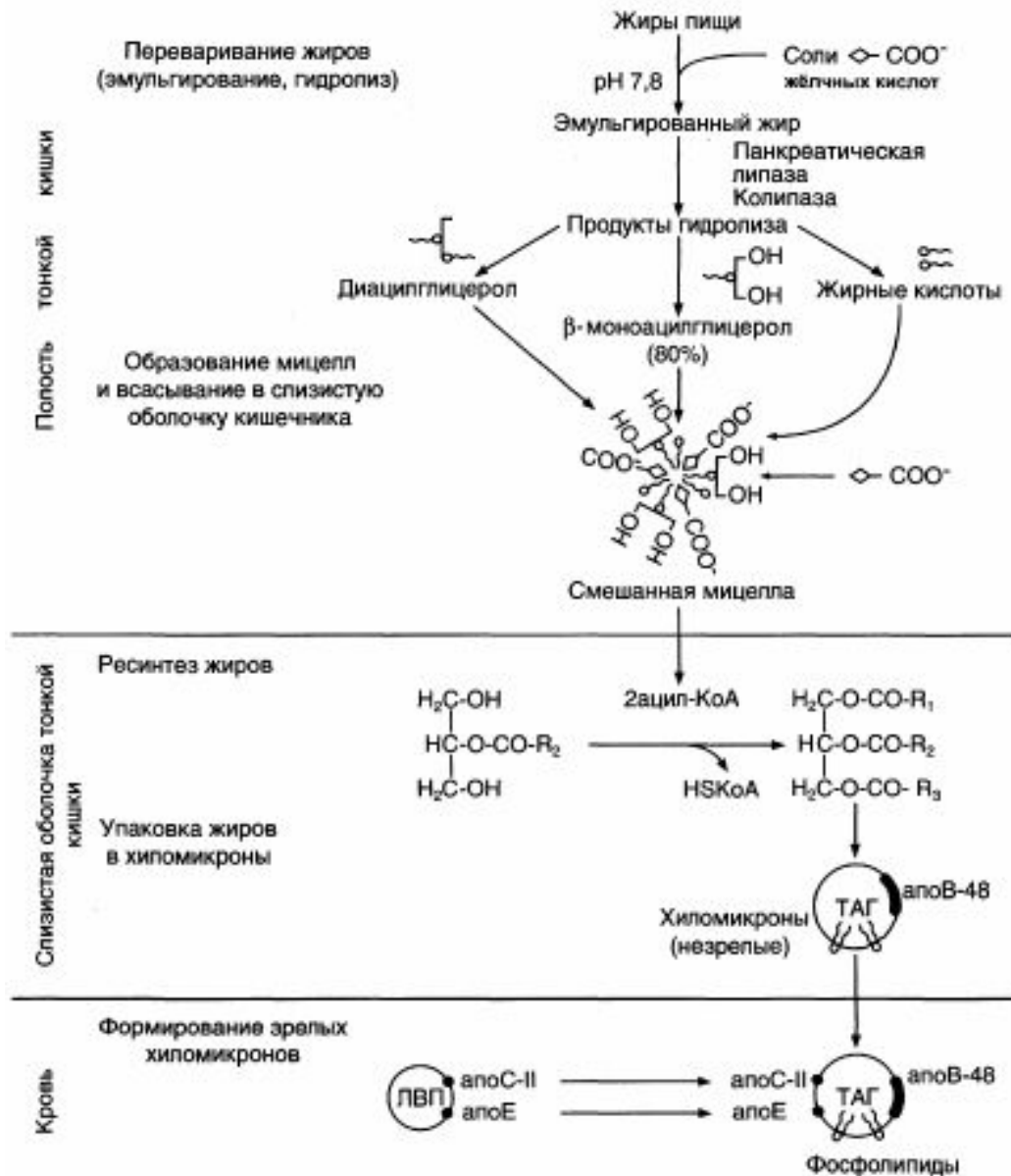


# Обмен и функции ЛИПИДОВ

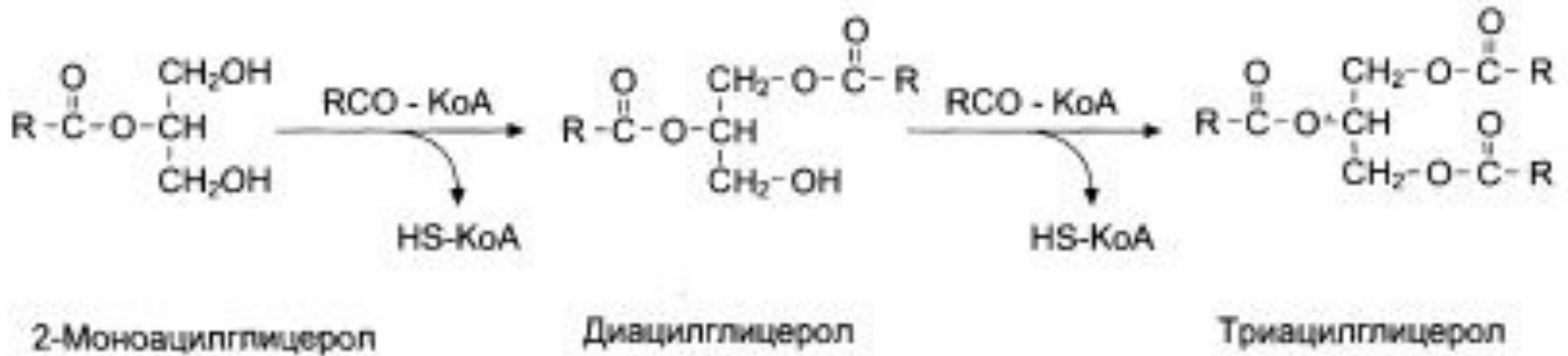
# Важнейшие липиды тканей человека

- Жиры – триацилглицеролы (основная масса липидов организма), служащие формой депонирования энергии. Жиры располагаются преимущественно в подкожной жировой ткани и выполняют также функции теплоизоляционной и механической защиты;
- Фосфолипиды – большой класс липидов, получивший свое название из-за остатка фосфорной кислоты, придающего им свойства амфифильности. Благодаря