



Использование SFRP5 в качестве нового сердечно-сосудистого биологического маркёра: обзор литературы

А.М. Алиева^{✉1}, Н.В. Теплова¹, И.Е. Байкова¹, К.В. Воронкова¹, Л.М. Шнахова², Л.М. Макеева¹, И.А. Котикова¹, И.Г. Никитин¹

¹ ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

² ФГАУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Исследования в области изучения новых биологических маркёров должны помочь в ранней диагностике и подборе более эффективной терапии для пациентов кардиологического профиля. В современном мире применение биомаркёров с целью идентификации пациентов основательно заняло свое место в онкологии, однако применение маркёров в области кардиологии пока что пребывает в состоянии начального становления. Проведённые к настоящему времени исследования, посвящённые SFRP5, свидетельствуют о возможности его использования в качестве маркёра сердечно-сосудистой патологии. Доклинические исследования подчёркивают важную позитивную роль этого белка во многих биологических процессах. Это и возможность снижения пролиферации и миграции сердечных фибробластов, и подавление сигнального пути Wnt5A/JNK, а, следовательно, уменьшение выраженности окислительного стресса и воспаления, нормализация продукции оксида азота и ряд других эффектов. В представленных клинических исследованиях в отношении SFRP5 встречаются противоречивые данные. Тем не менее этот белок может выступать маркёром ряда метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний. Предварительные данные также позволяют рассматривать SFRP5 в качестве вероятной терапевтической мишени. Очевидно, что необходимо дальнейшее изучение SFRP5 и его роли при кардиоваскулярной патологии, что позволит открыть новые потенциальные диагностические и прогностические возможности этого биологического маркёра.

Ключевые слова: биологические маркёры, сердечно-сосудистые заболевания, SFRP5

Для цитирования: Алиева А.М., Теплова Н.В., Байкова И.Е., Воронкова К.В., Шнахова Л.М., Макеева Л.М., Котикова И.А., Никитин И.Г. Использование SFRP5 в качестве нового сердечно-сосудистого биологического маркёра: обзор литературы. CardioСоматика. 2022. Т. 13, № 4. С. 206–212. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS139218>

REVIEW

SFRP5 as a new cardiovascular biological marker: a literature review

Amina M. Alieva^{✉1}, Natalia V. Teplova¹, Irina E. Baykova¹, Kira V. Voronkova¹, Lidiya M. Shnakhova², Lyudmila M. Makeeva¹, Irina A. Kotikova¹, Igor G. Nikitin¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

ABSTRACT

Research into new biological markers may help early diagnosis and effective therapy for cardiology patients. The use of biomarkers to evaluate patients has made a major impact in oncology, but is still in its infancy in the cardiology field. Studies on secreted frizzled-related protein 5 (SFRP5) have revealed its potential use as a marker of cardiovascular pathology. Preclinical studies have highlighted the important role this protein plays in many biological processes. It reduces the proliferation and migration of cardiac fibroblasts and suppresses the Wnt5A/JNK signaling pathway thus reducing the severity of oxidative stress and inflammation. It normalizes nitric oxide production and has several other effects. However, recent clinical studies of SFRP5 have produced conflicting data. Nevertheless, this protein shows promise as a marker for several metabolic and cardiovascular diseases. Preliminary data also suggest SFRP5 may be a therapeutic target. Further study of SFRP5 and its role in cardiovascular pathology is necessary, and will create new diagnostic and prognostic possibilities for this biological marker.

Keywords: biological marker, cardiovascular disease, SFRP5

For citation: Alieva AM, Teplova NV, Baikova IE, Voronkova KV, Shnakhova LM, Makeeva LM, Kotikova IA, Nikitin IG. SFRP5 as a new cardiovascular biological marker: a literature review. CardioSomatics. 2022;13(4):206–212. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS139218>

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДИ – доверительный интервал

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМпST – инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST

мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота

МС – метаболический синдром

ОЗПА – окклюзионное заболевание периферических артерий

ОР – отношение рисков

ОШ – отношение шансов

ОБОСНОВАНИЕ

Согласно данным Американской кардиологической ассоциации и Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – наиболее частая причина преждевременной смерти [1]. Важной задачей современной кардиологии является поиск и изучение новых биологических маркеров [2, 3]. Определение концентрации биомаркеров в крови – это доступный метод диагностики и мониторинга состояния больного [2, 3]. Благодаря оценке биомаркеров клиницисты имеют возможность диагностировать болезнь на ранней стадии её развития, ещё до возникновения тяжёлой симптоматики или значимых структурных изменений органов [2–5]. Весьма важным аспектом использования биомаркеров у пациентов с ССЗ служит «биомониторинг» на фоне проводящегося лечения. Волнообразное течение сердечно-сосудистой патологии с периодами ремиссии и прогрессирования заболевания обуславливает необходимость постоянного контроля состояния пациента и часто сопряжено с трудностями коррекции терапии [2–5]. Использование биомаркеров для оценки эффективности лечения или для выявления доклинического ухудшения позволяет существенно уменьшить вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений [2, 3]. Кроме того, биомаркеры дают представление о весьма сложных патофизиологических процессах в человеческом организме и позволяют определить терапевтические мишени для патогенетического варианта лечения [2, 3].

Цель работы – произвести анализ данных литературы для обоснования роли SPRF5 (Secreted Frizzled Related Protein 5) как нового кардиоваскулярного маркера.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

В статье представлен анализ источников литературы, имеющих отношение к роли биологического маркера SFRP5 при кардиоваскулярной патологии. Мы провели оценку релевантных публикаций в базах данных и электронных библиотеках PubMed (MEDLINE), РИНЦ, Google Scholar, Science Direct с 23.07.2010 г. до 27.01.2023 г. При поиске статей использовали следующие ключевые слова: «биологические маркеры», «сердечно-сосудистые заболевания», «SFRP5», «biological markers», «cardiovascular diseases». Списки литературы из определённых статей [6–9] были также просмотрены с целью обнаружения дополнительных релевантных ссылок. Всего для анализа отобрано 49 из 55 статей. Из анализа исключены 6 статей.

