

# Хиломикроны и атеросклероз: механизмы взаимосвязи

Обзор посвящен обсуждению взаимосвязи абсорбции и синтеза холестерина, образования хиломикронов (ХМ), а также влияния постпрандиальных липопротеидов на факторы, вовлеченные в атерогенез. Приводятся доказательства нарушенного метаболизма ХМ при сахарном диабете (СД), доказательства, подтверждающие непосредственное вовлечение ХМ в атерогенез и ассоциацию их нарушенного метаболизма с атерогенным липидным профилем. Обсуждаются мероприятия, направленные на снижение образования ХМ, которые должны уменьшить прогрессирование атеросклероза. Приведены механизмы действия эзетимиба в коррекции постпрандиальной липемии и профилактики стеатоза печени. Отдельное место отведено обсуждению роли кишечного микросомального белка, переносящего триглицериды (МБПТГ) и аполипопротеида А-IV в развитии постпрандиальных нарушений липидного обмена. Рассматриваются перспективы использования ингибиторов МБПТГ, препятствующих абсорбции жира в кишечнике в эксперименте. Подчеркивается, что результаты экспериментальных исследований позволят в будущем повысить интерес клиницистов к кишечному МБПТГ как к мишени в коррекции нарушений липидного обмена при СД и других состояний, сопровождающихся постпрандиальной гиперхиломикронемией.

## Ключевые слова:

хиломикроны, атеросклероз, инсулинорезистентность, эзетимиб, микросомальный белок, переносящий триглицериды.

Хиломикроны (ХМ) относятся к группе липопротеидов (ЛП), богатых триглицеридами (ТГ). Они представляют собой обогащенные жиром частицы, поступающие в кровь из лимфы и транспортирующие пищевые ТГ. Впервые термин «хиломикроны» (от «chyle» — млечный сок, лимфа; «micro» — маленький) был предложен в 1920 г. S. Gage, который, рассматривая под микроскопом в темном поле сыворотку крови, взятой через несколько часов после приема жирной пищи, обнаружил «танцующие частицы». ХМ образуются в процессе всасывания пищевого жира и предназначены для транспорта ТГ к местам утилизации (миокард, скелетная мускулатура, молочные железы и др.) и депонирования (жировая ткань). За сутки в составе ХМ транспортируется от 70 до 150 г ТГ. При максимальном поступлении ХМ в кровь содержание ТГ в плазме может достигать 500 мг/дл (5,64 ммоль/л). Кроме ТГ, ХМ также транспортируют основную часть холестерина (ХС), всосавшегося в кишечнике [12].

Белковая часть ХМ частицы представлена аполипопротеидами (Апо) В-48, В-100 (в небольшом количестве), С, Е и А. Плотность ХМ необычайно низкая ( $d < 0,95$  г/мл), в отличие от других классов ЛП, они всплывают при обычном центрифугировании или даже при длительном стоянии плазмы в пробирке. ХМ человека считаются самыми крупными ЛП-частицами и имеют диаметр от 100 до 1100 нм. Они образуются тогда, когда с пищей в организм поступают ТГ, содержащие длинноцепочечные жирные кислоты (ЖК). Если с пищей принимать



**В.А. Чернышов**

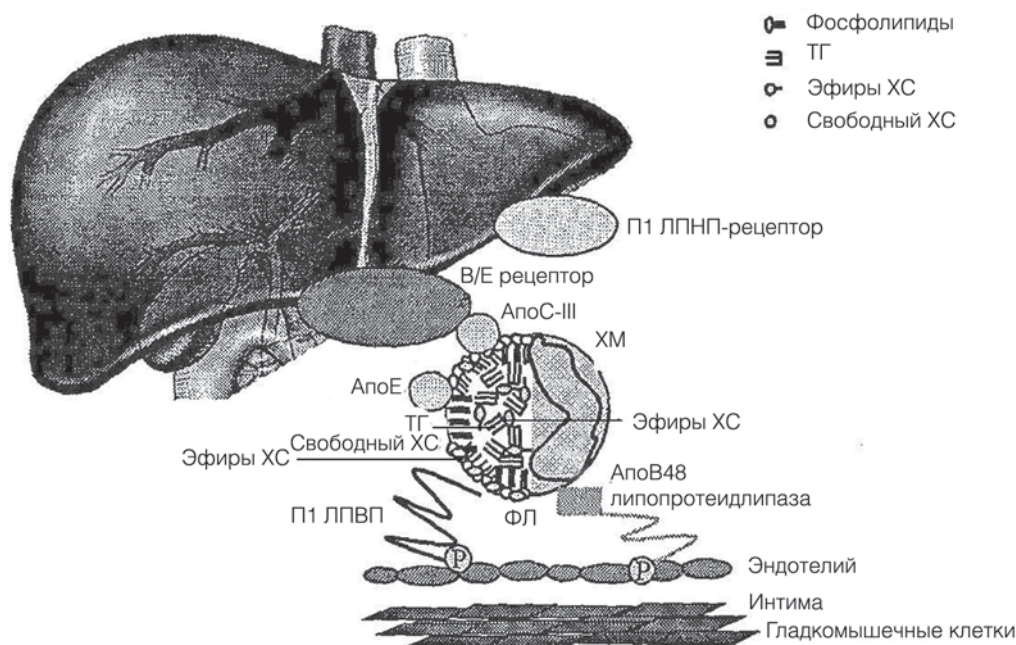
ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

## КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

**Чернышов**  
**Володимир Анатолійович**  
д. мед. н., провід. наук. співр.  
відділу популяційних досліджень

61039, м. Харків, просп. Постишева, 2а  
Тел. (057) 373-90-66

Стаття надійшла до редакції  
1 вересня 2014 р.



