

Юсупова А. О., Пахтусов Н. Н., Слепова О. А., Привалова Е. В., Беленков Ю. Н.

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

## БЕЛКИ СИГНАЛЬНОГО КАСКАДА WNT И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СОСУДИСТОГО РУСЛА У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФЕНОТИПАМИ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

<i>Цель</i>	Оценить уровень белков сигнального каскада WNT (WNT1, -3а, -4, -5а) и состояние сосудистого русла по данным фотоплетизмографии (ФПГ) у больных с различными фенотипами стабильной ишемической болезни сердца (ИБС): с обструктивным и необструктивным поражением коронарных артерий (КА).
<i>Материал и методы</i>	В поперечное обсервационное исследование были включены 80 пациентов (45–75 лет) с верифицированным диагнозом стабильной ИБС. По результатам коронарной ангиографии или мультиспиральной компьютерной томографии КА пациенты были разделены на две равные группы (n=40): с обструктивным поражением КА (оИБС) и ишемией с необструктивным поражением КА (INOCA/ANOCA). В группе оИБС преобладали мужчины (67,5%), в группе INOCA/ANOCA – женщины (57,5%). Всем пациентам выполнялась неинвазивная оценка состояния сосудистого русла методом ФПГ и определялись уровни WNT1, -3а, -4, -5а методом ИФА.
<i>Результаты</i>	Более высокий уровень белков WNT1 и WNT3а был у пациентов с оИБС (p<0,001), тогда как в группе INOCA/ANOCA был значимо выше уровень WNT5а (p=0,001). По данным ФПГ, индекс жесткости (aSI) достоверно отличался между группами INOCA/ANOCA (7,6 м/с [6,6; 9,35]) и оИБС (9,25 м/с [7,88; 10,33], p=0,048). Корреляционный анализ выявил взаимосвязь между WNT1 и индексом отражения RI (ρ=0,359; p=0,014) у пациентов с ИБС (оИБС+INOCA/ANOCA). По данным ROC-анализа диагностически значимой оказалась кривая для WNT3а (чувствительность и специфичность модели – 85,7 и 87,0% соответственно). Пороговое значение WNT3а в точке cut-off составило 0,183 пг/мл.
<i>Заключение</i>	По результатам исследования активация канонического каскада WNT (WNT1 и WNT3а) наблюдалась у больных с оИБС, а неканонического (WNT5а) – у больных с INOCA/ANOCA. Обструктивный фенотип ИБС можно прогнозировать при значении WNT3а ≥0,183 пг/мл.
<i>Ключевые слова</i>	Ишемическая болезнь сердца; необструктивное поражение коронарных артерий (INOCA/ANOCA); WNT1; WNT3а; WNT4; WNT5а; фотоплетизмография
<i>Для цитирования</i>	Iusupova A.O., Pakhtusov N.N., Slepova O.A., Privalova E.V., Belenkov Yu.N. WNT Signaling Cascade Proteins and Structural and Functional State of The Vascular Bed in Patients With Various Phenotypes of Stable Ischemic Heart Disease. <i>Kardiologiya</i> . 2025;65(3):3–9. [Russian: Юсупова А.О., Пахтусов Н.Н., Слепова О.А., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н. Белки сигнального каскада WNT и структурно-функциональное состояние сосудистого русла у больных с различными фенотипами стабильной ишемической болезни сердца. <i>Кардиология</i> . 2025;65(3):3–9].
<i>Автор для переписки</i>	Юсупова Альфия Оскарловна. E-mail: yusaluya28@gmail.com

### Введение

В настоящее время, согласно Европейским рекомендациям по ведению пациентов с хроническими коронарными синдромами 2024 г., среди фенотипов стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) значительный интерес представляет группа больных с ишемией/стенокардией и необструктивным поражением коронарного русла (INOCA/ANOCA) [1]. Из-за отсутствия гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий (КА) у пациентов с данным фенотипом нередко диагноз устанавливается поздно, вследствие чего они не получают адекватную терапию [2]. Количество таких пациентов достаточ-

но велико: среди участников исследования ISCHEMIA распространенность INOCA составила 13%, при этом не было выявлено ассоциации тяжести ишемии со степенью стеноза КА [3]. По другим источникам, INOCA встречалась у 20% пациентов, направленных на селективную коронарную ангиографию (КАГ), причем доля женщин среди них достигала 50–70% [4–7].

Формирование различных фенотипов поражения КА происходит под влиянием множества различных процессов. Так, в патогенезе INOCA значительную роль играет развитие коронарной микроваскулярной дисфункции (КМД) [8]. Известно, что у пациентов с КМД значитель-

но снижен резерв коронарного кровотока и наблюдается более высокое микрососудистое сопротивление в ответ на интракоронарное введение аденозина или никорандила [6]. Одним из звеньев патогенеза развития КМД является хроническое воспаление [9].

