

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Аль Ахдал Мустафа Хасан Сулайман

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

3.1.20. Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук

Юсупова Альфия Оскаровна

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1. Современные представления об ишемической болезни сердца.....	16
1.1.1. От классической анатомической парадигмы к фенотипам ишемической болезни сердца.....	16
1.1.2. Распространённость и эпидемиология.....	17
1.1.3. Современные диагностические подходы.....	18
1.2. Патофизиология необструктивных форм ишемической болезни сердца.....	19
1.3. Сигнальный путь Wnt в сосудистой биологии и атерогенезе.....	23
1.4. Матриксные металлопротеиназы в сосудистой патологии.....	27
1.5. Взаимосвязь между Wnt-каскадом и матриксными металлопротеиназами.....	33
1.6. Молекулярные маркеры и перспективы клинического применения.....	34
1.7. Заключение.....	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1. Дизайн и организация исследования.....	36
2.2. Критерии участия в исследовании.....	39
2.3. Клинико-демографическая характеристика исследуемых групп.....	41
2.4. Методы клинического обследования.....	47
2.5. Лабораторные методы исследования.....	48
2.6. Инструментальные методы диагностики.....	48
2.7. Определение биомаркеров.....	52
2.8. Статистическая обработка данных.....	54
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	57
3.1. Клинико-лабораторная характеристика обследованных пациентов.....	57
3.2. Характеристика исследуемых групп по данным эхокардиографии.....	58
3.3. Анализ уровней белков Wnt-каскада и матриксных металлопротеиназ в исследуемых группах.....	60
3.4. Анализ взаимосвязи белков Wnt-каскада и матриксных металлопротеиназ в общей когорте пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца.....	68

3.5. Взаимосвязь между белками Wnt-каскада и матриксными металлопротеиназами с показателями липидного профиля	71
3.6. Взаимосвязь белков каскада Wnt и матриксных металлопротеиназ с морфофункциональными параметрами сердца.....	73
3.7. Диагностические модели вероятности обструктивной формы стабильной ишемической болезни сердца	75
3.8. Многофакторный анализ независимых предикторов обструктивного поражения коронарных артерий	85
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	89
4.1. Клинико-демографическая характеристика пациентов.....	89
4.2. Особенности лабораторных показателей и их клиническая интерпретация ...	90
4.3. Эхокардиографические параметры: морфофункциональное ремоделирование при стабильной ишемической болезни сердца	92
4.4. Анализ уровней белков Wnt-сигнального каскада у пациентов с обструктивным и необструктивным поражением коронарных артерий	93
4.5. Анализ матриксных металлопротеиназ у пациентов с различными вариантами поражения коронарных артерий	95
4.6. Клиническое значение взаимосвязи белков Wnt и матриксных металлопротеиназ у пациентов с различными вариантами поражения коронарных артерий.....	98
4.7. Анализ взаимосвязей между биомаркерами и эхокардиографическими параметрами.....	100
4.8. Сравнительная характеристика диагностических моделей и их клиническая ценность.....	101
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	109
ВЫВОДЫ	111
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	112
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	114
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	116

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остаётся ведущей причиной смертности и снижения качества жизни во всём мире [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2021 году болезни системы кровообращения обусловили около 20,5 млн летальных исходов, что составляет приблизительно треть всех случаев смерти, при этом около 80% смертей наблюдались в странах с низким и средним уровнем дохода [2]. Данные Института показателей и оценки здоровья GBD (Global Burden of Disease) убедительно свидетельствуют, что ИБС стабильно остаётся главной причиной потерь лет жизни среди неинфекционных заболеваний, а совокупное бремя сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в период с 1990 по 2022 год неуклонно возрастало вопреки достигнутым успехам в их профилактике и лечении [3].

В Российской Федерации (РФ) ССЗ также сохраняют лидирующие позиции среди причин смерти [4], стандартизованные показатели смертности от ИБС (коды I20–I25 по МКБ-10) характеризуются выраженной межрегиональной вариабельностью с особо высокими значениями в трудоспособных возрастных группах, что подчёркивает медико-социальную значимость данной проблемы [5, 6]. Это подчёркивает необходимость уточнения патогенетических механизмов и фенотипов ИБС для совершенствования профилактики, диагностики и лечения.

Долгие годы в академической и клинической среде доминировало представление об ИБС исключительно как о следствии обструктивного атеросклеротического поражения, затрагивающего крупные эпикардальные коронарные артерии (КА) [7]. Тем не менее, накопленная за последнее время доказательная база заставила научное сообщество кардинально пересмотреть взгляды на гетерогенную природу данного заболевания [8]. Всё большее внимание уделяется проблеме ишемии миокарда при отсутствии гемодинамически значимых стенозов КА [9].

Согласно современным данным, состояние ишемии без обструктивного поражения КА представляет собой не редкое исключение, а широко распространенный вариант ИБС, выявляемый у значительной доли пациентов с клинической картиной стенокардии и признаками ишемии по данным функциональных тестов [10, 11]. Указанное состояние признано самостоятельной клинически значимой нозологической формой, требующей разработки специфической диагностической и лечебной стратегии.

В современных рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК, англ. ESC — European Society of Cardiology) по ведению пациентов с хроническими коронарными синдромами (2024 г.) особый акцент сделан на необходимости вероятностной диагностики необструктивной ИБС (ноИБС). При этом отдельно внимание уделяется роли микрососудистой дисфункции (МСД) и вазомоторных расстройств в возникновении ишемии у пациентов без гемодинамически значимых атеросклеротических стенозов КА [12]. Эти положения, в свою очередь, указывают на ограниченность одного лишь анатомического подхода и обосновывают необходимость изучения молекулярных механизмов, лежащих в основе ишемии миокарда.

В основе одной из ведущих концепций ИБС лежит представление об атеросклерозе как о хроническом воспалении, затрагивающем клеточные сигнальные пути и ремоделирование внеклеточного матрикса (ВКМ); данная парадигма рассматривается как весьма перспективная для понимания патогенеза ИБС [13]. Поэтому изучение молекулярных регуляторов сосудистого ремоделирования приобрело особую актуальность. Среди них выделяют сигнальный путь Wnt и матриксные металлопротеиназы (ММП), которые потенциально отражают активность воспалительных и протеолитических механизмов при различных вариантах поражения коронарного русла.

Исследование профиля данных молекулярных факторов позволит углубить представления о патогенезе ИБС, определить их потенциальное значение для диагностики, прогнозирования и оптимизации лечебной тактики. Указанные

обстоятельства обуславливают актуальность настоящего исследования и определяют его научную новизну.

Степень разработанности темы исследования

Патогенез ИБС изучается фундаментальной и клинической медициной на протяжении многих десятилетий. За это время удалось детально охарактеризовать процессы, лежащие в основе обструктивного атеросклероза: липидную инфильтрацию сосудистой стенки, хроническое воспаление и последующее ремоделирование артерий [14, 15]. Вместе с тем признание гетерогенности клинических фенотипов ИБС, включая выделение ишемии без обструктивного поражения КА и стенокардии без обструктивного поражения КА в качестве самостоятельных нозологических форм в рекомендациях ЕОК (2024), подчеркнуло важность расширенного изучения молекулярных механизмов, лежащих в основе этих разнообразных вариантов поражения коронарного русла.

Сигнальный путь Wnt/ β -катенин, играющий ключевую роль в регуляции клеточной пролиферации, дифференцировки и воспалительного ответа, преимущественно изучен в контексте эмбрионального морфогенеза сердечно-сосудистой системы и экспериментальных моделей атеросклероза. Работы зарубежных коллективов (Tsaousi A. и соавт., 2011; Mill C. и соавт., 2014; Borrell-Pages M. и соавт., 2015) продемонстрировали ассоциацию повышенной экспрессии белков Wnt/ β -катенин каскада (Wnt1 и Wnt3a) с развитием эндотелиальной дисфункции, миграцией гладкомышечных клеток (ГМК) и прогрессированием атеросклеротического поражения в моделях *in vitro* и *in vivo* [16, 17, 18].

Следует отметить, что значительная часть проведенных исследований основывалась на экспериментальных моделях или включала ограниченные клинические когорты. Это обстоятельство, как правило, ограничивает возможности экстраполяции выявленных закономерностей на обширную клиническую популяцию. При этом, анализ доступных источников не выявил систематических

данных в отношении уровней циркулирующих белков Wnt1 и Wnt3a у пациентов со стабильной формой ИБС.

Изучение роли ММП в патогенезе атеросклероза и дестабилизации атеросклеротической бляшки демонстрирует значительный прогресс. Имеющиеся данные (работы Galis с соавт. в 2002 г., Newby в 2015 г. и Wang с соавт., 2018) указывают на то, что для пациентов с острыми коронарными синдромами (ОКС) уровень ММП-9 служит важным предиктором неблагоприятных исходов и отражает активность протеолитического ремоделирования [19, 20, 21]. Однако с диагностикой при стабильной ИБС всё сложнее: роль ММП-9, ММП-1 и ММП-14 здесь пока обсуждается. Тем более что данных по разным фенотипам (обструктивному и необструктивному) явно недостаточно.

Что касается связи Wnt-каскада с продукцией ММП, то она привлекает всё больше внимания. В частности, экспериментальные работы показывают: классический Wnt/ β -катениновый путь через активацию транскрипционных факторов (Т-клеточный фактор/лимфоидный энхансерный фактор — TCF/LEF) способен напрямую запускать транскрипцию генов ММП-2 и ММП-9 [22]. Эти данные позволяют предполагать наличие патогенетического взаимодействия между нарушениями Wnt-сигналикации, воспалительным ответом и ремоделированием матрикса в условиях атеросклеротического поражения КА.

Несмотря на наличие серьезных теоретических предпосылок, указывающих на потенциальную патогенетическую связь между данными системами, число клинических исследований, которые бы одновременно оценивали компоненты Wnt-каскада и ММП у пациентов со стабильной ИБС, остается ограниченным. В доступной литературе отсутствуют систематизированные сведения о сочетанной диагностической и патогенетической роли таких маркеров Wnt1, Wnt3a и ферментов ММП, особенно применительно к различным вариантам поражения КА.

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, 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. Установить наличие взаимосвязи между белками сигнального каскада (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 коронарных артерий — обструктивного и необструктивного, верифицированного по данным коронарной ангиографии (КАГ).

Впервые показано, что концентрации Wnt1 и Wnt3a в плазме крови у пациентов с оИБС статистически значимо превышают таковые при необструктивном фенотипе заболевания ($p < 0,001$), что позволяет рассматривать данные белки в качестве потенциальных дополнительных биомаркеров 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/ β -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 ($AUC=0,963$). Подобные модели, использующие биомаркеры Wnt-каскада для неинвазивной стратификации пациентов со стабильной ИБС, в доступной литературе ранее не описаны.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость данного исследования заключается в расширении существующих представлений о молекулярных механизмах, лежащих в основе формирования обструктивного и необструктивного фенотипов стабильной ИБС. В проведённом исследовании концентрация Wnt1 у пациентов с обструктивным поражением КА была достоверно выше, чем в группе ноИБС (Ме: 0,188 vs 0,150 нг/мл, $p < 0,001$; $q=0,048$), аналогичная закономерность выявлена для

Wnt3a (Me: 0,181 vs 0,074 нг/мл, $p < 0,001$; $q = 0,025$). Эти результаты говорят о том, что канонический Wnt/ β -катенин-зависимый сигнальный путь действительно активируется при гемодинамически значимом коронарном атеросклерозе — в дополнение к той экспериментальной доказательной базе, которая есть на сегодняшний день. Уровень ММП-9 при обструктивном поражении также был значимо выше (Me: 7,36 vs 3,58 нг/мл, $p < 0,001$), а корреляционный анализ выявил умеренную прямую связь между Wnt1 и ММП-9 ($\rho = 0,449$; $p < 0,001$) и Wnt3a и ММП-9 ($\rho = 0,259$; $p = 0,042$). Значит, Wnt-каскад и матриксное ремоделирование действуют согласованно, способствуя прогрессии атеросклероза. При многофакторном логистическом анализе ассоциация Wnt1 с обструктивным фенотипом сохранялась независимо от показателей липидного профиля (ОШ=27,1; 95% ДИ: 6,0–123,4; $p < 0,001$; AUC=0,955). Это указывает на самостоятельную патогенетическую роль воспалительных Wnt-опосредованных механизмов наряду с классическим липидным компонентом атерогенеза. Полученные результаты создают теоретические предпосылки для дальнейшего изучения Wnt-сигналикации как потенциальной терапевтической мишени при коронарном 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 января 2021 г.). В исследование включены 126 пациентов, распределённых в две группы: группа необструктивного поражения КА (n=44; стеноз <50%) и группа обструктивного поражения КА (n=82; стеноз $\geq$ 50%) по данным КАГ.

В работе применён комплекс клинических, лабораторных, инструментальных и статистических методов. Концентрации Wnt1, Wnt3a, ММП-1, ММП-9 и ММП-14 в плазме крови определялись методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА, ELISA) с использованием коммерческих наборов производства Cloud-Clone Corp. на анализаторе Adaltis Personal Lab.

Статистическая обработка выполнялась в программах StatTech v.4.11.2 и IBM SPSS с применением непараметрических методов, коррекцией на множественные сравнения (FDR), внутренней валидацией методом бутстрэпа (1000 итераций) и 10-кратной перекрёстной проверкой.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные научные положения, выводы и практические рекомендации диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры Госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины «Клиническая медицина», читаемой по направлению подготовки (специальности) 31.05.01 — Лечебное дело, 3.1.20 — Кардиология (акт № 801 от 01 декабря 2025 г.), а также внедрены в лечебный процесс отделения кардиологии №1 Клиники госпитальной терапии имени А.А. Остроумова Университетской клинической больницы № 1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (акт № 780 от 01.12.2025).

Личный вклад автора

Автор лично принимал участие в выборе темы диссертационного исследования, постановке цели и задач, разработке дизайна исследования. Автором самостоятельно проведён анализ отечественной и зарубежной научной литературы по теме диссертации. Автор лично осуществлял отбор и клиническое обследование пациентов, включённых в исследование, проводил сбор анамнеза, оценку клинического статуса и интерпретацию результатов инструментальных методов исследования. Автор самостоятельно сформировал базу данных исследования и провёл статистическую обработку полученных данных с использованием программ StatTech v.4.11.2 и IBM SPSS Statistics, включая методы непараметрической статистики, ROC-анализ, логистическую регрессию, бутстреп-валидацию и CHAID-моделирование. На основании проведённого анализа и обобщения результатов исследования автором лично сформулированы выводы работы и научные 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 Wnt-каскада (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 (стеноз $< 50\%$). Это указывает на взаимосвязь между активацией канонического Wnt/ β -катенин-зависимого сигнального пути с обструктивным фенотипом стабильной ИБС.

2. Среди изученных 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 требованиям паспорта 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 ($\alpha = 0,05$). Формирование исследуемых групп проводилось на

основании чётко определённых критериев включения, невключения и исключения, что позволило обеспечить их сопоставимость. Применение современных методов статистического анализа обеспечивает обоснованность полученных выводов. Статистическая обработка данных выполнена с использованием параметрических и непараметрических методов сравнения, корреляционного и регрессионного анализа, ROC-анализа с расчётом площади под кривой (AUC); порог статистической значимости принят равным $p < 0,05$. Дополнительно проведена внутренняя валидация диагностических моделей с использованием метода бутстреп (1000 итераций) и десятикратной перекрёстной проверки.

Первичная документация (истории болезни, амбулаторные карты, электронная база данных, протоколы лабораторных и инструментальных исследований) проверена — данные в диссертации соответствуют исходным материалам.

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 года совместно со Всемирным конгрессом кардиологов, 29 августа - 1 сентября 2025г., Мадрид (Испания); Российский национальный конгресс кардиологов, 25-27 сентября 2025г., Казань; 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 Московский государственный медицинский университет 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. В её структуру входят введение, четыре главы (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов), заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений и список литературы. Материалы диссертации представлены в 25 таблицах и 9 рисунках. Список литературы включает 185 источников, в том числе 25 отечественных и 160 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные представления об ишемической болезни сердца

1.1.1. От классической анатомической парадигмы к фенотипам ишемической болезни сердца

Традиционное определение ИБС основывалось на анатомическом принципе — наличии атеросклеротического сужения эпикардальных КА более чем на 50% их просвета [8]. Однако практическое применение этого определения выявило существенный парадокс: значительная доля пациентов с симптомами стенокардии и объективными признаками ишемии миокарда при выполнении КАГ не имеют гемодинамически значимых стенозов КА [23]. Накопление этих данных потребовало пересмотра сугубо «обструктивной» парадигмы и привело к формированию концепции различных клинико-патофизиологических фенотипов ИБС.

В научной литературе и современных рекомендациях кардиологических обществ в последние годы происходит активная эволюция взглядов на ИБС как на гетерогенную группу состояний, где наряду с классическим обструктивным атеросклерозом ключевую роль играют микрососудистая дисфункция и коронарные вазомоторные нарушения. В частности, в 2020 г. ЕОК совместно с Европейской ассоциацией чрескожных сердечно-сосудистых вмешательств представили обновлённую концепцию фенотипов ИБС, в которой выделяются следующие основные клинические формы:

1) Обструктивная ИБС (оИБС) — характеризуется наличием гемодинамически значимых стенозов (как правило, $\geq 50\text{--}70\%$) эпикардальных КА, подтверждённых при КАГ, которые сопровождаются индуцируемой или спонтанной ишемией миокарда [24, 25].

2) Ишемия без обструктивного поражения КА (ноИБС — Ischemia with Non-Obstructive Coronary Arteries, INOCA) — определяется как наличие объективно

подтверждённой ишемии миокарда с помощью функциональных методов визуализации (стресс-эхокардиография (ЭхоКГ), магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или других функциональных методов) при отсутствии обструктивных изменений КА [24, 26].

3) Стенокардия без обструктивного поражения КА (ANOCA, Angina with Non-Obstructive Coronary Arteries) — подразумевает наличие типичных или атипичных симптомов стенокардии в сочетании с объективными признаками ишемии, выявленными при отсутствии ангиографически значимых стенозов эпикардиальных артерий [24, 27].

Представленные фенотипы отражают переход от исключительно анатомического подхода к интегративному клинικο-патофизиологическому взгляду на ИБС, учитывающему вклад МСД, эндотелиальной дисфункции и коронарного вазоспазма в развитие ишемии миокарда при отсутствии выраженного атеросклеротического стеноза эпикардиальных артерий.

1.1.2. Распространённость и эпидемиология

В последние годы стало очевидно, что необструктивные формы ИБС у пациентов со стенокардией и признаками ишемии миокарда встречаются значительно чаще, чем предполагалось ранее [25]. Современные эпидемиологические данные свидетельствуют, что количество пациентов с данной патологией возрастает [28]. По данным метаанализа, отсутствие гемодинамически значимых стенозов КА выявляется у 60–70 % пациентов, направляемых на КАГ по поводу стенокардии и объективных признаков ишемии миокарда [29, 30]. При этом женщины представляют значительную часть данной популяции, их доля составляет около 50–70%, тогда как мужчины представлены в 30–50% случаев [26, 31]. В частности, согласно данным регистра Американского колледжа кардиологов, INOCA регистрируется у 51% женщин и у 32% мужчин [32], что указывает на выраженное преобладание этой формы в женской популяции.

Steinberg и соавт. (2024), показали, что у женщин INOCA чаще ассоциируется с МСД, дисфункцией эндотелия и гормональными изменениями в том числе в перименопаузе [33]. Аналогичная тенденция прослеживается и в Российской популяции. Так, Самородская И.В. (2024) в обзоре посвященном хроническим формам ИБС, указывает, что у значительной части пациентов диагностируется микрососудистая дисфункция при отсутствии стенозов КА более 50% [34]. По данным Сумина А.Н. (2020), основанным на многоцентровом исследовании, около 90% пациентов с ангиографически интактными эпикардальными артериями демонстрируют признаки МСД или коронарного вазоспазма [35], что в целом согласуется с результатами зарубежных исследований, указывающих на высокую распространённость микрососудистых нарушений при ноИБС.

В национальных рекомендациях подчёркивается необходимость целевой диагностики, лечения и диспансерного наблюдения этой категории пациентов [34, 36]. Несмотря на расширение диагностических возможностей, патогенетические механизмы ANOCA/INOCA и их вклад в развитие клинической симптоматики по-прежнему остаются актуальным направлением, требующим дальнейших исследований.

1.1.3. Современные диагностические подходы

Современные клинические руководства, касающиеся тактики ведения пациентов со стабильной ИБС, регламентируют поэтапный диагностический алгоритм, целью которого является не только выявление обструктивных поражений, но и идентификация микрососудистых и вазомоторных форм патологии [12, 23, 37]. На первом этапе выполняется оценка предтестовой вероятности оИБС, которая базируется на анализе клинических данных пациента, включая возраст, пол, наличие факторов риска и характеристики болевого синдрома в грудной клетке. На втором этапе, с целью верификации ишемии миокарда, применяются методы функциональной диагностики.

В качестве таких диагностических подходов применяются стресс-электрокардиография (чувствительность которой при необструктивной патологии, тем не менее, ограничена), а также стресс-эхокардиография (ЭхоКГ), радионуклидная перфузионная сцинтиграфия миокарда с физической или фармакологической нагрузкой и стресс-MPT [11, 38]. На третьем этапе исследования предусматривается выполнение мультиспиральной компьютерной томографической ангиографии (МСКТ КА) и/или КАГ, что позволяет исключить наличие обструктивных поражений и, при наличии соответствующих показаний, выполнить инвазивные функциональные тесты [39, 40].

Согласно международным критериям COVADIS (Coronary Vasomotor Disorders) для микрососудистой стенокардии характерны: наличие симптомов и объективно подтверждённой ишемии миокарда, доказанная микрососудистая дисфункция (снижение резерва коронарного кровотока, повышение индекса микроциркуляторного сопротивления, патологическая реакция на ацетилхолин) при отсутствии обструктивного поражения КА [41, 42, 43].

Таким образом, диагностический подход при ANOCA/INOCA основывается на интеграции клинической оценки, функциональной верификации ишемии и структурно-функциональной характеристики коронарного русла, что позволяет рассматривать необструктивные формы ИБС как самостоятельный и клинически значимый фенотип заболевания, требующий специфической тактики ведения.

1.2. Патофизиология необструктивных форм ишемической болезни сердца

Необструктивные формы ИБС представляют собой гетерогенную группу состояний, при которых ишемия миокарда обусловлена не гемодинамически значимыми стенозами эпикардиальных артерий, а нарушениями вазомоторики и структуры коронарного русла - от эпикардиального вазоспазма до МСД и эндотелиальной недостаточности.

Спазм коронарных артерий

Коронарный ангиоспазм является одним из значимых механизмов ишемии миокарда у пациентов с ноИБС. Данное состояние способно проявляться как в виде спазма крупных эпикардиальных артерий (что соответствует вазоспастической или вариантной стенокардии), так и преимущественно в мелких сосудах — артериолах и прекапиллярах. В последнем случае, несмотря на выраженную ишемию, ангиографическая картина остается неизменной [44, 45].

Результаты метаанализа, охватившего 56 исследований с участием 14 427 пациентов с ноИБС, продемонстрировали следующие показатели распространенности: вазоспазм эпикардиальных КА выявлялся в 40% случаев, микрососудистый спазм — в 24%, а сочетание коронарной микрососудистой дисфункции со спазмом — в 23%. Эти данные свидетельствуют о существенной роли вазоспастических механизмов в патогенезе INOCA/ANOCA [27].

Эпикардиальный спазм характеризуется транзиторным сужением просвета артерии, которое может быть спровоцировано рядом факторов, включая воздействие холода, психоэмоциональный стресс, физическое напряжение, употребление табака или кофеина [46]. На молекулярном уровне механизмы спазма ассоциированы с дисбалансом между вазоконстрикторными (такими как эндотелин-1 и норадреналин) и вазодилатирующими (оксид азота, простациклин) факторами [47]. Также выдвигается гипотеза о значимости гиперреактивности ГМК, которая, предположительно, обусловлена усилением экспрессии рецепторов к вазоконстрикторам и одновременным снижением чувствительности к вазодилататорам [48].

В числе ключевых патогенетических механизмов выделяют гиперактивность Rho-киназы, способствующих кальций-зависимой сенситизации гладкомышечных клеток, а также повышение экспрессии и чувствительности рецепторов к эндотелину-1, уменьшение биодоступности оксида азота и интенсификацию оксидативного стресса [49]. При эпикардиальном спазме ишемия является результатом значительного сужения одной или нескольких крупных артерий, в то

время как при микрососудистом спазме патологические изменения локализуются исключительно на уровне артериол и прекапилляров [50]. Данное различие в уровне поражения объясняет возникновение характерной клинической симптоматики в условиях отсутствия обструктивных изменений в эпикардальных артериях по данным ангиографии.

Эндотелиальная дисфункция

Эндотелий функционирует как активная метаболическая система, которая регулирует сосудистый тонус, гемостаз, воспалительные процессы и ремоделирование ВКМ. В контексте INOCA, эндотелиальная дисфункция проявляется уменьшением синтеза и биодоступности оксида азота, нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации, а также доминированием вазоконстрикторных влияний. Эти изменения, в свою очередь, способствуют пролиферации ГМК, увеличению сосудистого сопротивления и повышают предрасположенность к развитию коронарного вазоспазма [51, 52, 53].

Механизмы, лежащие в основе развития эндотелиальной дисфункции, многообразны. Одним из ключевых факторов является окислительный стресс, который способствует разрушению оксида азота, что ведёт к дальнейшему синтезу пероксинитрита. Дополнительный существенный механизм представлен хроническим воспалением, опосредованное такими цитокинами, как интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), приводит к подавлению продукции оксида азота эндотелиальными клетками. Кроме того, инсулинорезистентность и сопутствующие метаболические нарушения могут влиять на сигнальный путь через фосфатидилинозитол-3-киназный путь (PI3K/Akt), который является необходимым для синтеза оксида азота [54, 55].

На уровне микрососудистого русла упомянутые нарушения проявляются снижением резерва коронарного кровотока (Coronary Flow Reserve, CFR) и повышением индекса микроциркуляторного сопротивления (Index of Microcirculatory Resistance, IMR) [56].

Микрососудистая дисфункция

МСД представляет собой комплекс структурных и функциональных нарушений в системе коронарной микроциркуляции, играющих ключевую роль в патогенезе ноИБС [57]. Эти нарушения охватывают как морфологические перестройки, включающие ремоделирование сосудистого русла, утолщение стенок артериол и редукцию капиллярной плотности, так и функциональные сбои, проявляющиеся снижением коронарного резерва кровотока, возрастанием чувствительности к вазоконстрикторам и нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации [37, 58].

Долгое время атеросклероз рассматривался преимущественно с позиции накопления холестерина в интима артерии; однако за последние десятилетия представления о патогенезе данного процесса существенно пересмотрены: современные научные концепции определяют атеросклероз как хроническое иммуновоспалительное заболевание [59]. В основе его развития лежит дисрегуляция механизмов врождённого иммунитета, где центральную роль играет активация инфламماسомы NLRP3 (NOD-подобного рецепторного белка 3). Под воздействием активированной инфламماسомы секретируются провоспалительные цитокины, включая интерлейкины (ИЛ-1 β , ИЛ-6), а также хемокины и компоненты системы комплемента. Эти медиаторы способствуют поддержанию и усилению воспалительного процесса в сосудистой стенке, что, в свою очередь, влияет на темпы роста атеросклеротической бляшки и её трансформацию в нестабильное, уязвимое состояние [60, 61].

Следовательно, накопившиеся экспериментальные и клинические данные убедительно указывают на то, что атеросклероз является не только нарушением липидного обмена, но и сложным воспалительно-иммунным заболеванием с мультифакторным патогенезом.

Значительный научный интерес представляет изучение роли сигнального Wnt-каскада и активности ММП в регуляции воспалительного процесса и определении морфофункциональных особенностей атеросклеротической бляшки.

1.3. Сигнальный путь Wnt в сосудистой биологии и атерогенезе

Семейство Wingless/Integrated (Wnt) включает более 19 высококонсервативных секретируемых гликопротеинов, которые являются центральными регуляторами физиологических процессов (например, эмбриогенеза, гомеостаза, регенерации) и участвуют в развитии патологических состояний [62, 63].

Сигнальный путь Wnt/ β -катенин представляет собой фундаментальный регулятор клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза. Он имеет существенное значение для эмбрионального развития сердечно-сосудистой системы, а также для поддержания гомеостаза во взрослом организме [64, 65]. Согласно современным данным, нарушение его регуляции ассоциировано с патогенезом атеросклероза, ремоделированием сосудистой стенки, воспалительными процессами и возникновением различных форм ИБС [66, 67].

Эти наблюдения указывают на потенциальную значимость белков Wnt/ β -катенина в качестве биомаркеров и терапевтических мишеней при коронарной патологии.

Общая характеристика Wnt-каскада

Белки семейства Wnt инициируют ряд внутриклеточных сигнальных каскадов. Среди них можно выделить β -катенин-зависимый путь, а также неканонические пути, такие как Wnt/ Ca^{2+} -зависимый и путь планарной клеточной полярности (PCP). Эти сигнальные системы совместно модулируют процессы пролиферации, миграции, выживания и фенотипической пластичности различных типов сосудистых клеток, включая эндотелиальные клетки, ГМК и макрофаги [68].

В норме цитоплазматический деструктивный комплекс подавляет передачу сигнала. Однако при связывании Wnt-лиганда с рецепторным комплексом: Frizzled и корецептора LRP5/6 (белка, ассоциированного с рецепторами липопротеинов низкой плотности 5 и 6 типов) на клеточной поверхности [69], что вызывает

инактивацию цитоплазматического деструктивного комплекса. В его состав включены белки: Axin, APC (продукт гена аденоматозного полипоза толстой кишки), гликоген-синтаза-киназа-3-бета (GSK-3 β) и казеин-киназа-1 (CK1). В неактивированном состоянии он обеспечивает фосфорилирование β -катенина, что приводит к его последующему убиквитинированию и деградации через протеасомный путь [70]. Напротив, при активации Wnt-каскада деструктивный комплекс блокируется, в результате β -катенин не разрушается, а накапливается в цитоплазме, и в конечном итоге перемещается в ядро, где формирует комплексы с факторами транскрипции TCF/LEF, что ведёт к активации генов, участвующих в клеточной пролиферации, выживании и дифференцировке, включая гены ММП [71, 72, 73]. Соответствующая схема приведена на Рисунке 1.

