

Метаболические, воспалительные и визуальные биомаркеры в оценке анатомического стеноза коронарных артерий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

Ольга Анатольевна Кошельская^{1*}, Татьяна Евгеньевна Сулова¹,
Ирина Вячеславовна Кологривова¹, Наталья Юрьевна Марголис²,
Ольга Александровна Журавлева¹, Ольга Анатольевна Харитоновна¹,
Ирина Владимировна Винницкая¹

¹Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Научно-исследовательский институт кардиологии. Россия, 634012, Томск, ул. Киевская, 111а

²Национальный исследовательский Томский государственный университет
Россия, 634050, Томск, пр. Ленина, 36

Цель. Определить статистически значимые детерминанты наличия анатомического стеноза коронарных артерий (КА) $\geq 70\%$ у пациентов с хронической стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), получающих медикаментозную терапию.

Материал и методы. Исследование включало 68 пациентов (возраст $59,6 \pm 6,4$ лет) со стабильной ИБС, находящихся на терапии, приближающейся к оптимальной. Всем пациентам проводили коронароангиографию. Исследовали основные сывороточные параметры липидного и углеводного обмена, определяли содержание цитокинов, адипокинов и высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) методом иммуноферментного анализа. По данным эхокардиографии в В-режиме определяли толщину эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ).

Результаты. Построена модель классификации пациентов, позволяющая по показателям каждого пациента определять вероятность P стеноза

КА $\geq 70\%$ по формуле $P = \frac{1}{1 + e^{-L}}$, где величина $L = 0,89 - 1,09 \times \text{пол} + 0,51 \times \text{ТГ} - 0,28 \times \text{ХС-ЛПВП} + 0,28 \times \text{вчСРБ}$ (ТГ – триглицериды, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности). Если расчетная вероятность P для пациента попадает в интервал (0; 0,228), то его следует отнести в группу риска по стенозу просвета КА $\geq 70\%$, тогда как при расчетном значении вероятности P , попадающем в интервал (0,228; 1), пациент должен быть включен в группу со стенозом менее 70%. Хотя в исследованной выборке тЭЖТ не являлась статистически значимой детерминантой стеноза КА $\geq 70\%$, включение этого показателя в модель в качестве пятой переменной позволило улучшить ее качество: площадь под ROC-кривой для модели без тЭЖТ составила 0,708 ($p = 0,009$), тогда как после включения тЭЖТ площадь под ROC-кривой увеличилась до 0,879 ($p = 0,011$).

Заключение. Статистически значимыми детерминантами стеноза КА $\geq 70\%$ являются: мужской пол, содержание в крови ТГ, ХС-ЛПВП и вчСРБ. Наличие в полученной модели уровня ТГ подчеркивает важный вклад данной липидной фракции в модуляцию остаточного кардио-васкулярного риска у пациентов, получающих статины, причем даже в случае ее умеренного возрастания.

Ключевые слова: коронарный атеросклероз; триглицериды; фибраты; холестерин липопротеинов высокой плотности; толщина эпикардиальной жировой ткани.

Для цитирования: Кошельская О.А., Сулова Т.Е., Кологривова И.В., Марголис Н.Ю., Журавлева О.А., Харитоновна О.А., Винницкая И.В. Метаболические, воспалительные и визуальные биомаркеры в оценке анатомического стеноза коронарных артерий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(1):4-9. DOI:10.20996/1819-6446-2020-01-01

Metabolic, Inflammatory and Imaging Biomarkers in Evaluation of Coronary Arteries Anatomical Stenosis in Patients with Stable Coronary Artery Disease

Olga A. Koshelskaya^{1*}, Tatiana E. Suslova¹, Irina V. Kologrivova¹, Natalia Y. Margolis², Olga A. Zhuravleva¹, Olga A. Kharitonova¹, Irina V. Vinnitskaya¹

¹Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Cardiology Research Institute
Kievskaya ul. 111a, Tomsk, 634012 Russia

²Tomsk State University

Lenina prospect 36, Tomsk, 634050 Russia

Aim. To reveal the statistically significant determinants of the coronary artery (CA) stenosis $\geq 70\%$ in patients with chronic stable CA disease receiving drug therapy.

