

УДК 616.12-005.4:616.894-053.8:577.2.08
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-4-193-204>

Биоинформационный анализ биологических путей при ишемической болезни сердца и болезни Альцгеймера

Часовских Н.Ю., Чижик Е.Е.

Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – провести анализ обогащения биологических путей при болезни Альцгеймера и ишемической болезни сердца (ИБС) с помощью биоинформационных инструментов.

Гены предрасположенности к ИБС и гены предрасположенности к болезни Альцгеймера извлечены из публичной базы данных DisGeNET (база данных ассоциаций генов и заболеваний). Анализ обогащения биологических путей проведен в плагине ClueGO Cytoscape version 3.6.0 при помощи гипергеометрического теста с использованием баз данных KEGG и REACTOME.

Выявленные гены предрасположенности к болезни Альцгеймера и ИБС включены в 69 общих сигнальных путей, объединенных в следующие подгруппы: сигнальные пути, участвующие в гибели клеток (1); сигнальные пути, вовлеченные в процессы иммунной системы (2); сигнальные пути, ответственные за метаболизм жирных кислот (3); сигнальные пути, принимающие участие в функционировании нервной системы (4), сердечно-сосудистой системы (5), эндокринной системы (6).

В результате проведенного анализа выявлены возможные общие процессы, в которые вовлечены генетические факторы и их продукты при ишемической болезни сердца и болезни Альцгеймера. В частности, предполагается, что гены предрасположенности, участвующие в реализации данных путей, регулируют процессы апоптоза, выработки воспалительных цитокинов и хемокинов, метаболизма липидов, формирования β -амилоида, ангиогенеза.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, болезнь Альцгеймера, ClueGO Cytoscape, гены предрасположенности, анализ обогащения путей

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

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

Для цитирования: Часовских Н.Ю., Чижик Е.Е. Биоинформационный анализ биологических путей при ишемической болезни сердца и болезни Альцгеймера. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(4):193–204. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-4-193-204>.

Bioinformatic analysis of biological pathways in coronary heart disease and Alzheimer's disease

Chasovskikh N.Y., Chizhik E.E.

Siberian State Medical University
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. Using bioinformatic tools, to perform a pathway enrichment analysis in Alzheimer's disease and coronary heart disease (CHD).

✉ Чижик Евгения Евгеньевна, evgenika06@gmail.com

Materials and methods. Genes contributing to susceptibility to CHD and Alzheimer's disease were obtained from the public database DisGeNET (Database of Gene – Disease Associations). A pathway enrichment analysis was performed in the ClueGO Cytoscape plug-in (version 3.6.0) using hypergeometric distribution and the KEGG and Reactome databases.

Results. The identified genes contributing to susceptibility to Alzheimer's disease and CHD are included in 69 common signaling pathways, grouped into the following subgroups: cell death signaling pathways (1); signaling pathways regulating immune responses (2); signaling pathways responsible for fatty acid metabolism (3); signaling pathways involved in the functioning of the nervous system (4), cardiovascular system (5), and endocrine system (6).

Conclusion. Following the performed analysis, we identified possible associations between processes involving genetic factors and their products in CHD and Alzheimer's disease. In particular, we assumed that susceptibility genes involved in the implementation of these pathways regulate apoptosis, production of inflammatory cytokines and chemokines, lipid metabolism, β -amyloid formation, and angiogenesis.

Keywords: coronary heart disease, Alzheimer's disease, ClueGO Cytoscape plug-in, susceptibility genes, pathway enrichment analysis

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Chasovskikh N.Y., Chizhik E.E. Bioinformatic analysis of biological pathways in coronary heart disease and Alzheimer's disease. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(4):193–204. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-4-193-204>.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Альцгеймера (БА) на сегодняшний день представляет собой серьезную проблему для здравоохранения. По оценкам Alzheimer's Disease International, на 2019 г. данным заболеванием страдают более 50 млн человек по всему миру [1]. Многочисленные исследования наследственных основ болезни Альцгеймера выявили гены, влияющие на развитие данного заболевания [2, 3]. Также результаты исследований генетических ассоциаций различных заболеваний показывают, что проявления БА могут сочетаться с другими патологиями, например с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, такими как инфаркт миокарда [4], фибрилляция предсердий [5]. По данным М.К. Aronson и соавт., исследовавших взаимосвязь между деменцией и ишемической болезнью сердца (ИБС) у пожилых пациентов, ИБС, особенно длительная, связана с меньшей толщиной коры и объемом головного мозга (на магнитно-резонансной томографии) [6]. Кроме того, ряд эпидемиологических исследований показывает, что у пациентов с патологией коронарных артерий заболеваемость БА выше [7, 8].

Тем не менее наличие связи БА с ИБС остается дискутируемой, поскольку данные одних исследований говорят о том, что ИБС связана с когнитивными нарушениями [9], данные других – о том, что свя-

зи нет [10]. Например, Роттердамское исследование (проспективное когортное исследование, начатое в 1990 г. в Нидерландах и направленное на поиск причин хронических заболеваний, которые часто встречаются у пожилых людей и количество которых возрастает в связи со старением населения) показало, что нераспознанный (бессимптомный) инфаркт миокарда связан с риском БА, тогда как распознанный ИМ – нет [5, 11].

В 2014 г. G. Liu с соавт. для выявления новых факторов риска развития болезни Альцгеймера интегрировали данные трех GWAS исследований, используя метаанализ на основе генов. Анализ путей проводили с применением Киотской энциклопедии генов и геномов и базы данных геномной онтологии [12]. Авторы впервые выявили вовлеченность сигнальных путей, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, клеточными процессами и инфекционными заболеваниями, в развитие болезни Альцгеймера. Вместе с тем других исследований, рассматривающих совместные процессы сигнальной трансдукции при БА и ИБС, нет. Таким образом, анализ обогащения биологических путей, позволяющий оценить участие генов предрасположенности в возможных механизмах совместного течения исследуемых патологий, представляет особый интерес.

Цель данной работы – выявить сигнальные и метаболические пути, вовлеченные в процессы сигнальной трансдукции как при БА, так и при ИБС.

Гены предрасположенности к ИБС и гены предрасположенности к БА были извлечены из публичной базы данных DisGeNET [13]. DisGeNET представляет собой платформу, содержащую полный каталог генов и их вариантов, связанных с заболеваниями человека. Каталог объединяет данные из экспертных баз данных, таких как CTD, UniProt, ClinVar, Orphanet, GWAS, GAD, с информацией, полученной путем анализа текстов научной литературы [13]. Анализ обогащения биологических путей, предположительно вовлеченных в механизмы совместного проявления ишемической болезни сердца и болезни Альцгеймера, был проведен в плагине ClueGO Cytoscape v. 3.6.0 [14] с использованием баз данных KEGG [15], REACTOME [16]. Исследуемые гены предрасположенности к ишемической болезни сердца и болезни Альцгеймера в плагине ClueGO Cytoscape были представлены в виде 1 и 2 кластеров соответственно. Для анализа использовался гипергеометрический тест с $p < 0,05$ и значением каппа $K = 0,4$.

