

DOI: 10.15690/vramn612

С.А. Афанасьев, М.В. Егорова, Т.В. Куцыкова, С.В. Попов

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томск, Российская Федерация

Влияние жирных кислот на поглощение кислорода изолированными кардиомиоцитами крыс с ишемическим или диабетическим поражением сердца

Обоснование. Одной из причин нарушения функциональной состоятельности миокарда считается нарастание кислородного и энергетического дефицита. Его возникновение связывают с ингибированием окисления глюкозы жирными кислотами. Однако в последнее время были опубликованы новые данные, доказывающие необходимость и высокую значимость жирных кислот в поддержании и регуляции функциональной активности миокарда при хронических патологиях. **Цель исследования:** изучить влияние свободных полиненасыщенных и насыщенных жирных кислот (ЖК) на поглощение кислорода изолированными кардиомиоцитами intactных крыс и животных с ишемическим или диабетическим поражением сердца. **Методы.** Выполнено нерандомизированное контролируемое исследование. Рассмотрены 3 группы крыс-самцов линии Вистар (масса 250–300 г) по 10 животных в каждой группе. Инфаркт миокарда (группа «инфаркт») вызывали перевязкой левой коронарной артерии, а диабет (группа «диабет») — внутривентрикулярной инъекцией стрептозоцина. Группа «контроль» была представлена intactными животными. Изолированные кардиомиоциты получали ферментативным способом. Потребление кислорода оценивали полярографически при разной насыщенности инкубационной среды кислородом ($[O_2] \leq 8$ мг/л и $[O_2] \geq 16$ мг/л). В качестве жирных кислот использовали арахидоновую и пальмитиновую. **Результаты.** Установлено, что введение в среду инкубации 20 мМ арахидоновой или пальмитиновой ЖК статистически значимо увеличивало потребление кислорода кардиомиоцитами intactных крыс. Как при ишемическом, так и при диабетическом поражении сердца был получен прямо противоположный результат. Наиболее выраженное снижение потребления кислорода показано при сахарном диабете. **Заключение.** Ингибирующий эффект ЖК на скорость потребления кислорода как при ишемическом, так и при диабетическом поражении сердца может быть обусловлен их влиянием на барьерные функции митохондриальных мембран кардиомиоцитов, активность мембрансвязанных ферментов и сопряженные с ними процессы.

Ключевые слова: кардиомиоциты, жирные кислоты, стрептозоциновый диабет, постинфарктный кардиосклероз.

(Для цитирования: Афанасьев СА, Егорова МВ, Куцыкова ТВ, Попов СВ. Влияние жирных кислот на поглощение кислорода изолированными кардиомиоцитами крыс с ишемическим или диабетическим поражением сердца. Вестник РАМН. 2016;71(2):97–101. doi: 10.15690/vramn612)

97

S.A. Afanasiev, M.V. Egorova, T.V. Kutsykova, S.V. Popov

Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russian Federation

Influence of Fatty Acids on Oxygen Consumption in Isolated Cardiomyocytes of Rats with Ischemic or Diabetic Heart Disease

Background: one of the reasons of violation of the functional viability of the myocardium is considered to be the oxygen deprivation and lack of energy. The reason is the inhibitory effect of fatty acids on glucose oxidation. Recently, however, new data have been published proving the need for fatty acids and their importance in the maintenance and regulation of the functional activity of the myocardium in chronic pathology. **Objective:** to investigate the influence of free polyunsaturated and saturated fatty acids (FA) on the oxygen uptake of isolated cardiomyocytes in intact rats and animals with ischemic or diabetic heart disease. **Methods:** the executed non-randomized controlled study. It included 3 groups of male rats of Wistar line (weight 250–300 g) with 10 animals in each group. Myocardial infarction (“heart attack” group) was caused by ligation of the left coronary artery, diabetes (“diabetes” group) — by intraperitoneal injection of streptozotocin, and «control» group (intact animals). Myocardial infarction caused by ligation of the left coronary artery, and diabetes by intraperitoneal injection of streptozotocin. Isolated cardiac myocytes were obtained by the enzymatic method. Oxygen consumption was assessed polarographically at different saturation incubation medium with oxygen ($[O_2] \leq 8$ mg/l and $[O_2] \geq 16$ mg/l). Arachidonic and palmitic acids were applied as fatty acids. **Results:** It is established that the introduction of the incubation medium 20 μm arachidonic or palmitic fatty acid significantly increased the oxygen consumption of intact cardiomyocytes of rats. Both at the ischemic and at the diabetic injury to the heart the opposite result was obtained. The most pronounced decrease in oxygen consumption was indicated in the group with diabetes mellitus. **Conclusion:** The inhibitory effect of LCD on the rate of oxygen consumption may be associated with the influence of the ischemic or diabetic injury to the heart on the barrier function of mitochondrial membranes of cardiomyocytes, the activity of membrane-associated enzymes and their associated processes.

