061	0,00054	1,13	0,26
Фагоцитарний індекс нейтрофілів	-0,44	-0,00158	0,00067	2,37	0,02
Сегментоядерні нейтрофіли крові	-0,42	-0,00034	0,00043	0,78	0,44
Натуральні кіллери крові	-0,40	-0,00169	0,00079	2,15	0,037
Фосфатемія	0,33	0,08374	0,04136	2,02	0,048
Кортизолемія	-0,33	0,00010	0,00008	1,26	0,21
Малоновий діальдегід плазми	0,31	0,00007	0,00010	0,66	0,51
Індекс маси наднирників	-0,28	-0,11574	0,16192	0,71	0,48
		a=-0,0549	0,0584	0,94	0,35

Стандартна похибка для залежної змінної: $\pm 0,009$; $R=0,690$; $R^2=0,476$; $F_{(8,49)}=5,56$; $p < 10^{-4}$

"Факторні" (fac) та "індивідуальні" (ind) величини гармонії, ρ і r тісно пов'язані попарно, що засвідчується цифрами 0,75; 0,77 і 0,69 відповідно. Такі зв'язки зумовлюють принципову подібність паттернів інформаційних складових (рис. 2.5): дизгармонізувальний ефект стресу (за рахунок, головним чином, ослаблення автокореляції) і суттєве пом'якшення цього ефекту за умов превентивного вживання як Нафтусі, так і жень-шеню.

Рис 3.17. Інформаційні складові морфо-функціональної надсистеми щурів різних груп впливу



Міра гармонії практично не корелює із ентропією імунних систем (хіба що дуже слабо із h імунцитограми: $r=-0,20$), разом з тим має місце пряма сильна кореляція із $|r_i|$ - індивідуальною мірою синхронізації - імунної ($r=0,79$) і НГМ ($r=0,72$) плеяд та міжсистемною ($r=0,83$) і тотальною ($r=0,80$) синхронізацією показників. Із іншими параметрами синхронізації - коефіцієнтами спряження та індексами напруження - зв'язки міри гармонії слабші ($r=0,72 \div 0,44$).

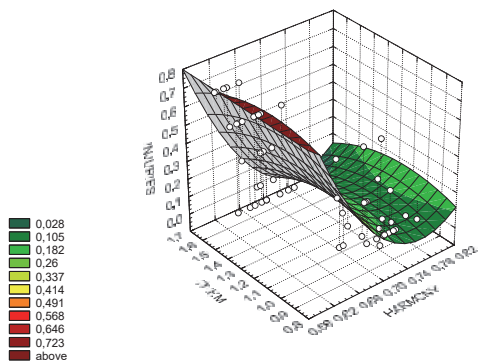
Окремої уваги варті зв'язки інформаційних параметрів із важкістю стресорних ерозивно-виразкових пошкоджень слизової шлунку. Виявлено, що вона детермінується сумісним впливом індексів гармонії, напруження міжсистемної взаємодії імuno-нейрогормонально-метаболічних показників і ентропії тимоцитограми на 44,4% (табл. 2.10, рис. 2.6).

Таблиця 2.10

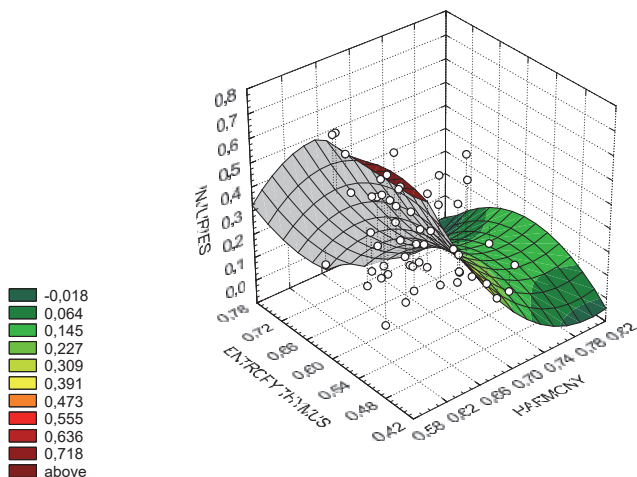
Кореляційно-регресивний аналіз (КРА) зв'язків між важкістю пошкоджень слизової шлунку і інформаційними показниками морфо-функціональних систем

Детермінуючі змінні	r	b	$\pm m$	t	p
Індивідуальний індекс гармонії	-0,60	-3,810	0,780	4,88	$=10^{-5}$
Індекс напруження взаємодії в імuno-НГМ плеяді	0,37	-0,142	0,122	1,16	0,25
Ентропія тимоцитограми	-0,29	-1,236	0,463	2,67	0,01
		a=3,795	0,734	5,17	$<10^{-5}$

Стандартна похибка для залежної змінної: $\pm 0,19$; $R=0,666$; $R^2=0,444$; $F_{(3,54)}=14,4$; $p<10^{-5}$



$$Z=14,84-40,1*X+0,91*Y+26,2*X^2+0,12*XY-0,44Y^2$$



$$Z=12,37-33,6*X+2,91*Y+19,5*X^2+5,71*XY-6,50*Y^2$$

Рис. 2.6. Залежність важкості стресорних пошкоджень слизової шлунку від стану гармонії, індексу напруження взаємодії імунних і нейрогормонально-метаболических показників (ІТ ІНМ) та ентропії тимоцитограми

ВИСНОВОК

Застосовані і апробовані в руслі бальнеофізіології методи кількісної оцінки інформаційних параметрів можуть бути успішно застосовані в медицині для діагностики та оцінки ефективності профілактики і лікування.

Біоактивна вода Нафтуса, подібно до жень-шеню, не змінюючи спричиненого стресом зменшення ентропії лейкоцитограми крові, посилює стресогенне зростання ентропії тимоцитограми; ентропія спленоцитограми на тлі Нафтусі також наростає відносно контролю (стрес), тоді як ефект жень-шеню непевний; на ентропію імуноцитограми крові стрес не впливає, тоді як превентивне вживання Нафтусі викликає негентропійний ефект, який поступається такому жень-шеню. Нафтуса попереджує спричинену стресом десинхронізацію морфо-функціональних систем, а жень-шень навіть реверсує її стосовно інтактних шурів. Дизгармонізувальний ефект стресу, оцінений за зниженням на 20% різниці коефіцієнтів авто- і взаємкореляції показників, суттєво послаблюється приблизно в однаковій мірі на тлі як Нафтусі, так і жень-шеню. Індекс стресорних пошкоджень слизової шлунка знижується приблизно однаковою мірою на тлі вживання як Нафтусі, так і жень-шеню; він корелює інверсно з індексом гармонії та ентропії тимоцитограми і прямо - з індексом напруження взаємодії в імуно-нейрогормонально-метаболічній плеяді показників.

РОЗДІЛ 3

ЗВ'ЯЗКИ МІЖ ЕНТРОПІЯМИ МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ІМУННИХ ПІДСИСТЕМ (ТИМУС, СЕЛЕЗІНКА, ПЕРИФЕРІЙНА КРОВ) ТА ПАРАМЕТРАМИ НЕЙРО-ЕНДОКРИННО-ІМУННОГО КОМПЛЕКСУ У ЩУРІВ ОБОХ СТАТЕЙ

Експеримент поставлено на 108 здорових щурах лінії Wistar (60 самок і 48 самців). З них 10 самок і 10 самців залишались інтактними, вживаючи водопровідну воду з поїлок *ad libitum*. Решти щурам впродовж 6 днів одноразово вводили через зонд в дозі 1,5 мл/100 г водопровідну воду, біоактивну воду Нафтуса, мінеральну воду Софія Трускавецького родовища, воду Герца та її штучний сольовий аналог. Останні дві групи отримували аплікації на хвіст озокетиту та аплікації озокетиту і Нафтусю.

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 лейкоцитограми. З цією 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:

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

Далі оцінювали стан вегетативної регуляції методом варіаційної кардіоінтервалографії [Баевский Р.М. и др., 1984]. 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: M_0 , $A M_0$ і $M_x D M_n$.

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

показників ендокринного статусу: кортикостерону, трийодтироніну (T_3) та тестостерону.

Гормональні дослідження проводили методом твердофазного конкурентного імуноферментного аналізу (ELISA) на аналізаторі "Тесан" (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. Коефіцієнт варіації результатів визначення вмісту в одній і тій же пробі плазми не перевищує для T_3 8%, для кортикостерону 8%, для тестостерону 8%. Точність за процентом "відкриття" становить 90-110%, 90-110% і 90-110% відповідно. Мінімальна вірогідно визначувана концентрація не перевищує для T_3 0,2 нМ/л, для кортикостерону 5 нМ/л, для тестостерону 0,15 нМ/л.

З метою додаткової оцінки андрогенної функції наднирників в добовій сечі визначали вміст 17-кетостероїдів. Метод базується на кількісному вимірюванні специфічно забарвлених в фіолетовий колір екстрагованих хлороформом хромогенів, що утворюються в результаті реакції 17-кетостероїдів з метадінітробензолом в лужному середовищі. Інтенсивність забарвлення вимірювали аналізатором "Pointe-180" ("Scientific", USA) при довжині хвилі 500-560 нм. Для побудови калібрувального графіка використали андростерон [Горячковский А.М., 1998].

Ще одним підходом до оцінки морфо-функціонального стану наднирників, 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 [Білас В.Р., Попович І.Л., 2008; Білас В.Р., Попович І.Л., 2008, 2011].

В плазмі крові і добовій сечі визначали вміст електролітів: кальцію (за реакцією з арсенізо III), фосфатів (фосфат-молібдатним методом), натрію і калію (методом полум'яної фотометрії).

Користувалися аналізаторами "Tecan" (Oesterreich), "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: паратиріодну - за коефіцієнтами $(Ca_p/Pp)^{0,5}$, $(Pu/Cau)^{0,5}$ і $(Ca_p \cdot Pu/Pp \cdot Cau)^{0,25}$, кальцитонінову - за коефіцієнтами $(1/Ca_p \cdot Pp)^{0,25}$, $(Cau \cdot Pu)^{0,5}$ і $(Cau \cdot Pu/Ca_p \cdot Pp)^{0,25}$ та мінералокортикоїдну - за коефіцієнтами $(Na_p/Kp)^{0,5}$, $(Ku/Nau)^{0,5}$ і $(Na_p \cdot Ku/Kp \cdot Nau)^{0,25}$, базуючись на класичних засадах і рекомендаціях [Попович І.Л., 2011].

В крові визначали параметри імунограми за тестами I і II рівнів ВООЗ, як це описано у керівництві [Передерий В.Г. и др., 1995].

Виділення лімфоцитів проводили на фіколл-верографіні (густина 1,077 г/см³).

Відносний вміст в крові популяції Т-лімфоцитів визначали за тестом спонтанного розеткоутворення із еритроцитами барана за Jondal M. et al. [1972]. При цьому еритроцити доводили середовищем 199 до 0,5%-ної концентрації. В силіконові пробірки вносили 0,1 мл суспензії лімфоцитів ($2 \cdot 10^6$ /мл), суміш інкубували при 37°C 5 хв, потім її центрифугували при 750 об/хв 5 хв і інкубували при 12°C 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. [1978]. 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. [1970]. При цьому в силіконові пробірки вносили 0,1 мл суспензії лімфоцитів ($2 \cdot 10^6/\text{мл}$) 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 (NK 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:

$$hICG = - [Tc \cdot \log_2 Tc + Th \cdot \log_2 Th + B \cdot \log_2 B + Pla \cdot \log_2 Pla + NK \cdot \log_2 NK + 0 \cdot \log_2 0] / \log_2 6$$

Крім того, ставили реакцію бластної трансформації Т-лімфоцитів на мітоген фітогемаглютинін (ФГА) за Н.А. Самойловою (1970), як це описано в керівництві [Передерий В.Г. и др., 1995]. Для цього до 0,1 мл виділених відмитих лімфоцитів ($1,5 \cdot 10^6/\text{мл}$) додавали 20% інактивованої сирватки і 80% середовища 199 з антибіотиками та ФГА. Суміш в нахилених під кутом 45°

пробірках культивували 3 доби при 37⁰С в інкубаторі з СО₂. Далі робили мазок, фарбували за Романовським-Гімзе і підраховували кількість бластних форм на 200 лімфоцитів.

Про стан фагоцитарної функції нейтрофілів (мікрофагів) і моноцитів (макрофагів) судили за фагоцитарним індексом, мікробним (фагоцитарним) числом та індексом кіллінгу з обчисленням бактерицидної здатності (кількість мікробів, яку здатні знешкодити нейтрофіли і моноцити, що містяться в одиниці об'єму крові) [Douglas S.D., Quie P.G., 1981; Білас В.Р., Попович І.Л., 2008]. 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.

Після декапітації у тварин видаляли селезінку і тимус. Імунні органи зважували і робили з них мазки-відбитки для підрахунку сплено- і тимоцитогам [Белоусова О.И., Федорова М.И., 1968; Базарнова М.А., 1988; Білас В.Р., Попович І.Л., 2008].

Компонентами тимоцитогам є Т-лімфоцити, лімфобласти, епітеліоцити, ендотеліоцити, ретикулоцити, макрофаги і тільця Гассала.

Спленоцитогам включає лімфоцити (Т і В), лімфобласти, плазмоцити, ретикулоцити, фібробласти, макрофаги, мікрофаги і еозинофіли.

Ентропію тимоцитогам (TCG) і спленоцитогам (SCG) обчислювали за описаним вище алгоритмом з врахуванням кількості елементів.

$$hTCG = - [Lc \cdot \log_2 Lc + Lb \cdot \log_2 Lb + Ret \cdot \log_2 Ret + Mac \cdot \log_2 Mac + En \cdot \log_2 En + Ep \cdot \log_2 Ep + Has \cdot \log_2 Has] / \log_2 7$$

$$hSCG = - [Lc \cdot \log_2 Lc + Lb \cdot \log_2 Lb + P \cdot \log_2 P + R \cdot \log_2 R + Ma \cdot \log_2 Ma + F \cdot \log_2 F + Mi \cdot \log_2 Mi + Eo \cdot \log_2 Eo] / \log_2 8$$

Очевидно, що лейкоцитогам і імуноцитогам периферійної крові віддзеркалюють перерозподіл імунних клітин між кістковим мозком, тимусом, селезінкою, лімфатичними вузлами, а також неінкапсульованою лімфоїдною тканиною слизових оболонок, печінки, шкіри тощо через контрольовану міграцію і рециркуляцію.

З огляду на неможливість на практиці проаналізувати клітинний склад імунних органів у людей, ми вдалися до експерименту на щурах.

Обчислення ентропії імуноцитограми периферійної крові, а також спленоцитограми і тимоцитограми мазків-відбитків у щурів вперше застосував І.Л. Попович ще у 2007 р, скориставшись ідеєю О.Г. Юшковської [2001] про застосування обчислення ентропії лейкоцитограми периферійної крові спортсменів для оцінки їх пристосувальних реакцій. Креативність такого підходу продемонстрована в наступних дослідженнях І.Л. Поповича [] та інших представників Трускавецької наукової школи []. Однак Ентропія не знаходилась у фокусі аналізу, який вона посіла в даному дослідженні.

На першому етапі аналізу з'ясуємо статеві відмінності Ентропії цитограм. Для уможливлення кількісної оцінки ролі статі самцям надали умовно один бал, а самкам - два бали.

Рис. 3.1 ілюструє значний статевий диморфізм ентропії цитограми центрального органу імунітету, що документується коефіцієнтом кореляції між ентропією і статевим індексом.

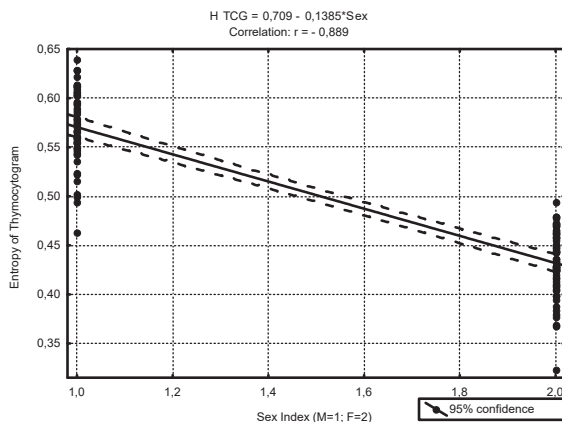


Рис. 3.1. Статеві відмінності Ентропії Тимоцитограми щурів

Натомість стосовно Спленоцитограми (рис. 3.2) і Імуноцитограми (рис. 3.3) статеві відмінності незначущі, а стосовно Лейкоцитограми (рис. 3.4) і зовсім відсутні (правда, звертає на себе увагу різна дисперсія).

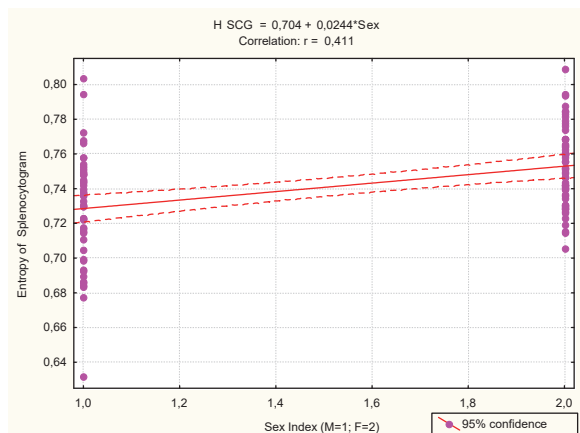


Рис. 3.2. Статеві відмінності Ентропії Спленоцитограми щурів

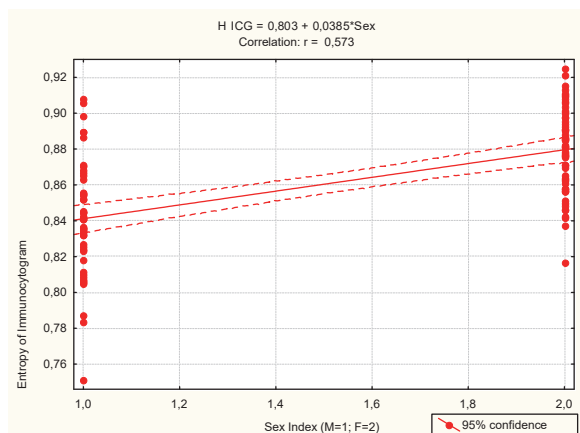


Рис. 3.3. Статеві відмінності Ентропії Імуноцитограми щурів

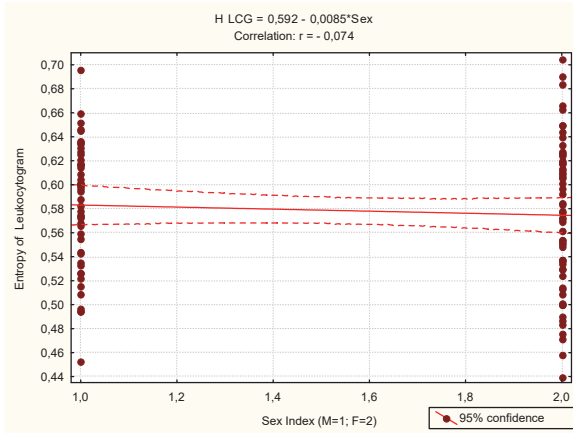


Рис. 3.4. Статеві відмінності Ентропії Лейкоцитограми щурів

З огляду на відомості про наявність статевого диморфізму цілої низки параметрів нейроендокринно-імунного комплексу щурів [Роровуш ІЛ et al, 2019], з метою його нівелювання всі зареєстровані параметри були нормалізовані, тобто перераховані у Z-одиниці за формулою:

$$Z = (V/N - 1) / C_v, \text{ де}$$

V – актуальна індивідуальна величина;

N – середня інтактних тварин; C_v – коефіцієнт варіації у інтактних тварин.

Рисунки 3.5-3.8 ілюструють нівелювання (вздовж осі Y) статевих відмінностей цитограм морфо-функціональних імунних субсистем.

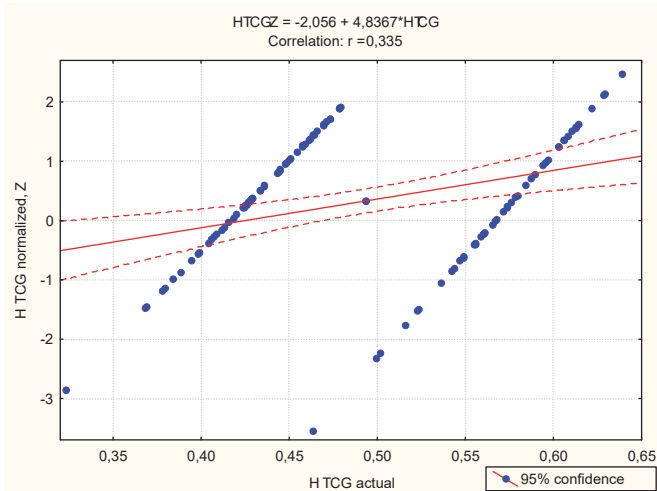


Рис. 3.5. Актуальні (вісь X) і нормалізовані (вісь Y) значення Ентропії Тимоцитограми щурів обох статей

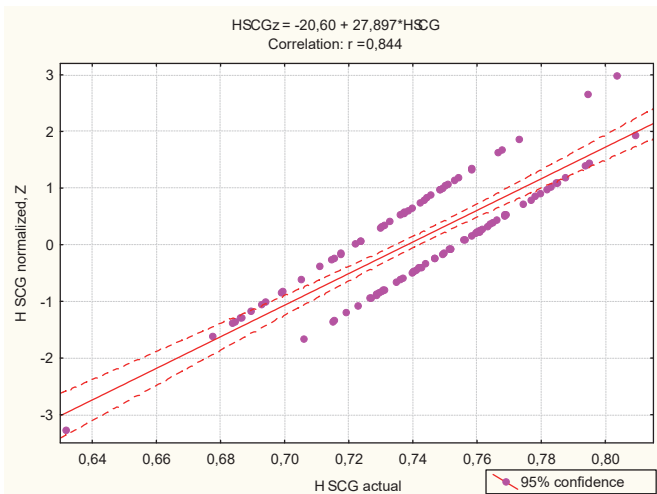


Рис. 3.6. Актуальні (вісь X) і нормалізовані (вісь Y) значення Ентропії Спленоцитограми щурів обох статей

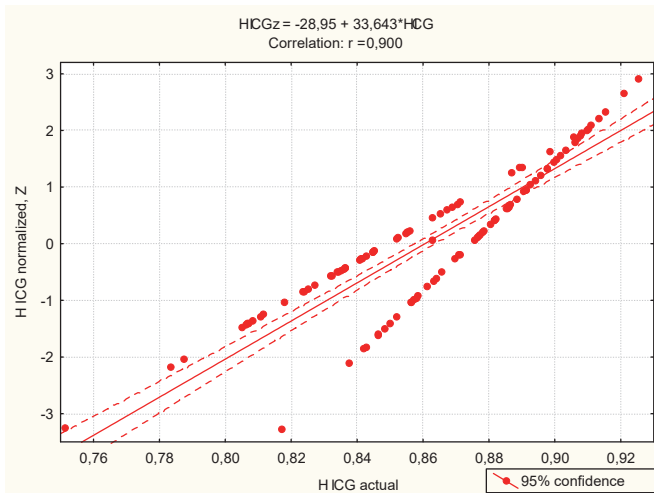


Рис. 3.7. Актуальні (вісь X) і нормалізовані (вісь Y) значення Ентропії Імуноцитограми шурів обох статей

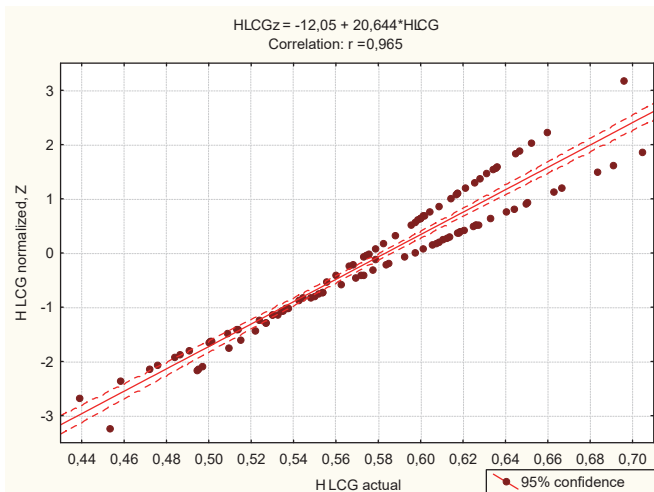


Рис. 3.8. Актуальні (вісь X) і нормалізовані (вісь Y) значення Ентропії Лейкоцитограми шурів обох статей

При порівнянні актуальних рівнів Ентропії Тимоцитограми виявлено, що застосований курс бальнеофакторів, судячи за середніми величинами, не вплинув на них ні у самців, ні у самок (рис. 3.9). Аналогічна ситуація має місце стосовно рівнів Ентропії Спленоцитограми (рис. 3.10), Імуноцитограми (рис. 3.11) і Лейкоцитограми (рис. 3.12).

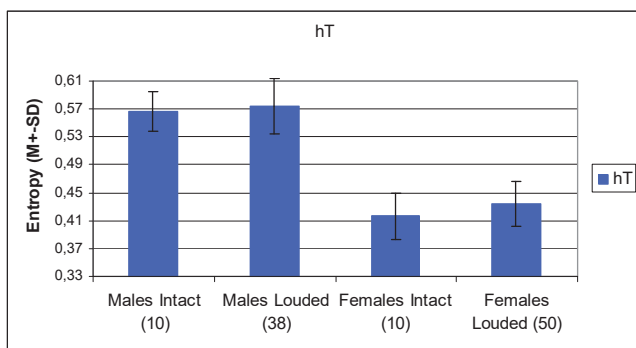


Рис. 3.9. Актуальні рівні Ентропії Тимоцитограми у інтактних і навантажуваних бальнеофакторами щурів обох статей

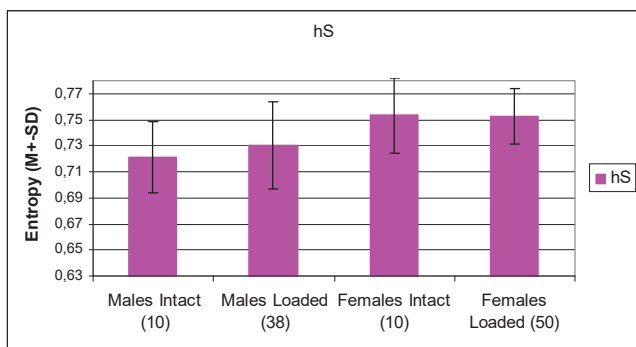


Рис. 3.10. Актуальні рівні Ентропії Спленоцитограми у інтактних і навантажуваних бальнеофакторами щурів обох статей

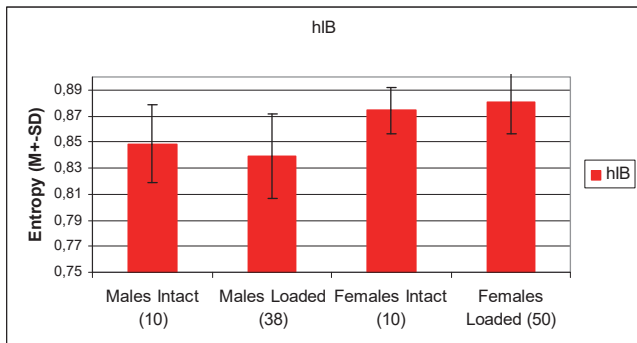


Рис. 3.11. Актуальні рівні Ентропії Імуноцитограми у інтактних і навантажуваних бальнеофакторами щурів обох статей

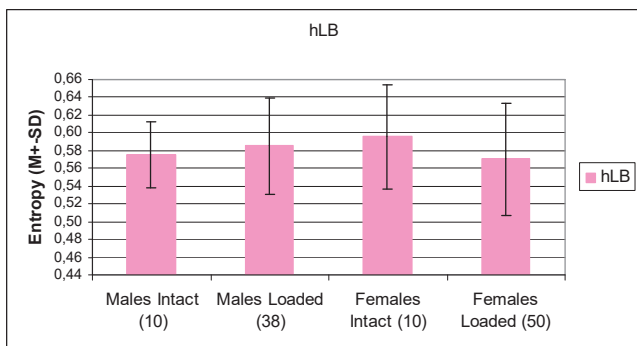


Рис. 3.12. Актуальні рівні Ентропії Лейкоцитограми у інтактних і навантажуваних бальнеофакторами щурів обох статей

Отже, Ентропія всіх чотирьох морфо-функціональних імунних субсистем за умов нашого експерименту виявлена стабільною.

За підсумком скринінгу кореляційних зв'язків секс-індексу з нормалізованими нейро-ендокринними параметрами з покрововим виключенням побудовано регресивну модель (табл. 3.1). Виявлено, що стать детермінує рівень констеляції ендокринних параметрів на 43%. Негативна кореляція секс-індексу з кальцитоніною і паратиреоїдною активністю та кортикостеронемією свідчить про їх нижчий рівень у самок, натомість у них

вища, ніж у самців, мінералокортикоїдна активність і добова екскреція 17-кетостероїдів.

Таблиця 3.1. Підсумок регресії для ендокринних змінних проти індексу статі
 $R=0,675$; $R^2=0,456$; $\text{Adjusted } R^2=0,429$; $F_{(5,1)}=17,1$; $p<10^{-5}$

		Beta	St. Err.	B	St. Err.	t ₍₀₂₎	p-level
Variables, Z	r	Intercept		1,347	0,045	29,9	10 ⁻⁶
(Cau•Pu/Cap•Pp) ^{0,25} as CTA	-0,59	-0,322	0,097	-0,067	0,020	-3,33	0,001
(Cap•Pu/Cau•Pp) ^{0,25} as PTA	-0,40	-0,163	0,085	-0,071	0,037	-1,92	0,058
Corticosterone Plasma	-0,22	-0,087	0,075	-0,034	0,029	-1,16	0,249
(Nap/Kp) ^{0,5} as MCA	0,47	0,271	0,082	0,114	0,035	3,30	0,001
17-Ketosteroides Urine	0,31	0,181	0,076	0,064	0,027	2,38	0,019

З-поміж зареєстрованих імунних параметрів виявлено два сети, з позитивною і негативною кореляцією з секс-індексом. Перший сет (табл. 3.2) містить 6 параметрів **крові**, 2 параметри **селезінки** і один параметр **тимусу**, рівні яких вищі у самок, тобто підлеглі активуючій регуляції факторами, зчепленими з жіночою статтю. Має право на існування й альтернативне твердження про підлеглість цих параметрів інгібуючій регуляції факторами, зчепленими з чоловічою статтю. Як би там не було, стать детермінує рівень цієї імунної констеляції на 34%.

Таблиця 3.2. Підсумок регресії для імунних змінних, активованих факторами, зчепленими з жіночою статтю
 $R=0,630$; $R^2=0,397$; $\text{Adjusted } R^2=0,342$; $F_{(10,0)}=7,2$; $p<10^{-6}$

		Beta	St. Err.	B	St. Err.	t ₍₀₈₎	p-level
Variables, Z	r	Intercept		1,571	0,046	34,47	10 ⁻⁶
Natural Killers Blood	0,35	0,132	0,086	0,040	0,026	1,54	0,127
Phi Monocytes Blood	0,33	0,278	0,085	0,130	0,040	3,27	0,002
Endotheliocytes Thymus	0,32	0,165	0,086	0,073	0,038	1,91	0,059
Reticulocytes Spleen	0,30	0,231	0,083	0,112	0,040	2,79	0,006
Killing Ind Neutr Blood	0,27	0,201	0,082	0,091	0,037	2,45	0,016
Basophiles Blood	0,26	0,193	0,102	0,090	0,047	1,89	0,061
Lymphoblastes Spleen	0,26	0,113	0,085	0,054	0,041	1,33	0,189
T-cytolytic L. Blood	0,22	0,153	0,098	0,069	0,044	1,57	0,121
Plasmocytes Blood	0,21	-0,152	0,113	-0,058	0,043	-1,35	0,180

Натомість другий сет (табл. 3.3) складають інші 5 параметрів **крові**, 2 параметри **селезінки** і 2 параметри **тимусу**, рівні яких нижчі у самок, тобто

підлеглі супресорній регуляції факторами, зчепленими з жіночою статтю або активуються факторами, зчепленими з чоловічою статтю. Міра детермінації статтю даної імунної констеляції становить 41%.

Таблиця 3.3. Підсумок регресії для імунних змінних, супресованих факторами, зчепленими з жіночою статтю
 $R=0,678$; $R^2=0,460$; Adjusted $R^2=0,410$; $F_{(10,0)}=9,3$; $p<10^{-6}$

	Beta	St. Err.	B	St. Err.	t(98)	p-level	
Variables, Z	r	Intercept	1,644	0,046	35,90	10^{-6}	
Macrophages Thymus	-0,40	-0,192	0,087	-0,050	0,023	-2,21	0,029
Monocytes Blood	-0,39	-0,308	0,076	-0,172	0,042	-4,05	10^{-4}
0-Lymphocytes Blood	-0,30	-0,103	0,085	-0,042	0,034	-1,22	0,224
Microb Count Monocytes Blood	-0,29	-0,130	0,088	-0,031	0,021	-1,48	0,143
Thymus Mass Index	-0,27	-0,179	0,077	-0,092	0,040	-2,32	0,022
Leukocytes Blood	-0,26	-0,191	0,075	-0,091	0,036	-2,54	0,013
Plasmocytes Spleen	-0,23	-0,160	0,078	-0,085	0,042	-2,05	0,044
Macrophages Spleen	-0,22	-0,093	0,081	-0,043	0,037	-1,15	0,252
Eosinophiles Blood	-0,20	-0,204	0,078	-0,106	0,040	-2,62	0,010

З метою оцінки інтегрального впливу на Ентропію імунних субсистем з боку нейро-ендокринних чинників було проведено процедуру канонічного кореляційного аналізу. Результативний (правий) сет сформовано з парціальних ентропій. Всередині сету виявлено значущу кореляцію лише між ентропіями Тимоцитограми і Імуноцитограми (табл. 3.4), тобто морфо-функціональні субсистеми достатньо незалежні одна від одної.

Таблиця 3.4. Матриця кореляції (правий набір)

Variables, Z	H LCG	H ICG	H TCG	H SCG
Entropy Leukocytogram	1	0,140	-0,046	0,078
Entropy Immunocytogram	0,140	1	0,265	-0,183
Entropy Thymocytogram	-0,046	0,265	1	0,125
Entropy Splenocytogram	0,078	-0,183	0,125	1

Факторний (лівий) сет формують параметри автономної нервової системи, кальцитонінової, паратироїдної і мінералокортикоїдної активностей, а також тестостерон плазми (табл. 3.5).

Таблиця 3.5. Матриця кореляції (лівий сет проти правого сету)

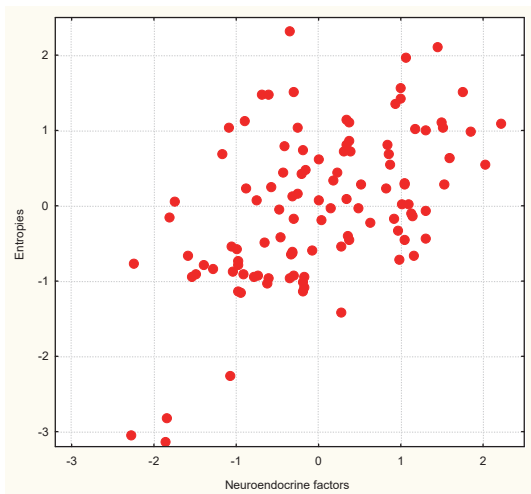
Variables, Z	AMo	DX	Mode	CTAu	PTAu	GloZAC	MCAp	Testost
Entropy Leukocytogram	0,098	0,051	0,186	0,157	0,153	0,073	0,025	-0,172
Entropy Immunocytogram	0,080	0,130	0,052	-0,189	0,026	-0,009	0,284	0,205
Entropy Thymocytogram	0,294	-0,221	-0,199	-0,161	-0,138	-0,014	0,073	0,146
Entropy Splenocytogram	0,155	-0,166	-0,170	0,191	-0,205	-0,184	-0,127	0,002

У підсумку виділено дві пари канонічних коренів (табл. 3.6). Факторний корінь першої пари, судячи за отримуваними помірними негативними навантаження, репрезентує інверсно шість ендокринних параметрів (однак, мода відображує рівень циркулюючих катехоламінів інверсно). Результативний корінь першої пари репрезентує прямо ентропію Лейкоцитограми і Імуноцитограми, натомість інверсно – Спленоцитограми. Канонічна кореляція між коренями помірної сили, але значуща (рис. 3.13).

Факторна структура другої пари канонічних коренів має як спільні, так і відмінні риси, порівняно з такою першої пари. Канонічна кореляція між коренями дещо слабша, але теж значуща (рис. 3.14).

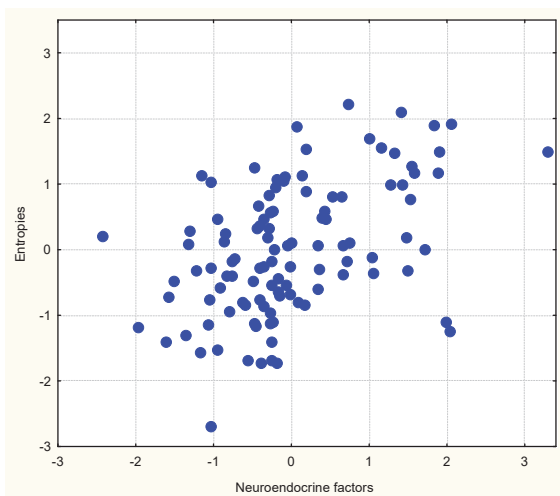
Таблиця 3.6. Матриця факторної структури для канонічної кореляції між ендоринними параметрами (лівий набір) та ентропіями морфо-функціональних імунних підсистем (правий набір)

Right set	R 1	R 2
Entropy Leukocytogram	-0,918	-0,262
Entropy Splenocytogram	0,170	0,175
Entropy Immunocytogram	-0,419	0,770
Entropy Thymocytogram	-0,182	0,651
Left set	R 1	R 2
Mode HRV as Humoral channel	-0,338	-0,335
(Cap/Pp) ^{0,5} as PTA	-0,310	-0,323
AMo HRV as Sympathetic tone	-0,242	0,395
(Nap/Kp) ^{0,5} as MCA	-0,229	0,427
Glomerular Zone of Adrenal Cort	-0,197	-0,200
MxDMn HRV as Vagal tone	-0,123	-0,116
(Cau•Pu) ^{0,5} as CTA	-0,058	-0,450
Testosterone	0,168	0,597



R=0,533; R²=0,284; $\chi^2_{(32)}=83$; p<10⁻⁵; Λ Prime=0,413

Рис. 3.13. Канонічна кореляція між першою парою коренів, які репрезентують нейроендокринні фактори (лінія X) та ентропії імунних підсистем (лінія Y)



R=0,471; R²=0,222; $\chi^2_{(21)}=49$; p<10⁻³; Λ Prime=0,611

Рис. 3.14. Канонічна кореляція між другою парою коренів, які репрезентують нейроендокринні фактори (лінія X) та ентропії імунних підсистем (лінія Y)

Отже, ентропія імунних клітин тимусу і крові, але не селезінки, підлегла модулюючому впливу середньої сили симпатичних нервів, циркулюючих катехоламінів, мінералокортикоїдів, тестостерону, паратирину і кальцитоніну.

Скориставшись термінологією факторного аналізу, вважатимемо Ентропію **гіпотетичним загальним фактором (*vis vitalis*)**. Прийнявши такий підхід, розглянемо зв'язки Ентропії кожної з імунних підсистем, по-перше, з їх компонентами, а по-друге, з іншими параметрами імунітету.

Як бачимо (табл. 3.7), рівень Ентропії Тимоцитограми найбільшою мірою детермінується, за визначенням, її мажорною компонентою – Т-лімфоцитами.

Таблиця 3.7. Матриця кореляцій Ентропій імунних підсистем з параметрами імунітету

Variables, Z	H TCG	H SCG	H LCG	H ICG
Lymphocytes Thymus	-.64	-.01	.08	-.07
RETTZ	-.26	-.19	-.06	-.12
LBTZ	-.02	-.22	.01	-.02
HASZ	.62	.13	-.04	.17
ENDTZ	.47	.01	-.16	.29
MACTZ	.40	.17	.07	-.06
Epitheliocytes Thymus	.35	.08	.03	-.06
LCSZ	-.22	-.88	-.09	.10
PLASZ	-.19	.40	.06	-.26
FIBSZ	-.03	.34	.22	-.10
MACSZ	.26	.30	.24	.07
ESZ	-.03	.26	-.21	-.11
RETSZ	.31	.13	-.12	-.02
NEUSZ	-.04	.10	-.05	.05
LBSZ	-.06	.05	-.14	.15
Lymphocytes Blood	.04	-.11	-.83	-.14
Rodnucleary Neutrophils B	.06	.02	.60	.13
EZ	-.10	.12	.59	.09
SNNZ	-.03	.13	.45	.11
Monocytes Blood	-.05	-.10	.43	-.06
BASZ	.26	-.07	.27	.42
PLAZ	.34	-.21	.17	.65
TSZ	.05	-.22	-.12	.55
NKZ	.10	.11	.18	.24
BZ	.12	.05	-.11	.18
T-helper Lymphocytes	-.09	-.06	.04	-.39
OZ	-.12	.13	-.00	-.34
THYMZ	-.06	-.03	-.05	-.04
THYM%Z	-.11	-.04	-.11	-.04
SPLZ	-.15	.11	.01	-.22
SPL%Z	-.26	.09	-.08	-.23
RBTZ	-.27	.13	.05	-.10
LEUZ	-.17	.02	-.14	-.13
FIMZ	-.11	-.37	-.06	.14
FNMZ	-.05	.18	-.03	-.29

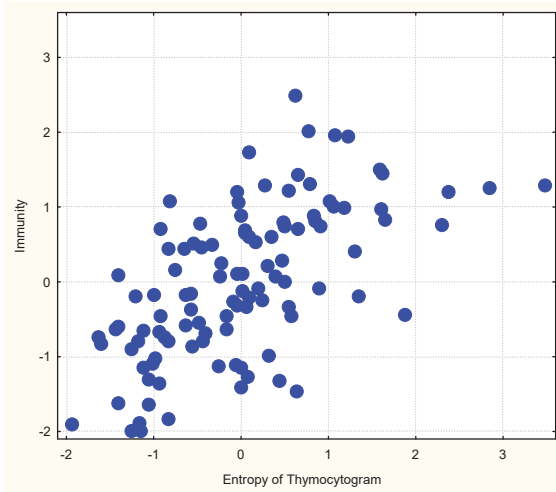
BCMZ	-,18	-,34	,14	-,11
Phagocytosis Ind Neutr	-,02	-,10	-,00	,10
FNNZ	,02	-,20	-,08	,16
IKZ	-,05	-,12	-,17	,09
BCNZ	-,18	,01	,16	-,01
MASS	,16	,03	,08	-,04

Вміст пан-лімфоцитів на правах мажорної компоненти визначає максимальною мірою також Ентропію Спленоцитограми і Лейкоцитограми. Натомість максимальна детермінація Ентропії Імуноцитограми здійснюється її мінорною компонентою – плазмоцитами.

Стосовно іншого аспекту зв'язків виявлено, що Ентропія Тимоцитограми чинить активуючу дію на вміст в крові плазмоцитів, базофілів і В-лімфоцитів, а також вміст в Спленоцитограмі ретикулоцитів і макрофагів, натомість супресорну дію на відносну масу селезінки і вміст в Спленоцитограмі лімфоцитів, а також загальний вміст в крові лейкоцитів і інтенсивність бласттрансформації Т-лімфоцитів на фітогемаглютинін. Міра детермінації перелічених параметрів імунітету становить 32% (табл. 3.8 і рис. 3.15).

Таблиця 3.8. Підсумок регресії імунних змінних **крові** та **селезінки** проти ентропії тимоцитограми
 $R=0,615$; $R^2=0,378$; Adjusted $R^2=0,321$; $F_{(10)=6,6}$; $p<10^{-6}$

Variables, Z	r	Beta	St. Err.	B	St. Err.	t ₍₉₈₎	p-level
		Intercept					
Plasmocytes Blood	0,33	0,129	0,112	-0,006	0,107	-0,06	0,955
Reticulocytes Spleen	0,29	0,282	0,095	0,308	0,104	2,97	0,004
Macrophages Spleen	0,25	0,230	0,093	0,237	0,095	2,48	0,015
Basophiles Blood	0,25	-0,114	0,113	-0,120	0,118	-1,01	0,314
B-Lymphocytes Blood	0,11	0,161	0,085	0,153	0,080	1,90	0,060
Blasttransformation T-Lym	-0,28	-0,393	0,094	-0,434	0,104	-4,17	10 ⁻⁴
Spleen Mass Index	-0,27	-0,190	0,098	-0,258	0,132	-1,95	0,054
Lymphocytes Spleen	-0,23	-0,122	0,101	-0,134	0,112	-1,20	0,232
Leukocytes Blood	-0,17	-0,110	0,092	-0,118	0,099	-1,19	0,236



$R=0,615$; $R^2=0,378$; $\chi^2_{(9)}=48$; $p<10^{-6}$; $\Delta \text{ Prime}=0,622$

Рис. 3.15. Точковий графік канонічної кореляції між ентропією тимоцитограми (лінія X) та параметрами імунітету (лінія Y)

Ще сильніший імуномодуючий вплив чинить гіпотетичний X-фактор Ентропії Спленоцитограми (табл. 3.9 і рис. 3.16).

Таблиця 3.9. Підсумок регресії імунних змінних **крові** та **тимусу** проти ентропії спленоцитограми
 $R=0,721$; $R^2=0,520$; Adjusted $R^2=0,460$; $F_{(13)}=8,6$; $p<10^{-6}$

		Beta	St. Err.	B	St. Err.	t(95)	p-level
Variables, Z	r		Intercept	-0,076	0,086	-0,88	0,378
Phagocytosis Ind Monocytes Blood	-0,36	-0,375	0,091	-0,342	0,083	-4,13	10^{-4}
Bactericidity Monocytes Blood	-0,33	-0,338	0,088	-0,351	0,092	-3,84	10^{-3}
Lymphoblastes Thymus	-0,21	-0,127	0,075	-0,098	0,058	-1,69	0,094
Plasmocytes Blood	-0,20	-0,256	0,087	-0,191	0,065	-2,93	0,004
Microbian Count Neutrophils Blood	-0,19	-0,112	0,084	-0,066	0,050	-1,32	0,190
Reticulocytes Thymus	-0,18	-0,108	0,080	-0,130	0,096	-1,35	0,180
Macrophages Thymus	0,19	0,103	0,091	0,052	0,046	1,13	0,263
Microbian Count Monocytes Blood	0,17	0,339	0,102	0,157	0,047	3,33	0,001
Segmentonucleary Neutr Blood	0,16	0,298	0,089	0,326	0,098	3,33	0,001
Hassal's corpuscles Thymus	0,15	0,170	0,080	0,181	0,085	2,12	0,037
Blas transformation T-Lymphocytс	0,13	0,139	0,082	0,134	0,079	1,70	0,092
0-Lymphocytes Blood	0,11	-0,121	0,091	-0,096	0,073	-1,32	0,190

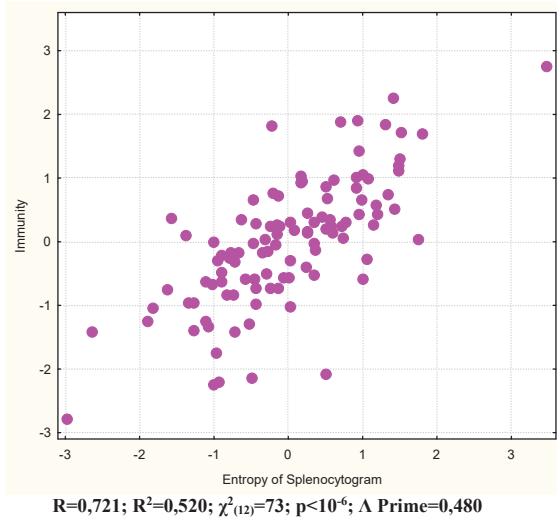


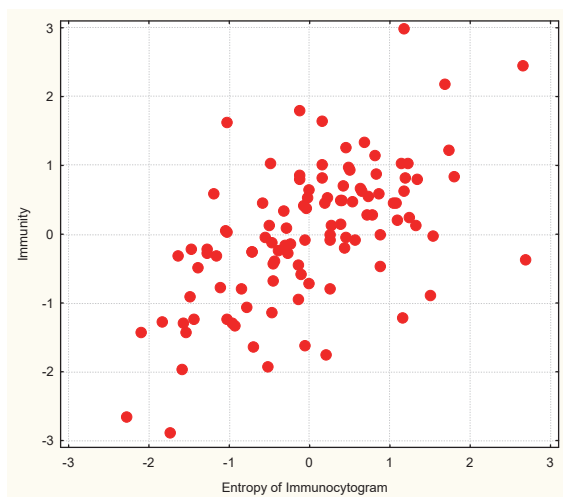
Рис. 3.16. Точковий графік канонічної кореляції між ентропією спленоцитограми (лінія X) та параметрами імунітету (лінія Y)

При цьому переважає супресорний вплив, зокрема знижується активність фагоцитозу макрофагів крові зі зменшенням їх бактерицидної здатності попри підвищення інтенсивності фагоцитозу, натомість остання у мікрофагів знижується. Знижується також вміст плазмоцитів в крові та лімфобластів і ретикулоцитів в тимусі. Разом з тим, X-фактор спленоцитограми чинить активуючий вплив на вміст в тимусі макрофагів і тілець Гассалья, поліморфноядерних нейтрофілів в крові, а також бласттрансформацію Т-лімфоцитів під впливом мітогену. Міра детермінації перелічених імунних параметрів з боку Ентропії Спленоцитограми становить 52%.

Ентропія Імуноцитограми корелює позитивно з вмістом базофілів в крові, ендотеліоцитів в тимоцитограмі і лімфобластів в спленоцитограмі, натомість негативно з вмістом в крові лейкоцитів і пан-лімфоцитів, інтенсивністю фагоцитозу моноцитів, а також масовим індексом селезінки і вмістом в Спленоцитограмі плазмоцитів. Міра детермінації перелічених імунних параметрів з боку Ентропії Імуноцитограми становить лише 29% (табл. 3.10 і рис. 3.17).

Таблиця 3.10. Підсумок регресії імунних змінних **крові, селезінки та тимусу** проти ентропії імуноцитограми
 $R=0,586$; $R^2=0,343$; Adjusted $R^2=0,290$; $F_{(9)}=6,5$; $p<10^{-5}$

		Beta	St. Err.	B	St. Err.	t(99)	p-level
Variables, Z	r		Intercept	0,135	0,114	1,19	0,238
Basophiles Blood	0,42	0,333	0,086	0,389	0,101	3,86	10^{-4}
Endotheliocytes Thymus	0,27	0,116	0,090	0,130	0,101	1,29	0,200
Lymphoblastes Spleen	0,17	0,151	0,089	0,181	0,108	1,68	0,096
Microbian Count Monocytes	-0,29	-0,169	0,086	-0,100	0,051	-1,97	0,052
Plasmocytes Spleen	-0,25	-0,199	0,087	-0,265	0,116	-2,29	0,024
Spleen Mass Index	-0,23	-0,196	0,091	-0,297	0,138	-2,15	0,034
Pan-Lymphocytes Blood	-0,13	-0,142	0,085	-0,160	0,096	-1,67	0,098
Leukocytes Blood	-0,12	0,119	0,096	0,142	0,115	1,23	0,221



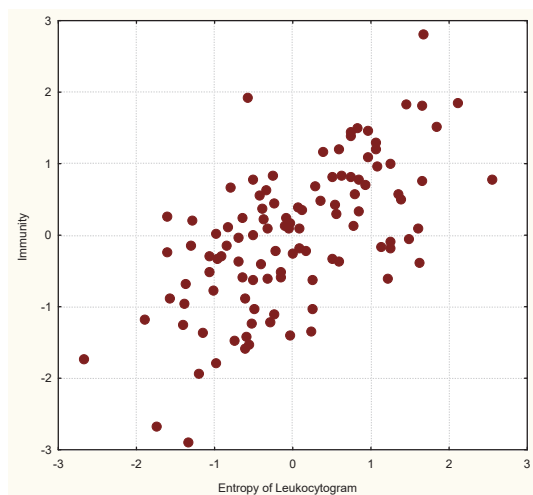
$R=0,586$; $R^2=0,343$; $\chi^2_{(8)}=43$; $p=10^{-5}$; Λ Prime=0,657

Рис. 3.17. Точковий графік канонічної кореляції між ентропією імуноцитограми (лінія X) та параметрами імунітету (лінія Y)

Нарешті, регресивна модель Ентропії Лейкоцитограми включає аж 12 імунних параметрів, проте внаслідок слабких кореляцій міра детермінації цієї імунної констеляції X-фактором Ентропії становить лише 32% (табл. 3.11 і рис. 3.18).

Таблиця 3.11. Підсумок регресії імунних змінних **крові, селезінки та тимусу** проти ентропії лейкоцитограми
 $R=0,631$; $R^2=0,398$; Adjusted $R^2=0,322$; $F_{(13)}=5,2$; $p<10^{-6}$

		Beta	St. Err.	B	St. Err.	t ₍₉₅₎	p-level
Variables, Z	r	Intercept		-0,171	0,129	-1,32	0,189
Macrophages Spleen	0,24	0,122	0,105	0,138	0,119	1,16	0,249
Natural Killers Blood	0,18	0,235	0,086	0,176	0,065	2,72	0,008
Plasmocytes Blood	0,17	0,198	0,108	0,186	0,101	1,84	0,069
BactericidityNeutrophils Blood	0,16	0,399	0,109	0,648	0,177	3,66	10 ⁻³
BactericidityMonocytes Blood	0,15	0,175	0,099	0,230	0,129	1,78	0,079
Eosinophils Spleen	-0,19	-0,130	0,090	-0,153	0,107	-1,43	0,155
Killing Index Neutroph	-0,17	-0,243	0,091	-0,271	0,102	-2,67	0,009
Endotheliocytes Thymus	-0,16	-0,232	0,091	-0,254	0,099	-2,56	0,012
T-cytolytic Lymphocytes	-0,14	-0,113	0,101	-0,127	0,113	-1,12	0,265
Reticulocytes Spleen	-0,13	-0,152	0,089	-0,182	0,107	-1,70	0,092
Leukocytes Blood	-0,12	-0,418	0,119	-0,492	0,140	-3,53	0,001
Lymphoblastes Spleen	-0,12	-0,119	0,105	-0,141	0,125	-1,13	0,260



$R=0,631$; $R^2=0,398$; $\chi^2_{(12)}=51$; $p=10^{-6}$; Λ Prime=0,602

Рис. 3.18. Точковий графік канонічної кореляції між ентропією лейкоцитограми (лінія X) та параметрами імунітету (лінія Y)

Взаємна незалежність Ентропій імунних підсистем актуалізувала застосування ще одного підходу. Методом кластерного аналізу (k-means clustering) було створено чотири **однорідні** групи щурів, що документується

віддалями Евкліда членів кожного окремого кластера від його центроїда (табл. 3.12). З іншого боку, кластери суттєво **відмінні** один від одного за констеляцією ентропій чотирьох морфо-функціональних імунних субсистем, що документується віддалями Евкліда між ними (табл. 3.13).

