

*На правах рукописи*



**Аль Ахдал  
Мустафа Хасан Сулайман**

**Оценка уровней Wnt1, Wnt3a и матриксных металлопротеиназ (ММП-1, ММП-9, ММП-14) у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца с различными вариантами поражения коронарных артерий**

3.1.20. Кардиология

**Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

Москва – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Научный руководитель:**

кандидат медицинских наук

**Юсупова Альфия Оскаровна**

**Официальные оппоненты:**

**Карпов Юрий Александрович** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел ангиологии, руководитель отдела

**Минушкина Лариса Олеговна** – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, кафедра терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, профессор кафедры

**Ведущая организация:** федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «13» октября 2026 г. в 12.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.21 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «     » \_\_\_\_\_ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор



**Брагина Анна Евгеньевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается ведущей причиной смертности и снижение качества жизни во всем мире (Libby P., 2021). По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний погибает около 17,9 миллиона человек, причём на долю ИБС приходится более 40% всей сердечно-сосудистой смертности (WHO, 2023). В Российской Федерации по данным Росстата, в 2023 году от ИБС умерли 735 779 человек, что составило 53,5% всех смертей от болезней системы кровообращения и 24,7% всех летальных исходов в стране. При этом смертность от хронических форм ИБС значительно превышает смертность от острых форм: от инфаркта миокарда в 2023 г. умерли 45 630 человек, что составляет 6,2% всех смертей от ИБС (Бойцов С.А. и др., 2025). Наряду с классическим фенотипом обструктивного поражения коронарных артерий (КА) всё большее внимание привлекает ишемия миокарда без обструкции эпикардальных артерий, которая чаще выявляется у женщин и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, снижением качества жизни и повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений (Mehta P.K. et al., 2022; Аль Ахдал М. и др., 2025).

Согласно современным данным, до 70% пациентов, которым выполняется коронароангиография (КАГ) по поводу стенокардии, не имеют обструктивного поражения КА (Meyer I.S. et al., 2022; Sucato V., Madaudo C., Galassi A.R., 2024). В патогенезе данного состояния ключевую роль играют хроническое воспаление сосудистой стенки, эндотелиальная дисфункция и атеросклеротические процессы (Ajoalabady A. et al., 2024). Это подчёркивает гетерогенность фенотипов стабильной ИБС и ограничивает возможности традиционных подходов, ориентированных преимущественно на выявление обструктивного атеросклероза.

Современные представления о молекулярных механизмах развития атеросклероза и ишемии миокарда существенно расширились благодаря изучению сигнальных путей клеточной регуляции. Особое место среди них занимает высококонсервативный сигнальный каскад Wnt, регулирующий пролиферацию, дифференцировку, миграцию клеток, процессы ангиогенеза и атерогенеза (Tsaousi A., Mill C., George S.J., 2011; Catalano A. et al., 2020; Marinou K. et al., 2012). Канонический путь Wnt/ $\beta$ -катенин (активируемый лигандом Wnt1 или Wnt3a) обеспечивает транслокацию  $\beta$ -катенина в ядро с последующей активацией транскрипционных факторов TCF/LEF (Т-клеточный фактор / лимфоид-энхансер-связывающий фактор, от англ. T-Cell Factor / Lymphoid Enhancer-binding Factor) и экспрессией генов-мишеней, участвующих в ремоделировании сосудистой стенки, фиброзе и воспалении (Młynarczyk M.A., Domian N., Kasacka I., 2024). Исследования последних лет показали, что активация канонического пути Wnt способствует пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, формированию фиброзной

капсулы атеросклеротической бляшки и развитию сосудистого ремоделирования (Działo E. et al., 2021). При этом дисрегуляция компонентов этого пути ассоциирована с прогрессированием атеросклероза, нарушением метаболизма липидов (Abou Ziki M.D., Mani A., 2019).

Накопленные данные указывают, что повышенные уровни и активность матриксных металлопротеиназ (ММП) в плазме и/или в тканях сосудистой стенки ассоциированы с нестабильностью атеросклеротической бляшки, развитием острого коронарного синдрома (ОКС) и неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами у пациентов с ИБС (Cabral-Pacheco G.A. et al., 2020; Bräuninger H. et al., 2023). В этой связи изучение роли ММП и их соотношения с клинико-ангиографическими особенностями поражения КА представляется перспективным направлением для оптимизации стратификации риска и персонализированного ведения больных ИБС.

Таким образом, изучение молекулярных механизмов воспаления при различных фенотипах ИБС с акцентом на сигнальный каскад Wnt и ММП открывает новые перспективы для поиска биомаркеров диагностики, стратификации риска и разработки таргетных терапевтических стратегий при атеросклерозе. Указанные обстоятельства обуславливают актуальность настоящего исследования и определяют его научную новизну.

#### **Степень разработанности темы исследования**

Патогенез ИБС интенсивно изучается, однако гетерогенность ее клинических фенотипов, включая ишемию и стенокардию без обструктивного поражения КА, делает существующие представления неполными. В актуальных рекомендациях ЕОК (2024) по ведению пациентов с хроническими коронарными синдромами подчёркивается необходимость углублённого изучения молекулярных механизмов поражения коронарного русла. Сигнальный путь Wnt/ $\beta$ -катенин преимущественно исследован в экспериментальных моделях атеросклероза; зарубежными авторами показана его ассоциация с эндотелиальной дисфункцией и прогрессированием атеросклероза, однако систематические данные о циркулирующих белках Wnt1 и Wnt3a при стабильной ИБС в литературе отсутствуют. Роль ММП-9, ММП-1 и ММП-14 при стабильной ИБС остаётся дискуссионной, а их сравнительный анализ при обструктивном и необструктивном фенотипах недостаточен. Экспериментальные данные указывают на способность пути Wnt/ $\beta$ -катенин через факторы TCF/LEF индуцировать транскрипцию генов ММП, что предполагает единый патогенетический механизм, объединяющий нарушения Wnt-сигнализации и ремоделирование матрикса при атеросклерозе.

Таким образом, актуальность представленного исследования обусловлена несколькими ключевыми нерешёнными вопросами. К ним относится отсутствие систематических данных об уровнях циркулирующих белков Wnt1 и Wnt3a у пациентов со стабильной ИБС в зависимости

от варианта поражения КА. Кроме того, недостаточно изучен совместный вклад Wnt-каскада и ММП в формирование обструктивного и необструктивного фенотипов ИБС.

Наконец, существует необходимость в разработке комплексных диагностических подходов, основанных на биомаркерах Wnt-каскада и матриксного ремоделирования, для неинвазивной дифференциации этих фенотипов. Указанные научные пробелы и определили направленность настоящего исследования.

### **Цель и задачи исследования**

Оценить уровни белков Wnt1, Wnt3a и ММП (ММП-1, ММП-9 и ММП-14) у больных стабильной ИБС с обструктивным и необструктивным поражением КА.

Для достижения данной цели были сформулированы следующие задачи исследования:

1. Оценить уровни белков сигнального каскада Wnt (Wnt1, Wnt3a) у пациентов со стабильной ИБС с обструктивным и необструктивным поражением КА.
2. Оценить уровни ММП-1, ММП-9 и ММП-14 у пациентов со стабильной ИБС с обструктивным и необструктивным поражением КА.
3. Оценить наличие взаимосвязи между белками сигнального каскада Wnt (Wnt1, Wnt3a) и ММП у пациентов со стабильной ИБС с необструктивным и обструктивным поражением КА.
4. Оценить диагностическую значимость сигнального каскада Wnt (Wnt1, Wnt3a) и ММП на основании ROC-анализа и разработать диагностические модели дифференциации фенотипов стабильной ИБС.

### **Научная новизна**

Впервые в клинической когорте пациентов со стабильной ИБС ( $n = 126$ ) проведено комплексное исследование циркулирующих уровней белков сигнального Wnt-каскада (Wnt1 и Wnt3a) и ММП в зависимости от варианта поражения КА — обструктивного и необструктивного, верифицированного по данным КАГ и/или КТ ангиографии.

Впервые показано, что концентрации Wnt1 и Wnt3a в плазме крови у пациентов с обструктивной ИБС статистически значимо превышают таковые при необструктивном фенотипе заболевания ( $p < 0,001$ ), что позволяет рассматривать данные белки как перспективные биомаркеры обструктивного поражения КА.

Впервые установлено, что ассоциация белков Wnt-каскада с обструктивным поражением КА сохраняется независимо от различий в показателях липидного профиля, что дополняет классическую липидную гипотезу атерогенеза клиническими данными о вкладе воспалительных сигнальных каскадов в прогрессирование коронарного атеросклероза и расширяет патогенетические представления о роли Wnt/ $\beta$ -катенин-зависимого пути при обструктивном фенотипе ИБС.

Впервые разработаны диагностические модели неинвазивной дифференциации обструктивного и необструктивного фенотипов стабильной ИБС на основе комбинации биомаркеров Wnt-каскада и ММП-9, обеспечивающие высокую диагностическую точность (AUC=0,963).

