

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ WNT-5A В КАЧЕСТВЕ НОВОГО
ДИАГНОСТИЧЕСКОГО БИОМАРКЕРА ПРИ ИНФАРКТЕ
МИОКАРДА**

Снимщикова И. А. ¹,
Коньшина А. В. ²

¹ ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева», г. Орёл, Россия.

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия.

**THE USE OF WNT-5A AS A NEW DIAGNOSTIC BIOMARKER IN
MYOCARDIAL INFARCTION**

Snimshchikova I. A. ^a,

Konshina A. V. ^b

^a FSBEI of HE "Oryol State University named after I.S. Turgenev ", Orel, Russia.

^b National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov, Moscow, Russia.

Резюме

Сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться ведущей причиной заболеваемости и смертности в мире, что подчеркивает необходимость инновационных подходов к их диагностике, профилактике и лечению. Одним из перспективных направлений является изучение роли фундаментального и высококонсервативного WNT сигнального пути. WNT-5a является WNT-лигандом, секретируемым различными клетками, участвующем как в процессах эмбриогенеза, так и поддержания гомеостаза и регенерации организма. Учитывая многофункциональный характер WNT-5a с потенциально противоречивыми эффектами, требуется проведение дополнительных исследований для более глубокого понимания молекулярных механизмов его участия в патогенезе ИБС и разработке новых подходов к диагностике с использованием WNT-5a в качестве перспективного биомаркера.

Цель работы: изучение клинической значимости уровня сывороточного WNT-5a при остром инфаркте миокарда.

Материалы и методы. В исследование вошли 70 пациентов молодого и среднего возраста с острым инфарктом миокарда (I группа), госпитализированных в региональный сосудистый центр Орловской областной клинической больницы и 20 условно-здоровых лиц (II контрольная группа), сопоставимых с ними по возрасту и полу. Диагностика острого инфаркта миокарда проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ в актуальной на момент исследования редакции. Уровень WNT-5a и IL-6 в сыворотке крови определяли в двух повторах методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов реагентов Sunlong Biotech Co и Вектор-Бест. Статистические расчеты выполнялись в онлайн версии программы StatTech.

Результаты. Исследования показали, что медианные значения WNT-5a были значительно ниже в сыворотке крови пациентов с инфарктом миокарда по сравнению с условно-здоровыми лицами. Максимально низкие значения WNT-5a отмечались в 1 сутки у пациентов с ранее перенесенным инфарктом миокарда и развившимся постинфарктным кардиосклерозом, с тенденцией к нарастанию WNT-5a в сыворотке крови к 7 суткам, что сочеталось с более тяжелым течением инфаркта миокарда. При типичном течении инфаркта миокарда отмечалась динамика продукции WNT-5a со снижением его значений к 7 суткам патологического процесса. Максимальные показатели WNT-5a регистрировались у пациентов с кальцификацией клапанов сердца и коронарных сосудов. Установлена статистически значимая обратная корреляционная зависимость WNT-5a и IL-6 в течение воспалительного процесса при инфаркте миокарда.

Заключение. Полученные данные иллюстрируют потенциал Wnt5a в качестве биомаркера острого инфаркта миокарда и необходимость дальнейшего изучения его кардиопротективной роли при сердечно-

сосудистой патологии для разработки новых диагностических инструментов и терапевтических стратегий.

Ключевые слова: WNT-5a, IL-6, инфаркт миокарда, WNT-сигнальный путь, ишемическая болезнь сердца.

Abstract

Cardiovascular diseases continue to be the leading cause of morbidity and mortality worldwide, which emphasizes the need for innovative approaches to their diagnosis, prevention and treatment. One of the promising areas is the study of the role of the fundamental and highly conservative WNT signaling pathway. WNT-5a is a WNT ligand secreted by various cells, involved in both the processes of embryogenesis and the maintenance of homeostasis and regeneration of the body. Given the multifunctional nature of WNT-5a with potentially contradictory effects, additional research is required to better understand the molecular mechanisms of its involvement in the pathogenesis of coronary heart disease and to develop new diagnostic approaches using WNT-5a as a promising biomarker.

The purpose of the work: to study the clinical significance of serum WNT-5a level in acute myocardial infarction.