Key words: cardiomyocytes, fatty acids, streptozotocin-induced diabetes, myocardial infarction.

(Для цитирования: Afanasiev SA, Egorova MV, Kutsykova TV, Popov SV. Influence of Fatty Acids on Oxygen Consumption in Isolated Cardiomyocytes of Rats with Ischemic or Diabetic Heart Disease. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2016;71(2):97–101. doi: 10.15690/vramn612)

Обоснование

Хорошо известно, что одним из факторов, приводящих к нарушению функциональной состоятельности миокарда, является несоответствие между увеличением потребности миокарда в кислороде и нарастанием кислородного, а также энергетического дефицита. Этот фактор имеет место при формировании сердечной недостаточности ишемического генеза и развитии «метаболической» ишемии миокарда при сахарном диабете [1]. Возникновение такого дисбаланса связывают с ингибированием окисления глюкозы жирными кислотами [1–3]. Среди результатов экспериментальных и клинических исследований можно встретить часто противоречащие друг другу данные об интенсивности процессов окисления жирных кислот в кардиомиоцитах и, соответственно, о «кислородном запросе» миокарда [1, 4]. Появление противоречивых представлений часто связано с вынужденным сопоставлением литературных данных, полученных на разных объектах и в разных условиях. Так, одной из проблем экстраполяции результатов, полученных на изолированных органах, клетках и митохондриях, являются экспериментальные условия, создаваемые искусственно и, конечно же, не в полной мере отражающие естественные условия *in situ*. В частности, для изолированных кардиомиоцитов невозможно воспроизвести условия естественной оксигенации и ее регуляции, обусловленной поступлением кислорода из крови и изменением коронарного кровотока. Однако в последнее время были опубликованы данные исследований, доказывающие необходимость и высокую значимость длинноцепочечных жирных кислот в поддержании и регуляции функциональной активности патологического миокарда [5–7].

Цель исследования — оценить влияние свободных полиненасыщенных и насыщенных жирных кислот (ЖК) на поглощение кислорода изолированными кардиомиоцитами интактных крыс и крыс с ишемическим или диабетическим поражением сердца.

Методы

План (дизайн) исследования

Выполнено экспериментальное нерандомизированное контролируемое проспективное исследование.

Критерии соответствия

В работе использованы 3 группы крыс-самцов линии Вистар (масса 250–300 г): группа «контроль» (интактные крысы, $n=10$), группа «инфаркт» ($n=10$) и группа «диабет» ($n=10$).

Условия проведения

Крысы имели свободный доступ к воде и пище и содержались в стандартных условиях вивария.

Продолжительность исследования

После моделирования инфаркта миокарда и инициации сахарного диабета последующие исследования выполняли через 6 нед.

Описание медицинского вмешательства

Для моделирования инфаркта миокарда у крыс перерезывали левую переднюю нисходящую коронарную артерию [8, 9]. Для инициации сахарного диабета крысам производили однократную инъекцию стрептозотоцина (Sigma, США) в дозе 60 мг/кг, внутривенно [10].

