УДК: 616.36-002-092:616.13-008.6-092

СВЯЗЬ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ LRP1, LDLR, LOX1 С СЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКОЙ У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Нуритдинов Н.А., Агзамходжаева С.С., Пирматова Н.В., Абдуллаев А.А.

ALKOGOLSIZ YOG'LI JIGAR KASALLIGI BO'LGAN BEMORLARDA LRP1, LDLR VA LOX1 GEN EKSPRESSIYASINING YURAK GEMODINAMIKASI BILAN BOG'LIQLIGI

Nuritdinov N.A., Agzamxodjaeva S.S., Pirmatova N.V., Abdullaev A.A.

THE ASSOCIATION OF LRP1, LDLR, AND LOX1 GENE EXPRESSION WITH CARDIAC HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Nuritdinov N.A., Agzamkhodzhaeva S.S., Pirmatova N.V., Abdullaev A.A.

Ташкентский государственный медицинский университет, Национальный медицинский центр

Maqsad: *alkogolsiz yog'li jigar kasalligi bo'lgan bemorlarda LRP1, LDLR va LOX1 gen ekspressiyasi va yurak gemodinamik parametrlari o'rtasidagi bog'liqlikni o'rganish.* ***Material va usullar****: alkogolsiz yog'li jigar kasalligi bo'lgan jami 206 bemor tekshirildi. LRP1, LDLR va LOX1 gen ekspressiyasi jigar fibrozi darajasiga (F0-F2) qarab aniqlandi. Bundan tashqari, yog' infiltratsiyasi indekslari (Yog'li jigar indeksi – FLI) va ekokardiyografik parametrlar (diastolik oxirgi diametr, sistolik oxirgi diametr, chiqarish fraktsiyasi) baholandi. Gen ekspressiyasi va yurak va jigarning funktsional xususiyatlari o'rtasida korrelyatsiya tahlili o'tkazildi.* ***Natijalar****: LRP1 va LDLR ekspressiyasining pasayishi chap qorincha kengayishi bilan bog'liqligi, LOX1 ekspressiyasining ortishi esa oksidlovchi stress bilan bog'liqligi ko'rsatildi. Aniqlangan korrelyatsiyalar alkogolsiz yog'li jigar kasalligida kardiometabolik kasalliklar patogenezida ushbu gen retseptorlarining potentsial rolini ko'rsatadi.* ***Xulosa****: mavjud munosabatlar kattaroq namunaviy o'lcham va ko'p o'zgaruvchan tahlildan foydalanish bilan qo'shimcha tadqiqotlarni talab qiladi.*

Kalit so'zlar*: alkogolsiz yog'li jigar kasalligi, yurak gemodinamikasi, LRP1, LDLR, LOX1, jigar fibrozi, oksidlovchi stress.*

Objective: *To study the relationship between LRP1, LDLR, and LOX1 gene expression and cardiac hemodynamic parameters in patients with non-alcoholic fatty liver disease.* ***Material and methods****: A total of 206 patients with non-alcoholic fatty liver disease were examined. LRP1, LDLR, and LOX1 gene expression was determined depending on the degree of liver fibrosis (F0-F2). Additionally, fatty infiltration indices and echocardiographic parameters (end-diastolic diameter, end-systolic diameter, ejection fraction) were assessed. A correlation analysis was performed between gene expression and functional characteristics of the heart and liver.* ***Results:*** *Decreased LRP1 and LDLR expression was shown to be associated with left ventricular dilation, while increased LOX1 expression was associated with oxidative stress. The identified correlations indicate a potential role for these gene receptors in the pathogenesis of cardiometabolic disorders in non-alcoholic fatty liver disease.* ***Conclusions****: The existing relationships require further study with a larger sample size and the use of multivariate analysis.*

Key words*: non-alcoholic fatty liver disease, cardiac hemodynamics, LRP1, LDLR, LOX1, liver fibrosis, oxidative stress.*

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – метаболически ассоциированное заболевание, которое сопровождается нарушениями липидного обмена, фиброзом печени и системным воспалением. На сегодняшний день накоплены данные о том, что НАЖБП тесно связана с развитием сердечно-сосудистых осложнений, включая ремоделирование миокарда и нарушение сердечной функции [5,6,8,9].

Особую роль в патогенезе этих нарушений играют молекулярные маркеры: рецепторы LRP1, LDLR и LOX1, участвующие в регуляции липидного обмена, воспаления и окислительного стресса [1-4,7]. Их экспрессия может отражать степень фиброза и ремоделирования органов-мишеней, в том числе печени и сердца. Однако степень этих взаимосвязей до конца не определена и требует дальнейшего изучения.