Таблиця 3.12. Члени кластерів та їх віддалі (D) від відповідного центру кластерів

Cluster Number 3 contains 28 cases

Case	1	13	14	17	21	22	25	26	27	30	41	52	61	63	64	65	66
D	,55	,28	1,82	,95	1,61	,58	1,14	,79	,73	,59	,72	,84	1,06	,71	1,23	,86	,69

69	78	80	81	82	86	87	88	90	91	99
,79	,94	,71	,77	,57	1,16	1,77	,73	,41	,93	1,04

Cluster Number 4 contains 28 cases

Case	2	4	6	11	12	15	19	20	23	28	29	39	40	45	46	48	51
D	,67	,95	1,51	,89	0,69	,65	,40	1,02	,63	,37	,81	,91	1,03	0,67	,42	,77	,77

57	59	62	71	77	79	83	84	85	93	97
,70	,41	1,28	,29	,47	,70	,85	,81	,94	,25	,41

Cluster Number 2 contains 21 cases

Case	9	16	31	32	34	36	42	44	50	53	54	55	58	70	74	75	76
D	,58	,92	,34	,47	,68	,57	,65	,77	,83	,79	,95	,37	,58	,43	,36	,98	,88

95	107	109	110
,71	,97	,94	,52

Cluster Number 1 contains 31 cases

Case	3	5	7	8	10	18	24	33	35	37	38	43	47	49	56	60	67
D	,49	1,01	,76	,60	,99	,48	1,04	1,13	,59	,86	,58	1,10	,58	,58	,89	1,36	,40

68	72	73	89	92	94	96	98	100	101	103	105	106	108
,63	,83	,87	1,10	,70	,73	,88	,66	,68	,77	,62	,81	,75	,74

Таблиця 3.13. Евклідові відстані між кластерами
Відстані нижче діагоналі; відстані в квадраті вище діагоналі

Clusters	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4
No. 1	0,00	1,52	1,56	2,09
No. 2	1,23	0,00	2,07	1,50
No. 3	1,25	1,44	0,00	1,33
No. 4	1,45	1,22	1,15	0,00

Дисперсійний аналіз показав (табл 3.14), що найбільший внесок у розподіл вибірки на кластери, судячи за критерієм ета-квадрат, робить Ентропія Імуноцитограми, а мінімальний – Ентропія Спленоцитограми.

Таблиця 3.14. Дисперсійний аналіз

	Between SS	Within SS	η^2	R	F	signif. p
Entropy of						
Immunocytoqram	105,9	65,4	0,618	0,786	57,2	10 ⁻⁶
Thymocytoqram	72,7	65,6	0,526	0,725	39,1	10 ⁻⁶
Leukocytoqram	86,8	78,5	0,525	0,725	39,1	10 ⁻⁶
Splenoocytoqram	9,6	95,3	0,092	0,303	3,6	,017

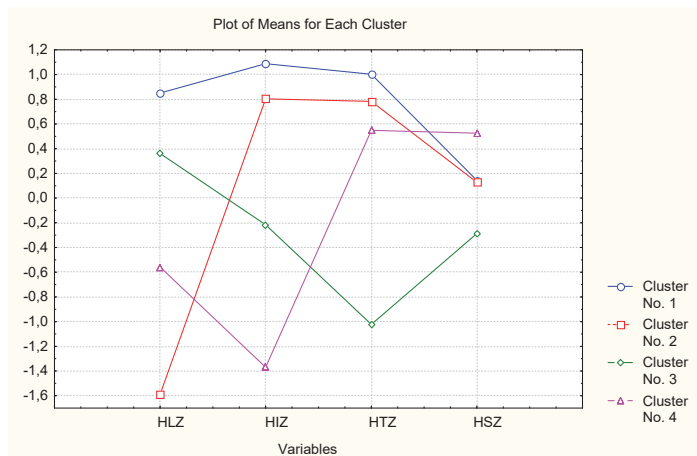


Рис. 3.19. Нормалізовані середні величини ентропій для кожного кластера

Базуючись на скерованості і мірі відхилень Ентропій морфофункціональних імунних субсистем від норми ($\pm 0,5 Z$), перший кластер позначено шифром **I+T+L+Sn**, другий **L-SnI+T+**, третій **T-SnInLn**, четвертий **I-LnSnTn** (рис. 3.19 і табл. 3.15).

Таблиця 3.15. Матриця зв'язків між бальнеофакторами і кластерами ентропій

Бальнеофактор		Кластери ентропій імунних субсистем				Всього	$(\Sigma n^2/Nx)/N$
		T-SnInLn	I+T+L+Sn	I-LnSnTn	L-SnI+T+		
Відсутній (інтактні шурі, обидві статі)	n n ² /Nx	9 4,05	4 0,80	5 1,25	2 0,20	20 6,30	0,315
Водопровідна вода (обидві статі)	n n ² /Nx	4 0,89	4 0,89	3 0,50	7 2,72	18 5,00	0,278
Біоактивна вода	n	7	5	5	3	20	
Нафтуса (обидві статі)	n ² /Nx	2,48	1,25	1,25	0,45	5,40	0,270
Озокеритові аплікації (самці)	n n ² /Nx	1 0,10	3 0,90	6 3,60	0 0	10 4,60	0,460
Вода Нафтуса + Озокерит (самці)	n n ² /Nx	3 0,90	3 0,90	4 1,60	0 0	10 3,40	0,340
Мінеральна вода Софія (самки)	n n ² /Nx	3 0,90	5 2,50	1 0,10	1 0,10	10 3,60	0,360
Мінеральна вода Герца (самки)	n n ² /Nx	0 0	4 1,60	1 0,10	5 2,50	10 4,20	0,420
Сольовий аналог води Герца (самки)	n n ² /Nx	1 0,10	3 0,90	3 0,90	3 0,90	10 2,80	0,280
Всього	Ny	28	31	28	21	108	2,303

$$\chi^2 = [(\Sigma n^2/Nx)/N] - 1 = 1,303$$

$$\varphi^2 = \chi^2 - (x-1)(y-1)/N = 1,303 - (8-1)(4-1)/108 = 1,109$$

$$R = \{\varphi^2 / (1 + \varphi^2)\} [xy / (x-1)(y-1)]^{0,5} = [1,109 / 2,109 \cdot (32/21)^{0,5}]^{0,5} = 0,806$$

$$\mu_R = (1 - R^2) / (N - 2)^{0,5} = 0,034$$

Візуальний аналіз розподілу щурів з різних груп впливу серед чотирьох кластерів створює враження про відсутність зв'язку між видом отриманого бальнеофактора (чи без нього) і характерними рисами кластера. Так, як інтактні щурі, так і напоювані водою Нафтуса, мають майже однакове представництво в усіх кластерах. Досить подібними виглядають щурі, котрі отримували лише озокерит чи озокерит з Нафтусею, як і тварини, напоювані нативною водою Герца чи її сольовим аналогом (без мікроелементів і органічних речовин). Однак статистичний аналіз виявив суттєвий зв'язок між видом бальнеофактора і мозаїкою ентропій в кластерах.

Далі з метою візуалізації членів кожного кластера Ентропій застосовано дискримінантний аналіз (forward stepwise). Розділяюча інформація, що міститься у чотирьох змінних, конденсується у трьох канонічних дискримінантних коренях. При цьому перший корінь містить 43,4% дискримінантних можливостей, репрезентуючи **Тимоцитограму** і **Спленоцитограму**, другий - 40,5%, репрезентуючи **Імуноцитограму**, третій - 16,1%, репрезентуючи **Лейкоцитограму** (табл. 3.16 - 3.18).

Таблиця 3.16. Підсумок аналізу дискримінантних функцій для ентропій цитограм

Step 4, N of vars in model: 4; Grouping: 4 grps
Wilks' Lambda: 0,082; approx. $F_{(12)}=34,9$; $p<10^{-6}$

Entropy of	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove	p-level	Tolerance	F to enter	p-level	Lambda	F-value	p-level
Thymocytogram	0,162	0,509	32,5	10^{-6}	0,950	35,1	10^{-6}	0,092	45,9	10^{-6}
Splenocytogram	0,092	0,895	4,0	0,010	0,909	4,0	0,010	0,082	34,9	10^{-6}
Immunocytogram	0,194	0,425	45,5	10^{-6}	0,937	54,8	10^{-6}	0,387	54,8	10^{-6}
Leukocytogram	0,180	0,459	39,6	10^{-6}	0,926	36,6	10^{-6}	0,187	45,0	10^{-6}

Таблиця 3.17. Матриця факторної структури та середні величини дискримінантних коренів і ентропій цитограм

Variables (Entropy)	Correlations Variables-Canonical Roots			T-SnLn III (28)	I+T+L+Sn I (31)	I-LnSn+Tn+ IV (28)	L-SnI+T+ II (21)
Root 1(43,4%)	R1	R2	R3	-1,68	-0,64	1,23	1,54
Thymocytogram	0,509	-0,493	0,631	-1,01±0,17	1,00±0,14	0,60±0,15	0,81±0,15
Splenocytogram	0,196	0,012	0,235	-0,33±0,23	0,14±0,16	0,49±0,15	0,13±0,16
Root 2(40,5%)	R1	R2	R3	0,94	-1,44	1,45	-1,06
Immunocytogram	-0,231	-0,935	-0,262	-0,19±0,14	1,12±0,16	-1,36±0,14	0,80±0,17
Root 3(16,1%)	R1	R2	R3	-0,64	0,77	0,64	-1,14
Leukocytogram	-0,649	-0,097	0,727	0,35±0,20	0,88±0,12	-0,52±0,16	-1,59±0,16

Таблиця 3.18. Стандартизовані і необроблені коефіцієнти та константи для ентропій цитограм

Coefficients	Standardized			Raw		
	Root 1	Root 2	Root 3	Root 1	Root 2	Root 3
Entropy of						
Immunocytoqram	-0,260	-0,903	-0,397	-0,329	-1,143	-0,503
Leukocytoqram	-0,803	0,013	0,659	-0,933	0,015	0,766
Thymocytoqram	0,673	-0,328	0,638	0,857	-0,418	0,813
Splenoctyogram	0,389	-0,169	0,060	0,412	-0,178	0,063
		Constants		-0,406	0,234	-0,161
		Eigenvalues		1,765	1,649	0,655
		Cumul. Proport.		0,434	0,839	1,000

Використавши нестандартизовані коефіцієнти для змінних і константи, приведені у табл. 3.18, індивідуальні величини Ентропій цитограм були трансформовані у індивідуальні величини дискримінантних коренів, що дало можливість візуалізувати кожну тварину у інформаційному полі цих коренів (рис. 3.20 і 3.21).

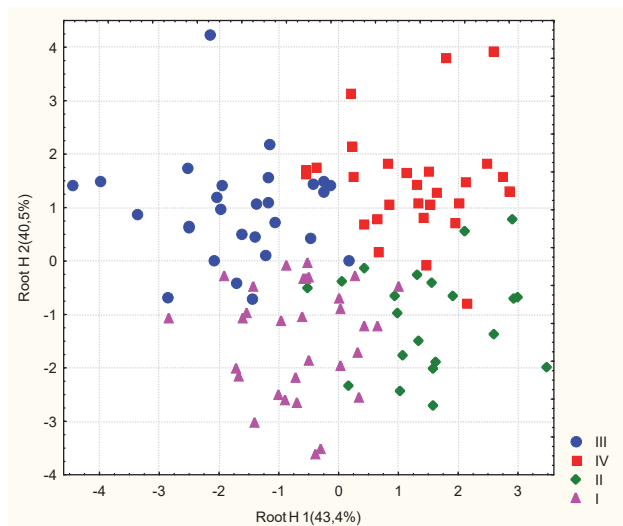


Рис. 3.20. Індивідуальні значення першого та другого коренів Ентропій для кожного кластера

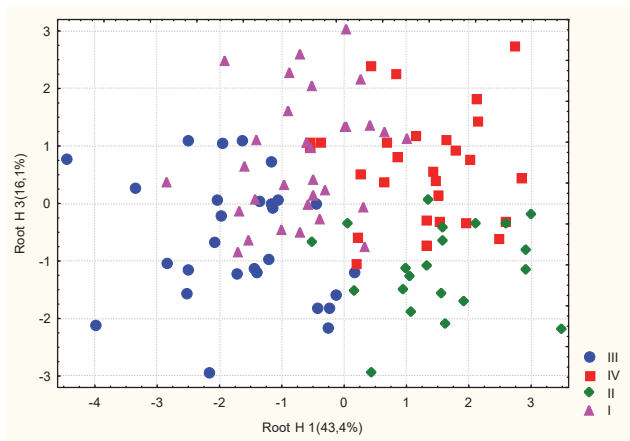


Рис. 3.21. Індивідуальні значення першого та третього коренів Ентропій для кожного кластера

Попри візуальне враження про не зовсім чітке взаємне розмежування кластерів, обчислення квадратів віддалей Mahalanobis між кластерами документує статистичну значущість взаємного розмежування (табл. 3.19).

Таблиця 3.19. Квадрати віддалей Mahalanobis між кластерами (над діагоналлю) і значення критерію F (під діагоналлю); для всіх пар $p < 10^{-6}$

Clusters (n)	III (28)	IV (28)	II (21)	I (31)
T-SnInLn	0,0	10,7	15,2	9,1
I-LnSnTn+	35,2	0,0	9,9	12,3
L-SnI+T+	42,3	27,6	0,0	8,8
I+T+L+Sn	31,3	42,5	23,8	0,0

Точність ретроспективного розпізнавання приналежності тварини до певного кластера шляхом обчислення класифікаційних функцій за коефіцієнтами і константами, приведеними в табл. 3.20, становить 96,3% (табл. 3.21).

Таблиця 3.20. Коефіцієнти та константи для класифікаційних функцій

Entropy of	III (,259)	IV (,259)	II (,195)	I (,287)
Immunocytoqram	-0,156	-2,326	1,330	1,526
Leukocytoqram	0,832	-0,899	-2,580	0,904
Thymocytoqram	-1,772	1,549	1,413	1,254
Splenocytoqram	-0,681	0,508	0,968	0,260
Constants	-2,522	-3,747	-4,837	-3,110

Таблиця 3.21. Матриця класифікації

Рядки: спостережувані класифікації, стовпці: прогнозовані класифікації

Clusters (n)	Percent	III (.259)	IV (.259)	II (.195)	I (.287)
T-SnLnLn	96,4	27	0	1	0
I-LnSnTn+	100	0	28	0	0
L-SnI+T+	85,7	0	1	18	2
I+T+L+Sn	100	0	0	0	31
Total	96,3	27	29	19	33

Дискримінантний аналіз застосовано також для виявлення саме тих параметрів нейроендокринно-імуного комплексу, за сукупністю яких кластери Ентропій цитограм відрізняються один від одного. Програма включила у модель 15 параметрів, зокрема, за визначенням, Ентропії імуних субсистем, а також один параметр **тимуса**, 3 параметри **селезінки**, 4 параметри **крові** і 3 **нейроендокринні** параметри. Варті уваги низка інших параметрів, які виявились поза моделлю, мабуть, як носії надлишкової чи дублюючої дискримінантної інформації (табл. 3.22 і 3.23).

Таблиця 3.22. Підсумок аналізу дискримінантних функцій для ентропій цитограм і параметрів нейроендокринно-імуного комплексу
Step 15, N of vars in model: 15; Grouping: 4 grps
Wilks' Lambda: 0,0433; approx. $F_{(45)}=11,2$; $p<10^{-6}$

Variables currently in the model	L-SnI+T+ (21)	I-LnSnTn (28)	I+T+L+Sn (31)	T-SnLnLn (28)	Wilks' Λ	Partial Λ	F-remove	p-level	Tolerance
Root 1 (43,5%)	-1,64	-0,77	-0,47	2,52					
Entropy Thymocyto	0,81±0,15	0,60±0,15	1,00±0,14	-1,01±0,17	0,080	0,543	25,3	10 ⁻⁶	0,454
Entropy Splenocyto	0,13±0,16	0,49±0,15	0,14±0,16	-0,33±0,23	0,047	0,921	2,59	0,058	0,766
Reticulocytes Sple	0,27±0,18	0,46±0,19	0,27±0,16	-0,68±0,18	0,045	0,959	1,30	0,280	0,778
AMo as Sympathotone	0,35±0,29	0,53±0,20	0,47±0,22	0,12±0,22	0,045	0,956	1,39	0,251	0,645
Lymphocytes Thymus	-0,59±0,24	-0,68±0,22	-0,66±0,19	0,24±0,25	0,046	0,934	2,11	0,105	0,522
(Cap•Pu/Cau•Pp) ^{0,25}	-1,05±0,28	-0,38±0,22	-0,91±0,21	-0,19±0,14	0,046	0,944	1,77	0,159	0,834
Spleen Mass	-0,28±0,10	-0,07±0,14	-0,19±0,09	0,15±0,19	0,045	0,958	1,30	0,279	0,755
Blasttransform T-Lym	-0,29±0,23	-0,18±0,19	-0,41±0,20	-0,01±0,18	0,045	0,962	1,19	0,318	0,513
Root 2 (35,8%)	-0,02	-1,89	1,89	-0,20					
Entropy Immunocyto	0,80±0,17	-1,36±0,14	1,12±0,16	-0,19±0,14	0,082	0,527	26,9	10 ⁻⁶	0,656
Plasmocytes Blood	0,47±0,20	-0,31±0,19	1,60±0,25	-0,15±0,16	0,047	0,921	2,57	0,059	0,578
Basophiles Blood	-0,29±0,16	-0,32±0,13	0,94±0,24	-0,32±0,14	0,045	0,958	1,31	0,276	0,523
Microphages Spleen	-0,33±0,28	-0,22±0,24	-0,07±0,32	-0,34±0,23	0,045	0,969	0,98	0,408	0,830
Root 3 (20,7%)	-1,85	0,95	0,80	-0,45					
Entropy Leukocyto	-1,59±0,16	-0,52±0,16	0,88±0,12	0,35±0,20	0,080	0,538	25,8	10 ⁻⁶	0,792

Testosterone	1,28±0,46	0,21±0,29	0,34±0,27	0,29±0,21	0,045	0,956	1,38	0,254	0,756
Microb Count Neutroph	-0,18±0,20	-1,25±0,45	-0,54±0,25	-0,39±0,26	0,047	0,917	2,71	0,050	0,732
Variables currently not in the model	L•SnI+T+ (21)	I•LnSnTn (28)	I+T+L+Sn (31)	T•SnInLn (28)	Wilks' Λ	Partial Λ	F to enter	p-level	Tolerance
Endotheliocytes Thymus	0,23±0,18	-0,39±0,22	0,08±0,21	-0,94±0,19	0,043	0,984	0,47	0,701	0,607
Hassal corpuscles Thym	0,57±0,17	0,54±0,15	0,77±0,15	-0,48±0,15	0,043	0,990	0,29	0,831	0,565
Epitheliocytes Thymus	0,27±0,32	0,43±0,20	0,33±0,17	-0,09±0,16	0,042	0,981	0,56	0,642	0,551
Killing Index Neutroph	0,59±0,28	0,15±0,21	0,18±0,21	0,17±0,16	0,042	0,979	0,63	0,600	0,825
Macrophages Thymus	0,74±0,19	1,46±0,42	1,13±0,41	0,33±0,32	0,043	0,994	0,17	0,914	0,509
Sex Index	0,43±0,20	-0,06±0,19	0,36±0,17	-0,21±0,19	0,042	0,981	0,58	0,629	0,613
Reticulocytes Thymus	-0,07±0,11	0,01±0,14	-0,18±0,10	0,56±0,21	0,043	0,985	0,44	0,727	0,165
Monocytes Blood	-0,65±0,17	-0,14±0,16	0,16±0,13	0,36±0,18	0,042	0,980	0,61	0,609	0,759
Mode as Humoral chan	-0,83±0,31	-0,81±0,18	-0,33±0,24	-0,21±0,19	0,042	0,976	0,74	0,531	0,235
(Cau•Pu/Cap•Pp) ^{0,25}	-2,39±0,60	-0,85±0,37	-1,62±0,47	-0,84±0,39	0,042	0,980	0,61	0,613	0,595
(Nap•Ku/Kp•Nau) ^{0,25}	0,16±0,29	-0,11±0,17	0,42±0,24	0,15±0,18	0,042	0,974	0,79	0,502	0,872
T-cytolytic Lymphocyt	0,59±0,19	-0,59±0,22	0,34±0,16	0,04±0,21	0,043	0,983	0,50	0,681	0,614
Phagocytosis Ind Neutr	0,06±0,26	-0,52±0,36	-0,01±0,24	-0,17±0,22	0,042	0,972	0,87	0,460	0,559
T-helper Lymphocytes	-0,83±0,23	0,14±0,31	-0,74±0,21	-0,25±0,23	0,042	0,977	0,70	0,554	0,673
Rodnuclear Neutroph B	-1,14±0,31	-0,48±0,26	0,52±0,22	-0,17±0,24	0,043	0,996	0,11	0,953	0,689
Segmentonucle Neutr B	-0,49±0,15	-0,08±0,14	0,38±0,15	0,03±0,20	0,042	0,974	0,78	0,507	0,722
Eosinophils Blood	-0,69±0,11	-0,36±0,15	0,29±0,20	0,16±0,19	0,043	0,994	0,19	0,902	0,674
Lymphocytes Blood	1,13±0,18	0,34±0,14	-0,70±0,15	-0,22±0,23	0,043	0,983	0,50	0,685	0,379

Таблиця 3.23. Підсумок покорокового аналізу дискримінантних функцій для ентропій цитограм і параметрів нейроендокринно-імуного комплексу

Variables currently in the model	F to enter	p-level	Lambda	F-value	p-level
Entropy Immunocytogram	54,83	10 ⁻⁶	0,387	54,8	10 ⁻⁶
Entropy Leukocytogram	36,64	10 ⁻⁶	0,187	45,0	10 ⁻⁶
Entropy Thymocytogram	35,12	10 ⁻⁶	0,092	45,9	10 ⁻⁶
Plasmocytes Blood	4,00	0,010	0,082	35,0	10 ⁻⁶
Entropy Splenocytogram	4,23	0,007	0,073	29,1	10 ⁻⁶
Reticulocytes Spleen	2,76	0,046	0,067	24,8	10 ⁻⁶
AMo as Sympathotone	2,72	0,049	0,062	21,9	10 ⁻⁶
Lymphocytes Thymus	1,80	0,151	0,059	19,4	10 ⁻⁶
Microbial Count Neutroph	1,84	0,144	0,056	17,6	10 ⁻⁶
(Cap•Pu/Cau•Pp) ^{0,25} as PTA	1,62	0,191	0,053	16,0	10 ⁻⁶
Macrophages Spleen	1,50	0,219	0,051	14,7	10 ⁻⁶
Testosterone	1,32	0,272	0,049	13,6	10 ⁻⁶
Spleen Mass	1,27	0,289	0,047	12,7	10 ⁻⁶
Basophiles Blood	1,10	0,353	0,045	11,9	10 ⁻⁶
Blasttransformation T-Lym	1,19	0,318	0,043	11,2	10 ⁻⁶

Розділяюча інформація, що міститься у 15 змінних, конденсується у трьох канонічних дискримінантних коренях (табл. 3.24). При цьому перший корінь містить 43,5% дискримінантних можливостей ($r^*=0,844$; Wilks' $\Lambda=0,043$; $\chi^2_{(45)}=306$; $p<10^{-6}$), другий - 35,8% ($r^*=0,819$; Wilks' $\Lambda=0,151$; $\chi^2_{(28)}=184$; $p<10^{-6}$), третій - 20,7% ($r^*=0,736$; Wilks' $\Lambda=0,459$; $\chi^2_{(13)}=76$; $p<10^{-6}$).

Таблиця 3.24. Стандартизовані, структурні і необроблені коефіцієнти та константи для ентропій цитограм і параметрів нейроендокринно-імунного комплексу

Coefficients	Standardized			Structural			Raw		
	Root 1	Root 2	Root 3	Root 1	Root 2	Root 3	Root 1	Root 2	Root 3
Variables									
Entropy Thymocytogram	-1,118	-0,001	0,464	-0,621	0,197	0,236	-1,424	-0,002	0,590
Reticulocytes Spleen	-0,255	0,045	0,102	-0,297	-0,025	0,149	-0,273	0,048	0,109
Entropy Splenocytogram	-0,373	0,043	-0,080	-0,167	-0,079	0,137	-0,394	0,046	-0,084
AMo as Sympathotone	0,253	-0,180	-0,053	-0,073	-0,005	0,073	0,213	-0,152	-0,044
Lymphocytes Thymus	-0,401	-0,016	0,142	0,203	-0,018	-0,103	-0,346	-0,014	0,123
(Cap•Pu/Cau•Pp)^{0,25} as PTA	0,162	-0,243	0,125	0,155	-0,138	0,080	0,147	-0,221	0,114
Spleen Mass	0,212	0,176	0,064	0,135	-0,054	0,027	0,300	0,248	0,090
Blasttransformation T-Lym	-0,237	-0,119	0,214	0,072	-0,067	-0,031	-0,233	-0,117	0,210
Entropy Immunocytogram	-0,015	0,795	-0,739	-0,136	0,815	-0,390	-0,018	1,007	-0,936
Plasmocytes Blood	-0,129	0,263	0,379	-0,154	0,475	0,108	-0,120	0,245	0,352
Basophiles Blood	-0,019	-0,017	0,384	-0,079	0,365	0,257	-0,021	-0,018	0,412
Microphages Spleen	-0,043	0,035	0,257	-0,018	0,030	0,055	-0,030	0,025	0,180
Entropy Leukocytogram	0,588	0,464	0,598	0,353	0,415	0,614	0,683	0,539	0,694
Testosterone	0,126	-0,164	-0,231	-0,080	0,017	-0,198	0,082	-0,106	-0,150
Microbial Count Neutroph	0,302	0,132	-0,259	0,032	0,105	-0,173	0,186	0,081	-0,159
					Constants		0,571	-0,102	-0,016
					Eigenvalues		2,482	2,042	1,180
					Cum.Propopt.		0,435	0,793	1,000

За вже задіяним алгоритмом, використавши нестандартизовані коефіцієнти і константи (табл. 3.24), члени всіх кластерів були візуалізовані у інформаційному полі дискримінантних коренів.

Локалізація членів кластера **T-SnInLn** в позитивній зоні осі першого кореня (рис. 3.22 і 3.23) відображує, передовсім, їх знижений рівень Ентропії тимоцитограми, а також знижений вміст в Спленоцитограмі ретикулоцитів, тоді як у тварин інших кластерів ці параметри більшою чи меншою мірою підвищені. Це поєднується з нормальними рівнями Т-лімфоцитів в тимусі і їх

здатності до бласттрансформації, а також маси селезінки, тоді як в інших кластерах ці імунні параметри більшою чи меншою мірою знижені.

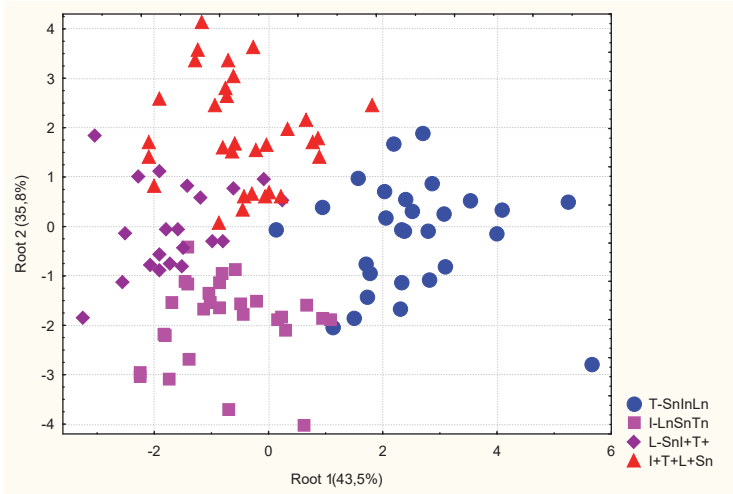


Рис. 3.22. Індивідуальні величини першого і другого коренів параметрів Ентропії і нейроендокринно-імунного комплексу у щурів різних кластерів

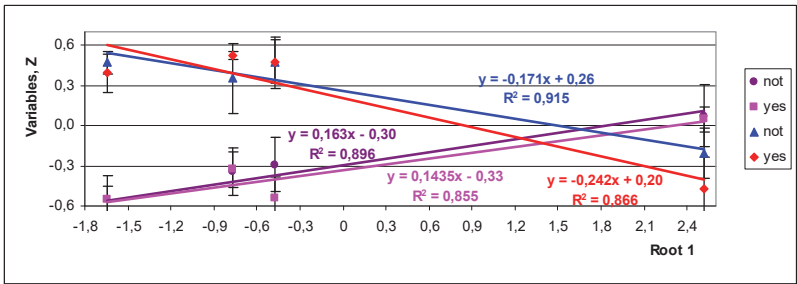


Рис. 3.23. Паттерни параметрів, інформація про які конденсована в першому канонічному дискримінантному корені, а також не включених у модель

Така імунна констеляція супроводжується нормальними рівнями симпатичного тонуусу і паратироїдної активності, тоді як у членів інших кластерів вони відповідно підвищені і знижені (табл. 3.22).

Члени кластера **I+T+L+Sn** відмежовуються від інших вздовж осі другого кореня, посідаючи топ позицію, що відображує їх максимальний для вибірки

рівень Ентропії Імуноцитограми. Це супроводжується максимальними для вибірки рівнями плазмочитів і базофілів в крові, а також нормальним вмістом мікрофагів в селезінці, тоді як в інших кластерах він дещо знижений.

Протилежну позицію посідають члени кластера **I-LnSnTn** з мінімальними чи зниженими рівнями перелічених імунних параметрів (рис. 3.22 і 3.24 та табл. 3.22).

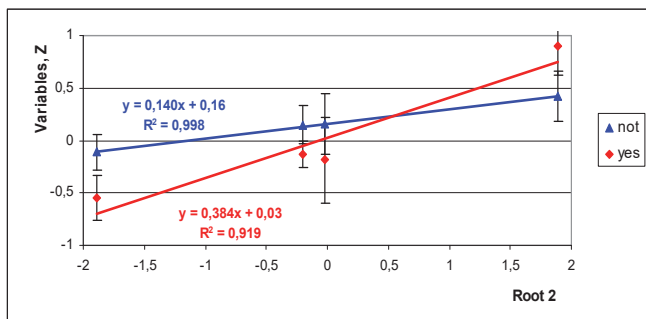


Рис. 3.24. Паттерни параметрів, інформація про які конденсована в другому канонічному дискримінантному корені, а також не включених у модель

Останній кластер **L-SnI+T+** відмежовується від інших вздовж осі третього кореня (рис. 3.25 і 3.26), посідаючи нижню зону, що відображує їх мінімальний для вибірки рівень Ентропії Лейкоцитограми (табл. 3.22).

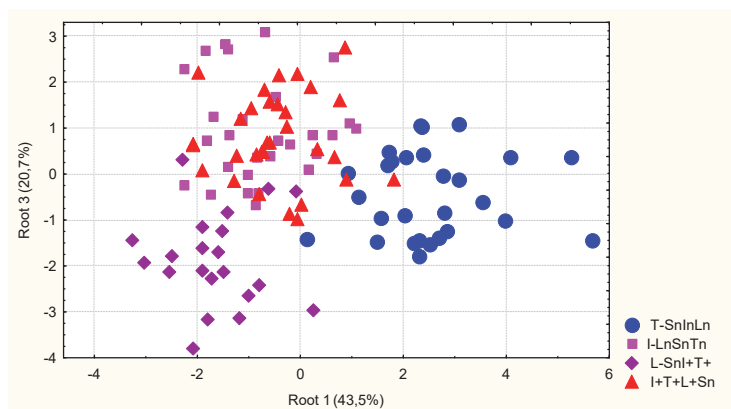


Рис. 3.25. Індивідуальні величини першого і третього коренів параметрів Ентропії і нейроендокринно-імунного комплексу у щурів різних кластерів

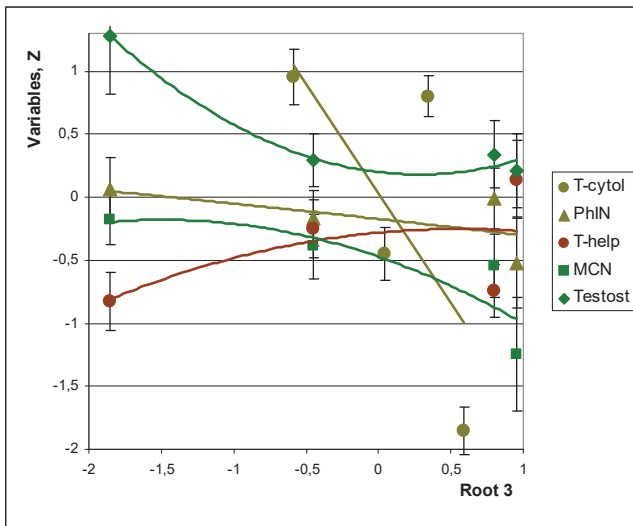


Рис. 3.26. Паттерни параметрів, інформація про які конденсована в третьому канонічному дискримінантному корені, а також не включених у модель

Це супроводжується нормальним рівнем інтенсивності фагоцитозу мікрофагів крові, тоді як в інших кластерах він знижений, а також підвищеним рівнем тестостерону плазми на тлі його нормальних рівнів у членів інших кластерів.

Попри окремі взаємні проникнення, в інформаційному полі трьох дискримінантних коренів всі чотири кластери досить чітко розмежовуються, що документується віддалами Mahalanobis між ними (табл. 3.25).

Таблиця 3.25. Квадрати віддалей Mahalanobis між кластерами (над діагоналлю) і значення критерію F (під діагоналлю); для всіх пар $p < 10^{-6}$

Clusters (n)	III (28)	IV (28)	II (21)	I (31)
T-SnInLn	0,0	16,3	20,1	15,5
I-LnSnTn	12,7	0,0	12,6	15,0
L-SnI+T+	13,3	8,3	0,0	12,5
I+T+L+Ssn	12,7	12,3	8,7	0,0

Відібрані дискримінантні параметри можуть бути використані для ідентифікації приналежності того чи іншого щура до певного кластера. Ця мета дискримінантного аналізу реалізується з допомогою класифікуючих

(дискримінантних) функцій (табл. 3.26). 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 добуток величин змінних на коефіцієнти класифікуючих функцій плюс константа.

Таблиця 3.26. Коефіцієнти та константи для класифікаційних функцій

Variables currently in the model	III (28)	IV (28)	II (21)	I (31)
Entropy Immunocytogram	0,092	-2,857	1,667	1,083
Entropy Leucocytogram	1,070	-1,125	-2,649	1,021
Entropy Thymocytogram	-3,391	2,128	1,703	1,604
Plasmocytes Blood	-0,008	0,465	0,042	1,304
Entropy Splenocytogram	-0,664	0,441	1,104	0,507
Reticulocytes Spleen	-0,665	0,303	0,325	0,387
AMo as Sympathotone	0,674	0,166	-0,178	-0,336
Lymphocytes Thymus	-0,908	0,428	0,356	0,251
Microbial Count Neutroph	0,284	-0,688	-0,250	-0,302
(Cap•Pu/Cau•Pp) ^{0,25}	-0,279	-0,231	-1,092	-1,039
Microphages Spleen	-0,183	0,124	-0,306	0,183
Testosterone	0,288	-0,010	0,139	-0,366
Spleen Mass	0,492	-0,793	-0,839	0,225
Basophiles Blood	-0,653	0,021	-1,149	-0,114
Blasttransformation T-Lym	-0,917	0,342	-0,265	-0,202
Constants	-3,708	-4,673	-6,126	-4,475

Точність ретроспективної класифікації щодо різних кластерів коливається від 85,7% до 100%, а в цілому становить 95,4% (табл. 3.27).

Таблиця 3.27. Матриця класифікації

Рядки: спостережувані класифікації, стовпці: прогнозовані класифікації

Cluters (n)	Percent	III (28)	IV (28)	II (21)	I (31)
T-SnInLn	96,4	27	0	1	0
I-LnSnTn	100	0	28	0	0
L-SnI+T+	85,7	0	0	18	3
I+T+L+Sn	96,8	0	0	1	30
Total	95,4	27	28	20	33

ВИСНОВОК

Продемонстровано, що ентропія володіє реальною життєвою силою, яка кількісно оцінюється коефіцієнтом канонічної кореляції рівнів ентропій морфо-функціональних імунних субсистем з параметрами імунітету інших субсистем. Тобто, ентропія виступає суб'єктом впливу. З іншого боку, ентропія є об'єктом регуляторного впливу вегетативної нервової і ендокринної систем.

Кожна констеляція незалежних одна від одної ентропій тимоцитограми, спленоцитограми, імуноцитограми і лейкоцитограми супроводжується специфічною констеляцією параметрів нейроендокринно-імунного комплексу.

РОЗДІЛ 4

ФАКТОРНИЙ АНАЛІЗ ІНФОРМАЦІЙНОГО ПОЛЯ ПАРАМЕТРІВ НЕРВОВИХ РЕГУЛЯТОРНИХ СТРУКТУР (ЕЕГ/ВРС) І ІМУНІТЕТУ

Об'єктом клініко-фізіологічного спостереження були 37 чоловіків та 14 жінок віком 23-76 років, котрі проходили на курорті Трускавець відновне лікування хронічного пієлонефриту та холециститу 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).

Вранці в базальних умовах впродовж 7 хв реєстрували ЕКГ у II відведенні (апаратно-програмним комплексом "КардіоЛаб+ВРС", в-ва "ХАІ-Медика", Харків) для визначення спектральних і часових параметрів ВРС. Frequency Domain Methods: HF (0,4÷0,15 Hz), LF (0,15÷0,04 Hz), VLF (0,04÷0,015 Hz), ULF (0,015÷0,003 Hz) компоненти. Time Domain Methods: HR, SDNN, RMSSD, pNN₅₀ [HRV, 1996; Verntson GG et al, 1997].

Одночасно реєстрували ЕЕГ (апаратно-програмним комплексом "НейроКом Стандарт" цього ж в-ва) монополярно у 16 локусах (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, C3, C4, T3, T4, P3, P4, T5, T6, O1, O2) за міжнародною системою "10-20", з розташуванням референтних електродів А і Ref на китицях вух. Вимірювали та обчислювали середню амплітуду (μV), середню частоту (Hz), відхилення частоти (Hz), індекси (%), коефіцієнти асиметрії (%), а також абсолютну ($\mu\text{V}^2/\text{Hz}$) і відносну (%) щільність спектральної потужності (ЩСП) основних ритмів: β (35÷13 Hz), α (13÷8 Hz), θ (8÷4 Hz) і δ (4÷0,5 Hz) у всіх локусах, згідно з інструкцією.

Крім того, обчислювали індекс латералізації (LI) ЩСП кожного ритму за формулою [Newberg AB et al, 2001]:

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

Ентропію (h) нормалізованих ЩСП (SPD) ВРС (HRV) і локусів ЕЕГ обчислювали за формулою Рорувух ІЛ [2016], виведеною на основі формули Shannon CE [1963]:

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

$$hEEG = - [SPD\alpha \cdot \log_2 SPD\alpha + SPD\beta \cdot \log_2 SPD\beta + SPD\theta \cdot \log_2 SPD\theta + SPD\delta \cdot \log_2 SPD\delta] / \log_2 4$$

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 [Попович І.Л. та ін., 2000; Костюк П.Г. та ін., 2006; Varylyak LG et al, 2013; Petsyukh SV et al, 2016].

Алгоритм квантифікації показників індексу адаптації Поповича заснований на запропонованих Гаркави Л.Х. и др. [1990,1998] 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. 4.1).

Таблиця 4.1. Перша шкала кількісної оцінки патологічних, дисгармонійних і гармонійних ЗАРО та формула для обчислення індексу напруження лейкоцитограми [Попович І.Л. та ін., 2000; Костюк П.Г. та ін., 2006].

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	Superactivation		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. [2000] запропонували трохи інші діапазони компонент лейкоцитограми, на базі яких нами разом з Поповичем І.Л. було створено другу шкалу (табл. 4.2).

Таблиця 4.2. Друга шкала кількісної оцінки патологічних, дисгармонійних і гармонійних ЗАРО та формула для обчислення індексу напруження лейкоцитограми

Leukocytogram 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	Superactivation		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:

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

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) [Лаповець ЛС, Луцик БД, 2002].

За аналогічним алгоритмом обчислювали ентропію імуноцитограми (ICG):

$$hICG = - [CD4 \cdot \log_2 CD4 + CD8 \cdot \log_2 CD8 + CD22 \cdot \log_2 CD22 + CD56 \cdot \log_2 CD56] / \log_2 4$$

Параметри фагоцитарної функції нейтрофілів визначали за методом Douglas SD, Quie PG. [1981], модифікованим Kovbasnyuk MM [Kul'chyns'kyi AB et al, 2016].

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 4⁰C. 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 ГГРЕС ПрАТ "Трускавецькурорт". 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*. Проби 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, висушували 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.

Згідно з теорією факторного аналізу [Kim J.O., Mueller Ch.W., 1989], вважається, що спостережувані параметри (змінні) є лінійною комбінацією деяких латентних (гіпотетичних, неспостережуваних) факторів. Іншими словами, фактори - це гіпотетичні, такі, що безпосередньо не вимірюються, приховані змінні, в термінах яких описуються вимірювані змінні. Деякі із факторів допускаються спільними для двох і більше змінних, інші - характерні для кожного параметра окремо. Характерні (унікальні) фактори ортогональні один до одного, тобто не вносять вкладу у коваріацію між змінними. Іншими словами, лише загальні фактори, кількість яких значно менша від кількості змінних, вносять вклад у коваріацію між ними. Можна точно ідентифікувати латентну факторну структуру шляхом дослідження результируючої коваріаційної матриці. На практиці неможливо отримати точну структуру факторної моделі, можна лише знайти оцінки параметрів факторної структури. Тому, за принципом *postulate of parsimony*, приймають модель з мінімальним числом загальних факторів.

Одним із методів факторного аналізу є аналіз головних компонент. Головні компоненти (ГК) - це лінійні комбінації спостережуваних змінних, які володіють властивостями ортогональності, тобто це природні ортогональні функції. Отже, ГК протилежні до загальних факторів, позаяк останні - гіпотетичні і не виражаються через комбінацію змінних, тоді як ГК - це лінійні функції від спостережуваних змінних.

Суть методу ГК полягає у лінійному перетворенні і **конденсації** початкової інформації. На основі матриць кореляції визначається система ортогональних, лінійно незалежних функцій, номінованих власними векторами, які відповідають системі незалежних випадкових величин, номінованих власними числами матриці кореляції (λ). Кілька перших власних чисел кореляційної матриці вичерпують основну частину сумарної дисперсії поля, тому при аналізі результатів розкладання особлива увага приділяється першим власним числам і відповідних їм компонентам. А поскільки широкомасштабні процеси, якими є

функціональні системи організму, характеризуються великою дисперсією, то справедливо припустити, що саме вони відображені у перших компонентах.

Аналіз ГК - це метод перетворення даної послідовності спостережуваних змінних у іншу послідовність змінних. Метод отримання напрямків головних осей базується на знаходженні власних чисел і векторів кореляцій (коваріацій). Власне число (λ) - найважливіша характеристика матриці (R); використовується при декомпозиції коваріаційної матриці і водночас - як критерій визначення числа виділюваних факторів і як міра дисперсії, що відповідає даному фактору. Власний вектор (V) - вектор, зв'язаний із відповідним власним числом і отримується в процесі виділення первинних факторів. Ці вектори, представлені у нормованій формі, є **факторними навантаженнями**. Зв'язок між згаданими характеристиками виражається рівнянням: $RV=\lambda V$.

Перше власне число представляє величину дисперсії, що відповідає першій головній осі, друге - другій і т.д. Сума власних чисел дорівнює числу змінних, а доля дисперсії, відповідна даному напрямку чи ГК, отримується від поділу власного числа на число змінних. Завдання ГК полягає у **поясненні максимальної долі дисперсії** спостережень, а завдання загальних факторів - пояснення кореляцій між змінними.

В n-мірному факторному просторі перша ГК являє собою представництво точок (даних) вздовж вибраної головної осі, вона відтворює максимальну долю дисперсії експериментальних даних. Якщо описувати кожен точку в новій системі координат, то втрати інформації не відбувається. У випадку лінійного зв'язку між змінними перша ГК вміщує всю інформацію для опису кожної точки, якщо ж змінні незалежні, то головна вісь відсутня, і аналіз ГК не сприяє навіть мінімальному стисненню результатів спостереження. За наявності більш-менш тісного зв'язку між змінними решта інформації міститься у наступних ГК, при цьому вісь другої ГК перпендикулярна до осі першої ГК і вздовж неї розташована менша частина даних, тобто друга ГК відтворює наступну за величиною долі дисперсії; ще менше інформації міститься вздовж осі третьої ГК, перпендикулярної до перших двох, і т.д. Вважається, що для

вивчення факторної структури досліджуваного поля можна обмежитися розглядом такої кількості ГК, сумарний вклад яких у загальну дисперсію вихідних даних перевищує 2/3. Іншим підходом для визначення кількості ГК є застосування критеріїв Kaiser ($\lambda > 1$) та Cattell (за максимальним уповільненням величини власного числа λ , візуалізованим графічно) [Kim J.O., Mueller Ch.W., 1986].

На першому етапі факторного аналізу нами з'ясовано, що дисперсія інформаційного поля 229 зареєстрованих параметрів поглинається 20 факторами (рис. 4.1).

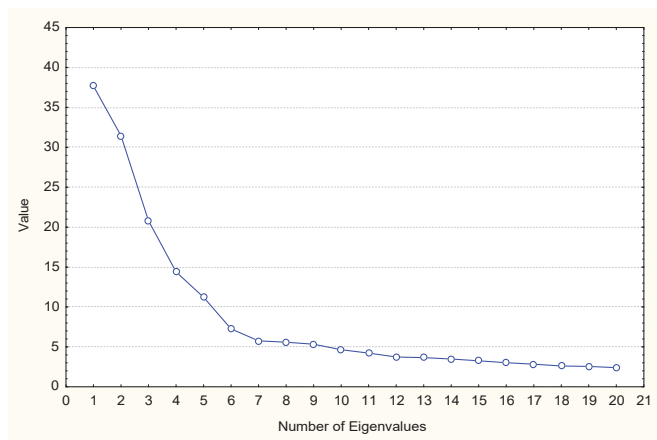


Рис. 4.1. Величини власних чисел головних компонент

Застосувавши прийом Cattell, кількість аналізованих факторів нами обмежена дванадцятьма (табл. 4.3), сумарний вклад яких у загальну дисперсію вихідних даних складає 66,2%, тобто якраз сягає необхідного критичного рівня.

Таблиця 4.3. Величини власних чисел головних компонент і долі поглиненої ними дисперсії

Extraction: Principal components

PC	Eigen-value	% total Variance	Cumul. Eigenval	Cumul %
1	37,7	16,8	37,7	16,8
2	31,4	14,0	69,1	30,9
3	20,8	9,3	89,9	40,1
4	14,4	6,4	104,3	46,6
5	11,2	5,0	115,5	51,6
6	7,3	3,2	122,8	54,8
7	5,8	2,6	128,5	57,4
8	5,6	2,5	134,1	59,9
9	5,3	2,4	139,5	62,3
10	4,6	2,1	144,1	64,3
11	4,2	1,9	148,3	66,2

Факторна структура вважається найпростішою, якщо всі змінні мають одиничну факторну складність, тобто коли кожна змінна має ненульове навантаження лише на один загальний фактор. Якщо факторів не менше двох, то кожен рядок містить лише один ненульовий елемент, кожен стовбець має кілька нулів, для кожної пари стовбців нульові елементи не співпадають. Проте така проста структура для реальних даних недосяжна. Простота структури визначена, якщо для кожного фактора існує не менше трьох змінних, які мають на цей фактор значне навантаження. В ортогональному випадку проста структура задається множиною точок, які мають ненульові навантаження лише на один фактор (вісь).

Для досягнення простішої інтерпретації рішень застосовується концепція косокутних (неортогональних) факторів, що дає можливість краще представити кластери змінних без відмови від ортогональності (незалежності) факторів.

З метою знаходження матриці факторного відображення, найближчої до найпростішої ідеальної структури, проводиться процедура **ортогональної ротації** методами *quartimax*, *varimax* і *equamax*. *Varimax* - метод отримання ортогонального розв'язку, що зводиться до спрощення факторної структури з використанням критерія мінімізації стовбця матриці факторного відображення; *quartimax* - критерій отримання ортогонального розв'язку, що зводиться до спрощення опису рядків матриці, а *equamax* - поєднує властивості обидвох перших, тому на наступному етапі факторного аналізу процедура ортогональної

ротації була проведена нами методом Equamax normalized з метою знаходження матриці факторного відображення, найближчої до найпростішої ідеальної структури.

Підсумок факторного аналізу методом ГК поля змінних відображено на табл. 4.4, яка є, за суттю, матрицею факторного відображення, елементами якої є **факторні навантаження** - коефіцієнти кореляції між факторами (ГК) і змінними.

Відомо, що в одній ГК об'єднуються показники (змінні), максимально пов'язані між собою і мінімально пов'язані з іншими показниками. Тому факторний аналіз нами використаний в якості евристичного методу виділення серед зареєстрованих змінних кластерів, позаяк знайдені структури розглядаються як гіпотези, що відображують в отриманих даних деякі тенденції до скупчення змінних в кластери [Kim J.O., Mueller Ch.W., 1986].

Після ортогональної ротації в ГК відбулись незначні зміни долей поглиненої дисперсії, за винятком восьмої ГК, доля якої зросла вдвічі - від 4,1% до 8,0%. Тому при характеристиці елементів ГК ми задля зручності дотримуватимось, за одного винятку, первинної черговості.

Підсумок факторного аналізу методом ГК поля змінних відображено на табл. 4.2, яка є, за суттю, матрицею факторного відображення, елементами якої є **факторні навантаження** - коефіцієнти кореляції між ГК і змінними. За нижню межу включення ми прийняли величину **0,5** (за винятком ентропії). Для зручності сприйняття нами застосовано псевдофарбування параметрів: **дельта-ритм**, **тета-ритм**, **альфа-ритм**, **бета-ритм**, **імунітет**, **ентронія**.

Як бачимо, перша ГК, за визначенням, пояснює максимальну долю мінливості – 14,9%, і відображує, передовсім, абсолютну щільність спектральної потужності (ЩСП) альфа-ритму, меншою мірою – тета-ритму і ще меншою – бета-ритму. Друга ГК (12,2% дисперсії) репрезентує відносну ЩСП альфа- і дельта-ритмів. Третя ГК поглинає 8,2% мінливості, що дають відносні ЩСП тета-ритму, а також **ентронія** ЩСП 12 локусів ЕЕГ із 16 реєстрованих. Четверта ГК пояснює 7,9% дисперсії, репрезентуючи відносні ЩСП бета-

ритму. Ще 4,6% мінливості поглинають абсолютні ЩСП дельта-ритму, представлені у восьмій ГК. Ідентичною за поглиненою дисперсією є п'ята ГК, в якій зібрані ВРС-маркери вагусного тону. У наступній ГК зібрані елементи лейкоцитограми і детерміновані ними індекс адаптації і її **ентропія**. ВРС-маркери симпатичного тону, індекс напруження лейкоцитограми, а також **ентропія** ВРС складають дванадцять ГК, яка поглинає 2,8% дисперсії. Ідентичну долю дисперсії поглинає шоста ГК, яка репрезентує **ентропію** ЩСП інших 3 локусів ЕЕГ. Сьома ГК представлена лише чотирма параметрами, які відображують латералізацію основних ритмів ЕЕГ. Наступна ГК репрезентує натуральні і Т-кілери. А остання ГК – **ентропію** ЩСП останнього локуса ЕЕГ.

