

## ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛИПИДНОГО И ФОСФОЛИПИДНОГО ОБМЕНА У КРЫС ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА И САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Михайличенко В.Ю.<sup>1</sup>, Пилипчук А.А.<sup>1</sup>, Самарин С.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь, e-mail: pancreas1978@mail.ru

Современная жизнь сопровождается большим количеством стрессовых ситуаций и метаболических нарушений, в связи с чем сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место, а сахарный диабет – второе по частоте заболеваемости и смертности. Ключевую роль в развитии ишемической болезни сердца отводят атеросклерозу, в основе которого лежит нарушение липидного обмена. Цель исследования – изучить нарушения липидного и фосфолипидного обменов у крыс с моделью экспериментального инфаркта миокарда и сахарного диабета. **Материал и методы исследования.** Экспериментальное исследование проводили на полнозрелых крысах-самцах породы Вистар (№ 60), масса животных 180±20 г, содержащихся в обычных условиях вивария. Нами было сформировано 3 группы по 20 животных в каждой. В 1-й группе проводили моделирование аллоксанового сахарного диабета (СД). Во 2-й группе производили модель инфаркта миокарда (ИМ) путем лигирования левой желудочковой артерии после первого ответвления, и в 3-й группе проводили моделирование инфаркта миокарда через 1 месяц после формирования сахарного диабета. В срок 1 месяц после начала эксперимента в крови определяли нарушения липидного и фосфолипидного обменов, а также концентрацию инсулярных и контринсулярных гормонов. **Результаты и их обсуждение.** Сахарный диабет сопровождается, помимо метаболических нарушений, микро- и макроангиопатией, что значительно усугубляет течение инфаркта миокарда у данной категории больных. Определенную роль в развитии инфаркта миокарда у крыс на фоне сахарного диабета авторы отводят дисбалансу инсулярных и контринсулярных гормонов. В статье авторы проанализировали нарушения липидного и фосфолипидного обменов у крыс на моделях сахарного диабета, инфаркта миокарда и инфаркта миокарда на фоне сахарного диабета, продемонстрирована ключевая роль дестабилизации клеточных мембран при инфаркте миокарда. **Раскрыт ряд ключевых механизмов, подтверждающих важную роль фосфолипидов в развитии гипоксии при остром инфаркте миокарда на фоне диабета.**

Ключевые слова: сахарный диабет, инфаркт миокарда, липидный обмен, фосфолипиды.

## PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF LIPID AND PHOSPHOLIPIDE EXCHANGE IN RATS IN MYOCARDIAL INFARCTION AND DIABETES MELLITUS

Mykhaylichenko V.Yu.<sup>1</sup>, Pilipchuk A.A.<sup>1</sup>, Samarin S.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, e-mail: pancreas1978@mail.ru

Modern life is accompanied by a lot of stressful situations and metabolic disorders, and therefore cardiovascular diseases take first place, and diabetes mellitus - the second, in terms of incidence and mortality. A key role in the development of coronary heart disease is attributed to atherosclerosis, which is based on a violation of lipid metabolism. **Aim:** to study lipid and phospholipid metabolism disorders in rats with a model of experimental myocardial infarction and diabetes mellitus. **Material and methods.** The experimental study was carried out on full-grown Wistar male rats (No. 60), the mass of animals 180 ± 20 g, contained in the usual vivarium conditions. We formed 3 groups, 20 animals each. In 1 group, alloxan diabetes mellitus (DM). In the 2nd group, a model of myocardial infarction (MI) was performed by ligation of the left ventricular artery after the first branch, and in the 3rd group, a myocardial infarction was simulated 1 month after the formation of diabetes mellitus. Within 1 month after the beginning of the experiment, violations of lipid and phospholipid metabolism, as well as the concentration of insular and counterinsular hormones, were determined in the blood. **Results.** Diabetes mellitus is accompanied by metabolic disorders, micro- and macroangiopathy, which significantly aggravates the course of myocardial infarction in this category of patients. A role in the development of myocardial infarction in rats against the background of diabetes mellitus is attributed to the imbalance of insular and counterinsular hormones. In the article the authors analyzed lipid and phospholipid metabolism disorders in rats on models of diabetes mellitus, myocardial infarction and myocardial infarction against diabetes mellitus, the key role of destabilization of cell membranes in myocardial infarction was demonstrated. **A number of key mechanisms confirming the important role of phospholipids in the development of hypoxia in acute myocardial infarction against the background of diabetes are disclosed.**

Keywords: diabetes mellitus, myocardial infarction, lipid metabolism, phospholipids.

