

СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

УДК 616.15

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В ВЕНЕЧНОМ СИНУСЕ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ИБС ВО ВРЕМЯ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

М. В. БОГДАНОВ, Н. Л. ВОРОНЦОВА, В. Г. МАТВЕЕВА, А. С. ГОЛОВКИН,
М. В. ЛАРИОНОВ, Е. В. ГРИГОРЬЕВ

Федеральное государственное бюджетное учреждение

*«Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»
Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Кемерово, Россия*

Цель. Оценить интенсивность эндогенной интоксикации и окислительного стресса в крови венечного синуса и периферической крови у пациентов с ишемической болезнью сердца во время операции коронарного шунтирования.

Материалы и методы. Обследовано 30 пациентов с ишемической болезнью сердца. В сыворотке крови венечного синуса и периферии у пациентов определяли содержание продуктов липопероксидации, суммарную антиоксидантную активность и показатели эндогенной интоксикации: вещества низкой и средней молекулярной массы, среднемолекулярные пептиды.

Результаты. Длительно существующая ишемия миокарда, безусловно, сопровождается значительным накоплением в крови больных продуктов липопероксидации и продуктов эндогенной интоксикации. В периферической крови общая антиоксидантная активность снижена в 2 раза в отличие от синуса. При исследовании показателей перекисного окисления липидов в период реперфузии было отмечено снижение первичных и вторичных продуктов липопероксидации – диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, а в дальнейшем при реперфузии идет повышение продуктов перекисного окисления липидов.

Выводы. Проведение коронарного шунтирования у пациентов с ишемической болезнью сердца сопровождается, с одной стороны, увеличением активности процессов перекисного окисления липидов и снижением уровня антиоксидантной защиты, а с другой – увеличением продуктов эндогенной интоксикации.

Ключевые слова: окислительный стресс, эндогенная интоксикация, ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование.

DYNAMICS OF OXIDATIVE STRESS AND ENDOTOXICATION IN CORONARY SINUS AND PERIPHERAL BLOOD FROM PATIENTS CORONARY ARTERY DISEASE UNDERGOING CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

M. V. BOGDANOV, N. L. VORONTSOVA, V. G. MATVEEVA, A. S. GOLOVKIN, M. V. LARIONOV E. V. GRIGORIEV

*Federal State Budgetary Institution Research Institute for Complex Issues
of Cardiovascular Diseases, Siberian Branch of the Russian Academy
of Medical Sciences, Kemerovo, Russia*

Purpose. The purpose of the study was to assess the intensity of endogenous intoxication and oxidative stress in the coronary sinus and peripheral blood of coronary artery disease patients undergoing coronary artery bypass surgery.

Materials and methods. The study involved 30 patients with coronary artery disease. Serum concentrations of lipid peroxidation products, total antioxidant activity and endogenous intoxication parameters, i.e. substances of low and medium molecular weight, medium molecular weight peptides, were assessed in coronary sinus and peripheral blood.

Results. Long-existing cardiac ischemia certainly accompanied by a significant accumulation in the blood of patients with lipid peroxidation products and the products of endogenous intoxication. In peripheral blood total antioxidant activity is reduced by 2 times unlike sinus. In the study of indices of lipid peroxidation in the reperfusion period there was a reduction of primary and secondary lipid peroxidation products – diene conjugates and malondialdehyde, and later during reperfusion is increasing lipid peroxidation products.

Conclusions. Coronary artery bypass surgery in coronary artery disease patients is accompanied, on one hand, by the increase in the activity of lipid peroxidation processes and decreased antioxidant protection, and, on the other hand, by increased levels of endogenous intoxication products.

Key words: oxidative stress, endogenous intoxication, coronary artery disease, coronary artery bypass surgery.

Ишемическое повреждение миокарда сопровождается выраженным окислительным стрессом (ОС) и эндогенной интоксикацией (ЭИ). ОС возникает вследствие гипоксии и сопровождается

избыточной генерацией активных форм кислорода, которые оказывают непосредственное повреждающее действие на белки и липиды биологических мембран, а также, реагируя с полине-

насыщенными жирными кислотами, инициируют цепную реакцию их перекисидации. Высокая интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) при ишемической болезни сердца (ИБС) приводит к прогрессированию структурных повреждений биологических мембран кардиомиоцитов с дальнейшим усугублением нарушения функции всего органа.