Materials and methods. The study included 70 young and middle-aged patients with acute myocardial infarction (Group I) admitted to the regional vascular center of the Orel Regional Clinical Hospital and 20 conditionally healthy individuals (Control Group II) matched for age and gender. Acute myocardial infarction was diagnosed according to the clinical guidelines of the Russian Ministry of Health in the version current at the time of the study. The level of WNT-5a and IL-6 in the blood serum was determined in two replicates by enzyme-linked immunosorbent assay using commercial Sunlong Biotech Co and Vector-Best reagent kits. Statistical calculations were performed in the online version of the StatTech program.

Results. The studies showed that the median values of WNT-5a were significantly lower in the blood serum of patients with myocardial infarction compared to conditionally healthy individuals. The lowest WNT-5a values were observed on day 1 in patients with a history of myocardial infarction and developed postinfarction atherosclerosis, with a tendency for WNT-5a to increase in the blood serum by day 7, which was combined with a more severe course of myocardial infarction. With a typical course of myocardial infarction, the dynamics of WNT-5a production was noted with a decrease in its values by day 7 of the pathological process. The maximum WNT-5a values were recorded in patients with calcification of the heart valves and coronary vessels. A statistically significant inverse correlation between WNT-5a and IL-6 was established during the inflammatory process in myocardial infarction.

Conclusion. The obtained data illustrate the potential of WNT-5a as a biomarker of acute myocardial infarction and the need for further study of its cardioprotective role in cardiovascular pathology for the development of new diagnostic tools and therapeutic strategies.

Keywords: WNT-5a, IL-6, myocardial infarction, WNT signaling pathway, coronary heart disease.

1 Введение

Сердечно-сосудистые заболевания, в первую очередь, инфаркт миокарда, продолжают оставаться ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире [10, 12]. Несмотря на значительные достижения в области технологий здравоохранения и терапевтических стратегий, число пациентов с ишемической болезнью сердца продолжает расти, что подчеркивает необходимость инновационных подходов к диагностике, профилактике и лечению [1].

Одним из перспективных направлений является изучение роли фундаментального и высококонсервативного сигнального пути WNT, участвующего в многочисленных биологических процессах, начиная с эмбрионального развития, и заканчивая гомеостазом тканей взрослого организма [9, 11]. В настоящее время у людей известно 19 белков WNT, которые действуют как лиганды для нескольких мембраносвязанных рецепторов [6].

WNT-5a является членом семейства WNT секретируемых различными клетками (моноциты, лимфоциты, кардиомициты и др.) сигнальных протеинов, важных для эмбриогенеза, гомеостаза, поддержания стволовых клеток, регенерации и др. WNT-5a, активируя β -катенин-независимые неканонические пути: планарной клеточной полярности, Ca^{2+} -зависимые пути, NF- κ B и др. [2], участвует в различных патологических процессах, включая атеросклероз, ишемическую болезнь сердца, метаболические нарушения [8]. WNT-5a опосредует продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов, регулирует миграцию и привлечение в зону репаративной регенерации тканей различных иммунных эффекторных клеток, которые, в свою очередь, являясь источником продукции воспалительных медиаторов (IL-1, IL-6, TNF- α и др.), могут регулировать экспрессию WNT-5a и способствовать продукции WNT-лигандов [2, 8].

В ряде экспериментальных и клинических исследований продемонстрирована выраженная экспрессия WNT-5a в кровеносных сосудах и сыворотке крови при атеросклеротических поражениях, а также в висцеральной жировой ткани пациентов с ожирением [8].

Однако, при сердечно-сосудистой патологии роль WNT-5a не всегда однозначна, и в ряде случаев, он может проявлять аутокринно/паракринное противовоспалительное действие, как в отношении иммунорегуляторных клеток, так и синтеза супрессорных медиаторов [2, 3, 5].

Учитывая многофункциональный характер WNT-5a с потенциально противоречивыми эффектами, требуется проведение дополнительных исследований для более глубокого понимания молекулярных механизмов его участия в патогенезе ИБС и разработке новых подходов к диагностике с

использованием WNT-5a в качестве перспективного биомаркера. В связи с этим, наше исследование было сосредоточено на изучении клинической значимости уровня сывороточного WNT-5a при остром инфаркте миокарда.