В арсенале кардиологов имеется достаточно большое количество разнообразных лекарственных веществ, таких как статины, антитромбоцитарные препараты, ингибиторы ангиотензинконвертируемого фермента и другие, тем не менее заболеваемость и смертность сердечно-сосудистых заболеваний остается высокой и требует дальнейшего изучения вопроса [1; 2]. Следует отметить, что около 65% пациентов больных сахарным диабетом (СД) умирают от инфаркта миокарда [3]. Учитывая, что по распространенности сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место [4], а сахарный диабет второе, то в комплекс этих заболеваний включается ряд патологических механизмов, усугубляющих течение каждой патологии в отдельности. Рядом авторов подчеркнуто, что течение инфаркта миокарда на фоне СД сопровождается низкими значениями сократительной способности миокарда [5], выраженным поражением коронарного русла, большим количеством осложнений острого периода инфаркта миокарда [6]. Помимо прочего, сочетание этих двух патологий сопровождается высоким риском смерти, низким качеством жизни, большой вероятностью повторных инфарктов и инсультов [7; 8].

В ряде рандомизированных многоцентровых исследований подчеркивается нарушение липидного и фосфолипидного обмена, играющее ключевую роль в развитии атеросклероза и ишемии миокарда, особенно на фоне сахарного диабета [9; 10]. По данным литературы, сахарный диабет в течение длительного времени рассматривался только как нарушение углеводного обмена, а единственным предназначением инсулина считалось поддержание нормальной концентрации глюкозы в крови. На данный момент времени большим количеством исследований доказано, что сахарный диабет сопровождается комплексным нарушением метаболизма не только углеводов, но и липидов и белков. Основным осложнением СД являются атеросклеротическое повреждение крупных сосудов и кетоацидоз [11].

**Цель исследования** – изучить нарушения липидного и фосфолипидного обменов у крыс с моделью экспериментального инфаркта миокарда и сахарного диабета.

**Материал и методы исследования.** Экспериментальное исследование проводили на полнозрелых крысах-самцах породы Вистар (№ 60), масса животных  $180 \pm 20$  г, содержащихся в обычных условиях вивария. Нами было сформировано 3 группы по 20 животных в каждой. В 1-й группе проводили моделирование аллоксанового сахарного диабета (СД). Во 2-й группе производили модель инфаркта миокарда (ИМ) путем лигирования левой желудочковой артерии после первого ответвления, и в 3-й группе проводили моделирование инфаркта миокарда через 1 месяц после формирования сахарного диабета.

Сахарный диабет моделировали путем введения водного раствора аллоксана

тетрагидрата крысам подкожно в дозе 200 мг/кг. Для повышения чувствительности В-клеток к аллоксану все животные предварительно 2 суток голодали. Раствор аллоксана готовили путем растворения кристаллического субстрата Alloxan Tetrahydrate фирмы Fluka-Sigma (Германия) в стерильной дистиллированной воде. После растворения кристаллов вещества стерильности раствора добивались путем пропускания его через мембрану Millex-GV с фильтром 0,22  $\mu\text{m}$  фирмы MILLIPORE (Франция) и помещали в стерильные закатанные флаконы. Для уменьшения смертности от гипогликемической комы животным через 2-4 часа (после контроля глюкозы крови) давали пить воду с сахаром.

Для развития диабета (в 98% случаях) было достаточно однократного введения аллоксана. Первые признаки диабета проявлялись резким увеличением суточного потребления воды (более 120 мл), полифагией, полиурией, гипергликемией, резкой потерей в весе, выпадением волосяного покрова. В разные сроки эксперимента развивались трофические язвы голени, гангрена с самоампутацией хвоста. Около 15% животных погибло в результате гипергликемической или гипогликемической комы в разные сроки развития аллоксанового диабета. Крысы выводились из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом.

Биохимические и гормональные показатели крови определяли через 1 месяц после начала эксперимента. У крыс с моделью СД определение содержания инсулина, кортикостерона, С-пептида, тироксина и трийодтиронина проводили радиоиммунологическим методом с использованием стандартных коммерческих наборов реактивов фирмы Immunotech (Чехия). Липопротеины определяли электрофоретическим способом по стандартной методике при использовании стандартных наборов химических реактивов фирмы «Лаксима» (Чехия). Фосфолипидный спектр определяли методом тонкослойной хроматографии с использованием силиконовых пластин фирмы «Силуфол» (Чехия). Экспериментальный материал подвергся компьютерной обработке на персональном компьютере с программами Excel 7,0, Statistica 6.0 фирмы StatSoft. При выполнении работы степень достоверности различий средних величин в сопоставляемых группах определялась путем использования критериев Стьюдента и Фишера. Для характеристики взаимосвязей между определенными параметрами использовали подсчет линейной корреляции (критерий Пирсона) и составляли уравнения регрессии.