Material and methods. The study included 68 patients (aged 59.6 ± 6.4 years) with stable CA disease and optimal cardioactive therapy. Coronary angiography was performed in all patients. Basic serum parameters of carbohydrate and lipid metabolism were evaluated; serum concentration of cytokines, adipokines and high sensitive C-reactive protein (hsCRP) were determined by ELISA. The epicardial adipose tissue (EAT) thickness was measured by B-mode echocardiography.

Results. The patients' classification model was created. It allowed to determine probability P for CA stenosis of 70% or more for each patient using

formula $P = \frac{1}{1 + e^{-L}}$, where $L = 0.89 - 1.09 \times \text{gender} + 0.51 \times \text{triglycerides} - 0.28 \times \text{HDL} + 0.24 \times \text{hsCRP}$ (HDL – high density lipoproteins). If calculated P value falls into interval (0; 0.228) the patient should be classified into the group with the risk of CA stenosis $\geq 70\%$, while if calculated P value falls into interval (0.228; 1), the patient should be classified into group with CA stenosis below 70%. Even though EAT thickness was indistinguishable determinant of CA stenosis $\geq 70\%$ in our study, its inclusion into the model as a fifth variable allowed to increase the model quality: area under ROC-curve (AUC) in the model without EAT thickness constituted 0.708 ($p = 0.009$), and increased up to 0.879 ($p = 0.011$) after EAT thickness inclusion.

Conclusions. Male sex, level of triglycerides, HDL and hsCRP are statistically significant determinants of CA stenosis $\geq 70\%$. The presence of the triglycerides level in the created model underscores an important contribution of this lipid fraction, even when elevated only up to the moderate values, into modulation of the residual cardiovascular risk in patients receiving statins.

Keywords: coronary atherosclerosis, triglycerides, fibrates, high density lipoprotein cholesterol, epicardial adipose tissue thickness.

The full English version of the article is available on the journal website: www.rpcardio.com

For citation: Koshelskaya O.A., Suslova T.E., Kologrivova I.V., Margolis N.Y., Zhuravleva O.A., Kharitonova O.A., Vinnitskaya I.V. Metabolic, Inflammatory and Imaging Biomarkers in Evaluation of Coronary Arteries Anatomical Stenosis in Patients with Stable Coronary Artery Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(1):4-9. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-01-01

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): koshel@live.ru

Received / Поступила: 26.08.2019

Accepted / Принята в печать: 03.09.2019

С изучением роли новых биомаркеров в процессах атерогенеза связывается возможность дополнить современные представления относительно его молекулярных механизмов и биохимической природы формирования [1]. Если роль холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) как фактора риска развития атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС) убедительно доказана, то результаты исследований относительно триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) являются весьма противоречивыми [2]. В качестве одного из информативных визуальных маркеров атеросклероза рассматривается эхокардиографически измеренная толщина эпикардальной жировой ткани (тЭЖТ) [3]. Хотя по данным многих авторов эпикардальное ожирение может расцениваться как визуальный суррогатный маркер коронарного атеросклероза [4], до сих пор не установлена диагностическая ценность тЭЖТ в качестве инструмента для стратификации индивидуального риска пациентов с документированной ИБС. В современной литературе отсутствуют исчерпывающие сведения о характере взаимосвязей между тЭЖТ, типами липидных нарушений, активностью хронического субклинического воспаления и наличием значимого стенозирования коронарных артерий (КА).

Цель настоящего исследования: определить статистически значимые детерминанты наличия анатомического стеноза $КА \geq 70\%$ у пациентов с хронической стабильной ИБС, получающих медикаментозную терапию.

Материал и методы

Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом НИИ кардиологии. В настоящее исследование включались пациенты в возрасте 40-70 лет со стабильной ИБС и документированным коронарным атеросклерозом различной выраженности по данным коронароангиографии. Большинство паци-

ентов получали оптимальную медикаментозную терапию. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. У 53 (78%) из 68 пациентов был выявлен стеноз $КА \geq 70\%$. Критериями исключения являлись отсутствие ангиографических признаков ате-

Table 1. Clinical characteristics of the enrolled patients (n=68)

Таблица 1. Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов (n=68)

