УДК: 616.36-002-092:577.27

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРОВ LRP1, LDLR И LOX1 С ИНДЕКСОМ СТЕАТОЗА И ЖЁСТКОСТЬЮ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Хамраев А.А., Нуритдинов Н.А., Гадаева Н.А., Агзамходжаева С.С., Пирматова Н.В.

ALKOGOLSIZ YOG'LI JIGAR KASALLIGI BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA LRP1, LDLR VA LOX1 RETSEPTORLARINING IFODALANISHI STEATOZ INDEKSI VA JIGAR QATTIQLIGI O'RTASIDAGI BOG'LIQLIK.

Xamraev A.A., Nuritdinov N.A., Gadayeva N.A., Agzamxodjaeva S.S., Pirmatova N.V.

THE RELATIONSHIP BETWEEN THE EXPRESSION OF LRP1, LDLR, AND LOX1 RECEPTORS WITH THE STEATOSIS INDEX AND LIVER STIFFNESS IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Khamraev A.A., Nuritdinov N.A., Gadayeva N.A., Agzamkhodzhaeva S.S., Pirmatova N.V.

Ташкентский государственный медицинский университет, Национальный медицинский центр

Maqsad: *alkogolsiz yog'li jigar kasalligi bilan og'rigan bemorlarda LRP1, LDLR va LOX1 retseptorlarining ifoda darajalari va jigarning morfometrik xususiyatlari o'rtasidagi bog'liqlikni o'rganish.* ***Material va usullar:*** *tadqiqotga alkogolsiz yog'li jigar kasalligi tashxisi qo'yilgan, elastografiya yordamida Yog'li jigar indeksi (FLI), shuningdek, jigar elastikligi baholangan bemorlar kiritilgan. Bunga parallel ravishda, LRP1, LDLR va LOX1 genlarining ifoda darajalari miqdoriy polimeraza zanjiri reaksiyasi (qPCR) yordamida aniqlandi.* ***Natijalar:*** *LRP1 va LDLR ifodasining pasayishi jigar steatozi indeksining (FLI) oshishi bilan bog'liqligi, LOX1 ifodasi esa Yong moduli bilan aniqlangan jigar to'qimalarining qattiqligi bilan zaif ijobiy bog'liqlikni ko'rsatgani aniqlandi. Olingan ma'lumotlar alkogolsiz yog'li jigar kasalligida steatoz va fibroz patogenezida ushbu gen retseptorlarining potentsial rolini ko'rsatadi.* ***Xulosa:*** *ko'p o'zgaruvchan modellar va kattaroq bemor namunalaridan foydalangan holda qo'shimcha tadqiqotlar o'tkazish kerak.*

Kalit so'zlar: *alkogolsiz yog'li jigar kasalligi, gen ekspressiyasi, LRP1, LDLR, LOX1, jigar steatozi, Yang moduli, FLI.*

Objective: *To study the relationship between the expression levels of the LRP1, LDLR, and LOX1 receptors and the morphometric characteristics of the liver in patients with non-alcoholic fatty liver disease.* ***Material and methods:*** *The study included patients with a confirmed diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease, who underwent assessment of the Fatty Liver Index (FLI), as well as liver elasticity, determined by the median of Young's modulus using elastography. In parallel, the expression levels of the LRP1, LDLR, and LOX1 genes were determined using quantitative polymerase chain reaction (qPCR).* ***Results:*** *It was found that a decrease in the expression of LRP1 and LDLR correlates with an increase in the liver steatosis index (FLI), while LOX1 expression demonstrated a weak positive association with liver tissue stiffness determined by Young's modulus. The obtained data suggest a potential role for these gene receptors in the pathogenesis of steatosis and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease.* ***Conclusions:*** *Further studies using multivariate models and a larger patient sample are needed.*

Key words: *non-alcoholic fatty liver disease, gene expression, LRP1, LDLR, LOX1, liver steatosis, Young's modulus, FLI.*

В последние годы ученые большое внимание уделяют изучению молекулярных механизмов, лежащих в основе метаболических заболеваний печени. Одним из таких состояний является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), распространённость которой неуклонно растёт во всём мире, достигая в общей популяции взрослых 25-30% [5]. НАЖБП ассоциирована не только с инсулинорезистентностью и метаболическим синдромом, но и с риском прогрессирования до фиброза и цирроза печени [3]. Рецепторы LRP1, LDLR и LOX1 участвуют в процессах воспаления, транспорта липидов и формировании метаболических нарушений [1, 2].