2 Материалы и методы

В проводимое исследование вошли 70 пациентов молодого и среднего возраста (от 18 до 59 лет, в соответствии с классификацией ВОЗ) с острым инфарктом миокарда (I группа), госпитализированных в региональный сосудистый центр БУЗ Орловской области «Орловской областной клинической больницы» и 20 условно-здоровых лиц (II контрольная группа), сопоставимых с ними по возрасту и полу. Ввиду отсутствия общепринятых референсных значений исследуемых показателей, данные, полученные у лиц контрольной группы принимались нами за физиологическую норму.

Распределение по полу и возрасту в группах пациентов было представлено следующим образом: I группа включала в себя 25 женщин и 45 мужчин (средний возраст – $43,8 \pm 5,3$ года), II группа – 10 женщин и 10 мужчин (средний возраст – $40,9 \pm 6,2$ года). Статистических различий по возрасту и полу в исследуемых группах выявлено не было ($p > 0,05$).

Диагностика острого инфаркта миокарда (ОИМ) проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ в актуальной на момент исследования редакции.

Исследования были одобрены Этическим комитетом Орловского государственного университета имени И.С. Тургенева (Протокол №1 от 14.10.2024г.) и выполнены в соответствии с руководящими принципами Хельсинкской декларации и стандартами GCP. Перед включением в исследование у всех больных получено письменное информированное согласие об использовании результатов их обследования в научных целях.

В зависимости от изменений на ЭКГ пациенты I группы распределились следующим образом: передне-боковая локализация инфаркта миокарда регистрировалась у 47,14%; передне-перегородочная - у 14,3%; нижне-диафрагмальная - у 24,3%; нижне-боковая - у 14,3% больных.

Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST встречался у 20 пациентов с ОИМ. Трансмуральный (Q-инфаркт миокарда) превалировал у пациентов I группы и регистрировался в 37 случаях (52,9%).

Общеклинические лабораторные исследования выполнялись с использованием анализаторов «Maxm Analyzer» (UK) и «Monarch chemistry system» (Italy).

Забор венозной крови осуществлялся у пациентов утром натощак в первые 24 часа и на 7 сутки с момента госпитализации, в дальнейшем кровь центрифугировали в течение 15 минут со скоростью 1500 оборотов/мин,

сыворотку аликвотировали, замораживали при температуре - 24 °С и хранили от 1 до 2 месяцев без повторных циклов размораживания до использования.

Уровень WNT-5a и IL-6 в сыворотке крови определяли в двух повторах методом иммуноферментного анализа (ИФА). Проведение измерений оптической плотности производилось на фотометре STAT FAX 2100 (Awareness Technology, США) с использованием коммерческих наборов реагентов Sunlong Biotech Co (China, чувствительность набора 0,6 пг /мл, диапазон определяемых значений 30-2000 пг/мл) для WNT-5a и Вектор-Бест (Россия, чувствительность набора 0,5 пг/мл, диапазон измерений 0-300 пг/мл) для IL-6, согласно протоколам производителей.

Статистические расчеты выполнялись в онлайн версии программы StatTech 4.5.0 (© ООО “Статтех”, Россия, 2024).

3 Результаты исследования и их обсуждение

Одной из актуальных областей исследования WNT-сигналинга является его участие в развитии и гомеостазе сердца, что обеспечивает ключевое понимание молекулярных механизмов, управляющих формированием и функционированием сердечной мышцы [6, 9, 11]. В контексте инфаркта миокарда, когда наблюдается обширная потеря кардиомиоцитов, приводящая к нарушению функции сердца, изучение WNT -сигналикации может стать ключом к инновационным диагностическим и терапевтическим стратегиям. После инфаркта миокарда сердечная ткань подвергается значительному ремоделированию, которое сопровождается структурными и функциональными изменениями миокарда и ассоциировано с аномальной активацией WNT-сигнального пути [4, 7, 13].

