

**ГЕНЕТИЧНІ ВАРІАНТИ МІКРОСОМАЛЬНОГО ТРИГЛЦЕРИДТРАНСПОРТНОГО ПРОТЕЇНУ ЯК ПРИЧИНА СТЕАТОЗУ ПЕЧІНКИ, АБЕТАЛІПОПРОТЕЇНЕМІЇ**

Мікросомальний тригліцеридтранспортний протеїн (МТТП) – гетеродимерний транспортний протеїн ліпідів [10], який розміщується в просвіті ендоплазматичної сітки гепатоцитів та ентероцитів [44,11]. За даними С.С. Shoulders et al. [38] МТТП експресується в яєчниках, яєчках, нирках, печінці і тонкій кишці. Є дані про те, що сітківка здатна експресувати МТТП [19]. Цікавим є факт зростання активності МТТП після холецистектомії [2]. Лише повна відсутність МТТП сприяє розвитку відхилень в метаболізмі ліпідів [32].

Експресія МТТП mRNA негативно регулюється інсуліном, який корелює з пригніченням секреції апопротеїну В (ароВ), що є свідченням можливості інсуліну пригнічувати секрецію ароВ через МТТП-залежний механізм [39]. Дослідники експресували МТТП людини в первинну культуру гепатоцитів щура, використовуючи транспортер аденовірусного гена. Подальше вивчення показало, що навіть в умовах збільшеної секреції ароВ печінкою, опосередкованої МТТП, чутливість гепатоцитів до інсуліну та пригнічення секреції ароВ зберігається [39].

В попередніх дослідженнях продемонстровано, що діабет асоційований зі збільшенням mRNA кишкового МТТП в тваринних моделях. Дослідження показало, що в інсулінорезистентних тварин зростання МТТП поєднується зі збільшенням кількості хіломікрон, може відігравати значну роль в розвитку атеросклерозу [29].

Гіперпродукція ліпопротеїнів у печінці хом'яків з інсулінорезистентністю супроводжується достовірним зростанням поза клітинами МТТП та вільних жирних кислот. Додавання до харчового раціону фруктози та розвиток інсулінорезистентності сприяє підвищенню рівня mRNA МТТП, маси протеїну та активності транспортних ліпідів. Стимуляція експресії гену МТТП може бути новим механізмом, через який вільні жирні кислоти можуть індукувати секрецію ліпопротеїнів у печінці при інсулінорезистентних станах [31,40].

Чинники прогресування неалкогольної жирової дистрофії печінки до неалкогольного стеатогепатиту не є докінця вивченими. Хоча стеатоз не є причиною розвитку стеатогепатиту, проте він сприяє збільшенню чутливості печінки до ушкодження [9]. Попередні дослідження показали, що більшість ліпідних змін в печінці при її неалкогольній жировій дистрофії та стеатогепатиті подібні. Але синтез ліпопротеїнів дуже низької густини (ЛДНГ), експресія mRNA МТТП є сповільненими в групі неалкогольного стеатогепатиту [9].

МТТП є одним з ензимів, який транспортує тригліцериди (ТГ) до насцентних апопротеїнів, чим сприяє синтезу ліпопротеїнів дуже низької густини (ЛДНГ) та виведенню ліпідів з гепатоциту. Дані літератури свідчать про те, що визначення експресії МТТП може бути корисним для діагностики, а активація МТТП – методом для лікування неалкогольного стеатогепатиту [9]. Поліморфізм гену МТТП збільшує ризик стеатозу тільки при другому генотипі HCV. Поліморфізм rs738409 асоційований зі збільшенням ризику стеатозу в пацієнтів з іншими генотипами HCV [6].

Стеатоз печінки є частою гістологічною знахідкою у хворих на хронічний вірусний гепатит С. Взаємодія між HCV та стеатозом доведена багатьма епігенетичними та генетичними факторами. У дослідженнях *in vivo* та *in vitro* показано, що вірус гепатиту С може змінювати метаболізм ліпідів у печінці через вплив на їх синтез, оксидативний стрес, пероксидацію ліпідів, інсулінорезистентність, складання та секрецію ЛДНГ. В багатьох дослідженнях говориться про те, що HCV-зумовлений стеатоз може бути наслідком взаємодії між вірусом та МТТП. Даний протеїн відіграє важливу роль в секреції часточок HCV, пригнічення активності транспортерів ліпідів може зменшувати продукцію HCV. Вищий ступінь стеатозу визначається у пацієнтів з хронічним гепатитом С – носіями Т-алелі МТТП (493G/T) [47]. Перевага стеатозу при гепатиті С є достовірно вищою, ніж при інших формах ураження печінки (автоімунному та HBV гепатитах).