Цель исследования

Изучение взаимосвязи между экспрессией генов LRP1, LDLR и LOX1 и параметрами сердечной гемодинамики у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.

Материал и методы

Обследованы 206 пациентов с НАЖБП, у которых была изучена экспрессия генов LRP1, LDLR и LOX1 в зависимости от степени фиброза печени (F0-F2), определяемой при помощи эластографии и расчёта модуля Юнга. Дополнительно оценивались показатели жировой инфильтрации (Fatty Liver Index – FLI), эхокардиографические параметры (конечный диастолический размер – КДР, конечный систолический размер – КСР, фракция выброса – ФВ), проводился корреляционный анализ между экспрессией генов и функциональными характеристиками сердца и печени.

Корреляционный анализ выполнен по Пирсону, статистическая значимость принималась при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Как известно, увеличение КДР левого желудочка обычно отражает дилатацию камеры сердца, возникающую при ремоделировании миокарда, снижении его сократительной функции и перегрузке объёмом. В свою очередь, LRP1 – мультифункциональный рецептор, участвующий в метаболизме липидов, антиатерогенных и противовоспалительных процессах. Снижение уровня экспрессии LRP1 при увеличении КДР может указывать на сопутствующее угнетение метаболической активности, системный дисбаланс липидного обмена.

Установлена отрицательная статистически значимая корреляционная связь между уровнем экспрессии гена LRP1 и КДР левого желудочка сердца (рис. 1).

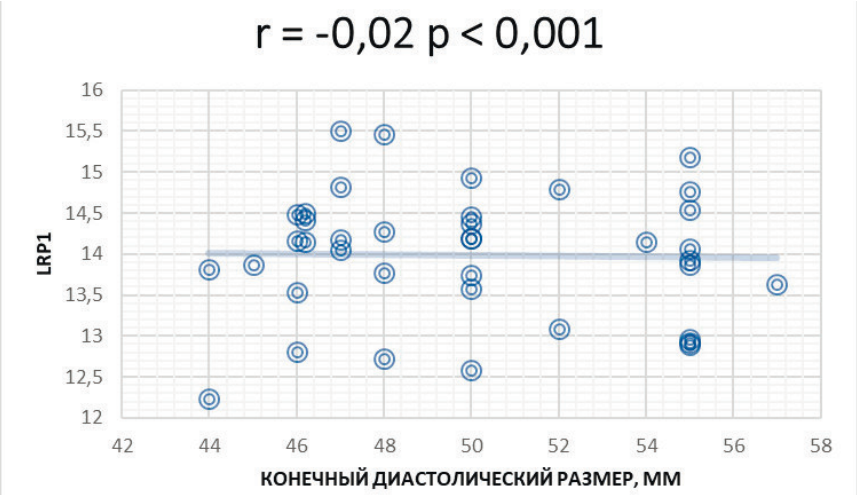


Рис. 1. Связь между уровнем экспрессии LRP1 и КДР.

Увеличение КДР сопровождалось снижением уровня экспрессии LRP1, что может свидетельствовать о вовлечённости данного рецептора в процессы ремоделирования миокарда, развивающиеся на фоне прогрессирующего фиброза печени. Полученные данные согласуются с представлениями о противовоспалительной и антифибротической роли LRP1 в печени и сердечно-сосудистой системе. Таким образом, уменьшение экспрессии LRP1 может служить ранним молекулярным маркером кардиогемодинамической перегрузки, ассоциированной с нарушением висцеро-кардиальных взаимодействий у пациентов с НАЖБП и фиброзом печени. Данный показатель потенциально может быть использован для стратификации риска развития сердечной дисфункции на доклиническом этапе, хотя корреляционная связь имеет слабый характер, однако уровень достоверности высокий (p<0,001).

Нами была также изучена корреляционная связь между КСР и уровнем LRP1 (рис. 2).

