

**СОВМЕСТНАЯ ОЦЕНКА АТЕРОСКЛЕРОЗА И ДИСФУНКЦИИ
ТАЗОВОГО ДНА ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ
ПЕЧЕНИ НА ОСНОВЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ PNPLA3 И LOXL1
И ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ**

Рузиева Дильбар Уктамовна

*Ассистент, кафедра хирургических дисциплин,
Бухарский кампус, Институт медицины
и биоинженерии, Университет Zarmed
dilbar4847@gmail.com*

Зокиров Вохид Зойит ўгли

*Кафедра доклинических дисциплин
Бухарского кампуса университета Zarmed
zokirovvohid@gmail.com*

Аннотация: Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является мультисистемным заболеванием, ассоциированным как с атеросклерозом, так и с дисфункцией тазового дна у женщин. Полиморфизмы генов PNPLA3 (rs738409) и LOXL1 (rs1048661) могут определять индивидуальную предрасположенность к этим осложнениям через механизмы нарушения липидного обмена и ремоделирования соединительной ткани. Настоящий обзор литературы посвящён анализу молекулярно-генетических механизмов, связывающих НАЖБП с параллельным развитием атеросклероза и тазовой дисфункции (вагинальный пролапс, стрессовое недержание мочи, снижение либидо), а также перспективам индивидуализации лечения на основе генетической стратификации риска. Рассматриваются современные данные о роли PNPLA3 в прогрессировании печёночного фиброза и атерогенезе, а также о значении LOXL1 в поддержании структурной целостности тазовых тканей и сосудистой стенки. Обосновывается необходимость интегрированного подхода к ведению пациенток с НАЖБП, включающего одновременную оценку кардиоваскулярного и тазового риска.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, атеросклероз, дисфункция тазового дна, PNPLA3, LOXL1, полиморфизм генов, индивидуализация лечения, вагинальный пролапс, стрессовое недержание мочи.

Abstract: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a multisystem disorder associated with both atherosclerosis and pelvic floor dysfunction in women. Polymorphisms of the PNPLA3 (rs738409) and LOXL1 (rs1048661) genes may determine individual susceptibility to these complications through mechanisms involving impaired lipid metabolism and connective tissue remodeling. This literature

review analyzes the molecular genetic mechanisms linking NAFLD to the concurrent development of atherosclerosis and pelvic floor dysfunction (vaginal prolapse, stress urinary incontinence, decreased libido), as well as prospects for individualizing treatment based on genetic risk stratification. Current evidence on the role of PNPLA3 in hepatic fibrosis progression and atherogenesis, and the significance of LOXL1 in maintaining structural integrity of pelvic tissues and vascular walls is reviewed. The need for an integrated approach to managing NAFLD patients, incorporating simultaneous cardiovascular and pelvic risk assessment, is substantiated.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, atherosclerosis, pelvic floor dysfunction, PNPLA3, LOXL1, gene polymorphism, individualized treatment, vaginal prolapse, stress urinary incontinence.

Введение: Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой одно из наиболее распространённых хронических заболеваний печени в мире, поражающее приблизительно 25–30% взрослого населения. В последние годы в международной практике получил признание термин «метаболически ассоциированная стеатотическая болезнь печени» (МАСБП), более точно отражающий системный метаболический характер заболевания [1,14]. Спектр НАЖБП варьирует от простого стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Однако ведущей причиной смертности у пациентов с НАЖБП являются не печёночные осложнения, а сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), что подчёркивает мультисистемный характер данной патологии [2,13].

Параллельно с растущим пониманием кардиоваскулярных осложнений НАЖБП, накапливаются данные о связи метаболических нарушений с дисфункцией тазового дна у женщин, включающей вагинальный пролапс, стрессовое недержание мочи (СНМ) и снижение либидо. Эти состояния разделяют общие патогенетические механизмы с атеросклерозом: хроническое системное воспаление, деградация внеклеточного матрикса, эндотелиальная дисфункция и нарушение метаболизма коллагена [3].

