Беленков Ю. Н., Юсупова А. О., Слепова О. А., Пахтусов Н. Н., Попова Л. В., Лишута А. С., Кривова А. В., Хабарова Н. В., Абидаев М. Ю., Привалова Е. В.
ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Белки сигнального каскада WNT и LRP6 у больных ишемической болезнью сердца с различными вариантами поражения коронарного русла

Цель	Оценка уровня WNT1, WNT3a и LRP6 у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) при обструктивном и необструктивном поражении коронарных артерий (КА).
Материал и методы	В поперечное обсервационное исследование включены 50 больных ИБС (диагноз верифицирован по данным коронароангиографии – КАГ), из них 25 (50%) мужчин, средний возраст 64,9±8,1 года; у 20 пациентов выявлено необструктивное поражение КА (стенозы <50%), у 30 – гемодинамически значимые стенозы. У всех определяли уровни WNT1, WNT3a и LRP6.
Результаты	Уровень белков WNT1 и WNT3a был статистически значимо выше у пациентов с ИБС и обструктивным поражением КА (p<0,001), тогда как концентрация LRP6 – выше в группе с необструктивным поражением КА (p=0,016). При анализе больных с обструктивной формой ИБС выявлена умеренная корреляция между уровнями WNT1 и LRP6 (ρ=0,374; p=0,042). Корреляционный анализ всех групп больных ИБС продемонстрировал наличие умеренной связи между уровнями WNT1 и мочевой кислоты (ρ=0,416; p=0,007). По результатам регрессионного анализа оказалось, что такие факторы риска развития ИБС, как повышенный индекс массы тела, возраст, курение, дислипидемия, наличие гипертонической болезни существенно не влияли на тип поражения КА у больных ИБС. По данным ROC-анализа, обструктивная форма ИБС прогнозировалась при уровне WNT3a более 0,155 нг/мл и LRP6 менее 12,94 нг/мл.
Заключение	У больных ИБС с необструктивным поражением КА отмечено максимальное повышение уровня LRP6, тогда как в группе с обструктивным поражением КА статистически значимо были выше концентрации белков канонического каскада WNT: WNT1 и WNT3a. По данным ROC-анализа, уровень WNT3a более 0,155 нг/мл может служить предиктором наличия у больных ИБС гемодинамически значимых стенозов КА (чувствительность 96,7%; специфичность 70%); в свою очередь, при LRP6 выше 12,94 нг/мл можно прогнозировать развитие необструктивного поражения КА (чувствительность 76,7%; специфичность 65%).

Ключевые слова	Ишемическая болезнь сердца; необструктивное поражение коронарных артерий; WNT1; WNT3a; LRP6
Для цитирования	Belenkov Yu.N., Iusupova A.O., Slepova O.A., Pakhtusov N.N., Popova L.V., Lishuta A.S. et al. WNT Signaling Cascade Proteins and LRP6 in the Formation of Various Types of Coronary Lesions in Patients With Coronary Artery Disease. Kardiologiia. 2024;64(5):3–10. [Russian: Беленков Ю.Н., Юсупова А.О., Слепова О.А., Пахтусов Н.Н., Попова Л.В., Лишута А.С. и др. Белки сигнального каскада WNT и LRP6 у больных ишемической болезнью сердца с различными вариантами поражения коронарного русла. Кардиология. 2024;64(5):3–10].

Автор для переписки	Юсупова Альфия Оскаровна. E-mail: yusupova_a_o@staff.sechenov.ru

Введение

По данным ВОЗ, ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает первое место в числе 10 основных причин смертности населения в мире [1]. Помимо убыли населения, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и ИБС, в частности, приводят к значительному росту финансовых затрат. Ассигнования 27 стран Евросоюза на обследование, госпитализацию, реваскуляризацию и т. д. больных с ССЗ достигают 282 млрд евро в год, из них на долю ИБС приходится 27% (77 млрд евро) [2].

По данным коронароангиографии (КАГ), ишемия без обструкции коронарных артерий (ИНОКА) выявляется примерно у 70% пациентов с ангинозными болями. Необструктивное поражение коронарных артерий (КА) обнаруживается у женщин (50–70%) чаще, чем у мужчин (30–50%) [3].

Необходимо учитывать, что прогноз у больных ИБС без гемодинамически значимых стенозов КА нельзя расценивать как благоприятный. По данным крупного ретроспективного исследования (12 814 пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной

фракцией выброса), необструктивная ИБС (2254 пациента, 17,6%) ассоциировалась с повышенными риском смерти от ССЗ (отношение риска (ОР) – 1,82; 95% доверительный интервал (ДИ) [1,27; 2,62], p=0,001) и смертью от любых причин (ОР 1,18; 95% ДИ [1,05; 1,33], p=0,005) по сравнению с таковыми у пациентов без стенозов КА (2656 пациентов, 20,7%) [4]. Таким образом, ИНОКА не является доброкачественным состоянием и сопровождается ухудшением качества жизни и развитием неблагоприятных исходов, частота которых может быть сопоставима с таковой при обструктивной ИБС, и его следует признать важным заболеванием в повседневной клинической практике.

