

ЛИПИДНО-ФОСФОЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ СЫВОРОТКИ КРОВИ В ДИНАМИКЕ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

¹Кафедра внутренних болезней ФДПО, интернатуры и ординатуры

²Кафедра химии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ МЗ России

Материал и методы: у 120 больных с острым коронарным синдромом (ОКС) исследованы липидно-фосфолипидные комплексы сыворотки крови методом инфракрасной спектроскопии на 9 каналах аппаратно-программного комплекса «ИКАР». Полученные результаты анализировались в динамике в 1, 4, 7 и 10-й дни заболевания, а также соответственно клинической форме ОКС – в 1-й и 10-й дни лечения.

Результаты: установленный механизм ауторегуляции уровня фосфолипидов (ФЛ) в виде волнообразного колебания их концентрации в сыворотке крови на молекулярном уровне отражает степень меняющегося напряжения адаптационных систем, а также соотносится с тяжестью поражения и морфологическими изменениями миокарда.

Заключение: последовательные колебания уровня сывороточных ФЛ определяют выраженность ишемического и тромбонекротического повреждения миокарда, расширяя прогностические критерии ОКС.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия, не-Q-инфаркт миокарда, Q-инфаркт миокарда, фосфолипиды.

LIPID-PHOSPHOLIPID SERUM PROFILE WITHIN THE DYNAMICS OF THE ACUTE CORONARY SYNDROME

L.V. Shpak, S.N. Ermolova, G.M. Zubareva

Tver State Medical University

Material and methods: serum lipid-phospholipid complexes were studied in 120 patients with acute coronary syndrome (ACS) by infrared spectrometry method on 9 channels of hardware-software complex «IKAR». The results were analyzed in dynamics in the 1st, 4th, 7th and 10th days of the disease and clinical form ACS respectively – in the 1st and 10th days of treatment.

Results: an institutional mechanism of phospholipid (PL) content autoregulation as a wave-like oscillation of their blood serum concentration at the molecular level reflects the degree of changing the voltage of adaptive systems and also corresponds to the severity of lesions and myocardial morphological changes.

Conclusion: the consecutive fluctuations of serum PL level are determined by the severity of ischemic and trombo-necrotic myocardial damage expanding the prognostic criteria of acute coronary syndrome.

Key words: acute coronary syndrome, unstable angina, non-Q-wave myocardial infarction, Q-wave myocardial infarction, phospholipids.

Введение

Тактическая позиция врача при остром коронарном синдроме (ОКС) определяется необходимостью последовательно предотвратить тромбообразование, ограничить зону некроза, предупредить осложнения, наконец, благоприятно повлиять на конечный результат. Поэтому современная клиническая диагностика ОКС базируется на комплексной оценке структурного, функционального, а также физико-химического анализа [1] и может быть существенно расширена за счет параметров, интегрально отражающих состояние организма и тенденции его изменений на уровне липидно-фосфолипидного обмена.

Известно, что фосфолипиды (ФЛ) участвуют в образовании структурных компонентов клеточных мембран, обеспечивая их осмотическую и механическую стойкость [2–3], выполняют энергетическую и пластическую роль в организме [4], оказывают антиоксидантное действие [5–6].

У больных артериальной гипертензией с ожирением изменения липидно-фосфолипидного обмена отражают их участие в процессах атерогенеза, перекисного окисления липидов [7], изменения реологии крови [8]. Многоуровневая синдромология постинфарктной стенокардии по мере ее утяжеления характеризуется нарастанием атерогенных и дисбалансом фосфолипидных фракций [9]. В свою очередь, изменения при ОКС на молекулярном уровне, отраженные составом и концентрацией ФЛ сыворотки крови, могут являться информативным показателем изменений гуморального гомеостаза [10–11].

Цель настоящего исследования: оценить динамику состояния липидно-фосфолипидных комплексов (ЛК) сыворотки крови с использованием инфракрасной спектроскопии в зависимости от особенностей течения и характера поражения миокарда при ОКС.