Генетические факторы играют важную роль в определении индивидуальной предрасположенности к осложнениям НАЖБП. Ген PNPLA3 (пататин-подобная фосфолипаза домен-содержащий белок 3) кодирует фермент, участвующий в ремоделировании липидных капель в гепатоцитах. Полиморфизм rs738409 (P148M, C>G), приводящий к замене изолейцина на метионин в позиции 148, является наиболее хорошо изученным генетическим фактором риска НАЖБП. Носительство аллеля G ассоциировано с повышенным накоплением триглицеридов в печени, ускоренным прогрессированием фиброза и повышенным риском стеатогепатита и цирроза [4]. Кроме того, появляются

данные о влиянии данного полиморфизма на системный атерогенез, хотя эта ассоциация остаётся предметом дискуссий.

Ген LOXL1 (лизилоксидаза-подобный белок 1) кодирует фермент, ответственный за перекрёстное сшивание (кросс-линкинг) эластиновых и коллагеновых волокон — критический процесс для поддержания структурной целостности соединительных тканей. Полиморфизм rs1048661 (R141L, G>T) в гене LOXL1 ассоциирован с нарушением ферментативной активности и, следовательно, ослаблением механических свойств тканей, зависящих от эластина. Данный полиморфизм изначально изучался в контексте псевдоэксфолиативной глаукомы, однако в последние годы появились данные о его связи с пролапсом тазовых органов и нарушением целостности сосудистой стенки [5]. Конвергенция генетически детерминированных нарушений липидного обмена (PNPLA3) и ремоделирования соединительной ткани (LOXL1) на фоне системного воспаления при НАЖБП создаёт уникальную патофизиологическую модель, потенциально объясняющую одновременное развитие атеросклероза и дисфункции тазового дна у генетически предрасположенных женщин. Однако эта парадигма остаётся недостаточно изученной, и систематический обзор имеющихся данных представляет значительный научный и клинический интерес.

Цель настоящего обзора — систематизировать современные данные о роли полиморфизмов генов PNPLA3 и LOXL1 в развитии атеросклероза и дисфункции тазового дна при НАЖБП, а также обосновать перспективы индивидуализации диагностики и лечения на основе генетической стратификации риска.

Обзор литературы и анализ: Неалкогольная жировая болезнь печени и атеросклероз всё чаще рассматриваются как взаимосвязанные проявления единого метаболического расстройства. Многочисленные эпидемиологические исследования продемонстрировали, что НАЖБП является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца, инсульт и периферический атеросклероз, независимо от традиционных факторов риска, таких как курение, гипертензия и дислипидемия [2,6]. Патогенетические механизмы, связывающие НАЖБП с атеросклерозом, включают несколько ключевых компонентов. Во-первых, инсулинорезистентность — центральное звено метаболического синдрома — способствует как печёночному стеатозу, так и эндотелиальной дисфункции. Нарушение инсулиновой сигнализации приводит к повышенному притоку свободных жирных кислот в печень, стимулирует *de novo* липогенез и ингибирует β -окисление, что приводит к накоплению триглицеридов в гепатоцитах. Параллельно гиперинсулинемия нарушает продукцию оксида азота

эндотелиальными клетками, повышает сосудистый тонус и способствует адгезии лейкоцитов к эндотелию — начальному этапу атерогенеза [7]. Во-вторых, НАЖБП сопровождается хроническим низкоуровневым системным воспалением, характеризующимся повышенными уровнями С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и других провоспалительных цитокинов. Эти медиаторы, вырабатываемые преимущественно воспалённой печенью и висцеральной жировой тканью, оказывают прямое повреждающее действие на сосудистую стенку, стимулируют окислительный стресс, рекрутирование моноцитов и формирование атеросклеротических бляшек. Кроме того, провоспалительные цитокины активируют матриксные металлопротеиназы (ММП), в особенности ММП-2 и ММП-9, которые разрушают коллагеновый и эластиновый каркас как сосудистой стенки, так и тазовых тканей [8]. В-третьих, атерогенная дислипидемия, характерная для НАЖБП, включает повышение уровня триглицеридов, снижение холестерина ЛПВП и увеличение доли малых плотных частиц ЛПНП, обладающих наибольшей атерогенной активностью. Эти липидные нарушения ускоряют отложение липидов в стенке артерий и прогрессирование атеросклеротического поражения.