### **Результаты и их обсуждение**

При изучении содержания различных фракций фосфолипидов в сыворотке крови у крыс в эксперименте (табл. 1) мы отметили, что фосфатидилхолин (РНН) при ИМ повышается с  $93,6 \pm 4,52$  до  $102,1 \pm 3,99$  (при  $p < 0,05$ ); интересен тот факт, что нет разницы в содержании данного фосфолипида при модели СД и ИМ, однако при моделировании ИМ на

фоне СД он повышается до  $114,7 \pm 4,22$  (при  $p < 0,001$ ). Следует отметить, что нет разницы в концентрации РНН при СД по сравнению с нормой и значительным повышением фосфолипида при СД+ИМ (при  $p < 0,001$ ). Подобная картина наблюдается и при изучении PHS.

Таблица 1

Изменение содержания различных фракций фосфолипидов в сыворотке крови у крыс при различных экспериментальных моделях в срок 1 месяц эксперимента

Показатель	РНН	РНЕА	PHS	KL	S	LPN	Всего
Норма	$93,6 \pm 4,52$	$65,7 \pm 4,11$	$36,3 \pm 2,45$	$13,9 \pm 0,96$	$31,1 \pm 1,1$	$3,02 \pm 0,09$	$243,8 \pm 16,55$
ИМ	$102,1 \pm 3,99^*$	$68,2 \pm 3,54$	$39,2 \pm 1,89$	$17,1 \pm 0,84^{**}$	$32,2 \pm 1,2$	$7,4 \pm 0,08^{**}$	$264,2 \pm 12,54$
СД	$98,4 \pm 3,51$	$69,1 \pm 2,99$	$40,1 \pm 1,91$	$14,2 \pm 1,1^{**}$	$31,8 \pm 0,9$	$6,9 \pm 0,09$	$258,3 \pm 11,38$
СД+ИМ	$114,7 \pm 4,22^{**}$	$76,1 \pm 3,28$	$43,2 \pm 2,1$	$19,2 \pm 0,62^{**}$	$31,5 \pm 1,1$	$11,2 \pm 1,1^{**}$	$294,2 \pm 21,31$

Примечание. ИМ – инфаркт миокарда, СД – сахарный диабет, РНН – фосфатидилхолин, РНЕА – фосфатидилэтаноламин, PHS – фосфатидилсерин, KL – кардиолипид, S – сфингомиелин, LPN – лизофосфолипид. При сравнении предыдущей модели с последующей: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,001$ .

Изучение концентрации фосфатидилэтаноламина (РНЕА) мы не отметили разницу в его содержании при ИМ и СД по сравнению между собой и нормой, однако при СД+ИМ отмечается его повышение по сравнению с нормой до  $76,1 \pm 3,28$  (при  $p < 0,05$ ).

При некоторых патологических состояниях в эксперименте отмечается повышение содержания кардиолипина (KL); так, при моделировании инфаркта миокарда KL повышался с  $13,9 \pm 0,96$  до  $17,1 \pm 0,84$  (при  $p < 0,001$ ). Однако следует отметить, что при моделировании аллоксанового диабета нет какой-либо динамики со стороны KL. Следует подчеркнуть, что при моделировании ИМ на фоне СД приводит к значительному повышению данного фосфолипида до  $19,2 \pm 0,62$  (при  $p < 0,001$ ) по сравнению с нормой и выше при  $p < 0,05$  по сравнению с показателем при ИМ без диабета.

Концентрация сфингомиелина на протяжении всего опыта при различных моделях оставалась в пределах нормы. Однако содержание лизофосфолипида как при СД, так и при ИМ значительно возросло по сравнению с нормой, а при ИМ+СД повысилось до  $11,2 \pm 1,1$  по сравнению с нормой и было значительно выше, чем в группе ИМ и СД.