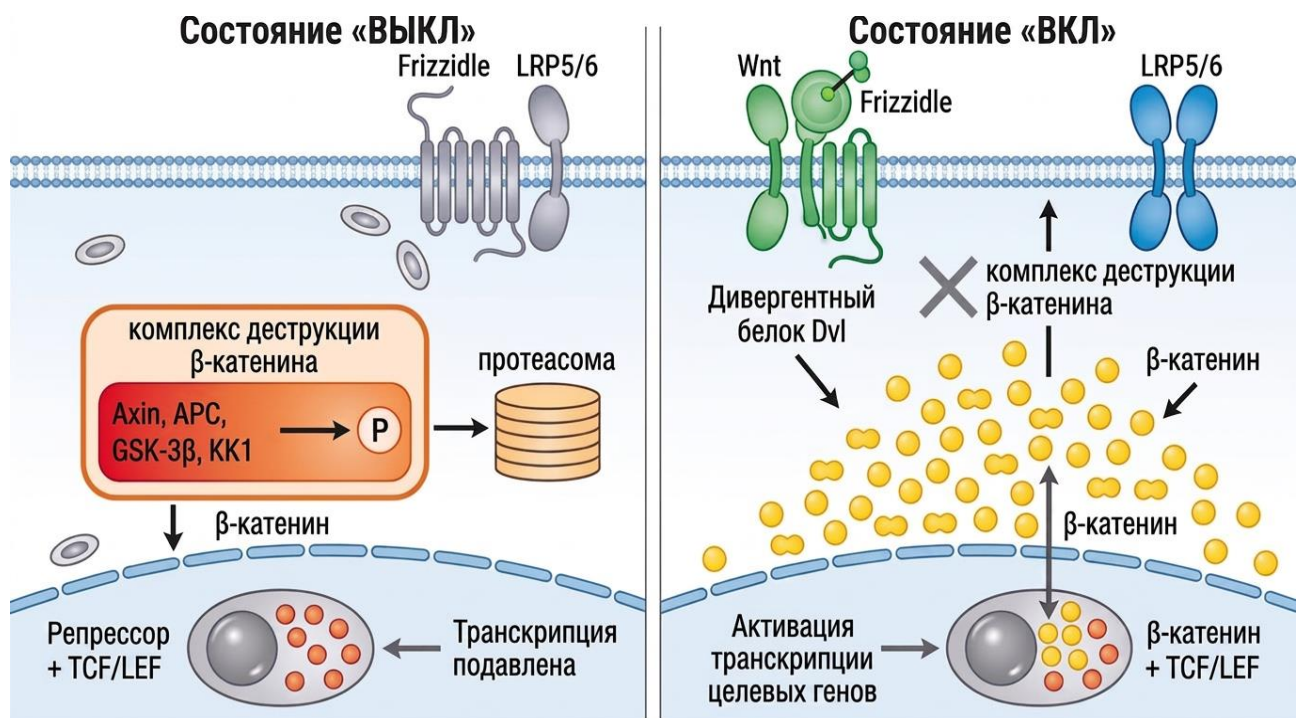


Рисунок 1 – Канонический путь Wnt-сигналикации: состояние «ВЫКЛ» и «ВКЛ» (составлено автором)

Неканонические ветви Wnt-каскада охватывают два функционально различных пути: Wnt/PCP и Wnt/Ca²⁺, последний из которых является кальций-зависимым [74]. Wnt/PCP-путь активируется при связывании Wnt5a с рецепторами

Frizzled без участия LRP5/6 и β -катенина. Вместо этого внутриклеточный сигнал передаётся через малые ГТФазы Rho-семейства: Rac1 инициирует полимеризацию актина и формирование ламеллоподий, тогда как RhoA регулирует сборку актин-миозиновых стрессовых волокон. Обе ГТФазы конвергируют на c-jun N-терминальной киназе (JNK), что в итоге приводит к перестройке цитоскелета и адгезивных контактов [75]. Описанные внутриклеточные изменения обеспечивают направленную миграцию клеток, необходимую для процессов ангиогенеза и сосудистого морфогенеза [76].

Важно, что Wnt/PCP- и Wnt/Ca²⁺-пути функционируют независимо от канонического β -катенин-зависимого каскада. Фосфорилирование компонентов деструктивного комплекса (Axin, APC, GSK3 β) блокирует перемещение β -катенина в ядро, формируя перекрёстное ингибирование. Наиболее ярко этот эффект проявляется в условиях патологически изменённого тканей микроокружения [77, 78].

В последние годы накапливаются данные о том, что Wnt-каскад активно участвует в поддержании хронического воспаления, перестройке ВКМ и регуляции фенотипической пластичности сосудистых клеток. При этом, природные антагонисты Wnt, в частности WIF-1 (ингибиторный фактор Wnt-1), белки группы Frizzled-подобных, и белки семейства Диккопф (Dickkopf- DKK), представляются многообещающими модуляторами воспалительного ответа и потенциальными мишенями для разработки противовоспалительной терапии [79, 80].

Роль Wnt1 в патогенезе сосудистой патологии

Wnt1 является классическим активатором канонического β -катенин-зависимого пути. В ряде исследований наблюдалась повышенная экспрессия Wnt1 в эндотелиальных клетках и ГМК сосудов при атеросклеротическом поражении сосудистой стенки. Причём степень повышения напрямую связана с интенсивностью воспаления и процессами ремоделирования сосуда [81, 82]. В результате активации сигнальной оси Wnt1/ β -катенин в клетках стенки сосуда

усиливается транскрипция генов, отвечающих за воспаление и адгезию. Среди их продуктов — провоспалительные медиаторы, эндотелиальные молекулы адгезии ICAM-1 (межклеточная адгезивная молекула 1-го типа) и VCAM-1 (сосудистая адгезивная молекула эндотелия 1-го типа), а также ММП, которые участвуют в деградации компонентов ВКМ и ремоделировании сосудистой стенки [83]. Перечисленные эффекты способствуют усугублению эндотелиальной дисфункции, усилению адгезии моноцитов и, как следствие, прогрессированию атеросклеротического поражения [73].

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что блокада Wnt-каскада достигается применением антагонистов, таких, как Dkk-1, который конкурирует с эндогенными Wnt за связывание с корецепторами LRP5/6, что способно уменьшать формирование атеросклеротических бляшек в экспериментальных моделях *in vivo* [84]. Тем не менее, для трансляции этих результатов в клиническую практику необходимы дальнейшие клинические исследования.

Роль Wnt3a в патогенезе атеросклероза и микрососудистой дисфункции

Wnt3a входит в группу канонических сигнальных белков семейства Wnt и представляет собой консервативный липид-модифицированный гликопротеин, характеризующийся высоким содержанием цистеиновых остатков [85]. Wnt3a активирует канонический β -катенин-зависимый путь через взаимодействие с рецепторами Frizzled и корецепторами LRP5/6, способствуя транслокации β -катенина в ядро, где активируются факторы транскрипции TCF/LEF [86]. Наблюдается связь между повышенной экспрессией Wnt3a в эндотелиальных клетках сосудов и ГМК сосудистой стенки при атеросклеротических поражениях, и такими явлениями, как развитие эндотелиальной дисфункции, интенсификация эндотелиального воспаления, а также усиление окислительного стресса [87].

Экспериментальные данные указывают на способность Wnt3a активировать как c-jun N-терминальную киназу (JNK), так и окислительный адаптерный белок p66Shc, причем активация последнего происходит посредством его

фосфорилирования по аминокислотному остатку Ser36 (серин-36) [88]. Этот процесс инициирует активацию NADPH-оксидазы-4 (NOX-4), что ведет к усилению образования активных форм кислорода и перекиси водорода. Такой механизм негативно влияет на эндотелий-зависимую вазодилатацию, опосредованную оксидом азота, и способствует уменьшению сократительной способности ГМК сосудистой стенки [89].

В контексте МСД Wnt3a оказывает влияние на ремоделирование капиллярной сети и на функциональное состояние эндотелиальных клеток через активацию β -катенин/TCF-зависимой транскрипции. Избыточная активация канонического Wnt/ β -катенинового пути повышает парацеллюлярную и трансцеллюлярную проницаемость эндотелиального барьера, облегчая трансмиграцию лейкоцитов в субэндотелиальное пространство и вызывая локальное микровоспаление в условиях ишемии [90]. Этот механизм имеет важное значение для понимания патогенеза ноИБС, поскольку микровоспаление и эндотелиальная дисфункция могут вызывать ишемию миокарда даже при отсутствии гемодинамически значимых стенозов КА [91].

В молекулярных исследованиях показано, что Wnt3a, наряду с другими каноническими лигандами, в частности, Wnt1, играет ключевую роль в межклеточной коммуникации и дифференцировке клеток, обеспечивающих морфогенез КА. Это наблюдается как на стадии эмбрионального развития, так и при определенных патологических процессах у взрослых [92]. Дисрегуляция данного сигнального пути в условиях атеросклеротического поражения ассоциируется с дифференцировкой ГМК, их миграцией в интиму, пролиферацией и, как следствие, формированием как стенозирующих, так и нестенозирующих форм коронарного атеросклероза у пациентов, страдающих ИБС [93].

1.4. Матриксные металлопротеиназы в сосудистой патологии

ММП относятся к семейству цинк-зависимых эндопептидаз, обладающих способностью к деградации большинства ключевых компонентов ВКМ, включая

коллагены, эластин, ламинин, фибронектин и другие структурные белки [94, 95]. Первоначально ММП рассматривались как ферменты, основной функцией которых является ремоделирование матрикса, однако за прошедшие десятилетия стало ясно, что их функциональный спектр значительно шире, охватывая регуляцию межклеточной сигнализации, иммунных реакций, процессов ангиогенеза и эпителиально-мезенхимального перехода [96, 97].

К настоящему времени у человека идентифицировано свыше двадцати представителей семейства ММП; их традиционно классифицируют на основе структурных характеристик и субстратной специфичности. Выделяют подгруппы, такие как коллагеназы (ММП-1, -8, -13), желатиназы (ММП-2, -9), стромелизины (ММП-3, -10, -11), матрилизины (ММП-7), а также мембраносвязанные ММП (ММП-14, -15, -16, -17, -24 и -25) и ряд других, менее изученных ферментов [98]. На Рисунке 2 представлена структура ММП.

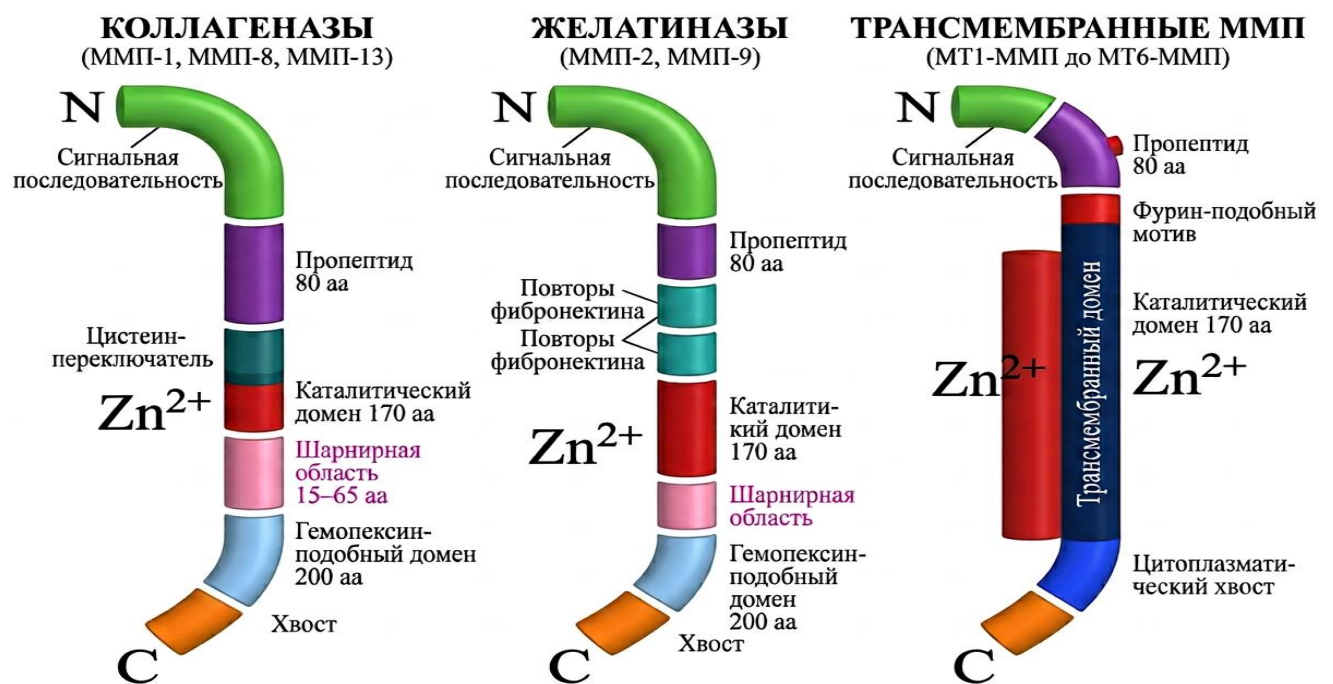


Рисунок 2 – Молекулярная архитектура трёх типов матриксных металлопротеиназ (составлено автором)

В физиологических условиях ММП задействованы в процессах эмбрионального развития, органогенеза, репарации тканей, заживления повреждений, а также в ремоделировании сосудистой стенки и регулировании

барьерных функций. Поддержание тканевого гомеостаза и оптимальной скорости обновления внеклеточного матрикса обеспечивается за счёт тонкого регуляторного равновесия между активностью ММП и действием их эндогенных ингибиторов — тканевых ингибиторов металлопротеиназ (TIMP) [99].

Смещение данного равновесия, будь то гиперактивация или, напротив, избыточное ингибирование ММП, является причиной патологического ремоделирования матрикса и ассоциируется с развитием широкого круга патологий. К ним относятся атеросклероз и нестабильность атеросклеротической бляшки, изменения артериальной стенки при старении и гипертонической болезни, хроническая обструктивная болезнь лёгких, фиброзные поражения печени, воспалительные заболевания кишечника, артриты, эндометриоз, а также процессы опухолевого роста и метастазирования [100].

ММП признаны ключевыми медиаторами процессов ремоделирования сосудистой стенки. Их действие, реализуемое посредством деградации компонентов внеклеточного матрикса (коллаген, эластин, ламинин, фибронектин), оказывает влияние как на прогрессирование атеросклеротической бляшки, так и на её дестабилизацию, что является фундаментальной причиной клинических проявлений ИБС [101].

Роль отдельных металлопротеиназ

ММП-1 (интерстициальная коллагеназа) представляет собой цинк-зависимую протеазу, которая расщепляет компоненты ВКМ и регулируется тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (TIMP) [102]. Этот фермент специфически воздействует на интерстициальные коллагены I и III типов, являющиеся ключевыми структурными компонентами фиброзной капсулы атеросклеротической бляшки. Избыточная активность ММП-1 приводит к деградации указанных коллагенов, ослабляя и истончая капсулу бляшки, что повышает риск её разрыва [103].

ММП-1 способствует деградации интерстициального коллагена, инициируя ремоделирование внеклеточного матрикса, облегчая при этом отделение эпителиальных клеток и активацию фибробластов. Фермент может быть задействован как в заживлении ран, так и в формировании патологического рубцевания [102, 104]. Данные эффекты напрямую связаны с хроническим воспалительным процессом в интима артерий и развитием атеросклеротического поражения.

Ключевым структурным фактором нестабильности атеросклеротической бляшки при ИБС является истончение и дезорганизация коллагенового матрикса её фиброзной покрышки. Поскольку коллагены I и III типов составляют основу её механической прочности, а ММП-1 обладает специфичностью к этим фибриллярным коллагенам, избыточная протеолитическая активность данного фермента приводит к формированию тонкой и слабой («мягкой») покрышки, подверженной разрыву [105]. Этот механизм рассматривается как один из центральных в патогенезе ОКС.

ММП-9 (желатиназа В) — это цинк-зависимая эндопептидаза, расщепляющая коллагены, эластин и другие компоненты ВКМ, что определяет её как ключевой медиатор сосудистого ремоделирования, воспаления и дестабилизации атеросклеротической бляшки [106].

Основным источником ММП-9 в атеросклеротической бляшке служат инфильтрирующие моноциты и макрофаги, преимущественно провоспалительного (M1) фенотипа, а также ГМК сосудов с синтетическим фенотипом [107, 108]. Под действием провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , ИЛ-1 β , а также через активацию сигнальных путей MAPK (митоген-активируемые протеинкиназные пути) и транскрипционного фактора NF- κ B, и индуктора ММП ВКМ (EMMPRIN/CD147), экспрессия ММП-9 в моноцитах/макрофагах и ГМК синтетического фенотипа значительно возрастает. Это, в свою очередь, усиливает деградацию коллагена фиброзной покрышки и способствует миграции ГМК [109, 110]. Нарушение баланса между ММП-9 и тканевыми ингибиторами

металлопротеиназ (особенно TIMP-1) рассматривается как критический механизм формирования «уязвимой» бляшки [103, 111].

ММП-9 также участвует в ангиогенезе внутри бляшки. Неоваскуляризация ассоциирована с гемorragиями и быстрым увеличением некротического ядра [101]. В клинических исследованиях повышенная экспрессия ММП-9 выявляется в обогащенных макрофагами участках, в частности, в проксимальных отделах коронарных и каротидных бляшек. Её уровень достоверно коррелирует с маркерами системного воспаления, такими как С-реактивный белок (СРБ), фибриноген и ИЛ-6, что указывает на вовлеченность данного фермента в активный атеросклеротический процесс [94, 101].

Концентрация ММП-9 в плазме крови пациентов с ИБС рассматривается в качестве независимого прогностического биомаркера, отражающего нестабильность атеросклеротической бляшки и высокий риск неблагоприятных исходов. Крупные проспективные исследования продемонстрировали, что повышенный уровень циркулирующей ММП-9 ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистой смертности и будущих коронарных событий, включая инфаркт миокарда (ИМ) [112, 113].

Полиморфизмы гена ММП-9 ассоциированы с различными стадиями атеросклеротического процесса и оказывают модулирующее влияние на скорость его прогрессирования [101, 113]. В исследовании Заковряшина и соавт. у мужчин, перенесших ОКС и последующее чрескожное коронарное вмешательство, было выявлено стойкое повышение уровня ММП-9 на госпитальном этапе с постепенным снижением лишь к 48-му месяцу наблюдения, когда показатели становились ниже, чем у здоровых добровольцев [114].

Изложенное свидетельствует о том, что ММП-9 выполняет ключевую интегрирующую роль в патологической цепи «воспаление – ремоделирование внеклеточного матрикса – дестабилизация атеросклеротической бляшки – коронарные события» [112, 115]. Данный фермент рассматривается не только как важное патогенетическое звено, но и как перспективная терапевтическая мишень,

что открывает возможности для уточнения стратификации риска и разработки новых антиатеросклеротических стратегий [98].

ММП-14 (мембранный тип) представляет собой мембраносвязанный фермент, относящийся к семейству мембранных металлопротеиназ. Её ключевой функцией является осуществление перичеселлюлярного протеолиза компонентов внеклеточного матрикса (в частности, коллагена), а также активация других ММП, прежде всего ММП-2 [116]. Помимо протеолитической активности, ММП-14 выполняет самостоятельные сигнальные функции, участвуя в регуляции клеточного поведения и внутриклеточных сигнальных каскадов [117]. За счёт этого ММП-14 напрямую включена в процессы ремоделирования сосудистой стенки, миграции и пролиферации сосудистых клеток и воспалительных реакций, лежащих в основе атеросклероза и ИБС [94].

Показано, что ММП-14 активно экспрессируется моноцитами и макрофагами и находится под контролем провоспалительных стимулов, характерных для атеросклеротического микроокружения. Активация сигнальных каскадов MAP-киназ и NF-κB усиливает транскрипцию ММП-14, связывая этот фермент с хроническим сосудистым воспалением и поддержанием протеолитической активности в бляшке [101, 118, 119]. Будучи локализованной на клеточной поверхности, ММП-14 активирует проММП-2, что усиливает деградацию коллагена IV типа и других компонентов базальной мембраны и ВКМ. В результате облегчается миграция ГМК и ремоделирование интимы, что ускоряет прогрессирование атеросклеротического поражения [116, 120].

Таким образом, ММП-14 участвует в патогенезе ИБС: повышенная протеолитическая активность в коронарных бляшках в итоге приводит к развитию нестабильной стенокардии и ИМ [121].

Кроме того, цитоплазматический домен ММП-14 регулирует внутриклеточные сигнальные пути, такие как Ras–ERK1/2-зависимый каскад митоген-активируемых протеинкиназ (MAPK/ERK1/2) и сигнальный путь фосфоинозитид-3-киназа/АКТ-киназа (PI3K/AKT), которые контролируют пролиферацию, выживание клеток и воспалительный ответ [122, 123]. Данная

модуляция способствует ограничению избыточного воспалительного ремоделирования сосудистой стенки и влияет на взаимосвязь патогенетических механизмов при развитии атеросклероза и аневризмы аорты [117].

Резюмируя, нарушение этих сигнальных функций может способствовать более агрессивному течению атеросклероза и повышать риск осложнений ИБС.

1.5. Взаимосвязь между Wnt-каскадом и матриксными металлопротеиназами

Канонический путь, включающий лиганды Wnt1, Wnt3a, Wnt7b и другие, приводит к стабилизации и последующему накоплению β -катенина в цитоплазме клетки, с последующей его транслокацией в ядро. В ядре β -катенин образует транскрипционный комплекс с факторами TCF/LEF, что напрямую активирует гены-мишени, в том числе гены ММП [124]. Для эффекторных Т-лимфоцитов, в частности CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, показано, что воздействие Wnt3a стимулирует экспрессию ММП-2 и ММП-9 посредством стабилизации β -катенина и активации TCF/LEF-зависимой транскрипции [124, 125]. Блокада сигнального Wnt-каскада или ингибирование активности ММП значительно снижает трансэндотелиальную миграцию этих Т-клеток, что подтверждает функциональную значимость данного сигнального пути в регуляции клеточной инвазии и экстравазации Т-лимфоцитов в тканях [126, 127]. Молекулярный механизм активации генов ММП включает прямое связывание транскрипционного комплекса β -катенин/TCF с консервативными tandemными участками TCF/LEF-связывания в промоторных областях соответствующих генов [128].

Параллельно Wnt-путь перекрещивается с NF- κ B и MAPK-зависимыми механизмами (митоген-активируемые протеинкиназы, MAP-киназы), которые также индуцируют экспрессию ММП. Это предполагает, что активация Wnt-каскада может служить интегрирующей точкой для ряда стимулов, таких как воспаление, гипоксия и окислительный стресс, преобразуя их в протеолитический ответ через ММП [128, 129].

С другой стороны, ММП не только являются мишенями Wnt-каскада, но и модулируют этот путь. ММП способны расщеплять компоненты ВКМ, включая те, которые связывают и тем самым регулируют доступность Wnt-лигандов [96]. Кроме того, ММП участвуют в процессе, известном как «shedding», что представляет собой расщепление внеклеточных доменов трансмембранных белков, включая кадгерины (например, E-кадгерин) и другие молекулы клеточной адгезии. Эта активность, в свою очередь, способствует модуляции β -катенин-зависимой сигнализации [130, 131].

Таким образом, система Wnt–ММП формирует сложную сеть положительных и отрицательных обратных связей, которая регулирует структурное ремоделирование сосудистой стенки как в нормальных, так и в патологических условиях.

1.6. Молекулярные маркеры и перспективы клинического применения

В литературе имеется ограниченное число исследований, специально посвящённых роли Wnt-маркеров и ММП при необструктивных формах ИБС [11, 132]. Однако экспериментальные данные и косвенные клинические наблюдения позволяют предположить, что профиль этих маркеров может различаться между пациентами с оИБС и здоровыми лицами контроля [38].

Гипотеза о возможной роли каскада Wnt в формировании различных вариантов поражения КА, включая различия между обструктивными и необструктивными фенотипами (с потенциально более выраженной активацией канонического Wnt/ β -катенин-пути при оИБС и участием неканонических Wnt-лигандов при МСД), нуждается в проверке в клинических популяциях [66, 133].

1.7. Заключение

Согласно данным современной литературы, развитие и прогрессирование атеросклероза обусловлено комплексным взаимодействием хронического воспаления, ремоделирования ВКМ, эндотелиальной дисфункции и нарушений микроциркуляции. Необструктивные формы ИБС, обозначаемые как INOCA и ANOCA, представляют собой значимую клиническую проблему: они характеризуются высокой распространенностью и сопряжены со значительной клинической нагрузкой, однако их молекулярный патогенез остается недостаточно изученным.

Сигнальный путь Wnt, включающий лиганды Wnt1 и Wnt3a, наряду с системой ММП, выступают в качестве важнейших регуляторов процессов воспаления и ремоделирования матрикса. Тем не менее, специфика их участия в различных фенотипах ИБС, в частности при необструктивных вариантах, требует дальнейшего изучения. Существует предположение, что характер активации этих молекулярных механизмов может демонстрировать различия между пациентами с классической оИБС и теми, у кого преобладают микрососудистые нарушения. Исходя из этого, в настоящей работе выполнено сравнительное исследование уровней Wnt1, Wnt3a и ММП-1, ММП-9 и ММП-14 в когорте пациентов со стабильной ИБС.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн и организация исследования

Настоящая работа представляет собой одномоментное (поперечное) сравнительное исследование и была выполнена на базе Университетской клинической больницы №1 Клинического центра ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Набор пациентов и сбор материала для данного анализа проводились с сентября 2023 г. по октябрь 2025 г.

Исследование выполнено в рамках этических стандартов Хельсинкской декларации (редакция 2013 г.). Дополнительно учитывались принципы надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP), а также с соблюдением требований действующего законодательства РФ в области здравоохранения и биомедицинских исследований. Исследование проводилось при одобрении локального этического комитета Сеченовского университета (протокол № 01-21/22, января 2021 г.). Все участники до включения в исследование были подробно информированы о целях, задачах, методах, потенциальных рисках и возможной пользе участия в исследовании, после чего предоставили письменное добровольное информированное согласие.

Для обеспечения конфиденциальности персональных данных участников исследования была применена процедура деперсонализации информации, что осуществлялось в строгом соответствии с положениями Федерального закона от 27.07.2006 № 152-ФЗ «О персональных данных» и Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Каждому участнику присваивался уникальный идентификационный номер, который использовался при формировании базы данных и проведении статистического анализа.

Дизайн исследования представлен на рисунке 3.



Рисунок 3 – Дизайн исследования

В исследовании участвовало 126 человек со стабильной ИБС. Всем провели селективную КАГ и/или МСКТ КА. По результатам пациенты были разделены на две группы: первая группа (необструктивное поражение КА, стеноз <50%, n=44);

вторая группа (обструктивное поражение КА, стеноз $\geq 50\%$, $n=82$). У всех участников исследования проводился забор венозной крови для определения уровней биомаркеров (Wnt1, Wnt3a, ММП-1, ММП-9, ММП-14) методом ИФА с последующей статистической обработкой полученных данных.

Расчет размера выборки

Определение требуемого объема выборки проводилось на основе априорного анализа статистической мощности. Основой для этого расчета послужила предполагаемая разница в концентрациях, изучаемых биомаркеров между группами пациентов с ИБС, а именно, у лиц с гемодинамически значимыми стенозами КА и без них.

Следует отметить, что данный расчет носил предварительный характер, направленный на установление минимального числа участников, поскольку окончательный анализ данных проводился непараметрическими методами. Вычисления производились в программе Gpower 3.1 (Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Германия) при установлении следующих параметров: уровень статистической значимости (α – вероятность ошибки I рода) составил 0,05 для двустороннего критерия; статистическая мощность исследования ($1-\beta$) была задана как 85% (что соответствует $\beta = 0,15$); ожидаемый размер эффекта (d Коэна) составил 0,65 [133]. В качестве критерия для расчета был выбран t -критерий для независимых выборок, исходя из предполагаемой разницы средних значений между двумя независимыми группами, при запланированном соотношении групп 1:2 [134].

Фактический объем выборки мы увеличили на 20%, чтобы сохранить адекватную мощность при последующей стратификации по полу, учесть потенциальные исключения после включения и компенсировать случайную потерю данных. Таким образом, в окончательную выборку настоящего исследования вошли 126 пациентов (44 в группе нОИБС и 82 в группе оИБС —Рисунок 3). Это позволяет обеспечить статистическую мощность не менее 85% для выявления существенных

различий между изучаемыми группами, превосходя минимально необходимый расчетный объем на 20%.

2.2. Критерии участия в исследовании

Общие критерии включения, единые для всех участников исследования, предусматривали соответствие следующим требованиям: мужчины и женщины в возрасте от 40 до 75 лет включительно; наличие верифицированного диагноза стабильной ИБС, стенокардия напряжения I–III ФК; а также предоставление письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерием отнесения в первую группу (ноИБС, 44 человека) служило наличие объективно подтвержденной ишемии миокарда по данным одного или двух из нагрузочных тестов (велоэргометрии, стресс-ЭхоКГ, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) миокарда с нагрузкой или стресс-МРТ) при отсутствии значимых коронарных стенозов ($<50\%$ по данным КАГ/МСКТ). Во вторую группу (оИБС, $n=82$) вошли пациенты с верифицированными гемодинамически значимыми стенозами КА ($\geq 50\%$ по данным КАГ/МСКТ) с наличием ишемии миокарда.

Критерии исключения из исследования

- острые формы ИБС (ИМ/ОКС, нестабильная стенокардия за 6 месяцев до начала исследования).
- Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III-IV ФК классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), декомпенсация ХСН;
- нестабильность артериального давления на фоне гипертонической болезни или симптоматическая (вторичная) артериальная гипертензия;
- выраженная артериальная гипотензия: систолическое артериальное давление <90 мм рт. ст.;

- некоронарогенные заболевания миокарда (гипертрофическая кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия, рестриктивные поражения первичные и вторичные, миокардит), перикарда, эндокарда;
- гемодинамически значимые пороки сердца (врожденные и приобретенные);
- гемодинамически значимое атеросклеротическое поражение периферических артерий (стенозы почечных артерий, облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей с симптомами ишемии в состоянии покоя (IV стадия по Фонтейну));
- перенесенные острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и/или транзиторная ишемическая атака в течение 3 месяцев до начала исследования, а также последствия ОНМК в виде снижения психического статуса, деменции и ограничение способности пациента к выполнению физической нагрузки (ходьба);
- Хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м² в расчете по CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration);
- декомпенсация сопутствующих заболеваний:
 - хроническая патология легких с развитием дыхательной недостаточности,
 - тяжелая печеночная недостаточность (повышение уровней печеночных трансаминаз, общего билирубина более, чем в 3 раза),
 - состояния, включающие декомпенсацию заболеваний щитовидной железы с нарушением её функциональной активности, и обострение хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта;
- сахарный диабет 1 и 2 типа (исключение введено для минимизации влияния гипергликемии и инсулинорезистентности на уровни исследуемых биомаркеров, что позволило проанализировать исключительно те патогенетические механизмы, которые не зависят от углеводного обмена);
- тромбозы, флебиты в анамнезе и тромбоэмболия лёгочной артерии;
- аневризма грудной или брюшной аорты;
- высокая лёгочная гипертензия (2-3 степень; >45 мм рт.ст.);
- катетеризация сердца, проведенная в течение 4 недель до исследования;

- терапия антикоагулянтами с протромбиновым временем >15 сек/ МНО >3;
- хронические вирусные заболевания (в т.ч. вирусные гепатиты В и С, носители вируса иммунодефицита человека и больные синдромом приобретенного иммунодефицита), бактериальные и грибковые инфекции, в том числе в стадии обострения;
- аутоиммунные заболевания;
- беременность и кормление грудью;
- психические заболевания и недееспособность;
- алкоголизм, наркомания, токсикомания;
- отсутствие информированного добровольного согласия.