Роль полиморфизма PNPLA3 rs738409 в атерогенезе. Ген PNPLA3 кодирует адипонутрин — мультифункциональный фермент с активностью ацилглицерол-О-ацилтрансферазы и триацилглицеролгидролазы. Полиморфизм I148M (rs738409, C>G) приводит к потере гидролитической активности фермента в отношении триглицеридов, что ведёт к их избыточному накоплению в липидных каплях гепатоцитов [4]. Метаанализ, включивший более 100 000 участников, подтвердил, что носительство аллеля G ассоциировано с достоверно повышенным риском стеатоза (ОШ=3,26 для GG-генотипа), стеатогепатита и фиброза печени. Связь полиморфизма PNPLA3 с сердечно-сосудистым риском остаётся предметом активных исследований. Ряд крупных когортных исследований показал, что носители аллеля G имеют повышенную толщину комплекса интима-медиа сонных артерий (ТКИМ), являющуюся суррогатным маркером атеросклероза, по сравнению с носителями дикого типа [9]. Предполагается, что механизм этой связи включает PNPLA3-опосредованное усиление печёночного воспаления и фиброза, что приводит к повышенной продукции провоспалительных и проатерогенных факторов. Гепатоциты, несущие мутантный белок PNPLA3 I148M, накапливают избыточное количество ретинола, провоспалительных липидных медиаторов и продуктов перекисного окисления, которые, поступая в системный кровоток, оказывают повреждающее действие на эндотелий. Однако другие исследования не обнаружили прямой связи между PNPLA3 и кардиоваскулярными конечными точками, предполагая,

что влияние данного полиморфизма на атерогенез может быть опосредованным — через усиление тяжести НАЖБП и ассоциированного системного воспаления, а не через прямые атерогенные эффекты [10]. Данное противоречие требует дальнейших проспективных исследований с чётко определёнными конечными точками. Роль полиморфизма LOXL1 rs1048661 в дисфункции тазового дна. Ген LOXL1 кодирует лизилоксидаза-подобный белок 1, который катализирует окислительное дезаминирование лизиновых остатков в тропоэластине и коллагене, иницируя процесс ковалентного перекрёстного сшивания — критического этапа формирования зрелых эластиновых и коллагеновых фибрилл. Полиморфизм R141L (rs1048661, G>T) приводит к замене аргинина на лейцин в позиции 141, что нарушает процессинг профермента и снижает его каталитическую активность [5]. Первоначально полиморфизм LOXL1 rs1048661 был идентифицирован как ведущий генетический фактор риска псевдоэксфолиативного синдрома и ассоциированной глаукомы. Однако последующие исследования показали, что нарушение LOXL1-зависимого кросс-линкинга эластина имеет значительно более широкие системные последствия. В области тазового дна эластиновые и коллагеновые волокна тазовой фасции, маточно-крестцовых и кардинальных связок обеспечивают структурную поддержку тазовых органов. Снижение активности LOXL1 приводит к образованию дефектных эластиновых волокон с нарушенной механической прочностью, что предрасполагает к развитию пролапса тазовых органов и стрессового недержания мочи [11].

Исследования на животных моделях убедительно продемонстрировали связь между дефицитом LOXL1 и тазовой дисфункцией. У мышей с нокаутом гена *Loxl1* наблюдалось значительное ослабление тазовых связок, опущение влагалища и нарушение функции уретрального сфинктера после родов, тогда как контрольные животные полностью восстанавливали тазовую анатомию. Клинические исследования у женщин подтвердили, что полиморфизм rs1048661 ассоциирован с повышенным риском пролапса тазовых органов, особенно в сочетании с факторами риска — многоплодностью, менопаузой и ожирением.

Кроме тазового дна, LOXL1-зависимый кросс-линкинг эластина играет важную роль в поддержании целостности сосудистой стенки. Эластиновые волокна аорты и крупных артерий обеспечивают эластическую отдачу и демпфирование пульсовой волны. Нарушение эластинового кросс-линкинга приводит к повышению артериальной жёсткости, увеличению скорости пульсовой волны и ускорению атеросклеротического ремоделирования. Таким образом, полиморфизм LOXL1 может одновременно способствовать как дисфункции тазового дна, так и сосудистому повреждению [12]. Конвергенция PNPLA3 и LOXL1 при НАЖБП: интегрированная патофизиологическая модель.