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

**Теоретическая значимость** данного исследования заключается в уточнении молекулярных механизмов формирования обструктивного и необструктивного фенотипов стабильной ИБС. Показано статистически значимое повышение концентраций Wnt1 и Wnt3a у пациентов с обструктивным поражением КА, что углубляет понимание роли канонического Wnt/ $\beta$ -катенин-зависимого сигнального пути в патогенезе коронарного атеросклероза и дополняет экспериментальные данные клиническими наблюдениями. Выявленные различия в уровнях Wnt1, Wnt3a и ММП-9 расширяют представления о сопряжённости воспалительной сигнализации и матриксного ремоделирования при атеросклерозе.

**Практическая значимость** работы состоит в обосновании возможности использования белков Wnt-каскада и ММП-9 в качестве дополнительных лабораторных биомаркеров для неинвазивной дифференциации обструктивного и необструктивного фенотипов стабильной ИБС. Это потенциально может способствовать оптимизации отбора пациентов для проведения инвазивного исследования, такого как КАГ.

### **Методология и методы исследования**

Методологической основой настоящего исследования послужили принципы доказательной медицины и биомаркерной диагностики. Работа выполнена на базе Университетской клинической больницы № 1 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в период с 2023 по 2025 г. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (пересмотр 2013 г.) и одобрено Локальным этическим комитетом (протокол № 01-21/22 от января 2021 г.).

В работе применены современные лабораторные методы исследования (ИФА, ELISA) и продвинутые методы статистического анализа с применением непараметрических методов, коррекцией на множественные сравнения (FDR), внутренней валидацией методом бутстрэпа (1000 итераций) и 10-кратной перекрёстной проверкой.

### **Личный вклад автора**

Автор лично принимал участие в выборе темы диссертационного исследования, постановке цели и задач, разработке дизайна исследования. Автор самостоятельно выполнил анализ литературы по теме диссертации, осуществлял отбор и клиническое обследование пациентов, включённых в исследование, проводил сбор анамнеза, оценку клинического статуса

и интерпретацию результатов инструментальных методов исследования, сформировал базу данных исследования и проводил статистическую обработку результатов. На основании проведённого анализа и обобщения результатов автором сформулированы выводы работы и положения, выносимые на защиту. Все главы диссертационной работы написаны автором самостоятельно. Подготовка публикаций — научных статей и тезисов конференций — по теме диссертационного исследования также осуществлена автором в полном объёме.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Концентрации белков сигнального каскада Wnt (Wnt1, Wnt3a) статистически значимо повышены у пациентов со стабильной ИБС при наличии обструктивного поражения КА (стеноз  $\geq 50\%$ ) по сравнению с пациентами без гемодинамически значимых стенозов, что свидетельствует об ассоциации активации канонического Wnt/ $\beta$ -катенин-зависимого сигнального пути с обструктивным фенотипом стабильной ИБС.

2. Среди исследованных ММП только ММП-9 выявила статистически значимую ассоциацию с обструктивным поражением КА. При этом уровни ММП-1 и ММП-14 не показали существенных различий между сравниваемыми группами, что позволяет рассматривать ММП-9 как потенциальный маркер протеолитического ремоделирования, характерного для обструктивного фенотипа стабильной ИБС.

3. Корреляционный анализ выявил прямую умеренную связь между Wnt1 и ММП-9 во всей выборке ( $\rho=0,449$ ;  $p < 0,001$ ). При стратификации по фенотипу эта связь сохранялась в группе оИБС ( $\rho=0,408$ ;  $p=0,038$ ), тогда как в группе ноИБС статистической значимости не достигала. Таким образом, сопряжённость активации Wnt-каскада и матриксного протеолиза характерна именно для обструктивного фенотипа заболевания.

4. По данным ROC-анализа, Wnt1 продемонстрировал наибольшую дискриминационную способность ( $AUC=0,955 \pm 0,044$ ; cut-off 0,167 нг/мл;  $Se=95,5\%$ ;  $Sp=99,0\%$ ;  $p < 0,001$ ), Wnt3a —  $AUC=0,938 \pm 0,045$  ( $p < 0,001$ ). Комбинированная модель на основе Wnt1, Wnt3a и ММП-9 достигла  $AUC=0,963$  при точности CHAID-алгоритма 95,2% ( $R^2=0,732$ ). Эти показатели позволяют рассматривать данную панель биомаркеров как перспективную для неинвазивной стратификации пациентов со стабильной ИБС по фенотипу поражения КА.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.20 — Кардиология (медицинские науки). Направления исследований (пункты паспорта специальности): № 3, № 5, № 6, № 10, № 13.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Диссертационная работа выполнена с соблюдением основных методологических требований к клиническим научным исследованиям. Объём выборки ( $n=126$ ) был рассчитан

априори с использованием программы G\*Power 3.1 при заданных значениях статистической мощности ( $1-\beta=0,85$ ) и уровня значимости ( $\alpha=0,05$ ); чёткими критериями включения, невключения и исключения, обеспечивающими однородность сравниваемых групп; а также использованием современных методов статистической обработки.

Основные положения и результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на следующих всероссийских и международных конференциях: XIII Евразийский конгресс кардиологов, 14-15 мая 2025 г., онлайн-трансляция; Конгресс ESC 2025 г. совместно со Всемирным конгрессом кардиологов, 29 августа - 1 сентября 2025г., Мадрид (Испания); XX Национальный конгресс терапевтов, 19-21 ноября 2025г., Москва; Международный молодежный научный форум «Медицинская весна – 2026» 28–30 апреля, Москва; IV Международная конференция по сердцу и сердечно-сосудистым заболеваниям, 4-5 мая 2026 г. в Куала-Лумпуре, Малайзия.

Апробация диссертации проведена 19.03.2026г. на заседании учебно-методической конференции кафедры госпитальной терапии №1 ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) (протокол № 16 от 19 марта 2026 г.).

#### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования автором опубликовано 8 работ: 1 научная статья в журнале, включённом в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России; 2 научные статьи в изданиях, индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus, PubMed); 1 иная публикация по теме диссертационного исследования; 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 2 зарубежных конференции).

#### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырёх глав (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций, список сокращения и списка литературы. Работа иллюстрирована 25 таблицами и 9 рисунками. Список литературы включает 185 источников, в том числе 25 отечественных и 160 зарубежных.

### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

#### **Материалы и методы исследования**

В одномоментное (поперечное) сравнительное исследование были включены 126 пациентов в возрасте от 40 до 75 лет с верифицированным диагнозом стабильной ИБС. Установление диагноза осуществлялось в соответствии с актуальными клиническими

рекомендациями по стабильной ИБС (2024 г.). По результатам КАГ и/или МСКТ-ангиографии КА обследованные пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили 44 пациента с необструктивной КА (ноИБС) и гемодинамически незначимым поражением коронарного русла. Из них у 40 больных визуализировались ангиографически интактные КА, у 1 больного диагностирован стеноз  $<30\%$ , а у 3 пациентов — стеноз просвета сосуда от 30 до 50%. Во вторую группу вошли 82 пациента с гемодинамически значимыми стенозами КА (оИБС, стеноз  $\geq 50\%$ ). При анализе структуры атеросклеротического поражения в данной когорте однососудистое поражение верифицировано у 11 больных (13,4%), двухсосудистое — у 21 пациента (25,6%), при этом у подавляющего большинства обследованных — 50 пациентов (61,0%) — диагностировано трехсосудистое поражение коронарного русла.

У 20 (24,4%) пациентов группы оИБС диагностирована стабильная стенокардия I ФК, II ФК - у 55 (67,1%), III ФК - у 7 (8,5%). В группе ноИБС также преобладали пациенты со стенокардией II ФК (30; (68,2%)), I ФК был у 13 (29,5%) пациентов, III ФК - у 1 пациента (2,3%).

**Критериями не включения являлись:** острые формы ИБС (нестабильная стенокардия, ОКС) и цереброваскулярная патология (ОНМК) за 6 месяцев до начала исследования, ХСН III–IV ФК или в стадии декомпенсации, неконтролируемая артериальная гипертензия, гемодинамически значимые структурные и некоронарогенные заболевания сердца, выраженный атеросклероз почечных или периферических артерий, тромбофлебиты и/или флебиты в анамнезе, тромбоэмболия лёгочной артерии. Критически важным методологическим условием стало не включение пациентов с сахарным диабетом для исключения влияния дисметаболических нарушений на уровни изучаемых биомаркеров. Также в исследование не включались лица с тяжелой коморбидной соматической патологией (хроническая болезнь почек 4–5 стадий, печеночная и дыхательная недостаточность), онкологические, психические, аутоиммунные и активные инфекционные заболевания, недавними внутрисосудистыми вмешательствами (до 4 недели), беременность и кормление грудью, алкоголизм, наркомания, токсикомания и не давшие информированного согласия.

**Критериями исключения:** развитие любых из перечисленных выше состояний, тяжелые травмы, летальный исход любой этиологии и отзыв информированного согласия пациентом.

