

DISHEVELLED-1: НОВЫЙ ИГРОК В РАЗВИТИИ ИНФАРКТА МИОКАРДА

И.А.Снимщикова,¹  М.О.Ревякина¹ ¹Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева,
адрес: Россия, Орёл, Комсомольская, 95Поступила
в редакцию
13.07.2025Поступила
после
рецензирования
01.10.2025Принята
к публикации
05.11.2025

Аннотация. Ишемическая болезнь сердца остается одной из наиболее распространенных причин заболеваемости в мире и, несмотря на значительный прогресс в лечении, многие пациенты продолжают сталкиваться с серьезными осложнениями после перенесенной острой ишемической атаки. Учитывая имеющиеся данные о том, что DVL представляет собой семейство белков, играющих ключевую роль в передаче сигналов WNT, важного сигнального каскада, участвующего в развитии и гомеостазе многих органов и тканей, **целью** данного исследования стало определение DVL-1 в сыворотке крови, оценка его диагностической значимости у пациентов с острым инфарктом миокарда.

Материал и методы. под наблюдением находились 50 пациентов от 18 до 59 лет с диагнозом острый инфаркт миокарда. Измерения уровней DVL-1 осуществляли с использованием тест-системы Sunlong Biotech Co (China). Контрольную группу составили 25 условно-здоровых лиц, соответствующего возраста и пола больным исследуемой группы.

Результаты. установлено, что значения DVL-1 у пациентов с острым инфарктом миокарда значительно превышали аналогичные данные условно-здоровых лиц и более чем в 80% случаев положительно коррелировали с высокоспецифическим тропонином. Максимально низкие медианные значения DVL-1 регистрировались при инфаркте миокарда задней стенки. Выявлены прямые корреляционные связи DVL-1 с показателями атерогенного профиля, β -катенином и WIF-1 и обратные - с NF- κ B.

Заключение. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что белок DVL-1, как ключевой компонент сигнального пути WNT, является важным новым игроком в иммунопатофизиологии инфаркта миокарда. При этом его роль не ограничивается процессами эмбрио- и онтогенеза сердечно-сосудистой системы, а также реализуется во время ишемически-реперфузионного повреждения при инфаркте миокарда.

Ключевые слова: острые формы ишемической болезни сердца, острый инфаркт миокарда, dishevelled-1, DVL-1, NF- κ B, WNT



DISHEVELLED-1: A NEW PLAYER IN THE DEVELOPMENT OF MYOCARDIAL INFARCTION

I.A. Snimshchikova¹, M.O. Reviakina¹¹Orel State University named after I.S. Turgenev,
address: Orel, Russia, Komsomolskaya, 95.Received
13.07.2025Revised
01.10.2025Accepted
05.11.2025

Abstract. *Aim*—Coronary heart disease remains one of the most common causes of morbidity worldwide and, despite significant progress in treatment, many patients continue to face serious complications after an acute ischemic attack. Given existing data indicating that DVL is a family of proteins that play a key role in WNT signaling, an important signaling cascade involved in the development and homeostasis of many organs and tissues, including the heart, the aim of this study was to determine DVL-1 in serum and evaluate its diagnostic value in patients with acute myocardial infarction.

Material and methods. Fifty patients aged 18 to 59 years diagnosed with acute myocardial infarction were observed. DVL-1 levels were measured using the Sunlong Biotech Co (China) assay system. The control group consisted of 25 healthy individuals, matched for age and gender to those in the study group.

Results. DVL-1 values in patients with acute myocardial infarction were significantly higher than those in healthy individuals and positively correlated with high-specificity troponin in more than 80% of cases. The lowest median DVL-1 values were recorded in posterior wall infarction. Direct correlations were found between DVL-1 and atherogenic profile parameters, β -catenin, and WIF-1, and inverse correlations were found with NF- κ B.

Conclusion. Thus, our data indicate that DVL-1, as a key component of the WNT signaling pathway, is an important new player in the immunopathophysiology of myocardial infarction. Moreover, its role is not limited to the processes of embryogenesis and ontogenesis of the cardiovascular system, but is also realized during ischemia-reperfusion injury in myocardial infarction.

Keywords: acute forms of ischemic heart disease, acute myocardial infarction, dishevelled-1, DVL-1, NF- κ B, WNT



For citations: Snimshchikova I.A., Reviakina M.O. Dishevelled-1: a new player in the development of myocardial infarction. Innovations in medicine and pharmacy. 2025; 2 (2):49-61. EDNEVEUTU

Введение

Несмотря на большие успехи в диагностике и лечении, достигнутые за последние десятилетия, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), включая ишемическую болезнь сердца (ИБС), остаются одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в развитых странах. Частично это связано с тем, что основные патогенетические механизмы в большинстве случаев остаются плохо изученными, что существенно ограничивает эффективность терапевтических вмешательств.

Последние два десятилетия стали свидетелями крупной революции в области иммунологии, что в первую очередь, связано с разработкой нового специализированного оборудования и иммунологических методов (геномики, протеомики, метаболомики и др.), использованием генетических подходов и иммуноинформатики для диагностики заболеваний, а также созданием новых способов иммунотерапии и иммунопрофилактики. И сегодня знания в области фундаментальной иммунологии расширились в геометрической прогрессии: идентифицированы различные клеточные популяции и субпопуляции (аналоги Т-лимфоцитов - врожденные лимфоидные клетки ILC (ILC1, ILC2 и ILC3), новые типы эффекторных CD4 и регуляторных Т-лимфоцитов, подтипы макрофагов (M2a, M2b, M2c и M2d) и др.) [11, 24], описаны их функциональные свойства, сформирован принципиально новый взгляд на роль растворимых медиаторов, мембранных молекул и сигнальных путей в патогенезе заболеваний [13] (Рисунок 1).

