

М.Ю. Ткачева, к.м.н., кафедра анестезиологии, реаниматологии и неотложных состояний ФПО, А.В. Емельянов, М.Е. Криворучко, Луганский государственный медицинский университет

Роль эссенциальных фосфолипидов в лечении и профилактике метаболического синдрома

«Пандемия XXI века» – так эксперты ВОЗ называют комплекс проблем, классифицируемый как метаболический синдром (МС). На сегодняшний день количество больных МС в 2 раза превышает численность пациентов с сахарным диабетом (СД); в ближайшие 20–25 лет ожидается увеличение распространенности МС еще на 50% [1]. По некоторым статистическим данным, почти у 25% населения среднего возраста наблюдается инсулинорезистентность, что в дальнейшем может привести к возникновению МС [33].

Внушительный объем интеллектуальных и экономических ресурсов, задействованных для решения вопросов профилактики, лечения МС и его осложнений, подтверждает всю серьезность нависшей угрозы. Тысячи мультидисциплинарных изысканий, аналитических исследований по всему миру направлены на борьбу с МС.

Но, несмотря на все усилия, в настоящий момент не унифицировано даже определение МС. Нет окончательного ответа, что это: сочетание различных нарушений или одно заболевание? Одна из трактовок МС звучит следующим образом: «Метаболический синдром (синдром X) – сочетание абдоминального ожирения (АО), инсулинорезистентности (ИР), гипергликемии, дислипидемии, артериальной гипертензии (АГ), нарушения системы гемостаза и хронического субклинического воспаления» [17].

Еще в начале XX века, исследуя проблему СД, ученые обращали внимание на связь этого заболевания с АГ и атеросклерозом, а уже во второй половине столетия на фоне бурного роста заболеваемости СД, АГ и атеросклерозом (АТС) она стала очевидной.

В 1960-х гг. Дж.М. Ривен предположил, что в основе АТС, СД, АГ и ожирения может лежать общий фундаментальный дефект [33]. В 1966 г. французский врач Ж.П. Камю ввел в медицинскую практику новое понятие «метаболический трисиндром» [4]. Современное определение «метаболический синдром», обобщающее сочетание указанных выше заболеваний, было введено в 1980 г. немецкими учеными М. Ганфельдом и В. Леонгардом [15].

В 1998 г. ВОЗ рекомендовала термин «метаболический синдром» к общему применению [1]. Однако следует отметить, что как отдельная нозология МС в МКБ-10 отсутствует.

Международная федерация диабета выделила единые критерии МС. Согласно ее рекомендациям обязательным маркером МС является центральный тип ожирения (окружность талии для представителей европеоидной расы >94 см у мужчин и >80 см у женщин) [17].

Кроме того, для верификации диагноза необходимо наличие минимум 2 из 4 критериев:

- уровень триглицеридов ≥ 150 мг/дл ($\geq 1,7$ ммоль/л) или проведение гиполлипидемической терапии;
- содержание липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) <40 мг/дл (<1,03 ммоль/л) у мужчин, <50 мг/дл (<1,29 ммоль/л) у женщин или специфическое лечение;
- артериальное давление (АД) >130/85 мм рт. ст. или антигипертензивная терапия;
- уровень глюкозы натощак ≥ 100 мг/дл ($\geq 5,6$ ммоль/л) или ранее выявленный СД 2 типа.

Таким образом, МС характеризуется увеличением количества висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, сопровождается нарушениями углеводного, липидного, пуринового обмена и АГ [54, 59].

Обобщая доступную информацию, касающуюся этиологии МС, можно выделить основные причины, которые ведут к развитию данного заболевания.

МС – это заболевание с аддитивно-полигенным наследованием, обусловленное совокупностью генетических нарушений и дефектов. Известно около 50 возможных генетических дефектов 19 хромосомы, обуславливающих риск развития МС [55]. В роли наиболее активных факторов выступают гиперкалорийное, обогащенное жирами и легкоусвояемыми углеводами питание, злоупотребление алкоголем, табакокурение, гиподинамия, дефицит в рационе антиоксидантов [53].

