

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

©Коллектив авторов

КОМБИНИРОВАННЫЕ МАРКЕРЫ НАЧАЛЬНОЙ СТАДИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Н.Г. Гуманова, М.В. Климушина, Н.Е. Гаврилова, В.А. Метельская*

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины (ГНИЦПМ),
101990, Москва; эл. почта: mklimushina@gmail.com

Нарушение сигнальной регуляции, инициирующей атерогенез, помимо дисфункции эндотелия, охватывает энергетический метаболизм. Цель исследования состояла в разработке диагностических тестов с участием эндотелиальных маркеров и адипонектина, как регуляторов процессов, нарушение которых связано с атерогенезом, которые позволили бы дискриминировать атеросклеротические поражения коронарных артерий (КА) на ранних стадиях. В исследование были включены мужчины и женщины в возрасте от 25 до 86 лет, с подозрением на коронарную болезнь сердца (КБС). Всем пациентам была выполнена коронарная ангиография (КАГ) с количественной оценкой поражения коронарных артерий по индексу Gensini, отражающему степень и локализацию поражения, выраженному в баллах. Из всех проанализированных маркеров и их комбинаций, только комбинированный маркер адипонектин/эндотелин способен служить новым диагностическим тестом хорошего качества для стратификации пациентов мужского пола без поражений КА, но с клинической картиной, характерной для КБС, и начальной степенью атеросклероза КА от пациентов с более выраженными поражениями КА. Препредикторные свойства данного теста показали эффективность на фоне применяемой лекарственной терапии.

Ключевые слова: биомаркеры, эндотелин, метаболиты оксида азота, адипонектин; атеросклероз

DOI 10.18097/PBMC20176303272

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в основе которых чаще всего лежит атеросклероз коронарных артерий (КА), на сегодняшний день – основная причина смерти в развитых странах. Одним из ключевых механизмов развития любой сердечно-сосудистой патологии является дисбаланс продукции эндотелием ключевого вазодилататора – оксида азота [1, 2] и нарушение секреции вазоактивного регуляторного пептида – эндотелина [3].

На сегодняшний день убедительно показано, что нарушение сигнальной регуляции, инициирующей атерогенез, помимо дисфункции эндотелия, охватывает энергетический метаболизм [4]. Одним из основных регуляторов ряда метаболических процессов, включающих метаболизм глюкозы и жирных кислот, является полипептидный гормон, продуцируемый исключительно адипозной тканью – адипонектин [5].

Ранее нами было показано, что отношение адипонектин/эндотелин <7 сопряжено с начальными и выраженными поражениями коронарных артерий (КА) у мужчин [6], а циркулирующий нитрат и нитрит-ионы (NOx) в высоких концентрациях являются независимым фактором риска сердечно-сосудистой смерти в течение 3-х летнего периода наблюдения [7]. Кроме того, нами было показано, что NOx в высоких концентрациях ассоциированы, помимо других хронических заболеваний, с ишемическим инсультом [8]. В продолжение начатого представляло интерес определить ценность маркеров эндотелиальной функции и энергетического обмена: эндотелина 1-21, стабильных метаболитов

NO (NOx) и адипонектина, как индивидуально, так и в ранее не применяемых комбинациях.

Цель исследования состояла в разработке диагностических тестов с участием эндотелиальных маркеров и адипонектина, как регуляторов процессов, нарушение которых связано с атерогенезом, которые позволили бы дискриминировать атеросклеротические поражения КА на ранних стадиях.

МЕТОДИКА

В исследование были включены мужчины и женщины в возрасте от 25 до 86 лет, находившиеся на обследовании и лечении в ГНИЦПМ в 2011-2012 гг. с подозрением на КБС. Всем пациентам была выполнена коронарная ангиография (КАГ) методом Judkins с количественной оценкой поражения коронарных артерий по индексу Gensini, отражающему степень и локализацию поражения, выраженному в баллах [9]. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. Дизайн исследования одобрен этическим комитетом ГНИЦПМ.