Списки генов предрасположенности к БА и предрасположенности к ИБС были сформированы на

основании анализа данных DisGeNET. В случае БА список генов составил 446, а в случае ИБС – 324 протеинкодирующих гена. По результатам проведенного анализа биологических путей было выявлено 90 путей, включающих гены предрасположенности к БА, 28 путей к ИБС, и 69 путей, ассоциированных с обоими заболеваниями (последние представлены в таблице).

По вовлеченности в биологические процессы и функционирование систем организма данные пути были объединены нами в следующие блоки: 1) сигнальные пути, участвующие в гибели клеток; 2) сигнальные пути, связанные с процессами иммунной системы; 3) сигнальные пути, ответственные за метаболизм жирных кислот; сигнальные пути, принимающие участие в функционировании нервной системы (4), сердечно-сосудистой системы (5), эндокринной системы (6). Кроме того, отдельно рассматривались пути, в реализации которых участвуют гены, необходимые для реализации физиологических процессов, и изменений при развитии типовых патологических процессов (например, воспаление, гипоксия).

Т а б л и ц а

Общие биологические пути, ассоциированные с ИБС и болезнью Альцгеймера	
Биологический путь	Общие для заболеваний гены, входящие в сигнальный путь
<i>1. Сигнальные пути, участвующие в гибели клеток</i>	
Апоптоз	<i>NFKB1, TNF</i>
Некроптоз	<i>IL1A, IL1B, TLR4, TNF</i>
Сигнальный путь TNF	<i>CCL2, IL1B, IL6, MMP3, MMP9, NFKB1, PTGS2, TNF</i>
Сигнальный путь p53	<i>SERPINE1</i>
<i>2. Сигнальные пути, вовлеченные в процессы иммунной системы</i>	
Линия кроветворных клеток	<i>IL1A, IL1B, IL6, IL6R, TNF</i>
Врожденная иммунная система	<i>AGER, CFH, CRP, F2, IGF2R, IL1B, MMP9, MPO, NFKB1, NOS3, OLR1, PLA-2G2A, PLCG2, TLR4</i>
Сигналинг с помощью интерлейкинов	<i>AGER, CCL2, CCR5, HMOX1, ICAM1, IL10, IL18, IL1A, IL1B, IL1RN, IL6, IL6R, IRS1, MMP3, MMP9, NFKB1, PTGS2, TGFB1, TNF, VEGFA</i>
Каскад комплемента	<i>CFH, CRP, F2</i>
Fc γ-R-опосредованный фагоцитоз	<i>PLCG2</i>
Фагосома	<i>MPO, OLR1, TLR4</i>
Взаимодействие клеточной поверхности с сосудистой стенкой	<i>F2, OLR1, TGFB1</i>
Трансэндотелиальная миграция лейкоцитов	<i>MMP9, PLCG2</i>
Сигналинг IL-4 и IL-13	<i>CCL2, HMOX1, IL10, IL18, IL1A, IL1B, IL6, IL6R, MMP3, MMP9, PTGS2, TGFB1, TNF, VEGFA</i>
Сигнальный путь IL-17	<i>CCL2, IL1B, IL6, MMP3, MMP9, NFKB1, PTGS2, TNF</i>
Сигнальный путь PI3K-Akt	<i>BDNF, IL6, IL6R, IRS1, NFKB1, NOS3, TLR4, VEGFA</i>
Сигнальный путь Fc-ε RI	<i>PLCG2</i>
Сигнальный путь рецептора лектина C-типа	<i>IL10, IL1B, IL6, NFKB1, PLCG2, PTGS2, TNF</i>
Сигнальный путь Toll-подобного рецептора	<i>IL1B, IL6, NFKB1, TLR4, TNF</i>
Клатрин-опосредованный эндоцитоз	<i>IGF2R, LDLR</i>

Продолжение табл.

Биологический путь	Общие для заболеваний гены, входящие в сигнальный путь
<i>3. Сигнальные пути, ответственные за метаболизм жирных кислот</i>	
Сборка плазменного липопротеина	<i>ABCA1, APOA1, APOE</i>
Ремоделирование липопротеинов плазмы	<i>ALB, APOA1, APOE, CETP, LPL</i>
Сборка, ремоделирование и клиренс липопротеинов в плазме	<i>ABCA1, ALB, APOA1, APOE, CETP, LDLR, LPL, NPC1</i>
Метаболизм холестерина	<i>ABCA1, APOA1, APOE, CETP, LDLR, LPA, LPL, LRP1, NPC1, SORT1</i>
Эфирный липидный обмен	<i>PLA2G1B, PLA2G2A</i>
Переваривание и всасывание жира	<i>ABCA1, APOA1, PLA2G1B, PLA2G2A</i>
Секреция желчи	<i>ABCB1, HMGCR, LDLR</i>
Сфинголипидный сигнальный путь	<i>NFKB1, NOS3, TNF</i>
<i>4. Сигнальные пути, вовлеченные в функционирование нервной системы</i>	
Сигналинг с помощью NTRKs	<i>BDNF, IRS1</i>
Сигналинг с помощью NTRK2 (TRKB)	<i>BDNF</i>
Сигнальный путь нейротрофина	<i>BDNF, IRS1, NFKB1, PLCG2, SORT1</i>
Формирование амилоидных волокон	<i>APOA1</i>
Аксональное наведение (управление аксонами)	<i>MMP9, UNC5C</i>
Серотонинергический синапс	<i>PTGS2</i>
Клиренс нейротрансмиттера	<i>ALDH2</i>
Эндокринные и другие факторы регулируемой реабсорбции кальция	<i>ESR1, VDR</i>
<i>5. Сигнальные пути, вовлеченные в функционирование сердечно-сосудистой системы</i>	
VEGFA-VEGFR2 путь	<i>NOS3, VEGFA</i>
Сигналинг с помощью VEGF	<i>NOS3, VEGFA</i>
Каскады комплемента и коагуляции	<i>F2, PLG, SERPINE1</i>
Активация, сигналинг и агрегация тромбоцитов	<i>ALB, APOA1, F2, PLCG2, PLG, SERPINE1, TGFB1, VEGFA</i>
Активация тромбоцитов	<i>F2, NOS3, PLCG2</i>
Сигналинг с помощью PDGF	<i>PLG</i>
Напряжение сдвига при атеросклерозе	<i>CCL2, HMOX1, IL1A, IL1B, MMP9, NFKB1, NOS3, TNF, VEGFA</i>
Тромбоцитарный гемостаз	<i>NOS3</i>
Сигнальный путь ангиотензина	<i>NOS3, SERPINE1</i>
Синтез и секреция альдостерона	<i>AGT, LDLR</i>
<i>6. Сигнальные пути, вовлеченные в реализацию функций эндокринной системы</i>	
Стероидогенез яичников	<i>LDLR, PTGS2</i>
Метаболизм пептидных гормонов	<i>ACE, AGT</i>
Альдостерон-регулируемая реабсорбция натрия	<i>IRS1</i>
<i>7. Сигнальные пути процессов, протекающих в норме и при патологии</i>	
Передача сигнала	<i>AGT, APOA1, APOE, BDNF, CCR5, ESR1, ESR2, F2, IL6, IL6R, IRS1, LDLR, LPL, LRP1, MMP3, MMP9, NFKB1, NOS3, NR3C1, PLCG2, PLG, PPARG, SERPINE1, TGFB1, TNF, VEGFA</i>
Сигнальный путь клеточных ответов на стресс	<i>IL1A, IL6, NFKB1, NR3C1, VEGFA</i>
Сигналинг рецепторных тирозинкиназ	<i>BDNF, ESR1, IRS1, MMP9, NOS3, PLG, VEGFA</i>
FOXO-опосредованная транскрипция	<i>NR3C1</i>
Сигнальный путь FoxO	<i>IL10, IL6, IRS1, TGFB1</i>
Сигнальный путь MAPK	<i>BDNF, IL1A, IL1B, NFKB1, TGFB1, TNF, VEGFA</i>
Сигнальный путь фосфолипазы D	<i>AGT, F2, PLCG2</i>
Сигнальный путь TGFβ	<i>TGFB1, TNF</i>

