

УДК 575.112

АНАЛИЗ ВОВЛЕЧЕННОСТИ ГЕНОВ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В РЕАЛИЗАЦИЮ СИГНАЛЬНЫХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПУТЕЙ

© 2024 г. Н. Ю. Часовских¹, Е. Е. Шестакова^{1, *}

¹Сибирский государственный медицинский университет, Томск, 634050 Россия

*e-mail: evgenika06@gmail.com

Поступила в редакцию 17.10.2023 г.

После доработки 16.11.2023 г.

Принята к публикации 28.11.2023 г.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является распространенной патологией, и ее развитие опосредуется большим числом генетических факторов, факторов внешней среды и их комбинаций. В связи с этим задачей исследования явился биоинформационный анализ вовлеченности генов предрасположенности к ИБС в реализацию сигнальных и метаболических путей. Список генов предрасположенности был составлен при помощи баз данных GWAS, DisGeNET и GeneCards. Анализ обогащения путей проводился с использованием плагина ClueGO v2.5.9 Cytoscape v3.9.1. В результате проведенного исследования установлено, что данные гены вовлечены в реализацию различных механизмов развития ИБС, включая нарушения липидного метаболизма, изменения активности элементов системы комплемента, функции эндотелия. Наследственные факторы могут оказывать влияние на процессы регуляции тромбообразования, тонус сосудов, баланс про- и антиокислительных факторов, проницаемость эндотелия, адсорбцию воды и натрия, а также процессы ангиогенеза. При этом исследуемые гены могут быть вовлечены в реализацию одного либо нескольких сигнальных/метаболических путей.

Ключевые слова: ИБС, гены предрасположенности, анализ обогащения путей, Cytoscape, ClueGO.

DOI: 10.31857/S0016675824040087 EDN: CRCOUH

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) представляет собой серьезную проблему для современного здравоохранения. По оценке исследования GBD (глобального бремени болезней) на 2020 г. данной патологией страдают более 126 млн человек по всему миру, что составляет примерно 1.72% населения [1].

Данное заболевание является комплексным и проявляется как следствие влияния большого числа генетических факторов, факторов внешней среды и их сочетания. В свое время были идентифицированы факторы риска для ИБС, которые включают курение, пожилой возраст, мужской пол, сахарный диабет, гипертонию, ИБС или инфаркт миокарда в семейном анамнезе, ожирение, повышенный уровень общего холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в плазме крови, повышенный уровень триглицеридов и пониженный уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в плазме крови [2–8].

Многочисленные исследования наследственных факторов ИБС выявили гены, ответствен-

ные за разнообразные функции [9], при этом значительный вклад в идентификацию данных факторов вносит полногеномный поиск ассоциаций (GWAS) между фенотипическими характеристиками и генетическими маркерами. Вместе с тем комплексного анализа совокупного влияния генов предрасположенности к ИБС на механизмы заболевания, в том числе опосредованные через реализацию сигнальных и метаболических путей, на данный момент не проведено. Биоинформационные инструменты позволяют изучить вовлеченность исследуемых генов в механизмы молекулярных взаимодействий сигнальных и метаболических путей. Результаты таких исследований могут послужить отправной точкой для дальнейшего изучения выявленных молекулярных механизмов экспериментальными методами, а в последующем — поиска молекулярных терапевтических мишеней.

В связи с вышеизложенным цель настоящего исследования — биоинформационный анализ вовлеченности генов предрасположенности к ИБС в реализацию сигнальных и метаболических путей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Используемые в настоящем исследовании гены предрасположенности к ИБС были получены из баз данных GWAS [10], DisGeNET [11] и GeneCards [12], которые содержат информацию о связях между однонуклеотидными полиморфизмами и заболеваниями.

Для проведения анализа обогащения путей использовался плагин ClueGO v2.5.9 Cytoscape v3.9.1 [13]. Каждый ген аннотировался путями из KEGG – базы данных Киотского университета [14] и REACTOME – открытой базы данных биологических путей [15] с применением гипергеометрического теста с $p < 0.05$ и значением каппа-статистики, $K = 0.4$ [16]. Дополнительно обогащенные пути объединялись в группы со

сходным биологическим значением и составом генов предрасположенности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Список генов предрасположенности к ИБС, содержащий в себе 390 генов, был сформирован на основании баз данных GWAS, DisGeNET и GeneCards и представлен в табл. 1.

Проведенный анализ обогащения путей выявил шесть групп путей AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications, cholesterol metabolism, non-integrin membrane-ECM interactions, RHOC GTPase cycle, synthesis of IP3 and IP4 in the cytosol, vascular smooth muscle contraction и 32 несгруппированных пути, которые содержат гены предрасположенности к ИБС (табл. 2).