**Рис. 1.** Клиренс ХМ. В кровотоке ХМ приобретают АпоЕ и АпоС-III, и большая часть содержащихся в ХМ ТГ гидролизуется липопротеидлипазой перед поглощением АпоВ/Е-рецепторами к ЛПНП или связыванием с протеином-1, относящимся к ЛПНП (П1 ЛПНП) рецептору в печени. Протеин-1, связывающийся с ЛПВП (П1 ЛПВП) и содержащий на поверхности молекулы гликозил-фосфатидил-инозитола, играет меньшую роль в захвате ремнантов ХМ капиллярами печени

ТГ, содержащие ЖК с числом углеродных атомов менее 12, то ХМ в стенке кишечника не образуются, поскольку такие ЖК после всасывания в стенке кишечника поступают через воротную вену непосредственно в печень, минуя лимфатическую систему. Плазма крови здоровых людей, не принимавших пищи в течение 12–14 ч, ХМ не содержит или содержит их ничтожные количества [3].

Всасывание ХС в составе ХМ в кишечнике регулируется активностью белка, подобного белку Нимана Пика (NPC1L1), и связывающих АТФ кассетных белков G5/G8 семейства ABC. ХС может поступать в ХМ из энтерогепатической циркуляции, а также из энтероцитов в результате синтеза *de novo* [26].

Замедление клиренса ХМ частиц приводит к гипертриглицеридемии. Удлинение времени циркуляции ХМ частиц в кровотоке повышает атерогенность сыворотки крови и может стать весомым фактором в образовании мелких плотных частиц липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), содержание которых в плазме тесно коррелирует с концентрацией в крови крупных, обогащенных ТГ частиц. Замедление клиренса ХМ неизбежно ведет к замедлению выведения из кровотока липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), поскольку АпоВ/Е-рецепторы на поверхности гепатоцитов избирательно по-

глощают частицы ХМ. Клиренс делипидезированных ХМ происходит в печени при участии связанного с рецептором к ЛПНП протеина-1 и собственно АпоВ/Е-рецептора к ЛПНП. Последний чувствителен к инсулину и выключается при инсулинорезистентности (ИР) [17] (рис. 1).

Через серию превращений липиды и ХС экскретируются печенью в виде частиц ЛПОНП, содержащих печеночную форму АпоВ-100. Аналогично, как и в тонком кишечнике, частицы ЛПОНП содержат ХС, синтезированный *de novo*. Печень, подобно тонкому кишечнику, может регулировать содержание ХС в частицах ЛПОНП путем экскреции ХС в желчь [42].

Если в обмен ХС вовлечены механизмы, обеспечивающие потребность в нем организма независимо от дефицита ХС в пище, то метаболизм ТГ исключительно регулируется таким образом, что потеря алиментарных жиров почти исключается, и они накапливаются в жировых депо для будущего использования организмом в случае голодания.

Как известно, атеросклеротическая бляшка преимущественно состоит из ХС, ЖК и фиброзной ткани. Гиперхолестеринемия, в том числе и семейная, семейная комбинированная гиперлипидемия, существенно сокращают продолжительность жизни у человека вследствие атеросклероза и его осложнений. Ведущую роль в

инициации и прогрессировании атеросклеротического процесса играют ЛПНП-частицы, транспортирующие ХС к сосудистой стенке и тканям. Содержание ХС в одной частице ЛПНП в 100 раз выше, чем в частице ХМ, а период циркуляции в кровотоке около 4 сут существенно превышает период полужизни частицы ХМ, составляющий 10–15 мин [12]. Поэтому атерогенность и ХС-переносная емкость частиц ЛПНП существенно выше в сравнении с ХМ.

Однако более 10 лет назад Ф. Кагре и соавт. показали взаимосвязь между АпоВ-48 и каротидным атеросклерозом у лиц с нормальным и повышенным уровнем ТГ в крови [5]. Гипотеза о том, что ХМ не могут рассматриваться как атерогенные частицы, поскольку из-за больших размеров они не проникают под сосудистый эндотелий, утратила свою актуальность. В атеросклеротических бляшках, как у животных, так и у человека, обнаружен АпоВ-48 [31, 35]. S.D. Proctor и J.C. Мамо продемонстрировали присутствие в атеросклеротической бляшке у кролика АпоВ-48 [35]. Эти авторы в оригинальных исследованиях показали, что при перфузии ремнантов ХМ и частиц ЛПНП через аорту кролика происходит избирательное поглощение субэндотелиальным пространством АпоВ-48. Полученные данные позволяют заключить, что ХМ все-таки играют преимущественную роль в доставке не только ХС, но и ЖК к атеросклеротической бляшке. S. Pal и соавт., исследуя сонные артерии пациентов, перенесших каротидную эндартерэктомию, обнаружили наличие в атеросклеротических бляшках АпоВ-48 [31]. Подобные находки подтвердили и другие исследователи [29]. Был изучен механизм захвата макрофагом ХМ частицы. Ремнанты ХМ, как оказалось, конкурируют с нативными ЛПНП за пути захвата рецептором к ЛПНП, однако не исключен захват ХМ специфическими рецепторами к АпоВ-48. И действительно, на поверхности макрофага был найден белок с молекулярной массой 43 kDa, связывающийся с ремнантной ХМ частицей. Благодаря соединению этого белка с ХМ макрофаг нагружается стеролами. И хотя ХМ частица содержит намного меньше ХС, чем частица ЛПНП, и ее период полужизни исчисляется минутами, а не днями, как у частиц ЛПНП, благодаря значительному увеличению концентрации частиц ХМ в постпищевой период суммарно при взаимодействии с макрофагами они могут доставлять к сосудистому эндотелию такое же количество ХС, как и частицы ЛПНП. К сожалению, сегодня нет клинических исследований по изучению взаимосвязи АпоВ-48 с сердечно-сосудистыми событиями, хотя

основания для их проведения вполне объективны [5].