Параметр	
Мужчины, n (%)	38 (55,9)
Возраст, лет	59,5 (55,0; 65,0)
Пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе, n (%)	29 (42,7)
Длительность ИБС, лет	2 (1; 5)
Пациенты с сахарным диабетом 2 типа, n (%)	22 (32,4)
Длительность сахарного диабета, годы	7 (2; 14)
Длительность артериальной гипертонии, годы	10 (5; 15)
Систолическое АД, мм рт.ст.	121 (112; 126)
Диастолическое АД, мм рт.ст.	71 (66; 76)
Пациенты-курильщики, n (%)	31 (45,6)
Индекс массы тела, кг/м ²	29,5 (27,1; 32,2)
Пациенты с избыточной массой тела, n (%)	31 (45,6)
Пациенты с ожирением, n (%)	31 (45,6)
Окружность талии, см	100,0 (93,0 106,0)
Окружность бедер, см	103,0 (100,0; 108,0)
Индекс висцерального ожирения	2,19 (1,51; 3,89)
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,53 (1,92; 3,44)
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,1 (0,88; 1,24)
ТГ, ммоль/л	1,49 (1,13; 2,02)
Терапия статинами, n (%)	55 (81)
HbA _{1c} (пациенты с сахарным диабетом), %	6,94 (6,17; 8,32)

Данные представлены в виде Me (Q_{25%}; Q_{75%}), если не указано иное
АД – артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ТГ – триглицериды, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

росклероза КА; острые атеросклеротические осложнения в течение последних 6 мес; любое воспалительное заболевание; сахарный диабет с уровнем гликированного гемоглобина (Hb_{A1c}) $>10\%$ или уровнем гликемии в течение суток >11 ммоль/л; хроническая болезнь почек тяжелее 3б стадии; фракция выброса левого желудочка $<40\%$; онкологические, гематологические и иммунные заболевания. Доля курильщиков и пациентов с метаболическими нарушениями, которые соответствовали критериям метаболического синдрома [5], была высокой.

Всем пациентам проводили селективную коронароангиографию на ангиографическом комплексе Cardio-scor-V и компьютерной системе Digitron-3NAC, Siemens (Германия) в отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения.

Эпикардальную жировую ткань определяли как эхонегативное пространство между свободной стенкой миокарда правого желудочка и висцеральным листком перикарда перпендикулярно свободной стенке правого желудочка в В-режиме [6]. Измерения проводили в течение 3-х сердечных циклов, за значение показателя тЭЖТ принимали среднее из 3-х последовательных величин.

Проводили антропометрические измерения с оценкой общего ожирения по уровню индекса массы тела (ИМТ) и абдоминального ожирения – по величине окружности талии.

В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа определяли содержание С-реактивного белка высокочувствительным методом (вчСРБ), (Biomerica, Германия), инсулина (AccuBind, США), интерлейкина-6 (Вектор-БЕСТ, Россия), фактора некроза опухолей- α (Affymetrix, eBioscience, США), резистина, лептина (Mediagnost, Германия), адипонектина (Assaypro, США). Исследовали липидный спектр крови (содержание ОХС, ТГ, ХС-ЛВП, ХС-ЛНП) с помощью наборов ЗАО «Диакон-ДС» (Россия); содержание аполипопротеина А1, аполипопротеина В изучали с помощью наборов DiaSys (Германия).

Статистический анализ материала проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США). Проводилась проверка нормальности распределения количественных признаков. Для описания признаков с отличным от нормального распределением использовались медиана и межквартильный размах – 25-й и 75-й процентиля. Сравнение количественных признаков проводилось по критерию Манна-Уитни. Для оценки взаимосвязи признаков использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r_s). Для многомерной оценки прогностической значимости признаков, предсказывающих формирование стеноза КА $\geq 70\%$, была построена модель классификации пациентов в группы со стено-

зом КА $<70\%$ и со стенозом КА $\geq 70\%$. Результаты статистического анализа считались значимыми при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Мы изучили потенциальные взаимосвязи между наличием коронарного атеросклероза $\geq 70\%$ в одной или более КА и изученными клиническими характеристиками и биомаркерами. Установлены корреляции стеноза КА $\geq 70\%$ с содержанием ТГ ($r_s=0,31$) и ХС-ЛВП ($r_s=-0,28$) и мужским полом ($r_s=0,24$). Статистически значимые межгрупповые различия (в группе 1 – пациенты со стенозом КА $\geq 70\%$, в группе 2 – пациенты со стенозом КА $<70\%$) были обнаружены для следующих независимых показателей (табл. 2): пол ($p=0,049$), ТГ ($p=0,011$), ХС-ЛВП ($p=0,023$) и вчСРБ ($p=0,050$).