Таблица 1. Список генов предрасположенности к ИБС

№	Ген	№	Ген	№	Ген	№	Ген	№	Ген
1	<i>ABCA1</i>	79	<i>CFDP1</i>	157	<i>GLCCI1</i>	235	<i>NCOA6</i>	313	<i>SERPINH1</i>
2	<i>ABCA12</i>	80	<i>CFTR</i>	158	<i>GMDS</i>	236	<i>NDUFA12</i>	314	<i>SEZ6L</i>
3	<i>ABCA8</i>	81	<i>CHRD1</i>	159	<i>GPR149</i>	237	<i>NEDD9</i>	315	<i>SH2B3</i>
4	<i>ABCG8</i>	82	<i>CHRN4</i>	160	<i>GRHL1</i>	238	<i>NEK9</i>	316	<i>SHROOM3</i>
5	<i>ABHD15-AS1</i>	83	<i>CKB</i>	161	<i>GUCY1A1</i>	239	<i>NFIB</i>	317	<i>SIK3</i>
6	<i>ACAD10</i>	84	<i>CLTCL1</i>	162	<i>GUK1</i>	240	<i>NME7</i>	318	<i>SKI</i>
7	<i>ACAD11</i>	85	<i>CNNM2</i>	163	<i>HDAC9</i>	241	<i>NOA1</i>	319	<i>SLC22A2</i>
8	<i>ACTR2</i>	86	<i>CNPY4</i>	164	<i>HECTD4</i>	242	<i>NOS3</i>	320	<i>SLC22A3</i>
9	<i>ACTRT2</i>	87	<i>COG5</i>	165	<i>HEMGN</i>	243	<i>NPC1</i>	321	<i>SLC25A21</i>
10	<i>ADAMTS7</i>	88	<i>COL4A1</i>	166	<i>HERPUD1</i>	244	<i>NRBP1</i>	322	<i>SLC2A12</i>
11	<i>ADAMTS9-AS2</i>	89	<i>COL4A2</i>	167	<i>HGFAC</i>	245	<i>NRP1</i>	323	<i>SLC30A3</i>
12	<i>ADAMTSL4-AS1</i>	90	<i>COL4A3BP</i>	168	<i>HHIPL1</i>	246	<i>OCRL</i>	324	<i>SLC39A8</i>
13	<i>ADI1P1</i>	91	<i>COL4A4</i>	169	<i>HIF1A1</i>	247	<i>OSM</i>	325	<i>SLK</i>
14	<i>AGT</i>	92	<i>CORO6</i>	170	<i>HIRA</i>	248	<i>PALLD</i>	326	<i>SMAD2</i>
15	<i>AHDC1</i>	93	<i>CUX2</i>	171	<i>HIVEP2</i>	249	<i>PCNX3</i>	327	<i>SMAD3</i>
16	<i>AKAP13</i>	94	<i>CWF19L2</i>	172	<i>HLA-DQB1</i>	250	<i>PCSK9</i>	328	<i>SMAD9</i>
17	<i>ALDH1A2</i>	95	<i>CYP1A1</i>	173	<i>HNFA1</i>	251	<i>PDLIM5</i>	329	<i>SMARCA4</i>
18	<i>ALDH2</i>	96	<i>CYP1A2</i>	174	<i>HNFA1-AS1</i>	252	<i>PDS5B</i>	330	<i>SMG6</i>
19	<i>ANGPTL4</i>	97	<i>CYP46A1</i>	175	<i>HNRNPM</i>	253	<i>PECAM1</i>	331	<i>SOX6</i>
20	<i>ANKRD13B</i>	98	<i>DAB1</i>	176	<i>HSF2BP</i>	254	<i>PGF</i>	332	<i>SRFBP1</i>
21	<i>ANKRD26</i>	99	<i>DAB2IP</i>	177	<i>HTRA1</i>	255	<i>PHACTR1</i>	333	<i>ST3GAL4</i>
22	<i>ANKRD31</i>	100	<i>DCLK2</i>	178	<i>IFT140</i>	256	<i>PHB</i>	334	<i>STAG1</i>
23	<i>ANKRD50</i>	101	<i>DENND5A</i>	179	<i>IGF2BP2</i>	257	<i>PIPSL</i>	335	<i>STK32B</i>
24	<i>ANKS1A</i>	102	<i>DHX58</i>	180	<i>IGF2R</i>	258	<i>PKD1L3</i>	336	<i>STN1</i>
25	<i>ANP32B</i>	103	<i>DNAH2</i>	181	<i>IL6R</i>	259	<i>PKD2L1</i>	337	<i>SUGP1</i>
26	<i>APLN</i>	104	<i>DNAJC13</i>	182	<i>ING1</i>	260	<i>PKN2</i>	338	<i>SUSD2</i>
27	<i>APOA5</i>	105	<i>DNAJC5B</i>	183	<i>INHBC</i>	261	<i>PLA2G7</i>	339	<i>SVEP1</i>
28	<i>APOB</i>	106	<i>DOCK5</i>	184	<i>INO80</i>	262	<i>PLCE1</i>	340	<i>SWAP70</i>
29	<i>APOC1</i>	107	<i>DOK7</i>	185	<i>INPP5D</i>	263	<i>PLCG1</i>	341	<i>TAB2</i>
30	<i>APOC1P1</i>	108	<i>DPYD</i>	186	<i>ITGB5</i>	264	<i>PLCG2</i>	342	<i>TBX20</i>