Таблиця 4.4. Факторні навантаження (після ротації Equamax normalized). Кластери навантажень, котрі детермінують косокутні фактори для ієрархічного аналізу параметрів

Variable	ГК1	ГК2	ГК3	ГК4	ГК5	ГК8	ГК9	ГК12	F6	F7	F10	F11
T3A	.918	-,183	-,073	,087	-,016	,009	-,136	,042	,017	,001	,072	,019
F7A	.893	-,050	,014	,055	-,060	,091	-,176	-,029	-,043	,077	,115	,029
P3T	.888	,054	,119	,159	,030	-,241	-,101	-,026	-,024	,007	,106	,017
T5A	.886	-,120	-,155	,155	-,018	-,132	-,147	-,146	,028	-,061	,021	,053
T4A	.879	-,200	-,050	,117	-,002	,005	-,061	-,019	-,008	,202	,134	-,010
Fp1A	.876	-,276	-,092	,207	-,045	-,091	-,099	-,077	-,049	,039	,118	,052
Fp2A	.872	-,281	-,115	,193	-,029	,004	-,035	-,075	-,030	,102	,130	,024
F4A	.862	-,355	-,033	,183	,003	,131	-,037	,038	-,006	,092	,103	,022
T6A	.848	-,203	-,077	,159	,011	-,000	-,097	-,024	-,030	,221	,025	-,005
P4B	.841	-,199	-,085	-,084	-,072	,150	,114	,024	,068	-,118	-,125	,045
P3B	.840	-,151	-,079	-,075	-,073	-,124	,079	,018	,070	-,221	-,143	,120
T5T	.837	,235	,069	,147	-,029	-,232	-,098	-,100	-,065	-,125	,067	,039
P4T	.835	-,013	,305	,217	,093	,014	-,059	,018	,064	,088	-,047	-,115
F8A	.832	-,016	-,050	-,019	,010	,080	-,189	-,015	-,070	,245	,167	-,001
C3T	.828	-,011	,364	,212	,029	,020	,030	,062	,135	,048	,059	-,093
C4T	.823	,037	,394	,185	,052	-,016	,052	,074	,085	,110	,060	-,118
O1A	.811	-,278	-,159	,164	-,008	,071	-,093	-,226	-,032	,029	,047	,073
C4A	.797	-,404	-,021	,283	,015	,099	,022	-,015	,065	,099	,046	,015
F7T	.794	,202	,148	,151	-,050	-,162	-,091	,011	-,066	-,113	,099	-,016
F3A	.792	-,464	-,069	,270	-,027	,099	-,013	-,011	,026	-,055	,013	,066
Fp1T	.787	,156	,379	,218	-,000	-,226	,043	,051	,087	,014	,067	-,122
C4B	.785	-,151	,085	-,120	-,137	,026	,118	,046	,110	-,272	-,095	,055
O2B	.782	-,153	-,069	-,142	,004	,020	,187	,042	,014	,039	-,196	-,021
P3A	.781	-,357	-,180	,272	-,019	,053	,030	-,141	,121	,031	,004	,051
C3A	.770	-,425	-,066	,282	-,001	,097	-,019	,040	,082	-,032	-,052	,052
O1T	.768	,247	,063	,135	-,050	-,094	-,046	-,102	-,157	-,069	,027	-,047
T μ V	.758	,236	,352	,264	,063	-,152	,122	-,000	,025	-,176	-,050	-,083
A μ V	.744	-,442	-,196	,321	-,011	-,027	,088	-,132	,050	-,006	-,070	,049
C3B	.731	-,191	,197	-,102	-,134	,036	,091	,075	,138	-,340	-,119	,080
F8T	.728	,264	,030	,100	,075	-,244	-,099	-,036	-,019	-,122	,145	,068
T3T	.718	,152	,217	,030	,005	-,389	-,105	,102	-,048	-,155	,118	-,124
O2T	.702	-,006	,210	,196	,149	-,019	-,053	-,021	,006	-,030	-,087	-,002

P4A	.700	-.430	-.155	.315	-.045	.134	.080	-.175	.104	.048	-.035	.023
T4T	.697	-.190	.453	.168	.109	-.194	.031	.049	.011	.138	.054	-.160
O2A	.696	-.391	-.135	.238	.037	.139	-.004	-.216	.017	.025	-.015	.065
F4B	.691	-.165	.078	-.173	-.187	.076	.227	.041	.119	-.195	-.057	.028
T6T	.682	.169	.266	.162	.037	-.074	-.092	.027	-.087	.157	.034	.007
F8B	.651	.188	-.012	-.289	-.167	-.170	.105	-.050	-.081	.344	-.103	-.036
Fp1B	.642	-.055	-.069	-.128	-.161	-.470	.113	.187	-.065	-.201	-.071	.121
F3B	.640	-.144	.123	-.132	-.210	.026	.205	.142	.160	-.277	-.161	.089
F3T	.640	.107	.550	.147	.020	.007	.174	.126	.148	-.107	-.053	-.186
Fp2B	.631	-.068	-.167	-.157	-.153	-.353	.221	.140	-.048	-.128	.038	.071
Fp2T	.618	-.190	.370	.225	.075	-.365	.142	.060	.139	.013	.010	-.115
C3D	.578	.352	-.051	.261	.008	.067	-.211	.016	-.238	.185	.141	-.011
O1B	.576	.058	-.162	-.094	-.137	.057	.084	-.143	-.073	-.265	-.295	-.083
F4T	.566	.052	.609	.127	.024	-.040	.174	.158	.164	-.011	-.023	-.150
B μV	.562	.087	-.061	-.368	-.240	-.077	.257	-.081	.003	-.083	-.412	-.094
T3B	.557	.079	.142	-.265	-.161	-.314	.252	-.046	-.115	-.052	-.232	.170
T5B	.530	.136	-.080	-.336	-.148	-.069	.241	-.185	.072	-.309	-.202	.023
T4B	.528	.146	-.118	-.396	-.177	-.251	.273	.050	-.090	.131	-.210	.059
C4D	.510	.434	-.072	.261	.031	-.302	-.152	.044	-.335	.192	.116	-.080
P4D	.491	.349	-.120	.274	.122	-.161	-.097	-.039	-.110	.075	-.156	-.203
F3A%	.109	-.903	-.188	.144	.025	-.046	.028	-.004	.032	.020	.091	.102
T4A%	.093	-.883	-.114	.118	-.074	.052	.063	.016	-.011	-.037	.108	-.062
F4A%	.121	-.869	-.179	.051	.045	.072	.085	.039	.000	-.056	.091	.062
C4A%	.045	-.867	-.196	.182	-.037	.011	.127	-.013	.199	-.020	.056	-.015
O1A%	.200	-.865	.004	.085	.099	.065	-.024	-.045	-.117	.029	-.058	-.053
Fp1A%	.135	-.858	-.089	.061	-.052	.128	-.010	-.068	-.024	-.025	.024	.169
C3A%	.097	-.835	-.213	.205	.022	-.037	.165	.082	.104	-.096	-.013	.011
Fp2A%	.149	-.826	-.020	.054	-.078	.159	-.049	-.010	-.198	.008	.045	.122
T5A%	.231	-.817	.023	.049	.053	.063	-.157	-.087	-.104	-.030	-.149	-.119
O2A%	.168	-.811	.038	.110	-.056	.135	.017	-.053	-.156	.080	-.058	-.079
T3A%	.176	-.810	-.158	.090	.087	.026	-.094	.123	.136	-.002	.023	-.032
T6A%	.090	-.809	-.021	.149	.026	.117	-.095	-.030	-.197	.012	-.095	-.110
P4A%	.106	-.803	-.210	.196	-.175	.074	.158	-.031	.133	-.011	.000	-.025
F8A%	.136	-.797	-.028	-.084	-.038	.038	-.127	.025	-.275	.002	.005	-.076
P3A%	.154	-.783	-.239	.188	-.034	.036	.211	-.001	.190	.008	-.093	-.094
F7A%	.190	-.751	.132	.003	-.049	.029	-.173	-.070	-.205	-.008	.008	.023
T Hz	.011	-.633	.045	-.114	.087	-.046	.175	.020	.048	-.028	-.112	-.003
F3D%	.003	.822	-.016	.286	-.081	.109	-.077	.002	-.227	-.026	-.124	-.183
C4D%	.009	.773	.002	.271	.025	-.017	-.186	.043	-.352	.191	-.063	.005
F4D%	-.005	.764	-.013	.405	-.060	-.047	-.154	.006	-.160	.178	-.087	-.059
P3D%	-.047	.718	.053	.252	.030	-.079	-.194	.049	-.251	.039	.089	.167
C3D%	-.012	.717	.005	.295	-.046	.037	-.248	.005	-.205	.258	-.024	.047
T3D%	.032	.715	-.098	.396	-.089	.003	.012	-.031	-.190	-.106	.054	-.128
P4D%	-.012	.698	.045	.330	.138	-.159	-.190	-.006	-.169	.106	-.123	.010
T4D%	.103	.693	.008	.407	.067	-.110	-.142	-.073	.018	.098	-.064	.032
O1D%	.026	.686	-.223	.430	-.070	-.172	.091	.020	.143	-.082	.019	.054
Fp1D%	.033	.677	-.099	.481	.057	-.158	-.054	-.045	-.046	.046	-.057	-.208
Fp2D%	.039	.670	-.098	.521	.085	-.180	-.006	-.089	.179	.072	-.097	-.130
O2D%	-.015	.651	-.246	.369	-.008	-.223	-.018	.033	.196	-.111	-.001	.172
T5D%	-.002	.649	-.189	.518	-.046	-.125	.029	.030	.068	-.064	.133	.145
T6D%	.143	.617	-.162	.515	.002	-.226	.052	.023	.188	-.122	.066	.119
F8D%	.062	.590	-.170	.516	.120	-.061	-.017	-.051	.253	-.130	.005	.125
F7D%	.064	.560	-.300	.527	.036	-.006	.053	.088	.109	-.117	.040	.042
F3D	.312	.524	-.078	.177	-.082	.111	.105	-.047	-.173	-.180	-.211	-.428
F4D	.377	.517	-.132	.274	-.067	-.448	-.038	.018	-.206	.071	-.007	-.202
Fp2T%	.037	.074	.841	.041	.080	.008	.112	.033	.097	.123	-.091	-.002
P4T%	.111	.212	.805	-.064	.068	-.070	-.089	-.023	.170	.049	-.032	-.071
F4T%	.110	-.040	.797	.006	.139	-.029	.199	.097	.321	.047	-.052	.024
Fp1T%	.121	.088	.786	.107	.044	.049	.170	.063	.118	.036	-.016	-.002
T4T%	.076	.030	.784	.117	.085	.059	.076	.030	.162	.052	.065	-.092

T6T%	,008	-,020	,780	,154	,145	,092	-,066	-,029	-,182	,085	,005	,095
C4T%	,167	,015	,763	-,009	,079	-,052	,189	-,021	,370	,081	-,039	-,091
F8T%	,049	-,015	,758	,009	,117	,056	,076	-,006	-,208	,030	,065	,186
F3T%	,097	-,053	,747	,041	,201	-,107	,181	,060	,331	,012	-,025	,045
P3T%	,072	,288	,722	-,073	,048	-,063	-,156	-,140	,112	-,129	-,002	-,180
T5T%	,015	,034	,712	,051	,011	,143	-,127	-,038	-,132	-,058	-,024	-,073
C3T%	,074	,041	,692	,020	,098	-,122	,131	-,050	,367	,075	-,024	-,183
O2T%	,058	,229	,688	-,095	,010	,078	-,134	-,063	-,195	-,059	-,148	-,041
F7T%	,020	-,180	,681	,021	,041	,038	-,174	,043	-,209	-,174	,114	,112
O1T%	-,049	,248	,663	-,061	,006	,106	-,061	-,073	-,282	-,185	,039	,083
T3T%	,046	-,073	,661	-,034	,198	,028	-,157	,124	,306	-,123	,194	-,218
T6H	-,090	-,230	,630	,043	,068	,424	-,116	,021	-,282	,092	-,035	,162
O1H	-,195	,131	,616	-,203	,022	,339	-,092	,105	-,226	-,042	,095	,174
O2H	-,154	,205	,606	-,330	-,099	,376	-,096	,005	-,170	,047	-,076	-,007
T5H	-,036	-,160	,597	-,093	-,001	,370	-,099	-,040	-,146	,023	-,112	-,046
Fp2H	-,040	-,134	,575	-,132	-,082	,378	-,057	,058	-,164	,153	-,040	,355
F8H	-,002	-,316	,570	-,149	-,016	,296	,005	,001	-,385	,115	,030	,150
P3H	-,017	,345	,565	-,233	,018	,165	-,178	-,032	,282	-,037	-,028	-,040
F7H	-,049	-,298	,556	-,049	-,050	,261	-,192	-,036	-,267	,062	,007	,194
Fp1H	-,014	-,117	,522	-,100	-,091	,363	,019	,136	,029	,044	-,086	,352
P4H	,008	,221	,513	-,172	-,029	,174	-,112	,098	,340	,062	,021	,236
T3H	,044	-,275	,460	-,082	,059	,260	-,139	,057	,460	,057	,134	,166
T4H	-,011	-,251	,393	,033	-,108	,390	,020	,011	,137	,005	,035	,198
T6B%	-,266	,004	,001	-,830	-,068	,146	,044	,008	,003	,117	,006	-,071
Fp1B%	-,239	-,168	-,099	-,826	-,052	,083	,019	,110	,043	-,059	,067	,139
T5B%	-,234	-,115	,031	-,808	,009	,072	,156	,056	,048	,139	-,033	-,065
Fp2B%	-,206	-,196	-,148	-,795	-,075	,102	,013	,122	-,101	-,153	,127	,069
C3B%	-,139	-,080	,022	-,782	,009	,033	,141	-,101	,063	-,331	,067	-,024
P4B%	-,185	,084	-,041	-,778	,033	,155	,081	,065	-,008	-,163	,199	,049
P3B%	-,234	,048	,046	-,776	-,011	,101	,021	-,028	,050	-,030	,014	-,049
O2B%	-,257	,112	,144	-,765	,098	,139	,045	,047	-,024	,079	,137	-,153
C4B%	-,156	-,230	-,075	-,753	-,031	,039	,082	-,053	-,207	-,363	,057	,053
F4B%	-,175	-,316	-,131	-,750	-,009	,013	,080	-,096	,131	-,262	,070	,022
F3B%	-,200	-,294	-,096	-,742	,017	-,087	,015	-,030	,211	,015	,095	,181
O1B%	-,294	,087	,113	-,729	-,034	,131	-,082	,054	,038	,140	,038	-,034
F7B%	-,235	-,149	,142	-,722	-,022	-,022	,100	-,077	,058	,207	-,088	-,101
T4B%	-,252	-,158	-,146	-,709	-,050	,087	,115	,077	-,064	-,118	-,030	,041
F8B%	-,220	-,221	,054	-,706	-,183	,043	,109	,058	-,091	,185	-,031	-,179
T3B%	-,232	-,194	,086	-,633	-,025	-,038	,127	-,115	,035	,190	-,160	,280
IRA	,364	-,503	-,180	,589	,031	-,101	,027	-,004	,060	,022	-,065	,056
TP	-,072	,026	,092	,014	,929	-,010	-,002	-,092	,009	,068	-,045	,040
SDNN	-,138	,015	,131	,001	,903	-,002	-,008	,044	-,022	,040	-,087	,036
RMSSD	-,079	-,015	,132	,051	,889	,065	,187	,265	,029	,017	,030	,034
HF	-,003	-,003	,090	,063	,889	,040	,116	,208	,081	-,009	,007	-,060
LF	-,079	,040	,047	,114	,842	,020	-,061	-,022	-,031	,030	-,035	-,033
pNN ₅₀	-,037	-,018	,136	,058	,839	,057	,181	,246	,088	,015	,088	,033
VLF	-,080	,022	,114	-,098	,677	-,052	-,010	-,253	-,008	,123	-,058	,188
ULF	-,006	-,004	-,036	,027	,601	-,020	,013	-,056	,080	-,022	-,044	-,266
F8D	,199	,274	-,226	,125	-,019	-,858	,008	,036	-,078	-,013	,062	,008
T6D	,232	,303	-,252	,159	-,052	-,841	,022	,026	-,012	-,035	,065	,011
T3D	,217	,274	-,168	,096	-,045	-,806	,011	,053	-,226	-,027	,065	-,022
T5D	,192	,290	-,299	,207	-,074	-,780	,028	-,009	,107	-,064	,105	,044
O1D	,287	,328	-,299	,208	-,089	-,769	,032	,002	,044	-,026	,085	-,008
Fp1D	,246	,349	-,227	,204	-,031	-,768	,038	,008	-,048	-,019	,061	-,108
T4D	,362	,319	-,145	,117	,005	-,759	-,058	,036	-,178	,094	,079	-,014
O2D	,194	,282	-,333	,257	-,049	-,729	,058	,008	,174	-,016	,063	,056
Fp2D	,219	,399	-,291	,236	,001	-,556	,107	-,047	,152	-,127	-,070	-,151
P3D	,515	,296	-,172	,211	-,004	-,548	-,084	,030	-,156	-,019	,117	,114
D _μ V	,307	,507	-,321	,414	-,044	-,539	,031	-,003	,079	-,057	,010	-,034
SN N%	,048	,233	,083	,082	-,158	,071	-,733	-,181	-,038	-,124	-,014	-,096

IgA	-.028	.098	-.019	.223	.119	.116	-.587	-.086	-.083	-.031	.021	.266
PAI-1	-.210	.135	-.131	.155	-.008	-.074	-.550	-.095	.085	-.114	.082	-.093
PAI-2	-.102	.074	-.100	.008	-.215	-.092	-.528	-.106	.242	-.160	-.084	.004
Stub N	-.070	.015	-.106	.227	-.152	.044	-.498	.169	.131	.147	-.184	.039
CD4	.046	.274	.105	.212	.117	.040	-.498	-.086	-.133	-.036	-.423	.039
Lym %	-.075	-.209	-.019	-.104	.182	-.094	.680	.291	-.008	.009	.034	.034
Mon %	-.127	-.127	-.133	-.170	-.045	-.019	.478	-.015	.141	.160	-.092	-.080
LCG H	-.020	-.142	-.193	.073	.039	-.026	.405	-.106	.171	.336	-.038	.185
HR	-.010	.004	.032	-.016	-.071	.008	.050	-.671	-.116	.042	-.044	-.035
LFnu	-.105	.039	-.118	-.004	-.272	-.028	-.409	-.614	-.018	-.040	.020	-.147
VL/(L+H)	-.039	.020	.000	-.174	-.296	-.087	-.347	-.568	.157	-.068	-.031	.023
LF/HF	-.067	-.016	-.071	-.076	-.234	-.022	-.254	-.566	.091	-.134	-.000	-.133
PSI-2	.379	-.110	-.074	.000	.053	.145	.074	-.495	-.003	.000	.208	.292
Eos %	.279	.007	-.056	.133	.063	.076	.069	-.484	-.045	.206	.129	.320
HF%	-.006	-.022	.162	.045	.389	.089	.388	.558	.056	-.036	.081	.028
KI Esch	-.132	-.213	-.251	-.079	-.008	-.060	.289	.519	-.066	.087	-.052	-.072
HRV H	-.054	.004	-.094	.188	.367	.041	.243	.484	-.045	-.188	.049	-.295
C4H	.112	-.164	.396	-.131	-.021	.185	.146	-.071	.565	-.031	-.151	.210
C3H	.090	-.079	.403	-.155	-.017	-.020	.187	-.120	.514	-.043	-.104	.117
F4H	.088	-.311	.385	-.128	.077	.248	.138	-.013	.411	.005	-.072	.325
LIT	-.034	.071	.154	.010	.153	.063	.170	-.025	.105	.729	-.071	.123
LIA	-.157	.060	.111	-.052	.035	.198	.187	-.033	-.041	.716	.144	-.038
LID	.018	.097	.130	.043	.175	-.124	.057	-.121	.211	.614	-.123	.156
LIB	-.015	.062	-.092	-.072	.045	.104	.183	.082	-.071	.538	.196	-.084
CD56	-.038	-.175	-.120	-.186	-.252	-.097	.380	.022	.077	.041	.711	.055
CD8	.010	-.028	.070	.057	.271	.109	-.055	.061	.024	-.018	-.666	-.137
F3H	.021	-.342	.330	-.062	.052	-.095	-.018	.043	.430	.107	.062	.508
Exp.Var	33,0	27,2	18,3	17,6	10,2	10,2	7,19	6,26	6,12	5,19	4,97	4,57
Prp.Totl	.149	.122	.082	.079	.046	.046	.032	.028	.028	.023	.022	.021

Отже, судячи за долею пояснюваної дисперсії, **ентропія** ЩСП локусів EEG за своєю інформативністю переважає такі загальноприйняті параметри EEG, як відхилення частоти ритму, індекс ритму, його асиметрія і латералізація.

На наступному етапі отримана кореляційна матриця для косокутних факторів була піддана подальшому аналізу, щоб виділити множину ортогональних факторів, котрі розділяють мінливість в змінних на ту, що відноситься до загальної дисперсії (вторинні фактори) і на окремі дисперсії, що відносяться до кластерів або подібних змінних (первинні фактори).

Виявлено (табл. 4.5) чотири загальних (вторинних) гіпотетичних, тобто безпосередньо не вимірних, факторів.

Знаменно, що перший фактор отримує суттєві навантаження від ентропії ЩСП в локусах C4 і C3, на які проектується правий і лівий гіпокамп, T3 і T4, які відображують активність лівої і правої мигдалини [Ромоданов АП, 1993] та F4 і F3, які рееструють активність кори в передній пояській [Cahn BR et al, 2003] і орбіто-фронтальній областях, пов'язаних з ВРС-маркерами парасимпатичної

активності HF [Matthews SC et al, 2004; Winkelmann T et al, 2017] і RMSSD [Yoo HJ et al, 2018].

Таблиця 4.5. Навантаження на загальні (S) фактори

	S1	S2	S3	S4
C4H	,600	-,227	,027	,086
F4H	,590	-,307	-,024	,112
F3H	,581	-,081	-,000	,104
T3H	,504	-,315	,024	-,007
C3H	,472	-,090	,058	,121
T4H	,360	-,358	,050	-,032
T6D	-,186	,794	,067	,086
O1D	-,158	,793	,105	,095
D μV	-,136	,782	,048	-,032
Fp1D	-,239	,772	,061	,067
F8D	-,220	,771	,043	,080
T4D	-,211	,770	,061	,025
T5D	-,130	,757	,098	,100
O2D	-,076	,740	,060	,117
T3D	-,286	,731	,047	,053
P3D	-,078	,727	,106	-,024
F4D	-,276	,681	,053	-,101
Fp2D	-,135	,653	,027	,048
C4D	-,221	,612	,059	-,137
T6D%	-,025	,591	-,022	-,139
T5T	,162	,565	,237	-,080
F8T	,128	,533	,146	-,012
T3T	,083	,531	,134	-,019
Fp2T	,233	,527	,036	,066
P3T	,248	,522	,203	,006
Fp2D%	-,109	,517	-,071	-,222
O2D%	-,080	,511	-,064	-,182
F7D	-,076	,502	,040	,049
T5D%	-,138	,497	-,023	-,174
Fp1D%	-,271	,493	-,067	-,264
Fp1T	,271	,487	,128	,021
T μV	,253	,480	,080	-,046
T6H	,187	-,411	-,067	-,240
T5H	,158	-,395	-,007	-,206
O2H	-,008	-,393	-,025	-,259
F8H	,124	-,386	,007	-,074
Fp2H	,276	-,378	-,027	-,162
O1H	,014	-,347	-,085	-,244
F7H	,181	-,335	,054	-,212
RMSSD	,055	-,061	-,541	,097
HF	,057	-,013	-,493	,065
pNN₅₀	,086	-,042	-,483	,120
SDNN	,021	-,043	-,461	-,071
HRVH	-,182	,014	-,410	,156
CD4	,030	,150	-,097	-,586
SN Neutr	-,073	,075	,224	-,580
CD56	-,119	-,054	,271	,552
Lymphoc	,011	-,076	-,277	,529
IgA	,053	,060	,028	-,480

Другий фактор отримує навантаження від ЩСП тета- і дельта-ритмів, а третій – від ЩСП ВРС-маркерів тонусу вагуса. Відомо про позитивну кореляцію між ЩСП тета-ритму (генерованого передньою поясною корою) в лобних локусах Fz, FCz і Cz- θ та HFnu [Tang YY et al., 2009]. Popovych IL et al. [2013, 2014] виявили кореляцію вагусних маркерів HFnu, HF%, HF, SDNN, RMSSD і pNN₅₀ з ЩСП тета-ритму в локусах Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, T4, P4 і O1, а також дельта-ритму в локусах T4 і O1.

Останній фактор репрезентує 5 параметрів імунітету. Згідно з концепцією імунологічного гомункулюса Traseu KJ [2007], нервові структури, які проєктуються на певні локуси, відповідальні за певні імунні функції, зокрема, регуляцію Т-лімфоцитів (T5 і/або T6), активацію В-лімфоцитів пам'яті (Fp1 і/або Fp2), дозрівання дендритних клітин (T3 і/або T4), клональну експансію (P3 і/або P4,) вивільнення цитокінів імунними компартментами (F3 і/або F4).

ВИСНОВОК

Результати, отримані в даному дослідженні, дають нам підстави розглядати ентропію відносної ЩСП ЕЕГ цілком релевантним параметром не тільки ЕЕГ, а і нейро-імунного комплексу.

РОЗДІЛ 5

КОРЕЛЯЦІЙНІ ЗВ'ЯЗКИ МІЖ ЕНТРОПІЄЮ НЕРВОВИХ РЕГУЛЯТОРНИХ СТРУКТУР (ЕЕГ/ВРС) І ПАРАМЕТРАМИ ІМУНІТЕТУ

На першому етапі було проведено скринінг кореляційних зв'язків між рівнями ентропії ВРС і локусів ЕЕГ, з одного боку, і параметрів імунітету, а також ентропії лейкоцитограми і імунцитограми, іншого боку.

Згідно з розрахунками за формулою:

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

для вибірки з n=102 критичний рівень |r| при p<0,05 (t>2,00) становить 0,20, при p<0,02 (t>2,39) 0,23, при p<0,01 (t>2,66) 0,26, при p<0,001 (t>3,46) 0,33.

За результатами скринінгу створено матрицю (Табл. 5.1), в яку включені лише ті параметри, які мають принаймі один значущий кореляційний зв'язок з параметрами іншого сету.

Таблиця 5.1. Матриця кореляцій між ентропією ВРС/ЕЕГ (по горизонталі) і параметрами імунітету (по вертикалі)

0,05|r|≥0,20; 0,02|r|≥0,23; 0,01|r|≥0,26; 0,001|r|≥0,33

	HRV H	Fp1 H	Fp2 H	F3 H	F4 H	F7 H	T3 H	T4 H	C3 H	C4 H	T5 H	T6 H	P3 H	O1 H	O2 H
LCGH	-.03	-.07	-.12	.19	.09	-.09	-.03	-.03	.12	.03	-.23	-.17	-.22	-.31	-.20
ICGH	-.03	.09	.15	-.16	-.10	.16	-.07	-.04	-.13	-.03	.20	.22	.22	.13	.18
MC Sa	-.12	.21	.24	.23	.23	.18	.14	.08	.13	.27	.10	.16	.02	.13	.09
KI Sa	.28	-.14	-.29	-.09	-.06	-.20	-.23	-.21	-.08	-.09	-.16	-.22	-.19	-.20	-.23
MC Ec	-.27	.25	.23	.28	.27	.18	.13	.10	.18	.20	.10	.17	.11	.16	.00
KI Ec	.27	-.07	-.04	.03	-.09	-.11	-.12	-.05	-.07	-.05	-.08	-.01	-.23	-.12	-.14
Leukoc	-.18	.09	-.00	.18	.19	.02	.03	.01	.09	.07	-.10	-.07	-.11	-.21	-.11
SNN	-.25	-.03	.06	-.25	-.24	.09	-.02	-.01	-.24	-.17	.12	.14	.24	.15	.19
Eosin	-.21	-.10	-.07	.01	-.00	.03	-.04	-.01	.00	.01	-.11	-.02	-.20	-.18	-.15
Lymph	.36	.06	-.05	.21	.24	-.09	.03	.01	.23	.18	-.03	-.08	-.20	-.01	-.15
CD4	-.03	-.02	.01	-.23	-.18	.11	-.10	-.09	-.11	-.07	.10	.13	.17	.01	.08
CD8	.17	.16	.14	.02	.16	.06	.07	.11	.08	.20	.20	.18	.09	.03	.11
Ta	-.13	.07	.17	-.02	-.16	.21	-.08	.01	-.19	-.10	.01	.07	.08	.12	.18
CIC	.04	-.11	-.07	-.17	-.28	-.16	-.06	.00	-.06	-.16	-.06	-.06	-.05	-.14	-.09
IgA	-.10	-.07	.00	-.08	-.20	.12	.02	-.03	-.23	-.16	-.06	.09	-.00	.04	.05
IgM	.09	.14	.14	.13	.04	.11	.08	.09	.25	.17	.12	.11	.10	.17	.11
CD56	-.04	.02	.12	-.26	-.22	.17	-.04	-.04	-.18	-.07	.16	.25	.21	.08	.20
PSI-1	-.18	.00	.07	.05	.10	.04	.07	.10	.12	.09	-.07	-.09	.01	-.23	-.10
PSI-2	-.23	-.03	.04	.03	.07	.04	.07	.09	.10	.08	-.06	-.07	-.07	-.26	-.17
PAI-1	-.04	-.28	-.28	-.12	-.29	-.05	-.01	-.17	-.16	-.17	-.03	-.14	-.01	-.08	-.05
PAI-2	-.21	-.07	-.14	.06	-.11	-.06	.10	-.09	.01	-.07	.04	-.11	.20	-.04	.03

Як бачимо, поза матрицею опинилися локуси F8 and P4, з одного боку, і фагоцитарний індекс, палискоядерні нейтрофіли, моноцити, CD22⁺ В-лімфоцити, IgG - з іншого боку.

Кореляція між ентропіями ВРС і ЛЦГ та ЦГ цілком відсутня, натомість між останніми максимальна для матриці ($r=-0,40$; $p<0,001$).

На другому етапі обчислювали коефіцієнти множинної кореляції показників ентропії між собою (Табл. 5.2-5.4) і з параметрами імунітету (Табл. 5.5-5.19) за підсумком моделі регресії з покроковим виключенням до досягнення максимуму Adjusted R².

Таблиця 5.2. Підсумок регресії для ентропії HRV
R=0,268; R²=0,072; Adjusted R²=0,049; F_(2,8)=3,2; p=0,046

		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	t ₍₈₃₎	p-level
Variable	r		Intercept	,940	,088	10,7	10 ⁻⁶
Fp2H	-0,21	-,169	,109	-,141	,091	-1,55	,126
F3H	-0,21	-,170	,109	-,130	,084	-1,55	,124

Таблиця 5.3. Підсумок регресії для ентропії імуноцитограми
R=0,346; R²=0,120; Adjusted R²=0,087; F_(3,8)=3,7; p=0,015

		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	t ₍₈₂₎	p-level
Variable	r		Intercept	,894	,045	20,1	10 ⁻⁶
T6H	0,22	,183	,112	,058	,036	1,64	,106
P3H	0,22	,198	,113	,086	,049	1,75	,084
F3H	-0,16	-,228	,106	-,080	,037	-2,14	,035

Таблиця 5.4. Підсумок регресії для ентропії лейкоцитограми
R=0,403; R²=0,162; Adjusted R²=0,142; F_(2,8)=8,0; p=0,0006

		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	t ₍₈₃₎	p-level
Variable	r		Intercept	,669	,030	22,0	10 ⁻⁶
O1H	-0,31	-,360	,102	-,100	,028	-3,53	,001
F3H	0,19	,257	,102	,077	,031	2,51	,014

Таблиця 5.5. Підсумок регресії для ентропії ЩСП в локусі Fp1
R=0,362; R²=0,131; Adjusted R²=0,110; F_(2,8)=6,3; p=0,003

		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	t ₍₈₃₎	p-level
Variable	r		Intercept	,5987	,1416	4,23	10 ⁻⁴
Microbian Count vs E. coli	0,25	,226	,103	,0045	,0021	2,20	,031
Popovych's Adaptation Index-1	-0,28	-,263	,103	-,0692	,0271	-2,56	,012

Таблиця 5.6. Підсумок регресії для ентропії ЩСП в локусі Fp2
 $R=0,470$; $R^2=0,220$; Adjusted $R^2=0,182$; $F_{(4,8)}=5,7$; $p<10^{-3}$

		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	$t_{(81)}$	p-level
Variable	r		Intercept				
Killing Index vs Staphyl. aureus	-0,29	-,287	,100	-,0052	,0018	-2,87	,005
Popovych's Adaptation Index-1	-0,28	-,289	,099	-,0734	,0252	-2,91	,005
Microbian Count vs Staph. aur.	0,24	,160	,100	,0030	,0019	1,60	,114
Immunoglobuline M	0,14	,134	,098	,0705	,0518	1,36	,177

Таблиця 5.7. Підсумок регресії для ентропії ЩСП в локусі F3
 $R=0,444$; $R^2=0,197$; Adjusted $R^2=0,157$; $F_{(4,8)}=5,0$; $p=0,001$

		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	$t_{(81)}$	p-level
Variable	r		Intercept				
Microbian Count vs E. coli	0,28	,314	,101	,0066	,0021	3,11	,003
Entropy of Leukocytogramm	0,19	,180	,102	,5989	,3401	1,76	,082
CD4 ⁺ T-helper Lymphocytes	-0,23	-,221	,104	-,0046	,0021	-2,13	,036
Circulating Immune Complexes	-0,17	-,131	,102	-,0013	,0010	-1,29	,200

Таблиця 5.8. Підсумок регресії для ентропії ЩСП в локусі F4
 $R=0,529$; $R^2=0,280$; Adjusted $R^2=0,215$; $F_{(7,8)}=4,3$; $p<10^{-3}$

		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	$t_{(78)}$	p-level
Variable	r		Intercept				
Popovych's Adaptation Index-1	-0,29	-,170	,103	-,0491	,0298	-1,65	,103
Circulating Immune Complexes	-0,28	-,197	,098	-,0021	,0011	-2,02	,047
CD16 ⁺ NK Lymphocytes	-0,22	-,164	,124	-,0048	,0037	-1,32	,189
T Active Lymphocytes	-0,16	-,157	,109	-,0052	,0036	-1,44	,153
Microbian Count vs E. coli	0,27	,235	,101	,0052	,0022	2,33	,022
Leukocytes	0,19	,128	,101	,0212	,0167	1,27	,207
CD8 ⁺ T-cytolytic Lymphocytes	0,16	,175	,109	,0055	,0035	1,60	,114

Таблиця 5.9. Підсумок регресії для ентропії ЩСП в локусі F7
 $R=0,333$; $R^2=0,111$; Adjusted $R^2=0,067$; $F_{(4,8)}=2,5$; $p=0,047$

		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	$t_{(81)}$	p-level
Variable	r		Intercept				
T Active Lymphocytes	0,21	,153	,116	,0062	,0048	1,31	,194
Microbian Count vs Staph. aur.	0,18	,157	,106	,0041	,0028	1,48	,142
CD16 ⁺ NK Lymphocytes	0,17	,128	,117	,0047	,0043	1,10	,275
Circulating Immune Complexes	-0,16	-,180	,106	-,0024	,0014	-1,70	,093

Таблиця 5.10. Підсумок регресії для ентропії ЩСП в локусі F8
 $R=0,270$; $R^2=0,073$; Adjusted $R^2=0,051$; $F_{(2,8)}=3,3$; $p=0,043$

		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	$t_{(83)}$	p-level
Variable	r		Intercept				
Microbian Count vs E. coli	-0,16	-,135	,106	,0039	,0031	1,27	,206
Popovych's Adaptation Index-1	-0,23	-,222	,106	-,0844	,0404	-2,09	,040

Таблиця 5.11. Підсумок регресії для ентропії ЩСП в локусі T3
 $R=0,233$; $R^2=0,054$; Adjusted $R^2=0,043$; $F_{(1,8)}=4,8$; $p=0,031$

		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	$t_{(84)}$	p-level
Variable	r		Intercept	1,0430	,1048	9,95	10^{-6}
Killing Index vs Staphyl. aureus	-0,23	-,233	,106	-,0046	,0021	-2,19	,031

Таблиця 5.12. Підсумок регресії для ентропії ЩСП в локусі T4
 $R=0,282$; $R^2=0,080$; Adjusted $R^2=0,057$; $F_{(2,8)}=3,6$; $p=0,032$

		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	$t_{(83)}$	p-level
Variable	r		Intercept	1,0583	,1011	10,5	10^{-6}
Killing Index vs Staphyl. aureus	-0,21	-,224	,106	-,0040	,0019	-2,12	,037
Popovych's Adaptation Index-1	-0,17	-,193	,106	-,0473	,0260	-1,82	,072

Таблиця 5.13. Підсумок регресії для ентропії ЩСП в локусі C3
 $R=0,390$; $R^2=0,152$; Adjusted $R^2=0,110$; $F_{(4,8)}=3,6$; $p=0,009$

		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	$t_{(81)}$	p-level
Variable	r		Intercept	,7265	,1317	5,52	10^{-6}
Immunoglobuline M	0,25	,210	,106	,0926	,0464	1,99	,049
Microbian Count vs E. coli	0,18	,161	,106	,0026	,0017	1,52	,133
Immunoglobuline A	-0,23	-,175	,109	-,0455	,0283	-1,61	,112
T Active Lymphocytes	-0,19	-,158	,109	-,0039	,0027	-1,45	,152

Таблиця 5.14. Підсумок регресії для ентропії ЩСП в локусі C4
 $R=0,358$; $R^2=0,129$; Adjusted $R^2=0,085$; $F_{(4,8)}=3,0$; $p=0,024$

		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	$t_{(81)}$	p-level
Variable	r		Intercept	,5516	,1460	3,78	,0003
Microbian Count vs Staph. aur.	0,27	,244	,104	,0042	,0018	2,34	,022
Immunoglobuline M	0,17	,143	,105	,0686	,0502	1,37	,175
Popovych's Adaptation Index-1	-0,17	-,133	,105	-,0306	,0242	-1,27	,209
Circulating Immune Complexes	-0,16	-,110	,105	-,0009	,0009	-1,05	,298

Таблиця 5.15. Підсумок регресії для ентропії ЩСП в локусі t5
 $R=0,302$; $R^2=0,091$; Adjusted $R^2=0,058$; $F_{(3,8)}=2,7$; $p=0,049$

		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	$t_{(82)}$	p-level
Variable	r		Intercept	1,192	,2985	3,99	,0001
Entropy of LCG	-0,23	-,165	,111	-,6284	,4257	-1,48	,144
Killing Index vs Staphyl. aureus	-0,16	-,121	,110	-,0027	,0025	-1,10	,274
CD8 ⁺ T-cytolytic Lymphocytes	0,20	,173	,107	,0060	,0037	1,61	,111

Таблиця 5.16. Підсумок регресії для ентропії ЩСП в локусі t6
 $R=0,329$; $R^2=0,108$; Adjusted $R^2=0,075$; $F_{(3,8)}=3,3$; $p=0,024$

		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	$t_{(82)}$	p-level
Variable	r		Intercept	,6442	,2218	2,90	,005
CD16 ⁺ NK Lymphocytes	0,25	,218	,108	,0067	,0033	2,02	,047
Microbian Count vs Staph. aur.	0,16	,142	,106	,0032	,0024	1,34	,185
Killing Index vs Staphyl. aureus	-0,22	-,140	,109	-,0030	,0024	-1,28	,204

Таблиця 5.17. Підсумок регресії для ентропії ЩСП в локусі P3
 $R=0,389$; $R^2=0,152$; Adjusted $R^2=0,099$; $F_{(5,8)}=2,9$; $p=0,020$

		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	$t_{(80)}$	p-level
Variable	r		Intercept	2,589	1,501	1,72	,089
SN Neutrophils	0,24	-,684	,699	-,0111	,0114	-,98	,331
Killing Index vs E. coli	-0,23	-,246	,123	-,0024	,0012	-2,00	,048
Entropy of LCG	-0,22	-,355	,337	-,9487	,8993	-1,06	,295
Eosinophils	-0,20	-,244	,119	-,0164	,0080	-2,04	,044
Lymphocytes	-0,20	-,661	,545	-,0117	,0096	-1,21	,229

Таблиця 5.18. Підсумок регресії для ентропії ЩСП в локусі O1
 $R=0,464$; $R^2=0,215$; Adjusted $R^2=0,156$; $F_{(6,8)}=3,6$; $p=0,003$

		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	$t_{(79)}$	p-level
Variable	r		Intercept	1,645	,3186	5,17	10^{-5}
Entropy of LCG	-0,31	-,427	,157	-1,541	,5677	-2,71	,008
Popovych's Strain Index-2	-0,26	-1,289	,576	-,5618	,2510	-2,24	,028
Popovych's Strain Index-1	-0,23	1,040	,526	,5748	,2908	1,98	,052
Killing Index vs Staphyl. aureus	-0,20	-,151	,107	-,0032	,0023	-1,41	,163
Eosinophils	-0,18	,444	,276	,0404	,0251	1,61	,111
Immunoglobuline M	0,17	,199	,101	,1235	,0630	1,96	,053

Таблиця 5.19. Підсумок регресії для ентропії ЩСП в локусі O2
 $R=0,321$; $R^2=0,103$; Adjusted $R^2=0,071$; $F_{(3,8)}=3,2$; $p=0,027$

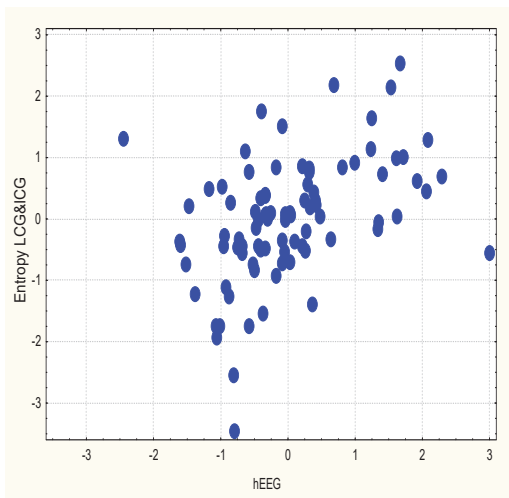
		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	$t_{(84)}$	p-level
Variable	r		Intercept	,5817	,3440	1,69	,095
Killing Index vs Staphyl. aureus	-0,23	-,233	,104	-,0048	,0022	-2,23	,028
Popovych's Strain Index-2	-0,17	-1,130	,105	-,0558	,0448	-1,24	,217
Entropy of ICG	0,18	,141	,105	,4419	,3292	1,34	,183

Як бачимо, коефіцієнти множинної кореляції попри статистичну значущість вельми помірні, знаходячись в діапазоні $0,233 \div 0,529$.

Аналогічна ситуація стосовно впливу ентропії констеляції локусів EEG на ентропію ЛЦГ і ЩГ виявляється і у підсумку канонічного кореляційного аналізу (Табл. 5.20).

Таблиця 5.20. Факторна структура матриці для ентропії ЩСП локусів EEG (лівий сет) та ЛЦГ і ЩГ (правий сет)

Left set	R
O1H	-,681
T5H	-,564
P3H	-,563
O2H	-,507
T6H	-,481
F3H	,491
Right set	R
LCGH	,952
ICGH	-,661



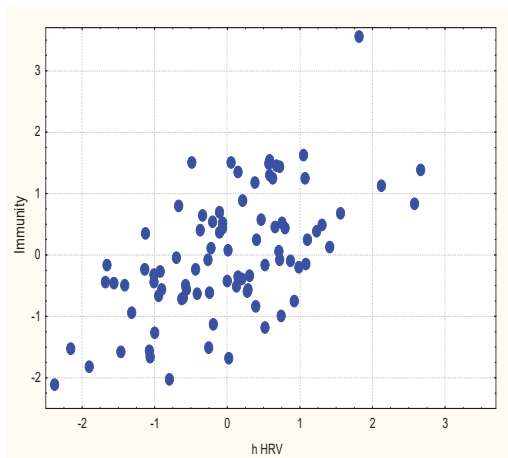
$R=0,433$; $R^2=0,188$; $\chi^2_{(12)}=23$; $p=0,024$; Λ Prime= $0,750$

Рисунок 5.1. Канонічна кореляція між ентропією ЩСП ЕЕГ (вісь X) і ЛЦГ та ЩГ (вісь Y)

Натомість максимальний з-поміж ентропій детермінуючий вплив на параметри імунітету чинить ентропія ВРС (Табл. 5.21).

Таблиця 5.21. Підсумок регресії для ентропії ВРС
 $R=0,597$; $R^2=0,355$; Adjusted $R^2=0,278$; $F_{(9,8)}=4,6$; $p<10^{-4}$

Variables	r	Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	$t_{(76)}$	p-level
		Intercept					
Killing Index vs Staphyl. aureus	0,28	,150	,104	,0023	,0016	1,44	,154
CD8 ⁺ T-cytolytic Lymphocytes	0,17	,221	,102	,0051	,0024	2,16	,034
Microbian Count vs E. coli	-0,27	-,310	,101	-,0050	,0016	-3,07	,003
Segmentonuclear Neutrophiles	-0,25	-,235	,117	-,0037	,0018	-2,02	,047
Popovych's Strain Index-2	-0,23	,635	,437	,1957	,1346	1,45	,150
Popovych's Adaptation Index-2	-0,21	-,190	,104	-,0513	,0282	-1,82	,072
Eosinophiles	-0,21	-,312	,195	-,0201	,0126	-1,60	,114
Leukocytes	-0,18	-,168	,103	-,0204	,0125	-1,63	,106
Popovych's Strain Index-1	-0,18	-,767	,397	-,2999	,1555	-1,93	,057



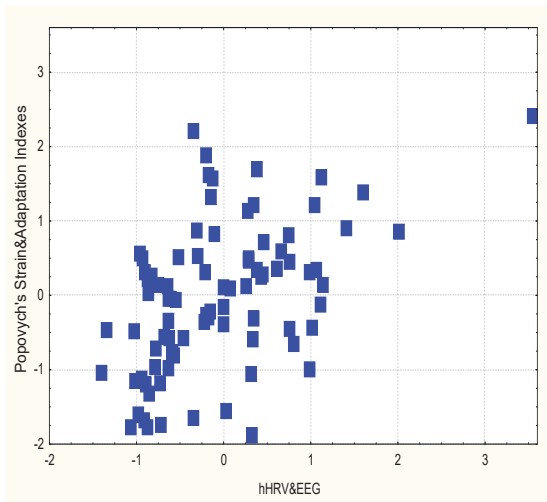
$R=0,597$; $R^2=0,355$; $\chi^2_{(9)}=35$; $p<10^{-4}$; $\Lambda \text{ Prime}=0,645$

Рисунок 5.2. Канонічна кореляція між ентропією ВРС (вісь X) і параметрами імунітету (вісь Y)

Спеціальний канонічний аналіз засвідчив, що недавно запропоновані Поповичем І.Л. модифікації індексів напруження і адаптації тісніше корелюють з ентропіями нервових регуляторних структур порівняно з попереднім варіантом (PSI-1 і PAI-1) (Табл. 5.22 і рис. 5.3).

Таблиця 5.22. Факторна структура матриці для ентропії ЩСП локусів ЕЕГ і ВРС (лівий сет) та індексами адаптації і напруження Поповича (правий сет)

Left set	R
HRVH	-,657
O1H	-,444
FP1H	-,112
FP2H	-,051
P3H	,204
F4H	,018
Right set	R
PSI-2	,739
PSI-1	,709
PAI-2	,510
PAI-1	,100



$$R=0,540; R^2=0,291; \chi^2_{(24)}=54; p=0,0005; \Lambda \text{ Prime}=0,514$$

Рисунок 5.3. Канонічна кореляція між ентропією ВРС і ЩСП локусів EEG (вісь X) та індексами адаптації і напруження Поповича (вісь Y)

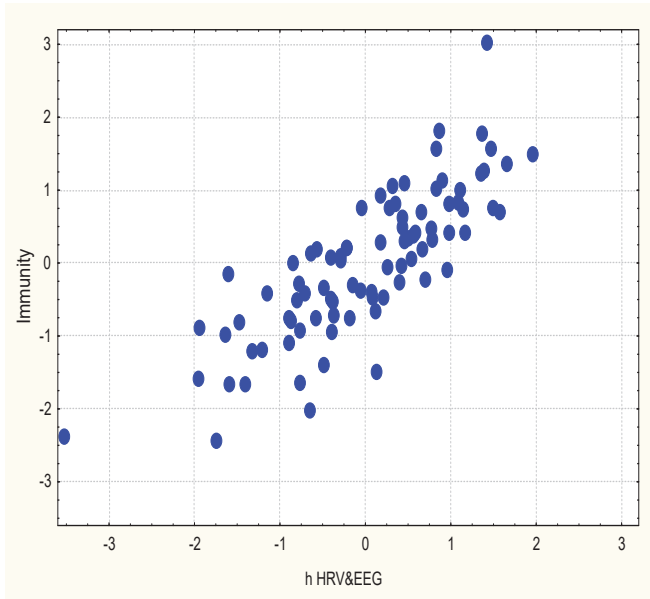
На заключному етапі досліджено канонічну кореляцію між ентропіями ВРС і EEG, з одного боку, і актуальними та інформаційними параметрами імунітету – з іншого (Табл. 5.23 і рис. 5.4). Виявлено, що **ентропійний** радикал отримує максимальне **позитивне** факторне навантаження від ентропії ВРС, значно менше – від ЩСП локусу С3 та зовсім мізерні – від інших 5 локусів. Натомість відчутні **негативні** факторні навантаження дає ентропія ЩСП EEG в локусах P3, O2 і F7 та зовсім мізерні – в інших 2 локусах.

Факторну структуру **імунного** радикалу формують **позитивні** навантаження від, передовсім, пан-лімфоцитів, а також від завершеності фагоцитозу нейтрофілами як грамнегативних, так і грампозитивних бактерій, вмісту IgM і циркулюючих імунних комплексів в сироватці та Т-кілерів в крові. Завершує перелік ентропія лейкоцитограми. **Негативні** навантаження на канонічний корінь дають, головним чином, сегментоядерні нейтрофіли, Т-лімфоцити з високою афінністю, натуральні кіллери, IgA і Т-гелпери, а також **інформаційні** індекси лейкоцитограми.

Таблиця 5.23. Матриця факторної структури канонічних коренів ентропії ВРС і ЕЕГ (лівий сет) та імунного статусу (правий сет)

Left set	R
HRVH	,635
C3H	,214
F3H	,102
C4H	,100
F4H	,073
T5H	,046
T6H	,037
P3H	-,290
O2H	-,260
F7H	-,212
FP2H	-,098
O1H	-,037
Right set	R
Lymphocytes in total	,715
Killing Index vs E. coli	,412
Killing Index vs Staph. aureus	,305
Immunoglobuline M	,286
CD8 ⁺ T-cytolytic Lymphocytes	,141
Circulating Immune Complex	,088
Entropy of LCG	,064
Segmentonucleary Neutrophils	-,535
T-active Lymphocytes	-,420
CD56 ⁺ NK Lymphocytes	-,345
Popovych's Adaptation Index-2	-,304
Immunoglobuline A	-,283
Popovych's Strain Index-1	-,280
CD4 ⁺ T-helper Lymphocytes	-,242
Popovych's Strain Index-2	-,226
Leukocytes	-,167
Popovych's Adaptation Index-1	-,124
Microbial Count vs E. coli	-,109
Eosinophils	-,102
Microbial Count vs Staph. aureus	-,029

Канонічна кореляція між радикалами ентропії і імунітету виявляється вельми сильною (рис. 5.4). В цілому констеляція параметрів ентропії детермінує імунний статус на 66%.



$$R=0,814; R^2=0,663; \chi^2_{(240)}=296; p=0,008; \Lambda \text{ Prime}=0,013$$

Рисунок 5.4. Канонічна кореляція між ентропією ВРС і ЩСП локусів EEG (вісь X) та параметрами імунітету (вісь Y)

ВИСНОВОК

Ентропія компонент ВРС і щільності спектральної потужності локусів EEG закономірно пов'язана з низкою актуальних і інформаційних параметрів імунітету, що дає підставу розглядати ентропію в якості фактора нейроімунотуляції.

РОЗДІЛ 6

ІНДИВІДУАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕНТРОПІЇ ПАРАМЕТРІВ НЕРВОВИХ РЕГУЛЯТОРНИХ СТРУКТУР (ЕЕГ/ВРС)

1. Прелімінарний аналіз засвідчив широку варіабільність ентропії параметрів нервових регуляторних структур. Тому ми поставили перед собою мету розділити спостережуваний контингент на чотири однорідні групи. Для досягнення мети застосовано кластерний аналіз.

2. В той час як рутинний методичний підхід дозволяє лише **почергово** 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 [Aldenderfer M.S., Blashfield R.K., 1985; Мандель И.Д., 1988]. Кластеризація за параметрами ентропії 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.

3. У підсумку спостережувана вибірка була розділена на 4 кластери (табл. 6.1). Найчисленнішим виявився кластер №2, у який увійшли 61 членів, значно меншим виявився кластер №4 із 24 членів, натомість кластери №3 і №1 містять лише 9 і 8 членів відповідно.

4.

5.

Таблиця 6.1. Члени кластерів та відстані від центру відповідних кластерів

Cluster Number 2 contains 61 cases

	C 1	C 2	C 3	C 5	C 8	C 13	C 14	C 15	C 16	C 18	C 19	C 20	C 22
Distance	,13	,14	,09	,06	,08	,15	,11	,13	,09	,18	,11	,09	,02

	C 23	C 25	C 28	C 30	C 31	C 32	C 33	C 34	C 36	C 37	C 41	C 42	C 47
Distance	,12	,06	,01	,13	,08	,03	,13	,08	,07	,11	,02	,11	,08

	C 51	C 54	C 55	C 57	C 58	C 59	C 61	C 62	C 63	C 64	C 65	C 67	C 68
Distance	,12	,09	,12	,11	,02	,09	,03	,09	,08	,16	,02	,14	,10

	C 70	C 71	C 73	C 75	C 77	C 79	C 80	C 81	C 82	C 84	C 86	C 87	C 89
Distance	,13	,01	,07	,04	,10	,09	,07	,13	,12	,01	,11	,06	,08

	C 90	C 91	C 92	C 93	C 95	C 97	C 100	C 101	C 102
Distance	,10	,10	,11	,16	,10	,07	,02	,01	,02

Cluster Number 4 contains 24 cases

	C 56	C 60	C 66	C 69	C 78	C 85	C 88	C 94	C 96	C 98	C 7	C 9	C 10
Distance	,06	,09	,08	,09	,04	,08	,11	,09	,05	,12	,07	,05	,05

	C 17	C 26	C 27	C 29	C 35	C 43	C 45	C 46	C 48	C 52	C 53
Distance	,08	,06	,08	,11	,06	,08	,08	,06	,10	,07	,05

Cluster Number 3 contains 9 cases

	C 4	C 11	C 21	C 38	C 39	C 49	C 50	C 76	C 83
Distance	,11	,20	,15	,14	,21	,11	,14	,18	,14

Cluster Number 1 contains 8 cases

	C 6	C 12	C 24	C 40	C 44	C 72	C 74	C 99
Distance	,13	,21	,14	,16	,16	,20	,17	,13

Далі було проведено дисперсійний аналіз і ранжування змінних.

Максимальний вклад у розподіл на кластери, судячи за критерієм η^2 , який відображує долю міжгрупової дисперсії у загальній дисперсії, вносить ентропія ЩСП в локусах EEG T6 і Fp2, натомість мінімальний внесок дає ентропія ЩСП в локусах P4 і T3. Зовсім малі, але статистично значущі внески у кластеризацію дають ентропії Лейкоцитограми та Імуноцитограми, натомість внесок ентропії компонентів ВРС мізерний (Табл. 6.2).

Таблиця 6.2. Дисперсійний аналіз ентропії ЩСП EEG, ВСР, Лейкоцитограми та Імуноцитограми

Variables	Between SS	Within SS	η^2	R	F	signif. p
T6H	1,662	,923	0,643	0,802	49,2	10^{-6}
Fp2H	1,167	,652	0,642	0,801	49,0	10^{-6}
F3H	1,249	,893	0,583	0,764	38,2	10^{-6}
T5H	1,455	1,365	0,516	0,718	29,2	10^{-6}
O1H	1,228	1,295	0,487	0,698	25,9	10^{-6}

F4H	1,143	1,208	0,486	0,697	25,9	10 ⁻⁶
F8H	1,961	2,125	0,480	0,693	25,2	10 ⁻⁶
F7H	1,636	1,924	0,460	0,678	23,2	10 ⁻⁶
O2H	1,143	1,385	0,452	0,672	22,6	10 ⁻⁶
Fp1H	,752	1,207	0,384	0,620	17,0	10 ⁻⁶
C3H	,453	,811	0,358	0,599	15,3	10 ⁻⁶
C4H	,526	,976	0,350	0,592	14,7	10 ⁻⁶
T4H	,576	1,127	0,338	0,582	14,0	10 ⁻⁶
P3H	,453	,925	0,329	0,573	13,4	10 ⁻⁶
P4H	,441	1,040	0,298	0,546	11,6	10 ⁻⁵
T3H	,620	1,523	0,289	0,538	11,1	10 ⁻⁵
LCGH	,021	,172	0,109	0,330	3,3	,024
ICGH	,024	,236	0,092	0,304	2,8	,045
HRVH	,028	1,235	0,022	0,149	0,6	,602

Примітка. Параметри дисперсійного аналізу обчислені за наступними формулами:

$$\eta^2 = \frac{Sb^2}{(Sb^2 + Sw^2)}; R = \eta; F = \frac{[Sb^2(n-k)]}{[Sw^2(k-1)]}, \text{ де}$$

Sb² – міжгрупова дисперсія;
Sw² – внутрішньогрупова дисперсія;
n – кількість осіб (102);
k – кількість груп-кластерів (4).

Актуальні середні величини ентропії ЩСП в локусах EEG, а також ентропії ВРС, ЛЦГ і ЦГГ у членів різних кластерів відображені на рис. 6.1.

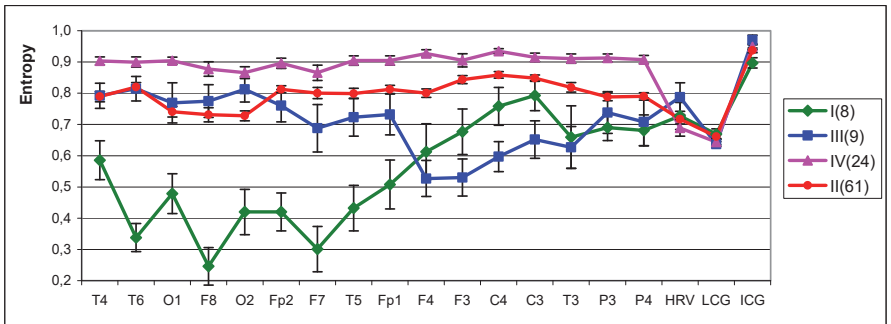


Рис. 6.1. Фактичні середні значення (M±SE) ентропії ЩСП в локусах EEG, а також ВРС, ЛЦГ та ЦГГ у членів різних кластерів

Однак, як продемонстровано в численних дослідженнях Трускавецької наукової школи, більш адекватним стосовно фізіологічної значущості є вираження параметрів у форматі Z-scores, тобто з врахуванням їх варіабільності в нормі [Попович І.Л., 2011; Козьявкіна О.В. та ін., 2015; Gozhenko AI et al, 2019; Popovych IL et al, 2020].

Такий підхід реалізований і візуалізований на рис. 6.2.

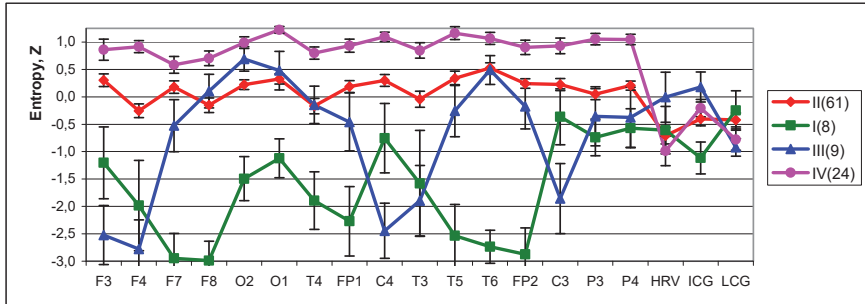


Рис. 6.2. Z-оцінки ($M \pm SE$) ентропії ЩСП в локусах EEG, ВРС, ЛЦГ та ІЦГ у членів різних кластерів

Виявилось, що у членів мажорного **другого** кластера ентропія EEG, ВРС, ЛЦГ та ІЦГ коливається в діапазоні звуженої норми ($-0,5\sigma \pm +0,5\sigma$). Члени наступного за чисельністю **четвертого** кластера характеризуються помірно збільшеною ентропією ЩСП в усіх локусах EEG в поєднанні з нормальною ентропією ІЦГ і помірно зниженою ентропією ВРС і ЛЦГ. Найстрокатішими виявилися члени двох мінорних кластерів.

Зокрема, у членів **третього** кластера констатовано значно знижену ентропію (негенропію) ЩСП в парних локусах F3 і F4, відповідальних, як припускає KJ Tracey [2007], за вивільнення цитокінів з імунного компартменту, локусі T3 (але не T4), відповідальному за дозрівання дендритних клітин, а також в локусі C4, відповідальному, за іншим припущенням [Mel'nyk OI et al, 2019], за підвищення інтенсивності фагоцитозу нейтрофілами грампозитивних та грамнегативних мікробів, і в локусі C3, відповідальному за підвищення вмісту в крові IgM і загальних лімфоцитів та зменшення вмісту IgA і сегментоядерних нейтрофілів. Крім того, має місце помірне зниження ентропії ЛЦГ. Ентропія інших локусів EEG, а також ВРС і ІЦГ знаходяться в діапазоні норми.