В процессы атерогенеза вовлечены несколько механизмов, опосредующих воспалительный ответ, – это сигнальный путь инфламмосомы NLRP3 (NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3), принимающий участие в регуляции интерлейкина-1 $\beta$ , толл-подобные рецепторы, пропротеинконвертаза субтилизина/кексина типа 9, а также сигнальные каскады Notch и WNT, последний из которых представляет особый интерес в изучении процессов регуляции атеросклеротического поражения КА [10–12].

Сигнальный путь WNT состоит из 19 секретируемых белков, регулируется большим количеством лигандов, рецепторов и корецепторов и опосредует передачу сигнала от клетки к клетке [13, 14]. Данный каскад включает путь WNT/ $\beta$ -катенин (часто называемый «каноническим») и сигнальный путь WNT/ $Ca^{2+}$  (или неканонический) [15]. Звенья обоих путей принимают участие в развитии и прогрессировании атеросклеротического поражения КА посредством регуляции эндотелиального воспаления, дифференцировки и миграции макрофагов, липидной инфильтрации, пролиферации и миграции гладкомышечных клеток сосудов (ГМК) и многих других процессов [16, 17].

Таким образом, компоненты каскада WNT принимают участие во всех этапах атерогенеза, однако точные механизмы влияния пути WNT на патогенез ИБС требуют дальнейшего изучения. Интерес представляет исследование ассоциаций компонентов данного пути и параметров, характеризующих состояние сосудистого русла, начиная от мелких артерий до крупных сосудов. Изучение возможных взаимосвязей в перспективе позволит подробнее охарактеризовать процессы, влияющие на формирование различных фенотипов стабильной ИБС.

Интерес представляет исследование ассоциаций компонентов данного пути и параметров, характеризующих состояние сосудистого русла, начиная от мелких артерий до крупных сосудов. Изучение возможных взаимосвязей в перспективе позволит подробнее охарактеризовать процессы, влияющие на формирование различных фенотипов стабильной ИБС.

## Цель

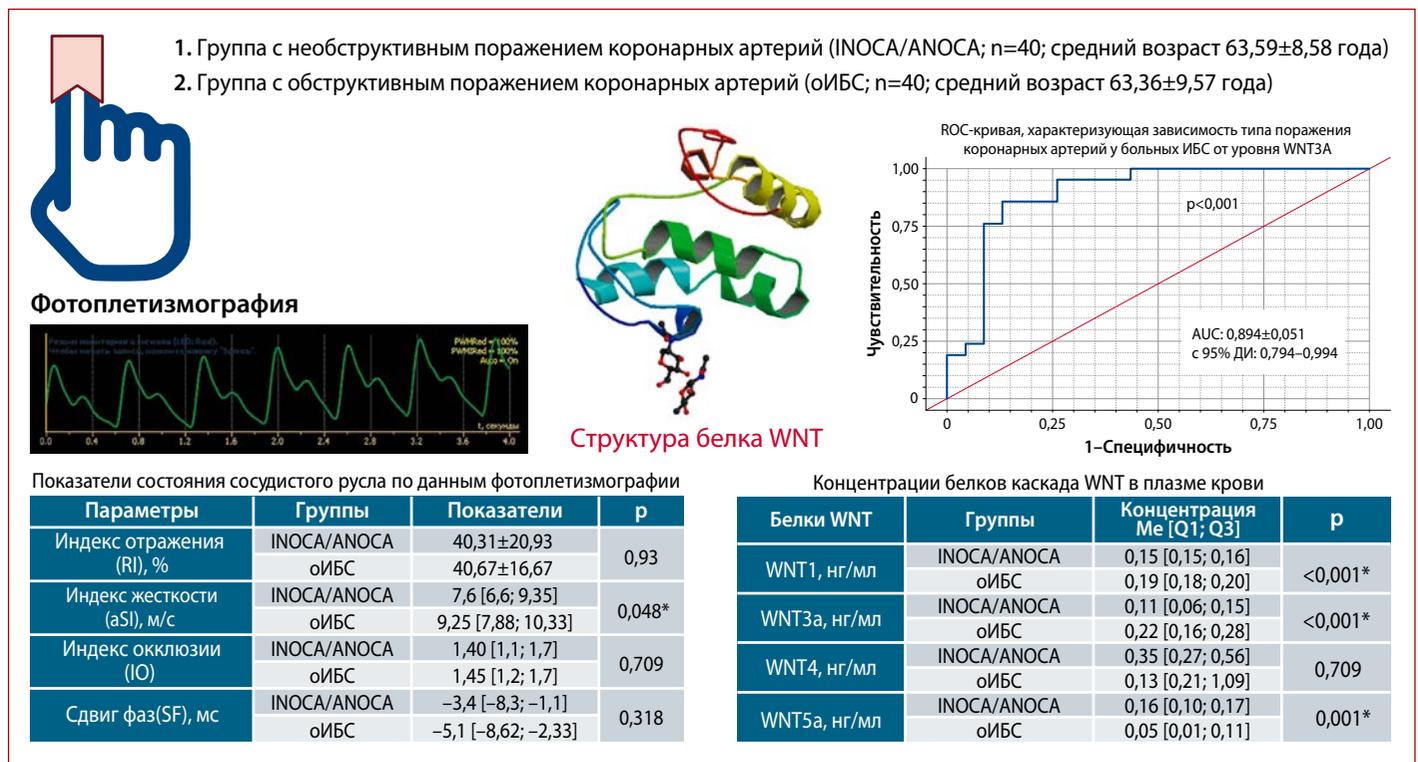
Оценить уровень белков сигнального каскада WNT (WNT1, -3a, -4, -5a) и состояние сосудистого русла по данным фотоплетизмографии (ФПГ) у больных с различными фенотипами стабильной ИБС (обструктивное и необструктивное поражение КА).