Таблица 1. Окончание

№	Ген	№	Ген	№	Ген	№	Ген	№	Ген
31	АРОЕ	109	<i>EDEM2</i>	187	<i>ITPK1</i>	265	<i>PLCL1</i>	343.	<i>TBXAS1</i>
32	АРОН	110	<i>EDN1</i>	188	<i>JCAD</i>	266	<i>PLEKHA7</i>	344.	<i>TCF21</i>
33	ARHGAP15	111	<i>EDNRA</i>	189	<i>KANK2</i>	267	<i>PLEKHG1</i>	345.	<i>TCF7L2</i>
34	ARHGAP26	112	<i>EEF1E1P1</i>	190	<i>KAT2A</i>	268	<i>PLEKHH2</i>	346.	<i>TDRD15</i>
35	ARHGAP42	113	<i>EFCAB13</i>	191	<i>KCNAB1</i>	269	<i>PLG</i>	347.	<i>TDRKH</i>
36	ARHGEF12	114	<i>EHBP1</i>	192	<i>KCNH7</i>	270	<i>PLPP3</i>	348.	<i>TEK</i>
37	ARHGEF26	115	<i>EHBP1L1</i>	193	<i>KCNK5</i>	271	<i>POC5</i>	349.	<i>TENT4A</i>
38	ARID4A	116	<i>EIF2B2</i>	194	<i>KLF14</i>	272	<i>POLK</i>	350.	<i>TGFB1</i>
39	ARL15	117	<i>ELL</i>	195	<i>KSR2</i>	273	<i>PPFIA1</i>	351.	<i>THADA</i>
40	ARNTL	118	<i>EML1</i>	196	<i>LDLR</i>	274	<i>PPHLN1</i>	352.	<i>THSD7A</i>
41	AS3MT	119	<i>EPB41L4A</i>	197	<i>LIPA</i>	275	<i>PPM1G</i>	353.	<i>TMEM106B</i>
42	ASZ1	120	<i>ERG</i>	198	<i>LIPC</i>	276	<i>PPP1R12B</i>	354.	<i>TMEM204</i>
43	ATF3	121	<i>ETV1</i>	199	<i>LIPC-AS1</i>	277	<i>PRDM16</i>	355.	<i>TMPRSS2</i>
44	ATP2B1	122	<i>EXOC3L2</i>	200	<i>LIPG</i>	278	<i>PRDM6</i>	356.	<i>TNS1</i>
45	ATXN2	123	<i>EXOC6</i>	201	<i>LMOD1</i>	279	<i>PRDM8</i>	357.	<i>TP53BP1</i>
46	ATXN2-AS	124	<i>FADD</i>	202	<i>LOXL1</i>	280	<i>PRIM2</i>	358.	<i>TRIB1</i>
47	BAZ1B	125	<i>FADS1</i>	203	<i>LPA</i>	281	<i>PRKCE</i>	359.	<i>TRIM5</i>
48.	<i>BCAP29</i>	126	<i>FADS2</i>	204	<i>LPAL2</i>	282	<i>PRKD2</i>	360.	<i>TSPAN14</i>
49.	<i>BCAS3</i>	127	<i>FAM114A1</i>	205	<i>LPL</i>	283	<i>PRKG1</i>	361.	<i>TSPAN9</i>
50.	<i>BCL3</i>	128	<i>FAM238C</i>	206	<i>LRFN2</i>	284	<i>PRMT5P1</i>	362.	<i>TTC39B</i>
51.	<i>BDNF</i>	129	<i>FAT4</i>	207	<i>LRP1</i>	285	<i>PROCR</i>	363.	<i>TWIST1</i>
52.	<i>BDNF-AS</i>	130	<i>FBXL20</i>	208	<i>LYRM2</i>	286	<i>PSD3</i>	364.	<i>UBE2Z</i>
53.	<i>BMP1</i>	131	<i>FES</i>	209	<i>MAML3</i>	287	<i>PSRC1</i>	365.	<i>UHRF1BP1</i>
54.	<i>BMPR1B</i>	132	<i>FGD6</i>	210	<i>MAP1S</i>	288	<i>PTK7</i>	366.	<i>UMPS</i>
55.	<i>BRAP</i>	133	<i>FGF5</i>	211	<i>MAP3K7CL</i>	289	<i>QRICH1</i>	367.	<i>UNC5C</i>
56.	<i>BSND</i>	134	<i>FHIT</i>	212	<i>MARK3</i>	290	<i>R3HDM2</i>	368.	<i>USP43</i>
57.	<i>BSX</i>	135	<i>FHL5</i>	213	<i>MARK4</i>	291	<i>RAB23</i>	369.	<i>VAMP5</i>
58.	<i>BTBD11</i>	136	<i>FKBP5</i>	214	<i>MAST4</i>	292	<i>RAB37</i>	370.	<i>VAMP8</i>
59.	<i>BTD</i>	137	<i>FLT1</i>	215	<i>MAT2A</i>	293	<i>RAI1</i>	371.	<i>VPS11</i>
60.	<i>BUD13</i>	138	<i>FMN2</i>	216	<i>MCF2L</i>	294	<i>RAPGEF2</i>	372.	<i>VPS37D</i>
61.	<i>C1GALT1</i>	139	<i>FN1</i>	217	<i>MCTP2</i>	295	<i>RBPM52</i>	373.	<i>VWDE</i>
62.	<i>C1S</i>	140	<i>FNDC1</i>	218	<i>MERTK</i>	296	<i>REST</i>	374.	<i>WDR12</i>
63.	<i>C2</i>	141	<i>FNDC3B</i>	219	<i>MIA3</i>	297	<i>RF00019</i>	375.	<i>WDR33</i>
64.	<i>C5</i>	142	<i>FOXB2</i>	220	<i>MLXIPL</i>	298	<i>RF00285</i>	376.	<i>WNT3</i>
65.	<i>C9orf84</i>	143	<i>FOXC1</i>	221	<i>MMP13</i>	299	<i>RGL3</i>	377.	<i>XKR4</i>
66.	<i>CARF</i>	144	<i>FRMD5</i>	222	<i>MORF4L1</i>	300	<i>RHOA</i>	378.	<i>ZBTB20</i>
67.	<i>CARMIL1</i>	145	<i>FTMT</i>	223	<i>MORN1</i>	301	<i>RN7SKP66</i>	379.	<i>ZC3H12D</i>
68.	<i>CASC4</i>	146	<i>FTO</i>	224	<i>MRAS</i>	302	<i>RNU7-159P</i>	380.	<i>ZCCHC8</i>
69.	<i>CATSPER2P1</i>	147	<i>FURIN</i>	225	<i>MRV11</i>	303	<i>RRBP1</i>	381.	<i>ZEB2</i>
70.	<i>CCDC92</i>	148	<i>GABRB1</i>	226	<i>MTCO3P1</i>	304	<i>SAYSD1</i>	382.	<i>ZFH3</i>
71.	<i>CCDC97</i>	149	<i>GALNT13</i>	227	<i>MTHFD1L</i>	305	<i>SBF2-AS1</i>	383.	<i>ZFPM2</i>
72.	<i>CCM2</i>	150	<i>GALNT2</i>	228	<i>MTHFR</i>	306	<i>SCAF11</i>	384.	<i>ZFPM2-AS1</i>
73.	<i>CD300LF</i>	151	<i>GCKR</i>	229	<i>MX1</i>	307	<i>SCARB1</i>	385.	<i>ZHX3</i>
74.	<i>CDH13</i>	152	<i>GDPD5</i>	230	<i>MYH11</i>	308	<i>SELENOI</i>	386.	<i>ZNF335</i>
75.	<i>CDKN2B-AS1</i>	153	<i>GGCX</i>	231	<i>MYL2</i>	309	<i>SEMA5A</i>	387.	<i>ZNF652</i>
76.	<i>CELSR2</i>	154	<i>GGT7</i>	232	<i>MYO9B</i>	310	<i>SEMA5B</i>	388.	<i>ZNF827</i>
77.	<i>CEP120</i>	155	<i>GIGYF2</i>	233	<i>N4BP2L2</i>	311	<i>SERPINA1</i>	389.	<i>ZNF831</i>
78.	<i>CETP</i>	156	<i>GIP</i>	234	<i>NAT2</i>	312	<i>SERPINA2</i>	390.	<i>ZPR1</i>

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящий момент накопленная информация об исследовании патогенеза ИБС свидетельствует, что в развитие данной патологии серьезный вклад вносят такие факторы как нарушения липидного обмена, атеросклероз, дисфункция эндотелия, наследственность [17]. Настоящее исследование выявило участие генов предрасположенности к ИБС в реализации механизмов воздействия перечисленных факторов.

Известно, что транспорт липопротеидов через барьер в субэндотелиальное пространство сосудов с накоплением там липопротеидов низкой плотности играет важную роль в патогенезе атеросклероза [18–21]. В настоящем исследовании выявлены группы генов, которые вовлечены в реализацию сигнальных путей Regulation of lipid metabolism by PPARalpha, Cholesterol metabolism, Linoleic acid (LA) metabolism. Кроме того, ряд генов предрасположенности к ИБС участвует в регуляции мембранного транспорта липидов, в частности клатрин-опосредованного эндоцитоза (clathrin-mediated endocytosis) липопротеинов низкой плотности, а также связан с транспортерами, обеспечивающими активный транспорт липидов (путь ABC transporters). Выявленный при анализе обогащения путь PPARA activates gene expression также связан с продукцией жирных кислот, липопротеинов низкой плотности, метаболизмом глюкозы.