С целью минимизации влияния сопутствующих факторов, критериями исключения из исследования служили: перенесенный менее полугода назад инфаркт миокарда или мозговой инсульт; любое острое воспалительное заболевание; хроническая болезнь почек III и более стадии (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м²); сахарный диабет обоих типов в стадии декомпенсации (уровень гликированного гемоглобина >7,5%); фракция

* - адресат для переписки

выброса левого желудочка <40%; онкологические заболевания; заболевания системы крови, в том числе тромбocyтопатии и коагулопатии; заболевания иммунной системы, беременность и период лактации.

Забор крови производили из локтевой вены после 12 ч голодания. Сыворотку крови, полученную методом центрифугирования крови при 1000 g, 20 мин, при 4°C, хранили при -26°C до анализа.

В сыворотке крови определяли концентрацию общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) и ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) (после осаждения липопротеинов низких плотностей (ЛНП) фосфорновольфрамом натрия в присутствии хлористого магния) ферментными методами с использованием диагностических наборов фирмы "Human" (Германия) на автоанализаторе "Konelab 20i" (Финляндия). Концентрацию ХС ЛНП рассчитывали по формуле Фридвальда.

Концентрацию эндотелина 1-21 определяли с помощью набора реагентов фирмы "Biomedica" (Австрия), концентрацию адипонектина – с помощью набора "BioVendor" (Чехия) в соответствии с инструкцией производителя.

Концентрацию ионов нитрита и нитрата (NOx) в депротеинизированной методом ультрафильтрации с помощью микроцентрифужных концентраторов (Corning Spin-X[®] UF 500, MWCO 5k ("Corning", Великобритания) сыворотке крови определяли спектрофотометрически с помощью прибора Multiscan MCC/340 ("LabSystems", Финляндия) при длине волны 540 нм. Метод основан на реакции Грисса, с одноэтапным восстановлением ионов нитрата в нитрит при инкубации (30 мин, 37°C) с раствором VCl₃ (400 мг VCl₃, 50 мл 1 М HCl, 70°C) [10] в модификации Метельской и Гумановой [11]. Концентрацию NOx в сыворотке крови определяли по калибровочной кривой, используя нитрат калия (KNO₃) в качестве стандарта.

Статистический анализ данных проводили с применением пакета программ Statistica 8.0 (USA), IBM SPSS Statistics 20 и MEDCALC[®] Microsoft Partner. Поскольку распределение большинства параметров исследуемой выборки, в том числе индекс Gensini, характеризующий степень поражения КА, отклоняется от нормального, сравнение двух независимых групп проводили по непараметрическому тесту Манна-Уитни-Вилкоксона. Сравнение нескольких независимых групп проводили по критерию Краскела-Уоллиса. Данные представляли как среднее ± стандартное отклонение (SD или медиана (25%; 75% перцентиль). Различия, при которых $p < 0,05$, рассматривали как статистически значимые.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В статистический анализ были включены 457 пациентов (330 мужчин и 127 женщин) в возрасте 61,2±9,4 лет. Размах поражения КА, выраженного индексом Gensini, составил от 0 до 238 баллов.

Характеристики когорты по основным клинико-антропометрическим показателям, лекарственной терапии, маркерам эндотелиальной функции (эндотелин и NOx) и адипонектину, представлены в таблице 1.

Мужчины (n=330) отличались от женщин (n=127) по ряду параметров: среди них – возраст, вес, ЧСС, степень поражения КА, выраженная индексом Gensini, концентрация адипонектина, NOx, показатели липидного профиля (общий ХС, ХС ЛНП и ХС ЛВП) ($p < 0,05$). В связи с этим дальнейший анализ проводили отдельно для пациентов мужского и женского пола.

Большинство пациентов находились на терапии статинами (92%), антиагрегантной терапии (90%), терапии бета-адреноблокаторами (86,8%), ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (около 70%). На терапии статинами считали пациентов, которые принимали хотя бы однократно дозу статина до взятия крови [12]. Меньший процент пациентов принимал препараты других групп гипотензивных средств. Поэтому диагностические тесты с участием потенциальных маркеров из тех, что подлежали анализу, должны были выдержать специфичность на фоне применяемой лекарственной терапии.

С целью выявления взаимосвязи между различными биохимическими маркерами и степенью поражения КА, характеризуемой величиной индекса Gensini, методом корреляционного анализа, были определены ассоциации между степенью поражения КА и антропометрическими, биохимическими показателями у пациентов мужского и женского пола.