Цель исследования

Изучение взаимосвязи между уровнями экспрессии генов рецепторов LRP1, LDLR и LOX1 и морфометрическими характеристиками печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.

Материал и методы

В исследование были включены пациенты с подтверждённым диагнозом неалкогольной жировой болезни печени, у которых проводилась оценка индекса жировой инфильтрации печени (Fatty Liver Index – FLI), а также эластичности печени, определяемой с помощью медианы модуля Юнга с использованием метода эластографии. Параллельно с помощью количественной полимеразной цепной реакции (qPCR) определяли уровни экспрессии генов LRP1, LDLR и LOX1. Для корреляционного анализа применяли коэффициент Пирсона. Статистическая значимость принималась при уровне $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Была изучена корреляционная зависимость между медианой модуля Юнга печени (в кПа) – параметром, характеризующим эластичность (жёсткость) ткани печени, и уровнем экспрессии LRP1.

По результатам корреляционного анализа коэффициент Пирсона составил $r=-0,02$, что указывает на практически полное отсутствие линейной связи между исследуемыми переменными (рис. 1).

При этом уровень значимости составил $p<0,001$, что формально указывает на статистическую значимость выявленной (хотя и крайне слабой) связи. С практической точки зрения столь низкий коэффициент корреляции говорит о том, что изменения жёсткости печени не оказывают существенного влияния на экспрессию рецептора LRP1 и, следовательно, между этими параметрами, вероятнее всего, отсутствует биологически значимая зависимость.

LDLR представляет собой мультифункциональный рецептор, участвующий в регуляции липидного обмена, воспаления и клеточной миграции. Модуль Юнга печени отражает фиброзные изменения и эластичность органа. На рисунке 2 представлена корреляционная зависимость между указанными переменными.

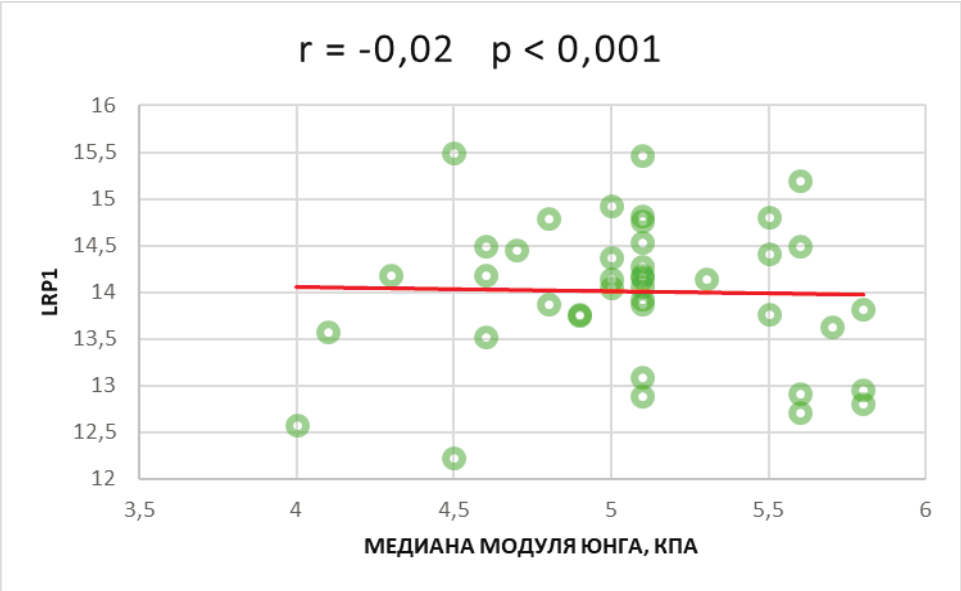


Рис. 1. Корреляционная зависимость между медианой модуля Юнга (в кПа) и уровнем экспрессии LRP1.