Натомість у членів **першого** кластера констатовано негенропію ЩСП в парних локусах Fp1 і Fp2, відповідальних, згідно KJ Tracey [2007], за активацію В-лімфоцитів пам'яті; T5 і T6, відповідальних за регуляцію Т-лімфоцитів; T3 і

T4, відповідальних, як вже було сказано, за дозрівання дендритних клітин; а також менш виражене, ніж в третьому кластері, зниження ентропії в локусах F3 і F4, відповідальних за вивільнення цитокінів з імунного компартменту. Крім того, має місце помірне зниження ентропії в локусах O1 і O2, відповідальних за напруження лейкоцитограми, а також за пригнічення завершеності фагоцитозу *Staph. aureus*, але не *E. coli* [Mel'nyk OI et al, 2019]. Разом з тим, відповідальність за імунomodуляцію структур, які проектується на локуси F7 і F8 з максимальною негентропією, залишається для нас досі невідомою. Крім того, має місце помірне зниження ентропії ЩГ. Ентропія інших локусів EEG, а також ВРС і ЛЦГ знаходиться в діапазоні норми.

Середні нормалізовані величини ентропії ЩСП локусів EEG, ВРС, імуноцитограми і лейкоцитограми відображені на рис 6.3.

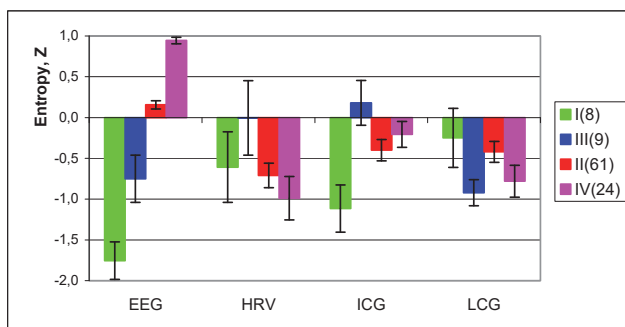


Рис. 6.3. Нормалізована ентропія ЩСП локусів EEG, ВРС, імуноцитограми і лейкоцитограми

Як бачимо, характерними рисами образу членів **першого** кластера є виражена негентропія EEG в цілому, помірна негентропія імуноцитограми, нижньопограничний рівень ентропії ВРС і нормальний рівень ентропії лейкоцитограми. Члени **третього** кластера характеризуються помірною негентропією EEG і лейкоцитограми в поєднанні з нормальними рівнями ентропії ВРС і імуноцитограми. Натомість члени **четвертого** кластера характеризуються підвищеною ентропією EEG в поєднанні зі зниженою ентропією ВРС і лейкоцитограми за нормального рівня ентропії

імуноцитограми. Проте для переважної більшості осіб, котрі складають **другий** кластер, характерна нормальна ентропія всіх аналізованих систем.

Для того, щоб визначити саме ці параметри (змінні), сузір'я яких характерне для кожного кластера, наявне інформаційне поле було піддано дискримінантному аналізу методом forward stepwise. Для включення до моделі (табл. 6.3 і 6.4) програма відібрала лише 15 змінних, тоді як інші 4 опинились поза дискримінантною моделлю.

Таблиця 6.3. Підсумок аналізу дискримінантних функцій для ентропій

Step 15, N of vars in model: 15; Grouping: 4 grps
Wilks' Lambda: 0,0376; approx. $F_{(45)}=11,2$; $p < 10^{-6}$

Variables currently in the model	IV (24)	II (61)	III (9)	I (8)	Wilks' Λ	Parti- al Λ	F-re-move (3,8)	p- level	Tolera- ncy	Norm level (88)	Cv
T6H	0,900	0,820	0,814	0,338	,042	,890	3,45	,020	,681	0,742	0,199
Fp2H	0,896	0,813	0,760	0,420	,040	,934	1,97	,125	,689	0,782	0,161
F8H	0,877	0,731	0,775	0,246	,042	,898	3,20	,028	,707	0,757	0,226
F7H	0,865	0,800	0,688	0,301	,040	,937	1,89	,138	,706	0,772	0,207
T5H	0,904	0,799	0,723	0,432	,039	,964	1,05	,374	,682	0,756	0,169
O2H	0,865	0,728	0,812	0,420	,043	,869	4,22	,008	,657	0,688	0,261
O1H	0,904	0,741	0,769	0,479	,041	,924	2,30	,083	,617	0,682	0,266
F4H	0,927	0,800	0,527	0,613	,040	,949	1,49	,223	,594	0,828	0,131
T4H	0,903	0,789	0,792	0,585	,045	,844	5,19	,002	,631	0,809	0,146
P3H	0,913	0,788	0,738	0,690	,042	,888	3,52	,018	,559	0,782	0,159
T3H	0,911	0,819	0,627	0,659	,042	,899	3,16	,029	,501	0,823	0,126
ICGH	0,948	0,937	0,970	0,897	,039	,952	1,41	,245	,890	0,960	0,059
C4H	0,934	0,858	0,597	0,758	,047	,808	6,66	,0004	,622	0,830	0,115
F3H	0,905	0,844	0,530	0,676	,048	,782	7,81	,0001	,586	0,810	0,137
HRVH	0,689	0,717	0,787	0,727	,041	,925	2,27	,086	,841	0,788	0,127
Variables currently not in the model	IV (24)	II (61)	III (9)	I (8)	Wilks' Λ	Parti- al Λ	F to enter	p- level	Tolera- ncy		
Fp1H	0,905	0,812	0,732	0,508	,036	,969	,90	,446	,498	0,781	0,157
P4H	0,908	0,790	0,709	0,681	,037	,991	,25	,864	,465	0,761	0,184
C3H	0,915	0,848	0,653	0,793	,037	,985	,43	,734	,537	0,827	0,114
LCGH	0,644	0,661	0,637	0,669	,037	,993	,19	,905	,755	0,681	0,070

Таблиця 6.4. Підсумок поетапного аналізу для ентропій. Змінні ранжовані за критерієм Lambda

Variables currently in the model	F to enter	p- level	Λ	F- value	p- level
T6H	69,8	10^{-6}	,319	70	10^{-6}
C4H	32,7	10^{-6}	,159	49	10^{-6}
F3H	10,0	10^{-5}	,121	36	10^{-6}
O2H	7,4	10^{-3}	,098	29	10^{-6}
T4H	6,5	10^{-3}	,081	26	10^{-6}
P3H	4,0	,010	,072	23	10^{-6}
F8H	5,1	,003	,062	21	10^{-6}
T3H	2,9	,040	,056	19	10^{-6}
F7H	3,0	,036	,051	17	10^{-6}

HRVH	1,7	,177	,048	16	10 ⁻⁶
ICGH	1,6	,206	,046	15	10 ⁻⁶
OIH	1,5	,230	,044	13	10 ⁻⁶
Fp2H	2,0	,123	,041	13	10 ⁻⁶
F4H	1,4	,249	,039	12	10 ⁻⁶
T5H	1,1	,374	,038	11	10 ⁻⁶

Далі, 15-вимірний простір **дискримінантних змінних** перетворюється у 3-мірний простір **канонічних дискримінантних функцій** (канонічних коренів), які є лінійною комбінацією дискримінантних змінних. Дискримінуючу (розділяючу) здатність кореня характеризує кількісно канонічний коефіцієнт кореляції (r^*) як міра зв'язку, ступінь залежності між групами (кластерами) та дискримінантною функцією.

Для першого кореня $r^*=0,926$ (Wilks' $\Lambda=0,038$; $\chi^2_{(45)}=300$; $p<10^{-6}$), для другого $r^*=0,800$ (Wilks' $\Lambda=0,265$; $\chi^2_{(28)}=121$; $p<10^{-6}$), а для третього $r^*=0,512$ (Wilks' $\Lambda=0,738$; $\chi^2_{(13)}=28$; $p=0,0097$).

Перший корінь містить 73,9% дискримінаційних можливостей, другий - 21,8%, а третій - лише 4,3%, тому буде надалі ігноруватися.

У табл. 6.4 представлені необроблені (фактичні) та стандартизовані (нормовані) коефіцієнти для дискримінантних змінних. Фактичний коефіцієнт дає інформацію про абсолютний внесок цієї змінної у значення дискримінаційної функції, тоді як стандартизовані коефіцієнти представляють відносний внесок змінної, незалежно від одиниці виміру. Вони дають змогу ідентифікувати ті змінні, які вносять найбільший внесок у значення дискримінаційної функції.

Там же приведені **повні структурні коефіцієнти**, тобто коефіцієнти кореляції між дискримінантним коренем і змінними. Структурний коефіцієнт показує, наскільки тісно пов'язані змінні і дискримінантні функції, тобто яка доля інформації про дискримінантну функцію (корінь) міститься в цій змінній.

Розрахунок значень дискримінантних коренів для кожної особи як суми добутоків необроблених коефіцієнтів на значення окремих дискримінантних змінних, разом з константою, дозволяє візуалізувати кожного пацієнта в інформаційному просторі двох коренів (рис. 6.4).

Таблиця 6.5. Стандартизовані, структурні та необроблені коефіцієнти та константи для ентропійних змінних

Coefficients	Standardized			Structural			Raw		
	Root 1	Root 2	Root 3	Root 1	Root 2	Root 3	Root 1	Root 2	Root 3
T6H	-,322	-,185	-,437	-,572	-,247	-,350	-3,332	-1,913	-4,513
Fp2H	-,135	-,245	-,398	-,503	-,084	-,229	-1,413	-2,570	-4,176
F8H	-,387	-,064	,231	-,417	-,196	,021	-2,612	-,434	1,564
F7H	-,293	,007	-,244	-,404	-,028	-,365	-2,059	,051	-1,715
T5H	-,131	,207	-,205	-,393	,002	-,068	-1,069	1,686	-1,673
O2H	-,339	-,394	,067	-,370	-,230	,251	-2,928	-3,397	,578
O1H	,019	,164	,635	-,353	-,083	,374	,162	1,370	5,313
F4H	-,137	,262	,309	-,320	,480	,134	-1,200	2,292	2,703
T4H	-,352	-,355	,481	-,286	-,042	,243	-3,168	-3,195	4,327
P3H	-,401	,035	,483	-,238	,142	,450	-4,047	,357	4,871
T3H	,485	-,008	,058	-,221	,284	,063	3,729	-,059	,445
ICGH	-,166	-,187	,176	-,085	-,163	,044	-3,128	-3,527	3,328
C4H	-,063	,671	-,250	-,266	,635	,044	-,744	7,897	-2,937
F3H	-,563	,388	-,119	-,249	,518	-,153	-4,919	3,389	-1,037
HRVH	-,177	-,312	-,011	,037	-,136	-,026	-1,540	-2,710	-,096
Eigenvalues	6,055	1,784	,355	Constants			22,57	,364	-5,741
Cum. Prop.	,739	,957	1,000	Discriminant Properties, %			73,9	21,8	4,3

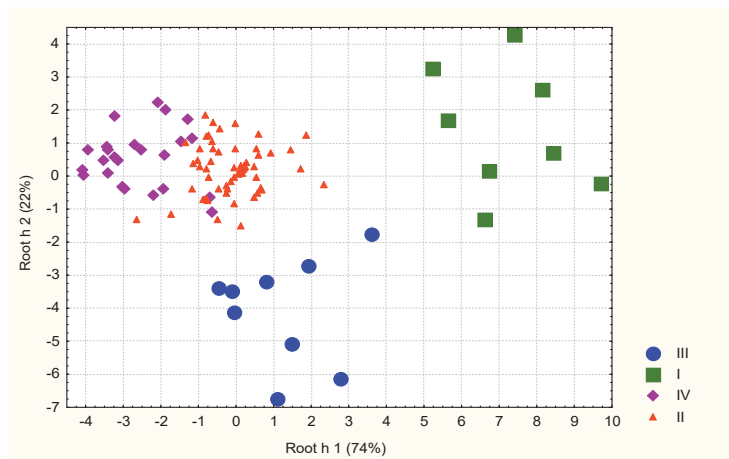


Рис. 6.4. Індивідуальні значення двох ентропійних коренів для членів чотирьох скупчень

Локалізація членів першого кластера вздовж осі першого кореня у екстремальній правій (позитивній) зоні (центроїд: +7,24) відображує виражену інтегральну негентропію ЩСП 11 локусів ЕЕГ, а також ЩГ, які пов'язані з коренем **негативно** (табл. 6.2 і 6.4).

Натомість четвертий кластер посідає екстремальну ліву (негативну) зону (центроїд: -2,58), що відображує збільшену інтегральну ентропію цих же параметрів. Члени інших двох кластерів посідають проміжну позицію і їх проекції на вісь перемішуються. Все ж позитивна величина центроїда третього кластера (+1,23) відображує нижньопограничний рівень інтегральної ентропії його параметрів, а квазінульова величина центроїда другого кластера (-0,12) характеризує коливання ентропії його параметрів навколо нуля.

Натомість вздовж осі другого дискримінантного кореня члени третього кластера (центроїд: -4,08) чітко відмежовуються від членів як другого, так і двох інших кластерів, проекції яких на вісь перемішуються (центроїди: +0,20; +0,55 і +1,39 для II, IV і I кластерів відповідно). Така диспозиція відображує мінімальні для когорти величини ентропії ЩСП в локусах С4 і F3, які пов'язані з коренем **позитивно**, натомість максимальну ентропію ВРС, пов'язану з коренем **негативно** (табл. 6.2 і 6.4).

В цілому всі чотири ентропійні кластери на площині перших двох коренів, котрі разом містять в собі 95,7% дискримінантної інформації, досить чітко розмежовані, що документується обчисленням віддалей Mahalanobis (Table 6.5). Таблиця 6.5. Квадрати віддалей Mahalanobis між ентропійними кластерами (над діагоналлю) і **F-індекси** (df=15,8; для всіх пар $p < 10^{-6}$)

Clusters	III	I	IV	II
III	0	69	38	22
I	14,7	0	101	59
IV	12,8	31,0	0	8
II	8,7	21,2	7,8	0

Ті ж самі дискримінантні змінні можуть бути використані для ідентифікації (класифікації) приналежності тієї чи іншої особи до того чи іншого кластера. Ця мета дискримінантного аналізу реалізується за допомогою класифікаційних (дискримінантних) функцій (табл. 6.6).

Ці функції являють собою спеціальні лінійні комбінації, які максимізують відмінності між групами та мінімізують розсіювання всередині груп. Коефіцієнти класифікаційних функцій не стандартизовані, тому вони не інтерпретуються. Об'єкт належить до групи з максимальним значенням функції,

обчисленим шляхом підсумовування добутків значень змінних на коефіцієнти класифікуючих функцій плюс константу.

Таблиця 6.6. Коефіцієнти та константи для класифікаційних функцій кластерів ентропії

Clusters	III	I	IV	II
Variables	p=,088	p=,078	p=,235	p=,598
T6H	26,05	-6,14	27,87	26,11
C4H	9,42	47,02	47,48	46,63
F3H	130,5	119,1	164,4	152,4
O2H	69,63	33,67	65,33	58,56
T4H	126,7	91,80	125,9	113,7
P3H	95,94	75,42	115,2	98,86
F8H	67,86	50,39	76,51	68,22
T3H	-72,19	-49,94	-86,48	-77,83
F7H	24,45	11,70	31,76	28,86
HRVH	117,4	93,28	110,7	107,9
ICGH	421,7	384,8	418,8	408,0
O1H	24,04	34,52	32,14	25,26
Fp2H	21,35	-2,79	12,96	15,73
F4H	-6,27	,09	10,13	2,90
T5H	-0,85	1,31	10,27	9,19
Constants	-442,5	-325,5	-523,1	-455,6

У даному випадку ми можемо **безпомилково** розпізнати членів третього та першого кластерів, другий кластер класифікується з однією помилкою, і лише четвертий кластер - із трьома помилками. Загальна точність класифікації становить 96,1% (табл. 6.7).

Таблиця 6.7. Класифікаційна матриця для кластерів ентропії
Рядки: спостережувані класифікації; стовпці: прогнозовані класифікації

Clusters	Percent correct	III p=,088	I p=,078	II p=,598	IV p=,235
III	100	9	0	0	0
I	100	0	8	0	0
II	98,4	0	0	60	1
IV	87,5	0	0	3	21
Total	96,1	9	8	63	22

ВИСНОВОК

Виявлено, що рівні ентропії ВРС і ЩСП локусів ЕЕГ, а також ЩЦГ і ЛЦГ у переважної більшості спостережуваних осіб, котрі складають **другий** кластер (59,8%), знаходяться в межах норми. Натомість члени **четвертого** кластера (23,5%) характеризуються підвищеною ентропією ЕЕГ в поєднанні зі зниженою ентропією ВРС і лейкоцитограми за нормального рівня ентропії імунцитограми. Члени **третього** кластера (8,8%) характеризуються помірною

негентропією ЕЕГ і лейкоцитограми в поєднанні з нормальними рівнями ентропії ВРС і імуноцитограми. Характерними рисами образу членів **першого** кластера (7,8%) є виражена негентропія ЕЕГ в цілому, помірна негентропія імуноцитограми, нижньопограничний рівень ентропії ВРС і нормальний рівень ентропії лейкоцитограми.

РОЗДІЛ 7

ОСОБЛИВОСТІ АМПЛІТУДНО-ЧАСТОТНИХ І СПЕКТРАЛЬНИХ ПАРАМЕТРІВ ЕЕГ/ВРС У ОСІБ З РІЗНИМ СТАНОМ ЕНТРОПІЇ

В розділі 4 нами доказано, що ентропія щільності спектральної потужності (ЩСП) ритмів, судячи за підсумками факторного аналізу, є цілком релевантним і вельми інформативним параметром ЕЕГ. Тому логічним наступним кроком є з'ясування особливості амплітудно-частотних і спектральних параметрів ЕЕГ, а заодно і ВРС, у осіб з різним станом ентропії, попередньо розподілених на кластери.

З метою нівелювання одиниць вимірювання амплітудно-частотних і спектральних параметрів ЕЕГ і ВРС (μV , Hz, $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$, %, msec²), співставлення з нормою, а також врахування їх варіабільності як критерію “фізіологічної вагомості” [Cook IA et al, 1998; Попович І.Л. 2011] актуальні величини були перераховані у Z-одиниці.

В результаті скринінгу взаємозв'язків між нормалізованими рівнями ентропії ЕЕГ, з одного боку, і параметрами та показниками ЕЕГ і ВРС, з іншого, було виявлено три пари квазідзеркальних патернів.

Прямий патерн першої пари (рис. 7.1) демонструє, що у осіб з дуже суттєвою негентропією відносна ЩСП θ -ритму в локусах T6, F7, T4, P4 і F4 та абсолютна ЩСП в останньому локусі, а також частота β -ритму та спектральна потужність VLF компоненти ВРС значно нижчі за норму. Як помірно зменшені, так і нормальні рівні ентропії супроводжуються квазінормальними рівнями перерахованих параметрів ЕЕГ та ВРС, а підвищена ентропія асоціюється із значно вищими за норму параметрами ЕЕГ та ВРС (фактичні та нормалізовані рівні параметрів див. в табл. 7.1 та 7.4 відповідно).

Інверсний патерн першої пари відображає асоціацію відчутної негентропії з драстично або дуже істотно підвищеною ЩСП δ -ритму в локусах F7, O2, Fp2 і F4, а також амплітудою δ -ритму. Помірна негентропія супроводжується

помірно підвищеними параметрами, а у осіб з нормальною та високою ентропією ці параметри є квазінормальними.

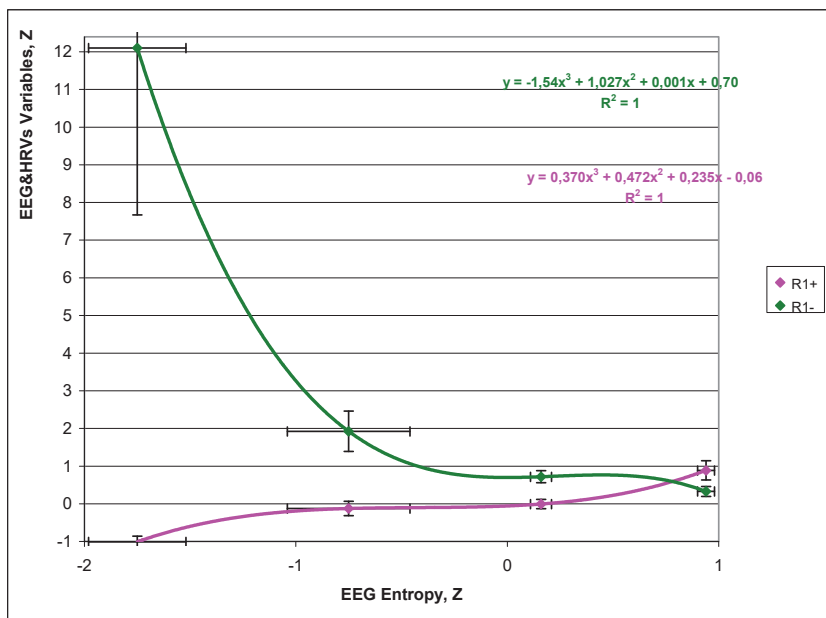


Рис. 7.1. Перша пара патернів параметрів EEG та VCP за різних рівнів ентропії EEG

Патерни другої пари є параболою (рис. 7.2), які зазвичай називають прямою або перевернутою літерою U. Вони відображають екстремальні рівні параметрів EEG та VCP у осіб з помірно негентропією. Зокрема, **інверсний U**-патерн відображає значно підвищений рівень ЩСП δ -ритму в локусах C4, F3 і F4 та його індекс і асиметрію, а також індекс і асиметрію β -ритму та асиметрію α -ритму. Це супроводжується збільшеною спектральною потужністю ULF компоненти VCP. Виражена негентропія супроводжується верхніми межами цих параметрів, а нормальна та підвищена ентропія - цілком нормальними рівнями.

Натомість власне **U-подібний** патерн відображає помірно знижені рівні ЩСП β -ритму в локусах T3, F3, C4, T5, Fp1, F4 і T6 та його амплітуду,

амплітуду α -ритму і його ЩСП у локусі P4, а також частоту θ -ритму. Однак амплітуда θ -ритму та його ЩСП у локусах Fp2, P3 і T6 знаходяться в межах норми.

Такий стан параметрів EEG супроводжується підвищеними індексами централізації і симпато/вагусного балансу, але з мінімальним ступенем для контингенту. В цілому середній рівень параметрів EEG та ВСР у осіб третього кластера є нижньопограничним, тоді як у осіб першого кластера він верхньопограничний, а інших двох - цілком нормальний.

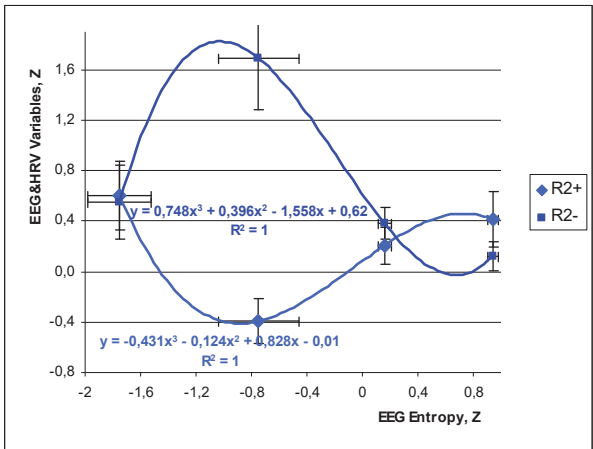


Рис. 7.2. Друга пара патернів параметрів EEG та ВСР за різних рівнів ентропії EEG

Візерунки третьої пари є синусоїдами (рис. 7.3). **Перший** відображає ситуацію, коли особи з нормальним рівнем ентропії мають нормальний рівень ЩСП α -ритму в локусах O2 і Fp2 у поєднанні з підвищеним рівнем спектральної потужності HF і LF смуг ВСР. У осіб з високою ентропією ці параметри відповідно помірно знижені або збільшені в меншій мірі, а негентропія супроводжується більш глибоким зниженням параметрів EEG у поєднанні з нормальними рівнями параметрів ВСР.

Інший патерн відображає поєднання нормальної ентропії з нормальними рівнями частоти α -ритму та симпатичного тону, тоді як відхилення рівня ентропії в ту чи іншу сторону супроводжується помірним збільшенням обох.

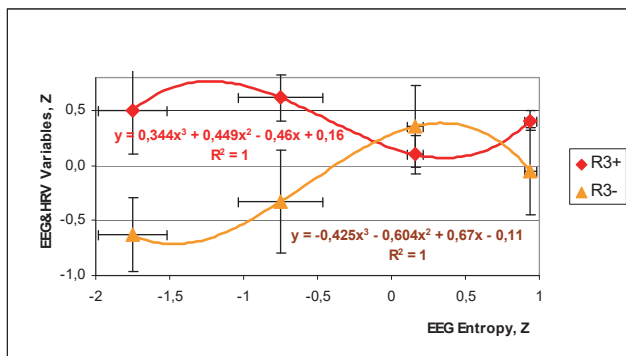


Рис. 7.3. Третя пара патернів параметрів EEG та ВРС за різних рівнів ентропії EEG

Особливу увагу слід приділити аналізу патернів латералізації ритмів. Як ми бачимо на рис. 7.4, виражена негентропія асоціюється з вираженою лівосторонньою (від'ємний індекс) латералізацією θ - і α -ритмів та помірною латералізацією δ - і β -ритмів, яка сходиться нанівець у осіб як з нормальною, так і з підвищеною ентропією.

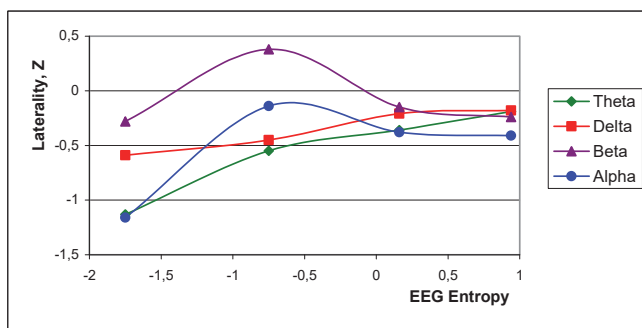


Рис. 7.4. Латералізація ритму EEG за різних рівнів ентропії EEG

Однак у суб'єктів із помірною негентропією все ще спостерігається тенденція до лівосторонньої латералізації θ - і δ -ритмів, тоді як β -ритм має тенденцію проявляти правобічну (додатний індекс) латералізацію.

За результатами дискримінантного аналізу лише 37 параметрів було визначено в якості характерних для ентропійних кластерів, 11 з яких стосуються дельта-ритму, 8 - тета-ритму, 8 - бета-ритму та 4 - альфа-ритму ЕЕГ, ще 6 параметрів представляють ВРС. Інші 16 розглянутих параметрів ЕЕГ та ВРС не були включені програмою до дискримінантної моделі (табл. 7.1 та 7.2).

Таблиця 7.1. Підсумок аналізу дискримінантних функцій для ЕЕГ та ВРС змінних, а також їх фактична норма і коефіцієнти мінливості
Step 37, N of vars in model: 37; Grouping: 4 grps; Wilks' Λ : 0,0047; approx. $F_{(11)}=8,4$; $p<10^{-6}$

VARIABLES CURRENTLY IN THE MODEL	Clusters of Entropy (n)				Parameters of Wilk's Statistics						
	IV (24)	II (61)	III (9)	I (8)	Wilks Λ	Partial Λ	F-re- move (3,6)	p-le- vel	Tole- ran- cy	Norm (88)	Cv
F7- δ SPD, $\mu V^2/Hz$	92	134	453	3774	,0073	,651	11,1	10^{-4}	,041	72	1,836
O2- δ SPD, $\mu V^2/Hz$	116	186	136	3071	,0111	,426	27,8	10^{-4}	,153	94	1,063
Fp2- δ SPD, $\mu V^2/Hz$	81	110	125	1992	,0068	,696	9,0	10^{-4}	,023	110	2,162
F4- δ SPD, $\mu V^2/Hz$	115	196	152	651	,0060	,791	5,45	,002	,059	89	0,994
O2- δ SPD, %	28	26	39	55	,0057	,838	4,01	,011	,083	15	0,894
F7- δ SPD, %	33	35	55	58	,0104	,457	24,6	10^{-4}	,102	25	0,786
δ -Laterality, %	-5	-6	-15	-19	,0066	,724	7,90	10^{-3}	,207	+1	± 4
T6- θ SPD, %	12,5	8,5	7,9	1,3	,0061	,780	5,83	,001	,292	6,5	0,477
F7- θ SPD, %	12,0	8,7	8,9	2,0	,0053	,889	2,57	,062	,332	7,6	0,564
F4- θ SPD, %	16,0	9,1	5,0	4,9	,0091	,519	19,1	10^{-4}	,081	10,3	0,424
T4- θ SPD, %	13,1	7,9	9,5	4,2	,0058	,824	4,41	,007	,200	8,7	0,463
F4- θ SPD, $\mu V^2/Hz$	76	40	31	29	,0064	,741	7,23	10^{-3}	,054	39	0,630
VLF HRV SP, msec ²	1865	1229	1163	795	,0053	,899	2,32	,084	,446	1397	0,578
C4- δ SPD, %	30	31	61	31	,0050	,943	1,26	,296	,081	22	0,525
F3- δ SPD, %	34	34	64	39	,0050	,949	1,11	,353	,053	23	0,692
F4- δ SPD, %	30	37	60	43	,0060	,796	5,28	,003	,071	23	0,606
δ -Index, %	28	67	99	72	,0061	,784	5,69	,002	,437	50	0,868
ULF HRV SP, %	3,4	4,0	11,2	5,5	,0061	,782	5,75	,002	,596	4,3	0,926
α -Asymmetry, %	20	19	35	20	,0057	,833	4,16	,009	,383	17	0,590
β -Index, %	92,0	91,9	96,4	95,1	,0060	,797	5,26	,003	,423	87,9	0,197
T3- β SPD, %	32	29	15	16	,0055	,862	3,32	,025	,262	34	0,509
F3- β SPD, %	25,1	22,0	11,4	26,5	,0057	,831	4,20	,009	,073	26,3	0,609
C4- β SPD, %	26,1	23,4	14,1	24,9	,0063	,755	6,70	10^{-3}	,086	27,4	0,583
Fp1- β SPD, $\mu V^2/Hz$	75	66	43	103	,0054	,886	2,66	,056	,192	66,5	0,484
F4- β SPD, $\mu V^2/Hz$	91	78	57	83	,0054	,877	2,91	,042	,142	76	0,443
T6- β SPD, $\mu V^2/Hz$	78	76	47	133	,0063	,753	6,77	10^{-3}	,376	92,5	0,839
T5- β SPD, %	30	27	19	22	,0051	,931	1,54	,214	,174	37	0,618
Fp2- θ SPD, $\mu V^2/Hz$	43	27	16	51	,0058	,822	4,46	,007	,089	22	0,631
P3- θ SPD, $\mu V^2/Hz$	59	59	24	78	,0059	,811	4,83	,004	,173	39	0,715
0-Frequency, Hz	6,0	6,4	5,2	5,7	,0053	,895	2,41	,075	,315	6,5	0,188
(VLF+LF)/HF	17	12,2	11,9	16,5	,0053	,891	2,54	,065	,162	7,5	0,506
LF/HF	5,35	4,80	4,35	6,10	,0055	,869	3,12	,032	,163	2,76	0,675
O2- α SPD, %	35	50	27	26	,0065	,730	7,63	10^{-3}	,060	54,5	0,453
Fp2- α SPD, %	28	35	20	16	,0060	,792	5,42	,002	,122	40	0,492

HF HRV SP, msec ²	481	596	279	318	,0053	,894	2,44	,073	,110	347	1,358
LF HRV SP, msec ²	953	1089	954	623	,0052	,917	1,86	,146	,122	640	0,529
α -Frequency, Hz	10,8	10,4	10,7	10,5	,0055	,867	3,17	,031	,385	10,4	0,069
VARIABLES CURRENTLY NOT IN THE MODEL	IV (24)	II (61)	III (9)	I (8)	Wilks Λ	Partial Λ	F to enter	p-level	Tolerance	Norm (88)	Cv
δ -Amplitude, μ V	15,0	19,7	28,9	59,8	,005	,977	,49	,691	,126	13,3	0,442
β -Frequency, Hz	19,0	17,7	18,0	15,5	,005	,959	,87	,463	,413	19,2	0,179
P4-0 SPD, %	12,8	7,5	7,8	5,5	,005	,984	,33	,804	,249	7,1	0,425
θ -Laterality, %	-11	-15	-21	-37	,005	,962	,79	,502	,204	-5	± 3
α -Laterality, %	-11	-11	-5	-28	,005	,974	,79	,706	,259	-2	± 2
ULF HRV SP, msec ²	98	151	218	152	,005	,978	,47	,706	,259	122	1,021
C4- δ SPD, μ V ² /Hz	126	163	443	315	,005	,974	,55	,649	,153	87	0,792
β -Asymmetry, %	20,7	23,0	29,3	21,3	,005	,962	,79	,706	,259	19,8	0,717
β -Laterality, %	-14	-12	+2	-15	,005	,953	1,00	,502	,204	-8	± 3
δ -Asymmetry, %	34	49	65	33	,005	,968	,67	,575	,183	33	0,812
P4- α SPD, μ V ² /Hz	157	350	92	319	,005	,953	1,00	,399	,166	341	1,013
α -Amplitude, μ V	13,8	20,7	11,3	21,1	,005	,961	,83	,481	,101	22,1	0,657
θ -Amplitude, μ V	9,8	8,5	7,7	9,4	,005	,955	,96	,399	,166	7,2	0,315
T6-0 SPD, μ V ² /Hz	38	28	16	26	,005	,955	,96	,419	,214	17	0,642
β -Amplitude, μ V	12,7	12,4	11,0	14,3	,005	,959	,88	,458	,190	13,6	0,313
100*(LF)/(LF+HF), %	70,8	70,1	77,7	78,8	,005	,953	1,00	,502	,204	66,3	0,210

Таблиця 7.2. Підсумок покорокового аналізу ЕЕГ та ВСР змінних. Змінні ранжовані за критерієм Λ

Variables currently in the model	F to enter	p-level	Λ	F-value	p-level
O2- δ SPD, μ V ² /Hz	22,5	10 ⁻⁶	,593	22,5	10 ⁻⁶
F4-0 SPD, %	16,7	10 ⁻⁶	,391	19,4	10 ⁻⁶
C4- δ SPD, %	10,3	10 ⁻⁵	,296	16,9	10 ⁻⁶
F7- δ SPD, μ V ² /Hz	9,9	10 ⁻⁵	,225	15,9	10 ⁻⁶
ULF band HRV Spectral Power, %	9,0	10 ⁻⁴	,175	15,3	10 ⁻⁶
F3- β SPD, %	5,8	,001	,147	14,2	10 ⁻⁶
δ -Index, %	4,8	,004	,127	13,2	10 ⁻⁶
T6-0 SPD, %	4,6	,005	,111	12,5	10 ⁻⁶
T3- β SPD, %	4,3	,007	,097	11,9	10 ⁻⁶
F7- δ SPD, %	4,6	,005	,084	11,6	10 ⁻⁶
Fp2- δ SPD, μ V ² /Hz	4,5	,005	,073	11,3	10 ⁻⁶
α -Asymmetry, %	3,8	,013	,064	11,0	10 ⁻⁶
Fp2- α SPD, %	3,7	,014	,057	10,7	10 ⁻⁶
F3- δ SPD, %	4,2	,008	,050	10,6	10 ⁻⁶
O2- δ SPD, %	3,8	,013	,044	10,4	10 ⁻⁶
O2- α SPD, %	4,5	,006	,037	10,4	10 ⁻⁶
HF band HRV Spectral Power, msec ²	3,9	,012	,033	10,3	10 ⁻⁶
T4-0 SPD, %	3,5	,018	,029	10,2	10 ⁻⁶
F4- δ SPD, %	2,6	,059	,026	10,0	10 ⁻⁶
θ -Frequency, Hz	2,1	,105	,024	9,7	10 ⁻⁶
β -Index, %	2,0	,122	,023	9,5	10 ⁻⁶
F7-0 SPD, %	2,1	,103	,021	9,3	10 ⁻⁶
F4- δ SPD, μ V ² /Hz	1,7	,185	,020	9,0	10 ⁻⁶
P3-0 SPD, μ V ² /Hz	3,3	,025	,017	9,0	10 ⁻⁶
Fp2-0 SPD, μ V ² /Hz	2,3	,080	,016	8,9	10 ⁻⁶
Fp1- β SPD, μ V ² /Hz	2,9	,040	,014	8,8	10 ⁻⁶
F4-0 SPD, μ V ² /Hz	2,5	,070	,013	8,8	10 ⁻⁶
F4- β SPD, μ V ² /Hz	2,4	,075	,012	8,7	10 ⁻⁶
T6- β SPD, μ V ² /Hz	2,4	,072	,011	8,6	10 ⁻⁶
δ -Laterality Index, %	4,0	,011	,009	8,8	10 ⁻⁶
C4- β SPD, %	2,9	,040	,008	8,8	10 ⁻⁶
α -Frequency, Hz	2,6	,058	,007	8,8	10 ⁻⁶

(VLF+LF)/HF as Centralization Index	2,2	,092	,006	8,8	10 ⁻⁶
LF/HF as Sympatho/Vagal Balance	2,1	,108	,006	8,7	10 ⁻⁶
VLF band HRV Spectral Power, msec ²	1,4	,240	,006	8,6	10 ⁻⁶
LF band HRV Spectral Power, msec ²	1,8	,149	,005	8,5	10 ⁻⁶
T5-β SPD, %	1,5	,214	,005	8,4	10 ⁻⁶

Далі, за алгоритмом, 37-вимірний простір дискримінантних змінних перетворюється на 3-вимірний простір канонічних коренів. Приводимо параметри коренів. R₁*=0,958 (Wilks' Λ=0,005; χ²₍₁₁₎=431; p<10⁻⁶); R₂*=0,912 (Wilks' Λ=0,058; χ²₍₇₂₎=230; p<10⁻⁶); R₃*=0,811 (Wilks' Λ=0,343; χ²₍₃₅₎=86; p<10⁻⁵). Перший корінь містить 61,8% дискримінаційних можливостей, другий - 27,6%, а третій - лише 10,6%.

Розрахунок значень дискримінантних коренів для кожної людини як суми добутків необроблених коефіцієнтів на індивідуальні значення дискримінантних змінних разом з константою, дозволяє візуалізувати кожного пацієнта в інформаційному просторі коренів (рис. 7.5 і 7.8).

Таблиця 7.3. Стандартизовані та необроблені коефіцієнти та константи для EEG і BPC змінних

Coefficients	Standardized			Raw		
	Root 1	Root 2	Root 3	Root 1	Root 2	Root 3
Variables currently in the model	Root 1	Root 2	Root 3	Root 1	Root 2	Root 3
O2-δ SPD, μV ² /Hz	1,978	,116	,483	,00208	,00012	,00051
F4-θ SPD, %	-2,313	1,121	-,160	-,46666	,22621	-,03236
C4-δ SPD, %	-,047	-,914	-,135	-,00265	-,05146	-,00763
F7-δ SPD, μV ² /Hz	2,322	-2,048	,119	,00195	-,00172	,00010
ULF band HRV Spectral Power, %	-,221	-,608	,140	-,04936	-,13584	,03127
F3-β SPD, %	,737	1,482	-,027	,06465	,13003	-,00236
δ-Index, %	,076	-,715	-,311	,00218	-,02061	-,00896
T6-θ SPD, %	-,194	,787	,557	-,05042	,20417	,14450
T3-β SPD, %	-,749	,073	-,120	-,05188	,00508	-,00829
F7-δ SPD, %	-2,377	,377	,167	-,09908	,01572	,00695
Fp2-δ SPD, μV ² /Hz	-1,468	3,640	-,086	-,00234	,00581	-,00014
α-Asymmetry, %	-,594	-,357	-,105	-,05491	-,03295	-,00974
Fp2-α SPD, %	-1,338	-,115	-,269	-,09671	-,00833	-,01945
F3-δ SPD, %	,077	1,018	-,359	,00373	,04934	-,01741
O2-δ SPD, %	-,236	1,382	-,697	-,01133	,06623	-,03340
O2-α SPD, %	-,169	1,759	-1,701	-,00883	,09171	-,08869
HF band HRV Spectral Power, msec ²	,971	,258	-,236	,00122	-,00032	-,00030
T4-θ SPD, %	,119	-,796	,718	,02903	-,19435	,17519
F4-δ SPD, %	-,937	1,042	-1,335	-,04176	,04643	-,05951
θ-Frequency, Hz	,215	-,583	-,102	,17005	-,46091	-,08095
β-Index, %	,679	,065	,283	,05716	,00550	,02385
F7-θ SPD, %	-,539	-,281	-,019	-,14300	-,07445	-,00504
F4-δ SPD, μV ² /Hz	-,133	-2,007	,548	-,00041	-,00625	,00171
P3-θ SPD, μV ² /Hz	-,393	,942	-,571	-,00621	,01488	-,00902
Fp2-θ SPD, μV ² /Hz	-,235	-1,443	-,581	-,00665	-,04076	-,01641
Fp1-β SPD, μV ² /Hz	-,730	,353	-,043	-,01569	,00758	-,00093
F4-θ SPD, μV ² /Hz	2,137	,872	-,013	,03837	,01565	-,00024

F4- β SPD, $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$	-,823	-,280	,529	-,01738	-,00591	,01116
T6- β SPD, $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$,804	,052	,304	,01058	,00068	,00400
δ -Laterality Index, %	-,811	-,425	-,940	-,02178	-,01141	-,02524
C4- β SPD, %	-1,202	-,039	-1,518	-,11814	-,00381	-,14915
α -Frequency, Hz	,454	-,255	,394	,60641	-,34076	-,52654
(VLF+LF)/HF as Centralization Index	-,008	-,786	,497	-,00062	-,05843	,03696
LF/HF as Sympatho/Vagal Balance	,300	,931	,053	,05838	,18084	,01030
VLF band HRV Spectral Power, msec ²	,116	,293	,466	,00007	,00017	,00027
LF band HRV Spectral Power, msec ²	-,778	-,300	-,256	-,00054	-,00021	-,00018
T5- β SPD, %	-,414	,508	,200	-,02571	,03154	,01240
			Constants	5,753	-5,076	,883
			Eigenvalues	11,122	4,961	1,917
			Cumulative Properties	,618	,894	1,000

У таблиці 7.4 представлені повні структурні коефіцієнти, а також середні значення (центроїди) коренів та Z-балів EEG і ВРС змінних, в тому числі і не включених у модель, позаяк досвід Трускавецької наукової школи свідчить, що непопадання змінної у модель може бути зумовлено тим, що вона є носієм, окрім характеристичної, надлишкової чи дублюючої інформації.

Таблиця 7.4. Кореляції між змінними і коренями, середні коренів та Z-оцінок змінних

Variables	Correlations Variables-Roots			IV (24)	II (61)	III (9)	I (8)
	R1	R2	R3				
Root 1 (61,8%)				-2,57	-0,51	+0,85	+10,66
F7- δ SPD, $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$,241	,055	,103	+0,15	+0,47	+2,88	+28,0
O2- δ SPD, $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$,239	,090	,076	+0,22	+0,92	+0,42	+29,8
Fp2- δ SPD, $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$,236	,082	,086	-0,12	0,00	+0,06	+7,91
F4- δ SPD, $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$,130	-,076	,029	+0,30	+1,21	+4,10	+6,35
O2- δ SPD, %	,107	-,029	,103	+1,02	+0,85	+1,86	+3,09
F7- δ SPD, %	,083	-,078	,065	+0,43	+0,48	+1,51	+1,66
δ -Amplitude, μV	<i>Currently not in model</i>			+0,29	+1,10	+2,65	+7,91
δ -Laterality, %	-,024	,011	-,041	-0,18	-0,21	-0,45	-0,59
T6-0 SPD, %	-,207	,043	,175	+1,93	+0,63	+0,46	-1,69
F7-0 SPD, %	-,189	,008	,147	+1,02	+0,26	+0,30	-1,31
F4-0 SPD, %	-,152	,186	,252	+1,31	-0,28	-1,22	-1,23
T4-0 SPD, %	-,141	,022	,280	+1,08	-0,19	+0,20	-1,11
F4-0 SPD, $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$	-,053	,064	,131	+1,51	+0,06	-0,32	-0,39
P4-0 SPD, %	<i>Currently not in model</i>			+1,88	+0,12	+0,22	-0,52
0-Laterality, %	<i>Currently not in model</i>			-0,19	-0,36	-0,55	-1,13
β -Frequency, Hz	<i>Currently not in model</i>			-0,06	-0,44	-0,35	-1,08
VLF band HRV SP, msec ²	-,038	,027	,078	+0,58	-0,21	-0,29	-0,75
Root 2 (27,6%)				+1,54	+0,15	-6,69	+1,77
C4- δ SPD, $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$	<i>Currently not in model</i>			+0,56	+1,11	+5,17	+3,31
C4- δ SPD, %	,015	-,213	,085	+0,75	+0,79	+3,48	+0,84
F3- δ SPD, %	,029	-,169	,082	+0,73	+0,74	+2,63	+1,08
F4- δ SPD, %	,046	-,145	-,014	+0,47	+1,01	+2,67	+1,43
δ -Index, %	,083	-,196	-,211	-0,51	+0,40	+1,13	+0,52
δ -Asymmetry, %	<i>Currently not in model</i>			+0,03	+0,60	+1,20	0,00
β -Index, %	,023	-,039	,031	+0,24	+0,23	+0,49	+0,42
β -Asymmetry, %	<i>Currently not in model</i>			+0,06	+0,21	+0,67	+0,10
β -Laterality, %	<i>Currently not in model</i>			-0,24	-0,15	+0,38	-0,28
α -Laterality, %	<i>Currently not in model</i>			-0,41	-0,38	-0,14	-1,16
α -Asymmetry, %	,012	-,170	,105	+0,33	+0,22	+1,81	+0,34
ULF band HRV SP, %	,043	-,201	,065	-0,24	-0,08	+1,73	+0,29

ULF band HRV SP, msec ²	<i>Currently not in model</i>			-0,19	+0,23	+0,77	+0,24
T3-β SPD, %	-,087	,106	-,041	-0,13	-0,27	-1,07	-1,03
F3-β SPD, %	,009	,147	,026	-0,07	-0,27	-0,93	+0,01
C4-β SPD, %	-,010	,137	,018	-0,08	-0,25	-0,83	-0,16
T5-β SPD, %	-,038	,063	,006	-0,31	-0,44	-0,77	-0,67
Fp1-β SPD, μV ² /Hz	,048	,098	,045	+0,26	-0,02	-0,71	+1,14
F4-β SPD, μV ² /Hz	-,010	,079	,044	+0,44	+0,05	-0,57	+0,21
T6-β SPD, μV ² /Hz	,054	,070	,010	-0,19	-0,22	-0,58	+0,52
β-Amplitude, μV	<i>Currently not in model</i>			-0,22	-0,28	-0,61	+0,16
α-Amplitude, μV	<i>Currently not in model</i>			-0,57	-0,10	-0,74	-0,07
P4-α SPD, μV ² /Hz	<i>Currently not in model</i>			-0,53	+0,03	-0,72	+0,06
θ-Frequency, Hz	-,029	,072	-,134	-0,46	-0,15	-1,07	-0,69
Fp2-θ SPD, μV ² /Hz	,022	,093	,108	+1,53	+0,39	-0,43	+2,05
P3-θ SPD, μV ² /Hz	,020	,076	-,018	+0,71	+0,71	-0,53	+1,38
T6-θ SPD, μV ² /Hz	<i>Currently not in model</i>			+1,82	+0,94	-0,16	+1,03
θ-Amplitude, μV	<i>Currently not in model</i>			+1,15	+0,56	+0,23	+0,98
(VLF+LF)/HF as Centralization Index	,003	,038	,093	+2,25	+1,63	+1,59	+2,20
LF/HF as Sympatho/Vagal Balance	,011	,026	,029	+1,49	+1,22	+1,21	+2,63
Root 3 (10,6%)	R1	R2	R3	+1,98	-1,09	+1,27	+0,92
O2-α SPD, %	-,062	,049	-,273	-0,77	-0,20	-1,10	-1,17
Fp2-α SPD, %	-,084	,049	-,230	-0,63	-0,24	-1,00	-1,24
HF band HRV SP, msec ²	-,019	,029	-0,67	+0,28	+0,53	-0,14	-0,06
LF band HRV SP, msec ²	-,018	-,004	-0,37	+0,92	+1,33	+0,92	-0,05
100•LF/(LF+HF), %	<i>Currently not in model</i>			+0,32	+0,27	+0,82	+0,90
α-Frequency, Hz	-,017	-,009	,155	+0,50	-0,07	+0,41	+0,10

Локалізація членів першого кластера вздовж осі першого кореня (рис. 7.5 і 7.6) в крайній правій (позитивній) зоні (центроїд: +10,66) відображає різко збільшені параметри ЕЕГ, які пов'язані з коренем **ПОЗИТИВНО**, а також максимально знижені параметри ЕЕГ та ВСР, які пов'язані з коренем **НЕГАТИВНО** (табл. 7.4).

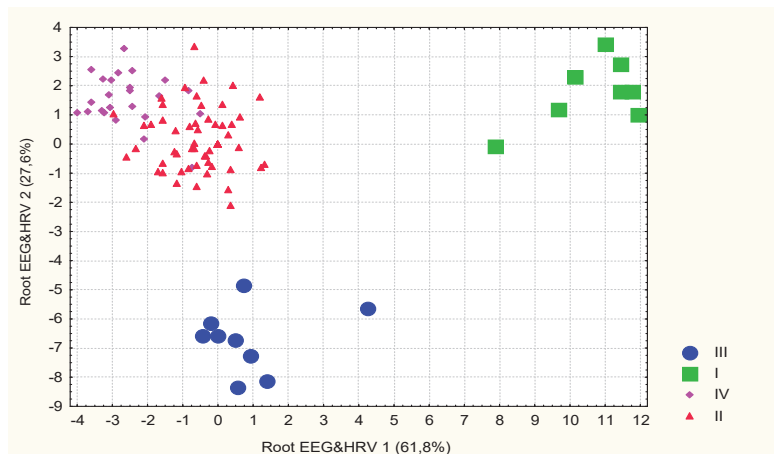


Рис. 7.5. Індивідуальні значення I та II коренів ЕЕГ і ВСР членів чотирьох кластерів

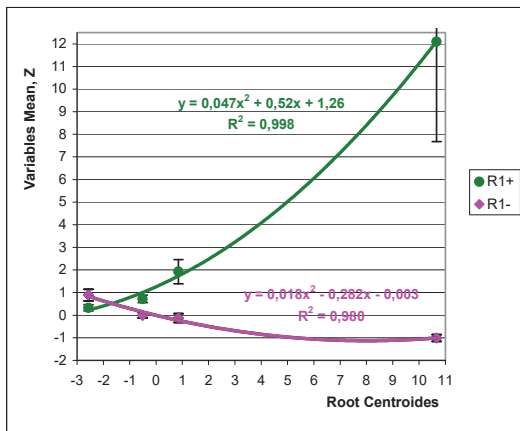


Рис. 7.6. Нормалізовані значення ($Z \pm SE$) параметрів ЕЕГ та ВРС, сконденсованих у першому корені, які корелюють з ним **ПОЗИТИВНО** чи **НЕГАТИВНО**

Водночас четвертий кластер займає крайню ліву (негативну, центроїд: -2,57) зону, що відображає **мінімальний/максимальний** рівні цих параметрів. Члени інших двох кластерів займають проміжне положення, а їх проекції на вісь перемішані. Тим не менше, позитивне значення центроїда третього кластеру (+0,85) відображає вищий рівень параметрів, ніж у членів другого кластера (центроїд: -0,51).

Натомість вздовж осі другого кореня члени III кластера (центроїд: -6,69) чітко відокремлені від членів II і двох інших кластерів, проекції яких на вісь перемішані (центроїди: +1,54; +0,15 та +1,77 для IV, II та I кластера відповідно).

Така диспозиція III кластера відображає максимальні для вибірки значення параметрів ЕЕГ і ВРС, які пов'язані з коренем **негативно**, та мінімальні для вибірки значення параметрів, які пов'язані з коренем **позитивно**, в той час як члени інших кластерів за цими параметрами суттєво не відрізняються один від одного (табл. 7.4 та рис. 7.7).

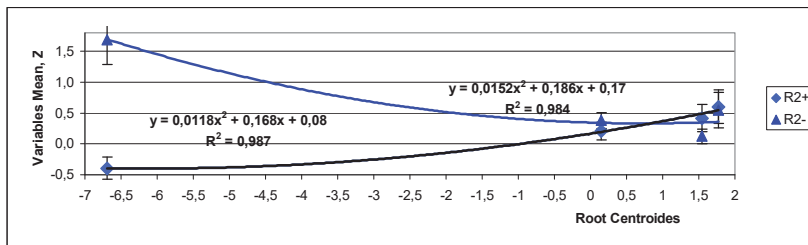


Рис. 7.7. Нормалізовані значення ($Z \pm SE$) параметрів EEG та ВСР, сконденсованих у другому корені, які корелюють з ним **ПОЗИТИВНО** чи **НЕГАТИВНО**

Відокремлення членів другого кластера від інших відбувається вздовж осі третього кореня (табл. 7.4, рис. 7.8 та 7.9). Найнижче положення його центроїда (-1,09) відображає максимальні для контингенту рівні параметрів EEG та ВСР, які пов'язані з коренем **НЕГАТИВНО**, а також мінімальну частоту α -ритму, яка корелює з коренем **ПОЗИТИВНО**, тоді як у членів інших кластерів ці параметри суттєво не відрізняються між собою.

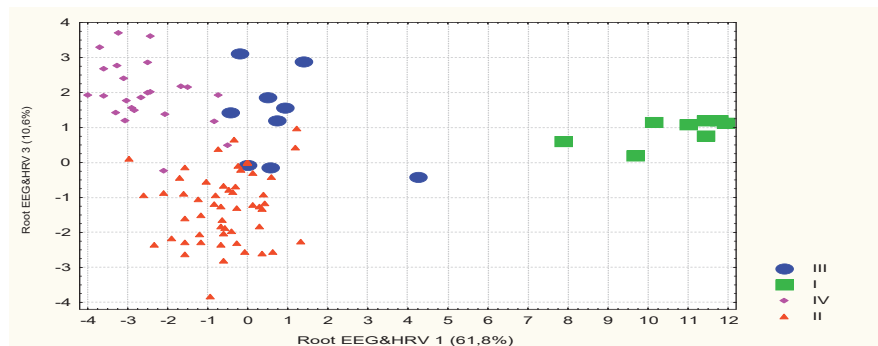


Рис. 7.8. Індивідуальні значення I та III коренів EEG і ВСР членів чотирьох кластерів

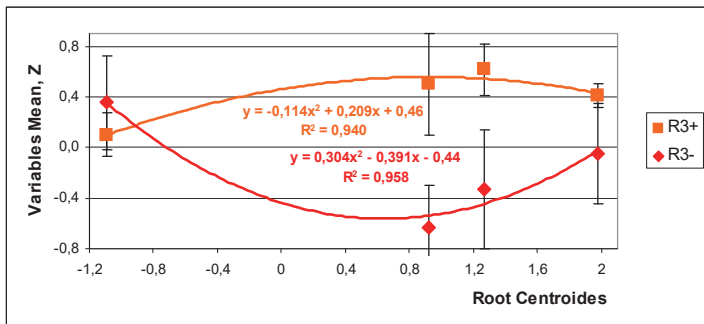


Рис. 7.9. Нормалізовані значення ($Z \pm SE$) параметрів ЕЕГ та ВСР, сконденсованих у третьому корені, які корелюють з ним **ПОЗИТИВНО** чи **НЕГАТИВНО**

Загалом, всі чотири ЕЕГ&ВСР кластери на площинах трьох коренів досить чітко окреслені, що підтверджується обчисленням відстаней Махаланобіса між ними (табл. 6.5).