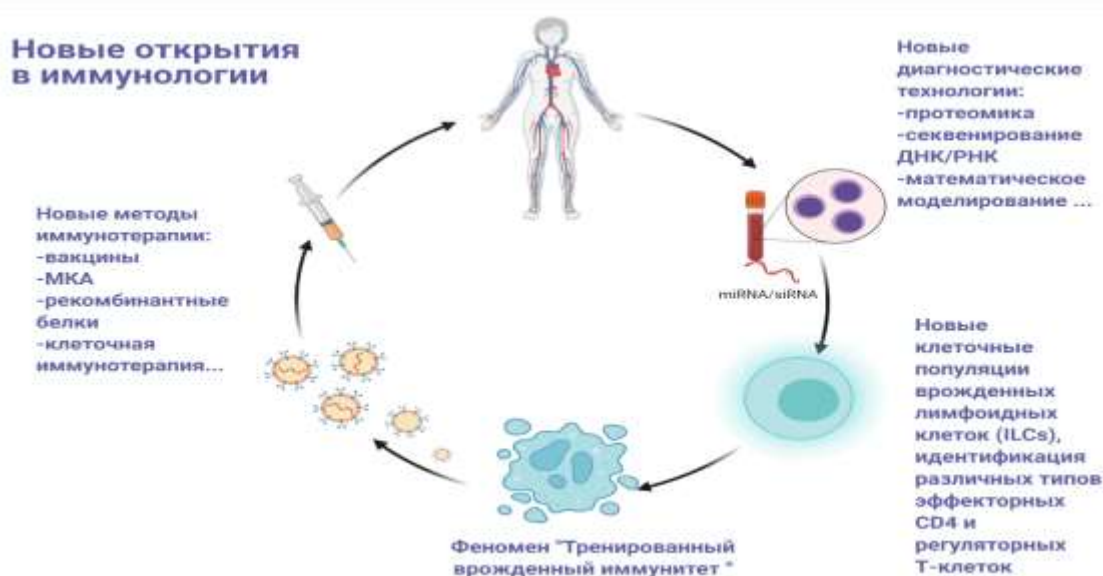


Рисунок 1– Новые открытия в иммунологии
Figure 1–Newdiscoveriesinimmunology

В то же время накапливаются многочисленные данные, свидетельствующие о глубоких взаимодействиях между иммунной и сердечно-сосудистой системами на клеточном, рецепторном и медиаторном уровнях, которые обеспечили более полное понимание иммунологических процессов при ССЗ [4, 10]. Сегодня изучаются предиктивные молекулярные маркеры при сердечно-сосудистой патологии. Новым направлением в выявлении биомаркеров, повышающих предиктивный потенциал диагностики ССЗ, является изучение экзосомального и микроРНК профилей, сигнальных путей и факторов транскрипции (NF- κ B, WNT, JAK/STAT, MAPK, PI3K/АКТ/mTOR и др.) [22]. В настоящее время рассматривается потенциальная роль морфогенных белков WNT – сигнального пути при ишемических сердечно-сосудистых событиях как в качестве мессенджеров, так и регенеративного инструмента [3, 26, 27]. Однако, данные об их диагностической и прогностической значимости все еще ограничены, главным образом, из-за отсутствия консенсуса.

Аберрантная передача WNT сигналов лежит в основе широкого спектра патологических состояний, включая сердечно-сосудистую патологию [17, 18, 30]. При этом существует «палка о двух концах» в отношении позитивных и негативных эффектов активации WNT при различных

ишемических процессах, несмотря на его важную роль в процессах эмбрио- и онтогенеза. Так на фоне острой гипоксии при инфаркте миокарда регистрируется повышенная экспрессия морфогенных протеинов WNT – сингалинга [12], что отрицательным образом сказывается на заживлении сердечной мышцы вследствие гибели кардиомиоцитов и формирования фиброза сердечной мышцы, приводящих к неблагоприятным сердечно-сосудистым исходам. В тоже время, сигнальные белки WNT, составляющие консервативное семейство секретируемых липид-модифицированных гликопротеинов, могут функционировать как аутокринные и паракринные сигнальные молекулы короткодистантного действия, участвующие в репаративной регенерации тканей [7].

Основными рецепторными компонентами WNT в клеточной мембране являются рецепторы семейства Frizzled (Fzd). Чтобы активировать путь WNT/ β -катенин, сигнальный рецепторный комплекс нуждается не только во взаимодействии WNT с Fzd, но также в корецепторном белке Lrp5/6, родственном рецептору липопротеина низкой плотности. Передача сигналов WNT подразделяется на канонический и неканонические пути, которые являются β -катенин-зависимыми и независимыми, соответственно [8, 16].

Канонический путь может активироваться после взаимодействия лигандов WNT с белком, связанным с корецептором LRP и Fzd, что сопровождается фосфорилированием LRP и последующим рекрутированием морфогенного белка Dishevelled (DVL) во внутриклеточный домен рецептора Fzd. DVL, в свою очередь, интегрирует компоненты комплекса деградации (аксин, Арс, Ck1 и GSK-3 β), что обеспечивает его межбелковое фосфорилирование и способствует накоплению гипофосфорилированного β -катенина в цитоплазме, который транслоцируется в ядро, запуская каскад активации транскрипционных факторов и генов-мишеней, связанных с WNT (TCF/LEF, NFAT) [7, 8, 29]. Когда WNT-лиганды не активируют рецепторный комплекс, β -катенин фосфорилируется в мультипротеиновом комплексе деградации и разрушается [7, 8, 16].

Неканоническая передача сигналов WNT включает пути планарной клеточной полярности (PCP) и WNT/ Ca^{2+} . Если роль DVL в пути планарной клеточной полярности достаточно хорошо изучена, то в настоящее время окончательно не установлено, необходим ли DVL для активации передачи сигналов WNT/ Ca^{2+} [8]. Описано, что в передаче сигналов WNT/ Ca^{2+} могут использоваться два пути, один - опосредованный фосфолипазой-C, а другой – циклической GMP-селективной фосфодиэстеразой и p38-MAPK. Общеизвестно, что для обоих путей необходимо взаимодействие между Fzd-белками и гетеротримерными G-белками.

Несмотря на то, что в возникновение и развитие ССЗ вовлечены все известные пути передачи WNT-сигнала (Рисунок 2) [16, 19, 23], роль его центрального медиатора - DVL до сих пор не ясна.

Семейство Dishevelled (Dsh) представляет собой высококонсервативную многофункциональную группу белков с тремя гомологами – DVL-1, DVL-2, DVL-3. Последние данные свидетельствуют о том, что белки Dsh/DVL организуют динамические, специфичные для пути WNT субклеточные сигнальные комплексы, которые обеспечивают правильную маршрутизацию информации, усиление сигнала и динамический контроль посредством регуляции по механизму обратной связи [23, 32].

DVL-1 - наименее изученный компонент WNT-сигналинга. «Ряд экспериментальных исследований *in vivo* указывает на специфическую роль DVL-1 в ремоделировании и регенерации сердца» [32], накапливаются данные о том, что DVL-1 функционально связан с передачей сигналов WNT/ Ca^{2+} при кардиомиопатии. Так Malekar с соавт. показали, что прогрессирующая кардиомиопатия ассоциирована с усилением функции DVL-1 [21], а блокирование гена DVL-1 приводит к уменьшению гипертрофии миокарда [20].

Важно отметить, что DVL-1 также может влиять на другие сигнальные пути, что усложняет понимание его роли. Некоторые исследования показывают, что DVL-1 может модулировать активность NF- κ B (nuclear transcription factor NF- κ B), который общепризнанно считается воспалительным фактором [9, 20].