этому свойству фосфолипиды формируют бислойную структуру мембран, в которую погружены белки;
- Стероиды (холестерол и его производные). Холестерол – важный компонент мембран и регулятор свойств гидрофобного слоя. Производные холестерина (желчные кислоты) необходимы для переваривания жиров. Стероидные гормоны, синтезируемые из холестерина, участвуют в регуляции энергетического, водно-солевого обменов, половых функций.

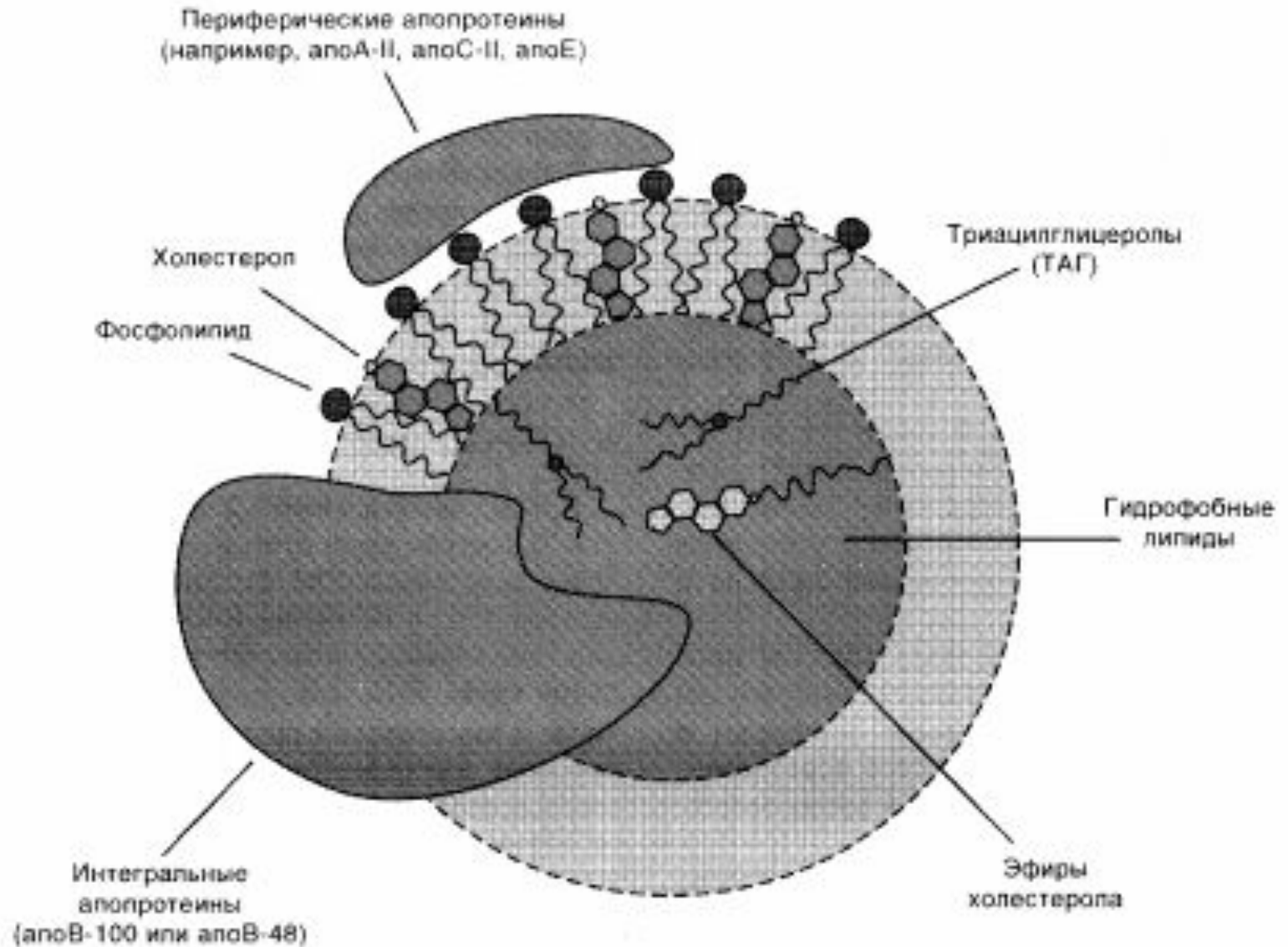
# Пищевые жиры. Их переваривание и всасывание