Розглядаються 2 типи жирової інфільтрації для пацієнтів з гепатитом С [23]. Метаболічний варіант стеатозу більш характерний для HCV-1, асоційований зі збільшенням індексу маси тіла, гіперліпідемією та інсулінорезистентністю; другий розвивається при HCV-гепатиті за відсутності інших стеатогенних кофакторів та ініціюється тільки самим вірусом [23].

Роль МТТП в розвитку HCV-зумовленого стеатозу вивчається на тваринних моделях, на клітинах *in vitro* та у дослідженнях на людях, які мають різні генетичні варіанти гену МТТП [23].

Y. Shintany et al. [37] говорять про те, що у HCV-core трансгенних мишей розвивається інсулінорезистентність, асоційована з масивним стеатозом печінки.

G. Perlemuter et al. [28] показали, що HCV-core протеїн індукує акумуляцію жиру в печінці у мишей зі зниженою активністю МТТП. Зменшення активності мікросомального тригліцериднаспортного протеїну сприяє сповільненому виведенню ЛДНГ. Дослідження показало, що експресія в печінці гену МТТП та активність МТТП в печінці знижується при наявності важкого стеатозу, особливо в осіб з HCV-3.

S. McPherson et al. [21] виявили нижчу експресію МТТП mRNA в HCV-інфікованих осіб, ніж в пацієнтів без HCV, та зворотній взаємозв'язок між МТТП mRNA та ступенем стеатозу печінки. В цьому ж дослідженні показаний зворотній взаємозв'язок між HCV-стеатозом та експресією в печінці генів SREBP-1c та гліцерил-3-фосфат ацилтрансферази, відповідальних за синтез жирних кислот і тригліцеридів. Отже, підтверджується гіпотеза про те, що HCV може стимулювати акумуляцію ліпідів у інфікованих гепатоцитах через зміни в печінковому метаболізмі ліпідів.

Поліморфізм гену МТТП -493G/T сприяє розвитку стеатогепатиту у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу [4]. G-алель частіше зустрічається серед пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом порівняно зі здоровими. Вказані пацієнти з гомозиготним генотипом GG мають тяжчий ступінь стеатозу [25].

T-алель асоціюється зі збільшенням транскрипції МТТП *in vitro* та низьким рівнем ХС-ЛНГ в здорових осіб [16]. Вік, індекс маси тіла, третій генотип HCV T-алель МТТП є незалежними факторами ризику для вищого ступеня стеатозу в загальній когорті HCV-пацієнтів. При HCV-3 T-алель МТТП є достовірним предиктором тяжкого стеатозу. У пацієнтів з метаболічним синдромом, цукровим діабетом 2 типу чи неалкогольним стеатогепатитом таким предиктором є МТТП-493GG та G-алелі [23]. В нормоліпемічних осіб без діабету з неалкогольним стеатогепатитом -493G/T поліморфізм регулює функцію бета-клітин, опосередковано впливає на постпрандіальний метаболізм ХС-ЛВГ та оксид ЛНГ [24].

Перші публікації про АБЛП – рецесивну генетичну хворобу людини, в основі якої дефекти МТТП, що супроводжуються відсутністю в плазмі apoB та apoB-вмісних ліпопротеїнів датовані початком 60-х років минулого століття [11].

Синдром Bassen-Kornzweig (родинна АБЛП) характеризується порушенням розпадом ліпопротеїнів, кишковою мальабсорбцією жирів, неврологічною симптоматикою та акантоцитозом. Вказаний синдром та гіпобеталіпопротеїнемія відносяться до другого типу так званого нейроакантоцитозу – патології, що характеризується поєднанням неврологічної симптоматики з акантоцитозом, порушенням руйнуванням ліпідів, кишковою мальабсорбцією жирів [15]. У таких пацієнтів є прогресуюча спіноцеребральна атаксія з периферійною нейропатією, пігментний ретиніт. Дефіцит жиророзчинних вітамінів при спадковій АБЛП може супроводжуватися розвитком сліпоти, коагулопатії, нейропатії [36]. Пігментна ретинопатія та нейропатія, як прояви абеталіпопротеїнемії, можуть сприяти зменшенню функції сітківки [19].