В сердечно-сосудистой системе активированный NF- κ B способствует развитию атеросклеротических бляшек, атеротромбоза и других иммуноассоциированных процессов [31]. Повышенные уровни DVL-1 могут быть связаны с прогрессированием этих заболеваний через активацию NF- κ B. Кроме того, DVL может взаимодействовать с p65 и подавлять транскрипцию, опосредованную NF- κ B [9].

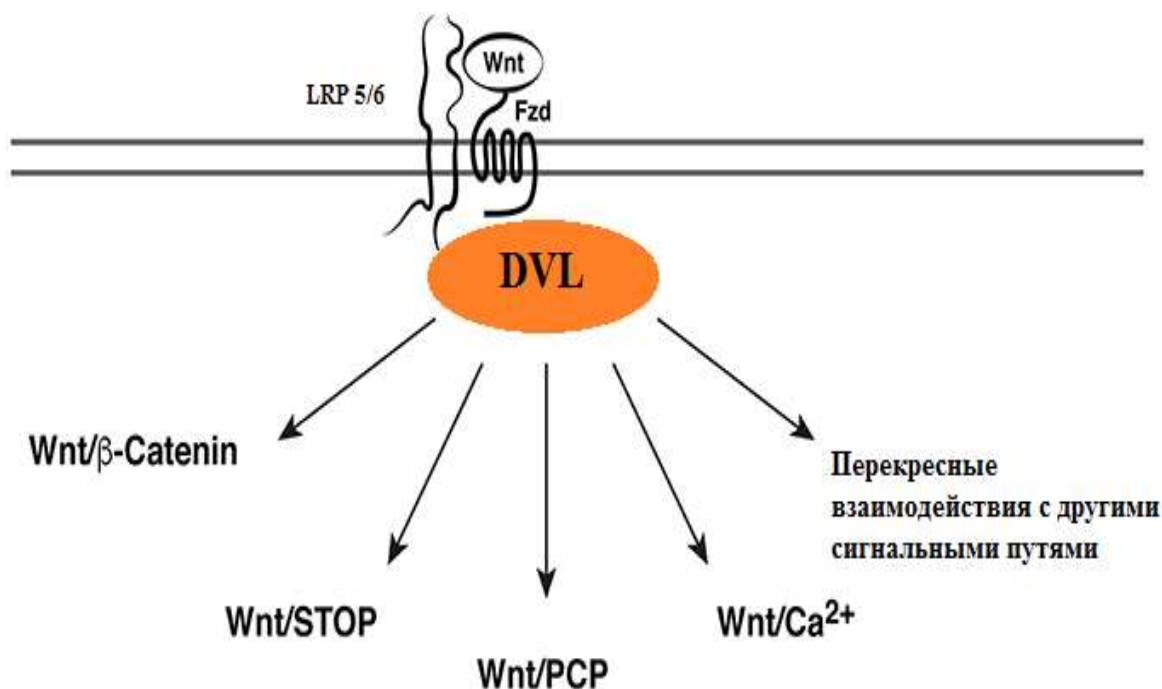


Рисунок 2– Пути передачи сигнала WNT/ DVL
 Figure 2–WNT/ DVL - signaling pathways

Учитывая вышеизложенное, **целью** данного исследования стало изучение DVL-1-сывороточного профиля пациентов с острым инфарктом миокарда.

Материал и методы

Под наблюдением находились 50 пациентов от 18 до 59 лет с диагнозом острый инфаркт миокарда (ИМ), проходивших лечение в БУЗ Орловской области «ООКБ». Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева» (Протокол № 31 от 27. 06. 2024 г.).

Персональные данные пациентов подвергались кодированию и анализировались в обезличенной форме, что соответствовало условиям информированного согласия.

Лабораторные методы. Образцы крови больных из периферической вены собирали натощак в первые 24 часа с момента госпитализации, центрифугировали при 1500 оборотах в течении 10 минут, сыворотку отбирали, замораживали и хранили при -20°C до проведения исследования. Измерения уровней DVL-1 осуществляли с использованием тест-системы Sunlong Biotech Co (China) и FineTest (China) - для NF-κB p65. В анализ были включены в общей сложности 100 образцов сыворотки крови больных (по 2 на пациента), с доступным измерением DVL-1 и NF-κB p65. Контрольную группу составили 25 условно-здоровых лиц, соответствующего возраста и пола больным исследуемой группы.

Статистический анализ проводился с применением пакета прикладной программы StatTech v. 4.8.11 (Россия).

Результаты и обсуждение

DVL-1 в физиологических условиях участвует в регуляции ряда процессов, необходимых для правильного формирования сердечной ткани и нормального функционирования сердечно-сосудистой системы. Сигналы WNT/DVL важны для дифференцировки кардиомиоцитов и структурного развития сердца, а также поддержания целостности эндотелия сосудов и предупреждения развития атеросклероза [5, 14, 28]. При заболеваниях сердечно-сосудистой системы активность WNT/DVL изменяется, приводя к нарушению нормальной регуляции сердечных и сосудистых функций. При ишемической болезни сердца прогрессирующее повышение активности DVL ассоциировано с развитием гипертрофии миокарда, фиброза и нарушением сократительной способности сердца [5, 14, 28]. Дисрегуляция пути WNT/DVL регистрируется при сердечной недостаточности [15].

Работами ряда авторов установлено, что при гипертонической болезни избыточная

активация DVL способствует увеличению жесткости артериальной стенки и, как следствие, повышению артериального давления [25]. С учетом того, что большинство из вышеуказанных работ выполнены на экспериментальных клеточных и животных моделях, а также установленной мультифункциональной роли DVL-1 как регулятора важных физиологических процессов, представлялось перспективным оценить его диагностическую и прогностическую значимость у пациентов с острым инфарктом миокарда, а также вовлеченность WNT/DVL в каскад сигнальных путей, участвующих в инициации и поддержании воспалительной реакции.

Анализ результатов проведенного исследования показал, что значения DVL-1 сывороточного профиля пациентов с острым инфарктом миокарда значительно превышали аналогичные данные условно-здоровых лиц ($p < 0,005$; Рисунок 3), с регистрацией значений DVL-1 выше 3000 пг/мл при трансмуральном инфаркте миокарде, что подтверждает данные L. Chen et al. (2004 г.) о пике экспрессии исследуемого морфогенного белка в первые 7 дней после острой ишемической атаки [6].