У мужчин (n=330) были выявлены значимые корреляции между эндотелином и степенью поражения КА ($r=0,13$; $p < 0,05$), а также между комбинированными маркерами адипонектин/эндотелин ($r=-0,16$; $p < 0,05$), эндотелин/NOx ($r=0,11$, $p < 0,05$), адипонектин/эндотелин/NOx ($r=-0,15$; $p < 0,05$) и степенью поражения КА.

У женщин (n=127) была выявлена корреляция только между комбинированным показателем эндотелин/NOx и степенью поражения КА ($r=0,18$; $p < 0,05$).

Для того, чтобы оценить чувствительность и специфичность диагностических тестов, которые могли бы позволить неинвазивно стратифицировать пациентов без поражений КА, но с клинической картиной, свойственной КБС, и начальными атеросклеротическими поражениями КА, от пациентов с более выраженным поражением КА, был проведён ROC-анализ с участием показавших значимые корреляции биохимических маркеров и их комбинаций (табл. 2). ROC-кривые показателей адипонектин/эндотелин, эндотелин/NOx и адипонектин/эндотелин/NOx у мужчин (А) и женщин (Б) представлены на рисунке.

По результатам ROC-анализа, ROC-кривая с наибольшей площадью под кривой (AUC=0,72; $p < 0,0001$), среди всех проанализированных маркеров и их комбинаций, принадлежала комбинированному показателю адипонектин/эндотелин у пациентов

Таблица 1. Основные клинико-антропометрические показатели, концентрация эндотелина, адипонектина, NOx, липидный профиль пациентов и лекарственные препараты

Параметры	Все пациенты (n=457)	Мужчины (n=330)	Женщины (n=127)
	Среднее ± SD		
Общие параметры			
Возраст, лет	61,2±9,4	59,9±9,2*	64,5±9,2
Вес, кг	85,5±15,1	88,3±15,2*	79,8±6,8
Индекс массы тела, кг/м²	29,6±4,8	29,1±4,5	30,8±5,3
Систолическое давление, мм рт. ст.	131,0±15,4	130,4±15,1	132,0±16,1
Диастолическое давление, мм рт. ст.	80,3±8,6	80,7±8,9	79,5±7,9
ЧСС, уд/мин	69,3±8,4	68,7±7,8*	71,0±9,3
Индекс Gensini; баллы	45,8±43,64	50,1±43,6*	37,5±44,9
Биохимические показатели			
Эндотелин, фмоль/мл	2,83±3,55	2,79±3,40	3,00±3,80
Адипонектин, мкг/мл	10,05±8,91	9,39±9,32*	11,64±7,56
NOx, ммоль/л	32,22±20,077	33,18±19,21*	29,58±21,99
Липидный профиль			
Общий ХС, ммоль/л	4,95±1,20	4,85±1,20*	5,24±1,34
ХС ЛНП, ммоль/л	3,10±1,08	3,03±1,06*	3,34±1,27
ХС ЛВП, ммоль/л	1,00±0,26	0,96±0,24*	1,11±0,26
Триглицериды, ммоль/л	1,87±1,24	1,91±1,22	1,77±1,27
Медикаменты	% пациентов		
Статины: Аторвастатин, Розувастатин, Симвастатин	92,0	94,0	88,2
Средняя доза (мг)	28,7	31,5	26,4
Антиагреганты: Ацетилсалициловая кислота	90,0	90,4	88,9
Бета-адреноблокаторы	86,8	85,3	90,3
иАПФ	69,4	68,7	71,0
Антиагреганты: Клопидогрел	60,8	61,9	57,9
Доноры оксида азота (органические нитраты)	29,6	30,4	27,5
Антагонисты кальциевых каналов	27,0	24,5	33,1
Диуретики	26,2	27,0	24,1
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	16,2	16,6	15,1
Антикоагулянты: Варфарин	7,2	5,6	11,0
Антагонисты альдостерона	3,2	2,5	4,8

Примечание: * - $p < 0,05$ различия между мужчинами и женщинами (тест Манна-Уитни).