Таблиця 7.5. Квадрати відстаней Махаланобіса між ЕЕГ/ВРС кластерами (над діагоналлю) та **F-критерії** ($df=37,6$; для всіх пар $p < 10^{-6}$)

Clusters	III	I	IV	II
III	0	175	83	56
I	11,2	0	183	137
IV	8,4	16,8	0	16
II	6,8	14,7	4,6	0

Використання коефіцієнтів і констант для обчислення класифікаційних функцій (табл 7.6), дає можливість ретроспективно розпізнати членів третього та першого кластерів безпомилково, другий кластер класифікується з однією помилкою, і лише четвертий кластер - з трьома помилками. Загальна точність класифікації становить 96,1% (таблиця 7.7).

Таблиця 7.6. Коефіцієнти та константи для класифікаційних функцій ЕЕГ/ВРС кластерів

CLUSTERS	III	I	IV	II
Variables currently in the model	$p=,088$	$p=,078$	$p=,235$	$p=,598$
O2-δ SPD, $\mu V^2/Hz$	-,0024	,0188	-,0081	-,0056
F4-0 SPD, %	3,2303	,5799	6,6657	5,4926
C4-δ SPD, %	-,9456	-1,4043	-1,3655	-1,2759
F7-δ SPD, $\mu V^2/Hz$,0049	,0094	-,0159	-,0098
ULF band HRV Spectral Power, %	,4455	-1,1989	-,4813	-,4897
F3-β SPD, %	2,9908	4,7258	3,8381	3,7972
δ-Index, %	,0774	-,0724	-,1061	-,0454

T6-0 SPD, %	-,6276	,5547	1,3285	,4972
T3-β SPD, %	,4068	-,0561	,6202	,5321
F7-δ SPD, %	,4226	-,4183	,8960	,6494
Fp2-δ SPD, μV ² /Hz	-,0466	-,0204	,0091	-,0034
α-Asymmetry, %	,6653	-,1485	,5750	,5380
Fp2-α SPD, %	2,1118	1,1000	2,3603	2,2332
F3-δ SPD, %	2,4689	2,9290	2,8498	2,8422
O2-δ SPD, %	1,2255	1,6866	1,7855	1,7728
O2-α SPD, %	1,0700	1,7906	1,7917	1,9184
HF band HRV Spectral Power, msec ²	-,0064	,0084	-,0081	-,0051
T4-0 SPD, %	3,0162	1,5949	1,4425	1,2344
F4-δ SPD, %	,1915	,1958	,6741	,7065
θ-Frequency, Hz	14,95	12,75	10,52	11,76
β-Index, %	,5922	1,1909	,4589	,4953
F7-0 SPD, %	1,8221	-,2082	1,6951	1,5206
F4-δ SPD, μV ² /Hz	,0905	,0329	,0416	,0442
P3-0 SPD, μV ² /Hz	,0128	,0811	,1501	,1444
Fp2-0 SPD, μV ² /Hz	,7055	,3012	,3810	,4745
Fp1-β SPD, μV ² /Hz	-,1760	-,2654	-,0606	-,1005
F4-0 SPD, μV ² /Hz	-,6814	-,1726	-,6840	-,6263
F4-β SPD, μV ² /Hz	,2714	,0470	,2902	,2285
T6-β SPD, μV ² /Hz	-,0743	,0339	-,1020	-,0935
δ-Laterality, %	,1901	-,1112	,1527	,2014
C4-β SPD, %	,0960	-1,0422	,3624	,5833
α-Frequency, Hz	32,03	34,90	27,52	27,62
(VLF+LF)/HF as Centralization Index	,1443	-,3692	-,3081	-,3416
LF/HF as Sympatho/Vagal Balance	1,0620	3,1609	2,3579	2,1946
VLF band HRV Spectral Power, msec ²	-,0031	-,0011	-,0017	-,0026
LF band HRV Spectral Power, msec ²	,0061	-,0008	,0061	,0058
T5-β SPD, %	,2135	,2239	,5699	,4352
Constants	-455,7	-477,9	-498,5	-475,7

Таблиця 7.7. Матриця класифікації ЕЕГ/ВРС кластерів
Рядки: спостережувані класифікації; стовпці: прогнозовані класифікації

Clusters	Clusters % correct	III p=,088	I p=,078	IV p=,235	II p=,598
III	100	9	0	0	0
I	100	0	8	0	0
IV	87,5	0	0	21	3
II	98,4	0	0	1	60
Total	96,1	9	8	22	63

ВИСНОВОК

Виявлені нами кількісно та якісно відмінні один від одного кластери ентропії щільності спектральної потужності ритмів ЕЕГ чітко відрізняються один від одного щонайменше за 37-ма амплітудно-частотними та спектральними параметрами ЕЕГ та ВРС, інформація про які зведена у трьох дискримінантних коренях. Важливо, що кожен корінь містить інформацію про параметри як ЕЕГ, так і ВРС, що узгоджується з положенням про зв'язки

параметрів ВРС з електричними і морфо-функціональними корелятами активності кори та підкіркових структур.

Беручи до уваги встановлені раніше зв'язки між параметрами ентропії та імунітету, можна припустити, що кожен із кластерів ентропії характеризується специфічним сузір'ям параметрів імунітету. Перевірці цієї гіпотези буде присвячений наступний розділ.

РОЗДІЛ 8

ОСОБЛИВОСТІ НЕЙРО-ІМУННОГО КОМПЛЕКСУ У ОСІБ З РІЗНИМ СТАНОМ ЕНТРОПІЇ НЕРВОВИХ РЕГУЛЯТОРНИХ СТРУКТУР

Позаяк існує тісний двосторонній зв'язок між нервовою і імунною системами, наступним етапом дослідження стало з'ясування особливостей нейро-імунного комплексу у осіб з різним станом ентропії ЕЕГ і ВРС як одного із проявів активності нервових регуляторних структур.

На основі дискримінантного аналізу в модель включено 39 параметрів, зокрема 9 параметрів ЩСП **дельта-** і **тета-**ритму, 3 параметри **альфа-**ритму, 4 параметри **бета-**ритму, 5 параметрів **ВРС**, а також 9 параметрів **імунітету**. Решта 19 параметрів імунітету виявились поза моделлю. Крім того, слід звернути увагу на 6 параметрів ЕЕГ та 3 параметри ВРС, які формально не включені в дискримінаційну модель, але насправді є пізнавальними (табл. 8.1 і 8.2).

Таблиця 8.1. Підсумок аналізу дискримінантних функцій щодо нейро-імунних змінних, їх фактичний рівень для кластерів та норми та коефіцієнти варіабільності

Step 39, N of vars in model: 39; Grouping: 4 grps; Wilks' Λ : 0,0053; approx. $F_{(117)}=7,3$; $p<10^{-6}$

VARIABLES CURRENTLY IN THE MODEL	Clusters of Entropy (n)				Parameters of Wilk's Statistics						Cv
	IV (24)	III (9)	II (61)	I (8)	Wilks Λ	Partial Λ	F-re-move (3,6)	p-level	Tolerance	Norm (88)	
O2-δ SPD, $\mu V^2/Hz$	116	136	186	3071	,008	,640	11,3	10^{-5}	,252	94	1,063
F7-δ SPD, $\mu V^2/Hz$	92	453	134	3774	,008	,686	9,1	10^{-4}	,038	72	1,836
Fp2-δ SPD, $\mu V^2/Hz$	81	125	110	1992	,008	,663	10,2	10^{-4}	,020	110	2,162
F4-δ SPD, $\mu V^2/Hz$	115	152	196	651	,007	,734	7,2	10^{-3}	,058	89	0,994
Fp1-δ SPD, %	24	48	29	47	,006	,951	1,0	,386	,216	18,9	0,701
F7-δ SPD, %	33	55	35	58	,009	,599	13,4	10^{-5}	,165	25	0,786
Killing In St. aur, %	46,4	50,5	51,1	53,6	,006	,846	3,6	,018	,242	58,9	0,071
BC St. aur., 10^9 B/L	96	90	96	114	,006	,873	2,9	,041	,368	106	0,200
F7-0 SPD, %	12,0	8,9	8,7	2,0	,008	,706	8,3	10^{-4}	,370	7,6	0,564
T4-0 SPD, %	13,1	9,5	7,9	4,2	,007	,806	4,8	,005	,211	8,7	0,463
F4-0 SPD, %	16,0	5,0	9,1	4,9	,008	,663	10,2	10^{-4}	,080	10,3	0,424
P4-0 SPD, %	12,8	7,8	7,5	5,5	,006	,916	1,8	,152	,287	7,1	0,425
F3-0 SPD, %	15,3	5,6	11,2	6,2	,006	,902	2,2	,101	,161	9,2	0,400
F4-0 SPD, $\mu V^2/Hz$	76	31	40	29	,007	,754	6,5	10^{-3}	,054	39	0,630
VLF HRV SP, msec²	1865	1163	1229	795	,006	,923	1,7	,185	,415	1397	0,578
Entropy of ICG	0,948	0,970	0,937	0,897	,006	,947	1,1	,349	,299	0,960	0,059
CD22⁺ B Lymph, %	24,5	24,1	23,7	22,5	,006	,920	1,7	,167	,509	20,0	0,175
CD3⁺ Tac Lymph, %	29,3	30,6	28,3	26,7	,006	,941	1,3	,296	,487	30,0	0,167
C4-δ SPD, %	30	61	31	31	,007	,735	7,2	10^{-3}	,153	22	0,525
F3-δ SPD, %	34	64	34	39	,007	,817	4,5	,007	,078	23	0,692
F4-δ SPD, %	30	60	37	43	,007	,753	6,6	10^{-3}	,080	23	0,606

ULF HRV SP, %	3,4	11,2	4,0	5,5	,007	,736	7,2	10 ⁻³	,327	4,3	0,926
ULF HRV SP, msec ²	98	218	151	152	,006	,852	3,5	,021	,220	122	1,021
CIC, units	35	43	34	40	,006	,900	2,2	,096	,545	45	0,389
Killing I E. coli, %	43,5	50,4	47,9	46,8	,006	,940	1,3	,292	,247	62,0	0,078
F3-β SPD, %	25,1	11,4	22,0	26,5	,007	,740	7,0	10 ⁻³	,094	26,3	0,609
T3-β SPD, %	32	15	29	16	,009	,612	12,7	10 ⁻⁵	,236	34	0,509
F4-β SPD, μV ² /Hz	91	57	78	83	,008	,709	8,2	10 ⁻³	,135	76	0,443
T6-β SPD, μV ² /Hz	78	47	76	133	,006	,849	3,6	,020	,432	92,5	0,839
Fp2-0 SPD, μV ² /Hz	43	16	27	51	,006	,877	2,8	,048	,077	22	0,631
T6-0 SPD, μV ² /Hz	38	16	28	26	,006	,922	1,7	,179	,219	17	0,642
P3-0 SPD, μV ² /Hz	59	24	59	78	,007	,792	5,3	10 ⁻⁵	,102	39	0,715
P4-α SPD, μV ² /Hz	157	92	350	319	,006	,865	3,1	,032	,144	341	1,013
(VLF+LF)/HF	17	11,9	12,2	16,5	,006	,901	2,2	,099	,394	7,5	0,506
Monocytes, %	6,06	5,81	6,36	6,46	,006	,901	2,2	,097	,525	6,0	0,083
MC vs E. coli, M/Ph	67,1	57,6	64,3	62,0	,006	,949	1,1	,366	,596	54,7	0,097
O2-α SPD, %	35	27	50	26	,006	,828	4,1	,010	,170	54,5	0,453
Fp2-α SPD, %	28	20	35	16	,008	,636	11,5	10 ⁻⁵	,090	40	0,492
LF HRV SP, msec ²	953	954	1089	623	,006	,942	1,2	,303	,406	640	0,529
VARIABLES CURRENTLY NOT IN THE MODEL	IV (24)	III (9)	II (61)	I (8)	Wilks Λ	Parti- al Λ	F to enter	p- le- vel	Tole- ran- cy	Norm (88)	Cv
O2-δ SPD, %	28	39	26	55	,005	,961	,79	,503	,103	15	0,894
LF/HF	5,35	4,35	4,80	6,10	,005	,979	,42	,739	,171	2,76	0,675
Popovych's AI-1, pts	1,10	1,33	1,15	1,40	,007	,989	,23	,877	,470	1,70	0,147
Leukocytes, 10 ⁹ /L	5,67	5,24	5,64	6,15	,007	,989	,23	,877	,264	5,00	0,100
BC E. coli, 10 ⁹ B/L	92	89	93	99	,007	,959	,86	,465	,069	99	0,200
CD56 ⁺ NK Lym, %	19,2	16,8	19,0	23,5	,007	,974	,54	,660	,102	17,0	0,172
0 Lymphocytes, %	1,1	-0,1	1,8	4,9	,007	,973	,54	,661	,104	0	0,576
T6-0 SPD, %	12,5	7,9	8,5	1,3	,007	,979	,43	,734	,344	6,5	0,477
CD8 ⁺ T-cytolytic, %	24,2	23,9	23,6	21,4	,007	,981	,40	,756	,261	23,5	0,138
Phag Ind St. aur., %	98,7	98,2	98,3	98,0	,007	,962	,78	,509	,499	98,3	0,018
C4-δ SPD, μV ² /Hz	126	443	163	315	,007	,955	,95	,421	,136	87	0,792
SegN Neutrophils, %	54,7	58,2	52,4	53,3	,007	,991	,18	,910	,372	55,0	0,100
Stub Neutrophils, %	2,45	2,84	2,71	2,79	,007	,980	,42	,741	,564	4,25	0,147
CD4 ⁺ T-helpers, %	31,0	35,3	32,0	27,9	,005	,968	,66	,583	,224	39,5	0,082
Immunoglob A, g/L	1,73	2,00	1,73	1,59	,007	,978	,44	,722	,425	1,875	0,167
T5-β SPD, %	30	19	27	22	,005	,966	,69	,562	,192	37	0,618
C4-β SPD, %	26,1	14,1	23,4	24,9	,007	,968	,67	,573	,100	27,4	0,583
Fp1-β SPD, μV ² /Hz	75	43	66	103	,007	,974	,52	,667	,197	66,5	0,484
Immunoglob M, g/L	1,51	1,36	1,46	1,41	,007	,968	,67	,573	,532	1,15	0,239
MC vs St. aur, M/Ph	65,0	57,6	62,5	61,8	,007	,975	,52	,669	,334	61,6	0,080
Pan Lymphocytes, %	33,8	30,3	35,1	34,0	,007	,992	,17	,918	,413	32,0	0,174
Entropy of LCG	0,644	0,637	0,661	0,669	,007	,992	,16	,925	,327	0,681	0,070
HF HRV SP, msec ²	481	279	596	318	,005	,996	,08	,972	,119	347	1,358
Eosinophiles, %	2,97	2,90	3,46	3,31	,007	,987	,26	,851	,561	2,75	0,318
Popovych's SI-1, pts	0,21	0,15	0,23	0,12	,007	,961	,80	,498	,481	0,067	0,722
Popovych's SI-2, pts	0,25	0,16	0,30	0,18	,007	,973	,55	,650	,626	0,065	0,618
100-LF/(LF+HF), %	70,8	77,7	70,1	78,8	,005	,992	,15	,929	,262	66,3	0,210
Phag In vs E. coli, %	99,3	99,4	98,8	99,1	,005	,953	,98	,409	,482	98,3	0,012
Popovych's AI-2, pts	0,89	0,85	0,81	0,92	,007	,967	,68	,571	,627	1,70	0,147
Immunoglob G, g/L	14,8	14,4	14,2	15,0	,007	,967	,68	,568	,733	12,75	0,206

Таблиця 8.2. Підмудок покровокого аналізу нейро-імунних змінних, ранжованих за критерієм Λ

Variables currently in the model	F to enter	p-level	Λ	F-value	p-level
O2- δ SPD, $\mu V^2/Hz$	22,5	10^{-6}	,593	22,5	10^{-6}
F4-0 SPD, %	16,7	10^{-6}	,391	19,4	10^{-6}
C4- δ SPD, %	10,3	10^{-5}	,296	16,9	10^{-6}
F7- δ SPD, $\mu V^2/Hz$	9,9	10^{-5}	,225	15,9	10^{-6}
ULF band HRV SP, %	9,0	10^{-4}	,175	15,3	10^{-6}
F3- β SPD, %	5,8	,001	,147	14,2	10^{-6}
T3- β SPD, %	4,4	,006	,129	13,1	10^{-6}
P4-0 SPD, %	3,3	,023	,116	12,1	10^{-6}
Fp2- δ SPD, $\mu V^2/Hz$	3,2	,026	,105	11,4	10^{-6}
F7- δ SPD, %	4,6	,005	,091	11,0	10^{-6}
F7-0 SPD, %	5,4	,002	,077	11,0	10^{-6}
F3-0 SPD, %	3,7	,014	,068	10,6	10^{-6}
Fp2- α SPD, %	3,5	,018	,060	10,3	10^{-6}
O2- α SPD, %	4,3	,007	,052	10,2	10^{-6}
T4-0 SPD, %	3,3	,024	,047	10,0	10^{-6}
Killing Index vs E. coli, %	3,3	,023	,042	9,8	10^{-6}
(VLF+LF)/HF as Centralization Index	2,9	,042	,038	9,6	10^{-6}
F4- δ SPD, %	2,7	,053	,034	9,4	10^{-6}
F4- δ SPD, $\mu V^2/Hz$	2,5	,067	,032	9,2	10^{-6}
P3-0 SPD, $\mu V^2/Hz$	4,3	,007	,027	9,3	10^{-6}
F3- δ SPD, %	3,5	,020	,024	9,2	10^{-6}
T6- β SPD, $\mu V^2/Hz$	3,1	,030	,021	9,2	10^{-6}
Fp2-0 SPD, $\mu V^2/Hz$	2,2	,095	,020	9,0	10^{-6}
Killing Index vs Staphylococ. aureus, %	2,7	,050	,018	8,9	10^{-6}
Bactericidity vs Staph. aur., 10^9 Bact/L	2,0	,123	,016	8,8	10^{-6}
F4- β SPD, $\mu V^2/Hz$	1,9	,135	,015	8,6	10^{-6}
F4-0 SPD, $\mu V^2/Hz$	6,3	10^{-3}	,012	9,0	10^{-6}
P4- α SPD, $\mu V^2/Hz$	3,0	,035	,011	9,0	10^{-6}
CD22 ⁺ B Lymphocytes, %	1,7	,183	,010	8,9	10^{-6}
CD3 ⁺ T Active Lymphocytes, %	1,6	,198	,009	8,7	10^{-6}
T6-0 SPD, $\mu V^2/Hz$	1,5	,227	,009	8,5	10^{-6}
Fp1- δ SPD, %	1,7	,169	,008	8,4	10^{-6}
Monocytes, %	1,4	,253	,008	8,2	10^{-6}
ULF band HRV SP, msec ²	1,3	,270	,007	8,1	10^{-6}
Circulating Immune Complexes, units	1,7	,173	,007	8,0	10^{-6}
LF band HRV SP, msec ²	1,5	,236	,006	7,8	10^{-6}
VLF band HRV SP, msec ²	1,2	,335	,006	7,7	10^{-6}
Entropy of Immunocytogram	1,0	,394	,006	7,5	10^{-6}
Microbial Count for E. coli, M/PhC	1,1	,366	,005	7,3	10^{-6}

Протореним шляхом конденсуємо інформацію від 39 нейро-імунних змінних у три дискримінантні корені з наступними характеристиками. $R_1^*=0,956$ (Wilks' $\Lambda=0,005$; $\chi^2_{(117)}=416$; $p<10^{-6}$); $R_2^*=0,906$ (Wilks' $\Lambda=0,061$; $\chi^2_{(76)}=222$; $p<10^{-6}$); $R_3^*=0,810$ (Wilks' $\Lambda=0,344$; $\chi^2_{(37)}=85$; $p<10^{-5}$). Перший корінь містить 61,8% дискримінантних можливостей, другий - 27,0%, а третій - 11,2%.

Розрахунок дискримінантних значень коренів для кожної людини як суми добутків необроблених коефіцієнтів на окремі значення дискримінантних

змінних разом із константою (табл. 8.3) знову дає можливість візуалізації кожного пацієнта в інформаційному просторі коренів (рис. 8.1).

Таблиця 8.3. Стандартизовані та необроблені коефіцієнти та константи для нейро-імуних змінних

Coefficients	Standardized			Raw		
	Root 1	Root 2	Root 3	Root 1	Root 2	Root 3
O2-δ SPD, $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$	1,229	-,111	,239	,0013	-,0001	,0003
F4-θ SPD, %	-1,170	1,819	,604	-,2360	,3670	,1219
C4-δ SPD, %	-,128	-1,323	,644	-,0072	-,0745	,0363
F7-δ SPD, $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$,911	-2,876	1,062	,0008	-,0024	,0009
ULF band HRV SP, %	-,602	-,755	-,102	-,1346	-,1688	-,0228
F3-β SPD, %	1,014	1,434	-,433	,0889	,1259	-,0380
T3-β SPD, %	-1,229	,372	-,484	-,0852	,0257	-,0336
P4-θ SPD, %	,310	-,129	,539	,0894	-,0373	,1552
Fp2-δ SPD, $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$,490	4,279	-1,354	,0008	,0068	-,0022
F7-δ SPD, %	-1,409	,848	,172	-,0588	,0354	,0072
F7-θ SPD, %	-,805	-,387	,348	-,2135	-,1025	,0922
F3-θ SPD, %	,154	,066	-,943	,0294	,0126	-,1795
Fp2-α SPD, %	-1,282	1,751	-,225	-,0927	,1265	-,0163
O2-α SPD, %	,750	-,082	-,865	,0391	-,0043	-,0451
T4-θ SPD, %	-,934	,041	,427	-,2280	,0100	,1041
Killing Index vs E. coli, %	-,452	-,197	,192	-,0360	-,0157	,0153
(VLF+LF)/HF as Centralization Index	-,467	,222	,127	-,0347	,0165	,0095
F4-δ SPD, %	-,109	1,188	-1,703	-,0049	,0529	-,0759
F4-δ SPD, $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$	-,619	-1,888	1,429	-,0019	-,0059	,0045
P3-θ SPD, $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$	-,727	,936	-1,125	-,0115	,0148	-,0178
F3-δ SPD, %	,017	1,489	-,899	,0008	,0722	-,0436
T6-β SPD, $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$,515	-,303	,220	,0068	-,0040	,0029
Fp2-θ SPD, $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$	-,541	-1,159	,587	-,0153	-,0328	,0166
Killing Index vs Staphyl. aureus, %	-,158	-,343	-,887	-,0192	-,0416	-,1076
Bactericidity vs Staph. aur., 10^9 Bact/L	,173	,448	,484	,0071	,0182	,0197
F4-β SPD, $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$	-1,167	,933	,546	-,0246	,0197	,0115
F4-θ SPD, $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$	2,103	-,410	-,732	,0378	-,0074	-,0131
P4-α SPD, $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$,763	-,693	-,149	,0029	-,0027	-,0006
CD22⁺ B Lymphocytes, %	-,139	,276	,344	-,0310	,0614	,0768
CD3⁺ T Active Lymphocytes, %	-,197	-,120	-,336	-,0395	-,0240	-,0674
T6-θ SPD, $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$	-,127	,645	,014	-,0034	,0172	,0004
Fp1-δ SPD, %	-,145	,487	,135	-,0069	,0230	,0064
Monocytes, %	-,439	-,121	,035	-,1306	-,0361	,0104
ULF band HRV SP, msec²	,486	,680	,344	,0014	,0019	,0010
Circulating Immune Complexes, units	,312	,295	,184	,0205	,0194	,0121
LF band HRV SP, msec²	,073	-,059	-,456	,0001	-,0000	-,0003
VLF band HRV SP, msec²	-,344	-,247	,203	-,0002	-,0001	,0001
Entropy of Immunocytogram	-,314	-,317	,081	-,5,9414	-,5,9831	1,5312
Microbial Count vs E. coli, M/PhC	,244	,193	-,035	,0307	,0243	-,0044
			Constants	17,76	-9,413	4,855
			Eigenvalues	10,54	4,60	1,91
			Cumulative Properties	,618	,888	1,000

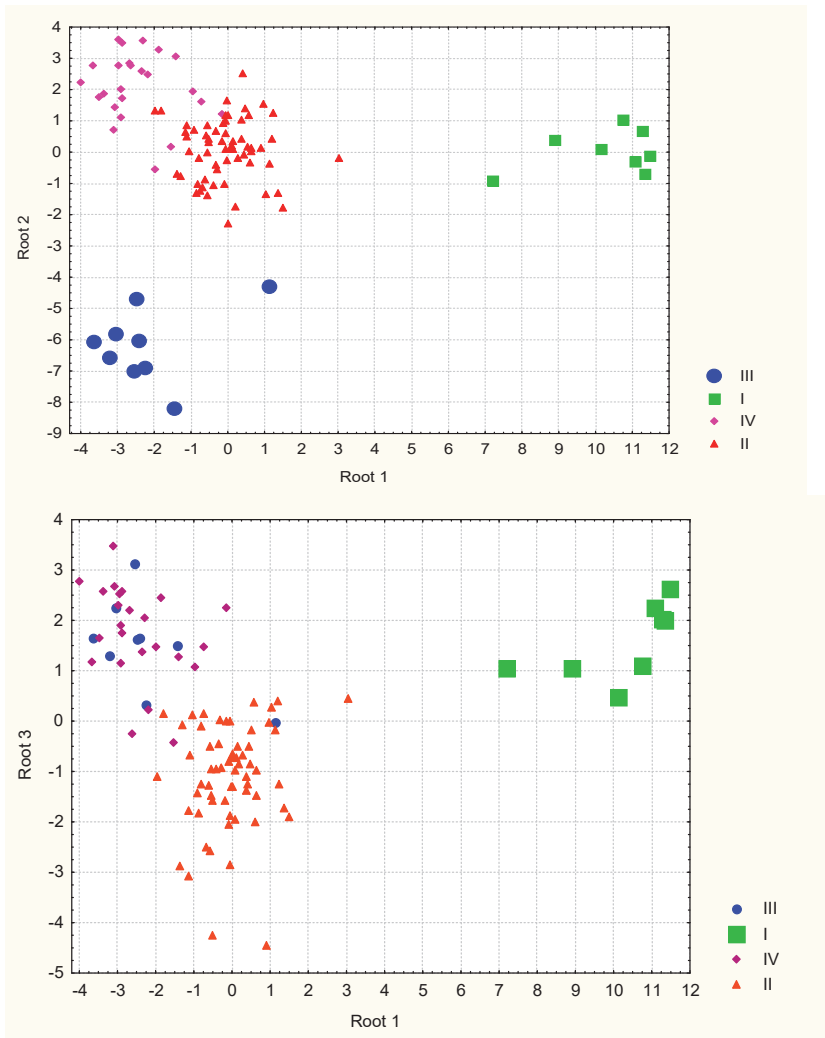


Рис. 8.1. Індивідуальні значення нейро-імуних дискримінантних коренів членів чотирьох кластерів

Видно, що всі чотири кластери досить чітко розмежовані на площинах дискримінантних коренів. Розрізнення після обчислення кореневих центротідів стає ще чіткішим (рис. 8.2). Зокрема, перший корінь різко виділяє перший кластер, другий - третій і, меншою мірою, четвертий кластер, а третій корінь

виділяє другий кластер. Візуальне враження задокументоване розрахунком відстаней Махаланобіса між центроїдами (табл. 8.4).

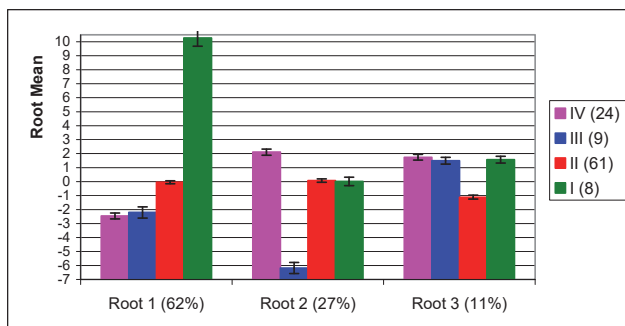


Рис. 8.2. Центроїди нейро-імунних дискримінантних коренів членів чотирьох кластерів

Таблиця 8.4. Квадрати віддалей Mahalanobis між нейро-імунними кластерами (над діагоналлю) та F-критерії (df=39,6; для всіх пар $p < 10^{-6}$)

Clusters	III	I	IV	II
III	0	202	72	53
I	11,8	0	173	118
IV	6,7	14,6	0	19
II	5,8	11,6	4,9	0

У таблиці 8.5 представлені повні структурні коефіцієнти та середні значення (центроїди) коренів, а також Z-оцінки нейро-імунних змінних.

Таблиця 8.5. Кореляції між змінними і канонічними коренями, центроїди коренів та Z-оцінки нейро-імунних змінних

Variables currently in the model	Correlations Variables-Roots			IV (24)	III (9)	II (61)	I (8)
	R1	R2	R3				
Root 1 (61,8%)				-2,46	-2,21	-0,05	+10,3
O2- δ SPD, $\mu V^2/Hz$,246	,000	,162	+0,22	+0,42	+0,92	+29,8
Fp2- δ SPD, $\mu V^2/Hz$,241	-,006	,171	-0,12	+0,06	0,00	+7,91
F7- δ SPD, $\mu V^2/Hz$,240	-,035	,192	+0,15	+2,88	+0,47	+28,0
F4- δ SPD, $\mu V^2/Hz$,112	-,126	,084	+0,30	+4,10	+1,21	+6,35
Fp1- δ SPD, %	,065	-,136	,067	+0,39	+2,17	+0,72	+2,12
F7- δ SPD, %	,063	-,108	,102	+0,43	+1,51	+0,48	+1,66
LF/HF	Currently not in model			+1,49	+1,21	+1,22	+2,63
Killing Index vs Staphyl. aureus, %	,058	-,055	-,111	-1,50	-1,00	-0,94	-0,63
Bactericidity vs Staph. aur., 10^9 Bac/L	,063	,029	,034	-0,95	-1,50	-0,96	+0,75
Popovych's Adaptation Index-I, pts	Currently not in model			-2,40	-1,49	-2,18	-1,19
Leukocytes, $10^9/L$	Currently not in model			+1,34	+0,48	+1,28	+2,29
Bactericidity vs E. coli, 10^9 Bact/L	Currently not in model			-0,70	-0,96	-0,61	+0,03
CD56 ⁺ NK Lymphocytes, %	Currently not in model			+0,75	-0,07	+0,68	+2,20
0 Lymphocytes, %	Currently not in model			+0,20	-0,03	+0,32	+0,86
F7-0 SPD, %	-,193	,090	,071	+1,02	+0,30	+0,26	-1,31

T4-0 SPD, %	-,151	,093	,220	+1,08	+0,20	-0,19	-1,11
P4-0 SPD, %	-,134	,161	,280	+1,88	+0,22	+0,12	-0,52
F4-0 SPD, %	-,131	,260	,177	+1,31	-1,22	-0,28	-1,23
F3-0 SPD, %	-,100	,217	,033	+1,64	-0,97	+0,53	-0,83
F4-0 SPD, $\mu V^2/Hz$	-,049	,092	,104	+1,51	-0,32	+0,06	-0,39
VLF band HRV SP, msec ²	-,037	,046	,060	+0,58	-0,29	-0,21	-0,75
Entropy of Immunocytogram	-,085	-,054	,040	-0,21	+0,18	-0,40	-1,12
CD3 ⁺ T Active Lymphocytes, %	-,045	-,034	,054	-0,14	+0,11	-0,33	-0,65
CD22 ⁺ B Lymphocytes, %	-,034	,010	,034	+1,30	+1,17	+1,04	+0,71
CD8 ⁺ T-cytolytic Lymphocytes, %	<i>Currently not in model</i>			+0,22	+0,12	+0,04	-0,66
Phagocytose Index vs Staph. aur., %	<i>Currently not in model</i>			+0,20	-0,02	+0,02	-0,14
Root 2 (27,0%)	R1	R2	R3	+2,11	-6,18	+0,08	+0,02
C4- δ SPD, %	-,029	-2,14	,105	+0,75	+3,48	+0,79	+0,84
F3- δ SPD, %	-,007	-,177	,104	+0,73	+2,63	+0,74	+1,08
F4- δ SPD, %	,020	-1,65	,014	+0,47	+2,67	+1,01	+1,43
ULF band HRV SP, %	,001	-2,14	,095	-0,24	+1,73	-0,08	+0,29
ULF HRV SP, msec ²	,005	-0,41	-,019	-0,19	+0,77	+0,23	+0,24
Circulating Immune Complexes, units	,020	-0,65	,068	-0,59	-0,13	-0,60	-0,26
Killing Index vs E. coli, %	,009	-0,63	-,071	-1,91	-1,20	-1,45	-1,57
Segmentonuclear Neutrophils, %	<i>Currently not in model</i>			-0,06	+0,58	-0,48	-0,31
Stubnuclear Neutrophils, %	<i>Currently not in model</i>			-2,87	-2,26	-2,46	-2,33
CD4 ⁺ T-helper Lymphocytes, %	<i>Currently not in model</i>			-2,64	-1,29	-2,33	-3,59
Immunoglobulins A, g/L	<i>Currently not in model</i>			-0,47	+0,40	-0,48	-0,92
F3- β SPD, %	,034	,145	,019	-0,07	-0,93	-0,27	+0,01
T3- β SPD, %	-,064	,138	-,081	-0,13	-1,07	-0,27	-1,03
F4- β SPD, $\mu V^2/Hz$,002	,085	,034	+0,44	+0,57	+0,05	+0,21
T6- β SPD, $\mu V^2/Hz$,065	,049	,026	-0,19	-0,58	-0,22	+0,52
Fp2-0 SPD, $\mu V^2/Hz$,032	,090	,109	+1,53	-0,43	+0,39	+2,05
T6-0 SPD, $\mu V^2/Hz$	-,007	,070	,033	+1,82	-0,16	+0,94	+1,03
P3-0 SPD, $\mu V^2/Hz$,034	,067	-,016	+0,71	-0,53	+0,71	+1,38
P4- α SPD, $\mu V^2/Hz$,052	,039	-,218	-0,53	-0,72	+0,03	+0,06
(VLF+LF)/HF	,004	,042	,091	+2,25	+1,59	+1,63	+2,20
Microbial Count of E. coli, Micr/PhC	-,027	,144	-,000	+1,17	+0,27	+0,90	+0,69
Monocytes, %	,010	,010	-,030	+0,12	-0,38	+0,72	+0,92
Immunoglobulins M, g/L	<i>Currently not in model</i>			+1,31	+0,77	+1,11	+0,93
Microbial Count of Staph. aur., M/Ph	<i>Currently not in model</i>			+0,35	-0,40	+0,09	+0,02
Pan Lymphocytes, %	<i>Currently not in model</i>			+0,33	-0,31	+0,56	+0,36
Entropy of Leukocytogram	<i>Currently not in model</i>			-0,78	-0,92	-0,42	-0,25
Root 3 (11,2%)	R1	R2	R3	+1,74	+1,49	-1,11	+1,57
O2- α SPD, %	-,035	,058	-2,97	-0,77	-1,10	-0,20	-1,17
Fp2- α SPD, %	-,060	,069	-2,64	-0,63	-1,00	-0,24	-1,24
LF band HRV SP, msec ²	-,016	,001	-0,44	+0,92	+0,92	+1,33	-0,05
HF band HRV SP, msec ²	<i>Currently not in model</i>			+0,32	-0,22	+0,39	-0,17
Eosinophiles, %	<i>Currently not in model</i>			+0,25	+0,17	+0,82	+0,64
Popovych's Strain Index-1, points	<i>Currently not in model</i>			+2,71	+1,53	+3,20	+1,09
Popovych's Strain Index-2, points	<i>Currently not in model</i>			+4,51	+2,39	+5,83	+2,97
100*(LF+(LF+HF)), %	<i>Currently not in model</i>			+0,50	+1,07	+0,44	+1,12
Phagocytose Index vs E. coli, %	<i>Currently not in model</i>			+0,88	+0,90	+0,41	+0,70
Popovych's Adaptation Index-2, pts	<i>Currently not in model</i>			-3,24	-3,41	-3,56	-3,12
Immunoglobulins G, g/L	<i>Currently not in model</i>			+0,80	+0,62	+0,55	+0,84

Розташування змінних у складі кожного кореня здійснюється за алгоритмом традиційної ієрархії систем: центральної нервової, вегетативної нервової, імунної, що, проте, є відносно умовним у світлі сучасних уявлень про двосторонні відносини між трьома системами.

Локалізація членів першого кластера вздовж осі першого кореня (рис. 8.1 і 8.3) в крайній правій зоні (центроїд: +10,3) відображає **максимальні** параметри ЩСП **δ-ритму**, а також **LF/HF**-індексу і **імунітету**, які корелюють з коренем позитивно (табл. 8.5), а також **мінімальні** для вибірки параметри ЩСП **θ-ритму**, **VLF** та інших **імуних**, які корелюють з коренем негативно (рис. 8.4).

Натомість четвертий кластер займає крайню ліву зону (центроїд: -2,46), що відображає **мінімальний/максимальний** рівні цих параметрів. Члени другого кластера займають проміжне положення (центроїд: -0,05), тоді як центроїд третього кластера майже однаковий (-2,21) з таким четвертого і їх проекції на вісь перемішані.

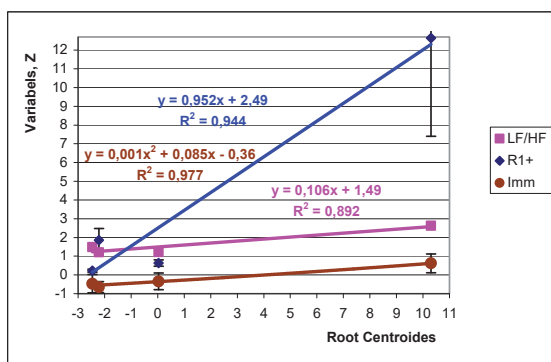


Рис. 8.3. Нормалізовані значення ($Z \pm SE$) ЩСП **δ-ритму**, **LF/HF** та **імуних** параметрів, конденсованих у першому корені, які позитивно корелюють з ним

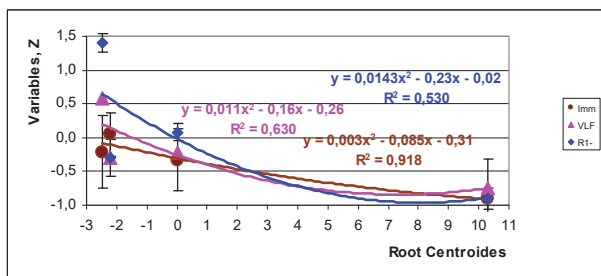


Рис. 8.4. Нормалізовані значення ($Z \pm SE$) ЩСП **θ-ритму**, **VLF** та **імуних** параметрів, конденсованих у першому корені, які негативно корелюють з ним

Чітке розмежування між членами третього та четвертого (а також другого та першого) кластерів відбувається вздовж осі другого кореня (центроїди: -6,18 проти +2,11; +0,08 та +0,02 відповідно) (табл. 8.5 та рис. 8.1), що відображає **максимальні** для вибірки рівні ЩСП **δ -ритму**, **ULF** та **імуних** параметрів, які корелюють з коренем негативно (рис. 8.5), та **мінімальні** рівні ЩСП **β -**, **θ -** та **α -** ритмів, індексу **(VLF+LF)/HF** та інших **імуних** параметрів, які корелюють з коренем позитивно (рис. 8.6).

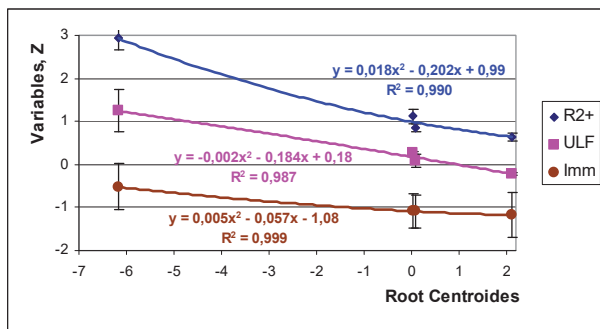


Рис. 8.5. Нормалізовані значення ($Z \pm SE$) ЩСП **δ -ритму**, **ULF** та **імуних** параметрів, конденсованих у другому корені, які корелюють з ним негативно

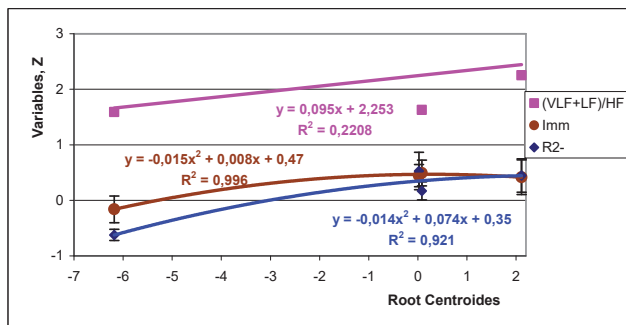


Рис. 8.6. Нормалізовані значення ($Z \pm SE$) ЩСП **β -**, **θ -** і **α -** ритмів, **(VLF+LF)/HF** та **імуних** параметрів, конденсованих у другому корені, які корелюють з ним позитивно

Члени другого кластера відрізняються від інших трьох також вздовж осі третього кореня (центроїди: -1,11 проти +1,74; +1,49 та +1,57) (табл. 8.5 та рис. 8.1), що відображає **максимальні** для вибірки рівні ЩСП **α -ритму**, **LF** і **HF**, а

також **імуних** параметрів, які корелюють з коренем негативно (рис. 8.7), і **мінімальні** для вибірки рівні **LFnu** та інших **імуних** параметрів, які корелюють з коренем позитивно (рис. 8.8).

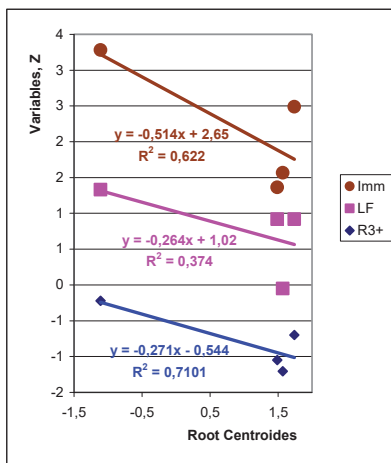


Рис. 8.7. Нормалізовані значення ЦСП **α**-ритму, **ВРС** та **імуних** параметрів, ущільнених в третьому корені, які корелюють з ним негативно

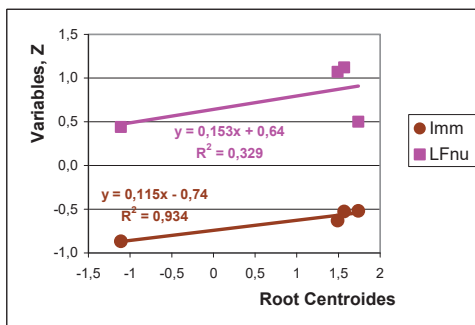


Рис. 8.8. Нормалізовані значення **LFnu** та **імуних** параметрів, ущільнених в третьому корені, які корелюють з ним позитивно

Ті самі дискримінантні змінні використані для ідентифікації приналежності тієї чи іншої людини до того чи іншого кластеру (табл. 8.6).

Таблиця 8.6. Коефіцієнти та константи для класифікаційних функцій нейроімунних кластерів

CLUSTERS	III	I	IV	II
Variables currently in the model	p=.088	p=.078	p=.235	p=.598
O2-δ SPD, $\mu V^2/Hz$	-.009	.006	-.010	-.008
F4-0 SPD, %	6,258	5,600	9,390	7,730
C4-δ SPD, %	-.730	-1,280	-1,337	-1,307
F7-δ SPD, $\mu V^2/Hz$	-.009	-.014	-.029	-.025
ULF band HRV SP, %	3,429	.700	2,058	2,141
F3-β SPD, %	2,157	4,044	3,168	3,236
T3-β SPD, %	1,625	.719	1,851	1,690
P4-0 SPD, %	-4,415	-3,518	-4,707	-4,858
Fp2-δ SPD, $\mu V^2/Hz$	-.027	.025	.029	.023
F7-δ SPD, %	1,495	.982	1,805	1,571
F7-0 SPD, %	5,143	1,851	4,371	3,801
F3-0 SPD, %	1,652	2,082	1,704	2,260
Fp2-α SPD, %	4,105	3,733	5,174	4,740
O2-α SPD, %	-.550	-.093	-.607	-.375
T4-0 SPD, %	6,149	3,375	6,316	5,450
Killing Index vs E. coli, %	.182	-.363	.065	-.033
(VLF+LF)/HF as Centralization Index	.441	.111	.589	.445
F4-δ SPD, %	.294	.556	.715	.812
F4-δ SPD, $\mu V^2/Hz$.045	-.015	-.002	-.007
P3-0 SPD, $\mu V^2/Hz$.272	.220	.394	.386
F3-δ SPD, %	1,725	2,179	2,312	2,292
T6-β SPD, $\mu V^2/Hz$	-.173	-.113	-.207	-.191
Fp2-0 SPD, $\mu V^2/Hz$	-.161	-.553	-.424	-.442
Killing Index vs Staphyloc. aureus, %	3,083	2,578	2,716	3,061
Bactericidity vs Staph. aur., 10^3 Bact/L	-.528	-.325	-.373	-.449
F4-β SPD, $\mu V^2/Hz$.439	.254	.611	.479
F4-0 SPD, $\mu V^2/Hz$	-.621	-.196	-.694	-.551
P4-α SPD, $\mu V^2/Hz$	-.062	-.042	-.085	-.071
CD22⁺ B Lymphocytes, %	-.750	-.750	-.214	-.632
CD3⁺ T Active Lymphocytes, %	-.389	-1,037	-.595	-.450
T6-0 SPD, $\mu V^2/Hz$.159	.224	.303	.259
Fp1-δ SPD, %	.852	.910	1,046	.965
Monocytes, %	5,787	3,935	5,523	5,252
ULF band HRV SP, msec²	-.058	-.028	-.042	-.045
Circulating Immune Complexes, units	-.676	-.299	-.517	-.542
LF band HRV SP, msec²	-.002	-.002	-.003	-.002
VLF band HRV SP, msec²	.004	.001	.003	.002
Entropy of Immunocytogram	765,4	654,3	717,7	711,
Microbial Count for E. coli, M/PhC	.455	.989	.647	.685
Constants	-671,7	-539,5	-736,1	-681,0

У підсумку ми можемо ретроспективно розпізнати членів третього та першого кластерів безпомилково, а члени другого та четвертого кластерів класифікуються з однією помилкою. Загальна точність класифікації становить 98%.

ВИСНОВОК

Особи з кількісно і якісно відмінними рівнями ентропії щільності спектральної потужності ритмів ЕЕГ характеризуються специфічними наборами параметрів ЕЕГ, ВРС і імунітету, що свідчить про модулюючий вплив ентропії на нейро-імунний комплекс.

РОЗДІЛ 9

ВАРІАНТИ ЗМІН ЕНТРОПІЇ ЕЕГ, ВРС, ЛЦГ І ЩГ ПІД ВПЛИВОМ АДАПТОГЕННОЇ БАЛЬНЕОТЕРАПІЇ ТА ЇХ ПРОГНОЗУВАННЯ

В попередніх розділах предметом дослідження були параметри ентропії осіб, зареєстровані до і після курсу бальнеотерапії. В даному розділі будуть розглянуті **зміни** ентропії, спричинені бальнеофакторами.

Прелімінарний аналіз виявив розмаїття змін ентропії, що спонукало нас, слідуючи раніше створеному алгоритму, провести кластерний аналіз змін ентропії ЕЕГ, ВРС, ЩГ і ЛЦГ методом k-mean clustering. У підсумку було створено три групи осіб, суттєво відмінні між собою за змінами ентропії (табл. 9.1), тоді як відмінності між членами кожної групи значно менші (табл. 9.2).

Таблиця 9.1. Евклідові відстані між кластерами

Відстані нижче діагоналі. Відстані в квадраті вище діагоналі

Clusters	No. 1	No. 2	No. 3
No. 1		,039	,040
No. 2	,196		,024
No. 3	,200	,156	

Таблиця 9.2. Члени кластерів та відстані від відповідного центру кластерів

Cluster Number 1 contains 34 cases

Case No	C 1	C 4	C 5	C 7	C 9	C 10	C 11	C 12	C 14	C 15	C 17	C 18
Distance	,159	,225	,379	,103	,095	,062	,125	,072	,061	,175	,112	,075
Case No	C 19	C 20	C 21	C 23	C 24	C 25	C 26	C 27	C 28	C 33	C 35	C 38
Distance	,142	,061	,342	,251	,064	,185	,143	,053	,097	,061	,152	,094
Case No	C 39	C 40	C 42	C 44	C 45	C 46	C 48	C 49	C 50	C 51		
Distance	,116	,111	,162	,101	,071	,129	,271	,064	,061	,069		

Cluster Number 2 contains 10 cases

Case No	C 2	C 3	C 6	C 16	C 22	C 29	C 34	C 36	C 37	C 47
Distance	,140	,107	,270	,112	,117	,120	,094	,236	,135	,148

Cluster Number 3 contains 7 cases

Case No	C 8	C 13	C 30	C 31	C 32	C 41	C 43
Distance	,122	,164	,153	,220	,126	,125	,153

Максимальні внески у розподіл осіб, точніше змін їх ентропії, на кластери дають зміни ентропії ЩСП в локусах С3 і С4, мінімальні, але значущі внески дають зміни в локусах F8 і T6, натомість внески змін ентропії ЦГ, ЛЦГ і ВРС несуттєві (табл. 9.3).

Таблиця 9.3. Дисперсійний аналіз змін ентропії (H)

Change in Variables	Between SS	Within SS	η^2	R	F	signif. p
C3H	,584	,552	0,514	0,717	25,4	10 ⁻⁶
C4H	,650	,758	0,462	0,679	20,6	10 ⁻⁶
O1H	,867	1,174	0,425	0,652	17,7	10 ⁻⁵
Fp2H	,751	1,314	0,364	0,603	13,7	10 ⁻⁴
P3H	,292	,567	0,340	0,583	12,4	10 ⁻⁴
O2H	,539	1,172	0,315	0,561	11,0	10 ⁻³
F3H	,340	,770	0,306	0,553	10,6	10 ⁻³
F4H	,557	1,453	0,277	0,526	9,20	10 ⁻³
F7H	,961	2,551	0,274	0,523	9,04	10 ⁻³
P4H	,253	,789	0,243	0,493	7,68	,001
T5H	,534	1,677	0,242	0,491	7,65	,001
T4H	,412	1,314	0,239	0,489	7,53	,001
Fp1H	,523	1,672	0,238	0,488	7,51	,001
T3H	,416	1,400	0,229	0,479	7,13	,002
F8H	,885	3,250	0,214	0,463	6,54	,003
T6H	,486	1,805	0,212	0,461	6,47	,003
ICG H	,003	,036	0,077	0,277	1,75	,185
LCG H	,004	,127	0,031	0,175	,72	,494
HRV H	,014	,708	0,019	0,139	,49	,618

На рис. 9.1 відображені профілі змін актуальних величин ентропії у осіб різних кластерів, а на рис. 9.2 зображені профілі змін нормалізованих величин.

Як можна бачити, особи мажорного **першого** кластера (66,7% когорти) характеризуються помірним і приблизно однаковим зменшенням ентропії ЩСП в усіх локусах ЕЕГ за відсутності суттєвих змін ентропії ВРС, ЩГ і ЛЦГ. У осіб **другого** кластера (19,6% когорти) сфера відсутності суттєвих змін ентропії ВРС, ЩГ і ЛЦГ доповнюється локусами С4, С3, F3, F4, Т4 і Т3, а в інших 10 локусах рівень ентропії помірно підвищується. У членів **третього** кластера (13,7% когорти), за аналогічної стабільності ентропії ВРС, ЩГ і ЛЦГ, бальнеотерапія не впливає суттєво на ентропію ЩСП в локусах F8 і O2, збільшуючи її в локусах Fp2, T6, O1 меншою мірою, ніж в другому кластері, в локусах F7, T5, Fp1, P3, P4 і T4 майже аналогічно, а в локусах T3, F4, F3, С3 і С4 значно вираженіше. Інтегральний проентропійний ефект бальнеотерапії виявляється у членів третього кластера більшим, але несуттєво (рис. 9.3).

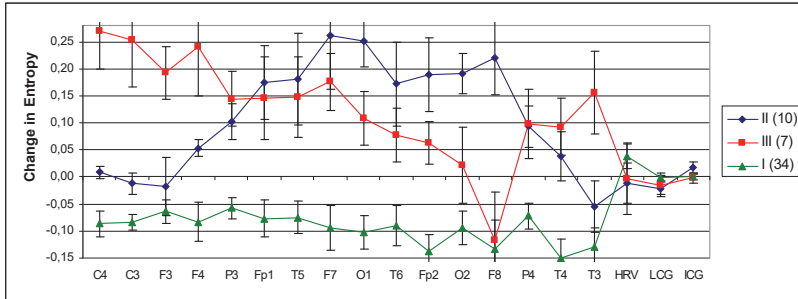


Рис. 9.1. Фактичні середні значення ($M \pm SE$) змін ентропії ЩСП в локусах EEG, а також ВСР, ЛЦГ та ІЦГ у членів різних кластерів

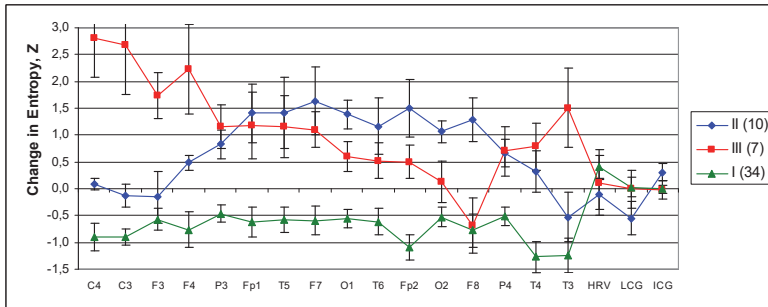


Рис. 9.2. Z-оцінки ($M \pm SE$) змін в ентропії ЩСП в локусах EEG, а також ВСР, ЛЦГ та ІЦГ у членів різних кластерів

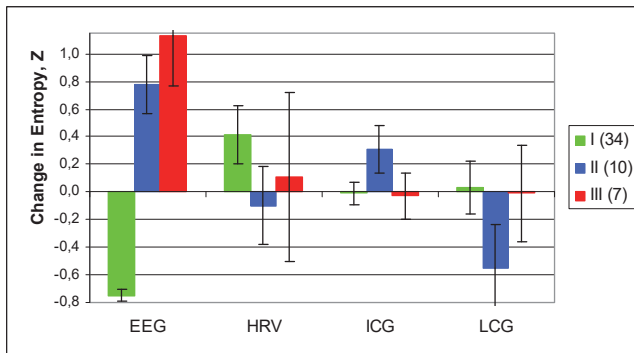


Рис. 9.3. Зміни в нормалізованій ентропії ЩСП локусів EEG, ВСР, імуноцитограми та лейкоцитограми у членів різних кластерів

Отже, бальнеотерапія чинить генералізований негентропійний ефект на EEG 2/3 пацієнтів. Натомість у членів двох інших кластерів ентропія EEG в

цілому суттєво зростає приблизно однаковою мірою, проте мають місце суттєві відмінності стосовно окремих локусів. Зміни ентропії ВРС, ЩГ і ЛЦГ знаходяться в діапазоні $\pm 0,5 \sigma$, що трактуються нами як несуттєві.

За результатами дискримінантного аналізу зміни ентропії лише 11 локусів ЕЕГ, а також ЩГ були визначені як характерні для кластерів. Інші 5 локусів ЕЕГ, а також зміни ентропії ЛЦГ і ВРС не були включені в дискримінантну модель (табл. 9.4 та 9.5).