# Ресинтез триацилглицерола в стенке кишечника



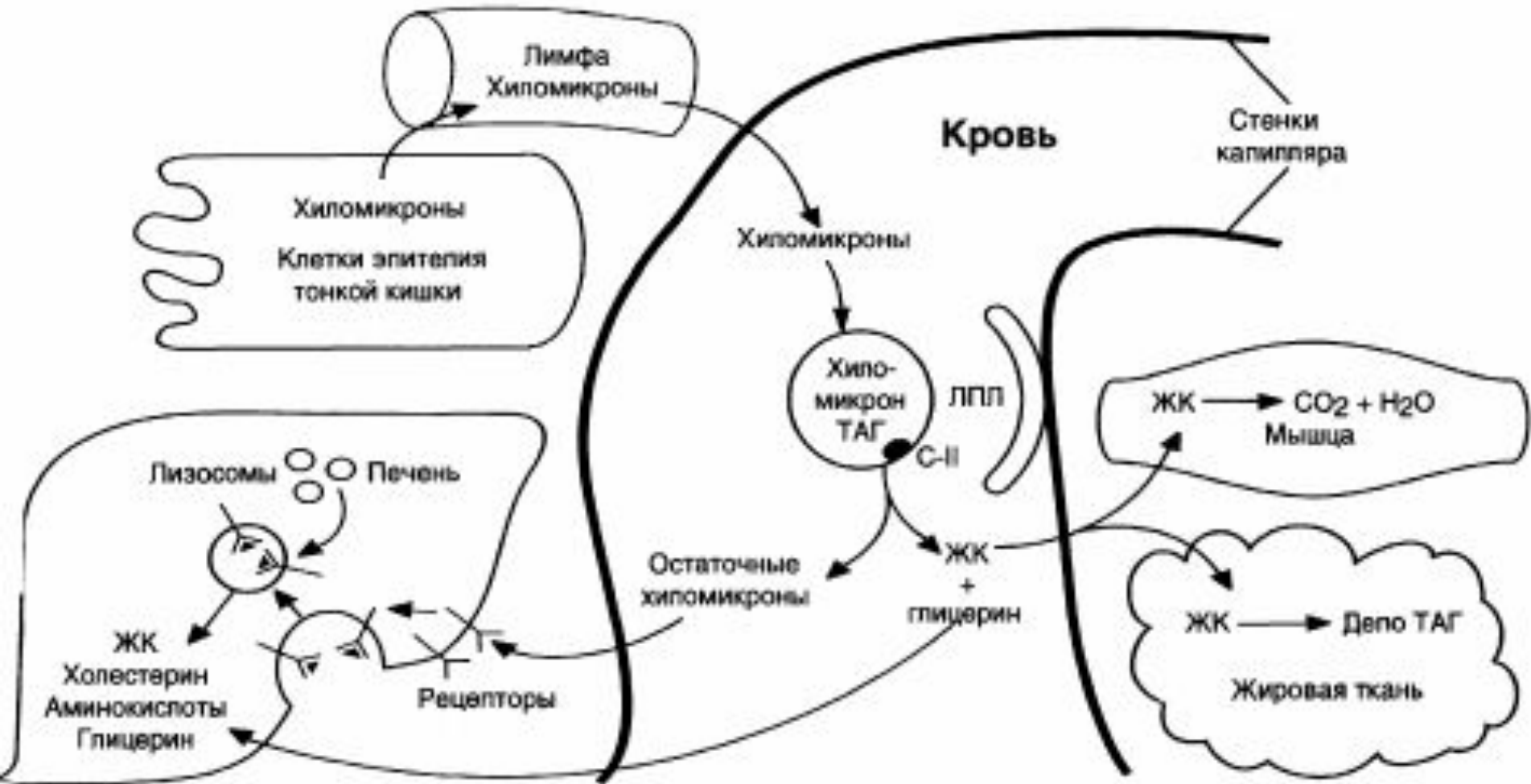
# Строение транспортных липопротеинов крови



# Лipoppoтeины – тpaнcпopтныe фopмы липидов в oргaнизмe чeлoвeкa

Типы липo- пpoтeинов	Хиломикpoны (ХМ)	ЛПОНП	ЛППП	ЛНП	ЛПВП
<b>Сoстaв, %</b>					
Белки	2	10	11	22	50
ФЛ	3	18	23	21	27
ХС	2	7	8	8	4
ЭХС	3	10	30	42	16
ТАГ	85	55	26	7	3
<b>Функции</b>	Тpaнcпopт липидов из клеток кишечника (экзoгенных липидов)	Тpaнcпopт липидов, синтезиру- емых в печени (эндогенных липидов)	Прoмeжуточнaя фopмa пpeвpaщeния ЛПОНП в ЛНП пoд дeйcтвиeм фepмeнтa ЛП-липaзы	Тpaнcпopт холeстepoлa в ткaни	Удaлeниe избыткa холeстepoлa из клеток и дpyгих липoпpoтeинов. Дoнop aпoпpoтeинов А, С-II

# Образование хиломикронов и транспорт жиров



# Нарушение переваривания и всасывания жиров

Причины нарушения переваривания и всасывания жиров:

- нарушение секреции желчи из желчного пузыря при механическом препятствии оттоку желчи. Это состояние может быть результатом сужения желчного протока камнями, образующимися в желчном пузыре, или сдавлением желчного протока опухолью. Уменьшение секреции желчи приводит к нарушению эмульгирования пищевых жиров и к снижению способности панкреатической липазы гидролизировать жиры;
- Нарушение секреции сока поджелудочной железы и недостаточная секреция панкреатической липазы приводят к снижению гидролиза жиров.

