

ХІРУРГІЯ

<https://doi.org/10.35339/ekm.2020.88.03.04>

УДК 616.12-009.72:576.3:615.361

С.І. Естрін^{1,2}, Т.В. Кравченко¹, А.Р. Печененко¹

¹ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В. Т. Зайцева НАМН України»
м. Харків, Україна

²ДУ «Інститут невідкладної і відновної хірургії імені В.К. Гусака НАМН України»
м. Київ, Україна

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ РІЗНИХ СПОСОБІВ ВВЕДЕННЯ АУТОЛОГІЧНИХ СТРОМАЛЬНИХ КЛІТИН В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РЕФРАКТЕРНУ СТЕНОКАРДІЮ

Оптимізували методику клітинної кардіоміопластики у пацієнтів з рефрактерною стенокардією. Проаналізовано результати лікування 75 хворих з РС, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні невідкладної і відновної кардіохірургії ДУ «Інститут невідкладної і відновної хірургії імені В.К. Гусака НАМН України» з 2007 до 2013 року. Виявлено, що інтраміокардіальна імплантація аутологічних мезенхімальних стовбурових клітин (СК) кісткового мозку (КМ) пацієнтам з хронічною ішемічною хворобою серця (ІХС) і вираженою дисфункцією лівого шлуночка є безпечним методом і покращує клінічні дані та прогноз. Цей метод може використовуватися як перший етап лікування ІХС в якості підготовки до виконання аортокоронарного шунтування. Введення СК КМ в ішемізовані сегменти покращує перфузію без індукції додаткових рубцевих зон. Наразі не існує альтернативи для адекватної терапії пацієнтів з проявами серцевої недостатності, яка давала б мінімальну кількість негативних ефектів і в той же час надавала б хворим реальний шанс на позитивний ефект терапії.

Ключові слова: стовбурові клітини, кардіоміопластика, серцева недостатність, рефрактерна стенокардія.

Вступ

Серцева недостатність (СН), що викликається ішемічною хворобою серця (ІХС) або кардіоміопатіями, є одним з найважчих захворювань з поганим прогнозом [1]. Попри великий арсенал медикаментозних препаратів і хірургічних видів інтервенції, наразі залишається значна кількість хворих на стенокардію, у яких хірургічне втручання з різних причин неможливо, а медикаментозна терапія недостатньо ефективна [2, 3].

Хворий з рефрактерною стенокардією (РС) має виражене обмеження звичайної фізичної активності або не здатний її виконувати без дискомфорту (ФК по Канадській класифікації III–IV). Симптоми тяжкої стенокардії зберігаються попри максимально переносиму «агресивну» антиангінальну терапію (деякі хворі

не здатні переносити традиційну антиангінальну терапію через появу побічних ефектів від препаратів) [4]. Алгоритм лікування РС включає використання максимальної медикаментозної терапії. У Рекомендаціях ACCF/ANA 2011 року велика роль в лікуванні РС відводиться ефективній антикоагуляції. Схема лікування повинна включати бета-блокатор тривалої дії, блокатор кальцієвого каналу та ізо-сорбідмононітрат сам по собі або в комбінації [4, 5].

Сучасну немедикаментозну терапію РС можна розділити на наступні підвиди: 1) вплив на периферичну нервову систему задля переривання шляху вісцерального больового сигналу (чрезшкірна електрична стимуляція нервів, блокада лівого зірчастого ганглія, ендоскопічна торакальна симпатикотомія, епідур-

ральна грудна анестезія, стимуляція спинного мозку); 2) стимуляція ангиогенезу – зовнішня контрпульсація, лазерна реваскуляризація міокарда, клітинна і генна терапія [6–9].

Наразі трансплантацію клітин кісткового мозку (КМ) багато фахівців розглядають як потенційно перспективну терапію для пацієнтів з хронічною ІХС. Результати сучасних досліджень довели зменшення симптомів стенокардії, підвищення міокардіальної перфузії та покращання скоротливої функції міокарда. Існують дані про те, що трансплантація стовбурових клітин (СК) більш ефективна для лікування хворих з похідно більш низькою фракцією викиду (ФВ) та/або великовогнищевим інфарктом міокарда [10].

Протягом останніх років процедура клітинної кардіоміопластики була впроваджена в клінічну практику задля поліпшення результатів лікування пацієнтів з ішемічною дисфункцією міокарда. Її ефективність і безпечність були підтверджені численними експериментальними і клінічними дослідженнями [11–13]. Однак усі клінічні дослідження щодо ендоміокардіальної імплантації аутологічних СК КМ містять результати вивчення невеликої кількості хворих.

Метою дослідження була оптимізація методики клітинної кардіоміопластики у пацієнтів з РС.

Матеріали та методи

Проаналізовано результати лікування 75 хворих з РС, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні невідкладної і відновної кардіохірургії ДУ «Інститут невідкладної і відновної хірургії імені В.К. Гусака НАМН України» у період з 2007 до 2013 року. При дослідженні виконували міжнародні правила біоетики, яких дотримуються міжнародні організації та асоціації, протокол дослідження був схвалений локальним етичним комітетом (голова – проф. А.А. Штутін) і відповідає Гельсінській декларації Всесвітньої медичної асоціації 2010 року перегляду.

Відповідно до завдання дослідження було сформовано 5 груп по 15 осіб у кожній. До першої групи (порівняння) увійшли пацієнти, які отримували тільки медикаментозну терапію. Другу групу (плацебо) склали пацієнти, яким виконували порожні трансендокардіальні ін'єкції в міокард за допомогою електрофізіологічної навігаційної системи NOGA XR. Третій групі пацієнтів виконували системне внутрішньовенне введення аутологічних мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) в дозі 50 млн.

Четвертій групі – інтракоронарне введення аутологічних МСК в дозі 50 млн. Пацієнтам 5-ї групи проводили трансендокардіальне введення аутологічних МСК кісткового мозку в дозі 50 млн.

Критеріями включення в дослідження були: наявність у пацієнта РС з важкими клінічними проявами та малою ефективністю медикаментозної терапії; неможливість реваскуляризації зони інфаркту (нешунтабельна і/або непридатна для транскатетерної балонної ангиопластики коронарна артерія); вік пацієнта не більше 70 років; високий ризик виконання АКШ у зв'язку з низькою скоротливою функцією ЛШ; підписання пацієнтом інформованої згоди на участь у клінічному випробуванні. *Критеріями виключення з дослідження були:* захворювання кісткового мозку, які перешкоджають забору матеріалу і трансплантації (лімфома, мієлодиспластичний синдром та ін.); супутня онкопатологія; гострий інфаркт міокарда; свіжий (менше ніж 6 тижнів до початку дослідження) інсульт; наявність вказівок на діагностовані злоякісні новоутворення протягом останніх 5 років; виражена дисфункція нирок (сечовина крові >50 мг/дл, креатинін більше або дорівнює 2,5 мг/дл); виражена дисфункція печінки (АсТ, АлТ в п'ять разів перевищують верхню межу норми); імунокомпрометуючий статус; наявність активної інфекції будь-якого типу; важке легеневе захворювання; алкоголізм чи наркотична залежність; відсутність згоди хворого на пропонувану програму обстеження та лікування.

З 75 пацієнтів було 66 (88 %) чоловіків і 9 (12 %) жінок, у віці від 46 до 70 років, у середньому $(56,8 \pm 19,7)$ року.