МС, ставший актуальной проблемой здравоохранения во 2-й половине XX века, можно считать следствием перехода человечества к относительно малоподвижному и так называемому изобильному образу жизни. По классической гипотезе Д.В. Нила, в течение нескольких тысячелетий эволюция человека под влиянием естественного отбора проходила в пользу закрепления «генов бережливости», обеспечивавших выживание и экономное расходование

энергии в условиях дефицита еды и подвижного образа жизни. А в новую эпоху именно то, что обеспечивало популяционную адаптацию к голоданию и затратам энергии, стало бременем цивилизованного общества [25].

Три основных теории описывают патогенез МС. Наиболее ранней считают глюкоцентрическую теорию, в которой ведущим патогенетическим звеном выступает инсулинорезистентность периферических тканей [51]. По липоцентрической теории ключевую роль в развитии МС играет висцеральная жировая ткань. Некоторые ученые причиною всех нарушений при МС называют центральный тип ожирения [3].

После открытия эндокринной функции жировой ткани липоцентрическая теория трансформировалась в липокиновую. Сегодня последней уделяется основное внимание исследователей. Согласно этой теории, МС развивается в результате воздействия на организм сигнальных молекул адипоцитов [60]. Адипоциты синтезируют целый ряд молекул, реализующих паракринное и эндокринное действие. Установлено, что в патогенезе МС принимают участие такие молекулы, как лептин, ФНО, интерлейкины (ИЛ-1, -6, -8), ингибитор активатора плазминогена 1 типа (ИАП-1), ангиотензин II, резистин, адипсин, трансформирующий фактор роста β , адипофилин, адипонектин, перилипипин [58].

Изучая вышеперечисленные теории патогенеза, исследователи предлагают следующую, наиболее вероятную последовательность обменных расстройств при МС. Развитие заболевания начинается на фоне полигенных наследственных дефектов, алиментарных нарушений и гиподинамического образа жизни (ассоциируются с ожирением, приводящим к липотоксическому повреждению адипоцитов, недостаточности их депонирующей функции и дефицита адипонектина, что и способствует дальнейшему нанизыванию патогенетических звеньев МС, в частности ИР). Так, гиперлептинемия способствует окислительному повреждению гепатоцитов и стеатозу печени [19]. Затем на фоне нарушения метаболических функций гепатоцитов возникают такие нарушения, как гиперинсулинемия, гипертриглицеридемия, АГ и СД 2 типа, что ускоряет атерогенез и создает предпосылки для формирования сердечно-сосудистых и тромботических осложнений [46].

Исходя из вышеперечисленного, задачи терапии МС так же многогранны, как и патогенез заболевания. Основная цель лечения пациентов с МС – снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2 типа, ассоциирующихся с высоким уровнем летальности.

В лечении МС используются лекарственные средства, специфически взаимодействующие с мишенями заболевания и модифицирующие их ответ.

На данный момент фармацевтической промышленностью разработаны препараты, влияющие приблизительно на 500 мишеней [2, 10, 13, 14, 18]. В роли последних, как правило, выступают рецепторы и ферменты [20, 21, 24, 26, 38].

Около 60% мишеней являются рецепторами, связанными с G-белками (G-protein coupled receptors). Транспорт веществ, передача любых сигналов от клетки к клетке, создание и поддержание трансмембранных потенциалов, рецепция внешних импульсов – такие функции реализуют мембранные белки [28]. Активное изучение этих рецепторов и в первую очередь интерес к их структурной организации и конформационным перестройкам, сопровождающим реакцию на внешние стимулы и активацию, обусловлены тем, что со сбоями в их работе связывают множество заболеваний, в т. ч. МС. Понимание механизмов взаимодействия этих рецепторов с сигнальными молекулами позволило бы усовершенствовать методики, применяемые при разработке лекарственных препаратов, оптимизировать профилактику и лечение ряда заболеваний [28].