Критерии исключения из исследования после включения

- развитие состояний, описанных в критериях невключения;
- получение травмы, повлекшей за собой необходимость госпитализации;
- низкая комплаентность пациента;
- отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании по собственному желанию (отзыв информированного согласия).

2.3. Клинико-демографическая характеристика исследуемых групп

Диагноз стабильной ИБС у всех включенных в исследование пациентов был установлен в соответствии с действующими клиническими рекомендациями «Стабильная ишемическая болезнь сердца» (Министерство здравоохранения РФ, 2020, пересмотр 2024). На основании результатов КАГ и/или МСКТ КА все включенные в исследование пациенты были разделены на две группы в Таблице 1.

Таблица 1 – Распределение гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий

Параметр	ноИБС (n=44)	оИБС (n=82)	p-value
Пациенты со стенозом КА $\geq 50\%$, n (%)	0 (0%)	82 (100%)	<0.001*
Количество поражённых артерий среди пациентов со стенозом $\geq 50\%$, n (%)			
1 сосуд	—	11 (13,4%)	
2 сосуда	—	21 (25.6%)	
3 сосуда (трёхсосудистое поражение)	—	50 (61.0%)	
Среднее число поражённых артерий $\pm$ SD	0.0 $\pm$ 0.0	2.48 $\pm$ 0.76	<0.001**
Примечание: ноИБС – не обструктивная ишемическая болезнь сердца; оИБС – обструктивная ишемическая болезнь сердца; * – критерий Фишера; ** – U-критерий Манна-Уитни			

Первая группа (ноИБС, n=44) включала пациентов с клиническими проявлениями стабильной стенокардии напряжения I-III функционального класса (ФК) по классификации Канадского кардиологического общества 1976г. (Таблица 2), у которых по данным КАГ были выявлены гемодинамически незначимые стенозы КА (степень стеноза <50% диаметра просвета сосуда) или отсутствие атеросклеротических изменений КА. 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%.

Таблица 2 – Распределение обследованных пациентов по функциональному классу стенокардии в сравниваемых группах

классу стенокардии в сравнимых группах			
Тяжесть стенокардии	ноИБС (n=44)	оИБС (n=82)	p-value*
I ФК	13 (29,5%)	20 (24,4%)	0,356
II ФК	30 (68,2%)	55 (67,1%)	
III ФК	1 (2,3%)	7 (8,5%)	
Примечание: ноИБС – не обструктивная ишемическая болезнь сердца; оИБС – обструктивная ишемическая болезнь сердца; ФК – функциональный класс; * – критерий χ^2 Пирсона.			

Данная группа пациентов соответствовала критериям INOCA/ANOCA согласно современным международным рекомендациям (ЕОК по хроническим коронарным синдромам 2024г.). В этой группе наблюдалось преобладание лиц женского пола ($n=27$), что составило 61,4% от общей численности группы. Медианный возраст пациентов был равен 61,0 г. (межквартильный интервал (МКИ): 56,0–66,0 г.). Медианное значение индекса массы тела (ИМТ) составило 26,5 кг/м² (МКИ: 24,5–31,3 кг/м²). Модальная категория была представлена пациентами с нормальной массой тела (36,4%, $n=16$), однако медианное значение ИМТ (26,5 кг/м²) соответствовало категории "предожирение" (ИМТ 25,0–29,9 кг/м²), что указывает на сдвиг центрального тренда в сторону избыточного веса.

Распределение пациентов по категориям ИМТ в соответствии с классификацией ВОЗ представлено в Таблице 3.

Таблица 3 – Распределение пациентов по индексу массы тела

Категория	ноИБС, n, %	оИБС, n, %
Нормальная масса тела	16 (36,4%)	27 (32,9%)
Предожирение	14 (31,8%)	29 (35,4%)
Ожирение I степени	12 (27,3%)	24 (29,3%)
Ожирение II степени	2 (4,5%)	1 (1,2%)
Ожирение III степени	0	1 (1,2%)
Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ноИБС – не обструктивная ишемическая болезнь сердца; оИБС – обструктивная ишемическая болезнь сердца; критерий χ^2 Пирсона.		

Во вторую группу (оИБС, $n=82$) вошли пациенты со стабильной стенокардией напряжения I-III ФК, у которых по данным КАГ и/или МСКТ были выявлены гемодинамически значимые стенозы КА (степень стеноза 50% и более диаметра просвета сосуда). 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. В данной когорте отмечалось преобладание пациентов мужского пола – 58 человек (70,7%); женщин было 24 (29,3%). Медианный возраст обследованных составил 63,0 г. (МКИ: 56,0 –71,0 г.). Медианное значение ИМТ в группе равнялось 27,7 кг/м² (МКИ: 24,4–31,0 кг/м²). В группе оИБС преобладает предожирение (35,4%, n = 29), что согласуется с медианным ИМТ 27,7 кг/м².

Половые различия между группами были статистически значимы ($\chi^2=10,24$; p =0,001). Учитывая известное влияние пола на фенотип ИБС (женщины статистически чаще имеют необструктивные формы), дополнительный анализ результатов проводился со стратификацией по полу. Демографические характеристики пациентов представлены в Таблицах 4 и 5.

Таблица 4 – Основная характеристика пациентов в исследуемых группах

Показатели	Общее (n=126)	ноИБС(n=44)	оИБС (n=82)	p-value
Возраст, г.г. Me [Q ₁ –Q ₃]	63,0 [56,0-71,0]	61,0 [56,0-66,0]	63,0 [56,0-71,0]	p=0,138 ^a
ИМТ, кг/м ² Me [Q ₁ –Q ₃]	26,5 [24,5-31,3]	26,5 [24,5-31,3]	27,7 [24,4-31,0]	p=0,964 ^a
Пол, n (%)				p=0,001 ^b
женский	51 (40,5%)	27 (61,4%)	24 (29,3%)	
мужской	75 (59,5%)	17 (38,6%)	58 (70,7%)	
Курение, n (%)	26 (20,6%)	8 (18,2%)	18 (22,0%)	p=0,618 ^b
Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ноИБС – не обструктивная ишемическая болезнь сердца; оИБС – обструктивная ишемическая болезнь сердца; Me [Q ₁ –Q ₃] – медиана и межквартильный размах; ^a – U-критерий Манна-Уитни; ^b – критерий χ^2 Пирсона.				

Группы пациентов были сопоставимы по возрасту (p=0,138), ИМТ (p=0,964) и статусу курения (p=0,618). Статистически значимое различие между группами было выявлено при распределении по полу: в группе с оИБС доля мужчин была достоверно выше (70,7%), в то время как в группе ноИБС преобладали женщины (p=0,001, критерий χ^2 Пирсона).

В группе пациентов с оИБС частота, перенесенного ИМ 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, таким как гипертоническая болезнь ($p=1,000$), нарушения ритма сердца и проводимости ($p=0,057$), фибрилляция предсердий ($p=0,777$), острое нарушение мозгового кровообращения и/или транзиторная ишемическая атака в анамнезе ($p=0,387$), хроническая болезнь почек ($p=0,406$), хроническая обструктивная болезнь легких ($p=0,190$) и гипотиреоз ($p=0,575$), исследуемые группы были сопоставимы.

Таблица 5 – Сопутствующие заболевания в группах

Показатели	ноИБС (n=44)	оИБС (n=82)	p-value
Гипертоническая болезнь, n (%)	40 (92,5%)	77 (94,0%)	1,000 ^a
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	9 (20,5%)	38 (46,3%)	0,004 ^b
Фибрилляция предсердий, n (%)	5 (11,4%)	8 (9,8%)	0,777 ^a
Нарушения ритма сердца и проводимости, n (%)	12 (27,3%)	37 (45,1%)	0,057 ^b
ОНМК/ТИА в анамнезе, n (%)	4 (9,1%)	5 (6,1%)	0,387 ^a
Хроническая болезнь почек, n (%)	12 (27,3%)	17 (20,7%)	0,406 ^b
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	2 (4,5%)	9 (11,0%)	0,190 ^a
Гипотиреоз, n (%)	3 (6,8%)	5 (6,1%)	0,575 ^a
Примечание: ноИБС – не обструктивная ишемическая болезнь сердца; оИБС – обструктивная ишемическая болезнь сердца; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ^a – точный критерий Фишера, ^b – критерий χ^2 Пирсона.			

Медикаментозная терапия на момент включения в исследование существенно различалась между группами по частоте назначения статинов: препараты данной группы принимали 98,8% пациентов с оИБС и 68,2% пациентов с ноИБС ($p<0,05$).

Анализ медикаментозной терапии, представленный в Таблице 6.

Таблица 6 – Медикаментозная терапия пациентов на момент включения в исследование

Препараты	ноИБС (n=44) n (%)	оИБС (n=82) n (%)	p-value
Статины	30 (68,2%)	81 (98,8%)	<0,001 ^a
Аторвастатин	20 (66,7%)	49 (59,8%)	0,305 ^a
Розувастатин	10 (33,3%)	30 (36,6%)	
Питаваастатин	0	2 (2,4%)	
Медианная доза статинов, мг [Q ₁ –Q ₃]	20,0 [20,0–20,0]	20,0 [20,0–40,0]	0,082 ^b
Бета-блокаторы	38 (86,4%)	76 (92,7%)	0,335 ^a
Блокаторы Ca ²⁺ -каналов	11 (25%)	21 (25,6%)	0,732 ^a
ИАПФ / БРА	31 (70,5%)	64 (78,0%)	0,396 ^a
Антиагреганты	40 (90,9%)	80 (97,6%)	0,179 ^a
Антикоагулянты	4 (9,1%)	6 (7,3%)	0,739 ^a
Нитраты	12 (27,3%)	31 (37,8%)	0,321 ^a
Примечание: ноИБС – не обструктивная ишемическая болезнь сердца; оИБС – обструктивная ишемическая болезнь сердца; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина. ^a – критерий χ^2 Пирсона; ^b – U-критерий Манна–Уитни.			

По приёму препаратов других классов (β -адреноблокаторы, блокаторов кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, антиагреганты, антикоагулянты, нитраты) не выявлено достоверных различий между группами ($p > 0,05$ для всех сравнений, критерий χ^2 или точный критерий Фишера).

Организация сбора и хранения данных

Отбор пациентов и сбор клинико-анамнестической информации проводился на базе кардиологического отделения №1 Университетской клинической больницы

№1 с использованием электронной медицинской информационной системы «1С: Медицина. Больница». Все полученные данные были систематизированы и внесены в специально разработанную для настоящего исследования единую электронную базу, где регистрировались демографические характеристики, антропометрические данные, анамнестические сведения, результаты физикального обследования, данные лабораторных и инструментальных методов исследования и информация о проводимой медикаментозной терапии.

Определение концентраций биомаркеров (Wnt1, Wnt3a, ММП-1, ММП-9, ММП-14) было проведено в специализированной лаборатории, в связи с чем их результаты представлены отдельно. База данных была защищена паролем, доступ к ней имели только исследователи, непосредственно участвующие в проведении настоящей работы.

2.4. Методы клинического обследования

Методы клинического обследования включали комплексный стандартизированный подход, состоящий из сбора анамнеза, физикального обследования и оценки функционального статуса. При сборе анамнеза детально анализировались анамнез заболевания с характеристикой ангинозных болей и ФК стенокардии, перенесенные коронарные события и инвазивные процедуры; сопутствующие заболевания и факторы риска, включая артериальную гипертензию, нарушения липидного обмена, параметры курения, семейный анамнез ССЗ; лекарственный анамнез с регистрацией постоянной терапии, оценкой приверженности лечению и данных о лекарственной аллергии. Физикальное обследование проводилось по стандартному протоколу и включало общий осмотр с оценкой состояния пациента, кожных покровов и наличия отеков; антропометрические измерения с определением ИМТ и антропометрических соотношений; исследование сердечно-сосудистой системы с оценкой частоты сердечных сокращений, характеристик пульса, артериального давления, перкуторных и аускультативных данных; исследование дыхательной системы с

определением частоты дыхания и аускультативных характеристик; и исследование органов брюшной полости с проведением пальпации и определением размеров печени и селезенки.

2.5. Лабораторные методы исследования

Лабораторная диагностика включала выполнение общего клинического анализа крови на автоматическом гематологическом анализаторе с определением концентрации гемоглобина, количества эритроцитов, гематокрита, эритроцитарных индексов, общего количества лейкоцитов с лейкоцитарной формулой в абсолютных и относительных значениях, количества тромбоцитов и скорости оседания эритроцитов. Общий анализ мочи предусматривал оценку физических свойств, биохимических показателей и микроскопическое исследование осадка. Биохимическое исследование венозной крови проводилось натощак после 12-часового голодания на автоматическом биохимическом анализаторе и включало оценку углеводного обмена по уровню глюкозы и гликированного гемоглобина, липидного обмена с определением общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов с расчетом индекса атерогенности, пуринового обмена по уровню мочевой кислоты, белкового обмена и функции почек по показателям общего белка, альбумина, креатинина и мочевины, функции печени по активности ферментов, уровня билирубина и его фракций, а также расчет скорости клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI.

2.6. Инструментальные методы диагностики

Комплексное инструментальное обследование пациентов включало методы функциональной диагностики, неинвазивные и инвазивные методы визуализации КА:

1. Электрокардиография: регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях проводилась в положении пациента лежа на спине в

состоянии покоя на цифровом электрокардиографе. Интерпретация ЭКГ включала оценку ритма, частоты сердечных сокращений, положения электрической оси сердца, наличия нарушений ритма и проводимости, признаков гипертрофии различных отделов сердца, наличия рубцовых изменений миокарда, признаков ишемии миокарда и др.

2. Суточное мониторирование ЭКГ выполнялось с использованием портативной системы MedilogAR® (Schiller, Швейцария) в течение 24 часов в условиях привычной физической активности пациента с анализом минимальной, максимальной и средней частоты сердечных сокращений, характеристик нарушений ритма сердца включая наджелудочковую и желудочковую экстрасистолию, пароксизмы тахикардий, фибрилляцию и трепетание предсердий, наличия пауз ритма, нарушений проводимости, эпизодов безболевой ишемии миокарда с оценкой депрессии или элевации сегмента ST, а также показателей вариабельности ритма сердца.

3. Трансторакальная ЭхоКГ выполнялась на ультразвуковом аппарате Vivid 7 (GE Healthcare, США) с использованием одномерного, двухмерного режимов и режима доплерографии в соответствии с современными рекомендациями. Комплексная оценка включала: измерение размеров камер сердца, толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, конечно-диастолический и конечно-систолический объемы левого желудочка, фракцию выброса по методу Симпсона, массу миокарда и индекс массы миокарда левого желудочка, параметры диастолической функции с определением соотношения пиков E и A трансмитрального кровотока, времени замедления раннего диастолического наполнения и соотношения E/e', систолическое давление в легочной артерии, наличие зон нарушения локальной сократимости миокарда, состояние клапанного аппарата сердца и патологические потоки крови.

4. Рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции выполнялась на цифровой рентгенографической системе «УнивеС-МТ» (Россия). Оценивались размеры, и конфигурация тени сердца, состояние легочных полей, корней легких, плевральных полостей, костного скелета грудной клетки.

5. МСКТ КА с внутривенным болюсным контрастированием выполнялась на компьютерном томографе Canon One Aquilion (Canon Medical Systems, Япония). Исследование проводилось с синхронизацией по (ЭКГ-синхронизация) для получения изображений в диастолическую фазу сердечного цикла с минимальными артефактами движения. Протокол исследования включал предварительное сканирование без контрастирования для определения кальциевого индекса по шкале Агатстона с последующим болюсным внутривенным введением йодсодержащего рентгеноконтрастного препарата в объеме 80-100 мл со скоростью 4-5 мл/сек и сканированием в артериальную фазу контрастирования, при этом анализ полученных данных осуществлялся на специализированной рабочей станции с использованием программного обеспечения для обработки и реконструкции изображений с оценкой кальциевого индекса, анатомии КА и их основных ветвей, наличия, локализации и характера атеросклеротических бляшек, степени стеноза КА в процентах от диаметра просвета сосуда.

6. Селективная КАГ выполнялась на ангиографической системе Siemens ArtisZee (Siemens Healthineers GmbH, Германия) по стандартной методике через трансрадиальный или трансфemorальный доступ. Исследование проводилось в условиях рентгеноперационной с соблюдением всех требований асептики и антисептики после получения письменного информированного согласия пациента.

В ходе исследования выполнялась селективная катетеризация устьев правой и левой КА с последующим введением рентгеноконтрастного вещества и регистрацией изображений в нескольких проекциях. Анализировались анатомия КА, тип кровоснабжения миокарда, наличие, локализация, протяженность и степень коронарных стенозов, характер атеросклеротических бляшек, состояние дистального коронарного русла. Степень стеноза КА оценивалась визуально (в процентах от диаметра просвета сосуда) и при необходимости с использованием количественной коронарной ангиографии (QCA). Гемодинамически значимыми считались стенозы, суживающие просвет коронарной артерии на 50% и более от исходного диаметра.

Функциональные нагрузочные тесты

Выбор метода нагрузочного теста определялся клиническими показаниями, доступностью оборудования и предпочтениями пациента. Все пациентов (n=126) прошли как минимум один нагрузочный тест для верификации ишемии миокарда. У пациентов с необструктивным поражением КА для объективизации наличия ишемии миокарда применялись следующие функциональные нагрузочные тесты:

1. Велоэргометрия (n=12) — проводилась на велоэргометре ERG 911 S/L (Schiller, Швейцария) с непрерывной регистрацией ЭКГ в 12 отведениях и контролем артериального давления. Использовался ступенчато возрастающий протокол нагрузки с начальной мощностью 25 Вт и последующим увеличением на 25 Вт каждые 3 минуты до достижения критериев прекращения пробы (достижение субмаксимальной частоты сердечных сокращений, появление ангинозных болей, значимые изменения на ЭКГ, выраженное повышение артериального давления, отказ пациента). Последовательно выполнялась стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой для уточнения наличия и локализации нарушений локальной сократимости как критерия индуцируемой ишемии миокарда.

2. Стресс-ЭхоКГ (n=12) — выполнялась на ультразвуковом аппарате Vivid 7 (GE Healthcare, США). Использовался фармакологический стресс-тест с добутамином по стандартному протоколу с инфузией добутамина в возрастающих дозах (от 10 до 40 мкг/кг/мин) с интервалом 3 минуты. На каждом этапе нагрузки проводилась оценка локальной сократимости миокарда в стандартных позициях, регистрировалась ЭКГ и измерялось артериальное давление. Критериями положительной пробы считались возникновение или усугубление нарушений локальной сократимости миокарда, появление ангинозных болей, ишемические изменения на ЭКГ.

3. ОФЭКТ миокарда с нагрузкой (n=14) — проводилась на гибридной системе General Electric NM/CT 850/860 (General Electric HealthCare, США). В качестве радиофармпрепарата использовался ^{99m}Tc-технетрил (метоксиизобутилизонитрил, меченный технецием-99m). Физическая нагрузка осуществлялась на

велозергометре, на высоте нагрузки внутривенно вводился радиофармпрепарат. Через 30-60 минут после нагрузки выполнялось томографическое сканирование (стресс-сцинтиграфия). Через 3-4 часа после введения радиофармпрепарата в состоянии покоя проводилась повторная томография (сцинтиграфия покоя). Анализировались перфузия миокарда, наличие дефектов накопления радиофармпрепарата (преходящих и постоянных), функциональные показатели левого желудочка.

4. стресс-MPT (n=6) — выполнялась на магнитно-резонансном томографе Toshiba Excel Art Vantage 1.5T (Toshiba, Япония). Использовался фармакологический стресс-тест с аденозином или дипиридамолом. Оценка перфузии миокарда проводилась с использованием T1-взвешенных динамических последовательностей с внутривенным болюсным введением гадолиний-содержащего контрастного препарата на высоте фармакологической нагрузки и в покое. Анализировались зоны нарушений перфузии миокарда и участки отсроченного накопления контрастного препарата (фиброз, рубцовые изменения), функция левого желудочка.

Все исследования проводились и интерпретировались независимыми опытными специалистами вслепую, без информации о групповой принадлежности пациентов и результатах лабораторных исследований биомаркеров.

2.7. Определение биомаркеров

Центральное место в настоящем исследовании занимало определение концентраций специфических биомаркеров, отражающих процессы воспаления, эндотелиальной дисфункции и ремоделирования сосудистой стенки.

У всех участников исследования определялся комплекс биомаркеров, включающий белки сигнального пути Wnt (Wnt1 и Wnt3a как ключевые лиганды канонического пути) и ММП (ММП-1, ММП-9, ММП-14).

Протокол забора и обработки образцов крови

Забор венозной крови для определения биомаркеров проводился не ранее чем через 4 недели после КАГ/МСКТ. Забор осуществлялся в строго стандартизированных условиях при подготовке пациента, включавшей 12-часовое голодание с разрешением употребления воды, воздержание от курения и физических нагрузок в течение минимум 30 минут, а также пребывание в положении сидя в состоянии покоя в течение 10-15 минут непосредственно перед процедурой венепункции, при этом забор крови объемом 5 мл проводился в утренние часы с 08:00 до 10:00 методом венепункции локтевой вены с использованием стандартной вакуумной системы и пробирок с антикоагулянтом КзЭДТА. После забора пробирки аккуратно переворачивались 8-10 раз для перемешивания, транспортировались при +4 °С и центрифугировались при $1500 \times g$ в течение 20 минут при +4 °С, после чего плазма отбиралась, аликвотировалась в криопробирки, маркировалась и незамедлительно замораживалась при -80°C для долгосрочного хранения сроком до 12 месяцев с последующим размораживанием при комнатной температуре или в холодильнике, тщательным перемешиванием и однократным использованием без повторного замораживания. Перед проведением анализа была проверена целостность проб и отсутствие гемолиза. Пробы с признаками гемолиза исключались из анализа.

Метод определения биомаркеров

Определение концентраций всех исследуемых биомаркеров проводилось методом твердофазного ИФА (ELISA, англ. Enzyme-Linked Immuno sorbent Assay) типа «сэндвич» на автоматическом ИФА-анализаторе Adaltis Personal Lab (AdaltisS.r.l., Италия).

Метод основан на специфическом связывании определяемого аналита (биомаркера) с моноклональными антителами, иммобилизованными на твердой фазе (лунки микропланшета), с последующим добавлением вторых

(детектирующих) антител, конъюгированных с ферментом. После удаления несвязавшихся компонентов добавляется субстрат фермента, при расщеплении которого образуется окрашенный продукт. Интенсивность окрашивания, измеряемая спектрофотометрически, прямо пропорциональна концентрации определяемого биомаркера в образце.

Использовались сертифицированные наборы реагентов для иммуноферментного анализа производства Cloud-Clone Corp. (Хьюстон, Техас, США), специфичные для определения концентраций Wnt1, Wnt3a, ММП-1, ММП-9, и ММП-14 в плазме крови человека.

Анализ проводился в строгом соответствии с инструкциями производителя наборов реагентов. Процедура включала подготовку реагентов и образцов, внесение стандартов и исследуемых образцов в лунки планшета, инкубацию для связывания аналита с антителами, промывку для удаления не связавшихся компонентов, внесение конъюгированных антител, повторную инкубацию и промывку, добавление хромогенного субстрата с последующей инкубацией для развития окраски, остановку реакции и измерение оптической плотности при длине волны 450 нм с последующим построением калибровочной кривой и расчетом концентраций. Контроль качества предусматривал дублирование всех измерений, где окончательный результат представлял собой среднее арифметическое двух определений с допустимым коэффициентом вариации не более 10%, повторение анализа при превышении этого порога, использование контрольных образцов в каждой серии, а также регулярную калибровку и контроль работы оборудования.

2.8. Статистическая обработка данных

Статистическую обработку результатов выполняли в программах StatTech v.4.11.2 (ООО «СтатТех», Россия) и IBM SPSS Statistics 27.0.0 (IBM Corp., США). Уровень статистической значимости принимали равным $\alpha = 0,05$.

Описательная статистика. Нормальность распределения количественных переменных оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Поскольку

распределение концентраций большинства исследуемых биомаркеров значимо отличалось от нормального ($p < 0,05$ для Wnt1, Wnt3a, ММП-1, ММП-9 и ММП-14), количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me(Q1; Q3)$. Нормально распределённые переменные описывали как среднее $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$). Номинальные и порядковые переменные представлены в виде абсолютных чисел и процентных долей — n (%).

Сравнение групп. При сравнении двух независимых групп применяли следующие статистические критерии. Для непрерывных переменных с нормальным распределением — параметрический t -критерий для несвязанных выборок (Стьюдент). Для количественных признаков, распределение которых отличалось от нормального, — непараметрический U -тест Манна–Уитни. Сравнение долей (частот) выполняли по критерию хи-квадрат (Пирсон) либо, по точному критерию Фишера при ожидаемой частоте в любой ячейке таблицы менее 5.

Поправка на множественные сравнения. В связи с одновременным тестированием пяти биомаркеров применяли процедуру Бенджамини–Хохберга (False Discovery Rate, FDR) с целевым уровнем $FDR = 0,05$. Скорректированные p -значения (q -значения) рассчитывали согласно стандартному алгоритму ступенчатого увеличения порога; различия считали статистически значимыми при $q < 0,05$.

Корреляционный анализ. Степень связи между количественными переменными оценивали с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (ρ). Корреляцию классифицировали как слабую при $|\rho| < 0,30$, умеренную — при $0,30 \leq |\rho| < 0,60$ и сильную — при $|\rho| \geq 0,60$.

ROC-анализ. Диагностическую ценность биомаркеров в отношении верификации обструктивного фенотипа ИБС оценивали методом ROC-анализа. Для каждого биомаркера строили ROC-кривую и рассчитывали площадь под ней (AUC) с 95% доверительный интервал (ДИ). Сравнение AUC между моделями проводили методом DeLong. Оптимальное пороговое значение (cut-off) определяли по максимальному значению индекса Юдена ($J = Se + Sp - 1$).

Статистические модели. Были построены четыре модели классификации пациентов по принадлежности к группам оИБС/ноИБС: дискриминантный анализ (Модель 1), бинарная логистическая регрессия с непрерывными предикторами (Модель 2), бинарная логистическая регрессия с пороговыми значениями биомаркеров (Модель 3) и дерево решений с алгоритмом Exhaustive CHAID (Модель 4). Отбор предикторов в логистические модели осуществляли пошаговым методом исключения «назад по Вальду»; мультиколлинеарность оценивали по значению коэффициента инфляции дисперсии ($VIF < 5$). Качество логистических регрессионных моделей оценивали по коэффициенту детерминации Нейджелкерка (Nagelkerke R^2) и критерию согласия Хосмера–Лемешоу.

Внутренняя валидация. Для оценки степени переобучения применяли два взаимодополняющих метода: бутстрэп с 1000 повторными выборками (для расчёта скорректированных AUC, чувствительности и специфичности моделей 1 и 2) и 10-кратную перекрёстную проверку (для деревьев решений и подтверждения результатов регрессионных моделей). Оптимизм (разница между AUC на обучающей и валидационной выборках) использовался как мера переобучения; допустимым считали значение менее 0,10.

Многофакторный анализ. Для оценки независимости ассоциаций биомаркеров с обструктивным фенотипом ИБС проводили многофакторный логистический регрессионный анализ методом принудительного включения предикторов (Enter) с последовательным добавлением ковариат: пол (Модель А), уровень ЛПНП (Модель В), моченая кислота (Модель С). Устойчивость отношения шансов (ОШ) биомаркеров между моделями оценивали, как допустимую при изменении менее 10%.

Рисунки 1 и 2, отражающие каскад Wnt-сигнального пути и структуру ММП, разработаны и оформлены автором самостоятельно с использованием программного обеспечения «Гамма». Остальные рисунки и схемы, представляющие результаты исследования, выполнены с применением программ StatTech v.4.11.2 и IBM SPSS Statistics v.27.0.0.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клинико-лабораторная характеристика обследованных пациентов

При сравнительном анализе показателей гемостаза и биохимических параметров крови не выявлено статистически значимых различий между группами по уровням креатинина, общего билирубина и глюкозы, а также по концентрации гемоглобина и фибриногена. Вместе с тем концентрация мочевой кислоты в группе пациентов с оИБС была достоверно выше, чем в группе пациентов с ноИБС ($p=0,005$). Анализ липидного спектра крови выявил статистически значимые различия между группами: концентрация общего холестерина ($p=0,015$) и ЛПНП ($p=0,014$) была достоверно ниже в группе оИБС. Результаты лабораторных анализов, представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Стандартный лабораторный анализ

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

Продолжение таблицы 7

С-реактивный белок, мг/л Ме [Q ₁ –Q ₃]	1,3 [1,1-3,0]	1,3 [0,6-2,7]	0,517 ^a
Фибриноген, г/л Ме [Q ₁ –Q ₃]	3,34 [3,07-3,72]	2,88 [2,62-4,46]	0,501 ^a
Примечание: ноИБС – необструктивная ишемическая болезнь сердца; оИБС – обструктивная ишемическая болезнь сердца; ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, Ме [Q ₁ –Q ₃] – медиана и межквартильный размах; ^a – U-критерий Манна-Уитни.			

В связи с этим был проведён дополнительный комплексный анализ с целью оценки возможного влияния уровня мочевого кислоты на концентрации изучаемых биомаркеров. Анализ включал корреляционный анализ по методу Спирмена и линейную регрессию. По результатам анализа уровень мочевого кислоты не демонстрировал статистически значимой корреляции с основными биомаркерами исследования, включая ММП-9 ($\rho = -0,145$; $p = 0,192$) и Wnt3a ($\rho = -0,262$; $p = 0,051$). Для Wnt1 была выявлена слабая отрицательная корреляционная связь ($\rho = -0,301$; $p = 0,024$), при этом коэффициент детерминации был низким ($R^2 = 4,4\%$), что указывает на ограниченный вклад мочевого кислоты в вариабельность данного показателя.

3.2. Характеристика исследуемых групп по данным эхокардиографии

При сравнительном анализе эхокардиографических параметров между группами. У пациентов с оИБС, по сравнению с ноИБС, были значимо больше конечный диастолический размер ($p=0,003$) и объем ($p=0,037$), а также конечный систолический объем левого желудочка ($p=0,029$). Фракция выброса левого желудочка по Симпсону в группе оИБС также была статистически значимо ниже: 59,0% [56,0-62,0] против 60,0% [58,0-65,0] в группе ноИБС ($p=0,049$, U-критерий Манна-Уитни).