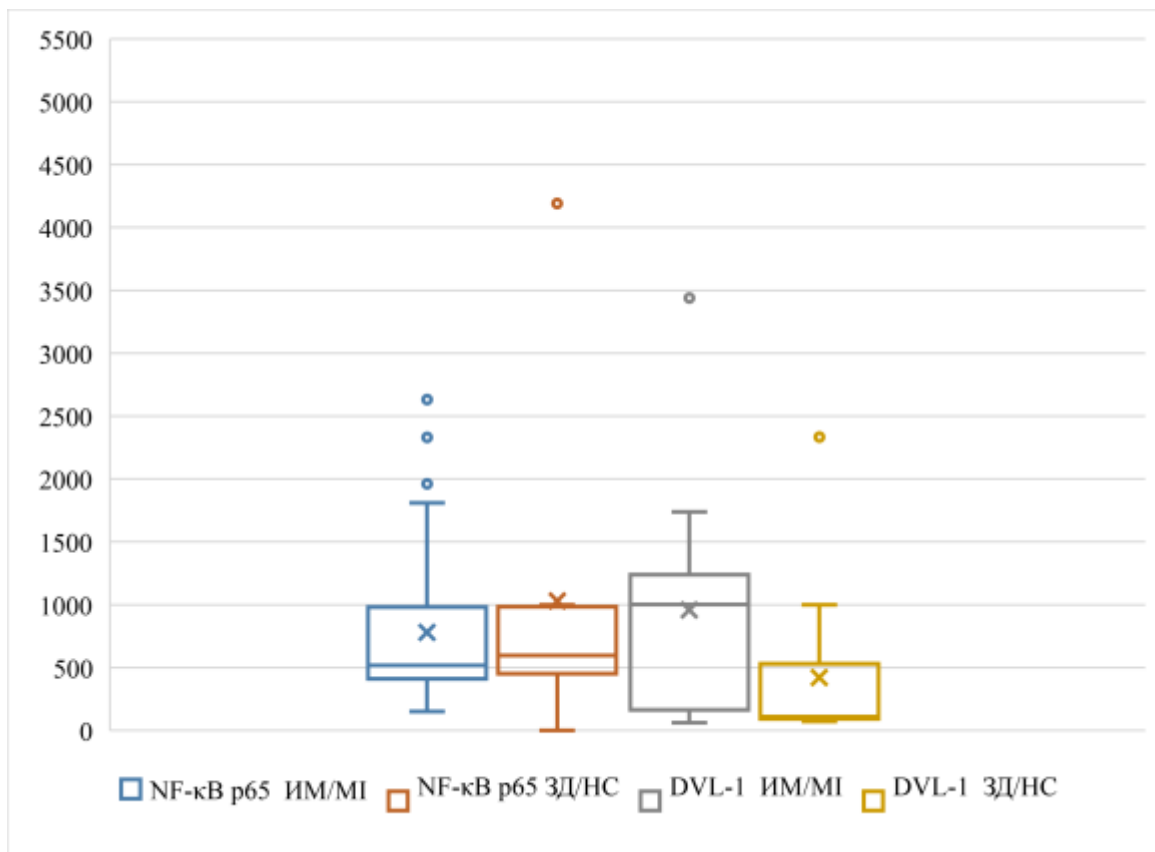


Рисунок 3–Показатели DVL-1 и NF-κB p65 у больных с инфарктом миокарда (ИМ) и условно-здоровых лиц (ЗД), пг/мл.

Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Figure 3– DVL-1 and NF-κB p65 levels in patients with myocardial infarction (MI) and healthy controls (HC), pg/ml.

Note: * - differences in indicators are statistically significant ($p < 0.05$)

Следует отметить, что более чем в 80% случаев, уровни DVL-1 положительно коррелировали и с высокоспецифическим тропонином cTnI ($r = 0,708$; $p = 0,002$). Учитывая, что тропонин отражает непосредственно процесс некроза миокарда с гибелью кардиомиоцитов, заслуживают внимания данные об исходном повышении DVL-1 у тропониннегативных пациентов (при первом определении его концентрации в момент поступления в стационар), что является прогностически более значим ранним маркером острой ишемии сердечной мышцы.

При анализе уровня DVL-1 в зависимости от локализации инфаркта миокарда (Рисунок 4), нам удалось установить максимально низкие медианные значения при инфаркте миокарда задней стенки ($Me = 627,5$ пг/мл). Снижение уровня DVL-1 в данном случае, может ограничивать способность сердца восстанавливать поврежденные участки, снижая эффективность

репарационных процессов, негативно воздействовать на ангиогенез, препятствуя росту новых кровеносных сосудов, необходимых для улучшения кровоснабжения ишемизированных областей сердца. Во всех иных случаях локализации инфаркта медиана значений DVL-1 превышала 1000 пг/мл ($p=0,001$).

