

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка уровней Wnt1 и Wnt3a у больных стабильной ишемической болезнью сердца с различными вариантами поражения коронарных артерий

Аль Ахдал М.*¹, Юсупова А. О.¹, Пахтусов Н. Н.¹, Слепова О. А.¹, Лишута А. С.¹, Беленков Ю. Н.¹

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Цель. Оценить уровни белков Wnt1 и Wnt3a у больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) с различными вариантами поражения коронарных артерий (КА).

Материал и методы. В одномоментное исследование были включены 72 пациента с верифицированным диагнозом стабильной ИБС (45-75 лет) и 30 здоровых лиц (группа контроля) без факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Пациенты по данным коронарной ангиографии или мультиспиральной компьютерной томографии были разделены на две группы. I группа — с необструктивным поражением КА (ноИБС, n=30; из них 11 мужчин (37,5%); средний возраст — 66,0 лет [60,5; 71,5]; индекс массы тела (ИМТ) 26,7 [25,5-30,2] кг/м²); II группа — с обструктивным поражением КА (оИБС, n=42; из них 30 мужчин (71,4%); средний возраст — 64,0 г. [57,0; 72,0]; ИМТ 27,4 кг/м²; [24,8; 29,8]). В группу контроля были включены 30 здоровых лиц (10 мужчин (33,3%); средний возраст — 28,0 лет [26,0; 37,0]; ИМТ 22,0 кг/м²; [20,9; 25,3]). Всем пациентам было выполнено стандартное лабораторное обследование (клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи) и инструментальная диагностика: электрокардиография (ЭКГ), мониторирование ЭКГ по Холтеру, эхокардиография (ЭхоКГ), стресс-ЭхоКГ и/или однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда (сцинтиграфия) с нагрузочной пробой. Уровни белков Wnt1 и Wnt3a, эндотелина-1, интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6) и С-реактивного белка (СРБ) определяли методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Группы пациентов с ИБС были сопоставимы по возрасту, ИМТ, но различались по полу: в группе оИБС преобладали мужчины (71,4%), в то время как в группе ноИБС — женщины (62,5%). Уровень белка Wnt1 был значимо выше у пациентов с оИБС (0,19 нг/мл) по сравнению с ноИБС (0,15 нг/мл; p<0,001) и контролем (0,15 нг/мл; p=0,001). Уровень белка Wnt3a также был выше в группе оИБС (0,24 нг/мл) и группе контроля (0,25 нг/мл), чем при ноИБС (0,11 нг/мл; p<0,001 и p=0,08, соответственно). Уровень эндотелина-1 был выше у больных с ноИБС (33,5 пг/мл), в отличие от оИБС (27,3 пг/мл; p=0,027). При помощи факторного анализа были извлечены компоненты, объединенные в две группы: «липидный профиль» (общий холестерин, липопротеиды низкой плотности) и «повреждение эндотелия» (Wnt1, Wnt3a и эндотелин-1). ROC-анализ показал высокую прогностическую способность второй компоненты для дифференциации вариантов поражения КА при ИБС (AUC=0,987; p <0,001). Модель логистической регрессии на основе Wnt1 и Wnt3a продемонстрировала высокую точность (AUC=0,953) в определении оИБС.

Заключение. Полученные данные могут предполагать возможную роль сигнального пути Wnt в патогенезе различных вариантов поражения КА при ИБС. Повышение уровней Wnt1 и Wnt3a было ассоциировано с обструктивным поражением КА. Предпринята попытка разработать регрессионную модель на основе концентраций Wnt1 и Wnt3a. Полученная модель обладает высокой диагностической ценностью для идентификации пациентов с оИБС. Это позволяет рассматривать данные белки в качестве потенциальных прогностических биомаркеров для стратификации риска и уточнения варианта поражения КА при ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарные артерии, ишемическая болезнь сердца с необструктивным поражением коронарных артерий, биомаркеры атеросклероза, эндотелин-1, каскад Wnt, Wnt1, Wnt3a.



Для цитирования: Аль Ахдал М., Юсупова А. О., Пахтусов Н. Н., Слепова О. А., Лишута А. С., Беленков Ю. Н. Оценка уровней Wnt1 и Wnt3a у больных стабильной ишемической болезнью сердца с различными вариантами поражения коронарных артерий. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2025;21(5):433-440. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3229. EDN: RJNNIQ

Assessment of Wnt1 and Wnt3a levels in patients with different phenotypes of stable coronary artery disease

Al-Ahdal M.*¹, Iusupova A. O., Pakhtusov N. N., Slepova O. A., Lishuta A. S., Belenkov Yu. N.
Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Aim. To assess the Wnt1 and Wnt3a protein levels in patients with stable coronary artery disease (CAD) and different phenotypes of coronary artery lesions.