ОБСУЖДЕНИЕ

БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ SFRP5

SFRP5 был впервые обнаружен в 2010 году как белок, секретируемый адипоцитами [6, 7]. SFRP5 – 1 из 5 идентифицированных членов семейства SFRP, которое является самой большой группой ингибиторов Wnt (один из внутриклеточных сигнальных

путей, регулирующий эмбриогенез, дифференцировку клеток и развитие злокачественных опухолей) [6, 7]. SFRP5 связывается и противодействует как Wnt5a, так и Wnt11 [8]. Обнаружено, что каноническая сигнализация Wnt отрицательно регулирует адипогенез [8]. При атеросклерозе и инсулинорезистентности Wnt5A принимает участие в воспалении, пролиферации и миграции клеток. При воспалении действиям Wnt5A противостоит SFRP5 [8, 9]. Противовоспалительная функция SFRP5 осуществляется путём нейтрализации c-Jun-N-концевых киназ (JNK) для подавления воспалительных цитокинов (рис. 1) [9]. В адипоцитах отсутствие SFRP5 приводило к усилению окисления за счёт повышенной митохондриальной активности, которая частично была опосредована PGC1 α (коактиватор-1- α γ -рецептора, активируемого пролифератором пероксисом) и транскрипционным фактором А митохондрий (TFAM). Wnt5a также увеличивал потребление кислорода и интенсивность экспрессии митохондриальных генов [10]. Несмотря на увеличенную экспрессию SFRP5 в жировых тканях, она, по-видимому, снижается после утяжеления метаболической дисфункции [9]. Нокаут SFRP5 приводил к выраженной инсулинорезистентности и развитию стеатоза печени [11]. SFRP5 подавляет пролиферацию β -клеток, но усиливает глюкозозависимую выработку инсулина [12]. Центральная передача сигналов SFRP5 активирует путь InsR (инсулиновый рецептор) – киназа Akt-P13k (фосфоинозитид-3-киназа) – KATP (АТФ – аденозинтрифосфат) – чувствительные калиевые каналы в гипоталамусе для снижения продукции глюкозы и триглицеридов печенью [13]. Повышение регуляции SFRP5 значительно уменьшает апоптоз эндотелиальных клеток, тогда как сверхэкспрессия Wnt5a или нокадаун SFRP5 продемонстрировали противоположные эффекты [14, 15]. SFRP5 может ингибировать пролиферацию, миграцию и воспаление гладкомышечных клеток путём подавления сигнальных путей Wnt/ β -catenin (β -катенин) и p38 (митоген-активируемая протеинкиназа) [16]. SFRP5 противодействует воспалительным реакциям при ишемических и реперфузионных повреждениях сердца, вероятно, посредством механизма, включающего неканоническую передачу сигналов Wnt5a/JNK [17]. SFRP5 также уменьшает пролиферацию и миграцию сердечных фибробластов [18]. SFRP5 способствует пролиферации, миграции и ангиогенезу эндотелиальных клеток пупочной вены человека (HUVEC), индуцированных высоким уровнем глюкозы, и улучшает функцию миокарда при диабетической кардиомиопатии, что достигается путём ингибирования передачи сигналов Wnt5a/JNK [19]. Рекомбинантный белок SFRP5 оказывает защитное действие при индуцированной изопротеренолом сердечной недостаточности (CH). Механизм действия может быть связан с ингибированием сигнального пути Wnt5a/JNK и уменьшением выраженности окислительного стресса и воспаления [20]. Сверхэкспрессия SFRP5 уменьшает ишемическое повреждение, снижает риск разрыва сердца по-

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

СД2 – сахарный диабет 2-го типа

CH – сердечная недостаточность

COAC – синдром обструктивного апноэ сна

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

Akt-P13k – фосфоинозитид-3-киназа-KATP

AMPK – аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа

HOMA-IR – индекс инсулинорезистентности

HUVEC – эндотелиальные клетки пупочной вены человека

InsR – инсулиновый рецептор

JNK – Jun-N-концевые киназы

KATP – аденозинтрифосфат-чувствительные калиевые каналы

MACE – основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события

NO – оксид азота

p38 – митоген-активируемая протеинкиназа

PGC1 α – коактиватор-1- α γ -рецептора, активируемого пролифератором пероксисом

SPRF5 – Secreted Frizzled Related Protein 5

TFAM – транскрипционный фактор А митохондрий

Tnl – тропонин I

Wnt – один из внутриклеточных сигнальных путей, регулирующий эмбриогенез, дифференцировку клеток и развитие злокачественных опухолей

сле инфаркта миокарда и снижает прогрессирование СН за счёт уменьшения митохондриальной дисфункции и частично посредством нормализации активности AMPK (аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа) [21]. SFRP5 уменьшает воспаление и апоптоз клеток при липополисахарид-индуцированном повреждении, возможно, за счёт подавления активации Wnt5a/JNK [22]. SFRP5 восстанавливает индуцированное Wnt5a снижение продукции оксида азота (NO) с помощью эндотелиальной NO-синтазы. Индуцированные Wnt5a изменения фосфорилирования JNK, AKT и эндотелиальной NO-синтазы уменьшались при введении SFRP5 [23].

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, ПОСВЯЩЁННЫЕ ИЗУЧЕНИЮ РОЛИ SFRP5 ПРИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

У лиц с атеросклерозом ожирение приводит к снижению уровня SFRP5 и повышению интенсивности экспрессии Wnt5a [24]. Перекрёстные исследования продемонстрировали, что более высокие уровни SFRP5 отрицательно связаны с вероятностью предиабета и сахарного диабета 2-го типа (СД2) [25, 26]. Рядом клинических исследований показана связь между более высокими уровнями SFRP5 и благоприятным липидным профилем [25–28]. Напротив, согласно данным Y. Lu и соавт., повышенные концентрации SFRP5 коррелируют с более высоким риском СД2 [29]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, изменяются ли уровни SFRP5 в зависимости от прогрессирования метаболической дисфункции.

Исследования *in vitro* и *in vivo*, а также клинические исследования продемонстрировали благотворное влияние SFRP5 на здоровье сосудов. У лиц с заболеванием периферических артерий концентрация Wnt5a в крови значительно повышена, а уровень SFRP5 значительно снижен [30]. Аналогичным образом уровни SFRP5 в сыворотке крови ниже у пациентов с хроническим заболеванием почек с сосудистой кальцификацией по сравнению с теми, у кого кальцификации нет [31]. Более низкий уровень SFRP5 был в значительной степени связан с повышенной жёсткостью артерий [32]. С другой стороны, обнаружена положительная корреляция между концентрациями SFRP5 и скоростью распространения пульсовой волны у пациентов с СД2. Эти данные говорят о возможном компенсаторном действии SFRP5 в условиях метаболической дисфункции [23].

