

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ
ІМЕНІ Л.В. ГРОМАШЕВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

БЕРЕЗІНА ЛАРИСА ВЯЧЕСЛАВІВНА

УДК 615.849.19:616.8]:616-036.8

ФОТОННІ ТЕХНОЛОГІЇ В ТЕРАПІЇ НЕЙРОІНФЕКЦІЙ

14.01.13 – інфекційні хвороби

**АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук**

Київ - 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України»

Науковий консультант:

доктор медичних наук, професор, Заслужений лікар України **Матяш Віктор Іванович**, ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України», завідувач відділом інтенсивної терапії та детоксикації

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор, Заслужений лікар України **Мороз Лариса Василівна**, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України, завідувач кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології;

доктор медичних наук, професор **Дуда Олександр Костянтинович**, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, завідувач кафедри інфекційних хвороб;

доктор медичних наук, доцент **Дорошенко Віталій Олександрович**, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, професор кафедри дитячих інфекційних хвороб.

Захист дисертації відбудеться «19» вересня 2017 р. об 11-00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.614.01 при ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 5).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 5).

Автореферат розісланий «17 » серпня 2017 р.

**Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
кандидат медичних наук**



Голубка О.С.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Нейроінфекції залишаються серйозною проблемою охорони здоров'я. Перш за все, це пов'язано з високою летальністю (10-28 %), навіть, незважаючи на значні успіхи в лікуванні хворих (Исаков В.А., 2013; Руденко А.О., 2014; Голубовская О.А. та співавт., 2014; Vilgrami M., 2014). До того ж, у 60-80 % випадків після перенесеного захворювання зберігаються залишкові неврологічні та психотичні ускладнення: астенічний, психоневротичний, гідроцефалічний синдроми, парези, паралічі, розлади вегетативної нервової системи, що призводить до суттєвого зниження працездатності та розвитку інвалідності (Цинзерлинг В.А., 2011; Матяш В.І. та співавт., 2014; Руденко А.О. та співавт., 2016).

Різноманітність клінічних форм нейроінфекцій, їх патогенетичних механізмів обумовлена як особливостями збудника інфекції, так і макроорганізму (Филиппенко Н.Г., 2012; Бисага Г.Н., 2012; Chinta S., 2014). При цьому, здатність збудників інфекцій значно змінювати імунну реактивність організму хворого призводить до тяжкого клінічного перебігу та запуску імунопатологічних реакцій як у нервовій, так і інших системах організму (Jenson H.B., 2011; Алексеев В.Н., 2014; Крамарев С.А., 2014; Сорокин Ю.Н., 2015).

Впровадження в клінічну практику хіміотерапевтичних противірусних препаратів: ацикловіру, ган-, вав-, фамцикловіру та інших, дозволило досягти значних терапевтичних успіхів. З іншого боку, відкрилися нові труднощі, пов'язані з етіотропною терапією (Бабушкина Г.В., 2012; Hatanraa K.J., 2014). Перш за все, це формування вірусної резистентності до противірусних препаратів та низька ефективність монотерапії при хронічних формах інфекції (Ranieri V., 2012; Croia C., 2013; Фролов А.Ф., Задорожна В.І., 2013).

Лікування хворих на нейроінфекції передбачає комплексний підхід і має на меті не тільки пригнічення реплікативної активності інфекційних агентів, а і корекцію різноманітних вірусіндукованих патофізіологічних порушень (Костюченко Л.В., 2013; Панасюк О.Л., 2015), у тому числі імунологічних (Kang S.H., 2012; Львов Д.К., 2013; Секретар Л.Б., 2013).

В теперішній час зростає інтерес лікарів до неспецифічних методів лікування, які здатні підвищити імунологічну реактивність організму хворого (Пантьо В.В., 2010; Попов В.Д., 2011; Gan Y., 2012; Бережная Н.М., 2015). В цьому аспекті перспективним може стати використання фотонів світла в терапії хворих (Рязанова Е.А., 2010; AlGhamdi K.M., 2012; Zerbinati N., 2012; Replow P.V., 2013).

Лазерне опромінення забезпечує значний терапевтичний ефект і широко використовується в багатьох областях медицини: в терапії запальних процесів (Гейниц А.В., 2012; Кочетков А.В., 2012), онкологічних захворювань (Амирханян А.Н., 2011; Высоцкая Н.А., 2014; Fu L. et al., 2015), патологій дихальної системи (Наседкин А.Н., 2011; Rahmathulla G., 2012), порушень кровообігу (Горбани Н.А. та

співавт., 2011), загоєнні ран (Zizi M.I. et al., 2013) тощо. Висока терапевтична ефективність, незначні протипоказання та побічні ефекти вказують на перспективність використання фотонних технологій в лікуванні хворих на нейроінфекції (Ачилів А.А., 2012; Корсак А.В., 2014; Никифоров А.С., 2014).

У клінічній практиці використовуються різні способи доставки фотонів світла: внутрішньовенне лазерне опромінення крові; підведення до патологічного вогнища за допомогою ендоскопічної техніки; черезшкірна дія на больову точку або проекцію органу; дія на рефлекторні точки акупунктури і зони Захар'їна-Геда; надвенна дія на кров; вплив на проекції імунокомпетентних органів (Матяш В.І. та співавт., 2010, 2011; Москвін С.В., 2014). Кожен із цих способів має свої переваги та недоліки. Слід зауважити, що ефективність лазеротерапії в значній мірі пов'язана з параметрами опромінення, залежністю ефекту дії від дози та функціонального стану макроорганізму (Chung H. et al., 2012).

На теперішній час за окремими даними, перспективним є екстракорпоральне лазерне опромінення крові, при якому наявна безпосередня взаємодія фотонів світла з компонентами крові: клітинами, ліпопротеїнами, білками тощо (Горбани Н.А., 2010; Байбеков І.М., 2013).

Між тим, на сучасному етапі використання фотонних технологій, відсутні рекомендації по проведенню екстракорпорального лазерного опромінення крові в терапії хворих на нейроінфекції. Актуальним є також використання не тільки фотонів світла червоного та інфрачервоного, а і блакитного, синього, зеленого діапазонів. Досить важливим є виявлення противірусної дії різних фотонів світла, визначення клініко-імунологічних ефектів при екстракорпоральному лазерному опроміненні крові.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана в рамках науково-дослідних робіт ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України»: «Застосування лазерних технологій при лікуванні вірусних та аутоімунних захворювань», державна реєстрація № 0111U002007, шифр 127 (2010-2013 рр.), диплом президії НАМН України за кращу науково-дослідну роботу, яка була виконана у 2013 році; «Удосконалення інтенсивної терапії хворих з бактерійними, вірусними мікст-нейроінфекціями», державна реєстрація № 0114U000385, шифр 135 (2014-2016 рр.).

Мета дослідження: удосконалити патогенетичну терапію хворих з інфекційними ураженнями нервової системи на основі клініко-експериментальних досліджень терапевтичної ефективності фотонних технологій.

Завдання дослідження:

1. Визначити імуномодулюючу дію фотонів світла заданого діапазону в експерименті.

2. Дослідити на експериментальній моделі *in vitro* вплив фотонів світла щодо життєздатності клітин перещеплювальної культури MDCK та цитопатогенної дії вірусу грипу.

3. Визначити безпечність екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм на підставі оцінки функціонування органів і систем експериментальних тварин.

4. Розробити технологію опромінення екстракорпорального контуру крові хворих фотонами світла заданого діапазону.

5. Дослідити динаміку клініко-лабораторних показників у хворих на нейроінфекції при використанні в лікуванні фотонів світла в залежності від технології опромінення.

6. Визначити терапевтичну ефективність фотонів світла в лікуванні хворих на нейроінфекції.

7. Розробити патогенетично обґрунтовані технології терапії фотонами світла хворих на нейроінфекції.

Об'єкт дослідження: експериментальні моделі (фагоцити периферичної крові людини, перещеплювані культури клітин, експериментальні тварини); нейроінфекції.

Предмет дослідження: зміни функціонального стану клітин, органів та систем щурів, динаміка клініко-лабораторних показників у хворих на нейроінфекції, ефективність лікування хворих при використанні різних технологій опромінення фотонами світла.

Методи дослідження: експериментальні, клінічні, вірусологічні, імунологічні, загальноклінічні, біохімічні, серологічні, молекулярно-біологічні, інструментальні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів.

Доведено відсутність прямої дії фотонів світла (довжина хвилі 370, 405, 532 і 635 нм у неперервному та імпульсному режимах, експозиції 5-20 хвилин і потужності 5-50 мВт/см²) в системі *in vitro* на цитопатогенну дію вірусів грипу. З іншого боку показано, що фотони світла в системі *in vitro* стимулюють поглинальну здатність і метаболічну активність фагоцитів периферичної крові донорів та хворих на герпесвірусні інфекції.

Вперше на підставі експериментально-клінічних досліджень доведена безпечність екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405, 635 нм у неперервному режимі та перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі.

Досліджено динаміку клінічних і неврологічних синдромів, вмісту основних субпопуляцій лімфоцитів, фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів і моноцитів, рівнів аутоімунних антитіл, циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та проведено співставлення у хворих на нейроінфекції при використанні в лікуванні фотонів світла в залежності від технології опромінення і базисного лікування.

Вперше доведена терапевтична ефективність дії фотонів світла в терапії хворих на нейроінфекції за наступними технологіями: екстракорпорального опромінення крові довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі; екстракорпорального опромінення

крові довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі; екстракорпорального опромінення крові перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі; опромінення зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі.

Встановлені деякі особливості терапевтичної дії фотонів світла різної довжини хвилі з використанням технології екстракорпорального опромінення крові в лікуванні хворих на нейроінфекції. Найкращий терапевтичний ефект технології екстракорпорального опромінення крові був отриманий при використанні довжини хвилі 405 нм.

Вперше встановлено клініко-імунологічну ефективність використання технології опромінення фотонами світла зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі у хворих на нейроінфекції. При цьому зазначена технологія не потребує інвазивних втручань, що значно розширює можливості її застосування.

Практичне значення одержаних результатів.

Розроблено та випробувано технологію проведення екстракорпорального опромінення крові фотонами світла в комплексній терапії хворих на нейроінфекції.

Впроваджено способи лікування хворих з ураженнями нервової системи вірусної етіології з використанням екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм та 635 нм у неперервних режимах.

Запропоновано та впроваджено методику лікування хворих на нейроінфекції вірусної етіології затяжного і хронічного перебігу з використанням опромінення фотонами світла зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі.

Впроваджено технологію патогенетичної терапії хворих на нейроінфекції, у клінічній картині яких провідними є неврологічні синдроми, з використанням екстракорпорального опромінення крові фотонами світла в фемтосекундному режимі перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм.

Удосконалено патогенетичну терапію хворих на нейроінфекції шляхом використання фотонних технологій в комплексному лікуванні, що дозволяє зменшити тривалість клінічних та неврологічних синдромів, рівень аутоімунних реакцій.

Впровадження результатів роботи в практику. Результати дисертаційної роботи впроваджені в практичну діяльність ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України», ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А.П. Ромоданова НАМН України», ДЗ «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України», Української військово-медичної академії.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням здобувача. Автором розроблено основну ідею та концепцію

дисертаційного дослідження, обговорено результати досліджень та висновки. Здобувач особисто сформулював мету та завдання дослідження, провів патентно-інформаційний пошук, в тому числі за електронними базами даних, проаналізував наукову літературу за темою дослідження, обґрунтував основні теоретичні та практичні положення роботи.

Автором самостійно проведені формування груп дослідження, розробка карти спостереження і обстеження 285 хворих на нейроінфекції; обробка результатів, їх логічний та статистичний аналіз. Проведені клінічні дослідження. Здобувач приймав безпосередню участь у експериментальних дослідженнях. Обґрунтовані та сформульовані головні положення, висновки та практичні рекомендації. Оформлені дисертація та автореферат. Усі розділи дисертації написані та оформлені автором особисто.

Автор висловлює щиру подяку за допомогу у виконанні експериментальних досліджень провідному науковому співробітнику відділу діагностики інфекційних та паразитарних хвороб ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України» к.мед.н., с.н.с. Фільчакову І.В.; завідувачу відділу респіраторних та інших вірусних інфекцій ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України» д.мед.н., с.н.с. Міроненко А.П. та д.мед.н. Серединській Н.М. завідувачу відділу фармакології серцево-судинних препаратів ДУ «Інститут фармакології і токсикології НАМН України». Дисертант дякує директору ТОВ «Біофізика-Україна» к.ф.-м.н. В.О. Каневському та директору ПМВП «Фотоніка Плюс» В.В. Холіну за надане обладнання.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації повідомлені та обговорені на: Щорічному всеросійському конгресі «Інфекційні хвороби у дітей: діагностика, лікування і профілактика», м. Санкт-Петербург, 2010р.; у матеріалах науково-практичної конференції з міжнародною участю «Нейроінфекції в практиці клініциста. Проблеми діагностики та лікування», м. Харків, 2011р.; на Ювілейній науково-практичній конференції, присвяченій 115-річчю кафедри інфекційних хвороб Військово-медичної академії імені Кірова С.М. «Інфекційні хвороби: проблеми, досягнення та перспективи», м. Санкт-Петербург, 2011р.; на Другому Конгресі Євро-Азійського Товариства з Інфекційних Хвороб, м. Астана, Казахстан, 2012р.; на засіданнях Київського міського й обласного товариства інфекціоністів (м. Київ, 2011, 2012р.); на Щорічному всеросійському конгресі «Інфекційні хвороби у дітей: діагностика, лікування і профілактика», м. Санкт-Петербург, 2012р.; у матеріалах Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів «Природно осередкові інфекції», м. Ужгород, 2012р.; у тезах II Міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я», м. Київ, 2013р.; у матеріалах науково-практичної конференції присвяченій пам'яті академіка Л.В. Громашевського «Інфекційні хвороби: невирішені проблеми

(діагностика, етіопатогенетичні особливості, лікування, профілактика)», м. Київ, 2013р.; у матеріалах Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України «Вірусні хвороби. ВІЛ-інфекція / СНІД», м. Алушта, 2013р.; у матеріалах науково-практичної конференції військового клінічного госпіталю, м. Київ, 2013р.; у матеріалах VI з'їзду інфекціоністів республіки Білорусь, м. Вітебськ, 2014р.; на Міжнародному конгресі «Інфузійна терапія в сучасній медицині», Казахстан, 2013р.; у матеріалах Науково-практичної конференції «Наукові засади боротьби з інфекційними хворобами в Україні» (присвячена щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського), м. Київ, 2014, 2015, 2016р.; у матеріалах Науково-практичної конференції «Інновації в епідеміології, діагностиці та лікуванні інфекційних хвороб»; Міжнародному медичному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України», м. Київ, 2015р.; у матеріалах Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Особливості клініки, діагностики, лікування та профілактики в сучасних умовах», м. Київ, 2016р.