В роботі M.N. Sani [35] подана історія хвороби 6-місячної дівчинки, госпіталізованої з приводу недостатності росту, масляного стільця та блювоти. Її ліпідний профіль, клінічний фенотип та гістологічне дослідження слизової дванадцятипалої кишки (жирові краплі в цитоплазмі ентероцитів [5]) дали підставу запідозрити клінічний діагноз синдрому Bassen-Kornzweig. Аналіз гену МТТП виявив нову гомозиготну мутацію c.1586 A > G-H529R. Батьки були гетерозиготні до цієї мутації, у батька були незначно знижені рівні ХС та ХС-ЛНГ [35].

Є поодинокі роботи, в яких описані зміни з боку м'язів при АБЛП. Зокрема, E. Kott et al. [18] подають історію хвороби 26-річного чоловіка з родинною АБЛП (ураження ЦНС та міопатія). При гістологічному дослідженні пунктату м'язів виявлено акумуляцію в позмуглованих м'язах жовто-коричневого пігменту цероїду (ліпопігменту, який утворюється в макрофагах при резорбції ліпідів), багато м'язових волокон мали виражену дегенерацію до міофібрил [18]. Фібробласти та міофібрили інтерстиційної тканини теж вміщували цероїд. На даний час взаємозв'язок акумуляції ліпопігменту, АБЛП та дефіциту вітаміну Е дискутується.

Описані патологічні зміни з боку скелетних м'язів у 8-річного хлопчика з АБЛП [14]. Пацієнт мав діарею, дефіцит бета-ліпопротеїнів, зниження вмісту жиророзчинних вітамінів у крові, акантоцитоз та помірне зростання кретинкінази. Важливою гістохімічною знахідкою були депозити кислоти фосфатази в багатьох м'язових волокнах. Ультраструктурно визначалися багато великих лізосом, концентричні пластинчасті чи волокнисті тіла [14].

Ще один клінічний випадок описаний M.B. Nasr et al. [26]: 9-річна дівчинка з анамнезом синдрому Bassen-Kornzweig, діагностованого у трирічному віці. Виявлені типова пігментна ретинопатія та двобічний набряк дисків зорових нервів без зниження гостроти зору.

V. Pons et al. [30] описали 2 клінічні випадки з новими мутаціями МТТП. Діти мали важку АБЛП та помірно виражену гіпогаммаглобулінемію. Вони були гетерозиготами за с.619G>T та с.1237-28A>G мутаціями МТТП-гену. Вказані мутації індують зменшення активності транспорту ТГ, приводять до формування аномально вкороченого протеїну МТТП з втратою частини його функцій, чим і пояснюється важка АБЛП в дітей [30].

N. Uslu et al. [42] описали історію хвороби 5-місячного хлопчика з хронічною діареєю та важким синдромом недостатності харчування, який мав екстремально низькі концентрації ліпідів та аро В, що давало можливість запідозрити АБЛП. Пацієнт був нечутливим до лікування низько-жировою дієтою та жиророзчинними вітамінами, помер у віці 13 місяців. Хлопчик був гомозиготний для двох нуклеотидних порушень в екзоні 4 (с.398-399delAA). Нормоліпідемічні батьки виявилися гетерозиготні до вказаної мутації. Це дослідження показує, що АБЛП іноді може мати дуже тяжкий перебіг в ранньому постнатальному періоді та гірше відповідати на лікування [42].

M. Rafique et al. [33] подали історію хвороби 5-місячного хлопчика з хронічною діареєю та недостатністю росту з трьохмісячного віку. Дитина кахектична. В крові багато акантоцитів та дуже низькі показники ліпідів. Покращення наступило при використанні жиророзчинних вітамінів [33].

Описані два пацієнти з АБЛП, діагностованою в дитинстві (зараз мають 50 р) [46]. Лікувалися пероральними високими дозами жиророзчинних вітамінів, що сприяло зменшенню ознак нейропатії та інших клінічних проявів. Відомо 33 мутації гену МТТП, які ідентифіковані в пацієнтів з АБЛП [46].