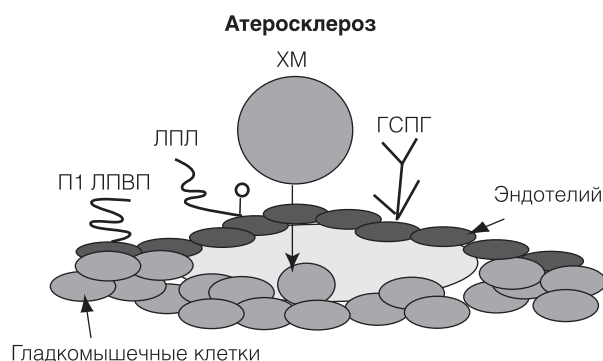
Пациенты с сахарным диабетом (СД) 1 и 2 типа относятся к категории лиц с повышенным риском развития атеросклероза. R. Mangat и соавт. у пациентов с СД 1 типа в сравнении с контрольной группой лиц без диабета обнаружили повышение концентрации в крови АпоВ-48 как натощак, так и после еды [25]. В эксперименте *ex vivo* эти же авторы подтвердили 7-кратное увеличение задержки ремнантных частиц в артериальной стенке у больных СД по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы. При этом было выявлено повышенное сродство ремнантов к связыванию с человеческим бигликаном *in vitro* и 2–3-кратное повышение активности связывания с гликолизированным гликаном. На основании этих данных авторы пришли к заключению, что нарушение метаболизма ремнантных частиц может ускорять прогрессирование атеросклероза у больных СД.

Другими исследователями также были обнаружены повышенные концентрации АпоВ-48 у больных СД 2 типа в сравнении с контрольной группой лиц без СД [28, 33]. При эффективном гликемическом контроле уровень АпоВ-48 снижался [33]. N. Мего и соавт. подтвердили повышение содержания в крови АпоВ-48 у лиц с СД и сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) в сравнении с пациентами-диабетиками без атеросклероза [28]. В конечном итоге, необходимо помнить, что увеличение содержания ХС в ХМ приводит к увеличению концентрации и тесно коррелирует с ХС ЛПОНП и ХС ЛПНП, а присутствие в кровотоке крупных, обогащенных ТГ ЛП-частиц тесно ассоциируется с накоплением в плазме крови атерогенных мелких плотных частиц ЛПНП и снижением содержания липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Все эти данные свидетельствуют о важном участии ХМ в генезе атерогенной дислипидемии (ДЛП) и атерогенезе (рис. 2).

Выше отмечалось, что, кроме транспорта ТГ, ХМ переносят основную часть ХС, всосавшегося в кишечнике [12]. Повлиять на содержание последнего в составе ХМ частиц можно с помощью растительных стеролов, уменьшающих всасывание ХС в кишечнике. Как свидетельствуют результаты исследования M.J. Amiot и соавт., эфиры растительных стеролов снижают содержание в ХМ меченого ХС пищевого происхождения, не нарушая при этом гидролиза ТГ и содержания других липидов в ХМ [1]. Эфиры растительных стеролов не оказывают влияния на продолжительность времени постпищевой содержания ХМ в крови.

Как известно, всасывание ХС в составе ХМ в кишечнике регулируется активностью белка NPC1L1. Эзетимиб подавляет перенос ХС через мембрану энтероцита путем связывания с белком NPC1L1, в результате которого угнетается активность последнего [41]. L. Bozzetto и соавт. изучали влияние эзетимиба на липиды сыворотки крови у больных СД 2 типа натошак и после привычной еды [4]. Они обнаружили, что добавление эзетимиба к статину значительно снижает содержание ХС в ХМ, концентрацию ТГ в крови и постпищевой уровень АпоВ-48. D. Masuda и соавт. продемонстрировали способность эзетимиба подавлять постпищевую гиперлипидемию у пациентов с IIb типом ДЛП натошак [27].

Статины, как известно, подавляя активность 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазы, уменьшают регулирующее влияние белка NPC1L1 и связывающих АТФ кассетных белков G5/G8 семейства ABC на всасывание ХС в кишечнике за счет повышения их активности, что приводит к усилению абсорбции ХС [38]. Было показано, что при менее интенсивной абсорбции ХС в кишечнике эффективность статинов выше, чем при более интенсивной [18]. Эзетимиб усиливает гиполипидемический эффект статинов в среднем на 15–20 %, а аторвастатин повышает содержание в энтероцитах белка NPC1L1 на 19 %, что способствует усилению абсорбции ХС в кишечнике у лиц, получающих аторвастатин [38]. На моделях животных с диабетом было показано повышение кишечной абсорбции ХС, опосредованное стимуляцией синтеза белка NPC1L1 в кишечнике за счет активации экспрессии соответствующего гена [19]. У пациентов с СД 2 типа отмечено повышение синтеза мРНК белка NPC1L1, позволяющее предположить аналогичный механизм усиления абсорбции ХС из кишечника [21]. На моделях животных с СД была также продемонстрирована гиперпродукция ЛП кишечного происхождения, содержащих АпоВ-48 [23]. Эзетимиб связывается со щеточной каймой энтероцитов и клетками, экспрессирующими белок NPC1L1 [9]. На молекулярном уровне в промоторной области гена белка NPC1L1 обнаружен регуляторный стероловый элемент, а в самом белке NPC1L1 — стеролчувствительный домен, которым приписывается роль регуляторов абсорбции ХС в ответ на его количество, поглощенное с пищей. M.W. Hulst и соавт. [11] показали, что активность белка NPC1L1 подавляется у мышей, скормливаемых богатой ХС пищей, и повышается при уменьшении содержания ХС в просвете кишечника. Экспрессия гена белка NPC1L1, как оказалось,