Помимо изменений липидного обмена установлено, что уровень компонентов комплемента, его ингибитора (C1-ингибитор), а также фагоцитарной активности клеток свидетельствует о значительной активности данных систем у больных ИБС [22]. По полученным нами данным оказалось, что гены C2 и C5 ассоциированы с ИБС и вовлечены в сигнальный путь активации системы комплемента (activation of C3 and C5).

Показано, что под воздействием ряда факторов при развитии ИБС нарушается такая функция эндотелиальных клеток, как предотвращение активации процессов тромбообразования за счет ингибиторов тромбина и рецепторов для активации протеина C [23]. В норме эндотелий регулирует механизм свертывания крови через контроль экспрессии сайтов связывания для анти- и прокоагулянтных факторов на поверхности клетки [24]. В этот процесс вовлечены различные гены и сигнальные пути, в том числе системы, препятствующие наработке активных

форм кислорода: Txnrd2, ATG7 [25–28]. Sirt1/FoxO1 pathway играет важную роль в регуляции клеточной аутофагии для эндотелиоцитов, что уменьшает явления тромбоза [28]. Показано, что Card10 (caspase recruitment domain family member 10) является регулятором тромбин-индуцированной активации эндотелиоцитов и тромбоза, в то время как miR-181b ингибирует тромбин-индуцированную активацию сигналинга NF-kB связыванием Card10.

По полученным нами данным, гены предрасположенности к ИБС вовлечены в сигнальные пути, связанные с регуляцией тромбообразования (complement and coagulation cascades, platelet activation, platelet homeostasis, hemostasis). Также исследуемые гены вовлечены в реализацию пути nitric oxide stimulates guanylate cyclase, который влияет на способность тромбоцитов к усилению агрегации. Учитывая, что тромбоциты активируются гемом, и макрофаги переключаются на воспалительный тип [29, 30], важное значение имеет выявленное в ходе исследования участие генов предрасположенности к ИБС в реализации сигналинга гема (heme signaling), и процессе коагуляции (путь gamma-carboxylation, transport, and amino-terminal cleavage of proteins).

Другой важный аспект развития ИБС – изменение регуляции тонуса сосудов, связанное с такими факторами вазодилатации как NO, prostacyclin (PGI2) и endothelium-derived hyperpolarization factor (EDHF) [31], изменение концентрации кальция в цитоплазме эндотелия. Последнее, в свою очередь, модулируется несколькими сигнальными путями: активация эндотелиальных каналов TRPV4 включает расширение сосудов через увеличение концентрации Ca^{2+} и активацию рецепторов инозитол 1,4,5-трифосфата, которые освобождают Ca^{2+} из эндоплазматического ретикула [32]. Нами выявлена группа генов, участвующая в процессах сокращения гладкой мускулатуры (smooth muscle contraction, vascular smooth muscle contraction). Также обнаружены гены, участвующие в процессах синтеза инозитол-3-фосфата и инозитол-4-фосфата в цитозоле, что также способствует выходу кальция из эндоплазматического ретикула (путь synthesis of IP3 and IP4 in the cytosol).

В части изменений сосудистой стенки при ИБС пристально изучается накопление иммунных клеток (как воспалительный ответ) в субэндотелиальном слое коронарных артерий

Таблица 2. Группы выявленных путей, включающих гены предрасположенности к ИБС

№ п/п	Группы путей	Гены
1	ABC transporters	<i>ABCA1, ABCA12, ABCA8, ABCG8, CFTR</i>
2	AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications	<i>AGT, APOB, APOE, BMP1, COL4A1, COL4A2, COL4A4, EDN1, FHIT, FLT1, FN1, FURIN, HTRA1, ITGB5, LOXL1, MMP13, MYL2, NOS3, PECAM1, PGF, PLCE1, PLCG1, PLCG2, PLG, POLK, PPP1R12B, PRKCE, RHOA, SERPINH1, SMAD2, SMAD3, TGFB1</i>
3	Activation of C3 and C5	<i>C2, C5</i>
4	Aldosterone synthesis and secretion	<i>AGT ATP2B1, LDLR, PRKCE, PRKD2, SCARB1</i>
5	Biosynthesis of protectins	<i>CYP1A1, CYP1A2</i>
6	Caffeine metabolism	<i>CYP1A2, NAT2</i>
7	Cholesterol metabolism	<i>ABCA1, ABCA12, ABCA8, ABCG8, ALDH2, ANGPTL4, APOA5, APOB, APOC1, APOE, APOH, ATP2B1, BMP1, BSND, BTBD, CETP, CFTR, CHRD1, COL4A1, COL4A2, COL4A4, FN1, FTMT, FURIN, LDLR, LIPA, LIPC, LIPG, LOXL1, LPA, LPL, LRP1, MIA3, MMP13, MTHFD1L, MTHFR, NOS3, NPC1, PCSK9, PHB1, PLG, PLPP3, SCARB1, SERPINA1, SERPINH1, SLC22A2, SLC22A3, SLC2A12, SLC30A3, SLC39A8</i>
8	Clathrin-mediated endocytosis	<i>ACTR2, APOB, CFTR, CLTCL1, IGF2R, LDLR, OCRL, VAMP8</i>
9	Cohesin loading onto chromatin	<i>PDS5B, STAG1</i>
10	Complement and coagulation cascades	<i>C1S, C2, C5, PLG, PROCR, SERPINA1</i>
11	Establishment of sister chromatid cohesion	<i>PDS5B, STAG1</i>
12	Gamma-carboxylation, transport, and amino-terminal cleavage of proteins	<i>FURIN, GGCX</i>
13	Heme signaling	<i>APOB, ARNTL, NCOA6, RAI1</i>
14	Hemostasis	<i>APOB, APOH, ATP2B1, CARMIL1, DOCK5, FN1, GUCY1A1, INPP5D, IRAG1, ITPK1, MERTK, NOS3, PECAM1, PLCG1, PLCG2, PLG, PRKCE, PRKG1, PROCR, RHOA, SERPINA1, SH2B3, TEK, TGFB1, ZFPM2</i>
15	Linoleic acid (LA) metabolism	<i>FADS1, FADS2</i>
16	Methylation	<i>AS3MT, CYP1A2, MAT2A</i>
17	Neurophilin interactions with VEGF and VEGFR	<i>FLT1, NRP1</i>
18	Neurotransmitter clearance	<i>ALDH2, SLC22A2</i>
19	Nitric oxide stimulates guanylate cyclase	<i>GUCY1A1, IRAG1, NOS3, PRKG1</i>
20	Non-integrin membrane-ECM interactions	<i>BMP1, COL4A1, COL4A2, COL4A4, FN1, FURIN, HTRA1, ITGB5, LOXL1, MMP13, PECAM1, PLG, RHOA, SERPINH1, SKI, SMAD2, SMAD3, TGFB1</i>
21	O-glycosylation of TSR domain-containing proteins	<i>ADAMTS7, SEMA5A, SEMA5B, THSD7A</i>
22	O-linked glycosylation	<i>ADAMTS7, C1GALT1, GALNT13, GALNT2, SEMA5A, SEMA5B, ST3GAL4, THSD7A</i>
23	Organic cation transport	<i>SLC22A2, SLC22A3</i>
24	PPARA activates gene expression	<i>ABCA1, AGT, ANGPTL4, APOA5, ARNTL, CYP1A1, FADS1, GRHL1, NCOA6</i>
25	Peptide hormone metabolism	<i>AGT, EXOC6, GIP, INHBC, PLA2G7, TCF7L2</i>
26	Platelet activation	<i>ARHGEF12, GUCY1A1, NOS3, PLCG2, PRKG1, RHOA, TBXAS1, VAMP8</i>
27	Platelet homeostasis	<i>APOB, ATP2B1, GUCY1A1, IRAG1, NOS3, PECAM1, PRKG1</i>