Сведения о роли SFRP5 при ишемической болезни сердца (ИБС) противоречивы. Пациенты с ИБС имеют более высокие уровни Wnt5a и более низкое содержание SFRP5 в крови по сравнению с пациентами без ИБС вне зависимости от обычных факторов риска [24]. Данные по изучению уровней матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) SFRP5 и Wnt5a в эпикардиальной жировой ткани у пациентов с ИБС подтвердили результаты предыдущего исследования [33]. Согласно результатам работы W. Fan и соавт., уровни Wnt5a в сыворотке крови были выше при ИБС, чем в группе здоровых добровольцев, в то время как концентрация SFRP5 в сыворотке крови оказалась ниже при ИБС, чем в группе здоровых людей. Также у пациентов с ИБС отмечены более высокие уровни мРНК Wnt5a и более низкие – SFRP5 в эпикардиальной жировой ткани по сравнению с лицами без ИБС [34]. Кроме того, повышенная концентрация Wnt5a независимо коррелирует с возникновением и степенью выраженности кальцификации коронарных артерий [24]. Однако, согласно результатам исследования H. Ji и соавт., высокая концентрация SFRP5 в сыворотке крови связана с возникновением основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE) у пожилых людей [35]. Несмотря на противоречивые результаты ассоциаций SFRP5 с резистентно-

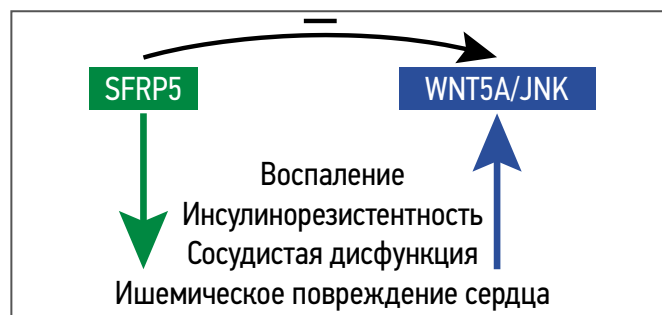


Рис. 1. Схематическое изображение кардиометаболических и сердечно-сосудистых эффектов SFRP5.

Fig. 1. Schematic representation of the cardiometabolic and cardiovascular effects of SFRP5.

стью к инсулину и ИБС, большинство современных исследований подтверждают полезную роль этого маркера в кардиометаболическом здоровье. Необходимы будущие исследования временных вариаций концентраций SFRP5 при этих патологиях.

В доступной нам литературе мы нашли всего 2 публикации, посвящённых изучению SFRP5 у пациентов с СН, и результаты их тоже противоречивы. Исследование Y. An и соавт. продемонстрировало значительно более высокие уровни SFRP5 у пациентов с хронической СН по сравнению со здоровыми добровольцами [36]. Напротив, согласно данным J. Wu и соавт., каждое удвоение уровня SFRP5 было связано со снижением риска неблагоприятных исходов на 21% при хронической СН [37].

Целью исследования Y. Vai и соавт. было изучение взаимосвязи между SFRP5 и компонентами метаболического синдрома (МС) у подростков (684 человека в возрасте 11–16 лет). Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что низкий уровень SFRP5 оказался независимым фактором риска высокого уровня глюкозы в крови натощак (отношение шансов, ОШ=5,31, 95% доверительный интервал, ДИ, 1,85–15,22; $p < 0,01$) и высокого общего холестерина (ОШ=1,73, 95% ДИ 1,01–2,96; $p < 0,05$) [26].

Работа B. Wang и соавт. была направлена на исследование содержания лептина / адипонектина и SFRP5/Wnt5a в сыворотке крови и периартериальной жировой ткани у пациентов с окклюзионным заболеванием периферических артерий (ОЗПА; 75 пациентов с ОЗПА – группа 1, 39 здоровых добровольцев – группа 2). Уровни SFRP5 в сыворотке крови были значительно ниже у пациентов группы 1 по сравнению с лицами группы 2 ($p < 0,001$), а концентрация Wnt5a оказалась выше у пациентов группы 1 по сравнению с лицами группы 2 ($p < 0,001$). Уровень лептина в сыворотке крови был статистически значимо выше у пациентов группы 1 по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$), а уровень адипонектина – значительно ниже в группе 1 по сравнению с группой 2 ($p < 0,001$). Концентрации SFRP5 в сыворотке крови были связаны с Wnt5a ($rs = -0,409$; $p < 0,001$), адипонектином ($rs = 0,244$; $p = 0,035$) и соотношением лептин / адипонектин ($rs = -0,244$; $p = 0,037$). Содержание адипонектина и SFRP5 было снижено в периартериальной жировой ткани пациентов с ОЗПА по сравнению с лицами контрольной группы. Концентрации лептина и Wnt5a оказались повышены в периартериальной жировой ткани пациентов группы 1 по сравнению с лицами группы 2 [30].

Y. Du и соавт. изучали роль SFRP5 у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST (ИМнST). В это перекрёстное исследование включили 85 человек с впервые возникшим передним ИМнST, которым своевременно провели первичное чрескожное коронарное вмешательство, и 35 пациентов без ИБС. Пациентов с ИМнST разделили на группы с низким и высоким уровнем SFRP5 в соответствии с медианными исходными концен-