Material and methods. A cross-sectional study included 72 patients with a verified diagnosis of stable CAD (aged 45-75 years) and 30 healthy individuals (control group) without cardiovascular risk factors. Based on coronary angiography or multispiral computed tomography, patients were divided into two groups. Group I — with non-obstructive coronary artery lesions (non-obCAD, n=30; including 11 men (37.5%); median age — 66.0 years [60.5; 71.5]; body mass index (BMI) 26.7 [25.5-30.2] kg/m²); Group II — with obstructive coronary artery lesions (obCAD, n=42; including 30 men (71.4%); median age — 64.0 years [57.0; 72.0]; BMI 27.4; [24.8; 29.8] kg/m²). The control group included 30 volunteers (10 men (33.3%); median age — 28.0 years [26.0; 37.0]; BMI 22.0; [20.9; 25.3] kg/m²). All patients underwent standard laboratory testing (complete blood count, biochemistry blood test, urinalysis) and instrumental diagnostics: electrocardiography (ECG), 24-hour Holter ECG monitoring, echocardiography, stress echocardiography and/or myocardial perfusion scintigraphy with a stress test. The levels of Wnt1 and Wnt3a proteins, endothelin-1, interleukins (IL-1 β , IL-6), and C-reactive protein were determined by enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. The CAD patient groups were comparable in age and BMI but differed in sex: the obstructive CAD group was predominantly male (71.4%), while females predominated (62.5%) in the non-obstructive CAD group. The level of Wnt1 protein was significantly higher in the obstructive CAD group (0.19 ng/ml) compared

to both the non-obstructive CAD (0.15 ng/ml; p<0.001) and control groups (0.15 ng/ml; p=0.001). The level of Wnt3a was also higher in the obstructive CAD group (0.24 ng/ml) and the control group (0.25 ng/ml) than in the non-obstructive CAD group (0.11 ng/ml; p<0.001). Endothelin-1 levels were higher in the non-obstructive CAD group (33.5 pg/ml) than in the obstructive CAD group (27.3 pg/ml; p=0.027). Inflammatory markers (IL-1 β , IL-6, CRP) did not differ significantly. Factor analysis revealed two main components: "lipid profile" and "endothelial damage" (Wnt1, Wnt3a, and endothelin-1). ROC analysis showed the second component had high prognostic ability for differentiating CAD phenotypes (AUC=0.987; p<0.001). A logistic regression model based on Wnt1 and Wnt3a demonstrated high accuracy (AUC=0.953) in identifying obstructive CAD.

Conclusion. The obtained data may suggest a possible role of the Wnt signaling pathway in the pathogenesis of different types of coronary artery lesions in CAD. Increased levels of Wnt1 and Wnt3a were associated with obstructive coronary artery lesions. An attempt was made to develop a regression model based on Wnt1 and Wnt3a concentrations. The resulting model has high diagnostic value for identifying patients with obCAD. This allows considering these proteins as potential prognostic biomarkers for risk stratification and clarifying the type of coronary artery lesion in CAD.

Keywords: coronary artery disease, coronary artery, non-obstructive coronary artery disease, atherosclerosis biomarkers, endothelin-1, Wnt signaling pathway, Wnt1, Wnt3a.

For citation: Al-Ahdal M., Iusupova A. O., Pakhtusov N. N., Slepova O. A., Lishuta A. S., Belenkov Yu. N. Assessment of Wnt1 and Wnt3a levels in patients with different phenotypes of stable coronary artery disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(5):433-440. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3229. EDN: RJNNIQ

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): alahdal93@mail.ru

Received/Поступила: 29.07.2025

Review received/Рецензия получена: 01.10.2025

Accepted/Принята в печать: 25.11.2025

Введение

Современные исследования патогенеза ишемической болезни сердца (ИБС) посвящены изучению молекулярных механизмов развития различных фенотипов заболевания (обструктивное и необструктивное поражение коронарных артерий (КА)). Сигнальный каскад Wnt/ β -катенин — это высококонсервативная система, обеспечивающая взаимодействие между клетками и регулирующая их пролиферацию, дифференцировку и выживание, что делает его значимым фактором в патогенезе ИБС [1, 2].

Группа Wnt включает 19 гликопroteинов, способных запускать либо канонический сигнальный путь (с вовлечением β -катенина), либо неканонические ветви передачи сигнала, включая кальций-зависимый путь и путь пространственной клеточной полярности (planar cell polarity (Rho/PCP)) [3]. В каноническом варианте активация рецепторов Frizzled и ко-рецептора липопротеидов низкой плотности (ЛНП) LRP5/6 (low density lipoprotein receptor 5/6) приводит к инактивированию деструктивного комплекса β -катенина. Это, в свою очередь, инициирует накопление β -катенина в цитоплазме, его транслокацию в ядро и активацию транскрипции генов, кодирующих медиаторы клеточного роста, воспаления и выживания [4, 5].

Семейство Wnt-белков, первоначально описанное в контексте эмбриогенеза, играет ключевую роль в регуляции функций гладкомышечных клеток (ГМК). Современные исследования свидетельствуют о том, что Wnt-сигнальный путь осуществляет модуляцию процессов пролиферации, миграции и выживаемости ГМК посредством активации как β -катенин-зависимых, так и β -катенин-независимых сигнальных путей, что в свою очередь, может приводить к разви-

тию эндотелиальной дисфункции, окислительному стрессу и гемодинамически значимому стенозированию КА [6, 7]. Белки Wnt3a и Wnt5a обнаруживаются в атеросклеротических бляшках, где они способствуют миграции ГМК сосудов, их пролиферации и апоптозу, а также поддерживают локальное воспаление [6, 8, 9]. Более того, имеющиеся данные свидетельствуют о положительной корреляции между уровнями Wnt3a и маркерами системного воспаления, С-реактивным белком (СРБ), интерлейкином-6 (ИЛ-6), интерлейкином-1 β (ИЛ-1 β) и нарушениями липидного обмена у пациентов с прогрессированием атеросклероза КА при ИБС [10].

Следует подчеркнуть, что Wnt3a не только индуцирует воспалительный ответ, но и обладает эффектом, повышающим клеточную выживаемость, усиливая экспрессию белков, поддерживающих жизнеспособность сосудистых ГМК, таких как WISP-2 (Wnt1-inducible-signaling pathway protein 2, белок 2 индуцируемого сигнального пути Wnt1) [11]. Кроме того, исследования показали, что Wnt-каскад участвует в развитии патологической гипертрофии и дилатационного ремоделирования миокарда [12].