Анализ литературных данных позволяет предложить интегрированную модель, объясняющую одновременное развитие атеросклероза и дисфункции тазового дна у генетически предрасположенных женщин с НАЖБП.

Первый уровень — метаболический: полиморфизм PNPLA3 I148M усиливает накопление липидов в печени, ускоряет прогрессирование стеатогепатита и фиброза, что приводит к повышенной продукции провоспалительных медиаторов (ИЛ-6, ФНО- α , СРБ, TGF- β). Эти факторы, поступая в системный кровоток, оказывают параллельное повреждающее действие на сосудистый эндотелий и соединительную ткань тазового дна.

Второй уровень — структурный: полиморфизм LOXL1 R141L снижает эффективность эластинового и коллагенового кросс-линкинга, делая ткани-мишени (тазовая фасция, связки, сосудистая стенка) особенно уязвимыми к деструктивному воздействию провоспалительных цитокинов и матриксных металлопротеиназ, активируемых при НАЖБП.

Третий уровень — синергический: у носительниц обоих рискованных аллелей (PNPLA3 GG + LOXL1 TT) возникает синергическое взаимодействие: усиленное печёночное воспаление (PNPLA3) генерирует мощный системный провоспалительный сигнал, который воздействует на структурно ослабленные ткани (LOXL1), приводя к ускоренной деградации как сосудистого, так и тазового соединительнотканного каркаса. Этот синергизм объясняет, почему некоторые женщины с НАЖБП демонстрируют одновременное прогрессирование атеросклероза и пролапса тазовых органов, тогда как другие — с аналогичной степенью метаболических нарушений — остаются относительно защищёнными.

Дополнительный вклад вносит НАЖБП-ассоциированный гормональный дисбаланс. Нарушение печёночного метаболизма эстрогенов и повышенная продукция ГСПГ при НАЖБП снижают биодоступность эстрадиола. Эстрогеновый дефицит, в свою очередь, ослабляет эстрогенозависимую экспрессию LOXL1 в тазовых тканях, снижает вазопротективные свойства эстрогенов и подавляет либидо, замыкая патологический круг.

Перспективы индивидуализации лечения. На основании анализа литературных данных можно обосновать несколько направлений индивидуализации лечения пациенток с НАЖБП на основе генетической стратификации.

Первое направление — генетический скрининг. Определение полиморфизмов PNPLA3 rs738409 и LOXL1 rs1048661 у женщин с НАЖБП позволит идентифицировать подгруппу высокого риска одновременного развития атеросклероза и тазовой дисфункции. Пациентки с двойным рискованным генотипом (PNPLA3 GG + LOXL1 TT) нуждаются в усиленном наблюдении с

регулярной оценкой ТКИМ, эндотелий-зависимой вазодилатации, а также стадии пролапса (POP-Q) и функции тазового дна.

Второе направление — дифференцированная фармакотерапия. У носительниц рискованного генотипа PNPLA3 GG приоритетными являются стратегии, направленные на снижение печёночного воспаления и фиброза: агонисты рецепторов ГПП-1 (семаглутид, лираглутид), ингибиторы SGLT2 (дапаглифлозин, эмпаглифлозин), витамин E и пиоглитазон. Эти препараты одновременно улучшают метаболический профиль и снижают системное воспаление, потенциально замедляя прогрессирование атеросклероза. У носительниц рискованного генотипа LOXL1 TT могут быть рассмотрены стратегии, направленные на поддержку эластинового и коллагенового кросс-линкинга: антиоксидантная терапия (снижение окислительной дегградации эластина), препараты меди (кофактор лизилоксидазы), а также локальная эстрогенотерапия для стимуляции экспрессии LOXL1 в тазовых тканях.

Третье направление — модификация образа жизни с учётом генотипа. Снижение массы тела на 7–10% продемонстрировало убедительные доказательства уменьшения стеатоза, фиброза и системного воспаления при НАЖБП. У носительниц рискованного генотипа целевое снижение массы тела должно быть более агрессивным, а программы физической активности — включать специальные упражнения для укрепления мышц тазового дна (упражнения Кегеля, тренировка с биологической обратной связью) параллельно с аэробными нагрузками для улучшения кардиоваскулярного профиля.