трациями SFRP5 в сыворотке крови. Исходное содержание SFRP5 в сыворотке крови оказалось значительно выше у пациентов с ИМпST, чем у лиц без ИБС (23,3 нг/мл vs 19,8 нг/мл; $p=0,008$), хотя со временем оно снижалось. Кроме того, исходные уровни SFRP5 в сыворотке крови обратно коррелировали с пиковыми концентрациями высокочувствительного тропонина I (TnI; $r=-0,234$; $p=0,025$) и пиковыми уровнями высокочувствительного С-реактивного белка ($r=-0,262$; $p=0,015$). Модель многомерной линейной регрессии показала, что фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) положительно коррелировала с содержанием SFRP5 в сыворотке крови в начале исследования ($\beta=0,249$, 95% ДИ 0,018–0,245; $p=0,024$) и через 24 ч после поступления в стационар ($\beta=0,220$, 95% ДИ 0,003–0,264; $p=0,045$). Спустя 3 мес значение ФВ ЛЖ у пациентов с высоким уровнем SFRP5 значительно улучшилось по сравнению с исходным показателем ($60,8\pm 7,1\%$ vs $56,1\pm 7,5\%$; $p=0,001$). ФВ ЛЖ также была значительно выше у пациентов с высоким уровнем SFRP5, чем у пациентов с низким уровнем через 3 мес наблюдения ($60,8\pm 7,1\%$ vs $56,8\pm 8,9\%$; $p=0,028$). Следовательно, исходные высокие концентрации SFRP5 в сыворотке крови были связаны со сниженным риском ухудшения ФВ ЛЖ через 3 мес независимо от пика hs-TnI и исходной сердечной функции (отношение рисков, $OR=0,190$, 95% ДИ 0,036–0,996; $p=0,049$). Таким образом, высокие концентрации SFRP5 в сыворотке крови, измеренные во время острой фазы ИМпST, в значительной степени связаны с восстановлением миокарда на ранней стадии после первичного чрескожного коронарного вмешательства, что свидетельствует о том, что SFRP5 является потенциальной терапевтической мишенью при остром ИМпST [38].

S. Sun и соавт. определяли концентрации SFRP5 у нелеченных пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС; 76 человек с СОАС и 33 здоровых добровольца). Содержание SFRP5 было значительно ниже в группе с СОАС, чем в контрольной группе (группа с СОАС – $28,44\pm 13,25$ нг/л, контрольная группа – $34,16\pm 13,51$ нг/л; $p=0,023$). Кроме того, SFRP5 отрицательно коррелировал с инсулинорезистентностью и положительно – с уровнем насыщения кислородом [39].

Ряд клинических исследований продемонстрировали, что снижение массы тела и некоторые лекарственные препараты повышают уровень SFRP5 у людей [40–42]. Согласно данным H. Zhang и соавт., приём дапаглифлозина приводил к статистически значимому увеличению концентрации SFRP5 [40]. Также увеличение содержания SFRP5 зарегистрировано при введении лираглутида [41].

X. He и соавт. анализировали влияние метформина на концентрации SFRP5 (111 пациентов с СД2). Уровни SFRP5 в крови увеличились после 12-недельного лечения метформином ($201,0\pm 34,8$ пг/мл vs $213,1\pm 34,4$ пг/мл; $p < 0,05$), в то время как резистентность к инсулину уменьшилась (индекс инсулинорезистентности, HOMA-IR, оказался равен $1,35\pm 0,55$ vs $1,07\pm 0,49$; $p < 0,01$) [42].

Цель исследования X. Tap и соавт. состояла в том, чтобы оценить связь SFRP5 с МС и изучить влияние изменения образа жизни на уровень этого маркера у детей (обследовали 111 детей с ожирением и 49 человек с нормальной массой тела; продолжительность исследования составила 6 мес). В итоге SFRP5 был значительно ниже у детей с ожирением, особенно у детей с МС, и отрицательно коррелировал с индексом массы тела, окружностью талии и инсулинорезистентностью. Независимо от других известных факторов риска SFRP5 оказался важным предиктором МС у детей. Изменение образа жизни привело к значительной потере массы тела и повышению содержания SFRP5. Кроме того, изменения индекса массы тела значительно коррелировали с повышением уровня SFRP5 [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время во многих странах мира имеется арсенал современных технологий для идентификации новых лабораторных биологических маркеров, вследствие чего целесообразна разработка мультимаркерной модели. Конечно же, для этого требуется совершенствование биоинформационных технологий, необходимых для анализа большой базы данных. Проведённые к настоящему времени исследования, посвящённые SFRP5, говорят в пользу перспектив использования его в качестве лабораторного маркера сердечно-сосудистой патологии. Экспериментальные исследования продемонстрировали важную позитивную роль этого белка во многих биологических процессах. Это и возможность подавления пролиферации и миграции сердечных фибробластов, и угнетение сигнального пути Wnt5A/JNK, а, следовательно, уменьшение выраженности окислительного стресса и воспаления, нормализация продукции NO и ряд других эффектов. Что касается клинических исследований в отношении SFRP5, к настоящему времени имеются противоречивые данные. Тем не менее очевидно, что этот белок может выступать маркером ряда метаболических и ССЗ, таких как СД, метаболический синдром, ИБС (в частности инфаркт миокарда), атеросклероз. Предварительные данные также позволяют рассматривать SFRP5 в качестве вероятной терапевтической мишени, в том числе при остром ИМпST. Ожидается, что дальнейшие научно-клинические исследования продемонстрируют возможности использования данного маркера в роли дополнительного лабораторного инструмента диагностики, стратификации риска и прогнозирования сердечно-сосудистых катастроф у пациентов кардиологического профиля.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Вклад авторов. А.М. Алиева – создание идеи рукописи, поиск литературных источников, написание статьи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное редактирование текста рукописи, ответственный за все аспекты работы; Н.В. Теплова – редактирование текста рукописи; И.Е. Байкова – редактирование текста рукописи; К.В. Воронкова – научное консультирование; Л.М. Шнахова, Л.М. Макеева, И.А. Котикова – сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи; И.Г. Никитин – научное консультирование, утверждение окончательного варианта рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Author's contribution. A.M. Alieva – creation of the idea of the manuscript, search for literary sources, writing the article, checking critical intellectual content, final editing of the text of the manuscript, responsible for all aspects of the work; N.V. Teplova – editing the text of the manuscript; I.E. Baikova – editing the text of the manuscript; K.V. Voronkova – scientific consulting; L.M. Shnakhova, L.M. Makeeva, I.A. Kotikova – collection, analysis and interpretation of data, preparation of the manuscript; I.G. Nikitin – scientific consulting, approval of the final version of the manuscript. All authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Алиева Амина Магомедовна** – канд. мед. наук, доц., каф. госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова, лечебный фак-т, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». Адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: amisha_alieva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5416-8579; eLibrary SPIN: 2749-6427

Теплова Наталья Вадимовна – д-р мед. наук, проф., кафедра клинической фармакологии, лечебный фак-т, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: teplova.nv@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7181-4680; eLibrary SPIN: 9056-1948

Байкова Ирина Евгеньевна – канд. мед. наук, доц., каф. госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова, лечебный факультет, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: 1498553@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0886-6290; eLibrary SPIN: 3054-8884