Таблица 2. ROC-анализ тестов стратификации пациентов без поражений КА, с начальными и выраженными поражениями КА

Мужчины (n=330)						
Тест	Оценка теста на отсутствие/наличие поражений КА (0 vs 1-238 баллов по индексу Gensini)			Оценка теста на начальные/выраженные поражения КА (0-8 vs 9-238 баллов по индексу Gensini)		
	AUC	SE ^a	95% CI ^b	AUC	SE ^a	95% CI ^b
Адипонектин/Эндотелин	0,721	0,0483	0,668 to 0,769	0,647	0,0425	0,592 to 0,700
Эндотелин/NOx	0,679	0,0634	0,625 to 0,730	0,568	0,0396	0,511 to 0,623
Эндотелин	0,670	0,0583	0,615 to 0,721	0,629	0,0434	0,573 to 0,682
Адипонектин/Эндотелин/NOx	0,667	0,0562	0,612 to 0,719	0,632	0,0419	0,576 to 0,685
Адипонектин	0,641	0,0506	0,585 to 0,693	0,611	0,0451	0,555 to 0,665
NOx	0,605	0,0667	0,549 to 0,659	0,508	0,0412	0,452 to 0,564
Женщины (n=127)						
Тест	AUC	SE ^a	95% CI ^b	AUC	SE ^a	95% CI ^b
Адипонектин/Эндотелин	0,577	0,0638	0,486 to 0,664	0,589	0,0552	0,497 to 0,675
Эндотелин/NOx	0,587	0,0642	0,496 to 0,674	0,643	0,0532	0,552 to 0,726
Эндотелин	0,563	0,0646	0,472 to 0,651	0,596	0,0548	0,505 to 0,682
Адипонектин/Эндотелин/NOx	0,556	0,0652	0,465 to 0,644	0,537	0,0570	0,446 to 0,626
Адипонектин	0,517	0,0596	0,426 to 0,607	0,510	0,0545	0,419 to 0,600
NOx	0,536	0,0572	0,445 to 0,625	0,607	0,0527	0,517 to 0,693

Примечание: a - DeLonge et al., 1988; b - Binomial exact.

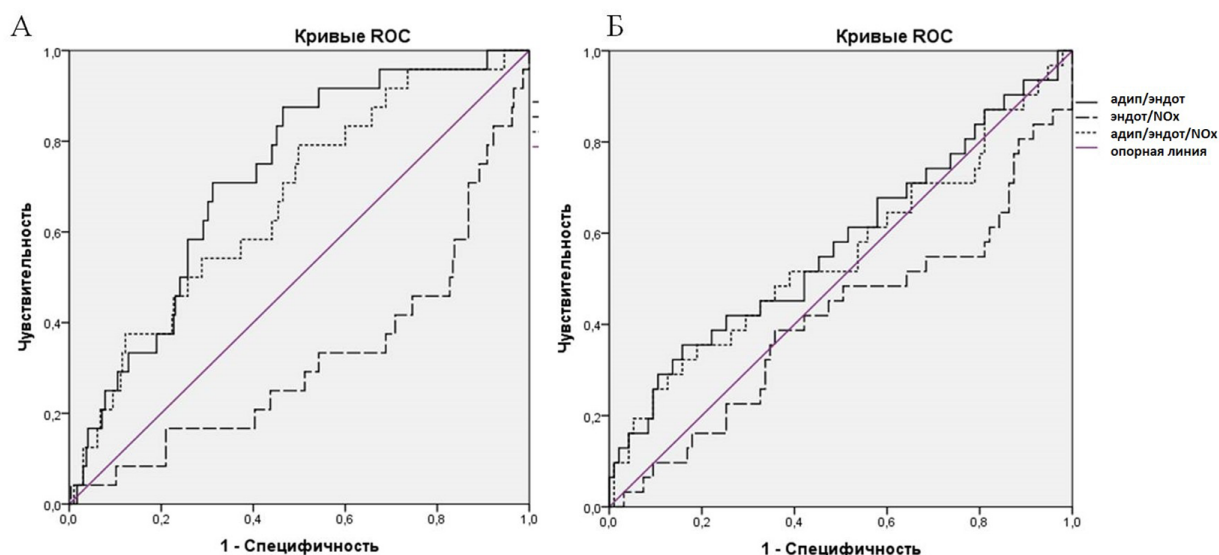


Рисунок. ROC-кривые тестов адипонектин/эндотелин, эндотелин/NOx и адипонектин/эндотелин/NOx у мужчин (А) и женщин (Б), стратифицирующих пациентов без поражений КА, но с клинической картиной КБС и пациентов с начальными и выраженными поражениями КА.