Несмотря на все достижения современной медицины, остается нераскрытым патогенез развития и прогрессирования атеросклероза КА с формированием их необструктивного или обструктивного поражения.

WNT-каскад является одним из ключевых сигнальных путей, посредством которого регулируется функция эндотелия. Нарушение передачи сигналов WNT при окислительном стрессе и/или воспалении может быть общим молекулярным механизмом, способствующим развитию атеросклероза, инсулинорезистентности и гиперлипидемии, частота которых повышается с возрастом. Исследования in vivo установили роль пути WNT на всех этапах развития атеросклероза, хотя многое в патогенезе остается неизученным или противоречивым [5].

Сигнальный путь WNT открыт более 30 лет назад в результате одновременного исследования генов, регулирующих формирование паттернов у дрозофил Drosophila wingless, и предпочтительных сайтов интеграции вируса опухоли молочной железы у мышей (int1). Сравнение результатов этих работ показало, что в этом процессе задействованы гомологичные гены, в результате чего указанное семейство получило общее название WNT [6].

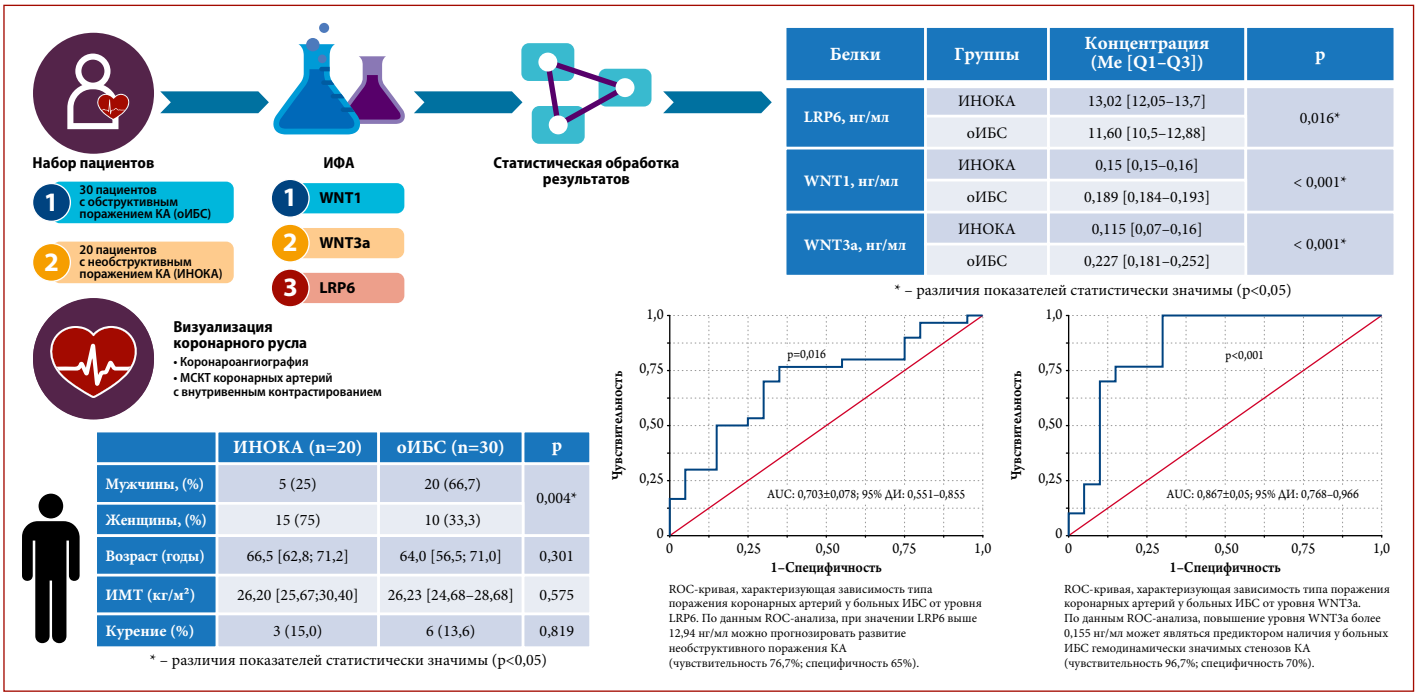
WNT представляют собой богатые цистеином внеклеточные сигнальные высококонсервативные гликопротеиды, участвующие в регуляции клеточного цикла, процессов роста и дифференцировки. Всего идентифицировано 19 белков WNT, которые действуют как лиганды для рецепторов семейства Frizzled (FZD) [7, 8].

Семейство белков WNT можно разделить на канонические и неканонические группы. Канонический каскад WNT включает WNT1, WNT2, WNT3, WNT8 и WNT10, а неканонический – WNT4, WNT5, WNT6, WNT7 и WNT11. Канонические и неканонические пути WNT способны активировать неродственные корецепторы через общий механизм [9].

Рецептор WNT – это белок с семью трансмембранными сегментами FZD и корецептором LRP6 (рецептор липопротеина белок-6, который является членом семейства рецепторов липопротеидов низкой плотности – LDLR), состоящий из структурно связанных рецепторов клеточной поверхности. LRP6 действует вместе с рецепторами FZD, опосредуя WNT/β-катенин канонический сигнальный путь [10, 11].