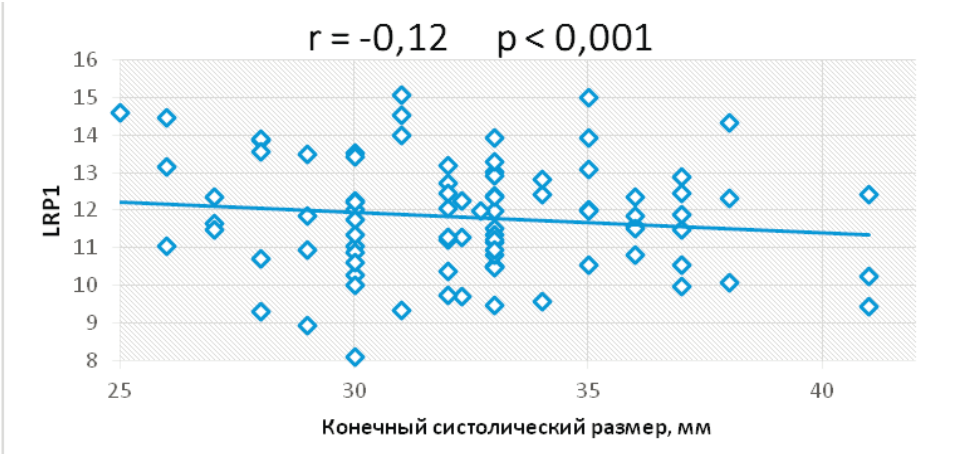


Рис. 2. Корреляционная связь между КСР (мм) и уровнем LRP1.

Несмотря на статистически значимую корреляцию, сила связи между КСР и уровнем LRP1 остаётся низкой, что предполагает наличие других, более значимых факторов, влияющих на экспрессию LRP1. Полученные данные могут свидетельствовать о возможном участии сердечно-сосудистых ремоделирующих процессов в регуляции липидного обмена, однако необходимы дополнительные исследования для выяснения причинно-следственных связей. При анализе взаимосвязи между КДР левого желудочка сердца (по оси X, в мм) и уровнем LDLR (по оси Y), представляющего вероятное соотношение липидных показателей (рис. 3), наблюдается слабая, но статистически значимая отрицательная связь (коэффициент корреляции r=-0,13, p<0,001).

Это указывает на то, что с увеличением КДР незначительно снижается уровень экспрессии LDLR.

Это может свидетельствовать о потенциальном влиянии структурных изменений сердца на липидный метаболизм или отражает более сложные патофизиологические механизмы, участвующие в развитии сердечно-сосудистой патологии. Учитывая статистическую значимость, данное наблюдение может быть важно для дальнейших исследований в области кардиометаболических взаимосвязей. LDLR участвует в клиренсе «плохого» холестерина (LDL-C) и регулирует липидный обмен. Снижение экспрессии LDLR может отражать нарушение липидного метаболизма и повышение уровня циркулирующих липидов, что в свою очередь может способствовать структурной перестройке сердца (увеличению КДР). Даже слабая, но

значимая связь между снижением LDLR и увеличением КДР может указывать на влияние нарушенного липидного обмена при фиброзе печени на кардиальную нагрузку и дилатацию левого желудочка.

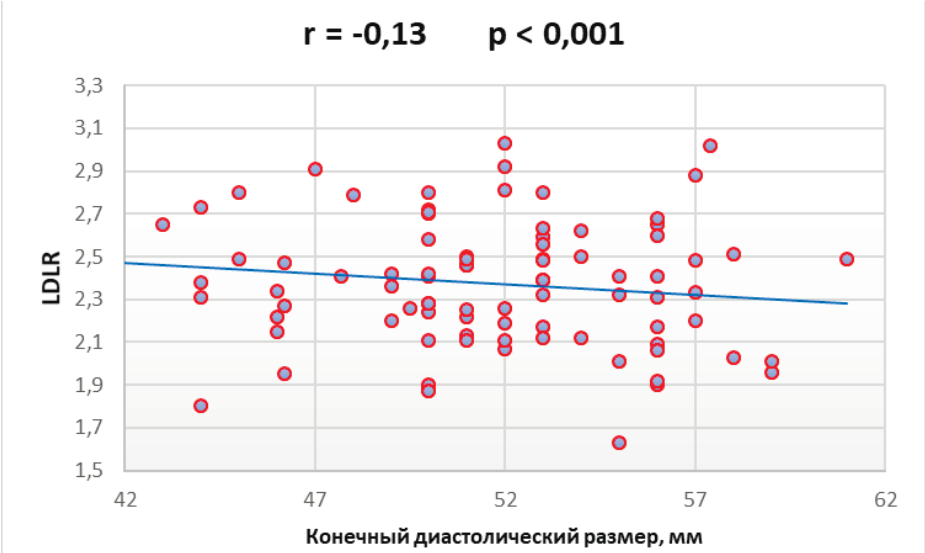


Рис. 3. Связь между уровнем экспрессии LDLR и КДР.