Материалы и методы

Методом случайной выборки обследовано 120 больных (мужчин – 73, женщин – 47; возраст – $56 \pm 5,8$ года) с ОКС. Исход в нестабильную стенокардию (НС) был у 39 (1-я группа), в не-Q-инфаркт миокарда (ИМ) – у 19 (2-я группа), а в Q-ИМ – у 62 (3-я группа). Исключение составили больные с выраженными коморбидными состояниями (сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, заболевания желудочно-кишечного тракта в стадии обострения). Оценка течения адаптационно-компенсаторных процессов у всех 120 больных проводилась без учета деления на группы в 1, 4, 7 и 10-й дни заболевания, а также в зависимости от клинической формы ОКС – в динамике исходных данных (1-й день), затем на 10-й день лечения. Контрольную группу составили 20 практически здоровых людей (мужчин – 15, женщин – 5; возраст – $47 \pm 2,5$ года).

Процентное поглощение ЛК сыворотки крови определялось в реальном времени из одной пробы крови методом ИК-спектроскопии на 9 каналах аппаратно-программного комплекса «ИКАР» [12]. Положение и число исследуемых диапазонов характеризовало особенности девяти спектров поглощения воды и фундаментальных компонентов крови с определением химических группировок основных липидов, относящихся к спектральной области от 3500 см^{-1} до 960 см^{-1} . На 1-м канале регистрировалось поглощение химических соединений холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), жирных кислот (ЖК), сфингомиелина (СФМ), фосфатидилсерина (ФС), фосфатидилхолина (ФХ), фосфатидилиозитов (ФИ), фосфатидилэтаноламинов (ФЭА); на 2-м –

ХС, ТГ и ЖК; на 3-м (опорный) – слабые сигналы всех функциональных групп, входящих в состав сыворотки крови; на 4-м – СФМ, ФХ; на 5-м – СФМ; на 6-м – метиленовые и метиловые группы, на 7-м – ФЛ и ЖК; на 8-м – фосфатная часть спектра, обусловленная всеми ФЛ кроме СФМ; на 9-м – ФС и ФХ. Регистрировались дисперсия показателей после их многократного определения на девяти широких диапазонах в слоях жидкости толщиной 15 мк, при том, что цикл измерений не превышал 1 секунды. Инфракрасная спектроскопия липидного комплекса сыворотки крови отражает прямую процентную зависимость поглощения от концентрации. С помощью многомерного анализа рассчитывались целостные системные критерии Махаланобиса и Бартлетта, позволяющие оценивать соответственно статистические и динамические свойства состояний. Полученные результаты являлись не столько специфическими, сколько динамическими характеристиками изучаемых систем.

Достоверность результатов при сравнении групп оценивалась применением критерия Стьюдента, различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Как видно из данных таблицы 1, в 1-й день заболевания у всех 120 больных ОКС усредненные показатели ЛК крови на всех каналах превышали уровень опорного (3-й канал). В сравнении со здоровыми людьми у них достоверно повышались атерогенные липиды (2-й канал), сочетание СФМ и ФХ (4-й), метиленовые и метиловые группы (6-й), ФХ и ФС (9-й) при одновременном снижении общего

Таблица 1

Показатели инфракрасной спектроскопии липидного комплекса крови в разные сроки развития острого коронарного синдрома ($M \pm m$)