Нарушение переваривания и всасывания жиров приводит к увеличению количества жиров в фекалиях - возникает стеаторея (жирный стул). В норме содержание жиров в фекалиях составляет не более 5%. При стеаторее нарушается всасывание жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К) и незаменимых жирных кислот, поэтому при длительно текущей стеаторее развивается недостаточность этих незаменимых факторов питания с соответствующими клиническими симптомами.



# Обмен жирных кислот

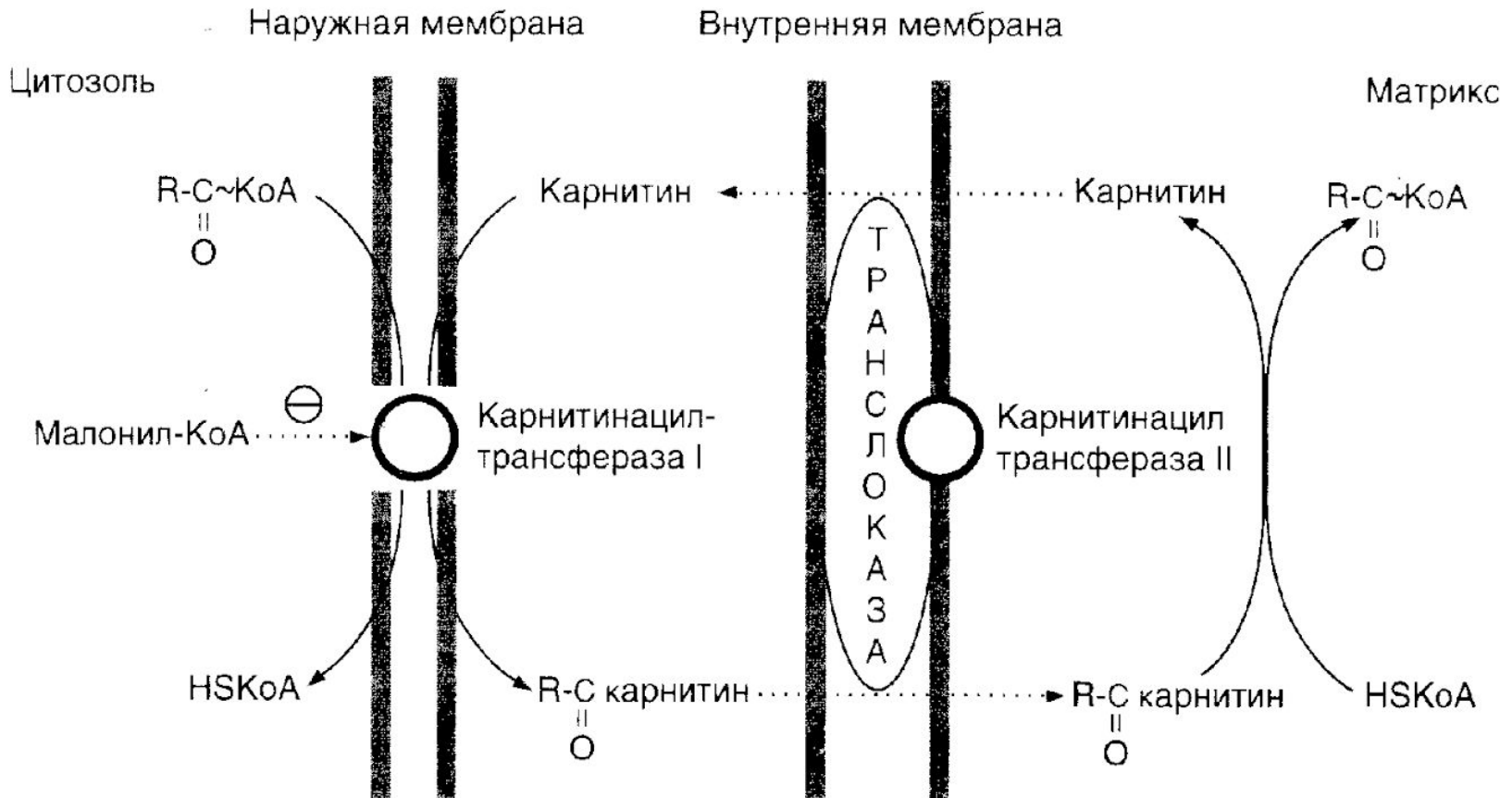
Жирные кислоты поступают с пищей или синтезируются в организме (кроме полиеновых кислот). Субстраты, необходимые для синтеза жирных кислот, образуются при катаболизме глюкозы и таким образом, часть глюкозы превращается сначала в жирные кислоты, а затем в жиры. Хотя специфический путь катаболизма жирных кислот заканчивается образованием ацетил-КоА, служащим исходным субстратом для синтеза жирных кислот, процессы синтеза и окисления жирных кислот необратимы. Они происходят в разных компартментах клеток (биосинтез протекает в цитозоле, а окисление – в митохондриях) и катализируется разными ферментами. Окисление жирных кислот как источник энергии увеличивается в постабсорбтивный период, при голодании и физической работе. В этих состояниях их концентрация в крови увеличивается в результате мобилизации из жировых депо, и они активно окисляются печенью, мышцами и другими тканями. При голодании часть жирных кислот в печени превращается в другие «топливные» молекулы – кетоновые тела. При голодании и длительной физической работе кетоновые тела служат источником энергии для мышц и некоторых других тканей.