Многочисленными клиническими и экспериментальными исследованиями установлено, что эндогенная интоксикация возникает при самых различных заболеваниях и не имеет специфических признаков [3, 6, 7, 9]. Развитие ЭИ во многом обусловлено образованием в очаге воспаления или некроза тканей с последующим выходом в кровь различных продуктов катаболизма, оказывающих токсическое действие и вызывающих генерализацию локального патологического процесса. Совокупность патологических факторов при ЭИ вызывает повреждение клеточных структур с последующим развитием органной и полиорганной недостаточности [9].

В научной литературе накоплен значительный материал по оценке ЭИ у больных с сепсисом, гестозами, ожогами, метаболическим синдромом и др. [1, 5, 7, 13, 14]. Исследования ЭИ у кардиологических и кардиохирургических больных немногочисленны [2, 8, 11], несмотря на то что ишемия и реперфузия входят в число первичных механизмов развития ЭИ наряду с системным воспалением.

Ведущей причиной ЭИ кардиохирургических больных является развитие системного воспалительного ответа вследствие искусственного кровообращения (ИК) и ишемии/реперфузии органов, в том числе и миокарда [2, 9]. В условиях ишемии органов и тканей молекулы средней массы накапливаются при прерывании кровотока в органах и циркулируют в крови при восстановлении тканевой диффузии. Эндотоксины, обладая высокой биологической активностью, оказывают повреждающее действие как на кардиомиоциты, так и на функционирование других клеток и органов.

Актуальность исследований интенсивности ЭИ и ОС несомненна – своевременное их выявление и адекватная коррекция позволяют предупредить развитие системного воспалительного ответа и избежать многих его негативных последствий [5, 7]. При проведении исследований ЭИ часто используются скрининговые методы [3, 11]; широкое распространение получила интегральная оценка ЭИ по спектру веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНиСММ) – основного субстрата ЭИ в периферической крови у пациен-

тов с использованием оценки как пептидной, так и небелковой составляющих ЭИ [2, 5, 7, 13].

Цель. Оценить интенсивность эндогенной интоксикации и окислительного стресса в крови венечного синуса и периферической крови у пациентов с ишемической болезнью сердца во время операции коронарного шунтирования.

Материалы и методы

Все пациенты были проинформированы о проведении исследования и подписали согласие на участие. Исследование проведено после одобрения протокола Локальным этическим комитетом НИИ. Обследовано 30 пациентов с ИБС II и III, IV функционального класса стенокардии и II и III функционального класса ХСН (NYHA) в возрасте от 44 до 72 лет (медиана составила 59,7 (55,1; 63,2) года), из них 23 мужчины и 7 женщин. Всем пациентам в условиях искусственного кровообращения (ИК) была выполнена операция коронарного шунтирования. Для защиты миокарда от аноксического повреждения использовали кровяную, холодовую кардиоплегию (соотношение крови и раствора 4:1). Доставку охлажденного (10–12 °C) кардиopleгического раствора к миокарду выполняли антеградно, в корень аорты. Продолжительность ИК при выполнении операции составила в среднем 92,5 (75,3; 105,3) мин, продолжительность окклюзии аорты – 57,1 (48,5; 61,4) мин. Забор крови у пациентов проводили из венечного синуса и одновременно из системного кровотока перед началом искусственного кровообращения, при восстановлении кровотока и на 25-й мин реперфузии.

В сыворотке крови пациентов определяли активность перекисного окисления липидов, первичные продукты оценивали по содержанию диеновых конъюгатов (ДК); вторичные – по содержанию малонового диальдегида (МДА). Состояние антиоксидантной системы оценивали по уровню суммарной антиоксидантной активности (АОА) сыворотки крови больных.