Результаты представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Сравнительная характеристика показателей эхокардиографии

Показатель	ноИБС(n=44)	оИБС (n=82)	p-value
Диаметр корня аорты, см Me [Q ₁ –Q ₃]	3,26 [2,99–3,53]	3,36 [3,02–3,69]	0,344
Конечный диастолический размер ЛЖ, см, Me [Q ₁ –Q ₃]	4,3 [4,1-4,6]	4,8 [4,5-5,2]	0,003 ^a
Толщина задней стенки ЛЖ, см, Me [Q ₁ –Q ₃]	1,1 [0,9-1,3]	1,0 [1,0-1,1]	0,474 ^a
Толщина межжелудочковой перегородки, см, Me [Q ₁ –Q ₃]	1,1 [1,0-1,4]	1,1 [1,0-1,2]	0,615 ^a
Размер правого желудочка, см, Me [Q ₁ –Q ₃]	2,7 [2,4-2,9]	2,7 [2,4-2,9]	0,750 ^a
Толщина стенки правого желудочка, см, Me [Q ₁ –Q ₃]	0,4 [0,3-0,5]	0,40 [0,3-0,4]	0,142 ^a
Диаметр ствола легочной артерии, см, Me [Q ₁ –Q ₃]	2,4 [2,3-2,5]	2,2 [2,0-2,3]	0,135 ^a
Размер левого предсердия, см, Me [Q ₁ –Q ₃]	3,8 [3,4-6,7]	3,7 [3,5-4,1]	0,723 ^a
Объем левого предсердия, мл, Me [Q ₁ –Q ₃]	45,5 [36,0-62,0]	56,5 [47,5-62,5]	0,085 ^a
Объем правого предсердия, мл, Me [Q ₁ –Q ₃]	35,0 [30,0-52,0]	46,0 [39,5-51,0]	0,139 ^a
Конечный диастолический объем ЛЖ, мл, Me [Q ₁ –Q ₃]	73,0 [64,5-95,0]	93,5 [77,0-112,0]	0,037 ^a
Конечный систолический объем ЛЖ, мл, Me [Q ₁ –Q ₃]	29,0 [24,0-35,0]	39,0 [31,0-45,0]	0,029 ^a
Фракция выброса ЛЖ, двухплоскостной метод (%), Me [Q ₁ –Q ₃]	60,0 [58,0-65,0]	59,0 [56,0-62,0]	0,049 ^a
Пиковая скорость раннего диастолического наполнения (E), см/с, Me [Q ₁ –Q ₃]	64,0 [50,0-73,0]	58,0 [49,0-72,0]	0,712 ^a
Пиковая скорость предсердного наполнения (A), см/с, Me [Q ₁ –Q ₃]	60,0 [57,5-65,5]	62,0 [51,0-74,0]	0,924 ^a
Соотношение пиковых скоростей трансмитрального потока (E/A), Me [Q ₁ –Q ₃]	1,06 [0,72-1,14]	0,80 [0,64-1,16]	0,300 ^a

Продолжение таблицы 8

Диаметр нижней полой вены, мм, Ме [Q ₁ –Q ₃]	10,0 [1,0-14,0]	12,0 [1,9-20,0]	0,138 ^a
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст., Ме [Q ₁ –Q ₃]	28,0 [25,0-31,0]	26,0 [23,0-28,0]	0,097 ^a
Примечание: ЛЖ – левый желудочек; ноИБС – необструктивная ишемическая болезнь сердца; оИБС – обструктивная ишемическая болезнь сердца; Ме [Q ₁ –Q ₃] – медиана и межквартильный размах; ^a – U-критерий Манна-Уитни.			

Это различие отражает отсутствие грубого структурного повреждения миокарда при ноИБС по сравнению с оИБС и показывает различия в механизмах развития ишемии при этих двух фенотипах ИБС.

3.3. Анализ уровней белков Wnt-каскада и матриксных металлопротеиназ в исследуемых группах

Сравнительный анализ концентраций биомаркеров в плазме крови выявил статистически значимые различия между группами пациентов в зависимости от степени стенозирования КА. У пациентов группы оИБС были выявлены достоверно более высокие уровни белков Wnt1 ($p < 0,001$), Wnt3a ($p = 0,001$) и ММП-9 ($p < 0,001$) по сравнению с группой ноИБС. Эти различия сохранялись и после коррекции на множественность (FDR-скорректированные q-values: Wnt1 $q = 0,048$; Wnt3a $q = 0,025$, ММП $q = 0,002$). Сравнительный анализ представлен в Таблице 9.

Таблица 9 – Сравнительный анализ белков каскада Wnt и ММП между группами пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

Лабораторный показатель	ноИБС (n=44)	оИБС (n=82)	p-value*
Wnt1, нг/мл Ме [Q ₁ –Q ₃] min-max	0,150 [0,080-0,150] 0,035-0,945	0,188 [0,081-0,195] 0,040-29,200	<0,001

Продолжение таблицы 9

Wnt3a, нг/млМе [Q ₁ -Q ₃] min-max	0,074 [0,041-0,120] 0-0,340	0,181 [0,048-0,247] 0,001-1,533	= 0,001
ММП-1, нг/млМе [Q ₁ -Q ₃] min-max	0,24 [0,22-0,33] 0,14-4,07	0,22 [0,18-0,34] 0,14-6,08	0,216
ММП-9, нг/млМе [Q ₁ -Q ₃] min-max	3,58 [1,95-6,47] 1,29-52,70	7,36 [4,50-11,64] 1,60-63,50	<0,001
ММП-14, нг/млМе [Q ₁ -Q ₃] min-max	0,71 [0,29-1,05] 0,23-24,52	0,65 [0,27-0,78] 0,18-31,84	0,274
Примечание: ноИБС – необструктивная ишемическая болезнь сердца; оИБС – обструктивная ишемическая болезнь сердца; Ме [Q ₁ -Q ₃] – медиана и межквартильный размах; * – критерий U-Манна-Уитни.			

Учитывая выявленное статистически значимое различие в распределении пациентов по полу между группами с необструктивной и обструктивной ИБС ($p=0,001$), для контроля потенциального влияния этого фактора был выполнен стратифицированный анализ. В рамках данного анализа проведена сравнительная оценка концентраций, исследуемых биомаркеров отдельно среди лиц мужского и женского пола. Данный анализ выявил статистически значимые гендерные различия только для ММП-14 ($p=0,017$). Результаты данного анализа представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Анализ маркеры в зависимости от пола

Показатели	Пол	Пол 2			p-value*
		Ме	Q ₁ – Q ₃	n	
Wnt1	Женский	0,19	0,18 – 0,19	51	0,916
	Мужской	0,19	0,06 – 0,19	75	
Wnt3a	Женский	0,21	0,16 – 0,24	51	0,454
	Мужской	0,23	0,18 – 0,25	75	
ММП-1	Женский	0,23	0,18 – 0,25	51	0,755
	Мужской	0,19	0,17 – 0,27	75	
ММП-9	Женский	5,58	3,30 – 7,91	51	0,193

Продолжение таблицы 10

	Мужской пол	7,36	4,20 – 11,64	75	0,017*
ММП-14	Женский пол	0,77	0,32 – 1,32	51	
	Мужской пол	0,30	0,25 – 0,72	75	
Примечание: Me [Q ₁ –Q ₃] – медиана и межквартильный размах; используемый метод: U–критерий Манна–Уитни; * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).					

Было проведено сравнение уровней белков Wnt и ММП по полу, которое показало статистически значимые гендерные различия только для ММП-14 (p = 0,017). Концентрации остальных исследуемых биомаркеров — Wnt1, Wnt3a, ММП-1, ММП-9 — значимо не различались между группами мужчин и женщин (p > 0,05, U-критерий Манна–Уитни).

ROC-анализ

Далее был применен ROC-анализ для оценки диагностической значимости белков Wnt1, Wnt3a и ММП-9 в качестве предикторов обструктивного фенотипа стабильной ИБС. Для показателей каскада Wnt были получены статистически значимые величины площади под кривой (AUC), для Wnt1 и Wnt3a (AUC) свидетельствующие о высокой дискриминационной способности. Так, AUC для Wnt1 составила $0,955 \pm 0,044$ (p < 0,001), для Wnt3a — $0,938 \pm 0,045$ (p < 0,001). Для каждого из этих показателей были рассчитаны оптимальные пороговые значения (cut-off points) с соответствующими показателями чувствительности и специфичности.

Основные результаты анализа приведены в Таблице 11 и на Рисунке 4.

Таблица 11 – Показатели ROC-анализа белков Wnt1, Wnt3a и ММП-9 в качестве предикторов обструктивного фенотипа стабильной ишемической болезни сердца

Показатели	AUC±SD (95% ДИ)	p-value	Cut-off	Se, %	Sp, %

Продолжение таблицы 11

Wnt1, нг/мл	0,955±0,044 0,868-1,0	<0,001	0,167	95,5	99,0
Wnt3a, нг/мл	0,938±0,045 0,850-1,0	<0,001	0,154	95,5	75,0
ММП-9, нг/мл	0,690±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.					

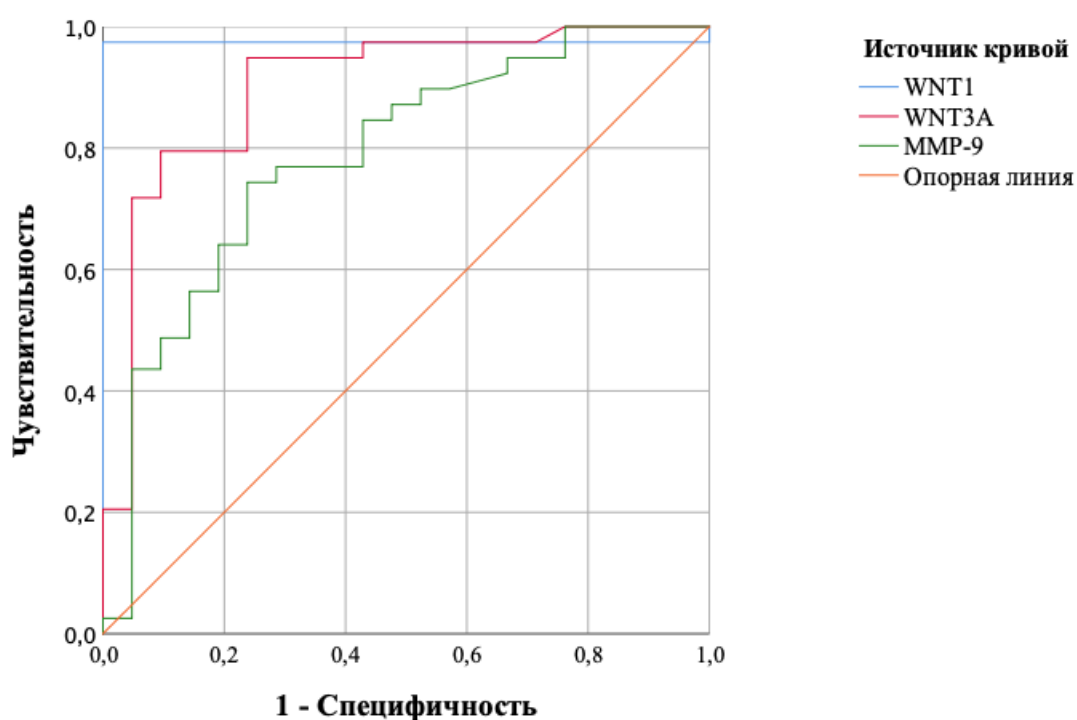


Рисунок 4 – ROC-анализ концентрации белков Wnt1, Wnt3a и ММП-9 для определения возможного варианта поражения коронарных артерий у больных стабильной ишемической болезнью сердца

Показатели ROC-кривые для Wnt1 (AUC=0,955) и Wnt3a (AUC=0,938) свидетельствуют о высокой диагностической значимости обоих маркеров (AUC> 0,9), что позволяет рассматривать данные белки как перспективные лабораторные биомаркеры обструктивного фенотипа стабильной ИБС. Оптимальные пороговые значения (0,167 нг/мл, индекс Юдена 0,945 для Wnt1 и 0,154 нг/мл, индекс Юдена 0,771 для Wnt3a) обеспечивают баланс между чувствительностью и

специфичностью и могут быть использованы в качестве референсных при разработке диагностических тест-систем.

В отличие от белков Wnt, ММП-9 показал недостаточную дискриминационную способность при индивидуальном анализе ($AUC=0,690$, $p=0,116$). Однако, как показано в разделе 3.7, включение ММП-9 в многофакторные модели в качестве ковариаты существенно повышает их интегральную диагностическую ценность, отражая синергичное влияние воспаления и матриксного протеолиза.

В последующем для анализа использовались дихотомизированные (относительно порога) переменные Wnt1 и Wnt3a, оцененные с помощью однофакторного регрессионного анализа. Результаты представлены в Таблице 12.

Таблица 12– 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, выше 0,167 нг/мл	24 (43,6%)	42 (95,5%)	<0,001	27,1 (6,0- 123,4)	0,546
Wnt3a выше 0,154 нг/мл	25 (53,2%)	41 (78,8%)	0,007	3,3 (1,4- 7,9)	0,272
Примечание: оИБС – обструктивная ишемическая болезнь сердца; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.					

Таким образом, результаты однофакторного анализа выявили статистически значимые предикторы обструктивной формы ИБС. 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; $p < 0,001$). Сила данной ассоциации, оцененная по критерию V Крамера, составила 0,546, что указывает на высокую диагностическую эффективность. 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).

Анализ биомаркеров в зависимости от типа поражения коронарных артерий (только группа оИБС)

При сравнении групп выявлены статистически значимые различия для Wnt1, Wnt3a и ММП-9 (таблица 9). ROC-анализ подтвердил, что Wnt1, Wnt3a обладают статистически значимой дискриминационной способностью в отношении выявления обструктивного поражения КА (таблица 11). 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 13.

Таблица 13 – Корреляционные связи биомаркеров с числом поражённых коронарных артерий

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена (ρ)	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

В ходе корреляционного анализа установлена статистически значимая прямая взаимосвязь между количеством поражённых КА и концентрацией сигнальных белков Wnt1 ($\rho = 0,661$, $p < 0,001$), а также Wnt3a ($\rho = 0,606$, $p < 0,001$) в плазме крови. Помимо этого, зафиксирована умеренная положительная корреляция с ММП-9 ($\rho = 0,383$, $p = 0,006$) и умеренная обратная зависимость с ММП-1. При этом в отношении ММП-14 статистически значимых корреляций выявлено не было.

Результаты линейного регрессионного анализа показали, что для Wnt1 характерна слабая, но статистически значимая прямая линейная зависимость, которая описывается следующим уравнением регрессии:

$$Y_{\text{стенозы (n)}} = 0,412 \times X_{Wnt1} + 1,754$$

Таким образом, увеличение концентрации Wnt1 на 1 пг/мл коррелирует со средним увеличением числа поражённых сосудов КА на 0,412. Тем не менее, представленная модель объясняет лишь 1,1% вариабельности этого показателя, что, вероятно, обусловлено многофакторной природой коронарного атеросклероза (Рисунок 5.)

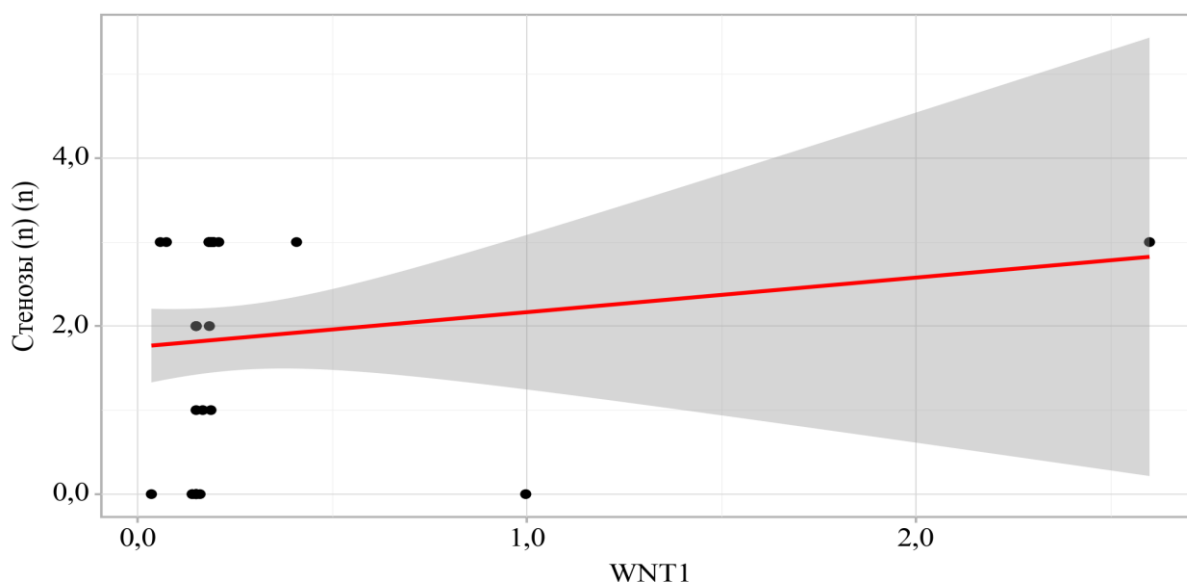


Рисунок 5 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость числа поражений коронарных артерий от уровня Wnt1

С целью оценки влияния концентрации Wnt3a на степень распространённости атеросклеротического процесса был выполнен аналогичный регрессионный анализ. В результате была выявлена статистически значимая прямая линейная зависимость, которая может быть выражена уравнением регрессии:

$$Y_{\text{стенозы (n)}} = 2,306 \times X_{Wnt3a} + 1,383$$

Данный результат указывает на то, что повышение концентрации Wnt3a соотносится с увеличением числа поражённых сосудов КА, что, в свою очередь,

свидетельствует о более выраженной распространённости атеросклеротического поражения в коронарном русле (Рисунок 6).

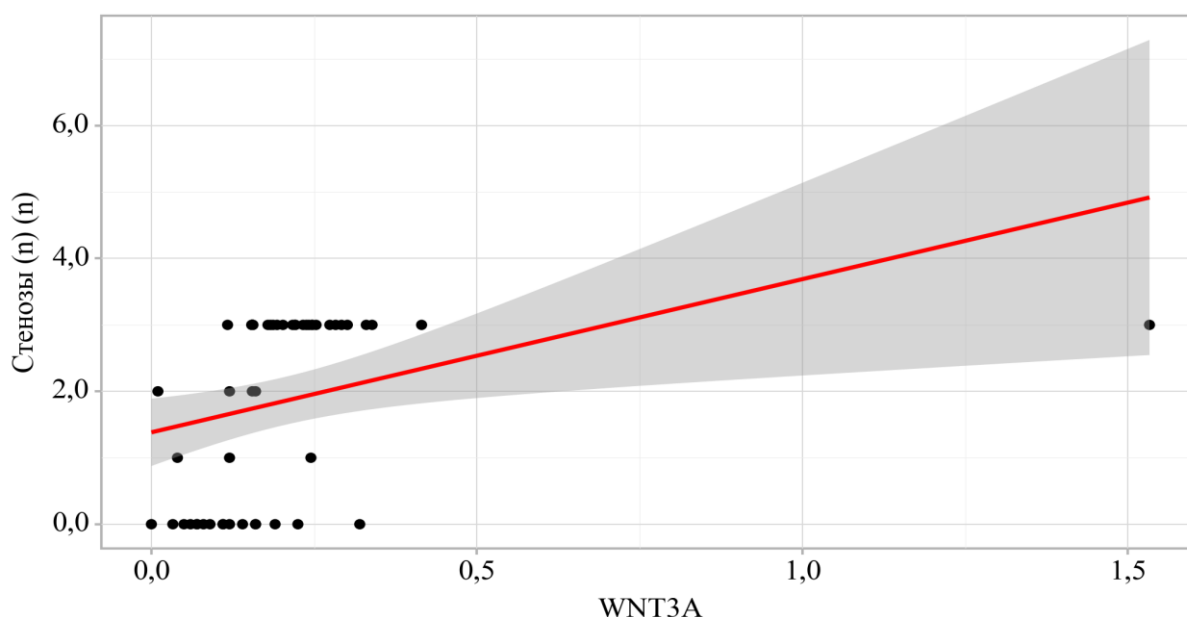


Рисунок 6 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость числа поражений коронарных артерий от уровня Wnt3a

Обнаруженное низкое значение коэффициента детерминации R^2 (1,1%) указывает на то, что линейная модель, связывающая число поражённых сосудов с уровнем Wnt1, объясняет лишь незначительную часть наблюдаемой дисперсии. Данное наблюдение согласуется с гипотезой о том, что уровень Wnt1, вероятно, в большей степени отражает сам факт наличия обструктивного поражения (бинарный феномен), нежели степень распространённости многососудистого атеросклероза. В случае Wnt3a аналогичная модель способна объяснить 11,9% дисперсии, что также подтверждает многофакторный характер коронарного атеросклероза.

Полученные данные акцентируют внимание на прямой зависимости распространённости многососудистого атеросклеротического поражения от выраженности активности процессов сосудистого ремоделирования.

В группе оИБС пациенты были раздольблены на перенёсших ИМ ($n=38$) и не имевших ИМ в анамнезе ($n=44$). При оценке концентраций Wnt1, Wnt3a и ММП-9 между этими подгруппами не выявлено статистически значимых различий ($p>0,05$).

для всех маркеров, U-критерий Манна-Уитни). Это указывает на то, что повышение концентраций данных биомаркеров ассоциировано прежде всего с наличием обструктивного поражения КА, а не с перенесенным ИМ.

3.4. Анализ взаимосвязи белков Wnt-каскада и матричных металлопротеиназ в общей когорте пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

С целью оценки взаимосвязей между исследованными биомаркерами был проведен корреляционный анализ. Полученные данные отражены на Рисунке 7.

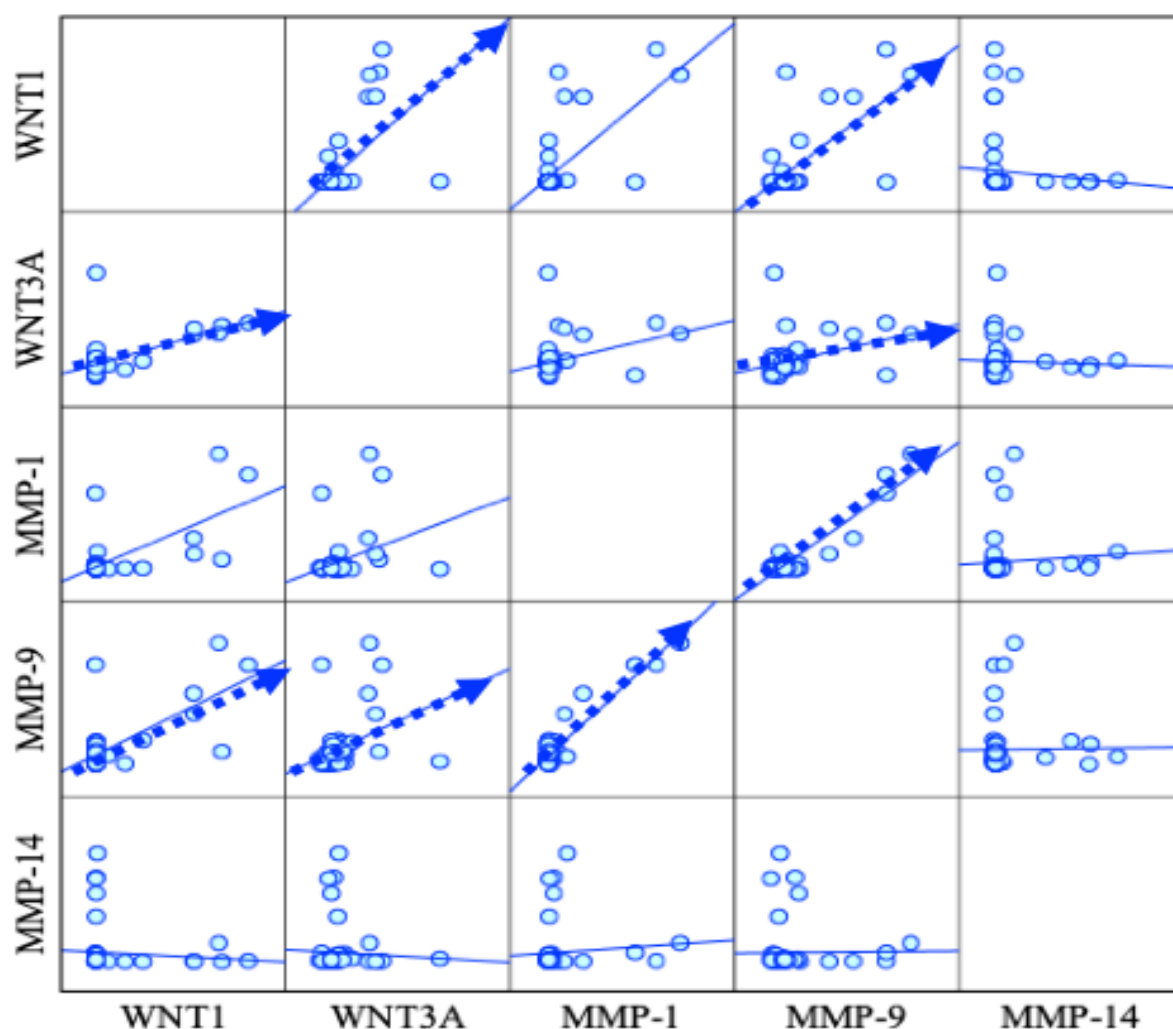


Рисунок 7 – Матрица диаграмм рассеяния, отражающая корреляции между Wnt1, Wnt3a и ММП-1, ММП-9, ММП-14 в общей выборке пациентов. Синие стрелки – наличие статистически значимой корреляционной связи

По данным корреляционного анализа (Спирмена), компоненты Wnt-каскада и ММП у пациентов с разными фенотипами ИБС изменяются сопряжённо. Проверка на мультиколлинеарность ($VIF < 5$), что допускает одновременное использование этих переменных в регрессионных моделях.

В общей когорте пациентов со стабильной ИБС выявлены следующие корреляции: прямая связь средней силы между Wnt1 и Wnt3a ($\rho = 0,555$; $p < 0,001$); ММП-9 умеренно положительно коррелировала с Wnt1 ($\rho = 0,449$; $p < 0,001$) и ММП-1 ($\rho = 0,344$; $p = 0,001$), а также слабо с Wnt3a ($\rho = 0,259$; $p = 0,042$).

Для выявления фенотип-специфичных паттернов молекулярной регуляции атеросклеротического процесса дальнейшая оценка взаимосвязей между компонентами каскада Wnt (Wnt1, Wnt3a) и ММП (ММП-1, ММП-9, ММП-14) проводилась отдельно в клинических группах. Полученные результаты представлены в Таблице 14.

Таблица 14 – Корреляционные связи между уровнями белков Wnt-каскада и ММП (1,9,14) среди пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

Показатель	Wnt1	Wnt3a	ММП -1	ММП -9	ММП -14
Wnt1	–	$\rho = 0,555$, $p < 0,001$	$p = 0,184$	$\rho = 0,449$, $p < 0,001$	$p = 0,074$
Wnt3a	$\rho = 0,555$, $p < 0,001$	–	$p = 0,750$	$\rho = 0,259$, $p = 0,042$	$p = 0,436$
ММП-1	$p = 0,184$	$p = 0,750$	–	$\rho = 0,344$, $p = 0,001$	$p = 0,463$
ММП-9	$\rho = 0,449$, $p < 0,001$	$\rho = 0,259$, $p = 0,042$	$\rho = 0,344$, $p = 0,001$	–	$p = 0,334$
ММП-14	$p = 0,074$	$p = 0,436$	$p = 0,463$	$p = 0,334$	–
Примечание: ρ – коэффициент ранговой корреляции Спирмена; значимые корреляции выделены желтым цветом.					

Далее корреляционный анализ был проведен отдельно в исследуемых группах. У пациентов с необструктивным фенотипом выявлена статистически значимая взаимосвязь: прямая корреляция средней силы между уровнем Wnt3a и концентрациями ММП-1 и ММП-14.

Соответствующие данные представлены в Таблицах 15 и 16.

Таблица 15 – Корреляционные связи между уровнями белков Wnt-каскада и ММП (1,9,14) среди пациентов с необструктивным поражением коронарных артерий

Показатель	Wnt1	Wnt3a	ММП -1	ММП -9	ММП -14
Wnt1	–	p=0,082	p=0,810	p=0,744	p=0,817
Wnt3a	p=0,082	–	$\rho=0,446$, p=0,033	p=0,515	$\rho=0,421$, p=0,032
ММП-1	p=0,810	$\rho=0,446$, p=0,033	–	p=0,064	p=0,314
ММП-9	p=0,744	p=0,515	p=0,064	–	p=0,292
ММП-14	p=0,817	$\rho=0,421$, p=0,032	p=0,314	p=0,292	–
Примечание: ρ – коэффициент ранговой корреляции Спирмена; значимые корреляции выделены желтым цветом.					

У пациентов ИБС с обструктивным поражением КА корреляционный анализ продемонстрировал более тесную взаимосвязь между показателями Wnt-каскада и ММП. В частности, выявлены статистически значимые прямые корреляции средней силы между Wnt1 и Wnt3a ($\rho = 0,536$, $p < 0,001$), Wnt1 и ММП-9 ($\rho = 0,408$, $p = 0,038$), Wnt3a–ММП-1 ($\rho = 0,462$, $p = 0,035$), а также между ММП-1 и ММП-9 ($\rho = 0,470$, $p < 0,001$).

Таблица 16 – Корреляционные связи между уровнями белков Wnt-каскада и ММП (1,9,14) среди пациентов с обструктивным поражением коронарных артерий

Показатель	Wnt1	Wnt3a	ММП -1	ММП -9	ММП -14
Wnt1	–	$\rho=0,536$, $p < 0,001$	$p=0,810$	$\rho=0,408$, $p=0,038$	$p=0,817$
Wnt3a	$\rho=0,536$, $p < 0,001$	–	$\rho=0,462$, $p=0,035$	$p=0,515$	$p=0,081$
ММП-1	$p=0,810$	$\rho=0,462$, $p=0,035$	–	$\rho=0,332$, $p=0,049$	$p=0,184$
ММП-9	$\rho=0,408$, $p=0,038$	$p=0,515$	$\rho=0,332$, $p=0,049$	–	$p=0,292$
ММП-14	$p=0,817$	$p=0,081$	$p=0,184$	$p=0,292$	–
Примечание: ρ – коэффициент ранговой корреляции Спирмена; значимые корреляции выделены желтым цветом.					

3.5. Взаимосвязь между белками Wnt-каскада и матриксными металлопротеиназами с показателями липидного профиля

Проведенный анализ не обнаружил статистически значимых корреляционных взаимосвязей между уровнями белков Wnt и показателями липидного профиля (общим холестерином, липопротеинами высокой плотности (ЛПВП) и ЛПНП, как в общей когорте пациентов со стабильной ИБС, так и при сравнительном анализе между выделенными клиническими группами; детальные результаты приведены в Таблице 17.