Нарушение регуляции LRP6 тесно связано с развитием атеросклероза и ИБС. На основании немногочисленных экспериментальных данных (модели WNT корецептора LRP6 у гетерозиготных мышей) сделан вывод о возможном участии измененной передачи сигналов каскада WNT в патогенезе формирования эрозии атеро-

Центральная иллюстрация



Белки	Группы	Концентрация (Me [Q1–Q3])	p
LRP6, нг/мл	ИНОКА	13,02 [12,05–13,7]	0,016*
	оИБС	11,60 [10,5–12,88]	
WNT1, нг/мл	ИНОКА	0,15 [0,15–0,16]	< 0,001*
	оИБС	0,189 [0,184–0,193]	
WNT3a, нг/мл	ИНОКА	0,115 [0,07–0,16]	< 0,001*
	оИБС	0,227 [0,181–0,252]	

* – различия показателей статистически значимы (p<0,05)

	ИНОКА (n=20)	оИБС (n=30)	p
Мужчины, (%)	5 (25)	20 (66,7)	0,004*
Женщины, (%)	15 (75)	10 (33,3)	
Возраст (годы)	66,5 [62,8; 71,2]	64,0 [56,5; 71,0]	0,301
ИМТ (кг/м²)	26,20 [25,67;30,40]	26,23 [24,68–28,68]	0,575
Курение (%)	3 (15,0)	6 (13,6)	0,819

* – различия показателей статистически значимы (p<0,05)

ROC-кривая, характеризующая зависимость типа поражения коронарных артерий у больных ИБС от уровня LRP6. По данным ROC-анализа, при значении LRP6 выше 12,94 нг/мл можно прогнозировать развитие необструктивного поражения КА (чувствительность 76,7%; специфичность 65%).

ROC-кривая, характеризующая зависимость типа поражения коронарных артерий у больных ИБС от уровня WNT3a. По данным ROC-анализа, повышение уровня WNT3a более 0,155 нг/мл может являться предиктором наличия у больных ИБС гемодинамически значимых стенозов КА (чувствительность 96,7%; специфичность 70%).

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2024;64(5). DOI: 10.18087/cardio.2024.5.n2626

склеротической бляшки (АСБ) [12]. Путем полногеномного анализа пациентов с ИБС установлена роль LRP6 в регуляции обмена липидов и глюкозы (мутации R473Q, R360H, N433S и R611C корецептора LRP6 коррелируют с высокими уровнями глюкозы и липопротеидов низкой плотности (ЛНП) в крови) [13]. Кроме того, мутация LRP6R611C приводит к низкому захвату макрофагами ЛНП, увеличению пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток (VSMC) и подавлению передачи сигналов WNT/β-катенина и стимуляции неканонического пути WNT [14]. Следовательно, дополнительно усиливаются пролиферация и миграция VSMC с ускоренным накоплением их в стенке артерий [15]. На основании этих данных можно предположить, что LRP6 является основным модулятором рецептор-опосредованного эндоцитоза ЛНП [16]. Поскольку инсулинорезистентность и дислипидемия при метаболическом синдроме вносят существенный вклад в развитие сердечно-сосудистых заболеваний, LRP6-зависимая регуляция каскада WNT снижает риск развития кардиометаболических изменений [17]. Нарушение активности LRP6 приводит к развитию атеросклероза КА через передачу сигналов тромбоцитарного фактора роста (PDGF). Активация PDGF приводит к аномальной пролиферации VSMC, способствуя развитию атеросклероза [18].

Таким образом, актуальным представляется вопрос сравнения экспрессии отдельных белков каскада WNT и LRP6 у больных ИБС с гемодинамически значимыми и незначимыми стенозами КА.

Цель

Оценка уровня WNT1, WNT3a и LRP6 у больных ИБС с обструктивным и необструктивным поражением КА.

Материал и методы

Исследуемая популяция

Поперечное обсервационное исследование проведено на базе Университетской клинической больницы № 1 Клинического центра Сеченовского Университета. В исследование включили 50 пациентов (мужчин и женщин) в возрасте 45–75 лет с верифицированным диагнозом стабильной ИБС (согласно Клиническим рекомендациям по стабильной ишемической болезни сердца МЗ РФ, 2020), подписавших информированное согласие. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией. Подтверждение ишемии миокарда у госпитализированных пациентов с клинической картиной стабильной стенокардии либо ее эквивалентов проводилось с помощью стресс-ЭхоКГ или однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (сцинтиграфия миокарда) на фоне пробы с физической нагрузкой. Пациенты были разделены на 2 группы по данным КАГ или мультиспиральной компьютерной томографии КА: с необструктивным поражением КА (стенозы <50% либо неизмененные КА) – 20 больных и с обструктивной ИБС (наличие гемодинамически значимых стенозов КА) – 30 больных.

Критериями исключения служили сахарный диабет, ОКС, инфаркт миокарда и инсульт, хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса (по NYHA), аутоиммунные и онкологические заболевания, тяжелые нарушения функции печени и почек.