Современная медикаментозная терапия МС не является исключением. К примеру, PPAR γ -рецепторы, имеющие

прямое отношение к проблеме ИР, – мишень, на которую влияют тиазолидиндионы (глитазоны). Основное действие глитазонов – стимуляция PPAR γ -рецепторов, восстановление гомеостаза глюкозы [16].

В борьбе с АГ наиболее актуальные цели – это усовершенствование влияния на I $_1$ -имидазолиновые и AT $_1$ -рецепторы. Относительно новый класс антигипертензивных препаратов – антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА) – угнетают связывание ангиотензина II с рецепторами I типа независимо от пути его образования. Такое воздействие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему позволяет достичь наиболее специфичной и полной ее блокады [22, 27].

Из группы препаратов центрального действия широко применяются агонисты I $_1$ -имидазолиновых рецепторов, которые не вызывают синдрома отмены и характеризуются низким риском других побочных эффектов. Целесообразно использование данных средств в случае метаболических нарушений с учетом их способности увеличивать чувствительность тканей к инсулину и оптимизировать углеводный обмен. Кроме того, эти препараты обладают выраженным кардиопротекторным действием (уменьшают гипертрофию левого желудочка, уступая по силе влияния только ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента) [52].

Дислипидемия – один из основных компонентов МС и факторов риска раннего развития атеросклероза [45]. Статины влияют на эндоцитозопосредованные рецепторы, повышают их экспрессию к липопротеинам низкой плотности (ЛПНП) в клетках печени, снижают уровень ЛПНП и их предшественников в циркулирующей крови [9]. Фибраты оказывают влияние на PPAR-рецепторы (ядерные рецепторы гепатоцитов); при активации последних происходят изменения регуляции (транскрипции, трансактивации, трансрепрессии) ряда генов, что сопровождается повышением активности липопротеиновой липазы, усилением катаболизма триглицеридов липопротеинов очень низкой плотности и ускоряется переход холестерина в ЛПВП. Концентрация ЛПНП при их применении снижается на 5–25% [36].

Ацетилсалициловая кислота и клопидогрель являются антагонистами рецепторов к аденозиндифосфату и тромбоксану A $_2$, которые расположены на мембране тромбоцитов. Необратимое блокирование этих рецепторов обеспечивает значимый и устойчивый антитромбоцитарный эффект, обуславливая снижение активности тромбогенных факторов.

Таким образом, для успешной, а главное эффективной терапии МС должны быть созданы условия, при которых мишени (рецепторы) будут максимально восприимчивы к сигнальным молекулам, т. е. к медикаментозной терапии.

Нормальная работа рецепторного аппарата клетки напрямую зависит от функционального состояния мембраны, которая является естественной средой обитания рецепторных белков [23, 34].

Все биологические мембраны представляют собой комплексы липидных и белковых молекул, которые удерживаются вместе с помощью нековалентных взаимодействий и образуют непрерывный двойной слой (бислой) толщиной 4–5 мкм. Белковые молекулы «растворены» в липидном бислое. Такая концепция структуры биомембран называется жидкостно-мозаичной моделью.

На некоторых мембранных поверхностях белки фиксируются путем проникновения через весь бислой и сопрягаются как с внутриклеточным, так и внеклеточным пространствами. В других случаях белки присоединены к мембране цепью жирной кислоты, фосфолипидом или пренильной группой, при этом белок расположен в цитозоле [6, 11, 29–32].

Мембрана создает условия для удерживания белков на своей поверхности, «гарпунируя» их спиральными сегментами, и группирует белки с помощью липидного окружения, создавая для них концентрационные платформы.