Воронкова Кира Владимировна – д-р мед. наук, проф., каф. неврологии, фак-т дополнительного профессионального образования, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: kiravoronkova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5416-8579; eLibrary SPIN: 1636-7627

Шнахова Лидия Мухамедовна – врач-консультант, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». E-mail: shnakhova_l_m@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0003-3000-0987; eLibrary SPIN: 5549-5823

Макеева Людмила Михайловна – ассистент, каф. госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова, лечебный фак-т, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: mila-mm@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0755-4869

Котикова Ирина Александровна – студентка 6-го курса лечебного фак-та, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: kotikova.ia@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5352-8499; eLibrary SPIN: 1423-7300

Никитин Игорь Геннадиевич – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова, лечебный фак-т, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1699-0881; eLibrary SPIN: 3595-1990

✉ **Amina M. Alieva** – MD, Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. Address: 1 Ostrovityanova Str., Moscow, 117997, Russia; e-mail: amisha_alieva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5416-8579; eLibrary SPIN: 2749-6427

Natalia V. Teplova – MD, D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: teplova.nv@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7181-4680; eLibrary SPIN: 9056-1948

Irina E. Baykova – MD, Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: 1498553@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0886-6290; eLibrary SPIN: 3054-8884

Kira V. Voronkova – MD, D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: kiravoronkova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5416-8579; eLibrary SPIN: 1636-7627

Lidiya M. Shnakhova – doctor consultant, Sechenov First Moscow State Medical University. E-mail: shnakhova_l_m@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0003-3000-0987; eLibrary SPIN: 5549-5823

Lyudmila M. Makeeva – Department Assist., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: mila-mm@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0755-4869

Irina A. Kotikova – 6th year student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: kotikova.ia@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5352-8499; eLibrary SPIN: 1423-7300

Igor G. Nikitin – MD, D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1699-0881; eLibrary SPIN: 3595-1990

ЛИТЕРАТУРА

- Perk J. The 2016 version of the European Guidelines on Cardiovascular Prevention // *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017. Vol. 3, N 1. P. 9–10. doi: 10.1093/ehjcvp/pvw030
- Кожевникова М.В., Беленков Ю.Н. Биомаркеры сердечной недостаточности: настоящее и будущее // *Кардиология*. 2021. Т. 61, № 5. С. 4–16. doi: 10.18087/cardio.2021.5.n1530
- Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т., и др. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью // *Архивъ внутренней медицины*. 2018. Т. 8, № 5. С. 333–345. doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345
- Алиева А.М., Алмазова И.И., Пинчук Т.В., и др. Значение копептина в диагностике и прогнозе течения сердечно-сосудистых заболеваний // *Клиническая медицина*. 2020. Т. 98, № 3. С. 203–209. doi: 10.30629/0023-2149-2020-98-3-203-209
- Алиева А.М., Пинчук Т.В., Воронкова К.В., и др. Неоптерин – биомаркер хронической сердечной недостаточности (обзор современной литературы) // *Consilium Medicum*. 2021. Т. 23, № 10. С. 756–759. doi: 10.26442/20751753.2021.10.201113
- Chu D., Nguyen T. Frizzled receptors and SFRP5 in lipid metabolism: Current findings and potential applications // *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2023. N 194. P. 377–393. doi: 10.1016/bs.pmbts.2022.06.025
- Yadav S., Hussain S., Dwivedi P., et al. Assessment of serum Sfrp5/Wnt-5a level and its utility in the risk stratification of treatment naive patients with metabolic syndrome // *J Immunoassay Immunochem*. 2023. Vol. 44, N 1. P. 1–12. doi: 10.1080/15321819.2022.2104125
- Ren Y., Zhao H., Yin C., et al. Adipokines, Hepatokines and Myokines: Focus on Their Role and Molecular Mechanisms in Adipose Tissue Inflammation // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022. N 13. P. 873699. doi: 10.3389/fendo.2022.873699
- Jung H., Jung C. The Role of Anti-Inflammatory Adipokines in Cardiometabolic Disorders: Moving beyond Adiponectin // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, N 24. P. 13529. doi: 10.3390/ijms222413529
- Mori H., Prestwich T., Reid M., et al. Secreted frizzled-related protein 5 suppresses adipocyte mitochondrial metabolism through WNT inhibition // *J Clin Invest*. 2012. Vol. 122, N 7. P. 2405–2416. doi: 10.1172/JCI63604
- Ouchi N., Higuchi A., Ohashi K., et al. Sfrp5 Is an Anti-Inflammatory Adipokine That Modulates Metabolic Dysfunction in Obesity // *Science*. 2010. Vol. 329, N 5990. P. 454–457. doi: 10.1126/science.1188280
- Carstensen-Kirberg M., Rohrig K., Niersmann C., et al. Sfrp5 increases glucose-stimulated insulin secretion in the rat pancreatic beta cell line INS-1E // *PLoS One*. 2019. Vol. 14, N 3. P. e0213650. doi: 10.1371/journal.pone.0213650
- Li Y., Tian M., Yang M., et al. Central Sfrp5 regulates hepatic glucose flux and VLDL-triglyceride secretion // *Metabolism*. 2020. N 103. P. 154029. doi: 10.1016/j.metabol.2019.154029
- Wang X., Peng Q., Jiang F., et al. Secreted frizzled-related protein 5 protects against oxidative stress-induced apoptosis in human aortic endothelial cells via downregulation of Bax // *J Biochem Mol Toxicol*. 2017. Vol. 31, N 12. P. e21978. doi: 10.1002/jbt.21978
- Liu W., Ji Y., Chu H., et al. SFRP5 mediates downregulation of the wnt5a/caveolin-1/JNK signaling pathway // *J Endocrinol*. 2020. Vol. 247, N 3. P. 263–272. doi: 10.1530/JOE-20-0328
- Teliwubai J., Ji H., Lu Y., et al. SFRP5 serves a beneficial role in arterial aging by inhibiting the proliferation, migration and inflammation of smooth muscle cells // *Mol Med Rep*. 2018. Vol. 18, N 5. P. 4682–4690. doi: 10.3892/mmr.2018.9467
- Nakamura K., Sano S., Fuster J., et al. Secreted Frizzled-related Protein 5 Diminishes Cardiac Inflammation and Protects the Heart from Ischemia/Reperfusion Injury // *J Biol Chem*. 2016. Vol. 291, N 6. P. 2566–2575. doi: 10.1074/jbc.M115.693937
- Bie Z.-D., Sun L.-Y., Geng C.-L., et al. MiR-125b regulates SFRP5 expression to promote growth and activation of cardiac fibroblasts // *Cell Biol Int*. 2016. Vol. 40, N 11. P. 1224–1234. doi: 10.1002/cbin.10677
- Ding N., Zheng C. Secreted frizzled-related protein 5 promotes angiogenesis of human umbilical vein endothelial cells and alleviates