# Реакция активации жирной кислоты

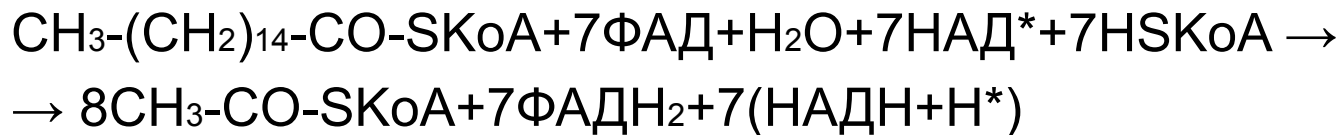
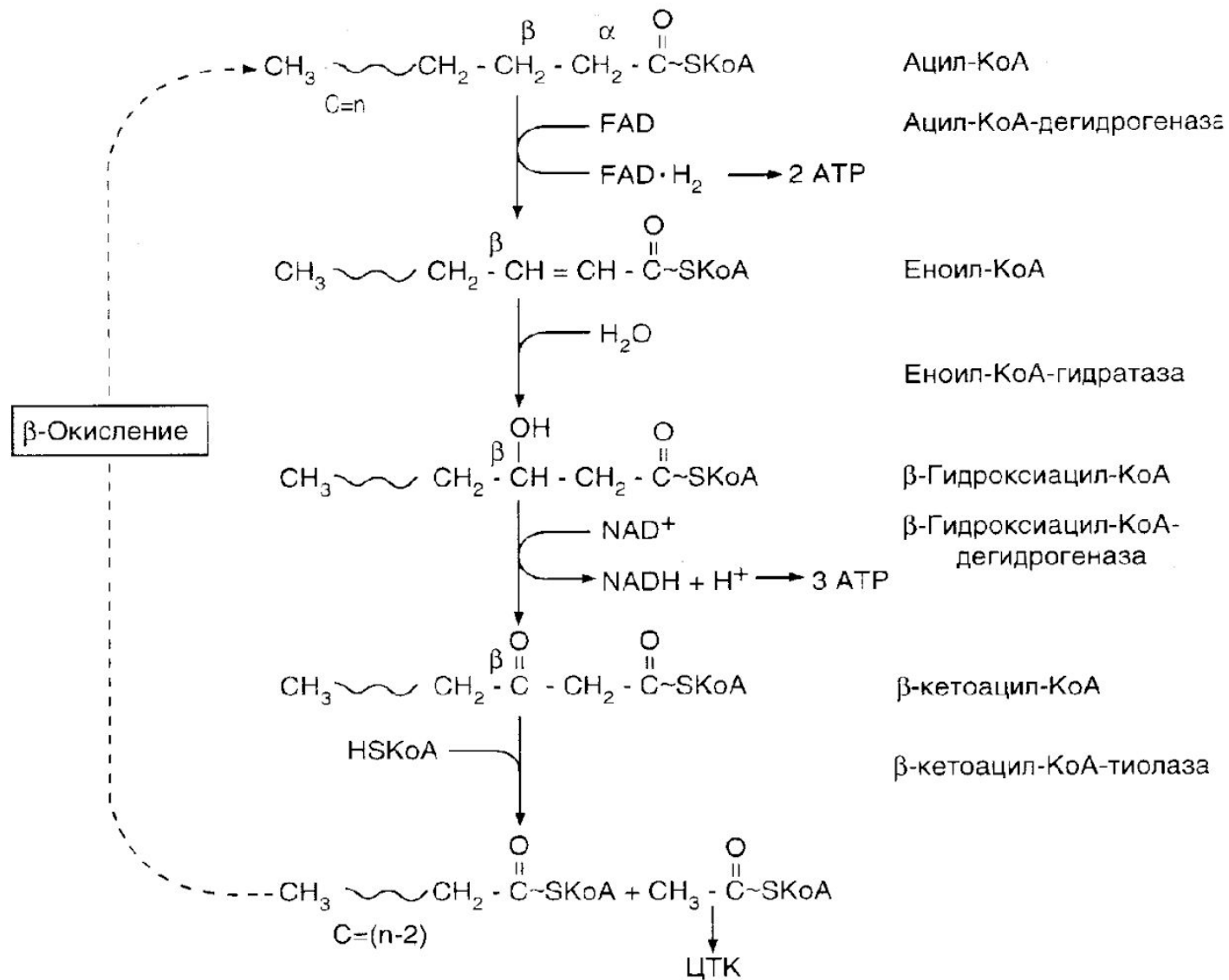
(фермент – ацил-КоА-синтетаза)