Таблица 17 – Корреляционные связи между белками Wnt-каскада и липидным профилем

Группа	Показатель	Общий холестерин	ЛПВП	ЛПНП
Все пациенты	Wnt1	$p=0,189$	$p=0,702$	$p=0,272$
	Wnt3a	$p=0,254$	$p=0,467$	$p=0,831$
ноИБС	Wnt1	$p=0,121$	$p=0,096$	$p=0,056$

Продолжение Таблицы 17

	Wnt3a	p=0,934	p=0,962	p=0,610
оИБС	Wnt1	p=0,403	p=0,980	p=0,538
	Wnt3a	p=0,634	p=0,743	p=0,813
Примечание: ноИБС – необструктивная ишемическая болезнь сердца; оИБС–обструктивная ишемическая болезнь сердца; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности.				

При анализе общей когорты пациентов со стабильной ИБС были установлены статистически значимые корреляции слабой силы между отдельными ММП и параметрами липидного профиля. Выявлена обратная зависимость уровня ММП-9 как с ЛПВП ($\rho = -0,253$; $p = 0,031$), так и с ЛПНП ($\rho = -0,282$; $p = 0,014$). Помимо этого, обнаружена прямая корреляция слабой силы между ММП-14 и ЛПНП ($\rho = 0,237$; $p = 0,041$). Указанные взаимосвязи не достигали статистической значимости при раздельном рассмотрении сформированных групп; данные корреляционного анализа представлены в Таблице 18.

Таблица 18 – Корреляционные связи между ММП и показателями липидного профиля у исследуемых пациентов

Группа	Показатель	Общий холестерин	ЛПВП	ЛПНП
Все пациенты	ММП-1	p=0,768	p=0,279	p=0,975
	ММП-9	p=0,067	$\rho = -0,253$, p=0,031	$\rho = -0,282$, p=0,014
	ММП-14	p=0,055	p=0,594	$\rho = 0,237$ p=0,041
ноИБС	ММП-1	p=0,708	p=0,970	p=0,956
	ММП-9	p=0,725	p=0,422	p=0,478
	ММП-14	p=0,200	p=0,238	p=0,177
оИБС	ММП-1	p=0,682	p=0,181	p=0,716

Продолжение таблицы 18

	ММП-9	p=0,750	p=0,209	p=0,316
	ММП-14	p=0,348	p=0,897	p=0,178
Примечание: ноИБС – необструктивная ишемическая болезнь сердца; оИБС – обструктивная ишемическая болезнь сердца; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности.				

Полученные данные свидетельствуют о том, что при обструктивном атеросклеротическом поражении процессы матриксной деградации могут быть ассоциированы с изменениями липидного метаболизма.

3.6. Взаимосвязь белков каскада Wnt и матриксных металлопротеиназ с морфофункциональными параметрами сердца

В общей выборке пациентов со стабильной ИБС при проведении первичного корреляционного анализа между уровнями Wnt1, Wnt3a и морфофункциональными параметрами сердца статистически значимых связей обнаружено не было. Все коэффициенты корреляции Спирмена не достигли уровня значимости ($p > 0,05$); наиболее близкими к пороговому значению ($\alpha = 0,05$) оказались ассоциации Wnt3a с конечным диастолическим размером левого желудочка ($p = 0,054$) и размером левого предсердия ($p = 0,085$), однако и они остались статистически незначимыми.

Параметры, демонстрирующие наиболее слабую связь с маркерами Wnt-сигнализации, включали быстрые доплерографические показатели: пиковая скорость трансмитрального потока E показала $p = 0,838$ для Wnt1 и $p = 0,907$ для Wnt3a. Отсутствие значимых корреляций в общей выборке указывает на гетерогенность исследуемой популяции и обосновывает необходимость стратификации анализа по клиническим фенотипам.

Соответствующие данные приведены в Таблице 19.

Таблица 19– Корреляционные связи между белками Wnt1, Wnt3a и морфофункциональными параметрами сердца в общей выборке пациентов

Показатель	Wnt1	Wnt3a
Конечный диастолический размер ЛЖ, см	p=0,111	p=0,054
Толщина задней стенки ЛЖ, см	p=0,507	p=0,216
Толщина межжелудочковой перегородки, см	p=0,645	p=0,614
Размер правого желудочка, см	p=0,549	p=0,116
Толщина стенки правого желудочка, см	p=0,793	p=0,456
Диаметр ствола легочной артерии, см	p=0,465	p=0,389
Размер левого предсердия, см	p=0,173	p=0,085
Объем левого предсердия, мл	p=0,506	p=0,554
Объем правого предсердия, мл	p=0,333	p=0,324
Конечный диастолический объем ЛЖ, мл	p=0,224	p=0,359
Конечный систолический объем ЛЖ, мл	p=0,155	p=0,432
Фракция выброса ЛЖ, двухплоскостной метод %	p=0,398	p=0,427
Пиковая скорость трансмитрального потока E (E), см/с	p=0,838	p=0,907
Пиковая скорость трансмитрального потока A (A), см/с	p=0,405	p=0,479
Соотношение E/A	p=0,534	p=0,687
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт.ст.	p=0,588	p=0,831
Примечание: ЛЖ – левого желудочка; p – уровень значимости по U-критерию Манна-Уитни.		

В группе пациентов с оИБС выявлены статистически значимые прямые корреляции между уровнями Wnt1 и показателями ЭхоКГ. Белок Wnt1 продемонстрировал положительную корреляцию соотношением пиковых скоростей трансмитрального потока E/A ($p = 0,456$; $p = 0,006$). Статистически значимых ассоциаций Wnt3a с ЭхоКГ параметрами в обеих исследуемых группах обнаружено не было.

3.7. Диагностические модели вероятности обструктивной формы стабильной ишемической болезни сердца

Модель 1: Линейный дискриминантный анализ

Был применён метод дискриминантного анализа для дифференциации пациентов с обструктивной и необструктивной формы ИБС с использованием компонентов Wnt-сигнального каскада (Wnt1 и Wnt3a) как дискриминирующих переменных. На основе анализа была получена следующая дискриминантная функция:

(уравнение 1)

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

где $Y_{\text{оИБС}}$ – дискриминантная функция, характеризующая вероятность наличия обструктивного фенотипа стабильной ИБС;

X_{Wnt3a} – уровень Wnt3A в пг/мл;

X_{Wnt1} – уровень Wnt1 в пг/мл;

Константа дискриминации была установлена на уровне -0,1, что представляет равно удаленное значение дискриминантной функции от центроидов обеих групп. Центроид группы с оИБС составил 0,212, что указывает на положительное значение функции при обструктивной форме заболевания, тогда как центроид группы с ноИБС составил -0,412, отражая отрицательное значение функции при необструктивной форме.

Статистическая значимость разделения между группами была оценена с помощью коэффициента λ Уилкса (Wilks' Lambda), который является мерой степени, в которой дискриминантные переменные различают группы. Результат анализа выявил статистически значимое различие между группами (λ Уилкса $p=0,018$), что свидетельствует о том, что компоненты Wnt-пути значимо различают пациентов с обструктивной и необструктивной ИБС.

Полученная дискриминантная модель демонстрирует приемлемую способность к дифференциации фенотипов ИБС и может быть использована как в аналитических целях для понимания роли Wnt-сигналикации в развитии оИБС, так и для потенциального применения в клинической диагностике при соответствующей валидации на независимых выборках.

Модель 2: Многофакторная логистическая модель

Для прогнозирования вероятности обструктивной формы стабильной ИБС была построена многофакторная модель с помощью бинарной логистической регрессии, где в качестве переменных были включены показатели, которые в результате однофакторного анализа показали статистически значимую разницу – белки каскада Wnt, ММП-9.

В результате модель включила 100 (79,3%) исследуемых пациентов, а в качестве независимых предикторов включены уровни ММП-9, Wnt1 и Wnt3a. Получена формула:

(уравнение 2)

где:

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

$$z = -10,298 + 0,131 \times X_{\text{ММП9}} + 0,039 \times X_{\text{Wnt1}} + 0,021 \times X_{\text{Wnt3a}}$$

где:

P – вероятность наличия оИБС (%);

$X_{\text{ММП-9}}$ – значение ММП-9 в нг/мл;

X_{Wnt1} – значение Wnt1 в пг/мл;

X_{Wnt3a} – значение Wnt3a в пг/мл.

Статистическая значимость для модели составила $p < 0,001$, коэффициент R^2 Нейджелкерка составил 0,732. Чувствительность модели составила 95,2%, специфичность – 95,0%, общая диагностическая эффективность – 95,0%, положительная диагностическая значимость – 97,4%, отрицательная диагностическая значимость – 90,9%.

Для показателей, включённых в модель, были получены скорректированные ОШ. Повышение концентрации Wnt1 на 1 пг/мл ассоциировалось с увеличением шансов выявления обструктивного фенотипа ИБС в 1,039 раза (на 3,9%), Wnt3a — в 1,021 раза (на 2,1%), а ММП-9 — в 1,14 раза (на 14,0%). Данные показатели детализированы в Таблице 20.

Таблица 20 – 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

Многофакторная модель, включающая ММП-9, Wnt1 и Wnt3a, продемонстрировала высокую диагностическую эффективность (AUC=0,963, чувствительность 95,2%, специфичность 95,2%). Высокий коэффициент R^2 Нейджелкерка (0,732) свидетельствует о том, что модель объясняет значительную долю вариабельности исхода, что указывает на высокую объясняющую способность модели.

Модель 3: Однофакторная бинарная логистическая регрессионная

Для диагностики вероятности обструктивной формы стабильной ИБС была построена модель с помощью однофакторной бинарной логистической регрессии, где в качестве переменных были использованы пороги отсечения показателей, для Wnt1 – 0,167 нг/мл, Wnt 3a – 0,154 нг/мл, а также мочева кислота, пола, и параметры ЭхоКГ –конечно-систолический объем, конечно-диастолический объем. На этапе переменного отбора модель включила 100 пациентов из 126 исследуемых

пациентов (79,3%), что составило репрезентативную выборку когорты. Логистическая регрессионная модель приняла следующий вид:

(уравнение 3)

где:

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

$$z = -0,298 + 3,319 \times X_{\text{ПорогWnt1}}$$

где:

P – вероятность обструктивного фенотипа стабильной ИБС (%);

$X_{\text{ПорогWnt1}}$ — бинарная переменная для Wnt1, где 0 означает уровень ниже 0,167 нг/мл, а 1 — уровень 0,167 нг/мл и выше

Качество подгонки модели оценивалось с помощью коэффициента детерминации R^2 Нейджелкерка, который составил 0,415, указывая на то, что 41,5% дисперсии в развитии оИБС объясняется включёнными в модель переменными. Диагностическая эффективность модели была оценена путём расчёта показателей операционной характеристики. Чувствительность модели составила 74,1%, специфичность — 93,9%, что свидетельствует о хорошей способности модели идентифицировать как истинные случаи оИБС (74,1%), так и верно исключать случаи необструктивной формы (93,9%). Общая диагностическая эффективность (точность) модели составила 84,2%, указывая на то, что модель корректно классифицирует 84,2% всех исследуемых пациентов.

Таким образом, однофакторная модель с использованием единственного предиктора — порога Wnt1 — продемонстрировала удовлетворительную диагностическую ценность обструктивной формы стабильной ИБС и может быть рекомендована для использования как в исследовательских целях, так и потенциально в клинической диагностике при соответствующей валидации.

Далее была проведена сравнительная оценка диагностических моделей; полученные результаты представлены в Таблице 21 и на Рисунке 8. Все модели продемонстрировали хорошую диагностическую эффективность, при этом наибольшая площадь под ROC-кривой (AUC) зафиксирована для Модели 2.

Таблица 21 – ROC-анализ диагностических моделей

Показатели	AUC $\pm$ SD (95% ДИ)	p-value
Модель 1	0,908 $\pm$ 0,044 (0,822-0,995)	<0,001
Модель 2	0,963 $\pm$ 0,031 (0,903-1,0)	<0,001
Модель 3	0,952 $\pm$ 0,032 (0,889-0,999)	<0,001

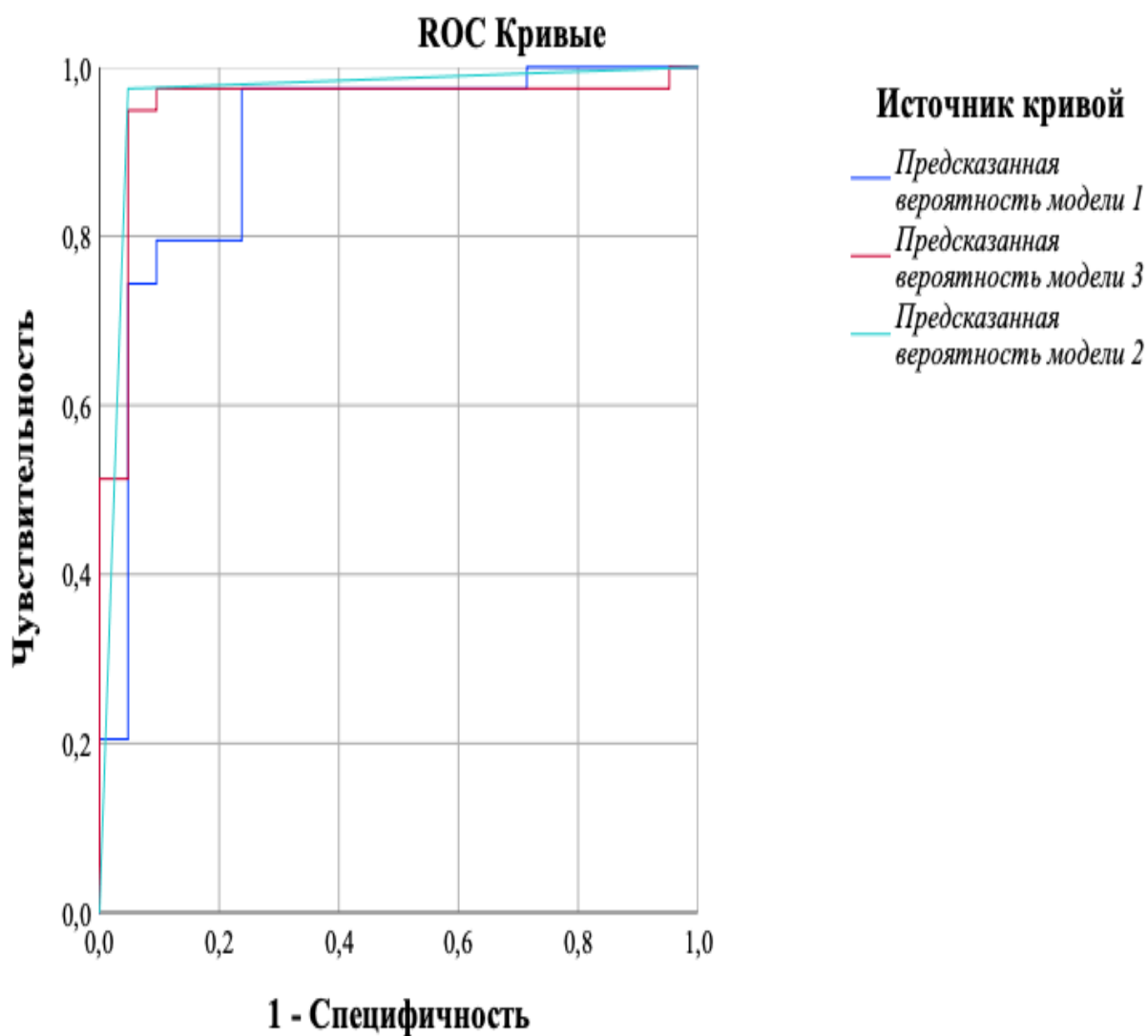


Рисунок 8 – ROC кривые для диагностических моделей

Сравнительный анализ диагностических моделей показал, что наибольшую диагностическую эффективность демонстрирует модель 2 (AUC=0,963), включающая количественные значения ММП-9, Wnt1 и Wnt3a. Модель 3,

основанная на пороговых значениях Wnt1, показала сопоставимую точность (AUC=0,952) при большей простоте применения в клинической практике.

Анализ показал, что исключённые и включённые пациенты не различались по демографическим и клиническим показателям ($p > 0,05$). В результате пошагового отбора модель включила один предиктор — пороговое значение Wnt1. Концентрация Wnt1 $\geq 0,167$ нг/мл была связана с 27,1-кратным увеличением шансов наличия оИБС (ОШ = 27,1; 95% ДИ: 6,0–123,4; $p < 0,001$). Следует особо указать, что в Модели 3 ОШ для непрерывной шкалы (на 1 пг/мл) определено как 1,039, тогда как для бинарной переменной, сформированной на основе порога $\geq 0,167$ нг/мл, значение ОШ составило 27,1.

Модель 4: Алгоритм дерева решений (CHAID)

Также построена еще одна модель прогнозирования с помощью алгоритма дерева решений для определения вероятности обструктивного поражения КА при стабильной ИБС. Выбор метода – CHAID, чувствительность составила – 100%, специфичность – 95,2%, общая диагностическая эффективность – 98,3%, статистическая значимость алгоритма $p = 0,017$. В алгоритме было выделено 8 узлов, из них 6 терминальных, отклик каждого узла; результаты классификации представлены на Рисунке 9.

В дереве решений пороговые значения Wnt1 (150 и 183 пг/мл) получены алгоритмом CHAID независимо и отличаются от порога логистической регрессии (Модель 3, 167 пг/мл = 0,167 нг/мл), что обусловлено различием алгоритмов и целевых функций оптимизации.

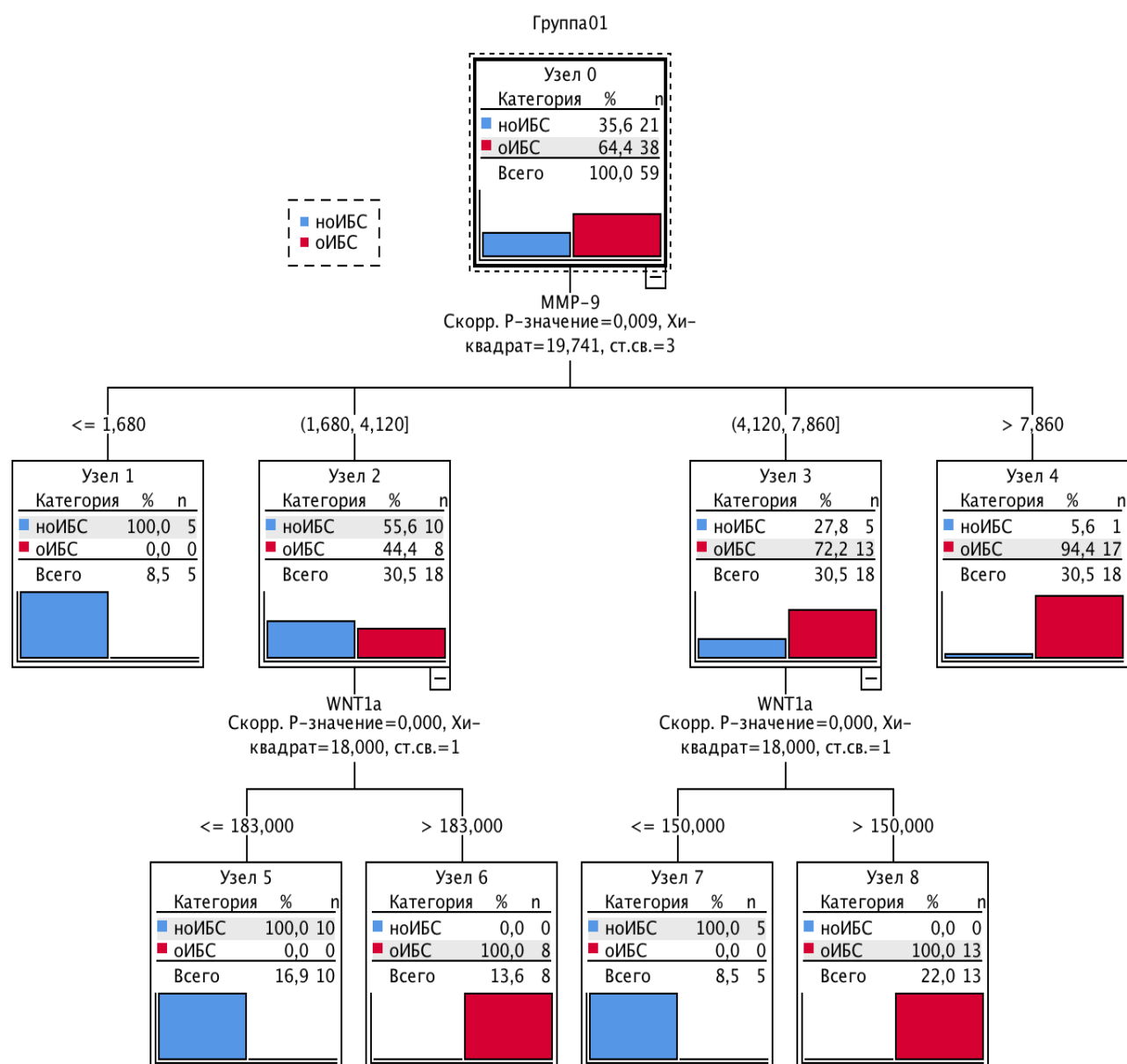


Рисунок 9 – Дерево решений, демонстрирующее роль ММП-9 и Wnt1 в стратификации риска обструктивного поражения коронарных артерий при ишемической болезни сердца

Преимуществом данного подхода является его интуитивная понятность и легкость применения в клинической практике без необходимости сложных вычислений. Анализ структуры дерева выявляет, что ММП-9 является первичным разделяющим фактором, определяющим дальнейшую траекторию диагностического процесса. При уровне ММП-9 менее 1,680 нг/мл вероятность оИБС практически отсутствует (узел 1, отклик 0%). Характеристики всех терминальных узлов приведены в Таблице 22.

Таблица 22 – Характеристика терминальных узлов дерева решений прогнозирования вероятности обструктивного поражения коронарных артерий

№ узла	Показатель	Число пациентов		Отклик %
		Количество пациентов оИБС	Общее количество пациентов	
1	ММП-9 <1,680нг/мл	0	5	0%
5	ММП-9 1,680-4,120 нг/мл и Wnt1 <183,0 нг/мл	0	10	0%
6	ММП-9 1,680-4,120 нг/мл и Wnt1 >183,0 нг/мл	8	8	100%
7	ММП-9 4,120-7,860 нг/мл и Wnt1 <150,0 нг/мл	0	5	0%
8	ММП-9 4,120-7,860 нг/мл и Wnt1 >150,0 нг/мл	13	13	100%
4	ММП-9>7,860нг/мл	17	18	94,4%
Примечание: оИБС – обструктивная ишемическая болезнь сердца; пороговые значения в алгоритме CHAID выражены в пг/мл для удобства клинического применения (1 нг/мл = 1000 пг/мл).				

Особый интерес представляют терминальные узлы 6 и 8, демонстрирующие 100%-ную вероятность обструктивного поражения: это пациенты с комбинацией умеренно повышенного ММП-9 (1,680-4,120 нг/мл) и высокого Wnt1 (>183,0 пг/мл), либо высокого ММП-9 (4,120-7,860 нг/мл) с Wnt1 >150,0 пг/мл.

Клиническая ценность данного алгоритма заключается в возможности персонализированного подхода к диагностической тактике в зависимости от индивидуального профиля биомаркеров.

Каждая из четырёх построенных моделей имеет свои преимущества и ограничения.

Детальное сравнение моделей представлено в Таблице 23.

Таблица 23– Сравнительная характеристика диагностических моделей

Модель	AUC	Se/Sr	Преимущества	Недостатки	Рекомендуемая область применения
дискриминантная	0,908	63%/88%	простота	низкая Se	клиническая практика
логистическая	0,963	94%/95%	высшая точность	требует всех параметров	специализированные центры
пороговая	0,952	74%/94%	одна переменная	только Wnt1	амбулаторно
дерево решений	-	100%/95%	интуитивность	-	клиническая практика
Примечание: AUC – площадь под ROC-кривой; Se – чувствительность; Sr – специфичность.					

В контексте клинической практики Модель 4 (дерево решений) представляется наиболее пригодной, что объясняется её высокой чувствительностью, специфичностью на уровне 95,2% и простотой интерпретации. Так, у пациентов с концентрацией ММП-9 менее 1,680 нг/мл наблюдается крайне низкая вероятность оИБС, в связи с чем они могут не направляться на КАГ. Напротив, комбинация ММП-9 выше 7,860 нг/мл независимо от уровня Wnt (узел 4, с откликом 94,4%), или умеренное повышение ММП-9 (1,68-7,86 нг/мл) в сочетании с высоким Wnt1 (узлы 6 и 8, с откликом 100%), может служить основанием для принятия решения о дальнейшем инвазивном обследовании.

Различие в пороговых значениях Wnt1, установленных в ROC-анализе (0,167 нг/мл согласно индексу Юдена) и в алгоритме CHAID (0,183 нг/мл по критерию хи-квадрат), объясняется спецификой целевых функций оптимизации, используемых в каждом из методов. При этом оба порога демонстрируют клиническую сопоставимость, указывая на идентичную диагностически значимую зону концентраций Wnt1. Также стоит отметить, что пороговые значения ММП-9, определённые алгоритмом CHAID (1,680; 4,120 и 7,860 нг/мл), отличаются от оптимального cut-off, полученного по индексу Юдена в ходе ROC-анализа. Это

объясняется тем, что алгоритм CHAID направлен на минимизацию критерия χ^2 при сегментации узлов, а не на максимизацию общей чувствительности и специфичности. Тем не менее, каждый из этих подходов обладает клинической обоснованностью и эффективно дополняет другой.

Несмотря на то, что Модель 2 демонстрирует наивысшую диагностическую точность (AUC=0,963), её применение предполагает определение трёх биомаркеров и более трудоёмкие вычисления. В связи с этим, данная модель представляется наиболее целесообразной для внедрения в специализированных кардиологических центрах, располагающих автоматизированными системами для проведения расчётов.

Внутренняя валидация, проведённая методом бутстрэпа с использованием 1000 итераций, подтвердила устойчивость разработанной модели. Скорректированное значение показателя AUC достигло 0,851 (95% ДИ: 0,812–0,890), что свидетельствует о хорошей диагностической ценности и надёжности предложенного алгоритма при работе с новыми данными. Более подробные сведения представлены в Таблице 24.

Таблица 24 – Результаты валидации логистической модели 2 (Wnt1 + Wnt3a + ММП-9)

Показатель	Обучающая выборка	Bootstrap валидация (1000 итераций)	Кросс-валидация (10-fold)
Площадь под ROC-кривой (AUC)	0,963	0,851 (95% CI: 0,812-0,890)	0,814 ± 0,062
Чувствительность (%)	95,2	87,4 (95% CI: 80,2-94,6)	82,5 ± 8,3
Специфичность (%)	95,0	83,2 (95% CI: 75,1-91,3)	79,3 ± 9,1
Коэффициент Nagelkerke R ²	0,732	0,614 (95% CI: 0,512-0,716)	0,598 ± 0,084

Полученные данные свидетельствуют об умеренном переобучении Модели 2. Так, показатели дискриминационной способности, вычисленные на обучающей

выборке ($AUC = 0,963$; чувствительность 95,2%; специфичность 95,0%), оказались выше значений, полученных в ходе внутренней валидации. После применения метода бутстрэпа (1000 итераций) скорректированный показатель AUC составил 0,851 (95% ДИ: 0,812–0,890), чувствительность — 87,4% (95% ДИ: 80,2–94,6%), а специфичность — 83,2% (95% ДИ: 75,1–91,3%). Коэффициент детерминации Нейджелкерка также продемонстрировал снижение с 0,732 до 0,614. Результаты были верифицированы с помощью десятикратной перекрёстной проверки ($AUC = 0,814 \pm 0,062$).

Для оценки обобщающей способности CHAID-алгоритма применена 10-кратная перекрёстная проверка (10-fold cross-validation), что методологически обосновано при выборках ограниченного объёма. По итогам 10 итераций средняя чувствительность составила 96,4% (SD 4,2%), специфичность — 89,7% (SD 5,1%), общая точность — 93,1% (SD 4,8%). Разница между точностью на обучающей выборке (95,2%) и средней точностью при кросс-валидации (93,1%) составила 2,1 процентных пункта. Снижение специфичности с 95,2% до 89,7% (на 5,5 п.п.) указывает на умеренную степень переобучения, закономерную для метода деревьев решений при $n=126$; тем не менее показатели всех 10 фолдов не выходили за пределы допустимого диапазона, что свидетельствует об отсутствии нестабильных разбиений.

Тем не менее модель демонстрирует хорошую дискриминацию; для окончательной оценки клинической значимости нужна внешняя валидация на независимой выборке.

3.8. Многофакторный анализ независимых предикторов обструктивного поражения коронарных артерий

Согласно современным клиническим рекомендациям ЕОК 2024 года по хроническим коронарным синдромам, предтестовая вероятность оИБС традиционно определяется на основании совокупности клинических признаков,

включая возраст, пол пациента и характеристики болевого синдрома. Для оценки возможного вклада биомаркеров Wnt-каскада и ММП-9, а также проверки их независимой диагностической значимости в отношении обструктивного поражения КА был проведён многофакторный логистический регрессионный анализ.

В регрессионную модель (метод принудительного включения предикторов) к исследуемым биомаркерам (Wnt1, Wnt3a и ММП-9) были добавлены клиничко-лабораторные параметры, показавшие статистически значимые межгрупповые различия по результатам однофакторного анализа: пол, уровни ЛПНП и мочевой кислоты. В первой скорректированной модели (модель А), включавшей указанные биомаркеры и фактор пола, Wnt1, Wnt3a и ММП-9 сохраняли статистически значимую связь с наличием обструктивного поражения КА ($p < 0,05$ для всех предикторов). При этом значения скорректированных ОШ отличались от показателей исходной базовой модели менее чем на 10%, что свидетельствует о стабильности выявленных ассоциаций при учёте полового фактора.

Последовательное включение ЛПНП (Модель В) и мочевой кислоты (Модель С) не изменило характера ассоциаций: Wnt1 сохранял тенденцию к статистической значимости во всех трёх моделях (Модель А: ОШ=1,038; $p=0,045$; Модель В: ОШ=1,037; $p=0,050$; Модель С: ОШ=1,036; $p=0,055$), демонстрируя устойчивость при нарастающей коррекции. Показатель EPV составил 14,7 для базовой модели, 11,0 — для Модели В и 8,8 — для Модели С; снижение EPV ниже 10 в Модели С закономерно для выборки $n=126$, однако не выходило за пределы, при которых возможна существенная нестабильность оценок.

При поправке на все ковариаты (Модель С), скорректированное ОШ для Wnt1, составило 1,036 (95% ДИ: 0,999–1,074; $p=0,055$), для Wnt3a и ММП-9 значимость также сохранялась ($p < 0,05$). Изменение ОШ Wnt1 относительно базовой модели ($1,039 \rightarrow 1,036$) не превысило 0,3%, что исключает значимое смешивающее влияние пола, ЛПНП и мочевой кислоты на ассоциацию Wnt-каскада с обструктивным фенотипом ИБС.