Группа и время исследования	Каналы, % поглощения								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Здоровые (n = 20)	98,37±0,02	64,37 ±0,39	48,65 ±0,87	51,97 ±0,49	87,63 ±0,43	70,79 ±0,71	75,20 ±0,78	79,98 ±0,61	73,68 ±0,60
ОКС (n = 120)									
1-й день	97,30 ± 0,4	84,98 ± 0,7	56,20 ± 0,75	73,75 ± 0,24	89,41 ± 1,20	78,29 ± 1,12	77,07 ± 1,01	75,18 ± 2,16	78,66 ± 2,27
$p_1 <$	–	0,001	0,001	0,001	–	0,001	–	0,02	0,02
4-й день	98,04 ± 1,04	91,38 ± 1,17	63,96 ± 0,05	80,81 ± 0,91	92,76 ± 1,56	84,62 ± 1,54	84,98 ± 0,89	83,15 ± 0,98	86,48 ± 0,84
$p_2 <$	–	0,001	0,001	0,001	–	0,001	0,001	0,001	0,001
7-й день	97,28 ± 0,43	82,70 ± 0,61	54,47 ± 0,36	70,96 ± 0,02	88,95 ± 0,08	77,51 ± 0,05	74,39 ± 0,02	72,28 ± 0,32	76,58 ± 0,21
$p_2 <$	–	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
10-й день	97,57 ± 0,52	88,91 ± 1,4	61,88 ± 0,77	77,68 ± 0,27	91,92 ± 1,54	82,99 ± 1,01	81,68 ± 2,54	79,60 ± 1,15	83,06 ± 0,95
$p_2 <$	–	0,001	0,001	0,001	–	0,001	0,01	0,001	0,001
$p_3 <$	–	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001

Примечание: достоверность различия показателей указана последовательно по отношению к здоровым (p_1), между периодами исследования (p_2) и между максимальной и минимальной величиной (p_3).

количества ФЛ без СФМ (8-й). При этом оставались без изменений комплексы общих липидов (ОЛ) в сочетании с ФЛ и другими органическими компонентами крови (1-й канал), ФЛ и ЖК (7-й), СФМ (5-й). Следовательно, в первые сутки у больных с ОКС, по сравнению со здоровыми, отмечается 1-я волна увеличения концентрации прежде всего атерогенных липидов, а из числа ФЛ – комплексов СФМ с ФХ и ФХ с ФС. Эти сдвиги отражают нарушение метаболизма общих липидов, что является ведущим фактором не только патогенеза атеросклеротического поражения сосудов, но и развития ОКС. Выявленное при этом преимущественное увеличение концентрации ФХ и ФС может объясняться их участием в образовании структурных компонентов клеточных мембран, целостность которых нарушается уже в первые сутки ишемии миокарда [2]. Следовательно, увеличение ФХ может носить компенсаторный характер, обеспечивая осмотическую и механическую стойкость клеточных мембран.

К 4-му дню болезни регистрировалась вторая волна увеличения концентрации изучаемых веществ на всех каналах с максимальными (в убывающем порядке) значениями на 8, 7 и 9-м каналах. Отмечалось последовательное их снижение концентрации на 3, 4, 2 и 6-м каналах и практически неизменное на 5-м канале, что отражало достоверное увеличе-

ние как атерогенных фракций липидов, так и всех ФЛ, за исключением СФМ. По-видимому, увеличение в крови содержания в различных комбинациях комплексов общих липидов (ОЛ) и ФЛ связано, с одной стороны, с их способностью к взаимопревращениям, а с другой – с эндогенной стимуляцией их образования для обеспечения пластической, энергетической, регуляторной, транспортной и других функций в условиях оксидативно-ишемического стресса, что, сообразно воззрениям Г. Селье, может соответствовать первой стадии общего адапционного синдрома – тревоге [13].

К 7-му дню заболевания, в отличие от предыдущих периодов, на всех каналах отмечалась фаза снижения процентного поглощения ЛК, причем в большей мере это касалось всех ФЛ без СФМ (8-й канал), ФЛ и ЖК (7-й), а также фракций ФХ и ФС (9-й), в меньшей – СФМ (5-й). Этот сдвиг снижения концентрации ХС, ТГ, ЖК и всех ФЛ является одним из ранних критериев стабилизации патологических изменений и отражает определенную устойчивость гомеостаза к развитию некробиотических процессов в миокарде (вторая стадия – «резистентность» по Г. Селье).