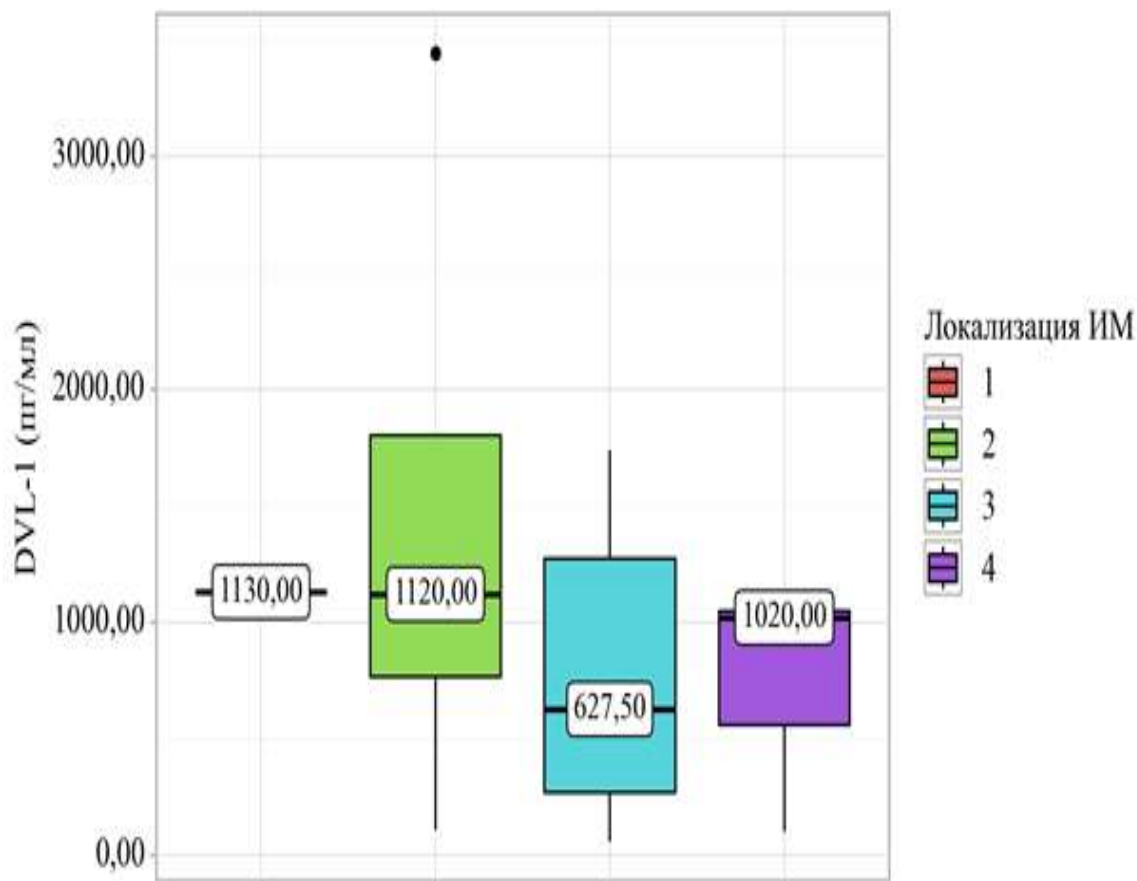


Рисунок 4–Показатели DVL-1 по локализации инфаркта миокарда

Примечание: Локализация ИМ: 1 - передне-перегородочная; 2 - ИМ нижней стенки; 3 - задней стенки левого желудочка; 4 - передней стенки левого желудочка.

Figure 4– DVL-1 indicators by myocardial infarction localization

Note: Localization of MI: 1 - anterior septal; 2 - MI of the inferior wall; 3 - posterior wall of the left ventricle; 4 - anterior wall of the left ventricle.

Проведенный корреляционный анализ сыровоточного профиля DVL-1 с клинико-лабораторными и инструментальными данными больных с ИМ, позволил установить взаимосвязи, представленные в Таблице 1.

Хотя функциональная роль DVL-1 в контексте атерогенеза до конца не изучена, заслуживают внимания данные об установленных статистически значимых прямых корреляционных зависимостях между показателями атерогенного профиля пациентов и уровнем циркулирующего DVL-1 (Таблица 1), что подтверждает необходимость продолжения исследований в данном направлении.

Кроме того, в настоящем исследовании мы оценили корреляционные взаимосвязи DVL-1 с белками WNT-каскада (Таблица 1), основываясь на результатах наших предыдущих работ о роли WNT –сигналинга в иммунопатогенезе ишемической болезни сердца [1, 2, 3, 26, 27]. Важно отметить наличие прямых зависимостей DVL-1 с уровнем β -катенина ($p<0,001$) и WIF-1 ($p<0,001$), что дополнительно подчеркивает значимую роль протеина Dishevelled в WNT-сигнализации.

Таблица 1 – Данные корреляционного анализа DVL-1 с клинико-лабораторных данных пациентов с острым инфарктом миокарда

Table 1 - Correlation analysis of DVL-1 with clinical and laboratory data from patients with acute myocardial infarction

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	ТеснотасвязипошкалеЧеддока	р
DVL-1 – возраст	-0,641	Заметная	< 0,001*
DVL-1 – лейкоциты	-0,257	Слабая	0,216
DVL-1 – общийбелок	-0,002	Нет связи	0,993
DVL-1 – холестеринобщий	0,841	Высокая	< 0,001*
DVL-1 – коэффициент атерогенности	0,746	Высокая	< 0,001*
DVL-1 –ЛПНП	0,747	Высокая	< 0,001*
DVL-1 –ЛПОНП	0,508	Заметная	0,010*
DVL-1 –КДО	-0,016	Нет связи	0,940
DVL-1 –КСО	-0,077	Нет связи	0,716
DVL-1 – размер ПЖ	-0,508	Заметная	0,045*
DVL-1 –ИМТ	0,209	Слабая	0,316
DVL-1 – глюкоза	-0,252	Слабая	0,224
DVL-1 – β- катенин	0,615	Заметная	< 0,001*
DVL-1 – WIF-1	0,623	Заметная	< 0,001*

Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05); ЛПНП - липопротеины низкой плотности; ЛПОНП - липопротеины очень низкой плотности;

КДО - конечный диастолический объём; КСО - конечный систолический объём; ПЖ - размер правого желудочка; ИМТ - индекс массы тела

Наблюдаемая зависимость DVL-1 от возраста, общего белка, общего холестерина, коэффициента атерогенности, ЛПНП, ЛПОНП, КСО, ИМТ описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{DVL-1} = -5915,569 + 49,100X_{\text{возраст}} - 62,773X_{\text{общий_белок}} + 318,067X_{\text{холестерин_общий}} - 764,247X_{\text{коэф_атерогенности}} + 561,898X_{\text{лпнп}} + 1547,229X_{\text{лпонп}} - 21,110X_{\text{ксо}} + 278,090X_{\text{имт}}$$

Данная регрессионная модель характеризуется высоким коэффициентом корреляции ($r_{xy} = 0,988$; $p < 0,001$) и объясняет 97,5% наблюдаемой дисперсии DVL-1.

Такое разнообразие точек взаимодействия делает DVL привлекательной мишенью для изучения его роли в модуляции воспалительной реакции при инфаркте миокарда. Как отмечалось нами ранее, за активацией DVL следует целая серия сложных взаимодействий, включающая не только различные белки WNT-каскада, но и другие сигнальные пути (JAK/STAT, NF-κB и др.), которые играют уникальную роль в организации и поддержании воспалительного ответа путем усиления экспрессии провоспалительных цитокинов, привлечения иммунных клеток, увеличения производства активных форм кислорода и других медиаторов воспаления [4, 10, 20].

В связи с этим, заслуживают внимания, полученные нами данные о снижении продукции NF-κB p65 на фоне повышенного уровня белка Dishevelled при остром инфаркте миокарда (Рисунок 3). Нарушение нормальной регуляции NF-κB при инфаркте миокарда обусловлено сложной последовательностью событий, возникающих вследствие ишемии и реперфузии. Низкий уровень NF-κB на фоне высокого DVL при остром инфаркте миокарда кажется парадоксальным, поскольку DVL участвует в передаче сигнала от рецепторов WNT к NF-κB, но вполне возможным при учете различных механизмов обратной связи, селективной активации, посттрансляционных модификаций, а также cross-talk с другими сигнальными путями, которые могут конкурировать за активацию NF-κB.

Для более глубокого понимания взаимодействия между DVL и NF-κB необходимы дополнительные исследования, учитывающие все возможные факторы. Следует отметить некоторое ограничение нашего исследования - среди всех пациентов с ИБС, в нашу работу была включена когорта больных лишь с острым инфарктом миокарда, и мы планируем расширить выборку за счёт пациентов с хронической сердечной недостаточностью при продолжении исследования по данной тематике.