Сбор образцов крови и проведение иммуноферментного анализа (ИФА)

Образцы плазмы крови после центрифугирования были заморожены в криопробирках при температуре –80 °C. Центрифугирование образцов проводили в течение 20 мин с ЭДТА К3 в качестве антикоагулянта. Для оценки концентрации белков каскада WNT и LRP6 использовали ИФА на ИФА-анализаторе Adaltis Personal Lab (Италия) с помощью наборов Cloud-Clone Corp. (США). Коэффициент вариации (CV) у наборов составил 10 и 12% соответственно.

Всем пациентам проводили стандартное лабораторное исследование: клинические анализы крови и мочи, биохимические тесты, включающие показатели липидного состава крови, глюкозы, мочевой кислоты.

Статистический анализ данных

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы StatTech v. v. 3.1.10 («Статтех», Россия) и с использованием свободной программной среды вычислений Python (v.3.11). Нормальное распределение качественных параметров оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка (n<50) или Колмогорова–Смирнова (n>50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% ДИ. В отсутствие нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3]. Две группы сравнивали по количественному показателю с ненормальным распределением с помощью критерия U Манна–Уитни. Три группы и более сравнивали по количественному показателю с ненормальным распределением с помощью теста Краскела–Уоллиса; апостериорные сравнения были сделаны с помощью критерия Данна, с поправкой Бонферрони. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применяли метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке разделения (cut-off) определяли по наивысшему значению индекса Юдена.

Таблица 1. Основные клинико-демографические данные пациентов

Параметр	ИНОКА (n=20)	оИБС (n=30)	p
Мужчины, абс. (%)	5 (25)	20 (66,7)	0,004*
Женщины, абс. (%)	15 (75)	10 (33,3)	
Возраст, годы	66,5 [62,8; 71,2]	64,0 [56,5; 71,0]	0,301
ИМТ, кг/м^2	26,20 [25,67; 30,40]	26,23 [24,68; 28,68]	0,575
Курение, абс. (%)	3 (15,0)	6 (13,6)	0,819
Гемоглобин, г/л	142 [134;151]	144 [133;152]	0,446
Глюкоза, ммоль/л	5,60 [5,2; 6,21]	5,40 [5,1; 5,63]	0,121
Креатинин, мкмоль/л	83,4 [74,8; 96,3]	89,80 [81; 101,8]	0,462
Общий холестерин, ммоль/л	5,11±1,51	3,85±0,95	<0,001*
ЛНП, ммоль/л	2,89 [4,34; 3,62]	2,12 [1,79; 2,48]	0,005*
ЛВП, ммоль/л	1,27 [1,06; 1,37]	1,11 [1,02; 1,33]	0,014*
Мочевая кислота, ммоль/л	292,9±62,1	347,7±62,8	0,003*

* – различия показателей статистически значимы (p<0,05). оИБС – ишемическая болезнь сердца с обструктивным поражением коронарных артерий; ИНОКА – ишемия и необструктивное поражение коронарных артерий; ИМТ – индекс массы тела; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; ЛВП – липопротеиды высокой плотности.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов

Исследуемые группы больных были сопоставимы по ведущим клиническим и демографическим показателям (возрасту, индексу массы тела – ИМТ). В группе больных с необструктивным поражением КА доминировали женщины (75% женщин и 25% мужчин). Анализ пациентов, включенных в исследование, показал, что в группе ИНОКА 12 пациентов имели избыточную массу тела и 5 пациентов – ожирение I степени. В группе обструктивной ИБС у 10 пациентов была избыточная масса тела и у 6 – ожирение I степени. Все пациенты получали рекомендованную терапию, подобранную в соответствии с национальными и международными клиническими рекомендациями. Общая клинико-демографическая характеристика участников исследования представлена в табл. 1.

У больных с гемодинамически значимыми стенозами КА уровень мочевой кислоты был статистически значимо выше, чем в группе ИНОКА (p=0,003). В группе с обструктивной ИБС обращали внимание более низкие уровни общего холестерина и ЛНП. Эти различия можно объяснить назначением более высоких доз статинов (p=0,02). Показатели липидного спектра крови приведены на момент включения больных в исследование до коррекции дозы статинов и отражают общепопуляционный уровень. В остальном получаемая медикаментозная терапия между группами не различалась.

По результатам исследования выявлены статистически значимые различия концентрации LRP6, WNT1 и WNT3a между пациентами с различными вариантами поражения КА (обструктивными и необструктивными). Более высокий уровень белков WNT1 и WNT3a отмечен у пациентов с ИБС и обструктивным поражением КА, тогда как концентрация LRP6 была выше в группе ИНОКА (табл. 2).

Таблица 2. Концентрации белков каскада WNT в плазме крови обследованных пациентов

Белок	Группа	Концентрация, нг/мл (Me [Q1; Q3])	p
LRP6	ИНОКА	13,02 [12,05; 13,7]	0,016
	оИБС	11,60 [10,5; 12,88]	
WNT1	ИНОКА	0,15 [0,15; 0,16]	<0,001
	оИБС	0,189 [0,184; 0,193]	
WNT3a	ИНОКА	0,115 [0,07; 0,16]	<0,001
	оИБС	0,227 [0,181; 0,252]	

оИБС – ишемическая болезнь сердца с обструктивным поражением коронарных артерий; ИНОКА – ишемия и необструктивное поражение коронарных артерий.