Подробные результаты этого анализа приведены в Таблице 25.

Таблица 25 – Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа

Показатель	Модель (базовая) ОШ (95% ДИ), p	Модель А: + пол ОШ (95% ДИ), p	Модель В: + пол, ЛПНП ОШ (95% ДИ), p	Модель С: + пол, ЛПНП, мочевая кислота ОШ (95% ДИ), p
Wnt1, на 1 пг/мл	1,039 (1,002–1,078); =0,040	1,038 (1,001–1,076); =0,045	1,037 (1,000–1,075); =0,050	1,036 (0,999–1,074); =0,055
Wnt3a, на 1 пг/мл	1,021 (1,005–1,038); =0,012	1,019 (1,002–1,036); =0,028	1,018 (1,001–1,035); =0,035	1,017 (1,000–1,034); =0,048
ММП-9, на 1 нг/мл	1,140 (1,004–1,294); =0,044	1,135 (1,001–1,287); =0,048	1,132 (0,998–1,284); =0,054	1,130 (0,996–1,282); =0,059
Пол (мужской)	—	3,215 (1,122–9,212); =0,030	3,180 (1,100–9,190); =0,033	3,150 (1,085–9,150); =0,035
ЛПНП, на 1 ммоль/л	—	—	0,820 (0,520–1,293); =0,392	0,830 (0,525–1,312); =0,420
Мочевая кислота, на 1 мкмоль/л	—	—	—	1,002 (0,999–1,005); =0,150
Константа	-18,367	-12,500	-10,800	-15,200
R ²	0,732	0,750	0,755	0,760
Нейджелкерка				
AUC (95% ДИ)	0,963 (0,924–1,000)	0,970 (0,935–1,000)	0,968 (0,931–1,000)	0,970 (0,933–1,000)
EPV	14,7	11,0	8,8	7,3
Примечание: ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; AUC – площадь под ROC-кривой; EPV – число событий на предиктор.				

Представленные модели демонстрируют устойчивую ассоциацию Wnt1, Wnt3a и ММП-9 с наличием оИБС даже после последовательной коррекции на пол, уровень ЛПНП и мочевую кислоту. Несмотря на некоторое ослабление статистической значимости при включении дополнительных переменных (что ожидаемо из-за снижения EPV и возможной интерференции), оба биомаркера сохраняют пограничную или значимую связь с исходом. Мужской пол ожидаемо выступает независимым предиктором оИБС. Напротив, ЛПНП и мочевая кислота не достигают статистической значимости ни в одной из моделей, что, вероятно, обусловлено интенсивной гиполипидемической терапией в группе оИБС и

сложными метаболическими взаимодействиями. Высокие значения AUC ($>0,96$) и R^2 Нейджелкерка ($>0,73$) во всех моделях подтверждают их отличную диагностическую способность.

Полученные данные открывают перспективы для дальнейшего изучения роли Wnt-сигнального каскада и ММП в патогенезе атеросклероза и разработки таргетных терапевтических стратегий, направленных на модуляцию активности этого каскада.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

В настоящем исследовании при оценки гендерного распределения было установлено существенное различие между группами: среди пациентов с обструктивным поражением КА преобладали мужчины, в то время как в группе с ноИБС чаще встречались женщины [26, 136]. Это наблюдение согласуется с современными представлениями о половых особенностях различных фенотипов стабильной ИБС. Обширные обзорные работы демонстрируют, что женщины с клиническими проявлениями ишемии значительно чаще страдают от необструктивного поражения КА, МСД и вазомоторных нарушений. Напротив, у мужчин, как правило, выявляются гемодинамически значимые атеросклеротические стенозы эпикардальных КА [137, 138, 139, 140].

Проведение стратифицированного анализа концентраций биомаркеров отдельно для мужчин и женщин позволило минимизировать влияние пола как потенциального смешивающего фактора, обеспечив тем самым большую корректность сравнительной оценки. Полученные данные показали, что при раздельной оценке групп по полу только для ММП-14 наблюдалась тенденция к различиям, однако она не достигла статистической значимости. Концентрации Wnt1, Wnt3a, ММП-1 и ММП-9 также не различались между полами.

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют, что активность ММП и их ассоциации с маркерами воспаления и ремоделирования при ССЗ различаются у мужчин и женщин [140, 141]. Половые гормоны, прежде всего эстроген, регулируют экспрессию и активность ММП, в том числе ММП-14. Снижение уровня эстрогенов в постменопаузе активирует NF-κB и усиливает протеолитическую активность. Для ММП-14 этот механизм определяет выраженность её экспрессии на поверхности макрофагов в атеросклеротической бляшке [142, 143, 144].

В нашей выборке уровень ММП-14 у женщин группы ноИБС (Ме: 0,77 нг/мл; 95% ДИ: 0,32–1,32) достоверно превышал таковой у женщин группы оИБС (Ме: 0,30 нг/мл; 95% ДИ: 0,25–0,72; $p = 0,017$), тогда как у мужчин межгрупповые различия не достигали статистической значимости. Этот результат указывает на необходимость отдельного определения референсных диапазонов ММП-14 для мужчин и женщин при использовании данного биомаркера в оценке протеолитического ремоделирования сосудистой стенки. Верификация выявленной половой гетерогенности ММП-14 на независимой когорте женщин с различными фенотипами ИБС представляется приоритетной задачей последующих исследований.

Медиана возраста в группе оИБС составила 60,0 лет (95% ДИ: 58,0–65,0), в группе ноИБС — 59,0 лет (95% ДИ: 56,0–62,0); различие не достигало статистической значимости ($p = 0,049$ по критерию Манна–Уитни). Известно, что с возрастом нарастают эндотелиальная дисфункция, жёсткость артериальной стенки и системное воспаление, что могло бы независимо влиять на уровни Wnt-белков и ММП [145, 146, 147]. Отсутствие межгрупповой разницы по возрасту ($\Delta = 1,0$ год) позволяет рассматривать выявленные различия биомаркеров как отражение именно фенотип-специфичных, а не возраст-опосредованных механизмов.

4.2. Особенности лабораторных показателей и их клиническая интерпретация

В данном исследовании было установлено статистически значимое снижение уровней общего холестерина ($p = 0,015$) и ЛПНП ($p = 0,014$) у пациентов с оИБС в сравнении с группой пациентов без обструктивной ИБС (ноИБС). Изначально подобный результат может казаться противоречащим устоявшимся представлениям о прямой зависимости между уровнем холестерина и выраженностью атеросклеротических изменений [148]. Однако детальный анализ применяемых терапевтических стратегий в обеих группах позволяет прояснить этот феномен.

Для выяснения возможных причин наблюдаемых различий в липидном профиле был выполнен дополнительный анализ применения статинов в группах. Было установлено, что 98,9% пациентов с оИБС получали статины, в то время как в группе ноИБС этот показатель составил 68,2% ($p < 0,001$, критерий χ^2 Пирсона). Более того, вероятность назначения статинов в группе оИБС оказалась в 6,923 раза выше, чем в группе ноИБС. Преимущественно применялись аторвастатин (59,8% в группе оИБС и 66,7% в группе ноИБС) и розувастатин (36,6% в группе оИБС и 33,3% в группе ноИБС), причём существенных различий в распределении данных статинов между группами не отмечалось ($p = 0,305$). Медианное значение суточной дозы статинов составляло 20,0 мг [20,0-40,0] для группы оИБС и 20,0 мг [20,0-20,0] для группы ноИБС [149].

Более высокая частота применения статинов в группе оИБС ($p < 0,001$) закономерно объясняет достоверно более низкие уровни общего холестерина и ЛПНП в этой группе ($p = 0,015$ и $p = 0,014$ соответственно). При сопоставимых дозах препаратов в обеих группах ($p = 0,082$) выявленные различия липидного профиля отражают не столько дозозависимый, сколько кумулятивный эффект длительной и регулярной гиполипидемической терапии.

Уровень мочевой кислоты был значимо выше в группе оИБС (Ме: 345,5 vs 286,8 мкмоль/л; $p = 0,005$), однако корреляционный анализ не выявил значимых связей мочевой кислоты ни с ММП-9 ($\rho = -0,145$; $p = 0,192$), ни с Wnt3a ($\rho = -0,262$; $p = 0,051$). Для Wnt1 обнаружена слабая отрицательная корреляция ($\rho = -0,301$; $p = 0,024$; $R^2 = 4,4\%$). Направление этой корреляции противоречит фенотипическому паттерну: в группе оИБС одновременно повышены и мочевая кислота, и Wnt1. Это исключает прямую причинно-следственную связь; оба показателя, по-видимому, отражают независимые патофизиологические процессы при оИБС.

Такой парадоксальный характер корреляции убедительно свидетельствует о независимости механизмов активации сигнального пути Wnt от концентрации мочевой кислоты. Это, в свою очередь, предполагает, что увеличение обоих показателей отражает различные аспекты патофизиологического процесса при обструктивном коронарном атеросклерозе [66, 133, 150].

Полученные данные согласуются с активацией Wnt-каскада при атеросклеротическом ремоделировании и с ролью гиперурикемии как маркера оксидативного стресса и пуринового дисметаболизма [151, 152, 153]. Мочевая кислота способствует продукции активных форм кислорода посредством ксантиноксидазного механизма, снижает биодоступность оксида азота и активирует NLRP3-инфламмасому, что потенциально усиливает воспаление сосудистой стенки. Однако в нашей выборке этот провоспалительный потенциал не транслировался в значимые корреляции с Wnt-белками или ММП, что подтверждает независимость Wnt-каскада от урикемического компонента [152, 154].

В рамках проведенного исследования вариабельность уровня мочевой кислоты не оказывала влияния на профиль исследуемых биомаркеров, что позволяет исключить ее из числа вмешивающихся факторов (конфаундеров).

Таким образом, ни гиперурикемия, ни различия в гиполипидемической терапии не являлись конфаундерами ассоциации Wnt1, Wnt3a и ММП-9 с обструктивным фенотипом ИБС в данной когорте. Это обосновывает включение мочевой кислоты и дозы статинов в качестве ковариат при построении многофакторных моделей, а не их исключение из анализа.

4.3. Эхокардиографические параметры: морфофункциональное ремоделирование при стабильной ишемической болезни сердца

Сравнительный анализ ЭхоКГ параметров левого желудочка выявил статистически значимые межгрупповые различия по ряду показателей. В группе оИБС конечный диастолический размер левого желудочка был значимо больше (Me: 4,8 см; 95% ДИ: 4,5–5,2 против Me: 4,3 см; 95% ДИ: 4,1–4,6; $p = 0,003$). Конечный диастолический объем левого желудочка также превышал значение в группе ноИБС (Me: 93,5 мл против 73,0 мл; $p = 0,037$). Конечный систолический объем был значимо увеличен в группе оИБС (Me: 39,0 мл против 29,0 мл; $p = 0,029$). Фракция выброса в группе пациентов с оИБС оказалась относительно ниже, чем в

группе ноИБС (59,0% [56,0; 62,0] против 60,0% [58,0; 65,0]; $p = 0,049$). При этом все указанные показатели сохранялись в пределах референсных значений. Эти данные соответствуют субклиническому ремоделированию без явной систолической дисфункции: структурные изменения опережают функциональные на этапе стабильного течения ИБС. Диастолическая функция, оцениваемая по соотношению E/A и значению Ee' , значимо не различалась между группами ($p > 0,05$ для всех показателей).

Увеличение конечных объёмов левого желудочка в сочетании со снижением фракции выброса у пациентов с оИБС является отражением более выраженного ремоделирования миокарда, развивающегося в условиях ишемии [155]. Следует также подчеркнуть, что в группе оИБС число пациентов, перенёсших ИМ, было статистически значимо выше ($p = 0,04$). Это, вероятно, внесло существенный вклад в формирование дилатации полости левого желудочка, проявляющейся увеличением конечно-диастолического и конечно-систолического объёмов, а также в умеренное снижение сократительной функции. Данный эффект усиливает воздействие хронической ишемии, даже при отсутствии инфаркта. Известно, что хроническая гипоперфузия, обусловленная стенозирующим коронарным атеросклерозом, может приводить к апоптозу кардиомиоцитов и интерстициальному фиброзу, способствуя развитию дилатационного ремоделирования, даже без клинически манифестного ИМ [156].

Выявленное снижение фракции выброса (59,0% против 60,0%), несмотря на свою статистическую значимость, сохранялось в рамках условно нормальных значений. По-видимому, у большинства пациентов на момент включения в исследование компенсаторные механизмы сохранялись.

4.4. Анализ уровней белков Wnt-сигнального каскада у пациентов с обструктивным и необструктивным поражением коронарных артерий

Сравнительный анализ продемонстрировал статистически значимое повышение концентраций Wnt и Wnt3a у пациентов с оИБС по сравнению с

группой без гемодинамически значимых стенозов КА ($p < 0,001$, $p = 0,001$ соответственно) [136]. Полученные данные приобретают особую значимость в контексте современного понимания биологической роли белков Wnt-каскада как одного из инициальных звеньев воспалительного и атерогенного каскадов в сосудистой стенке.

Согласно данным современной литературы, Wnt-белки выполняют ключевые регуляторные функции в инициации воспалительного ответа, контроле пролиферации и миграции ГМК сосудистой стенки, а также в регуляции ангиогенеза. В совокупности указанные механизмы играют важную роль в развитии и прогрессировании атеросклеротического процесса [84, 86].

В ряде экспериментальных работ показано, что Wnt3a и Wnt5a способны активировать сигнальный путь NF- κ B в макрофагах, что приводит к усилению локального воспаления в зоне атеросклеротического поражения [157]. Более того, Wnt-белки способствуют дифференцировке моноцитов в макрофаги и их последующей трансформации в пенистые клетки, что представляет собой важный этап формирования атеросклеротической бляшки [158].

Выявленное в рамках настоящего исследования значительное повышение уровней Wnt1 (медиана 0,188 нг/мл против 0,150 нг/мл, $p < 0,001$) и Wnt3a (медиана 0,181 нг/мл против 0,074 нг/мл, $p = 0,001$) у пациентов с ИБС позволяет предположить вероятную активацию указанных патогенетических механизмов при более тяжёлом атеросклеротическом поражении КА. Высокая диагностическая эффективность Wnt1 (AUC=0,955, чувствительность 95,5%, специфичность 99,0%) и Wnt3a (AUC =0,938, чувствительность 95,5%, специфичность 75,0%) указывает на то, что эти биомаркеры потенциально отражают фундаментальные различия в интенсивности Wnt-сигнального каскада между группами пациентов с различными вариантами поражения КА [149].

Установленные в данном исследовании пороговые значения (0,167 нг/мл для Wnt1 и 0,154 нг/мл для Wnt3a) обеспечивают оптимальный баланс между чувствительностью и специфичностью. В перспективе они могут служить ориентиром при разработке диагностических тест-систем для клинической

практики. Однофакторный анализ продемонстрировал, что уровень Wnt1, превышающий 0,167 нг/мл, ассоциирован с 27,1-кратным увеличением вероятности обструктивного поражения КА (ОШ=27,1; 95% ДИ: 6,0-123,4; $p < 0,001$), что может указывать на диагностическую значимость данного биомаркера.

4.5. Анализ матриксных металлопротеиназ у пациентов с различными вариантами поражения коронарных артерий

Результаты исследования показали отсутствие статистически значимых различий в концентрации ММП-1 и ММП-14 между пациентами группы оИБС и ноИБС (ММП-1: $p=0,216$; ММП-14: $p=0,274$; Таблица 9). Полученная находка предполагает, что вовлечение этих ММП в патогенез оИБС может быть менее выраженным по сравнению с другими представителями семейства ММП, такие как ММП-9.

В доступной литературе прямые сравнения уровней ММП-1 и ММП-14 между фенотипами ИБС (оИБС vs ANOCA/INOCA) выполнялись ограниченно. В недавнем российском исследовании пациентов с различными фенотипами стабильной ИБС, уровни ММП-1 и ММП-14 в плазме не различались статистически между фенотипами, тогда как значимые различия были показаны только для ММП-9 и ФНО- α . При этом для ММП-14 отмечались изменения по сравнению с контролем, но без чёткой дискриминации между фенотипами ИБС [159]. Аналогично, в других работах ММП-1 ассоциируется с общим сердечно-сосудистым риском и смертностью, но не демонстрирует устойчивой связи с конкретным типом коронарного поражения или фенотипом ИБС [160].

Согласно литературным данным, различные ММП характеризуются неодинаковыми профилями экспрессии и активации на разных этапах формирования и прогрессирования атеросклеротической бляшки, что отражает их разную роль в ремоделировании ВКМ и дестабилизации поражения [101, 161]. Показано, что ММП-1 и ММП-8 (нейтрофильная коллагеназа) в большей степени ассоциированы с ранними стадиями атерогенеза и экспансией бляшки, тогда

как желатиназы ММП-2 и ММП-9 преимущественно обнаруживаются в уязвимых зонах (плечи бляшки, области скопления пенистых макрофагов), участвуют в деградации компонентов фиброзного колпачка и связаны с формированием нестабильного фенотипа атеросклеротического поражения [106, 121].

Особое место занимает ММП-14, которая, будучи ключевым активатором ММП-2 и важным медиатором инвазивного фенотипа макрофагов, участвует как в росте бляшки, так и в её ремоделировании и переходе к нестабильному состоянию; при этом её активность в значительной степени определяется локальными факторами микроокружения (цитокины, факторы роста, сдвиговое напряжение, клеточный состав), что может не находить прямого отражения в уровнях циркулирующего фермента [162, 163, 164]. Такой неоднородный характер экспрессии и регуляции ММП на уровне бляшки подчёркивает необходимость их комплексной оценки с учётом стадии атеросклеротического процесса и характеристик местной микросреды при интерпретации получаемых клинико-лабораторных данных.

В настоящем исследовании выявлено статистически значимое повышение уровня ММП-9 у пациентов с оИБС по сравнению с группой ноИБС (7,36 нг/мл против 3,58 нг/мл; $p < 0,001$), что согласуется с данными литературы о вовлечении этого фермента в процессы атеросклеротического воспаления [165]. Повышение уровня ММП-9 описано как локально в коронарном русле при ОКС, что интерпретируется как маркер активного разрыва или эрозии атеросклеротической бляшки [166], так и системно – как предиктор первой манифестации ИБС и будущих коронарных событий в популяционных и клинических исследованиях [167, 168].

Данный фермент играет ключевую роль не только в деградации ВКМ, но и в протеолитической активации широкого спектра медиаторов воспаления, цитокинов и факторов роста [169]. Избыточная экспрессия ММП-9 усиливает деградацию структурных компонентов матрикса, особенно в области фиброзной покрышки, что приводит к повышенному риску разрыва бляшки и острых сердечно-сосудистых событий [170].

Существует совокупность научных данных, свидетельствующих о роли ММП-9 в прогрессировании коронарного атеросклероза и возникновении его клинических осложнений. Согласно данным систематического обзора Bräuning et al. (2023), делается вывод о том, что ММП-9 выступает одним из ключевых посредников этой патологии, в том числе в случае возникновения ИМ [121]. Более того, была показана прямая корреляция между уровнем ММП-9 и тяжестью поражения КА, наблюдаемая в нашей работе полностью согласуется с рядом фундаментальных и современных исследований [101, 171]. Аналогично, Ikeda и Shimada (2003) установили наличие корреляционной связи между уровнями ММП-9 и степенью стеноза КА [172]. Следовательно, определение уровня ММП-9 у пациентов с оИБС можно рассматривать как лабораторный маркер стратификации риска.

В то же время, выявленные обратные корреляции ММП-9 с ЛПВП ($r = -0,253$, $p = 0,031$) и ЛПНП ($r = -0,282$, $p = 0,014$) в общей выборке указывают на возможное участие ММП-9 в липид-опосредованном повреждении сосудистой стенки [173]. Обратная корреляция с ЛПВП согласуется с известной противовоспалительной ролью ЛПВП [174], в то время как обратная корреляция с ЛПНП может отражать влияние терапии статинами на экспрессию ММП-9 [175]. Полученные результаты дополняют существующие данные и подтверждают, что повышение уровня ММП-9 при оИБС может рассматриваться не только как отражение выраженного воспалительного ответа и ремоделирования сосудистой стенки, но и как потенциальный биомаркер нестабильности атеросклеротических поражений и повышенного сердечно-сосудистого риска.

Таким образом, отсутствие статистически значимых различий по ММП-1 и ММП-14 между группами оИБС и ноИБС не противоречит, а скорее дополняет полученные результаты по ММП-9, указывая на то, что специфическая активация ММП-9 является наиболее информативным циркулирующим маркером обструктивного атеросклеротического поражения в популяции пациентов со стабильной ИБС.

4.6. Клиническое значение взаимосвязи белков Wnt и матричных металлопротеиназ у пациентов с различными вариантами поражения коронарных артерий

В общей выборке корреляционный анализ выявил статистически значимые взаимосвязи между компонентами Wnt-сигнального каскада Wnt1 и Wnt3a ($\rho = 0,555$, $p < 0,001$), которая сохранялась в подгруппе оИБС ($\rho = 0,536$, $p < 0,001$) и полностью отсутствовала в группе ноИБС. Эта разница в корреляционных паттернах имеет биологическое значение и указывает на то, что согласованная активация Wnt1 и Wnt3a является специфичной характеристикой более тяжелого атеросклеротического поражения.

При оИБС одновременное повышение Wnt1 и Wnt3a может свидетельствовать о координированной активации Wnt/ β -катенинового каскада, который известен своей ролью в содействии пролиферации клеток и воспалению [77, 133]. При ноИБС отсутствие корреляции между этими лигандами предполагает, что механизмы активации Wnt1 и Wnt3a могут быть независимыми и в меньшей степени связанными с единым каноническим Wnt/ β -катениновым каскадом. Это, в свою очередь, может указывать на преобладание альтернативных, преимущественно неканонических Wnt-путей, что отражает принципиально иные патофизиологические процессы при развитии ноИБС по сравнению с оИБС [159]. Таким образом, паттерн коэкспрессии Wnt1 и Wnt3a отражает принципиальные различия молекулярных механизмов, лежащих в основе различных форм ИБС.

Наиболее интересной находкой явилась выявленная положительная корреляция Wnt3a с ММП-1 в группе пациентов с оИБС ($\rho = 0,462$, $p = 0,035$). Данная связь позволяет предположить, что при оИБС активация Wnt3a сопровождается одновременной активацией ММП-1 — фермента, ответственного за деградацию коллагена I и III типов в сосудистой стенке. Это согласуется с известными литературными данными о том, что сигнальный путь Wnt способен стимулировать синтез ММП и влиять на ремоделирование ВКМ [128, 133, 176].

Увеличение количества и силы корреляционных связей при переходе от необструктивного к обструктивному фенотипу ИБС свидетельствует о том, что по мере прогрессирования атеросклеротического поражения происходит вовлечение всё большего числа патогенетических механизмов и их взаимосвязанная активация [102]. Данная закономерность согласуется с современными представлениями о прогрессировании атеросклероза как многоэтапном процессе, характеризующемся постепенной ко-активацией провоспалительных, пролиферативных и деструктивных сигнальных каскадов [66, 133].

Выявленная положительная корреляция между Wnt1 и ММП-9 ($\rho = 0,45$ в общей группе; $\rho = 0,41$ при оИБС) указывает на существование общего регуляторного механизма, связывающего Wnt-опосредованную клеточную пролиферацию с ремоделированием ВКМ [177]. Эти результаты согласуются с литературными данными о том, что активация Wnt/ β -катенинового каскада увеличивает экспрессию генов ММП [133, 177], что свидетельствует в пользу биологической значимости полученных результатов.

Анализ корреляционных данных позволяет предположить, что белок Wnt3a не работает изолированно, он является частью скоординированной молекулярной системы. В её состав, наряду с такими лигандами Wnt-пути, как Wnt1, входят и эффекторные молекулы (в частности, ММП). Эти молекулы непосредственно участвуют в регуляции ремоделирования внеклеточного матрикса сосудов.

Независимо сильная связь Wnt1–Wnt3a ($\rho = 0,555$; $p < 0,001$) указывает на согласованную, а не изолированную активацию канонических лигандов: оба белка, по-видимому, действуют в рамках единого молекулярного модуля, регулирующего протеолитическое ремоделирование ВКМ. При стратификации по фенотипу ИБС корреляция ММП-9/Wnt1 сохранялась значимой в группе оИБС ($\rho = 0,408$; $p = 0,038$) и в группе ноИБС ($\rho = 0,332$; $p = 0,049$), однако её сила при обструктивном поражении КА была на 23% выше — что соответствует более интенсивной протеолитической активности в условиях гемодинамически значимого стеноза. Ассоциация ММП-9/Wnt3a, выявленная в общей выборке ($\rho = 0,259$; $p = 0,042$), при раздельном анализе фенотипов статистической значимости не достигла ($p > 0,05$ в

обеих подгруппах), что может отражать недостаточную мощность при уменьшении объёма подгрупп ($n = 44$ и $n = 82$) либо свидетельствовать о том, что данная связь не является фенотип-специфичной.

Сопоставление с опубликованными данными показывает согласованность: в работе корреляция ММП-9/Wnt1 составила ($r = 0,449$, $p < 0,001$), что идентично нашим результатам [149], а повышение ММП-9 при оИБС в 2 раза относительно ноИБС (7,20 vs 3,58 нг/мл) совпадает с нашими значениями (7,36 vs 3,58 нг/мл). Устойчивость корреляции Wnt1/ММП-9 при обоих фенотипах в сочетании с её большей силой при оИБС позволяет рассматривать эту пару биомаркеров как отражение общего патогенетического механизма — Wnt-индуцированного протеолиза, интенсивность которого нарастает по мере прогрессирования атеросклеротического поражения.

4.7. Анализ взаимосвязей между биомаркерами и эхокардиографическими параметрами

В общей когорте ($n = 126$) ни Wnt1, ни Wnt3a не показали статистически значимых корреляций с морфофункциональными параметрами левого желудочка ($p > 0,05$ для всех показателей по данным Таблицы 17). Наиболее близкой к порогу значимости оказалась ассоциация Wnt3a с конечным диастолическим размером левого желудочка ($p = 0,054$) величина, типичная для тенденции, которая «размывается» при смешивании двух патогенетически различных фенотипов в одну выборку. Это методологически закономерно: объединение оИБС и ноИБС в единую группу нивелирует фенотип-специфичные эффекты, направленные в противоположные стороны, снижая результирующую корреляцию до незначимого уровня. Данное наблюдение позволяет предположить наличие потенциальных эффектов, которые могли бы достичь статистической значимости в более обширных выборках.

4.8. Сравнительная характеристика диагностических моделей и их клиническая ценность

В ходе настоящего исследования были разработаны и сопоставлены четыре диагностические модели, направленные на дифференциацию обструктивного и необструктивного фенотипов стабильной ИБС. Каждая из моделей строилась на основе биомаркеров Wnt-каскада (Wnt1, Wnt3a) и ММП-9 и обладает специфическими характеристиками, определяющими её практическую применимость. Сравнительная характеристика четырёх диагностических моделей представлена в Таблице 23.

Модель 1: Линейный дискриминантный анализ

Дискриминантная модель на основе двух белков Wnt-каскада показала AUC=0,908, чувствительность 63,1% и специфичность 87,9%. Умеренная чувствительность означает, что примерно каждый третий пациент с оИБС не будет выявлен при применении только этой модели, что является существенным ограничением для первичного скрининга. Вместе с тем специфичность 87,9% оказалась достаточно высокой, чтобы использовать данную модель в качестве подтверждающего инструмента: положительный результат при таком пороге с высокой вероятностью указывает на наличие обструктивного поражения КА [178].

Аналогичные закономерности наблюдаются и в отношении других биомаркеров и диагностических моделей: например, метаанализы неинвазивных методов диагностики ишемии (ОФЭКТ, стресс-ЭхоКГ, МСКТ-КА) также демонстрируют компромисс между чувствительностью и специфичностью, где высокая специфичность зачастую сопровождается умеренной или низкой чувствительностью, что снижает их скрининговую ценность, но сохраняет значимость для подтверждения диагноза [179].

Дискриминантная модель, включающая Wnt1 и Wnt3a, показала удовлетворительную, хотя и не идеальную диагностическую эффективность

(AUC=0,908, чувствительность 63,1%, специфичность 87,9%). Относительно невысокая чувствительность (63,1%) указывает на то, что данная модель неспособна выявить существенную часть пациентов с оИБС, что делает ее непригодной для массового скрининга. Тем не менее, высокая специфичность (87,9%) позволяет использовать эту модель для подтверждения диагноза оИБС при положительном результате теста [178].

Таким образом, данная модель, способная прогнозировать характер поражения коронарных артерий с высокой специфичностью, но умеренной чувствительностью, целесообразна для подтверждения диагноза, а не для широкомасштабного скрининга.

Модель 2: Многофакторная модель

Трёхкомпонентная логистическая регрессионная модель продемонстрировала наиболее высокую дискриминационную способность среди всех построенных моделей: AUC=0,963, чувствительность 95,4%, специфичность 95,2%. Коэффициент R^2 Нейджелкерка составил 0,732, что означает: комбинация трёх биомаркеров объясняет 73,2% вариабельности принадлежности пациента к тому или иному фенотипу ИБС — это весомый показатель для клинической модели на основе биомаркеров крови [180]. Однако следует отметить, что существенным ограничением является частичная переоценка высоких значений AUC в обучающей выборке (0,963), что было обнаружено в ходе внутренней валидации (bootstrap AUC=0.851, кросс-валидация AUC=0.814). Это обстоятельство подчеркивает необходимость проведения внешней валидации модели на независимой пациентской выборке до ее потенциального внедрения в клиническую практику.

ММП-9, обладая скромной самостоятельной прогностической силой (AUC=0,690 при одиночном использовании), вносила значимый независимый вклад в многофакторную модель ($p = 0,044$). Это согласуется с общеизвестным принципом многомаркерной диагностики: биомаркеры, отражающие разные патофизиологические процессы (в данном случае — активацию сигнального Wnt-

каскада и деградацию внеклеточного матрикса), при совместном использовании дополняют друг друга и дают суммарный прирост диагностической информации [181, 182]. Аналогичная закономерность описана в исследованиях многоцелевых панелей при ОКС, где сочетание нескольких биомаркеров позволяло достигать $AUC > 0,90$ при том, что ни один из маркеров в отдельности такого показателя не достигал [179, 183].

В контексте статистических инструментов, применяемых в исследованиях биомаркеров, подчеркивается, что именно многофакторные модели, основанные на логистической регрессии, способны обеспечить оптимальный баланс между чувствительностью и специфичностью, а также предоставляют возможность учета независимого вклада каждого из включенных маркеров [182].