**Рис. 2.** ХМ и атеросклероз. Атеросклеротическая бляшка состоит из обогащенного липидами ядра, содержащего ХС и некротическую ткань, а также капсульной оболочки, покрытой фиброзными гладкомышечными клетками. Основной вклад в ХС — состав бляшки вносят ЛПНП, хотя ремнанты ХМ также проникают в субэндотелиальное пространство. Однако из-за быстрого метаболизма ХМ количество ХС, доставляемого ими в бляшку, не отражает уровень сывороточного ХС, транспортируемого в кровотоке в составе ХМ. Делипидизация ХМ происходит на эндотелии артериальной стенки при участии эндотелиальной липопротеидлипазы (ЛПЛ). Избавившиеся от липидов ХМ фиксируются на эндотелии с помощью протеина-1, связывающегося с ЛПВП (П1 ЛПВП), и гепаринсульфатными протеингликанами (ГСПГ), облегчающими проникновение делипидизированных ХМ в субэндотелиальное пространство. Поглощенные артериальной стенкой ремнанты ХМ вносят дополнительный вклад в обогащение липидного ядра атеросклеротической бляшки ХС

контролируется ядерным рецептором, активируемым пролифератором пероксисом (РАПП) типа  $\delta/\beta$ . Показано, что активация РАПП типа  $\delta$  синтетическим агонистом снижает кишечную абсорбцию ХС и экспрессию гена белка NPC1L1 без нарушения функции кассетных белков-транспортеров G 5/8 семейства ABC [40]. A.J. Tremblay и соавт. [38], изучая эффекты аторвастатина, обнаружили способность препарата повышать содержание белка NPC1L1 в кишечнике, снижать уровень белков-транспортеров ABC G5/8 и тем самым способствовать усилению абсорбции ХС в кишечнике. Обнаруженные изменения сопровождались повышением активности транскрипционных факторов, связывающего стеролы регуляторного белка SREBP2, нуклеарного печеночного фактора-4. Однако существуют и другие транспортеры ХС, например, скавенжер рецептор класса В типа 1 (SR-B1) [2], локализованный как в апикальной, так и в базолатеральной мембране энтероцитов и участвующий в регуляции кишечной абсорбции ХС.



Кишечный микросомальный белок, переносящий триглицериды (МБПТГ), играет ведущую роль в сборке молекул ХМ, а отсюда — в метаболизме ХС и ТГ. Кишечный МБПТГ стал ведущей темой научных исследований с тех пор, как его ингибиторы продемонстрировали способность понижать содержание ТГ в крови без развития стеатоза печени в экспериментах на животных [10, 15, 24]. И хотя описано множество полиморфизмов МБПТГ, лишь некоторые из них существенно влияют на уровни ХС ЛПНП у лиц с СД и без диабета, причем неизвестно, как осуществляется это влияние — через печень или кишечник. Кишечные ингибиторы МБПТГ, не влияющие на печень, позволят в будущем ответить на этот вопрос. А пока на моделях животных с воспроизведенным СД установлено повышение синтеза мРНК МБПТГ, которое тесно коррелирует с содержанием ХС в частицах ХМ [20]. У кроликов повышенный синтез мРНК МБПТГ ассоциируется с увеличением содержания в крови ХМ частиц, а у крыс — с более крупным их размером [15]. У скормливаемых фруктозой хомячков с ИР обнаруживается увеличение молекулярной массы МБПТГ, что ассоциируется с повышением концентрации в кровотоке богатых ТГ ЛП кишечного происхождения [36]. У человекообразных обезьян с алиментарно индуцированным СД и ИР происходит ускоренная сборка АпоВ-48-содержащих ЛП в тонком кишечнике, свидетельствующая о повышенном синтезе *de novo* ТГ, АпоВ-48 и обогащенных ТГ ЛП. При этом ни экспрессия, ни активность МБПТГ не нарушается. В энтероцитах скормленных фруктозой золотистых хомячков под влиянием фактора некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$  активируется синтез мРНК МБПТГ, увеличивается масса белковой молекулы, но не повышается содержание АпоВ-48, что свидетельствует о выраженных межвидовых различиях [24]. В биоптатах тонкого кишечника больных СД 2 типа также повышен синтез мРНК МБПТГ [21]. У пациентов с СД, получавших статинотерапию, в энтероцитах уменьшается концентрация мРНК МБПТГ в сравнении с больными, не принимавшими статины. Обнаружена положительная корреляция между присутствием в энтероцитах мРНК МБПТГ и содержанием ХС и АпоВ-48 во фракции ХМ-частиц [32].