Имеющиеся в настоящее время работы, посвященные WNT-5a, свидетельствуют о возможности его использования как маркера сердечно-сосудистой патологии, особенно с учетом данных о выраженной экспрессии WNT-5a сердечными миоцитами [2, 8]. Вместе с тем, в клинических и экспериментальных исследованиях в отношении дисрегуляции WNT-5a - сигнального пути имеются противоречивые данные [2, 3, 5, 8], что обосновывает актуальность оценки вовлеченности в патофизиологический процесс при ОИМ WNT-5a и динамики его продукции в рамках проведения биомониторинга в течение госпитального периода.

Результаты проведенных нами исследований показали, что медианные значения WNT-5a были значительно ниже в образцах сыворотки пациентов с инфарктом миокарда по сравнению с условно-здоровыми лицами ($p < 0,05$). Однако при этом можно выделить две популяции пациентов с инфарктом миокарда в отношении продукции WNT-5a. Так, примерно у 33% больных с ОИМ в первые 24 часа с момента госпитализации уровень белка WNT-5a был аналогичен уровню здоровых лиц, а у оставшейся популяции сывороточная концентрация WNT-5a оказалась ниже, чем в контрольной группе (**рисунок**

1), что в целом может быть связано как с физиологической гетерогенностью экспрессии WNT-5a, так и изменением его секреции на фоне дисфункции кардиомиоцитов.

Следует отметить, что при анализе индивидуальных сывороточных показателей WNT-5a у пациентов с ранее перенесенным инфарктом миокарда и развившимся постинфарктным кардиосклерозом, отмечались максимально низкие значения WNT-5a (80 ± 10 пг/мл) в 1 сутки с момента развития инфаркта миокарда, с тенденцией к нарастанию концентрации WNT-5a в сыворотке крови до 130-160 пг/мл к 7 дню госпитализации. Эта динамика сочеталась с более тяжелым течением инфаркта миокарда, что может косвенно свидетельствовать о нарушении процессов регенерации и ремоделирования тканей, в котором WNT-5a принимает непосредственное участие. Наряду с этим, при типичном течении ОИМ отмечалось иная тенденция выработки WNT-5a со снижением значений данных показателей к 7 суткам патологического процесса. Однако в обоих случаях не был достигнут целевой уровень концентраций WNT-5a, характерный для лиц контрольной группы.

Кроме того, нами не было установлено статистически значимых различий в сывороточных концентрация WNT-5a в зависимости от локализации инфаркта миокарда ($p > 0,05$).

Отдельного внимания заслуживают данные о максимально высоких значениях WNT-5a (≥ 290 пг/мл), полученных у пациентов с кальцификацией клапанов сердца и коронарных сосудов по данным ЭХО-КГ, что подтверждает участие неканонических лигандов WNT-5a в сосудистой кальцификации.

Как известно, сразу после инфаркта миокарда развивается воспалительная реакция, направленная на удаление некротизированных тканей и инициацию процессов заживления, включая продукцию и высвобождение медиаторов воспаления, одним из ключевых элементов которых является IL-6. Как показали результаты нашего исследования, сывороточный уровень IL-6 резко возрастает в первые часы острого инфаркта миокарда (**рисунок 2**), что согласуется с данными литературы [14]. В настоящем исследовании мы дополнительно подтвердили не только повышение IL-6 в 1 сутки, но и отметили снижение в динамике его концентрации к 7 дню ОИМ (**рисунок 2**), что соответствует результатам работ о динамике сывороточной продукции IL-6 по мере смены фазы и активности воспалительного процесса [14] и дополнительно подтверждается установленными прочными отрицательными корреляционными связями Wnt5a с показателями лейкоцитов и СОЭ общего анализа крови ($r = -0,61$; $r = -0,45$, $p < 0,05$).

Проведенный корреляционный анализ взаимосвязи WNT-5a и IL-6 позволил установить заметной тесноты обратную связь по шкале Чеддока ($p = -0,554$; $p < 0,05$), что подтверждает тот факт, что высокие концентрации IL-6 могут оказывать ингибирующее воздействие на WNT-5a - сигнальный путь.

164 Подавление активности WNT-5a может временно ограничивать процессы
165 ремоделирования, препятствуя нормальному восстановлению тканей
166 миокарда, до наступления фазы снижения интенсивности воспаления.