Таблиця 9.4. Підсумок аналізу дискримінантних функцій змін ентропії в кластерах

Step 12, N of vars in model: 12; Grouping: 3 grps
Wilks' Lambda: 0,119; approx. $F_{(24,7)}=5,8$; $p < 10^{-6}$

Variables currently in the model	Cluster No. 3 (7)	Cluster No.1 (34)	Cluster No.2 (10)	Wilks' Λ	Partial Λ	F-remove	p-level	Tolerance
C3H	,253	-,065	-,012	,178	,670	9,10	,001	,432
C4H	,269	-,065	,009	,121	,991	,17	,842	,470
F4H	,241	-,060	,053	,146	,818	4,10	,025	,224
T3H	,156	-,111	-,055	,124	,960	,78	,466	,626
P3H	,144	-,039	,103	,152	,786	5,05	,012	,435
T4H	,093	-,127	,038	,132	,907	1,89	,165	,553
O1H	,108	-,071	,251	,140	,852	3,22	,051	,386
Fp2H	,063	-,108	,190	,129	,924	1,52	,231	,185
T5H	,147	-,049	,181	,134	,890	2,28	,116	,330
Fp1H	,145	-,052	,175	,125	,957	,83	,442	,295
F8H	-,117	-,111	,220	,131	,910	1,82	,176	,433
ICG H	-,002	-,000	,018	,124	,966	,66	,525	,781
Variables currently not in the model	Cluster No. 3 (7)	Cluster No.1 (34)	Cluster No.2 (10)	Wilks' Λ	Partial Λ	F to enter	p-level	Tolerance
F3H	,193	-,049	-,017	,114	,958	,79	,460	,608
F7H	,176	-,060	,262	,116	,973	,50	,610	,550
T6H	,077	-,066	,172	,119	1,000	,00	,995	,282
P4H	,098	-,054	,093	,118	,988	,22	,805	,476
O2H	,022	-,071	,191	,116	,976	,45	,643	,533
LCG H	-,015	-,001	-,022	,119	,997	,06	,941	,835
HRV H	,011	,030	-,012	,116	,974	,49	,619	,789

Таблиця 9.5. Підсумок поетапного аналізу змін в ентропії, ранжованих за критерієм Λ

Changes in Variables	F to enter	p-level	Λ	F-value	p-level
C3H	25,4	10^{-6}	,486	25,4	10^{-6}
O1H	14,8	10^{-5}	,298	19,5	10^{-6}
T3H	3,8	,030	,256	15,0	10^{-6}
ICG H	3,0	,060	,226	12,4	10^{-6}
C4H	2,2	,122	,206	10,6	10^{-6}
P3H	1,5	,228	,192	9,2	10^{-6}
T4H	1,3	,273	,180	8,1	10^{-6}
F8H	2,7	,077	,159	7,7	10^{-6}
F4H	1,2	,302	,150	7,0	10^{-6}

Fp1H	1,7	,191	,138	6,6	10 ⁻⁶
T5H	1,2	,300	,129	6,2	10 ⁻⁶
Fp2H	1,5	,231	,119	5,8	10 ⁻⁶

Далі 12-вимірний простір дискримінантних змінних звично перетворюється у двовимірний простір канонічних коренів. Канонічний коефіцієнт кореляції для мажорного кореня складає 0,839 (Wilks' $\Lambda=0,119$; $\chi^2_{(24)}=90$; $p<10^{-6}$), а для мінорного - 0,773 (Wilks' $\Lambda=0,402$; $\chi^2_{(11)}=39$; $p<10^{-6}$). Основний корінь містить 61,5% дискримінаційних можливостей, другорядний - 38,5%.

Розрахунок значень дискримінантних коренів для кожної людини за даними табл. 9.6 уможливив візуалізацію кожного пацієнта в інформаційному просторі коренів (рис. 9.1).

Таблиця 9.6. Стандартизовані та необроблені коефіцієнти та константи для змінних

Coefficients Variables	Standardized		Raw	
	Root 1	Root 2	Root 1	Root 2
C3H	-1,003	,306	-9,345	2,848
O1H	-,010	-,802	-,063	-5,127
T3H	-,300	,049	-1,756	,286
ICGH	,071	-,260	2,560	-9,425
C4H	-,117	-,130	-,931	-1,035
P3H	,378	-,811	3,478	-7,460
T4H	-,216	-,475	-1,308	-2,871
F8H	,466	,302	1,791	1,159
F4H	-,670	,909	-3,853	5,225
Fp1H	,450	-,079	2,413	-4,425
T5H	-,340	,649	-1,817	3,470
Fp2H	,191	-,803	1,155	-4,850
		Constants	-,237	-,082
		Eigenvalues	2,370	1,485
		Cumulative Properties	,615	1,000

Як бачимо, всі три кластери досить чітко взаємно розмежовані. Візуальне враження документується обчисленням віддалей Mahalanobis між кластерами (табл. 9.7).

Таблиця 9.7. Квадратний віддалей Mahalanobis між змінами ентропії в кластерах (над діагоналлю), **F-критерії** (df=12,4) і **p-рівні**

Clusters	III	I	II
III	0	20	27
I	6,6 <10⁻⁵	0	10
II	6,1 <10⁻⁵	4,5 <10⁻³	0

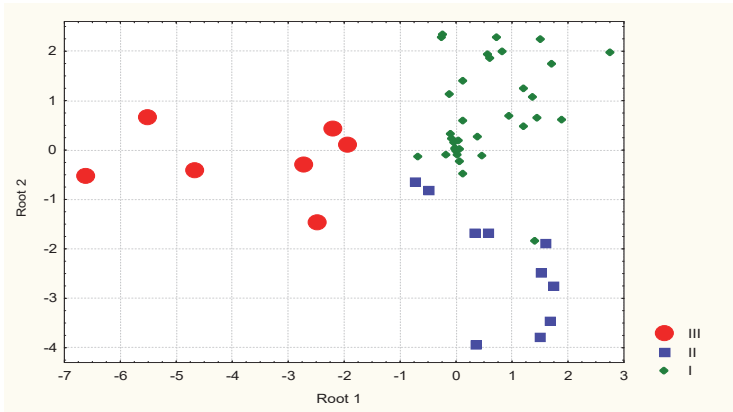


Рис. 9.4. Індивідуальні величини коренів змін ентропії у членів трьох кластерів

В табл. 9.8 приведені коефіцієнти кореляції змін ентропії (дискримінантних змінних) з канонічними дискримінантними коренями, центроїди кластерів для обох коренів і нормалізовані величини змін ентропії дискримінантних змінних, а також не включених у дискримінантну модель, але вартих уваги.

Таблиця 9.8. Кореляції змін ентропії з канонічними коренями, центроїди коренів та Z-оцінки змін ентропій для кластерів

Change in Variables	Correlations Variables-Roots		III (7)	I (34)	II (10)
	R1	R2			
Root 1 (61,5%)			-3,74	+0,53	+0,80
C3H	-,645	-,219	+2,68	-0,89	-0,13
C4H	-,569	-,245	+2,82	-0,91	+0,09
F4H	-,352	-,246	+2,21	-0,77	+0,49
T3H	-,336	-,139	+1,51	-1,24	-0,53
P3H	-,294	-,457	+1,16	-0,46	+0,83
T4H	-,235	-,351	+0,78	-1,27	+0,32
F3H	currently not in model		+1,74	-0,57	-0,15
Root 2 (38,5%)			-0,21	+0,72	-2,31
O1H	-,118	-,690	+0,60	-0,56	+1,38
Fp2H	-,111	-,604	+0,50	-1,10	+1,51
T5H	-,154	-,420	+1,15	-0,59	+1,42
Fp1H	-,157	-,414	+1,17	-0,62	+1,41
F8H	,096	-,411	-0,68	-0,78	+1,29
ICG H	,057	-,209	-0,03	-0,01	+0,31
F7H	currently not in model		+1,10	-0,59	+1,64
T6H	currently not in model		+0,52	-0,61	+1,16
P4H	currently not in model		+0,70	-0,52	+0,66
O2H	currently not in model		+0,12	-0,53	+1,06
HRV H	currently not in model		+0,11	+0,41	-0,10
LCG H	currently not in model		-0,01	+0,10	-0,55

Локалізація членів **третього** кластера в екстремально лівій зоні осі першого кореня (рис. 9.4) відображує максимальне для вибірки зростання ентропії ЩСП ЕЕГ в локусах, які репрезентують корінь інверсно. Члени двох інших кластерів локалізовані в протилежній зоні осі і практично не розмежуються, що відображує відсутність чітких розбіжностей між квазінульовими змінами ентропії.

Водночас ці кластери чітко розмежуються вздовж осі другого кореня. Зокрема, нижню зону посідає **другий** кластер, що відображує значне зростання ентропії ЩСП ЕЕГ в локусах, які репрезентують корінь інверсно. Натомість у верхній зоні осі локалізовані члени **першого** кластера, що відображує помірне зменшення ентропії в цих локусах.

Використання для маркування осі абсцис величин центроїдів кластерів, а для осі ординат нормалізованих середніх величин змін ентропії дає можливість візуалізувати їх патерни (рис. 9.5 і 9.6).

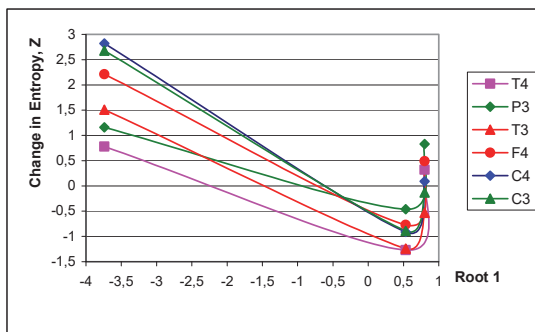


Рис. 9.5. Патерни змін ентропії ЩСП в локусах ЕЕГ, які репрезентують перший корінь

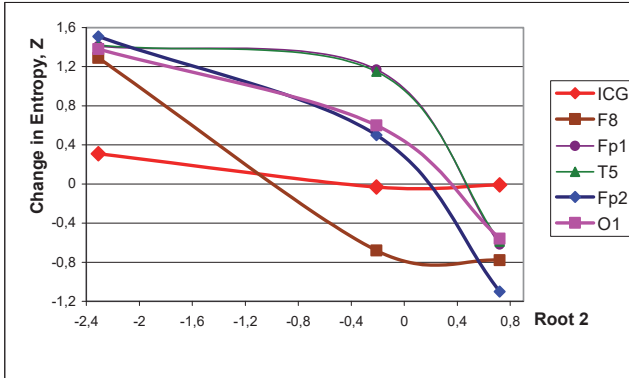


Рис. 9.6. Патерни змін ентропії імунотограми і ЩСП в локусах ЕЕГ, які репрезентують другий корінь

На рис. 9.7 візуалізовані середні величини обох коренів (вісь абсцис) і середні величини змін ентропії (вісь ординат) для трьох кластерів. При цьому товсті лінії містять інформацію про змінні, включені у дискримінантну модель, а тонкі лінії стосуються змінних, не включених у модель. Як бачимо, для кожного кореня вони майже не відрізняються.

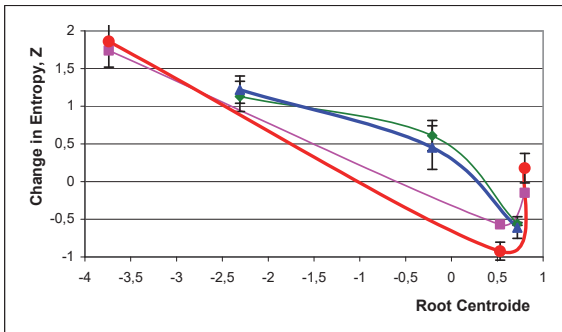


Рис. 9.7. Патерни інтегральних змін ентропії для **першого** і **другого** коренів

Обчислення класифікаційних функцій за коефіцієнтами і константами, приведеними в табл. 9.9, дозволяє ретроспективно ідентифікувати членів третього кластера безпомилково, першого – з однією помилкою, а другого – з двома помилками (табл. 9.10).

Таблиця 9.9. Коефіцієнти та константи для класифікаційних функцій для змін ентропії

Clusters	III	I	II
Variables	p=,137	p=,667	p=,196
C3H	31,48	-5,746	-16,92
O1H	4,249	-,801	14,72
T3H	1,333	-5,896	-7,240
ICG H	5,526	7,664	36,91
C4H	4,459	-,479	2,403
P3H	-12,67	-4,784	18,76
T4H	3,253	-5,006	3,335
F8H	-7,201	1,523	-1,501
F4H	16,81	5,237	-11,64
Fp1H	-5,110	4,792	6,738
T5H	10,108	5,589	-5,420
Fp2H	-11,81	-11,40	3,608
Constants	-8,576	-1,487	-5,111

Таблиця 9.10. Матриця класифікації для змін ентропії
Рядки: спостережувані класифікації; стовпці: прогнозовані класифікації

Clusters	Percent correct	III	II	I
		p=,137	p=,196	p=,667
III	100	7	0	0
II	80,0	0	8	2
I	97,1	0	1	33
Total	94,1	7	9	35

Тепер спробуємо дати якісну фізіологічну оцінку виявленим змінам ентропії ЩСП локусів ЕЕГ. Загальне враження дають пелюсткові діаграми (рис. 9.8-9.10), а детальнішу інформацію дають рис. 9.11 і 9.12.

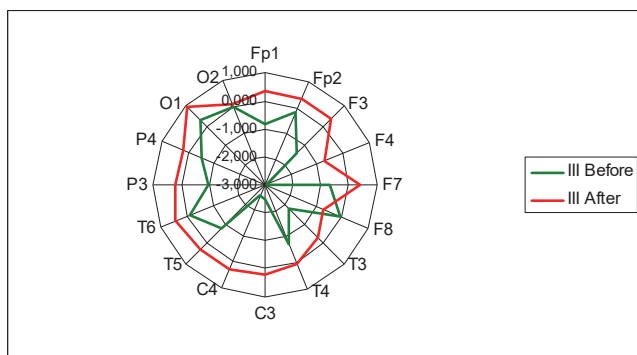


Рис. 9.8. Пелюсткова діаграма ентропії ЩСП локусів ЕЕГ до і після бальнеотерапії у членів третього кластера

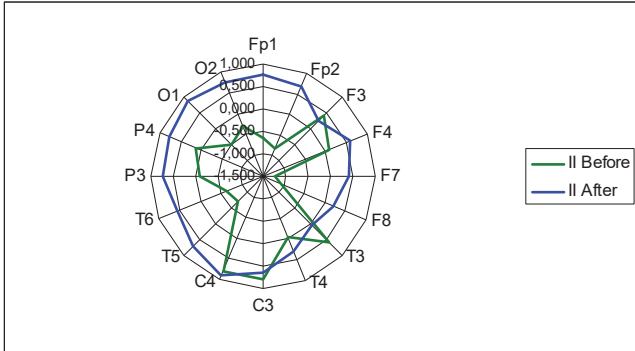


Рис. 9.9. Пелюсткова діаграма ентропії ЩСП локусів EEG до і після бальнеотерапії у членів другого кластера

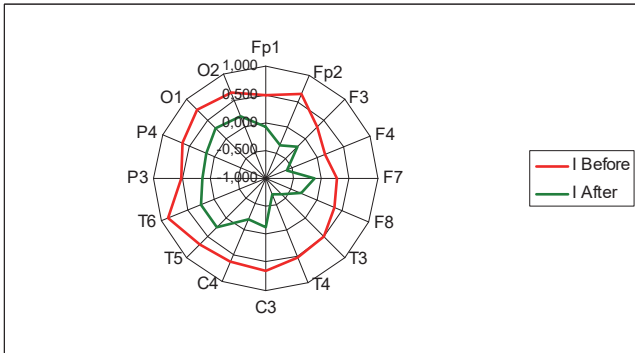


Рис. 9.10. Пелюсткова діаграма ентропії ЩСП локусів EEG до і після бальнеотерапії у членів першого кластера

Як бачимо, у членів **третього** кластера як знижені, так і нижньопограничні рівні ентропії ЩСП 15 локусів із 16 зареєстрованих зростають, при цьому в 13 локусах до діапазону $-0,5 \div +0,5 \sigma$, прийнятому нами за звужену норму. З іншого боку, у членів **першого** кластера верхньопограничні і помірно підвищені рівні ентропії знижуються до зони звуженої норми чи трохи нижче. В цілому, як підвищення початково суттєво зниженої ентропії у осіб третього кластера, так і зниження початково помірно підвищеного рівня ентропії у осіб першого кластера мають нормалізуючий характер. Іншими словами, у 80,4% пацієнтів зміни ентропії EEG відбуваються за класичним “законом початкового рівня”.

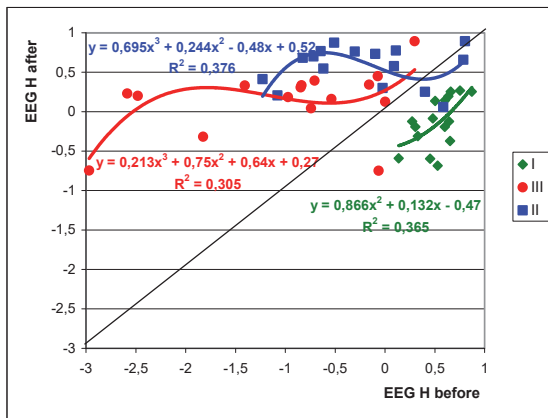


Рис. 9.11. Нормалізовані середні рівні ентропії ЩСП локусів EEG до (вісь X) і після (вісь Y) бальнеотерапії у членів різних кластерів

Наотмість в **другому** кластері подібно до першого кластера змінюються лише 4 параметри EEG, тоді як ентропія більшості параметрів піднімається вище від верхньої межі норми, тобто має місце істинний проентропійний ефект бальнеотерапії.

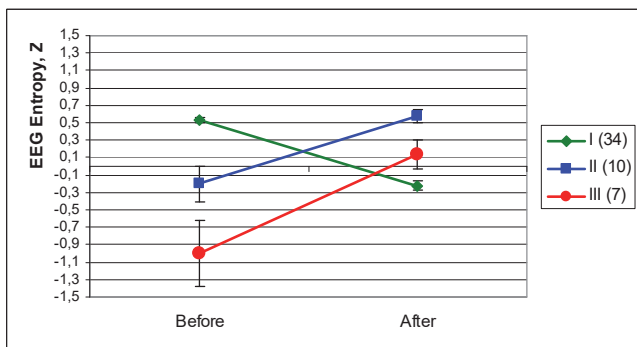


Рис. 9.12. Нормалізовані інтегральні рівні ентропії ЩСП EEG до і після бальнеотерапії у членів різних кластерів

Відповіді зміни ентропії ВРС (рис. 9.13 і 9.14), ЩГ (рис. 9.15 і 9.16) і ЛЦГ (рис. 9.17 і 9.18) теж відбуваються за “законом початкового рівня”, але вони мало виражені, особливо на фоні змін ентропії ЩСП EEG.

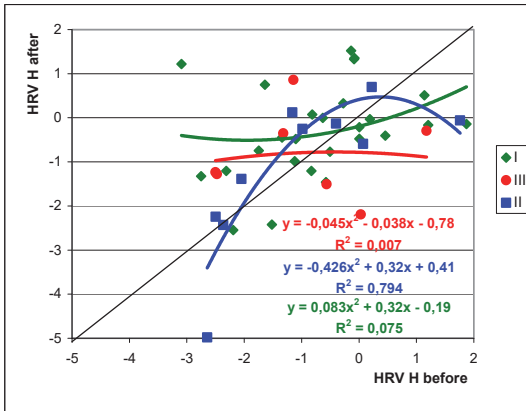


Рис. 9.13. Нормалізовані середні рівні ентропії ВРС до (вісь X) і після (вісь Y) бальнеотерапії у членів різних кластерів

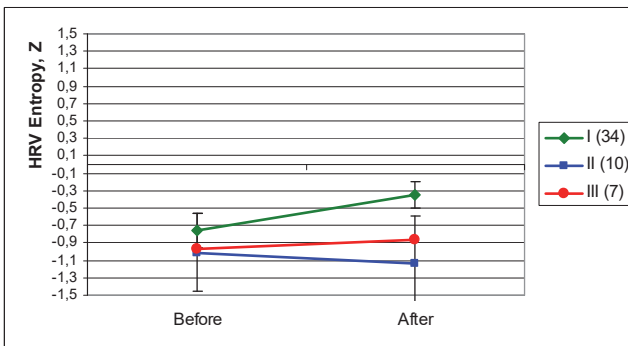


Рис. 9.14. Нормалізовані інтегральні рівні ентропії ВРС до і після бальнеотерапії у членів різних кластерів

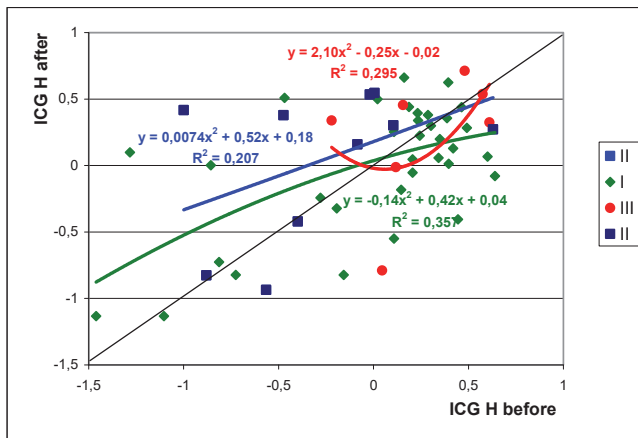


Рис. 9.15. Нормалізовані середні рівні ентропії імуноцитограми до (вісь X) і після (вісь Y) бальнеотерапії у членів різних кластерів

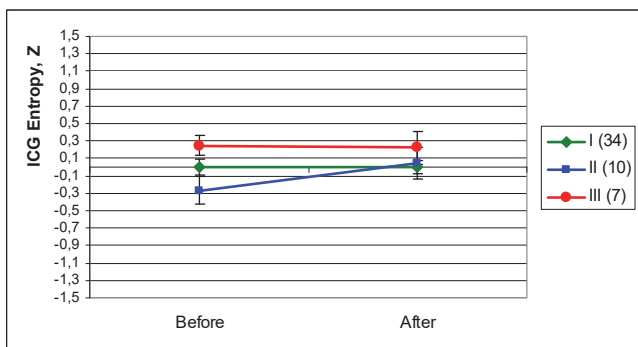


Рис. 9.16. Нормалізовані інтегральні рівні ентропії Імуноцитограми до і після бальнеотерапії у членів різних кластерів

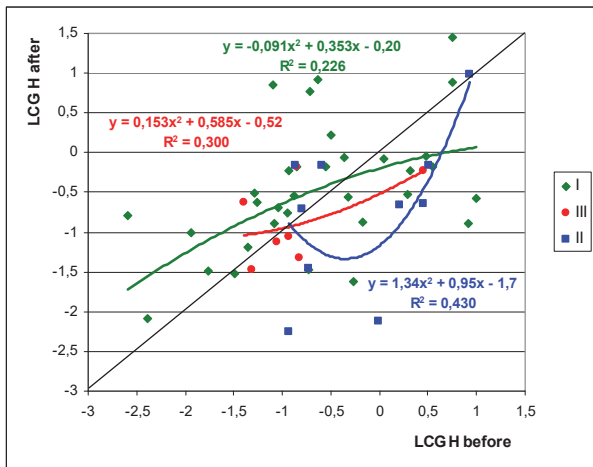


Рис. 9.17. Нормалізовані середні рівні ентропії Лейкоцитограми до (вісь X) і після (вісь Y) бальнеотерапії у членів різних кластерів

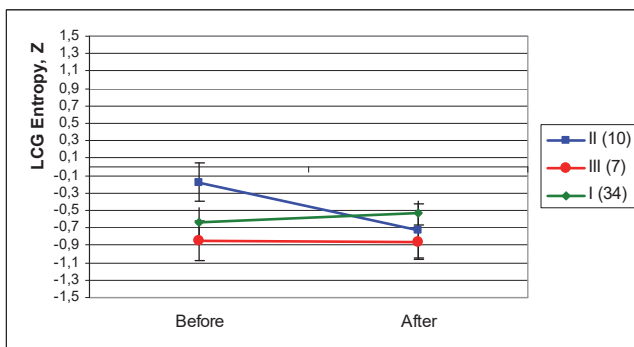


Рис. 9.18. Нормалізовані інтегральні рівні ентропії Лейкоцитограми до і після бальнеотерапії у членів різних кластерів

З викладеного випливає припущення, що скерованість відповідей ентропії на бальнеотерапію зумовлена її початковими рівнями. І дійсно, програма дискримінантного аналізу відібрала в якості предикторів **ентропію ЩСП** 12 із 16 локусів EEG, а також **ЩГ**, **ЛЦГ** і **ВРС**. Разом з тим, прогностичними виявились другий варіант **Індексу напруження ЛЦГ** і другий, але не перший варіант **Індексу адаптації ЛЦГ**, а також **стать**, але не **вік** пацієнтів (табл. 9.11 та 9.12).

Таблиця 9.11. Підсумок аналізу дискримінантних функцій для початкових змінних, їх фактичні рівні для кластерів, а також норми та коефіцієнтів варіабільності

Step 18, N of vars in model: 18; Grouping: 3 grps; Wilks' Lambda: 0,041; approx. $F_{(39)}=6,2$; $p<10^{-6}$

Variables currently in the model	II (10)	I (34)	III (7)	Wilks' Λ	Parti- al Λ	F-re- move (2,3)	p- level	Tole- rancy	Norm level (88)	Cv
C4H	0,907	0,887	0,583	,046	,906	1,57	,226	,233	0,830	0,115
C3H	0,901	0,888	0,593	,045	,913	1,43	,256	,160	0,827	0,114
F4H	0,838	0,843	0,506	,054	,763	4,65	,017	,316	0,828	0,131
T3H	0,884	0,870	0,634	,049	,837	2,92	,069	,231	0,823	0,126
F3H	0,855	0,844	0,654	,062	,662	7,66	,002	,217	0,810	0,137
Sex Index	1,50	1,24	1,14	,054	,763	4,65	,017	,341	1,5	0,250
ICG H	0,945	0,960	0,974	,048	,864	2,36	,112	,407	0,960	0,059
PSI-2	0,301	0,198	0,140	,047	,881	2,02	,150	,157	0,065	0,618
LCG H	0,672	0,651	0,641	,049	,837	2,91	,070	,445	0,681	0,070
O1H	0,581	0,818	0,736	,045	,928	1,16	,326	,235	0,682	0,266
Fp2H	0,678	0,864	0,762	,047	,879	2,06	,145	,269	0,782	0,161
F7H	0,576	0,816	0,659	,061	,674	7,26	,003	,193	0,772	0,207
F8H	0,572	0,813	0,746	,057	,725	5,68	,008	,130	0,757	0,226
O2H	0,634	0,802	0,688	,048	,856	2,52	,097	,193	0,688	0,261
T4H	0,806	0,871	0,721	,054	,759	4,76	,016	,322	0,809	0,146
P4H	0,776	0,845	0,686	,047	,880	2,04	,148	,243	0,761	0,184
HRV H	0,687	0,712	0,691	,046	,906	1,55	,228	,463	0,788	0,127
PAI-2	0,86	0,70	0,91	,044	,937	1,00	,379	,569	1,70	0,147
Variables currently not in the model	II (10)	I (34)	III (7)	Wilks' Λ	Parti- al Λ	F to enter	p- level	Tole- rancy	Norm level (88)	Cv
T6H	0,651	0,871	0,731	,041	,989	,16	,849	,240	0,742	0,199
PAI-1	1,27	1,10	1,22	,041	1,000	,00	,999	,467	1,70	0,147
PSI-1	0,151	0,151	0,121	,044	,942	,93	,406	,162	0,067	0,722
Fp1H	0,709	0,848	0,685	,041	,983	,26	,777	,235	0,781	0,157
T5H	0,664	0,840	0,648	,040	,956	,67	,522	,284	0,756	0,169
P3H	0,770	0,845	0,661	,041	,987	,19	,827	,126	0,782	0,159
Age, ys	54,6	48,8	48,1	,039	,955	,68	,512	,691	49,8	0,275

Таблиця 9.12. Підсумок поетапного аналізу предикторів, ранжованих за Λ

Variables	F to enter	p- level	Λ	F-va- lue	p- level
C4H	32,4	10 ⁻⁶	,425	32,4	10 ⁻⁶
O1H	9,8	10 ⁻³	,300	19,4	10 ⁻⁶
Sex Index	4,0	,026	,255	15,0	10 ⁻⁶
T4H	2,9	,064	,226	12,4	10 ⁻⁶
F8H	3,8	,031	,193	11,2	10 ⁻⁶
PSI-2	3,8	,031	,164	10,5	10 ⁻⁶
F7H	4,1	,024	,137	10,2	10 ⁻⁶
Fp2H	2,3	,109	,123	9,5	10 ⁻⁶
C3H	2,5	,097	,110	9,0	10 ⁻⁶
F3H	2,9	,070	,096	8,7	10 ⁻⁶
F4H	3,9	,029	,080	8,8	10 ⁻⁶
LCG H	2,1	,135	,071	8,5	10 ⁻⁶
O2H	1,8	,175	,065	8,1	10 ⁻⁶
P4H	1,7	,189	,059	7,8	10 ⁻⁶
T3H	1,0	,378	,052	7,0	10 ⁻⁶
ICG H	1,6	,215	,047	6,8	10 ⁻⁶
HRV H	1,1	,340	,044	6,5	10 ⁻⁶
PAI-2	1,0	,379	,041	6,2	10 ⁻⁶

Прогностична інформація сконденсована у двох коренях, зокрема у мажорному 68,3% ($r^*=0,922$; Wilks' $\Lambda=0,041$; $\chi^2_{(38)}=124$; $p<10^{-6}$), у мінорному 31,7% ($r^*=-0,851$; Wilks' $\Lambda=0,276$; $\chi^2_{(18)}=50$; $p<10^{-4}$).

Застосувавши попередній алгоритм, за нестандартизованими коефіцієнтами і константами з табл. 9.13 візуалізуємо початковий стан кожного члена трьох кластерів (рис. 9.19).

Таблиця 9.13. Стандартизовані та необроблені коефіцієнти та константи для змінних-предикторів

Coefficients Variables	Standardized		Raw	
	Root 1	Root 2	Root 1	Root 2
C4H	-,691	,010	-7,441	,111
O1H	-,480	,389	-3,540	2,871
Sex Index	-,610	-,723	-1,372	-1,627
T4H	-,795	,541	-7,815	5,325
F8H	1,392	-,805	7,345	-4,248
PSI-2	-,732	-,644	-1,584	-1,393
F7H	-,177	1,516	-,889	7,628
Fp2H	,308	,713	2,506	5,794
C3H	-,528	,651	-5,833	7,191
F3H	,951	-1,046	7,804	-8,582
F4H	-,842	,452	-7,473	4,017
LCG H	-,632	-,188	-13,81	-4,101
O2H	-,654	-,726	-4,487	-4,975
P4H	,517	,604	4,448	5,196
T3H	-,168	-,970	-1,893	-10,96
ICG H	-,120	-,666	-2,053	-11,40
HRV H	,344	,375	2,860	3,119
PAI-2	,157	,351	,431	,962
	Constants		24,91	5,675
	Eigenvalues		5,671	2,628
Cumulative Properties			,683	1,000

Як бачимо, нормалізуюче зростання ентропії ЩСП ЕЕГ у членів **третього** кластера, які локалізуються у екстремально правій зоні осі першого кореня, кондиціонується її мінімальними початковими рівнями (максимальною негентропією) в локусах C4, C3, F4, T3 and F3, які репрезентують корінь інверсно, а також максимальною для вибірки ентропією ЩГ, яка пов'язана з коренем позитивно (табл. 9.14).

Ще одним предиктором є чоловіча стать (6 із 7), що квантифікується мінімальним секс індексом (чоловік=1, жінка=2). Члени двох інших кластерів локалізуються у протилежній зоні осі і їх проекції перемішані.

Розмежуюються ці кластери вздовж осі другого кореня, який відображує підвищені рівні ентропії ЩСП ЕЕГ в локусах O1, Fp2, F7, F8, O2, T4 і P4 в поєднанні з мінімально зниженою ентропією ВРС і максимально зниженим Індексом Адаптації-2 у членів **першого** кластера, тоді як у членів **другого** кластера рівні ентропії ЩСП ЕЕГ у цих локусах знижені, а негентропія ВРС максимальна.

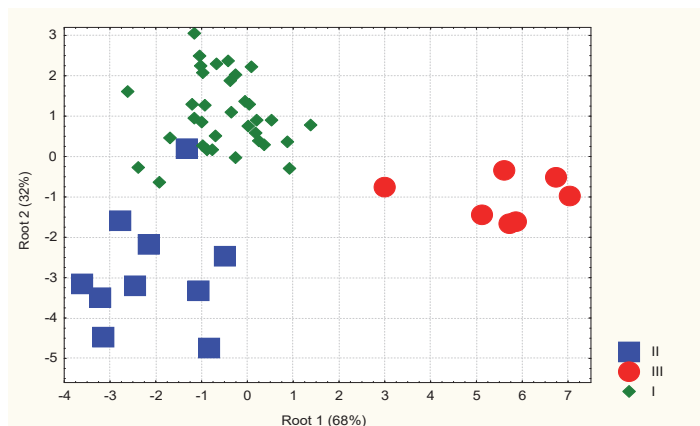


Рис. 9.19. Індивідуальні значення двох коренів, що містять інформацію про предиктори для кластерів змін ентропії

Таблиця 9.14. Кореляції предикторів з канонічними коренями, центроїди коренів та Z-оцінки предикторів для кластерів змін ентропії

Variables initial	Correlations Variables-Roots		II (10)	I (34)	III (7)
	R 1	R 2			
Root 1 (68,3%)	R 1	R 2	-2,10	-0,53	+5,59
C4H	-,481	,120	+0,80	+0,60	-2,59
C3H	-,473	,131	+0,79	+0,64	-2,48
F4H	-,420	,160	+0,09	+0,14	-2,97
T3H	-,391	,101	+0,59	+0,45	-1,82
F3H	-,228	,059	+0,40	+0,30	-1,41
Sex Index	-,076	-,122	0,00	-0,71	-0,95
PSI-2	-,077	-,232	+5,87	+3,32	+1,86
LCG H	-,039	-,123	-0,18	-0,63	-0,85
ICG H	,059	-,118	-0,27	0,00	+0,25
Root 2 (31,7%)	R 1	R 2	-2,84	+1,05	-1,04
O1H	,049	,392	-0,51	+0,75	+0,30
Fp2H	,003	,366	-0,83	+0,65	-0,16
F7H	-,015	,298	-1,23	+0,27	-0,71
F8H	,051	,290	-1,08	+0,33	-0,06
O2H	-,018	,287	-0,30	+0,64	0,00
T4H	-,158	,211	-0,02	+0,53	-0,74
P4H	-,147	,196	+0,11	+0,60	-0,54
HRV H	-,009	,053	-1,01	-0,76	-0,97

PAI-2	,046	-,099	-3,36	-4,01	-3,16
-------	------	-------	-------	-------	-------

В інформаційному просторі двох коренів всі три кластери розмежовані дуже чітко (рис. 9.19 і табл. 9.15).

Таблиця 9.15. Квадрати віддалей Mahalanobis між предикторами кластерів змін ентропії (над діагоналлю), **F-values** (df=19,3) і **p-levels**

Clusters	II	III	I
II	0	66	19
III	7,8 <10 ⁻⁶	0	44
I	4,4 <10 ⁻³	7,4 <10 ⁻⁶	0

Це означає, що за допомогою предикторів і класифікаційних функцій (табл. 9.16) приналежність конкретної особи до того чи іншого кластера змін ентропії прогнозується практично безпомилково (табл. 9.17).

Таблиця 9.16. Коефіцієнти та константи для класифікаційних функцій для предикторів змін ентропії

Clusters	II	III	I
Variables	p=,196	p=,137	p=,667
C4H	384,1	327,1	372,8
O1H	249,6	227,5	255,2
Sex Index	21,48	8,00	12,99
T4H	297,8	247,3	306,3
F8H	-236,7	-187,9	-241,7
PSI-2	55,48	40,80	47,56
F7H	-55,26	-48,37	-26,94
Fp2H	-7,88	21,81	18,63
C3H	-126,0	-157,9	-107,1
F3H	-143,3	-98,72	-164,4
F4H	121,95	71,72	125,85
LCG H	1166	1053	1128
O2H	152,8	109,4	126,4
P4H	-389,7	-346,1	-362,4
T3H	381,3	347,1	335,7
ICG H	792,8	756,5	745,2
HRV H	-108,7	-81,10	-92,05
PAI-2	,59	5,63	5,01
Constants	-1038	-847,0	-970,4

Таблиця 9.17. Матриця класифікації для предикторів змін ентропії
Рядки: спостережувані класифікації; стовпці: прогнозовані класифікації

	Percent correct	II p=,196	III p=,137	I p=,667
II	90	9	0	1
III	100	0	7	0
I	100	0	0	34
Total	98	9	7	35

ВИСНОВОК

Виявлено три варіанти змін ентропії під впливом бальнеофакторів. У 66,7% осіб верхньопограничні і помірно підвищені рівні ентропії знижуються до зони норми чи трохи нижче. У 13,7% осіб як знижені, так і нижньопограничні рівні ентропії ЩСП 15 локусів із 16 зростають, при цьому в 13 локусах до норми. В цілому, як підвищення початково суттєво зниженої ентропії у осіб третього кластера, так і зниження початково помірно підвищеного рівня ентропії у осіб першого кластера мають нормалізуючий характер. Іншими словами, у 80,4% пацієнтів зміни ентропії ЕЕГ відбуваються за класичним “законом початкового рівня”. Натомість у 19,6% пацієнтів ентропія більшості параметрів піднімається вище від верхньої межі норми, тобто має місце істинний проентропійний ефект бальнеотерапії. Характер реакції ентропії на бальнеотерапію зумовлений початковим станом ентропії ЕЕГ, імуноцитограми і лейкоцитограми, а також статтю і прогнозується з точністю 98%.

РОЗДІЛ 10

ІМУННИЙ СУПРОВІД ПОЛІВАРІАНТНИХ РЕАКЦІЙ ЕНТРОПІЇ НА АДАПТОГЕННУ БАЛЬНЕОТЕРАПІЮ

З огляду на виявлені попередньо зв'язки між параметрами ентропії ЩСП локусів EEG і імунітету виникає запитання, чи відбиваються **зміни** ентропії, індуковані бальнеофакторами, на **змінах** імунного статусу організму? Для його з'ясування порівняємо нормалізовані профілі інтегральної ентропії і параметрів імунітету до і після бальнеотерапії (рис. 10.1).

Як бачимо, у членів першого кластера цілковита нормалізація верхньопограничного рівня інтегральної ентропії EEG супроводжується нормалізацією суттєво зниженої бактерицидної здатності нейтрофілів щодо обох типів мікробів. При цьому помірно підвищені рівні В-лімфоцитів і IgM практично не змінюються, а інші параметри імунітету залишаються стабільно нормальними.

Натомість протилежний ентропійний ефект бальнеотерапії у членів другого кластера, а саме переміщення її рівня від середньої зони норми у верхньопограничну супроводжується зниженням початково нормальних рівнів IgA, моноцитів і ентропії лейкоцитограми, а також початково драстично підвищеного рівня еозинофілів. Натомість верхньопограничний рівень В-лімфоцитів стає ще вищим, за відсутності суттєвих змін інших імунних параметрів, безвідносно до їх початкових рівнів.

У членів третього кластера цілковита нормалізація початкової негентропії супроводжується нормалізуючим зниженням підвищених рівнів IgA і бактерицидності нейтрофілів проти *E. coli*, з одного боку, і зниженням нормальних рівнів моноцитів і бактерицидності нейтрофілів проти *Staph. aureus* – з іншого боку. Разом з тим, рівень еозинофілів піднімається від нижньої зони норми до верхньої, а помірно підвищені рівні IgM і В-лімфоцитів стають ще вищими.

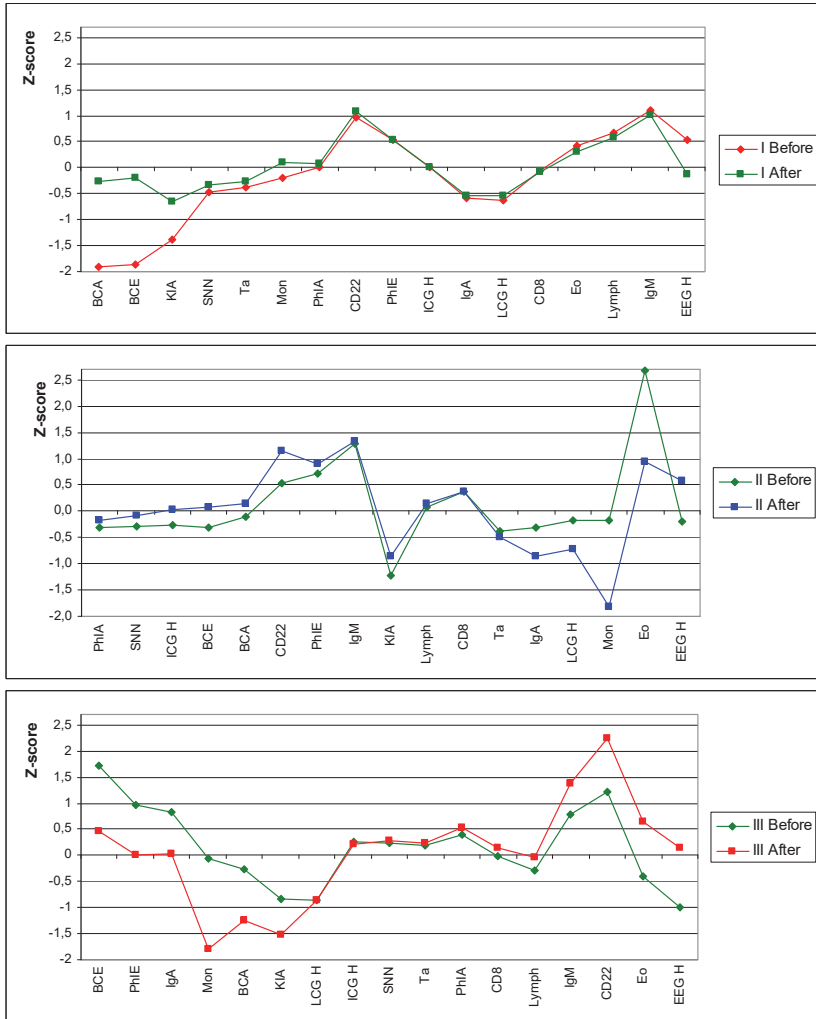


Рис. 10.1. Профілі нормалізованих рівнів інтегральної ентропії EEG, а також лейкоцитограми і імуноцитограми та параметрів імунітету у членів різних кластерів до і після бальнеотерапії

З метою кількісної оцінки сили впливу змін ентропії невральних факторів на зміни параметрів імунітету, як актуальних, так і інформаційних, створено кореляційну матрицю (табл. 10.1).

Таблиця 10.1. Матриця кореляцій між змінами ентропії ВРС і ЩСП локусів ЕЕГ та параметрів імунітету

Variables	HRV	Fp1	Fp2	F3	F4	F7	F8	T3	T4	C3	C4	T5	T6	P3	P4	O1	O2
LCGH	,03	-,13	-,24	,13	-,13	-,01	-,13	-,15	-,19	-,06	-,11	-,30	-,10	-,03	-,02	-,34	-,24
ICGH	-,13	,18	,15	,09	,12	,10	,15	,04	-,02	,07	-,06	-,10	,06	,18	,34	,01	,07
PSI-1	,10	-,03	-,02	-,09	-,04	,03	-,04	-,14	-,02	-,01	-,03	-,15	-,00	,00	-,10	-,32	-,12
PSI-2	,07	-,11	-,10	-,09	-,09	-,02	-,12	-,16	-,02	,04	,00	-,15	-,11	-,17	-,22	-,39	-,28
PAI-1	-,24	-,20	-,12	,10	-,05	,06	-,20	,18	-,00	-,07	-,02	,04	-,26	-,10	-,06	-,01	-,29
PAI-2	-,11	-,11	-,21	,18	-,04	-,04	-,17	,21	-,26	-,09	-,18	-,06	-,26	,17	-,00	-,11	-,20
PhIA	-,05	,07	-,06	,19	-,06	,01	-,27	,04	-,11	,23	,18	-,02	-,06	,10	-,08	-,03	-,16
MCA	-,33	,06	,14	,03	,15	,13	,05	,11	,06	,13	,30	,06	,06	,05	,01	,01	-,13
KIA	,08	-,03	-,06	-,03	,14	-,01	-,11	-,20	-,12	-,14	-,20	-,09	-,04	-,03	,14	-,18	,03
PhIE	-,19	,09	-,08	-,17	-,06	-,08	-,07	-,07	-,23	-,11	-,20	-,16	,02	-,04	-,05	-,20	-,22
MCE	-,30	,26	,12	,08	,19	,08	,05	-,01	-,05	,25	,11	,04	,04	,22	-,08	,02	-,24
IKE	-,08	-,20	-,08	-,09	-,26	,01	-,08	-,13	-,21	-,20	-,24	-,08	,15	-,15	-,02	-,22	,02
BCA	-,08	,05	-,11	-,07	,00	-,18	-,25	-,19	-,14	-,15	-,07	-,20	-,18	-,06	,11	-,30	-,31
BCE	-,16	-,04	-,12	-,09	-,07	-,12	-,21	-,15	-,25	-,17	-,18	-,14	,02	-,04	-,03	-,32	-,32
Leukoc	-,03	-,02	-,26	-,06	-,09	-,34	-,28	-,26	-,20	-,22	-,10	-,39	-,25	-,16	,07	-,37	-,37
SNN	,00	,08	,12	-,19	,28	-,13	-,10	,09	,17	-,01	,03	,23	-,00	,12	-,04	,08	-,09
RNN	-,09	,14	-,09	,04	,20	,05	,02	,23	-,10	,04	-,05	,02	-,09	,32	-,00	,05	-,07
Eosin	,00	-,27	-,23	,04	-,11	-,11	-,18	-,13	-,02	,05	,11	-,14	-,21	-,36	-,17	-,27	-,30
Monoc	,06	,03	-,03	,05	-,10	,04	-,00	-,21	-,11	-,10	-,12	-,21	,10	,06	,05	-,20	,02
Lymph	-,07	-,02	,02	,12	-,22	,14	,18	,05	-,06	,06	,06	,01	,04	-,13	,07	,25	,25
CD3A	,18	-,07	-,23	-,11	-,13	-,08	-,10	-,22	-,06	-,11	-,06	-,35	-,19	-,17	-,18	-,25	-,05
CD4	-,18	-,02	-,08	,10	-,08	,12	,08	-,03	-,13	,09	-,04	,08	-,03	-,01	-,14	-,02	-,13
CD8	,17	,19	-,15	,06	,13	,11	,02	-,14	,22	-,03	,05	,12	,15	,07	,08	-,03	,11
CD56	-,05	-,20	-,11	-,15	-,08	-,21	-,08	,18	-,16	-,03	-,02	-,20	-,15	-,07	,01	,05	-,03
0-Lym	,18	-,12	-,06	-,11	-,09	-,12	-,10	-,22	-,03	-,29	-,04	,01	-,07	-,19	-,12	,04	-,10
CD22	-,16	,10	,06	,07	,10	,06	,07	,26	,03	,27	,05	-,06	,05	,19	,16	-,03	,13
CIC	,00	,00	,05	-,13	-,21	-,06	,06	-,08	,04	-,11	-,20	-,01	,08	-,09	-,22	-,10	,12
IgG	,03	,06	-,17	-,01	-,11	-,07	-,15	-,08	-,01	,00	-,23	-,19	-,22	-,18	-,07	-,19	-,16
IgA	,16	-,23	-,29	-,22	-,15	-,29	-,30	,03	-,01	-,14	-,09	-,42	-,33	-,24	-,12	-,35	-,20
IgM	-,27	,24	,23	,36	,24	,20	,11	-,08	-,01	,35	,23	,14	,19	,08	,26	,13	-,02

Далі на основі матриці шляхом покрокового виключення до досягнення максимуму Adjusted R² були побудовані моделі регресії для змін ентропії ВРС і ЩСП локусів ЕЕГ, з одного боку, та інформаційних і актуальних параметрів імунітету – з іншого боку (табл. 10.2-10.18).

Table 10.2. Regression Summary for change in O2 Entropy
R=0,618; R²=0,381; Adjusted R²=0,297; F_(6,4)=4,52; p=0,001

		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	t ₍₄₄₎	p-level
Var	r		Intercept	,0035	,0247	,14	,887
MCE	-,24	-,196	,127	-,0033	,0021	-1,55	,129
BCE	-,32	-,306	,124	-,0018	,0007	-2,47	,018
Eos	-,30	-,402	,131	-,0395	,0128	-3,08	,004
PAI-1	-,29	-,208	,133	-,0604	,0386	-1,56	,125
PAI-2	-,20	-,186	,138	-,0603	,0448	-1,35	,185
IgA	-,20	-,325	,128	-,1394	,0548	-2,55	,015

Table 10.3. Regression Summary for change in O1 Entropy
 $R=0,602$; $R^2=0,363$; Adjusted $R^2=0,259$; $F_{(7,4)}=3,50$; $p=0,005$

		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	$t_{(43)}$	p-level
Var	r		Intercept				
KIE	-.22	-.251	,128	-.0036	,0018	-1,96	,057
LCGH	-.34	-.150	,130	-.5912	,5117	-1,16	,254
Lymph	.25	,222	,129	,0073	,0043	1,71	,094
PSI-1	-.32	,681	,310	,4288	,1953	2,20	,034
PSI-2	-.39	-.830	,296	-.4352	,1551	-2,80	,008
CD3 A	-.25	-.195	,127	-.0078	,0050	-1,54	,131
IgA	-.19	-.279	,128	-.1305	,0601	-2,17	,035

Table 10.4. Regression Summary for change in C3 Entropy
 $R=0,583$; $R^2=0,340$; Adjusted $R^2=0,266$; $F_{(5,5)}=4,63$; $p=0,002$

		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	$t_{(45)}$	p-level
Var	r		Intercept				
PhIA	.23	,343	,126	,0467	,0172	2,72	,009
KIE	-.20	-.205	,122	-.0022	,0013	-1,68	,100
Leukoc	-.22	-.167	,124	-.0219	,0163	-1,34	,186
CD22	.27	,407	,133	,0104	,0034	3,05	,004
IgM	.35	,400	,128	,1497	,0478	3,13	,003

Table 10.5. Regression Summary for change in T5 Entropy
 $R=0,562$; $R^2=0,316$; Adjusted $R^2=0,240$; $F_{(5,5)}=4,16$; $p=0,003$

		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	$t_{(45)}$	p-level
Var	r		Intercept				
BCA	-.20	-.151	,132	-.0010	,0009	-1,15	,256
CD3 A	-.35	-.354	,132	-.0147	,0055	-2,68	,010
IgA	-.42	-.221	,128	-.1076	,0624	-1,72	,092
CD56	-.20	-.298	,133	-.0162	,0072	-2,24	,030
LCGH	-.30	-.140	,133	-.5729	,5444	-1,05	,298

Table 10.6. Regression Summary for change in P3 Entropy
 $R=0,524$; $R^2=0,274$; Adjusted $R^2=0,194$; $F_{(5,5)}=3,40$; $p=0,011$

		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	$t_{(45)}$	p-level
Var	r		Intercept				
ICGH	,18	,228	,132	1,0683	,6190	1,73	,091
MCE	.22	,181	,138	,0022	,0017	1,31	,196
RNN	.32	,183	,140	,0167	,0128	1,30	,199
Eosin	-.36	-.306	,139	-.0213	,0097	-2,20	,033
IgA	-.24	-.313	,137	-.0949	,0416	-2,28	,027

Table 10.7. Regression Summary for change in T6 Entropy
 $R=0,522$; $R^2=0,273$; Adjusted $R^2=0,192$; $F_{(5,5)}=3,38$; $p=0,011$

		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	$t_{(45)}$	p-level
Var	r		Intercept	,0032	,0292	,11	,912
Eosin	-.21	-,327	,140	-,0372	,0159	-2,33	,024
PAI-1	-.26	-,194	,149	-,0650	,0502	-1,30	,201
PAI-2	-.26	-,217	,146	-,0812	,0548	-1,48	,146
CD3 A	-.19	-,237	,137	-,0100	,0058	-1,73	,090
IgA	-.33	-,350	,135	-,1735	,0671	-2,58	,013

Table 10.8. Regression Summary for change in T3 Entropy
 $R=0,509$; $R^2=0,259$; Adjusted $R^2=0,194$; $F_{(4,5)}=4,01$; $p=0,007$

		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	$t_{(46)}$	p-level
Var	r		Intercept	-,0667	,0272	-2,46	,018
KIA	-.20	-,327	,131	-,0058	,0023	-2,50	,016
PAI-2	.21	,224	,130	,0747	,0435	1,72	,092
CD22	.26	,356	,132	,0114	,0043	2,69	,010
CD3 A	-.22	-,156	,131	-,0059	,0049	-1,19	,241

Table 10.9. Regression Summary for change in F8 Entropy
 $R=0,488$; $R^2=0,238$; Adjusted $R^2=0,153$; $F_{(5,4)}=2,81$; $p=0,027$

		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	$t_{(45)}$	p-level
Var	r		Intercept	-,0224	,0420	-,53	,597
PhIA	-.27	-,196	,133	-,0509	,0346	-1,47	,148
BCA	-.25	-,236	,133	-,0022	,0012	-1,78	,082
Eosin	-,18	-,274	,143	-,0419	,0218	-1,92	,061
IgA	-.30	-,300	,139	-,1996	,0925	-2,16	,036
PAI-2	-,17	-,161	,136	-,0809	,0685	-1,18	,244

Table 10.10. Regression Summary for change in Fp1 Entropy
 $R=0,479$; $R^2=0,229$; Adjusted $R^2=0,162$; $F_{(4,5)}=3,42$; $p=0,016$

		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	$t_{(46)}$	p-level
Var	r		Intercept	,0287	,0299	,96	,342
Eosin	-.27	-,333	,137	-,0371	,0152	-2,44	,019
IgA	-.23	-,272	,137	-,1318	,0665	-1,98	,054
KIE	-.20	-,277	,131	-,0041	,0020	-2,11	,041
PAI-1	-.20	-,187	,131	-,0614	,0431	-1,42	,161

Table 10.11. Regression Summary for change in F7 Entropy
 $R=0,476$; $R^2=0,226$; Adjusted $R^2=0,169$; $F_{(3,4)}=3,51$; $p=0,025$

		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	$t_{(36)}$	p-level
Var	r		Intercept	0,024	0,043	0,55	0,585
Leukoc	-.34	-0,354	0,154	-0,096	0,042	-2,29	0,028
CD56	-.21	-0,261	0,152	-0,019	0,011	-1,72	0,095
IgA	-.29	-0,175	0,153	-0,128	0,111	-1,15	0,259

Table 10.12. Regression Summary for change in Fp2 Entropy
 $R=0,460$; $R^2=0,211$; Adjusted $R^2=0,143$; $F_{(4,5)}=3,08$; $p=0,025$

		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	$t_{(46)}$	p-level
Var	r		Intercept	-.0253	,0285	-,89	,380
Eosin	-.23	-,340	,143	-,0367	,0154	-2,38	,021
PAI-2	-.21	-,235	,137	-,0834	,0487	-1,71	,093
CD3 A	-.23	-,198	,134	-,0079	,0054	-1,48	,147
IgA	-.29	-,322	,139	-,1515	,0656	-2,31	,026

Table 10.13. Regression Summary for change in T4 Entropy
 $R=0,455$; $R^2=0,207$; Adjusted $R^2=0,138$; $F_{(4,5)}=3,00$; $p=0,028$

		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	$t_{(46)}$	p-level
Var	r		Intercept	-,0417	,0270	-1,55	,129
BCE	-.25	-,334	,133	-,0020	,0008	-2,50	,016
SNN	,17	,242	,138	,0075	,0042	1,76	,085
PAI-2	-.26	-,251	,137	-,0817	,0446	-1,83	,073
CD56	-,16	-,208	,134	-,0100	,0064	-1,55	,127

Table 10.14. Regression Summary for change in C4 Entropy
 $R=0,450$; $R^2=0,202$; Adjusted $R^2=0,114$; $F_{(5,5)}=2,29$; $p=0,062$

		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	$t_{(45)}$	p-level
Var	r		Intercept	,0126	,0256	,49	,626
PhIA	,18	,267	,145	,0404	,0220	1,84	,072
PhIE	-.20	-,188	,150	-,0187	,0148	-1,26	,214
KIE	-.24	-,210	,139	-,0025	,0017	-1,51	,138
IgG	-.23	-,253	,142	-,0105	,0059	-1,78	,082
IgM	,23	,230	,141	,0956	,0588	1,62	,111

Table 10.15. Regression Summary for change in F3 Entropy
 $R=0,444$; $R^2=0,197$; Adjusted $R^2=0,108$; $F_{(5,5)}=2,21$; $p=0,070$

		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	$t_{(45)}$	p-level
Var	r		Intercept	-,0319	,0214	-1,49	,144
PhIA	,19	,303	,145	,0408	,0195	2,09	,043
PhIE	-,17	-,229	,145	-,0202	,0128	-1,58	,121
PAI-2	,18	,205	,135	,0534	,0351	1,52	,136
IgM	,36	,197	,135	,0730	,0498	1,47	,149
IgA	-.22	-,159	,135	-,0549	,0466	-1,18	,246

Table 10.16. Regression Summary for change in P4 Entropy
 $R=0,421$; $R^2=0,177$; Adjusted $R^2=0,124$; $F_{(3,5)}=3,37$; $p=0,026$

		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	$t_{(47)}$	p-level
Var	r		Intercept	-,0172	,0199	-,87	,391
ICGH	,34	,307	,133	1,5857	,6865	2,31	,025
PSI-2	-.22	-,169	,133	-,0634	,0497	-1,27	,209
IgM	,26	,268	,133	,0960	,0477	2,01	,050

Table 10.17. Regression Summary for change in F4 Entropy
 $R=0,387$; $R^2=0,150$; Adjusted $R^2=0,095$; $F(3,5)=2,76$; $p=0,053$

		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	$t_{(47)}$	p-level
Var	r		Intercept	,0192	,0292	,66	,515
KIE	-,26	-,286	,136	-,0041	,0020	-2,10	,041
SNN	,28	,222	,145	,0074	,0048	1,53	,132
IgM	,24	,149	,145	,0739	,0720	1,03	,310

Підсумок регресійного аналізу візуалізований на рис. 10.2 і 10.3.