Корреляционная зависимость между значением конечного систолического размера левого желудочка и уровнем экспрессии LDLR (рецепторы липопротеинов низкой плотности), представленная на рисунке 4, также показала наличие слабой отрицательной связи между указанными переменными (r=-0,13) при высокой статистической значимости (p<0,001) (рис. 4).

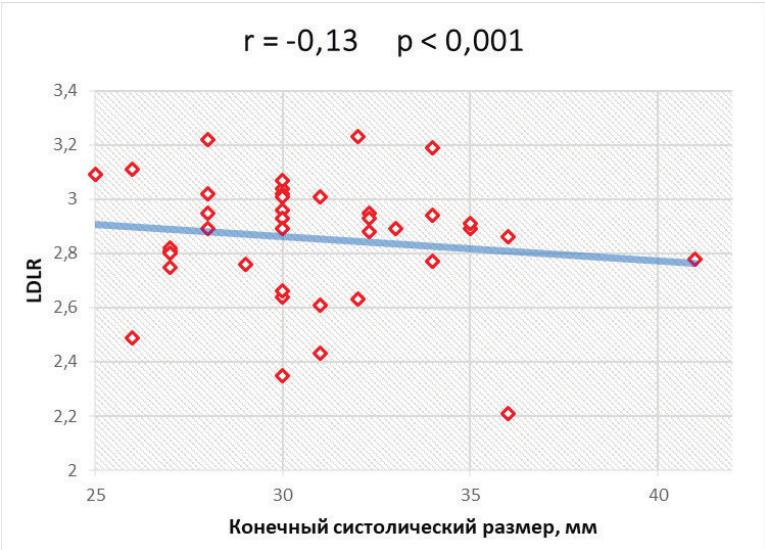


Рис. 4. Зависимость между значением КСР левого желудочка и уровнем экспрессии LDLR.

Несмотря на низкое значение коэффициента корреляции, что свидетельствует об отсутствии выраженной линейной зависимости, статистическая значимость указывает на то, что выявленная связь не является случайной. Это может свидетельствовать о потенциально биологически значимом, но слабо выраженном влиянии размеров полостей сердца на экспрессию рецепторов липидного обмена. Следовательно, по мере увеличения конечного систолического размера наблюдается тенденция к снижению уровня LDLR, что, возможно, отражает дестабилизацию липидного обмена и может служить косвенным маркером прогрессирования сердечной дисфункции у пациентов.

Рецепторы LDLR играют ключевую роль в регуляции холестеринового обмена, участвуя в утилизации липопротеинов низкой плотности. Снижение их экспрессии может способствовать накоплению атерогенных липидов в крови.

Изменения размеров полостей сердца, в частности увеличение КСР, часто ассоциированы с ремоделированием миокарда и нарушением сердечной сократимости, что может вторично отражаться на экспрессии генов, вовлечённых в липидный обмен, включая LDLR.

Полученные данные указывают на возможную взаимосвязь между структурными изменениями сердца и нарушением липидного обмена, требующую дальнейшего изучения в рамках патогенеза кардио-метаболических нарушений.

Корреляционная зависимость между КСР левого желудочка и уровнем экспрессии LOX1 (Lectin-like

oxidized LDL receptor-1), которая показала слабую положительную зависимость между анализируемыми переменными при высокой статистической значимости (p<0,001), отражает реальный биологический процесс, а не случайную вариацию (рис. 5).

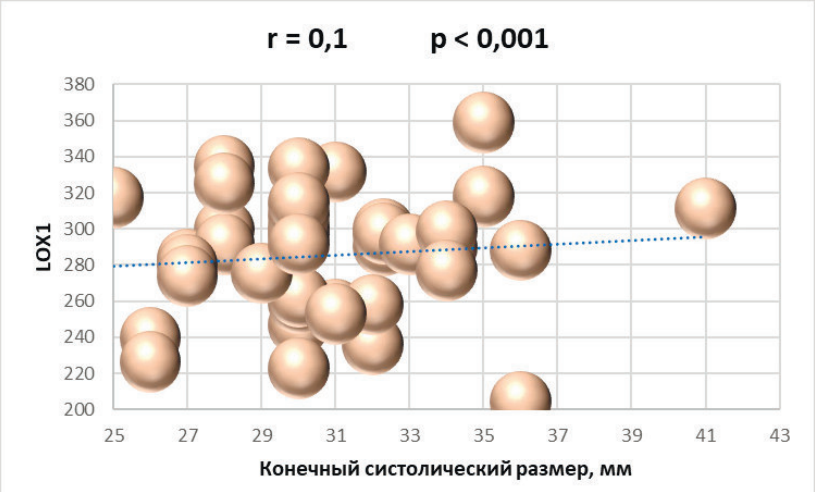


Рис. 5. Корреляционная зависимость между КСР левого желудочка и уровнем экспрессии LOX1.