Биологический путь	Общие для заболеваний гены, входящие в сигнальный путь
Сигнальный путь HIF-1	<i>HMOX1, IL6, IL6R, NFKB1, NOS3, PLCG2, SERPINE1, TLR4, VEGFA</i>
Биологическое окисление	<i>ALDH2, HPGDS</i>
Организация внеклеточного матрикса	<i>MMP3, MMP9, PLG, SERPINE1, TGFB1</i>
Деградация внеклеточного матрикса	<i>MMP3, MMP9, PLG</i>
Фокальная адгезия	<i>VEGFA</i>
Регуляция транспорта и поглощения инсулиноподобного фактора роста (IGF) белками, связывающимися с инсулиноподобным фактором роста (IGFBPs)	<i>ALB, APOA1, APOE, F2, IL6, PLG</i>
Сигнальный путь Ras	<i>BDNF, NFKB1, PLA2G1B, PLA2G2A, PLCG2, VEGFA</i>
Сигнальные события G- α (i)	<i>AGT, APOA1, APOE, LDLR, LPL, LRP1</i>
Циркадные ритмы	<i>NR3C1, SERPINE1</i>
АВС транспортеры	<i>ABCA1, ABCB1</i>
Сумоилирование внутриклеточных рецепторов	<i>ESR1, NR3C1, PPARG, VDR</i>
Сигнальные события G- α (q)	<i>AGT, F2, MMP3</i>
Гликолиз/Глюконеогенез	<i>ALDH2</i>

СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ, УЧАСТВУЮЩИЕ В ГИБЕЛИ КЛЕТОК

Данные пути включают гены, ассоциированные с БА и ИБС. Сигнальный путь TNF [KEGG:04668] является начальным в реализации апоптотического или некроптотического пути. А именно, передача сигналов от TNFR1 запускает сигнальный путь NF- κ B, а также апоптоз и некроптоз [17]. Помимо этого, апоптоз может запускаться в результате инициации сигнального пути p53 [18]. Сигнальный путь некроптоза [KEGG:04217] участвует в реализации патогенеза многих заболеваний, включая неврологические заболевания, ишемическое повреждение и вирусную инфекцию [19].

Изменение регуляции и активации данных путей имеет большое значение для развития как ИБС, так и БА. Однако при БА роль апоптоза неоднозначна. Одни исследователи сообщают, что при БА активируются каспазы, в частности каспаза-6, которая запускает процесс апоптоза в головном мозге [20]. Другие исследователи утверждают, что теория апоптотической гибели клеток при БА и клиническая картина заболевания несовместимы, поскольку клетки, в отношении которых запущена программа апоптоза, умирают в течение нескольких дней, при этом сохраняется высокий уровень каспазы-3, что должно приводить к острой и массовой потере нейронов. И в таком случае клинические симптомы БА должны быть выявлены на ранней стадии заболевания, а не через десятки лет после начала заболевания [21]. Также известно, что при ИБС апоптоз является ключевым звеном патогенеза [22].

СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ, ВОВЛЕЧЕННЫЕ В ПРОЦЕССЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Сигнальный путь линии кроветворных клеток [KEGG:04640] отражает цепочку развития клеток крови от гемопоэтических стволовых клеток до зрелых клеток крови, в том числе являющихся клетками иммунной системы. Известно, что повышение общего количества лейкоцитов и отдельно каждого их подтипа позволяет прогнозировать развитие ИБС, кроме того, практически все клеточные элементы крови, включая лейкоциты, эритроциты и тромбоциты, вовлечены в патогенез атеросклероза [23]. Также известно, что тромбоциты принимают участие в развитии белка-предшественника β -амилоида, и их некоторая функциональная схожесть с нейронами позволяет использовать тромбоциты как модель для исследования болезни Альцгеймера [24].

Сигналинг, опосредованный интерлейкинами (IL) [R-HSA:449147], связан с их плеiotропным действием на клетки (влияние на рост и восстановление тканей, гематопоезический гомеостаз, а также на многочисленные уровни защиты организма от патогенов) [25]. Например, IL-1 β является основным медиатором при реализации острофазного ответа на уровне организма, а также в процессе развития местной воспалительной реакции [26]. Известно, что нарушение коронарного кровотока с ишемией миокарда повышает его концентрацию в крови [27]. Также при болезни Альцгеймера наблюдается повышенный уровень данного интерлейкина, что свидетельствует о процессе воспаления при данном заболевании [28].

Сигналинг IL-4 и IL-13 [R-HSA:6785807] в центральной нервной системе связан с нейропротекторным действием IL-4 и IL-13 – подавлением выработки медиаторов воспаления, что подтверждается результатами экспериментального моделирования на животных болезни Альцгеймера [29].

Сигнальный путь IL-17 [KEGG:04657] включает в себя семейство цитокинов, состоящих из IL-17A-F, и играет важную роль при острых и хронических воспалительных реакциях [30]. Семейство IL-17 передает сигналы через соответствующие им рецепторы и активирует нижестоящие пути, которые включают NF-κB, MAPK и C/EBP, индуцирующие экспрессию антимикробных пептидов, цитокинов и хемокинов [31].

Фагоцитоз является важным процессом в реализации защитной функции организма от инфекционных патогенов. Биологический путь Fc-γ-R-опосредованного фагоцитоза [KEGG:04666] реализует данную функцию с помощью γ рецепторов Fc клеток, опсонизированных антителами, которые распознают чужеродный материал. Перекрестное связывание Fc-γ-рецепторов инициирует серию сигналов, опосредованных фосфорилированием тирозина нескольких белков, которые, в свою очередь, приводят к образованию фагосом в результате перегруппировки актина цитоскелета и ремоделирования мембран [32]. Сигнальный путь фагосомы [KEGG:04145] запускается тогда, когда специфические рецепторы на поверхности фагоцитов распознают лиганды на поверхности чужеродных частиц. Приобретение фагосомами лизосомальных протеаз в процессе созревания, а также выделение активных форм кислорода важны для расщепления чужеродных веществ, находящихся в них [33].