Комплексное обследование включало регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях, суточное холтеровское мониторирование (MedilogAR®, Schiller, Швейцария), эхокардиографию (Эхо-КГ) (Vivid 7, GE Healthcare, США) и рентгенографию органов грудной клетки («УнивеС-МТ», Россия). Неинвазивная и инвазивная визуализация коронарного русла выполнялась с использованием МСКТ-коронарографии с ЭКГ-синхронизацией (Canon One

Aquilion, Canon Medical Systems, Япония) и коронарной ангиографии (Siemens ArtisZee, Siemens Healthineers GmbH, Германия).

Для верификации преходящей ишемии миокарда всем пациентам (n=126) проводились нагрузочные тесты. У больных с ноИБС (n=44) применялся дифференцированный подход с использованием визуализирующих методик: проба с физической нагрузкой на велоэргометре в сочетании со стресс-Эхо-КГ (ERG 911 S/L, Schiller; Vivid 7) выполнена 12 пациентам; фармакологическая стресс-ЭхоКГ с добутамином (Vivid 7) – 12 пациентам; однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом на фоне нагрузки (GE NM/CT 850/860, США) – 14 пациентам; стресс-магнитно-резонансной томографии сердца с фармакологической нагрузкой (аденозин/дипиридамолом); контрастированием гадолинием (Toshiba Excel Art Vantage 1,5 T, Япония) – 6 пациентам.

Забор венозной крови осуществляли утром (08:00–10:00) натощак (12-часовое голодание) из локтевой вены с использованием вакуумных систем и пробирок с КзЭДТА. Образцы транспортировали при +4 °С, центрифугировали при 1500 g 20 мин при +4 °С, полученную плазму аликвотировали и хранили при –80 °С не более 12 месяцев; пробы с признаками гемолиза исключали из анализа. Концентрации Wnt1, Wnt3a, ММП-1, ММП-9 и ММП-14 определяли методом твердофазного «сэндвич»-ELISA на автоматическом анализаторе Adaltis Personal Lab (Adaltis S.r.l., Италия) с использованием сертифицированных наборов Cloud-Clone Corp. (США).

Статистический анализ проводили с использованием IBM SPSS Statistics v.26.0.0 и StatTech v.4.11.2. Нормальность распределения оценивали по гистограммам и критериям Шапиро–Уилка (n < 50) либо Колмогорова–Смирнова (n ≥ 50), при нормальном распределении – однородность дисперсий по критерию Ливиня. Количественные данные с нормальным распределением описывали как  $M \pm SD$ , при ненормальном – как  $Me [Q1; Q3]$ ; сравнение двух групп выполняли с помощью t-критерия Стьюдента (или модификации Уэлча) либо U-критерия Манна–Уитни. Номинальные переменные представляли в виде абсолютных и относительных частот, сравнение проводили с использованием  $\chi^2$  Пирсона или точного критерия Фишера с расчетом отношения шансов, 95% доверительных интервалов и V Крамера; для мультиномиальных данных применяли многопольные таблицы сопряженности с post-hoc попарными сравнениями.

Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела и статусу курения. Статистически значимое различие между группами было выявлено при распределении по полу: в группе с оИБС доля мужчин была 70,7%, в то время как в группе ноИБС преобладали 61,4% женщины (Таблица 1). Выявленные различия в половом составе групп отражают известные

эпидемиологические закономерности распространённости ИБС: фенотип необструктивного поражения КА (ноИБС) традиционно преобладает в женской популяции.

Таблица 1 – Демографическая характеристика пациентов

| Показатели                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ноИБС (n=44)     | оИБС (n=82)      | p-value               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|-----------------------|
| Возраст, г, Me [Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 61,0 [56,0-66,0] | 63,0 [56,0-71,0] | p=0,138 <sup>a</sup>  |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me [Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ]                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 26,5 [24,5-31,3] | 27,7 [24,4-31,0] | p=0,964 <sup>a</sup>  |
| Пол, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                  |                  | p=0,001 <sup>b*</sup> |
| женский                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 27 (61,4%)       | 24 (29,3%)       |                       |
| мужской                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 17 (38,6%)       | 58 (70,7%)       |                       |
| Курение, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 8 (18,2%)        | 18 (22,0%)       | p=0,618 <sup>b</sup>  |
| <i>Примечание:</i> ИМТ – индекс массы тела; ноИБС – не обструктивная ишемическая болезнь сердца; оИБС – обструктивная ишемическая болезнь сердца; Me [Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ] – медиана и межквартильный размах; <sup>a</sup> – U-критерий Манна-Уитни; <sup>b</sup> – критерий $\chi^2$ Пирсона; * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05). |                  |                  |                       |

В группе пациентов с оИБС частота перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе оказалась статистически значимо выше и составила 46,3% (38 пациентов) против 20,5% (9 пациентов) в группе ноИБС (p = 0,004). По другим сопутствующим заболеваниям исследуемые группы были сопоставимы (Таблица 2). Медикаментозная терапия на момент включения в исследование отличалась преимущественно по частоте назначения статинов: их получали 98,8% пациентов с оИБС и 68,2% пациентов с ноИБС (p < 0,001).

Таблица 2 – Сопутствующие заболевания в группах

| Показатели                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | ноИБС (n=44) | оИБС (n=82) | p-value             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------|---------------------|
| Гипертоническая болезнь, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 4 (9,1%)     | 5 (6,1%)    | 0,534 <sup>a</sup>  |
| Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 9 (20,5%)    | 38 (46,3%)  | 0,004 <sup>b*</sup> |
| Фибрилляция предсердий, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 5 (11,4%)    | 8 (9,8%)    | 0,777 <sup>a</sup>  |
| Нарушения ритма сердца и проводимости, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 12 (27,3%)   | 37 (45,1%)  | 0,057 <sup>b</sup>  |
| ОНМК/ТИА в анамнезе, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 4 (9,1%)     | 5 (6,1%)    | 0,387 <sup>a</sup>  |
| Хроническая болезнь почек, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 12 (27,3%)   | 17 (20,7%)  | 0,406 <sup>b</sup>  |
| Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 2 (4,5%)     | 9 (11,0%)   | 0,190 <sup>a</sup>  |
| Гипотиреоз, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 3 (6,8%)     | 5 (6,1%)    | 0,575 <sup>a</sup>  |
| <i>Примечание:</i> ноИБС – не обструктивная ишемическая болезнь сердца; оИБС – обструктивная ишемическая болезнь сердца; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА – транзиторная ишемическая атака; <sup>a</sup> – точный критерий Фишера, <sup>b</sup> – критерий $\chi^2$ Пирсона; * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05). |              |             |                     |

По другим классам лекарственных препаратов статистически значимых межгрупповых различий не обнаружено (p > 0,05; Таблица 3).

Таблица 3 – Анализ медикаментозной терапии

| Препараты                                                     | ноИБС (n=44) n (%) | оИБС (n=82) n (%) | p-value              |
|---------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------|----------------------|
| Статины                                                       | 30 (68,2%)         | 81 (98,8%)        | <0,001 <sup>a*</sup> |
| Аторвастатин                                                  | 20 (66,7%)         | 49 (59,8%)        | 0,305 <sup>a</sup>   |
| Розувастатин                                                  | 10 (33,3%)         | 30 (36,6%)        |                      |
| Питавастатин                                                  | 0                  | 2 (2,4%)          |                      |
| Медианная доза статинов, мг [Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ] | 20,0 [20,0–20,0]   | 20,0 [20,0–40,0]  | 0,082 <sup>b</sup>   |
| Бета-блокаторы                                                | 38 (86,4%)         | 76 (92,7%)        | 0,335 <sup>a</sup>   |
| Блокаторы Ca <sup>2+</sup> -каналов                           | 11 (25%)           | 21 (25,6%)        | 0,732 <sup>a</sup>   |
| ИАПФ / БРА                                                    | 31 (70,5%)         | 64 (78,0%)        | 0,396 <sup>a</sup>   |
| Антиагреганты                                                 | 40 (90,9%)         | 80 (97,6%)        | 0,179 <sup>a</sup>   |
| Антикоагулянты                                                | 4 (9,1%)           | 6 (7,3%)          | 0,739 <sup>a</sup>   |
| Нитраты                                                       | 12 (27,3%)         | 31 (37,8%)        | 0,321 <sup>a</sup>   |

*Примечание:* ноИБС – не обструктивная ишемическая болезнь сердца; оИБС – обструктивная ишемическая болезнь сердца; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина. <sup>a</sup> – критерий  $\chi^2$  Пирсона; <sup>b</sup> – U-критерий Манна–Уитни; \* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Сравнительный анализ лабораторных показателей не выявил статистически значимых межгрупповых различий по уровням гемоглобина, фибриногена, креатинина, общего билирубина и глюкозы. В то же время у пациентов с оИБС отмечался статистически значимо более высокий уровень мочевой кислоты по сравнению с пациентами с ноИБС (p=0,005).