Заключение

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что белок DVL-1, как ключевой компонент сигнального пути WNT, является важным новым игроком в иммунопатофизиологии инфаркта миокарда. При этом его роль не ограничивается процессами эмбрио- и онтогенеза сердечно-сосудистой системы, а также реализуется во время ишемически-реперфузионного повреждения при инфаркте миокарда.

Правильное понимание механизмов, через которые DVL участвует в воспалении и репаративной регенерации тканей миокарда, может открыть новые возможности для разработки современных терапевтических стратегий и снижения рисков, связанных с хроническим воспалением.

Список литературы:

1. Плотникова М.О., Снимщикова И.А., Афонина И.А., Кулакова А.С. Оценка роли WIF-1 в генезе ишемической болезни сердца // Российский иммунологический журнал. 2020. Т. 23. № 3. С. 279-284. DOI: 10.46235/1028-7221-347-AOT EDN: MVUUGL
2. Снимщикова И.А., Плотникова М.О. Роль GSK-3 в патогенезе ишемической болезни сердца // Вестник "Биомедицина и социология". 2021. Т. 6. № 4. С. 99-105. DOI: 10.26787/nydha-2618-8783-2021-6-4-99-105 EDN: UNNHNB
3. Снимщикова И.А., Плотникова М.О., Кулакова А.С., Якушкина Н.Ю. WNT-сигнальный путь и его связь с метаболическими нарушениями: роль DVL-1 и WIF-1 // Российский иммунологический журнал. 2024. Т. 27. № 3. С. 545-552. DOI: 10.46235/1028-7221-16930-WSP EDN: CUWAPW
4. Ajoolahady A., Pratico D., Lin L., et al. Inflammation in atherosclerosis: pathophysiology and mechanisms // Cell death & disease. 2024. Vol.15, no. 11. P. 817. DOI: 10.1038/s41419-024-07166-8 EDN: QEFLMI
5. Azhdari M., Zur Hausen A. Wnt/β-catenin and notch signaling pathways in cardiovascular disease: Mechanisms and therapeutics approaches // Pharmacological research. 2025. Vol. 211. St. 107565. DOI: 10.1016/j.phrs.2024.107565 EDN: EEGYOY
6. Chen L., Wu Q., Guo F., Xia B., Zuo J. Expression of Dishevelled-1 in wound healing after acute myocardial infarction: possible involvement in myofibroblast proliferation and migration // J Cell Mol Med. 2004. Vol. 8, no. 2. P. 257-264. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2004.tb00281.x
7. Daskalopoulos E.P., Janssen B.J., Blankesteyn W.M. Targeting Wnt signaling to improve wound healing after myocardial infarction // Methods Mol Biol. 2013. Vol. 1037. P. 355-380. DOI: 10.1007/978-1-62703-505-7_21
8. De A. Wnt/Ca²⁺ signaling pathway: a brief overview // Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai). 2011. Vol. 43, no 10. P. 745-756. DOI: 10.1093/abbs/gmr079 EDN: PGHEXJ
9. Deng N., Ye Y., Wang W., Li L. Dishevelled interacts with p65 and acts as a repressor of NF-κB-mediated transcription // Cell research. 2010. Vol. 20, no. 10. P. 1117-1127. DOI: 10.1038/cr.2010.108
10. Ferrucci L., Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty // Nature reviews. Cardiology. 2018. Vol. 15, no. 9. P. 505-522. DOI: 10.1038/s41569-018-0064-2 EDN: YIFCDZ
11. Fol M., Karpik W., Zablotni A., et al. Innate Lymphoid Cells and Their Role in the Immune Response to Infections // Cells. 2024. Vol. 13, no. 4, P. 335. J. DOI: 10.3390/cells13040335 EDN: AUMCKJ
12. 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 Sinica. 2019. Vol. 40, no. 1. P. 9-12. J. DOI: 10.1038/s41401-018-0060-4 EDN: CYSLPC

13. Garg M., Karpinski M., Matelska D., et al. Disease prediction with multi-omics and biomarkers empowers case-control genetic discoveries in the UK Biobank // *Nature genetics*. 2024. Vol. 56, no. 9. P. 1821-1831. DOI: 10.1038/s41588-024-01898-1 EDN: VGJIWO
14. Gay A., Towler D.A. Wnt signaling in cardiovascular disease: opportunities and challenges // *Current opinion in lipidology*. 2017. Vol. 28, no. 5. P. 387-396. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000445
15. He X., Du T., Long T., et al. Signaling cascades in the failing heart and emerging therapeutic strategies // *Signal transduction and targeted therapy*. 2022. Vol. 7, no. 1. P. 134. DOI: 10.1038/s41392-022-00972-6 EDN: SRNHEW
16. Hermans K.C., Blankesteyn W.M. Wnt Signaling in Cardiac Disease // *Comprehensive Physiology*. 2015. Vol. 5, no. 3. P. 1183-1209. DOI: 10.1002/cphy.c140060 EDN: WPHHCB
17. Hu L., Chen W., Qian A., Li Y.P. Wnt/ β -catenin signaling components and mechanisms in bone formation, homeostasis, and disease // *Bone research*. 2024. Vol. 12, no. 1. P. 39. DOI: 10.1038/s41413-024-00342-8 EDN: IWWIEC
18. Khan K., Yu B., Tardif J.C., et al. Significance of the Wnt signaling pathway in coronary artery atherosclerosis // *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2024. Vol. 11. St. 1360380. DOI: 10.3389/fcvm.2024.1360380 EDN: WTSPMO
19. Li D., Sun J., Zhong T.P. Wnt Signaling in Heart Development and Regeneration // *Curr Cardiol Rep*. 2022. Vol. 24, no. 10. P. 1425-1438. DOI: 10.1007/s11886-022-01756-8 EDN: KLUESE
20. Liu T., Zhang L., Joo D., Sun S. C. NF- κ B signaling in inflammation // *Signal transduction and targeted therapy*. 2017. Vol. 2. St. 17023. DOI: 10.1038/sigtrans.2017.23 EDN: JSCXHV
21. Malekar P., Hagenmueller M., Anyanwu A., et al. Wnt signaling is critical for maladaptive cardiac hypertrophy and accelerates myocardial remodeling // *Hypertension*. 2010. Vol. 55, no. 4. P. 939-945. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.141127
22. Marwarha G., Slagsvold K.H., Høydal M.A. NF- κ B Transcriptional Activity Indispensably Mediates Hypoxia-Reoxygenation Stress-Induced microRNA-210 Expression // *International journal of molecular sciences*. 2023. Vol. 24, no. 7. St. 6618. DOI: 10.3390/ijms24076618 EDN: UZCEYE
23. Nusse R., Clevers H. Wnt/ β -Catenin Signaling, Disease, and Emerging Therapeutic Modalities // *Cell*. 2017. Vol. 169, no. 6. P. 985-999. DOI: 10.1016/j.cell.2017.05.016 EDN: YFNFSI
24. Pemmari A., Moilanen E. Macrophage and chondrocyte phenotypes in inflammation // *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2024. Vol. 135, no. 5. P. 537-549. DOI: 10.1111/bcpt.14085 EDN: RAXIAM
25. Sanabria-de la Torre R., García-Fontana C., González-Salvatierra S., et al. The Contribution of Wnt Signaling to Vascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus // *International journal of molecular sciences*. 2022. Vol. 23, no. 13. St. 6995. DOI: 10.3390/ijms23136995 EDN: DWXPUN
26. 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. P. 985-990. DOI: 10.15789/1563-0625-ROM-2835 EDN: PPGROW
27. Snimshchikova I.A., Plotnikova M.O., Kulakova A.S. New Horizons in the Study of WNT and JAK/STAT Signaling Pathways in Cardiometabolic Diseases // *Open Biomarkers Journal*. 2024. Vol. 14, no. 1. P. 1-10. DOI: 10.2174/0118753183297843240905081014 EDN: YGAEDP
28. Weerackoon N., Gunawardhana K. L., Mani A. Wnt Signaling Cascades and Their Role in Coronary Artery Health and Disease // *Journal of cellular signaling*. 2021. Vol. 2, no. 1. P. 52-62. DOI: 10.33696/Signaling.2.035 EDN: QLDLGI
29. Xu Y., Gong W., Peng J., et al. Functional analysis LRP6 novel mutations in patients with coronary artery disease // *PloS one*. 2014. Vol. 9, no. 1. e84345. DOI: 10.1371/journal.pone.0084345
30. Xue C., Chu Q., Shi Q., et al. Wnt signaling pathways in biology and disease: mechanisms and therapeutic advances // *Signal transduction and targeted therapy*. 2025. Vol. 10, no. 1. St. 106. DOI: 10.1038/s41392-025-02142-w EDN: IYGNRH
31. Zhang B., Tian M., Zhu J., Zhu A. Global research trends in atherosclerosis-related NF- κ B: a bibliometric analysis from 2000 to 2021 and suggestions for future research // *Annals of translational medicine*. 2023. Vol. 11, no. 2. St. 57. DOI: 10.21037/atm-22-614 EDN: KLIETJ
32. Zhao H.D., Sun M.N., Li M.D., Li F.L., Li H. Dishevelled-1 (Dvl-1) protein: a potential