Таким образом, путь Wnt/ β -катенин является одним из центральных молекулярных процессов воспаления, ремоделирования и дегенерации, лежащих в основе развития и прогрессирования ИБС. Представляется целесообразным исследовать уровни компонентов сигнального каскада, в частности Wnt1 и Wnt3a, в группах пациентов с различными вариантами поражения КА.

Цель исследования — оценить уровни белков Wnt1 и Wnt3a в плазме крови у пациентов со стабильной ИБС в зависимости от варианта поражения КА — обструктивного (оИБС) и необструктивного (ноИБС), а также у здоровых лиц группы контроля.

Материал и методы

В одномоментное (поперечное) исследование, проведённое на базе Университетской клинической больницы №1 Клинического центра Сеченовского Университета, было включено 72 пациента с верифицированным диагнозом стабильной ИБС в возрасте 45–75 лет (диагноз установлен согласно клиническим рекомендациям по стабильной ИБС 2024 г.¹) и 30 здоровых лиц (группа контроля) без факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией и было одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 01-21 от 22 января 2021 г.). Все участники подписали добровольное информированное согласие.

Критериями невключения являлось наличие у пациентов сахарного диабета, острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда в последние 3 мес., острого нарушения мозгового кровообращения, хронической сердечной недостаточности (III–IV функционального класса по NYHA (The New York Heart Association)), аутоиммунных или онкологических заболеваний, тяжелых нарушений функции печени и почек.

У госпитализированных больных с клиническими проявлениями стабильной стенокардии, наличие ишемии миокарда было верифицировано посредством применения инструментальных методов диагностики, включая стресс-эхокардиографию или однофотонную эмиссионную компьютерную томографию миокарда (сцинтиграфия миокарда) с проведением нагрузочной пробы.

Всем пациентам проведено стандартное лабораторное обследование, включающее клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ с определением показателей липидного спектра, глюкозы, мочевой кислоты, и инструментальная диагностика: электрокардиография (ЭКГ), мониторирование ЭКГ по Холтеру, ЭхоКГ. Всем участникам определялись уровни белков Wnt1 и Wnt3a, эндотелина-1, СРБ, ИЛ-6 и интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) методом иммуноферментного анализа.

Согласно результатам коронарной ангиографии и мультиспиральной компьютерной томографии КА, пациенты были разделены на две группы. В группу ноИБС включили пациентов с необструктивным поражением КА, соответствующим критериям INOCA (Ischemia with No Obstructive Coronary Artery Disease)/ANOCA (Angina with No Obstructive Coronary Artery Disease), со стенозами менее 50% или с интактными КА. В группу оИБС включены 42 пациента с гемодинамически значимыми стенозами КА. Группу контроля составили 30 здоровых добровольцев.

Образцы плазмы крови после центрифугирования были заморожены в криопробирках при температуре -80 °C. Центрифugирование образцов проводи-

лось в течение 20 мин с этилендиаминетрауксусной кислотой К3 в качестве антикоагулянта. Для оценки концентрации белков каскада Wnt использовали иммуноферментный анализ на иммуноферментном анализаторе Adaltis Personal Lab (Италия) с помощью наборов Cloud-Clone Corp., США. Коэффициент вариации (CV) у наборов составил 10%.

Статистический анализ был проведен с использованием программ StatTech v. v. 4.8.5 (Статтех, Россия) и SPSS версия 26.0 (IBM, USA). Распределение количественных переменных оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка ($n < 50$). Категориальные переменные описывались с указанием абсолютных значений (n) и долей (%). Количественные переменные, соответствующие нормальному распределению, описывались с использованием среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD). В случае отклонения от нормального распределения применялось непараметрическое описание: медиана (Me), нижний и верхний quartиль (Q1; Q3). Для сравнения количественных показателей между двумя независимыми группами использовали t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна–Уитни. При сравнении более двух групп применялась параметрическая статистика — однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с определением F-критерия Уэлча, непараметрическая статистика — критерий Краскела–Уоллиса, далее проведен post-hoc анализ с апостериорным множественным сравнением (анализ межгрупповых различий). Для оценки различий долей в таблицах сопряженности применялся точный критерий Фишера. С помощью факторного анализа построена корреляционная матрица с извлечением компонентов, мера адекватности оценена с помощью критерия Кайзера–Майера–Олкина, для оценки значимости выбран критерий сферичности Бартлетта. Отбор каждого из исследуемых показателей и корреляционная связь с компонентами проведены с помощью вращения методом «Varimax rotation». Бинарная логистическая регрессия была построена с помощью метода Вальда с пошаговым отбором, с определением значимости модели с помощью критерия хи-квадрат, коэффициент детерминации R-квадрат Нэйджелкерка, вычислены скорректированные отношения шансов (ОШ) для предикторов, включенных в прогностическое регрессионное уравнение. Во всех случаях статистические различия считались значимыми при значении $p < 0,05$, а при $p < 0,001$ — высоко значимыми.