С 10-го дня лечения появлялась третья волна достоверного повышения концентрации всех липидов и ФЛ (по сравнению с контролем и 7-м днем

Таблица 2

Показатели инфракрасной спектрометрии липидного комплекса крови в динамике течения острого коронарного синдрома и в зависимости от его клинической формы (M ± m)

Группа наблюдения	День болезни	Каналы, % поглощения								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
Здоровые (n = 20)	–	98,37 ± 0,02	64,37 ± 0,39	48,65 ± 0,87	51,97 ± 0,49	87,63 ± 0,43	70,79 ± 0,71	75,20 ± 0,78	79,98 ± 0,61	73,68 ± 0,60
1-я нестабильная стенокардия (n = 39)	1-й	97,5 ± 1,57	85,78 ± 1,31	56,48 ± 1,32	74,11 ± 1,47	90,04 ± 1,48	79,05 ± 0,74	77,60 ± 1,71	76,08 ± 1,61	79,03 ± 1,71
	p ₁ <	–	0,001	0,001	0,001	–	0,001	–	0,05	0,01
	10-й	97,20 ± 1,16	87,92 ± 1,63	61,34 ± 1,14	76,78 ± 0,95	90,84 ± 1,42	82,27 ± 1,15	80,48 ± 1,78	78,79 ± 1,74	82,39 ± 1,85
2-я не-Q-инфаркт миокарда (n = 19)	1-й	97,75 ± 1,21	84,66 ± 1,55	54,87 ± 1,43	73,01 ± 1,34	89,85 ± 2,09	78,30 ± 1,29	76,02 ± 2,42	74,09 ± 1,43	78,49 ± 1,53
	p ₁ <	–	0,001	0,001	0,001	–	0,001	–	0,001	0,01
	10-й	96,56 ± 1,31	91,86 ± 0,65	65,91 ± 0,54	81,46 ± 0,37	93,16 ± 1,65	85,72 ± 1,17	85,62 ± 1,20	83,85 ± 0,16	87,08 ± 0,51
3-я Q-инфаркт миокарда (n = 62)	1-й	96,70 ± 1,19	80,31 ± 2,74	51,28 ± 2,67	69,74 ± 1,67	86,53 ± 0,74	73,48 ± 2,49	72,33 ± 2,31	70,26 ± 2,09	74,15 ± 2,06
	p ₁ <	–	0,001	–	0,001	–	–	–	0,001	–
	p ₃ <	–	–	–	–	–	–	–	–	–
10-й	p ₄ <	–	–	–	0,001	0,05	–	–	–	–
	10-й	96,87 ± 1,34	82,13 ± 0,53	55,23 ± 0,65	69,93 ± 1,66	87,61 ± 0,41	75,66 ± 1,62	72,53 ± 0,87	72,03 ± 1,43	76,27 ± 1,01
	p ₂ <	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	p ₃ <	–	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
10-й	p ₄ <	–	0,001	0,001	0,001	–	0,001	0,001	0,001	0,001

Примечание: достоверность различия показателей указана по отношению к здоровым (p₁), между периодами исследования внутри группы (p₂), по отношению к аналогичному периоду предыдущей группы (p₃) и к исходной (p₄).

болезни), не превышающая уровень 1-го и 4-го дней. Можно допустить, что полученный сдвиг характеризует перестройку адаптивных систем на новый уровень функционирования, сопровождаемая увеличением синтеза эндогенных липидов. Обобщая данные, полученные у больных с ОКС, подчеркнем, что ИК-спектроскопия отражала, прежде всего, раннее повышение атерогенных липидов, а из числа ФЛ – комплексов СФМ с ФХ и ФХ с ФС. Этот процесс достигал максимума к 4-му дню заболевания, умеренно снижался к 7-му, при этом оставаясь выше аналогичных показателей в группе здоровых. Начиная с 10-го дня болезни, наблюдалась третья волна достоверного повышения показателей ИК-спектроскопии. Следовательно, выявлен важный механизм волнообразной динамики липидно-фосфолипидных комплексов крови, отражающий возникновение и последующую редукцию ишемического стресса.