Таблица 2. Окончание

№ п/п	Группы путей	Гены
28	RHOC GTPase cycle	<i>AKAP13, ANKRD26, ARHGAP15, ARHGAP26, ARHGAP42, ARHGEF12, ARHGEF26, CFTR, CKB, DOCK5, MCF2L, MYO9B, OCRL, PKN2, PLEKHG1, RHOA, SLK, SWAP70</i>
29	Rap1 signaling pathway	<i>FGF5, FLT1, MRAS, PGF, PLCE1, PLCG1, PRKD2, RAPGEF2, RHOA, TEK</i>
30	Ras signaling pathway	<i>BDNF, BRAP, FGF5, FLT1, KSR2, MRAS, PGF, PLCE1, PLCG1, PLCG2, RHOA, TEK</i>
31	Regulation of lipid metabolism by PPARalpha	<i>ABCA1, AGT, ANGPTL4, APOA5, ARNTL, CYP1A1, FADS1, GRHL1, NCOA6</i>
32	SLIT2:ROBO1 increases RHOA activity	<i>MYO9B, RHOA</i>
33	Signaling by receptor tyrosine kinases	<i>APOE, BDNF, COL4A1, COL4A2, COL4A4, FES, FGF5, FLT1, FN1, FURIN, GABRB, HGFAC, HNRNPM, NOS3, NRPI, PGF, PLCG1, PLG, PRKCE, REST, RHOA, SH2B3, TAB2, TRIB1</i>
34	Smooth muscle contraction	<i>GUCY1A1, ITGB5, LMOD1, MYH11</i>
35	Synthesis of IP3 and IP4 in the cytosol	<i>ACTR2, APOB, BDNF, EDN1, FLT1, FN1, IL6R, INPP5D, ITPK1, MERTK, NOS3, OCRL, PECAM1, PLCE1, PLCG1, PLCG2, PLPP3, PRKCE, PROCR, TEK, TGFB1</i>
36	VEGF binds to VEGFR leading to receptor dimerization	<i>FLT1, PGF</i>
37	VEGF ligand-receptor interactions	<i>FLT1, PGF</i>
38	Vascular smooth muscle contraction	<i>AGT, ARHGEF12, BMPR1B, EDN1, EDNRA, FES, GUCY1A1, IRAG1, MYH11, NRPI, PLCG1, PLCG2, PPP1R12B, PRKCE, PRKG1, RHOA, SEMA5A, SEMA5B, UNC5C</i>

[33–35]. Воспаление сосудистой стенки может индуцироваться такими факторами риска как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, гипергликемия, активные формы кислорода. Цитокины TNF- α , IL-6, IL-8 и IL-18 усиливают воспалительный ответ, и, в результате связывания с соответствующими рецепторами и активации NF- κ B индуцируют экспрессию молекул адгезии в клетках эндотелия и лейкоцитах (Е-селектин и Р-селектин, intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) и vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)), что усугубляет эндотелиальную дисфункцию [36, 37].

Дисбаланс между выработкой активных форм кислорода и системами антиоксидантной защиты также является важной причиной эндотелиальной дисфункции, приводящей к повреждению сосудов [38]. Окислительный стресс приводит к изменению регуляции сигнальных и метаболических путей, ответственных за выработку цитокинов, клеточный цикл, реализацию апоптоза. Полученные нами результаты свидетельствуют об участии генов предрасположенности к ИБС в данных процессах – AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications, biosynthesis of protectins (регулирует синтез протектинов, обладающих мощным противовоспалительным действием).

Артериальная гипертензия как один из факторов описанных выше нарушений может возникать вследствие альдостерон-опосредованных изменений в системе адсорбции натрия и воды [39]. В настоящем исследовании выявлено, что гены предрасположенности к ИБС (в частности, гены ангиотензиногена и рецептора липопротеинов низкой плотности) вовлечены в сигнальный путь синтеза и секреции альдостерона (aldosterone synthesis and secretion), а также в метаболический путь peptide hormone metabolism. Ген цитохрома P450 1A2 (CYP1A2), в свою очередь, вовлечен в реализацию метаболических путей methylation и caffeine metabolism, поскольку является важнейшим ферментом детоксикации и ответствен за расщепление кофеина, повышающего артериальное давление [40].

По полученным нами данным, гены переносчиков органических катионов *SLC22A2*, *SLC22A3* вовлечены в процессы organic cation transport. Установлено, что дефицит *SLC22A3* при ИБС значительно снижает липополисахарид-индуцированную воспалительную реакцию моноцитов путем прерывания сигнальных каскадов NF- κ B и MAPK гистаминзависимым образом [41].

Ген алкогольдегидрогеназы, являющийся геном предрасположенности к ИБС, по результа-

там исследования может оказывать влияние на сигналинг, связанный с клиренсом нейротрансмиттеров (neurotransmitter clearance) (в частности этанола) [42].