При моделировании СД в первые дни отмечалось значительное повышение концентрации фосфолипидов крови, что мы связываем с деструктивным действием аллоксана тетрагидрата на бета-клетки поджелудочной железы, в последующем разрушение клеточных мембран поддерживается метаболическими нарушениями на начальных стадиях углеводного, а затем белкового и липидных обменов, а также системы перекисного

окисления липидов. У крыс с моделью острого ИМ изначально отмечалось также значительное повышение фосфолипидов крови за счет разрушения клеточных мембран самой операционной травмой и гибели кардиомиоцитов от гипоксии, далее процесс деструкции несколько снижался.

Таким образом, мы видим, что наиболее чувствительным оказалось повышение лизофосфолипидов, фосфотидилхолина и кардиолипина в сыворотке крови у крыс с различными патологическими состояниями (ИМ и СД), данный эффект усиливается при моделировании ИМ на фоне СД. Для ИМ наиболее чувствительным является кардиолипин, который освобождается из мембран кардиомиоцитов и их митохондрий. В результате продемонстрированы маркеры фосфолипидного обмена, наиболее характерные для развития сахарного диабета и инфаркта миокарда. Из литературных данных известно, что в условиях острой ишемии резко уменьшается окислительное фосфорилирование, что приводит к усилению гликолиза и накоплению в миокарде молочной кислоты и ацидозу. Параллельно с этим происходит снижение синтеза аденозинтрифосфата и креатинфосфата, что в комплексе приводит к снижению сократительной способности миокарда. Суммарное количество фосфолипидов было наиболее выражено при ИМ+СД, и далее по убывающей ИМ и СД по сравнению с нормой, что свидетельствует о степени альтерации клеточных мембран.

Таблица 2

Показатели липидного обмена у крыс с аллоксановым диабетом (M±m)

Показатель	Норма	ИМ	СД	ИМ+СД
ЛПВП, ммоль/л	1,25±0,06	1,1±0,05*	0,81±0,11*	0,65±0,08**
ЛПНП, ммоль/л	2,29±0,06	3,22±0,04**	3,1±0,21**	4,05±0,18**
ЛПОНП, ммоль/л	0,47±0,08	0,92±0,07**	1,08±0,09**	1,24±0,11**
Триглицериды, ммоль/л	1,24±0,12	1,42±0,13	2,11±0,11**	2,34±0,98**
Холестерин, ммоль/л	3,75±0,07	4,2±0,05**	5,08±0,39**	5,42±0,48**

Примечание. \*- различие по сравнению с нормой (p<0,05); \*\* - различие по сравнению с нормой (p<0,001); ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности.

Несмотря на то что, казалось бы, лигирование коронарной артерии не должно значительно влиять на липидный обмен, тем не менее наши экспериментальные данные продемонстрировали, что ИМ сопровождается снижением липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) с 1,25±0,06 до 1,1±0,05 ммоль/л (табл. 2). При этом значительно повышается концентрация липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и

липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), концентрация триглицеридов остается не измененной, общий холестерин повысился до  $4,2 \pm 0,05$ .

Для сахарного диабета характерным является нарушение липидного обмена, который проявляется в повышении содержания в сыворотке бета-холестерина (ЛПНП), пребетахолестерина (ЛПОНП), триглицеридов и холестерина, а также снижении содержания альфа-холестерина (ЛПВП). Причем в отличие от углеводного обмена метаболизм липидов нарушается постепенно. Так, различия между фракциями в сроки 3 сутки и нормой статистически недостоверны, между 3 и 7 сутками, а также между 7 сутками и нормой также недостоверны ( $P > 0,05$ ). Через 1 месяц после развития аллоксанового диабета отмечается достоверное уменьшение содержания ЛПВП до  $0,81 \pm 0,105$  ммоль/л, что ниже нормы в 1,54 раза, а также достоверное повышение содержания атерогенных липидов: ЛПНП до  $3,1 \pm 0,21$  ммоль/л, что выше нормы в 1,35 раза, и ЛПОНП до  $1,08 \pm 0,094$  ммоль/л, что выше нормы в 2,29 раза. Параллельно повышается содержание триглицеридов до  $2,11 \pm 0,11$  ммоль/л, что выше нормы в 1,7 раза, и увеличивается концентрация холестерина до  $5,08 \pm 0,39$  ммоль/л, что в 1,35 раза выше нормы.

При СД+ИМ отмечаются более значимые изменения в показателях липидного обмена; так, ЛПВП снизились до  $0,65 \pm 0,08$ , соответственно ЛПНП возросли до  $4,05 \pm 0,18$ , а ЛПОНП до  $1,24 \pm 0,11$ . Концентрация триглицеридов повысилась до  $2,34 \pm 0,98$  ммоль/л, а общий холестерин возрос до  $5,42 \pm 0,48$  ммоль/л.