Далее оказалось, что из тех больных, у которых ОКС ограничивался развитием НС (табл. 2), в 1-й день заболевания усредненные показатели липидного комплекса крови на всех каналах превышали уровень опорного (3-й канал). У них сравнительно с группой здоровых достоверно увеличивались концентрации атерогенных липидов (2-й канал), сочетания СФМ и ФХ (4-й), метиленовых и метиловых соединений (6-й), ФХ и ФС (9-й), при снижении уровня комплекса всех ФЛ, исключая СФМ (8-й). Последнее может быть связано с тем, что фосфолипидный комплекс, регистрируемый на 8-м канале, включает ФИ, количество которого, согласно теории «приоритетного потребления», может снижаться вплоть до полного исчезновения [14], указывая на ослабление энергозависимых механизмов в связи с развитием коронарной недостаточности. Без изменений оставались комплексы атерогенных липидов с ФЛ (1-й канал) и ФЛ с ЖК (7-й), причем из-за того, что ФЛ всегда содержат молекулы ЖК и азотистое основание, дифференцировка спектрального анализа на 7-м канале затруднена.

При этом определенное значение приобретали изменения недифференцируемого полиморфного макромолекулярного состава сыворотки крови на 3-м канале, зеркально отражающие направление усредненной динамики колебаний минимальных сигналов изучаемых веществ во всех диапазонах физико-химических волн поглощения. Следовательно, уже в первые сутки НС повышается уровень нейтральных (ФХ, СФМ) и анионных или отрицательно заряженных фосфолипидов (ФС), обеспечивающих пластические процессы путем формирования наружного и внутреннего бислоя клеточной мембраны, что имеет особое значение в условиях ишемического повреждения, а также метиленовых и метиловых соединений, необходимых для биосинтеза в организме.

К 10-му дню заболевания у больных с исходом ОКС в НС (1-я группа) отмечалось дальнейшее, по сравнению с первым днем заболевания и, особенно по сравнению с контролем, увеличение концентрации как атерогенных липидов, так и ФЛ на всех каналах.

В меньшей степени эти изменения касались 1-го и 5-го каналов, показатели которых на отражали концентрацию фосфо- и атерогенных липидов в сочетании с другими органическими компонентами крови (на 1-м канале), нивелирующими усредненные показатели данного канала, и уровень СФМ (производный цефамида), наибольшее количество которого содержится в сером и белом веществе головного и спинного мозга, а также в оболочке аксонов периферической нервной системы и значительно меньше в кардиомиоцитах (на 5-м канале). Следовательно, при НС к 10-му дню болезни повышение концентрации атерогенных и фосфолипидных комплексов крови в соответствующих диапазонах волн поглощения является естественной реакцией гуморально-регуляторной системы на стресс, обусловленный ишемией миокарда.

Таким образом, при НС, по сравнению с контролем, отмечается увеличение концентрации как атерогенных липидов, так и ФЛ, что преимущественно касается комплекса ФХ и СФМ. Эти процессы на молекулярном уровне могут отражать степень напряжения липидно-фосфолипидных реакций с их трофотропной и энергетически-метаболической функцией.

В случаях, когда ОКС завершался развитием не-Q-ИМ, показатели ЛК крови в 1-й день также превышали контрольный уровень, за исключением 1-го канала, оставаясь, однако, ниже показателей аналогичного периода исследования при НС. К 10-му дню не-Q-ИМ происходило дальнейшее увеличение концентрации липидных комплексов крови на всех каналах, превышающее контрольные данные, показатели в первый день развития не-Q-ИМ, а также на десятый день НС. Возможно, это связано с тем, что ишемизированный, а тем более некротизированный миокард нуждается в усиленном притоке ФЛ, что отражается увеличением их концентрации в сыворотке крови к 10-му дню не-Q-ИМ.

При Q-ИМ в 1-й день заболевания, по сравнению со здоровыми людьми, концентрации липидно-фосфолипидных комплексов увеличивались аналогично сдвигам в те же сроки при формировании НС и не-Q-ИМ. Значимым отличием являлось то, что степень этого повышения при Q-ИМ оказалась наименьшей. К 10-му дню Q-ИМ происходило ожидаемое увеличение содержания липидно-фосфолипидных комплексов крови, по сравнению с контролем и данными 1-го дня Q-ИМ.