Исходы исследования

Через 6 нед после перевязки коронарной артерии у крыс формировался постинфарктный кардиосклероз [9]. Инъекция стрептозотоцина приводила к развитию сахарного диабета I типа. Диабет верифицировали по увеличению в крови крыс концентрации глюкозы (в 3–4,5 раза), снижению массы тела, развитию полиурии и полидипсии.

Методы регистрации исходов

Для получения изолированных кардиомиоцитов применяли собственной модификации метод ферментативного разделения миокарда взрослой крысы [11, 12]. Скорость потребления кислорода кардиомиоцитами определяли полярографически, используя электрод Кларка [12, 13]. Инкубацию кардиомиоцитов проводили в растворе Кребса–Хенселяйта с добавлением 2 мМ хлорида кальция (CaCl_2). Измерения выполняли в термостабилизированной ячейке при температуре раствора 37 °C и pH 7,4 в условиях постоянного перемешивания магнитной мешалкой. Концентрацию белка в пробе определяли методом Лоури.

Все измерения проводили в течение первого часа после получения суспензии изолированных кардиомиоцитов. Учитывая высокую чувствительность кардиомиоцитов к кислороду, инкубацию осуществляли в среде с низкой концентрацией кислорода ($[\text{O}_2] \leq 8$ мг/л) и в среде с высоким содержанием кислорода ($[\text{O}_2] \geq 16$ мг/л). В качестве полиненасыщенной и насыщенной жирных кислот использовали, соответственно, арахидоновую и пальмитиновую (Sigma, США), которые добавляли в среду инкубации в концентрации 20 мМ/л. Скорость потребления кислорода выражали как нМ O_2 в минуту на 1 мг белка.

Этическая экспертиза

Утверждение протокола исследования в Этическом комитете не проводили.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Данные представлены как среднее значение (M) и стандартное отклонение (\pm SD). Проверку нормальности распределения количественных показателей проводили по критерию Шапиро–Уилка. При соответствии нормальному закону распределения признака в исследуемых выборках гипотезу о равенстве средних выборочных величин проверяли с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Участники исследования

Ни одна из крыс опытных групп после перевязки коронарной артерии или инъекции стрептозотоцина не погибла, и по прошествии 6 нед животные были взяты в следующие этапы исследования.

Основные результаты исследования

В табл. 1 приведены данные, полученные при исследовании скорости потребления кислорода изолированными кардиомиоцитами в среде с высоким содержанием кислорода. Согласно представленным значениям, исходная скорость потребления кислорода изолированными кардиомиоцитами, полученными из сердец крыс с ишемическим или диабетическим поражением сердца, в 2–2,5

Таблица 1. Скорость поглощения кислорода (нМ в мин на 1 мг белка) изолированными кардиомиоцитами при высокой концентрации ($[O_2] \geq 16$ мг/л) в среде инкубации

Группы	Условия инкубации		
	Без добавок	Пальмитиновая кислота, 20 μ М /л	Арахидоновая кислота, 20 μ М /л
Контроль	65,4 \pm 3,0	86,2 \pm 5,0#	85,0 \pm 7,1#
«Инфаркт»	152,3 \pm 8,5*	102,1 \pm 6,5*#	125,3 \pm 9,5*#
«Диабет»	164,3 \pm 12,4*	128,3 \pm 9,8*#	118,2 \pm 6,5*#

Примечание. * — $p < 0,05$ в сравнении с соответствующим показателем в контрольной группе, # — $p < 0,05$ — внутригрупповые сравнения.

Таблица 2. Скорость поглощения кислорода (нМ в мин на 1 мг белка) изолированными кардиомиоцитами при низкой концентрации ($[O_2] \leq 8$ мг/л) в среде инкубации

Группы	Условия инкубации		
	Без добавок	Пальмитиновая кислота, 20 μ М /л	Арахидоновая кислота, 20 μ М /л
Контроль	49,5 \pm 2,1	32,4 \pm 3,0#	30,5 \pm 4,1#
«Инфаркт»	81,3 \pm 6,5*	49,3 \pm 6,3*#	51,3 \pm 5,5*#
«Диабет»	97,8 \pm 4,0*	104,3 \pm 8,8*	108,5 \pm 10,0*

Примечание. * — $p < 0,05$ в сравнении с соответствующим показателем в контрольной группе, # — $p < 0,05$ — внутригрупповые сравнения.