Таблица 4 – Лабораторные показатели пациентов, участвовавших в исследовании

| Показатель                                                     | ноИБС (n=44)           | оИБС (n=82)            | p-value             |
|----------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|---------------------|
| Гемоглобин, г/л Ме [Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ]           | 145<br>[135-156]       | 144<br>[135-154]       | 0,559 <sup>a</sup>  |
| Общий холестерин, ммоль/л Ме [Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ] | 4,45<br>[3,46-5,36]    | 3,79<br>[3,33-4,33]    | 0,015 <sup>a*</sup> |
| ЛПНП, ммоль/л Ме [Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ]             | 2,79<br>[1,88-3,36]    | 2,15<br>[1,60-2,70]    | 0,014 <sup>a*</sup> |
| ЛПВП, ммоль/л Ме [Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ]             | 1,33<br>[1,04-1,53]    | 1,09<br>[1,02-1,33]    | 0,068 <sup>a</sup>  |
| Креатинин, мкмоль/л Ме [Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ]       | 85,6<br>[74,0-96,0]    | 91,0<br>[81,0-99,3]    | 0,148 <sup>a</sup>  |
| Мочевая кислота, мкмоль/л Ме [Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ] | 286,8<br>[260,0-344,0] | 345,5<br>[303,2-377,0] | 0,005 <sup>a*</sup> |
| Глюкоза натощак, ммоль/л Ме [Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ]  | 5,3<br>[5,1-5,7]       | 5,3<br>[5,0-5,6]       | 0,481 <sup>a</sup>  |
| Общий билирубин, мкмоль/л Ме [Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ] | 13,2<br>[8,0-17,9]     | 14,3<br>[10,3-18,8]    | 0,304 <sup>a</sup>  |
| С-реактивный белок, мг/л Ме [Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ]  | 1,3<br>[1,1-3,0]       | 1,3<br>[0,6-2,7]       | 0,517 <sup>a</sup>  |
| Фибриноген, г/л Ме [Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ]           | 3,34<br>[3,07-3,72]    | 2,88<br>[2,62-4,46]    | 0,501 <sup>a</sup>  |

*Примечание:* ноИБС – не обструктивная ишемическая болезнь сердца; оИБС – обструктивная ишемическая болезнь сердца; ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, Ме [Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>] – медиана и межквартильный размах; <sup>a</sup> – U-критерий Манна–Уитни; \* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

При оценке показателей липидного спектра в группе оИБС отмечено статистически значимое снижение уровней общего холестерина ( $p=0,015$ ) и липопротеинов низкой плотности ( $p=0,014$ ) по сравнению с группой ноИБС (Таблица 4). Вероятнее всего, это обусловлено тем, что 99% пациентов с оИБС получали терапию статинами (или комбинированную гиполипидемическую терапию) в средних дозах 20–40 мг, тогда как пациенты с ноИБС лечились менее интенсивно.

При сравнительном анализе ЭхоКГ-параметров у пациентов с оИБС по сравнению с группой ноИБС выявлены статистически значимо большие конечный диастолический размер ( $p=0,003$ ), конечный диастолический ( $p=0,037$ ) и систолический ( $p=0,029$ ) объёмы левого желудочка. Фракция выброса по Симпсону в группе оИБС была ниже и составила 59,0% [56,0; 62,0] против 60,0% [58,0; 65,0] в группе ноИБС ( $p=0,049$ ). В группе оИБС доля пациентов, перенесших инфаркт миокарда, была статистически значимо выше, что, вероятно, обуславливает выявленные различия КДР, КДО, КСО и фракции выброса по сравнению с ноИБС. Однако, необходимо отметить, что все указанные показатели сохранялись в пределах референсных значений.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Анализ белков каскада Wnt и ММП в исследуемых группах пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

Сравнительный анализ концентраций биомаркеров показал статистически значимо более высокие уровни белков Wnt1 ( $p < 0,001$ ), Wnt3a ( $p = 0,001$ ) в группе пациентов с оИБС по сравнению с группой ноИБС (Рисунок 1).

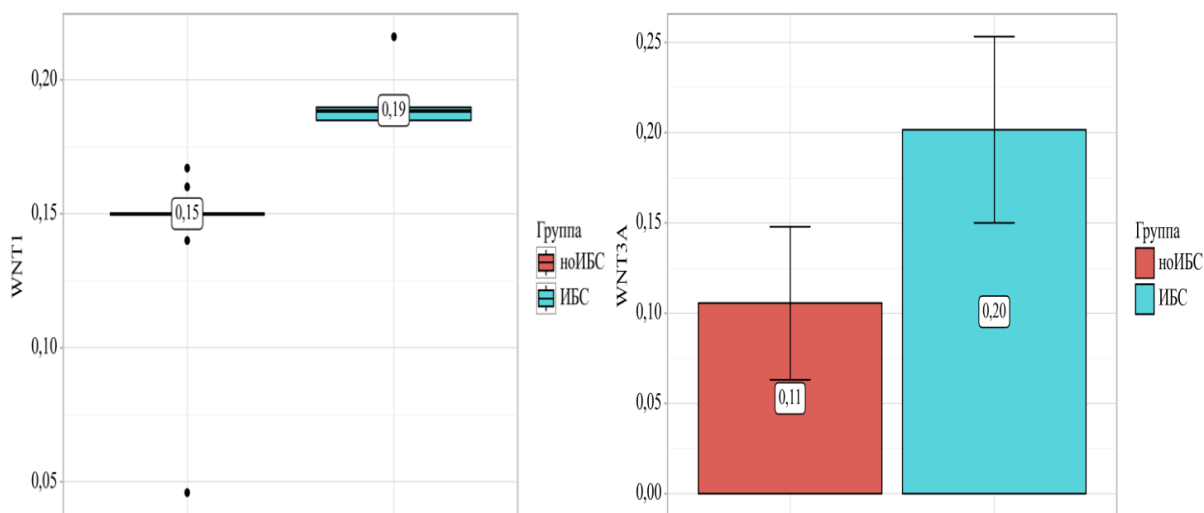


Рисунок 1 – Анализ Wnt1, Wnt3a в зависимости от групп

При анализе уровней ММП-9 выявлены статистически значимо более высокие значения в группе оИБС, тогда как в отношении ММП-1 и ММП-14 статистически значимых различий не установлено (Таблица 5).

Таблица 5 – Сравнительный анализ белков каскада Wnt и ММП между группами

| Лабораторный показатель                                                                                                                                                                                                                                                             | ноИБС (n=44)        | оИБС (n=82)         | p-value  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|----------|
| Wnt1, нг/мл Ме [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]                                                                                                                                                                                                                                    | 0,150 [0,080-0,150] | 0,188 [0,081-0,195] | <0,001*  |
| Wnt3a, нг/мл Ме [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]                                                                                                                                                                                                                                   | 0,074 [0,041-0,120] | 0,181 [0,048-0,247] | = 0,001* |
| ММП-1, нг/мл Ме [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]                                                                                                                                                                                                                                   | 0,24 [0,22-0,33]    | 0,22 [0,18-0,34]    | 0,216    |
| ММП-9, нг/мл Ме [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]                                                                                                                                                                                                                                   | 3,58 [1,95-6,47]    | 7,36 [4,50-11,64]   | <0,001*  |
| ММП-14, нг/мл Ме [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]                                                                                                                                                                                                                                  | 0,71 [0,29-1,05]    | 0,65 [0,27-0,78]    | 0,274    |
| <i>Примечание:</i> ноИБС – необструктивная ишемическая болезнь сердца; оИБС – обструктивная ишемическая болезнь сердца; Ме [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ] – медиана и межквартильный размах; * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05 – критерий U-Манна-Уитни). |                     |                     |          |

По результатам ROC-анализа белков Wnt-каскада и ММП-9 в качестве предикторов обструктивного фенотипа стабильной ИБС были получены статистически значимые площади под кривой (AUC) для Wnt1 и Wnt3a: AUC Wnt1 составила 0,955±0,044 (95% ДИ 0,868–1,0; p < 0,001), AUC Wnt3a — 0,938±0,045 (95% ДИ 0,850–1,0; p < 0,001). Для Wnt1 оптимальное пороговое значение (cut-off) 0,167 нг/мл, индекс Юдена 0,945; для Wnt3a при cut-off 0,154 нг/мл, индекс Юдена 0,771. В последующем для анализа использовались дихотомизированные (относительно порога) переменные Wnt1 и Wnt3a, оцененные с помощью однофакторного регрессионного анализа (Таблица 6).

Таблица 6 – Однофакторный анализ для порога отсечения Wnt1 и Wnt3a

| Фактор                                                                                                                                                                             | Частота оИБС         |                      | p-value | ОШ (95% ДИ)      | Критерий V Крамера |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|---------|------------------|--------------------|
|                                                                                                                                                                                    | Значение ниже порога | Значение выше порога |         |                  |                    |
| Wnt1 > 0,167 нг/мл                                                                                                                                                                 | 24 (43,6%)           | 42 (95,5%)           | <0,001* | 27,1 (6,0-123,4) | 0,546              |
| Wnt3a > 0,154 нг/мл                                                                                                                                                                | 25 (53,2%)           | 41 (78,8%)           | 0,007*  | 3,3 (1,4-7,9)    | 0,272              |
| <i>Примечание:</i> оИБС – обструктивная ишемическая болезнь сердца; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05). |                      |                      |         |                  |                    |

Таким образом, результаты однофакторного анализа выявили статистически значимые предикторы оИБС. Показано, что уровень Wnt1 > 0,167 нг/мл ассоциирован с увеличением вероятности обструктивного поражения КА в 27,1 раз (ОШ = 27,1; 95% ДИ: 6,0–123,4; p < 0,001).