Виявлені 2 нові мутації гену МТТП с.59del17 і с.582C>A у пацієнтів з АБЛП, лікованих вітаміном Е [7]. Автори наведеної роботи говорять про позитивні наслідки ранньої терапії АБЛП на відміну від осіб, лікування яких починалося пізніше (вони мали тяжку атаксією та ретинопатією) [7].

Описаний випадок АБЛП у 18-річного хлопця, асоційований з рахітом та дисморфічними змінами, недостатністю харчування та хронічною стеатореєю [12]. У пацієнта визначалися анемія з акантоцитозом, ознаки рахіту, виражені гіпохолестеролемія, гіпотригліцеридемія та гіпоальбумінемія. В пунктаті слизової тонкої кишки виявлялися розрихлені за рахунок крапель ліпідів ентероцити. Призначені жиророзчинні вітаміни та гідролізовані білки, що вміщували тригліцериди. Через три місяці стеаторея компенсована [12].

Подана історія хвороби 6-річного хлопчика що мав задишку і набряки, які з'явилися протягом останнього року і прогресували. В анамнезі нічна сліпота з першого року життя, анізоцитоз з великою кількістю макро- і мікроцитів та 20% акантоцитів, низькі рівні ХС та ХС-ЛНГ [3]. Діагностовано абеталіпопротеїнемію. Наведений випадок є за аналізом доступної нам літератури першим, який описує ознаки серцевої недостатності в хворого з АБЛП.

Описаний перший в Японії випадок АБЛП у 34-річного чоловіка, підтверджений дефіцитом ароВ-вмісних ліпопротеїнів. Мати хворого мала високий рівень холестеролу, батько погранично високий. Пацієнт мав надзвичайно низькі рівні ліпідів, акантоцитоз та мальабсорбцію ліпідів. Особливістю хвороби була відсутність нейром'язових уражень та маніфестацій з боку очей, що можливо було пов'язано з нормальними величинами вітаміну А та Е в плазмі крові [1].

В роботі G.I. Miller et al. [22] подаються дані про те, що рівень VII фактора та середня активність фактора XI та тканинного фактора у пацієнтів з АБЛП були виражено менші порівняно з групою контролю. Фактори XII, антиген фактора XI, протромбін та протеїн С залишалися незміненими [22].

АБЛП характеризується дефектами в імунитеті. Але є небагато інформації про імунну функцію при вказаній патології. Показано, що МТТП регулює родину CD1 ліпід-антиген презентуючих молекул. В дендритичних клітинах, ізольованих від АБЛП-осіб, дефіцит МТТП асоціюється зі збільшенням протеосомної деградації CD1 молекул [48].

Дисліпідемія є важливим ризик-фактором атеросклеротичного ураження серця та судин. Серед нових препаратів для її лікування є інгібітори сквален-синтази, пропротеїн конвертаза субтилізин-кексин тип 9, МТТП та інші засоби [41]. МТТП пропонується як нова мішень для зниження концентрації ліпідів крові [45,27].

Лікування препаратом JTT-130 знижує всмоктування їжі, рівень глікозильованого гемоглобіну, плазмові концентрації глюкози, ТГ, загального ХС, рівнів ТГ і ХС в печінці, величину в печінці mRNA глюкозо-6-фосфатази, фосфоенолпіруват карбоксикінази та фруктозо-1,6-бісфосфатази. Новий інгібітор МТТП JTT-130 покращує метаболізм глюкози та ліпідів в Zucker diabetic fatty щурів і, очевидно, може використовуватися для профілактики цукрового діабету 2 типу [13].

Вивчався потенційний інгібітор МТТП VMS-201038. Препарат може зменшувати секрецію ЛДНГ та хіломікрон в печінці в групах Zucker шурів. Вказані зміни ліпідів можуть достовірно покращувати толерантність до глюкози та чутливість до інсуліну [40]. Інсулінорезистентність корелює зі збільшеною продукцією ЛДНГ, яка зумовлена зростанням синтезу ліпідів в кишках та стимуляцією інсуліном ліпогенезу. Показано, що пригнічення МТТП описаним препаратом достовірно покращує дисліпідемію, асоційовану з інсулінорезистентністю та знижує кардіоваскулярний ризик [8].