Построение модели множественной линейной регрессии оказалось невозможным из-за отсутствия нормальности остатков при предварительном анализе статистических данных. Была построена модель бинарной классификации пациентов в группы 1 и 2 (модель логистической регрессии) в виде однослойной нейронной сети с сигмоидальной функцией активации. Эта модель по показателям каждого пациента определяет вероятность P стеноза

КА $\geq 70\%$ по формуле $P = \frac{1}{1+e^{-L}}$, где величина

$L = \beta_0 - \beta_1 \times \text{пол} + \beta_2 \times \text{ТГ} - \beta_3 \times \text{ХС-ЛВП} + \beta_4 \times \text{вчСРБ}$. Уровень значимости модели составил $p=0,009$. Оценки параметров модели: $\beta_0=0,89$; $\beta_1=1,09$; $\beta_2=0,51$; $\beta_3=0,28$; $\beta_4=0,24$. Бинарная переменная «пол» задавалась следующим образом: пол=1, если пациент – мужчина, пол=2, если пациент – женщина. Все остальные переменные в модели были количественными.

В ходе ROC-анализа модели построена ROC-кривая (рис. 1А), на основании которой определена пороговая вероятность наличия или отсутствия анатомического стеноза $\geq 70\%$, составившая 0,228. Если расчетная вероятность P для пациента попадает в интервал (0; 0,228), то его следует отнести в группу риска по стенозу просвета КА $\geq 70\%$, тогда как при расчетном значении вероятности P , попадающем в интервал (0,228; 1), пациент должен быть включен в группу со стенозом менее 70%.

Хотя по данным нашего исследования переменная тЭЖТ сама по себе не являлась статистически значимой детерминантой анатомического стеноза КА $\geq 70\%$, включение этого показателя в описанную выше модель классификации, как оказалось, позволило улучшить ее качество. Так, по результатам ROC-анализа площадь под ROC-кривой модели составила 0,708 ($p=0,009$),

Table 2. Comparison of clinical and biochemical characteristics of the patients with and without $\geq 70\%$ coronary stenosis
Таблица 2. Сравнение клинико-биохимических характеристик пациентов с наличием и отсутствием коронарного стеноза $\geq 70\%$

Параметр	Группа 1 (n=53)	Группа 2 (n=15)	p
Пол (мужчины/женщины)	35/18	12/23	0,049
Возраст, лет	59 (55; 65)	64 (56; 66)	>0,05
Индекс массы тела, кг/м ²	29,6 (26,3; 32,3)	29,3 (27,4; 31,6)	>0,05
Пациенты с ожирением, n (%)	25 (47,2%)	7 (46,7%)	>0,05
ОТ/ОБ, см	0,97 (0,92; 1,01)	0,92 (0,90; 1,02)	>0,05
тЭЖТ, мм	5,0 (4,0; 6,1)	4,9 (4,0; 6,3)	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,57 (1,17; 2,32)	1,21 (0,86; 1,51)	0,011
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,72 (2,11; 3,67)	2,07 (1,65; 3,08)	>0,05
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,03 (0,86; 1,17)	1,30 (0,89; 1,37)	0,023
вСРБ, мг/л	2,52(1,14; 4,00)	1,47 (0,90; 3,03)	0,050
НОМА-IR, усл.ед.	2,95 (2,21; 5,71)	3,70 (3,10; 6,54)	>0,05
Терапия статинами, n (%)	45 (75,5%)	11 (73,3%)	>0,05

Данные представлены в виде Me (Q_{25%}; Q_{75%}), если не указано иное

ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер, тЭЖТ – толщина эпикардиальной жировой ткани, вСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, ТГ – триглицериды, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности

тогда как в результате включения в полученную модель показателя тЭЖТ в качестве пятой переменной площадь под ROC-кривой увеличилась до 0,879 ($p=0,011$; рис. 1В).