раза превышает таковую в кардиомиоцитах из сердец интактных крыс.

Введение в среду инкубации клеток свободных жирных кислот, как пальмитиновой, так и арахидоновой, приводило к статистически значимому увеличению потребления кислорода кардиомиоцитами интактных крыс, но к снижению скорости потребления кислорода, если использовали кардиомиоциты крыс с развившимися ишемическими или диабетическими поражениями сердца (см. табл. 1). Более того, изменения, отмеченные в контрольной группе, а также в группах «инфаркт» и «диабет», имели противоположную направленность. Так, если для кардиомиоцитов интактных крыс присутствие в инкубационной среде жирных кислот привело к увеличению потребления кислорода (при использовании пальмитиновой кислоты почти на 32%), то для кардиомиоцитов крыс в группах «инфаркт» и «диабет» было отмечено не менее выраженное снижение скорости потребления кислорода.

При сопоставлении данных, представленных в табл. 1 и 2, видно, что в среде инкубации с низким содержанием кислорода была зафиксирована более низкая исходная скорость дыхания кардиомиоцитов независимо от того, из сердец крыс какой группы они были выделены. Различия для групп «контроль», «диабет» и «инфаркт» составили 1,3; 1,7 и 1,9 раза, соответственно. Введение в этих условиях пальмитиновой или арахидоновой кислоты приводило к еще большему снижению скорости потребления кислорода кардиомиоцитами интактных крыс. В группе «инфаркт» жирные кислоты снижали скорость потребления кислорода кардиомиоцитами практически до значений, полученных в контрольной группе (интактные крысы). Однако в группе «диабет» ни одна из использованных жирных кислот не оказывала заметного влияния на дыхание кардиомиоцитов (см. табл. 2).

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Из полученных данных следует, что изменение интенсивности дыхания изолированных кардиомиоцитов в присутствии свободных жирных кислот может быть разнонаправленным. Наблюдаемый эффект зависит как от функционального состояния кардиомиоцитов, так и от содержания кислорода во внеклеточном пространстве. Нам представляется, что такой результат вполне может

быть объясним ограничением скорости диффузии O_2 при уменьшении его градиента. Разное влияние насыщенной жирной кислоты на интенсивность потребления кислорода в кардиомиоцитах интактных крыс и крыс с ишемическим или диабетическим поражением миокарда, по всей видимости, объясняется разными метаболическими возможностями их митохондрий. В первую очередь, здесь имеет значение способность митохондрий утилизировать кислород и использовать жирные кислоты в качестве энергетического субстрата.

Обсуждение основного результата исследования

Полученные нами результаты вполне согласуются с существующими представлениями о метаболических последствиях для миокарда в результате ишемического воздействия и сахарного диабета [3, 14, 15]. Насыщенные и ненасыщенные свободные жирные кислоты приводили к однонаправленным изменениям потребления кислорода кардиомиоцитами, выделенными из миокарда интактных крыс и крыс с ишемическим или диабетическим поражением сердца. Отсутствие различий в эффектах жирных кислот на дыхание кардиомиоцитов в рассматриваемых условиях позволяет предположить, что оно является следствием неспецифического действия жирных кислот на митохондриальные процессы, как это было показано нами ранее [13].

Обнаруженная разнонаправленность действия и кислородзависимость влияния жирных кислот, как насыщенной, так и ненасыщенной, по-видимому, объясняется именно функциональным состоянием митохондрий, их способностью утилизировать кислород и использовать жирные кислоты в качестве энергетического субстрата. Традиционно считается, что жирные кислоты усиливают кислородный запрос кардиомиоцитов, что в свою очередь должно увеличивать кислородный дефицит при ишемии миокарда [3, 14, 15]. Однако наши результаты не согласуются с этим представлением. Напротив, судя по полученным данным, жирные кислоты поддерживают определенный баланс между поступлением кислорода и его расходом на уровне клетки.