Препарат, який здатний пригнічувати секрецію МТТП в ентероцитах, описаний в роботі E.Kim et al. [17]. Подвійні інгібітори фосфоліпід-транспортного протеїну та МТТП можуть знижувати секрецію тригліцеридів в гепатоцитах, редукувати аров секрецію [20].

Вивчення та розуміння ролі МТТП в розвитку порушень метаболізму ліпідів, зокрема, абеталіпопротеїнемії, зумовлює перегляд підходів до діагностики та лікування пацієнтів з такими порушеннями.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Akamatsu K., Sakaue H., Tada K. et al. A case report of abetalipoproteinemia (Bassen-Kornzweig syndrome)--the first case in Japan //Jpn. J. Med. – 1983. – V.22. – P.231-236.
2. Amigo L., Husche C., Zanlungo S. et al. Cholecystectomy increases hepatic triglyceride content and very-low-density lipoproteins production in mice //Liver. Int. – 2011. – V.31. – P.52-64.
3. Banapurmath C.R., Munganagowda P., Kumar C.S. et al. Abetalipoproteinemia presenting with congestive cardiac failure //Indian. Pediatr. – 1994. – V.31. – P.331-333.
4. Bernard S., Touzet S., Personne I. et al. Association between microsomal triglyceride transfer protein gene polymorphism and the biological features of liver steatosis in patients with type II diabetes //Diabetologia. – 2000. – V.43. – P.995-999.
5. Berriot-Varoqueaux N., Dannoura A.H., Moreau A. et al. Apolipoprotein B48 glycosylation in abetalipoproteinemia and Anderson's disease //Gastroenterology. – 2001. – V.121. – P. 1101-1108
6. Cai T., Dufour J.F., Muellhaupt B. et al. Viral Genotype-Specific Role of PNPLA3, PPARG, MTP and IL28B in Hepatitis C Virus-Associated Steatosis //J. Hepatol. – 2011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21236304>
7. Chardon L., Sassolas A., Digeon B. et al. Identification of two novel mutations and long-term follow-up in abetalipoproteinemia: a report of four cases //Eur. J. Pediatr. – 2009. – V.168. – P.983-989.
8. Dhote V., Joharapurkar A., Kshirsagar S. et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein improves insulin sensitivity and reduces atherogenic risk in Zucker fatty rats //Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2011. – V.38. – P.338-344.
9. Fujita K., Imajo K., Shinohara Y. et al. Novel Findings for the Development of Drug Therapy for Various Liver Diseases:Liver Microsomal Triglyceride Transfer Protein Activator May Be a Possible Therapeutic Agent in Non-alcoholic Steatohepatitis // J. Pharmacol. Sci. – 2011. – V.115. – P.270-273.
10. Gambino R., Bo S., Musso G. et al. Microsomal triglyceride transfer protein 493-T variant is associated with resistin levels and C-reactive protein // Clin. Biochem. –2007. – V.40. – P.1219-1224
11. Gregg R.E., Wetterau J.R. The molecular basis of abetalipoproteinemia // Curr. Opin Lipidol. – 1994. – V.5. – P.81-86
12. Hasosah M.Y., Shesha S.J., Sukkar G.A. et al. Rickets and dysmorphic findings in a child with abetalipoproteinemia //Saudi. Med. J. – 2010. – V.31. – P.1169-1171.
13. Hata T., Mera Y., Kawai T. et al. JTT-130, a novel intestine-specific inhibitor of microsomal triglyceride transfer protein, ameliorates impaired glucose and lipid metabolism in Zucker diabetic fatty rats //Diabetes. Obes. Metab. – 2011 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21362121>
14. Higuchi I., Yamano T., Kuriyama M. et al. Histochemical and ultrastructural pathology of skeletal muscle in a patient with abetalipoproteinemia //Acta. Neuropathol. – 1993. – V.86. – P.529-531.