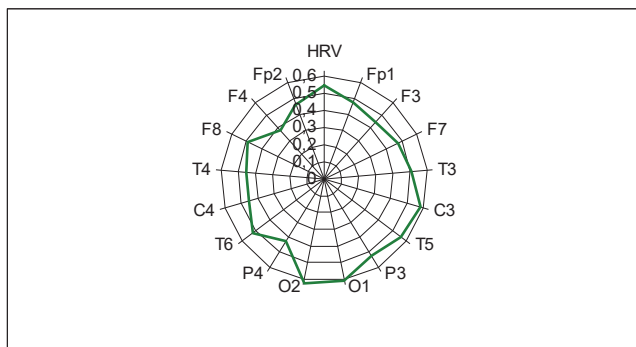


Рис. 10.2. Пелюсткова діаграма коефіцієнтів множинної кореляції між змінами ентропій ЩСП локусів EEG і ВРС та параметрів імунітету

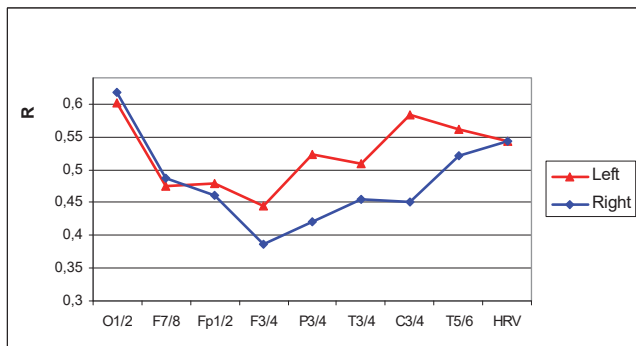


Рис. 10.3. Асиметрія коефіцієнтів множинної кореляції між змінами ентропій ЩСП локусів EEG та параметрів імунітету

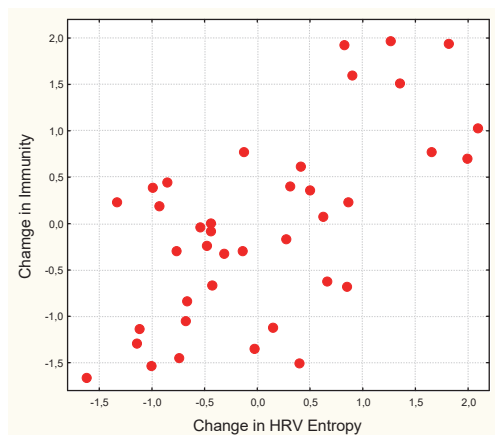
Як бачимо, максимальний імуномодулюючий вплив чинять індуковані бальнеофакторами зміни ентропії в потиличних локусах, причому майже

однаковою мірою з обох сторін. Слабшу, але теж симетричну імуномодулюючу дію чинять зміни ентропії в латеральних і передніх лобних локусах. Натомість імуномодулюючий вплив змін ентропії в більшості локусів характеризується лівосторонньою асиметрією, максимально вираженою втім'яних і центральних локусах.

Окремого розгляду варта імуномодулююча дія змін ентропії ВРС (табл. 10.18). Констатовано помірний супресорний вплив на інтенсивність фагоцитозу *Staphylococcus aureus*, активність фагоцитозу *Escherichia coli*, рівень IgM, а також лейкоцитарний індекс адаптації Поповича, натомість вплив на рівень в крові Т-кілерів активуючий.

Table 10.18. Regression Summary for change in HRV Entropy
 $R=0,544$; $R^2=0,296$; Adjusted $R^2=0,192$; $F_{(5,3)}=2,86$; $p=0,029$

Var	r	Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	t ₍₃₄₎	p-level
			Intercept	,0217	,0177	1,22	,230
MCA	-,33	-,322	,153	-,0051	,0024	-2,11	,042
IgM	-,27	-,276	,145	-,0933	,0491	-1,90	,066
PAI-I	-,24	-,206	,147	-,0375	,0267	-1,40	,170
PhIE	-,19	-,166	,151	-,0128	,0116	-1,10	,278
CD8	,17	,199	,153	,0044	,0033	1,30	,202



$R=0,544$; $R^2=0,296$; $\chi^2_{(5)}=12,5$; $p=0,029$; Λ Prime=0,704

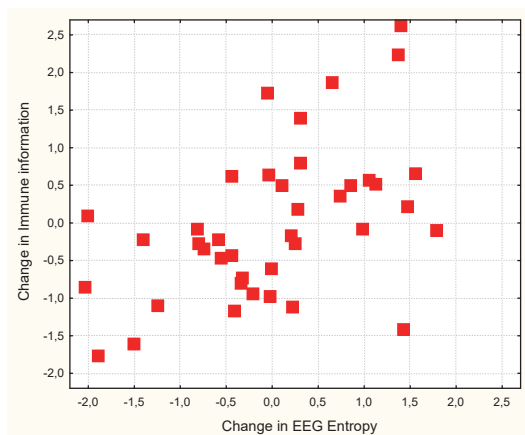
Рис. 10.4. Канонічна кореляція між зміною ентропії ВРС (вісь X) та параметрів імунітету (вісь Y)

Разом з тим, зміни ентропії ВРС пов'язані зі змінами ентропії ЕЕГ слабко і незначуще ($R=0,353$; $R^2=0,125$; Adjusted $R^2=0,078$; $F_{(2,4)}=2,64$; $p=0,085$). Ми трактуємо це як свідчення окремої ролі змін ентропії ВРС в механізмі імуномодулюючої дії бальнеофакторів.

На завершення дослідження зв'язків проведено канонічну кореляцію. Спочатку про кореляцію між індукованими бальнеофакторами змінами ентропії ВРС і ЦСП локусів ЕЕГ, з одного боку, та інформаційними параметрами імунітету (ентропіями і лейкоцитарними індексами) – з іншого (табл. 10.19, рис. 10.5).

Таблиця 10.19. Структура факторів ентропійних (лівий набір) та інформаційно-імунних (правий набір) канонічних коренів

Left set	R
O2 H	0,956
Fp2 H	0,605
O1 H	0,522
P4 H	0,494
Right set	R
Popovych Adaptation Index-1	-0,694
Leukocytogram H	-0,592
Popovych Strain Index-2	-0,470
Immunocytogram H	0,297



$R=0,509$; $R^2=0,289$; $\chi^2_{(16)}=24,5$; $p=0,079$; Λ Prime=0,491

Рис. 10.5. Канонічна кореляція між зміною ентропії ЕЕГ (вісь X) та інформаційних параметрів імунітету (вісь Y)

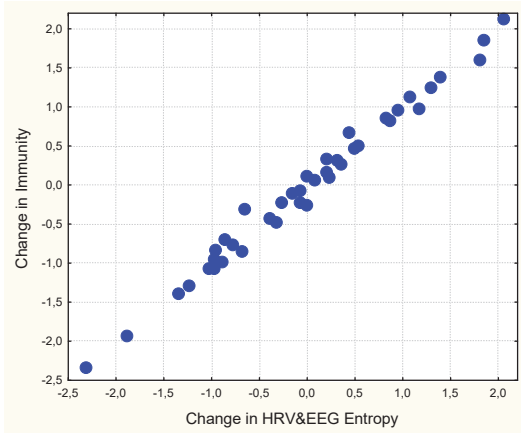
Програмою включено в факторну структуру ентропійного (каузального) кореня лише 4 локуси ЕЕГ, а результативний корінь отримує максимальне навантаження від лейкоцитарного індексу адаптації (перший варіант), а також від ентропій лейкоцитограми і імуноцитограми та індексу напруження лейкоцитограми (другий варіант). Канонічна кореляція виявилась середньої сили і на межі значущості (рис. 10.5).

Далі було з'ясовано канонічну кореляцію між індукованими бальнеофакторами змінами ентропії ВРС і ЩСП локусів ЕЕГ, з одного боку, та всіма (інформаційними і актуальними) параметрами імунітету – з іншого. Програмою сформовано дві пари канонічних коренів (табл. 10.20). Ентропійний корінь першої пари отримує максимальні факторні навантаження від змін ентропії в локусах Т6 і Р3 та протилежно скероване - від змін ентропії ВРС. Імунний корінь репрезентують прямим чином параметри фагоцитозу *E. coli*, індекс адаптації (варіант II) та В-лімфоцити, а інверсним чином – IgA, еозинофіли та активні і загальні лімфоцити. Канонічна кореляція між коренями виявляється дуже сильною (рис. 10.6).

Таблиця 10.20. Структура факторів ентропійних (лівий набір) та загального імунного (правий набір) канонічних коренів

Left set (SPD Entropies)	R1	R2
T6 H	0,417	0,273
P3 H	0,338	0,198
T3 H	0,176	0,052
Fp2 H	0,144	0,179
Fp1 H	0,083	0,084
HRV H	-0,384	0,353
O2 H	0,001	0,620
F8 H	0,239	0,423
O1 H	0,049	0,339
T5 H	0,189	0,292
T4 H	-0,121	0,232
F7 H	0,160	0,229
P4 H	0,048	-0,211
C3 H	0,030	-0,044
Right set (Immunity)	R1	R2
Bactericidity vs <i>E. coli</i>	0,462	-0,396
Microbial Count <i>E. coli</i>	0,329	-0,199
Killing Index vs <i>E. coli</i>	0,294	-0,047
Rod Nucleary Neutrophils	0,252	0,070
Popovych Adaptation Index-2	0,219	-0,167
CD22 B-lymphocytes	0,143	0,008
IgA	-0,293	-0,050
Eosinophils	-0,270	-0,337

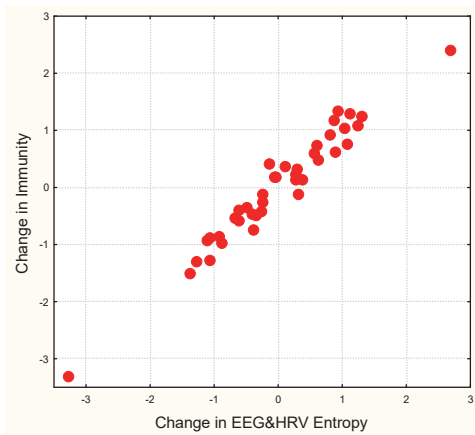
CD3 Active T-lymphocytes	-0,218	0,101
Lymphocytes	-0,193	0,130
Bactericidity vs Staph. aureus	0,025	-0,501
Leukocytes	-0,026	-0,494
IgM	0,053	-0,439
Leukocytogram H	0,062	-0,342
Popovych Adaptation Index-1	-0,111	-0,333
Immunocytogram H	0,059	-0,263
Microbial Count Staph. aureus	0,209	-0,250
Popovych Strain Index-2	-0,130	-0,238
Killing Index vs Staph. aureus	-0,013	-0,174
Popovych Strain Index-1	-0,012	-0,088



$R=0,993$; $R^2=0,987$; $\chi^2_{(294)}=384$; $p=0,0003$; $\Lambda \text{ Prime}<10^{-6}$

Рис. 10.6. Канонічна кореляція між першою парою коренів, які репрезентують зміни ентропій ШСП локусів EEG і ВРС (вісь X) та параметрів імунітету (вісь Y)

Факторна структура другого кореня формується іншою констеляцією локусів EEG і знову – ентропією ВРС. Їх зміни чинять супресорний вплив на іншу констеляцію імунних параметрів, зокрема інформаційних, а також відповідальних за фагоцитоз *Staph. aureus*. Сила кореляції дещо слабша, але всеж вельми значна (рис. 10.7).



$R=0,978$; $R^2=0,956$; $\chi^2_{(260)}=293$; $p=0,077$; $\Lambda \text{ Prime}=10^{-6}$

Рис. 10.7. Канонічна кореляція між другою парою коренів, які репрезентують зміни ентропій ЩСП локусів EEG і ВРС (вісь X) та параметрів імунітету (вісь Y)

Надалі було застосовано дискримінантний аналіз для виявлення, по-перше, саме тих локусів, за змінами ентропії в яких кластери відрізняються один від одного, а по-друге, констеляції імунних параметрів, зміни яких характерні для кожного кластера.

Програма відібрала в якості характерних зміни ентропії лише в дев'яти локусах із 16, які супроводжуються змінами десяти актуальних параметрів імунітету і інтегрального імунного індексу, а також індексу напруження лейкоцитограми. Цікаво, що ентропії імунітограми, лейкоцитограми і HRV виявилися поза дискримінантною моделлю (табл. 10.21 і 10.22).

Таблиця 10.21. Підсумок аналізу дискримінантних функцій для змін параметрів ентропії та імунітету в кластерах

Step 21, N of vars in model: 21; Grouping: 3 grps
Wilks' Lambda: 0,0187; approx. $F_{(42)}=8,4$; $p<10^{-6}$

Variables currently in the model	Cluster No.2 (10)	Cluster No.3 (7)	Cluster No.1 (34)	Wilks' Λ	Partial Λ	F-remove	p-level	Tolerance
O1H	+0,251	+0,108	-0,071	,025	,736	5,0	,014	,331
P3H	+0,103	+0,144	-0,039	,033	,559	11,0	,0003	,337
O2H	+0,191	+0,022	-0,071	,029	,641	7,8	,002	,230
F7H	+0,262	+0,176	-0,060	,034	,550	11,5	,0002	,264
T4H	+0,038	+0,093	-0,127	,024	,763	4,4	,023	,536
T6H	+0,172	+0,077	-0,066	,029	,637	8,0	,002	,175
F8H	+0,220	-0,117	-0,111	,034	,546	11,6	,0002	,182

Phagocytose Ind vs Staph. aur., %	+0,23	+0,24	+0,10	,023	,805	3,4	,048	,475
Immunity Index-11	+0,11	-0,16	+0,41	,035	,541	11,9	,0002	,060
Leukocytes, 10 ⁹ /L	-0,33	-0,42	+0,13	,025	,747	4,7	,017	,227
Stub Neutrophils, %	-0,10	-0,07	+0,35	,052	,360	24,9	10 ⁻⁵	,124
CD3 ⁺ T active Lymphocytes, %	-0,6	+0,1	+0,7	,030	,625	8,4	,001	,356
C3H	-0,012	+0,253	-0,065	,034	,549	11,5	,0002	,395
T3H	-0,055	+0,156	-0,111	,030	,622	8,5	,001	,491
Eosinophiles, %	-1,50	+0,91	-0,10	,020	,944	,8	,448	,505
Popovych's Strain Index-2, points	-0,163	-0,004	-0,032	,034	,546	11,6	,0002	,346
Micr Count vs St. aur., Bact/Phag	+0,6	+3,8	+0,35	,030	,630	8,2	,002	,292
CD4 ⁺ T-helper Lymphocytes, %	+0,3	+1,3	+1,2	,022	,867	2,1	,136	,489
Killing Index vs Staph. aureus, %	+3,0	-5,7	+6,2	,041	,453	16,9	10 ⁻⁴	,107
Killing Index vs E. coli, %	+5,5	-5,9	+7,7	,022	,845	2,6	,095	,264
Phagocytose Index vs E. coli, %	+0,22	-1,12	+0,01	,035	,537	12,1	,0002	,223
Variables currently not in the model Df for all F-tests: 2.27	Cluster No.2 (10)	Cluster No. 3 (7)	Cluster No.1 (34)	Wilks' Λ	Partial Λ	F to enter	p-level	Tolerance
Immuncytogram H	+0,018	-0,002	0,000	,018	,971	,40	,674	,493
Leukocytogram H	-0,026	-0,001	+0,005	,019	,995	,07	,935	,370
HRV H	-0,012	+0,011	+0,030	,018	,980	,28	,760	,570

Таблиця 10.22. Підсумок поетапного аналізу змін параметрів ентропії та імунітету в кластерах. Змінні ранжовані за критерієм Lambda

Variables currently in the model	F to enter	p-level	Λ	F-value	p-level
C3H	25,4	10 ⁻⁶	,486	25,4	10 ⁻⁶
O1H	14,8	10 ⁻⁵	,298	19,5	10 ⁻⁶
T3H	3,8	,030	,256	15,0	10 ⁻⁶
Immunity Index-11	4,0	,025	,217	12,9	10 ⁻⁶
Eosinophiles, %	3,0	,058	,191	11,3	10 ⁻⁶
F8H	2,9	,067	,168	10,3	10 ⁻⁶
T4H	3,7	,033	,143	9,8	10 ⁻⁶
Popovych's Strain Index-2, points	2,0	,151	,131	9,1	10 ⁻⁶
Stub Neutrophils, %	2,4	,104	,117	8,6	10 ⁻⁶
Killing Index vs Staph. aureus, %	2,5	,094	,103	8,2	10 ⁻⁶
P3H	3,1	,058	,089	8,1	10 ⁻⁶
F7H	2,5	,095	,078	7,9	10 ⁻⁶
Phagocytose Index vs E. coli, %	2,0	,152	,071	7,7	10 ⁻⁶
T6H	2,9	,067	,060	7,7	10 ⁻⁶
Phagocytose Ind vs Staph. aur., %	2,7	,085	,052	7,7	10 ⁻⁶
CD4 ⁺ T-helper Lymphocytes, %	2,2	,130	,046	7,5	10 ⁻⁶
CD3 ⁺ T active Lymphocytes, %	2,0	,153	,041	7,4	10 ⁻⁶
O2H	3,4	,047	,034	7,7	10 ⁻⁶
Micr Count vs St. aur., Bact/Phag	3,8	,035	,027	8,0	10 ⁻⁶
Leukocytes, 10 ⁹ /L	3,2	,056	,022	8,3	10 ⁻⁶
Killing Index vs E. coli, %	2,6	,095	,019	8,4	10 ⁻⁶

Далі, 21-мірний простір дискримінантних змінних перетворюється у 2-мірний простір канонічних коренів. Коефіцієнт канонічної кореляції для першого кореня становить 0,945 (Wilks' $\Lambda=0,019$; $\chi^2_{(42)}=151$; $p<10^{-6}$), а для другого 0,909 (Wilks' $\Lambda=0,174$; $\chi^2_{(20)}=66$; $p=10^{-6}$). Основний корінь містить 63,8% дискримінаційних можливостей, другорядний - 36,2%.

Розрахунок значень дискримінантних коренів для кожної людини на основі

коефіцієнтів з табл. 10.23 дає змогу візуалізувати кожного пацієнта в інформаційному просторі коренів (рис. 10.8).

Таблиця 10.23. Стандартизовані та необроблені коефіцієнти та константи для канонічних змінних

Variables	Coefficients		Raw	
	Root 1	Root 2	Root 1	Root 2
C3H	,047	-1,175	,440	-10,95
O1H	-,714	,644	-4,569	4,120
T3H	,474	-,831	2,777	-4,868
Immunity Index-11	-2,179	2,045	-3,624	3,401
Eosinophiles, %	-,243	-,264	-,137	-,149
F8H	1,468	,825	5,642	3,170
T4H	-,649	-,286	-3,920	-1,726
Popovych's Strain Index-2, points	1,209	-,080	3,945	-,259
Stub Neutrophils, %	2,315	-,670	1,598	-,463
Killing Index vs Staph. aureus, %	2,223	-,908	,217	-,089
P3H	-1,175	,304	-10,81	2,794
F7H	-1,317	,437	-5,715	1,897
Phagocytose Index vs E. coli, %	-1,429	,551	-,854	,329
T6H	1,038	-1,162	5,353	-5,993
Phagocytose Ind vs Staph. aur., %	,624	,275	,553	,244
CD4⁺ T-helper Lymphocytes, %	-,337	-,454	-,067	-,090
CD3⁺ T active Lymphocytes, %	,801	-,763	,156	-,148
O2H	-1,165	,648	-7,457	4,145
Micr Count vs St. aur., Bact/Phag	1,019	-,640	,113	-,071
Leukocytes, 10⁹/L	,873	-,725	,762	-,633
Killing Index vs E. coli, %	,806	-,077	,060	-,006
		Constants	,208	-,911
		Eigenvalues	8,334	4,736
		Cum. Prop	,638	1,000

У таблиці 10.24 наведено коефіцієнти кореляції змін ентропії та імунітету з канонічними дискримінантними коренями, а також центроїди кластерів обох коренів і нормовані значення змін ентропії та імунітету як дискримінантних параметрів, так і не включених до дискримінантної моделі.

Таблиця 10.24. Кореляції між параметрами і канонічними коренями, центроїди коренів та Z-оцінки змін параметрів для кластерів

Change in Variables	Correlations Variables-Roots		II (10)	III (7)	I (34)
	R1	R2			
Root 1 (63,8%)			-4,43	-3,22	+1,97
O1H	-,292	,076	+1,38	+0,60	-0,56
P3H	-,239	-,090	+0,83	+1,16	-0,46
O2H	-,220	,111	+1,06	+0,12	-0,53
F7H	-,212	,016	+1,64	+1,10	-0,59
T4H	-,186	-,075	+0,32	+0,78	-1,27
T6H	-,178	,037	+1,16	+0,52	-0,61
F8H	-,139	,153	+1,29	-0,68	-0,78
Phagocytose Ind vs Staph. aureus	-0,19	-,005	+0,13	+0,13	+0,06
Fp2H	currently not in model		+1,51	+0,50	-1,10
T5H	currently not in model		+1,42	+1,15	-0,59
Fp1H	currently not in model		+1,41	+1,17	-0,62

P4H	currently not in model		+0,66	+0,70	-0,52
Immunocytogram H	currently not in model		+0,31	-0,03	-0,01
Immunity Index-11	,100	,088	+0,11	-0,16	+0,41
Leukocytes	,072	,023	-0,66	-0,85	+0,26
Stub Neutrophils	,051	,006	-0,17	-0,12	+0,56
CD3⁺ T active Lymphocytes	,033	-,014	-0,42	+0,03	+0,14
HRV H	currently not in model		-0,10	+0,11	+0,41
Leukocytogram H	currently not in model		-0,55	-0,01	+0,10
Root 2 (36,2%)	R1	R2	+2,67	-4,70	+0,18
C3H	-,221	-,371	-0,13	+2,68	-0,89
T3H	-,125	-,188	-0,53	+1,51	-1,24
C4H	currently not in model		+0,09	+2,82	-0,91
F4H	currently not in model		+0,49	+2,21	-0,77
F3H	currently not in model		-0,15	+1,74	-0,57
Eosinophiles	,056	-,175	-1,72	+1,04	-0,11
Popovych's Strain Index-2	,110	-,135	-4,06	-0,11	-0,79
Microbial Count vs Staph. aureus	-,024	-,051	+0,06	+0,38	+0,04
CD4⁺ T-helper Lymphocytes	,018	-,024	+0,09	+0,40	+0,36
Immunoglobulins M	currently not in model		+0,05	+0,58	-0,10
CD22⁺ B Lymphocytes	currently not in model		+0,60	+1,02	+0,11
Killing Index vs Staph. aureus	,098	,131	+0,36	-0,68	+0,73
Killing Index vs E. coli	,075	,127	+0,57	-0,61	+0,80
Phagocytose Index vs E. coli	,024	,113	+0,19	-0,95	+0,01
Monocytes	currently not in model		-0,64	-1,73	+0,28
Bactericidity vs E. coli	currently not in model		+0,39	-1,26	+1,67
Bactericidity vs Staph. aureus	currently not in model		+0,25	-0,98	+1,64
Immunoglobulins A	currently not in model		-0,55	-0,80	+0,03
0-Lymphocytes	currently not in model		-0,40	-0,75	-0,15
Popovych's Adaptation Index-2	currently not in model		+0,58	-0,14	+0,62

Локалізація членів **першого** кластера вздовж осі першої кореня (рис. 10.8 та 10.9) у крайній правій зоні відображає зменшення ентропії локусів ЕЕГ, а також мінімальне збільшення активності фагоцитозу *Staph. aureus*, тобто параметрів, які корелюють з коренем **негативно**, та максимальне збільшення імунних параметрів, які корелюють з коренем **позитивно** (табл. 10.24).

Члени інших двох скупчень займають крайнє ліве положення і їх проекції на вісь перемішані. Тим не менше, більший зсув центроїда вліво **другого** кластера, як правило, проявляється у більшому зростанні ентропії.

Натомість вздовж осі другого кореня члени цих кластерів розмежовуються чітко завдяки екстремально нижній позиції членів **третього** кластера, яка відображає значне збільшення ентропії локусів ЕЕГ, а також імунних параметрів, які пов'язані з коренем **негативно**, в поєднанні зі зменшенням імунних параметрів, пов'язаних з коренем **позитивно** (рис. 10.8 та 10.10).

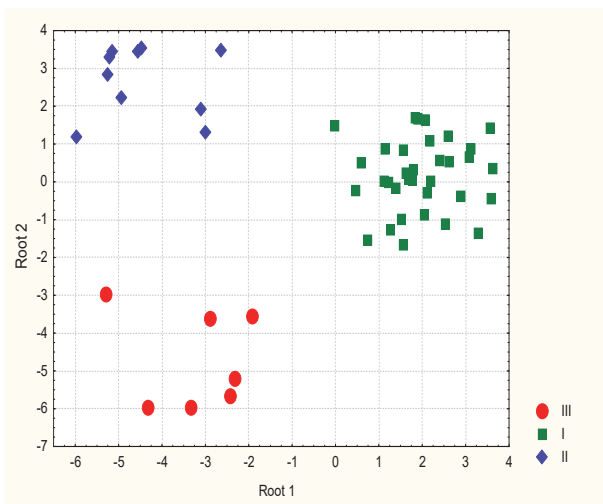


Рис. 10.8. Індивідуальні значення першого та другого коренів змін Ентропій EEG/ЛЦГ/ЦГ та імунітету у членів трьох кластерів

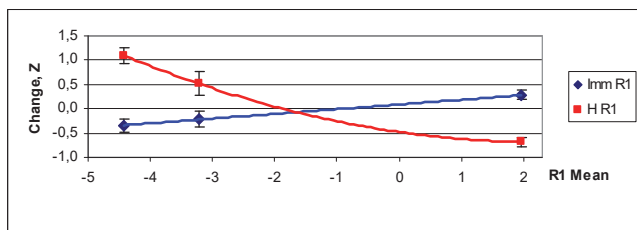


Рис. 10.9. Паттерни змін параметрів ентропії EEG і імунітету, інформація про які конденсована в першому корені

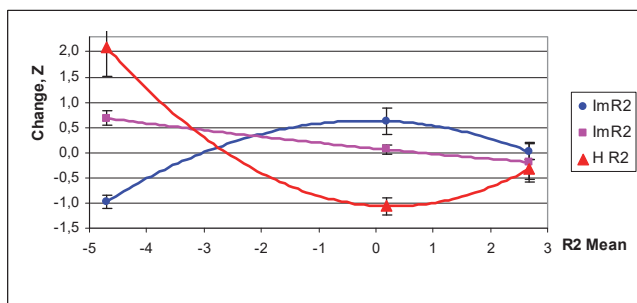


Рис. 10.10. Паттерни змін параметрів ентропії EEG і імунітету, інформація про які конденсована в другому корені

Чітке розмежування трьох кластерів задокументоване (табл. 10.25).

Таблиця 10.25. Квадрати віддалей Mahalanobis між кластерами, **F-критерії** і **p-рівні**

	III	I	II
III	0	54	59
I	7,6 10^{-6}	0	50
II	5,9 10^{-5}	9,8 10^{-6}	0

Застосування предикторів і класифікаційних функцій (табл. 10.26) дозволяє приналежність конкретної особи до того чи іншого кластера змін передбачити безпомилково (табл. 10.27).

Таблиця 10.26. Коефіцієнти та константи для класифікаційних функцій кластерів

	III	I	II
Change in Variables	p=,137	p=,667	p=,196
C3H	37,73	-13,51	-43,56
O1H	3,000	-,555	38,91
T3H	7,153	-2,234	-32,10
Immunity Index-11	2,169	-,004	31,63
Eosinophiles, %	1,292	-,143	,361
F8H	-33,07	11,68	-16,51
T4H	17,58	-11,18	9,596
Popovych's Strain Index-2, points	-12,71	6,476	-19,39
Stub Neutrophils, %	-3,813	2,210	-9,157
Killing Index vs Staph. aureus, %	-,441	,249	-1,356
P3H	30,18	-12,24	63,85
F7H	12,77	-7,594	33,66
Phagocytose Index vs E. coli, %	1,119	-1,701	4,581
T6H	5,829	4,302	-44,83
Phagocytose Ind vs Staph. aur., %	-2,504	1,554	-1,375
CD4⁺ T-helper Lymphocytes, %	,580	-,207	-,004
CD3⁺ T active Lymphocytes, %	,046	,129	-1,235
O2H	9,373	-9,038	48,95
Micr Count vs St. aur., Bact/Phag	-,124	,114	-,783
Leukocytes, 10⁹/L	-,816	,044	-6,406
Killing Index vs E. coli, %	-,190	,093	-,304
Constants	-15,63	-3,122	-19,36

Таблиця 10.27. Матриця класифікації для кластерів
Рядки: спостережувані класифікації; стовпці: прогнозовані класифікації

	Percent correct	III	I	II
		p=,137	p=,667	p=,196
III	100	7	0	0
I	100	0	34	0
II	100	0	0	10
Total	100	7	34	10

На підсумковому етапі аналізу нами створено три паттерни зв'язків між спричиненими адаптогенною бальнеотерапією змінами ентропії ЩСП окремих локусів EEG, з одного боку, і імунними параметрами, інформація про які сконденсована в двох канонічних дискримінантних коренях, з іншого боку (рис. 10.11). Як бачимо, обидва інверсні паттерни досить чіткі, натомість прямий зв'язок має місце лише на відрізку зростання ентропії, тоді як її зменшення супроводжується відсутністю змін імунних параметрів.

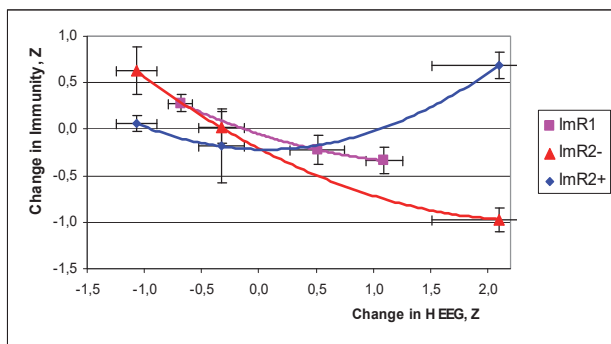


Рис. 10.11. Паттерни зв'язків між змінами параметрів ентропії EEG і параметрів імунітету, інформація про які конденсована в дискримінантних коренях

ВИСНОВОК

Максимальний імуномодулюючий вплив чинять індуковані бальнеофакторами зміни ентропії EEG в потиличних локусах, причому майже однаковою мірою з обох сторін. Слабшу, але теж симетричну імуномодулюючу дію чинять зміни ентропії в латеральних і передніх лобних локусах. Натомість імуномодулюючий вплив змін ентропії в більшості локусів характеризується лівосторонньою асиметрією, максимально вираженою в тім'яних і центральних локусах. Зміни ентропії ВРС супроводжуються протилежними змінами інтенсивності фагоцитозу *Staphylococcus aureus*, активності фагоцитозу *Escherichia coli*, рівня IgM і лейкоцитарного індексу адаптації, та односкерованими змінами рівня в крові Т-кілерів.

Виявлено три варіанти впливу бальнеотерапії на ентропію ЕЕГ і ВРС, які супроводжуються характерними змінами десяти актуальних параметрів імунітету і інтегрального імунного індексу, а також індексу напруження лейкоцитограми.

РОЗДІЛ 11

ЗВ'ЯЗКИ МІЖ ЕНТРОПІЄЮ ПАРАМЕТРІВ НЕЙРО-ІМУННОГО КОМПЛЕКСУ І ГАЗОРОЗРЯДНОЇ ВІЗУАЛІЗАЦІЇ

Об'єктом другого спостереження були 10 чоловіків та 10 жінок віком 23-76 років, мешканців Трускавця, без клінічного діагнозу, але з ознаками дисфункції нейроендокринно-імуного комплексу. Обстеження проводилося двічі, до та після 7-денного курсу пиття біоактивної води Нафтуса, за аналогічним алгоритмом, але з додатковим застосуванням методу газорозрядної візуалізації (кірліанографії, біофотоніки) [Коротков К.Г., 2001, 2007].

Біоелектрограму кінчиків всіх пальців рук реєстрували приладом "ГРВ Камера" (виробництва "Біотехпрогресс", СПб).

Аналізували, згідно з інструкцією, 21 параметр: площу газорозрядного зображення (ГРЗ), коефіцієнт форми (відношення квадрата довжини зовнішнього контура ГРЗ до його площі), що характеризує міру зазубреності (фрактальність) зовнішнього контура, і **ентропію** цього контура правої, фронтальної і лівої проєкцій без фільтра і з фільтром, симетрію фронтальної проєкції за обидвох умов, а також коефіцієнт активації, обчислений за ГРВ-діаграмами з фільтром і без фільтра.

Ентропія розраховувалась за спеціальною програмою, імplementованою в прилад.

Коротков К.Г. [2001], засновник методу газорозрядної візуалізації (ГРВ), за аналогією з поняттям термодинамічної ентропії ввів термін **ентропія ГРВ-грам** і створив відповідне програмне забезпечення для її обчислення. Автор запровадив класифікацію ГРВ-грам за ступінем "розбалансу", а саме: високе значення ентропії свідчить про сильно розбалансовані ГРВ-грами, що відповідає нестабільному стану гомеокінезу, натомість рівні, "спокійні" ГРВ-грами мають менше значення ентропії. Автор вважає, що ГРВ-грами відображують "стан внутрішньої продукції негативної ентропії". Ця продукція залежить від функціонального стану організму і від потоків енергії та

інформації ззовні. Експерименти лабораторії автора показали, що ентропія ГРВ-грами є інформативною характеристикою стану організму.

Виходячи з викладеного, цікаво було б проаналізувати зв'язки між ентропією параметрів нейро-імунного комплексу і газорозрядної візуалізації.

Але спочатку проаналізуємо зв'язки між ентропією ГРВ-грами, знятої без фільтра і з фільтром (табл. 11.1).

Таблиця 11.1. Кореляційна матриця для Ентропій газорозрядного зображення в різних проекціях, знятого без фільтра і з фільтром

Entropy	Right GDI	Right GDI (f)	Frontal GDI	Frontal GDI (f)	Left GDI	Left GDI (f)
Right GDI	1,00	,46	,71	,42	,58	,31
Right GDI (f)	,46	1,00	,50	,69	,49	,64
Frontal GDI	,71	,50	1,00	,58	,77	,36
Frontal GDI (f)	,42	,69	,58	1,00	,50	,64
Left GDI	,58	,49	,77	,50	1,00	,44
Left GDI (f)	,31	,64	,36	,64	,44	1,00

Примітка. Для вибірки із 40 осіб критична величина модуля коефіцієнта кореляції $|r|$ для $p < 0,05$ ($t > 2,02$) складає **0,31**, для $p < 0,01$ ($t > 2,70$) **0,41**, для $p < 0,001$ ($t > 3,55$) **0,52**.

Як бачимо, стосовно кожної проекції попарні коефіцієнти кореляції лише середньої сили, що узгоджується з положенням Короткова К.Г. [2001], що ГРВ-грама, знята без фільтра, відображує поточний стан організму, натомість знята з фільтром – його базовий стан. Напрощується певна аналогія між реактивною і особистісною тривожністю.

Також лише середньою за силою виявилась кореляція між Ентропіями ГРВ-грам в правій і лівій проекціях, що свідчить про їх латералізацію, подібну до такої щільності спектральної потужності ЕЕГ-локусів.

Для візуалізації кореляцій нам слід було прийняти рішення щодо факторіальних (аргумент) та ефективних (функціональних) параметрів. З точки зору математики це не має значення, тоді як з точки зору фізіології існує багаторічна проблема характеру причинно-наслідкових стосунків. Ми, ставши на позиції ідеалізму в медицині, вибрали в якості фактора параметри ГРВ-грами.

За підсумком скринінгу (табл. 11.2), найсильніший зв'язок виявлено між ентропією ГРВ-грами в **лівій** проекції, знятої з фільтром, і ентропією щільності спектральної потужності ЕЕГ в **правому** латеральному лобному локусі (рис. 11.1).

Таблиця 11.2. Кореляційна матриця для Ентропій газорозрядного зображення, щільності спектральної потужності ЕЕГ-локусів, ВСР, Лейкоцитограми та Імуноцитограми

Entropy	Right GDI	Right GDI (f)	Frontal GDI	Frontal GDI (f)	Left GDI	Left GDI (f)
Fp2	,09	,10	,18	,16	,08	,06
F4	,08	-,07	,16	-,04	,07	-,14
F8	-,01	-,19	-,02	-,24	-,07	-,46
T4	-,22	-,08	-,06	-,27	-,02	-,16
C4	,03	-,07	-,06	-,04	-,17	-,19
T6	,17	-,01	,03	-,12	-,05	-,08
P4	,24	,20	,19	,27	,13	,02
O2	,21	,21	-,02	,06	,04	,11
Fp1	-,00	-,07	-,06	,11	-,15	,05
F3	,19	,14	,28	,19	,25	-,02
F7	-,03	-,03	,08	,10	-,19	-,11
T3	-,22	-,05	-,07	-,08	-,24	-,22
C3	,01	-,14	-,17	-,11	-,24	-,19
T5	,10	-,17	-,07	-,10	-,07	-,14
P3	,20	,12	,09	,20	,04	,05
O1	,16	,24	,13	,31	,17	,19
HRV	-,10	-,05	-,08	-,24	-,21	-,10
LCG	,30	-,08	,30	,18	,18	,14
ICG	-,25	-,18	-,26	-,21	-,27	-,30

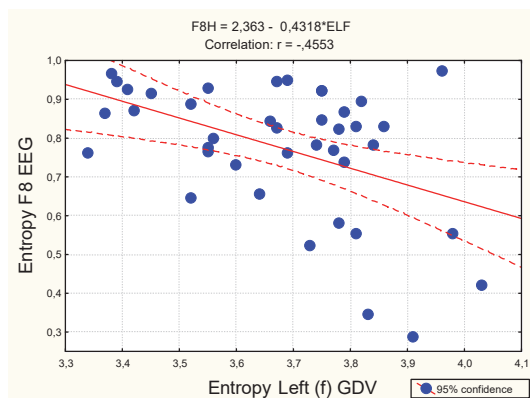


Рис. 11.1. Точковий графік кореляції між ентропією ГРВ-грами (відфільтрованої) в лівій проекції (вісь X) та ентропією ЩСП ЕЕГ в локусі F8 (вісь Y)

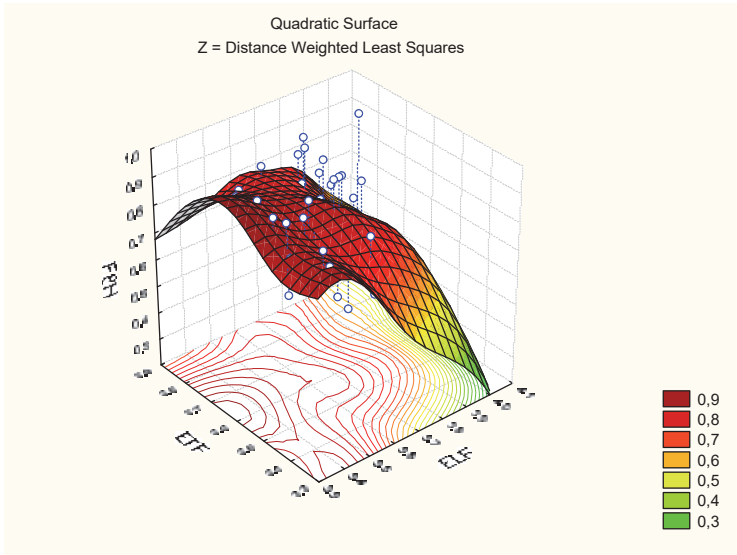


Рис. 11.2. Точковий графік залежності ентропії ЩСП ЕЕГ в локусі F8 (вісь Z) від ентропій ГРВ-грами (відфільтрованої) в лівій (вісь X) та фронтальній (вісь Y) проєкціях

Включення в модель множинної регресії другої за силою зв'язку варіанти (ентропії ГРВ-грами в фронтальній проєкції) принесло хіба що естетичне задоволення від тривимірного зображення (рис. 11.2), але не більше, судячи за величиною R, яка практично не збільшилась.

Інтрига щодо перехресного зв'язку на кшталт кортикоспінального пірамідного тракту, на жаль, надалі розвіялась іншими фактами.

На наступному етапі було проаналізовано канонічну кореляцію між показниками ентропії газорозрядного зображення, зробленого без фільтра та з фільтром у трьох проєкціях, з одного боку, та ентропії ЩСП в 16 локусах ЕЕГ - з іншого.

Шляхом покрокового виключення в структуру канонічного ГРВ-кореня включено 5 змінних, а ЕЕГ-кореня - 6 змінних (табл. 11.3).

Таблиця 11.3. Факторна структура канонічної коренів, які репрезентують Ентропію газорозрядного зображення (лівий набір) та ЩСП локусів електроенцефалограми (правий набір)

Left set	R
Left GDI (f)	,536
Left GDI	,158
Right GDI	-,420
Frontal GDI (f)	-,084
Frontal GDI	-,055
Right set	R
F8H	-,514
P4H	-,478
C3H	-,454
F3H	-,237
O1H	-,141
T4H	,360

Судячи за факторними навантаженнями, причинний корінь репрезентує прямо, головним чином, ентропію ГРВ-грами (з фільтром) в лівій проєкції, натомість інверсно - ентропію ГРВ-грами (знятої без фільтра) в правій проєкції. З іншого боку, EEG-корінь відображує ентропію ЩСП в п'яťох локусах інверсно і лише в одному - прямо. В цілому ентропія ГРВ-грами детермінує ентропію ЩСП EEG на 33% (рис. 11.3).

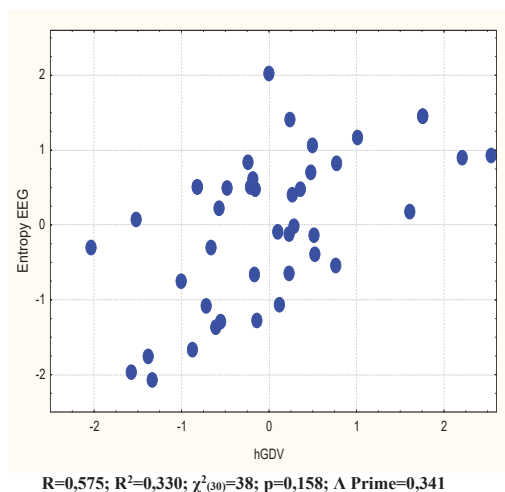


Рис. 11.3. Точковий графік канонічної кореляції між ентропією ГРВ-грами (вісь X) та ентропією ЩСП EEG (вісь Y)

Додаткове включення в правий набір параметрів ентропій ВРС, лейкоцитограми та імуноцитограми дає значне збільшення сили канонічних взаємозв'язків між коренями. Це змінює також факторну структуру коренів. Зокрема, чільне місце посідає ентропія лейкоцитограми. Всупереч очікуванням, ентропія ВРС виявилась поза моделлю (табл. 11.4 та рис. 11.4).

Таблиця 11.4. Факторна структура канонічних коренів, які репрезентують Ентропією ГРВ (лівий набір) та Ентропії ЕЕГ, ЛЦГ і ЦГ (правий набір)

Left set	R
Right GDI	,50
Frontal GDI	,24
Frontal GDI (f)	,24
Left GDI (f)	-,33
Right GDI (f)	-,28
Left GDI	-,03
Right set	R
LCGH	,477
P4H	,335
C3H	,287
F8H	,229
F3H	,183
O1H	,121
T4H	-,440
ICGH	-,006

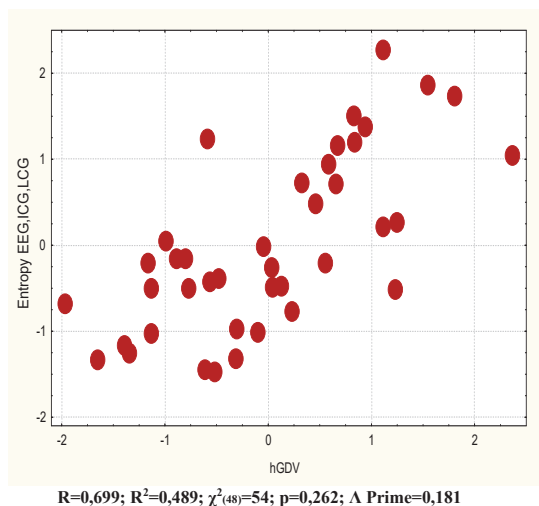


Рис. 11.4. Точковий графік канонічної кореляції між ентропією ГРВ-грами (вісь X) та ЕЕГ, ЛЦГ і ЦГ (вісь Y)

ВИСНОВОК

Результати проведених досліджень дозволяють нам дійти до деяких важливих висновків.

По-перше, за допомогою існуючих в літературі, а також запропонованих нами показників існує можливість визначення ентропії нервової, ендокринної та нервової систем.

По-друге, між цими системами існують загальні зв'язки, котрі із спеціальними відомими механізмами регуляції дозволяють стверджувати, що поряд з цим змінюється загальний стан цих систем по тим показникам, які характеризують їх ентропію.

По-третє, слід підкреслити, що зміни ентропії у вивчених системах виникають як у людей, так і у тварин.

Причому важливо, що комплексний вплив факторів курортного лікування з використанням мінеральної води «Нафтуса» викликають зміни ентропії як у здорових тварин, так і у хворих.

В-четверте, центральна нервова система є об'єктом цих впливів, але одночасно є суб'єктом по відношенню ендокринної та імунної систем. Це дозволяє нам стверджувати, що зміни ентропії регуляторних систем (центральна та автономна нервові системи) викликають зміни ентропії виконавчих систем, наприклад, імунної системи.

В-п'яте, зміни ентропії вивчених систем не завжди є односпрямованими, що пов'язано з різною участю вивчаємих систем по відношенню до впливу санаторно-курортних чинників.

В-шосте, зміни ентропії регуляторних систем та імунної відбуваються у зв'язку із змінами газорозрядної візуалізації, що дає нам можливість стверджувати, що під впливом дії санаторно-курортних чинників відбуваються системні, загальні зміни в організмі, судячи по пов'язаню динамікою ентропії «біофізичної» системи, яка відбувається, судячи по змінам показників газорозрядної візуалізації.

Загалом, слід дійти до висновку про те, загальний функціональний стан організму тварин та людей можна визначати за змінами показників ентропії цих систем. Безумовно, що подальші дослідження можуть дозволити надавати більш повноцінну інформацію щодо загального стану організму, причому по характеру змін взаємозв'язків, які відбуваються у різних функціональних системах причинні зв'язки можливо відслідковувати і причинні зв'язки між ними. Важливо, що подальші теоретичні дослідження проблеми змін ентропії зможуть у майбутньому закласти фундамент для клінічного порозуміння змін загального стану організму людини як в нормі, так і при патології.

Література

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. Москва. Медицина; 1990: 384 с.
2. Акмаев П.Г. Современные представления о взаимодействии регуляторных систем: нервной, эндокринной и иммунной. Успехи физиологических наук. 1996; 27(1): 3-20.
3. Бабелюк В.С., Дубкова Г.І., Кіхтан В.В., Королишин Т.А., Попович І.Л. Взаємозв'язки між параметрами газорозрядної візуалізації і нейро-ендокринної регуляції. Валеологія: сучасний стан, напрямки та перспективи розвитку. Тези доп. XIV Міжнар. наук.-практ. конф. (Харків-Дрогобич, 14-16 квітня 2016 р). Харків. ХНУ ім. В.Н. Каразіна; 2016: 360-361.
4. Бабелюк В.С., Дубкова Г.І., Попович І.Л. Кореляції параметрів електрофотоніки (кірліанограми) з нейроендокринними параметрами. Мат. V науково-практичної конференції "Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм" (Тернопіль, 1-2 листопада 2012 р.). Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2012; 2(17): 158.
5. Бабелюк В.С., Дубкова Г.І., Попович І.Л. Параметри газорозрядної візуалізації корелюють з деякими психо-фізіологічними і ендокринними параметрами здорових чоловіків. Актуальні проблеми біофізическої медицини: Мат. VIII Міжнародного симпозиума (Київ, 14-17 мая 2014 г.). К., 2014: 11-13.
6. Бабелюк В.С., Попович І.Л. Деякі біофізичні і гематологічні кореляти рівня тестостеронемії у здорових чоловіків. Здоров'є мужчины. 2013; 2(45): 180-181.
7. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений ритма сердца при стрессе. Москва. Наука; 1984: 221 с.
8. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность ритма сердца: теоретические аспекты и возможности клинического применения. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2001; 3: 106-127.
9. Базарнова М.А. Цитологическое исследование пунктатов селезёнки. Руководство к практическим занятиям по клинической лабораторной диагностике. К.: Вища школа; 1988: 263-264.
10. 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.
11. Белоусова ОИ, Федотова МИ. 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.
12. Білас В.Р., Попович І.Л. Роль мікрофлори та органічних речовин води Нафтуса у її модульовальному впливі на нейроендокринно-імунний комплекс та метаболізм. Медична гідрологія та реабілітація. 2009; 7(1): 68-102.
13. Білошицький П.В. Температура, інформація, вода, анабіоз, безсмертя. Здоров'я та довголіття. Київ; 2007: 46-47.
14. Білошицький П.В., Білошицький С.П., Ключко О.М. Концептуальні основи біоінформації. Космос і біосфера. Партеніт; 2005: 131-132.
15. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С. Антистрессорные реакции и активирующая терапия. Москва. Имедис; 1998: 654 с.
16. 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.
17. 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.
18. Гоженко А.И. Теория болезни. Одеса. Феникс; 2018: 236 с.

19. Гоженко А.І. Дисрегуляція як основа патофізіології гомеостазу. Клінічна та експериментальна патологія. 2004; 3 (2): 191-193.
20. Горчаков В.Ю. Обмен информации в природе. К. РК Мастер-принт; 2019: 186 с.
21. Горячковский А.М. Клиническая биохимия. Одеса: Астропринт; 1998: 608 с.
22. Гумега М.Д., Левицький А.Б., Попович І.Л. Бальнеогастроентерологія. Вегетативно-гуморальний механізм функціональних реакцій органів гастродуодено-панкреато-біліарної системи та нирок на вживання питних мінеральних вод курорту Трускавець. Київ. ЮНЕСКО-СОЦЮ; 2011: 243 с.
23. Гучко Б.Я. Імунний аккомпанемент поліваріантних постстресових змін атерогенності плазми крові у шурів. Медична гідрологія та реабілітація. 2008; 6(4): 73-83.
24. Добровольський Ю.Г., Гоженко А.І., Бабелюк В.Є., Попович І.Л. Методика дослідження структурованості води за допомогою розрядно-оптичного пристрою і демонстрація можливості енерго-інформаційного впливу на неї оператора. Вода: гігієна та екологія. 2013; 2(1): 120-135.
25. Драновський А.Л., Попович І.Л. Адаптогенна бальнеотерапія на курорті Трускавець. Дрогобич. Посвіт; 2010:203 с.
26. Івасівка С.В. Біологічно активні речовини води Нафтуся, їх генез та механізми фізіологічної дії. Київ. Наук. думка; 1997: 110 с.
27. Івасівка С.В., Білас В.Р., Попович А.І. Вплив аплікації озокериту на тлі хронічного стресу на показники нейро-ендокринно-імунного комплексу і водно-електролітного обміну у шурів. Повідомлення I: Стреслімітуючі, саногенні і квазінульові ефекти. Медична гідрологія та реабілітація. 2008; 6(4): 65-72.
28. Івасівка С.В., Бубняк А.Б., Ковбаснюк М.М., Попович І.Л. Походження і роль фенолів у водах типу Нафтуся. Проблеми патології в експерименті та клініці. Наукові праці Дрогобицького медичного інституту. Вип. XV. Дрогобич. 1994. 6-11.
29. Івасівка С.В., Попович І.Л., Аксентійчук Б.І., Білас В.Р. Природа бальнеочинників води Нафтуся і суть її лікувально-профілактичної дії. Трускавець. Вид-во "Трускавецькурорт"; 1999: 125 с.
30. Козявкіна Н.В. Нейро-ендокринний та електролітний супровід поліваріантних тиреотропних ефектів біоактивної води Нафтуся . Медична гідрологія та реабілітація. 2009; 7 (1): 51-55.
31. Козявкіна Н.В. Тиреотропні ефекти біоактивної води Нафтуся у самок шурів та їх метаболічний, нейроендокринний та імунний супровід. Медична гідрологія та реабілітація. 2012; 10 (4): 91-113.
32. Козявкіна О.В., Козявкіна Н.В., Гоженко О.А., Гоженко А.І., Бариліак Л.Г., Попович І.Л. Біоактивна вода Нафтуся і нейроендокринно-імунний комплекс. Київ. ЮНЕСКО-СОЦЮ; 2015: 349 с.
33. Коляда Т.И., Волянский Ю.Л., Васильев Н.В., Мальцев В.И. Адаптационный синдром и иммунитет. Харьков: Основа; 1995: 168 с.
34. Коротков К.Г. Основы ГРВ Биоэлектрографии. СПб: СПбГИТМО (ТУ), 2001. 360 с.
35. Коротков К.Г. Принципы анализа в ГРВ-биоэлектрографии. СПб. Реноме; 2007: 286 с.
36. Костюк П.Г., Попович І.Л., Івасівка С.В. (ред). Чорнобиль, пристосувально-захисні системи, реабілітація. Адаптаційні, метаболічні, гемостазіо- і імунологічні аспекти діагностики та бальнео- і фітореабілітації на курорті Трускавець осіб, підданих дії чинників аварії на ЧАЕС. Київ. Комп'ютерпрес; 2006: 348 с.
37. Костюк П.Г., Івасівка С.В., Філь В.М., Ільницька-Рибчич Т.О., Киенко В.М., Флонт І.С. Фізіологічна активність оздоровлювального напою „Трускавецька кришталева з алое”. Дрогобич. Посвіт; 2007: 144 с.
38. Кульчинський А.Б., Гоженко А.І., Попович І.Л. Взаємозв'язки між вегетативною нервовою і імунною системами (огляд). Актуальные проблемы транспортной медицины. 2017; 3(49): 7-25.
39. Лаповець Л.Й., Луцик Б.Д. Посібник з лабораторної імунології. Львів. 2002. 173 с.