При анализе показателей больных с обструктивной формой ИБС выявлена умеренная корреляция между уровнями WNT1 и LRP6 (ρ=0,374; p=0,042). Корреляционный анализ всех групп больных с ИБС продемонстрировал наличие умеренной связи между уровнями WNT1 и мочевой кислоты (ρ=0,416; p=0,007).

По результатам регрессионного анализа, такие факторы риска развития ИБС, как повышенный ИМТ, возраст, курение, дислипидемия, наличие гипертонической болезни, существенно не влияли на тип поражения КА. По данным однофакторной логистической регрессии, значимыми предикторами типа поражения КА служат концентрации LRP6 и WNT3a. Результаты однофакторной логистической регрессии представлены в табл. 3.

Для оценки диагностической значимости белков сигнального каскада WNT были построены ROC-кривые (рис. 1, 2).

Пороговое значение показателя LRP6 в точке разделения, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 12,94 нг/мл. Обструктивное поражение коронарного русла прогнозировалось

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2024;64(5). DOI: 10.18087/cardio.2024.5.n2626

Таблица 3. Однофакторный логистический регрессионный анализ между группами больных с обструктивной и необструктивной ИБС

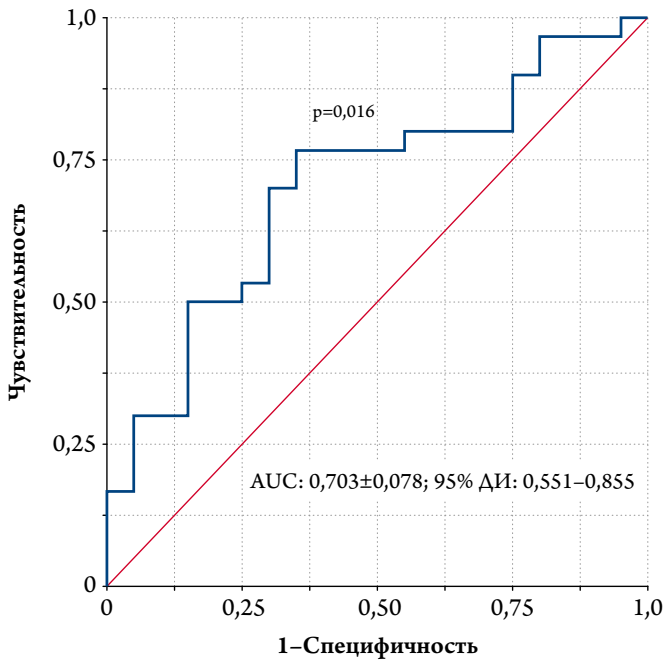
Фактор/предиктор	B	ОШ (95% ДИ) Exp (B) (95% CI)	p	Pseudo R-squ
LRP6	0,475	1,608 (1,037–2,494)	0,034*	0,094
WNT1	–1808,16	0,0 (0,0 – infinity)	0,999	1,000
WNT3a	–30,917	0,0 (0,0–0,0005)	0,001*	0,426
Возраст	0,036	1,037 (0,969–1,11)	0,297	0,014
Курение	0,111	1,117 (0,25–5,005)	0,884	0,000
Пол	–1,658	0,191 (0,058–0,622)	0,006*	0,107
ИМТ	0,041	1,042 (0,891–1,218)	0,605	0,004
Гипертоническая болезнь	0,329	1,39 (0,136–14,255)	0,781	0,001
Дислипидемия	0,329	1,39 (0,136–14,255)	0,781	0,001
Ангинозные боли	0,542	1,719 (0,417–7,084)	0,454	0,008
Инфаркт миокарда	–1,923	0,146 (0,03–0,708)	0,017*	0,098
Ингибиторы АПФ	–0,724	0,485 (0,165–1,422)	0,187	0,022
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	0,347	1,415 (0,43–4,647)	0,568	0,004
Бета-адреноблокаторы	0,405	1,499 (0,359–6,271)	0,579	0,004
Блокаторы кальциевых каналов	0,529	1,697 (0,583–4,945)	0,332	0,012
Антиагреганты	–1,204	0,3 (0,06–1,494)	0,142	0,028
Статины	–21,683	0,0 (0,0 – infinity)	0,999	0,029
Глюкоза	–0,021	0,979 (0,898–1,067)	0,635	0,005

ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ИМТ – индекс массы тела; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент. * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).

при значении показателя LRP6 ниже указанной величины. Чувствительность и специфичность составили 76,7 и 65,0% соответственно.