- myocardial injury in diabetic mice with myocardial infarction by inhibiting Wnt5a/JNK signaling // *Bioengineered*. 2022. Vol. 13, N 5. P. 11656–11667. doi: 10.1080/21655979.2022.2070964
20. Hong P., Wang L., Wang H., et al. Effect of Secreted Frizzled-Related Protein 5 in Mice with Heart Failure // *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022. N 2022. P. 1606212. doi: 10.1155/2022/1606212
 21. Huang X., Yan Y., Zheng W., et al. Secreted Frizzled-Related Protein 5 Protects Against Cardiac Rupture and Improves Cardiac Function Through Inhibiting Mitochondrial Dysfunction // *Front Cardiovasc Med*. 2021. N 8. P. 682409. doi: 10.3389/fcvm.2021.682409
 22. Sun M., Wang W., Min L., et al. Secreted frizzled-related protein 5 (SFRP5) protects ATDC5 cells against LPS-induced inflammation and apoptosis via inhibiting Wnt5a/JNK pathway // *J Orthop Surg Res*. 2021. Vol. 16, N 1. P. 129. doi: 10.1186/s13018-021-02260-5
 23. Cho Y., Kang Y., Lee S., et al. Effect of SFRP5 (Secreted Frizzled-Related Protein 5) on the WNT5A (Wingless-Type Family Member 5A)-Induced Endothelial Dysfunction and Its Relevance with Arterial Stiffness in Human Subjects // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018. Vol. 38, N 6. P. 1358–1367. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.310649
 24. Akoumianakis I., Sanna F., Margaritis M., et al. Adipose tissue-derived WNT5A regulates vascular redox signaling in obesity via USP17/RAC1-mediated activation of NADPH oxidases // *Sci Transl Med*. 2019. Vol. 11, N 510. P. eaav5055. doi: 10.1126/scitranslmed.aav5055
 25. Carstensen-Kirberg M., Kannenberg J.M., Huth C., et al. Inverse associations between serum levels of secreted frizzled-related protein-5 (SFRP5) and multiple cardiometabolic risk factors: KORA F4 study // *Cardiovasc Diabetol*. 2017. Vol. 16, N 1. P. 109. doi: 10.1186/s12933-017-0591-x
 26. Bai Y., Du Q., Jiang R., et al. Secreted Frizzled-Related Protein 5 is Associated with Glucose and Lipid Metabolism Related Metabolic Syndrome Components Among Adolescents in Northeastern China // *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021. N 14. P. 2735–2742. doi: 10.2147/DMSO.S301090
 27. Almario R.U., Karakas S.E. Roles of Circulating WNT-Signaling Proteins and WNT-Inhibitors in Human Adiposity, Insulin Resistance, Insulin Secretion, and Inflammation // *Horm Metab Res*. 2015. Vol. 47, N 2. P. 152–157. doi: 10.1055/s-0034-1384521
 28. Xu Q., Wang H., Li Y., et al. Plasma Sfrp5 levels correlate with determinants of the metabolic syndrome in Chinese adults // *Diabetes Metab Res Rev*. 2017. Vol. 33, N 6. P. e2896. doi: 10.1002/dmrr.2896
 29. Lu Y.-C., Wang C.-P., Hsu C.-C., et al. Circulating secreted frizzled-related protein 5 (Sfrp5) and wingless-type MMTV integration site family member 5a (Wnt5a) levels in patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Metab Res Rev*. 2013. Vol. 29, N 7. P. 551–556. doi: 10.1002/dmrr.2426
 30. Wang B., Pan Y., Yang G., et al. Sfrp5/Wnt5a and leptin/adiponectin levels in the serum and the periarterial adipose tissue of patients with peripheral arterial occlusive disease // *Clin Biochem*. 2021. N 87. P. 46–51. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2020.11.002
 31. Oh Y.J., Kim H., Kim A.J., et al. Reduction of Secreted Frizzled-Related Protein 5 Drives Vascular Calcification through Wnt3a-Mediated Rho/ROCK/JNK Signaling in Chronic Kidney Disease // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21, N 10. P. 3539. doi: 10.3390/ijms21103539
 32. Teliewubai J., Bai B., Zhou Y., et al. Association of asymptomatic target organ damage with secreted frizzled related protein 5 in the elderly: The Northern Shanghai Study // *Clin Interv Aging*. 2018. N 13. P. 389–395. doi: 10.2147/CIA.S155514
 33. Tong S., Du Y., Ji Q., et al. Expression of Sfrp5/Wnt5a in human epicardial adipose tissue and their relationship with coronary artery disease // *Life Sci*. 2020. N 245. P. 117338. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117338
 34. Fan W., Si Y., Xing E., et al. Human epicardial adipose tissue inflammation correlates with coronary artery disease // *Cytokine*. 2023. N 162. P. 156119. doi: 10.1016/j.cyto.2022.156119
 35. Ji H., Li H., Zhuang J., et al. High serum level of secreted frizzled-related protein 5 (sfrp5) is associated with future cardiovascular events // *Cardiovasc Ther*. 2017. Vol. 2, N 1. P. e115.
 36. An Y., Wang Q., Wang H., et al. Clinical significance of sFRP5, RBP-4 and NT-proBNP in patients with chronic heart failure // *Am J Transl Res*. 2021. Vol. 13, N 6. P. 6305–6311.
 37. Wu J., Zheng H., Liu X., et al. Prognostic Value of Secreted Frizzled-Related Protein 5 in Heart Failure Patients with and Without Type 2 Diabetes Mellitus // *Circ Heart Fail*. 2020. Vol. 13, N 9. P. e007054. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007054
 38. Du Y., Zhao Y., Zhu Y., et al. High Serum Secreted Frizzled-Related Protein 5 Levels Associates with Early Improvement of Cardiac Function Following ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated by Primary Percutaneous Coronary Intervention // *J Atheroscler Thromb*. 2019. Vol. 26, N 10. P. 868–878. doi: 10.5551/jat.47019
 39. Sun S., Zhai H., Zhu M., et al. Insulin resistance is associated with Sfrp5 in obstructive sleep apnea // *Braz J Otorhinolaryngol*. 2019. Vol. 85, N 6. P. 739–745. doi: 10.1016/j.bjorl.2018.07.002
 40. Zhang H., Liu Z. Effects of Dapagliflozin in Combination with Metoprolol Sustained-Release Tablets on Prognosis and Cardiac Function in Patients with Acute Myocardial Infarction after PCI // *Comput Math Methods Med*. 2022. N 2022. P. 5734876. doi: 10.1155/2022/5734876
 41. Hu W., Li L., Yang M., et al. Circulating Sfrp5 is a signature of obesity-related metabolic disorders and is regulated by glucose and liraglutide in humans // *J Clin Endocrinol Metab*. 2013. Vol. 98, N 1. P. 290–298. doi: 10.1210/jc.2012-2466
 42. He X., Ma H. Correlation Between Circulating Levels of Secreted Frizzled-Related Protein 5 and Type 2 Diabetic Patients and Subjects with Impaired-Glucose Regulation // *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020. N 13. P. 1243–1250. doi: 10.2147/DMSO.S242657
 43. Tan X., Wang X., Chu H., et al. SFRP5 correlates with obesity and metabolic syndrome and increases after weight loss in children // *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014. Vol. 81, N 3. P. 363–369. doi: 10.1111/cen.12361