## Материал и методы

В поперечное наблюдательное исследование, проведенное на базе Университетской клинической больницы № 1 Клинического центра Сеченовского Университета, были включены 80 пациентов в возрасте 45–75 лет с верифицированным диагнозом стабильной ИБС (согласно клиническим рекомендациям по ИБС, МЗ РФ 2020), которые подписали информированное согласие.

В исследование не включали пациентов с сахарным диабетом, острым коронарным синдромом, инфарктом миокарда (ИМ), инсультом, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III–IV функционального класса

**Центральная иллюстрация.** Белки сигнального каскада WNT и структурно-функциональное состояние сосудистого русла у больных с различными фенотипами стабильной ишемической болезни сердца



по классификации NYHA, аутоиммунными и онкологическими заболеваниями, тяжелыми нарушениями функции печени и почек.

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией. Одобрено локальным этическим комитетом (Протокол № 01–21 от 22 января 2021 г.).

Наличие ишемии миокарда у госпитализированных пациентов с клиникой стабильной стенокардии либо ее эквивалентов было доказано с помощью инструментальных методов диагностики: стресс-эхокардиографии или однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (сцинтиграфия миокарда) на фоне пробы с физической нагрузкой.

В зависимости от результатов КАГ или мультиспиральной компьютерной томографии КА пациенты были разделены на две группы: 40 пациентов с неструктурным поражением КА (INOCA/ANOCA, стенозы <50% либо неизмененные КА) и 40 – с обструктивной ИБС (с гемодинамически значимыми стенозами КА).

Всем пациентам были выполнены стандартные клинические анализы крови и мочи, биохимические тесты, включающие показатели липидного спектра, глюкозы, мочевой кислоты.

Образцы плазмы крови после центрифугирования были заморожены в криобирках при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$ . Центрифугирование образцов проводилось в течение 20 мин с ЭДТА КЗ в качестве антикоагулянта. Для оценки концентрации белков каскада WNT использовали иммуноферментный анализ на ИФА-анализаторе Adaltis Personal Lab (Италия) с помощью наборов Cloud-Clone Corp., США. Коэффициент вариации (CV) у наборов составил 10%.

Структурное и функциональное состояние мелких и крупных артерий оценивали методом пальцевой ФПГ («Ангиоскан 01», Россия). Структурные изменения

крупных сосудов отражали индекс жесткости (aSI, м/с); мелких артерий – индекс отражения (RI, %). Вазомоторная функция определялась по уровням сдвига фаз крупных артерий (PS, м/с) и индексу окклюзии (IO, усл. ед.) сосудов мелкого калибра.

Статистический анализ был проведен с использованием программы StatTech v. v. 3.1.10 (Статтех, Россия) и с применением свободной программной среды вычислений Python (v.3.11). Распределение количественных параметров оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка ( $n < 50$ ) или Колмогорова–Смирнова ( $n > 50$ ). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Описание количественных показателей, имеющих нормальное распределение, проводилось с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). При отсутствии нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3). Для сравнения количественных показателей двух групп с распределением, отличным от нормального, использовался U-критерий Манна–Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального). ROC-анализ был использован для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Таблица 1. Основные клиничко-демографические данные пациентов