Полученные нами данные показывают, что у пациентов с документированной ИБС на фоне коронарного атеросклероза, получающих медикаментозную терапию, приближающуюся к оптимальной, независи-

мыми детерминантами стеноза КА $\geq 70\%$ являются: мужской пол, содержание в крови ТГ, ХС-ЛПВП и вСРБ. В соответствии с полученной моделью наиболее важный вклад в формирование выраженного анатомического стеноза КА вносят мужской пол, повышенный уровень ТГ и сниженное содержание ХС-ЛПВП, соотношение которых, как известно, является суррогатным маркером инсулинорезистентно-

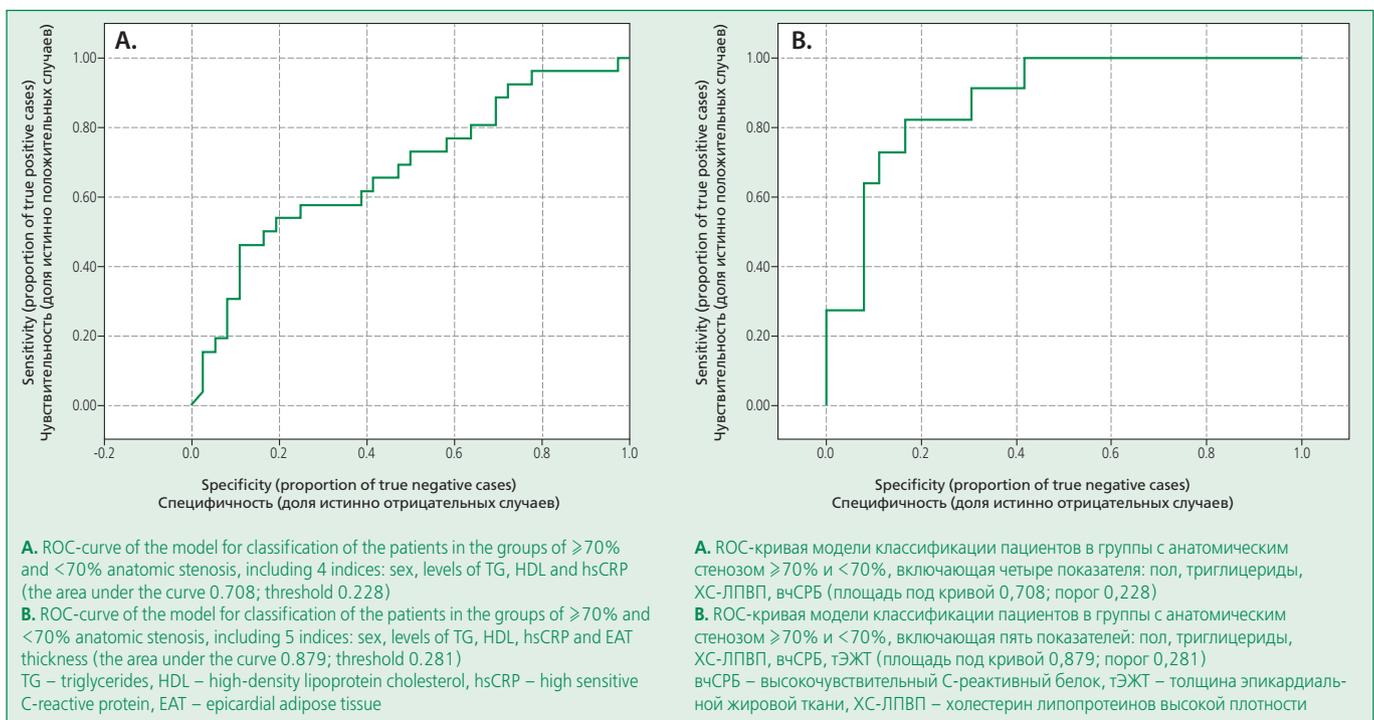


Figure 1. ROC-curves of the models for classification of the patients in the groups of $\geq 70\%$ and $< 70\%$ anatomic stenosis
Рисунок 1. ROC-кривые моделей для классификации пациентов в группы с анатомическим стенозом $\geq 70\%$ и $< 70\%$