За класифікацією NYHA (Нью-йоркської асоціації серця), всі пацієнти були віднесені до II–IV функціонального класу ХСН, переважно це були пацієнти з множинним ураженням серцевих артерій дистального типу, у більш ніж 50 % пацієнтів відзначалося закриття шунтів і стентів, що пояснює у них важкий перебіг РС.

Експлантацію кісткового мозку проводили в асептичних умовах з груднини або з гребеня клубової кістки в кількості 20–40 мл з додаванням 625 од/мл гепарину (Дарниця, Україна). Аспірат КМ нашаровували на градієнт Histopaque-1077, щільність 1,077 г/мл, (Sigma, США) і центрифугували протягом 30 хв при 1500 об/хв. Отримані моноклеари збирали піпеткою і послідовно відмивали 3–4 рази в розчині Хенкса (Біолот, Росія) шляхом центрифугування при 1000 об/хв протягом 14 хв.

Отриману таким чином моноклеарну суспензію клітин кісткового мозку засівали на покриті колагеном культуральні флакони площею 75 см² (Corning-Costar, США) в концентрації 2–5 × 10⁶ клітин на флакон.

Культивування МСК проводили в суміші живильного середовища DMEM/F12, 1:1, (Sigma, США) з додаванням 10 % ембріональної телячої сироватки (Біолот, Росія), 0,75 мг/мл глютаміна (Інститут поліомієліту та вірусних енцефалітів, Росія), 2 нг/мл основного фактора росту фібробластів (Sigma, США) і по 100 од/мл пеніциліну і стрептоміцину (Дарниця, Україна), в CO₂-інкубаторі (Jouan, Франція) при 37°C і 5 % атмосфері CO₂. Зміну середовища проводили кожні 3–4 доби культивування. Культури досягали первинного моношару на 8–11 добу культивування в залежності від щільності засіву первинно виділеної клітинної суспензії, індивідуальних особливостей донорів та рівня проліферативної активності клітин. Пасивування, або субкультивування проводили з використанням суміші розчинів трипсину/ЕДТА (Біолот, Росія) в співвідношенні 0,05 %: 0,02 % в ФСБ, pH 7,4 (Sigma, США). Коефіцієнт пасивування становив 1:2 або 1:3. Після чого клітини культивували в CO₂-інкубаторі при тих же умовах. В результаті даних маніпуляцій отримували некомітовану клітинну культуру МСК. Загальна кількість введених клітин – 50 000 000.

Інструментальне обстеження пацієнтів проводилося за наступним протоколом: стандартна ЕКГ; тредміл-тест (Brace protocol); 6-хвилинний тест з ходьбою; холтеровське моніторування ЕКГ; трансторакальна ЕхоКГ; електромеханічне картування навігаційною системою NOGA XR; коронарографія, вентрикулографія.

Рівень якості життя пацієнтів оцінювали за Міннесотським опитувачем якості життя хворих з ХСН. Загальноприйнятим стандартним підходом при аналізі результатів заповнення анкети було визначення загальної суми балів. Аналіз результатів проводився за принципом: 0 балів – відмінна якість життя, 105 балів – максимально погана якість.

Крім того, використовували опитувальник ЯЖ SF-36, який є неспецифічним та показує загальний добробуд і ступінь задоволеності тими сторонами життєдіяльності людини, які впливають на стан здоров'я. Показники кожної шкали складені таким чином, що вищі значення показника (від 0 до 100) означають кращу оцінку за обраною шкалою. З них форму-

вали два параметри: психологічний і фізичний компоненти здоров'я. Складові шкали фізичного компонента здоров'я (Physical health – PH): фізичне функціонування – PF (Physical Functioning); рольове функціонування, обумовлене фізичним станом – RP (Role-Physical Functioning); інтенсивність болю – BP (Bodily pain); загальний стан здоров'я – GH (General Health). Складові шкали психологічного компонента здоров'я (Mental Health – MH): психічне здоров'я – MH (Mental Health); рольове функціонування, обумовлене емоційним станом – RE (Role-Emotional); соціальне функціонування SF (Social Functioning); життєва активність VT (Vitality).

Всім пацієнтам виконували катетерне електромеханічне картування лівого шлуночка за допомогою системи Noga XR (Cordis, США). Всі процедури виконували з використанням електрофізіологічної лабораторії Prucka Engineering (CardioLab 6,5) (GE, США) і навігаційної системи Noga XR. Хворим 5-ї групи після завершення процесу ЛШ встановлювали катетер Myostar (Biosense Webster, США), призначений для інтраміокардіального введення активних агентів. Попередньо регулювали довжину висування голки з використанням імітатора дуги аорти (довжина висунення голки становить 1/2 товщини міокарда). Виконували ін'єкції мезенхімальних аутологічних стовбурових клітин кісткового мозку в зони гібернованого міокарда, при цьому уникаючи ін'єкцій в ділянці верхівки та мітрального клапана через високий ризик перфорації та в ділянці реєстрації потенціалів пучка Гіса через ризик розвитку блокади.

Для вивчення максимальної ефективності ін'єкцій кінчик катетера встановлювали перпендикулярно стінці міокарда ЛШ під контролем навігаційної системи і флюороскопії. При стабільності положення катетера висували голку і проводили введення клітин (ін'єкції). Швидкість ін'єкцій не перевищувала 0,1 мл за 15 сек. Зазвичай виконували 8–10 ін'єкцій по 0,2 мл.

Статистичну обробку даних результатів експериментального дослідження проводили на комп'ютері Pentium V Core Due 2 за допомогою ліцензійного пакету програм Microsoft Excel 2010, Statistica 6.0.

Результати

При вивченні ефективності застосування різних способів трансплантації аутологічних МСК на другому етапі дисертаційного дослідження було виявлено, що при внутрішньовен-

ному введенні (3-тя група) 7 пацієнтів (46,7 %) відзначили поліпшення, по 3 пацієнти з 2-ї та 3-ї груп (20 %) характеризували свій стан як значно кращий і без змін, по одному пацієнту з групи 2 та 3 (13,3 %) відзначили погіршення загального стану. Ускладнень після процедури трансплантації ауто-МСК не було.

При трансендоміокардіальному введенні ауто-МСК (5-та група) ускладнень, які описані в літературі, тобто зловиясних аритмій, інфекційних ускладнень і емболій, нами відмічено не було.

При медикаментозному лікуванні (1-ша група) поліпшення стану відзначили лише 4 пацієнтів (26,7 %), без змін – 6 (40 %) і погіршення – 1 (6,7 %), значне покращення не відмітив жоден із пацієнтів. В терміни дослідження 3–6 місяців повторна госпіталізація знадобилась 7 (46,75 %) пацієнтам. В ці терміни летальність складала 6,7 % (один хворий помер на фоні прогресування явищ СН).

У 2-й підгрупі ендоміокардіальних порожніх ін'єкцій поліпшення стану відзначило 9 (60 %) пацієнтів, без змін – 5 (33,3 %) і погіршення – 1 (6,7 %), значного поліпшення стану не відмічав жоден пацієнт. Ускладнень у вигляді зловиясних аритмій і перфорацій міокарда ми не спостерігали. Однак в ранні терміни спостереження 1 хворий (6,7 %) потребував повторної госпіталізації.