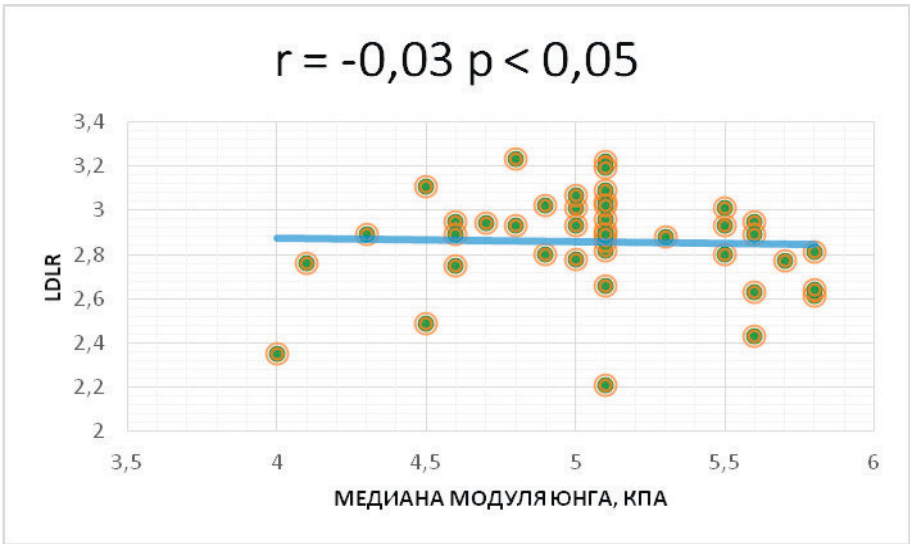


Рис. 2. Корреляционная зависимость между медианой модуля Юнга (в кПа) и уровнем экспрессии LDLR.

Рисунок демонстрирует практически полное отсутствие линейной зависимости между медианой модуля Юнга и уровнем экспрессии LDLR. Возможно, экспрессия рецептор гена регулируется другими факторами, такими как метаболическое состояние, липидный профиль, уровень инсулинорезистентности или воспаления, которые не связаны напрямую с изменением жёсткости печёночной ткани, измеряемой через эластографию.

На рисунке 3 представлена корреляционная зависимость между медианой модуля Юнга (в кПа) и уровнем экспрессии белка LOX1, которая показала наличие слабой положительной корреляции при высокой статистической значимости ($p<0,001$).

Несмотря на то, что сила связи минимальна, статистически значимое значение уровня достоверности (p) может указывать на наличие устойчивой, но слабо выраженной тенденции к увеличению экспрессии LOX1 с ростом показателей жесткости печени.

Полученные данные свидетельствуют о том, что экспрессия рецепторов LRP1 и LDLR снижается по мере увеличения степени жировой инфильтрации печени, что согласуется с результатами других исследований [1,2,5,8,9]. Эти рецепторы играют важную роль в удалении липопротеинов и защите от воспалительных реакций. С другой стороны, экспрессия LOX1 продемонстрировала слабую положительную корреляцию с показателями жёсткости печени, что может быть связано с усилением окислительного стресса и активацией фиброзирования. Подобные изменения были ранее описаны и в других работах [3,4,6,7]. Однако слабая сила корреляций указывает на то, что экспрессия указанных рецепторов может регулироваться более широким спектром факторов, включая воспаление, инсулинорезистентность и метаболический фон.

Также нами была изучена корреляционная зависимость между индексом жировой дистрофии печени (FLI, по оси X) и уровнем рецептора липопротеина, связанного с рецептором 1 (LRP1, по оси Y) (рис. 4).