## Перенос жирных кислот через мембраны



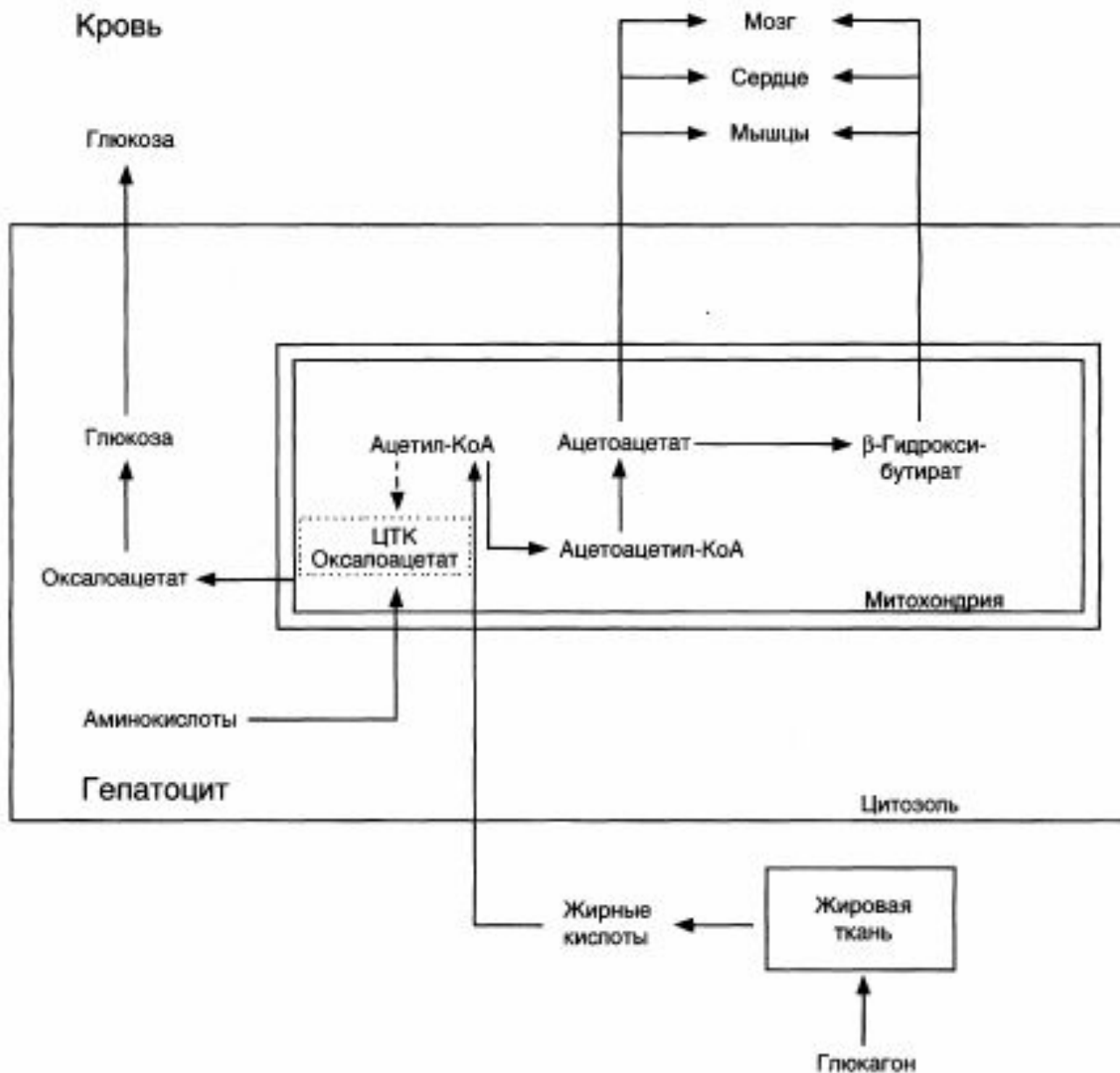
# Реакции $\beta$ -окисления жирных кислот