Выявленный в ходе биоинформатического анализа сигнальный путь Fc-ε-RI [KEGG:04664] в тучных клетках инициируется взаимодействием антигена с IgE, связанным с внеклеточным доменом α-цепи Fc-ε-RI. Тучные клетки активируют высвобождение предварительно образованных гранул, содержащих биоактивные амины и протеогликанов. Активация фосфолипазы A2 вызывает высвобождение мембранных липидов с последующим развитием липидных медиаторов, таких как лейкотриены, а именно LTC₄, LTD₄, LTE₄, и простагландины, в частности PDG₂. Секретируются цитокины, наиболее важные из них: TNFα, IL-4 и IL-5 [34, 35].

Сигнальный путь рецепторов лектина C-типа [KEGG:04625] отвечает за функционирование CLR как рецепторов распознавания образов (PRR) для лигандов, происходящих из патогенов в дендритных клетках, макрофагах, нейтрофилах и т.д. После связывания лигандов CLR стимулируют внутриклеточные сигнальные каскады, которые индуцируют

выработку воспалительных цитокинов и хемокинов, следовательно, запускают врожденный и адаптивный иммунитет к патогенам [36].

Вовлеченность общих генов предрасположенности к исследуемым заболеваниям в вышеперечисленные биологические пути может влиять:

- на процессы выработки цитокинов и хемокинов, участвующих в развитии воспаления в нервной и сердечно-сосудистой системах. Так, показано, что микроглия играет ключевую роль в активации воспалительного процесса. Количество микроглии увеличивается у людей с БА и в эксперименте с моделированием БА у трансгенных мышей [37]. Исследования *in vitro* показывают, что секретируемые клетками микроглии цитокины, в частности IL-1β, IL-6, TNF-α, INF-γ, и хемокины способны усиливать иммунный ответ [37]. Также известно, что многие цитокины, например IL-12, IL-23, IL-6, IL-1β, участвуют как в развитии нейродегенерации, так и являются ключевыми элементами при нейровоспалении, опосредованном вторжением лейкоцитов в головной мозг [38]. При ИБС повышение уровня IL-6 и C-реактивного белка свидетельствует об увеличении поражения коронарных сосудов [39, 40];

- на изменение ответа при воздействии патогенов. При экспериментальной постановке БА на мышцах было выявлено, что введение микробных миметиков помимо вызывания сильного системного воспалительного ответа усиливает нейродегенерацию [41]. При ИБС различные патогенные микроорганизмы могут находиться в атеросклеротической бляшке и поддерживать местную воспалительную реакцию [42]. Однако, независимо от патогенов, обнаруженных в бляшке, развивается системное воспаление за счет высвобождения цитокинов. Например, пародонтальные патогены, такие как *P. gingivalis* и *Actinomyces comitans*, способствуют ответам субпопуляции Th17 как в селезенке, так и в атеросклеротических поражениях, что, в свою очередь, увеличивает высвобождение множества мощных цитокинов, таких как IL-1β, IL-6 и IL-17 [42].

СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ, ОТВЕТСТВЕННЫЕ ЗА МЕТАБОЛИЗМ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

Выявленные общие гены предрасположенности к исследуемым заболеваниям также участвуют в сборке плазменного липопротеина [R-HSA:8963898] и ремоделировании липопротеинов плазмы [R-HSA:8963899]. Липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) образуются в печени и переносят синтезированный там триацилглицерин в другие ткани организма. Частицы липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) образуются в основном в пече-

ни и перемещают несколько видов липидов между тканями и другими липопротеинами [43]. Ремоделирование липопротеинов плазмы представляет собой последовательность событий, начинающуюся с того, что хиломикроны, циркулируя в организме, приобретают молекулы аполипопротеинов С и Е и, взаимодействуя с эндотелиальными липазами, зачастую теряют большую часть своего триацилглицерина. Подвергаясь описанным изменениям, они становятся остатками хиломикронов, которые связываются с рецепторами ЛПНП, прежде всего на поверхности клеток печени. По мере циркулирования хиломикронов, на ЛПОНП воздействуют липопротеиновые липазы, расположенные на эндотелиальных поверхностях кровеносных сосудов и выделяющие жирные кислоты и глицерин. Затем происходит их поглощение тканями и ЛПОНП превращаются сначала в липопротеины промежуточной плотности (ЛППП), и далее в липопротеины низкой плотности (ЛПНП) [44]. Ремоделирование ЛПВП включает в себя превращение связанного с ЛПВП холестерина в эфиры холестерина (ремоделирование сферических ЛПВП), перенос липидов ЛПВП в клетки-мишени с регенерацией пре-βЛПВП и превращение пре-β ЛПВП в дискоидальные ЛПВП [45].

Идентифицированный в данном исследовании биологический путь метаболизма холестерина [KEGG:04979] при нарушении его функционирования может привести к повышенному риску различных эндокринных расстройств и сердечно-сосудистых заболеваний [46]. Общие гены предрасположенности к ИБС и болезни Альцгеймера PLA2G1B, PLA2G2A участвуют в реализации эфирного липидного обмена [KEGG:00565].

Выявленные пути переваривания и всасывания жира [KEGG:04975] и секреции желчи [KEGG:04976] являются путями, которые принимают участие в снижении уровня холестерина. Сфинголипидный сигнальный путь [KEGG:04071] отражает роль сфингомиелина и продуктов его метаболизма в качестве вторичных мессенджеров при различных метаболических процессах.

Таким образом, изменение липидного обмена при участии данных сигнальных и метаболических путей может приводить к нарушению состояния сосудистой стенки, а именно инфильтрации стенок артерий атерогенными липопротеидами, формированию склеротических бляшек и стенозированию, а также образованию тромбов, и являться ключевым звеном патогенеза ИБС [47].

В головном мозге при БА нарушение метаболизма липидов, а именно повышение уровня холестерина, способствует интеграции β-амилоида в клеточную

мембрану, что в конечном итоге повышает уровень цитозольного кальция в астроцитах и приводит к гибели нейрона [48]. Высокий уровень холестерина в плазме при определенных условиях способен разрушать гематоэнцефалический барьер, что позволяет системным макрофагам проникнуть в паренхиму мозга и инициировать нейровоспаление [49]. Высокий уровень липопротеинов низкой плотности усиливает активность VACE-1, влияет на белок-предшественник β-амилоида и ухудшает синаптическую активность [49]. Также аполипопротеин-Е, действующий как переносчик холестерина, может связываться с поверхностными рецепторами клеток и позволяет производить продукты окисления холестерина [50]. Нарушения метаболизма сфинголипидов, в частности его гидролиз, могут приводить к образованию церамида, который при болезни Альцгеймера вызывает апоптоз клеток головного мозга [51].

СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ, ВОВЛЕЧЕННЫЕ В ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Гены предрасположенности к ИБС и болезни Альцгеймера участвуют в передаче сигнала посредством NTRK2 (TRKB) [RHSА:9006115] и в сигнальном пути нейротрофина [KEGG:04722], при этом передача сигнала посредством NTRK2 (TRKB) [RHSА:9006115] является частью идентифицированного пути передачи сигнала посредством NTRKs [R-HSA:166520]. Передача сигнала посредством NTRKs представляет собой передачу сигналов от нейротрофинов (NGF, BDNF, NTF3 и NTF4) через рецепторы тирозинкиназы NTRK, обладающие предпочтительным нейротрофиновым лигандом, и рецептор смерти p75NTR, который взаимодействует со всеми нейротрофинами [52].