Таким образом, по мере увеличения КСР наблюдается слабо выраженная тенденция к росту уровня LOX1, что может отражать повышение окислительного стресса и активности атерогенеза на фоне прогрессирующих изменений в структуре сердца.

LOX1 является рецептором, участвующим в захвате окисленных липопротеинов низкой плотности. Его экспрессия активируется при воспалении, гипертрофии и эндотелиальной дисфункции. Повышение экспрессии LOX1 ассоциировано с активацией проатерогенных и ремоделирующих процессов в сосудистой стенке и миокарде. Увеличение КСР, в свою очередь, отражает расширение полости левого желудочка и может быть индикатором снижения его сократительной способности, что также способствует активации стресс-ассоциированных молекулярных каскадов, включая LOX1 и возможное участие рецептора в процессе сердечно-сосудистого ремоделирования.

Также нами была изучена корреляционная зависимость между уровнем LOX1 и КДР левого желудочка (рис. 6).

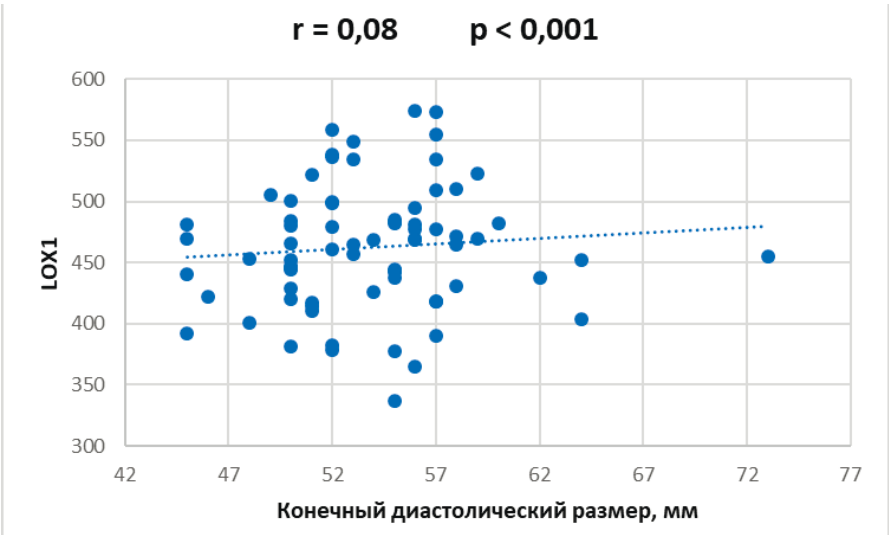


Рис. 6. Корреляционная зависимость между уровнем LOX1 и КДР левого желудочка.

Согласно результатам корреляционного анализа, коэффициент корреляции составляет r=0,08, что указывает на крайне слабую положительную связь между изучаемыми переменными. Несмотря на низкую силу корреляции, статистическая значимость данной зависимости подтверждена показателем p<0,001, что свидетельствует о достоверности результата на популяционном уровне. С практической точки зрения, это может указывать на то, что увеличение КДР лишь незначительно связано с повышением уровня LOX1. Такая тенденция может отражать возможное участие LOX1 в процессах ремоделирования миокарда, однако выраженность этого влияния, согласно полученным данным, минимальна.

Заключение

Как видно из полученные данных, имеются слабые корреляции между исследуемыми переменными, что является важным выводом. Это означает, что нельзя говорить о прямой и однозначной зависимости между экспрессией генов рецепторов и гемоди-

намическими показателями или степенью фиброза. Полученные данные подтверждают сложную, многофакторную природу взаимосвязи, где другие факторы, не включенные в исследование, оказывают значительное влияние [3,10].

Гены LRP1 и LDLR демонстрируют слабые отрицательные корреляции с конечными размерами левого желудочка сердца (КДР и КСР), что может свидетельствовать о сопряжённости нарушений липидного обмена с дилатацией миокарда. При этом снижение экспрессии LRP1, вероятно, отражает активацию процессов фиброзирования и воспаления, характерных для системного метаболического расстройства.