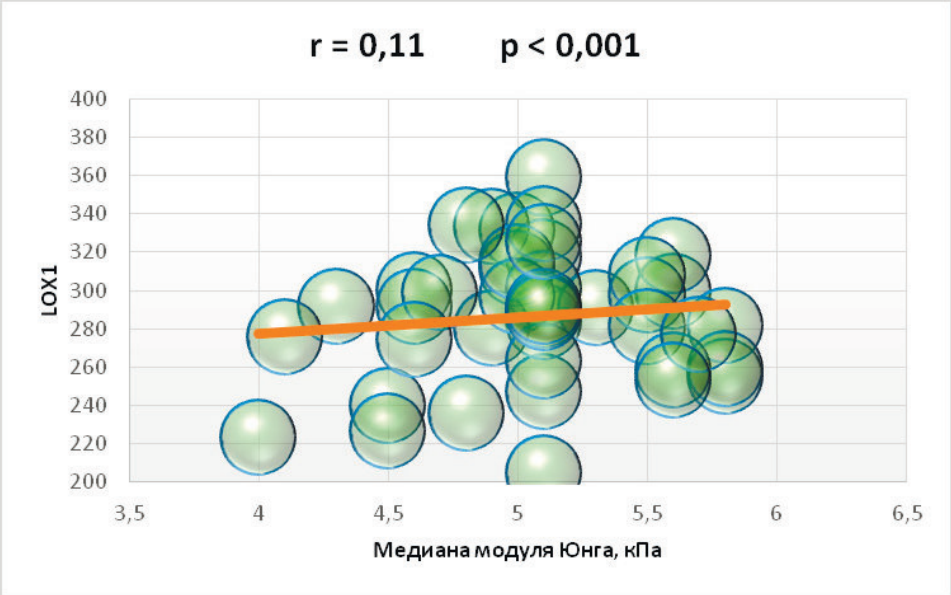


Рис. 3. Корреляционная зависимость между медианой модуля Юнга (в кПа) и уровнем экспрессии белка LOX1.

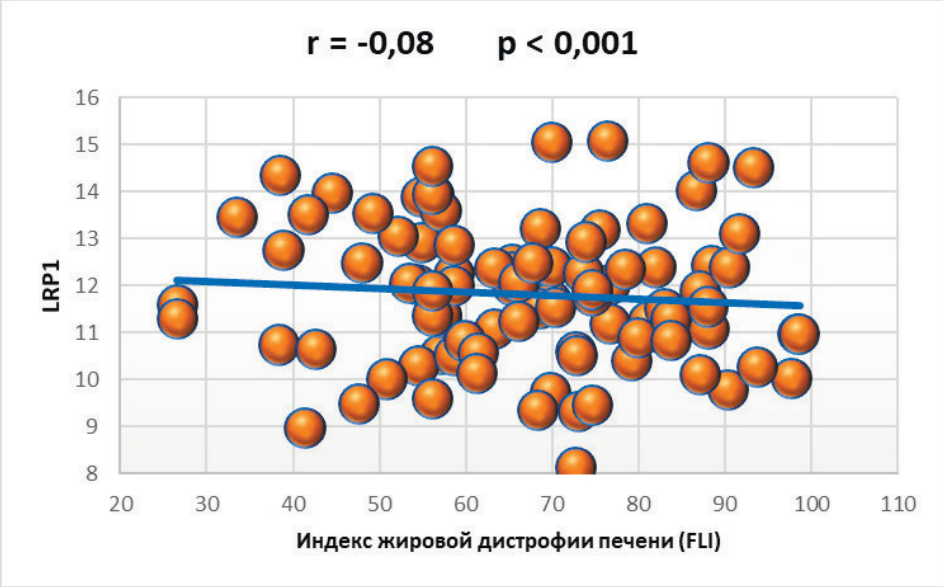


Рис. 4. Корреляционная зависимость между индексом жировой дистрофии печени (FLI) и уровнем LRP1.

Анализ выявил очень слабую отрицательную корреляцию между этими показателями (r=-0,08), при этом связь является статистически значимой (p<0,001). Снижение уровня LRP1 с увеличением FLI указывает на возможную тенденцию к нарушению липидного транспорта и метаболизма при более выраженном стеатозе печени. Однако, учитывая крайне низкое значение коэффициента корреляции, можно сделать вывод о минимальной выраженности данной связи. Тем не менее, статистическая значимость может указывать на наличие неслучайного тренда, который требует дальнейшего уточнения в многофакторных моделях. Функционально LRP1 участвует в процессах утилизации липопротеинов и регуляции воспалительных реакций, что может быть связано с патогенезом неалкогольной жировой болезни печени. Таким образом, даже незначительное снижение его уровня может быть отражением начальных метаболических нарушений на фоне стеатоза.

Связь между уровнем экспрессии LRP1 и FLI продемонстрировала отрицательные, статистически значимые корреляции, указывающие на снижение активности рецепторных механизмов по мере нарастания стеатоза печени. Однако степень корреляции оставалась слабой, что подчёркивает ограниченность предсказательной мощности данного показателя.