мужского пола, что является хорошим показателем для диагностического теста, если ориентироваться на принятые градации качества теста ($AUC = 0,9-1,0$ – отличное качество теста, $0,8-0,9$ – высокое, $0,7-0,8$ – хорошее, $0,6-0,7$ – среднее, $0,5-0,6$ – плохое (неудовлетворительное) качество теста) [13]. Данный комбинированный показатель продемонстрировал большую надежность, чем отдельно взятый эндотелин или адипонектин в отношении стратификации начальных поражений КА. AUC для эндотелина составила 0,65, что показывает ухудшение качества теста, по сравнению с тестом адипонектин/эндотелин. Для показателей эндотелин/NOx и адипонектин/эндотелин/NOx у мужчин AUC составила 0,65 и 0,67 ($p < 0,05$), что соответствует среднему качеству теста. Оптимальная чувствительность и специфичность ROC-кривой адипонектин/эндотелин, выбранная программным обеспечением, равна 53,5 и 87,5, соответственно, при значении адипонектин/эндотелин = 4,3. Однако чтобы подтвердить эффективность теста адипонектин/эндотелин в отношении стратификации степени поражения КА, были определены границы начальных степеней поражения КА в исследуемой выборке. Для этого всех пациентов ранжировали по индексу Gensini и разделили на quartили (табл. 3). Из таблицы 3 видно, что первый quartиль, с минимальными поражениями КА, имеет границы от 0 до 8 баллов индекса Gensini. Медианное значение отношения адипонектин/эндотелин первого quartilea равно 7,0 (3,0; 33,4). При этом видно, что первый quartиль по отношению адипонектин/эндотелин достоверно отличается от 2 и 3 quartилей (табл. 3). Пациентов мужского пола ранжировали по возрастианию отношения адипонектин/эндотелин и сравнили по границе отношения адипонектин/эндотелин = 4,3 и 7,0. При сравнении сформированных групп мужчин были выявлены достоверные различия в степени поражения

Таблица 3. Отношение адипонектин/эндотелин в quartилих, ранжированных по возрастианию индекса Gensini (степени поражения коронарных артерий); * - различия между quartилими $p < 0,05$ (тест Краскела-Уоллиса)

N quartilea, индекс Gensini (баллы)	Адипонектин/Эндотелин
(n=125, каждый quartиль)	Медиана (25%; 75%)
I, 0-8	7,0 (3,0; 33,4)*
II, 9-35	4,0 (1,8; 9,76)*
III, 36-72	4,5 (2,3; 12,6)*
IV, 73-238	3,7 (1,8; 9,6)

КА по индексу Gensini: 56,8 (группа мужчин с отношением адипонектин/эндотелин $< 4,3$) vs 42,05 (группа мужчин с отношением адипонектин/эндотелин $\geq 4,3$; $p = 0,0018$) и 47,0 (адипонектин/эндотелин $< 7,0$) vs 32,0 (адипонектин/эндотелин $\geq 7,0$; $p = 0,02$). Таким образом, оба пограничных значения адипонектин/эндотелин (4,3 и 7,0) достоверно дискриминируют степень поражения КА. Из координат ROC-кривой видно, что при границе отношения адипонектин/эндотелин = 7,0, тест адипонектин/эндотелин проигрывает в специфичности (62,5 вместо 87,5), по сравнению с границей адипонектин/эндотелин = 4,3, но выигрывает в чувствительности (70,0 вместо 53,6, соответственно). Выше границы 7,0 специфичность теста критически снижается. При этом, как показано выше, граница отношения адипонектин/эндотелин = 7 достоверно различает более низкие поражения КА, чем граница = 4,3 (32,0 баллов vs 42,5 баллов индекса Gensini). Поэтому для дискриминации начальных степеней поражения КА мы считаем оптимальной пограничное значение адипонектин/эндотелин, равное не 4,3, как это рекомендует программное обеспечение, а 7,0, поскольку при значении

отношения адипонектин/эндотелин =7,0 высока вероятность либо отсутствия, либо наличия незначительных поражений КА.