Роль АпоА-IV интересна тем, что он повышает активность МБПТГ и активирует липидезацию ХМ-частиц [3]. У новорожденных морских свинок эпителиальные клетки тонкого кишечника гиперэкспрессируют АпоА-IV, обогащая липидный состав ХМ-частиц [22]. Как показали дальнейшие исследования, основной механизм, ле-

жащий в основе этих явлений, состоит во включении трансляции МБПТГ, начиная с предтрансляционного уровня. Обнаружено, что пища, богатая жирами, повышает синтез АпоА-IV. Во время липолиза ХМ-частиц АпоА-IV связывается с ЛПВП, свободно циркулирующими в крови. Функция АпоА-IV на частицах ЛПВП не совсем ясна, но, тем не менее, известно, что недостаточное содержание АпоА-IV на поверхности частиц ЛПВП ассоциируется с сердечно-сосудистой патологией, а трансгенная гиперэкспрессия АпоА-IV защищает мышей, скормливаемых пищей с высоким содержанием жиров, от атеросклероза. Все это свидетельствует о важной регуляторной роли АпоА-IV в абсорбции и депонировании жиров [44]. F. Soriguer и соавт., изучая жировой состав тонкого кишечника у лиц с морбидным ожирением, сочетавшимся в отдельных случаях с СД 2 типа, обнаружили, что у лиц с диабетом содержание ТГ в просвете кишечника ниже, а концентрация мРНК АпоА-IV значительно выше [37]. Авторы выявили существенную отрицательную корреляцию между экспрессией мРНК АпоА-IV и содержанием ТГ в просвете кишечника. У пациентов с СД отмечено более высокое содержание ТГ и АпоВ-48 в составе ХМ. В экспериментах на хомячках с ИР, скормливаемых фруктозой, было показано, что их кишечник не отвечает на индуцированное инсулином подавление продукции содержащих АпоВ-48 кишечных ЛП, наблюдаемое у травоядных животных [8]. Как выяснилось, предполагаемый механизм заключается как в вовлечении инсулинового сигнала, так и в гиперпродукции ЛП кишечного происхождения. Полученные данные согласуются с результатами других исследований, показавших, что ИР и СД ассоциируются с повышенным синтезом МБПТГ в печени, который активируется инсулином. В последующих исследованиях было обнаружено развитие протеолиза в так называемых доломикроновых транспортных пузырьках. Сообщалось о различной экспрессии МБПТГ, АпоВ-48 у животных, скормливаемых жирной пищей и фруктозой [43].

И хотя энтероциты кишечника имеют короткий период полужизни, они вполне способны контролировать абсорбцию жиров таким образом, что даже максимальное количество жирной пищи не может пройти через кишечник, оставшись неабсорбированным. Механизм абсорбции включает увеличение количества ХМ, обогащенных АпоВ-48 и имеющих крупные размеры за счет содержания в них жиров. K. Dai и соавт. в опытах с дифференцировкой клеток обнаружили, что при дифференцировке клеток  $\text{CaCo}_2$

в энтероциты при инкубации с олеиновой кислотой они начинают секретировать хиломикроноподобные частицы, содержащие АпоВ-48, в то время как клетки, дифференцируемые в клетки кишечных крипт, лишены подобного свойства [7]. Авторы обнаружили, что экспрессия МБПТГ ограничивает секрецию АпоВ-содержащих ЛП кишечного происхождения. Сделано предположение, что ингибиторы МБПТГ препятствуют абсорбции жира в кишечнике. Результаты этих экспериментов повысили интерес клиницистов к кишечному МБПТГ как к мишени в коррекции ДЛП при СД или других состояниях, сопровождающихся постпищевой гиперхиломикронемией.

Белок NPC1L1 играет частичную роль в регуляции транспорта ХС в печени. Наиболее важными регуляторами белка NPC1L1 в печени являются печеночный нуклеарный фактор-1 $\alpha$  и регуляторный стероловый элемент, связывающийся с белком SREBP-2 [34]. Указанные регуляторы имеют сайты связывания с промотором гена белка NPC1L1. Роль белка NPC1L1 в печени, вероятно, состоит в том, что он препятствует экскреции ХС с желчью [13]. У женщин-китайцев с желчнокаменной болезнью обнаружено снижение содержания мРНК гена белка NPC1L1 и самого белка в клетках печени, а также перенасыщение желчи ХС [6]. Эзетимиб не обладает способностью повышать риск образования желчных камней, вероятно, за счет такого его первичного эффекта, как снижение абсорбции ХС в кишечнике. В экспериментах на сирийских хомячках эзетимиб снижал содержание ХС в желчи, индуцированное диетой [39], а у мышей, предрасположенных к камнеобразованию в желчном пузыре и скормливаемых литогенной пищей, эзетимиб предотвращал образование желчных камней [45]. Подавление эзетимибом активности белка NPC1L1 ассоциируется с уменьшением степени выраженности печеночного стеатоза. L. Jia и соавт. обнаружили, что у мышей, не продуцирующих белок NPC1L1 и скормливаемых пищей с высоким содержанием жиров, не развивается печеночный стеатоз [14]. Исследователи обнаружили, что у мышей с выключенным механизмом синтеза белка NPC1L1 снижается синтез ЖК и мРНК генов, регулирующих литогенез, а также не развивается гиперинсулинемия. На крысах линии Zucker M. Notm и соавт. продемонстрировали улучшение инсулинового сигнала в клетках печени и умень-

шение выраженности стеатоза как в печени, так и в культуре инфильтрированных жиром гепатоцитов под влиянием эзетимиба [30]. Препарат подавлял экспрессию генов, отвечающих за глюконеогенез. Клиническое значение результатов этих экспериментальных исследований пока еще неясно, поскольку у пациентов с СД, лечившихся эзетимибом, не улучшались показатели гликемического контроля [16].