Корреляции между модулем Юнга оказались крайне слабыми и в ряде случаев не достигали статистической значимости, что не позволяет рассматривать эти маркеры как надёжные показатели степени фиброзных изменений.

Таким образом, выявленные взаимосвязи подтверждают участие рецепторов LRP1, LDLR и LOX1 в патогенезе кардиометаболических нарушений при НАЖБП, однако отсутствие сильных линейных

связей указывает на многофакторную природу патологического процесса. Полученные результаты подчёркивают необходимость дальнейших исследований с расширением выборки и включением дополнительных патофизиологических переменных с целью уточнения роли этих молекулярных маркеров в клинической стратификации риска.

Это свидетельствует о том, что по мере увеличения степени стеатоза печени (выраженного через повышение FLI) происходит снижение уровня экспрессии LRP1, что может отражать нарушения липидного и липопротеидного обмена, связанные с прогрессированием жировой инфильтрации печени.

Как известно, LRP1 представляет собой рецептор, играющий важную роль в удалении липопротеинов и регуляции воспаления, а также в транспортировке холестерина и других молекул. Снижение экспрессии LRP1 может способствовать накоплению атерогенных липидов и усугублению метаболических нарушений.

Жировая дистрофия печени ассоциируется с инсулинорезистентностью, гиперлипидемией и системным воспалением. Все эти состояния потенциально могут ингибировать экспрессию LRP1, что подтверждается наблюдаемой на рисунке обратной связью. Установленная умеренная, статистически значимая отрицательная корреляция между FLI и экспрессией рецептора LRP1 может свидетельствовать о вовлечённости LRP1 в патогенез НАЖБП и её прогрессирования, сопровождающегося нарушением липидного обмена, а также снижением активности рецепторных механизмов. Ддля оценки LRP1 как потенциального биомаркера метаболических и гепатогенных нарушений необходимы дальнейшие исследования.

На рисунке 5 представлена корреляционная зависимость между FLI и уровнем экспрессии белка LDLR.

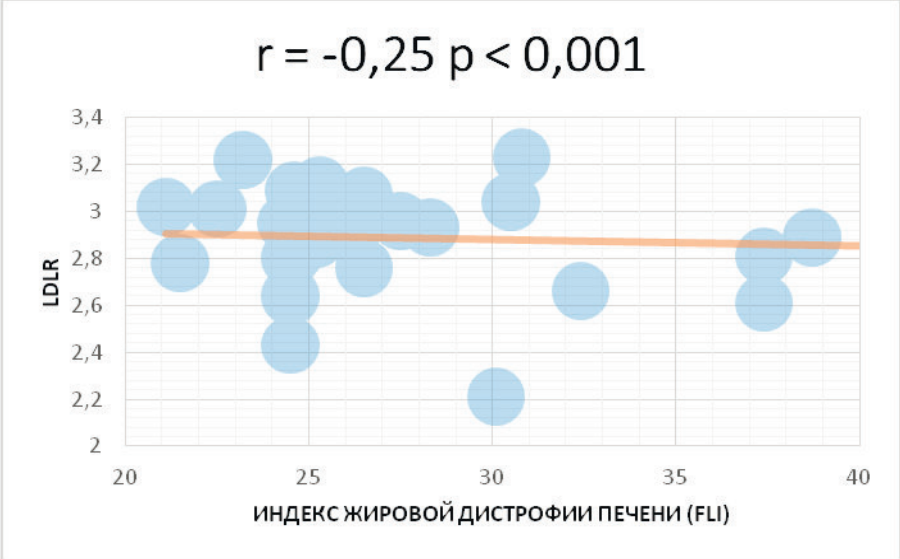


Рис. 5. Корреляционная зависимость между индексом жировой дистрофии печени (FLI) и уровнем экспрессии белка LDLR.

Коэффициент корреляции Пирсона составил r=-0,25, что свидетельствует о наличии слабой отрицательной корреляции между двумя показателями при высокой статистической значимости (p<0,001). Несмотря на то, что сила корреляции невысокая, значимость результата позволяет предположить существование тенденции к снижению уровня LDLR по мере увеличения выраженности жировой инфильтрации печени (роста FLI). Это может отражать метаболические нарушения, сопровождающие прогрессирование НАЖБП.