Результаты

Клинико-демографические характеристики исследуемых групп пациентов, такие как возраст и индекс массы тела, не имели статистически значимых различий ($p > 0,05$) (табл. 1). Отмечались существенные различия по половому составу: в группе ноИБС доля

¹ https://cr.menzdrav.gov.ru/view-cr/155_2

Таблица 1. Основная характеристика групп

| Показатель | 1. ноИБС (n=30) | 2. оИБС (n=42) | 3. Контрольная группа (n=30) | p-value |
|---|---------------------|---------------------|------------------------------|--|
| Мужчины, n (%) | 11 (37,5) | 30 (71,4) | 10 (33,3) | P=0,001* P ₁₋₂ <0,001 |
| Женщины, n (%) | 19 (62,5) | 12 (28,6) | 20 (66,7) | |
| Возраст, годы, Me [Q ₁ -Q ₃] | 66,0 [60,5-71,5] | 64,0 [57,0-72,0] | 28,0 [26,0-37,0] | P<0,001** P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ 0,001 |
| ИМТ, кг/м ² , Me [Q ₁ -Q ₃] | 26,7 [25,5-30,2] | 27,4 [24,7-29,8] | 22,0 [20,9-25,3] | P<0,001** P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ <0,001 |
| Курение, n (%) | 5 (20,8) | 15 (36,6) | 5 (17,2) | P=0,149* |
| Креатинин, мкмоль/л, Me [Q ₁ -Q ₃] | 90,1 [76,6-99,6] | 91,0 [82,5-102,5] | 82,0 [77,7-87,0] | P=0,041** P ₂₋₃ =0,035 |
| Гемоглобин, г/л, Me [Q ₁ -Q ₃] | 141,0 [131,0-151,0] | 145,0 [135,0-156,0] | 136,0 [129,0-152,0] | P=0,197** |
| Глюкоза, ммоль/л, M±SD | 5,58±0,72 | 5,34±0,42 | 4,95±0,61 | p=0,002*** P ₁₋₃ =0,001 P ₂₋₃ =0,034 |
| Общий холестерин, ммоль/л, M±SD | 5,17±1,50 | 3,85±1,13 | 4,87±0,77 | P<0,001*** P ₁₋₂ <0,001 P ₂₋₃ =0,006 |
| Холестерин ЛНП, ммоль/л, Me [Q ₁ -Q ₃] | 2,89 [2,30-3,68] | 2,28 [1,80-2,67] | 2,54 [2,27-3,28] | P=0,006 P ₁₋₂ =0,006 |
| Мочевая кислота, мкмоль/л, M±SD | 300,7±65,0 | 348,6±62,6 | 265,6±27,2 | P<0,001 P ₁₋₂ =0,046 P ₂₋₃ <0,001 |

* — критерий χ^2 Пирсона, ** — критерий Краскела—Уоллиса (*post-hoc* анализ со скорректированным критерием), *** — ANOVA, F-критерий Уэлча

ноИБС — ишемическая болезнь сердца с необструктивным поражением коронарных артерий, оИБС — ишемическая болезнь сердца с обструктивным поражением коронарных артерий, ИМТ — индекс массы тела, ЛНП — липопротеины низкой плотности

лиц женского пола составила 62,5%, в то время как в группе оИБС преобладали мужчины (71,4%).

В исследуемой когорте были обнаружены значимые различия в липидном профиле между группами. У пациентов с ноИБС уровень липопротеинов низкой плотности был значительно выше, чем в группе оИБС (2,89 [2,30-3,68] ммоль/л vs 2,19 [1,56-2,75] ммоль/л; p=0,006). Аналогично, концентрация общего холестерина также была существенно повышена в группе ноИБС по сравнению с группой оИБС (5,17±1,50 ммоль/л против 3,85±1,13 ммоль/л, соответственно; p<0,001 (табл. 1). Выявленные различия могут быть связаны с более интенсивной медикаментозной терапией, направленной на коррекцию липидного профиля у пациентов с диагнозом оИБС.

Анализ концентраций маркеров системного воспаления (СРБ, ИЛ-1 β и ИЛ-6) не выявил статистически значимых различий между исследуемыми группами (p>0,05). Однако, при сопоставлении значений эндотелина-1 установлены статистически значимые различия: в группе ноИБС уровень эндотелина-1 составил 33,5 [25,2-50,0] пг/мл, тогда как в группе оИБС зафиксированы значительно более низкие показатели (27,3 [20,5-32,0] пг/мл; p=0,027) (табл. 2).

При анализе концентрации Wnt1 у пациентов с оИБС и ноИБС выявлены статистически значимые различия: медианное значение Wnt1 в группе ноИБС — 0,15 [0,15-0,15] нг/мл, тогда как в группе оИБС — 0,19 [0,19-0,21] нг/мл (p<0,001). В контрольной группе концентрация Wnt1 была статистиче-

Таблица 2. Сравнительный анализ маркеров воспаления

| Показатель | ноИБС (n=30) | оИБС (n=42) | p-value |
|--|---------------------|---------------------|-----------------|
| СРБ, мг/л, Me [Q ₁ -Q ₃] | 1,30 [1,00-3,00] | 1,30 [0,80-3,55] | P=0,839* |
| Интерлейкин-1 β , пг/мл, M±SD | 76,3±20,4 | 74,4±14,7 | P=0,701** |
| Интерлейкин-6, пг/мл, Me [Q ₁ -Q ₃] | 141,0 [131,0-151,0] | 145,0 [135,0-156,0] | P=0,933* |
| Эндотелин-1, пг/мл, Me [Q ₁ -Q ₃] | 33,5 [25,2-50,0] | 27,3 [20,5-32,0] | P=0,027* |

* — U-критерий Манна—Уитни, ** — t-критерий Стьюдента

ноИБС — ишемическая болезнь сердца с необструктивным поражением коронарных артерий, оИБС — ишемическая болезнь сердца с обструктивным поражением коронарных артерий, СРБ — С-реактивный белок

ски значимо выше, чем в группе с ноИБС ($p < 0,001$), но меньше, чем в группе с оИБС ($p=0,001$) (табл. 3).