Вместе с тем внутренняя валидация методом бутстрэпа (1000 итераций) выявила ожидаемый оптимистичный сдвиг: скорректированный AUC составил 0,851 (95% ДИ: 0,812–0,890), чувствительность — 87,4% (95% ДИ: 80,2–94,6%), специфичность — 83,2% (95% ДИ: 75,1–91,3%). Результаты 10-кратной кросс-валидации дали $AUC = 0,814 \pm 0,062$. Расхождение между обучающей выборкой ($AUC = 0,963$) и скорректированными оценками ($AUC \approx 0,851–0,814$) свидетельствует о наличии умеренного переобучения, что в одноцентровой выборке объёмом $n = 126$ является предсказуемым явлением.

Вследствие этого применение Модели 2 обоснованно в специализированных кардиологических центрах, располагающих системами автоматизированного расчёта, — в сочетании с последующей внешней валидацией на независимой когорте.

Модель 3: Однофакторная бинарная логистическая регрессионная

Однофакторная модель, основанная на пороговом значении $Wnt1$ 0,167 нг/мл (оптимальный cut-off по индексу Юдена), показала $AUC = 0,952$, чувствительность 74,1% и специфичность 94,0%. Скорректированное ОШ составило 27,1 (95% ДИ: 6,1–126,1; $p < 0,001$): при уровне $Wnt1$ выше указанного порога вероятность

наличия оИБС более чем в 27 раз превышала таковую при низких концентрациях этого биомаркера.

Чувствительность 74,1% означает, что около четверти пациентов с оИБС при использовании только этого критерия останутся неверифицированными. При направлении пациентов на КАГ это ограничение существенно, поскольку цена пропущенного обструктивного поражения высока. Тем не менее однофакторная природа модели — определение единственного биомаркера без вычислений — делает её практически применимой на амбулаторном этапе, где ресурсы лабораторной диагностики ограничены [184]. Таким образом, Модель 3 целесообразно применять для дополнительного скрининга у пациентов с промежуточной предтестовой вероятностью оИБС по клиническим данным — когда необходимо обосновать направление на расширенное инструментальное обследование.

Необходимо также отметить, что пороговое значение Wnt1 для однофакторной регрессии (0,167 нг/мл) и значение, используемое в CHAID-алгоритме (0,183 нг/мл), несколько отличаются. Это объясняется различием целевых функций оптимизации: ROC-анализ максимизирует суммарную чувствительность и специфичность по индексу Юдена, тогда как CHAID минимизирует критерий χ^2 при разбиении узлов дерева. Оба значения, тем не менее, лежат в одном диагностически значимом интервале концентраций Wnt1 и клинически взаимозаменяемы.

Модель 4: Алгоритм дерева решений (CHAID)

CHAID-алгоритм обеспечил чувствительность 100%, специфичность 95,2% и общую точность классификации 98,3% ($p = 0,017$). Среди всех рассмотренных подходов именно эта модель характеризуется наиболее благоприятным соотношением диагностической эффективности и практической применимости [184].

Клиническая ценность алгоритма дерева решений проявляется в возможности реализовать персонализированный подход к диагностической тактике, учитывая индивидуальный профиль биомаркеров пациента [185].

Совершенная чувствительность (100%) алгоритма CHAID означает, что использование данной модели позволяет избежать пропуска пациентов с оИБС, что имеет критическое значение для безопасности. Одновременно высокая специфичность (95,2%) способствует минимизации числа ложноположительных результатов и, как следствие, необоснованных инвазивных вмешательств.

Сравнительный анализ моделей

Сравнение четырёх разработанных моделей обнаруживает закономерный компромисс между диагностической точностью, сложностью вычислений и потребностью в биомаркерах. Модель 2 обеспечивает наивысшее значение AUC (0,963), однако требует определения трёх биомаркеров и матричного логистического расчёта; применение Модели 3 ограничено одним показателем, но сопровождается потерей чувствительности до 74,1%; Модель 4 при чувствительности 100% позволяет обойтись пошаговым пороговым алгоритмом без специализированного программного обеспечения.

На наш взгляд, выбор модели должен определяться конкретными условиями применения. В амбулаторной практике при первичном отборе кандидатов на дообследование целесообразно использовать Модель 3 (один биомаркер, минимальные затраты), принимая во внимание её ограничение по чувствительности. В учреждениях с доступом к автоматизированным лабораторным системам Модель 2 обеспечивает наилучшую суммарную точность при условии последующей внешней валидации. В условиях клинической консультации при необходимости быстро принять решение о направлении на КАГ наиболее применима Модель 4: её пошаговая логика не требует расчётов и непосредственно переводится в клиническое действие.

Внутренняя валидация методом бутстрэпа подтвердила устойчивость Модели 2: скорректированный AUC=0,851 (95% ДИ: 0,812–0,890) свидетельствует о сохранении удовлетворительной диагностической ценности за пределами обучающей выборки. Вместе с тем разрыв между AUC на обучающих данных (0,963) и бутстрэп-оценкой (0,851) указывает на необходимость валидации в независимых центрах до широкого клинического внедрения.

Многофакторный логистический анализ дополнительно показал, что ассоциация биомаркеров Wnt-каскада (Wnt1, Wnt3a) и ММП-9 с обструктивным фенотипом ИБС сохранялась после поправки на пол, уровень ЛПНП и концентрацию мочевой кислоты. Значения ОШ в скорректированных моделях (А, В, С) оставались сопоставимыми с базовой моделью и по величине, и по направлению, что подтверждает самостоятельный характер выявленных различий. Согласно расчётам, R^2 Нейджелкерка (~0,73) для базовой модели, что свидетельствует от том, что Wnt1, Wnt3a и ММП-9 совместно объясняют значительную долю дисперсии в принадлежности к фенотипу ИБС. При включении дополнительных клинико-лабораторных ковариат показатель вырос умерен. Это подчёркивает определяющую роль биомаркеров ремоделирования и Wnt-каскада в описании патофизиологических различий между группами.

Ограничения исследования

При интерпретации полученных результатов следует учитывать ряд ограничений. Во-первых, исследование имеет одномоментный (cross-sectional) дизайн, что не позволяет оценить предиктивную ценность биомаркеров в отношении прогрессии ИБС или развития сердечно-сосудистых событий в динамике. Проспективное когортное исследование с оценкой конечных точек (ИМ, реваскуляризация, сердечно-сосудистая смерть) необходимо для окончательной валидации клинической полезности предложенных биомаркеров.

Во-вторых, исследование проведено в условиях одного медицинского центра, что ограничивает возможность экстраполяции выводов на более широкие популяции пациентов.

В-третьих, не проводилось определение изоформ ММП и их тканевых ингибиторов (ТИМР), что могло бы дать более полное представление о балансе между деградацией и синтезом ВКМ. Тем не менее, определение ММП-9, как одного из ключевых членов семейства ММП, является достаточным для решения поставленных в исследовании задач.

Во-четвертых, в рамках настоящего исследования не выполнялась инвазивная функциональная оценка коронарного русла у пациентов с необструктивным поражением КА, что не позволило выполнить точную верификацию патогенетических эндотипов ИБС (МСД/вазоспазма/смешанный механизм). В связи с этим пациенты данной группы рассматривались как единый клинический фенотип INOCA.

Несмотря на указанные ограничения, полученные результаты вносят важный вклад в понимание молекулярных механизмов, ассоциированных с различными фенотипами стабильной ИБС, и могут послужить основой для дальнейших исследований.

Перспективы дальнейших исследований

Полученные результаты открывают несколько направлений для дальнейших исследований:

1. Проспективная валидизация моделей на независимых когортах пациентов с оценкой предиктивной ценности в отношении «твёрдых» конечных точек (ИМ, реваскуляризация, сердечно-сосудистая смерть).
2. Оценка динамики биомаркеров на фоне терапии (статины, антитромботические препараты, реваскуляризация) для мониторинга эффективности лечения и прогрессирования заболевания.

3. Разработка таргетной терапии, направленной на модуляцию Wnt-сигнального каскада, с оценкой её влияния на прогрессирование атеросклероза в экспериментальных и клинических исследованиях.

4. Интеграция биомаркеров Wnt-сигнального каскада в существующие шкалы сердечно-сосудистого риска (SCORE, Framingham) для повышения точности прогнозирования.

5. Изучение молекулярных механизмов взаимодействия между Wnt-сигнализацией и ММП на клеточном и молекулярном уровнях для выявления новых терапевтических мишеней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование представляет собой первое комплексное клиническое изучение, в рамках которого параллельно оценивались циркулирующие концентрации белков сигнального пути Wnt (Wnt1 и Wnt3a), а также ММП (ММП-1, ММП-9, ММП-14) у пациентов со стабильной ИБС, имеющих верифицированные по данным КАГ обструктивные или необструктивные поражения КА.

По итогам проведённого анализа концентрация Wnt1 у пациентов с оИБС составила $Me=0,188$ нг/мл против $Me=0,150$ нг/мл в группе ноИБС ($p < 0,001$; $q = 0,048$), Wnt3a — $Me=0,181$ нг/мл против $Me=0,074$ нг/мл ($p < 0,001$; $q = 0,025$). Повышение обоих лигандов сохранялось в многофакторных логистических регрессионных моделях после последовательной коррекции на пол (модель А), уровень ЛПНП (модель В) и концентрацию мочевой кислоты (модель С): ОШ для Wnt1 в модели С составило 27,1 (95% ДИ: 6,0–123,4; $p < 0,001$), AUC=0,955. Это означает, что ассоциация Wnt1 с обструктивным фенотипом не объясняется различиями по перечисленным ковариатам, а представляет самостоятельный биомаркерный сигнал.

Среди проанализированных ММП, только ММП-9 продемонстрировала статистически значимую взаимосвязь с обструктивным фенотипом ИБС. При этом уровни ММП-1 и ММП-14 не имели существенных различий между группами. Такой результат согласуется с общепризнанной ролью ММП-9 как индикатора протеолитического ремоделирования и воспалительной активности в атеросклеротических бляшках. Корреляция Wnt1 и ММП-9 во всей когорте составила ($r = 0,449$, $p < 0,001$), однако при стратификации она достигала значимости лишь в группе оИБС ($r = 0,408$, $p = 0,038$), тогда как в группе ноИБС оказалась статистически незначимой ($r = 0,167$, $p = 0,279$).

Результаты исследования позволяют предположить, что белки Wnt-сигнального каскада и ММП могут обладать определенным потенциалом для дифференциации пациентов со стабильной ИБС, имеющих обструктивные и

необструктивные варианты поражения КА. В частности, установленные фенотип-специфические различия в уровнях Wnt1, Wnt3a и ММП-9 указывают на то, что эти маркеры служат отражением локальных воспалительных процессов и тканевого ремоделирования, которые развиваются по различным траекториям при обструктивном атеросклерозе КА и при микрососудистой дисфункции.

Выявленные в данном исследовании фенотип-специфические различия в уровнях белков Wnt1, Wnt3a и ММП-9, наряду с уникальными паттернами их корреляционных взаимосвязей, позволяют заключить, что у пациентов со стабильной ИБС при обструктивном и необструктивном поражении КА реализуются различные молекулярные механизмы воспаления и ремоделирования сосудистой стенки.

В группе оИБС была зафиксирована взаимосвязь между Wnt1 и ММП-9. Вероятно, это отражает усиление координации между сигнальными механизмами и ферментативным распадом ВКМ — процессами, ассоциированными с прогрессированием атеросклеротического поражения КА. В то же время, отсутствие аналогичных корреляционных связей в группе ноИБС, возможно, указывает на иной молекулярный профиль заболевания, который, вероятно, не исчерпывается механизмами, рассмотренными в рамках настоящей работы, и требует дальнейшего целенаправленного изучения.

Разработанные диагностические модели, основанные на комбинации Wnt1, Wnt3a и ММП-9, продемонстрировали высокую дискриминационную способность ($AUC > 0,96$), превосходящую эффективность отдельных биомаркеров. Валидация с использованием методов бутстрэпа (1000 итераций) и 10-кратной перекрёстной проверки подтвердила устойчивость этих моделей, однако для окончательной оценки их клинической применимости необходима внешняя валидация на независимых когортах пациентов.

Таким образом, полученные результаты подтверждают потенциальную значимость белков Wnt-сигнального каскада и ММП-9 как биомаркеров, способных отражать патогенетическую гетерогенность стабильной ИБС и имеющих перспективы для неинвазивной дифференциации её фенотипов.

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 ($\rho = 0,449$; $p < 0,001$), Wnt3a–ММП-9 ($\rho = 0,259$; $p = 0,042$). 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 — 95,0%. Полученные модели показывают перспективность включения маркеров сигнального Wnt-каскада в алгоритмы стратификации пациентов с ИБС.

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 при предтестовой вероятности оИБС (15–85%) для дифференциации обструктивного и необструктивного фенотипов ИБС на доклиническом этапе обследования и оптимизации маршрутизации пациентов.

2. У пациентов со стабильной ИБС целесообразно включить определение ММП-9 в лабораторный алгоритм обследования как 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.

4. В условиях специализированного кардиологического стационара или центра, располагающего возможностью лабораторного определения биомаркеров, может быть использован алгоритм стратификации риска на основе дерева решений CHAID. Комбинация биомаркеров (ММП-9 и Wnt1) позволяет быстро и точно стратифицировать пациентов на три категории:

- При уровне ММП-9 менее 1,68 нг/мл пациент может быть отнесен к группе низкой вероятности обструктивного поражения КА. Это позволяет рассматривать выполнение КАГ в качестве метода выбора на данном этапе, что минимизирует необходимость в дополнительных неинвазивных тестах, возможна консервативная терапия и динамическое наблюдение.

- При уровне ММП-9 от 1,68 до 7,86 нг/мл дальнейшая стратификация целесообразна с учетом уровня Wnt1: при Wnt1 менее 0,167 нг/мл вероятность обструктивного поражения ниже, а при Wnt1 более 0,167 нг/мл — выше. Необходимо дополнительное неинвазивное обследование (стресс-тесты, МСКТ-КА) для уточнения показаний к проведению КАГ.

- При уровне ММП-9 более 7,86 нг/мл пациент может быть отнесен к группе высокой вероятности обструктивного поражения КА. Целесообразно проведение КАГ для предварительной стратификации.

Данный подход позволяет избежать необоснованных инвазивных вмешательств у пациентов низкого риска (экономия ресурсов здравоохранения, снижение рисков осложнений) и обеспечить своевременную диагностику у высокорисковых пациентов.

5. Определение биомаркеров Wnt-каскада и ММП рекомендуется включить в протокол комплексного обследования пациентов с ИБС в рамках разработки персонализированных диагностических алгоритмов. Метод ELISA с использованием коммерческих наборов Cloud-Clone Corp. на анализаторе Adaltis Personal Lab может применяться в условиях клинической лаборатории стационара.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ANOCA – Стенокардия с необструктивными коронарными артериями
- CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
- NLRP3 – NOD-подобный рецепторный белок
- TCF/LEF — T-cell factor / lymphoid enhancer-binding factor
- PCP — planar cell polarity
- GSK-3 β — glycogen synthase kinase-3 beta
- CK1 — casein kinase 1
- NOX-4 — NADPH-оксидаза 4-го типа
- EMMPRIN (CD147) — inducer of matrix metalloproteinases
- MAPK — митоген-активируемые протеинкиназы
- NF- κ B — nuclear factor kappa-B
- CFR — coronary flow reserve, резерв коронарного кровотока
- IMR — index of microcirculatory resistance, индекс микроциркуляторного сопротивления
- INOCA – Ишемия с необструктивными коронарными артериями
- GCP — Good Clinical Practice
- ROC — receiver operating characteristic
- Se — чувствительность (sensitivity)
- Sp — специфичность (specificity)
- FDR — false discovery rate
- CHAID — Chi-square automatic interaction detection
- G*Power — программа для расчёта мощности (можно указать как программный продукт, не обязательно как сокращение)
- ВКМ – Внеклеточный матрикс
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ГМК – Гладкомышечные клетки
- ДИ – Доверительный интервал
- ЕОК – Европейское общество кардиологов

ИБС – Ишемическая болезнь сердца

ИЛ-1 β – Интерлейкин-1 бета

ИЛ-6 – Интерлейкин-6

ИМТ – Индекс массы тела

КА – Коронарные артерии

КАГ – Коронарная ангиография

МКИ – Межквартильный интервал

МРТ – Магнитно-резонансная томография

ММП – Матриксные металлопротеиназы

МСКТ – Мультиспиральная компьютерная томография

МСД – Микрососудистая дисфункция

ноИБС – Необструктивная ишемическая болезнь сердца

оИБС – Обструктивная ишемическая болезнь сердца

ОШ – Отношение шансов

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПЭТ – Позитронно-эмиссионная томография

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – Сердечно-сосудистые заболевания

ТИА – Транзиторная ишемическая атака

ТИМР – Тканевые ингибиторы металлопротеиназ

ФНО- α – Фактор некроза опухоли-альфа

ЭКГ – Электрокардиография

ЭхоКГ – Эхокардиография

ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Неотложные мероприятия в диагностике и лечении хронических форм ишемической болезни сердца / С. А. Бойцов, С. И. Провоторов, И. И. Шестова, Н. Н. Никулина // Терапевтический архив. – 2025. – Т. 97. – № 1. – С. 5-10.
2. The Heart of the World / M. Di Cesare, P. Perel, S. Taylor [et al.] // Global Heart. – 2024. – Vol. 19. – № 1. – P. 11. – DOI: 10.5334/gh.1288.
3. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks, 1990-2022 / G. A. Mensah, V. Fuster, C. J. L. Murray [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2023. – Vol. 82. – № 25. – P. 2350-2473.
4. Бойцов, С. А. Эпидемиологическая ситуация как фактор, определяющий стратегию действий по снижению смертности в Российской Федерации / С. А. Бойцов, С. А. Шальнова, А. Д. Деев // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92. – № 1. – С. 4-9.
5. Региональные различия показателей смертности от кардиологических причин в России: роль особенностей статистического учета / О. М. Драпкина, И. В. Самородская, И. С. Явелов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20. – № 7. – С. 2928.
6. Региональная динамика и вариабельность коэффициентов смертности от хронической ишемической болезни сердца в Российской Федерации и ее субъектов в 2014-2023гг. / Р.Н. Шепель, И. В. Самородская, И. С. Е.П. Какорина, О. М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2025. – Т. 24. – № 4. – С. 4366.
7. Ischemic Heart Disease Pathophysiology Paradigms Overview: From Plaque Activation to Microvascular Dysfunction / P. Severino, A. D’Amato, M. Pucci [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21. – Ischemic Heart Disease Pathophysiology Paradigms Overview. – № 21. – P. 8118.
8. Myocardial Ischemic Syndromes: A New Nomenclature to Harmonize Evolving International Clinical Practice Guidelines / W. E. Boden, R. De Caterina, J. C. Kaski [et

al.] // *Circulation*. – 2024. – Vol. 150. – Myocardial Ischemic Syndromes. – № 20. – P. 1631-1637.

9. Значимость маркеров воспаления у пациентов с коронарной микроваскулярной дисфункцией на фоне необструктивного поражения коронарных артерий / К.В. Копьева, А.Н. Мальцева, А.В. Мочула [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2023. – Т. 28. – № 6. – С. 5399.

10. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): What Is the Risk? / R. Herscovici, T. Sedlak, J. Wei [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2018. – Vol. 7. – Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA). – № 17. – P. e008868.

11. INOCA: Ischemia in non-obstructive coronary arteries / S. AlShaikh, C. L. Rohm, N. R. Sutton [et al.] // *American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice*. – 2024. – Vol. 42. – INOCA. – P. 100391.

12. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes / C. Vrints, F. Andreotti, K. C. Koskinas [et al.] // *European Heart Journal*. – 2024. – Vol. 45. – № 36. – P. 3415-3537.

13. Зубарева, М.Ю. Атеросклероз и воспаление: современные терапевтические стратегии / М.Ю. Зубарева, И.В. Сергиенко // *Consilium Medicum*. – 2024. – Т. 26. – № 1. – С. 31-39.

14. Libby, P. The changing landscape of atherosclerosis / P. Libby // *Nature*. – 2021. – Vol. 592. – № 7855. – P. 524-533.

15. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: a collaborative analysis of three randomised trials / P. M. Ridker, D. L. Bhatt, A. D. Pradhan [et al.] // *The Lancet*. – 2023. – Vol. 401. – № 10384. – P. 1293-1301. – DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00215-5.

16. Wnt4/ β -Catenin Signaling Induces VSMC Proliferation and Is Associated With Intimal Thickening / A. Tsaousi, H. Williams, C. A. Lyon [et al.] // *Circulation Research*. – 2011. – Vol. 108. – № 4. – P. 427-436.

17. Matthijs Blankesteyn, W. Wnt signaling in atherosclerosis / W. Matthijs Blankesteyn, K. C. M. Hermans // *European Journal of Pharmacology*. – 2015. – Vol. 763. – P. 122-130.
18. Borrell-Pagès, M. LRP 5 deficiency down-regulates Wnt signalling and promotes aortic lipid infiltration in hypercholesterolaemic mice / M. Borrell-Pagès, J. C. Romero, L. Badimon // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. – 2015. – Vol. 19. – № 4. – P. 770-777.
19. Galis, Z. S. Matrix Metalloproteinases in Vascular Remodeling and Atherogenesis: The Good, the Bad, and the Ugly / Z. S. Galis, J. J. Khatri // *Circulation Research*. – 2002. – Vol. 90. – № 3. – P. 251-262.
20. Newby, A. C. Metalloproteinases promote plaque rupture and myocardial infarction: A persuasive concept waiting for clinical translation / A. C. Newby // *Matrix Biology*. – 2015. – Vol. 44-46. – P. 157-166.
21. Origin and Consequences of Necroinflammation / M. Sarhan, W. G. Land, W. Tonnus [et al.] // *Physiological Reviews*. – 2018. – Vol. 98. – № 2. – P. 727-780.
22. Wu, B. Wnt Signaling Induces Matrix Metalloproteinase Expression and Regulates T Cell Transmigration / B. Wu, S. P. Crampton, C. C. W. Hughes // *Immunity*. – 2007. – Vol. 26. – № 2. – P. 227-239.
23. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines / S. S. Virani, L. K. Newby, S. V. Arnold [et al.] // *Circulation*. – 2023. – Vol. 148. – № 9. – P. e9-e119.
24. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group / V. Kunadian, A. Chieffo, P. G. Camici [et al.] // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 41. – № 37. – P. 3504-3520.

25. Beyond the Obstructive Paradigm: Unveiling the Complex Landscape of Nonobstructive Coronary Artery Disease / A. Tudurachi, L. Anghel, B.-S. Tudurachi [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2024. – Vol. 13. – № 16. – P. 4613.
26. Ischemia with Non-Obstructive Coronary Artery Disease: Sex-Based Differences in Pathophysiology, Clinical Presentation, and Prognosis / F. L. Gurgoglione, G. Benatti, A. Denegri [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2025. – Vol. 14. – № 16. – P. 5764.
27. Prevalence of Coronary Microvascular Disease and Coronary Vasospasm in Patients With Nonobstructive Coronary Artery Disease: Systematic Review and Meta-Analysis / N. Mileva, S. Nagumo, T. Mizukami [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2022. – Vol. 11. – № 7. – P. e023207.
28. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019 / G. A. Roth, G. A. Mensah, C. O. Johnson [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – Vol. 76. – № 25. – P. 2982-3021.
29. Blockade of Wnt Secretion Attenuates Myocardial Ischemia–Reperfusion Injury by Modulating the Inflammatory Response / I. S. Meyer, X. Li, C. Meyer [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23. – № 20. – P. 12252.
30. Sucato, V. The ANOCA/INOCA Dilemma Considering the 2024 ESC Guidelines on Chronic Coronary Syndromes / V. Sucato, C. Madaudo, A. R. Galassi // *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. – 2024. – Vol. 11. – № 10. – P. 302.
31. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): Developing Evidence-Based Therapies and Research Agenda for the Next Decade / C. N. Bairey Merz, C. J. Pepine, M. N. Walsh [et al.] // *Circulation*. – 2017. – Vol. 135. – № 11. – P. 1075-1092.
32. Predictors of normal coronary arteries at coronary angiography / K. Levitt, H. Guo, H. C. Wijeyesundera [et al.] // *American Heart Journal*. – 2013. – Vol. 166. – № 4. – P. 694-700.
33. Coronary microvascular disease in women: epidemiology, mechanisms, evaluation, and treatment / R. S. Steinberg, A. Dragan, P. K. Mehta, O. Toleva // *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. – 2024. – Vol. 102. – № 10. – P. 594-606.

34. Хронические формы ишемической болезни сердца: особенности учета и кодирования в клинической практике (результаты анкетирования врачей) / И.В. Самородская, Р.Н. Шепель, Е.П. Какорина, О.М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23. – № 5. – С. 4027.
35. Сумин, А.Н. Проблема интактных коронарных артерий еще остается или близка к решению? / А.Н. Сумин // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26. – № 2. – С. 4139.
36. Диспансерное наблюдение больных стабильной ишемической болезнью сердца врачом-терапевтом в первичном звене здравоохранения: методические рекомендации / О. М. Драпкина, Л. Ю. Дроздова, П. В. Ипатов [и др.]. – М.: ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, 2023 г., 53 с. ISBN 978-5-6049087-1-6 – Текст: непосредственный.
37. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024 / О.Л. Барбараш, Ю.А. Карпов, А.В. Панов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29. – № 9. – С. 6110.
38. Hwang, D. Ischemia With Nonobstructive Coronary Artery Disease / D. Hwang, S.-H. Park, B.-K. Koo // JACC: Asia. – 2023. – Vol. 3. – № 2. – P. 169-184.
39. Ischemia and no obstructive coronary arteries in patients with stable ischemic heart disease / P. K. Mehta, O. Quesada, A. Al-Badri [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2022. – Vol. 348. – P. 1-8.
40. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines / M. Gulati, P. D. Levy, D. Mukherjee [et al.] // Circulation. – 2021. – Vol. 144. – 2021 – № 22.
41. Ong, P. Pharmacotherapy for coronary microvascular dysfunction / P. Ong, A. Athanasiadis, U. Sechtem // European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy. – 2015. – Vol. 1. – № 1. – P. 65-71.

42. 1-Year Outcomes of Angina Management Guided by Invasive Coronary Function Testing (CorMicA) / T. J. Ford, B. Stanley, N. Sidik [et al.] // JACC: Cardiovascular Interventions. – 2020. – Vol. 13. – № 1. – P. 33-45.
43. Invasive Assessment of Coronary Microcirculation: A State-of-the-Art Review / L. Ciaramella, L. Di Serafino, L. Mitrano [et al.] // Diagnostics. – 2023. – Vol. 14. – № 1. – P. 86.
44. Utegenov, R. B. Features of diagnosis and treatment of coronary heart disease in patients without obstructive atherosclerotic lesions of the coronary arteries / R. B. Utegenov, I. S. Bessonov // The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. – 2023. – Vol. 38. – № 2. – P. 30-37.
45. Abramik, J. Coronary Microvascular Dysfunction and Vasospastic Angina—Pathophysiology, Diagnosis and Management Strategies / J. Abramik, M. Mariathas, I. Felekos // Journal of Clinical Medicine. – 2025. – Vol. 14. – № 4. – P. 1128.
46. JCS/CVIT/JCC 2023 Guideline Focused Update on Diagnosis and Treatment of Vasospastic Angina (Coronary Spastic Angina) and Coronary Microvascular Dysfunction / S. Hokimoto, K. Kaikita, S. Yasuda [et al.] // Circulation Journal. – 2023. – Vol. 87. – № 6. – P. 879-936.
47. Rehan, R. Coronary Vasospastic Angina: A Review of the Pathogenesis, Diagnosis, and Management / R. Rehan, J. Weaver, A. Yong // Life. – 2022. – Vol. 12. – № 8. – P. 1124.
48. Carreira, L. C. T. F. My Approach to Nuclear Medicine in the Assessment of Microvascular Disease in Women / L. C. T. F. Carreira, L. Carreira, A. S. X. De Brito // ABC Imagem Cardiovascular. – 2024. – Vol. 37. – № 1. – P. e20240015.
49. Coronary Microvascular Dysfunction: A Guide for Clinicians / H. Smati, F. W. Sellke, J. M. Bourque [et al.] // The American Journal of Medicine. – 2024. – Vol. 137. – № 9. – P. 810-817.
50. Vasospastic angina: a review on diagnostic approach and management / K. Jenkins, G. Pompei, N. Ganzorig [et al.] // Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease. – 2024. – Vol. 18. – P. 17539447241230400.

51. Vascular Endothelial Cell Biology: An Update / A. Krüger-Genge, A. Blocki, R.-P. Franke, F. Jung // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20. – № 18. – P. 4411.
52. Leung, S., Wai Sum. The glycolytic process in endothelial cells and its implications / S. Leung Wai Sum, Y. Shi // *Acta Pharmacologica Sinica*. – 2022. – Vol. 43. – № 2. – P. 251-259.
53. Gallo, G. New Insights into Endothelial Dysfunction in Cardiometabolic Diseases: Potential Mechanisms and Clinical Implications / G. Gallo, C. Savoia // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2024. – Vol. 25. – № 5. – P. 2973.
54. Prevalence of Coronary Microvascular Dysfunction Among Patients With Chest Pain and Nonobstructive Coronary Artery Disease / J. D. Sara, R. J. Widmer, Y. Matsuzawa [et al.] // *JACC: Cardiovascular Interventions*. – 2015. – Vol. 8. – № 11. – P. 1445-1453.
55. Coronary Microvascular Disease in Contemporary Clinical Practice / N. R. Smilowitz, O. Toleva, A. Chieffo [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Interventions*. – 2023. – Vol. 16. – № 6. P. 012568
56. Microvascular Angina: Diagnosis and Management / H. Aldiwani, S. Mahdai, G. Alhatemi, C. N. Bairey Merz // *European Cardiology Review*. – 2021. – Vol. 16. – P. e46.
57. Crea, F. Coronary microvascular dysfunction: an update / F. Crea, P. G. Camici, C. N. Bairey Merz // *European Heart Journal*. – 2014. – Vol. 35. – № 17. – P. 1101-1111.
58. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina / J. F. Beltrame, F. Crea, J. C. Kaski [et al.] // *European Heart Journal*. – 2015. – P. ehv351.
59. Atherosclerosis / P. Libby, J. E. Buring, L. Badimon [et al.] // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2019. – Vol. 5. – № 1. – P. 56.
60. Ait-Oufella, H. Inflammation and Atherosclerosis: Prospects for Clinical Trials / H. Ait-Oufella, P. Libby // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2024. – Vol. 44. – № 9. – P. 1899-1905.