Идентифицированный биологический путь формирования амилоидных волокон [R-HSA:977225] изначально описывался как реакция полимеризации, зависящая от нуклеации [53], но в настоящее время считается, что она более сложная, с множественными событиями вне пути, приводящими к формированию множества олигомерных структур, помимо фибрилл [54].

Таким образом, рассмотренные в данном блоке сигнальные пути влияют на формирование амилоидных волокон и передачу сигнала с помощью нейротрофинов, что может опосредовать изменения в нервной системе при БА и в сердечно-сосудистой при ИБС.

При БА сигнальный путь формирования амилоидных волокон ответствен за образование β-амилоида (Aβ), который лежит в основе гипотезы амилоидного каскада БА. Она предполагает, что продукция

фрагментов $A\beta_{42}$ накапливается в мозге с возрастом [55]. Нейротрофические факторы модулируют синаптическую пластичность и участвуют в процессах формирования памяти, пониженные уровни, например BDNF, могут способствовать дегенерации и прогрессирующей атрофии нейронов в головном мозге, пораженном БА [56].

У пациентов с БА уровень $A\beta_{42}$ увеличен и также наблюдается отложение данного белка в миокарде [57, 58]. Циркулирующий $A\beta_{40}$ ухудшает атеросклероз сосудов и предсказывает прогрессирование заболевания и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с установленной ИБС [58].

СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ, ВОВЛЕЧЕННЫЕ В ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Биологический путь VEGFA-VEGFR2 [R-HSA:4420097] является составной частью сигналинга посредством VEGF [R-HSA:194138] и относится к процессу ангиогенеза. Передача сигналов VEGFA посредством VEGFR2 является основным путем, активирующим ангиогенез через индукцию пролиферации, выживания, прорастания и миграцию эндотелиальных клеток, а также с помощью увеличения проницаемости эндотелия [59]. Нарушение функции VEGF связано с воспалительными заболеваниями, включая атеросклероз [60, 61].

Идентифицированный биологический путь каскадов комплемента и коагуляции [KEGG:04610] объединяет в себе систему комплемента и коагуляцию крови. Основными последствиями активации комплемента являются опсонизация патогенов, рекрутирование воспалительных и иммунокомпетентных клеток и прямое уничтожение патогенов [62].

Биологические пути активации, сигналинга и агрегации тромбоцитов [R-HSA:76002] и активация тромбоцитов [KEGG:04611] являются аналогами и реализуются при помощи общих генов предрасположенности к ИБС и болезни Альцгеймера. Активация интегрин $\alpha IIb\beta 3$ (гликопротеина $IIb/IIIa$), наиболее распространенного рецептора тромбоцитов, усиливает адгезию и приводит к взаимодействию тромбоцитов между собой и их агрегации [63].

Гены предрасположенности к исследуемым заболеваниям участвуют в сигналинге с помощью PDGF [R-HSA:186797]. Фактор роста тромбоцитов (PDGF) является мощным стимулятором роста и подвижности клеток соединительной ткани, таких как фибробласты и клетки гладких мышц, а также капиллярных эндотелиальных клеток и нейронов. PDGF связывает и активирует рецепторы α и β протеинтирозинкиназы (РТК), которые в свою очередь димеризуются и

подвергаются аутофосфорилированию. Затем сайты фосфорилирования привлекают нижестоящие эффекторы для передачи сигнала в клетку [64].

Биологический путь тромбоцитарного гемостаза [R-HSA:418346] регулируется генами предрасположенности к ИБС и болезни Альцгеймера. При нормальных условиях эндотелий сосудов поддерживает расширение сосудов, ингибирует адгезию и активацию тромбоцитов, подавляет коагуляцию, усиливает расщепление фибрина и обладает противовоспалительным характером. При острой сосудистой травме преобладают вазоконстрикторные механизмы, и эндотелий приобретает протромботический, прокоагуляционный и провоспалительный характер. Это достигается за счет уменьшения эндотелиальных дилатационных агентов: аденозина, NO и простагличина; и прямым воздействием АДФ, серотонина и тромбоксана на клетки гладких мышц сосудов, чтобы вызвать их сокращение. В нормальных условиях ламинарный поток индуцирует экспрессию сосудистого эндотелиального COX-2 и синтез простагличина (PGI₂), который, в свою очередь, стимулирует активность эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS). PGI₂ и NO противодействуют активации и агрегации тромбоцитов, как и экто-АДФаза CD39, которая уменьшает активацию и рекрутирование тромбоцитов путем метаболизма АДФ, высвобождаемых тромбоцитами [65].

Таким образом, гены предрасположенности, общие для БА и ИБС, вовлечены в реализацию сигнальной трансдукции, влияющей на процессы ангиогенеза, свертываемость крови, выработку воспалительных цитокинов, нарушение которых имеет большое значение при развитии ИБС, а также БА.

Повышенный уровень VEGF, индуцируемого гипоксией фактора роста эндотелия сосудов, был обнаружен в стенках сосудов, периваскулярных отложениях, астроцитах и интратекальном пространстве пациентов с болезнью Альцгеймера и соответствовал хронической церебральной гипоперфузии и гипоксии, которые наблюдались у этих людей [66]. Также, помимо VEGF, сосуды головного мозга при БА высвобождают молекулы, способные влиять на ангиогенез, в том числе IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF, TGF β , MCP1, тромбин, ангиопоедин 2, интегрин $\alpha V\beta 3$ и $\alpha V\beta 5$ и HIF1 α [66].

СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ, ВОВЛЕЧЕННЫЕ В РЕАЛИЗАЦИЮ ФУНКЦИЙ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

Метаболизм пептидных гормонов [R-HSA:2980736] включает в себя модификацию пептидных гормонов после секреции и их разложение внеклеточ-

ными протеазами. Например, метаболизм инсулина протекает в 4 этапа: образование внутримолекулярных дисульфидных связей, образование комплексов проинсулин-цинк-кальций, протеолитическое расщепление проинсулина с помощью PCSK1 (PC1/3) и PCSK2 с образованием инсулина, транслокация гранул через цитозоль к плазматической мембране. А во время метаболизма ангиотензиногена в ангиотензин ренин расщепляет ангиотензиноген с образованием ангиотензина I. Два С-концевых аминокислотных остатка ангиотензина I затем удаляются ангиотензин-превращающим ферментом, расположенным на поверхности эндотелиальных клеток, с образованием ангиотензина II, активного пептида, который вызывает сужение сосудов, резорбцию натрия и хлорида, экскрецию калия, задержку воды и секрецию альдостерона [67].

Биологический путь альдостерон-регулируемой реабсорбции натрия [KEGG:04960] отражает роль альдостерона в метаболизме натрия и калия, связываясь с рецепторами эпителиальных минералокортикоидов в клетках почечного собирательного протока, локализованных в дистальном нефроне, способствуя реабсорбции натрия и экскреции калия [68].