Результаты нашей работы перекликаются с предположениями и выводами, сделанными другими исследователями [4, 6]. Так, авторы этих публикаций отмечают, что в здоровом организме стойкое повышение циркулирующих жирных кислот не является необходимым и потенциально способно привести к нарушению функциональной актив-

ности миокарда. Однако жирные кислоты необходимы для поддержания нормальной активности кардиомиоцитов при уже развившихся заболеваниях сердца. Одним из возможных механизмов обнаруженных эффектов экзогенных жирных кислот на дыхание кардиомиоцитов может быть их способность как увеличивать неспецифическую проницаемость мембран митохондрий, так и ингибировать эти процессы в патологическом миокарде.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что как насыщенные, так и ненасыщенные жирные кислоты на клеточном уровне способны поддерживать баланс между поступлением кислорода и его расходом.

Действия свободных жирных кислот на интенсивность дыхания изолированных кардиомиоцитов определяется как их функциональным состоянием, так и содержанием кислорода во внеклеточном пространстве. Это обстоятельство, вероятно, может определять состояние энергетического метаболизма кардиомиоцитов при

реальном ишемическом или диабетическом поражении сердца пациентов.

Одним из возможных механизмов обнаруженных эффектов экзогенных жирных кислот может быть их влияние на неспецифическую проницаемость мембран митохондрий.

Источник финансирования

Проведенное исследование выполнено на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов

Представленный в статье материал является частью диссертационной работы Куцыковой Т.В. (предполагаемый срок защиты — 2016 г.).