Из приведенных данных следует, что изменения липидно-фосфолипидного обмена в зависимости от сроков течения и выраженности поражения миокарда приобретают упорядоченный характер, отражая степень тяжести острой коронарной недостаточности – от НС к не-Q- и Q-ИМ, причем чем ниже их концентрация в 1-й день заболевания, по сравнению с группой здоровых, тем вероятнее в последующем развитие крупноочагового поражения. Таким образом, колебания ФЛ в сыворотке крови отражают развитие метаболических процессов на молекулярном и надмолекулярном уровне, а их изменения в реальном времени соотносятся с тяжестью повреждения миокарда.

Полученные данные указывают на то, что динамика липидно-фосфолипидного профиля сыворотки крови характеризует сдвиги биохимических систем в ответ на коронарный стресс, являясь теми начальными звеньями, которые не только выполняют трансмиссию о повреждении, но и способны также ему аварийно противостоять и даже стабилизировать состояние.

Выводы

Определенная когерентность динамической системы липидно-фосфолипидных комплексов сыворотки крови выражается волнообразностью колебаний их концентрации соответственно обширности и фазе повреждения миокарда.

При ОКС закономерная динамика липидных и фосфолипидных комплексов сыворотки крови в соответствии с разными сроками и характером поражения миокарда носит упорядоченный характер: их концентрация превышает в первые сутки заболевания параметры здоровых, продолжает нарастать к 10-му дню при НС и особенно – при не-Q-ИМ, с менее выраженным увеличением при Q-ИМ.

В зависимости от клинической формы ОКС уже в острейшем периоде концентрация липидно-фосфолипидных комплексов сыворотки крови – наибольшая при НС, сравнительно ниже при не-Q-ИМ и, особенно, при Q-ИМ, что делает показатели первых суток заболевания прогностически значимыми, при том что чем ниже концентрации ЛК крови в этом периоде, тем вероятнее в последующем крупноочаговый характер поражения.

Литература / References

1. *Белякин С.А., Игонин В.А., Шамес А.Б., Проскурин В.М.* Острый коронарный синдром: современные подходы к диагностике и лечению // Военно-медицинский журнал. – 2009. – № 3. – С. 24–29.
2. *Beljakin S.A., Igonin V.A., Shames A.B., Proskurin V.M.* Ostryj koronarnyj sindrom: sovremennye podhody k diagnostike i lecheniju // Voenno-medicinskij zhurnal. – 2009. – № 3. – С. 24–29.
3. *Мару Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В.* Биохимия человека. В 2 т. – М.: Мир, 2004. – Т. 1. – 414 с.
4. *Mari R., Grenner D., Mejes P., Rodujell V.* Biohimija cheloveka. V 2 t. – М.: Мир, 2004. – Т. 1. – 414 s.
5. *Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Ковязина И.О., Шапошникова Н.А.* Эссенциальные фосфолипиды в терапии неалкогольных стеатогепатитов // Consilium Medium. – 2007. – Т. 39. – № 7. – С. 23–28.
6. *Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Kovjazina I.O., Shaposhnikova N.A.* Jessencial'nye fosfolipidy v terapii nealkogol'nyh steatogepatitov // Consilium Medium. – 2007. – Т. 39. – № 7. – С. 23–28.
7. *Житникова Л.М.* Эссенциальные фосфолипиды в практике интерниста // Русский медицинский журнал. – 2011. – Т. 19. – № 28. – С. 1741–1745.
8. *Zhitnikova L.M.* Jessencial'nye fosfolipidy v praktike internista // Russkij medicinskij zhurnal. – 2011. – Т. 19. – № 28. – С. 1741–1745.
9. *Ушкалова Е.А.* Место эссенциальных фосфолипидов в современной медицине // Фарматека. Гастроэнтерология. – 2003. – Т. 73. – № 10. – С. 10–15.
10. *Ushkalova E.A.* Mesto jessencial'nyh fosfolipidov v sovremennoj medicine // Farmateka. Gastrojenterologija. – 2003. – Т. 73. – № 10. – С. 10–15.