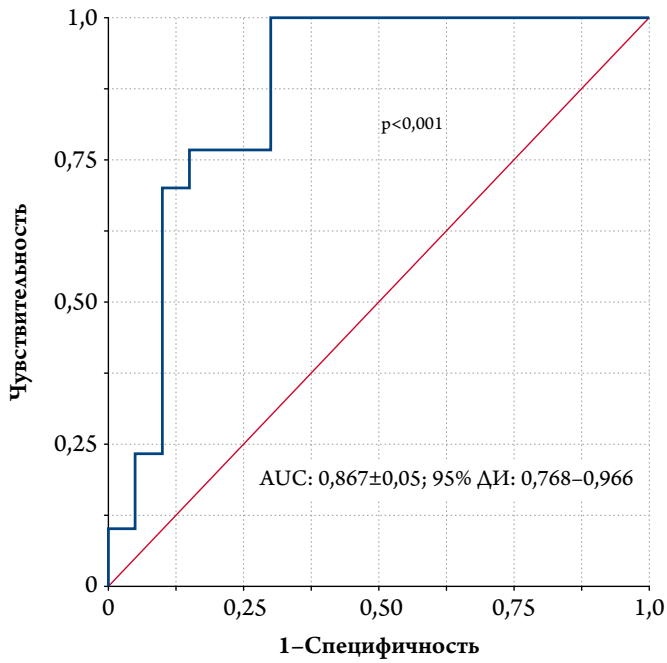
Пороговое значение показателя WNT3a в точке разделения, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,155 нг/мл. Обструктивная форма ИБС прогнозировалась при значении показателя WNT3a выше указанной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность составили 96,7 и 70% соответственно.

Рисунок 1. ROC-кривая, характеризующая зависимость типа поражения КА у больных ИБС от уровня LRP6



ДИ – доверительный интервал; КА – коронарные артерии; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Рисунок 2. ROC-кривая, характеризующая зависимость типа поражения КА у больных ИБС от уровня WNT3a



ДИ – доверительный интервал; КА – коронарные артерии; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Обсуждение

При анализе групп больных с различными вариантами поражения КА оказалось, что ИНОКА чаще выявлялось у женщин (75%). В крупнейшем американском регистре NCDR (National Cardiovascular Data Registry, 375 886 больных ИБС, 2000–2002 гг.) прослеживалась аналогичная тенденция: необструктивные поражения артерий сердца преобладают у женщин (51%), тогда как у мужчин частота их выявления составляет лишь 32% [19]. Более высокая распространенность ИНОКА у женщин также подтверждена в исследовании WISE, в котором у 62% пациенток при КАГ не выявлено стенозирующее поражение КА [20].

Атеросклероз КА является мультифакторным заболеванием, и важную роль в его развитии и прогрессировании выполняют эпигенетические факторы, регулируемые в том числе сигнальным путем WNT. Установлено участие сигнального каскада WNT в патогенезе всех этапов развития атеросклероза. Нарушение передачи сигналов WNT при окислительном стрессе и/или воспалении может быть общим молекулярным механизмом, способствующим развитию атеросклероза, инсулинорезистентности и гиперлипидемии, частота которых повышается по мере старения организма [21].

Канонический путь WNT (например, WNT1 и WNT3a), главным образом, контролирует пролиферацию клеток, тогда как неканонические пути WNT (например, WNT4 и WNT5a) регулируют полярность и миграцию клеток [22]. В настоящем исследовании самые высокие концентрации белков WNT1 и WNT3a выявлены в группе пациентов с обструктивной ИБС. Согласно результатам T. Wang и соавт. [23], ингибирование передачи сигналов WNT1 с помощью SIRT6 способствует липофагии и повышает стабильность АСБ. В то же время, по данным B. A. Brown и соавт. [24], белок WNT3a экспрессируется в АСБ КА человека и активно участвует в ингибировании апоптоза VSMC, индуцированного окислительным стрессом. Таким образом, более высокие уровни WNT1 и WNT3a могут быть связаны с развитием значительного стеноза КА.

Корреляционный анализ результатов обследования всех больных ИБС продемонстрировал наличие умеренной связи между уровнями WNT1 и мочевой кислоты. Основываясь на результатах современных исследований, можно рассматривать мочевую кислоту как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Установлено, что гиперурикемия приводит к развитию дисфункции эндотелия [25], ремоделированию сосудистой стенки и атеросклеротическому поражению КА [26].

Известно, что LRP6 обеспечивает ключевую защиту от дислипидемии и атеросклероза [27]. Однако по результатам иммуногистохимического исследования оказалось, что в интиме нормальных КА LRP6 экспрессируется в очень низких концентрациях, тогда как в АСБ уровень LRP6 был гораздо выше [14]. Вероятно, именно этим объясняется выявленная умеренная корреляция между уровнями WNT1 и LRP6 у больных с обструктивной формой ИБС.

Результаты ROC-анализа свидетельствуют, что уровень WNT3a более 0,155 нг/мл служит предиктором обструктивного поражения КА.

Заключение

У больных ишемической болезнью сердца с необструктивным поражением коронарных артерий отмечено максимальное повышение уровня LRP6, тогда как в группе с обструктивным поражением коронарных артерий статистически значимо были выше концентрации белков канонического каскада WNT: WNT1 и WNT3a.

По данным ROC-анализа, повышенные уровни WNT3a и LRP6 могут служить возможными маркерами наличия того или иного варианта поражения коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца. Патогенез необструктивного поражения сложен и включает сочетание функциональных и структурных изменений, ведущих к нарушению коронарного кровотока и приводящих к ишемии миокарда. Выявленные нами различия лишь подтверждают разницу в процессах, протекающих в коронарных артериях при этих двух вариантах ишемической болезни сердца. Требуется дальнейшее изучение механизмов коронарной недостаточности, которые, возможно, помогут в поиске точек воздействия потенциальных препаратов для таргетной терапии ишемической болезни сердца с необструктивным поражением коронарных артерий.