Четвёртое направление — разработка интегрированных диагностических алгоритмов, включающих одновременную оценку печёночных (FibroScan, CAP, FIB-4), кардиоваскулярных (ТКИМ, ЭЗВД, липидный профиль) и тазовых (POP-Q, перинеометрия, FSFI) параметров у женщин с НАЖБП и рискованными генотипами. Такой комплексный подход позволит своевременно выявлять пациенток с наибольшей вероятностью развития мультисистемных осложнений и проводить превентивные вмешательства.

Заключение: Анализ современной литературы свидетельствует о том, что НАЖБП является мультисистемным заболеванием, при котором атеросклероз и дисфункция тазового дна могут развиваться параллельно, разделяя общие патогенетические механизмы: хроническое системное воспаление, дегградация внеклеточного матрикса, эндотелиальная дисфункция и нарушение метаболизма коллагена и эластина. Полиморфизмы генов PNPLA3 (rs738409) и LOXL1 (rs1048661) потенциально определяют индивидуальную предрасположенность к данным осложнениям, причём их совместное носительство может создавать синергический эффект, многократно повышающий риск мультисистемного повреждения. Индивидуализация лечения на основе генетической

стратификации представляет перспективное направление, включающее дифференцированный генетический скрининг, целенаправленную фармакотерапию и персонализированные программы реабилитации. Необходимы проспективные клинические исследования для валидации предложенной интегрированной модели и разработки основанных на доказательствах клинических рекомендаций по ведению генетически предрасположенных пациенток с НАЖБП.

Список литературы:

1. Zohidovich Z. V. et al. Assessment of comparative analysis of the course of non-alcoholic fatty liver disease in middle-aged and elderly patients who suffer covid-19 through ultrasound elastometry (via fibroscan) //World Bulletin of Public Health. – 2021. – Т. 5. – С. 64-65.
2. Zokirov V. Z. Chronic liver disease and covid-2019 (literature review and own data) //research journal of trauma and disability studies. – 2022. – Т. 1. – №. 4. – С. 24-29.
3. Zokirov V. Z. Comparative analysis of the results of laboratory-biochemical analysis in middle-aged and elderly patients with non-alcoholic fatty liver disease after covid-19 //Art of Medicine. International Medical Scientific Journal. – 2022. – Т. 2. – №. 1.
4. Zokirov V. Z. COVID 19 o'tkazgan va o'tkazmagan jigarning noalkagol yog'xastaligi bilan og'rigan bemorlar klinikasi va laborator tahlillarining solishtirma tahlili //Scientific progress. – 2022. – Т. 3. – №. 1. – С. 670-675.
5. VohidZoyit o'g'li Z. a comparative assessment of the biochemical analysis of the course of non-alcoholic fatty liver disease in patients with covid-19 //integration of science, education and practice. Scientific-methodical journal. – 2022. – Т. 3. – №. 4. – С. 176-180.
6. Zokirov V. Z. Assessment Of Comparative Analysis Of The Course Of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease In Middle-Aged And Elderly Patients Who Suffer Covid-19 Through Ultrasound Elastometry (Via Fibroscan) //International Journal of Formal Education. – 2022. – Т. 1. – №. 4. – С. 1-5.
7. ZOKIROV V. Z. Jigarning Noalkagol Yog'Xastaligi: Muammolari Zamonaviy Qarashlari //amaliy va tibbiyot fanlari ilmiy jurnali. – 2022. – С. 11-16.
8. ЗОКИРОВ В. З. жигар ноалкогол ёғ хасталиги бор ўрта ва қари ёшдаги беморларда лаборатор-биокимёвий таҳлиллар covid-19 билан касаллангандан кейинги ўзгаришининг қиёсий тавсифи //журнал биомедицины и практики. – 2022. – Т. 7. – №. 3.
9. Zoyit o'g'li Z. V. Surunkali Virusli Gepatit C Bilan Og'rigan Bemorlarda Jigar Fibrozining Klinik Xususiyatlarini Baholash //amaliy va tibbiyot fanlari ilmiy jurnali. – 2022. – С. 24-28.