Для Wnt3a пороговое значение  $>0,154$  нг/мл было связано с возрастанием риска в 3,3 раза (ОШ = 3,3; 95% ДИ: 1,4–7,9;  $p = 0,007$ ) при умеренной силе связи ( $V$  Крамера = 0,272).

Диагностическая значимость ММП-9 была умеренной (AUC 0,690;  $p=0,116$ ). Однако включение ММП-9 в комбинированные модели существенно повышает их интегральную диагностическую ценность (AUC 0,963), отражая синергичное влияние воспаления и матриксного протеолиза. Основные результаты анализа приведены в Таблице 7 и на Рисунке 2.

Таблица 7 – Показатели ROC-анализа белков Wnt1, Wnt3a и ММП-9 в качестве предикторов обструктивного фенотипа стабильной ишемической болезни сердца

| Показатели   | AUC $\pm$ SD/ (95% ДИ)          | p-value    | Cut-off | Se, % | Sp, % |
|--------------|---------------------------------|------------|---------|-------|-------|
| Wnt1, нг/мл  | 0,955 $\pm$ 0,044 / 0,868-1,0   | $<0,001^*$ | 0,167   | 95,5  | 99,0  |
| Wnt3a, нг/мл | 0,938 $\pm$ 0,045 / 0,850-1,0   | $<0,001^*$ | 0,154   | 95,5  | 75,0  |
| ММП-9, нг/мл | 0,690 $\pm$ 0,099 / 0,496-0,885 | 0,116      | —       | —     | —     |

*Примечание:* AUC– площадь под ROC-кривой; SD– стандартное отклонение; Cut-off – оптимальный порог отсечения; Se – чувствительность; Sp – специфичность; \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

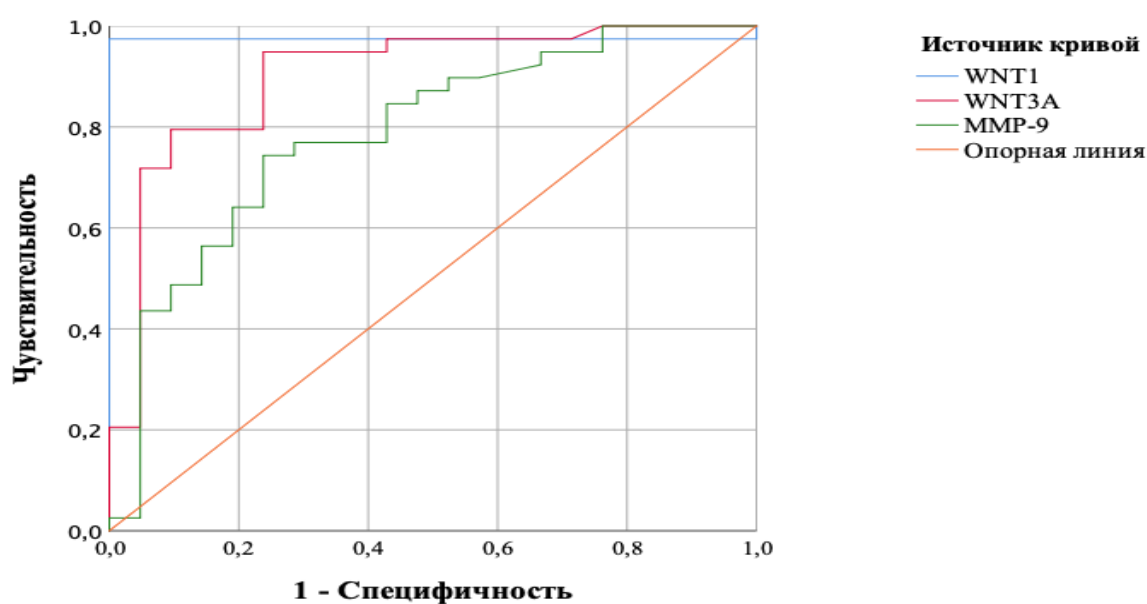


Рисунок 2 – ROC-кривые уровней Wnt1, Wnt3a и ММП-9 в диагностике обструктивного поражения коронарных артерий

Полученные результаты позволяют рассматривать комбинацию Wnt1, Wnt3a и ММП-9 как патогенетически обоснованную биомаркерную панель, отражающую взаимосвязь воспалительной сигнализации, сосудистого ремоделирования и матриксного протеолиза при

обструктивном поражении КА. Это придаёт дополнительную клиническую значимость многофакторному подходу по сравнению с изолированной оценкой отдельных биомаркеров.

### **Корреляционный анализ биомаркеров с числом поражённых коронарных артерий в группе пациентов с обструктивной ишемической болезнью сердца**

Для оценки связи изучаемых биомаркеров с тяжестью атеросклеротического поражения проведён корреляционный анализ между уровнями биомаркеров и количеством стенозированных КА (стеноз  $\geq 50\%$ ). Результаты представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Корреляционные связи биомаркеров с числом поражённых коронарных артерий

| Показатель                                                                        | Коэффициент корреляции Спирмена ( $\rho$ ) | Теснота связи      | p-value |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------|---------|
| Wnt1                                                                              | 0,661                                      | заметная прямая    | <0,001* |
| Wnt3a                                                                             | 0,606                                      | заметная прямая    | <0,001* |
| ММП-1                                                                             | -0,344                                     | умеренная обратная | 0,014*  |
| ММП-9                                                                             | 0,383                                      | умеренная прямая   | 0,006*  |
| ММП-14                                                                            | -0,025                                     | нет связи          | 0,863   |
| <i>Примечание:</i> * – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ). |                                            |                    |         |

Корреляционный анализ выявил заметную прямую связь между числом поражённых КА и концентрацией белков сигнальных молекул Wnt1 ( $\rho = 0,661$ ;  $p < 0,001$ ) и Wnt3a  $\rho = 0,606$ ;  $p < 0,001$  в плазме крови. При анализе связи между числом поражённых КА и уровнями Wnt1 и Wnt3a обнаружены статистически значимые прямые линейные зависимости, описываемые уравнениями:

$$Y_{\text{стенозы (n)}} = 0,412 \times X_{\text{Wnt1}} + 1,754 \text{ \& } Y_{\text{стенозы (n)}} = 2,306 \times X_{\text{Wnt3a}} + 1,383.$$

Увеличение концентраций Wnt1 и Wnt3a ассоциируется с ростом количества поражённых сосудов, однако низкие значения  $R^2$  (1,1% и 11,9% соответственно) указывают на то, что эти модели описывают лишь небольшую часть вариабельности показателя и отражают многофакторную природу коронарного атеросклероза (Рисунок 3).

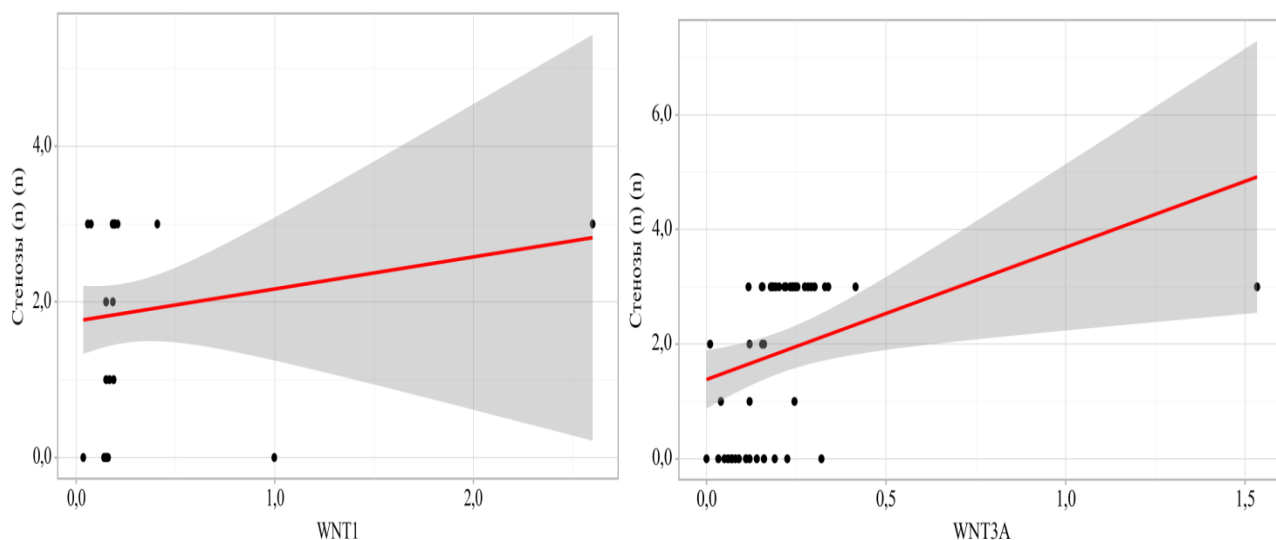


Рисунок 3 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость числа поражений коронарных артерий от Wnt1 и Wnt3a

Низкие значения  $R^2$  при статистически значимых коэффициентах ранговой корреляции не являются противоречием, а указывают на нелинейный характер связи: точки на графике не ложатся на прямую, но общая тенденция (чем выше Wnt, тем больше поражённых сосудов) сохраняется. Это типично для дискретных показателей с пороговым эффектом.