Авторы данной статьи подтверждают отсутствие иных явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Оруджева С.А., Звягин А.А. Оценка функциональных резервов сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом. Опасности анестезии и возможности анестезиологического обеспечения больных с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы // *Новости анестезиологии и реаниматологии*. — 2006. — №3. — С. 1–19. [Orudzheva SA, Zvyagin AA. Otsenka funktsional'nykh rezervov serdechno-sosudistoi sistemy u bol'nykh sakharnym diabetom. Opatnosti anesteziyi i vozmozhnosti anesteziologicheskogo obespecheniya bol'nykh s gnoino-nekroticheskimi formami sindroma diabeticheskoi stopy. *Novosti anesteziologii i reanimatologii*. 2006;3:1–19. (In Russ).]
2. Вельков В. Свободные жирные кислоты — фактор риска инсулинорезистентности и ишемии: перспективы для оценки рисков и диагностики // *Поликлиника*. — 2008. — №4. — С. 50–51. [Vel'kov V. Svobodnye zhirnye kisloty — novyi marker insulinorezistentnosti i ishemii: perspektivy dlya otsenki riskov i diagnostiki. *Poliklinika*. 2008;4:50–51. (In Russ).]
3. Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD, et al. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiol Rev*. 2010;90(1):207–258. doi: 10.1152/physrev.00015.2009.
4. Brindley DN, Kok BPC, Kienesberger PC, et al. Shedding light on the enigma of myocardial lipotoxicity: the involvement of known and putative regulators of fatty acid storage and mobilization. *Am J Physiol*. 2010;298:E897–E908. doi: 10.1152/ajpendo.00509.2009.
5. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, et al. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;160(6):398–406. doi: 10.7326/M13-1788.
6. Mozaffarian D, Lemaitre RH, King IB, et al. Plasma Phospholipid Long-Chain Omega-3 Fatty Acids and Total and Cause-Specific Mortality in Older Adults: the Cardiovascular Health Study. *Ann Intern Med*. 2013;158:515–525. doi: 10.7326/0003-4819-158-7-201304020-00003.
7. Van Bilsen M, Planavila A. Fatty acids and cardiac disease: fuel carrying a message. *Acta Physiol*. 2014;211(3):476–490. doi: 10.1111/apha.12308.
8. Реброва Т.Ю., Кондратьева Д.С., Афанасьев С.А., Барзах Е.И. Активность перекисного окисления липидов и функциональное состояние миокарда при ремоделировании сердца крысы после экспериментального инфаркта // *Кардиология*. — 2007. — №6. — С. 41–45. [Rebrova TY, Kondrat'eva DS, Afanas'ev SA, Barzakh EI. Activity of lipid peroxidation and functional state of the myocardium in remodeling of rat heart after experimental myocardial Infarction. *Kardiologiya*. 2007;6:41–45. (In Russ).]
9. Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю., Кондратьева Д.С. Особенности фосфолипидного состава мембран эритроцитов в условиях постинфарктного кардиосклероза // *Биомедицинская химия*. — 2007. — №53. — С. 541–546. [Afanas'ev SA, Rebrova TY, Kondrat'eva DS. Phospholipid composition of erythrocyte membranes under conditions of postmyocardial infarction cardiosclerosis. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2007;53:541–546. (In Russ).]
10. Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С., Попов С.В. Разработка модели сочетанной патологии сердечной недостаточности и сахарного диабета 1-го типа в эксперименте // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. — 2012. — Т. 153. — №4. — С. 523–526. [Afanasiev SA, Kondratyeva DS, Popov SV. Development of an Experimental Model of Cardiac Failure Combined with Type I Diabetes Mellitus. *Bull Exp Biol Med*. 2012;153(4):530–532.] doi: 10.1007/s10517-012-1759-8.
11. Егорова М.В., Афанасьев С.А., Попов С.В. Простой метод выделения кардиомиоцитов из сердца взрослой крысы // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. — 2005. — Т. 140. — №9. — С. 357–360. [Egorova MV, Afanas'ev SA, Popov SV. A Simple Method for Isolation of Cardiomyocytes from Adult Rat Heart. *Bull Exp Biol Med*. 2005;140(3):370–373.] doi: 10.1007/s10517-005-0492-y.
12. Егорова М.В., Афанасьев С.А., Попов С.В. Роль фосфолипазы А2 в активации дыхания изолированных кардиомиоцитов при постинфарктном кардиосклерозе // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. — 2008. — Т. 146. — №12. — С. 631–633. [Egorova MV, Afanas'ev SA, Popov SV. Role of Phospholipase A2 in Activation of Isolated Cardiomyocyte Respiration in Postinfarction Cardiosclerosis. *Bull Exp Biol Med*. 2009;146(6):695–697.] doi: 10.1007/s10517-009-0398-1.
13. Егорова М.В., Афанасьев С.А. Регуляторная роль свободных жирных кислот в поддержании мембранного гомеостаза митохондрий сердца при экспериментальной ишемии миокарда // *Бюллетень сибирской медицины*. — 2012. — №3. — С. 31–38. [Egorova MV, Afanas'ev SA. Regulatory role of free fatty acids

- in maintain of membrane homeostasis in heart mitochondria at experimental myocardial ischaemia. *Bulleten' sibirskoi meditsiny*. 2012;3:31–38. (In Russ.)
14. Александров А.А. Диабетическое сердце: схватка за митохондрии // *Consilium medicum (Педиатрия)*. – 2003. – №5. – С. 509–513. [Aleksandrov AA. Diabeticheskoe serdtse: skhvatka za mitokhondrii. *Consilium medicum (Pediatriya)*. 2003;5:509–513. (In Russ).]
15. Ashrafian H, Redwood C, Blair E, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: a paradigm for myocardial energy depletion. *Trends Genet*. 2003;19(5):263–268. doi: 10.1016/s0168-9525(03)00081-7.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Афанасьев Сергей Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики НИИ кардиологии
Адрес: 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111А, **e-mail:** tursky@cardio-tomsk.ru

Егорова Маргарита Владимировна, доктор биологических наук, доцент, научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики НИИ кардиологии
Адрес: 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111А, **e-mail:** mwegorova@yadex.ru

Куцькова Татьяна Викторовна, аспирант лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики НИИ кардиологии
Адрес: 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111А, **e-mail:** naf30@mail.ru

Попов Сергей Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии
Адрес: 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111А, **e-mail:** psv@cardio-tomsk.ru