Информация о финансировании

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского Научного Фонда (РНФ) в рамках гранта «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», № 22-15-00424

Конфликт интересов не заявляется.

Статья поступила 10.12.2023

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2024;64(5). DOI: 10.18087/cardio.2024.5.n2626

57% ЖИТЕЛЕЙ СТРАНЫ ИСПЫТАЛИ СТРЕСС ЗА ПОСЛЕДНИЕ ПОЛГОДА, ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ОПРОСА ВЦИОМ[1]

ПРИ ЭТОМ 53% РОССИЯН ИСПЫТЫВАЮТ ПРОБЛЕМЫ СО СНОМ И НЕДОСЫПАЮТ[2]

НАЧАЛО АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ (ИЗМЕНЕНИЕ ОБРАЗА ЖИЗНИ И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ) ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗНАЧЕНИЯХ АД, ИЗМЕРЕННОГО В МЕДИЦИНСКОМ УЧРЕЖДЕНИИ[3]

Высокое нормальное АД 130–139/85–89 мм рт. ст.	**АГ 1 степени** 140–159/90–99 мм рт. ст.	**АГ 2 степени** 160–179/100–109 мм рт. ст.	**АГ 3 степени** ≥180/110 мм рт.ст.
ИЗМЕНЕНИЕ ОБРАЗА ЖИЗНИ			
Оценить целесообразность начала лекарственной терапии у больных очень высокого риска с ССЗ, особенно ИБС	Немедленное начало лекарственной терапии у больных высокого и очень высокого риска с ССЗ, заболеваниями почек или ПОМ	Немедленное начало лекарственной терапии всем больным	Немедленное начало лекарственной терапии всем больным
	Начало лекарственной терапии у больных низкого/умеренного риска без ССЗ, заболеваний почек или ПОМ через 3–6 мес. немедикаментозной терапии, если не удалось достичь контроля АД	**ДОСТИЖЕНИЕ КОНТРОЛЯ АД В ТЕЧЕНИЕ 3 МЕСЯЦЕВ**	**ДОСТИЖЕНИЕ КОНТРОЛЯ АД В ТЕЧЕНИЕ 3 МЕСЯЦЕВ**

ЦЕЛЕВЫЕ УРОВНИ АД ДЛЯ КАТЕГОРИЙ ПАЦИЕНТОВ[3,4]:

- **АД <130/80 мм рт. ст.** — у пациентов 18–65 лет без ХБП*;
- **АД ~130–139/70–79 мм рт. ст.** >65 лет или с ХБП в любом возрасте;
- Каждый шаг терапии 2–4 недели, необходимо обеспечить **достижение целевого АД в течение 3 месяцев.**

* при хорошей переносимости

АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ПОМ — поражение органов-мишеней, опосредованное артериальной гипертензией. http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recommend/687.

1. Электронный источник данных: https://lenta.ru/news/2022/07/25/stress/?ysclid=ldvlulcc9k413234358 (дата обращения 05.12.2023). **2.** Электронный источник данных: https://lenta.ru/news/2019/11/. **3.** Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации МЗ РФ, 2020. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/62_2. Дата доступа 05.12.2023. **4.** 2018 ESC/ESH Clinical Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension European Heart Journal (2018) 00, 1-98. doi:10.1093/eurheartjlehy339.

Материал подготовлен при поддержке ООО «Эбботт Лэбораториз»
Информация предоставлена исключительно для медицинских и фармацевтических работников