Модуль Юнга, отражающий её жёсткость, показал крайне слабые или отсутствующие корреляции с экспрессией генов, что свидетельствует о сложной природе взаимосвязей между морфологическими изменениями печени и молекулярными маркерами.

Связь между FLI и экспрессией LRP1 и LDLR носила отрицательный характер. Это указывает на то, что с нарастанием стеатоза происходит снижение экспрессии рецепторов липидного обмена, что подтверждает роль этих молекул в развитии метаболических нарушений.

Заключение

Снижение экспрессии LRP1 и LDLR по мере повышения FLI подтверждает их участие в патогенезе стеатоза печени. LOX1 демонстрирует тенденцию к росту с увеличением жёсткости печеночной ткани, что может отражать компенсаторный ответ при прогрессировании фиброза. Однако слабая степень выявленных взаимосвязей подчёркивает необходимость дальнейших исследований с использованием многофакторных моделей и расширением выборки пациентов.

Литература

1. Actis Dato V, Chiabrando GA. The role of low-density lipoprotein receptor-related protein 1 in lipid metabolism, glucose homeostasis and inflammation. Int J Mol Sci.2019;20(3):528.
2. 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.
3. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit

pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Metabolism.2016;65:1038-48.

4. Chalasani N et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the AASLD. Hepatology.2018;67(1):328-57.

5. Iacobellis G, Mahabadi AA. Is epicardial fat attenuation a novel marker of coronary inflammation? Atherosclerosis.2019;284:212-3.

6. Ipsen DH, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. Cell Mol Life Sci. 2018;75:3313-27.

7. Sasaki A, Nitta H, Otsuka K et al. Vilstric surgery and non-alcoholic fatty liver disease: current and potential future treatments. Front Endocrinol. 2014;5:164.

8. Xian YX, Weng JP, Xu F. MAFLD vs. NAFLD: shared features and potential changes in epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and pharmacotherapy. Chin Med J.2020;134:8-19.

9. Younossi ZM et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology.2016;64(1):73-84.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРОВ LRP1, LDLR И LOX1 С ИНДЕКСОМ СТЕАТОЗА И ЖЁСТКОСТЬЮ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Хамраев А.А., Нуритдинов Н.А., Гадаева Н.А., Агзамходжаева С.С., Пирматова Н.В.

Цель: *изучение взаимосвязи между уровнями экспрессии генов рецепторов LRP1, LDLR и LOX1 и морфометрическими характеристиками печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.* ***Материал и методы:*** *в исследование были включены пациенты с подтверждённым диагнозом неалкогольной жировой болезни печени, у которых проводилась оценка индекса жировой инфильтрации печени (Fatty Liver Index – FLI), а также эластичности печени, определяемой с помощью медианы модуля Юнга с использованием метода эластографии. Параллельно с помощью количественной полимеразной цепной реакции (qPCR) определяли уровни экспрессии генов LRP1, LDLR и LOX1.* ***Результаты:*** *установлено, что снижение экспрессии LRP1 и LDLR коррелирует с ростом индекса стеатоза печени (FLI), в то время как экспрессия LOX1 демонстрировала слабую положительную связь с жёсткостью печёночной ткани, определяемой модулем Юнга. Полученные данные свидетельствуют о потенциальной роли этих рецепторов генов в патогенезе стеатоза и фиброзирования при неалкогольной жировой болезни печени.* ***Выводы:*** *необходимы дальнейшие исследования с использованием многофакторных моделей и расширением выборки пациентов.*

Ключевые слова*: неалкогольная жировая болезнь печени, экспрессия генов, LRP1, LDLR, LOX1, стеатоз печени, модуль Юнга, FLI.*

Сведения об авторах

Хамраев Аброр Асрорович, д.м.н., проф., зав. каф. внутренних болезней №2» ТГМУ. Тел: +998946857700, e-mail: dr.khamraev_a@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-5242-5148

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

Гадаева Нилуфар Абдигаффаровна, д.м.н., ст. преп. каф. внутренних болезней, семейной медицины №2. Тел: 998909944482, e-mail: nilufargadaeva5@gmail.com, https://orcid.org/0009-0008-7288-0429

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