#### **Анализ корреляционных связей белков Wnt-каскада и ММП в общей когорте пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца**

Для определения взаимосвязи между компонентами Wnt-сигнального каскада (Wnt1, Wnt3a) и ММП (ММП-1, ММП-9, ММП-14) проведен корреляционный анализ. В общей когорте ( $n=126$ ) установлены значимые положительные корреляции между показателями Wnt-каскада и ММП. Уровень ММП-9 умеренно коррелировал с Wnt1 ( $\rho=0,449$ ;  $p < 0,001$ ); с Wnt3a наблюдалась слабая положительная связь ( $\rho=0,259$ ;  $p=0,042$ ). Между Wnt1 и Wnt3a выявлена умеренная прямая корреляция ( $\rho=0,555$ ;  $p < 0,001$ ).

С целью выявления фенотип-специфичных особенностей взаимосвязей между исследуемыми биомаркерами корреляционный анализ был проведён отдельно в группах:

В группе оИБС статистически значимые прямые корреляции средней силы выявлялись между Wnt1 и ММП-9 ( $\rho=0,408$ ;  $p=0,038$ ), между Wnt3a и ММП-1 ( $\rho=0,462$ ;  $p=0,035$ ), что указывает на сопряжённую активацию компонентов Wnt-сигнального каскада и системы матричных металлопротеиназ при наличии обструктивного поражения КА.

В группе ноИБС статистически значимые корреляции выявлялись между Wnt3a и ММП-1 ( $\rho=0,446$ ;  $p=0,033$ ), равно как и между Wnt3a и ММП-14 ( $\rho=0,421$ ;  $p=0,032$ ), тогда как взаимосвязи компонентов Wnt-сигнального каскада с ММП-9 статистической значимости не

достигали. Выявленные различия в структуре корреляционных связей, возможно, указывают на преимущественную вовлечённость ММП-9 в молекулярные процессы, ассоциированные с обструктивным поражением КА (Таблица 9).

Таблица 9 – Корреляционные связи между уровнями белков Wnt-каскада и ММП среди пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

| Биомаркеры                                                                                                                            | Общие выборки (n=126)     | оИБС (n=82)             | ноИБС (n=44)            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Wnt1 – ММП-9                                                                                                                          | $\rho=0,449, p < 0,001^*$ | $\rho=0,408, p=0,038^*$ | $p=0,744$               |
| Wnt3a – ММП-9                                                                                                                         | $\rho=0,259, p=0,042^*$   | $p=0,515$               | $p=0,515$               |
| Wnt3a – ММП-1                                                                                                                         | $p=0,750$                 | $\rho=0,462, p=0,035^*$ | $\rho=0,446, p=0,033^*$ |
| Wnt3a – ММП-14                                                                                                                        | $p=0,436$                 | $p=0,081$               | $\rho=0,421, p=0,032^*$ |
| <i>Примечание:</i> $\rho$ – коэффициент ранговой корреляции Спирмена ; * – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ). |                           |                         |                         |

У пациентов с необструктивным фенотипом ИБС выявлена статистически значимая взаимосвязь: прямая корреляция средней силы между уровнем Wnt3a и концентрациями ММП-1 ( $\rho=0,446, p=0,033$ ) и ММП-14 ( $\rho=0,421, p=0,032$ ).

### Диагностические модели вероятности обструктивной формы стабильной ишемической болезни сердца

В данном разделе представлены результаты разработки и сравнительной оценки четырёх диагностических моделей, основанных на биомаркерах Wnt-сигнального пути (Wnt1, Wnt3a) и ММП-9.

#### Модель 1. Линейный дискриминантный анализ

Для дифференциации фенотипов ИБС применён метод линейного дискриминантного анализа с использованием Wnt1 и Wnt3a в качестве дискриминирующих переменных. Получена следующая дискриминантная функция (уравнение 1):

$$Y_{\text{оИБС}} = -0,861 + 0,004 \times X_{\text{Wnt3a}} + 0,001 \times X_{\text{Wnt1}}$$

где  $X_{\text{Wnt3a}}$  — уровень Wnt3a в пг/мл,  $X_{\text{Wnt1}}$  — уровень Wnt1 в пг/мл.

Константа дискриминации установлена на уровне  $-0,1$  (точка, равноудалённая от центроидов обеих групп). Центроид группы оИБС составил  $+0,212$ , группы ноИБС —  $-0,412$ . Статистическая значимость разделения подтверждена критерием  $\lambda$  Уилкса ( $p = 0,018$ ), что свидетельствует о достоверном различии между группами по уровням компонентов Wnt-пути. Диагностические характеристики: AUC = 0,908 (95% ДИ: 0,822–0,995), чувствительность — 63%, специфичность — 88%. Модель пригодна для первичной скрининговой оценки при использовании только двух биомаркеров.

## Модель 2. Многофакторная бинарная логистическая регрессия

Многофакторная модель построена методом бинарной логистической регрессии с включением ММП-9, Wnt1 и Wnt3a в качестве независимых предикторов (уравнение 2):

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}} \times 100\%$$

$$z = -10,298 + 0,131 \times X_{\text{ММП-9}} + 0,039 \times X_{\text{Wnt1}} + 0,021 \times X_{\text{Wnt3a}}$$

где P — вероятность оИБС (%);  $X_{\text{ММП-9}}$  — уровень ММП-9 (нг/мл);  $X_{\text{Wnt1}}$  и  $X_{\text{Wnt3a}}$  — концентрации в пг/мл ( $1 \text{ нг/мл} = 1000 \text{ пг/мл}$ ).

Модель продемонстрировала наивысшую диагностическую точность среди всех построенных моделей: AUC = 0,963 (95% ДИ: 0,903–1,000), чувствительность — 94,1%, специфичность — 95,2%, общая точность — 95,0% (Таблица 10).

Коэффициент  $R^2$  Нейджелкерка составил 0,732 (73,2%) что указывает на высокую объясняющую способность модели.

Таблица 10 – Скорректированные отношения шансов для показателей регрессионной модели

| Показатель                                                                 | Скорректированное отношение шансов | 95% доверительный интервал |         | p-value |
|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------|---------|---------|
|                                                                            |                                    | Нижняя                     | Верхняя |         |
| Wnt1                                                                       | 1,039                              | 1,002                      | 1,078   | 0,039*  |
| Wnt3a                                                                      | 1,021                              | 1,005                      | 1,038   | 0,011*  |
| ММП-9                                                                      | 1,140                              | 1,004                      | 1,294   | 0,044*  |
| Примечание: * – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ). |                                    |                            |         |         |

Повышение концентрации Wnt1 на 0,001 нг/мл (1 пг/мл) ассоциировалось с увеличением шансов оИБС на 3,9%, Wnt3a — на 2,1%, ММП-9 — на 14,0% на каждый 1 нг/мл. Все три биомаркера являлись статистически значимыми независимыми предикторами. Внутренняя валидация методом бутстрэп-ресэмплинга (1000 итераций) выявила оптимизм-скорректированную AUC 0,851 (95% ДИ 0,812–0,890), что указывает на снижение дискриминационной способности модели ( $\Delta \text{AUC} = 0,112$ ) и подчёркивает необходимость внешней валидации на независимой когорте пациентов.

## Модель 3. Однофакторная пороговая логистическая регрессия

В целях упрощения клинического применения построена однофакторная модель на основе единственного бинарного предиктора — порогового значения  $\text{Wnt1} \geq 0,167 \text{ нг/мл}$  (уравнение 3):

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}} \times 100\%, z = -0,298 + 3,319 \times X_{\text{Порог Wnt1}}$$

где  $X_{\text{Порог Wnt1}}$  — бинарная переменная (0 — уровень ниже 0,167 нг/мл; 1 — уровень  $\geq 0,167$  нг/мл).