Помимо описанных выше факторов, также значительный вклад в развитие ИБС вносит нарушение функции полупроницаемого барьера эндотелия. Известно, что в норме гликокаликс благодаря отрицательному заряду, отталкивает тромбоциты, эритроциты и лейкоциты [43–46], а протеинсвязывающий комплекс поддерживает целостность эндотелия [47–51]. Гликокаликс включает в себя протеогликаны, гликозаминогликаны, гликопротеины. В состав последних входят три семейства молекул адгезии (селектинов, интегринов и суперсемейство иммуноглобулинов), экспрессия которых зависит от микроокружения. По результатам проведенного нами исследования, гены предрасположенности к ИБС участвуют в передаче сигнальной трансдукции *Rap1* и *Ras*, влияющих на процессы и молекулы адгезии. Так, *Ras* signaling pathway регулирует процессы клеточной пролиферации, выживаемости, апоптоза и роста, миграции и движений цитоскелета, задействуя пути регуляции актина цитоскелета, *PI3K*-*Akt* сигнальный путь, *MAPK* сигнальный путь, сигналинг Ca^{2+} , эндоцитоз. *Rap1* signaling pathway (является частью предыдущего пути) контролирует процессы клеточной адгезии, образование межклеточных соединений и клеточную полярность. *Rap1* играет доминирующую роль в контроле взаимодействий клетка–клетка и клетка–матрикс, регулируя функцию интегринов и других молекул адгезии в различных типах клеток [52].

Вышеуказанные пути являются частью сигнальной трансдукции signaling by receptor tyrosine kinases, имея общие гены предрасположенности к ИБС *FGF5* (фактор роста фибробластов 5, влияет на митогенную активность и выживаемость клеток, вовлечен в процессы эмбрионального развития, клеточного роста, морфогенеза, восстановления тканей), *FLT1* (рецептор сосудистого эндотелиального фактора роста 1 – участвует в стимулировании васкулогенеза и ангиогенеза), *PGF* (плацентарный фактор роста, вырабатывается эндотелиальными клетками), *PLCG1* (фосфолипаза C, гамма 1 – участвует в росте, миграции, апоптозе и пролиферации клеток), *RHOA* (вовлечен в регуляцию цитоскелета, связанную с образованием стресс-волокон актина и сократительной способностью актомиозина). Последний ген, по результатам проведенного анализа

обогащения путей, также вовлечен в реализацию сигнального пути *SLIT2:ROBO1* increases *RHOA* activity, повышающего активность *RHOA*, и пути *RHO* GTPase cycle.

Оказалось, что гены, ассоциированные с ИБС, вовлечены также в реализацию сигнального пути non-integrin membrane-ECM interactions, когда мембранные белки (не интегрины) взаимодействуют с белками внеклеточного матрикса. Они могут связываться с интегринами и рецепторами факторов роста, влияя на их функцию, либо непосредственно оказывать влияние на актиновый цитоскелет.

Установлено, что у пациентов с ИБС имеются признаки повреждения ДНК в мононуклеарных клетках периферической крови [53]. По результатам нашего исследования, гены предрасположенности к ИБС вовлечены в пути, регулирующие процессы репарации ДНК – cohesin loading onto chromatin, establishment of sister Chromatid cohesion.

Эндотелиальные клетки являются основным элементом для воздействия сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF, vascular endothelial growth factor) [54]. VEGF вырабатывается для стимулирования роста сосудов (как в эмбриональном развитии, так и в уже существующей сосудистой системе). Нами обнаружено, что ген предрасположенности к ИБС белка VEGF влияет на реализацию данных процессов через участие в сигнальных путях neurophilin interactions with VEGF and VEGFR, VEGF binds to VEGFR leading to receptor dimerization, VEGF ligand-receptor interactions.

За регуляцию ангиогенеза ответственны и метаболический путь пост трансляционной модификации белков – O-linked glycosylation и его часть – метаболический путь O-glycosylation of TSR domain-containing proteins [55], которые, по полученным данным, включают продукты генов предрасположенности к ИБС и ответственны за регуляцию воспаления, ангиогенеза.

Таким образом, гены предрасположенности к ИБС совместно вовлечены в реализацию различных механизмов развития данного заболевания, включая нарушения липидного метаболизма, изменения активности элементов системы комплемента, функции эндотелия. Наследственные факторы могут оказывать влияние на процессы регуляции тромбообразования, тонус сосудов,

баланс про- и антиокислительных факторов, проницаемость эндотелия, адсорбцию воды и натрия, а также процессы ангиогенеза. При этом исследуемые гены могут быть вовлечены в реализацию одного либо нескольких сигнальных/метаболических путей.

Выявление *in silico* генов, влияющих на процессы сигнальной трансдукции и метаболизма у больных ИБС, поможет сформировать новые знания о патогенезе данного заболевания. Последующие исследования, в том числе экспериментальные, будут использоваться для выявления новых молекулярных механизмов и в дальнейшем мишеней для фармакологической коррекции ИБС.