Таким образом, приведенные выше данные позволяют заключить, что сегодня имеются убедительные доказательства нарушенного метаболизма ХМ при СД — состоянии, ассоциирующимся с развитием и тяжелым течением атеросклероза. Сегодня существуют доказательства, подтверждающие непосредственное вовлечение ХМ в атерогенез и ассоциацию их нарушенного метаболизма с атерогенным ЛПНП профилем. Мероприятия, направленные на снижение образования ХМ, должны уменьшить прогрессирование атеросклероза, поэтому результаты исследований по изучению действия ингибиторов МБПТГ ожидаются с огромным интересом. Даже повышенный катаболизм ХМ-частиц, укорачивающий их период полужизни, оказывается бесполезным, поскольку и при нем обнаруживается повышенное отложение ХМ на бляшках, увеличение концентрации в крови ЛПОНП и мелких плотных частиц ЛПНП. Как у лиц с СД, так и без диабета целесообразно ограничивать образование ХМ путем строгого соблюдения диеты, а при СД — диеты в сочетании с тщательным контролем гликемии с целью уменьшения хиломикронемии. Настало время сфокусировать наше внимание на ХМ как на важных участниках атеросклеротического процесса. Сегодня необходимы крупномасштабные проспективные клинические исследования, которые могли бы оценить опасность постпрандиальной хиломикронемии. Проведение таких исследований станет реальным по мере создания специфических кишечных ингибиторов МБПТГ. Сегодня на основании экспериментальных данных сделано предположение о том, что ингибиторы МБПТГ препятствуют абсорбции жира в кишечнике. Результаты этих экспериментов позволяют повысить в будущем интерес клиницистов к кишечному МБПТГ как к мишени в коррекции нарушений липидного обмена при СД и других состояниях, сопровождающихся постпрандиальной гиперхиломикронемией.