Показатель	INOCA/ANOCA (n=40)	оИБС (n=40)	p
Мужчины, n (%)	17 (42,5)	27 (67,5)	0,025
Женщины, n (%)	23 (57,5)	13 (32,5)	
Возраст, годы	63,59±8,58	63,36±9,57	0,917
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,45 [25,80; 30,33]	27,57 [24,78; 29,50]	0,602
Курение, n (%)	4 (10)	4 (10)	–
Гемоглобин, г/л	141 [135; 153]	143 [136; 153]	0,687
Глюкоза, ммоль/л	5,50±0,74	5,42±0,41	0,595
Креатинин, мкмоль/л	85,6 [74,0; 98,3]	91,50 [82,38; 102,75]	0,180
Общий холестерин, ммоль/л	4,38 [3,58; 5,36]	3,85±[3,02; 4,81]	0,007
ХС ЛНП, ммоль/л	2,67 [2,06; 3,46]	2,19 [1,66; 2,79]	0,029
ХС ЛВП, ммоль/л	1,33 [1,06; 1,54]	1,05 [0,91; 1,27]	0,012
Мочевая кислота, мкмоль/л	300,50±59,54	353,73±67,46	0,003

Данные представлены в виде средних арифметических величин и стандартных отклонений (M±SD) или медианы и нижнего и верхнего квартилей – Me [Q1; Q3], если не указано иное. INOCA/ANOCA – ишемия/стенокардия и неструктурное поражение коронарных артерий; оИБС – ишемическая болезнь сердца с обструктивным поражением коронарных артерий; ИМТ – индекс массы тела; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности.

Таблица 2. Концентрации белков каскада WNT в плазме крови

Белки WNT	Группы	Концентрация Ме [Q1; Q3]	р
WNT1, нг/мл	INOCA/ANOCA	0,15 [0,15; 0,16]	<0,001
	оИБС	0,19 [0,18; 0,20]	
WNT3а, нг/мл	INOCA/ANOCA	0,11 [0,06; 0,15]	<0,001
	оИБС	0,22 [0,16; 0,28]	
WNT4, нг/мл	INOCA/ANOCA	0,35 [0,27; 0,56]	0,709
	оИБС	0,13 [0,21; 1,09]	
WNT5а, нг/мл	INOCA/ANOCA	0,16 [0,10; 0,17]	0,001
	оИБС	0,05 [0,01; 0,11]	

INOCA/ANOCA – ишемия/стенокардия и необструктивное поражение коронарных артерий; оИБС – ишемическая болезнь сердца с обструктивным поражением коронарных артерий.

Таблица 3. Показатели состояния сосудистого русла по данным фотоплетизмографии

Параметры	Группы	Показатели	р
Индекс отражения (RI), %	INOCA/ANOCA	40,31±20,93	0,93
	оИБС	40,67±16,67	
Индекс жесткости (аSI), м/с	INOCA/ANOCA	7,6 [6,6; 9,35]	0,048
	оИБС	9,25 [7,88; 10,33]	
Индекс окклюзии (IO)	INOCA/ANOCA	1,40 [1,1; 1,7]	0,709
	оИБС	1,45 [1,2; 1,7]	
Сдвиг фаз (SF), мс	INOCA/ANOCA	-3,4 [-8,3; -1,1]	0,318
	оИБС	-5,1 [-8,62; -2,33]	

Данные представлены в виде средних арифметических величин и стандартных отклонений (M±SD) или медианы и нижнего и верхнего квартилей – Ме [Q1; Q3]. INOCA/ANOCA – ишемия/стенокардия и необструктивное поражение коронарных артерий; оИБС – ишемическая болезнь сердца с обструктивным поражением коронарных артерий.

## Результаты

Исследуемые группы больных были сопоставимы по ведущим клиническим и демографическим показателям (возрасту, индексу массы тела). В группе больных с необструктивным поражением КА доминировали женщины (57,5%).

Все пациенты принимали рекомендованную терапию, подобранную в соответствии с национальными и международными клиническими рекомендациями.

Общая клиничко-демографическая характеристика участников исследования представлена в таблице 1.