Несмотря на использование единственного предиктора, модель продемонстрировала высокую диагностическую ценность: AUC = 0,952 (95% ДИ: 0,889–0,999), чувствительность — 74,1%, специфичность — 93,9%, общая точность — 84,2%. Концентрация Wnt1  $\geq 0,167$  нг/мл ассоциировалась с 27,1-кратным увеличением шансов обструктивного поражения КА (ОШ = 27,1; 95% ДИ: 6,1–126,1;  $p < 0,001$ ).  $R^2$  Нейджелкерка составил 0,415, объясняя 41,5% дисперсии исхода. Данная модель особенно перспективна для амбулаторного применения благодаря простоте интерпретации. Далее была проведена сравнительная оценка диагностических моделей. Все модели продемонстрировали хорошую диагностическую эффективность, при этом наибольшая площадь под ROC-кривой (AUC) зафиксирована для Модели 2 (Рисунок 4).

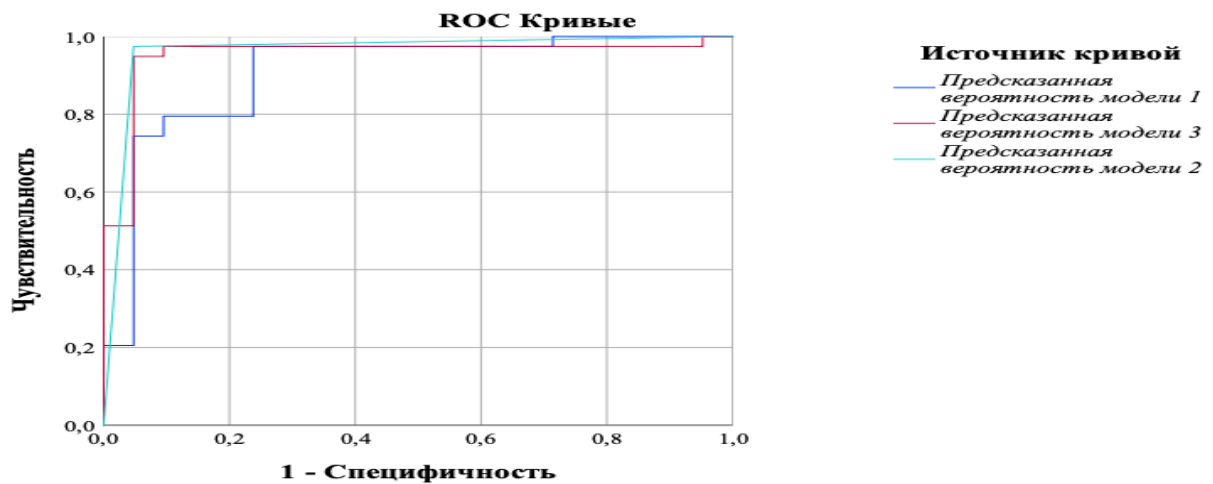


Рисунок 4 – ROC кривые для диагностических моделей

#### Модель 4. Алгоритм дерева решений (CHAID)

Алгоритм CHAID (Chi-squared Automatic Interaction Detection) позволил построить интуитивно понятное дерево решений с 8 узлами, из которых 6 терминальных. Модель показала чувствительность 100%, специфичность 95,2%, общую точность 98,3% ( $p = 0,017$ ). Ключевым первичным разделяющим фактором выступил ММП-9, определяющий траекторию диагностического процесса на первом уровне дерева: Узлы 6 и 8 демонстрируют 100%-ную вероятность оИБС при комбинации умеренно повышенного ММП-9 с высоким уровнем Wnt1, что представляет исключительную клиническую значимость. Пациенты с ММП-9  $< 1,680$  нг/мл (узел 1, отклик 0%) могут не направляться на инвазивные методы исследования (Рисунок 5).

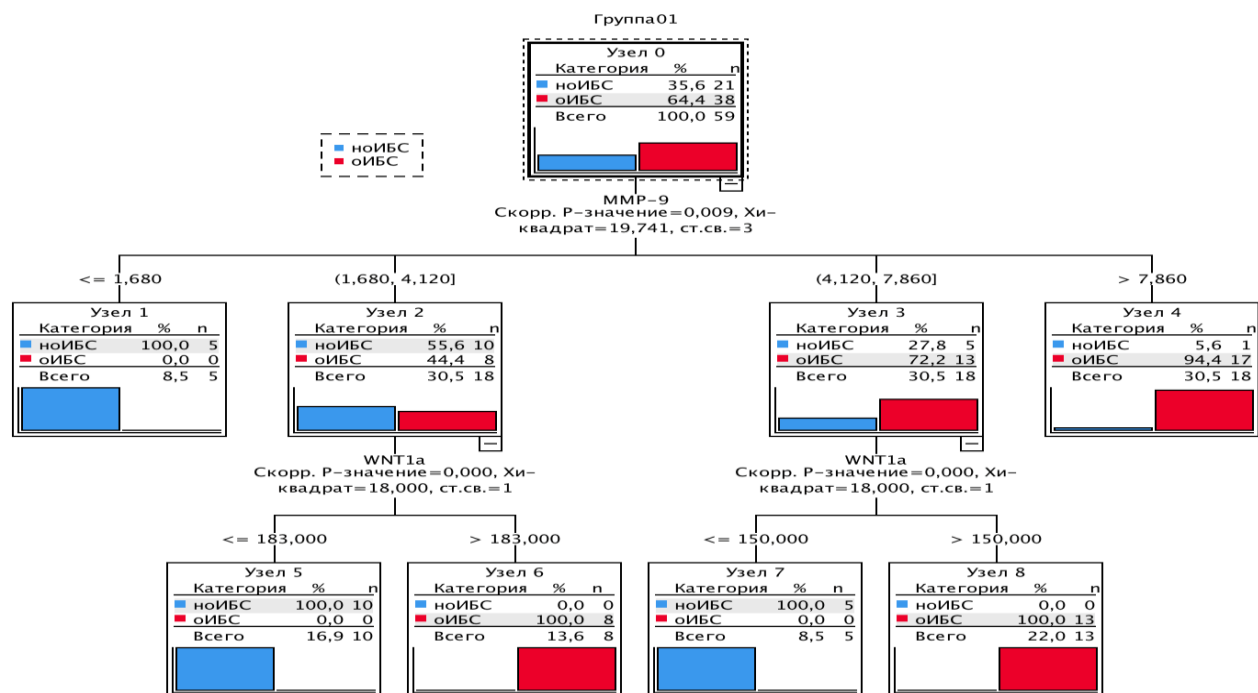


Рисунок 5 – Дерево решений, демонстрирующее роль ММР-9 и Wnt1 в стратификации риска обструктивного поражения коронарных артерий при ишемической болезни сердца

**Многофакторный анализ независимых предикторов**

Для подтверждения независимости биомаркеров проведён многофакторный логистический регрессионный анализ с последовательным добавлением ковариат (пол, ЛПНП, мочевая кислота). Во всех четырёх моделях (базовая и А, В, С) Wnt1, Wnt3a и ММР-9 сохраняли статистически значимую или пограничную ассоциацию с оИБС ( $p \leq 0,05$ ), тогда как ЛПНП и мочевая кислота не достигали значимости ни в одной модели. Мужской пол являлся независимым предиктором (ОШ = 3,215; 95% ДИ: 1,122–9,212;  $p = 0,030$ ) (Рисунок 7).

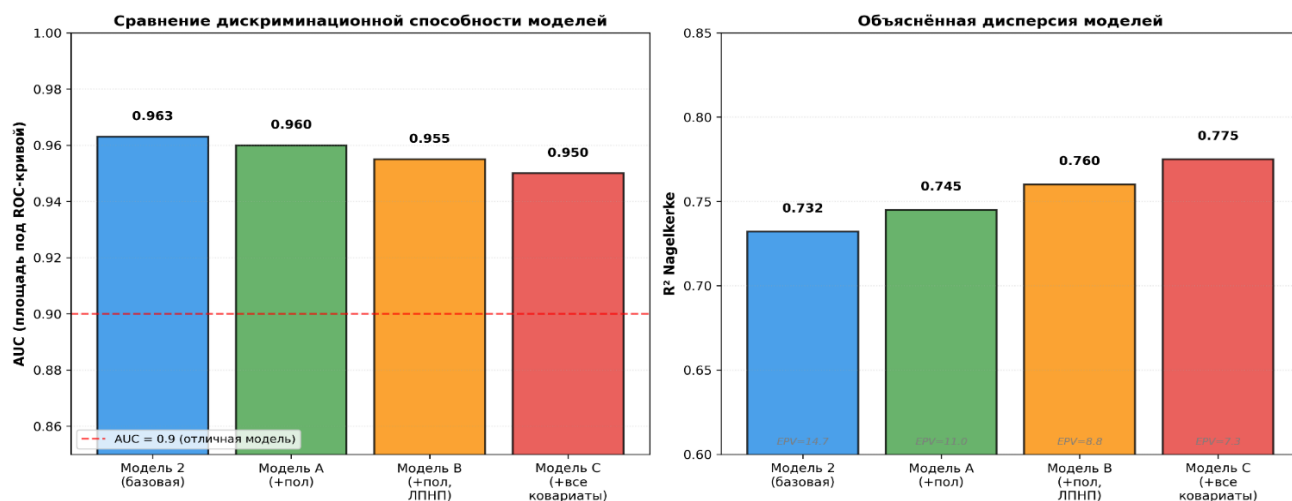


Рисунок 7 – Модели многофакторного анализа предикторов обструктивного поражения коронарных артерий

Скорректированные ОШ для биомаркеров менялись менее чем на 10% при расширении модели, что свидетельствует об устойчивости выявленных связей к влиянию пола и основных

метаболических показателей. Высокие значения AUC ( $> 0,96$ ) и  $R^2$  Нейджелкерка ( $> 0,73$ ) сохранялись во всех моделях. Это указывает на стабильность выявленных ассоциаций и позволяет рассматривать изученные биомаркеры как относительно независимые маркеры обструктивного поражения КА в рамках исследованной клинической модели.