Публікації. Результати проведених досліджень викладені в 37 наукових працях, в т.ч. - 21 статті, опублікованих у фахових журналах та збірниках внесених до переліку МОН України, включаючи 6 статей в іноземних журналах, а також у 16 тезах доповідей за матеріалами науково-практичних конференцій. Отримано 3 патенти, 3 інформаційних листа.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 294 сторінках друкованого тексту, включає: вступ, 7 розділів, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел. Робота ілюстрована 79 таблицями, 2 рисунками. Список використаних джерел - 333 найменувань, в тому числі, 205 кирилицею, 128 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Дисертаційне дослідження проводилось протягом 2010-2016 рр. у ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України». Для реалізації поставлених завдань проведені експериментальні та клінічні дослідження.

В експерименті вивчали вплив опромінення фотонами світла зразків крові донорів та хворих в системі *in vitro* на функціональну активність нейтрофільних гранулоцитів і моноцитів периферичної крові. Зразки донорської крові було отримано з відділу переливання крові ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України». Зразки крові хворих було відібрано в відділенні інтенсивної терапії та детоксикації ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України» після підтвердження діагнозу герпесвірусної інфекції. В досліджах використовували лазер

«Ліка-терапевт» (ПМВП «Фотоніка Плюс», Україна). Спектральний діапазон дії: 635 нм, щільність потужності 25–40 мВт/см². В якості контролю використовували клітини, виділені з неопромінених зразків крові.

Функціональну активність фагоцитів периферичної крові вивчали за допомогою рутинних тестів по визначенню поглинальної і метаболічної активності. Поглинальну здатність фагоцитів оцінювали по відношенню до тест-культури бактерій за методикою В.М. Берман і Е.М. Славської (1958). Визначали процент фагоцитозу (ФІ) - число фагоцитуючих клітин від числа зчитаних; та фагоцитарне число (ФЧ) – середнє число бактерій, поглинутих одним фагоцитом. Метаболічну активність визначали в НСТ-тесті в спонтанному і стимульованому варіантах з визначенням функціонального резерву клітин за методикою В.Н. Park, R.A. Good (1970). В якості тест-культури використовували музейний штам бактерій *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, отриманий з музею патогенних для людини мікроорганізмів ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України».

Дослідження впливу фотонів світла щодо життєздатності клітин перещеплювальної культури MDCK та цитопатогенної активності вірусу грипу вивчали *in vitro* на експериментальній моделі чутливих клітин та вірусу грипу А (H3N2) (штам А/Texas/50/2012). В досліджах використовували культуру клітин MDCK (перещеплювальна культура клітин нирки собаки), яка є чутливою до вірусів грипу. Використовували культуральне середовище DMEM з додаванням ембріональної телячої сироватки, глютаміну та антибіотиків (пеніцилін/стрептоміцин). Накопичення вірусів проводили на культурі клітин для одержання культуральної рідини, яка б містила віруси грипу у титрах 1:32 і вище. Вірус грипу вносили в пробірки з моношаром клітин MDCK та витримували в термостаті при 29°C 2 години, після чого пробірки опромінювали фотонами світла. В дослідженнях використовували опромінення фотонами світла у неперервному або імпульсному режимах. В якості його джерел були застосовані: лазерний комплекс виробництва ТОВ «Біофізика-Україна» (ТУ У 33,1-34413533001.2008; свідоцтво про державну реєстрацію № 8445/2008, від 24.12.2008р.), розроблений на базі фемтосекундного лазера Mira Optima 900-F (Coherent) з перестроюваною довжиною хвилі (350-450 нм), частотою імпульсів 76 МГц та їх фемтосекундною тривалістю; використана середня щільність потужності опромінення від 5 до 20 мВт/см²; лазер «Ліка-терапевт» з довжиною хвилі 405 нм або 635 нм у неперервному або імпульсному режимах (модуляція з частотою 0,1-99 Гц та скважністю 0,5; середня щільність потужності 25–50 мВт/см²); лазер Laser Pointer LG 009 (модернізований, з живленням від зовнішнього стабілізованого блоку) неперервної дії з довжиною хвилі 532 нм та щільністю потужності 5–10 мВт/см². Було досліджено 4 режими експозиції опромінення - 5, 10, 15, 20 хвилин, та потужності - 5, 10, 15, 30, 50 мВт/см². Оцінку результатів цитопатогенної дії (ЦПД) на культурі клітин MDCK

при опроміненні фотонами світла проводили візуально на протязі 24–72 годин за рутинним методом «++++»: «+» - моношар культури клітин MDCK не пошкоджений під впливом дії вірусу, але спостерігається поява набухлих та збільшених за розмірами клітин; «++» - поява перших ознак пошкодження моношару (поява «дірок»); «+++» - збільшення кількості «дірок» і збільшується їх розмір; «++++» - майже повне руйнування моношару клітин, присутність окремих острівців клітин.

Безпечність екстракорпорального опромінення крові на функціонування органів і систем та виживання тварин вивчали на 36 інтактних лабораторних щурах. Для цього використовували попередньо опромінену фотонами світла в системі *in vitro* аутологічну та аллогенну кров тварин. У досліджах застосовували опромінення фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі роботи лазера «Ліка-терапевт» (ПМВП «Фотоніка Плюс», Україна), щільність потужності 5–40 мВт/см². Досліди проводилися на нелінійних білих щурах обох статей, масою тіла 190-220 г. Дослідження проводились відповідно до вимог ДСТУ ISO 10993-1: 2004 «Біологічне оцінювання медичних виробів». Тварини були розділені на групи по 4-11 особин, кожна з яких піддавалася дії тих, чи інших факторів: тварини 1-ї групи - інтактні щури - слугували контролем для всіх наступних груп і після одноразового введення фізіологічного розчину за ними проводили спостереження на предмет виживання та впливу на окремі соматичні показники; тваринам 2-ї - вводили внутрішньовенно гепаринізовану аутогенну кров (останню отримували шляхом безпосереднього взяття із хвостової вени або ж збиранням венозної крові з надрізаного (1-3 мм) кінчика хвоста), ці щури теж слугували контролем для наступних експериментальних груп, коли вводили аутогенну опромінену кров; тваринам 3-ї - вводили внутрішньовенно гепаринізовану аллогенну кров; ці щури теж слугували контролем для наступних експериментальних груп, коли вводили аллогенну опромінену кров (аллогенною у даному разі називаємо ту кров, яку забирали з надрізаного кінчика хвоста або з хвостової вени одного щура і вводили в хвостову вену іншій тварині); тваринам 4-ї та 5-ї груп аналогічним чином вводили відповідно ауто- та аллогенну опромінену кров. Кров опромінювали потужністю 10 мВт протягом 10 хвилин і однократно внутрішньовенно вводили тваринам в об'ємі 500 мкл. Візуальний огляд зовнішнього вигляду тварин, зоосоціальний стан, рухливість, летальність, активність споживати їжу та воду оцінювалися щоденно в один і той же час; фізіологічні, біохімічні, гематологічні та інші діагностичні показники досліджувалися в динаміці через 2 тижні, один, два та три місяці від моменту введення опроміненої крові. Віддалені результати впливу опроміненої крові на функціонування органів і систем організму оцінювали через 3 місяці після її введення. В хронічному експерименті оцінювали динаміку стану тварин за наступними клінічними та біохімічними показниками, які дозволяють свідчити про функціонування органів і систем: виживання; зміни маси й температури тіла; морфологічний склад периферичної крові; частота дихання; частота серцевих

скорочень, тривалість інтервалів та величина зубців на електрокардіографії (ЕКГ); стан центральної нервової системи (ЦНС) (поведінкова та рухова активність; вегетативні функції); функції печінки. Визначення активності аспартатамінотрансферази (АСТ) і аланінамінотрансферази (АЛТ) в сироватці крові проводилося спектрофотометричним методом. Інтенсивність забарвлення при 550 нм перераховували на активність ферментів за допомогою калібровочної кривої. Визначення активності лужної фосфатази базується на розщепленні лужною фосфатазою фенілфосфату з утворенням фенолу і фосфату. При роботі використані набори АТ "Реагент" (м. Дніпропетровськ). Вміст глюкози визначали за здатністю глюкози при нагріванні з ортотолуїдином у розчині оцтової кислоти давати забарвлення, інтенсивність якого пропорційна концентрації глюкози. В роботі використані набори АТ "Реагент" (м. Дніпропетровськ). Метод визначення молочної кислоти ґрунтується на взаємодії фенолята заліза фіолетового кольору і молочної кислоти з утворенням жовтувато-зеленого забарвлення, інтенсивність якого визначали при довжині хвилі 425 нм. Розрахунок вмісту проводили за каліброваною кривою. Для біохімічних досліджень використовували спектрофотометр СФ-26, іономір універсальний. Показники периферичної крові визначали стандартними методами. Клінічні прояви після введення експериментальним тваринам опроміненої ауто- та аллогенної крові оцінювали візуально за поведінковою та руховою активністю, реакціями на зовнішні подразнення (дотик, біль, фізичне навантаження тощо), здатністю поглинати корм та воду, реакцією на "конфліктні" ситуації. Функцію зовнішнього дихання оцінювали за зміною частоти дихання методом тетраполярного відведення. Вплив опроміненої крові на функцію дихання було вивчено за узагальнюючим тестом "частота дихання за хвилину" в період 0-90 діб. Частоту дихання реєстрували за допомогою реоплетизмографа РПГ2-02 методом тетраполярного відведення.

У клінічних дослідженнях, для вирішення поставлених завдань, обстежено 285 хворих на інфекційні ураження нервової системи вірусної етіології з затяжним і хронічним перебігом, які знаходилися на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії та детоксикації ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України». Пацієнти були у віці від 18 до 60 років (середній вік – $38,20 \pm 9,30$). З них чоловіків було 127 (44,6 %), жінок – 158 (55,4 %).

Нейроінфекційний процес було діагностовано на підставі анамнестичних даних, скарг, в поєднанні з аналізом динаміки перебігу захворювання; загальноклінічного огляду; даних об'єктивного неврологічного статусу; магнітно-резонансної томографії; молекулярно-біологічних і серологічних досліджень, підтверджуючих етіологію захворювання. Для оцінки нейропсихологічного статусу застосовувалася коротка шкала оцінки психічного статусу (MMSE).

Всіх хворих на нейроінфекції обстежували перед початком та на 28 добу від початку лікування. Оцінку клінічних та неврологічних синдромів проводили перед

початком лікування, в процесі проведення терапії шляхом оцінки та підрахунку тривалості симптомів на фоні лікування. Проводились такі лабораторні дослідження: загальні клінічні аналізи крові та сечі; біохімічні дослідження, що включали показники функціонального стану клітин печінки – концентрація білірубину та його фракцій в сироватці, АЛТ, АСТ, гама-глутамілтранспептидази, лужної фосфатази, тимолової проби; нирок – концентрація сечовини, креатиніну; загальний білок та білкові фракції; глюкозу; показники коагулограми – протромбіновий індекс, фібриноген, фібринолітична активність, час згортання плазми. Гематологічні тести проводилися на автоматичному аналізаторі («Mythic 22AL», Китай). Біохімічні дослідження виконані на автоматичному аналізаторі («Rayto chamray 240», Китай). Дослідження проводилися в клініко-діагностичній лабораторії ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України».

Дослідження ліквору та крові на серологічні та молекулярно-генетичні маркери нейроінфекцій проводили за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) та методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Антитіла до HSV 1/2, CMV, EBV, VZV, HHV 6, вірусів кору, краснухи в сироватці крові та лікворі визначали методом ІФА з використанням тест-систем виробництва «Вектор Бест» (РФ). Якісне та кількісне визначення фрагментів РНК/ДНК вірусів проводили методом ПЛР з використанням зареєстрованих в Україні комерційних наборів. Дослідження проводили в ТОВ «Український лікувально-діагностичний центр» (ліцензія МОЗ України АГ №570240, атестат акредитації № ПТ –380/11, сертифікат ISO 9001:2008 № 7510060100).