После окончания моделирования аллоксанового диабета концентрация инсулина на 3-и сутки равнялась  $2,34 \pm 0,02$  мкМЕ/л, что в 1,5 раза ниже нормы при  $P < 0,001$ . Далее показатель инсулина статистически достоверно уменьшался и к 7 суткам равнялся  $2,05 \pm 0,04$  мкМЕ/л и оставался на этом уровне до 14 суток. Затем достоверно наступала вторая волна падения уровня инсулина, и к 1 месяцу его концентрация равнялась  $1,94 \pm 0,1$  мкМЕ/л, что в 1,82 раза ниже нормы, при  $P < 0,001$ . Концентрация С-пептида к 3 суткам уменьшилась в 3,17 раза, при  $P < 0,001$ , и равнялась  $0,231 \pm 0,015$  нг/мл. Далее она не изменялась до 14 суток и концу 1 месяца достоверно понижалась в 1,14 раза и равнялась  $0,152 \pm 0,01$  нг/мл, что в 4,8 раза меньше исходного уровня, при  $P < 0,001$ . Существует четкая линейная зависимость между концентрацией инсулина и С-пептида при  $\chi = 0,99$ , которую можно представить в виде  $C = 1,65 + 2,63 * I$ , где С - С-пептид, I - инсулин при  $F = 156,32$ ,  $RI = 0,987$ ,  $p < 0,006$ , где F- критерий Фишера, RI - степень точности описания модели процесса, p - уровень значимости критерия Фишера.

Уровень кортикостерона к 1 суткам повысился в 1,45 раза по сравнению с исходным, при  $P < 0,001$ , и равнялся  $513,69 \pm 11,73$  нмоль/л. Затем он постепенно повышался и к 7 суткам равнялся  $597,72 \pm 13,21$  нмоль/л и до 14 суток статистически достоверно оставался на этом

уровне, что в 1,68 раза выше исходного значения, при  $P < 0,001$ . Далее к 1 месяцу концентрация кортикостерона достоверно повысилась до  $609,3 \pm 20,7$  нмоль/л, что в 1,72 раза выше нормы, при  $P < 0,001$ .

Между уровнем кортикостерона и инсулина существует линейная зависимость  $\chi = 0,99$ , которую можно представить в виде:  $I = 5,66 - 0,02 \cdot K/3$ , где К - кортикостерон, И - инсулин при  $F = 92,388$ ,  $RI = 0,97$ ,  $p < 0,011$ . Между концентрацией С-пептида и кортикостерона также существует линейная регрессия  $\chi = 0,97$ , и зависимость можно представить в виде формулы:  $C = 1,5 - 0,0068 \cdot K/3$  при  $F = 29,67$ ,  $RI = 0,94$ ,  $p < 0,03$ .

При изучении зависимости инсулярных и контринсулярных гормонов между собой мы видим, что первоначально при нормальных показателях инсулина и С-пептида уровень кортикостерона находится на низком (нормальном) уровне, но при длительном пребывании инсулина и С-пептида на показателях ниже нормы концентрация кортикостерона прогрессивно увеличивается, даже если инсулярные гормоны и остаются стабильными на низком уровне. Таким образом, мы видим, что патологическая низкая концентрация инсулярных гормонов приводит к дисфункциональному патологическому росту уровня кортикостерона. В литературе имеются убедительные данные, подтверждающие роль глюкокортикоидных гормонов в начальной стадии развития острого ИМ. В последнее время уделяется большое внимание роли инсулина в метаболическом синдроме при сахарном диабете и сердечно-сосудистой патологии. В эксперименте [12] доказано, что гиперинсулинемия вызывает повреждение кардиомиоцитов, что отражается в повышении содержания кардиолипина в сыворотке крови у крыс. В первые 3-5 сутки развития ИМ сопровождается волнообразным повышением активности инсулярного аппарата поджелудочной железы, что приводит к моментам гиперинсулинемии. При гиперинсулинемии отмечается набухание кардиомиоцитов с частичной потерей ими поперечно-полосатой исчерченности, венозная гиперемия, усиление агрегации тромбоцитов в коронарных сосудах, накопление полиморфноклеточных лейкоцитов.

Следует отметить, что по сравнению с монопатологией ИМ или СД комбинация выполнения СД+ИМ значительно вызывает нарушения липидного и фосфолипидных обменов, что приводит к метаболическим перестройкам, сопровождающим развитие инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом.