Серед пацієнтів 4-ї групи після інтракоронарного введення клітинного трансплантата поліпшення загального стану відзначили 9 пацієнтів (60 %), без змін – 5 (33,3 %) і погіршення – 1 (6,7 %). У одного хворого (6,7 %) ранній посттрансплантаційний період ускладнився розвитком мікротромбозів судин з розвитком інфаркту міокарда, який був пролікований консервативно. В одному випадку (6,7 %) післяопераційний період ускладнився формуванням пульсуючої гематоми в зоні доступу на стегні, що потребувало хірургічного втручання – ушивання дефекту стегнової артерії. Таким чином, загальна кількість ускладнень у хворих підгрупи 4 становила 13,3 %. У зв'язку з високою кількістю післяопераційних ускладнень в подальшому ці хворі не піддавалися дослідженню.

Таким чином, при застосуванні трансплантації ауто-МСК в двох досліджуваних групах (основних) значне поліпшення загального стану відзначили 7 пацієнтів (23,3 %), поліпшення – 15 (50 %), без змін – 5 (16,7 %), погіршення – 3 (10 %). У контрольних групах, як вже зазначалося, значного поліпшення загального ста-

ну пацієнтів не було, поліпшення відзначали 13 (43,3 %) пацієнтів, без змін – 11 (36,7 %), погіршення – 6 (20 %). Отже, нами було відзначено явну перевагу клітинної кардіоміопластики перед медикаментозним лікуванням стенокардії, поліпшення загального стану у 60 % пацієнтів з ендоміокардіальними «порожніми» ін'єкціями, на відміну від медикаментозного лікування – 26,7 %, що можна пояснити ангіогенним фактором механічного пошкодження міокарда.

У досліджуваних групах виявлено статистично достовірне ($p < 0,05$) поліпшення якості життя по Міннесотському опитувальнику (MLHFQ). У групі трансендоміокардіального введення – на 25 і 16 балів, в групі внутрішньовенного введення – на 33 і 17 балів, в підгрупі з «порожніми» ендоміокардіальними ін'єкціями відзначено поліпшення якості життя на 16 і 10 балів відповідно через 3 і 6 місяців, у той час, як в підгрупі медикаментозної терапії за 3 місяці якість життя практично не змінилася, а через 6 місяців – погіршилася на 6 балів.

Трансендоміокардіальне введення аутологічних МСК через 3 місяці призводило до збільшення кількості пацієнтів з ФК 2 і зменшення кількості ФК 4, кількість хворих з ФК 3 залишається незмінним (рис. 1). Однак, через 6 місяців кількість пацієнтів з ФК 4 нічого не змінилось в порівнянні з 3-місячним терміном, однак їх число було менше, ніж до початку лікування. Пацієнтів з ФК 2 ставало через 6 місяців більше, ніж до початку лікування, але менше, ніж в термін 3 місяці. Зростала кількість пацієнтів з ФК 3. Таким чином, клітинна кардіоміопластика, виконана шляхом введення ауто-МСК трансендоміокардіально покращує загальний стан хворих і знижує ФК стенокардії.

При вивченні динаміки ФК в групі з медикаментозним лікуванням (рис. 2) зазначено, що вже до 3-місячного терміну зростала кількість пацієнтів з ФК 3 за рахунок зменшення пацієнтів з ФК 2, кількість хворих з ФК 4 залишалася незмінним. Однак, до 6-місячного терміну кількість хворих з ФК 2 значно зменшувалася і зростало число пацієнтів з ФК 4. Таким чином, медикаментозне лікування стенокардії призводить до погіршення загального стану хворих і підвищення функціонального класу стенокардії.

При вивченні ФК стенокардії в групі пацієнтів з порожніми ендоміокардіальними ін'єкціями в 3-місячний термін нами не було виявлено будь-яких змін. Однак, через 6 міся-

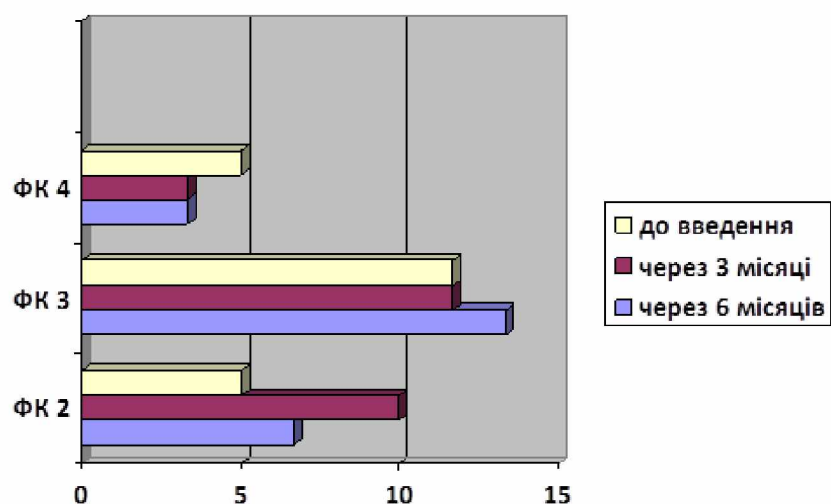


Рис. 1. Динаміка ФК стенокардії при трансендоміокардіальному введенні ауто-МСК

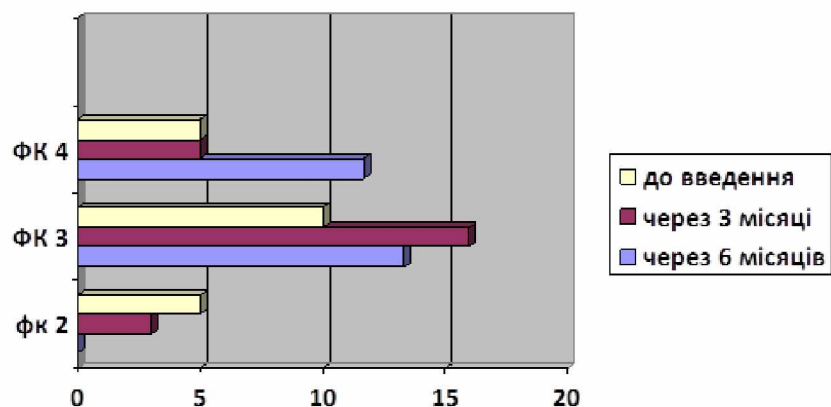


Рис. 2. Динаміка ФК стенокардії при медикаментозному лікуванні

ців відзначалося зменшення кількості пацієнтів з ФК 4 і поява хворих з ФК 2, кількість пацієнтів з ФК 3 при цьому не змінювалося. Таким чином, побічно підтверджується наша гіпотеза, що в місці ін'єкцій міокарда з'являються нові судини, які через 6 місяців покращують крово-

постачання міокарда, що призводить до поліпшення загального стану хворих і зниження ФК стенокардії (рис. 3).

Зменшення проявів СН і зниження ФК по NYHA нами було виявлено у пацієнтів підгруп дослідження, при цьому в підгрупі трансендо-

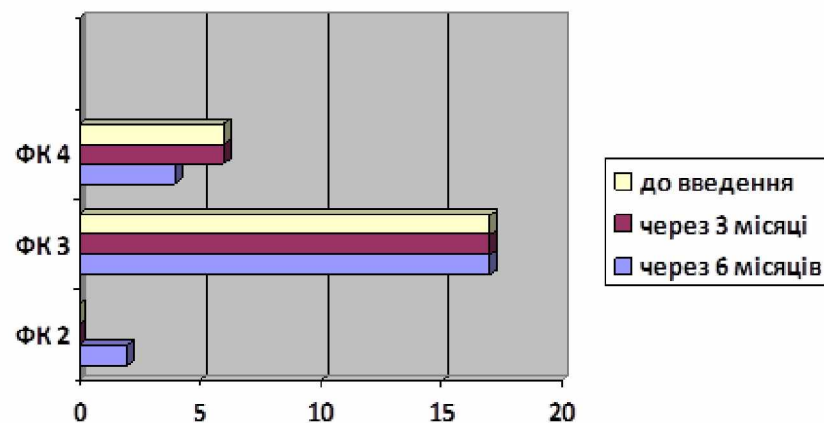


Рис. 3. Динаміка ФК стенокардії після виконання порожніх ендоміокардіальних ін'єкцій

міокардіального введення ауто-МСК ефект утримувався протягом 3–6 місяців ($p < 0,05$), а при внутрішньосудинному введенні дещо менше – 2–4 місяці ($p < 0,05$).