61. Inflammation in atherosclerosis: pathophysiology and mechanisms / A. Ajoolabady, D. Pratico, L. Lin [et al.] // *Cell Death & Disease*. – 2024. – Vol. 15. – № 11. – P. 817.
62. Canonical and noncanonical Wnt signaling: Multilayered mediators, signaling mechanisms and major signaling crosstalk / K. Qin, M. Yu, J. Fan [et al.] // *Genes & Diseases*. – 2024. – Vol. 11. № 1. – P. 103-134.
63. Wnt/ β -catenin signaling components and mechanisms in bone formation, homeostasis, and disease / L. Hu, W. Chen, A. Qian, Y.-P. Li // *Bone Research*. – 2024. – Vol. 12. – № 1. – P. 39.
64. Gay, A. Wnt signaling in cardiovascular disease: opportunities and challenges / A. Gay, D. A. Towler // *Current Opinion in Lipidology*. – 2017. – Vol. 28. – № 5. – P. 387-396.
65. Elevated Wnt2 and Wnt4 Activate NF- κ B Signaling to Promote Cardiac Fibrosis by Cooperation of Fzd4/2 and LRP6 Following Myocardial Infarction / C. Yin, Z. Ye, C. Huang [et al.] // *SSRN Electronic Journal*. – 2021.
66. Akoumianakis, I. Non-canonical WNT signalling in cardiovascular disease: mechanisms and therapeutic implications / I. Akoumianakis, M. Polkinghorne, C. Antoniades // *Nature Reviews Cardiology*. – 2022. – Vol. 19. – № 12. – P. 783-797.
67. The Wnt/beta-catenin pathway is activated during advanced arterial aging in humans / A. Marchand, F. Atassi, A. Gaaya [et al.] // *Aging Cell*. – 2011. – Vol. 10. – № 2. – P. 220-232.
68. Komiya, Y. Wnt signal transduction pathways / Y. Komiya, R. Habas // *Organogenesis*. – 2008. – Vol. 4. – № 2. – P. 68-75.
69. Dkk1 Stabilizes Wnt Co-Receptor LRP6: Implication for Wnt Ligand-Induced LRP6 Down-Regulation / Y. Li, W. Lu, T. D. King [et al.] // *PLoS ONE*. – 2010. – Vol. 5. – Dkk1 Stabilizes Wnt Co-Receptor LRP6. – № 6. – P. e11014.
70. MacDonald, B. T. Wnt/ β -Catenin Signaling: Components, Mechanisms, and Diseases / B. T. MacDonald, K. Tamai, X. He // *Developmental Cell*. – 2009. – Vol. 17. – Wnt/ β -Catenin Signaling. – № 1. – P. 9-26.

71. Wnt-induced transcriptional activation is exclusively mediated by TCF/LEF / J. Schuijers, M. Mokry, P. Hatzis [et al.] // The EMBO Journal. – 2014. – Vol. 33. – № 2. – P. 146-156.
72. TCF / LEF dependent and independent transcriptional regulation of Wnt/ β -catenin target genes / N. Doumpas, F. Lampart, M. D. Robinson [et al.] // The EMBO Journal. – 2019. – Vol. 38. – № 2. – P. e98873.
73. Wnt/ β -catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities / J. Liu, Q. Xiao, J. Xiao [et al.] // Signal Transduction and Targeted Therapy. – 2022. – Vol. 7. – № 1. – P. 3.
74. Wnt signaling pathways in biology and disease: mechanisms and therapeutic advances / C. Xue, Q. Chu, Q. Shi [et al.] // Signal Transduction and Targeted Therapy. – 2025. – Vol. 10. – № 1. – P. 106.
75. Cellular and molecular mechanisms underlying planar cell polarity pathway contributions to cancer malignancy / K. VanderVorst, J. Hatakeyama, A. Berg [et al.] // Seminars in Cell & Developmental Biology. – 2018. – Vol. 81. – P. 78-87.
76. Dynamic Endothelial Cell Rearrangements Drive Developmental Vessel Regression / C. A. Franco, M. L. Jones, M. O. Bernabeu [et al.] // PLOS Biology. – 2015. – Vol. 13. – № 4. – P. e1002125.
77. Wnt/ β -catenin signaling components and mechanisms in bone formation, homeostasis, and disease / L. Hu, W. Chen, A. Qian, Y.-P. Li // Bone Research. – 2024. – Vol. 12. – № 1. – P. 39.
78. A multi-faceted discovery strategy identifies functional antibodies binding to cysteine-rich domain 1 of hDKK1 for cancer immunotherapy via Wnt non-canonical pathway / L. Wang, S. M. Peterson, M. Yang [et al.] // Oncogene. – 2025. – Vol. 44. – № 31. – P. 2677-2688.
79. Снимщикова, И.А. Роль морфогенных белков WNT-сигнального пути при ишемической болезни сердца / И.А. Снимщикова, М.О. Плотникова // Медицинская иммунология. – 2023. – Т. 25. – № 4. – С. 985-990.
80. WNT-сигнальный путь и его связь с метаболическими нарушениями: роль DVL-1 и WIF-1 / И.А. Снимщикова, М.О. Плотникова, А.С. Кулакова, Н.Ю.

Якушкина // Российский иммунологический журнал. - 2024. - Т. 27. - №3. - С. 545-552.

81. Zerlin, M. Wnt/Frizzled signaling in angiogenesis / M. Zerlin, M. A. Julius, J. Kitajewski // *Angiogenesis*. – 2008. – Vol. 11. – № 1. – P. 63-69.

82. Pro-inflammatory role of Wnt/ β -catenin signaling in endothelial dysfunction / K. S. Wadey, A. Somos, G. Leyden [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2023. – Vol. 9. – P. 1059124.

83. Inflammation and Wnt Signaling: Target for Immunomodulatory Therapy? / I. Jridi, K. Canté-Barrett, K. Pike-Overzet, F. J. T. Staal // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. – 2021. – Vol. 8. – P. 615131.

84. Afroz, R. Wnt Signaling in Atherosclerosis: Mechanisms to Therapeutic Implications / R. Afroz, J. E. Goodwin // *Biomedicines*. – 2024. – Vol. 12. – № 2. – P. 276.

85. Cadigan, K. M. Wnt signaling: a common theme in animal development / K. M. Cadigan, R. Nusse // *Genes & Development*. – 1997. – Vol. 11. – № 24. – P. 3286-3305.

86. Weerackoon, N. Wnt Signaling Cascades and Their Role in Coronary Artery Health and Disease / N. Weerackoon, K. L. Gunawardhana, A. Mani // *Journal of Cellular Signaling*. – 2021. – Vol. 2. – № 1. – P. 52-62.

87. Wnt5a Induces Endothelial Inflammation via β -Catenin–Independent Signaling / J. Kim, J. Kim, D. W. Kim [et al.] // *The Journal of Immunology*. – 2010. – Vol. 185. – № 2. – P. 1274-1282.

88. Оценка уровней wnt1, wnt3 и матриксных металлопротеиназ -1, -9 и -14 у больных стабильной ИБС с различными вариантами 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.

89. Interactions Between β -Catenin and Transforming Growth Factor- β Signaling Pathways Mediate Epithelial-Mesenchymal Transition and Are Dependent on the Transcriptional Co-activator cAMP-response Element-binding Protein (CREB)-binding

Protein (CBP) / B. Zhou, Y. Liu, M. Kahn [et al.] // Journal of Biological Chemistry. – 2012. – Vol. 287. – № 10. – P. 7026-7038.

90. Compromised endothelial Wnt/ β -catenin signaling mediates the blood-brain barrier disruption and leads to neuroinflammation in endotoxemia / X. Huang, P. Wei, C. Fang [et al.] // Journal of Neuroinflammation. – 2024. – Vol. 21. – № 1. – P. 265.

91. Clinical Relevance of Ischemia with Nonobstructive Coronary Arteries According to Coronary Microvascular Dysfunction / S. H. Lee, D. Shin, J. M. Lee [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2022. – Vol. 11. – № 9. – P. e025171.

92. Rim, E. Y. The Wnt Pathway: From Signaling Mechanisms to Synthetic Modulators / E. Y. Rim, H. Clevers, R. Nusse // Annual Review of Biochemistry. – 2022. – Vol. 91. – № 1. – P. 571-598.

93. Белки сигнального каскада WNT и LRP6 у больных ишемической болезнью сердца с различными вариантами поражения коронарного русла / Ю.Н. Беленков, А.О. Юсупова, О.А. Слепова [и др.] // Кардиология. – 2024. – Vol. 64. – № 5. – P. 3-10.

94. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases / G. A. Cabral-Pacheco, I. Garza-Veloz, C. Castruita-De La Rosa [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21. – № 24. – P. 9739.

95. Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Natural Inhibitors in Metabolism: Insights into Health and Disease / S. Molière, A. Jaulin, C.-L. Tomasetto, N. Dali-Youcef // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24. – № 13. – P. 10649.

96. Niland, S. Matrix Metalloproteinases Shape the Tumor Microenvironment in Cancer Progression / S. Niland, A. X. Riscanevo, J. A. Eble // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 23. – № 1. – P. 146.

97. Matrix Metalloproteinases: From Molecular Mechanisms to Physiology, Pathophysiology, and Pharmacology / L. G. N. De Almeida, H. Thode, Y. Eslambolchi [et al.] // Pharmacological Reviews. – 2022. – Vol. 74. – № 3. – P. 714-770.

98. Matrix metalloproteinases in coronary artery disease and myocardial infarction / H. Bräuninger, S. Krüger, L. Bacmeister [et al.] // Basic Research in Cardiology. – 2023. – Vol. 118. – № 1. – P. 18.

99. Nagase, H. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs / H. Nagase, R. Visse, G. Murphy // *Cardiovascular Research*. – 2006. – Vol. 69. – № 3. – P. 562-573.
100. The Role of Matrix Metalloproteinases (MMP-8, MMP-9, MMP-13) in Periodontal and Peri-Implant Pathological Processes / I. Luchian, A. Goriuc, D. Sandu, M. Covasa // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23. – № 3. – P. 1806.
101. Olejarz, W. Matrix Metalloproteinases as Biomarkers of Atherosclerotic Plaque Instability / W. Olejarz, D. Łacheta, G. Kubiak-Tomaszewska // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21. – № 11. – P. 3946.
102. Matrix metalloproteinase-driven epithelial-mesenchymal transition: implications in health and disease / G. Khalili-Tanha, E. S. Radisky, D. C. Radisky, A. Shoari // *Journal of Translational Medicine*. – 2025. – Vol. 23. – № 1. – P. 436.
103. MMP 1 circulating levels and promoter polymorphism in risk prediction of coronary artery disease in asymptomatic first degree relatives / M. S. Kondapalli, R. K. Galimudi, K. K. Gundapaneni [et al.] // *Gene*. – 2016. – Vol. 595. – № 1. – P. 115-120.
104. Vascular Extracellular Matrix in Atherosclerosis / A. Di Nubila, G. Dilella, R. Simone, S. S. Barbieri // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2024. – Vol. 25. – № 22. – P. 12017.
105. Matrix Metalloproteinases: Pathophysiologic Implications and Potential Therapeutic Targets in Cardiovascular Disease / D. M. Tanase, E. Valasciuc, I.-B. Anton [et al.] // *Biomolecules*. – 2025. – Vol. 15. – № 4. – P. 598.
106. Matrix Metalloproteinases Promote Arterial Remodeling in Aging, Hypertension, and Atherosclerosis / M. Wang, S. H. Kim, R. E. Monticone, E. G. Lakatta // *Hypertension*. – 2015. – Vol. 65. – № 4. – P. 698-703.
107. Bennett, M. R. Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis / M. R. Bennett, S. Sinha, G. K. Owens // *Circulation Research*. – 2016. – Vol. 118. – № 4. – P. 692-702.
108. Distribution of Matrix Metalloproteinases in Human Atherosclerotic Carotid Plaques and Their Production by Smooth Muscle Cells and Macrophage Subsets /

- N. A. Jager, B. M. Wallis De Vries, J.-L. Hillebrands [et al.] // *Molecular Imaging and Biology*. – 2016. – Vol. 18. – № 2. – P. 283-291.
109. Curcumin inhibits EMMPRIN and MMP-9 expression through AMPK-MAPK and PKC signaling in PMA induced macrophages / J. Cao, Z. Han, L. Tian [et al.] // *Journal of Translational Medicine*. – 2014. – Vol. 12. – № 1. – P. 266.
110. TNF α induces matrix metalloproteinase-9 expression in monocytic cells through ACSL1/JNK/ERK/NF-kB signaling pathways / A. Al-Roub, N. Akhter, F. Al-Rashed [et al.] // *Scientific Reports*. – 2023. – Vol. 13. – № 1. – P. 14351.
111. Lesional Overexpression of Matrix Metalloproteinase-9 Promotes Intraplaque Hemorrhage in Advanced Lesions But Not at Earlier Stages of Atherogenesis / R. De Nooijer, C. J. N. Verkleij, J. H. Von Der Thüsen [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2006. – Vol. 26. – № 2. – P. 340-346.
112. Plasma Concentrations and Genetic Variation of Matrix Metalloproteinase 9 and Prognosis of Patients With Cardiovascular Disease / S. Blankenberg, H. J. Rupprecht, O. Poirier [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – № 12. – P. 1579-1585.
113. Роль матричных металлопротеиназ в развитии атеросклероза / Н. В. Изможерова, А. А. Попов, М. А. О. Шамбатов [и др.] // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. – 2025. – Т. 69. № 2. С. 117–126.
114. Заковряшина, И. Н. Динамика Матричной металлопротеиназы 9-го типа у пациентов, перенесших ИМпСТ при 4-летнем проспективном наблюдении / И. Н. Заковряшина, Л. А. Хайшева, С. В. Шлык // *Профилактическая медицина*. – 2023. – Т. 26. – № 8. – С. 36.
115. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis / S. Kaptoge, S. R. K. Seshasai, P. Gao [et al.] // *European Heart Journal*. – 2014. – Vol. 35. – № 9. – P. 578-589.
116. Wolosowicz, M. The Complex Role of Matrix Metalloproteinase-2 (MMP-2) in Health and Disease / M. Wolosowicz, S. Prokopiuk, T. W. Kaminski // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2024. – Vol. 25. – № 24. – P. 13691.
117. The Nonproteolytic Intracellular Domain of Membrane-Type 1 Matrix Metalloproteinase Coordinately Modulates Abdominal Aortic Aneurysm and

Atherosclerosis in Mice—Brief Report / M. Silvestro, C. F. Rivera, D. Alebrahim [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2022. – Vol. 42. – № 10. – P. 1244-1253.

118. PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1) Expression Renders Alternatively Activated Human Macrophages Proteolytically Quiescent / P. J. Hohensinner, J. Baumgartner, J. B. Kral-Pointner [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2017. – Vol. 37. – № 10. – P. 1913-1922.

119. Lee, H. S. The Role of Matrix Metalloproteinase in Inflammation with a Focus on Infectious Diseases / H. S. Lee, W. J. Kim // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23. – № 18. – P. 10546.

120. Vascular Extracellular Matrix in Atherosclerosis / A. Di Nubila, G. Dilella, R. Simone, S. S. Barbieri // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2024. – Vol. 25. – № 22. – P. 12017.

121. Matrix metalloproteinases in coronary artery disease and myocardial infarction / H. Bräuninger, S. Krüger, L. Bacmeister [et al.] // *Basic Research in Cardiology*. – 2023. – Vol. 118. – № 1. – P. 18.

122. Valacca, C. TIMP-2 Interaction with MT1-MMP Activates the AKT Pathway and Protects Tumor Cells from Apoptosis / C. Valacca, E. Tassone, P. Mignatti // *PLOS ONE*. – 2015. – Vol. 10. – № 9. – P. e0136797.

123. Cytoplasmic Tail of MT1-MMP: A Hub of MT1-MMP Regulation and Function / K. Strouhalova, O. Tolde, D. Rosel, J. Brábek // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24. – Cytoplasmic Tail of MT1-MMP. – № 6. – P. 5068.

124. Wu, B. Wnt Signaling Induces Matrix Metalloproteinase Expression and Regulates T Cell Transmigration / B. Wu, S. P. Crampton, C. C. W. Hughes // *Immunity*. – 2007. – Vol. 26. – № 2. – P. 227-239.

125. Wnt3a/ β -Catenin Signaling Conditions Differentiation of Partially Exhausted T-effector Cells in Human Cancers / V. Schinzari, E. Timperi, G. Pecora [et al.] // *Cancer Immunology Research*. – 2018. – Vol. 6. – № 8. – P. 941-952.

126. Tissue-specific derepression of TCF/LEF controls the activity of the Wnt/ β -catenin pathway / F.-I. Lu, Y.-H. Sun, C.-Y. Wei [et al.] // *Nature Communications*. – 2014. – Vol. 5. – № 1. – P. 5368.
127. Wnt/ β -catenin signaling pathway in carcinogenesis and cancer therapy / P. Song, Z. Gao, Y. Bao [et al.] // *Journal of Hematology & Oncology*. – 2024. – Vol. 17. – № 1. – P. 46.
128. Wu, B. Wnt Signaling Induces Matrix Metalloproteinase Expression and Regulates T Cell Transmigration / B. Wu, S. P. Crampton, C. C. W. Hughes // *Immunity*. – 2007. – Vol. 26. – № 2. – P. 227-239.
129. Experimental myocardial infarction triggers canonical Wnt signaling and endothelial-to-mesenchymal transition / O. Aisagbonhi, M. Rai, S. Ryzhov [et al.] // *Disease Models & Mechanisms*. – 2011. – Vol. 4. – № 4. – P. 469-483.
130. Blocking of Frizzled Signaling With a Homologous Peptide Fragment of Wnt3a/Wnt5a Reduces Infarct Expansion and Prevents the Development of Heart Failure After Myocardial Infarction / H. Laeremans, T. M. Hackeng, M. A. M. J. Van Zandvoort [et al.] // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124. – № 15. – P. 1626-1635.
131. Secreted Frizzled-related protein 2 is a procollagen C proteinase enhancer with a role in fibrosis associated with myocardial infarction / K. Kobayashi, M. Luo, Y. Zhang [et al.] // *Nature Cell Biology*. – 2009. – Vol. 11. – № 1. – P. 46-55.
132. The Canadian Women's Heart Health Alliance Atlas on the Epidemiology, Diagnosis, and Management of Cardiovascular Disease in Women — Chapter 5: Sex- and Gender-Unique Manifestations of Cardiovascular Disease / C. Pacheco, K.-A. Mullen, T. Coutinho [et al.] // *CJC Open*. – 2022. – Vol. 4. – № 3. – P. 243-262.
133. WNT Signaling in Cardiac and Vascular Disease / S. Foulquier, E. P. Daskalopoulos, G. Lluri [et al.] // *Pharmacological Reviews*. – 2018. – Vol. 70. – № 1. – P. 68-141.
134. Brydges, C. R. Effect Size Guidelines, Sample Size Calculations, and Statistical Power in Gerontology / C. R. Brydges // *Innovation in Aging*. – 2019. – Vol. 3. – № 4. – P. igz036.

135. Schober, P. Two-Sample Unpaired t Tests in Medical Research / P. Schober, T. R. Vetter // *Anesthesia & Analgesia*. – 2019. – Vol. 129. – № 4. – P. 911-911.
136. 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 [и др.] // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. – 2026. – Т. 21. – № 5. – С. 433-440.
137. Emergence of Nonobstructive Coronary Artery Disease / C. J. Pepine, K. C. Ferdinand, L. J. Shaw [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2015. – Vol. 66. – № 17. – P. 1918-1933.
138. Sex-Specific Considerations in the Presentation, Diagnosis, and Management of Ischemic Heart Disease / S. Solola Nussbaum, S. Henry, C. M. Yong [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2022. – Vol. 79. – № 14. – P. 1398-1406.
139. Coronary Arterial Function and Disease in Women With No Obstructive Coronary Arteries / H. R. Reynolds, C. N. Bairey Merz, C. Berry [et al.] // *Circulation Research*. – 2022. – Vol. 130. – № 4. – P. 529-551.
140. Cardiovascular Imaging for Ischemic Heart Disease in Women / P. F. Rodriguez Lozano, E. Rrapo Kaso, J. M. Bourque [et al.] // *JACC: Cardiovascular Imaging*. – 2022. – Vol. 15. – № 8. – P. 1488-1501.
141. Identification of Sex-Specific Biomarkers Predicting New-Onset Heart Failure / A. Raafs, J. Verdonschot, J. P. Ferreira [et al.] // *ESC Heart Failure*. – 2021. – Vol. 8. – № 5. – P. 3512-3520.
142. Janicki, J. S. Gender differences in non-ischemic myocardial remodeling: are they due to estrogen modulation of cardiac mast cells and/or membrane type 1 matrix metalloproteinase / J. S. Janicki, F. G. Spinale, S. P. Levick // *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*. – 2013. – Vol. 465. – № 5. – P. 687-697.
143. Gender issues in cardiovascular diseases. Focus on energy metabolism / R. Ventura-Clapier, J. Piquereau, A. Garnier [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. – 2020. – Vol. 1866. – № 6. – P. 165722.

144. Sex-specific influence on cardiac structural remodeling and therapy in cardiovascular disease / E. L. Kessler, M. R. Rivaud, M. A. Vos, T. A. B. Van Veen // *Biology of Sex Differences*. – 2019. – Vol. 10. – № 1. – P. 7.
145. Donato, A. J. Mechanisms of Dysfunction in the Aging Vasculature and Role in Age-Related Disease / A. J. Donato, D. R. Machin, L. A. Lesniewski // *Circulation Research*. – 2018. – Vol. 123. – № 7. – P. 825-848.
146. Pacinella, G. Endothelial Dysfunction and Chronic Inflammation: The Cornerstones of Vascular Alterations in Age-Related Diseases / G. Pacinella, A. M. Ciaccio, A. Tuttolomondo // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23. – № 24. – P. 15722.
147. Jensen, L. J. Functional, Structural and Proteomic Effects of Ageing in Resistance Arteries / L. J. Jensen // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2024. – Vol. 25. – № 5. – P. 2601.
148. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials / J. Armitage, C. Baigent, E. Barnes [et al.] // *The Lancet*. – 2019. – Vol. 393. – № 10170. – P. 407-415.
149. 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 [и др.] // *Кардиология*. – 2026. – Т. 66. – № 3. – С. 54-62.
150. Borghi, C. Crystal clear – Part II: the role of uric acid in cardiorenal disease / C. Borghi, F. Fogacci, A. F. Cicero // *European Journal of Internal Medicine*. – 2025. – Vol. 142. – № 2. – P. 106554.
151. Rationale and design of a multicenter randomized study for evaluating vascular function under uric acid control using the xanthine oxidase inhibitor, febuxostat: the PRIZE study / J. Oyama, A. Tanaka, Y. Sato [et al.] // *Cardiovascular Diabetology*. – 2016. – Vol. 15. – № 1. – P. 87.
152. Hyperuricemia as a prognostic marker for long-term outcomes in patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries / W. Ma, S. Gao, S. Huang [et al.] // *Nutrition & Metabolism*. – 2021. – Vol. 18. – № 1. – P. 107.

153. Chronic kidney disease: Which role for xanthine oxidoreductase activity and products? / L. Polito, M. Bortolotti, M. G. Battelli, A. Bolognesi // *Pharmacological Research*. – 2022. – Vol. 184. – P. 106407.
154. Jayachandran, M. Harnessing hyperuricemia to atherosclerosis and understanding its mechanistic dependence / M. Jayachandran, S. Qu // *Medicinal Research Reviews*. – 2021. – Vol. 41. – № 1. – P. 616-629.
155. Naeije, R. The overloaded right heart and ventricular interdependence / R. Naeije, R. Badagliacca // *Cardiovascular Research*. – 2017. – Vol. 113. – № 12. – P. 1474-1485.
156. Behavior of Hypertrophied Right Ventricle during the Development of Left Ventricular Failure Due to Myocardial Infarction / N. S. Dhalla, K. O. Mota, C. M. L. De Vasconcelos, A. Adameova // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2024. – Vol. 25. – № 5. – P. 2610.
157. Significance of the Wnt signaling pathway in coronary artery atherosclerosis / K. Khan, B. Yu, J.-C. Tardif [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2024. – Vol. 11. – P. 1360380. – DOI: 10.3389/fcvm.2024.1360380.
158. Mechanisms of the Wnt Pathways as a Potential Target Pathway in Atherosclerosis / A. V. Poznyak, V. N. Sukhorukov, M. A. Popov [et al.] // *Journal of Lipid and Atherosclerosis*. – 2023. – Vol. 12. – № 3. – P. 223.
159. MiRNA-34a, miRNA-145, and miRNA-222 Expression, Matrix Metalloproteinases, TNF- α and VEGF in Patients with Different Phenotypes of Coronary Artery Disease / A. O. Iusupova, N. N. Pakhtusov, O. A. Slepova [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2024. – Vol. 25. – № 23. – P. 12978.
160. Plasma matrix metalloproteinases are associated with incident cardiovascular disease and all-cause mortality in patients with type 1 diabetes: a 12-year follow-up study / S. A. Peeters, L. Engelen, J. Buijs [et al.] // *Cardiovascular Diabetology*. – 2017. – Vol. 16. – № 1. – P. 55.
161. Libby, P. Inflammation during the life cycle of the atherosclerotic plaque / P. Libby // *Cardiovascular Research*. – 2021. – P. cvab303.

162. MicroRNA-24 Regulates Macrophage Behavior and Retards Atherosclerosis / K. Di Gregoli, N. Jenkins, R. Salter [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2014. – Vol. 34. – № 9. – P. 1990-2000.
163. PCSK6 Is a Key Protease in the Control of Smooth Muscle Cell Function in Vascular Remodeling / U. Rykaczewska, B. E. Suur, S. Röhl [et al.] // *Circulation Research*. – 2020. – Vol. 126. – № 5. – P. 571-585.
164. Increased Expression of Membrane Type 3-Matrix Metalloproteinase in Human Atherosclerotic Plaque: Role of Activated Macrophages and Inflammatory Cytokines / H. Uzui, A. Harpf, M. Liu [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – № 24. – P. 3024-3030.
165. Оценка уровней матричных металлопротеиназ-1, -9 и -14 у больных стабильной ишемической болезнью сердца с различными вариантами поражения коронарных артерий / М. Аль Ахдал, А. О. Юсупова, О. А. Слепова [и др.] // *Кардиология: новости, мнения, обучение*. – 2026. – Т. 14. – № 1. – С. 51-58.
166. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 are increased in the coronary circulation in patients with acute coronary syndrome / Y. Inokubo, H. Hanada, H. Ishizaka [et al.] // *American Heart Journal*. – 2001. – Vol. 141. – № 2. – P. 211-217.
167. Plasma Matrix Metalloproteinase-9 Levels Predict First-Time Coronary Heart Disease: An 8-Year Follow-Up of a Community-Based Middle Aged Population / P. Garvin, L. Jonasson, L. Nilsson [et al.] // *PLOS ONE*. – 2015. – Vol. 10. – № 9. – P. e0138290.
168. Olejarz, W. Matrix Metalloproteinases as Biomarkers of Atherosclerotic Plaque Instability / W. Olejarz, D. Łacheta, G. Kubiak-Tomaszewska // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21. – № 11. – P. 3946.
169. Lindsey, M. L. Assigning matrix metalloproteinase roles in ischaemic cardiac remodelling / M. L. Lindsey // *Nature Reviews Cardiology*. – 2018. – Vol. 15. – № 8. – P. 471-479.
170. The Role of Matrix Metalloproteinase-9 in Atherosclerotic Plaque Instability / T. Li, X. Li, Y. Feng [et al.] // *Mediators of Inflammation*. – 2020. – Vol. 2020. – P. 1-13.

171. Systemic Vulnerability, as Expressed by I-CAM and MMP-9 at Presentation, Predicts One Year Outcomes in Patients with Acute Myocardial Infarction—Insights from the VIP Clinical Study / D. Opincariu, I. Rodean, N. Rat [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Vol. 10. – № 15. – P. 3435.
172. Ikeda, U. Matrix metalloproteinases and coronary artery diseases / U. Ikeda, K. Shimada // *Clinical Cardiology*. – 2003. – Vol. 26. – № 2. – P. 55-59.
173. Matrix metalloproteinase 9 a potential major player connecting atherosclerosis and osteoporosis in high fat diet fed rats / M. Sabry, S. Mostafa, L. Rashed [et al.] // *PLOS ONE*. – 2021. – Vol. 16. – № 2. – P. e0244650.
174. Sphingosine 1-Phosphate and Apolipoprotein M Levels and Their Correlations with Inflammatory Biomarkers in Patients with Untreated Familial Hypercholesterolemia / L. Juhász, H. Lőrincz, A. Szentpéteri [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23. – № 22. – P. 14065.
175. Short-Term Atorvastatin Therapy in Healthy Individuals Results in Unaltered Plasma MMP Levels and Disrupted MMP-7 Correlation with Blood Lipids and Blood Count-Derived Inflammatory Markers / I. B. Mănescu, M. Mănescu, L. I. Bărcuțean [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2024. – Vol. 13. – № 16. – P. 4743.
176. Kovács, B. Regulatory Effects and Interactions of the Wnt and OPG-RANKL-RANK Signaling at the Bone-Cartilage Interface in Osteoarthritis / B. Kovács, E. Vajda, E. E. Nagy // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20. – № 18. – P. 4653.
177. Role of ADTRP (Androgen-Dependent Tissue Factor Pathway Inhibitor Regulating Protein) in Vascular Development and Function / M. M. Patel, A. R. Behar, R. Silasi [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2018. – Vol. 7. – № 22. – P. e010690.
178. Discrimination capability of pretest probability of stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis suggesting how to improve validation procedures / P. Mincarone, A. Bodini, M. R. Tumolo [et al.] // *BMJ Open*. – 2021. – Vol. 11. – № 7. – P. e047677.
179. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease

probability / J. Knuuti, H. Ballo, L. E. Juarez-Orozco [et al.] // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39. – № 35. – P. 3322-3330.

180. A Biomarker-Based Diagnostic Model for Cardiac Dysfunction in Childhood Cancer Survivors / J. M. Leerink, E. A. M. Feijen, E. C. De Baat [et al.] // *JACC: CardioOncology*. – 2024. – Vol. 6. – № 2. – P. 236-247.

181. Assessing the Performance of Prediction Models: A Framework for Traditional and Novel Measures / E. W. Steyerberg, A. J. Vickers, N. R. Cook [et al.] // *Epidemiology*. – 2010. – Vol. 21. – № 1. – P. 128-138.

182. Elkahwagy, D. M. A. S. Logistic regression and other statistical tools in diagnostic biomarker studies / D. M. A. S. Elkahwagy, C. J. Kiriacos, M. Mansour // *Clinical and Translational Oncology*. – 2024. – Vol. 26. – № 9. – P. 2172-2180.

183. Genomic prediction of coronary heart disease / G. Abraham, A. S. Havulinna, O. G. Bhalala [et al.] // *European Heart Journal*. – 2016. – Vol. 37. – № 43. – P. 3267-3278.

184. The Use of Biomarkers in Clinical Management Guidelines: A Critical Appraisal / M. A. Esteve-Pastor, V. Roldán, J. M. Rivera-Caravaca [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2019. – Vol. 119. – № 12. – P. 1901-1919.

185. Tree-Based Analysis: A Practical Approach to Create Clinical Decision-Making Tools / M. Banerjee, E. Reynolds, H. B. Andersson, B. K. Nallamothu // *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. – 2019. – Vol. 12. – № 5. – P. e004879.