При анализе концентрации Wnt3a наименьшее значение было выявлено у пациентов с ноИБС (0,11 [0,06-0,15] нг/мл) в отличие от группы оИБС (0,24 [0,18-0,29] нг/мл; $p < 0,001$) и контрольной группы (0,25 [0,16-0,37] нг/мл; $p < 0,001$) (табл. 4).

Для определения корреляционных отношений количественных показателей был проведен факторный анализ среди пациентов с различными вариантами поражения КА при ИБС. В многофакторный анализ были включены лабораторные показатели, продемонстрировавшие статистически значимые различия между группами при однофакторном сравнении, а именно: общий холестерин, холестерин ЛНП, Wnt1, Wnt3a, эндотелин-1 и мочевая кислота. В результате многофакторного анализа получена корреляционная матрица, определившая по максимальной факторной нагрузке, две основных компоненты (табл. 5).

Показатели холестерина ЛНП и общего холестерина имели наиболее выраженные прямые корреляционные связи и были объединены в 1 компоненту (липидный профиль). Уровни Wnt1 и Wnt3a с прямой корреляционной связью и эндотелин-1 с отрицательной были объединены во 2 компоненту (повреждение эндотелия). Мочевая кислота имела слабые корреляционные связи с обеими компонентами ($< 0,5$). Мера выборочной адекватности Кайзера–Майера–Олкина составила 0,60, что указывает на удовлетворительную адекватность факторного анализа. Уровень значимости, оцененный с помощью критерия сферичности Бартлетта, составил $p < 0,001$, что свидетельствует о приемлемости факторного анализа в данной выборке.

Для обеих компонент проведен ROC-анализ для оценки прогностической эффективности для распределения пациентов в определенную группу ИБС (табл. 6).

Wnt1, Wnt3a и эндотелин-1 были выбраны в качестве переменных для проведения многофакторного анализа на основании существования патофизиологических данных об их участии в таких процессах, как ремоделирование и воспаление, которые являются неотъемлемой частью патогенеза различных вариантов атеросклеротического поражения КА.

В результате анализа в регрессионное уравнение были включены только уровни Wnt1 и Wnt3a и были получены скорректированные ОШ: увеличение Wnt1 на 1 нг/мл увеличивает вероятность распределения в группу с оИБС в 1,05 раз, а увеличение Wnt3a на 1 нг/мл повышает вероятность в 1,016 раз (табл. 7). Модель была статистически значима ($p < 0,001$) и, согласно коэффициенту детерминации Найджелкерка, определяет 68,2% дисперсии вероятности принадлежности пациентов к группе оИБС.

Чувствительность модели составила 97,5%, специфичность 91,3%, общая прогностическая эффективность 95,2%. Точность данной регрессионной модели

Таблица 3. Сравнительный анализ концентраций Wnt1 в группах

| Группа | Wnt1, нг/мл | | | <i>p</i> -value |
|--------------------|-------------|--------------------------------|----|--|
| | Ме | Q ₁ -Q ₃ | n | |
| ноИБС | 0,15 | 0,15-0,15 | 30 | P < 0,001* |
| оИБС | 0,19 | 0,19-0,22 | 42 | P ₂₋₁ < 0,001 P ₃₋₁ = 0,048 |
| Контрольная группа | 0,15 | 0,15-0,18 | 30 | P ₃₋₂ < 0,001 |

* — критерий Краскела–Уоллиса (*post-hoc* анализ со скорректированным критерием)
ноИБС — ишемическая болезнь сердца с необструктивным поражением коронарных артерий, оИБС — ишемическая болезнь сердца с обструктивным поражением коронарных артерий

Таблица 4. Сравнительный анализ концентраций Wnt3a в группах

| Группа | Wnt3a, нг/мл | | | <i>p</i> -value |
|--------------------|--------------|--------------------------------|----|--|
| | Ме | Q ₁ -Q ₃ | n | |
| ноИБС | 0,11 | 0,06-0,15 | 30 | P < 0,001* |
| оИБС | 0,24 | 0,18-0,29 | 42 | P ₂₋₁ < 0,001 P ₃₋₁ < 0,001 |
| Контрольная группа | 0,25 | 0,16-0,38 | 30 | P ₃₋₂ = 0,0851 |

* — критерий Краскела–Уоллиса (*post-hoc* анализ со скорректированным критерием)
ноИБС — ишемическая болезнь сердца с необструктивным поражением коронарных артерий, оИБС — ишемическая болезнь сердца с обструктивным поражением коронарных артерий

Таблица 5. Корреляционная матрица факторного анализа

| Показатели | Компонента 1 | Компонента 2 |
|------------------|--------------|---------------|
| Общий холестерин | 0,970 | -0,108 |
| Холестерин ЛНП | 0,967 | -0,130 |
| Wnt1 | 0,093 | 0,802 |
| Wnt3a | -0,118 | 0,615 |
| Эндотелин 1 | 0,455 | -0,537 |
| Мочевая кислота | -0,218 | 0,448 |

ЛНП — липопротеины низкой плотности

Таблица 6. ROC-анализ для компонент

| Компонента | AUC±SE (95% ДИ) | <i>p</i> -value |
|-----------------------|---------------------------|-----------------|
| Липидный профиль | 0,690±0,100 (0,480-0,866) | 0,048 |
| Повреждение эндотелия | 0,987±0,013 (0,961-0,990) | < 0,001 |