Імунологічні дослідження для визначення: субпопуляційного складу лімфоцитів; імуноглобулінів класів G, M, A (Ig G, Ig M, Ig A); функціонального стану фагоцитуючих клітин (нейтрофілів, моноцитів); аутоімунізації організму хворого за рівнями сенсibiliзації лімфоцитів і аутоантитіл до тканинних гомогенатів (з міокарду, щитовидної залози, печінки, нирок, синовіальної оболонки суглобів, загального білку мієліну) і циркулюючих імунних комплексів проводилися на сучасному обладнанні: проточному цитофлюориметрі Becton Dickinson, імуноферментному аналізаторі EMS LabSystems, аналізаторі білків крові Берінг Нефелометре в лабораторії наукового відділу імунології НЦЦ «Інститут каріології імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України» (завідувач д.мед.н., професор Гавриленко Т.І.). Ig G, Ig M, Ig A у сироватці крові визначали методом ІФА з використанням антитіл проти імуноглобулінів людини, виробництва «Вектор Бест» (РФ). Визначення абсолютного та відсоткового рівнів лімфоцитів та їх основних субпопуляцій (Т-лімфоцити (CD3+CD19-), Т-хелпери (CD3+CD4+), Т-цитотоксичні (CD3+CD8+), NK-клітини (CD3- CD16+CD56+), В-лімфоцити (CD3-CD19+)) у венозній крові проводили з використанням моноклональних антитіл (Beckman Coulter, США). Функціональну активність фагоцитів периферичної крові хворих

вивчали в тестах по визначенню поглинальної і метаболічної активності. Поглинальну здатність оцінювали за двома показниками: фагоцитарний індекс і фагоцитарне число. Метаболічну активність визначали в НСТ-тесті в спонтанному і стимульованому варіантах з визначенням функціонального резерву клітин. Рівень аутоімунних антитіл визначали методом ІФА за методикою Т.М. Черенько (1988) з розрахунком значення оптичної густини в лунках з досліджуваними та контрольними зразками і вираженням в умовних одиницях. Рівень ЦК визначався методом селективної преципітації комплексів антиген-антитіло з 3,5% розчином поліетиленгліколю.

Критеріями включення в дослідження були: наявність патологічної неврологічної симптоматики, характерної для арахноенцефаліту, енцефаломієліту; етіологічне підтвердження захворювання наявністю маркерів реплікативної активності вірусів методами ПЛР, ІФА в крові, лікворі; добровільна згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення: гострий перебіг нейроінфекцій; наявність супутніх захворювань, що впливають на вірогідну оцінку імунного статусу пацієнта; застосування пацієнтами перед надходженням до стаціонару імуносупресивної терапії; наявність декомпенсованих станів уражень органів та систем; наявність судомного синдрому; наявність вираженого цефалгічного синдрому; наявність хронічних вірусних гепатитів В і С; прийом фотосенсибілізуючих препаратів.

Під час дослідження дотримувались положень Гельсінської Декларації Всесвітньої Медичної Асоціації, етичного кодексу лікаря України, добровільної участі, інформованої згоди хворого.

Діагноз нейроінфекцій був виставлений згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду. Клінічне формулювання діагнозу проводилося з урахуванням характеру ураження центральної і периферичної нервової системи. На підставі поєднання інфекційного, загальномоозкового, лікворологічного, осередкових симптомів і даних МРТ головного мозку були виділені такі форми ураження нервової системи: арахноенцефаліт – у 181 (63,5 %), енцефаломієліт – у 104 (36,5 %) хворих (МКХ 10: G05, G09).

Затяжної перебіг враховували при тривалості захворювання від 3-х тижнів до 3-х місяців, хронічній – від 3-х місяців до 2-х років.

Ступінь тяжкості стану пацієнтів оцінювали за наступними критеріями: вираженість неврологічної симптоматики, рівень свідомості за шкалою Глазго, ступінь порушення вітальних функцій, вираженість соматичних порушень, характер і вираженість лабораторних змін. Найбільший відсоток склали хворі з середньотяжким перебігом 85,3 % (243). Тяжкій перебіг встановлено в 14,7 % (42) випадків.

Етіологічний чинник нейроінфекцій був представлений вірусами. У всіх хворих переважали інфекційні ураження нервової системи EBV етіології 126 (44,2 %), у 20 % хворих виявлявся - HSV 1/2, в 8,8 % випадків визначено CMV, у

7 % хворих виявлено ННВ 6, VZV визначено у 2,1 % хворих та в 4,6 % етіологічним фактором були віруси кору і краснухи. Поєднану вірусну інфекцію встановлено у 4,5 % хворих, у 8,8 % випадків встановити етіологію ураження ЦНС не вдалося.

З метою вирішення поставлених завдань було сформовані п'ять груп пацієнтів (4 дослідних та 1 порівняння) з ураженнями нервової системи вірусної етіології зтяжнього і хронічного перебігу. Групи хворих формувалися випадковим чином, із урахуванням необхідності дотримання однорідності за віком, статтю та клінічними характеристиками пацієнтів. Розподіл хворих за групами: 1-шу групу (ГД 1) склали 30 хворих, у лікуванні яких використовували екстракорпоральне опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі; 2-гу групу (ГД 2) – 30 хворих, у лікуванні яких використовували екстракорпоральне опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі; 3-тю групу (ГД 3) – 30 хворих, у лікуванні яких використовували екстракорпоральне опромінення крові фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі; 4-ту (ГД 4) - 135 хворих, у лікуванні яких використовували опромінення зони проекції тімуса фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі; групу порівняння (ГП) склали 60 хворих на нейроінфекції, в лікуванні яких використовували тільки базисну терапію.

За основними клінічними та лабораторними показниками до лікування, групи дослідження і порівняння не відрізнялися між собою.

У групах дослідження використовували опромінення фотонами світла за різними технологіями в комплексі з базисним лікуванням. Тривалість курсу опромінення з 6-8 процедур складала 21 день. У хворих групи порівняння використовували тільки базисну терапію, яка включала етіотропні препарати, 25 % розчин магнію сульфату, глюкокортекоїди, дезінтоксикаційні засоби (5 % розчин глюкози, 0,9 % розчин NaCl, розчин Рінгера, реосорбілакт та інші), спазмолітики, нестероїдні протизапальні, інші препарати - за показаннями. Тривалість базисної терапії в усіх групах складала 21 день.

Критеріями ефективності використання фотонних технологій в лікуванні хворих на нейроінфекції вірусної етіології з зтяжним і хронічним перебігом були: скорочення термінів регресу клінічних і неврологічних синдромів, підвищення вмісту Т- і В-лімфоцитів, підвищення функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів і моноцитів, зниження рівнів аутоімунних антитіл і ЦК.

Використовували: «Комплекс лазерний медико-біологічний», виробництва ТОВ «Біофізика-Україна» (ТУ У 33,1-34413533-001.2008; свідоцтво про державну реєстрацію № 8445/2008, від 24.12.2008) розроблений на базі унікального фемтосекундного лазера з перестроюваною довжиною хвилі опромінення (спектральний діапазон дії: 350-450 нм; щільність потужності опромінення 5–20 мВт/см²); лазер «Ліка-терапевт» (спектральний діапазон дії: 405 нм, 635 нм; щільність потужності опромінення 20–40 мВт/см²).

Методика проведення екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм та 635 нм була наступною: венозну кров хворих опромінювали в магістралі системи ПК 21-02 (ТУ 64-0716-20-91) для переливання крові, кровозамінників та інфузійних розчинів інтенсивністю 25 мВт/см² при заборі крові в стерильний контейнер та при реінфузії (об'єм крові 300 мл). Методика проведення екстракорпорального опромінення крові фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі: венозну кров хворих групи дослідження опромінювали в магістралі системи ПК 21-02 (ТУ 64-0716-20-91) для переливання крові, кровозамінників та інфузійних розчинів інтенсивністю 20 мВт/см² при заборі крові в стерильний контейнер та при реінфузії (об'єм крові 300 мл). Таким чином, загальна тривалість процедури екстракорпорального опромінення крові фотонами світла складала 55 хвилин.

Опромінення зони проекції тімуса фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі проводили через *Incisura jugularis* за грудиною, під кутом 130–150°, потужністю 15 мВт, впродовж 15 хвилин.

Отримані у процесі дослідження клінічні та лабораторні показники були оброблені методом математичної статистики за допомогою комп'ютерних програм: Excel та пакету SPSS-17. Застосовано параметричні та непараметричні методи (аналіз за критеріями Уїлкоксона, Краскела-Уоліса, Манна-Уїтні). При дослідженні динаміки клініко-лабораторних даних також визначали відсоток змін середніх показників. Статистично значимими вважали дані з рівнем достовірності $p < 0,05$.

Результати власних досліджень та їх обговорення.

Визначення імуномодулюючої дії фотонів світла в експерименті. В результаті проведеного дослідження встановлено, що поглинальна здатність нейтрофілів і моноцитів периферичної крові донорів при опроміненні фотонами світла довжиною хвилі 635 нм, щільністю потужності 25–40 мВт/см², посилюється. Спостерігається підвищення фагоцитарного індексу, як у нейтрофільних гранулоцитів, так і моноцитів - в 1,1 рази. Збільшення фагоцитарного числа визначено тільки у нейтрофільних гранулоцитів в 1,3 рази. Разом з тим, опромінення фотонами світла крові донорів приводило до підвищення метаболічної активності нейтрофілів і моноцитів. При дослідженні динаміки спонтанного НСТ-тесту нейтрофілів показник підвищувався в 1,4 рази, стимульованого НСТ-тесту – в 1,3 рази. При дослідженні динаміки спонтанного НСТ-тесту моноцитів показник підвищувався в 1,5 рази, стимульованого НСТ-тесту – в 1,1 рази. Також визначено статистично достовірне підвищення функціонального резерву клітин, що вказує на зростання бактерицидності фагоцитів, як у нейтрофілів в 1,2 рази, так і у моноцитів в 1,3 рази.

При опроміненні фотонами світла зразків крові хворих у тому ж режимі також визначено підвищення як поглинальної здатності нейтрофільних гранулоцитів і моноцитів, так і їх метаболічної активності. При дослідженні динаміки фагоцитарного індексу нейтрофілів показник збільшувався в 1,2 рази; фагоцитарного числа – в 1,3 рази; НСТ-тесту в спонтанному і стимульованому

варіантах – в 1,2 рази. При дослідженні динаміки фагоцитарного індексу моноцитів показник збільшувався в 1,2 рази; спонтанного НСТ-тесту – в 1,3 рази; стимульованого НСТ-тесту – в 1,2 рази.

Дослідження на експериментальній моделі in vitro впливу фотонів світла щодо життєздатності клітин перещеплювальної культури MDCK та цитопатогенної дії вірусу грипу. Встановлено, що опромінення фотонами світла довжиною хвилі 635 нм клітин MDCK за 2 години після внесення вірусів грипу не забезпечувало захист чутливих клітин від цитопатогенної дії вірусів. Такі дані були отримані при використанні різних протоколів опромінення (щільністю потужності - 5, 10, 50 мВт/см², експозицією 10 і 20 хвилин у неперервному та імпульсному режимах), що свідчить про відсутність дії фотонів світла в системі in vitro на реплікацію вірусів грипу.

Аналогічні дані були отримані при використанні опромінення фотонами світла довжиною хвилі 405 нм. Виявлено, що жодний з протоколів, при використанні неперервного опромінення не захищав чутливі клітини від ЦПД вірусів грипу. Слід також зазначити, що опромінення довжиною хвилі 405 нм більшою щільністю потужності у 30-50 мВт/см², як у випадку попередніх протоколів опромінення фотонами світла, не відміняло цитопатогенну дію вірусів грипу.

Визначено, що використання імпульсного з модуляцією опромінення частотою 0,1-99 Гц та імпульсного фемтосекундного режимів довжиною хвилі 405 нм для опромінення інфікованої культури клітин MDCK не відміняло цитопатогенну дію вірусів грипу. Такий ефект відмічався при використанні різних потужностей та експозицій опромінення.

При використанні опромінення фотонами світла довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі впродовж 10 хвилин встановлено, що опромінення інфікованих клітин MDCK також не захищало їх від цитопатогенної дії вірусів грипу. Визначено, що опромінення фотонами світла довжиною хвилі 532 нм інфікованих клітин MDCK у неперервному режимі, як у випадку інших досліджень, не забезпечувало захист чутливих клітин від цитопатогенної дії вірусів.

При цьому виявлено, що в жодному випадку опромінення фотонами світла за вказаними протоколами не приводило до руйнування моношару та загибелі клітин MDCK.

Вивчення безпечності екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм в експерименті. Встановлено, що протягом експерименту досліджувані показники у тварин інтактних відносно введення ауто-чи аллогенної крові залишалися в межах фізіологічних норм: вони активно споживали корм та воду, зовні були охайними, зберігалася рухова та пошукова реакція, а також реакція на зовнішні показники; тварини нормально набирали масу тіла. Загибелі серед тварин даної групи не було. Серед тварин, яким вводили кров, як аутогенну, так і аллогенну, загибелі також не спостерігалася, вони залишалися

живими протягом всього терміну спостереження (90 діб). В групі піддослідних тварин у період 14 діб - 3 місяці після введення аллогенної крові при одноразовому внутрішньовенному введенні як попередньо опроміненої, так і інтактною крові загибелі також не спостерігалось. На 14 добу, при вивченні соматичних показників, відмінностей у тварин, яким внутрішньовенно вводили опромінену чи неопромінену аллогенну кров, не встановлено. Подальші спостереження базувалися на необхідності дослідження стану тварин при дії опроміненої крові протягом тривалого періоду (3 місяці) з метою виявлення можливого негативного впливу на функціонування життєво важливих органів та систем. Результати вимірювання маси тіла тварин на протязі 50 діб після введення аллогенної опроміненої крові свідчили про закономірний фізіологічний приріст маси, який достовірно не відрізнявся від такого для тварин, яким введено аллогенну неопромінену кров.