При вивченні динаміки ФК по NYHA при трансендокардіальному введенні клітинного

і зменшенні числа хворих з ФК 4 і ФК 3. До терміну 6 місяців було відзначено невелике зростання числа пацієнтів з ФК 4 і ФК 3, проте, при порівнянні з вихідним станом явно визначався позитивний ефект в перебігу захворювання.

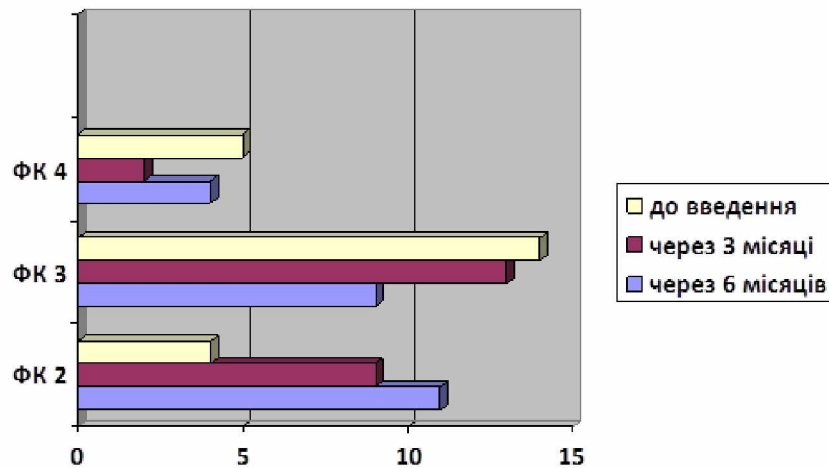


Рис. 4. Динаміка ФК по NYHA при трансендокардіальному введенні ауто-МСК

трансплантата (рис. 4) в термін 3 місяці ми відзначали збільшення кількості пацієнтів з ФК 2 і зменшення числа хворих з ФК 3 і ФК 4. У термін 6 місяців кількість пацієнтів з ФК 2 зросла внаслідок зниження кількості пацієнтів з ФК 3 і 4. Таким чином, ще раз підкреслюється позитивний вплив клітинної кардіоміопластики з трансендокардіальною доставкою трансплантата на перебіг стенокардії.

При вивченні динаміки ФК по NYHA в групі з внутрішньовенним введенням трансплантата (рис. 5) також відзначена позитивна динаміка до 3-місячного терміну, яка проявлялася в підвищенні кількості пацієнтів з ФК 2

При медикаментозному лікуванні (рис. 6) відзначена початкова хибнопозитивна динаміка перебігу стенокардії: починаючи з 3-х місяців відзначалося збільшення кількості пацієнтів з ФК 2 і 3, а також зменшення числа хворих з ФК 4. Але до терміну 6 місяців кількість хворих з ФК 2 нівелювалася і значно зростала кількість з ФК 4 і 3. Отже, ми ще раз підтвердили негативний перебіг стенокардії при медикаментозному лікуванні в динаміці.

Для групи з ендокардіальними ін'єкціями була характерною стабільна кількість пацієнтів з ФК 3 (рис. 7). В термін 3 місяці зростала кількість хворих з ФК 2 внаслідок змен-

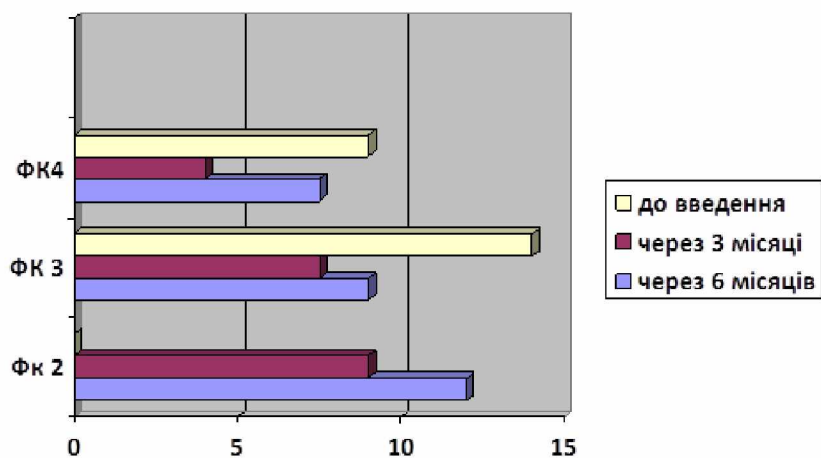


Рис. 5. Динаміка ФК по NYHA при внутрішньовенному введенні ауто-МСК

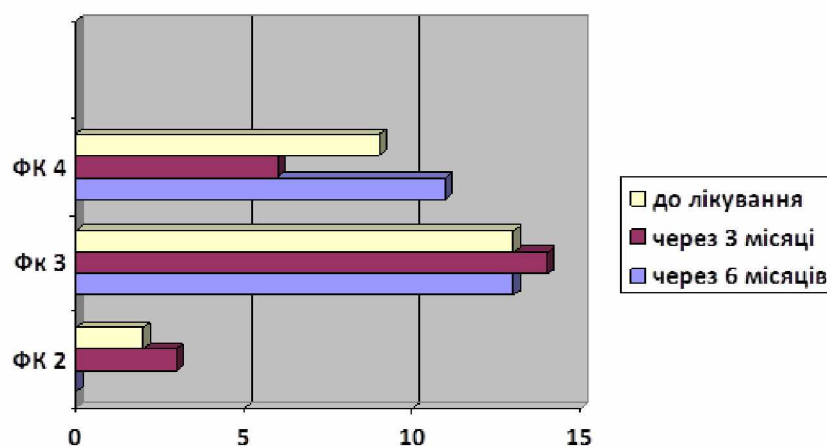


Рис. 6. Динаміка ФК по NYHA на фоні медикаментозної терапії

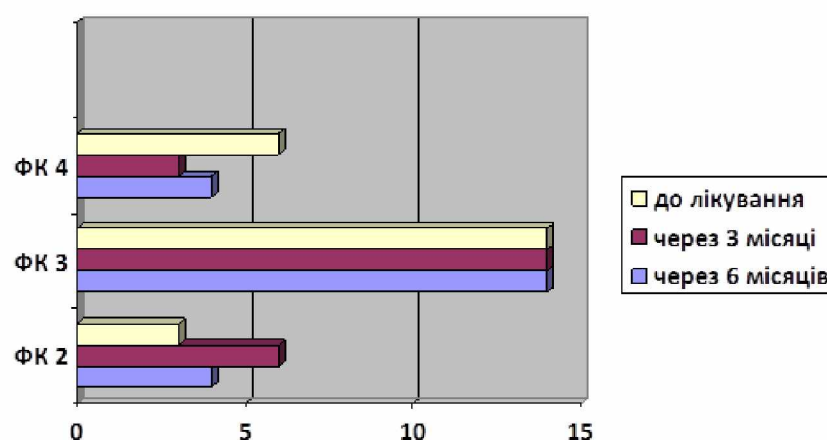


Рис. 7. Динаміка ФК по NYHA після порожніх ендоміокардіальних ін'єкцій

шення хворих з ФК 4. До кінця 6 місяця після ін'єкцій відзначалося зниження кількості пацієнтів з ФК 2 і зростання кількості ФК 4.