AUC — площадь под кривой, SE — стандартная ошибка, ДИ — доверительный интервал

Таблица 7. Скорректированное отношение шансов для предикторов регрессионной модели

| Предикторы | Скорректированное ОШ | |
|-------------|----------------------|----------|
| | ОШ; 95% ДИ | <i>p</i> |
| Wnt1 нг/мл | 1,050; 1,008-1,093 | 0,018 |
| Wnt3a нг/мл | 1,016; 1,003-1,029 | 0,017 |

ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал

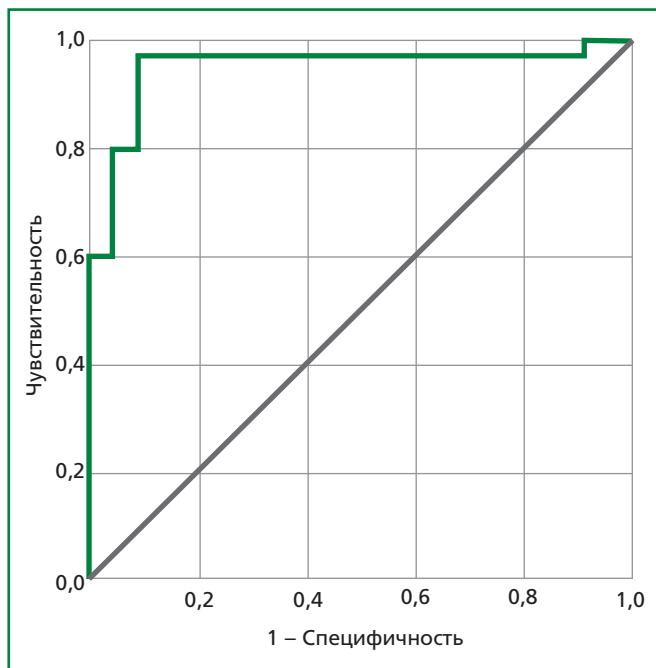


Рисунок. ROC-анализ для регрессионной модели.

была проверена в ROC-анализе (рис.), была получена площадь под кривой $0,953 \pm 0,029$ (95% ДИ $0,897\text{--}0,999$, $p=0,029$), пороговое значение $P=0,559$.

Таким образом, концентрации Wnt1 и Wnt3a потенциально могут обладать высокой прогностической эффективностью в отношении определения принадлежности пациентов к группе с обструктивным вариантом поражения КА при ИБС.

Обсуждение

В проведенном исследовании уровни сигнальных белков Wnt1 и Wnt3a были выше у пациентов в группе оИБС. Однако ключевые результаты связаны с данными многофакторного анализа. Именно он позволил объединить Wnt1, Wnt3a и эндотелин-1 в компоненту, которая продемонстрировала диагностическую способность в дифференциации вариантов поражения КА. Несмотря на полученные значения AUC и результаты логистической модели, роль этих маркеров и их комбинированной интерпретации остаётся предметом дальнейшего обсуждения, особенно учитывая неоднородность выборки и возможные биологические различия между группами.

Что касается статистически значимых различий по полу среди больных с различными вариантами поражения КА, выявленных в проведенном исследовании, то по клиническим и эпидемиологическим данным, ишемия миокарда при отсутствии стенозов КА (INOCA/ANOCA) чаще диагностируется у женщин, на долю которых приходится до 65% необструктивного варианта поражения КА при ИБС. У женщин не-

редко доминируют микрососудистые и вазомоторные нарушения. Напротив, обструктивная форма коронарного атеросклероза чаще выявляется у мужчин, что связано с более частым формированием у них крупных атеросклеротических бляшек [13].

В исследовании Y. Liu. и соавт., у больных с обструктивным поражением КА уровни Wnt1 и Wnt3a в плазме крови были выше, чем у здоровых лиц [14]. Более того, активность сигнального каскада Wnt различается в зависимости от варианта поражения КА при ИБС. Было показано, что белок Wnt3a преимущественно локализуется в зонах атеросклеротического поражения и практически не выявляется в неизмененных артериях, что указывает на его вовлеченность в процессы формирования бляшек и, как следствие, на более высокие уровни этого маркера у пациентов с оИБС по сравнению с лицами, у которых ишемия развивается без значимого сужения коронарного русла (INOCA/ANOCA) [6].

В представленном исследовании показано, что уровни белков Wnt1 и Wnt3a были статистически значимо выше у пациентов с оИБС по сравнению с пациентами с ноИБС и контрольной группой. Возможная диагностическая ценность этих маркеров для разграничения указанных форм заболевания была подтверждена результатами ROC-анализа. Таким образом, можно предположить, что для пациентов с оИБС характерна более выраженная активация каскада Wnt (Wnt1 и -3a). Примечательно, что в выполненной работе выявлено значимое повышение эндотелина-1 у пациентов с ноИБС. Аналогичные результаты были зафиксированы и в работе M. Naya и соавт.: уровень эндотелина-1 был значительно повышен у людей с ишемией миокарда без ангиографически значимых стенозов КА (INOCA), что указывает на выраженную эндотелиальную дисфункцию и вовлеченность микроциркуляторного русла в патогенез данного варианта поражения КА при стабильной ИБС [15].