У женщин при разделении на группу с более выраженными поражениями КА (индекс Gensini >9; n=84) и группу без поражений КА, но имеющую клиническую картину КБС, и с начальными поражениями КА (индекс Gensini ≤8; n=43), где 8 баллов – граница первого квартиля, полученная при ранжировании всей когорты по возрастанию индекса Gensini, (как это было описано выше, см. табл. 3), были выявлены достоверные различия только по комбинированному маркеру эндотелин/NOx. У женщин с более высокой степенью поражений КА (индекс Gensini >9), величина эндотелин/NOx была в 2,5 раза выше, чем у женщин без поражений КА, но имеющих клиническую картину КБС, и с минимальными поражениями (индекс Gensini 0-8) – 0,075 vs 0,03; p=0,003. AUC для комбинированного показателя Эндотелин/NOx у пациентов женского пола составила 0,6 (p>0,05), что говорит о неудовлетворительном качестве модели. Таким образом, у женщин, несмотря на то, что комбинированный маркер эндотелин/NOx с высокой вероятностью разграничивал группы с минимальными и более выраженными поражениями КА, не нашел подтверждения своей эффективности при проведении ROC-анализа.

Для сравнения ROC-кривых по площади под кривой (AUC) используют тест DeLong Biometrics [14]. Однако при использовании данного теста следует учитывать, что он не предназначен для сравнения гнездовых ROC-кривых, то есть ROC-кривых, полученных на одном и том же наборе данных [15]. При некорректном применении данный тест даёт заниженные результаты. В данном случае при применении теста DeLong [14] для сравнения полученных нами ROC-кривых никаких различий в AUC по данному критерию не наблюдается ни у мужчин, ни у женщин.

В литературе имеется много данных о взаимосвязи исследуемых нами маркеров с сердечно-сосудистой патологией. Например, показано, что адипонектин в низких концентрациях ассоциирован с бляшками в сонных артериях у больных с метаболическим синдромом [16] и может служить биомаркером ССЗ [17]. Тем не менее, убедительных и однозначных данных оказалось недостаточно для валидации адипонектина, как самостоятельного биомаркера того или иного ССЗ [18]. Аналогичная ситуация наблюдается и в отношении эндотелина. Несмотря на многочисленные данные, подтверждающие взаимосвязь этого маркера с ССЗ, среди которых, в частности, показано, что концентрация эндотелина повышена у больных с коронарной болезнью сердца по сравнению со здоровыми лицами [19, 20], эндотелин не валидирован как самостоятельный маркер каких-либо сердечно-сосудистых заболеваний [18]. До недавнего времени стабильные метаболиты оксида азота (NOx), несмотря на многочисленные публикации, не были ассоциированы с каким-либо заболеванием; однако нами было установлено,

что они являются фактором риска сердечно-сосудистой смерти [7]. Наши данные, полученные в проспективном исследовании на 1876 участниках 55 и более лет, согласуются с результатами исследования Hayashi с соавторами на небольшой выборке 127 человек в возрасте 81±7,5 [21]. Поэтому мы решили прибегнуть к количественной комбинации указанных маркеров, рассчитывая на то, что объединение их регуляторных путей будет способствовать повышению диагностической эффективности теста в целом.

Из всех проанализированных маркеров и их комбинаций, только комбинированный маркер адипонектин/эндотелин способен служить новым диагностическим тестом хорошего качества для стратификации пациентов мужского пола без поражений КА, но с клинической картиной, характерной для КБС и начальной степенью атеросклероза КА от пациентов с более выраженными поражениями КА. Предикторные свойства данного теста показали эффективность на фоне применяемой лекарственной терапии.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ МК-7582.2016.4.