REFERENCES

1. Perk J. The 2016 version of the European Guidelines on Cardiovascular Prevention. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017;3(1):9–10. doi: 10.1093/ehjcvp/pvw030
2. Kozhevnikova MV, Belenkov YuN. Biomarkers in Heart Failure: Current and Future. *Kardiologiia*. 2021;61(5):4–16. (In Russ). doi: 10.18087/cardio.2021.5.n1530
3. Aliyeva AM, Reznik EV, Hasanova ET, et al. Clinical value of blood biomarkers in patients with chronic heart failure. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018;8(5):333–345. (In Russ). doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345
4. Aliyeva AM, Almazova II, Pinchuk TV, et al. The value of copeptin in the diagnosis and prognosis of cardiovascular diseases. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2020;98(3):203–209. (In Russ). doi: 10.30629/0023-2149-2020-98-3-203-209
5. Alieva AM, Pinchuk TV, Voronkova KV, et al. Neopterin is a biomarker of chronic heart failure (review of modern literature). *Consilium Medicum*. 2021;23(10):756–759. (In Russ). doi: 10.26442/20751753.2021.10.201113
6. Chu D, Nguyen T. Frizzled receptors and SFRP5 in lipid metabolism: Current findings and potential applications. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2023; 194:377–393. doi: 10.1016/bs.pmbts.2022.06.025
7. Yadav S, Hussain S, Dwivedi P, et al. Assessment of serum Sfrp5/Wnt-5a level and its utility in the risk stratification of treatment naive patients with metabolic syndrome. *J Immunoassay Immunochem*. 2023;44(1):1–12. doi: 10.1080/15321819.2022.2104125
8. Ren Y, Zhao H, Yin C, et al. Adipokines, Hepatokines and Myokines: Focus on Their Role and Molecular Mechanisms in Adipose Tissue Inflammation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13:873699. doi: 10.3389/fendo.2022.873699
9. Jung H, Jung C. The Role of Anti-Inflammatory Adipokines in Cardiometabolic Disorders: Moving beyond Adiponectin. *Int J Mol Sci*. 2021;22(24):13529. doi: 10.3390/ijms222413529
10. Mori H, Prestwich T, Reid M, et al. Secreted frizzled-related protein 5 suppresses adipocyte mitochondrial metabolism through WNT inhibition. *J Clin Invest*. 2012;122(7):2405–2416. doi: 10.1172/JCI63604