Wnt-каскад может оказывать влияние на практически все этапы атерогенеза: эндотелиальную дисфункцию, инфильтрацию моноцитов, пролиферацию и миграцию ГМК сосудов и формирование атеросклеротической бляшки. Так, при связывании Wnt-лигандов с эндотелиальными клетками индуцируются циклооксигеназа-2 и провоспалительные цитокины через $\text{Ca}^{2+}/\text{PKC}$ -путь, что способствует эндотелиальной дисфункции и сосудистому воспалению [16, 17]. В то же время дисбаланс Wnt-каскада способствует накоплению в сосудистой стенке липидов и развитию атеросклероза [18, 19].

Результаты проведенного исследования согласуются с имеющимися данными, подтверждающими гипотезу о том, что сигнальный путь Wnt-β-катенин вовлечен в регуляцию воспалительных, пролиферативных и метаболических аспектов атерогенеза.

Полученные данные демонстрируют повышенный уровень белка Wnt3a в группе контроля по сравнению с пациентами с необструктивной ИБС. Этот результат

представляет особый интерес, поскольку противоречит данным некоторых исследований, проведенных в контексте других заболеваний, таких как аллергический ринит и хроническая венозная недостаточность [20, 21]. Wnt3a является важным звеном канонического пути Wnt и участвует в регуляции миграции и адгезии сосудистых ГМК [22]. Согласно данным B.A. Brown и соавт., уровень Wnt3a значительно повышен в атеросклеротических бляшках по сравнению с интактными артериями. Wnt3a также участвует в подавлении апоптоза сосудистых ГМК, вызванного H₂O₂, посредством сигнального пути β-катенин/TCF и последующей активации WISP-2 [23]. Вместе с тем, Wnt3a опосредованно подавляет транскрипцию генов, зависящую от NF-κβ, и, таким образом, защищает от воспаления. Так, терапия с использованием Wnt3a способствовала значительному снижению экспрессии IL1β, IL6 и колониестимулирующего фактора-2 [24]. Эти данные могут частично объяснять наибольшую концентрацию данного белка, полученную нами в группе контроля. Необходимо отметить, что роль сигнального каскада Wnt в развитии необструктивного поражения КА практически не изучена. Полученные в представленном исследовании результаты могут быть обусловлены необходимостью проведения исследования на большей выборке пациентов и здоровых лиц.

Ограничения исследования

В представленной работе относительно небольшой объем выборки, в частности, в группе пациентов ноИБС (n=30), что может снижать статистическую мощность анализа. Работа была выполнена в рамках одноцентрового исследования, что ограничивает возможность экстраполяции выводов на более широкие популяции пациентов. Одномоментный характер исследования не позволяет оценить динамику уровней Wnt1/Wnt3a в долгосрочной перспективе и их ассоциацию с прогрессированием ИБС, что требует проведения длительных проспективных исследований.

Заключение

Проведенное исследование, реализованное в клинических условиях с участием когорт пациентов

с различными вариантами поражения КА при ИБС, продемонстрировало, что уровни сигнальных белков канонического каскада Wnt (Wnt1 и Wnt3a) выше при оИБС по сравнению с ноИБС. Полученные данные демонстрируют вероятные диагностические возможности исследуемых биомаркеров в определении различных вариантов поражения КА у больных стабильной ИБС, что позволяет рассматривать их в качестве потенциальных инструментов молекуллярной стратификации в клинической практике.

Таким образом, полученные данные могут иметь потенциальное значение для уточнения значимости компонентов Wnt/β-катенин-каскада в процессе формирования и прогрессирования атеросклеротического поражения КА, что в перспективе открывает возможности для клинического применения Wnt1 и Wnt3a в качестве чувствительных и специфичных молекулярных биомаркеров для диагностики, мониторинга и, потенциально, в персонализированной терапии хронической ИБС.

Необходимо проведение крупномасштабных исследований для оценки роли Wnt-каскада в развитии и прогрессировании ИБС, что позволит создать диагностическую панель с использованием сигнальных молекул, а также рассмотреть его как потенциальную мишень для проведения патогенетической терапии.

Отношения и Деятельность. Исследование проведено при поддержке Российского научного фонда, грант № 22-15-00424-П «Роль активации сигнального каскада WNT, процессов его эпигенетической регуляции и иммуноопосредованного воспаления в прогрессировании атеросклероза и возможности влияния на него методом терапевтического неоангиогенеза у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца».

Relationships and Activities. The study was conducted with the support of the Russian Science Foundation, grant No. 22-15-00424-П "The role of activation of the Wnt signaling cascade, the processes of its epigenetic regulation and immune-mediated inflammation in the progression of atherosclerosis and the possibility of influencing it by therapeutic neoangiogenesis in patients with stable coronary heart disease."

References / Литература

1. Nusse R, Clevers H. Wnt/β-Catenin Signaling, Disease, and Emerging Therapeutic Modalities. *Cell*. 2017;169(6):985-99. DOI:10.1016/j.cell.2017.05.016.
2. Foulquier S, Dascalopoulos EP, Lluri G, et al. WNT Signaling in Cardiac and Vascular Disease. *Pharmacol Rev*. 2018;70(1):68-141. DOI:10.1124/pr.117.013896.
3. Katoh M, Katoh M. WNT signaling pathway and stem cell signaling network. *Clin Cancer Res*. 2007;13(14):4042-5. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-06-2316.
4. Cadigan KM, Nusse R. Wnt signaling: a common theme in animal development. *Genes Dev*. 1997;11(24):3286-305. DOI:10.1101/gad.11.24.3286.
5. Logan CY, Nusse R. The Wnt signaling pathway in development and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2004;20:781-810. DOI:10.1146/annurev.cellbio.20.010403.113126.
6. Khan K, Yu B, Tardif JC, et al. Significance of the Wnt signaling pathway in coronary artery atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med*. 2024;11:1360380. DOI:10.3389/fcvm.2024.1360380.
7. Weerackoon N, Gunawardhana KL, Mani A. Wnt signaling cascades and their role in coronary artery health and disease. *J Cell Signal*. 2021;2(1):52-62. DOI:10.33696/Signaling.2.035.
8. Mill C, George SJ. Wnt signaling in smooth muscle cells and its role in cardiovascular disorders. *Cardiovasc Res*. 2012;95(2):233-40. DOI:10.1093/cvr/cvs141.
9. Riascos-Bernal DF, Chinnasamy P, Gross JN, et al. Inhibition of smooth muscle β-catenin hinders neointima formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(3):543-52. DOI:10.1161/ATVBAHA.116.308643.