Меня характеристики бислоя, такие как длина цепи жирных кислот, степень их насыщенности и природы липидных «голов», мембрана оказывает влияние на биологическую активность белков (рецепторов). Бислой определяет возможность подвижности белков в мембране, формируя сигнальные системы, основанные на перемещениях белков в плоскостях. При потере мембранной жидкостных свойств такой транспорт сразу нарушается [5, 7, 12, 41, 57, 61].

Морфологической основой мембран являются формирующие бислои мембранные липиды. Это амфипатические молекулы, одна часть которых является гидрофобной, а другая — гидрофильной. В большинстве животных клеток они составляют около 50% массы плазматической мембраны. В участке липидного бислоя размером 1×1 мкм находится примерно 5×100 тыс. молекул липидов. В клеточных мембранах присутствуют липиды трех основных типов:

- фосфолипиды (наиболее распространенный тип);
- холестерин;
- гликолипиды.

Фосфолипиды являются основным структурным компонентом всех клеточных мембран, от них напрямую зависят многочисленные функции клетки. Фосфолипиды — сложные липиды, содержащие глицерин, жирные кислоты, фосфорную кислоту и азотистое соединение [49].

Два основных фосфолипида, которые присутствуют в плазме, — фосфатидилхолин и сфингомиелин. Синтез фосфолипидов происходит почти во всех тканях, но главным их источником служит печень. Тонкий кишечник также поставляет в плазму фосфатидилхолин в составе хиломикрон. На долю фосфатидилхолина в различных органах приходится 40–60% всех фосфолипидов (максимальное содержание — в печени и головном мозге) [44].

Фосфолипиды с ненасыщенными жирными кислотами обладают, в первую очередь, мембраностабилизирующим действием, делая мембрану рецепторной клетки эластичной, текучей и «отзывчивой», в том числе к лекарственной терапии.

Колоссальный переизбыток холестерина при МС и недостаток фосфатидилхолина делают мембрану жесткой и маловосприимчивой к информации [47].

Становится очевидным, что использование препаратов эссенциальных фосфолипидов на всех этапах медикаментозной терапии МС является базовым, патогенетически обоснованным путем для максимально эффективного лечения и достижения положительного результата.

Помимо мембраностабилизирующего действия фосфолипиды обладают рядом других положительных свойств. Так, фосфатидилхолин влияет на жировой обмен путем его активации, защищает ткани от жирового перерождения. Недостаток фосфатидилхолина приводит к жировому перерождению печени ввиду того, что молекулы жира не перерабатываются, не расщепляются и накапливаются в избытке [37, 39, 50, 56].

Кроме того, фосфатидилхолин входит в состав транспортных форм ЛПВП. Его дефицит на фоне повышенного синтеза триглицеридов в печени приводит к усилению образования и транспорта в кровотоке ЛПНП и липопротеинов очень низкой плотности.

Фосфатидилхолин повышает содержание ЛПВП, которые присоединяют холестерин и транспортируют его в печень, где он расщепляется на образование желчных кислот и выводится из организма [42, 43].

Являясь антагонистом холестерина, фосфатидилхолин препятствует развитию атеросклероза. Эмульгируя холестерин и триглицериды, фосфатидилхолин удерживает холестерин в растворенном состоянии и предупреждает его адгезию к стенкам сосудов [8, 35].

На фоне терапии эссенциальными фосфолипидами восстанавливается структура и функциональная активность мембраны, в частности ее рецепторные свойства, а следовательно, чувствительность клеток к инсулину [40]. Нормализация гликемии происходит посредством облегчения синтеза и последующей экспрессии инсулиновых рецепторов на поверхности обновленной клеточной мембраны, вследствие чего обеспечивается улучшение качества передачи информационных инсулиновых сигналов в клетку. Фосфолипиды имеют доказанный гипогликемический эффект, снижают потребность в инсулине как у больных СД 1 и 2 типа, так и у пациентов с отягощенным коморбидным фоном, а также у детей с СД [48].