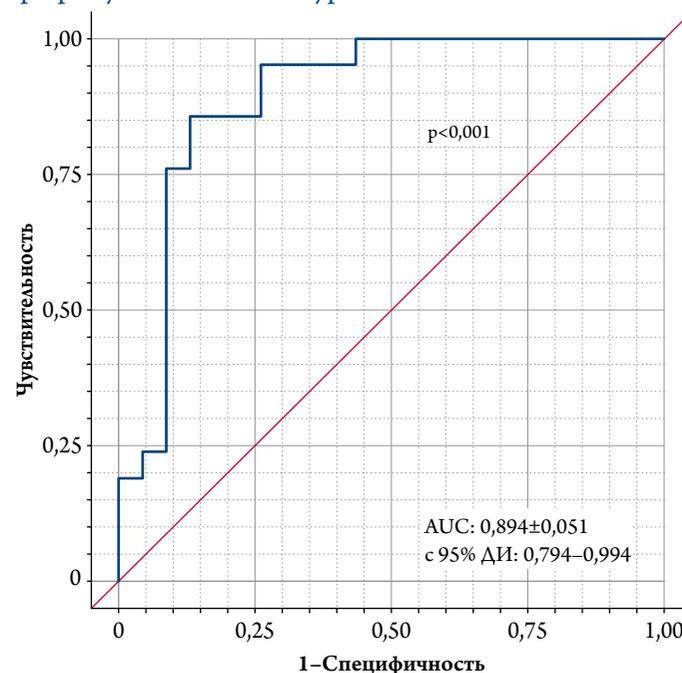
У больных с гемодинамически значимыми стенозами КА уровень мочевой кислоты был значимо выше в отличие от группы INOCA/ANOCA (p=0,003). В группе с обструктивной ИБС обращали на себя внимание более низкие уровни общего холестерина (ХС) и ХС липопротеинов низкой плотности. Данные различия можно объяснить более жестким контролем вышеуказанных показателей вследствие назначения более высоких доз статинов (p=0,006). В остальном принимаемая медикаментозная терапия между группами не различалась.

По результатам проведенного исследования были выявлены значимые различия в концентрации WNT1, WNT3A и WNT5a между группами больных с различными вариантами поражения КА (обструктивное и необструктивное, таблица 2). Более высокий уровень белков WNT1 и WNT3a был отмечен у пациентов с ИБС и обструктив-

ным поражением КА, тогда как в группе INOCA/ANOCA были выше концентрации WNT4 и WNT5a.

По данным ФПГ, имелись значимые различия аSI при сравнении групп с различными фенотипами стабильной ИБС (табл. 3).

Рисунок 1. ROC-кривая, характеризующая зависимость типа поражения коронарных артерий у больных ИБС от уровня WNT3A



При проведении корреляционного анализа обнаружена умеренная взаимосвязь WNT1 и RI ( $\rho=0,359$ ;  $p=0,014$ ) в объединенной группе пациентов, которая включала в себя оба фенотипа стабильной ИБС.

Учитывая выявленные различия в концентрации белков WNT в плазме пациентов с различными фенотипами ИБС, интересно было оценить диагностическую значимость полученных результатов, для чего использовался ROC-анализ. Диагностически значимой оказалась ROC-кривая для WNT3a.

Пороговое значение WNT3a в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,183 пг/мл. Можно прогнозировать наличие у больных обструктивного фенотипа ИБС при значении WNT3a выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 85,7 и 87,0% соответственно.

## Обсуждение

Согласно имеющимся научным данным, активация сигнального пути WNT может усиливать прогрессирование атеросклеротического поражения КА, однако влияние различных белков каскада WNT представляется неоднозначным. Проведенные экспериментальные исследования подтверждают участие протеина WNT1 в процессах ангиогенеза за счет модуляции уровня экспрессии VEGF [18]. Кроме того, была выявлена ассоциация уровней сывороточного WNT1-индуцированного секреторируемого протеина 1 (WISP1) с тяжестью поражения коронарного русла у пациентов с ИБС [19]. При этом, по данным D. Liu и соавт., WISP1 может стабилизировать атеросклеротические бляшки, ускоряя миграцию и пролиферацию сосудистых ГМК и ингибируя их апоптоз [20]. В нашем исследовании наибольшие уровни WNT1 были в группе оИБС, что подтверждает имеющиеся результаты.

Значимые различия между группами INOCA/ANOCA и оИБС были получены при анализе концентраций WNT3a. Данный белок является важным звеном канонического пути WNT и участвует в регуляции миграции и адгезии сосудистых ГМК [21]. Согласно данным В. А. Brown и соавт., уровень WNT3a значительно повышен в атеросклеротических бляшках по сравнению с интактными артериями. WNT3a также участвует в подавлении апоптоза сосудистых ГМК, вызванного  $H_2O_2$ , посредством сигнального пути  $\beta$ -катенин/TCF (Т-клеточный фактор) и последующей активации WISP-2 [22]. Вместе с тем, терапия с использованием WNT3a способствовала значительному снижению экспрессии провоспалительных цитокинов благодаря селективному подавлению их экспрессии провоспалительных цитокинов через канонический  $\beta$ -катенин-зависимый сигнальный путь [23].