11. Ouchi N, Higuchi A, Ohashi K, et al. Sfrp5 Is an Anti-Inflammatory Adipokine That Modulates Metabolic Dysfunction in Obesity. *Science*. 2010;329(5990):454–457. doi: 10.1126/science.1188280
12. Carstensen-Kirberg M, Rohrig K, Niersmann C, et al. Sfrp5 increases glucose-stimulated insulin secretion in the rat pancreatic beta cell line INS-1E. *PLoS One*. 2019;14(3): e0213650. doi: 10.1371/journal.pone.0213650
13. Li Y, Tian M, Yang M, et al. Central Sfrp5 regulates hepatic glucose flux and VLDL-triglyceride secretion. *Metabolism*. 2020; 103:154029. doi: 10.1016/j.metabol.2019.154029
14. Wang X, Peng Q, Jiang F, et al. Secreted frizzled-related protein 5 protects against oxidative stress-induced apoptosis in human aortic endothelial cells via downregulation of Bax. *J Biochem Mol Toxicol*. 2017;31(12): e21978. doi: 10.1002/jbt.21978
15. Liu W, Ji Y, Chu H, et al. SFRP5 mediates downregulation of the wnt5a/caveolin-1/JNK signaling pathway. *J Endocrinol*. 2020;247(3):263–272. doi: 10.1530/JOE-20-0328
16. Teliewubai J, Ji H, Lu Y, et al. SFRP5 serves a beneficial role in arterial aging by inhibiting the proliferation, migration and inflammation of smooth muscle cells. *Mol Med Rep*. 2018;18(5):4682–4690. doi: 10.3892/mmr.2018.9467
17. Nakamura K, Sano S, Fuster J, et al. Secreted Frizzled-related Protein 5 Diminishes Cardiac Inflammation and Protects the Heart from Ischemia/Reperfusion Injury. *J Biol Chem*. 2016;291(6):2566–2575. doi: 10.1074/jbc.M115.693937
18. Bie Z-D, Sun L-Y, Geng C-L, et al. MiR-125b regulates SFRP5 expression to promote growth and activation of cardiac fibroblasts. *Cell Biol Int*. 2016;40(11):1224–1234. doi: 10.1002/cbin.10677
19. Ding N, Zheng C. Secreted frizzled-related protein 5 promotes angiogenesis of human umbilical vein endothelial cells and alleviates myocardial injury in diabetic mice with myocardial infarction by inhibiting Wnt5a/JNK signaling. *Bioengineered*. 2022;13(5):11656–11667. doi: 10.1080/21655979.2022.2070964
20. Hong P, Wang L, Wang H, et al. Effect of Secreted Frizzled-Related Protein 5 in Mice with Heart Failure. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022; 2022:1606212. doi: 10.1155/2022/1606212
21. Huang X, Yan Y, Zheng W, et al. Secreted Frizzled-Related Protein 5 Protects Against Cardiac Rupture and Improves Cardiac Function Through Inhibiting Mitochondrial Dysfunction. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8:682409. doi: 10.3389/fcvm.2021.682409
22. Sun M, Wang W, Min L, et al. Secreted frizzled-related protein 5 (SFRP5) protects ATDC5 cells against LPS-induced inflammation and apoptosis via inhibiting Wnt5a/JNK pathway. *J Orthop Surg Res*. 2021;16(1):129. doi: 10.1186/s13018-021-02260-5
23. Cho Y, Kang Y, Lee S, et al. Effect of SFRP5 (Secreted Frizzled-Related Protein 5) on the WNT5A (Wingless-Type Family Member 5A)-Induced Endothelial Dysfunction and Its Relevance with Arterial Stiffness in Human Subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(6):1358–1367. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.310649
24. Akoumianakis I, Sanna F, Margaritis M, et al. Adipose tissue-derived WNT5A regulates vascular redox signaling in obesity via USP17/RAC1-mediated activation of NADPH oxidases. *Sci Transl Med*. 2019;11(510): eaav5055. doi: 10.1126/scitranslmed. aav5055
25. Carstensen-Kirberg M, Kannenberg JM, Huth C, et al. Inverse associations between serum levels of secreted frizzled-related protein-5 (SFRP5) and multiple cardiometabolic risk factors: KORA F4 study. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):109. doi: 10.1186/s12933-017-0591-x
26. Bai Y, Du Q, Jiang R, et al. Secreted Frizzled-Related Protein 5 is Associated with Glucose and Lipid Metabolism Related Metabolic Syndrome Components Among Adolescents in Northeastern China. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021; 14:2735–2742. doi: 10.2147/DMSO.S301090
27. Almario RU, Karakas SE. Roles of Circulating WNT-Signaling Proteins and WNT-Inhibitors in Human Adiposity, Insulin Resistance, Insulin Secretion, and Inflammation. *Horm Metab Res*. 2015;47(2):152–157. doi: 10.1055/s-0034-1384521
28. Xu Q, Wang H, Li Y, et al. Plasma Sfrp5 levels correlate with determinants of the metabolic syndrome in Chinese adults. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33(6): e2896. doi: 10.1002/dmrr.2896
29. Lu Y-C, Wang C-P, Hsu C-C, et al. Circulating secreted frizzled-related protein 5 (Sfrp5) and wingless-type MMTV integration site family member 5a (Wnt5a) levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013;29(7):551–556. doi: 10.1002/dmrr.2426
30. Wang B, Pan Y, Yang G, et al. Sfrp5/Wnt5a and leptin/adiponectin levels in the serum and the periarterial adipose tissue of patients with peripheral arterial occlusive disease. *Clin Biochem*. 2021;87:46–51. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2020.11.002
31. Oh YJ, Kim H, Kim AJ, et al. Reduction of Secreted Frizzled-Related Protein 5 Drives Vascular Calcification through Wnt3a-Mediated Rho/ROCK/JNK Signaling in Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10):3539. doi: 10.3390/ijms21103539
32. Teliewubai J, Bai B, Zhou Y, et al. Association of asymptomatic target organ damage with secreted frizzled related protein 5 in the elderly: The Northern Shanghai Study. *Clin Interv Aging*. 2018; 13:389–395. doi: 10.2147/CLIA.S155514
33. Tong S, Du Y, Ji Q, et al. Expression of Sfrp5/Wnt5a in human epicardial adipose tissue and their relationship with coronary artery disease. *Life Sci*. 2020; 245:117338. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117338
34. Fan W, Si Y, Xing E, et al. Human epicardial adipose tissue inflammation correlates with coronary artery disease. *Cytokine*. 2023; 162:156119. doi: 10.1016/j.cyto.2022.156119
35. Ji H, Li H, Zhuang J, et al. High serum level of secreted frizzled-related protein 5 (sfrp5) is associated with future cardiovascular events. *Cardiovasc Ther*. 2017;2(1): e115.
36. An Y, Wang Q, Wang H, et al. Clinical significance of sFRP5, RBP-4 and NT-proBNP in patients with chronic heart failure. *Am J Transl Res*. 2021;13(6):6305–6311.
37. Wu J, Zheng H, Liu X, et al. Prognostic Value of Secreted Frizzled-Related Protein 5 in Heart Failure Patients with and Without Type 2 Diabetes Mellitus. *Circ Heart Fail*. 2020;13(9): e007054. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007054
38. Du Y, Zhao Y, Zhu Y, et al. High Serum Secreted Frizzled-Related Protein 5 Levels Associates with Early Improvement of Cardiac Function Following ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated by Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Atheroscler Thromb*. 2019;26(10):868–878. doi: 10.5551/jat.47019
39. Sun S, Zhai H, Zhu M, et al. Insulin resistance is associated with Sfrp5 in obstructive sleep apnea. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2019;85(6):739–745. doi: 10.1016/j.bjorl.2018.07.002
40. Zhang H, Liu Z. Effects of Dapagliflozin in Combination with Metoprolol Sustained-Release Tablets on Prognosis and Cardiac Function in Patients with Acute Myocardial Infarction after PCI. *Comput Math Methods Med*. 2022; 2022:5734876. doi: 10.1155/2022/5734876
41. Hu W, Li L, Yang M, et al. Circulating Sfrp5 is a signature of obesity-related metabolic disorders and is regulated by glucose and liraglutide in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(1):290–298. doi: 10.1210/jc.2012-2466
42. He X, Ma H. Correlation Between Circulating Levels of Secreted Frizzled-Related Protein 5 and Type 2 Diabetic Patients and Subjects with Impaired-Glucose Regulation. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:1243–1250. doi: 10.2147/DMSO.S242657
43. Tan X, Wang X, Chu H, et al. SFRP5 correlates with obesity and metabolic syndrome and increases after weight loss in children. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(3):363–369. doi: 10.1111/cen.12361

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.05.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.11.2022

Статья опубликована / Article published: 11.01.2023