LOX1 проявляет слабую положительную связь с конечными размерами сердца, что может быть маркером увеличения окислительного стресса и ремоделирования миокарда при прогрессирующих кардиометаболических нарушениях.

Выводы

1. Уровень экспрессии LRP1 и LDLR обратно коррелирует с размерами полостей сердца, что может свидетельствовать о вовлечении этих рецепторов в ремоделирование миокарда.

2. Повышение экспрессии LOX1 ассоциировано с увеличением размеров левого желудочка и может отражать активацию окислительного стресса.

3. Выявленные взаимосвязи требуют дальнейшего изучения с расширением выборки и применением многофакторного анализа.

Литература

1. Ахмедов ВА, Меликов ТИ. Генетические аспекты формирования неалкогольной жировой болезни печени. Леч врач. 2019;8:28-31.
2. Al-Serri A, Anstee QM, Valenti L et al. The sod2 c47t polymorphism influences NAFLD fibrosis severity: evidence from case-control and intrafamilial allele association studie. J Hepatol.2011;56(2):448-54. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.05.029.
3. Butcovan D et al. Macrophage accumulation and angiogenesis in epicardial adipose tissue in cardiac patients with or without chronic heart failure. Appl. Sci.2020;10:5871. DOI: 10.3390/app1.
4. Byrne CD, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. J Hepatol.2015;62(1S):S47-S64.
5. Doukbi E et al. Browning epicardial adipose tissue: friend or foe? Cells.2022;11(6):991. DOI: 10.3390/cells110609910175871.
6. Iacobellis G, Mahabadi AA. Is epicardial fat attenuation a novel marker of coronary inflammation? Atherosclerosis.2019;284:212-3. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.02.023.
7. Jichitu A, Bungau S, Stanescu AMA et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Comorbidities: Pathophysiological Links, Diagnosis, and Therapeutic Management. Diagnostics (Basel).2021;11(4):689. DOI:10.3390/diagnostics11040689.
8. Li X-L, Sui J-Q, Lu L-Let al. Gene polymorphisms associated with non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease: a concise review. Lipids Health Dis.2016;15:53.
9. Lonardo A et al. Cardiovascular involvement in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Wld J Gastroenterol.2016.
10. Mantovani A et al. Nonalcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease. J Hepatol.2020.

СВЯЗЬ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ LRP1, LDLR, LOX1 С СЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКОЙ У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Нуритдинов Н.А., Агзамходжаева С.С., Пирматова Н. В., Абдуллаев А.А.

Цель: *изучение взаимосвязи между экспрессией генов LRP1, LDLR и LOX1 и параметрами сердечной гемодинамики у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.* ***Материал и методы:*** *обследованы 206 пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, у которых определяли экспрессию генов LRP1, LDLR и LOX1 в зависимости от степени фиброза печени (F0-F2). Дополнительно оценивались показатели жировой инфильтрации, эхокардиографические параметры (конечный диастолический размер, конечный систолический размер, фракция выброса), проводился корреляционный анализ между экспрессией генов и функциональными характеристиками сердца и печени.* ***Результаты:*** *показано, что снижение экспрессии LRP1 и LDLR сопровождается дилатацией левого желудочка, а повышение LOX1 ассоциировано с окислительным стрессом. Выявленные корреляции указывают на потенциальную роль этих рецепторов генов в патогенезе кардиометаболических нарушений при неалкогольной жировой болезни печени.* ***Выводы:*** *имеющиеся взаимосвязи требуют дальнейшего изучения с расширением выборки и применением многофакторного анализа.*

Ключевые слова: *неалкогольная жировая болезнь печени, сердечная гемодинамика, LRP1, LDLR, LOX1, фиброз печени, окислительный стресс.*

Сведения об авторах

Нуритдинов Нуриддин Анварходжаевич, д.м.н., доц. каф. внутренних болезней ТГМУ. Тел: +998977758026, e-mail: saodat.agz123@gmail.com, ID https://orcid.org/0000-0001-9110-9922

Агзамходжаева Саодат Сухрабжановна, к.м.н., руководитель отделения кардиологии и терапии медицинского центра «Hayat Medical center», независимый соискатель Военно-медицинского института при Университете военной безопасности и обороны Республики Узбекистан. Тел: +998901235532, e-mail: saodat.agz123@gmail.com, https://orcid.org/0009-0004-1599-8771

Пирматова Нигора Викторовна, д.м.н., Национальный медицинский центр, руководитель отделения кардиологии национального медицинского центра, Тел: +998901872255, e-mail: samirkyunghee@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-4592-4990