С учетом вышесказанного можно сделать вывод, что их применение целесообразно и даже жизненно необходимо на всех этапах лечения МС, начиная с его профилактики у лиц с повышенным риском развития данного заболевания и заканчивая включением эссенциальных фосфолипидов во все схемы медикаментозной терапии АГ, СД 2 типа и дислипидемии.

В решении задачи безопасной и эффективной терапии вышеуказанных состояний патогенетически обоснованным является назначение оригинального препарата эссенциальных фосфолипидов — Эссенциале® форте Н. К настоящему времени проведено 248 клинических исследований

(в том числе 46 простых слепых, 21 двойное слепое) с применением Эссенциале® форте Н, общая численность участников в которых составила более 14 тыс.

Действующим веществом препарата Эссенциале® форте Н является высокоочищенная фракция фосфатидилхолина. Главной отличительной особенностью препарата является его молекулярная структура (8 молекул с преобладанием молекулы 1,2-дидолеилфосфатидилхолина с присоединенной линолевой кислотой в 1-й позиции) [48], позволяющая восстановить функции мембран (активность, текучесть), уменьшить плотность и нормализовать проницаемость фосфолипидных структур.

Изучение ультратонкой структуры биологических мембран на сегодняшний день является одним из перспективных направлений теоретических и прикладных изысканий. За исследования рецепторов, сопряженных с G-белками, в 2012 г. Нобелевскую премию в области химии получили Роберт Лекковиц и Брайан Кобилка. В 2013 г. нобелевскими лауреатами в области физиологии и медицины стали Джеймс Ротман, Рэнди Шекман и Томас Зюдхоф за открытие механизма, регулирующего везикулярный трафик — важную транспортную систему в клетках. Ученые доказали, что внутриклеточная транспортировка веществ осуществляется посредством везикул — микроскопических пузырьков с липидной мембраной. Ученые выявили белковые комплексы, благодаря которым везикула могла «причалить» и отдать содержимое лишь в строго определенном месте и в строго определенное время, поскольку только там молекулы белков-рецепторов на мембране везикулы и на мембране мишени совпадали как две половинки застежки-молнии. Такие работы являются неоспоримым подтверждением важности сохранения структуры и функций мембран клеток, в том числе ее липидного компонента.

Слова Алексиса Карреля, нобелевского лауреата 1912 г. в области физиологии и медицины, явились в определенном смысле пророческими для медицинской науки: «Сама клетка бессмертна. Дайте клетке все необходимое для ее питания, и, насколько нам известно, биение жизни будет продолжаться вечно». А значит, есть надежда, что качество жизни пациентов с МС может значительно улучшиться, если мы создадим надежный мембранный фундамент для обеспечения эффективности фармакологической терапии.