167 При сопоставлении уровней WNT-5a у пациентов с Q- и не Q –
168 инфарктом миокарда, а также с элевацией и без элевации сегмента ST
169 электрокардиограммы, не удалось выявить статистически значимых различий
170 ($p=0,554$; $p=0,591$, соответственно; используемый метод t-критерий
171 Стьюдента).

172 Отдельно стоит отметить, что у пациентов с наличием патологического
173 зубца Q - на ЭКГ концентрация WNT-5a была на 15-20% ниже, чем у больных
174 с не Q – ОИМ, на фоне максимально высокого сывороточного уровня IL-6 в
175 первые сутки течения Q – инфаркта миокарда.

176 Таким образом, проведенные нами исследования показали
177 вовлеченность WNT-5a в патогенез ОИМ. Хотя это многообещающая область
178 исследований, и взаимодействия сигнального пути WNT в рамках сложной
179 биологии сердечно-сосудистой системы полностью не изучены, полученные
180 нами предварительные данные позволяют открыть новые потенциальные
181 диагностические возможности этого биомаркера.

182 *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с*
183 *публикацией данной статьи.*

184 *Работа выполнена в ОГУ имени И.С. Тургенева в рамках*
185 *государственного задания № 075-00195-25-00 на 2025 год и на плановый*
186 *период 2026 и 2027 годов, проект FSGN-2024-0014 (1024041900023-6-*
187 *3.1.3;3.2.12;3.2.4).*

РИСУНКИ

Рисунок 1. Сывороточный уровень WNT-5a (пг/мл) у пациентов с острым инфарктом миокарда на 1 и 7 сутки госпитализации и здоровых лиц.

Figure 1. Serum WNT-5a level (pg/ml) in patients with acute myocardial infarction on days 1 and 7 of hospitalization and in healthy individuals.

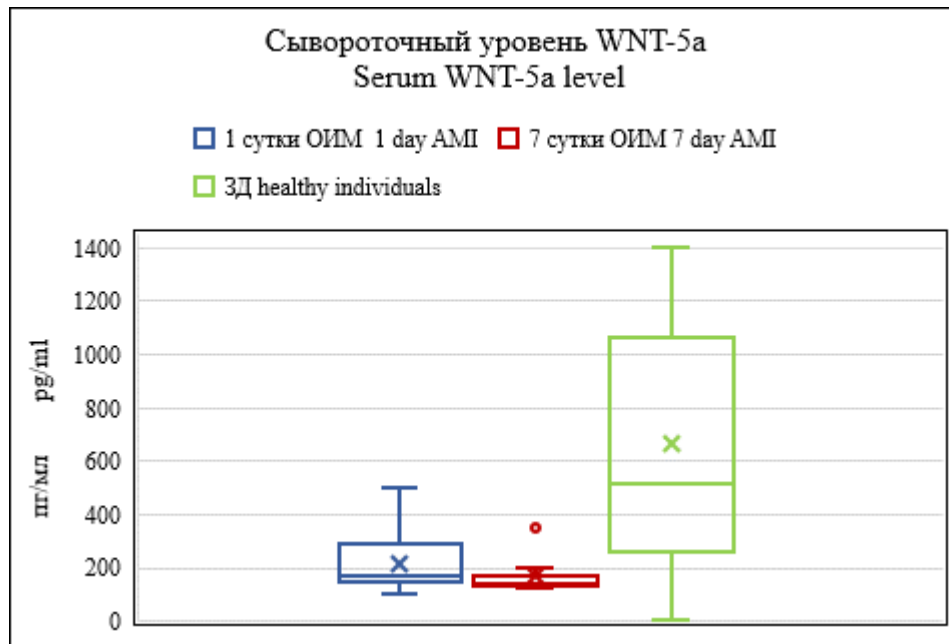
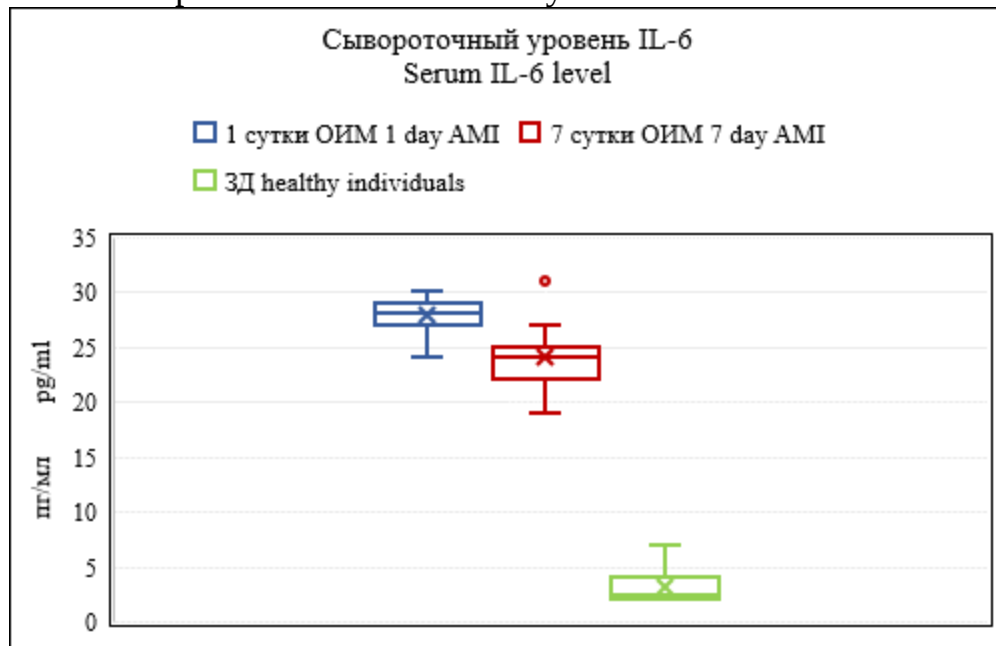