По данным недавних исследований, белки канонического и неканонического каскадов WNT принимают различное участие в патогенезе ИБС. Белок канонического пути (WNT3a) в большей степени индуцирует пролиферацию сосудистых ГМК, тогда как неканонического (WNT5a) – их миграцию. WNT5a активируется окисленными липопротеинами, способствует образованию пенистых клеток и влияет на фенотипы сосудистых ГМК и их миграцию [24]. Описано повышение экспрессии WNT5a при стенозирующем поражении сонных артерий [25, 26]. При этом повышенная экспрессия WNT5a потенцирует накопление ХС, способствует ядерной транслокации NF- $\kappa$ B и секреции провоспалительных цитокинов [27], что может оказывать непосредственное влияние на развитие обструктивного поражения КА. Однако роль WNT5a неоднозначна: по данным М. Padwal и соавт., протеин WNT5a в присутствии рецептора Ror2 блокирует канонический путь WNT, уменьшая как фиброз, так и ангиогенез [28].

WNT4 может являться важной терапевтической мишенью у пациентов с атеросклеротическим поражением КА. Повышение уровней WNT2 и WNT4 способствует активации сигнального каскада  $\beta$ -катенин/NF- $\kappa$ B, что влияет на развитие неблагоприятного исхода у пациентов с острым ИМ [29]. В эксперименте на крысах было показано, что увеличение концентрации белка WNT4 ассоциировано с пролиферацией ГМК и утолщением интимы после повреждения сонной артерии [30]. Кроме того, М. Tlili и соавт. предполагают, что неканонический сигнальный путь WNT4 участвует в регуляции функции макрофагов и модулировании их метаболизма [31].

ФПГ является простым, доступным и неинвазивным методом оценки структурно-функционального состояния сосудистого русла [32]. Согласно данным зарубежных авторов, наиболее значимым показателем ФПГ в диагностике состояния сосудистого русла у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями – ССЗ (артериальная гипертензия, ИБС) является aSI [33]. В исследовании D. Loboda и соавт., проведенном на когорте больных, перенесших COVID-19, артериальная жесткость в значительной степени была связана с риском развития ССЗ атеросклеротического генеза, что позволяет рассматривать ее в качестве маркера индивидуального риска. Оценка таких показателей, как aSI и RI, а также пульсовое давление, позволяют более точно дифференцировать группы низкого, среднего и очень высокого риска развития ССЗ при сравнении с классическими факторами риска [34]. Эти результаты подтверждают полученную нами прямую взаимосвязь между WNT1, опосредующим прогрессирование атеросклероза, и RI, отражающим структурное состояние сосудистой стенки у пациентов с ИБС.

По результатам нашего исследования, наиболее высокий индекс жесткости наблюдался в группе с обструктив-

ным поражением КА, что согласуется с имеющимися научными данными. Артериальный индекс жесткости (ASI) и пульсовое давление являются независимыми предикторами ССЗ и смертности. Более высокий ASI, по данным ФПГ, в исследовании М.А. Said и соавт. был связан с повышенным риском развития ССЗ в целом, а также ИМ, ИБС и ХСН, и являлся предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности [35].

Таким образом, в настоящее время не возникает сомнений, что отдельные компоненты сигнального каскада WNT являются привлекательными терапевтическими мишенями. Разработка и внедрение в практику новейших методов диагностики и таргетных стратегий лечения являются приоритетным направлением развития современной медицинской науки.

### Заключение

По нашим данным, можно констатировать наличие более выраженной активации канонического каскада WNT (WNT1 и WNT3a) у больных с обструктивным поражением коронарных артерий, тогда как в группе INOCA/ANOCA – неканонического (WNT5a).

Уровень aSI по результатам фотоплетизмографии был значимо выше у больных с обструктивным фенотипом ишемической болезни сердца, что свидетельствует о наличии более выраженных функциональных нарушений на уровне крупных сосудов. Обнаруженная корреляция между WNT1 и RI при анализе всех пациентов обеих групп может отражать потенциальную роль активации канонического каскада WNT в развитии атеросклеротического поражения мелких артерий мышечного типа.

Пороговое значение WNT3A в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,183 пг/мл. Обструктивный фенотип ишемической болезни сердца можно прогнозировать при значении WNT3A выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 85,7 и 87,0% соответственно.

Полученные результаты позволяют оценить вклад отдельных звеньев сигнального каскада WNT в патогенез развития структурных нарушений артериального русла и формирования различных фенотипов стабильной ишемической болезни сердца.

Изучение компонентов сигнального каскада WNT и его канонического и неканонического путей, а также оценка их участия в процессах атерогенеза и ремоделирования сердечно-сосудистой системы представляются перспективными и требуют дальнейшего проведения крупномасштабных исследований.