## Список литературы

- Amiot M.J., Knol D., Cardinault N. et al. Phytosterol ester processing in the small intestine impact on cholesterol availability for absorption and chylomicron cholesterol incorporation in healthy humans // *J. Lipid. Res.*— 2011.— Vol. 52, N 6.— P. 1256—1264.
- Ashraf M.Z., Gupta N. Scavenger receptors: implications in atherothrombotic disorders // *Intern. J. Biochem. Cell Biol.*— 2011.— Vol. 43, N 5.— P. 697—700.
- Black D.D. Development and physiological regulation of intestinal lipid absorption. I. Development of intestinal lipid absorption. Cellular events in chylomicron assembly and secretion // *Amer. J. Physiol.*— 2007.— Vol. 293, N 3.— P. G519—G524.
- Bozzetto L., Annuzzi G., Corte G.D. et al. Ezetimibe beneficially influences fasting and postprandial triglyceride-rich lipoproteins in type 2 diabetes // *Atherosclerosis.*— 2011.— Vol. 217, N 1.— P. 142—148.
- Cohn J.S. Are we ready for a prospective study to investigate the role of chylomicrons in cardiovascular disease? // *Atherosclerosis Supplements.*— 2008.— Vol. 9, N 2.— P. 15—18.
- Cui W., Jiang Z.Y., Cai Q. et al. Decreased NPC1L1 expression in the liver from Chinese female gallstone patients // *Lipids in Health and Disease.*— 2010.— Vol. 9, N 17.— P. 479—483.
- Dai K., Khatun I., Hussain M.M. NR2F1 u IRE1 $\beta$  suppress microsomal triglyceride transfer protein expression and lipoprotein assembly in undifferentiated intestinal epithelial cells // *Arterioscler. Thrombos. Vasc. Biol.*— 2010.— Vol. 30, N 3.— P. 568—574.
- Federico L.M., Naples M., Taylor D., Adeli K. Intestinal insulin resistance and aberrant production of apolipoprotein B48 lipoproteins in an animal model of insulin resistance and metabolic dyslipidemia: Evidence for activation of protein tyrosine phosphatase-1B, extracellular signal-related kinase, and sterol regulatory element-binding protein-1c in the fructose-fed hamster intestine // *Diabetes.*— 2006.— Vol. 55, N 5.— P. 1316—1326.
- Garcia-Calvo M., Lisnock J., Bull H.G. et al. The target of ezetimibe is Niemann Pick C1-Like1 (NPC1L1) // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*— 2005.— Vol. 102, N 23.— P. 8132—8137.
- Hata T., Mera Y., Ishii Y. et al. JTT-130, a novel intestine-specific inhibitor of microsomal triglyceride transfer protein, suppresses food intake and gastric emptying with the elevation of plasma peptide YY and glucagon-like peptide-1 in a dietary fat-dependent manner // *J. Pharmacol. Experiment. Therapeutics.*— 2011.— Vol. 336, N 3.— P. 850—856.
- Huff M.W., Pollex R.L., Hegele R.A. NPC1L1: evolution from pharmacological target to physiological sterol transporter // *Arteriosclerosis Thromb. Vasc. Biol.*— 2006.— Vol. 26, N 11.— P. 2433—2438.
- Iqbal J., Hussain M.M. Intestinal lipid absorption // *Amer. J. Physiol.*— 2009.— Vol. 296, N 6.— P. E1183—E1194.
- Jia L., Betters J.L., Yu L. Niemann-Pick C1-like1 (NPC1L1) protein in intestinal and hepatic cholesterol transport // *Ann. Rev. Physiol.*— 2011.— Vol. 73.— P. 239—259.
- Jia L., Ma Y., Rong S. et al. Niemann-pick C1-like 1 deletion in mice prevents high-fat diet-induced fatty liver by reducing lipogenesis // *J. Lipid Res.*— 2010.— Vol. 51, N 11.— P. 3135—3144.
- 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. Experiment. Therapeutics.*— 2011.— Vol. 337, N 3.— P. 775—785.
- Kishimoto M., Sugiyama T., Osame K. et al. Efficacy of ezetimibe as monotherapy or combination therapy in hypercholesterolemic patients with or without diabetes // *J. Med. Invest.*— 2011.— Vol. 58, N 1—2.— P. 86—94.
- Laatsch A., Merkel M., Talmud P.J. et al. Insulin stimulates hepatic low density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP1) to increase postprandial lipoprotein clearance // *Atherosclerosis.*— 2009.— Vol. 204, N 1.— P. 105—111.
- Lakoski S.G., Xu F., Vega G.L. et al. Indices of cholesterol metabolism and relative responsiveness to ezetimibe and simvastatin // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2010.— Vol. 95, N 2.— P. 800—809.
- Lally S., Owens D., Tomkin G.H. Genes that affect cholesterol synthesis, cholesterol absorption, and chylomicron assembly: the relationship between the liver and intestine in control and streptozotocin diabetic rats // *Metabolism.*— 2007.— Vol. 56, N 3.— P. 430—438.
- Lally S., Owens D., Tomkin G.H. The different effect of pioglitazone as compared to insulin on expression of hepatic and intestinal genes regulating postprandial lipoprotein in diabetes // *Atherosclerosis.*— 2007.— Vol. 193, N 2.— P. 343—351.
- Lally S., Tan C.Y., Owens D., Tomkin G.H. Messenger RNA levels of genes involved in dysregulation of postprandial lipoproteins in type 2 diabetes: the role of Niemann-Pick C1-like 1, ATP-binding cassette, transporters G5 and G8, and of microsomal triglyceride transfer protein // *Diabetologia.*— 2006.— Vol. 49, N 5.— P. 1008—1016.
- Leng S., Lu S., Yao Y. et al. Hepatocyte nuclear factor-4 mediates apolipoprotein A-IV transcriptional regulation by fatty acid in newborn swine enterocytes // *Am. J. Physiol.*— 2007.— Vol. 293, N 2.— P. G475—G483.
- Levy E., Spahis S., Ziv E. et al. Overproduction of intestinal lipoprotein containing apolipoprotein B-48 in Psammomys obesus: impact of dietary n-3 fatty acids // *Diabetologia.*— 2006.— Vol. 49, N 8.— P. 1937—1945.
- Ma K.Y., Yang N., Jiao R. et al. Dietary calcium decreases plasma cholesterol by down-regulation of intestinal Niemann-Pick C1 Like 1 and microsomal triacylglycerol transport protein and up-regulation of CYP7A1 and ABCG 5/8 in hamsters // *Molecular Nutrition and Food Research.*— 2011.— Vol. 55, N 2.— P. 247—258.
- Mangat R., Su J.W., Lambert J.E. Increased risk of cardiovascular disease in type 1 diabetes: arterial exposure to remnant lipoprotein leads to glycated extracellular matrix proteoglycans // *Diabetic Medicine.*— 2011.— Vol. 28, N 1.— P. 61—72.
- Mansbach C.M., Gorelick F. Development and physiological regulation of intestinal lipid absorption. II. Dietary lipid absorption, complex lipid synthesis, and the intracellular packaging and secretion of chylomicrons // *Amer. J. Physiol.*— 2007.— Vol. 293, N 4.— P. G645—G650.
- Masuda D., Nakagawa-Toyama Y., Nakatani K. et al. Ezetimibe improves postprandial hyperlipidaemia in patients with type IIb hyperlipidaemia // *Eur. J. Clin. Invest.*— 2009.— Vol. 39, N 8.— P. 689—698.
- Mero N., Malmstrom R., Steiner G. et al. Postprandial metabolism of apolipoprotein B-48 and B-100-containing particles in type 2 diabetes mellitus: relations to angiographically verified severity of coronary artery disease // *Atherosclerosis.*— 2000.— Vol. 150, N 1.— P. 167—177.
- Nakano T., Nakajima K., Niimi M. et al. Detection of apolipoprotein B-48 and B-100 carrying particles in lipoprotein fractions extracted from human aortic atherosclerotic plaques in sudden cardiac death cases // *Clin. Chim. Acta.*— 2008.— Vol. 390, N 1—2.— P. 38—43.
- Nomura M., Ishii H., Kawakami A., Yoshida M. Inhibition of hepatic Niemann-Pick C1-like1 improves hepatic insulin resistance // *Am. J. Physiol.*— 2009.— Vol. 297, N 5.— P. E1030—E1038.
- Pal S., Semorine K., Watts G.F., Mamo J. Identification of lipoproteins of intestinal origin human atherosclerotic plaque // *Clin. Chem. Lab. Med.*— 2003.— Vol. 41, N 6.— P. 792—795.
- Phillips C., Mullan K., Owens D., Tomkin G.H. Microsomal triglyceride transfer protein polymorphisms and lipoprotein levels in type 2 diabetes // *QJM.*— 2004.— Vol. 97, N 4.— P. 211—218.
- Phillips C., Murugasu G., Owens D. et al. Improved metabolic control reduces the number of postprandial apolipoprotein B-48-containing particles in type 2 diabetes // *Atherosclerosis.*— 2000.— Vol. 148, N 2.— P. 283—291.
- Pramfalk C., Jiang Z.Y., Cai Q. et al. HNF1 $\alpha$  and SREBP2 are important regulators of NPC1L1 in human liver // *J. Lipid Res.*— 2010.— Vol. 51, N 6.— P. 1354—1362.
- Proctor S.D., Mamo J.C.L. Intimal retention of cholesterol derived from apolipoprotein B-100 and apolipoprotein B-48 containing lipoproteins in carotid arteries of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2003.— Vol. 23, N 9.— P. 1595—1600.
- Qin B., Qui W., Avramoglu R.K., Adeli K. Tumor necrosis factor- $\alpha$  induces intestinal insulin resistance and stimulates the overproduction of intestinal apolipoprotein B48-containing lipoproteins // *Diabetes.*— 2007.— Vol. 56, N 2.— P. 450—461.
- Soriguer F., Garcia-Serrano S., Garrido-Sanchez L. et al. Jejunal wall triglyceride concentration of morbidly obese persons is lower in those with type 2 diabetes mellitus // *J. Lipid Res.*— 2010.— Vol. 51, N 12.— P. 3516—3523.