При аналізі показників ЕКГ, у піддослідних тварин спостерігався правильний синусовий ритм, нормальна фізіологічна координація скорочень передсердь і шлуночків. Вихідний інтервал провідності збудження з передсердь в шлуночки був стабільним у всі терміни спостереження. Висота зубців ЕКГ вказувала про нормальний функціональний стан міокарду, а незмінність положення сегменту QRS та зубця Т відносно ізолінії свідчили про відсутність впливу на реполяризаційні і метаболічні процеси в міокарді та його повноцінну енергетичну забезпеченість. Встановлено, що однократне введення опроміненої та неопроміненої аллогенної крові не призводило до патофізіологічних змін серцево-судинної системи піддослідних тварин. Також виявлено, що у піддослідних тварин достовірних змін частоти дихання не було. Це підтверджує відсутність шкідливого впливу аллогенної крові на систему дихання тварин.

Всі тварини, включені до експерименту, зберігали характерні поведінкові реакції, рухому й пошукову активність, тестовані кількісні показники яких знаходились у межах фізіологічних коливань. Однократне введення аллогенної крові не призводило до порушення реакцій організму центрального генезу.

При дослідженні функціонального стану нирок на тлі одноразового введення опроміненої крові протягом 3-х місяців спостереження добовий діурез залишався на рівні показників контрольної групи. Отримана лабораторна картина сечі у тварин дослідної групи дозволила визначити відсутність патологічних процесів видільної системи.

При визначенні функціональної активності печінки було встановлено, що однократне введення аллогенної крові не викликало суттєвих змін активності АСТ і АЛТ, вмісту молочної кислоти, загального білка, ліпідів, глюкози, лужної фосфатази у сироватці крові щурів.

По закінченні гострого періоду (14 діб) з вивчення впливу опроміненої крові частину тварин виводили з експерименту та проводили розтин і макроскопічний огляд. Дослідження довели, що загальний стан дослідних та контрольних тварин був

задовільний. На шкірі та слизових оболонках патологічних змін не спостерігалось. При розтині піддослідних тварин серозні оболонки гладкі, блискучі, рідина у плевральних та черевній порожнинах відсутня. Порожнина перикарду вільна від рідини, листки перикарду та епікарду гладкі, блискучі. При макроскопічному дослідженні не було виявлено значущих порушень, змін форми та розмірів внутрішніх органів тварин (серце, легені, стравохід, шлунок, тонка та товста кишка, печінка, підшлункова залоза, тимус, селезінка, лімфатичні вузли, нирки, сім'яники, надниркові залози, щитовидна залоза, головний мозок).

Також встановлено, що масові коефіцієнти всіх досліджених органів тварин в експериментальних групах, яким вводили ауто- чи аллогенну опромінену чи неопромінену кров, не відрізнялись від таких в контрольній групі тварин. Дані визначення показників масових коефіцієнтів внутрішніх органів свідчили, що введення опроміненої (ауто- чи аллогенної) крові не має органотропної дії.

Характеристика груп хворих за досліджуваними показниками. У всіх пацієнтів були виявлені клінічні синдроми, що характерні для герпесвірусних інфекцій. Гемодинамічні порушення у середньому виявлялися у 34,7 % випадків (частота цього показника в групах знаходилася в межах від $(32,6 \pm 4,9)$ % до $(40 \pm 11,52)$ %), характеризувалися зниженням або підвищенням систолічного і діастолічного артеріального тиску з помірною зміною пульсового тиску і пульсової хвилі; зниженням периферичного кровотоку, що проявлялося блідістю шкірних покривів. Дисфункцію шлунково-кишкового тракту виявлено у 62,1 % (177) хворих (частота даного показника в групах знаходилася в межах від $(60,0 \pm 9,9)$ % до $(66,7 \pm 14,8)$ %), що проявлялося відсутністю апетиту, нудотою, тяжкістю в епігастрії, здуттям живота, послабленням стулу або запорами. Збільшення розмірів печінки не перевищувало 4 см з-під краю реберної дуги, у середньому було +1,5-2 см, встановлено в 93,0 % (265) випадків, при цьому частота даного показника в групах знаходилася в межах від $(86,7 \pm 16,9)$ % до $(94,8 \pm 8,3)$ %. Збільшення розмірів селезінки діагностовано у 28,4 % (81) хворих (частота даного показника в групах знаходилася в межах від $(23,3 \pm 8,8)$ % до $(30,4 \pm 4,7)$ %) і не перевищувало 1-1,5 см з-під краю реберної дуги. Лімфаденопатія визначена в 89,1 % (254) випадків, при цьому частота даного показника в групах знаходилася в межах від $(86,7 \pm 12,0)$ % до $(93,3 \pm 17,5)$ %, характеризувалася збільшенням шийних, пахових, пахових лімфовузлів до 1,5 см в діаметрі; вони були безболісні, еластичні. Лихоманку виявлено у 66,0 % (188) хворих (частота даного показника в групах знаходилася в межах від $(60,0 \pm 9,9)$ % до $(70 \pm 15,2)$ %), що проявлялося постійним підвищенням температури тіла до субфебрильних значень, 37,1-37,5°C.

Крім клінічних проявів герпесвірусних інфекцій, у хворих були виявлені неврологічні синдроми. Астенічний синдром був діагностований у 100,0 % хворих, проявлявся підвищеною стомлюваністю, зниженою стійкістю до зменшених навантажень, відчуттям розбитості, відсутністю почуття бадьорості і відпочинку

після нічного сну. Прояви уражень черепних нервів виявлені у 89,1 % (254) пацієнтів, при цьому частота даного показника в групах знаходилася в межах від $(86,7 \pm 16,9)$ % до $(90,0 \pm 12,2)$ %, переважали окорухові порушення у вигляді обмеження рухів очних яблук, слабкості конвергенції, зміни ширини очних щілин; ураження лицевого нерву у вигляді периферичного паралічу; ураження трійчастого нерву у вигляді односторонніх порушень чутливості в області обличчя; ураження зорового нерву у вигляді гострого одно - або двостороннього зниження гостроти зору. Прояви моторних порушень виявлено у 54,4 % (155) пацієнтів (частота цього показника в групах знаходилася в межах від $(46,7 \pm 12,4)$ % до $(58,3 \pm 9,8)$ %), а порушення чутливості встановлені в 74,7 % (213) випадків, при цьому частота даного показника в групах знаходилася в межах від $(70,0 \pm 15,2)$ % до $(76,7 \pm 15,9)$ %. У пацієнтів з моторними порушеннями переважали нижні моно-, парапарези і моно-, параплегії, з підвищенням м'язового тону та високими сухожильними рефлексами, клонусом стоп, наявністю патологічних рефлексів. Порушення чутливості проявлялися зниженням або відсутністю, підвищенням чутливості до різних подразників, спонтанними патологічними відчуттями - «повзання мурашок», печіння, поколювання, порушенням суглобо-м'язового відчуття. У структурі координаторних порушень переважали симптоми динамічної атаксії - у 95,8 % (273) хворих (частота цього показника в групах знаходилася в межах від $(93,3 \pm 17,5)$ % до $(96,7 \pm 17,9)$ %), а симптоми статико-локомоторної атаксії, тобто «істинного» ураження мозочка, зустрічалися у 27 % (77) пацієнтів (частота показника в групах знаходилася в межах від $(23,3 \pm 8,8)$ % до $(30,0 \pm 9,9)$ %); характеризувалися горизонтальним ністагмом при погляді в сторони, порушенням координаторних проб (пальце-носової, колінно-п'яткової, пальцевказівної, на адиадохокінез), нестійкістю в позі Ромберга, хиткістю при ходьбі. За результатами дослідження нейропсихологічного статусу прояви когнітивних порушень виявлено у 82,8 % (236) пацієнтів (частота даного показника в групах знаходилася в межах від $(80,0 \pm 16,2)$ % до $(86,7 \pm 16,9)$ %). Розлади вегетативної нервової системи визначені у 78,2 % (223) хворих, при цьому частота даного показника в групах знаходилася в межах від $(70,0 \pm 10,7)$ % до $(83,0 \pm 7,8)$ %, проявлялися коливанням артеріального тиску і пульсу, неприємним відчуттям в ділянці серця за відсутності на ЕКГ ознак патології, дистальною гіпотермією і акроціанозом, гіпергідрозом, змінами кольору шкірних покривів.

Показники основних субпопуляцій лімфоцитів у хворих на нейроінфекції були у межах референтних лабораторних значень: Т-лімфоцитів (CD3+CD19-) $1351,25 \pm 50,71$ кл./мкл (значення середнього показника в групах знаходилося в межах від $1280,50 \pm 59,70$ до $1420,00 \pm 49,95$ кл./мкл); Т-хелперів (CD3+CD4+) $602,94 \pm 26,29$ кл./мкл (значення середнього показника в групах знаходилося в межах від $560,50 \pm 28,02$ до $625,50 \pm 25,17$ кл./мкл); Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD3+CD8+) $578,56 \pm 25,39$ кл./мкл (значення середнього показника в групах

знаходилося в межах від $560,50 \pm 25,57$ до $600,00 \pm 35,16$ кл./мкл); NK-лімфоцитів (CD3-CD16+CD56+) $129,76 \pm 14,24$ кл./мкл (значення середнього показника в групах знаходилося в межах від $125,50 \pm 10,28$ до $135,52 \pm 15,99$ кл./мкл); В-лімфоцитів (CD3-CD19+) $213,57 \pm 13,05$ кл./мкл (значення середнього показника в групах знаходилося в межах від $210,17 \pm 17,44$ до $225,50 \pm 11,47$ кл./мкл). Середні показники IgG ($13,45 \pm 1,25$ г/л (значення середнього показника в групах знаходилося в межах від $13,2 \pm 1,3$ до $14,1 \pm 1,5$ г/л)) та IgA ($1,65 \pm 0,3$ г/л (значення середнього показника в групах знаходилося в межах від $1,3 \pm 0,4$ до $1,7 \pm 0,4$ г/л)) були у межах фізіологічної норми. Середній показник IgM ($1,65 \pm 0,65$ г/л (значення середнього показника в групах знаходилося в межах від $1,5 \pm 0,5$ до $1,7 \pm 0,9$ г/л)) був підвищеним.

За даними досліджень функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів у хворих на нейроінфекції виявлено, що середній показник спонтанного НСТ-тесту був нижче референтних значень ($16,41 \pm 0,45$ % (значення середнього показника в групах знаходилося в межах від $15,70 \pm 0,59$ до $16,80 \pm 0,47$ %)), функціонального резерву - знаходився на нижній границі норми ($20,45 \pm 0,61$ у.о. (значення середнього показника в групах знаходилося в межах від $18,10 \pm 0,67$ до $21,50 \pm 0,32$ у.о.)). Середні показники фагоцитарного індексу ($54,42 \pm 3,34$ % (значення середнього показника в групах знаходилося в межах від $52,00 \pm 2,25$ до $55,60 \pm 3,73$ %)), фагоцитарного числа ($5,67 \pm 0,28$ у.о. (значення середнього показника в групах знаходилося в межах від $5,00 \pm 0,25$ до $5,90 \pm 0,25$ у.о.)), стимульованого НСТ-тесту ($38,62 \pm 0,52$ % (значення середнього показника в групах знаходилося в межах від $37,20 \pm 0,51$ до $39,20 \pm 0,61$ %)) – в межах референтних значень.

За даними досліджень функціональної активності моноцитів периферичної крові хворих визначено незначне підвищення фагоцитарного індексу ($43,09 \pm 0,56$ % (значення середнього показника в групах знаходилося в межах від $42,70 \pm 0,49$ до $43,20 \pm 0,69$ %)) при зниженні фагоцитарного числа ($3,26 \pm 0,15$ у.о. (значення середнього показника в групах знаходилося в межах від $3,20 \pm 0,09$ до $3,30 \pm 0,21$ у.о.)), показник функціонального резерву був нижче референтних значень ($17,26 \pm 0,63$ у.о. (значення середнього показника в групах знаходилося в межах від $15,30 \pm 0,49$ до $18,30 \pm 0,72$ у.о.)). Середні показники НСТ-тесту в спонтанному ($9,30 \pm 0,32$ %) і стимульованому варіантах ($24,91 \pm 0,97$ %) у пацієнтів з нейроінфекціями знаходилися в межах референтних значень, при цьому значення середнього показника спонтанного НСТ-тесту в групах було в межах від $9,20 \pm 0,21$ до $9,40 \pm 0,08$ % та стимульованого НСТ-тесту – від $24,50 \pm 0,66$ до $25,20 \pm 1,27$ %.

Середні показники аутоантитіл до синовіальної оболонки суглобів, печінки, нирок, міокарду, щитоподібної залози, загального білку мієліну були підвищені у хворих усіх досліджуваних груп. Найбільші показники визначені до загального білку мієліну ($30,44 \pm 10,43$ у.о. (значення середнього показника в групах знаходилося в межах від $30,00 \pm 10,00$ до $30,50 \pm 10,78$ у.о.)).

За даними досліджень рівня ЦІК у периферичній крові хворих досліджуваних груп визначено підвищення середнього показника до $54,07 \pm 3,57$ од.опт.щ. (значення

середнього показника в групах знаходилося в межах від $50,00 \pm 3,68$ до $55,50 \pm 3,78$ од.опт.щ.).