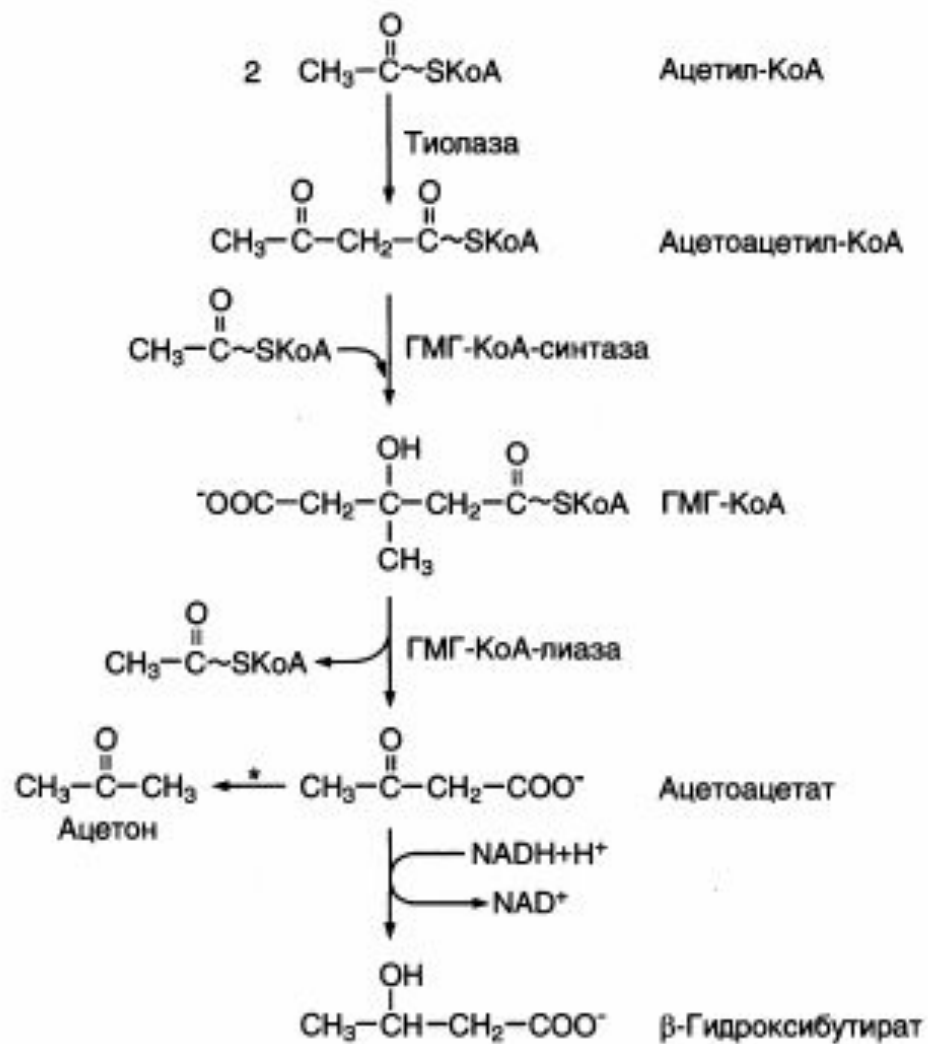
# Кетоновые тела

При голодании, длительной физической работе и в случаях, когда клетки не получают достаточного количества глюкозы, жирные кислоты используются многими тканями как основной источник энергии. В отличие от других тканей мозг и другие отделы нервной ткани практически не используют жирные кислоты в качестве источника энергии. В печени часть жирных кислот превращается в кетоновые тела, которые окисляются мозгом, нервной тканью, мышцами, обеспечивая достаточное количество энергии для синтеза АТФ и уменьшая потребление глюкозы. К кетоновым телам относят  $\beta$ -гидроксибутират, ацетоацетат и ацетон. Первые две молекулы могут окисляться в тканях, обеспечивая синтез АТФ. Ацетон образуется только при высоких концентрациях кетоновых тел в крови и, выделяясь с мочой, выдыхаемым воздухом и потом, позволяет организму избавляться от избытка кетоновых тел.

# Синтез кетонových тел при голодании



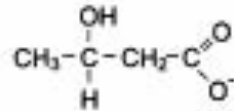
# Синтез кетонových тел



# Физиологическое значение синтеза ацетоацетата

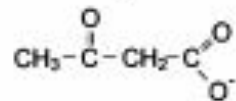
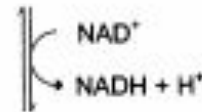
При голодании, длительной физической работе и в случаях, когда клетки не получают достаточного количества глюкозы, жирные кислоты используются многими тканями как основной источник энергии. В отличие от других тканей мозг и другие отделы нервной ткани практически не используют жирные кислоты в качестве источника энергии. В печени часть жирных кислот превращается в кетоновые тела, которые окисляются мозгом, нервной тканью, мышцами, обеспечивая достаточное количество энергии для синтеза АТФ и уменьшая потребление глюкозы. К кетоновым телам относят гидроксибутират, ацетоацетат и ацетон. Ацетоацетат может окисляться в тканях, обеспечивая синтез АТФ

# Использование кетонových тел



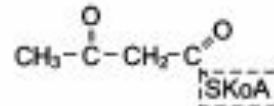
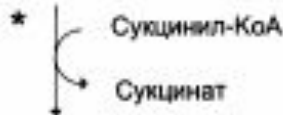
β-Гидроксибутират

β-Гидроксибутират-  
дегидрогеназа



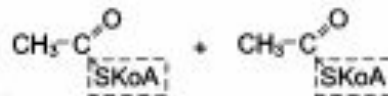
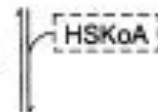
Ацетоацетат