ЛИТЕРАТУРА

- Halcox J.P., Schenke W.H., Zalos G., Mincemoyer R., Prasad A., Waclawiw M.A., Nour K.R., Quyyumi A.A. (2002) *Circulation*, **106**, 653-658.
- Bugiardini R., Manfredi O., Pizzi C., Fontana F., Morgagni G. (2004) *Circulation*, **109**, 2518-2523.
- Versari D., Daghini E., Viridis A., Ghiadoni L., Taddei S. (2009) *Br. J. Pharmacol.*, **157**(4), 527-536.
- Jiang X.C., Goldberg I.J., Park T.S. (2011) *Adv. Exp. Med. Biol.*, **721**, 19-39.
- Díez J.J., Iglesias P. (2003) *Eur. J. Endocrinol.*, **148**, 293-300.
- Gumanova N.G., Gavrilova N.E., Chernushevich O.I., Kots A.Y., Metelskaya V.A. (2016) *Biomarkers*, **30**, 1-7.
- Gumanova N.G., Deev A.D., Zhang W., Kots A.Y., Shalnova S.A. (2017) *Biofactors*, **43**, 82-89.
- Gumanova N.G., Deev A.D., Klimushina M.V., Kots A.Y., Shalnova S.A. (2017) *Int. Angiol.*, **36**, 160-166.
- Gensini G. (1983) *Am. J. Cardiol.*, **51**, 606.
- Miranda K.M., Espey M.G., Wink D.A. (2001) *Nitric Oxide*, **5**(1), 62-71.
- Метельская В.А., Гуманова Н.Г. (2005) *Клин. лаб. диагн.*, №6, 15-18.
- Tsunekawa T., Hayashi T., Kano H. et al. (2001) *Circulation*, **104**, 376-379.
- Румянцев П.О., Румянцева У.В., Саенко В.А. (2009) *Проблемы эндокринологии*, №5, 48-55.
- DeLong E.R., DeLong D.M., Clarke-Pearson D.L. (1988) *Biometrics*, **44**, 837-845.
- Demler O.V., Pencina M.J., D'Agostino R.B. (2012) *Sr. Stat. Med.*, **31**, 2577-2587.
- Dessein P.H., Tsang L., Solomon A., Woodiwiss A.J., Millen A.M., Norton G.R. (2014) *Mediators of Inflammation*, **5**, Article ID 358949.

КОМБИНИРОВАННЫЕ МАРКЕРЫ НАЧАЛЬНОЙ СТАДИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА

17. *Ebrahimi-Mamaeghani M., Mohammadi S., Arefhosseini S.R., Fallah P., Bazi Z.* (2015) *Vascular Health and Risk Management*, **11**, 55-70.
18. *Anderson N.L.* (2010) *Clin. Chem.*, **56**(2), 177-185.
19. *Sainani G.S., Maru V.G., Mehra A.P.* (2005) *Indian Heart J.*, **57**(2), 121-127.
20. *Dashwood M.R., Tsui J.C.* (2002) *Atherosclerosis*, **160**(2), 297-304.
21. *Hayashi T., Nomura H., Osawa M., Funami J., Miyazaki A., Iguchi A.* (2007) *J. Am. Geriatr. Soc.*, **55**, 1398-1403.

Поступила: 10. 03. 2017.
Принята к печати: 17. 05. 2017.

COMBINED MARKERS OF INITIAL STAGES OF CORONARY ATHEROSCLEROSIS

N.G. Gumanova, M.V. Klimushina, N.E. Gavrilova, V.A. Metelskaya

National Research Center for Preventive Medicine,
Moscow, 101990 Russia; e-mail: mklimushina@gmail.com

Abnormalities in energy metabolism and endothelial dysfunction contribute to signaling processes associated with atherogenesis. The goal of our study was to develop diagnostic tests based on endothelial functional markers and adiponectin to differentiate early stages of coronary lesions during atherogenesis. The cohort included male and female patients from 25 to 86 years of age. All subjects underwent coronary angiography and severity of coronary lesions was quantified by the Gensini score that assigns points depending on location and extent of the lesions. We have estimated associations between the Gensini score and some known primary and secondary diagnostic parameters and have found that the ratio of serum levels of adiponectin to endothelin strongly correlates with severity of coronary lesions and can be used for differentiation of male patients lacking coronary atherosclerosis (despite symptoms of ischemic heart disease) from patients that have severe coronary lesions. Predictive power of adiponectin to endothelin ratio did not depend on drug therapy.

Key words: biomarkers, endothelin, stable metabolites of nitric oxide, adiponectin, atherosclerosis