Вивчення динаміки толерантності до фізичного навантаження (табл. 1), показало, що через 6 місяців при трансендокардіальному введенні клітинного трансплантата відбувалося збільшення тредміл з $2,4 \pm 0,82$ до $4,2 \pm 0,95$ при $p < 0,05$, тобто практично у 2 рази.

У групі з внутрішньовенним введенням клітин тредміл підвищувався з $2,80 \pm 0,46$ до $3,80 \pm 0,417$ при $p < 0,05$. Співставні дані ми відмітили у 4-й групі хворих. В підгрупі медикаментозного лікування стенокардії відбува-

лося зниження толерантності до фізичного навантаження з $3,20 \pm 0,47$ до $2,30 \pm 0,48$ при $p < 0,05$. У групі з порожніми ендокардіальними ін'єкціями толерантність до фізичного навантаження залишалася без істотної динаміки.

При аналізі глобальної скоротливості лівого шлуночка (ЛШ) за даними ЕхоКГ спостерігалось достовірне зменшення обсягів ЛШ у всіх досліджуваних підгрупах у порівнянні з підгрупами контролю з помірним збільшенням ФВ ЛШ у порівнянні з вихідними значеннями. Відмінність середньої ФВ ЛШ в досліджуваних підгрупах було достовірно значущим через 3 і 6 місяців після введення.

Таблиця 1. Динаміка толерантності до фізичних навантажень (тредміл), ($M \pm m$)

Підгрупи	Перед введенням	Через 6 місяців	P1
5-а (n=15)	$2,4 \pm 0,82$	$4,2 \pm 0,95^*$	$< 0,05$
3-я (n=15)	$2,8 \pm 0,46$	$3,8 \pm 0,47^*$	$< 0,05$
4-а (n=15)	$2,7 \pm 0,44$	$3,6 \pm 0,45^*$	$< 0,05$
1-а (n=15)	$3,2 \pm 0,47$	$2,3 \pm 0,48$	$< 0,05$
2-а (n=15)	$2,5 \pm 0,86$	$3,1 \pm 0,82$	$> 0,05$

Примітка. * – достовірність між початковими показниками та через 6 місяців

Таблиця 2. Динаміка КДО ЛШ (мл), ($M \pm m$)

Вид терапії	Перед введенням	Через 3 місяці	P1	Через 6 місяців	P2	P3
Трансендоміокардіальне введення ауто-МСК (n=15)	248,5 \pm 22,3	194,3 \pm 26,4	<0,05	200,8 \pm 22,8	>0,05	<0,05
Внутрішньовенне введення ауто-МСК (n=15)	244,1 \pm 24,3	193,4 \pm 18,9	<0,05	204,3 \pm 45,6	>0,05	>0,05
Інтракоронарне введення (n=15)	246,5 \pm 21,8	195,4 \pm 16,9	<0,05	209,3 \pm 41,6	>0,05	>0,05
Медикаментозна терапія (n=15)	251,4 \pm 28,1	248,6 \pm 42,1	>0,05	268,3 \pm 25,6	>0,05	>0,05
Пусті ін'єкції (n=15)	246,6 \pm 22,8	210,1 \pm 33,4	>0,05	212,3 \pm 34,7	>0,05	>0,05

Примітки. P1 – достовірність між початковими показниками та через 3 місяці; P2 – достовірність між показниками через 3 і 6 місяців; P3 – достовірність між початковими показниками та через 6 місяців.

При вивченні динаміки кінцевого діастолічного об'єму (КДО) лівого шлуночка (табл. 2) ми отримали наступні дані. У групі з ендокардіальним введенням через 3 місяці відбувалося зниження КДО з (248,5 \pm 22,3) до (194,3 \pm 26,4) мл, далі через 6 місяців даний показник був стабільний, але знижувався в порівнянні з вихідними показниками ($p > 0,05$). У групах з внутрішньовенним та інтракоронарним введенням спостерігалася подібна тенденція: КДО через 3 місяці знизився з (244,1 \pm 24,3) до (193,4 \pm 18,9) мл і потім до 6 місяців залишався стабільним і наближався до вихідних даних.

Таким чином, зниження КДО ЛШ в ранньому посттрансплантаційному періоді є прогностично позитивною ознакою для хворих з СН на тлі стенокардії. У підгрупі з медикаментозною терапією і «порожніми» ін'єкціями в ендокард показник КДО істотно не змінювався протягом ранніх термінів дослідження.

При вивченні динаміки ФВ ЛШ за даними УЗД (табл. 3) в групі з трансендоміокардіальним введенням клітинного трансплантата відзначалося зростання досліджуваного показника в термін 3 місяці з (41,3 \pm 3,2) до (49,3 \pm 4,6) %, до терміну 6 місяців посттранс-

плантаційного періоду він залишався стабільним. У групі з внутрішньовенним введенням трансплантата також відзначалося зростання ФВ ЛШ з (33,8 \pm 3,6) до (42,8 \pm 4,8) % в термін 3 місяці й далі поступово знижувалася і до 6 місяців наближалася до вихідних показників. Подібну тенденцію ми спостерігали у хворих групи 4. Таким чином, клітинна трансплантація незалежно від способу введення підвищує ФВ лівого шлуночка, більш істотно в підгрупі з трансендоміокардіальним способом введення. У підгрупах медикаментозного лікування і порожніх ін'єкцій відсутня будь-яка динаміка ФВ ЛШ.

Через 6 місяців після проведеної терапії при контрольному картуванні отримані наступні результати: в групі трансендоміокардіальних введень ауто-МСК у 13 пацієнтів (86,7 %) відзначена позитивна динаміка: зона гібернованого міокарда значно зменшувалася або зовсім зникла (рис. 8). На вольтажній уніполярній мапі збільшилася амплітуда електрограми, що є свідченням збільшення маси живого міокарда, на механічній мапі збільшилася амплітуда руху сегмента. При цьому у 8 пацієнтів (53,4 %) відзначалося значне поліпшення, у 2 пацієнтів (13,3 %) дані залишилися без

Таблиця 3. Динаміка ФВ ЛЖ (%), ($M \pm m$)

Вид терапії	Перед введенням	Через 3 місяці	P1	Через 6 місяців	P2	P3
Трансендоміокардіальне введення ауто-МСК (n=15)	41,3 \pm 3,2	49,3 \pm 4,6	<0,05	48,9 \pm 3,4	>0,05	<0,05
Внутрішньовенне введення ауто-МСК (n=15)	33,8 \pm 3,6	42,8 \pm 4,8	<0,05	40,3 \pm 5,1	>0,05	>0,05
Інтракоронарне введення (n=15)	35,8 \pm 3,5	43,8 \pm 4,5	<0,05	42,3 \pm 4,2	>0,05	>0,05
Медикаментозна терапія (n=15)	42,4 \pm 4,2	40,3 \pm 3,8	>0,05	36,5 \pm 3,8	>0,05	>0,05
«Пусті» ін'єкції (n=15)	36,5 \pm 6,1	42,2 \pm 5,2	>0,05	38,8 \pm 4,2	>0,05	>0,05

Примітки. P1 – достовірність між початковими показниками і через 3 місяці; P2 – достовірність між показниками через 3 і 6 місяців; P3 – достовірність між початковими показниками та через 6 місяців.