Финансовая поддержка при подготовке статьи не осуществлялась.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием в качестве объекта животных.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием в качестве объекта людей.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Khan M.A., Hashim M.J., Mustafa H. et al. Global epidemiology of ischemic heart disease: Results from the global burden of disease study // *Cureus*. 2020. V. 12. № 7. <https://doi.org/10.7759/cureus.9349>
2. Colditz G.A., Stampfer M.J., Willett W.C. et al. A prospective study of parental history of myocardial infarction and coronary heart disease in women // *Am. J. Epidemiol.* 1986. V. 123. P. 48–58. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114223>
3. Lewis D., Wang Q., Topol E.J. Ischaemic heart disease // *Nat. Encyclopedia Life Sciences*. 2002. V. 10. P. 508–515.
4. Shen G., Archacki S.R., Wang Q. The molecular genetics of coronary artery disease and myocardial infarction // *Acute Coronary Syndrome*. 2004. V. 6. P. 129–141. <https://doi.org/10.1097/01.hco.0000160373.77190.fl>
5. Slack J., Evans K.A. The increased risk of death from ischaemic heart disease in first degree relatives of 121 men and 96 women with ischaemic heart disease // *J. Med. Genet.* 1966. V. 2. P. 239–257. <https://doi.org/10.1136/jmg.3.4.239>
6. Wang Q., Pyeritz R.E. Molecular genetics of cardiovascular disease // *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Edn 1. N. Y. Lippincott Williams & Wilkins, 2000. P. 1–12.
7. Wang Q., Chen Q. Cardiovascular disease and congenital defects // *Nat. Encyclopedia Life Sciences*. 2000. V. 3. P. 646–657.
8. Wang Q., Chen Q. Cardiovascular disease and congenital heart defects // *Nat. Encyclopedia Human Genome*. 2003. V. 1. P. 396–411.
9. Wang Q. Molecular genetics of coronary artery disease // *Curr. Opin. Cardiol.* 2005. V. 20. № 3. P. 182–188. <https://doi.org/10.1097/01.hco.0000160373.77190.fl>
10. MacArthur J., Bowler E., Cerezo M. et al. The new NHGRI-EBI Catalog of published genome-wide association studies (GWAS Catalog) // *Nucl. Ac. Res.* 2017. V. 45. P. D896–D901. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw1133>
11. Pinero J., Bravo A., Rosinach N.Q. et al. DisGeNET: A comprehensive platform, integrating information on human disease-associated genes and variants // *Nucl. Ac. Res.* 2017. V. 45. P. D833–D839. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw943>
12. Safran M., Dalah I., Alexander J. et al. GeneCards version 3: The human gene integrator // *Database (Oxford)*. 2010. <https://doi.org/10.1093/database/baq020>
13. Bindea G., Mlecnik B., Hackl H. et al. ClueGO: A Cytoscape plug-in to decipher functionally grouped gene ontology and pathway annotation networks // *Bioinformatics*. 2009. V. 25. № 8. P. 1091–1093. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btp101>
14. Kanehisa M., Goto S., Kawashima S., Nakaya A. The KEGG databases at GenomeNet // *Nucl. Ac. Res.* 2002. V. 30. № 1. P. 42–46. <https://doi.org/10.1093/nar/30.1.42>
15. Fabregat A., Jupe S., Matthews L. et al. The reactome pathway knowledgebase // *Nucl. Ac. Resh.* 2018. V. 46. № D1. P. D649–D655. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx1132>
16. Tang W., Hu J., Zhang H. et al. Kappa coefficient: A popular measure of rater agreement // *Shanghai Archives of Psychiatry*. 2015. V. 27. № 1. P. 62–67. <https://doi.org/10.11919/j.issn.1002-0829.215010>
17. Wilson P.W., D'Agostino R.B., Levy D. et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories // *Circulation*. 1998. V. 97. № 18. P. 1837–1847. <https://doi.org/10.1161/01.cir.97.18.1837>
18. Zhang X., Sessa W.C., Fernandez-Hernando C. Endothelial transcytosis of lipoproteins in atherosclerosis // *Front. Cardiovasc. Med.* 2018. V. 5. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00130>
19. Mehta D., Malik A.B. Signaling mechanisms regulating endothelial permeability // *Physiol. Rev.* 2006. V. 86. P. 279–367. <https://doi.org/10.1152/physrev.00012.2005>
20. Rahimi N. Defenders and challengers of endothelial barrier function // *Front. Immunol.* 2017. V. 8.

- <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01847>
21. *Fung K.Y.Y., Fairn G.D., Lee W.L.* Transcellular vesicular transport in epithelial and endothelial cells: Challenges and opportunities // *Traffic*. 2018. V. 19. P. 5–18. <https://doi.org/10.1111/tra.12533>
 22. *Лапунова Л.Л.* Иммунологические изменения при некоторых заболеваниях сердечно-сосудистой системы // *Мед. новости*. 1996. № 11. С. 3–8.
 23. *van Hinsbergh V.W.* Endothelium-role in regulation of coagulation and inflammation // *Semin. Immunopathol.* 2012. V. 34. № 1. P. 93–106. <https://doi.org/10.1007/s00281-011-0285-5>
 24. *Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J. et al.* The vascular endothelium and human diseases // *Int. J. Biol. Sci.* 2013. V. 9. P. 1057–1069. <https://doi.org/10.7150/ijbs.7502>
 25. *Kirsch J., Schneider H., Pagel J.-I. et al.* Endothelial dysfunction, and a prothrombotic, proinflammatory phenotype is caused by loss of mitochondrial thioredoxin reductase in endothelium // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2016. V. 36. P. 1891–1899. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.307843>
 26. *Lin J., He S., Sun X. et al.* MicroRNA-181b inhibits thrombin-mediated endothelial activation and arterial thrombosis by targeting caspase recruitment domain family member 10 // *FASEB J.* 2016. V. 30. P. 3216–3226. <https://doi.org/10.1096/fj.201500163R>
 27. *Yau J.W., Singh K.K., Hou Y. et al.* Endothelial-specific deletion of autophagy-related 7 (ATG7) attenuates arterial thrombosis in mice // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2017. V. 154. P. 978–988. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.02.058>
 28. *Wu Q., Hu Y., Jiang M. et al.* Effect of autophagy regulated by sirt1/foxo1 pathway on the release of factors promoting thrombosis from vascular endothelial cells // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. V. 20. <https://doi.org/10.3390/ijms20174132>
 29. *Donegan R.K., Moore C.M., Hanna D.A., Reddi A.R.* Handling heme: The mechanisms underlying the movement of heme within and between cells // *Free Radic. Biol. Med.* 2019. V. 133. P. 88–100. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.08.005>
 30. *Gouveia Z., Carlos A.R., Yuan X. et al.* Characterization of plasma labile heme in hemolytic conditions // *FEBS J.* 2017. V. 284. № 19. P. 3278–3301. <https://doi.org/10.1111/febs.14192>
 31. *Sandoo A., van Zanten J.J., Metsios G.S. et al.* The endothelium and its role in regulating vascular tone // *Open Cardiovasc. Med. J.* 2010. V. 4. P. 302–312. <https://doi.org/10.2174/1874192401004010302>
 32. *Heathcote H.R., Lee M.D., Zhang X. et al.* Endothelial TRPV4 channels modulate vascular tone by Ca^{2+} -induced Ca^{2+} release at inositol 1,4,5-trisphosphate receptors // *Br. J. Pharmacol.* 2019. V. 176. P. 3297–3317. <https://doi.org/10.1111/bph.14762>
 33. *Gao W., Liu H., Yuan J. et al.* Exosomes derived from mature dendritic cells increase endothelial inflammation and atherosclerosis via membrane TNF-alpha mediated NF-kappaB pathway // *J. Cell. Mol. Med.* 2016. V. 20. P. 2318–2327. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12923>
 34. *Herrero-Fernandez B., Gomez-Bris R., Somovilla-Crespo B., Gonzalez-Granado J.M.* Immunobiology of atherosclerosis: A complex net of interactions // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. V. 20. <https://doi.org/10.3390/ijms20215293>
 35. *Marchio P., Guerra-Ojeda S., Vila J.M. et al.* Targeting early atherosclerosis: A focus on oxidative stress and inflammation // *Oxid. Med. Cell Longev.* 2019. V. 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/8563845>
 36. *Nafisa A., Gray S.G., Cao Y. et al.* Endothelial function and dysfunction: Impact of metformin // *Pharmacol. Ther.* 2018. V. 192. P. 150–162. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.07.007>
 37. *Silva I.V.G., de Figueiredo R.C., Rios D.R.A.* Effect of different classes of antihypertensive drugs on endothelial function and inflammation // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. V. 20. <https://doi.org/10.3390/ijms20143458>
 38. *Incalza M.A., D'Oria R., Natalicchio A.* Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases // *Vascul. Pharmacol.* 2018. V. 100. P. 1–19. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2017.05.005>
 39. *Guagliardo N.A., Yao J., Hu C., Barrett P.Q.* Mini review: Aldosterone biosynthesis: Electrically gated for our protection // *Endocrinology.* 2012. V. 153. № 8. P. 3579–3586. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1339>
 40. *Palatini P., Ceolotto G., Ragazzo F. et al.* CYP1A2 genotype modifies the association between coffee intake and the risk of hypertension // *J. Hypertens.* 2009. V. 27. № 8. P. 1594–1601. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32832ba850>
 41. *Li L., He M., Zhou L. et al.* A solute carrier family 22 member 3 variant rs3088442 G→A associated with coronary heart disease inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory response // *J. Biol. Chem.* 2015. V. 290. № 9. P. 5328–5340. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.584953>
 42. *Abraham K.P., Salinas A.G., Lovinger D.M.* Alcohol and the brain: Neuronal molecular targets, synapses, and circuits // *Neuron.* 2017. V. 96. № 6. P. 1223–1238. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.10.032>
 43. *Pries A.R., Secomb T.W., Gaetgens P.* The endothelial surface layer // *Pflug. Arch.* 2000. V. 440. P. 653–666. <https://doi.org/10.1007/s004240000307>
 44. *Buonassisi V.* Sulfated mucopolysaccharide synthesis and secretion in endothelial cell cultures // *Exp. Cell Res.* 1973. V. 76. P. 363–368. [https://doi.org/10.1016/0014-4827\(73\)90388-1](https://doi.org/10.1016/0014-4827(73)90388-1)
 45. *Gerrity R.G., Richardson M., Somer J.B. et al.* Endothe-