Литература

- Alberti K.G., Zimmet P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Pt 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation // *Diabet. Med.* — 1998. — Vol. 15. — P. 539-553.
- Bajorath J. Virtual screening in drug discovery: Methods, expectations and reality // *Curr. Drug Discov.* — 2002. — March. — P. 24-28.
- Bjorntorp P. «Portal» adipose tissue as the generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes // *Arteriosclerosis* — 1990. — Vol. 10. — P. 493-496.
- Camus J.-P. Goutte, diabete, hyperlipemie une trisyndrome metabolique // *Rev. Rhumat. ET Mal. Osteo-articul.* — 1966. — T. 10. — P. 33.
- Chugunov A.O., Chavatte P., Farce A., Efremov R.G. Differences in binding sites of two melatonin receptors help to explain their selectivity to some melatonin analogs: a molecular modeling study // *J. Biomol. Struct. & Dynamics* — 2006. — № 24 — P. 91-108.
- Chugunov A.O., Novoseletsky V.N., Nolde D.E., Arseniev A.S., Efremov R.G. A method to assess packing quality of transmembrane β -helices in proteins. I. Parameterization using structural data // *J. Chem. Inf. Model.* — 2007. — № 47 — P. 1150-1162.
- Chugunov A.O., Novoseletsky V.N., Nolde D.E., Arseniev A.S., Efremov R.G. Validation by «correct vs misleading» test // *J. Chem. Inf. Model.* — 2007. — № 47 — P. 1163-1170.
- Chugunov A.O., Simms J., Poyner D.R., Dehouck Y., Rooman M., Gilis D., Langer I. Evidence that interaction between conserved residues in transmembrane helices 2, 3 and 7 are crucial for human VPA1 receptor activation // *Mol. Pharm.* — 2010. — № 78. — P. 394-401.
- Davidson M. The mobil lipid clinic. // *Lippincott Williams&Wilkins: Philadelphia* — 2002. — P. 61-133.
- Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators: Effect of fenofibrate on progression of coronary artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study; a randomized study // *Lancet.* — 2000. — Vol. 355. — P. 905-910.
- Drews J. Drug Discovery: A Historical Perspective // *Science* — 2000. — № 287. — P. 1960-1964.
- Efremov R.G., Chugunov A.O., Pyrkov T.V., Priestle J.P., Arseniev A.S., Jacoby E. Molecular lipophilicity in protein modeling and drug design // *Curr. Med. Chem.* — 2007. — № 14 (4). — P. 393-415.
- Farce A., Chugunov A.O., Loge C., Sabaoui A., Yous S., Dilly S., Renault N., Vergoten G., Efremov R.G., Lesieur D., Chavatte P. Homology modeling of MT1 and MT2 receptors // *Eur. J. Med. Chem.* — 2008. — № 43 — P. 1926-1944.
- Flohr S., Kurz M., Kostenis E., Brkovich A., Fournier A., Klabunde T. Identification of nonpeptidicurotensin II receptor antagonists by virtual screening based on a pharmacophore model derived from structure-activity relationships and nuclear magnetic resonance studies on urotensin II // *J. Med. Chem.* — 2002. — № 45. — P. 1799-1805.
- Goodman L.S. et al., Eds., Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics // *McGraw-Hill.* — New York, — ed. 9. — 1996.
- Hanefeld M., Leonhardt W. Das metabolische Syndrome // *Dtsch. Gesundh. Wes.* — 1980. — Bd 36. — S. 545-551.
- Hsueh W.A., Brummer D. Peroxisome proliferator-activated receptor: implications for cardiovascular disease // *Hypertension.* — 2004. — Vol. 43. — P. 297-305.
- International Diabetes Federation // Promoting diabetes care, prevention and a cure worldwide. Background 1. The IDP consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. — P.1-7. [7 screens, 2nd June 2005].
- Jorgensen W. L. The Many Roles of Computation in Drug Discovery. // *Science.* — 2004. — № 303. — P. 1813-1818.
- Kilic N. et al. Role of leptin on oxidative stress in rat liver // *Ibid.* P. 70.
- Klabunde T., Hessler G. Drug Design Strategies for Targeting G-Protein-Coupled Receptors // *Chem Bio Chem.* — 2002. — № 3. — P. 928-944.
- Langauer T., Lemmen C., Rarey M., Zimmermann M. Novel technologies for virtual screening // *Drug Discov.* — 2004. — Today 9. — P. 27-34.