15. Ichiba M., Nakamura M., Sano A. [Neuroacanthocytosis update] //Brain. Nerve. – 2008. – V.60. – P.635-641.
16. Karpe F., Lundahl B., Ehrenborg E. et al. A common functional polymorphism in the promoter region of the microsomal triglyceride transfer protein gene influences plasma LDL levels //Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1998. – V.18. – P.756-761.
17. Kim E., Campbell S., Schueller O. et al. A Small Molecule Inhibitor of Enterocytic Microsomal Triglyceride Transfer Protein; SLx-4090, Biochemical, Pharmacodynamic, Pharmacokinetic and Safety Profile //J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2011. – V. 337. – P.775-785
18. Kott E., Delpre G., Kadish U. et al. Abetalipoproteinemia (Bassen-Kornzweig syndrome). Muscle involvement //Acta. Neuropathol. – 1977. – V.37. – P.255-258.
19. Li C.M., Presley J.B., Zhang X. et al. Retina expresses microsomal triglyceride transfer protein: implications for age-related maculopathy // J. Lipid. Res. – 2005. – V.46. – P.628-640.
20. Luo Y., Shelly L., Sand T. et al. Identification and characterization of dual inhibitors for phospholipid transfer protein and microsomal triglyceride transfer protein //J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2010. – V.335. – P.653-658.
21. McPherson S., Jonsson J.R., Barrie H.D. et al. Investigation of the role of SREBP-1c in the pathogenesis of HCV-related steatosis //J. Hepatol. – 2008. – V.49. – P.1046-1054.
22. Miller G.J., Mitropoulos K.A., Nanjee M.N., et al. Very low activated factor VII and reduced factor VII antigen in familial abetalipoproteinemia //Thromb. Haemost. – 1998. – V.80. – P.233-238.
23. Mirandola S., Bowman D., Hussain M. M. et al. Hepatic steatosis in hepatitis C is a storage disease due to HCV interaction with microsomal triglyceride transfer protein (MTP) // Nutr. Metab. (Lond). – 2010. – V.7. – P.13.
24. Musso G., Gambino R., Cassader M. Lipoprotein metabolism mediates the association of MTP polymorphism with beta-cell dysfunction in healthy subjects and in nondiabetic normolipidemic patients with nonalcoholic steatohepatitis //J. Nutr. Biochem. – 2010. – V.21. – P.834-840
25. Namikawa C., Shu-Ping Z., Vyselaar J.R. et al. Polymorphisms of microsomal triglyceride transfer protein gene and manganese superoxide dismutase gene in non-alcoholic steatohepatitis //J. Hepatol. – 2004. – V.40. – P.781-786.
26. Nasr M.B., Symeonidis C., Mikropoulos D.G., et al. Disc swelling in abetalipoproteinemia: a novel feature of Bassen-Kornzweig syndrome //Eur. J. Ophthalmol. – 2011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21484752>.
27. Pereira I.V., Stefano J.T., Oliveira C.P. Microsomal triglyceride transfer protein and nonalcoholic fatty liver disease //Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2011. – V.5. – P.245-251.
28. Perlemuter G., Sabile A., Letteron P. et al. Hepatitis C virus core protein inhibits microsomal triglyceride transfer protein activity and very low density lipoprotein secretion: a model of viral-related steatosis //FASEB J. – 2002. – V.16. – P.185-194.
29. Phillips C., Owens D., Collins P. et al. Microsomal triglyceride transfer protein: does insulin resistance play a role in the regulation of chylomicron assembly? //Atherosclerosis. – 2002. – V. 160. – P. 355-360.