В сыворотке крови пациентов определяли вещества низкой и средней молекулярной массы (ВНиСММ) по методу М. Я. Малаховой [10]. Для определения количества «средних молекул» в безбелковом экстракте проводили досаждение высокомолекулярных примесей с помощью 80 % этанола с последующим измерением оптического поглощения при 210 нм (D₂₁₀ – максимум поглощения пептидной связи), в расчете использован коэффициент молярной экстинкции ангиотензина [12]. Принимая во внимание, что в области 210 нм величина оптического поглощения обусловлена

наличием пептидных связей, в своем исследовании данный показатель определяли как содержание среднемолекулярных пептидов (СМП). Кроме того, рассчитывали интегральные показатели: 1) пептидно-нуклеотидный коэффициент (ПНК) – соотношение Д238/Д260, который указывает на соотношение пептидов и нуклеотидов, 2) коэффициент ароматичности (КА) как соотношение Д238/Д280, где Д280 – максимум поглощения ароматических аминокислотных остатков, 3) коэффициент соотношения пулов (КСП), характеризующий соотношение катаболической и анаболической составляющей ВНиСММ [2].

Все исследования выполняли на спектрофотометре Genesis 6 (Thermo Spectronic, США). Анализ данных проводили с помощью программы Statistica 7.0, используя непараметрический критерий Вилкоксона для зависимых выборок. Результаты представлены как медиана и квартили (Ме (25 %; 75 %)). Статистически значимым считались различия данных при уровне значимости $p > 0,05$.

Результаты

При изучении показателей окислительного стресса перед началом ИК в периферической крови и крови венечного синуса было установлено, что концентрации ДК и МДА не различались ($p > 0,05$), в то время как концентрация МДА в начале реперфузии достоверно ниже на 25 % ($p < 0,05$) в крови из синуса, в отличие от исходного уровня. В период реперфузии при изучении маркеров оксидативного стресса в перифериче-

ской крови и крови венечного синуса различий не выявили ($p > 0,05$), так же как и через 25 минут реперфузии. Оценка общей антиоксидантной активности в динамике не выявила достоверных различий ($p > 0,05$), но при изучении АОА между кровью из синуса и периферической кровью во всех точках выявили достоверное снижение на 50 % в периферической крови ($p < 0,05$) (табл. 1).

В оценке уровня среднемолекулярных пептидов в периферической крови и крови венечного синуса между собой, а также в динамике различий не было установлено при всех сроках наблюдений ($p > 0,05$). При сравнении уровня ВНиСММ и индекса катаболического пула в наблюдаемых точках и между периферической кровью и кровью из венечного синуса различий не было выявлено ($p > 0,05$) (табл. 1).

Расчет пептидно-нуклеотидного коэффициента (ПНК), отражающего соотношение сдвигов пептидов и нуклеотидов в пуле ВНиСММ, и коэффициента ароматичности (КА), демонстрирующего содержание в пуле ВНиСММ пептидов, содержащих ароматические хромофоры, позволяет косвенно определить природу ВНиСММ в крови у пациентов с ИБС. Изменение спектра средних молекул в сторону незначительного снижения ПНК ($p > 0,05$) в периферической крови, в отличие от синуса, при всех сроках наблюдения, отражающее увеличение токсической фракции, возможно, связано с увеличением в крови остатков нуклеиновых кислот. Это может быть следствием усиления апоптоза клеток в условиях хронической ИБС. При оценке коэффициента ароматичности

Таблица 1

Показатели эндогенной интоксикации и окислительного стресса в периферической крови и синусе у пациентов с ИБС во время операции коронарного шунтирования

Показатель	I		II		III	
	Синус	Периферия	Синус	Периферия	Синус	Периферия
СМП, г/л	0,56 (0,41; 0,72)	0,67 (0,45; 1,39)	0,53 (0,49; 0,67)	0,51 (0,44; 1,08)	0,62 (0,45; 0,67)	0,53 (0,42; 0,69)
ВНиСММ, у.е./мл	22,16 (17,37; 25,44)	23,81 (20,47; 25,62)	22,23 (18,73; 26,06)	23,66 (22,20; 28,49)	23,30 (20,36; 24,47)	23,85 (23,28; 26,62)
Кат. пул, у.е.	20,47 (19,47; 21,26)	20,06 (18,70; 21,44)	20,65 (19,88; 21,02)	19,49 (18,59; 21,00)	20,12 (19,55; 20,63)	19,80 (19,25; 20,77)
АОА, %	74,19 (55,35; 77,19)	29,33 (27,76; 30,75)**	68,37 (53,49; 78,25)	27,61 (23,39; 31,34)**	75,58 (60,93; 78,07)	30,22 (26,27; 32,99)**
ДК, мкмоль/л	34,91 (28,00; 39,09)	36,00 (34,36; 40,36)	29,82 (28,36; 34,91)	32,54 (30,18; 33,63)*	29,63 (27,09; 35,27)	32,18 (31,82; 39,45)
МДА, мкмоль/л	9,46 (7,27; 12,44)	8,50 (7,31; 14,72)	6,31 (4,43; 7,15)*	7,88 (6,39; 10,16)	7,53 (6,13; 10,25)	9,07 (7,75; 15,99)