Рисунок 2. Сывороточный уровень IL-6 (пг/мл) у пациентов с острым инфарктом миокарда на 1 и 7 сутки госпитализации и здоровых лиц.

Figure 2. Serum IL-6 level (pg/ml) in patients with acute myocardial infarction on days 1 and 7 of hospitalization and in healthy individuals.



ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Снимщикова Ирина Анатольевна - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой иммунологии и специализированных клинических дисциплин, директор Медицинского института, ведущий научный сотрудник лаборатории новых медицинских технологий Орловского государственного университета имени И.С.Тургенева;

адрес: Россия, 302026, г. Орёл, ул. Комсомольская, 95;

телефон: 8(910)748-29-29;

e-mail: snimshikova@mail.ru

Snimshchikova Irina A., MD, Professor, Head of the Department of Immunology and specialized clinical disciplines, Director of Medical Institute, Leading Researcher, Laboratory of New Medical Technologies of Orel State University named after I.S. Turgenev;

telephone: 8(910)748-29-29;

e-mail: snimshikova@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Коньшина Анна Владимировна – кандидат биологических наук, доцент кафедры травматологии, ортопедии и смежных дисциплин, начальник управления по образовательной деятельности, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова;

Konshina Anna V. – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Traumatology, Orthopedics and Related Disciplines, Head of the Department of Educational Activities, National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov.

Блок 3. Метаданные статьи

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ WNT-5A В КАЧЕСТВЕ НОВОГО
ДИАГНОСТИЧЕСКОГО БИОМАРКЕРА ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА
THE USE OF WNT-5A AS A NEW DIAGNOSTIC BIOMARKER IN
MYOCARDIAL INFARCTION

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

WNT-5A ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА
WNT-5A IN MYOCARDIAL INFARCTION

Ключевые слова: WNT-5a, IL-6, инфаркт миокарда, WNT-сигнальный путь, ишемическая болезнь сердца.

Keywords: WNT-5a, IL-6, myocardial infarction, WNT signaling pathway, coronary heart disease.

Иммунологические чтения в Челябинске.

Количество страниц текста – 5,

Количество таблиц – 2,

Количество рисунков – 0.