RUS2297902 (v1.0)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organisation. The top 10 causes of death. [Internet] Available at: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death
2. Luengo-Fernandez R, Walli-Attaei M, Gray A, Torbica A, Maggioni AP, Huculeci R et al. Economic burden of cardiovascular diseases in the European Union: a population-based cost study. European Heart Journal. 2023;44(45):4752–67. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad583
3. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, Berry C, Escaned J, Maas AHEM et al. 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. European Heart Journal. 2020;41(37):3504–20. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa503
4. Braga JR, Austin PC, Ross HJ, Tu JV, Lee DS. Importance of Nonobstructive Coronary Artery Disease in the Prognosis of Patients With Heart Failure. JACC: Heart Failure. 2019;7(6):493–501. DOI: 10.1016/j.jchf.2019.02.014
5. Foulquier S, Daskalopoulos EP, Lluri G, Hermans KCM, Deb A, Blankesteijn WM. WNT Signaling in Cardiac and Vascular Disease. Pharmacological Reviews. 2018;70(1):68–141. DOI: 10.1124/pr.117.013896
6. Nusse R, Varmus H. Three decades of Wnts: a personal perspective on how a scientific field developed: Three decades of Wnts: a personal perspective. The EMBO Journal. 2012;31(12):2670–84. DOI: 10.1038/emboj.2012.146
7. Kusserow A, Pang K, Sturm C, Hrouda M, Lentfer J, Schmidt HA et al. Unexpected complexity of the Wnt gene family in a sea anemone. Nature. 2005;433(7022):156–60. DOI: 10.1038/nature03158
8. Schulte G. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXX. The Class Frizzled Receptors. Pharmacological Reviews. 2010;62(4):632–67. DOI: 10.1124/pr.110.002931
9. Wiese KE, Nusse R, Van Amerongen R. Wnt signalling: conquering complexity. Development. 2018;145(12):dev165902. DOI: 10.1242/dev.165902
10. Chen S, Bubeck D, MacDonald BT, Liang W-X, Mao J-H, Malinauskas T et al. Structural and Functional Studies of LRP6 Ectodomain Reveal a Platform for Wnt Signaling. Developmental Cell. 2011;21(5):848–61. DOI: 10.1016/j.devcel.2011.09.007
11. Green J, Nusse R, Van Amerongen R. The Role of Ryk and Ror Receptor Tyrosine Kinases in Wnt Signal Transduction. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology. 2014;6(2):a009175. DOI: 10.1101/cshperspect.a009175
12. Clevers H, Nusse R. Wnt/β-Catenin Signaling and Disease. Cell. 2012;149(6):1192–205. DOI: 10.1016/j.cell.2012.05.012
13. Singh R, De Aguiar RB, Naik S, Mani S, Ostadsharif K, Wencker D et al. LRP6 Enhances Glucose Metabolism by Promoting TCF7L2-Dependent Insulin Receptor Expression and IGF Receptor Stabilization in Humans. Cell Metabolism. 2013;17(2):197–209. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.01.009
14. Keramati AR, Singh R, Lin A, Faramarzi S, Ye Z, Mane S et al. Wild-type LRP6 inhibits, whereas atherosclerosis-linked LRP6R611C increases PDGF-dependent vascular smooth muscle cell proliferation. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2011;108(5):1914–8. DOI: 10.1073/pnas.1019443108
15. Srivastava R, Zhang J, Go G, Narayanan A, Nottoli TP, Mani A. Impaired LRP6-TCF7L2 Activity Enhances Smooth Muscle Cell Plasticity and Causes Coronary Artery Disease. Cell Reports. 2015;13(4):746–59. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.09.028
16. Ye Z, Go G-W, Singh R, Liu W, Keramati AR, Mani A. LRP6 Protein Regulates Low Density Lipoprotein (LDL) Receptor-mediated LDL Uptake. Journal of Biological Chemistry. 2012;287(2):1335–44. DOI: 10.1074/jbc.M111.295287
17. Mani A, Radhakrishnan J, Wang H, Mani A, Mani M-A, Nelson-Williams C et al. LRP6 Mutation in a Family with Early Coronary Disease and Metabolic Risk Factors. Science. 2007;315(5816):1278–82. DOI: 10.1126/science.1136370
18. Raines EW. PDGF and cardiovascular disease. Cytokine & Growth Factor Reviews. 2004;15(4):237–54. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2004.03.004
19. Shaw LJ, Shaw RE, Merz CNB, Brindis RG, Klein LW, Nallamothu B et al. Impact of Ethnicity and Gender Differences on Angiographic Coronary Artery Disease Prevalence and In-Hospital Mortality in the American College of Cardiology–National Cardiovascular Data Registry. Circulation. 2008;117(14):1787–801. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.726562
20. Shaw LJ, Merz CNB, Pepine CJ, Reis SE, Bittner V, Kip KE et al. The Economic Burden of Angina in Women With Suspected Ischemic Heart Disease: Results From the National Institutes of Health–National Heart, Lung, and Blood Institute–Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. Circulation. 2006;114(9):894–904. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.609990
21. Manolagas SC, Almeida M. Gone with the Wnts: β-Catenin, T-Cell Factor, Forkhead Box O, and Oxidative Stress in Age-Dependent Diseases of Bone, Lipid, and Glucose Metabolism. Molecular Endocrinology. 2007;21(11):2605–14. DOI: 10.1210/me.2007-0259
22. Niehrs C. The complex world of WNT receptor signalling. Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2012;13(12):767–79. DOI: 10.1038/nrm3470
23. Wang T, Sun C, Hu L, Gao E, Li C, Wang H et al. Sirt6 stabilizes atherosclerosis plaques by promoting macrophage autophagy and reducing contact with endothelial cells. Biochemistry and Cell Biology. 2020;98(2):120–9. DOI: 10.1139/bcb-2019-0057
24. Brown BA, Connolly GM, Mill CEJ, Williams H, Angelini GD, Johnson JL et al. Aging differentially modulates the Wnt pro-survival signalling pathways in vascular smooth muscle cells. Aging Cell. 2019;18(1):e12844. DOI: 10.1111/acel.12844
25. Edwards NL. The role of hyperuricemia and gout in kidney and cardiovascular disease. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2008;75(Suppl 5):S13–6. DOI: 10.3949/ccjm.75.Suppl_5.S13
26. Zhao J, Chen H, Liu N, Chen J, Gu Y, Chen J et al. Role of Hyperhomocysteinemia and Hyperuricemia in Pathogenesis of Atherosclerosis. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. 2017;26(12):2695–9. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.10.012
27. Mineo C. Lipoprotein receptor signalling in atherosclerosis. Cardiovascular Research. 2020;116(7):1254–74. DOI: 10.1093/cvr/cvz338

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2024;64(5). DOI: 10.18087/cardio.2024.5.n2626