Примечания: I – перед ишемией; II – начало реперфузии; III – 25-я мин реперфузии; * достоверность различий при $p < 0,05$ по сравнению со значениями перед ишемией, ** достоверность различий при $p < 0,05$ между синусом и периферической кровью.

(КА) в крови из синуса различий не установлено при всех сроках наблюдений. В периферической крови зафиксировано достоверное снижение ($p < 0,05$), в отличие от крови из синуса, которое сохраняется на данном уровне в течение всех сроков наблюдения, что свидетельствует о влиянии на эндогенную токсимию пептидов, содержащих в своем составе ароматические хромофоры. С учетом биохимического состава сыворотки крови основной вклад в оптическое поглощение вносят только ароматические аминокислоты, находящиеся в свободном виде и в составе пептидов [14, 15]. Коэффициент соотношения пулов (КСП), по нашим данным, при всех сроках наблюдения у пациентов с ИБС во время операции не различался, что свидетельствует о неизменной интенсивности катаболических и анаболических процессов в крови у пациентов во время операции (табл. 2).

Во всех точках наблюдений в синусе и периферической крови уровень МДА и СМП у па-

циентов с ИБС ФК III–IV и II ФК стенокардии достоверно не различались. Динамика уровня СМП не различалась во всех точках наблюдений, однако динамика уровня МДА в синусе и периферической крови была различной. У пациентов со II ФК стенокардии перед ишемией зафиксировано снижение, а к началу реперфузии и на 25-й минуте реперфузии – стабилизация уровня МДА, в то время как у пациентов с III–IV ФК стенокардии перед ишемией отмечено снижение уровня МДА, а к 25-й минуте реперфузии повышение показателя. Однако уровень этот не превышал исходных значений. Уровень МДА в начале реперфузии достоверно ниже ($p < 0,05$) в крови из венечного синуса у пациентов с ИБС ФК III–IV в сравнении с доишемическими значениями. Концентрация МДА достоверно выше ($p < 0,05$) на 25-й минуте реперфузии в периферической крови у пациентов с ИБС ФК III–IV, в отличие от начала реперфузии (табл. 3).

Таблица 2

Коэффициенты эндогенной интоксикации в периферической крови и синусе у пациентов с ИБС во время операции коронарного шунтирования

Показатель, у.е.	I		II		III	
	Синус	Периферия	Синус	Периферия	Синус	Периферия
КСП	0,57 (0,53; 0,59)	0,54 (0,53; 0,59)	0,58 (0,56; 0,60)	0,55 (0,52; 0,60)	0,56 (0,55; 0,58)	0,55 (0,51; 0,56)
ПНК	1,48 (1,38; 1,52)	1,45 (1,28; 1,52)	1,42 (1,39; 1,48)	1,38 (1,35; 1,41)	1,40 (1,37; 1,45)	1,34 (1,31; 1,44)
КА	1,12 (1,02; 1,19)	1,05 (0,97; 1,13)	1,15 (1,09; 1,20)	1,01 (0,95; 1,06)*	1,10 (1,08; 1,13)	1,03 (0,99; 1,05)*

Примечания: I – перед ишемией; II – начало реперфузии; III – 25-я мин реперфузии; * достоверность различий при $p < 0,05$ у пациентов между синусом и периферической кровью.