- lial cell morphology in areas of *in vivo* Evans blue uptake in the aorta of young pigs. II. Ultrastructure of the intima in areas of differing permeability to proteins // *Am. J. Pathol.* 1977. V. 89. P. 313–334.
46. Baldwin A.L., Winlove C.P. Effects of perfusate composition on binding of ruthenium red and gold colloid to glycocalyx of rabbit aortic endothelium // *J. Histochem. Cytochem.* 1984. V. 32. P. 259–266.
<https://doi.org/10.1177/32.3.6198357>
 47. Schnittler H.J. Structural and functional aspects of intercellular junctions in vascular endothelium // *Basic Res. Cardiol.* 1998. V. 93. № 3. P. 30–39.
<https://doi.org/10.1007/s003950050205>
 48. Lampugnani M.G. Endothelial cell-to-cell junctions: adhesion and signaling in physiology and pathology // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2012. V. 2.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006528>
 49. Simionescu M., Simionescu N., Palade G.E. Segmental differentiations of cell junctions in the vascular endothelium. The microvasculature // *J. Cell Biol.* 1975. V. 67. P. 863–885.
<https://doi.org/10.1083/jcb.67.3.863>
 50. Dejana E., Corada M., Lampugnani M.G. Endothelial cell-to-cell junctions // *FASEB J.* 1995. V. 9. P. 910–918.
<https://doi.org/10.1096/fasebj.9.10.7615160>
 51. Simionescu M., Antohe F. Functional ultrastructure of the vascular endothelium: changes in various pathologies // *The Vascular Endothelium I.* Berlin; Heidelberg: Springer. 2006. P. 41–69.
https://doi.org/10.1007/3-540-32967-6_2
 52. Boettner B., Van Aelst L. Control of cell adhesion dynamics by Rap1 signaling // *Curr. Opin. Cell Biol.* 2009. V. 21. P. 684–693.
<https://doi.org/10.1016/j.cceb.2009.06.004>
 53. Shah N., Meira L.B., Elliott R.M. et al. DNA damage and repair in patients with coronary artery disease: Correlation with plaque morphology using optical coherence tomography (decode study) // *Cardiovasc. Res.* 2019. V. 20. № 9. P. 812–818.
<https://doi.org/10.1016/j.carrev.2019.04.028>
 54. Melincovici C.S., Boşca A.B., Şuşman S. et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) – key factor in normal and pathological angiogenesis // *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2018. V. 59. № 2. P. 455–467.
 55. Adams J.C., Tucker R.P. The thrombospondin type 1 repeat (TSR) superfamily: Diverse proteins with related roles in neuronal development // *Dev. Dyn.* 2000. V. 218. № 2. P. 280–299.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0177\(200006\)218:2<280::AID-DVDY4>3.0.CO;2-0](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0177(200006)218:2<280::AID-DVDY4>3.0.CO;2-0)

Analysis of the Involvement of Susceptibility Genes to to Coronary Heart Disease in Implementation Signaling and Metabolic Pathways

N. Yu. Chasovskikh¹, E. E. Shestakova^{1, *}

¹Siberian State Medical University, Tomsk, 634050 Russia

*e-mail: evgenika06@gmail.com

Coronary heart disease (CHD) is a common pathology, and its development is mediated by a large number of genetic factors, environmental factors and their combinations. In this regard, the objective of the study was a bioinformatic analysis of the involvement of susceptibility genes to CHD in the implementation of signaling and metabolic pathways. The list of susceptibility genes was compiled using GWAS, DisGeNET and GeneCards databases. Pathway enrichment analysis was performed using the ClueGO v2.5.9 Cytoscape v3.9.1 plugin. As a result of the study, it was established that these genes are involved in the implementation of various mechanisms of development of CHD, including disorders of lipid metabolism, changes in the activity of elements of the complement system, and endothelial function. Hereditary factors can influence changes in the processes of regulation of thrombus formation, vascular tone, the balance of pro- and antioxidant factors, endothelial permeability, water and sodium adsorption, as well as the processes of angiogenesis. In this case, the genes under study may be involved in the implementation of one or several signaling/metabolic pathways.

Keywords: CHD, susceptibility genes, pathway enrichment analysis, Cytoscape, ClueGO.