### Финансирование

*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 заявлен.*

**Статья поступила 24.12.2024**

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2024;45(36):3415–537. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae177
2. Ford TJ, Stanley B, Good R, Rocchiccioli P, McEntegart M, Watkins S et al. Stratified Medical Therapy Using Invasive Coronary Function Testing in Angina. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(23):2841–55. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.006
3. Reynolds HR, Diaz A, Cyr DD, Shaw LJ, Mancini GBJ, Leipsic J et al. Ischemia With Nonobstructive Coronary Arteries: Insights From the ISCHEMIA Trial. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2023;16(1):63–74. DOI: 10.1016/j.jcmg.2022.06.015
4. Reynolds HR, Picard MH, Spertus JA, Peteiro J, Lopez Sendon JL, Senior R et al. Natural History of Patients With Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease: The CIAO-ISCHEMIA Study. *Circulation*. 2021;144(13):1008–23. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046791
5. Ford TJ, Yii E, Sidik N, Good R, Rocchiccioli P, McEntegart M et al. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease: Prevalence and Correlates of Coronary Vasomotion Disorders. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2019;12(12):e008126. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008126
6. Lee SH, Shin D, Lee JM, Van De Hoef TP, Hong D, Choi KH et al. Clinical Relevance of Ischemia with Nonobstructive Coronary Arteries According to Coronary Microvascular Dysfunction. *Journal of the American Heart Association*. 2022;11(9):e025171. DOI: 10.1161/JAHA.121.025171
7. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *European Heart Journal*. 2012;33(6):734–44. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr331
8. Cevik E, Tas A, Demirtakan ZG, Damman P, Alan Y, Broyd CJ et al. Intracoronary electrocardiogram detects coronary microvascular dysfunction and ischemia in patients with no obstructive coronary arteries disease. *American Heart Journal*. 2024;270:62–74. DOI: 10.1016/j.ahj.2024.01.003
9. Копьева К.В., Мальцева А.Н., Мочула А.В., Гракова Е.В., Сморгон А.В., Гусакова А.М. et al. Significance of inflammation markers in patients with coronary microvascular dysfunction and non-obstructive coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(6):50–8. [Russian: Копьева К.В., Мальцева А.Н., Мочула А.В., Гракова Е.В., Сморгон А.В., Гусакова А.М. и др. Значимость маркеров воспаления у пациентов с коронарной микровазкулярной дисфункцией на фоне неструктурного поражения коронарных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(6):50–8]. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5399