Таблица 3

Среднемолекулярные пептиды и малоновый диальдегид в периферической крови и синусе у пациентов с ИБС во время операции коронарного шунтирования в зависимости от функционального класса стенокардии

Группа, функциональный класс		СМП, г/л	МДА, мкмоль/л
I	Синус ФК III–IV (n=16)	0,62 (0,45; 0,85)	9,64 (8,19; 12,13)
	Синус ФК II (n=14)	0,53 (0,38; 0,63)	8,15 (6,22; 13,83)
	Периферия ФК III–IV (n=16)	0,56 (0,42; 1,52)	11,21 (9,93; 14,67)
	Периферия ФК II (n=14)	0,50 (0,43; 1,08)	8,50 (6,13; 14,72)
II	Синус ФК III–IV (n=16)	0,55 (0,45; 0,68)	6,57 (5,08; 8,09)*
	Синус ФК II (n=14)	0,53 (0,49; 0,67)	6,31 (6,13; 10,25)
	Периферия ФК III–IV (n=16)	0,71 (0,49; 0,80)	8,06 (5,78; 8,37)*
	Периферия ФК II (n=14)	0,50 (0,43; 1,08)	7,71 (7,71; 10,16)
III	Синус ФК III–IV (n=16)	0,65 (0,45; 0,69)	8,23 (6,92; 10,60)
	Синус ФК II (n=14)	0,62 (0,38; 0,66)	6,79 (6,00; 9,24)
	Периферия ФК III–IV (n=16)	0,60 (0,42; 0,69)	11,30 (8,75; 18,05)**
	Периферия ФК II (n=14)	0,50 (0,45; 0,56)	8,85 (6,83; 11,17)

Примечания: ФК – функциональный класс; I – перед ишемией; II – начало реперфузии; III – 25-я мин реперфузии; * достоверность различий при $p < 0,05$ по сравнению со значениями перед ишемией, ** достоверность различий при $p < 0,05$ по сравнению со значениями в начале реперфузии.

Обсуждение

Длительно существующая ишемия миокарда, безусловно, сопровождается значительным накоплением в крови больных продуктов липопероксидации и эндогенной интоксикации. Полученные данные вполне объяснимы гипоксией, характерной для контролируемой ишемии и реперфузии миокарда, которая приводит к увеличению образования свободных радикалов, а также развитием системного воспалительного ответа с увеличением синтеза продуктов патологического обмена, приводящих к формированию синдрома эндогенной интоксикации. В периферической крови общая антиоксидантная активность снижена в 2 раза, в отличие от синуса. Эта разница в венозном синусе может быть связана с влиянием комплексной защиты миокарда (кардиолегия, ингаляционные и внутривенные анестетики) кардиопротективным действием препаратов в кардиоплегическом растворе для защиты сердца от ишемических повреждений, в то время как в периферической крови снижение АОО идет за счет ишемического повреждения миокарда и снижения антиоксидантной защиты всего организма. При исследовании показателей ПОЛ в период реперфузии было отмечено снижение первичных и вторичных продуктов липопероксидации – ДК и МДА, что может быть связано с гипоксическими проявлениями при контролируемой интраоперационной ишемии миокарда, а в дальнейшем – при реперфузии, когда идет повышение продуктов ПОЛ за счет увеличения поступления кислорода, приводящего к образованию высокореакционных форм, способных индуцировать процессы пероксидации липидов.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что проведение КШ у пациентов с ИБС достоверно не влияет на процессы окислительного стресса и уровень продуктов эндогенной интоксикации. Установленная динамика интенсивности окислительного стресса может быть обусловлена недостаточными компенсаторными возможностями организма больных с ИБС, которые в условиях длительно существующей ишемии миокарда существенно снижаются, что также зависит от исходного состояния пациентов, и III–IV ФК стенокардии может провоцировать более выраженную динамику маркеров ОС, несмотря на проводимую кардиоплегию. При проведении ИК и кардиоплегической остановки сердца в ткани миокарда под влиянием гипоксии создаются условия для дополнительной генерации радикальных продуктов, повышения интенсивности окислительной деструкции белков и липидов, что

в итоге может приводить к нарушению структуры и функции клеточных мембран и клеток в целом. Наиболее значимым патогенетическим фактором ИК является реперфузия, обуславливающая значительное повышение напряжения кислорода, что стимулирует дальнейшую активацию свободно-радикальных процессов. Воздействие ИК, операционного стресса и механического повреждения тканей при выполнении КШ сопровождается существенным увеличением в сыворотке крови продуктов липопероксидации и эндотоксинов. Также нельзя исключать и влияние препаратов, применяемых при общей анестезии, на активацию ПОЛ, отражающую уровень напряжения системы адаптации организма и адекватность анестезиологической защиты.