За основними клінічними та лабораторними показниками до лікування групи дослідження і порівняння не відрізнялися між собою.

Визначення терапевтичної ефективності фотонних технологій в лікуванні хворих на нейроінфекції. За результатами порівняння тривалості клінічних синдромів на фоні лікування (табл. 1) у пацієнтів груп дослідження та ГП, встановлено зменшення тривалості гемодинамічних порушень у 1,2 рази тільки у хворих групи дослідження 1, які отримували екстракорпоральне опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі в комплексному лікуванні в порівнянні з пацієнтами, які отримували тільки базисну терапію.

Таблиця 1.

Тривалість (доба) клінічних синдромів у досліджуваних групах хворих на фоні лікування ($M \pm m$)

Клінічні синдроми	Тривалість клінічних синдромів у групах (доба)				
	Група порівняння (n=60)	Групи дослідження			
		1 (n=30)	2 (n=30)	3 (n=30)	4 (n=135)
Гемодинамічні порушення	$9,7 \pm 0,3$	$7,8 \pm 0,2^*$	$8,9 \pm 1,1$	$8,8 \pm 1,1$	$9,8 \pm 0,7$
Дисфункція шлунково-кишкового тракту	$5,6 \pm 1,0$	$3,8 \pm 0,5$	$4,5 \pm 1,5$	$4,9 \pm 1,5$	$5,3 \pm 1,2$
Збільшення розмірів печінки	$18,6 \pm 1,0$	$13,8 \pm 0,5^*$	$15,7 \pm 0,8^*$	$16,1 \pm 1,4$	$13,1 \pm 0,4^*$
Збільшення розмірів селезінки	$11,4 \pm 0,6$	$7,8 \pm 0,2^*$	$9,8 \pm 0,7$	$9,8 \pm 0,2^*$	$8,8 \pm 0,2^*$
Лімфаденопатія	$18,6 \pm 1,4$	$14,8 \pm 0,7^*$	$15,8 \pm 0,2$	$14,7 \pm 0,3^*$	$15,2 \pm 0,3^*$
Лихоманка	$13,1 \pm 0,7$	$9,1 \pm 0,9^*$	$9,5 \pm 0,8^*$	$11,1 \pm 0,8$	$10,7 \pm 0,3^*$

Примітка. * різниця з групою порівняння, $p < 0,05$.

Визначено достовірне зменшення тривалості гепатомегалії при використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм (ГД 1) і опромінення зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 4) в 1,4 рази, екстракорпорального опромінення крові довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі (ГД 2) - в 1,2 рази в порівнянні з базисною терапією (ГП).

Встановлено скорочення тривалості спленомегалії при використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) в 1,5 рази і перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 3) - в 1,2 рази, опромінення зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 4) - в 1,3 рази в порівнянні з базисним лікуванням (ГП).

Визначено зменшення тривалості лімфаденопатії при використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) в 1,3 рази, екстракорпорального опромінення крові (ГД 3) і опромінення зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 4) - в 1,2 рази в порівнянні з базисною терапією (ГП).

При порівнянні термінів тривалості лихоманки, у разі використання в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм (ГД 1) і довжиною хвилі 635 нм у неперервних режимах (ГД 2) виявлено достовірне скорочення в 1,4 рази, опромінення зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 4) - в 1,2 рази в порівнянні з базисним лікуванням (ГП).

За результатами порівняння тривалості неврологічних синдромів на фоні лікування (табл. 2) у пацієнтів груп дослідження, визначено зменшення тривалості астеничного синдрому: при використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм (ГД 1) і довжиною хвилі 635 нм (ГД 2) у неперервних режимах тривалість проявів була меншою в 1,4 рази; екстракорпоральне опромінення крові перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 3) призводило до скорочення тривалості цього синдрому в 1,6 разів; опромінення зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 4) - в 1,8 разів.

Встановлено зменшення тривалості проявів уражень черепних нервів у хворих всіх груп дослідження. При використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) тривалість проявів була меншою в 1,3 рази; довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі (ГД 2) - в 1,2 рази; перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 3) - в 1,4 рази та опромінення зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 4) - в 1,5 рази.

Визначено скорочення тривалості порушень чутливості у хворих всіх груп дослідження в порівнянні з базисною терапією (ГП) ($p < 0,05$). При використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) і перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 3) тривалість проявів була меншою в 1,4 рази, довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі (ГД 2) - в 1,5 рази, опромінення

зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 4) - в 1,3 рази.

Таблиця 2.

Тривалість (доба) неврологічних синдромів у досліджуваних групах хворих на фоні лікування ($M \pm m$)

Неврологічні синдроми	Тривалість неврологічних синдромів у групах (доба)				
	Група порівняння (n=60)	Групи дослідження			
		1 (n=30)	2 (n=30)	3 (n=30)	4 (n=135)
Астенічний	22,3±1,1	15,6±0,9*	16,1±0,9*	13,7±0,8*	12,2±0,8*
Ураження черепних нервів	22,9±1,0	17,7±1,3*	18,7±0,3*	16,4±1,1*	15,4±1,1*
Порушення чутливості	16,9±1,1	11,9±0,6*	11,3±0,6*	12,3±0,2*	13,1±0,9*
Моторні порушення	17,1±1,4	12,9±1,1*	14,1±0,9*	11,9±1,1*	13,3±1,1*
Статико-локомоторна атаксія	15,9±1,1	12,5±0,5*	13,1±0,7*	12,0±0,4*	14,7±0,3
Динамічна атаксія	12,7±0,3	10,3±0,7*	9,4±0,7*	9,1±0,9*	11,1±0,9
Когнітивні порушення	13,8±0,2	9,9±0,6*	12,9±0,6	11,7±0,3*	13,7±1,3
Розлади вегетативної нервової системи	15,9±1,7	10,9±0,7*	13,3±0,7	15,3±1,6	15,6±0,4

Примітка. * різниця з групою порівняння, $p < 0,05$.

Встановлено зменшення тривалості моторних порушень у хворих всіх груп дослідження. Використання в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) і опромінення зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 4) призводило до зменшення тривалості проявів у 1,3 рази, екстракорпорального опромінення крові довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі (ГД 2) - в 1,2 рази і перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 3) - в 1,4 рази.

Визначено скорочення тривалості координаторних порушень у хворих груп дослідження (крім ГД 4) по відношенню до пацієнтів групи порівняння. При

використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) і перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 3) тривалість проявів статико-локомоторної атаксії була меншою в 1,3 рази, довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі (ГД 2) - в 1,2 рази. Використання в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) призводило до скорочення тривалості проявів динамічної атаксії в 1,2 рази, довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі (ГД 2) і перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 3) - в 1,4 рази.

При використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) виявлено зменшення тривалості когнітивних порушень у хворих в 1,4 рази; перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 3) - в 1,2 рази в порівнянні з пацієнтами, які отримували тільки базисну терапію (ГП).

Встановлено скорочення тривалості розладів вегетативної нервової системи в 1,5 рази тільки у хворих, які отримували екстракорпоральне опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) в комплексному лікуванні по відношенню до пацієнтів групи порівняння.

На підставі порівняння змін абсолютних середніх показників основних субпопуляцій лімфоцитів на 28 добу лікування (табл. 3) в групах хворих, визначено збільшення вмісту Т-лімфоцитів (CD3+CD19-) у групах дослідження ($p < 0,05$). При використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) цей показник збільшувався на 28,8 %; довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі (ГД 2) - на 16,5 %; перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 3) - на 6,3 %; опромінення зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 4) - на 25,4 %.

Встановлено достовірне підвищення вмісту Т-хелперів (CD3+CD4+) на 28 добу лікування у хворих при використанні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1). Цей показник збільшувався на 13,6 %, тоді як при використанні довжини хвилі 635 нм у неперервному режимі (ГД 2) - на 6,8 % та опромінення зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 4) - на 10,0 %.

Динаміка абсолютних середніх показників Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD3+CD8+) свідчила, що при використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) відбувалося достовірне збільшення цього показника на 12,3 %; довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі (ГД 2) - на 11,0 %; опромінення зони проекції

тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 4) - на 13,1 %.

Таблиця 3.

Зміни середніх абсолютних показників основних субпопуляцій лімфоцитів на 28 добу лікування в досліджуваних групах хворих (у %)

Показники	Зміни показників у групах (%)				
	Група порівняння (n=60)	Групи дослідження			
		1 (n=30)	2 (n=30)	3 (n=30)	4 (n=135)
Т-лімфоцити CD3+CD19-	0,4 ¹	31,2 ^{1:2}	16,9 ^{1:2}	6,7 ^{1:2}	25,8 ^{1:2}
Т-хелпери CD3+CD4+	18,7 ¹	32,3 ^{1:2}	25,5 ^{1:2}	18,8 ¹	28,7 ^{1:2}
Т-цитотоксичні CD3+CD8+	10,2 ¹	22,5 ^{1:2}	21,2 ^{1:2}	14,3 ¹	23,3 ^{1:2}
NK-лімфоцити CD3-CD16+ CD56+	18,3 ¹	51,8 ^{1:2}	47,4 ^{1:2}	34,5 ^{1:2}	51,7 ^{1:2}
В-лімфоцити CD3-CD19+	26,3 ¹	38,2 ^{1:2}	27,8 ¹	26,6 ¹	46,5 ^{1:2}

Примітка. ¹ різниця в групі в динаміці до початку та на 28 добу лікування достовірна за критерієм Уїлкоксона ($p < 0,05$); ² різниця з групою порівняння достовірна за критерієм Мана-Уїтні ($p < 0,05$).

Встановлено підвищення вмісту NK-лімфоцитів (CD3-CD16+CD56+) на 28 добу лікування у хворих всіх груп дослідження в порівнянні з пацієнтами, які отримували тільки базисну терапію (ГП) ($p < 0,05$). При використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) середній абсолютний показник збільшувався на 33,5 %; довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі (ГД 2) - на 29,1 %; перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 3) - на 16,2%; опромінення зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 4) - на 33,4 %.

Виявлено достовірне збільшення середніх абсолютних показників В-лімфоцитів (CD3-CD19+) у хворих при використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) - на 11,9 % та опромінення зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 4) - на 20,2 %.

На підставі порівняння змін середніх показників функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів на 28 добу лікування (табл. 4) у пацієнтів досліджуваних груп, встановлено підвищення фагоцитарного індексу ($p < 0,05$). При використанні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) показник збільшувався на 6,5 %; довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі (ГД 2) - на 5,1 %; перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 3) - на 10,2 %; опромінення зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 4) - на 10,1 %.

Таблиця 4.

Зміни середніх показників функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів на 28 добу лікування в досліджуваних групах хворих (у %)

Показники	Зміни показників у групах (%)				
	Група порівняння (n=60)	Групи дослідження			
		1 (n=30)	2 (n=30)	3 (n=30)	4 (n=135)
Фагоцитарний індекс	11,1 ¹	17,6 ^{1:2}	16,2 ^{1:2}	21,3 ^{1:2}	21,2 ^{1:2}
Фагоцитарне число	5,1 ¹	12,1 ^{1:2}	27,3 ^{1:2}	10,0 ¹	5,5 ¹
Спонтанний НСТ-тест	10,4 ¹	19,0 ^{1:2}	19,0 ^{1:2}	32,5 ^{1:2}	23,2 ^{1:2}
Стимульований НСТ-тест	5,4 ¹	17,5 ^{1:2}	17,5 ^{1:2}	23,4 ^{1:2}	16,8 ^{1:2}
Функціональний резерв	59,1 ¹	95,6 ^{1:2}	15,0 ¹	0,9 ¹	60,9 ¹

Примітка. ¹ різниця в групі в динаміці до початку та на 28 добу лікування достовірна за критерієм Уїлкоксона ($p < 0,05$); ² різниця з групою порівняння достовірна за критерієм Мана-Уїтні ($p < 0,05$).

Виявлено достовірне збільшення середнього показника фагоцитарного числа нейтрофілів на 7,0 % після проведеного лікування тільки у хворих, які отримували екстракорпоральне опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) та довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі (ГД 2) - на 22,2 %.

Встановлено підвищення середнього показника спонтанного НСТ-тесту нейтрофілів після проведеного лікування у хворих всіх груп дослідження по відношенню до групи порівняння ($p < 0,05$). При використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) цей показник підвищувався на 8,6 %; довжиною хвилі

635 нм у неперервному режимі (ГД 2) - на 8,6 %; перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 3) - на 22,1 %; опромінення зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 4) - на 12,8 %.

Визначено збільшення стимульованого НСТ-тесту нейтрофілів після проведеного лікування у хворих всіх груп дослідження ($p < 0,05$). При використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) цей показник збільшувався на 12,1 %; довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі (ГД 2) - на 12,1 %; перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 3) - на 18,0 %; опромінення зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 4) - на 11,4 %. Виявлено вірогідне збільшення функціонального резерву нейтрофілів на 36,5 % після проведеного лікування тільки у хворих ГД 1, які отримували в комплексному лікуванні екстракорпоральне опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі в порівнянні з базисною терапією (ГП).

За результатами порівняння змін середніх показників функціональної активності моноцитів на 28 добу лікування (табл. 5) у пацієнтів порівнюваних груп, встановлено підвищення фагоцитарного індексу у хворих всіх груп дослідження ($p < 0,05$). При використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) цей показник збільшувався на 5,4 %; довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі (ГД 2) - на 5,4 %; перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 3) - на 11,7 %; опромінення зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 4) - на 11,7 %.