40. 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.
41. Попадинець О.О., Гоженко А.І., Бадюк Н.С., Попович І.Л. Індивідуальні особливості ентропії параметрів нервових регуляторних структур (БЕГ/ВРС). VIII Національний конгрес патолофізіологів України "Патологічна фізіологія - охороні здоров'я України" (Одеса, 13-15 травня 2020 р). Одеса; 2020: 312-314.
42. Попович І.Л. Інформаційні ефекти біоактивної води Нафтуса у шурів: модуляція ентропійної, відвернення десинхронізувальної та обмеження дизгармонізувальної дії водно-імерсійного стресу на інформаційні складові нейро-ендокринно-імуної системи і метаболізму, що корелює з гастропротективним ефектом. Медична гідрологія та реабілітація. 2007; 5(3): 50-70.
43. Попович І.Л. Концепція нейро-ендокринно-імунного комплексу. Медична гідрологія та реабілітація. 2009; 7(2): 9-18.
44. Попович І.Л. Стреслімітуючий адаптогенний механізм біологічної та лікувальної активності води Нафтуса. Київ. Комп'ютерпрес; 2011: 300 с.
45. Попович І.Л. Стреслімітуюча дія біоактивної води Нафтуса за умов хронічного обмежувального стресу у шурів. Медична гідрологія та реабілітація. 2008; 6(3): 128-153.
46. Попович І.Л. Факторний і канонікальний аналізи параметрів нейро-ендокринно-імунного комплексу, метаболізму та ерозивно-виразкових пошкоджень слизової шлунку у шурів за умов гострого водно-імерсійного стресу. Медична гідрологія та реабілітація. 2007; 5(2): 68-80.
47. Попович І.Л., Бабелюк В.С., Дубкова Г.І. Параметрами біоелектрографії (кірліанографії) тісно корелюють з параметрами варіабельності серцевого ритму та артеріального тиску. Бюлетень ІХ читань ім. В.В. Підвисоцького (Одеса, 27-28 травня 2010 р.). Одеса. ОДМУ; 2010: 142-144.
48. Попович І.Л., Бабелюк В.С., Дубкова Г.І. Зв'язки між параметрами біоелектрографії (кірліанографії) та варіабельності серцевого ритму і артеріального тиску. Медична гідрологія та реабілітація. 2010; 8(1): 4-16.
49. Попович І.Л., Бабелюк В.С., Королишин Т.А., Дубкова Г.І. Негайний вплив християнської молитви на параметри електроенцефалограми і кірліанограми. Мат. VI науково-практичної конференції "Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм" (Тернопіль, 31 жовтня-1 листопада 2013 р.). Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2013; 2(19): 275-276.
50. Попович І.Л., Бариляк Л.Г. Вплив курсового вживання біоактивної води Нафтуса на рівень стресу у жінок з ендокринно-гінекологічною патологією. Медична гідрологія та реабілітація. 2009; 7(3): 100-118.
51. Попович І.Л., Віс'так Г.І., Гумєга М.Д., Ружи́ло С.В. Вегетотропні ефекти біоактивної води Нафтуса та їх ендокринно-імуний, метаболічний і гемодинамічний супроводи. Київ. ЮНЕСКО-СОЦЮ; 2014: 163 с.
52. Попович І.Л., Козьяквіна Н.В. Метаболічний супровід тиротропних ефектів біоактивної води Нафтуса у жінок з гіперплазією щитовидної залози. Медична гідрологія та реабілітація. 2012; 10(4): 114-138.
53. Попович І.Л., Ружи́ло С.В., Івасівка С.В., Білас В.Р. Бальнеокардіоангіологія. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на серцево-судинну систему та фізичну працездатність. Київ. Комп'ютерпрес; 2005: 239 с.
54. 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.
55. Попович І.Л., Флюнт І.С., Ніщета І.В. та ін. Загальні адаптаційні реакції і резистентність організму ліквідаторів аварії на ЧАЕС. Київ. Комп'ютерпрес; 2000: 117 с.

56. Портниченко А.Г. Українська бальнеологія: наукові тенденції останнього десятиліття (наукометричний аналіз). Медична гідрологія та реабілітація. 2015; 13(4): 41-52.
57. Пучко Л.Г. Многомерная медицина. Система самодиагностики и самовосстановления человека. 10-е изд., перераб. и доп. Москва. ANS; 2004: 432 с.
58. Радченко О.М. Адаптаційні реакції в клініці внутрішніх хвороб. Львів: Ліга-Прес. 2004. 232 с.
59. Ромоданов А.П. (редактор). Пострадіаційна енцефалопатія. Експериментальні дослідження та клінічні спостереження. Київ. УкрНДІ нейрохірургії; 1993: 224 с.
60. Ружилю С.В., Церковнюк А.В., Попович І.Л. Актотропні ефекти бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець. Київ. Комп'ютерпрес; 2003: 131 с.
61. Сидорук Н.О., Чебаненко О.І., Жуков В.А., Попович І.Л. Порівняльне дослідження фізіологічної активності води Нафтуся Трускавецького і Помірецького родовищ. Київ. ЮНЕСКО-СОЦІО; 2017: 176 с.
62. Суворов Н.П. Аристотес Ανθρωπος – Совершенный человек. Москва. Издатель ЕБ Ракицкая (R) ЕРА; 2014: 304 с.
63. Філь В.М. Амеліорація води „Трускавецька” екстрактом алое. Медична гідрологія та реабілітація. 2008; 6(1): 156-162.
64. Флонт І.С., Чебаненко Л.О., Чебаненко О.І., Киенко В.М., Філь В.М. Експериментальна бальнеофототерапія. К. ЮНЕСКО-СОЦІО; 2008: 196 с.
65. Хайтов Р.М. Физиология иммунной системы. Москва. ВИНТИ РАН; 2005: 428 с.
66. Чебаненко О.І., Попович І.Л., Чебаненко Л.О. Вступ до інформаційної бальнеології. Вплив біоактивної води Нафтуся курорту Трускавець на інформаційні складові нейроендокринно-імунного комплексу та метаболізму. К. ЮНЕСКО-СОЦІО; 2011: 373 с.
67. Чебаненко О.І., Флонт І.С., Попович І.Л., Балановський В.П., Лахін П.В. Вода Нафтуся і водно-сольовий обмін. Київ. Наук. думка; 1997: 141 с.
68. Чебаненко О.І., Чебаненко Л.О., Попович І.Л. Поліваріантність бальнеоефектів чинників курорту Трускавець та їх прогнозування. Київ. ЮНЕСКО-СОЦІО; 2012: 496 с.
69. Юшковська О.Г. Використання теорії інформації для вивчення адаптивних реакцій організму спортсменів. Медична реабілітація Курортологія Фізіотерапія. 2001; 1 (25): 40-43.
70. Abásolo D, Hornero R, Espino P, Alvarez D, Poza J. Entropy analysis of the EEG background activity in Alzheimer's disease patients. *Physiol Meas.* 2006; 27(3): 241-253.
71. Aguilar-Molina AM, Angulo-Brown F, Muñoz-Diosdado A. Multifractal spectrum curvature of RR tachograms of healthy people and patients with congestive heart failure, a new tool to assess health conditions. *Entropy.* 2019; 21: 581.
72. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science.* 1981; 213(4504): 220-222.
73. Alba G, Vila J, Rey B, Montoya P, Muñoz MÁ. The Relationship Between Heart Rate Variability and Electroencephalography Functional Connectivity Variability Is Associated With Cognitive Flexibility. *Front Hum Neurosci.* 2019; 13: 64.
74. Alcaraz R, Rieta JJ. The application of nonlinear metrics to assess organization differences in short recordings of paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Physiol Meas.* 2010; 31(1): 115-130.
75. Aldenderfer MS, Blashfield RK. Cluster analysis (Second printing, 1985) [trans. from English in Russian]. In: Factor, Discriminant and Cluster Analysis. Moskva. Finansy i Statistika; 1989: 139-214.
76. Angelini L, Maestri R, Marinazzo D, et al. Multiscale analysis of short term heart beat interval, arterial blood pressure, and instantaneous lung volume time series. *Artif Intell Med.* 2007; 41(3): 237-250.

77. Babelyuk NV. Electrostimulation with the devices "VEB-1" and "VEB-2" causes almost identical changes in the parameters of gas-discharge visualization. *Experimental and Clinical Physiology and Biochemistry*. 2020; 90(2): 5-13.
78. Babelyuk VYe, Popovych IL, Babelyuk NV, Korolyshyn TA, Dubkova GI, Kovbasnyuk MM, Hubyts'kyi VYo, Kikhtan VV, Musiyenko VYu, Kyrylenko IG, Dobrovolsky YG, Korsuns'kyi IH, Muszkieta R, Zukow W, Gozhenko AI. Perspectives on the use of electrostimulation with the device "VEB"® in the management of disorders related to COVID-19. *Balneo Research Journal*. 2020; 11(3): 328-343
79. Babelyuk VYe. The parameters of gaz discharge visualization (kirlianogram) appropriately associated with some psychophysiological and endocrine parameters of healthy men. *Medical Hydrology and Rehabilitation*. 2013; 11(1): 21-30.
80. Babelyuk VE, Gozhenko AI, Dubkova GI, Babelyuk NV, Zukow W, Kovbasnyuk MM, Popovych IL. Causal relationships between the parameters of gas discharge visualization and principal neuroendocrine factors of adaptation. *Journal of Physical Education and Sport*. 2017; 17(2): 624-637.
81. Babelyuk VY, Dubkova HI, Korolyshyn TA, Mysula IR, Popovych DV, Popovych IL, Zukow W. Relationships between caused by Kozyavkin© method changes in parameters of manual function and electroencephalogram, heart rate variability as well as gas discharge visualization in children with spastic form of cerebral palsy. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018; 8(4): 159-194.
82. Babelyuk VYe, Dubkova GI, Kikhtan VV, Korolyshyn TA, Popovych IL. The relationship between the parameters of gas discharge visualization and neuro-endocrine regulation [in Ukrainian]. In: *Valeology: current status, trends and prospects development. Abstracts XIV International scientific and practical conference (Kharkiv-Drohobych, 14-16 April 2016)*. Kharkiv. VN Karazin KhNU; 2016: 360-361.
83. Babelyuk VYe, Dubkova GI, Kikhtan VV, Korolyshyn TA, Zukow W, Popovych IL. The parameters of gas discharge visualization and principal neuroendocrine factors of adaptation closely correlated. In: *IX International symposium "Actual problems of biophysical medicine"* (Kyiv, 12-15 May 2016). Kyiv. OO Bohomolets' Institute of Physiology; 2016: 9-10.
84. Babelyuk VYe, Dubkova GI, Korolyshyn TA, Zukow W, Popovych IL. The correlations between parameters of gas discharge visualization and principal neuroendocrine factors of adaptation. In: *Pathophysiology and Pharmacy: ways of integration. Abstracts VII National Congress of Pathophysiologists Ukraine with international participation (5-7 October 2016)*. Kharkiv; NPhU: 8.
85. Babelyuk VYe, Dubkova GI, Popovych IL. Correlation parameters of electrophotonics (kirlianogram) with neuroendocrine parameters [in Ukrainian]. In: *Materials V scientific-practical conference "Issues of pathology in conditions of extreme factors action on the body"* (Ternopil', 1-2 November 2012): *Achievements of Clinical and Experimental Medicine*. 2012; 2(17): 158.
86. Babelyuk VYe, Dubkova GI, Popovych IL. Gas discharge visualization parameters correlate with some psycho-physiological and endocrine parameters of healthy men [in Ukrainian]. In: *"Actual problems of biophysical medicine"*. *Materials VII International symposium (Kyiv, 14-17 May 2014)*. Kyiv: OO Bohomolets' Institute of Physiology, 2014: 11-13.
87. Babelyuk VYe, Dubkova GI, Korolyshyn TA, Holubinka SM, Dobrovol's'kyi YG, Zukow W, Popovych IL. Operator of Kyokushin Karate via Kates increases synaptic efficacy in the rat Hippocampus, decreases C3- θ -rhythm SPD and HRV Vagal markers, increases virtual Chakras Energy in the healthy humans as well as luminosity of distilled water in vitro. Preliminary communication. *Journal of Physical Education and Sport*. 2017; 17(1): 383-393.
88. Babelyuk VYe, Popadynets' OO, Dubkova GI, Zukow W, Muszkieta R, Gozhenko OA, Popovych IL. Entropy of gas-discharge image correlates with the entropies of EEG,

- immunocytogram and leukocytogram but not HRV. *Pedagogy and Psychology of Sport*. 2020; 6(2): 30-39.
89. Bai Y, Liang Z, Li X, Voss LJ, Sleigh JW. Permutation Lempel-Ziv complexity measure of electroencephalogram in GABAergic anaesthetics. *Physiol Meas*. 2015; 36(12): 2483-2501.
 90. Bandt C, Pompe B. Permutation entropy: a natural complexity measure for time series. *Phys Rev Lett*. 2002; 88(17): 174102.
 91. Bankovskii NG, Korotkov KG, Petrov NN. Physical processes of image formation during gas-discharge visualization (the Kirlian effect) (Review). *Radiotekhnika i Elektronika*. 1986; 31: 625–643.
 92. Barylyak LG., Malyuchkova RV, Tolstanov OB, Tymochko OB, Hryvna RF, Uhrin MR. Comparative estimation of informativeness of leukocytary index of adaptation by Garkavi and by Popovych. *Medical Hydrology and Rehabilitation*. 2013; 11(1): 5-20.
 93. Baumert M, Javorka M, Seeck A, Faber R, Sanders P, Voss A. Multiscale entropy and detrended fluctuation analysis of QT interval and heart rate variability during normal pregnancy. *Comput Biol Med*. 2012; 42(3): 347-352.
 94. Bernaola-Galván PA, Gómez-Extremera M, Romance AR, Carpena P. Correlations in magnitude series to assess nonlinearities: Application to multifractal models and heartbeat fluctuations. *Phys Rev E*. 2017; 96(3-1): 032218.
 95. 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: Origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*. 1997; 34: 623-648.
 96. Bianco C. Population of lymphocytes bearing a membrane receptor for antigen-antibody complex. *J Exp Med*. 1970; 134(4): 702-720.
 97. Bilas VR, Popadynets' OO, Flyunt I-S.S, Sydoruk NO, Badiuk NS, Gushcha SG, Zukow W, Gozhenko AI, Popovych IL. Entropies of thymocytogram, splenocytogram, immunocytogram and leukocytogram in rats are regulated by sex and the neuroendocrine parameters while regulates immune parameters. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020; 10(7): 266-288.
 98. Boyers DG, Tiller WA. Corona discharge photography. *J Appl Physics*. 1973; 44(7): 3102–3112.
 99. Brinkman DJ, Hove ten AS, Vervoordeldonk MJ, Luyer MD, Jong de WJ. Neuroimmune interactions in the gut and their significance for intestinal immunity. *Cells*. 2019; 8: 670.
 100. Cahn BR, Polish J. Psychological bulletin meditation states and traits: EEG, ERP and neuroimaging studies. *Psychol. Bull*. 2006; 132: 180-211.
 101. Candra H, Yuwono M, Chai R, Nguyen HT, Su S. EEG emotion recognition using reduced channel wavelet entropy and average wavelet coefficient features with normal Mutual Information method. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2017: 463-466.
 102. Chang C, Metzger CD, Glover GH, Duyn JH, Heinze HJ, Walter M. Association between heart rate variability and fluctuations in resting-state functional connectivity. *Neuroimage*. 2013; 68: 93-104.
 103. Chavan SS, Pavlov VA, Tracey KJ. Mechanism and therapeutic relevance of neuro-immune communication. *Immunity*. 2017; 46: 927-942/
 104. Chavan SS, Tracey KJ. Essential Neuroscience in Immunology. *J Immunol*. 2017; 198: 3389-3397.
 105. Chen DW, Miao R, Yang WQ, Liang Y, Chen HH, Huang L, Deng CJ, Han N. A Feature Extraction Method Based on Differential Entropy and Linear Discriminant Analysis for Emotion Recognition. Sensors (Basel). 2019; 19(7): E1631.
 106. Chen W, Wang Z, Xie H, Yu W. Characterization of surface EMG signal based on fuzzy entropy. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2007; 15(2): 266-272.
 107. Chen X, Zhang Y, Cheng S, Xie P. Transfer Spectral Entropy and Application to Functional Corticomuscular Coupling. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng. 2019; 27(5): 1092-1102.
 108. Chung YR, Kim HJ, Kim YA, Chang MS, Hwang KT, Park SY. Diversity index as a novel prognostic factor in breast cancer. *Oncotarget*. 2017; 8(57): 97114-97126.

109. Cohen MA, Taylor JA. Short-term cardiovascular oscillations in man: measuring and modelling the physiologies. *J Physiol.* 2002; 542(Pt 3): 669-683.
110. Cook IA, O'Hara R, Uijtdehaage SH, Mandelkern M, Leuchter AF. Assessing the accuracy of topographic EEG mapping for determining local brain function. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1998; 107(6): 408-414.
111. Costa M, Goldberger AL, Peng CK. Multiscale entropy analysis of complex physiologic time series. *Phys Rev Lett.* 2002; 89(6): 068102.
112. Costa M, Goldberger AL, Peng CK. Multiscale entropy analysis of biological signals. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys.* 2005; 71(2Pt1): 021906.
113. Critchley HD. Neural mechanisms of autonomic, affective, and cognitive integration. *J. Comp. Neurol.* 2005; 493: 154-166.
114. Cuesta-Frau D, Miró-Martínez P, Jordán Núñez J, Oltra-Crespo S, Molina Picó A. Noisy EEG signals classification based on entropy metrics. Performance assessment using first and second generation statistics. *Comput Biol Med.* 2017; 87: 141-151.
115. Czura SJ, Tracey KJ. Autonomic neural regulation of immunity. *J Intern Med.* 2005; 257(2): 156-166.
116. Dong X, Wei Sh, Jiang H, Liu C. Applications of Heart Rate Variability in Sleep Apnea. In: Liu C, Li J. (eds.). *Feature Engineering and Computational Intelligence in ECG Monitoring.* Springer Nature Singapore Pte Ltd. 2020: 197-213.
117. Douglas SD, Quie PG. Investigation of Phagocytes in Disease. Churchil; 1981: 110 p.
118. Eke A, Herman P, Kocsis L, Kozak LR. Fractal characterization of complexity in temporal physiological signals. *Physiol Meas.* 2002; 23(1): R1-R38.
119. Faes L, Porta A, Nollo G. Redundant and synergistic information transfer in cardiovascular and cardiorespiratory variability. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2015; 2015: 4033-4036.
120. Faes L, Porta A, Rossato G, et al. Investigating the mechanisms of cardiovascular and cerebrovascular regulation in orthostatic syncope through an information decomposition strategy. *Auton Neurosci.* 2013; 178(1-2): 76-82.
121. Faes L, Gómez-Extremera M, Pernice R, et al. Comparison of methods for the assessment of nonlinearity in short-term heart rate variability under different physiopathological states. *Chaos.* 2019; 29(12): 123114.
122. Farmer JD, Sidorowich JJ. Predicting chaotic time series. *Phys Rev Lett.* 1987; 59(8): 845-848.
123. Ferenets R, Vanluchene A, Lipping T, Heyse B, Struys MM. Behavior of entropy/complexity measures of the electroencephalogram during propofol-induced sedation: dose-dependent effects of remifentanyl. *Anesthesiology.* 2007; 106(4): 696-706.
124. Fidler IJ. Tumor heterogeneity and the biology of cancer invasion and metastasis. *Cancer Res.* 1978; 38(9): 2651-2660.
125. Gagua PO GE, Georgobiani LG, Kapanadze A, et al. The GDV technique application to oncology. In: Korotkov K, Tunik A, editors. *Measuring energy fields: state of the science.* Fair Lawn, NJ: Backbone Publishing; 2004: 43-50.
126. Gao Y, Su H, Li R, Zhang Y. Synchronous analysis of brain regions based on multi-scale permutation transfer entropy. *Comput Biol Med.* 2019; 109: 272-279.
127. Goldberger AL. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. *Lancet.* 1996; 347(9011): 1312-1314.
128. Goldberger AL, Amaral LA, Hausdorff JM, Ivanov PCh, Peng CK, Stanley HE. Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002; 99 (Suppl 1): 2466-2472.
129. Gómez-Extremera M, Bernaola-Galván PA, Vargas S, Benítez-Porres J, Carpena P, Romance AR. Differences in nonlinear heart dynamics during rest and exercise and for different training. *Physiol Meas.* 2018; 39(8): 084008.

130. Gómez C, Lizier JT, Schaum M, et al. Reduced predictable information in brain signals in autism spectrum disorder. *Front Neuroinform*. 2014; 8: 9.
131. Gozhenko AI, Hrytsak YL, Barylyak LG, Kovbasnyuk MM, Tkachuk SP, KorolyshynTA, Matiyishyn GY, Zukow W, Popovych IL. Features of immunity by various constellations of principal adaptation hormones and autonomous regulation in practically healthy people. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016; 6(10): 215-235.
132. Gozhenko AI, Popadynets' OO, Zukow WA, Popovych IL. Differences in parameters of the EEG and HRV in the humans with various levels of the entropy of EEG, HRV, immunocytogram and leukocytogram. In: Collection of Proceedings of the Scientific and Practical Conference: Galician Readings "Contemporary ideas on the pathogenesis of inflammation: local and systemic mechanisms" (Ivano-Frankivs'k, 19-20 September). Ivano-Frankivs'k: IFNMU; 2019: 73-74.
133. 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.
134. Gozhenko OA, Zavidnyuk YV, Korda MM, Mysula IR, Klishch IM, Zukow W, Popovych IL. Features of neuro-endocrine and immune reactions to various water-salt loads in female rats. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018; 8(9): 11-31.
135. Goya-Esteban R, Barquero-Perez O, Sarabia-Cachadina E et al. Heart rate variability non linear dynamics in intense exercise. *Comput Cardiol*. 2012. 39: 177-180.
136. Hadoush H, Alafeef M, Abdulhay E. Brain Complexity in Children with Mild and Severe Autism Spectrum Disorders: Analysis of Multiscale Entropy in EEG. Brain Topogr. 2019; 32(5): 914-921.
137. Hansen AL, Johnsen BH, Thayer JF. Relationship between heart rate variability and cognitive function during threat of shock. *Anxiety Stress Coping*. 2009; 22(1): 77-89.
138. Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. Task Force of ESC and NASPE. *Circulation*. 1996; 93(5): 1043-1065.
139. Helakari H, Kananen J, Huotari N et al. Spectral entropy indicates electrophysiological and hemodynamic changes in drug-resistant epilepsy - A multimodal MREG study. Neuroimage Clin. 2019; 22: 101763.
140. Hornero R, Abov M, Abásolo D, McNames J, Goldstein B. Interpretation of approximate entropy: analysis of intracranial pressure approximate entropy during acute intracranial hypertension. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2005; 52(10): 1671-1680.
141. Hovland A, Pallesen S, Hammar Å, et al. The relationships among heart rate variability, executive functions, and clinical variables in patients with panic disorder. *Int J Psychophysiol*. 2012; 86(3): 269-275.
142. Hrytsak YaL, Barylyak LG, Zukow W, Popovych IL. Cluster analysis of hormonal constellation at women and men with harmonious and disharmonious general adaptation reactions. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016; 6(4): 141-150.
143. Huikuri HV, Mäkikallio TH, Peng CK, Goldberger AL, Hintze U, Møller M. Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Circulation*. 2000; 101(1): 47-53.
144. Ismail K. Unravelling factor analysis. *Evid Based Ment Health*. 2008; 11(4): 99-102.
145. Ivassivka SV, Bilas VR, Popovych AI. Stresslimiting effects of ozokerite on neuro-endocrine-immune complex at rats. International Scientific Congress and 61-st Session of the General Assembly of the World Federation of Hydrotherapy Climatotherapy (FEMTEC). Congress materials (China, November 26-28, 2008). 216-217.
146. Ives JA, van Wijk EP, Bat N, et al. Ultraweak photon emission as a non-invasive health assessment: a systematic review. *PLoS One*. 2014; 9(2): e87401.

147. Jakovleva E, Korotkov K, eds. Electrophotonic applications in medicine: GDV bioelectrography research. e-book 2013.
148. Jennings JR, Sheu LK, Kuan DC, Manuck SB, Gianaros PJ. Resting state connectivity of the medial prefrontal cortex covaries with individual differences in high-frequency heart rate variability. *Psychophysiology*. 2016; 53(4): 444-454.
149. 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.
150. Josefsson A, Ibáñez A, Parra M, Escudero J. Network analysis through the use of joint-distribution entropy on EEG recordings of MCI patients during a visual short-term memory binding task. *Health Technol Lett*. 2019; 6(2): 27-31.
151. Jun MR, Yoo JH, Park SY, et al. Assessment of phase-lag entropy, a new measure of electroencephalographic signals, for propofol-induced sedation. *Korean J Anesthesiol*. 2019; 72(4) :351-356.
152. Karasik R, Sapir N, Ashkenazy Y, et al. Correlation differences in heartbeat fluctuations during rest and exercise. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*. 2002; 66(6 Pt1): 062902.
153. Keshmiri S. Comparative Analysis of the Permutation and Multiscale Entropies for Quantification of the Brain Signal Variability in Naturalistic Scenarios. *Brain Sci*. 2020; 10(8): 527.
154. Kim JO, Mueller Ch W. Factor analysis: statistical methods and practical issues [trans. from English in Russian] (elevent printing, 1986). In: Factor, Discriminant and Cluster Analysis. Moskva: Finansy i Statistika; 1989: 5-77.
155. Kindzer BM, Babelyuk VY, Babelyuk NV, Popovych IL, Dubkova GI, Dobrovolskiy YG, Korsuns'kyi IH, Korolyshyn TA, Litosh S, Kindzer H, Zukow W. The device for electrostimulation "VEB-1" modulates parameters of electroencephalogram and gas discharge visualization. Science and society. Proc of the 11th internat. confer. Acent Grafics Communications and Publishing. Hamilton, Canada; 2019: 159-171.
156. Ki S, Kim KM, Lee YH, Bang JY, Choi BM, Noh GJ. Phase lag entropy as a hypnotic depth indicator during propofol sedation. *Anaesthesia*. 2019; 74(8): 1033-1040.
157. Klecka WR. Discriminant Analysis [trans. from English in Russian] (Seventh Printing, 1986). In: Factor, Discriminant and Cluster Analysis. Moskva: Finansy i Statistika; 1989: 78-138.
158. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT Jr. Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2005; 10(1): 88-101.
159. Korotkov KG. Energy Fields Electrophotonic Analysis in Humans and Nature. Second updated edition. Translated from Russian by the author. Edoted by Berney Williams and Lutz Rabe. 2014: 233 p.
160. Korotkov KG, Matravers P, Orlov DV, Williams BO. Application of electrophoton capture (EPC) analysis based on gas discharge visualization (GDV) technique in medicine: a systematic review. *J Altern Complement Med*. 2010; 16(1): 13-25.
161. Korotkov K, Shelkov O, Shevtsov A, et al. Stress reduction with osteopathy assessed with GDV electrophotonic imaging: effects of osteopathy treatment. *J Altern Complement Med*. 2012; 18(3): 251-257.
162. Korotkov KG, Williams BO, Bugno TJ, Parsons PH, et al., editors. Human energy field: study with GDV bioelectrography. Fair Lawn, NJ: Backbone Publishing; 2002.
163. Kozyavkina NV, Popovych IL, Zukow W. Metabolic accompaniment of thyrotropic effects of bioactive water Naftussya at the women with thyroid hyperplasia. *Journal of Health Sciences*. 2013; 3(5): 409-424.
164. Kozyavkina OV, Kozyavkina NV, Hordiyevych MS, Voloshyn TB, Lysovych VI, Babelyuk VY, Dubkova HI, Korolyshyn TA, Popovych DV, Mysula IR, Zukow W, Popovych IL. Forecasting caused by Kozyavkin© method changes in hand function parameters in children with spastic form of cerebral palsy at their baseline levels as well as EEGs, HRVs and GDVs. *Achievements of Clinical and Experimental Medicine*. 2018; 4: 17-35.

165. Kozyavkina OV, Kozyavkina NV, Voloshyn TB, Hordiyevych MS, Lysovych VI, Babelyuk VY, Dubkova HI, Korolyshyn TA, Mysula IR, Popovych DV, Zukow W, Popovych IL. Caused by Kozyavkin© method changes in hand function parameters in children with spastic form of cerebral palsy and their EEGs, HRVs and GDVs accompaniments. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018; 8(10): 11-30.
166. Kozyavkina OV, Vis'tak HI, Popovych IL. Factor, canonical and discriminant analysis of vegetotropic effects and accompanying changes in thyroide, metabolic and haemodynamic parameters at the women, caused by bioactive water Naftussya. *Medical Hydrology and Rehabilitation*. 2013; 11(3): 4-28.
167. 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.
168. Kul'chyns'kyi AB, Kovbasnyuk MM, Korolyshyn TA, Kyjenko VM, Zukow W, Popovych IL. Neuro-immune relationships at patients with chronic pyelonephrite and cholecystite. Communication 2. Correlations between parameters EEG, HRV and Phagocytosis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016; 6(10): 377-401.
169. 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.
170. Kul'chyns'kyi AB, Struk ZD, Gozhenko AI, Yanchij RI, Zukow WA, Kovbasnyuk MM, Korolyshyn TA, Popovych IL. Interrelations between changes in parameters of HRV, EEG and immunity. In: *Materials of the XXth Congress of the Ukrainian Physiological Society named after PG Kostyuk*. Fiziol Zhurn. 2019; 65(3). Suppl: 184-185.
171. 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.
172. Kurths J, Voss A, Saparin P, Witt A, Kleiner HJ, Wessel N. Quantitative analysis of heart rate variability. *Chaos*. 1995; 5(1): 88-94.
173. Kushwah KK, Srinivasan TM, Nagendra HR, Ilavarasu JV. Effect of yoga based techniques on stress and health indices using electro photonic imaging technique in managers. *J Ayurveda Integr Med*. 2016; 7(2): 119-123.
174. Kyrylenko IG, Flyunt I-SS, Fil' VM, Zukow W, Popovych IL. Changes in electrokinetic index of buccal epithelium correlated with changes in some parameters of immunity and fecal microbiocenosis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018; 8(10): 168-170.
175. Lake DE, Moorman JR. Accurate estimation of entropy in very short physiological time series: the problem of atrial fibrillation detection in implanted ventricular devices. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011; 300(1): H319-H325.
176. Laurinavicius A, Laurinaviciene A, Ostapenko V, Dasevicius D, Jarmalaite S, Lazutka J. Immunohistochemistry profiles of breast ductal carcinoma: factor analysis of digital image analysis data. *Diagn Pathol*. 2012; 7: 27.
177. Laurinavicius A, Plancoulaine B, Rasmusson A, et al. Bimodality of intratumor Ki67 expression is an independent prognostic factor of overall survival in patients with invasive breast carcinoma. *Virchows Arch*. 2016; 468(4): 493-502.
178. Li M, Wang R, Yang J, Duan L. An Improved Refined Composite Multivariate Multiscale Fuzzy Entropy Method for MI-EEG Feature Extraction. *Comput Intell Neurosci*. 2019; 2019:7529572.
179. Li P, Liu C, Li K, Zheng D, Liu C, Hou Y. Assessing the complexity of short-term heartbeat interval series by distribution entropy. *Med Biol Eng Comput*. 2015; 53(1) :77-87.
180. Li S, Liu S, Lan H, Yu H. Research progress on analysis methods in electroencephalography-electromyography synchronous coupling [in Chinese]. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi*. 2019; 36(2) :334-337.

181. [Li X](#), [An Z](#), [Li Q](#), [Shi C](#), [Zhang J](#), [Kang J](#). Weighted multiple multiscale entropy and its application in electroencephalography analysis of autism assessment [in Chinese]. [Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi](#). 2019; 36(1) :33-39.
182. Limatibul S, Shore A, Dosch HM, Gelfand EW. Theophylline modulation of E-rosette formation: an indicator of T-cell maturation. *Clin Exp Immunol*. 1978; 33(3): 503-513.
183. Lin PF, Lo MT, Tsao J, Chang YC, Lin C, Ho YL. Correlations between the signal complexity of cerebral and cardiac electrical activity: a multiscale entropy analysis. *PLoS One*. 2014; 9(2): e87798.
184. [Liu M](#), [Song C](#), [Liang Y](#), [Knöpfel T](#), [Zhou C](#). Assessing spatiotemporal variability of brain spontaneous activity by multiscale entropy and functional connectivity. [Neuroimage](#). 2019; 198: 198-220.
185. Liu C, Oster J, Reinertsen E, Li Q, Zhao L, et al. A comparison of entropy approaches for AF discrimination. *Physiol Meas*. 2018; 39(7): 074002.
186. Liu C, Zhao L. Using Fuzzy Measure Entropy to improve the stability of traditional entropy measures. *Comput Cardiol*. 2011; 38: 681.
187. [Liu Q](#), [Chen YF](#), [Fan SZ](#), [Abbod MF](#), [Shieh JS](#). EEG artifacts reduction by multivariate empirical mode decomposition and multiscale entropy for monitoring depth of anaesthesia during surgery. [Med Biol Eng Comput](#). 2017; 55(8): 1435-1450.
188. Lukyanchenko OI, Gozhenko OA, Mel'nyk OI, Zukow W, Popovych IL. Features of the immune profile and microbiota in persons whose immune status is susceptible or resistant to chronic stress. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019; 9(3): 601-611.
189. Ma C, Wei Sh, Liu Ch. Atrial Fibrillation Detection in Dynamic Signals. In: Liu C, Li J. (eds.). *Feature Engineering and Computational Intelligence in ECG Monitoring*. Springer Nature Singapore Pte Ltd. 2020: 177-195.
190. Madabhushi A, Agner S, Basavanahally A, Doyle S, Lee G. Computer-aided prognosis: predicting patient and disease outcome via quantitative fusion of multi-scale, multi-modal data. *Comput Med Imaging Graph*. 2011; 35(7-8): 506-514.
191. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*. 1991; 84(2): 482-492.
192. Malliani A, Lombardi F, Pagani M. Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms. *Br Heart J*. 1994; 71(1): 1-2.
193. Mandel ID. Cluster analysis [tr. from English in Russian]. *Moskva. Finansy i Statistika*; 1988: 176 p.
194. Martinis M, Knezević A, Krstacić G, Vargović E. Changes in the Hurst exponent of heartbeat intervals during physical activity. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*. 2004; 70(1 Pt1): 012903.
195. Matthews SC, Paulus MP, Simmons AN et al. Functional subdivision with anterior cingulate cortex and their relationship to autonomic nervous system function. *Neuroimage*. 2004; 22(3): 1151-1156.
196. McCamley JD, Denton W, Arnold A, Raffalt PC, Yentes JM. On the calculation of sample entropy using continuous and discrete human gait data. *Entropy (Basel)*. 2018; 20(10): 764.
197. Melis M, Littera R, Cocco E, et al. Entropy of human leukocyte antigen and killer-cell immunoglobulin-like receptor systems in immune-mediated disorders: A pilot study on multiple sclerosis. *PLoS One*. 2019; 14(12): e0226615.
198. 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.
199. [Migliorelli C](#), [Bachiller A](#), [Andrade AG](#), [Alonso JF](#), [Mañanas MA](#), [Borja C](#), [Giménez S](#), [Antonijuan RM](#), [Varga AW](#), [Osorio RS](#), [Romero S](#). Alterations in Eeg Connectivity Measures as an Indicator of Sleep Depth. [Sleep](#). 2019; 42(6): 081.
200. Muehsam D, Chevalier G, Barsotti T, Gurfein BT. An Overview of Biofield Devices. *Glob Adv Health Med*. 2015; 4(Suppl): 42-51.

201. Müller A, Riedl M, Penzel T, Bonnemeier H, Kurths J, Wessel N. Coupling analysis of transient cardiovascular dynamics. *Biomed Tech (Berl)*. 2013; 58(2): 131-139.
202. Murray K, Godínez DR, Brust-Mascher I, Miller EN, Gareau MG, Reardon C. Neuroanatomy of the spleen: Mapping the relationship between sympathetic neurons and lymphocytes. *PLoS ONE*. 2017; 12(7): e0182416.
203. Namazi H, Aghasian E, Ala TS. Fractal-based classification of electroencephalography (EEG) signals in healthy adolescents and adolescents with symptoms of schizophrenia. *Technol Health Care*. 2019; 27(3): 233-241.
204. Namazi H, Aghasian E, Ala TS. Complexity-based classification of EEG signal in normal subjects and patients with epilepsy. *Technol Health Care*. 2020; 28(1): 57-66.
205. Nance DM, Sanders VM. Autonomic innervation and regulation of immune system (1987-2007). *Brain Behav Immun*. 2007; 21(6): 736-745.
206. Newberg AB, Alavi A, Baime M, Pourdehnad M, Santanna J, d'Aquili E. The measurement of regional cerebral blood flow during the complex cognitive task of meditation: a preliminary SPECT study. *Psychiatry Research: Neuroimaging Section*. 2001; 106: 113-122.
207. Ohtake Y, Hamada T, Murata T et al. The association between autonomic response status and the changes in EEG activity during mental arithmetic task. *Rinsho Byori*. 2007; 55(12): 1075-1079.
208. Oppenheimer SM, Kedem G, Martin WM. Left-insular cortex lesions perturb cardiac autonomic tone in humans. *Clin. Auton. Res*. 1996; 6: 131-140.
209. Park JH, Lee SE, Kang E, et al. Effect of depth of anesthesia on the phase lag entropy in patients undergoing general anesthesia by propofol: A STROBE-compliant study. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99(30): e21303.
210. Park SY, Gönen M, Kim HJ, Michor F, Polyak K. Cellular and genetic diversity in the progression of in situ human breast carcinomas to an invasive phenotype. *J Clin Invest*. 2010; 120(2): 636-644.
211. Pavlov VA, Chavan SS, Tracey KJ. Molecular and functional neuroscience in immunity. *Annu Rev Immunol*. 2018; 36: 783-812.
212. Peng CK, Costa M, Goldberger AL. Adaptive data analysis of complex fluctuations in physiologic time series. *Adv Adapt Data Anal*. 2009; 1(1) :61-70.
213. Peng CK, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos*. 1995; 5(1): 82-87.
214. Perkiömäki JS, Mäkitallio TH, Huikuri HV. Fractal and complexity measures of heart rate variability. *Clin Exp Hypertens*. 2005; 27(2-3): 149-158.
215. Petsyukh SV, Petsyukh MS, Kovbasnyuk MM, Barylyak LG, Zukow W. Relationships between Popovych's Adaptation Index and parameters of ongoing HRV and EEG in patients with chronic pyelonephritis and cholecystitis in remission. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016; 6(2): 99-110.
216. Pincus SM. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991; 88(6): 2297-2301.
217. Pincus SM. Approximate entropy (ApEn) as a complexity measure. *Chaos*. 1995; 5(1): 110-117.
218. Pincus SM, Goldberger AL. Physiological time-series analysis: what does regularity quantify? *Am J Physiol*. 1994; 266(4 Pt2): H1643-H1656.
219. Plancoulaine B, Laurinavičienė A, Herlin P, Besusparis J, Meskauskas R, Baltusaitė I, et al. A methodology for comprehensive breast cancer Ki67 labeling index with intra-tumor heterogeneity appraisal based on hexagonal tiling of digital image analysis data. *Virchows Arch*. 2015; 467: 711-722.
220. Polovynko IS, Zayats LM, Zukow W, Popovych IL. Neuro-endocrine-immune relationships by chronic stress at male rats. *Journal of Health Sciences*. 2013; 3(12): 365-374.

221. Polovynko IS, Zajats LM, Zukow W, Yanchij RI, Popovych IL. Quantitative evaluation of integrated neuroendocrine and immune responses to chronic stress in rats male. *Journal of Education, Health and Sport.* 2016; 6(8): 154-166.
222. Popp FA, Nagl W, Li KH, Scholz W, Weingärtner O, Wolf R. Biophoton emission. New evidence for coherence and DNA as source. *Cell Biophys.* 1984; 6(1): 33-52.
223. Popadynets' OO, Bilas VR, Flyunt I-S-S, Badiuk NS, Zukow W, Gozhenko AI, Popovych IL. Features of the condition of the neuroendocrine-immune complex in different constellations of entropies of morpho-functional immune subsystems in rats. *Journal of Education, Health and Sport.* 2020; 10(8): 214-229.
224. Popadynets' OO, Gozhenko AI, Badiuk NS, Zukow W, Popovych IL. Interpersonal differences between caused by adaptogens changes in the entropies of EEG, HRV, immunocytogram and leukocytogram. 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: 51-53.
225. Popadynets' OO, Gozhenko AI, Badiuk NS, Zukow W, Kovbasnyuk MM, Korolyshyn TA, Popovych IL. Relationships between changes in entropy of the EEG and parameters of the immunity. *Pedagogy and Psychology of Sport.* 2020; 6(1): 24-40.
226. Popadynets' OO, Gozhenko AI, Zukow W, Popovych IL. Interpersonal differences between of the entropies of EEG, HRV, immunocytogram and leukocytogram. *Journal of Education, Health and Sport.* 2019; 9(6): 534-545.
227. Popadynets' OO, Gozhenko AI, Zukow W, Popovych IL. Peculiarities of spectral parameters of EEG, HRV and routine parameters of immunity in patients with various levels of the entropy of EEG, HRV, immunocytogram and leukocytogram. *Journal of Education, Health and Sport.* 2019; 9(8): 617-636.
228. 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.
229. 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.
230. 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.
231. Popovych IL. Immediate responses of the autonomic nervous system to the balneofactors, their neuro-endocrine-immune accompaniments and predictors. *Experimental and Clinical Physiology and Biochemistry.* 2018; 1(81): 11-26.
232. Popovych IL, Babelyuk VY, Dubkova HI, Korolyshyn TA, Zukow W. Relationships between changes in parameters of manual function and electroencephalogram, heart rate variability as well as gas discharge visualization in children with spastic form of cerebral palsy caused by Kozyavkin© method. *Experimental and Clinical Physiology and Biochemistry.* 2018; 1(81): 39-50.
233. Popovych IL, Gumega MD, Verba IE, Popovych AI, Korolyshyn TA, Tkachuk SP, Ostapenko VM, Zukow W. Comparative investigation effects on nervous and immune systems of bioactive water Naftussya spa Truskavets' and stable water solution of Boryslav's ozokerite. *Journal of Education, Health and Sport.* 2016; 6(4): 364-374.
234. 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.
235. 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.
236. 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.
 237. 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.
 238. Popovych IL, Polovynko IS, Zajats LM, Mel'nyk OI. Sexual dimorphism of the neuroendocrine-immune complex and its reactions on chronic stress at rats. *Experimental and Clinical Physiology and Biochemistry*. 2018; 3(83): 5-17.
 239. Porta A, Bari V, Marchi A, et al. Effect of variations of the complexity of the target variable on the assessment of Wiener-Granger causality in cardiovascular control studies. *Physiol Meas*. 2016; 37(2): 276-290.
 240. Porta A, Baselli G, Liberati D, et al. Measuring regularity by means of a corrected conditional entropy in sympathetic outflow. *Biol Cybern*. 1998; 78(1): 71-78.
 241. Porta A, Casali KR, Casali AG, et al. Temporal asymmetries of short-term heart period variability are linked to autonomic regulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008; 295(2): R550-R557.
 242. Porta A, Faes L, Marchi A, et al. Disentangling cardiovascular control mechanisms during head-down tilt via joint transfer entropy and self-entropy decompositions. *Front Physiol*. 2015; 6: 301.
 243. Prinsloo GE, Rauch HG, Karpul D, Derman WE. The effect of a Single Session of Short Duration Heart Rate Variability Biofeedback on EEG: A Pilot Study. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback*. 2013; 38(1): 45-56.
 244. Racz FS, Stylianou O, Mukli P, Eke A. Multifractal and Entropy-Based Analysis of Delta Band Neural Activity Reveals Altered Functional Connectivity Dynamics in Schizophrenia. *Front Syst Neurosci*. 2020. 24; 14:49.
 245. Rahman MA, Khanam F, Ahmad M, Uddin MS. Multiclass EEG signal classification utilizing Rényi min-entropy-based feature selection from wavelet packet transformation. *Brain Inform*. 2020; 7(1): 7.
 246. Rényi A. On measures of entropy and information. In: *Proc fourth Berkeley symp math stat and probability*. vol I. University of California Press. Berkeley. 1961: 547-457.
 247. Rényi A. On the amount of information in a random variable concerning an event. *J Math Sci*. 1966; 1: 30-33.
 248. Richman JS, Moorman JR. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000; 278(6): H2039-H2049.
 249. Riganello F, Larroque SK, Bahri MA, et al. A Heartbeat Away From Consciousness: Heart Rate Variability Entropy Can Discriminate Disorders of Consciousness and Is Correlated With Resting-State fMRI Brain Connectivity of the Central Autonomic Network. *Front Neurol*. 2018; 9: 769.
 250. Sakaki M, Yoo HJ, Nga L, Lee TH, Thayer JF, Mather M. Heart rate variability is associated with amygdala functional connectivity with MPFC across younger and older adults. *Neuroimage*. 2016; 139: 44-52.
 251. Schrödinger E. *What is Life? The Physical Aspects of the Living Cell*. Cambridge: Cambridge University Press; 1944 [cyt. by Melis M et al, 2018].
 252. Shannon CE. A mathematical theory of information. *Bell Syst Tech J*. 1948; 27: 379-423.
 253. Shannon CE. The mathematical theory of communication. 1963. *MD Comput*. 1997; 14(4): 306-317.
 254. Shannon CE. *Works on the theory of informatics and cybernetics* [transl. from English to Russian]. Moskwa. Inostrannaya literatura; 1963: 329 p.

255. Shekatkar SM, Kotriwar Y, Harikrishnan KP, Ambika G. Detecting abnormality in heart dynamics from multifractal analysis of ECG signals. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 15127.
256. Shen X, Bei L, Hu TH, Aryal B. The possible role played by biophotons in the long-range interaction between neutrophil leukocytes. In: Belousov LV, Voeikov VL, VanWijk R, Editors. *Biophotonics and coherent systems in biology.* Moscow: Moscow University Press; 2000: 336–46.
257. Shi B, Zhang Y, Yuan C, Wang S, Li P. Entropy analysis of shortterm heartbeat interval time series during regular walking. *Entropy.* 2017; 19:568.
258. Smith R, Thayer JF, Khalsa SS, Lane RD. The hierarchical basis of neurovisceral integration. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;75:274-296. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.02.003
259. Sokunbi MO. Sample entropy reveals high discriminative power between young and elderly adults in short fMRI data sets. *Front Neuroinform.* 2014; 8: 69.
260. Solís-Montufar EE, Gálvez-Coyt G, Muñoz-Diosdado A. Entropy Analysis of RR-Time Series From Stress Tests. *Front Physiol.* 2020; 11: 981.
261. Sternberg EM. Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific response to pathogens. *Nat Rev Immunol.* 2006; 6(4): 318-328.
262. 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.
263. Subhani AR, Likun X, Saeed Malik A. Assotiation of autonomic nervous system and EEG scalp potential during playing 2D Grand Turismo 5. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2012: 3420-3423.
264. Tang YY, Ma Y, Fan Y et al. Central and autonomic nervous system interaction is altered by short-term meditation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106(22): 8865-8870.
265. Taylor JA, Carr DL, Myers CW, Eckberg DL. Mechanisms underlying very-low-frequency RR-interval oscillations in humans. *Circulation.* 1998; 98(6): 547-555.
266. Taylor KA, Wiles JD, Coleman DD, Sharma R, O'driscoll JM. Continuous Cardiac Autonomic and Hemodynamic Responses to Isometric Exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2017; 49(8): 1511-1519.
267. Thayer JF, Hansen AL, Johnsen BH. The non-invasive assessment of autonomic influences on the heart using impedance cardiography and heart rate variability. In: *Handbook of Behavioral Medicine.* NY: Springer; 2010: 723–740.
268. Thayer JF, Lane RD. Claude Bernard and the heart-brain connection: further elaboration of a model of neurovisceral integration. *Neurosci Biobehav Rev.* 2009; 33(2): 81-88.
269. Thayer JF, Sternberg EM. Neural aspects of immunomodulation: Focus on the vagus nerve. *Brain Behav Immun.* 2010; 24(8): 1223-1228.
270. Tiinane S, Määttä A, Silverhuth M. et al. HRV and EEG based indicators of stress in children with Asperger syndrome in audio-visual stimulus test. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2011: 2021-2024.
271. Tolkunov D, Rubin D, Mujica-Parodi LR. Power spectrum scale invariance quantifies limbic dysregulation in trait anxious adults using fMRI: adapting methods optimized for characterizing autonomic dysregulation to neural dynamic timeseries. *Neuroimage.* 2010; 50(1): 72-82.
272. Tozzi A, Peters JF, Çankaya MN. The informational entropy endowed in cortical oscillations. *Cogn Neurodyn.* 2018; 12(5): 501-507.
273. Tracey K.J. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Clin Invest.* 2007; 117(2): 289-296.
274. Tracey KJ. Understanding immunity requires more than immunology. *Nature Immunology.* 2010; 11(7): 561-564.
275. Truebner S, Cygankiewicz I, Schroeder R, et al. Compression entropy contributes to risk stratification in patients with cardiomyopathy. *Biomed Tech (Berl).* 2006; 51(2): 77-82.

276. Tsai CH, Ma HP, Lin YT, et al. Usefulness of heart rhythm complexity in heart failure detection and diagnosis. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 14916.
277. Tsallis C. Possible generalization of Boltzman-Gibbs statistics. *J Stat Phys.* 1988; 52(2): 479–487.
278. Turner NC, Reis-Filho JS. Genetic heterogeneity and cancer drug resistance. *Lancet Oncol.* 2012; 13(4): e178-e185.
279. Vanwijk R. Bio-photons and bio-communication. *J Sci Explor.* 2001; 15(2): 183–197.
280. Vanneste S, De Ridder D. Brain Areas Controlling Heart Rate Variability in Tinnitus and Tinnitus-Related Distress. *PLoS ONE.* 2013; 8(3): e59728.
281. Vigo DE, Dominguez J, Guinjoan SM, et al. Nonlinear analysis of heart rate variability within independent frequency components during the sleep-wake cycle. *Auton Neurosci.* 2010; 154(1-2): 84-88.
282. Vikman S, Mäkikallio TH, Yli-Mäyry S, et al. Altered complexity and correlation properties of R-R interval dynamics before the spontaneous onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation.* 1999; 100(20): 2079-2084.
283. Visnovcova Z, Mestanik M, Javorka M, et al. Complexity and time asymmetry of heart rate variability are altered in acute mental stress. *Physiol Meas.* 2014; 35(7): 1319-1334.
284. Voss A, Schroeder R, Heitmann A, Peters A, Perz S. Short-term heart rate variability-influence of gender and age in healthy subjects. *PLoS One.* 2015; 10(3): e0118308.
285. Wahbeh H, Oken BS. Peak High-Frequency HRV and Peak Alpha Frequency Higher in PTSD. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback.* 2013; 38(1): 57-69.
286. Wang Z, Li Y, Childress AR, Detre JA. Brain entropy mapping using fMRI. *PLoS One.* 2014; 9(3): e89948.
287. Weippert M, Behrens K, Rieger A, Kumar M, Behrens M. Effects of breathing patterns and light exercise on linear and nonlinear heart rate variability. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2015; 40(8): 762-768.
288. Wessel N, Voss A, Kurths J, Schirdewan A, Hnatkova K, Malik M. Evaluation of renormalised entropy for risk stratification using heart rate variability data. *Med Biol Eng Comput.* 2000; 38(6): 680-685.
289. 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.
290. Wu GQ, Arzeno NM, Shen LL, et al. Chaotic signatures of heart rate variability and its power spectrum in health, aging and heart failure. *PLoS One.* 2009; 4(2): e4323.
291. Xiang J, Tian C, Niu Y, Yan T, Li D, Cao R, Guo H, Cui X, Cui H, Tan S, Wang B. Abnormal Entropy Modulation of the EEG Signal in Patients With Schizophrenia During the Auditory Paired-Stimulus Paradigm. *Front Neuroinform.* 2019; 13: 4.
292. Xie HB, Guo JY, Zheng YP. Fuzzy approximate entropy analysis of chaotic and natural complex systems: detecting muscle fatigue using electromyography signals. *Ann Biomed Eng.* 2010; 38(4): 1483-1496.
293. Xiong W, Faes L, Ivanov PC. Entropy measures, entropy estimators, and their performance in quantifying complex dynamics: Effects of artifacts, nonstationarity, and long-range correlations. *Phys Rev E.* 2017; 95(6-1): 062114.
294. Yakovleva EG, Korotkov KG, Fedorov ED, Ivanova EV, Plahov RV, Belonosov SS. Engineering Approach to Identifying Patients with Colon Tumors on the Basis of Electrophotonic Imaging Technique Data. *Open Biomed Eng J.* 2016; 10: 72-80.
295. Yap TA, Gerlinger M, Futreal PA, Puzstai L, Swanton C. Intratumor heterogeneity: seeing the wood for the trees. *Sci Transl Med.* 2012; 4(127): 127
296. Yoo HJ, Thayer JF, Greenig S, Lee TH, Ponzio A, Min J, Sakaki M, Nga L, Mater M, Koenig J. Brain structural concomitants of resting state heart rate variability in the young and old: evidence from two independent samples. *Brain Structure and Function.* 2018; 223(2): 727-737.

297. Zahn D, Adams J, Krohn J, et al. Heart rate variability and self-control - A meta-analysis. *Biol Psychol.* 2016; 115: 9-26.
298. Zajats LM, Polovynko IS, Zukow W. Features neuro-endocrine support diversity of immune responses to chronic stress in male rats. *Journal of Education, Health and Sport.* 2017; 7(3): 97-105.
299. Zajats LM, Polovynko IS, Zukow W, Yanchij RI, Mysakovets' OG, Mel'nyk OI, Hrytsak YaL. Neuroendocrine-immune relationships in rats females. *Journal of Education, Health and Sport.* 2017; 7(10): 59-78.
300. Zavidnyuk YV, Mysula IR, Klishch IM, Zukow W, Popovych IL, Korda MM. General non-specific metabolic, neuroendocrine and immune reactions to various water-salt loads in female rats. *Journal of Education, Health and Sport.* 2018; 8(3): 513-524.
301. Zhao J, Ding M, Tong Z, Han J, Li X, Kang J. Feature extraction and classification of autism spectrum disorder children related electroencephalographic signals based on entropy [in Chinese]. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi.* 2019; 36(2): 183-188.
302. Zhao L, Liu C, Wei S, Shen Q, Zhou F, Li J. A new Entropy-based atrial fibrillation detection method for scanning wearable ECG recordings. *Entropy.* 2018; 20(12): 904.
303. Zhu L, Cui G, Cao J, Cichocki A, Zhang J, Zhou C. A Hybrid System for Distinguishing between Brain Death and Coma Using Diverse EEG Features. *Sensors (Basel).* 2019; 19(6): E1342.
304. Zilenaite D, Rasmusson A, Augulis R, et al. Independent Prognostic Value of Intratumoral Heterogeneity and Immune Response Features by Automated Digital Immunohistochemistry Analysis in Early Hormone Receptor-Positive Breast Carcinoma. *Front Oncol.* 2020; 10: 950.
305. Zukow W, Popadynets' OO, Gozhenko AI, Popovych IL. Interindividual differences in parameters of the EEG and HRV in the humans with various levels of the entropy of EEG, HRV, immunocytogram and leukocytogram. *Journal of Education, Health and Sport.* 2019; 9(7): 448-466.

НАУКОВЕ ВИДАННЯ

Анатолій Іванович ГОЖЕНКО
Михайло Михайлович КОРДА
Олександр Олексійович ПОПАДИНЕЦЬ
Ігор Львович ПОПОВИЧ

**ЕНТРОПІЯ, ГАРМОНІЯ, СИНХРОНІЗАЦІЯ
ТА ЇХ НЕЙРО-ЕНДОКРИННО-ІМУННІ КОРЕЛЯТИ**

Монографія

Підписано до друку 30.08.2021.
Формат 60x84/16. Ум-друк. арк. 13,49.
Наклад 100 прим. Зам. № 2108-22.

Видано і віддруковано в ПП «Фенікс»
(Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 1044 від 17.09.02).
Україна, м. Одеса, 65009, вул. Зоопаркова, 25.
Тел. +38 050 7775901 +38 048 7959160
e-mail: fenix-izd@ukr.net
www.feniksbooks.com