Заключение

Проведение коронарного шунтирования у пациентов с ишемической болезнью сердца сопровождается, с одной стороны, увеличением активности процессов перекисного окисления липидов и снижением уровня антиоксидантной защиты, а с другой – увеличением продуктов эндогенной интоксикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алабовский В. В., Текунова Н. А., Маслов А. И. Среднемолекулярные пептиды плазмы крови при сахарном диабете // Клиническая лабораторная диагностика. 2005. № 4. С. 15–18.
2. Ведунова М. В. Состояние эндогенной интоксикации при метаболическом синдроме и его коррекции низкими дозами озона: автореф. дис... канд. биол. наук. Нижний Новгород, 2008.
3. Габриелян Н. И., Савостьянова О. А., Горская Е. М. Значение предоперационного определения уровня СМ как предиктора развития гнойно-септических инфекций у пациентов кардиохирургического профиля // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2011. № 1. С. 20–25.
4. Гаврилов В. Б., Лобко Н. Ф., Конев С. В. Определение тирозин- и триптофансодержащих пептидов в плазме крови по поглощению в УФ-области спектра // Клиническая лабораторная диагностика. 2004. № 2. С. 12–16.
5. Григорьев Е. В., Чурляев Ю. А., Шукевич Д. Л. Диагностическая и прогностическая значимость биохимических маркеров острого повреждения легких // Общая реаниматология. 2006. № 4. С. 41–44.
6. Карякина Е. В., Белова С. В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений // Клиническая лабораторная диагностика. 2004. № 3. С. 3–8.
7. Копытова Т. В. Механизмы ЭИ и детоксикации организма в норме и при морфофункциональных изменениях в коже: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Нижний Новгород, 2007. 40 с.
8. Ломиворотов В. В., Князькова Л. Г., Сергеева Г. И. Интенсивность катаболической фазы у больных приоб-

ретенными пороками сердца, оперированных в условиях искусственного кровообращения // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2004. № 2. С. 29–33.

9. Малахова М. Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме // Эфферентная терапия. 2000. № 4. С. 3–14.

10. Малахова М. Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации. СПб., 1995. 33 с.

11. Непомнящих В. А., Ломиворотов В. В., Дерягин М. Н. Интенсивность эндогенной интоксикации и монооксигенная активность печени у больных ИБС с полиорганной недостаточностью // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2010. № 1. С. 13–18.

12. Николайчик В. В., Моин В. М., Кирпатовский В. В. Способ определения «средних молекул» // Лабораторное дело. 1991. № 10. С. 13–18.

13. Соломенников А. В., Топузов Э. Г., Станциц И. В. Оценка эндогенной интоксикации и риска послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений у больных раком прямой кишки (сообщение 1) // Эфферентная терапия. 2002. № 3. С. 41–47.

14. Черный В. И. Нарушение иммунитета при критических состояниях: особенности диагностики // Внутренняя медицина. 2008. № 4. С. 12–23.

Статья поступила 03.09.2013

Ответственный автор за переписку:

Богданов Максим Владимирович – младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии ФГБУ «НИИ КПССЗ» СО РАМН,

Адрес для переписки:

Богданов М. В., 650002, г. Кемерово,
Сосновский бульвар, д. 6
Тел: 8 (3842) 64-46-50
E-mail: bigimax@mail.ru

Corresponding author:

Maksim V. Bogdanov – junior research associate of cellular technologies laboratory of experimental and clinical cardiology department of FSBI RI for CICVD, SB RAMS

Correspondence address:

M. V. Bogdanov, 6, Sosnoviy blvd.,
Kemerovo, 650002
Tel.: +7 (3842) 64-46-50
E-mail: bigimax@mail.ru