В ходе анализа обогащения также были выявлены пути, повсеместно встречающиеся в норме, и изменения регуляции которых наблюдаются при большом числе различных заболеваний. К данной группе были отнесены следующие пути: передача сигнала внутрь клетки [R-HSA:162582], сигнальный путь клеточных ответов на стресс [R-HSA:2262752], сигналинг рецепторных тирозинкиназ [R-HSA:9006934], сигнальный путь MAPK [KEGG:04010], сигнальный путь FoxO [KEGG:04068] и FOXO-опосредованная транскрипция [R-HSA:9614085], сигнальный путь фосфолипазы D [KEGG:04072], сигнальный путь TGF- β [KEGG:04350], сигнальный путь HIF-1 [KEGG:04066], биологическое окисление [R-HSA:211859], биологический путь организации внеклеточного матрикса [R-HSA:1474244], деградация внеклеточного матрикса [R-HSA:1474228], фокальной адгезии [KEGG:04510], регуляция транспорта и поглощения инсулиноподобного фактора роста (IGF) белками, связывающими инсулиноподобный фактор роста (IGFBPs) [R-HSA:381426], сигнальный путь Ras [KEGG:04014].

Отдельно следует отметить роль гена *ApoE4* в развитии исследуемых заболеваний. В исследовании, изучающем связь между посмертной невропатологией болезни Альцгеймера и ишемической болезни сердца, было выявлено, что у носителей аллеля *ApoE4* существует значительная взаимосвязь [69]. Аполипопротеин E (*ApoE*), участвующий

в восприимчивости к БА, регулирует транспорт и метаболизм липидов [44]. Также в 2018 г. вышла статья W. Chen и соавт., которые рассматривали ген *ApoE4* в качестве мишени для лечения ИБС и болезни Альцгеймера. Было показано, что мутация гена аполипротеина E ведет к нарушению обмена холестерина, что может привести к развитию ИБС и болезни Альцгеймера; мутация *ABCA1* приводит к тому же самому результату [6].

Полученные результаты согласуются с результатами исследования, в котором изучались варианты генов, способствующие воспалению и метаболизму холестерина, в связи с острым инфарктом миокарда и болезнью Альцгеймера. В результате было установлено, что острый инфаркт миокарда и БА имеют общие генетические предпосылки, связанные с метаболизмом холестерина и усилением регуляции воспаления [70].

Таким образом, проведенное исследование сигнальных и метаболических путей демонстрирует, что гены, ассоциированные с болезнью Альцгеймера и ишемической болезнью сердца, участвуют в процессах, связанных с гибелью клеток, поддержанием воспаления, метаболизмом жирных кислот, а также с функционированием нервной, сердечно-сосудистой и эндокринной систем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования были выявлены 69 общих для БА и ИБС биологических путей, среди которых важную роль в изменении внутри и межклеточных взаимодействий клеточного гомеостаза могут играть пути, участвующие в гибели клеток; связанные с врожденной иммунной системой; ответственные за метаболизм жирных кислот; а также процессы сигнальной трансдукции, влияющие на функционирование нервной системы, сердечно-сосудистой системы, эндокринной системы. Полученные результаты позволяют предположить наличие ряда механизмов влияния генетических факторов болезни Альцгеймера и ишемической болезни сердца на процессы развития данных заболеваний.

Исходя из участия сигнальных путей в процессах, описанных выше, можно предположить, что гены предрасположенности, вовлеченные в реализацию данных путей, регулируют процессы:

- апоптоза, как нейронов, так и кардиомиоцитов;
- наработки воспалительных цитокинов и хемокинов и, как следствие, поддержание воспалительного процесса;
- метаболизма липидов, при изменении которого могут образовываться склеротические бляшки на стенках сосудов и приводить к развитию ИБС, а

также при определенных условиях может возникать нейровоспаление в головном мозге;

– формирования β -амилоида, как в головном мозге, так и в миокарде;

– ангиогенеза, в частности при БА повышается уровень VEGF в стенках сосудов.