participant of oxidative stress induced by selenium deficiency // *Biol Trace Elem Res.* 2014. Vol. 157, no. 1. P. 45-50. DOI: 10.1007/s12011-013-9859-5 EDN: MJSCE

References:

1. Plotnikova MO, Snimshchikova IA, Afonina IA, Kulakova AS. Evaluation of the role of WIF-1 in the genesis of coronary heart disease. *Russian Journal of Immunology.* 2020;23(3): 279-284. DOI: 10.46235/1028-7221-347-AOT EDN: MVUUGL (In Russ.).
2. Snimshchikova IA, Plotnikova MO. The role of GSK-3 in the pathogenesis of coronary heart disease. *Bulletin "Biomedicine and sociology".* 2021;6(4):99-105. DOI: 10.26787/nydha-2618-8783-2021-6-4-99-105 EDN: UNNHHB (In Russ.).
3. Snimshchikova IA, Plotnikova MO, Kulakova AS, Yakushkina NYu. WNT signaling pathway and its association with metabolic disorders: the role of DVL-1 and WIF-1. *Russian Journal of Immunology.* 2024;27(3):545-552. DOI: 10.46235/1028-7221-16930-WSP EDN: CUWAPW (In Russ.).
4. Ajoalabady A., Pratico D., Lin L., et al. Inflammation in atherosclerosis: pathophysiology and mechanisms // *Cell death & disease.* 2024;15(11): 817. DOI: 10.1038/s41419-024-07166-8 EDN: QEFLMI
5. Azhdari M., Zur Hausen A. Wnt/ β -catenin and notch signaling pathways in cardiovascular disease: Mechanisms and therapeutics approaches // *Pharmacological research.* 2025; 211: 107565. DOI: 10.1016/j.phrs.2024.107565 EDN: EEGYOY
6. Chen L., Wu Q., Guo F., Xia B., Zuo J. Expression of Dishevelled-1 in wound healing after acute myocardial infarction: possible involvement in myofibroblast proliferation and migration // *J Cell Mol Med.* 2004; 8 (2):257-264. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2004.tb00281.x
7. Daskalopoulos E.P., Janssen B.J., Blankesteyn W.M. Targeting Wnt signaling to improve wound healing after myocardial infarction // *Methods Mol Biol.* 2013; 1037: 355-380. DOI: 10.1007/978-1-62703-505-7_21
8. De A. Wnt/Ca²⁺ signaling pathway: a brief overview // *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2011; 43 (10):745-756. DOI: 10.1093/abbs/gmr079 EDN: PGHEXJ
9. Deng N., Ye Y., Wang W., Li L. Dishevelled interacts with p65 and acts as a repressor of NF- κ B-mediated transcription // *Cell research.* 2010; 20 (10): 1117-1127. DOI: 10.1038/cr.2010.108
10. Ferrucci L., Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty // *Nature reviews. Cardiology.* 2018; 15 (9):505-522. DOI: 10.1038/s41569-018-0064-2 EDN: YIFCDZ
11. Fol M., Karpik W., Zablotni A., et al. Innate Lymphoid Cells and Their Role in the Immune Response to Infections // *Cells.* 2024;13 (4): 335. J. DOI: 10.3390/cells13040335 EDN: AUMCKJ
12. 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 Sinica.* 2019; 40 (1):9-12. J. DOI: 10.1038/s41401-018-0060-4 EDN: CYSLPC
13. Garg M., Karpinski M., Matelska D., et al. Disease prediction with multi-omics and biomarkers empowers case-control genetic discoveries in the UK Biobank // *Nature genetics.* 2024; 56 (9):1821-1831. DOI: 10.1038/s41588-024-01898-1 EDN: VGJIWO
14. Gay A., Towler D.A. Wnt signaling in cardiovascular disease: opportunities and challenges // *Current opinion in lipidology.* 2017; 28 (5): 387-396. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000445
15. He X., Du T., Long T., et al. Signaling cascades in the failing heart and emerging therapeutic strategies // *Signal transduction and targeted therapy.* 2022; 7 (1)134. DOI: 10.1038/s41392-022-00972-6 EDN: SRNHEW
16. Hermans K.C., Blankesteyn W.M. Wnt Signaling in Cardiac Disease // *Comprehensive Physiology.* 2015; 5 (3):1183-1209. DOI: 10.1002/cphy.c140060 EDN: WPHHCB
17. Hu L., Chen W., Qian A., Li Y.P. Wnt/ β -catenin signaling components and mechanisms in bone formation, homeostasis, and disease // *Bone research.* 2024; 12(1): 39. DOI: 10.1038/s41413-024-00342-8 EDN: IWWIEC
18. Khan K., Yu B., Tardif J.C., et al. Significance of the Wnt signaling pathway in coronary artery atherosclerosis // *Frontiers in cardiovascular medicine.* 2024;11:1360380. DOI: 10.3389/fcvm.2024.1360380 EDN: WTSPMO
19. Li D., Sun J., Zhong T.P. Wnt Signaling in Heart Development and Regeneration // *Curr Cardiol Rep.* 2022; 24 (10):1425-1438. DOI: 10.1007/s11886-022-01756-8 EDN: KLUUSE
20. Liu T., Zhang L., Joo D., Sun S. C. NF- κ B signaling in inflammation // *Signal transduction and targeted therapy.* 2017; 2: 17023. DOI: 10.1038/sigtrans.2017.23 EDN: JSCXHV