10. Kong P, Cui Z-Y, Huang X-F, Zhang D-D, Guo R-J, Han M. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2022;7(1):131. DOI: 10.1038/s41392-022-00955-7
11. Vieceli Dalla Sega F, Fortini F, Aquila G, Campo G, Vaccarezza M, Rizzo P. Notch Signaling Regulates Immune Responses in Atherosclerosis. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:1130. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01130
12. Weinstock A, Rahman K, Yaacov O, Nishi H, Menon P, Nikain CA et al. Wnt signaling enhances macrophage responses to IL-4 and promotes resolution of atherosclerosis. *eLife*. 2021;10:e67932. DOI: 10.7554/eLife.67932
13. Foulquier S, Daskalopoulos EP, Lluri G, Hermans KCM, Deb A, Blankesteyn WM. WNT Signaling in Cardiac and Vascular Disease. *Pharmacological Reviews*. 2018;70(1):68–141. DOI: 10.1124/pr.117.013896
14. Weerackoon N, Gunawardhana KL, Mani A. Wnt Signaling Cascades and Their Role in Coronary Artery Health and Disease. *Journal of Cellular Signaling*. 2021;2(1):52–62. DOI: 10.33696/Signaling.2.035
15. Liu J, Xiao Q, Xiao J, Niu C, Li Y, Zhang X et al. Wnt/ $\beta$ -catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2022;7(1):3. DOI: 10.1038/s41392-021-00762-6
16. Marchand A, Atassi F, Gaaya A, Leprince P, Le Feuvre C, Soubrier F et al. The Wnt/beta-catenin pathway is activated during advanced arterial aging in humans. *Aging Cell*. 2011;10(2):220–32. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2010.00661.x
17. Matthijs Blankesteyn W, Hermans KCM. Wnt signaling in atherosclerosis. *European Journal of Pharmacology*. 2015;763(Pt A):122–30. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.05.023
18. Du J, Li J. The role of Wnt signaling pathway in atherosclerosis and its relationship with angiogenesis. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2018;16(3):1975–81. DOI: 10.3892/etm.2018.6397
19. Gu L, Chen N, Li Z, Zhang F, Wang X. Relationship of serum Wnt1-inducible signaling pathway protein 1 levels with coronary artery disease and its severity. *Coronary Artery Disease*. 2019;30(7):542–6. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000745
20. Liu D, Zhang M, Tian J, Gao M, Liu M, Fu X et al. WNT1-inducible signalling pathway protein 1 stabilizes atherosclerotic plaques in apolipoprotein-E-deficient mice via the focal adhesion kinase/mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase/extracellular signal-regulated kinase pathway. *Journal of Hypertension*. 2022;40(9):1666–81. DOI: 10.1097/HJH.00000000000003195
21. Wu X, Wang J, Jiang H, Hu Q, Chen J, Zhang J et al. Wnt3a activates  $\beta$ 1-integrin and regulates migration and adhesion of vascular smooth muscle cells. *Molecular Medicine Reports*. 2014;9(4):1159–64. DOI: 10.3892/mmr.2014.1937
22. 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/acer.12844
23. Ma B, Fey M, Hottiger MO. WNT/ $\beta$ -catenin signaling inhibits CBP-mediated RelA acetylation and expression of proinflammatory NF- $\kappa$ B target genes. *Journal of Cell Science*. 2015;128(14):2430–6. DOI: 10.1242/jcs.168542
24. Ackers I, Szymanski C, Silver MJ, Malgor R. Oxidized Low-Density Lipoprotein Induces WNT5A Signaling Activation in THP-1 Derived Macrophages and a Human Aortic Vascular Smooth Muscle Cell Line. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2020;7:567837. DOI: 10.3389/fcvm.2020.567837
25. Bhatt PM, Lewis CJ, House DL, Keller CM, Kohn LD, Silver MJ et al. Increased Wnt5a mRNA Expression in Advanced Atherosclerotic Lesions, and Oxidized LDL Treated Human Monocyte-Derived Macrophages. *The Open Circulation and Vascular Journal*. 2012;5(1):1–7. DOI: 10.2174/1877382601205010001
26. Ackers I, Szymanski C, Duckett KJ, Consitt LA, Silver MJ, Malgor R. Blocking Wnt5a signaling decreases CD36 expression and foam cell formation in atherosclerosis. *Cardiovascular Pathology*. 2018;34:1–8. DOI: 10.1016/j.carpath.2018.01.008
27. Zhang C-J, Zhu N, Liu Z, Shi Z, Long J, Zu X-Y et al. Wnt5a/Ror2 pathway contributes to the regulation of cholesterol homeostasis and inflammatory response in atherosclerosis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2020;1865(2):158547. DOI: 10.1016/j.bbalip.2019.158547
28. Padwal M, Liu L, Margetts PJ. The role of WNT5A and Ror2 in peritoneal membrane injury. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2020;24(6):3481–91. DOI: 10.1111/jcmm.15034
29. Yin C, Ye Z, Wu J, Huang C, Pan L, Ding H et al. Elevated Wnt2 and Wnt4 activate NF- $\kappa$ B signaling to promote cardiac fibrosis by cooperation of Fzd4/2 and LRP6 following myocardial infarction. *eBioMedicine*. 2021;74:103745. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103745
30. Tsaousi A, Williams H, Lyon CA, Taylor V, Swain A, Johnson JL et al. Wnt4/ $\beta$ -Catenin Signaling Induces VSMC Proliferation and Is Associated With Intimal Thickening. *Circulation Research*. 2011;108(4):427–36. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.233999
31. Tlili M, Acevedo H, Descoteaux A, Germain M, Heinonen KM. Cell-intrinsic Wnt4 ligand regulates mitochondrial oxidative phosphorylation in macrophages. *Journal of Biological Chemistry*. 2022;298(8):102193. DOI: 10.1016/j.jbc.2022.102193
32. Almarshad MA, Islam MS, Al-Ahmadi S, BaHammam AS. Diagnostic Features and Potential Applications of PPG Signal in Healthcare: A Systematic Review. *Healthcare*. 2022;10(3):547. DOI: 10.3390/healthcare10030547
33. Szoltysek-Boldys I, Zielińska-Danch W, Łoboda D, Gołba KS, Sarecka-Hujar B. Do Photoplethysmographic Parameters of Arterial Stiffness Differ Depending on the Presence of Arterial Hypertension and/or Atherosclerosis? *Sensors*. 2024;24(14):4572. DOI: 10.3390/s24144572
34. Loboda D, Sarecka-Hujar B, Nowacka-Chmielewska M, Szoltysek-Boldys I, Zielińska-Danch W, Gibinski M et al. Relationship of Non-Invasive Arterial Stiffness Parameters with 10-Year Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Score in Post-COVID-19 Patients—The Results of a Cross-Sectional Study. *Life*. 2024;14(9):1105. DOI: 10.3390/life14091105
35. Said MA, Eppinga RN, Lipsic E, Verweij N, Van Der Harst P. Relationship of Arterial Stiffness Index and Pulse Pressure With Cardiovascular Disease and Mortality. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(2):e007621. DOI: 10.1161/JAHA.117.007621