07.05.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет адрес (URL) цитируемой статьи
1.	Bansal A., Hiwale K. Updates in the Management of Coronary Artery Disease: A Review Article. Cureus, 2023, Vol. 15, no. 12, e50644. DOI: 10.7759/cureus.50644	-/-	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10790113/
2.	Bhatt P.M., Malgor R. Wnt5a: a player in the pathogenesis of atherosclerosis and other inflammatory disorders. Atherosclerosis, 2014, Vol. 237, no. 1, pp. 155–162. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.08.027.	-/-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25240110/
3.	Chen X., Liu H.L., Li D.H., Wang J.S., Zhao F. Dual Role of Wnt5a in the Progression of Inflammatory Diseases. Chinese medical sciences journal = Chung-kuo i hsueh k'o hsueh tsa chih, 2022, Vol. 37, no. 3, pp. 265–274. DOI: 10.24920/003994.	-/-	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1001929422000529
4.	Fu W.B., Wang W.E., Zeng C.Y. Wnt signaling pathways in myocardial infarction and the therapeutic effects of Wnt pathway inhibitors. Acta pharmacologica	-/-	https://www.nature.com/articles/s41401-018-0060-4

	Sinica, 2019, Vol. 40, no. 1, pp. 9–12. DOI: 10.1038/s41401-018-0060-4.		
5.	Halleskog C., Schulte G. WNT-3A and WNT-5A counteract lipopolysaccharide-induced pro-inflammatory changes in mouse primary microglia. Journal of neurochemistry, 2013, Vol. 125, no. 6, pp. 803–808. DOI: 10.1111/jnc.12250.	-/-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23534675/
6.	Hayat R., Manzoor M., Hussain A. Wnt signaling pathway: A comprehensive review. Cell biology international, 2022, Vol. 46, no. 6, pp. 863–877. DOI: 10.1002/cbin.11797.	-/-	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cbin.11797
7.	Horitani K., Shiojima I. Wnt signaling in cardiac development and heart diseases. In vitro cellular & developmental biology. Animal, 2024, Vol. 60, no. 5, pp. 482–488. DOI: 10.1007/s11626-024-00917-z.	-/-	https://link.springer.com/article/10.1007/s11626-024-00917-z
8.	Huang Y., Xue Q., Chang J., Wang X., Miao C. Wnt5a: A promising therapeutic target for inflammation, especially rheumatoid arthritis. Cytokine, 2023, Vol. 172, 156381. DOI: 10.1016/j.cyto.2023.156381.	-/-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37806072/
9.	Li D., Sun J., Zhong T.P. Wnt Signaling in Heart Development and Regeneration. Current cardiology reports, 2022, Vol. 24, no. 10, pp. 1425–1438. DOI: 10.1007/s11886-022-01756-8.	-/-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35925512/
10.	Nedkoff L., Briffa T., Zemedikun D., Herrington S., Wright F. L. Global Trends in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. Clinical therapeutics, 2023, Vol.	-/-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37914585/

	45, no. 11, pp. 1087–1091. DOI: 10.1016/j.clinthera.2023.09.020.		
11.	Rim E.Y., Clevers H., Nusse R. The Wnt Pathway: From Signaling Mechanisms to Synthetic Modulators. Annual review of biochemistry, 2022, Vol. 91, pp. 571–598. DOI: 10.1146/annurev-biochem-040320-103615.	-/-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35303793/
12.	Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O. et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study. J. Am. Coll. Cardiol., 2020, Vol. 76, pp. 2982–3021. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.	-/-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33309175/
13.	Snimshchikova I.A., Plotnikova M.O. Role of morphogenic proteins of the WNT signaling pathway in coronary artery disease. Medical Immunology, 2023, Vol. 25, no. 4, pp. 985-990. DOI: 10.15789/1563-0625-ROM-2835.	-/-	https://www.mimmun.ru/mimmun/article/view/2835
14.	Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. Cold Spring Harbor perspectives in biology, 2014, Vol. 6, no. 10, a016295. DOI: 10.1101/cshperspect.a016295.	-/-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25190079/
15.	van Dijk E.M., Menzen M.H., Spanjer A.I., Middag L.D., Brandsma C.A., Gosens R. Noncanonical WNT-5B signaling induces inflammatory responses in human lung fibroblasts. American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology, 2016, Vol. 310, no. 11, pp. L1166–L1176. DOI: 10.1152/ajplung.00226.2015.	-/-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27036869/