## **ВЫВОДЫ**

1. У больных стабильной ИБС с обструктивным поражением КА уровни Wnt1 и Wnt3a в плазме крови оказались достоверно выше, чем в группе без обструкции ( $p < 0,001$  и  $p = 0,001$  соответственно; после FDR-коррекции Wnt1:  $p = 0,039$ ,  $q = 0,048$ ; Wnt3a:  $p = 0,011$ ,  $q = 0,025$ ). Полученный результат позволяет рассматривать усиление канонического Wnt-каскада как фактор, сопутствующий нарастанию атеросклеротического стеноза.

2. Уровень ММП-9 был достоверно выше в группе оИБС ( $p < 0,001$ ), тогда как уровни ММП-1 и ММП-14 не различались между группами. Это указывает на избирательное вовлечение ММП-9 в процессы ремоделирования и прогрессирования обструктивного поражения КА при ИБС.

3. Установлены значимые корреляционные взаимосвязи между компонентами Wnt-сигнального каскада и ММП-9 в объединённой выборке пациентов со стабильной ИБС: Wnt1–ММП-9 ( $p = 0,449$ ;  $p < 0,001$ ), Wnt3a–ММП-9 ( $p = 0,259$ ;  $p = 0,042$ ). Корреляция Wnt1–ММП-9 сохраняется только в группе оИБС после стратификации пациентов по фенотипам ИБС, что позволяет предполагать координированное повышение активности Wnt-сигнального каскада и протеолиза именно при обструктивном атеросклерозе.

4. При ROC-анализе: биомаркеры Wnt1 (AUC=0,955) и Wnt3a (AUC=0,938) демонстрируют высокую диагностическую эффективность в различении обструктивного и необструктивного поражения КА у пациентов со стабильной ИБС. Оба показателя были статистически значимыми ( $p < 0,001$ ). Диагностическая ценность ММП-9 была менее выраженной, что не позволяет рассматривать данный маркер как самостоятельный высокоточный критерий дифференциации фенотипов стабильной ИБС. Комбинированная модель, включавшая ММП-9, Wnt1 и Wnt3a, на обучающей выборке продемонстрировала AUC = 0,963; показатель Нейджелкерка  $R^2$  составил 0,732, а общая точность модели — 95,2%. Полученные модели показывают перспективность включения маркеров сигнального Wnt-каскада в алгоритмы стратификации пациентов с ИБС, но для этого необходима внешняя валидация.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Определение Wnt1 и Wnt3a в плазме крови целесообразно рассматривать как дополнительный лабораторный тест у пациентов со стабильной стенокардией напряжения I–III ФК и промежуточной предтестовой вероятностью оИБС (15–85%) для дифференциации

обструктивного и необструктивного фенотипов ИБС на доклиническом этапе обследования и оптимизации маршрутизации пациентов к инвазивной коронарной визуализации.

2. У пациентов со стабильной ИБС целесообразно включить определение ММП-9 в лабораторный алгоритм обследования как дополнительного маркера протеолитического ремоделирования сосудистой стенки. Статистически значимое повышение ММП-9 при обструктивном поражении КА, выявленное в настоящем исследовании, обосновывает перспективность изучения данного показателя в качестве дополнительного лабораторного критерия при дифференциации фенотипов ИБС

3. Использование панели биомаркеров Wnt1, Wnt3a и ММП-9, а также разработанных диагностических моделей может быть рекомендовано в качестве дополнительного инструмента при выборе маршрутизации пациентов со стабильной ИБС, однако полученные результаты требуют дальнейшей проверки на более крупных выборках перед широким внедрением в рутинную клиническую практику.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Оценка уровней wnt1, wnt3a, а также матриксных металлопротеиназ 1, 9 и 14 у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и различными фенотипами поражения коронарных артерий / **М. Аль Ахдал**, А.О. Юсупова, М.Л. Гинзбург, Ю.Н. Беленков // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». — 2025. — Т. 27. — № 5. — С. 5–15. (обзор)

2. Оценка уровней Wnt1 и Wnt3a у больных стабильной ишемической болезнью сердца с различными вариантами поражения коронарных артерий / **М. Аль Ахдал**, А.О. Юсупова, Н.Н. Пахтусов, О.А. Слепова, А.С., Лишута, Ю.Н. Беленков // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии**. — 2025. — Т. 21. — № 5. — С. 433–440. [Web of Science, Scopus]

3. Белок Wnt1 и матриксные металлопротеиназы у пациентов с обструктивным и необструктивным поражением коронарных артерий / **М. Х. Аль Ахдал**, А. О. Юсупова, Н. Н. Пахтусов, О. А. Слепова, Ю. Н. Беленков // XIII Евразийский конгресс кардиологов: сборник тезисов / Издательство «ИнтерМедсервис». — Москва, 2025. — С. 7.

4. The role of Wnt signaling in development of coronary artery disease: WNT1 protein in patients with obstructive and nonobstructive coronary artery disease / **M. Al-Ahdal**, A. O. Yusupova, Yu. N. Belenkov // ESC Congress 2025 together with the World Congress of Cardiology, Madrid, Spain, 29 August – 1 September 2025. — European Heart Journal. — 2025.

5. Матриксные металлопротеиназы (ММП-1, ММП-9, ММП-14) у больных стабильной ишемической болезнью сердца с обструктивным и необструктивным поражением коронарных артерий / А. О. Юсупова, Н. Н. Пахтусов, О. А. Слепова, М. Л. Гинзбург, Ю. Н. Беленков, **М. Х.**

**Аль Ахдал** // XX Национальный конгресс терапевтов: сборник тезисов / Российское научное медицинское общество терапевтов. — Москва: РНМОТ, 2025. — С. 535.

6. Оценка уровней матриксных металлопротеиназ-1, -9 и -14 у больных стабильной ишемической болезнью сердца с различными вариантами поражения коронарных артерий / **М. Аль Ахдал**, А.О. Юсупова, Н.Н. Пахтусов, О.А. Слепова, Ю.Н. Беленков // **Кардиология: новости, мнения, обучение**. — 2026. — Т. 14. — № 1 (44). — С. 51–58.

7. Сигнальные молекулы каскада Wnt и матриксные металлопротеиназы при стабильной ишемической болезни сердца: различия обструктивного и необструктивного фенотипов / **М. Аль Ахдал**, А.О. Юсупова, Н.Н. Пахтусов, О.А. Слепова, Ю.Н. Беленков // **Кардиология**. — 2026. — Т. 66. — № 3. — С. 54–62. [Web of Science, Scopus, PubMed]

8. Assessment of Wnt1 and Wnt3a levels in patients with different phenotypes of stable coronary artery disease / **M. Al-Ahdal** // The 4th International Conference on Heart and Cardiovascular Diseases: abstract book. — Kuala Lumpur: Science Publishing Group, 2026.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ИБС – ишемическая болезнь сердца

КА – коронарные артерии

КДО – конечный диастолический объём левого желудочка

КДР – конечный диастолический размер левого желудочка

КСО – конечный систолический объём левого желудочка

оИБС – обструктивная ишемическая болезнь сердца

ноИБС – необструктивная ишемическая болезнь сердца

ЕОК – Европейское общество кардиологов

КАГ – коронарная ангиография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОШ – отношение шансов

ДИ – доверительный интервал

ФК – функциональный класс

МРТ – магнитно-резонансная томография

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХБП – хроническая болезнь почек

ELISA – иммуноферментный анализ (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)

AUC – площадь под ROC-кривой (Area Under the Curve)

ROC – характеристическая кривая «чувствительность-специфичность» (Receiver Operating Characteristic)

PPV – положительная прогностическая ценность (Positive Predictive Value)

NPV – отрицательная прогностическая ценность (Negative Predictive Value)

$R^2$  – коэффициент детерминации

EPV – число событий на переменную (Events Per Variable)

FDR – поправка на множественные сравнения (False Discovery Rate)

CHAID – алгоритм дерева решений Chi-squared Automatic Interaction Detection

VIF – фактор инфляции дисперсии (Variance Inflation Factor)

ESC – Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology)

TCF/LEF – транскрипционные факторы Т-клеточный фактор / лимфоид-энхансер-связывающий фактор (T-Cell Factor / Lymphoid Enhancer-binding Factor)