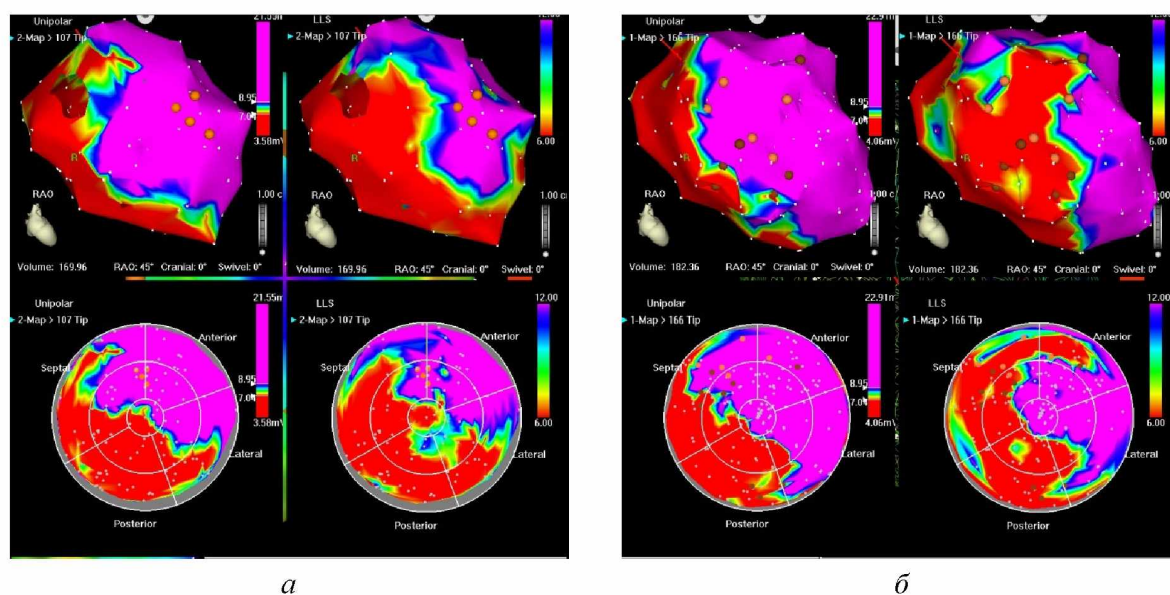


Рис. 8. Електромеханічна карта у пацієнта К., 61 рік (підгрупа 2). Діагноз: ІХС: стенокардія напруги ФК 2, постінфарктний (Q-ІМ ЛШ в 1993, 1996, 1999, 2006 рр.) і атеросклеротичний кардіосклероз. Пароксизмальна шлуночкова тахікардія. Пароксизмальна форма атопічного тріпотіння передсердь. Стан після радіочастотної абляції (РЧА) каво-трикуспідального перешийка та імплантації кардіовертера-дефібрилятора (ІКД) в 2006 р.

змін. Слід зазначити, що у 2 (13,3 %) випадках у хворих цієї підгрупи в терміни 3–6 місяців після стабілізації скоротливої функції ЛШ було виконано АКШ. Під час операції 50 000 000 клітин були безпосередньо введені по краю зони ІМ. Таким чином, трансендомікардіальний шлях введення ауто-МСК з використанням електромеханічної навігації дозволяє чітко контролювати топографію і потребує відносно невеликої кількості клітин. Проте, це інвазивна кардіохірургічна процедура, яка супроводжується операційним ризиком, у зв'язку з чим вона повинна виконуватися тільки в спеціалізованих відділеннях. Значним недоліком цієї процедури є можливість формування у пошкодженому міокарді «островків» клітин внаслідок їх нерівномірного розподілення, що може порушувати електромеханічні сполучення між кардіоміоцитами та викликати аритмії.

Панель А: вихідне картування – велика зона гіпокінезу в передньоперегородковому базальному відділі та задньобазальному від-

ділі (гібернованого міокард). Червоні точки – місця ін'єкцій. Панель Б: контрольне картування: значно покращилася механічна функція в передній зоні (зона ін'єкцій), в області середнього передньолатерального сегмента і не змінилася в задньобазальному відділі.

У групі ендомікардіальних порожніх ін'єкцій по результатах картування ЛШ ми отримали наступні результати: у всіх пацієнтів відзначалася позитивна динаміка, при цьому у 1 (2,22 %) відзначено значне поліпшення, що також є підтвердженням висунутої нами гіпотези.

У групі внутрішньовенного/інтракоронарного введення ауто-МСК незначна позитивна динаміка відзначалася у 7 пацієнтів (46,7 %), а у 8 пацієнтів (53,3 %) за результатами картування не відбулося ніяких змін в порівнянні з вихідним картуванням.

Обговорення

Таким чином, МСК КМ можуть бути імплантованими в міокард різними способами.

Таблиця 4. Ефективність використання ауто-МСК за даними картування залежно від способу введення

Метод лікування	Ефективність лікування			Всього
	Без змін	Покращення	Значне покращення	
Трансендомікардіальне введення ауто-МСК	2	5	8	15
Ендомікардіальні ін'єкції	-	14	1	15
Внутрішньовенне/інтракоронарне введення ауто-МСК	17	13	-	30
Всього	19	32	9	60

Оптимальний шлях повинен забезпечувати високу концентрацію СК у пошкодженому міокарді та запобігати осіданню клітин в інших органах. Однак, оптимальний спосіб введення досі невідомий і, мабуть, в різних клінічних ситуаціях повинні застосовуватися різні методики трансплантації СК.

Інтракоронарне введення з використанням балонного катетера уявляється відносно безпечним методом доставки клітинного матеріалу в міокард. Введення клітин в коронарну артерію, тромбоз якої став причиною інфаркту міокарда (ІМ), напевно, дозволяє доставити клітини в максимальній концентрації в зону ІМ та перинфарктну тканину. Ця технологія використовується у хворих на гострий ІМ з елевациєю сегмента ST і дисфункцією ЛШ, яким було з успіхом відновлено коронарний кровоток. Однак, можливість дисемінації СК в ділянці ІМ вивчена недостатньо. Показано, що при інтракоронарній доставці трансплантовані клітини мігрують в перинфарктну зону і потім просуються в зону ІМ (як і запальні клітини), але в перинфарктній зоні виявляється більше СК, ніж в ділянці ІМ. Внутрішньокоронарний спосіб введення клітин для відновлення функції ЛШ після ІМ має декілька суттєвих обмежень. При такому способі введення клітини можуть застрягти в дрібних капілярах так і не досягнувши міокарда, або загубитися в системному кровотоці. Після внутрішньокоронарного введення лише невелика частина клітин залишається в серці, а більша частина гине упродовж декількох діб або мігрує. Отримані нами дані щодо покращення функції ЛШ через 3 місяці після інтракоронарного введення ауто-МСК КМ, яке починає нівелюватися в 6-місячний термін. Це пояснюється стимуляцією ангиогенезу, паракринному впливу та імунomodуляції.