сти. Вместе с тем результаты нашего исследования демонстрируют, что в условиях сниженного уровня ХС-ЛПНП на фоне приема статинов высокий остаточный риск формирования выраженного коронарного стеноза определяется нарушением метаболизма ТГ и ХС-ЛПВП в том случае, если таковому сопутствует умеренное повышение концентрации вЧСРБ. Мы полагаем, что именно такое сочетание факторов способно облегчить проникновение в интиму ТГ-обогащенных остаточных частиц и реализацию их проатерогенных эффектов [7,8]. Крайне важными в этой связи представляются данные полногеномных исследований, показавших, что воздействие на липопротеин-ассоциированную липазу – ключевой фермент, гидролизующий обогащенные ТГ частицы, может обеспечить дополнительное снижение кардиоваскулярного риска у пациентов, уже получающих ЛПНП-снижающую терапию [2]. Доказано, что снижение уровня ТГ крови на 35-50% и возрастание уровня ХС-ЛПВП на 5-20% под влиянием фенофибрата сопровождается уменьшением накопления висцеральной жировой ткани и содержания провоспалительных адипокинов, ограничением процессов воспаления, инсулинорезистентности и оксидативного стресса, что препятствует атерогенезу [8,9]. В клиническом исследовании фенофибрата DAIS по данным количественного анализа результатов ангиографии установлена его способность замедлять прогрессию коронарной атеромы у пациентов с сахарным диабетом типа 2 даже при нормальном уровне ТГ крови, что связывается с реализацией плейотропных антиатерогенных эффектов препарата [9].

Необходимо отметить, что по данным нашего исследования, в которое включались мужчины и женщины с разной степенью выраженности коронарного атеросклероза и метаболических нарушений, само по себе утолщение ЭЖТ не вносит статистически значимый вклад в формирование выраженного коронарного стеноза, в отличие от данных, полученных в выборке мужчин с ожирением [10], однако включение этого показателя в модель классификации позволяет улучшить ее качество. Эти данные не противоречат существующим представлениям о патологической роли

депо ЭЖТ в процессах атерогенеза [11], но отчетливо показывают, что не столько накопление ЭЖТ, сколько ее дисфункция, сопровождающаяся повышением концентрации в крови вЧСРБ и ТГ, а также уменьшением содержания ХС-ЛПВП может определять выраженность анатомического коронарного стеноза у пациентов с ИБС, находящаяся на общепринятой медикаментозной терапии.

Ограничениями нашего исследования является его одномоментный дизайн, небольшая выборка пациентов, не позволяющая установить потенциальные гендерные различия, и отсутствие статинов в схеме лечения на момент обследования у 19% пациентов, что могло оказать определенное влияние на состояние функции ЭЖТ.

Заключение

Статистически значимыми детерминантами анатомического стеноза КА $\geq 70\%$ у пациентов с ИБС, получающих медикаментозную терапию, являются: мужской пол, содержание в крови ТГ, ХС-ЛПВП и вЧСРБ, тогда как количественная оценка депо ЭЖТ в нашей выборке может использоваться лишь как дополнительный маркер выраженности коронарного атеросклероза. Наличие в полученной модели логистической регрессии уровня ТГ крови подчеркивает важный вклад данной липидной фракции в модуляцию кардиоваскулярного риска у пациентов, уже получающих статины. Необходимо проведение проспективных исследований, направленных на оценку антиатерогенного воздействия фибратов, их потенциальных благоприятных эффектов в отношении перераспределения жировой ткани.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

Финансирование. Статья подготовлена в рамках темы фундаментальных исследований №АААА-А15-115123110026-3.