Визначено підвищення спонтанного НСТ-тесту моноцитів після проведеного лікування у хворих всіх груп дослідження ($p < 0,05$). При використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) цей показник збільшувався на 20,5 %; довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі (ГД 2) - на 20,5 %; перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 3) - на 25,5 %; опромінення зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 4) - на 17,5 %.

Встановлено збільшення стимульованого НСТ-тесту моноцитів після проведеного лікування у хворих всіх груп дослідження ($p < 0,05$). При використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) цей показник підвищувався на 15,1 %; довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі (ГД 2) - на 15,1 %; перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 3) - на 17,2 %; опромінення зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 4) - на 14,6 %.

Зміни середніх показників функціональної активності моноцитів на 28 добу лікування в досліджуваних групах хворих (у %)

Показники	Зміни показників у групах (%)				
	Група порівняння (n=60)	Групи дослідження			
		1 (n=30)	2 (n=30)	3 (n=30)	4 (n=135)
Фагоцитарний індекс	4,9 ¹	15,3 ^{1:2}	15,3 ^{1:2}	16,6 ^{1:2}	16,6 ^{1:2}
Фагоцитарне число	-2,6 ¹	0,2	0,0	0,2	0,4
Спонтанний НСТ-тест	7,5 ¹	28,0 ^{1:2}	28,0 ^{1:2}	33,0 ^{1:2}	25,0 ^{1:2}
Стимульований НСТ-тест	4,4 ¹	19,5 ^{1:2}	19,5 ^{1:2}	21,6 ^{1:2}	19,0 ^{1:2}
Функціональний резерв	21,9 ¹	56,9 ^{1:2}	14,4 ¹	1,3 ¹	114,2 ^{1:2}

Примітка. ¹ різниця в групі в динаміці до початку та на 28 добу лікування достовірна за критерієм Уїлкоксона ($p < 0,05$); ² різниця з групою порівняння достовірна за критерієм Мана-Уїтні ($p < 0,05$).

Виявлено достовірне підвищення функціонального резерву моноцитів після проведеного лікування тільки у хворих, які отримували екстракорпоральне опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) та опромінення зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 4). Середній показник збільшувався на 35,0 % та 92,3 %, відповідно.

За результатами порівняння змін середніх показників аутоімунних антитіл на 28 добу лікування (табл. 6) встановлено зниження на 14,6 % їх рівня до синовіальної оболонки суглобів тільки в групі хворих, які отримували екстракорпоральне опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) ($p < 0,05$).

Виявлено достовірне зменшення рівня аутоантитіл до ткани міокарду після проведеного лікування тільки у хворих, які отримували екстракорпоральне опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) та опромінення зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 4). Цей показник зменшувався на 28,6 % та 28,5 %, відповідно.

Встановлено достовірне зниження рівня аутоантитіл до ткани нирок після проведеного лікування тільки у хворих, які отримували екстракорпоральне

опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) та опромінення зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 4). Показник зменшувався на 23,8 % та 23,7 %, відповідно.

Таблиця 6.

Зміни середніх показників аутоімунних антитіл на 28 добу лікування в досліджуваних групах хворих (у %)

Показники аутоімунних антитіл до тканин	Зміни показників у групах (%)				
	Група порівняння (n=60)	Група дослідження			
		1 (n=30)	2 (n=30)	3 (n=30)	4 (n=135)
Суглобів	-24,4 ¹	-39,0 ^{1:2}	-24,4 ¹	-24,4 ¹	-31,1 ¹
Щитоподібної залози	-32,3 ¹	-40,0 ¹	-28,6 ¹	-32,3 ¹	-40,0 ¹
Міокарду	-47,6 ¹	-76,2 ^{1:2}	-28,6 ¹	0,0	-76,1 ^{1:2}
Печінки	-32,3 ¹	-36,4 ¹	-28,6 ¹	-11,4 ¹	-40,0 ¹
Нирок	-52,4 ¹	-76,2 ^{1:2}	-29,7 ¹	-4,5	-76,1 ^{1:2}
Загального білку мієліну	-16,4 ¹	-49,2 ^{1:2}	-32,8 ^{1:2}	-31,7 ^{1:2}	-49,2 ^{1:2}

Примітка. ¹ різниця в групі в динаміці до початку та на 28 добу лікування достовірна за критерієм Уїлкоксона ($p < 0,05$); ² різниця з групою порівняння достовірна за критерієм Мана-Уїтні ($p < 0,05$).

Визначено зменшення рівня аутоантитіл до загального білку мієліну після проведеного лікування у хворих всіх груп дослідження ($p < 0,05$). При використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) цей показник знижувався на 32,8 %; довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі (ГД 2) - на 16,4 %; перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 3) - на 15,3 %; опромінення зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 4) - на 32,8 %.

Встановлено зменшення середніх показників ЦК на 28 добу лікування у пацієнтів груп дослідження ($p < 0,05$) (рис 1). При використанні в лікуванні екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі (ГД 1) цей показник знижувався на 26,8 %; довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі (ГД 2) - на 18,9 %; перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 3) - на 21,0 %; опромінення зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі (ГД 4) - на 30,6 %.

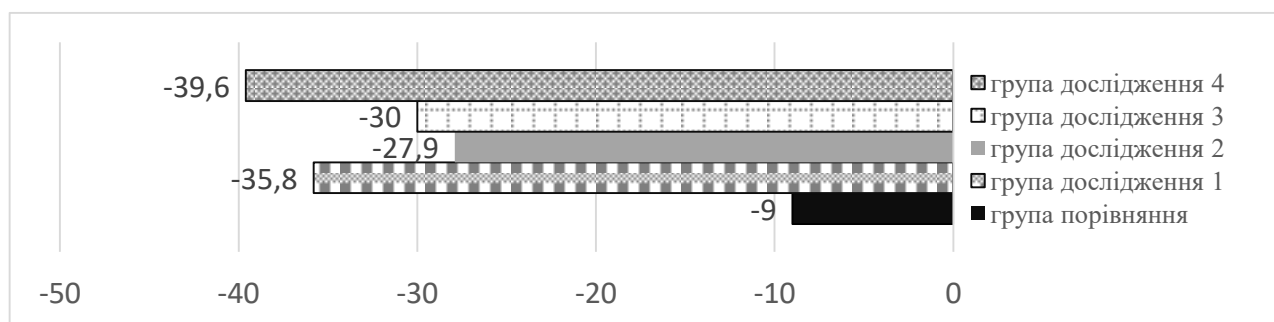


Рис. 1. Зміни середніх показників циркулюючих імунних комплексів на 28 добу лікування в досліджуваних групах хворих (у %)

ВИСНОВКИ

У дисертації запропоновано нові підходи вирішення актуальної науково-медичної проблеми інфекційних хвороб, яка відкриває новий напрямок патогенетичного лікування хворих на нейроінфекції. На підставі проведених клініко-експериментальних досліджень терапевтичної ефективності впливу фотонів світла за різними технологіями на перебіг нейроінфекцій розроблено науково обґрунтовані фотонні технології лікування хворих, що дозволило вирішити актуальну наукову проблему удосконалення патогенетичної терапії інфекційних уражень нервової системи.

1. Фотони світла довжиною хвилі 635 нм в системі *in vitro* стимулюють поглинальну здатність і метаболічну активність фагоцитів периферичної крові донорів у 1,1-1,4 рази; підвищують функціональну активність нейтрофільних гранулоцитів периферичної крові хворих на герпесвірусні інфекції в 1,2-1,3 рази.

2. У системі *in vitro* на моделі перещеплювальних клітин MDCK та вірусу грипу А(Н3N2) (штам А/Texas/50/2012) встановлено, що досліджені режими застосування фотонів світла (довжина хвилі 370, 405, 532 і 635 нм у неперервному та імпульсному режимах, експозиції 5-20 хвилин і потужності 5-50 мВт/см²) не впливають на цілісність моношару, життєздатність клітин та цитопатогенну дію вірусу.

3. В експериментальних дослідженнях доведено безпечність екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі на підставі відсутності суттєвих закономірних змін у функціонуванні органів і систем у білих щурів після введення аутогенної або аллогенної опроміненої крові.

4. Розроблено інноваційні технології лікування хворих на нейроінфекції з використанням опромінення фотонами світла:

- екстракорпорального контуру крові довжиною хвилі 405 нм, 635 нм у неперервних режимах та перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі;

- зони проекції тімуса в фемтосекундному режимі довжиною хвилі 350-450 нм.

5. Екстракорпоральне опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі зменшує тривалість клінічних і неврологічних синдромів в 1,2-1,5 рази; збільшує функціональну активність нейтрофільних гранулоцитів на 12,1-36,5 % і моноцитів на 10,4-35,0 %; підвищує вміст основних субпопуляцій лімфоцитів на 11,9-33,5 %; зменшує рівні аутоімунних антитіл на 14,6-32,8 %, ЦІК на 26,8 % в порівнянні з базисною терапією ($p < 0,05$).

6. Екстракорпоральне опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі зменшує тривалість гепатомегалії і лихоманки в 1,2-1,4 рази; астеничного синдрому, уражень черепних нервів, чутливих і моторних порушень, статико-локомоторної і динамічної атаксії в 1,2-1,5 рази; збільшує функціональну активність нейтрофільних гранулоцитів на 5,1-22,2 % і моноцитів на 10,4-20,5 %; підвищує вміст основних субпопуляцій Т-лімфоцитів на 6,8-28,7 %; знижує рівні аутоімунних антитіл до загального білку мієліну на 16,4 %, ЦІК на 18,9 % в порівнянні з базисним лікуванням ($p < 0,05$).

7. Екстракорпоральне опромінення крові фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі зменшує тривалість неврологічних синдромів в 1,2-1,6 рази; збільшує функціональну активність нейтрофільних гранулоцитів на 11,2-22,1 % і моноцитів на 11,7-25,5 %; підвищує вміст Т- і NK-лімфоцитів на 6,3-16,2 %; знижує рівні аутоімунних антитіл до загального білку мієліну на 15,3 %, ЦІК на 21,0 % в порівнянні з базисною терапією ($p < 0,05$).

8. Опромінення фотонами світла зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі зменшує тривалість клінічних синдромів в 1,2-1,4 рази; астеничного синдрому, уражень черепних нервів, чутливих і моторних порушень в 1,3-1,8 разів; збільшує функціональну активність нейтрофільних гранулоцитів на 11,2-22,1 % і моноцитів на 11,7-25,5 %; підвищує вміст основних субпопуляцій лімфоцитів на 10,0-25,4 %; зменшує рівні аутоімунних антитіл до загального білку мієліну на 32,8 %, ЦІК на 30,6 % в порівнянні з базисним лікуванням ($p < 0,05$).

9. Наведені клініко-експериментальні дані терапевтичної ефективності фотонних технологій довели суттєві селективні можливості впливу на патологічні прояви хвороби, що дозволяє значно підвищити ефективність патогенетичної терапії нейроінфекцій без призначення зайвих лікарських засобів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У комплексній терапії хворих на нейроінфекції рекомендовано використання опромінення екстракорпорального контуру крові фотонами світла, яке включає опромінення в магістралі системи ПК 21-02 для переливання крові, кровозамінників та інфузійних розчинів під час забору 300 мл венозної крові протягом 5-10 хвилин в стерильний контейнер і реінфузії зі швидкістю 10 мл в хвилину (патент України на корисну модель №110984 від 25.10.2016).

2. Для лікування хворих на нейроінфекції, у яких значно виражені клінічні та неврологічні синдроми, знижений вміст основних субпопуляцій лімфоцитів, зменшена функціональна активність фагоцитів, значно виражені аутоімунні реакції, в комплексній терапії рекомендований курс екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі, потужністю 25 мВт/см², 2-3 рази на тиждень, всього 6-8 процедур, впродовж 21 доби (патент України на корисну модель №110985 від 25.10.2016).

3. У комплексній терапії хворих на нейроінфекції, в клінічній картині яких провідними є неврологічні синдроми, рекомендовано використання курсу екстракорпорального опромінення крові фотонами світла в фемтосекундному режимі перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм, потужністю 20 мВт/см², 2-3 рази на тиждень, всього 6-8 процедур, впродовж 21 доби.

4. Для лікування пацієнтів з нейроінфекціями, у яких незначна вираженість клініко-неврологічних синдромів та дисфункції імунної системи, в комплексній терапії рекомендований курс екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 635 нм у неперервному режимі, потужністю 25 мВт/см², 2-3 рази на тиждень, всього 6-8 процедур, впродовж 21 доби (патент України на корисну модель №110986 від 25.10.2016).

5. Для лікування хворих, у тому числі з протипоказаннями до використання опромінення крові, у яких виражені клінічні та неврологічні синдроми, знижений вміст основних субпопуляцій лімфоцитів, зменшена функціональна активність фагоцитів, виражені аутоімунні реакції, в комплексній терапії рекомендований курс опромінення зони проекції тімуса фотонами світла перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі через *Incisura jugularis* за грудину під кутом 130–150°, потужністю 15 мВт, протягом 15 хвилин 2-3 рази на тиждень, всього 6-8 процедур, впродовж 21 доби (інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я, випуск 5 з проблеми «Інфекційні хвороби», №296-2011).

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Матяш В.І. Клінічна характеристика вегетативних порушень в залежності від тяжкості перебігу менінгоенцефаліту / В.І. Матяш, Н.В. Ралець, Л.В. Березіна // Журнал клінічних та експериментальних клінічних досліджень. – 2013. - Т.1 №2. - С. 252-255. (Дисертант узгодила ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку результатів, підготувала роботу до друку).