Внутрішньовенне введення є найбільш привабливим з точки зору клінічної практики, оскільки воно не потребує хірургічного втручання або катетеризації. Однак, такий спосіб введення виправданий при використанні СК з високим потенціалом до хоумінгу і значно більшої кількості трансплантуємих клітин у порівнянні з локальним введенням. Хоча в експерименті показано, що клітини-попередники

заселяють пошкоджений міокард значно інтенсивніше, ніж здоровий [10], трансплантуємі клітини здатні заселяти також й інші органи і тканини. Відсутність знань щодо точного часу, сигналів та механізмів кардіального хоумінгу і об'єму транспланта може стати обмеженням до застосування такого підходу.

Інтраміокардіальне введення ауто-МСК КМ в нашому дослідженні показало найкращі результати. Насамперед не було відмічено периопераційних ІМ, шлуночкових аритмій, інфекційних ускладнень в ранньому післяопераційному періоді. За період спостереження 6 місяців не виявлено життєзагрожуючих порушень ритму серця. ФВ ЛШ поступово збільшувалась через 3 і 6 місяців після виконання процедури ($p < 0,05$). Відмічено також достовірне зниження кінцевого діастолічного об'єму ($p = 0,05$). Під час виконання процедури, а також в ранньому посттрансплантаційному періоді ускладнень і критичних змін в основних лабораторних показниках зареєстровано не було.

Картування NOGA може використовуватися для оптимізації застосування клітинної терапії. Точне електричне і механічне картування дозволяє обрати найкраще місце для імплантації СК, завдяки чому можливо досягти максимального позитивного ефекту клітинної терапії.

Наше дослідження підтвердило відносну безпечність метода, відсутність додаткового пошкодження міокарда, проявів зловісних аритмій.

Висновки

Інтраміокардіальна імплантація аутологічних МСК КМ пацієнтам з хронічною ІХС і вираженою дисфункцією ЛШ є безпечним методом і покращує клінічні дані та прогноз. Цей метод може використовуватися як перший етап лікування ІХС в якості підготовки до виконання аортокоронарного шунтування. Введення СК КМ в ішімізовані сегменти покращує перфузію без індукції додаткових рубцевих зон. На жаль, наразі не існує альтернативи для адекватної терапії пацієнтів з проявами СН, яка давала б мінімальну кількість негативних ефектів і разом з тим надавала б хворим реальний шанс на позитивний ефект терапії.

Література

1. Біологічні маркери та їх застосування при серцевій недостатності. Консенсус Всеукраїнської асоціації кардіологів України, Всеукраїнської асоціації фахівців із серцевої недостатності та Української асоціації фахівців з невідкладної кардіології / Л. Г. Воронков, О. Є. Березін, В. Ю. Жарінова [и др.] // Український кардіологічний журнал. – 2019. – Т. 26, № 2. – С. 19–30.

2. Никоненко А. С. Оценка деформационных свойств миокарда у больных ишемической болезнью сердца с выраженной дилатацией полости левого желудочка, осложненной сердечной недостаточностью / А. С. Никоненко, А. В. Молодан, В. А. Ивашук // Вісник серцево-судинної хірургії. – 2015. – № 23. – С.135–139.
3. Коронарне шунтування у хворих ІХС з хронічною серцевою недостатністю / А. В. Габріелян, В. Й. Сморгевський, В. Ф. Оніщенко [та ін.] // Щорічник наукових праць Асоціації серцево-судинних хірургів України. – 2009. – № 17. – С. 103–107.
4. Heart failure: preventing disease and death worldwide ESC / P. Ponikowski, S. D. Anker, K. F. Al-Habib [et al.] // Heart Failure. – 2014. – Vol. 1, № 1. – С. 4–25.
5. Implantable cardiac defibrillator and mortality in non-ischaemic cardiomyopathy: an updated meta-analysis / A. C. Alba, F. Foroutan, J. Duero Posada [et al.] // Heart. – 2018. – Vol. 104, № 3. – С. 230–236.
6. Nanayakkara S. Hospitalisation in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / S. Nanayakkara, H. C. Patel, D. M. Kaye // Clin Med Insights Cardiol. – 2018. – № 12. – С. 1179–1189.
7. Комплексний підхід до лікування хворих на дилатаційну кардіоміопатію / О. А. Крикунов, К. В. Руденко, А. О. Руснак [та ін.] // Вісник серцево-судинної хірургії. – 2015. – № 23. – С. 77–82.
8. Blair A. The Use of Left Ventricular Assist Devices in End-Stage Heart Failure / A. Blair // Crit Care Nurs Q. – 2018. – Vol. 41, № 4. – С. 376–382.
9. Very long-term follow-up data of non-ischemic idiopathic dilated cardiomyopathy after beta-blocker therapy: recurrence of left ventricular dysfunction and predictive value of 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy / S. Nishimura, C. Izumi, Y. Himura [et al.] // Heart Vessels. – 2018. – Vol. 34 (2). – P. 259–267. – DOI: 10.1007/s00380-018-1245-y.
10. Kanda P. Cellular mechanisms underlying cardiac engraftment of stem cells / P. Kanda, D. Davis // Expert Opinion on Biological Therapy. – 2017. – Vol. 17, Issue 9. – P. 1127–1143. – DOI: 10.1080/14712598.2017.1346080.
11. Сучасні підходи та методики трансплантації стовбурових клітин хворим з термінальною стадією серцевої недостатності / А. В. Габріелян, Р. В. Салютін, А. В. Якушев [та ін.] // Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. – 2014. – Т. 1, № 6. – С. 8–12.
12. Габріелян А. В. Современные методы хирургического лечения рефрактерной сердечной недостаточности при ишемической болезни сердца / А. В. Габриелян // Клінічна хірургія. – 2014. – № 1.2.(854). – С. 52–55.
13. Джерела стовбурових клітин для лікування хворих з порушеною функцією скорочення міокарда / А. В. Габріелян, В. Й. Сморгевський, Т. Н. Доманський [та ін.] // Серце і судини. – 2011. – № 3 (35). – С. 89–92.

References

1. Voronkov L.G., Berezin O.Je., Zharinova V.Ju., Zhebel V.M., Koval O.A., Rudyk Ju.S., Parhomenko O.M., Celujko V.J. (2019). Biologichni markery ta yikh zastosuvannya pry sertsevyi nedostatnosti. Konsensus Vseukrayinskoyi asotsiatsiyi kardiologiv Ukrainy, Vseukrayinskoyi asotsiatsiyi fakhivtsiv iz sertsevoyi nedostatnosti ta Ukrayinskoyi asotsiatsiyi fakhivtsiv z nevidkladnoyi kardiologiyi [Biological markers and their use in heart failure. Consensus of the All-Ukrainian Association of Cardiologists of Ukraine, the All-Ukrainian Association of Specialists in Heart Failure and the Ukrainian Association of Specialists in Emergency Cardiology]. *Ukrayinskyi kardiologichnyy zhurnal – Ukrainian Journal of Cardiology*, vol. 26, № 2, pp. 19–30 [in Ukrainian].
2. Nikonenko A.S., Molodan A.V., Ivashchuk V.A. (2015). Otsenka deformatsionnykh svoystv miokarda u bol'nykh ishemicheskoy boleznyu serdtsa s vyrazhennoy dilatatsiyey polosti levogo zheludochka, oslozhnennoy serdechnoy nedostatochnost'yu [Evaluation of the deformation properties of the myocardium in patients with ischemic heart disease with severe dilatation of the left ventricular cavity, complicated by heart failure]. *Visnyk sertsevo-sudynnoyi khirurhiyi – Bulletin of Cardiovascular Surgery*, № 23, pp.135–139 [in Russian].
3. Gabrielyan A.V., Smorzhevsky V.J., Onishchenko V.F., Lukach P.M., Belejovych V.V., Doman-sky T.M. (2009). Koronarne shuntuvannya u khvorykh IKHS z khronichnoyu sertsevoyu nedostatnistyu [Coronary artery bypass grafting in patients with coronary heart disease with chronic heart failure]. *Shchorichnyk naukovykh prats Asotsiatsiyi sertsevo-sudynnykh khirurhiv Ukrainy – Yearbook of scientific works of the Association of Cardiovascular Surgeons of Ukraine*, № 17, pp.103–107 [in Ukrainian].