**Выводы.** Нами в эксперименте продемонстрировано, что моделирование инфаркта миокарда у крыс с сахарным диабетом сопровождается глубокими нарушениями липопротеинового и фосфолипидных обменов. Отмечается повышенная концентрация всех изучаемых фосфолипидов, наиболее значимым оказалось повышение лизофосфолипидов, фосфотидилхолина и кардиолипина в сыворотке крови у крыс с различными

патологическими состояниями (ИМ и СД), данный эффект усиливается при моделировании ИМ на фоне СД. Одну из немаловажных ролей в развитии и тяжелом течении ИМ у крыс на фоне СД следует отнести дисбалансу инсулярных и контринсулярных гормонов, в частности гормоны надпочечников в патологической высокой концентрации усиливают вазоконстрикцию и ишемию миокарда. Помимо прочего, происходит волнообразное повышение содержания в сыворотке крови инсулина, что дополнительно усугубляет течение инфаркта миокарда на фоне сахарного диабета. Эти изменения приводят к глубокому метаболическому нарушению, что вызывает усиление альтерации миокарда, помимо гипоксического фактора, как пускового при остром инфаркте миокарда.

### Список литературы

1. Миклишанская С.В. Клиническое значение липид-ассоциированной фосфолипазы A2 / С.В. Миклишанская, А.А. Лякишев, В.В. Кухарчук // Кардиология. – 2013. – № 3. – С. 59-70.
2. Михайличенко В.Ю. Ангиогенез при инфаркте миокарда и его коррекция трансплантацией мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток в эксперименте / В.Ю. Михайличенко, С.А. Самарин // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. – № 2 (151). – С. 98-105.
3. Шумаков В.А. Сахарный диабет у больных острым инфарктом миокарда: клинико-биохимические и функциональные характеристики / В.А. Шумаков, И.Э. Малиновская, Л.П. Терешкевич и др. // Украинский кардиологический журнал. – 2013. – № 6. – С. 28-34.
4. Михайличенко В.Ю. Обоснование эффективности различных видов кардиомиопластики при инфаркте миокарда в эксперименте / В.Ю. Михайличенко, С.А. Самарин // Таврический медико-биологический вестник. – 2014. – Т. 17. – № 4. – С. 73-80.
5. Гринцов А.Г. Результаты трансплантации и ретрансплантации культур клеток поджелудочной железы у больных молодого возраста, страдающих сахарным диабетом 1 типа / А.Г. Гринцов, В.Ю. Михайличенко, А.А. Алексеенко и др. // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20. – № 3. – С. 86-91.
6. Марданов Б.У. Влияние сахарного диабета на течение и исход инфаркта миокарда у больных, подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам / Б.У. Марданов, В.Е. Пяк, М.Н. Корнеева, Э.Б. Ахмедова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15. – № 6. – С. 13-18.
7. Моор Р. Моделирование процесса лечения больных с инфарктом миокарда при наличии сахарного диабета / Р. Моор, Н. Новрузбекова // Центральный научный вестник. –



2017. – Т. 2. – № 10 (27). – С. 22-23.

8. Рамазанова Н.А. Влияние сахарного диабета на тяжесть течения инфаркта миокарда / Н.А. Дадабаева, Н.А. Рамазанова, Х.Т. Мирахмедова // Евразийский кардиологический журнал. – 2017. – № 3. – С. 109.

9. Савилова В.В. Влияние ранней терапии аторвастатином на динамику липидного обмена и иммунологических показателей при остром инфаркте миокарда / В.В. Савилова, А.В. Ершов // Омский научный вестник. – 2013. – № 1 (118). – С. 82-85.

10. Хоролец Е.В. Показатели липидного обмена у пациентов с острым инфарктом миокарда / Е.В. Хоролец, Л.А. Хаишева, С.В. Шлык // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2017. – Т. 6. – № S4. – С. 44.

11. Корчина И.В. Состояние углеводно-липидного обмена у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом после инфаркта миокарда при различной сахароснижающей терапии / И.В. Корчина, В.И. Корчин // Современные наукоемкие технологии. - 2007. - № 5. - С. 65-67.

12. Хидирова Л.Д. Влияние инсулина на изменения липопротеинового и фосфолипидного спектра плазмы крови при инфаркте миокарда // Казанский медицинский журнал. - 2010. - № 2. - С. 158-162.