2. Матяш В.І. Особливості стану вегетативної нервової системи залежно від віку та статі хворих на менінгоенцефаліт / В.І. Матяш, Н.В. Ралець, Л.В. Березіна // Сімейна медицина. – 2013. - № 3(47). - С. 94-96. (Дисертантом проведено підбір пацієнтів, аналіз і статистична обробка, підготовка роботи до друку).

3. Березіна Л.В. Визначення протівірусної дії лазерного випромінювання на моделі чутливих клітин та вірусу грипу / Л.В. Березіна, І.В. Фільчаков, А.П.

Міроненко, В.С. Войцехович, В.В. Холин, Л.В. Радченко // Фотобіологія та фотомедицина. – 2014. - №1-2. - С. 59-63. (Дисертант узгодила ідею, провела огляд літератури, виконувала дослідження, узагальнення і статистичну обробку результатів, підготувала роботу до друку).

4. Березина Л.В. Оценка поражений вегетативной нервной системы в зависимости от этиологии менингоэнцефалитов / Л.В. Березина, В.И. Матяш, Н.В. Ралец // Профілактична медицина. – 2014. - №1-2. - С. 86-91. (Дисертант сформулювала ідею, підбір пацієнтів, аналіз і статистична обробка, підготовка роботи до друку).

5. Березина Л.В. Вивчення клінічної ефективності екстракорпорального лазерного опромінення крові у хворих з нейроінфекціями / Л.В. Березина // Проблеми військової охорони здоров'я: збірник наукових праць Української військово-медичної академії. – 2014. - Випуск 42 (том 2). - С. 18-23.

6. Березина Л.В. Вивчення імунологічної ефективності екстракорпорального лазерного опромінення крові у хворих з нейроінфекціями / Л.В. Березина // Профілактична медицина. – 2014. - №3-4. - С. 28-32.

7. Березина Л.В. Експериментальне дослідження безпечності екстракорпорального лазерного опромінення крові / Л.В. Березина, І.В. Фільчаков, Н.М. Серединська // Профілактична медицина. – 2015. - №1-2. - С. 64-71. (Дисертант узгодила ідею, провела огляд літератури, виконувала дослідження, узагальнення і статистичну обробку результатів, підготувала роботу до друку).

8. Березина Л.В. Изучение действия экстракорпорального лазерного облучения крови на клинические показатели у больных с поражением нервной системы вирусной этиологии / Л.В. Березина, В.И. Матяш, В.В. Холин // Евразийский союз ученых (ЕСУ). Ежемесячный научный журнал. Москва. – 2015. - № 10(19). - С. 68-71. (Дисертант сформулювала ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку результатів, підготувала роботу до друку).

9. Березина Л.В. Дослідження дії лазерного опромінення зони проекції тімуса довжиною хвилі 350 нм у фемтосекундному режимі на клініко-імунологічні показники у хворих з інфекційними ураженнями нервової системи / Л.В. Березина, В.І. Матяш, І.В. Фільчаков, В.О. Каневський, В.С. Войцехович // Проблеми військової охорони здоров'я: збірник наукових праць Української військово-медичної академії. – 2015. – Випуск № 44, том 2. – С. 9-14. (Дисертант сформулювала ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку результатів, підготувала роботу до друку).

10. Березина Л.В. Изучение действия экстракорпорального лазерного облучения крови на иммунологические показатели у больных с поражениями нервной системы вирусной этиологии / Л.В. Березина, В.И. Матяш, В.В. Холин // Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe (East European Scientific Journal (Warsaw, Poland) Nauki Medyczne i Nauki o Zdrowiu). – 2015. - №3, część 3. – С. 18-19.

(Дисертант сформулювала ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку результатів, підготувала роботу до друку).

11. Березіна Л.В. Екстракорпоральне лазерне опромінення крові у фемтосекундному режимі в комплексній терапії хворих з інфекційними ураженнями нервової системи / Л.В. Березіна, В.І. Матяш, І.В. Фільчаков, В.О. Каневський // Профілактична медицина. – 2015. - №3-4. – С 59-64. (Дисертант сформулювала ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку результатів, підготувала роботу до друку).

12. Матяш В.І. Лазеротерапія в лікуванні астеничного синдрому у хворих з нейроінфекціями / В.І. Матяш, Л.В. Березіна // Проблеми військової охорони здоров'я: збірник наукових праць Української військово-медичної академії. – 2016. – Випуск №45, том 2. – С. 149-154. (Дисертант сформулювала ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку результатів, підготувала роботу до друку).

13. Березина Л.В. Лазеротерапия в лечении когнитивных нарушений у больных с нейроинфекциями / Л.В. Березина, В.И. Матяш // Российско-китайский научный журнал «Содружество». Новосибирск. – 2016. - № 1(1). - С. 90-93. (Дисертант сформулювала ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку результатів, підготувала роботу до друку).

14. Березіна Л.В. Сучасні можливості лазеротерапії нейроінфекцій / Л.В. Березіна // Інфекційні хвороби. – 2016. - №2(84). – С. 65-72.

15. Березина Л.В. Лазеротерапия в лечении двигательных и чувствительных нарушений у больных с нейроинфекциями / Л.В. Березина, В.И. Матяш // Иркутский научный журнал «Наука в современном мире». – 2016. - №1. – С. 12-15. (Дисертант сформулювала ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку результатів, підготувала роботу до друку).

16. Березина Л.В. Лазеротерапия в лечении пораженной черепно-мозговых нервов у больных с нейроинфекциями / Л.В. Березина, В.И. Матяш // Ежемесячный международный научный журнал «NOVATION», Болгария. – 2016. - №5. – С. 126-129. (Дисертант сформулювала ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку результатів, підготувала роботу до друку).

17. Березина Л.В. Влияние низкоинтенсивного лазерного облучения крови в системе *in vitro* на функциональную активность фагоцитов / Л.В. Березина, В.И. Матяш, И.В. Фильчаков // Ежемесячный научный журнал «Scientific-Researches», Молдова. – 2016. - №3. – С. 5-9. (Дисертант узгодила ідею, провела огляд літератури, виконувала дослідження, узагальнення і статистичну обробку результатів, підготувала роботу до друку).

18. Березіна Л.В. Лазеротерапія в лікуванні координаторних порушень у хворих з інфекційними ураженнями нервової системи / Л.В. Березіна, В.І. Матяш // Профілактична медицина. – 2016. - №1-2(26). – С. 64-68. (Дисертант сформулювала ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку результатів, підготувала роботу до друку).

19. Панасюк Е.Л. Опыт применения тивортина в патогенетической терапии осложненных форм менингоэнцефалитов вирусной и бактериальной этиологии / Е.Л. Панасюк, В.И. Матяш, Л.В. Березина, Т.Л. Токунова, С.П. Борщов, Д.В. Хмельнов, О.П. Мостовая, Д.В. Говорова // Український журнал гематології та трансфузіології. – 2012. - №4. - С. 291-294. (Дисертантом проведено підбір пацієнтів, аналіз і статистична обробка, підготовка роботи до друку).

20. Матяш В.И. Течение опоясывающего герпеса у пациентов с боевой хирургической травмой / В.И. Матяш, В.И. Трихлеб, Е.Л. Панасюк, Л.В. Березина // Проблеми військової охорони здоров'я: збірник наукових праць Української військово-медичної академії, м. Київ. – 2015. - Випуск № 44. Том 1. – С. 172-178. (Дисертант узгодила ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, аналіз і статистична обробка, підготовка роботи до друку).

21. Матяш В.И. Применение лефлоксацина в лечении больных менингоэнцефалитом туберкулезной этиологии / В.И. Матяш, С.П. Борщев, Е.Л. Панасюк, Л.В. Березина, Д.В. Хмельнов, Т.Л. Токунова // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2012. - №3(26). - С. 127-128. (Дисертантом проведено підбір пацієнтів, аналіз і статистична обробка, підготовка роботи до друку).

22. Матяш В.И. Инновационные методы в лечении хронических вирусных инфекций / В.И. Матяш, Л.В. Березина, О.Л. Панасюк, Д.В. Самарин, С.П. Ясеновый, И.В. Фильчаков // Всероссийский ежегодный конгресс «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика», г. Санкт-Петербург. Журнал Инфектологии. – 2010. – Т2, №3. – С. 125. (Дисертант сформулювала ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку результатів, підготувала роботу до друку).

23. Панасюк Е.Л. Лейкоэнцефалит, энцефаломиелит, краснушной, коревой этиологии: особенности клиники, терапии / Е.Л. Панасюк, В.И. Матяш, Л.В. Березина, С.П. Борщов, Т.Л. Токунова, Д.В. Хмельнов // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Нейроінфекції в практиці клініциста. Проблеми діагностики та лікування», м. Харків. – 2011. - С. 194-196. (Дисертантом проведено підбір пацієнтів, аналіз і статистична обробка, підготовка тезисів до друку).

24. Панасюк Е.Л. Микст – нейроинфекции / Е.Л. Панасюк, Т.Л. Токунова, В.И. Матяш, Л.В. Березина, О.П. Мостовая // Юбилейная научно-практическая конференция, посвященная 115-летию кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. Сборник: «Инфекционные болезни: проблемы, достижения и перспективы», г. Санкт-Петербург. – 2011. - С. 132. (Дисертантом проведено підбір пацієнтів, аналіз і статистична обробка, підготовка тезисів до друку).

25. Березина Л.В. Влияние фотонных технологий на аутоиммунные реакции при герпесвирусных инфекциях / Второй Конгресс Евро-Азиатского Общества по Инфекционным Болезням, г. Астана, Казахстан. Журнал Инфектологии. – 2012. – Т.4, №3. - С. 28.

26. Березіна Л.В. Використання фотонних технологій в терапії уражень ЦНС при герпесвірусних інфекціях / Л.В. Березіна, В.І. Матяш, О.Л. Панасюк, І.В. Фільчаков // «Природно-осередкові інфекції». Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів, м. Ужгород. – 2012. - С. 127-129. (Дисертант сформулювала ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку результатів, підготувала роботу до друку).

27. Березіна Л.В. Вплив екстракорпорального лазерного опромінення крові на показники функціональної активності моноцитів хворих на герпесвірусні інфекції / Л.В. Березіна, В.І. Матяш, О.Л. Панасюк, І.В. Фільчаков // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародної участю «Вірусні хвороби. ВІЛ-інфекція/СНІД» і пленуму Асоціації інфекціоністів України, м. Алушта. – 2013. - С. 10–11. (Дисертант сформулювала ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку результатів, підготувала тези до друку).

28. Березіна Л.В. Вплив екстракорпорального лазерного опромінення крові на показники функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів хворих на герпесвірусні інфекції / Л.В. Березіна, В.І. Матяш, О.Л. Панасюк, І.В. Фільчаков // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародної участю «Вірусні хвороби. ВІЛ-інфекція/СНІД» і пленуму Асоціації інфекціоністів України, м. Алушта. – 2013. - С. 11–12. (Дисертант сформулювала ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку результатів, підготувала тези до друку).

29. Матяш В.И. Терапевтическая эффективность реосорбилакта при менингоэнцефалитах / В.И. Матяш, Е.Л. Панасюк, С.П. Борщов, Л.В. Березина, Н.В. Ралец // Материалы Международного конгресса: «Инфузионная терапия в современной медицине», Казахстан. Международный профессиональный журнал Медицина. – 2013. – 11(137). - С. 100-102. (Дисертантом проведено підбір пацієнтів, аналіз і статистична обробка, підготовка роботи до друку).

30. Панасюк Е.Л. Частота и клинические особенности микст-нейроинфекций / Е.Л. Панасюк, Л.В. Березина, Т.Л. Токунова, О.П. Мостовая, Д.В. Говорова // Материалы VI съезда инфекционистов республики Беларусь, г. Витебск. – 2014. - С.137-138. (Дисертантом проведено підбір пацієнтів, аналіз і статистична обробка, підготовка тезисів до друку).

31. Матяш В.І. Порушення стану вегетативної нервової системи при менингоенцефалітах / В.І. Матяш, О.Л. Панасюк, Л.В. Березіна, С.П. Борщов, Д.В. Говорова, Н.В. Ралець // Матеріали Науково-практичної конференції «Наукові засади боротьби з інфекційними хворобами в Україні» (присвячена щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського), м. Київ. – 2014. – С. 65. (Дисертант узгодила ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, аналіз і статистична обробка, підготовка роботи до друку).

32. Матяш В.І. Клінічне застосування озонотерапії в лікуванні микст герпесвірусних арахноенцефалітів / В.І. Матяш, О.Л. Панасюк, Л.В. Березіна, Д.В.

Говорова, Т.Л. Токунова, О.П. Мостова, С.П. Борщов // Матеріали Науково-практичної конференції «Наукові засади боротьби з інфекційними хворобами в Україні» (присвячена щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського), м. Київ. – 2014. – С. 65-66. (Дисертант узгодила ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, аналіз і статистична обробка, підготовка роботи до друку).

33. Березіна Л.В. Методика оцінки стану судинного кровотоку у хворих на менингоенцефаліт за даними пальцевої фотоплетизмографії / Л.В. Березіна, В.І. Матяш // Матеріали Науково-практичної конференції «Інновації в епідеміології, діагностиці та лікуванні інфекційних хвороб». Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України», м. Київ. – 2015. – С. 125-126. (Дисертант сформулювала ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, аналіз і статистична обробка, підготовка роботи до друку).