30. Pons V., Rolland C., Nauze M. et al. A severe form of abetalipoproteinemia caused by new splicing mutations of microsomal triglyceride transfer protein //Hum. Mutat. – 2011. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/humu.21494/abstract>.
31. Qiu W., Taghibiglou C., Avramoglu R.K. et al. Oleat-mediated stimulation of microsomal triglyceride transfer protein (MTP) gene promoter: implication for hepatic MTP overexpression in insuline resistance // Biochemistry. – 2005. – V. 44. – P.3041-3049.
32. Raabe M., Flynn L.M., Zlot C.H., et al. Knockout of the abetalipoproteinemia gene in mice: reduced lipoprotein secretion in heterozygotes and embryonic lethality in homozygotes //PNAS. – 1998. – V.95. – P.8686-8691.
33. Rafique M., Zia S. Abetalipoproteinemia in a Saudi infant //J. Coll. Physicians. Surg. Pak. – 2011. – V.21. – P. 117-118.
34. Rizzo M., Wierzbicki A.S. New lipid modulating drugs: the role of microsomal transport protein inhibitors //Curr. Pharm. Des. – 2011. – V.17. – P. 943-949.
35. Sani M.N., Sabbaghian M., Mahjoob F. et al. Identification of a novel mutation of MTP gene in a patient with abetalipoproteinemia //Ann. Hepatol. – 2011. – V.10. – P.221-226.
36. Seckeler MD, Linden J. Maternal abetalipoproteinemia resulting in multiple fetal anomalies // Neonatology. – 2008. – V.94. – P.310-313.
37. Shintani Y., Fujie H., Miyoshi H. et al. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance //Gastroenterology. – 2004. – V.126. – P.840-848.
38. Shoulders C.C., Brett D.J., Bayliss J.D. et al. Abetalipoproteinemia is caused by defects of the gene encoding the 97 kDa subunit of a microsomal triglyceride transfer protein // Hum. Mol. Genet. –1993. – V.2. – P.2109-2116.
39. Sparks J.D., Chamberlain J.M., O'Dell C. et al. Acute suppression of apo B secretion by insulin occurs independently of MTP //Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2011. – V.406. – P.252-256.
40. Taghibiglou C., Carpentier A., Van Inderstine S.C. et al. Mechanisms of hepatic very low density lipoprotein overproduction in insulin resistance. Evidence for enhanced lipoprotein assembly, reduced intracellular ApoD degradation, and increased microsomal triglyceride transfer protein in fructose-fed hamster model // J. Biol. Chem. – 2000. – V.275. – P. 8416-8425.
41. Tavridou A., Ragia G., Manolopoulos V.G. Emerging targets for the treatment of dyslipidemia //Curr. Med. Chem. – 2011. – V.18. – P.909-922.
42. Uslu N., Gürakan F., Yüce A. et al. Abetalipoproteinemia in an infant with severe clinical phenotype and a novel mutation //Turk. J. Pediatr. – 2010. – V.52. – P.73-77.
43. Vipin D., Amit J., Samadhan K., et al. Microsomal triglyceride transfer protein inhibition improves insulin sensitivity and reduces atherogenic risk in Zucker fatty rats //Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2011. <http://pubget.com/paper/21401695>.
44. Wetterau J.R., Aggerbeck L.P., Bouma M.E. et al. Absence of microsomal triglyceride transfer protein in individuals with abetalipoproteinemia //Science. – 1992. – V.258. – P.999-1001.
45. Wierzbicki A.S., Hardman T., Prince W.T. Future challenges for microsomal transport protein inhibitors //Curr. Vasc. Pharmacol. – 2009. – V.7. – P. 277-286.
46. Zamel R., Khan R., Pollex R.L. et al. Abetalipoproteinemia: two case reports and literature review //Orphanet. J. Rare. Dis. – 2008. – V.3. – P.19.
47. Zampino R., Ingrosso D., Durante-Mangoni E., et al. Microsomal triglyceride transfer protein (MTP) -493G/T gene polymorphism contributes to fat liver accumulation in HCV genotype 3 infected patients //J. Viral. Hepat. – 2008. – V.15. – P.740-746.
48. Zeissig S., Dougan S.K., Barral D.C. et al. Primary deficiency of microsomal triglyceride transfer protein in human abetalipoproteinemia is associated with loss of CD1 function //J. Clin. Invest. – 2010. – V.120. – P.2889-2899.

**J. PANCHYSHYN, O. KOMARYTSYA**

## **MICROSOMAL TRIGLYCERIDE TRANSFER PROTEIN GENE POLYMORPHISM, LIVER STEATOSIS AND ABETALIPOPROTEINEMIA**

Microsomal triglyceride transfer protein (MTTP) is necessary for the assembly and secretion of VLDL and when the protein is not functional, such as in abetalipoproteinaemia. MTTP may play a central role in HCV-related steatosis, being modulated by different genotype-specific mechanisms, mainly hyperinsulinemia in non-HCV-3 patients, and more profound and direct virus-related effects in HCV-3-infected individuals. Abetalipoproteinemia is a rare autosomal recessive disease characterized by low lipid levels and by the absence of apoB-containing lipoproteins. It is the consequence of microsomal triglyceride transfer protein deficiency.

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького  
кафедра внутрішньої медицини №2

Дата поступлення: 01.09.2011 р.