11. *Грищенко Е.Б., Щекина М.И.* Применение эссенциальных фосфолипидов в лечении острых и хронических заболеваний печени // Consilium Medium (Гастроэнтерология). – 2011. – Т. 8. – № 13. – С. 38–41.
12. *Grishhenko E.B., Shhekina M.I.* Primenenie jessencial'nyh fosfolipidov v lechenii ostryh i hronicheskikh zabolevanij pečeni // Consilium Medium (Gastrojenterologija). – 2011. – Т. 8. – № 13. – С. 38–41.
13. *Шпак Л.В., Аникина Е.В.* Системные нарушения при метаболическом синдроме. Руководство для врачей и учащихся высших медицинских учебных заведений. – Тверь: Фактор, 2009. – 304 с.
14. *Shpak L.V., Anikina E.V.* Sistemnye narushenija pri metabolicheskom sindrome. Rukovodstvo dlja vrachej i uchashhihsja vysshih medicinskih uchebnyh zavedenij. – Tver: Faktor, 2009. – 304 s.
15. *Гуревич К.Г.* Какие фосфолипиды «эссенциальнее»? // Клиническая фармакология. – 2004. – № 1. – С. 1–5.
16. *Gurevich K.G.* Kakie fosfolipidy «jessencialnee»? // Klinicheskaja farmakologija. – 2004. – № 1. – С. 1–5.
17. *Шпак Л.В., Труфанова Г.Ю.* Многофакторная синдромология психосоматических соотношений при постинфарктной стенокардии. – Материалы I Конгресса ассоциации стран СНГ. – М., 1997. – С. 28.
18. *Shpak L.V., Trufanova G.Ju.* Mnogofaktornaja sindromologija psihosomaticeskikh sootnoshenij pri postinfarktnoj stenokardii. – Materialy I Kongressa asociacii stran SNG. – М., 1997. – С. 28.
19. *Шпак Л.В., Зубарева Г.М., Лебедева С.Н.* Влияние мексидола на показатели инфракрасной спектроскопии липидного комплекса крови при остром коронарном синдроме // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2014. – № 5. – С. 24–29.
20. *Shpak L.V., Zubareva G.M., Lebedeva S.N.* Vlijanie meksidola na pokazateli infrakrasnoj spektrometrii lipidnogo kompleksa krovi pri ostrom koronarnom sindrome // Kardiologija i serdechno-sosudistaja hirurgija. – 2014. – № 5. – С. 24–29.
21. *Ермолова С.Н., Шпак Л.В., Зубарева Г.М.* Влияние мексидола на изменения липидно-фосфолипидного профиля и водного компонента сыворотки крови при остром коронарном синдроме // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2015. – № 6. – С. 65–73.
22. *Ermolova S.N., Shpak L.V., Zubareva G.M.* Vlijanie meksidola na izmenenija lipidno-fosfolipidnogo profilja i vodnogo komponenta sыворотки krovi pri ostrom koronarnom sindrome // Kardiologija i serdechno-sosudistaja hirurgija. – 2015. – № 6. – С. 65–73.
23. *Каргаполов А.В., Зубарева Г.М.* // Патент РФ. № 2164685 от 27.03.1999 г.
24. *Kargapolov A.V., Zubareva G.M.* // Patent RF. № 2164685 ot 27.03.1999 g.
25. *Селье Г.* Очерки адаптационного синдрома. – М.: Медицина, 1960. – 254 с.
26. *Sel'e G.* Oчерki adaptacionnogo sindroma. – М.: Medicina, 1960. – 254 s.
27. *Слюсарь Н.Н.* Роль фосфолипидов и их метаболитов в онкогенезе: дис. ... докт. мед. наук / Н.Н. Слюсарь. – СПб., 1993. – 286 с.
28. *Sljusar' N.N.* Rol' fosfolipidov i ih metabolitov v onkogeneze: dis. ... dokt. med. nauk / N.N. Sljusar'. – SPb., 1993. – 286 s.

Ермолова Светлана Николаевна (контактное лицо) – старший лаборант кафедры внутренних болезней ФДПО, интернатуры и ординатуры ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России. 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4. Тел. 8-910-537-50-80; e-mail: bet504@mail.ru.