34. Борщов С.П. Методика оцінки стану вегетативної нервової системи у хворих на герпетичний арахноенцефаліт за даними кардіоінтервалографії / С.П. Борщов, Л.В. Березіна, // Матеріали Науково-практичної конференції «Інновації в епідеміології, діагностиці та лікуванні інфекційних хвороб». Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України», м. Київ. – 2015. – С. 126. (Дисертант узгодила ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку результатів, підготувала роботу до друку).

35. Матяш В.І. Методика оцінки адаптаційних можливостей організму при арахноенцефалітах / В.І. Матяш, О.Л. Панасюк, Л.В. Березіна, С.П. Борщов, Д.В. Говорова // Матеріали Науково-практичної конференції «Інновації в епідеміології, діагностиці та лікуванні інфекційних хвороб». Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України», м. Київ. – 2015. – С. 127-128. (Дисертант узгодила ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, аналіз і статистична обробка, підготовка роботи до друку).

36. Матяш В.І. Клиническое применение натрия гипохлорита при герпетических менингоенцефалитах / В.І. Матяш, С.П. Борщов, Л.В. Березіна, Е.Л. Панасюк, Д.В. Говорова // Матеріали Науково-практичної конференції «Інфекційні хвороби у сучасному світі: епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика». V Ювілейний міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України», м. Київ. – 2016. – С. 98. (Дисертант узгодила ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, аналіз і статистична обробка, підготовка роботи до друку).

37. Шагінян В.Р. Досвід визначення інтратекального синтезу специфічних антитіл у хворих з хронічними ураженнями центральної нервової системи / В.Р. Шагінян, В.І. Матяш, І.В. Фільчаков, П.А. Д'яченко, О.Л. Панасюк, Л.В. Березіна,

В.Ю. Ключ, Ю.В. Парфенюк // Матеріали Науково-практичної конференції «Інфекційні хвороби сучасності. Біологічна безпека та біозахист» (присвячена щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського), м. Київ. – 2016. – С. 156-157. (Дисертантом проведено підбір пацієнтів).

38. Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я. Методика застосування лазерного опромінення при лікуванні хронічної герпесвірусної інфекції / В.І. Матяш, Л.В. Березіна, О.Л. Панасюк, С.П. Ясеновий, С.П. Борщов, І.В. Фільчаков, В.А. Каневський. – № 296-2011. Випуск 5 з проблеми «Інфекційні хвороби». (Особистий внесок дисертанта полягає у відборі пацієнтів, узагальненні отриманих результатів, написанні інформаційного листа).

39. Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я. Методика застосування лазерного опромінення у хворих на хронічний гепатит С / В.І. Матяш, Л.В. Березіна, С.П. Ясеновий, Т.Л. Токунова, І.В. Фільчаков, В.А. Каневський. – № 297-2011. Випуск 6 з проблеми «Інфекційні хвороби». (Особистий внесок дисертанта полягає у відборі пацієнтів, узагальненні отриманих результатів, написанні інформаційного листа).

40. Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я. Методика застосування лазеротерапії при лікуванні герпесвірусної інфекції жіночих статевих органів / В.І. Матяш, Л.В. Березіна, Г.Г. Зінченко, І.В. Фільчаков, В.А. Каневський. – № 298-2011. Випуск 7 з проблеми «Інфекційні хвороби». (Особистий внесок дисертанта полягає у відборі пацієнтів, узагальненні отриманих результатів, написанні інформаційного листа).

41. Пат. 110984 Україна, МПК (2016.04). Спосіб проведення екстракорпорального лазерного опромінення крові / Л.В. Березіна, В.І. Матяш, В.В. Холін, І.В. Фільчаков; замовник та патентовласник ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України». – № у 2016 04509; заявл. 22.04.2016; опубл. 25.10.2016. – Бюл. № 20. (Особистий внесок дисертанта полягає в проведенні патентного пошуку, написання патенту, участі у формуванні формули винаходу).

42. Пат. 110985 Україна, МПК (2016.04). Спосіб лікування хворих з ураженнями нервової системи вірусної етіології з використанням екстракорпорального лазерного опромінення крові довжиною хвилі 405 нм / Л.В. Березіна, В.І. Матяш, В.В. Холін, І.В. Фільчаков; замовник та патентовласник ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України». – № у 2016 04510; Заявл. 22.04.2016; Опубл. 25.10.2016. – Бюл. № 20. (Особистий внесок дисертанта полягає в проведенні патентного пошуку, написання патенту, участі у формуванні формули винаходу).

43. Пат. 110986 Україна, МПК (2016.04). Спосіб лікування хворих з ураженнями нервової системи вірусної етіології з використанням екстракорпорального лазерного опромінення крові довжиною хвилі 635 нм / Л.В. Березіна, В.І. Матяш, В.В. Холін, І.В. Фільчаков; замовник та патентовласник

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України». – № и 2016 04511; Заявл. 22.04.2016; Опубл. 25.10.2016. – Бюл. № 20. (Особистий внесок дисертанта полягає в проведенні патентного пошуку, написання патенту, участі у формуванні формули винаходу).

АНОТАЦІЯ

Березіна Л. В. Фотонні технології в терапії нейроінфекцій. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби. – ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», Київ, 2017.

Метою роботи було удосконалити патогенетичну терапію хворих з інфекційними ураженнями нервової системи на основі клініко-експериментальних досліджень терапевтичної ефективності фотонних технологій.

Дисертація присвячена дослідженню терапевтичної ефективності фотонів світла в лікуванні хворих на нейроінфекції (екстракорпорального опромінення крові фотонами світла довжиною хвилі 405 і 635 нм у неперервних режимах, перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі; опромінення зони проекції тімуса перестроюваною довжиною хвилі 350-450 нм у фемтосекундному режимі). Доведено відсутність прямої дії фотонів світла в системі *in vitro* на цитопатогенну дію вірусів грипу. Показано, що фотони світла в системі *in vitro* стимулюють поглинальну здатність і метаболічну активність фагоцитів периферичної крові донорів та хворих на герпесвірусні інфекції. Доведена безпечність екстракорпорального опромінення крові фотонами світла в експерименті на щурах. У дослідження включено 285 хворих на нейроінфекції. Доведена терапевтична ефективність фотонів світла в терапії хворих на нейроінфекції за вищезазначеними технологіями. Удосконалено патогенетичну терапію хворих на нейроінфекції шляхом використання фотонних технологій в комплексному лікуванні, що дозволяє зменшити тривалість клінічних та неврологічних синдромів, рівень аутоімунних реакцій.

Ключові слова: хворі, нейроінфекції, фотонні технології, лікування, терапевтична ефективність.

АННОТАЦИЯ

Березина Л.В. Фотонные технологии в терапии нейроинфекций. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.13 – инфекционные болезни. – ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней имени Л.В. Громашевского НАМН Украины», Киев, 2017.

Целью работы было усовершенствование патогенетической терапии больных с инфекционными поражениями нервной системы на основе клинико-экспериментальных исследований терапевтической эффективности фотонных технологий.

Диссертация посвящена изучению эффективности применения фотонов света по разным технологиям в лечении больных с нейроинфекциями (экстракорпоральное облучение крови длинной волны 405 и 635 нм в непрерывных режимах, перестраиваемой длинной волны 350-450 нм в фемтосекундном режиме; облучение зоны проекции тимуса перестраиваемой длинной волны 350-450 нм в фемтосекундном режиме). Доказано отсутствие прямого действия фотонов света в системе *in vitro* на цитопатогенное действие вирусов гриппа. Показано, что фотоны света в системе *in vitro* стимулируют поглотительную способность и метаболическую активность фагоцитов периферической крови доноров и больных с герпесвирусными инфекциями. Доказана безопасность экстракорпорального облучения крови фотонами света в эксперименте на крысах. Разработана технология проведения экстракорпорального облучения крови фотонами света в комплексной терапии больных с нейроинфекциями.

В исследование включено 285 больных с нейроинфекциями (арахноэнцефалит, энцефаломиелит) вирусной этиологии затяжного и хронического течения, в возрасте от 18 до 60 лет, из них – мужчин 127 (44,6 %), женщин – 158 (55,4 %). Было сформировано 4 группы исследования и 1 группа сравнения. У больных 4-х групп исследования использовали в комплексном лечении облучение фотонами света по разным технологиям, в группе сравнения использовали только базисную терапию. Проведена оценка влияния фотонных технологий на динамику клинико-лабораторных показателей в сравнении с базисной терапией.

Технология экстракорпорального облучения крови фотонами света длинной волны 405 нм в непрерывном режиме уменьшает длительность клинических и неврологических синдромов в 1,2-1,5 раза; способствует увеличению функциональной активности фагоцитов на 10,4-36,5 %; повышает содержание основных субпопуляций лимфоцитов на 11,9-33,5 %; снижает уровни аутоиммунных антител на 14,6-32,8 % и циркулирующих иммунных комплексов на 26,8 % по сравнению с базисным лечением ($p < 0,05$).

Технология экстракорпорального облучения крови фотонами света длинной волны 635 нм в непрерывном режиме уменьшает длительность гепатомегалии и лихорадки в 1,2-1,4 раза; астенического синдрома, поражений черепных нервов, чувствительных и моторных нарушений, статико-локомоторной и динамической атаксии в 1,2-1,5 раза; способствует увеличению функциональной активности фагоцитов на 5,1-22,2 %; повышает содержание основных субпопуляций Т-лимфоцитов на 6,8-28,7 %; снижает уровни аутоиммунных антител к общему белку миелина на 16,4 % и циркулирующих иммунных комплексов на 18,9 % в сравнении с базисной терапией ($p < 0,05$).

Технология экстракорпорального облучения крови фотонами света перестраиваемой длинной волны 350-450 нм в фемтосекундном режиме уменьшает длительность неврологических синдромов в 1,2-1,6 раза; ведет к увеличению функциональной активности фагоцитов на 11,2-25,5 %; повышает содержание Т- и

НК-лимфоцитов на 6,3-16,2 %; снижает уровни аутоиммунных антител к общему белку миелина на 15,3 % и циркулирующих иммунных комплексов на 21,0 % в сравнении с базисным лечением ($p < 0,05$).

Технология облучения фотонами света зоны проекции тимуса перестраиваемой длиной волны 350-450 нм в фемтосекундном режиме уменьшает длительность клинических и неврологических синдромов в 1,2-1,8 раз; увеличивает функциональную активность фагоцитов на 11,2-25,5 %; повышает содержание основных субпопуляций лимфоцитов на 10,0–25,4 %; снижает уровни аутоиммунных антител к общему белку миелина на 32,8 % и циркулирующих иммунных комплексов на 30,6 % в сравнении с базисной терапией ($p < 0,05$).

Усовершенствована патогенетическая терапия больных с нейроинфекциями путем использования фотонных технологий в комплексном лечении, что позволяет уменьшить длительность клинических и неврологических синдромов, уровень аутоиммунных реакций.

Ключевые слова: больные, нейроинфекции, фотонные технологии, лечение, терапевтическая эффективность.

SUMMARY

Berezina L.V. Photonic technologies in the therapy of neuroinfections. – As the manuscript.

The thesis for the scientific degree of Doctor of Medical Science in speciality 14.01.13 - infectious diseases. - SI «The L.V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Disease NAMS of Ukraine», MHP of Ukraine, Kiev, 2017.

The aim of this work was to improve pathogenetic therapy in patients with neuro infections based on clinical and experimental studies of therapeutic efficiency of photonic technologies.

The thesis is devoted to the study of therapeutic efficiency of photons of light in the treatment of patients with neuro infections (invitro blood irradiation with photons of light with a wave length of 405 and 635 nm in continuous modes, reconstructed wave length of 350-450 nm in the femto second regime; irradiation of the project of thymus projection zone reconstructed wave length of 350-450 nm in the femto second regime). Absence of direct impact of photons of light in vitro on cytopathogene action of influenza viruses. It is shown that photons of light in vitro stimulate the absorption capacity and the metabolic activity of phagocytes of peripheral blood donors and patients on the herpes simplex virus. Demonstrated safety in vitro blood irradiation with photons of light in the experiment on rats. The study included 285 patients with neuroinfections. The therapeutic efficacy of light photons in the treatment of patients with neuroinfection by the above-mentioned technologies is given. The pathogenetic therapy of patients with neuroinfection is improved by the use of photon technologies in complex treatment, which reduces the duration of clinical and neurological syndromes, and the level of autoimmune reactions.

Key words: patients, neuroinfections, photonic technology, treatment, therapeutic effectiveness.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АЛТ – аланінамінотрансфераза
АСТ - аспартатамінотрансфераза
ГД – група дослідження
ГП – група порівняння
ДНК - дезоксирибонуклеїнова кислота
ЕКГ – електрокардіографія
ІФА - імуноферментний аналіз
НСТ-тест - тест з нітросинім тетразолієм
ПЛР - полімеразна ланцюгова реакція
у.о. — умовні одиниці
ЦК - імунні комплекси, що циркулюють
ЦНС - центральна нервова система
ЦПД - цитопатогенна дія
CD – кластер диференціювання лімфоцитів
Ig – імуноглобулін
MMSE — коротка шкала дослідження психічного стану
NK - натуральні кілери

Підписано до друку 14.08.2017 р. Формат 60x90/16.
Папір офісний. Гарнітура Таймс Нью Роман.
Ум. друк. арк. 1,9. Тираж 100. Зам. № 2912

Надруковано ФОП «Черенок К.В.»
Свідоцтво В02 №353856 від 25.09.2006 р.
м. Київ, вул. Пушкінська, 45/2
тел.: (044) 235-81-92, 228-45-05