References / Литература

1. Metelskaya V.A., Gavrilova N.E., Yarovaya E.A., Boytsov S.A. An integrative biomarker: opportunities for non-invasive diagnostics of coronary atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology* 2017;146(6):132-8 (In Russ.) [Метельская В.А., Гаврилова Н.Е., Яровая Е.А., Бойцов С.А. Интегрированный биомаркер: возможности диагностики коронарного атеросклероза. *Российский Кардиологический Журнал*. 2017;146(6):132-8]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-6-132-138.
2. Lotta L.A., Stewart I.D., Sharp S.J., et al. Association of genetically enhanced lipoprotein lipase-mediated lipolysis and low-density lipoprotein cholesterol-lowering alleles with risk of coronary disease and type 2 diabetes. *JAMA Cardiology*. 2018;3(10):957-66. DOI:10.1001/jamacardio.2018.2866.
3. Chistiakov D.A., Grechko A.V., Myasoedova V.A., et al. Impact of the cardiovascular system-associated adipose tissue on atherosclerotic pathology. *Atherosclerosis*. 2017;263:361-8. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.017.
4. Ansari A.M., Mohebbati M., Pousadegh F., et al. Is echocardiographic epicardial fat thickness increased in patients with coronary artery disease? A systematic review and meta-analysis. *Electronic Physician*. 2018;10(9):7249-58. DOI:10.19082/7249.
5. Akhmedzhanov N.M., Dedov I.I., Zvenigorodskaya L.A., et al. Russian experts' consensus on metabolic syndrome problem in the Russian Federation: definition, diagnostic criteria, primary prevention, and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2010;9(5):4-11. (In Russ.) [Ахмеджанов Н.М., Бутрова С.А., Дедов И.И., и др. Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2010;9(5):4-11]. DOI:10.15829/1728-8800-2010-5-4-11.
5. Jacobellis G., Assael F., Ribaudo M.C., et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res*. 2003;11:304-10. DOI:10.1038/oby.2003.45.
6. Meenakshi K., Rajendran M., Srikumar S., Chidambaram S. Epicardial fat thickness: A surrogate marker of coronary artery disease – Assessment by echocardiography. *Indian Heart J*. 2016;68(3):336-41. DOI:10.1016/j.ihj.2015.08.005.
7. Habib S.S., Masri A.A.A. Relationship of high sensitivity C-reactive protein with presence and severity of coronary artery disease. *J Clin Sci Res*. 2012;3:126-30. DOI:10.12669/pjms.296.3302.
8. Belfort R., Berria R., Cornell J., et al. Fenofibrate reduces systemic inflammation markers independent of its effects on lipid and glucose metabolism in patients with metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:829-36. DOI:10.1210/jc.2009-1487.
9. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet*. 2001;357(9260):905-10.
10. Chumakova G.A., Veselovskaya N.G. Clinical importance of epicardial fat thickness defining in obese patients. *International Journal of Biomedicine*. 2012;2(3):161-8.
11. Kologrivova I.V., Vinnitskaya I.V., Koshelskaya O.A., Suslova T.E. Visceral obesity and cardiometabolic risk: features of hormonal and immune regulation. *Obesity and Metabolism*. 2017;14(3): 3-10 (In Russ.) [Кологривова И.В., Винницкая И.В., Кошельская О.А., Сулова Т.Е. Висцеральное ожирение и кардиометаболический риск: особенности гормональной и иммунной регуляции. *Ожирение и Метаболизм*. 2017;14(3):3-10.] DOI:10.14341/OMET201733-10.

About the Authors:

Olga A. Koshelskaya – MD, PhD, Professor, Leading Researcher, Department of Atherosclerosis and Coronary Artery Disease, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Cardiology Research Institute

Tatiana E. Suslova – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Laboratory and Functional Diagnostics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Cardiology Research Institute

Irina V. Kologrivova – MD, PhD, Researcher, Department of Laboratory and Functional Diagnostics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Cardiology Research Institute

Natalia Y. Margolis – PhD (Technology), Associate Professor, Chair of Probability Theory and Mathematical Statistics, Tomsk State University

Olga A. Zhuravleva – MD, PhD, Researcher, Department of Atherosclerosis and Coronary Artery Disease, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Cardiology Research Institute

Olga A. Kharitonova – Research Assistant, Department of Atherosclerosis and Coronary Artery Disease, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Cardiology Research Institute

Irina V. Vinnitskaya – MD, Cardiologist, Diagnostic and Consultation Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Cardiology Research Institute

Сведения об авторах:

Кошельская Ольга Анатольевна – д.м.н., профессор, в.н.с., отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, Томский НИМЦ РАН, НИИ кардиологии

Сулова Татьяна Евгеньевна – к.м.н., в.н.с., отделение функциональной и лабораторной диагностики, Томский НИМЦ РАН, НИИ кардиологии

Кологривова Ирина Вячеславовна – к.м.н., н.с., отделение функциональной и лабораторной диагностики, Томский НИМЦ РАН, НИИ кардиологии

Марголис Наталья Юрьевна – к.т.н., доцент, кафедра теории вероятностей и математической статистики, Национальный исследовательский Томский государственный университет

Журавлева Ольга Александровна – к.м.н., н.с., отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, Томский НИМЦ РАН, НИИ кардиологии

Харитоновна Ольга Анатольевна – лаборант-исследователь, отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, Томский НИМЦ РАН, НИИ кардиологии

Винницкая Ирина Владимировна – врач-кардиолог, консультативно-диагностическое отделение, Томский НИМЦ РАН, НИИ кардиологии