38. Tremblay A.J., Lamarche B., Lemelin V. et al. Atorvastatin increases intestinal expression of NPC1L1 in hyperlipidemic men // *J. Lipid Res.*— 2011.— Vol. 52, N 3.— P. 558—563.
39. Valasek M.A., Repa J.J., Quan G. et al. Inhibiting intestinal NPC1L1 activity prevents diet-induced increase in biliary cholesterol in Golden Syrian hamsters // *Am. J. Physiol.*— 2008.— Vol. 295, N 4.— P. G813—G822.
40. Van Der Veen J.N., Kruit J.K., Havinga R. et al. Reduced cholesterol absorption upon PPAR $\delta$  activation coincides with decreased intestinal expression of NPC1L1 // *J. Lipid Res.*— 2005.— Vol. 46, N 3.— P. 526—534.
41. Weinglass A.B., Kohler M., Schulte U. et al. Extracellular loop C of NPC1L1 is important for binding to ezetimibe // *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America.*— 2008.— Vol. 105, N 32.— P. 11140—11145.
42. Williams K.J. Molecular processes that handle and mishandle dietary lipids // *J. Clin. Invest.*— 2008.— Vol. 118, N 10.— P. 3247—3259.
43. Wong D.M., Webb J.P., Malinowski P.M. et al. Proteomic profiling of intestinal prechylomicron transport vesicle (PCTV)-associated protein in an animal model of insulin resistance (94 char) // *J. Proteomics.*— 2010.— Vol. 73, N 7.— P. 1291—1305.
44. Yao Y., Lu S., Huang Y. et al. Regulation of microsomal triglyceride transfer protein by apolipoprotein A-IV in newborn swine intestinal epithelial cells // *Am. J. Physiol.*— 2011.— Vol. 300, N 2.— P. G357—G363.
45. Zuniga S., Molina H., Azocar L. et al. Ezetimibe prevents cholesterol gallstone formation in mice // *Liver Intern.*— 2008.— Vol. 28, N 7.— P. 935—947.

### В.А. Чернишов

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

### Хіломікрони й атеросклероз: механізми взаємозв'язку

Огляд присвячено обговоренню взаємозв'язку абсорбції й синтезу холестерину, утворення хіломікронів (ХМ), а також впливу постпрандіальних ліпопротеїдів на фактори, які залучаються в атерогенез. Наведено докази порушеного метаболізму ХМ при цукровому діабеті (ЦД), докази, що підтверджують безпосереднє залучення ХМ в атерогенез і асоціацію їх порушеного метаболізму з атерогенним ліпідним профілем. Обговорюються заходи, спрямовані на зниження утворення ХМ, котрі повинні зменшити прогресування атеросклерозу. Наводяться механізми дії еezetимібу в корекції постпрандіальної ліпемії і профілактиці стеатозу печінки. Окреме місце відведено обговоренню ролі кишечного мікосомального білка, що переносить тригліцериди (МБПТГ), і аполіпопротеїду А-IV в розвитку постпрандіальних порушень ліпідного обміну. Розглянуто перспективи використання інгібіторів МБПТГ, що перешкоджають абсорбції жирів в кишечнику в експерименті. Підкреслюється, що результати експериментальних досліджень дозволять у майбутньому підвищити інтерес клініцистів до кишечного МБПТГ як до мішені в корекції порушень ліпідного обміну при ЦД та інших станах, що супроводжуються постпрандіальною гіперхіломікронемією.

**Ключові слова:** хіломікрони, атеросклероз, інсулінорезистентність, еezetиміб; мікосомальний білок, що переносить тригліцериди.

### V.A. Chernyshov

SI «National Institute of Therapy named after L.T. Mala of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

### The chylomicrons and atherosclerosis: mechanisms of their relationship

The review is devoted to discussion of the relationship between cholesterol absorption and synthesis, chylomicron (CM) formation and the effect of postprandial lipoproteins on factors involved in atherogenesis. The evidence of abnormal CM metabolism in diabetes mellitus (DM) as well as the evidence proved a direct involvement of CM in atherogenesis and association of their abnormal metabolism with atherogenic lipid profile are adduced. Some measures directed to a decrease in CM formation that must diminish atherosclerosis progression are discussed. The mechanisms of ezetimibe action in correction of postprandial lipemia and prevention of hepatic steatosis are given. A special place in the review is taken to discussion of the role of intestinal microsomal triglyceride transfer protein (MTTP) and apolipoprotein A-IV in the development of postprandial lipid abnormalities. The perspectives of the usage of inhibitors of MTTP in prevention of intestinal fat absorption in experiment are considered. The results of experimental investigations are emphasized to allow in the future to rise physician's interest to intestinal MTTP as a target in correction of lipid abnormalities in DM and other states accompanied by postprandial hyperchylomicronemia.

**Key words:** chylomicrons, atherosclerosis, insulin resistance, ezetimibe, microsomal triglyceride transfer protein.