10. Zelikson N, Ben S, Caspi M, et al. Wnt signaling regulates chemokine production and cell migration of circulating human monocytes. *Cell Commun Signal.* 2024;22(1):229. DOI:10.1186/s12964-024-01608-8.
11. Brown BA, Connolly GM, Mill CEJ, et al. Aging differentially modulates the Wnt pro-survival signaling pathways in vascular smooth muscle cells. *Aging Cell.* 2019;18(1):e12844. DOI:10.1111/acel.12844.
12. Malekar P, Hagenmueller M, Anyanwu A, et al. Wnt signaling is critical for maladaptive cardiac hypertrophy and accelerates myocardial remodeling. *Hypertension.* 2010;55(4):939-45. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.141127.
13. Pepine CJ. ANOCA/INOCA/MINOCA: Open artery ischemia. *Am Heart J Plus.* 2023;26:100260. DOI:10.1016/j.ahjo.2023.100260.
14. Liu Y, Neogi A, Mani A. The role of Wnt signaling in development of coronary artery disease and its risk factors. *Open Biol.* 2020;10(10):200128. DOI:10.1098/rsob.200128.
15. Naya M, Aikawa T, Manabe O, et al. Elevated serum endothelin-1 is an independent predictor of coronary microvascular dysfunction in non-obstructive territories in patients with coronary artery disease. *Heart Vessels.* 2021;36(7):917-23. DOI:10.1007/s00380-020-01767-x.
16. Afroz R, Goodwin JE. Wnt Signaling in Atherosclerosis: Mechanisms to Therapeutic Implications. *Biomedicines.* 2024;12(2):276. DOI:10.3390/biomedcines12020276.
17. Daskalopoulos EP, Blanksteijn WM. Effect of Interventions in WNT Signaling on Healing of Cardiac Injury: A Systematic Review. *Cells.* 2021;10(2):207. DOI:10.3390/cells10020207.
18. Poznyak AV, Sukhorukov VN, Popov MA, et al. Mechanisms of the Wnt Pathways as a Potential Target Pathway in Atherosclerosis. *J Lipid Atheroscler.* 2023;12(3):223-36. DOI:10.12997/jla.2023.12.3.223.
19. Svetláková BB, Lišková VP, Barančík M. Wnt Signaling Inhibitors as Therapeutic Approach in Ischemic Heart Disease. *Molecules.* 2024;29(24):5958. DOI:10.3390/molecules29245958.
20. Demir Eksi D, Gunizi H. The Role of WNT3A Protein and Gene Variants in Allergic Rhinitis: A Case-Control Study. *Curr Issues Mol Biol.* 2024;46(9):9523-33. DOI:10.3390/cimb46090565.
21. Ageed FEM, Tifow FA, Ibrahim LA, et al. Molecular insights into Wnt3a and Wnt5a gene expression in venous insufficiency. *Mol Biol Rep.* 2024;52(1):53. DOI:10.1007/s11033-024-10153-z.
22. Wu X, Wang J, Jiang H, et al. Wnt3a activates β 1-integrin and regulates migration and adhesion of vascular smooth muscle cells. *Mol Med Rep.* 2014;9(4):1159-64. DOI: 10.3892/mmrr.2014.1937.
23. Brown BA, Connolly GM, Mill CEJ, et al. Aging differentially modulates the Wnt pro-survival signaling pathways in vascular smooth muscle cells. *Aging Cell.* 2019;18(1):e12844. DOI:10.1111/acel.12844.
24. Ma B, Fey M, Hottiger MO. WNT/ β -catenin signaling inhibits CBP-mediated RelA acetylation and expression of proinflammatory NF- κ B target genes. *J Cell Sci.* 2015;128(14):2430-6. DOI:10.1242/jcs.168542.

Сведения об Авторах/About the Authors

Аль Ахдал Мустафа [Mustafa Al-Ahdal]

eLibrary SPIN 5333-2899, ORCID 0009-0003-7058-1998

Юсупова Альфиля Оскаровна [Alfiya O. Iusupova]

eLibrary SPIN 4786-4053, ORCID 0000-0002-9744-9183

Пактусов Николай Николаевич [Nikolay N. Pakhtusov]

eLibrary SPIN 4585-1462, ORCID 0000-0003-0113-8768

Слепова Ольга Александровна [Olga A. Slepova]

eLibrary SPIN 4571-0540, ORCID 0000-0002-1172-1116

Лишута Алексей Сергеевич [Alexey S. Lishuta]

eLibrary SPIN 4365-4788, ORCID 0000-0003-3391-0193

Беленков Юрий Никитич [Yuri N. Belenkov]

eLibrary SPIN 5661-4691, ORCID 0000-0002-3014-6129