- Lindholm L.H., Persson M., Alanovic P. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results in the antihypertensive treatment and lipid pro? le in the North of therapeutic implication: Ther Adv. Sweden e?cacy evaluation (ALPINE-study) // *J. Hypertens.* — 2003. — Vol. 21. — P. 37-47.
- Moore P. Let's call the whole thing off: Some thoughts on the Protein structure initiative // *Structure* — 2007. — № 15. — P. 1350-1352.
- Murray D.D., Shinkets R. Discovery and development of a genomic drug // *Curr. Drug Discov.* — 2003. — June: 27-33.
- Neel J. V. Diabetes mellitus: a «thrifty» genotype rendered detrimental by «progress» // *Amer. J. of Human Genetics* — 1962. — Vol. 14. — P. 353-362.
- Palczewski K. et al. Crystal Structure of Rhodopsin: A G Protein-Coupled Receptor // *Science* — 2000. — № 289. — P. 739 — 745.
- Philipp T., Glazer R., Wernsing M. e. a. Dual calcium channel and angiotensin II receptor blockade is superior to amlodipine or valsartan alone for optimal hypertension control // *J. Clin. Hypertens.* (Greenwich) — 2007. — Vol. 9. — Suppl. A. — P. 83.
- Pierce K.L., Premont R.T., Lefkowitz R.J. Seven-transmembrane receptors // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* — 2002. — № 3. — P. 639-650.
- Polynsky A.A., Chugunov A.O., Vassilevski A.A., Efremov R.G.. Recent Advances in Computational Modeling of Helical Membrane-Active Peptides, 2011.
- Polynsky A.A., Vassilevski A.A., Volynsky P.E., Vorontsova O.V., Samsonova O.V., Egorova N.S., Krylov N.A., Feofanov A.V., Arseniev A.S., Grishin E.V., Efremov R.G. N-terminal amphipathic helix as a trigger of hemolytic activity in antimicrobial peptides: a case study in laticarins // *FEBS Lett.* — 2009. — № 583. — P. 2425-2428.
- Polynsky A.A., Volynsky P.E., Arseniev A.S., Efremov R.G.. Adaptation of a membrane-active peptide to heterogeneous environment. Structural plasticity of the peptide // *J. Phys. Chem.* — 2009. — B. 113. — P. 1107-1119.
- Polynsky A.A., Volynsky P.E., Arseniev A.S., Efremov R.G. The role of mosaic nature of the membrane surface. // *J. Phys. Chem.* — 2009. — B. 113. — P. 1120-1126.
- Pyrkov T.V., Chugunov A.O., Krylov N.A., Nolde D.E., Efremov R.G. PLATINUM: a web tool for analysis of hydrophobic/hydrophilic organization of biomolecular complexes // *Bioinformatics.* — 2009. — № 25 (9). — P. 1201-1202.
- Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes* — 1988. — Vol. 37. — P. 1595-1607.
- Roosild T.P., Greenwald J., Vega M., Castronovo S., Riek R., Choe S. NMR structure of Mystic, a membrane-integrating protein for membrane protein expression // *Science* — 2005. — № 307. — P. 1317-1321.
- Singh I.M., Shishehbor M.H., Ansell B.J. High-Density Lipoprotein as a Therapeutic Target A Systematic Review // *JAMA.* — 2007. — Vol. 298 (7). — P. 786-798.
- Tenenbaum A., Motro M., Fisman E. Z. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Ligand Beza?brate for Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus in Patients With Coronary Artery Disease // *Circulation.* — 2004. — Vol. 109. — P. 2197-2202.
- Urso R. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis // *Lancet.* — 2002. — Vol. 359. — P. 355-356.
- Valler M.J., Green D. Diversity screening versus focused screening in drug discovery // *Drug Discov.* — 2000. — Today 7. — P. 286-293.
- Zak A., Staby A. Atherogenic dyslipidemia and the metabolic syndrome: pathophysiological mechanisms // *CasLekCesk.* — 2008. — Vol. 147 (9). — P. 459-470.