Результаты данного исследования обеспечивают более глубокое понимание молекулярно-генетических механизмов сочетанного развития исследуемых заболеваний и их корректного лечения, а также являются предпосылками к дальнейшему изучению данных патологий.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Alzheimer's Disease International. The costs of dementia: advocacy, media and stigma. *World Alzheimer Rep. 2019 Attitudes to Dement.* 2019;100–101.
2. Naj A.C., Schellenberg G.D. (ADGC) for the ADGC. Genomic variants, genes, and pathways of Alzheimer's disease: An overview. *Am. J. Med. Genet. Part B Neuropsychiatr. Genet.* 2017;174(1):5–26. DOI: 10.1002/ajmg.b.32499.
3. Barber R.C. The genetics of Alzheimer's disease. *Scientifica (Cairo)*. 2012;2012:246210. DOI: 10.6064/2012/246210.
4. Tini G., Scagliola R., Monacelli F., La Malfa G., Porto I., Brunelli C., Rosa G.M. Alzheimer's Disease and Cardiovascular Disease: A Particular Association. *Cardiol. Res. Pract.* 2020;2020:2617970. DOI: 10.1155/2020/2617970.
5. De Bruijn R.F., Ikram M.A. Cardiovascular risk factors and future risk of Alzheimer's disease. *BMC Med.* 2014;12:130. DOI: 10.1186/s12916-014-0130-5.
6. Aronson M.K., Ooi W.L., Morgenstern H., Hafner A., Masur D., Crystal H. et al. Women, myocardial infarction, and dementia in the very old. *Neurology*. 1990;40(7):1102 LP–1102. DOI: 10.1212/wnl.40.7.1102.
7. Левин О.С., Трусова Н.А. Сосудистые факторы риска болезни Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2013;113(7–2):3–12.
8. Wolf P.A. Contributions of the Framingham Heart Study to Stroke and Dementia Epidemiologic Research at 60 Years. *Arch. Neurol.* 2012;69(5):567–571. DOI: 10.1001/archneurol.2011.977.
9. Newman A.B., Fitzpatrick A.L., Lopez O., Jackson S., Lyketsos C., Jagust W. et al. Dementia and Alzheimer's disease incidence in relationship to cardiovascular disease in the Cardiovascular Health Study Cohort. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005;53(7):1101–1107. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53360.x.
10. Knopman D.S., Petersen R.C., Cha R.H., Edland S.D., Rocca W.A. Coronary artery bypass grafting is not a risk factor for dementia or Alzheimer disease. *Neurology*. 2005;65(7):986LP–990. DOI: 10.1212/01.wnl.0000171954.92119.c7.
11. Ikram M.A., Brusselle G., Ghanbari M., Goedegebure A., Ikram M.K., Kavousi M. et al. Objectives, design and main findings until 2020 from the Rotterdam Study. *Eur. J. Epidemiol.* 2020;35(5):483–517. DOI: 10.1007/s10654-020-00640-5.
12. Liu G., Yao L., Liu J., Jiang Y., Ma G.; Genetic and Environmental Risk for Alzheimer's disease (GERAD1) Consortium et al. Cardiovascular disease contributes to Alzheimer's disease: evidence from large-scale genome-wide association studies. *Neurobiol. Aging*. 2014;35(4):786–792. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.10.084.
13. Piñero J., Bravo À., Queralt-Rosinach N., Gutiérrez-Sacristán A., Deu-Pons J., Centeno E. et al. DisGeNET: a comprehensive platform integrating information on human disease-associated genes and variants. *Nucleic Acids Res.* 2017;45(D1):D833–839. DOI: 10.1093/nar/gkw943.
14. Bindea G., Mlecnik B., Hackl H., Charoentong P., Tosolini M., Kirilovsky A. et al. ClueGO: a Cytoscape plug-in to decipher functionally grouped gene ontology and pathway annotation networks. *Bioinformatics*. 2009;25(8):1091–1093. DOI: 10.1093/bioinformatics/btp101.
15. Kanehisa M., Goto S. KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes. *Nucleic Acids Res.* 2000;28(1):27–30. DOI: 10.1093/nar/28.1.27.
16. Fabregat A., Jupe S., Matthews L., Sidiropoulos K., Gillespie M., Garapati P. et al. The Reactome Pathway Knowledgebase. *Nucleic Acids Res.* 2018;46(D1):D649–655. DOI: 10.1093/nar/gkx1132.
17. Chu W.-M. Tumor necrosis factor. *Cancer Lett.* 2013;328(2):222–225. DOI: 10.1016/j.canlet.2012.10.014.
18. Jacobs S.B.R., Basak S., Murray J. I., Pathak N., Attardi L.D. Siva is an apoptosis-selective p53 target gene important for neuronal cell death. *Cell Death Differ.* 2007;14(7):1374–1385. DOI: 10.1038/sj.cdd.4402128.
19. Vandenabeele P., Galluzzi L., Vanden Berghe T., Kroemer G. Molecular mechanisms of necroptosis: an ordered cellular explosion. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2010;11(10):700–714. DOI: 10.1038/nrm2970.
20. Guo H., Albrecht S., Bourdeau M., Petzke T., Bergeron C., LeBlanc A.C. Active caspase-6 and caspase-6-cleaved tau in neuropil threads, neuritic plaques, and neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *Am. J. Pathol.* 2004;165(2):523–531. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63317-2.
21. Zhu X., Raina A.K., Perry G., Smith M.A. Apoptosis in Alzheimer disease: a mathematical improbability. *Curr. Alzheimer Res.* 2006;3(4):393–396. DOI: 10.2174/156720506778249470.
22. Dong Y., Chen H., Gao J., Liu Y., Li J., Wang J. Molecular machinery and interplay of apoptosis and autophagy in coronary heart disease. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2019;136:27–41. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2019.09.001.
23. Madjid M., Awan I., Willerson J.T., Casscells S.W. Leukocyte count and coronary heart disease: implications for risk assessment. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;44(10):1945–1956. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.07.056.
24. Духинова М.С., Пономарёв Е.Д. Роль тромбоцитов в нейровоспалительных заболеваниях. Обзор. *Вестник Московского университета Серия 16 Биология*. 2018;73(3):125–131.
25. Vossenhric C.A.J., Di Santo J.P. Interleukin signaling. *Curr. Biol.* 2002;12(22):R760–763. DOI: 10.1016/s0960-9822(02)01286-1.
26. Симбирцев А.С. Интерлейкин-1: от эксперимента в клинику. *Медицинская иммунология*. 2001;3(3):431–438.
27. Ребров А.П., Воскобой И.В. Роль воспалительных и инфекционных факторов в развитии атеросклероза. *Терапевтический архив*. 2004;79(1):78–82.