4. Ponikowski P., Anker S.D., AlHabib K.F. et al. (2014). Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Failure*, vol. 1, № 1, pp. 4–25.
5. Alba A.C., Foroutan F., Duero Posada J. et al. (2018). Implantable cardiac defibrillator and mortality in non-ischaemic cardiomyopathy: an updated meta-analysis. *Heart*, vol. 104, № 3, pp. 230–236.
6. Nanayakkara S., Patel H.C., Kaye D.M. (2018). Hospitalisation in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Clin Med Insights Cardiol*, vol. 12, pp. 1179–1189.
7. Krykunov O.A., Rudenko K.V., Rusnak A.O., Luchynec O.F., Burjak R.V., Shapovalova V.V. (2015). Kompleksnyy pidkhid do likuvannya khvorykh na dylatatsiynu kardiomiopatiyu [A comprehensive approach to the treatment of patients with dilated cardiomyopathy]. *Visnyk sertsevo-sudynnoyi khirurhiyi – Bulletin of Cardiovascular Surgery*, № 23, pp. 77–82 [in Ukrainian].
8. Blair A. (2018). The Use of Left Ventricular Assist Devices in End-Stage Heart Failure. *Crit Care Nurs Q*, vol. 41, № 4, pp. 376–382.
9. Nishimura S., Izumi C., Himura Y., Kuroda M., Amano M. et al. (2018). Very long-term follow-up data of non-ischemic idiopathic dilated cardiomyopathy after beta-blocker therapy: recurrence of left ventricular dysfunction and predictive value of 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *Heart Vessels*, vol. 34 (2), pp. 259–267, DOI: 10.1007/s00380-018-1245-y. URL <http://doi: 10.1007/s00380-018-1245-y>.
10. Kanda P., Davis D. (2017). Cellular mechanisms underlying cardiac engraftment of stem cells. *Expert Opinion on Biological Therapy*, vol. 17, issue 9, pp. 1127–1143, DOI: 10.1080/14712598.2017.1346080.
11. Gabrielian A.V., Salyutin R.V., Yakushev A.V., Onishchenko V.F., Shablyy V.M., Domansky T.M., Kudlay I.V., Romanova S.V., Myronyuk O.I. (2014). Suchasni pidkhody ta metodyky transplantatsiyi stovburovykh klityn khvorym z terminalnoyu stadiyeu sertsevoyi nedostatnosti [Modern approaches and methods of stem cell transplantation in patients with end-stage heart failure]. *Kardiokhirurhiya ta interventsiny kardiologiya – Cardiac surgery and interventional cardiology*, vol. 1, № 6, pp. 8–12 [in Ukrainian].
12. Gabrielian A.V. (2014). Sovremennyye metody khirurgicheskogo lecheniya refrakternoy serdechnoy nedostatochnosti pri ishemicheskoy bolezni serdtsa [Modern methods of surgical treatment of refractory heart failure in ischemic heart disease]. *Klinichna khirurgiya – Clinical surgery*, № 1.2.(854), pp. 52–55 [in Russian].
13. Gabrielyan A.V., Smorzhevsky V.J., Domansky T.N., Onishchenko V.F. (2011). Dzherela stovburovykh klityn dlya likuvannya khvorykh z porushenoy funktsiyeu skorochennya miokarda [Sources of stem cells for the treatment of patients with impaired myocardial contraction]. *Sertse i sudyny – Heart and vessels*, vol.3, № 35, pp. 89–92 [in Ukrainian].

С.И. Эстрин, Т.В. Кравченко, А.Р. Печененко

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБОВ
ВВЕДЕНИЯ АУТОЛОГИЧНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ
РЕФРАКТЕРНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ**

Оптимизировали методику клеточной кардиомиопластики у пациентов с рефрактерной стенокардией (РС). Проанализированы результаты лечения 75 больных с РС, находившихся на стационарном лечении в отделении неотложной и восстановительной кардиохирургии ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака НАМН Украины» с 2007 по 2013 год. Выявлено, что интрамиокардиальная имплантация аутологичных мезенхимальных стволовых клеток (СК) костного мозга (КМ) пациентам с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) и выраженной дисфункцией левого желудочка является безопасным методом и улучшает клинические данные и прогноз. Этот метод может использоваться как первый этап лечения ИБС в качестве подготовки к выполнению аортокоронарного шунтирования. Введение СК КМ в ишемизированные сегменты улучшает перфузию без индукции дополнительных рубцовых зон. На сегодня не существует альтернативы для адекватной терапии пациентов с проявлениями сердечной недостаточности, которая давала бы минимальное количество негативных эффектов и в то же время предоставляла бы больным реальный шанс на положительный эффект терапии.

Ключевые слова: стволовые клетки, кардиомиопластика, сердечная недостаточность, рефрактерная стенокардия.

S.I. Estrin, T.V. Kravchenko, A.R. Pechenenko

**THE COMPARATIVE ANALYSIS OF DIFFERENT METHODS OF AUTOLOGICAL STROMAL CELLS
ADMISSION FUNCTIONAL RESULTS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH REFRACTORY ANGINA**

The aim of the study was to optimize the technique of cellular cardiomyoplasty in patients with refractory angina. The results of treatment of 75 patients with refractory angina who were hospitalized in the Emergency and Reconstructive Cardiac Surgery Department of the «V. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery of NAMS of Ukraine» from 2007 to 2013 were analyzed. The intramyocardial implantation of autologous mesenchymal bone marrow stem cells in patients with chronic coronary heart disease and severe left ventricular failure is a safe method that can improve clinical data and prognosis. This method can be used as the first line of coronary heart disease treatment to prepare a patient for aortocoronary bypass. The injection of bone marrow stem cells in ischemic segments improves perfusion without induction of additional myocardial scarring. Unfortunately, currently there is no alternative to adequate therapy of patients with cardiac insufficiency, which is possessed of a minimal number of negative effects on one hand and could give patients a real chance for a positive effect of therapy on other one.

Keywords: *stem cells, cardiomyoplasty, heart failure, refractory angina.*

Надійшла до редакції 30.10.2020

Відомості про авторів

Естрін Сергій Ігорович – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, лікар-хірург серцево-судинний вищої категорії ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева НАМН України», м. Харків, Україна.

Адреса: Україна, 61103, м. Харків, в'їзд Балакірева, 1.

Тел.: +38(067)620-68-71.

E-mail: sergeyestrinonx@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3957-5971>.

Кравченко Тетяна Володимирівна – кандидат медичних наук, лікар-кардіолог ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева НАМН України», м. Харків, Україна.

Адреса: Україна, 61103, м. Харків, в'їзд Балакірева, 1.

Тел.: +38(050)930-87-25.

E-mail: kravch.med@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1152-7946>.

Печененко Антон Русланович – лікар-хірург ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева НАМН України», м. Харків, Україна.

Адреса: Україна, 61103, м. Харків, в'їзд Балакірева, 1.

Тел.: +38(097)438-38-44.

E-mail: pechenenko.anton@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8920-0655>.