- Zimmet P., Shaw J., Alberti G. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view // *Diabetic medicine* — 2003. — Vol. 20 (9). — P. 693-702.
- Албертс Б., Брей Д., Льюис Дж., Рэфф М., Робертс К., Уотсон Дж. Молекулярная биология клетки // М.: Мир, 1994. — С. 346-348.
- Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза // М. — Триада-X. — 2000. — 411 с.
- Буеверова Е.Л., Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Атерогенная дислипидемия и печень // *Российские медицинские вести* — 2008. — Т. XIII. — № 1. — С. 17-23.
- Буеверова Е.Л., Драпкина О.М. Методы коррекции дислипидемии у больных с метаболическим синдромом // *Российские медицинские вести* — 2008. — Т. XIII. — № 4. — С. 3-10.
- Волкова К.Г. Артериальная гипертензия как фактор, усиливающий развитие атеросклероза // *Труды XIV Всес. съезда терапевтов.* — Москва. — 1958. — С. 45-49.
- Губертри Н.Б. Эссенциале Форте Н и Эссенциале Н в гепатологии и гастроэнтерологии. *Сучасна гастроентерологія.* — № 5 (43). — 2008. — С. 2-8.
- Давиденкова Е.Ф., Либерман И.С., Строев Ю.И. и др. Раннее выявление атерогенных сдвигов обмена веществ и доклинических признаков поражения сердечно-сосудистой системы в семьях больных атеросклерозом // *Липопротеиды и атеросклероз: Тез. докл. симпозиума, посв. 110-летию со дня рожд. акад. Н.Н. Аничкова.* — СПб. — 1995. — С. 30.
- Джанашия П.Х., Назаренко В.А., Николаенко П.А. Дислипидемии: клиника, диагностика, лечение. М.: РГМУ, 2000.
- Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Российские рекомендации, III пересмотр, — 2007. — ВНОК — секция атеросклероза. — М. — 2007. — 44 с.
- Драпкина О.М., Клименков А.В., Ивашкин В.Т. Новые методы лечения дислипидемии // *Российские медицинские вести.* — 2007. — № 2. — С. 18-25.
- Зимин Ю.В. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома Х // *Кардиология.* — 1998. — № 6. — С. 71-81.
- Котовская Ю.В. Метаболический синдром: прогностическое значение и современные подходы к комплексной терапии // *Сердце.* — 2005. — Т. 4, № 5 (23). — С. 236-242.
- Либерман И.С., Строев Ю.И., Иванова С.Б. Влияние наследственности и условий среды на развитие атерогенных сдвигов обмена // *Терапевтический архив.* — 1993. — № 10. — С. 42-46.
- Мамедов М.Н. Руководство по диагностике и лечению метаболического синдрома // М. — 2004. — С. 6-12.
- Надь Ю.Г. Механизмы гиперинсулинемии при сахарном диабете // *Актуальные проблемы современной эндокринологии: Матер IV Всерос. конгресса эндокринологов.* — СПб. — 2001. — С. 1-42.
- Ожирение / Под ред. Делова И.И., Мельниченко Г.А. // М.: МИА, 2006. — 456 с.
- Спирин А.С. Молекулярная биология. Структура рибосомы и биосинтез белка // М. — Высш. шк. — 1986. — 303 с.
- Строев Ю.И., Цой М.В., Чурилов Л.П., Шишкин А.Н. Классические и современные представления о метаболическом синдроме // *Вестн. С.-Петерб. ун-та.* — 2007. — Сер. 11, вып. 4. — С. 6-9.
- Строев Ю.И., Цой М.В., Чурилов Л.П., Шишкин А.Н. Классические и современные представления о метаболическом синдроме. Критерии, эпидемиология, этиология // *Вестн. С.-Петерб. ун-та, 2007. — Сер. 11. — вып. 1. — С. 3-15.*
- Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Бельгов А.Ю., Чернова Л.А. Ожирение у подростков // *СПб.* — 2006. — 230 с.
- Чугунов А.О., Новоселцкий В.Н., Арсенев А.С., Ефремов Р.Г. Новый метод оценки качества упаковки трансмембранных β -спиральных доменов в белках // *Биохимия.* — 2007. — № 72. — P. 358-367.