21. Malekar P., Hagenmueller M., Anyanwu A., et al. Wnt signaling is critical for maladaptive cardiac hypertrophy and accelerates myocardial remodeling // *Hypertension*. 2010; 55 (4): 939-945. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.141127
22. Marwarha G., Slagsvold K.H., Høydal M.A. NF- κ B Transcriptional Activity Indispensably Mediates Hypoxia-Reoxygenation Stress-Induced microRNA-210 Expression // *International journal of molecular sciences*. 2023; 24 (7): 6618. DOI: 10.3390/ijms24076618 EDN: UZCEYE
23. Nusse R., Clevers H. Wnt/ β -Catenin Signaling, Disease, and Emerging Therapeutic Modalities // *Cell*. 2017;169 (6): 985-999. DOI: 10.1016/j.cell.2017.05.016 EDN: YFNFSI
24. Pemmari A., Moilanen E. Macrophage and chondrocyte phenotypes in inflammation // *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2024; 135 (5): 537-549. DOI: 10.1111/bcpt.14085 EDN: RAXIAM
25. Sanabria-de la Torre R., García-Fontana C., González-Salvatierra S., et al. The Contribution of Wnt Signaling to Vascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus // *International journal of molecular sciences*. 2022; 23 (13):6995. DOI: 10.3390/ijms23136995 EDN: DWXPUN
26. Snimshchikova I.A., Plotnikova M.O. Role of morphogenic proteins of the WNT signaling pathway in coronary artery disease // *Medical Immunology*. 2023; 25 (4): 985-990. DOI: 10.15789/1563-0625-ROM-2835 EDN: PPGROW
27. Snimshchikova I.A., Plotnikova M.O., Kulakova A.S. New Horizons in the Study of WNT and JAK/STAT Signaling Pathways in Cardiometabolic Diseases // *Open Biomarkers Journal*. 2024; 14 (1):1-10. DOI: 10.2174/0118753183297843240905081014 EDN: YGAEDP
28. Weerackoon N., Gunawardhana K. L., 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 EDN: QLDLGI
29. Xu Y., Gong, W. Peng J., et al. Functional analysis LRP6 novel mutations in patients with coronary artery disease // *PloS one*. 2014; 9 (1):e84345. DOI: 10.1371/journal.pone.0084345
30. Xue C., Chu Q., Shi Q., et al. Wnt signaling pathways in biology and disease: mechanisms and therapeutic advances // *Signal transduction and targeted therapy*. 2025; 10 (1): 106. DOI: 10.1038/s41392-025-02142-w EDN: IYGNRH
31. Zhang B., Tian M., Zhu J., Zhu A. Global research trends in atherosclerosis-related NF- κ B: a bibliometric analysis from 2000 to 2021 and suggestions for future research // *Annals of translational medicine*. 2023; 11 (2): 57. DOI: 10.21037/atm-22-614 EDN: KLIETJ
32. Zhao H.D., Sun M.N., Li M.D., Li F.L., Li H. Dishevelled-1 (Dvl-1) protein: a potential participant of oxidative stress induced by selenium deficiency // *Biol Trace Elem Res*. 2014; 157 (1):45-50. DOI: 10.1007/s12011-013-9859-5 EDN: MJSCEd

Источник финансирования

Работа выполнена в ОГУ имени И. С. Тургенева в рамках государственного задания № 075-00195-25-05 от 30.05.2025г. на 2025 год и на плановый период 2026 и 2027 годов, проект № FSGN-2024-0007 (1023110800218-7-3.2.4;3.1.3;2.6.1).

Financing

The work was carried out at the Turgenev State University as part of the state assignment No. 075-00195-25-05 dated May 30, 2025 for 2025 and the planning period of 2026 and 2027, project No. FSGN-2024-0007 (1023110800218-7-3.2.4;3.1.3;2.6.1).

Сведения об авторе

Снимщикова Ирина Анатольевна - доктор медицинских наук, профессор, директор Медицинского института, заведующий кафедрой иммунологии и специализированных клинических дисциплин, ведущий научный сотрудник лаборатории новых медицинских технологий, Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева, Орел, Россия, e-mail: snimshchikova@oreluniver.ru; ORCID: 0000-0002-4258-963X; SPIN-код: 2728-3520

Ревякина Мария Олеговна - кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой кардиоиммунологии, доцент кафедры иммунологии и специализированных клинических дисциплин, Орловский государственный университет им. И. С. Тургенева, Орел, Россия, e-mail: revyakina@oreluniver.ru; ORCID: 0000-0003-1593-5290; SPINID: 4921-7530

About the authors:

Irina A. Snimshchikova, doctor of medical sciences, professor, director of the medical institute, head of the department of immunology and specialized clinical disciplines, leading researcher, laboratory of new medical technologies, I. S. Turgenev Orel State University, Orel, Russia, e-mail: snimshchikova@oreluniver.ru; ORCID: 0000-0002-4258-963X; SPIN-code: 2728-3520

Maria O. Reviakina, candidate of medical sciences, leading researcher, laboratory of molecular, translational and digital cardioimmunology, associate professor, department of immunology and specialized clinical disciplines, I. S. Turgenev Orel State University, Orel, Russia, e-mail: revyakina@oreluniver.ru; ORCID: 0000-0003-1593-5290; SPIN ID: 4921-7530

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и написание статьи, Все авторы – утвердили окончательный вариант статьи, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

The authors declare no conflict of interest.

Authors' contribution: all authors made an equal contribution to the research and writing of the article. All authors - approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

© Снимщикова И.А., Ревякина М.О., 2025



Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons NonCommercial license <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>