28. Ng A., Tam W.W., Zhang M.W., Ho C.S., Husain S.F., McIntyre R S. et al. IL-1 β , IL-6, TNF- α and CRP in Elderly Patients with Depression or Alzheimer's disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci. Rep.* 2018; 8(1):12050. DOI: 10.1038/s41598-018-30487-6.
29. Kawahara K., Suenobu M., Yoshida A., Koga K., Hyodo A., Ohtsuka H. et al. Intracerebral microinjection of interleukin-4/interleukin-13 reduces β -amyloid accumulation in the ipsilateral side and improves cognitive deficits in young amyloid precursor protein 23 mice. *Neuroscience*. 2012;207:243–260. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2012.01.049.
30. Song X., Qian Y. IL-17 family cytokines mediated signaling in the pathogenesis of inflammatory diseases. *Cell Signal*. 2013;25(12):2335–2347. DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.07.021
31. Gaffen S.L. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat. Rev. Immunol.* 2009;9(8):556–567. DOI: 10.1038/nri2586.
32. Joshi T., Butchar J.P., Tridandapani S. Fc γ receptor signaling in phagocytes. *Int. J. Hematol.* 2006;84(3):210–216. DOI: 10.1532/IJH97.06140.
33. Stuart L.M., Ezekowitz R.A.B. Phagocytosis: elegant complexity. *Immunity*. 2005;22(5):539–50. DOI: 10.1016/j.immuni.2005.05.002.
34. Nadler M.J., Matthews S.A., Turner H., Kinet J.P. Signal transduction by the high-affinity immunoglobulin E receptor Fc epsilon RI: coupling form to function. *Adv. Immunol.* 2000;76:325–355. DOI: 10.1016/S0065-2776(01)76022-1.
35. Siraganian R.P. Mast cell signal transduction from the high-affinity IgE receptor. *Curr. Opin. Immunol.* 2003;15(6):639–646. DOI: 10.1016/j.coi.2003.09.010.
36. Geijtenbeek T.B.H., Gringhuis S.I. C-type lectin receptors in the control of T helper cell differentiation. *Nat. Rev. Immunol.* 2016;16(7):433–448. DOI: 10.1038/nri.2016.55.
37. Combs C.K. Inflammation and microglia actions in Alzheimer's disease. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2009;4(4):380–388. DOI: 10.1007/s11481-009-9165-3.
38. Becher B., Spath S., Gorman J. Cytokine networks in neuroinflammation. *Nat. Rev. Immunol.* 2017;17(1):49–59. DOI: 10.1038/nri.2016.123.
39. Grammas P. Neurovascular dysfunction, inflammation and endothelial activation: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J. Neuroinflammation*. 2011;8:26. DOI: 10.1186/1742-2094-8-26.
40. Fioranelli M., Bottacchioli A.G., Bottacchioli F., Bianchi M., Rovesti M., Rocca M.G. Stress and Inflammation in Coronary Artery Disease: A Review Psychoneuroendocrinology-Based. *Front. Immunol.* 2018;9:2031. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02031.
41. Field R., Champion S., Warren C., Murray C., Cunningham C.. Systemic challenge with the TLR3 agonist poly I:C induces amplified IFN α /beta and IL-1beta responses in the diseased brain and exacerbates chronic neurodegeneration. *Brain Behav. Immun.* 2010;24(6):996–1007. DOI: 10.1016/j.bbi.2010.04.004.
42. Pothineni N.V.K., Subramany S., Kuriakose K., Shirazi L.F., Romeo F., Shah P.K. et al. Infections, atherosclerosis, and coronary heart disease. *Eur. Heart J.* 2017;38(43):3195–3201. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx362.
43. Vance J.E., Vance D.E. The assembly of lipids into lipoproteins during secretion. *Experientia*. 1990;46(6):560–569. DOI: 10.1007/BF01939694.
44. Gibbons G.F., Wiggins D., Brown A.-M., Hebbachi A.-M. Synthesis and function of hepatic very-low-density lipoprotein. *Biochem. Soc. Trans.* 2004;32(1):59–64. DOI: 10.1042/bst0320059.
45. Rye K.A., Clay M.A., Barter P.J. Remodelling of high density lipoproteins by plasma factors. *Atherosclerosis*. 1999;145(2):227–238. DOI: 10.1016/S0021-9150(99)00150-1.
46. Cortes V.A., Busso D., Maiz A., Arteaga A., Nervi F., Rigotti A. Physiological and pathological implications of cholesterol. *Front Biosci.* 2014;19(3):416–428. DOI: 10.2741/4216.
47. Дидигова Р.Т., Инарокова А.М., Имагожева М.Я., Мамедов М.Н. Современные взгляды на этиологию и диагностику ишемической болезни сердца. *Лечебное дело*. 2011;4:11–17.
48. Abramov A.Y., Ionov M., Pavlov E., Duchon M.R. Membrane cholesterol content plays a key role in the neurotoxicity of β -amyloid: implications for Alzheimer's disease. *Aging Cell*. 2011;10(4):595–603. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2011.00685.x.
49. Chen X., Hui L., Geiger J.D. Role of LDL cholesterol and endolysosomes in amyloidogenesis and Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurophysiol.* 2014;5(5):236. DOI: 10.4172/2155-9562.1000236.
50. Liu C.C., Kanekiyo T., Xu H., Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nature Reviews. Neurology*. 2013;9(2):106–118. DOI: 10.1038/nrneurol.2012.263.
51. Mullen T.D., Obeid L.M. Ceramide and apoptosis: exploring the enigmatic connections between sphingolipid metabolism and programmed cell death. *Anticancer Agents Med. Chem.* 2012;12(4):340–363. DOI: 10.2174/187152012800228661.
52. Skaper S.D. The neurotrophin family of neurotrophic factors: an overview. *Methods Mol. Biol.* 2012;846:1–12. DOI: 10.1007/978-1-61779-536-7_1.
53. Teplow D.B. Structural and kinetic features of amyloid beta-protein fibrillogenesis. *Amyloid*. 1998;5(2):121–142. DOI: 10.3109/13506129808995290.
54. Roychaudhuri R., Yang M., Hoshi M.M., Teplow D.B. Amyloid beta-protein assembly and Alzheimer disease. *J. Biol. Chem.* 2009;284(8):4749–4753. DOI: 10.1074/jbc.R800036200.
55. Ricciarelli R., Fedele E. The amyloid cascade hypothesis in Alzheimer's disease: it's time to change our mind. *Curr. Neuropharmacol.* 2017;15(6):926–935. DOI: 10.2174/1570159X15666170116143743.
56. Amidfar M., de Oliveira J., Kucharska E., Budni J., Kim Y.K. The role of CREB and BDNF in neurobiology and treatment of Alzheimer's disease. *Life Sci.* 2020;257:118020. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118020.
57. Troncone L., Luciani M., Coggins M., Wilker E.H., Ho C.Y., Codispoti K.E. et al. A β amyloid pathology affects the hearts of patients with Alzheimer's disease: mind the heart. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;68(22):2395–2407. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.08.073.
58. Janelidze S., Stomrud E., Palmqvist S., Zetterberg H., van Westen D., Jeromin A. et al. Plasma β -amyloid in Alzheimer's disease and vascular disease. *Sci. Rep.* 2016;6:26801. DOI: 10.1038/srep26801.

59. Lohela M., Bry M., Tammela T., Alitalo K. VEGFs and receptors involved in angiogenesis versus lymphangiogenesis. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2009;21(2):154–165. DOI: 10.1016/j.ceb.2008.12.012.
60. Shibuya M., Claesson-Welsh L. Signal transduction by VEGF receptors in regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Exp. Cell Res.* 2006;312(5):549–560. DOI: 10.1016/j.yexcr.2005.11.012.
61. Matsumoto T., Mugishima H. Signal transduction via vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors and their roles in atherogenesis. *J. Atheroscler. Thromb.* 2006;13(3):130–5. DOI: 10.5551/jat.13.130.
62. Mathern D.R., Heeger P.S. Molecules great and small: The complement system. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015;10(9):1636–1650. DOI: 10.2215/CJN.06230614.
63. Phillips D.R., Charo I.F., Scarborough R.M. GPIIb-IIIa: The responsive integrin. *Cell.* 1991;65(3):359–362. DOI: 10.1016/0092-8674(91)90451-4.
64. Tallquist M., Kazlauskas A. PDGF signaling in cells and mice. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2004;15(4):205–213. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2004.03.003.
65. Kunapuli S.P., Dorsam R.T., Kim S., Quinton T.M. Platelet purinergic receptors. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2003;3(2):175–180. DOI: 10.1016/s1471-4892(03)00007-9.
66. Steiner D.F. On the discovery of precursor processing. *Methods Mol. Biol.* 2011;768:3–11. DOI: 10.1007/978-1-61779-204-5_1.
67. Rozansky D.J. The role of Aldosterone in Renal Sodium Transport. *Semin. Nephrol.* 2006;26(2):173–181. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2005.09.008.
68. Beerli M.S., Rapp M., Silverman J.M., Schmeidler J., Grossman H.T., Fallon J.T. et al. Coronary artery disease is associated with Alzheimer disease neuropathology in APOE4 carriers. *Neurology.* 2006;66(9):1399 LP–1404. DOI: 10.1212/01.wnl.0000210447.19748.0b.
69. Martins I.J., Hone E., Foster J.K., Sünram-Lea S.I., Gnjec A., Fuller S.J. et al. Apolipoprotein E, cholesterol metabolism, diabetes, and the convergence of risk factors for Alzheimer's disease and cardiovascular disease. *Mol. Psychiatry.* 2006;11(8):721–736. DOI: 10.1038/sj.mp.4001854.
70. Licastro F., Chiappelli M., Caldarera C.M., Porcellini E., Carbone I., Caruso C. et al. Sharing pathogenetic mechanisms between acute myocardial infarction and Alzheimer's disease as shown by partially overlapping of gene variant profiles. *J. Alzheimers Dis.* 2011;23(3):421–431. DOI: 10.3233/JAD-2010-090871.

Информация об авторах

Часовских Наталия Юрьевна – д-р мед. наук, профессор, и. о. зав. кафедрой медицинской и биологической кибернетики, СибГМУ, г. Томск, nch03@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6077-0347>

Чижик Евгения Евгеньевна – ассистент, кафедра медицинской и биологической кибернетики, СибГМУ, г. Томск, evgenika06@gmail.com

(✉) **Чижик Евгения Евгеньевна**, evgenika06@gmail.com

Поступила в редакцию 25.01.2022;
одобрена после рецензирования 04.05.2022;
принята к публикации 09.06.2022