Сукцинил-КоА-  
ацетоацетат-КоА-  
трансфераза



Ацетоацетил-КоА

Тиолаза



2 Ацетил-КоА

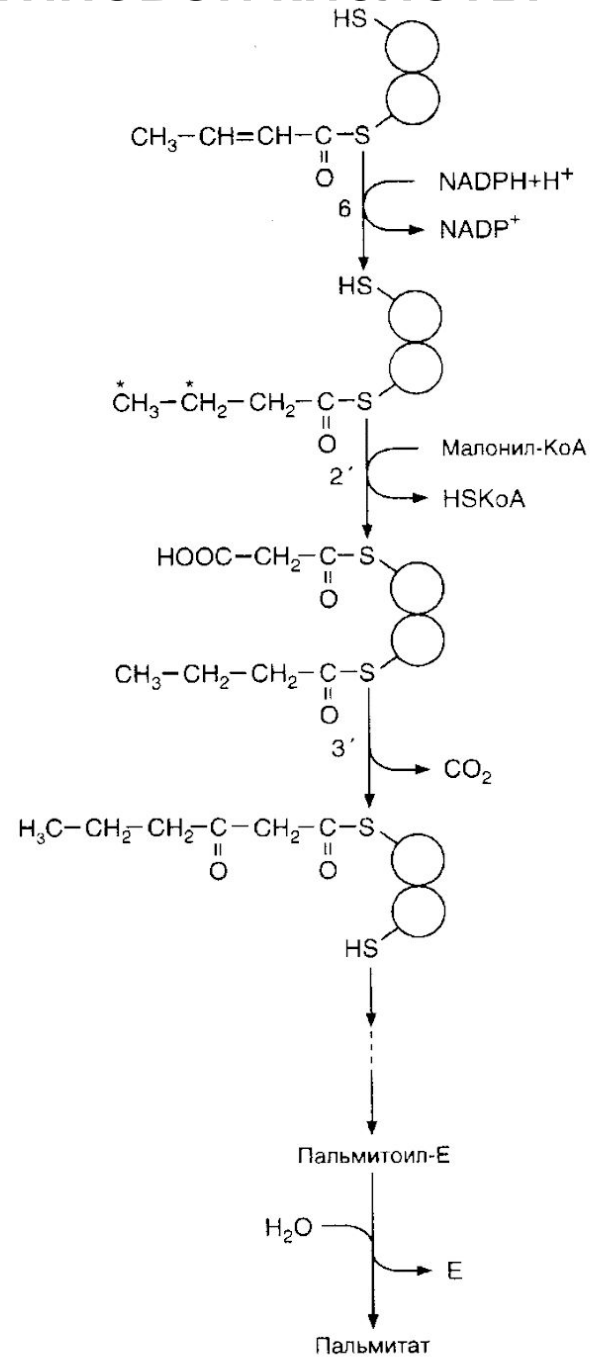
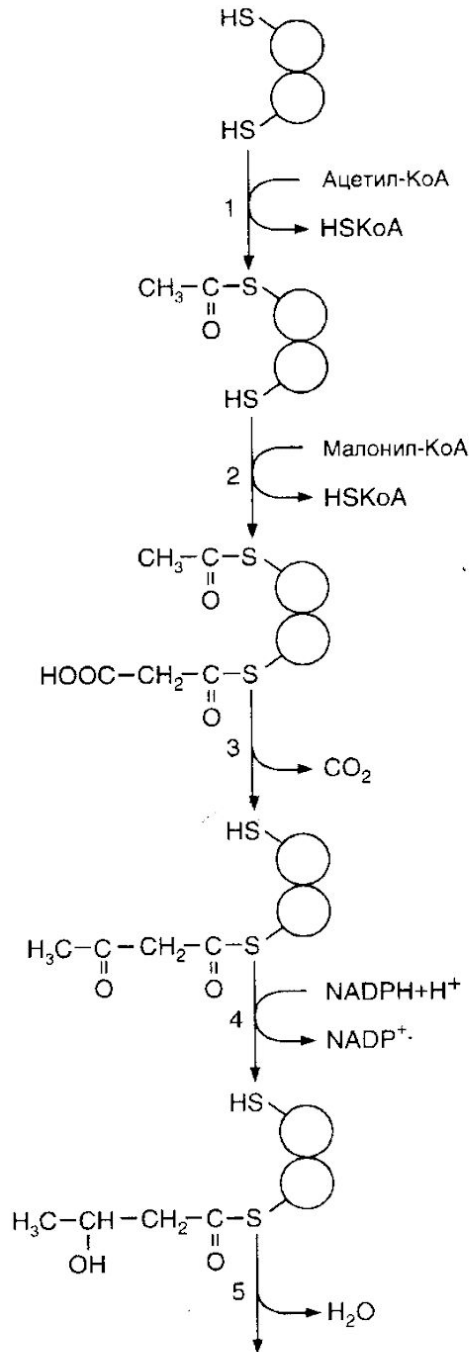


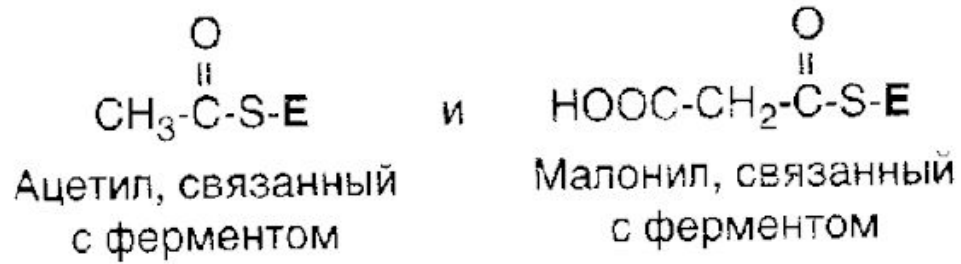
Цикл Кребса



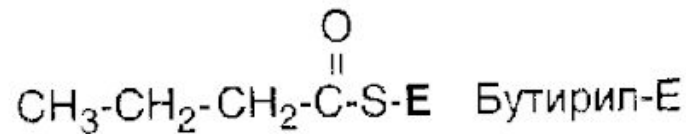


# СИНТЕЗ ПАЛЬМИТИНОВОЙ КИСЛОТЫ



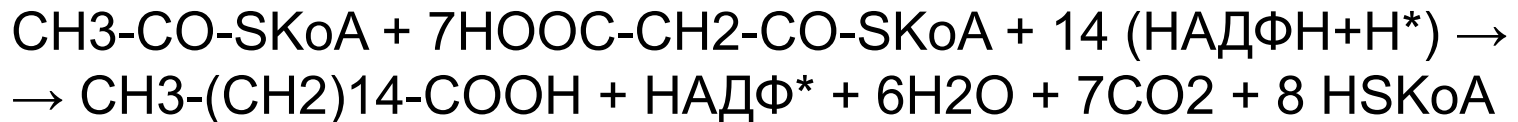


↓ Конденсация  
 ↓ Восстановление  
 ↓ Дегидратация  
 ↓ Восстановление

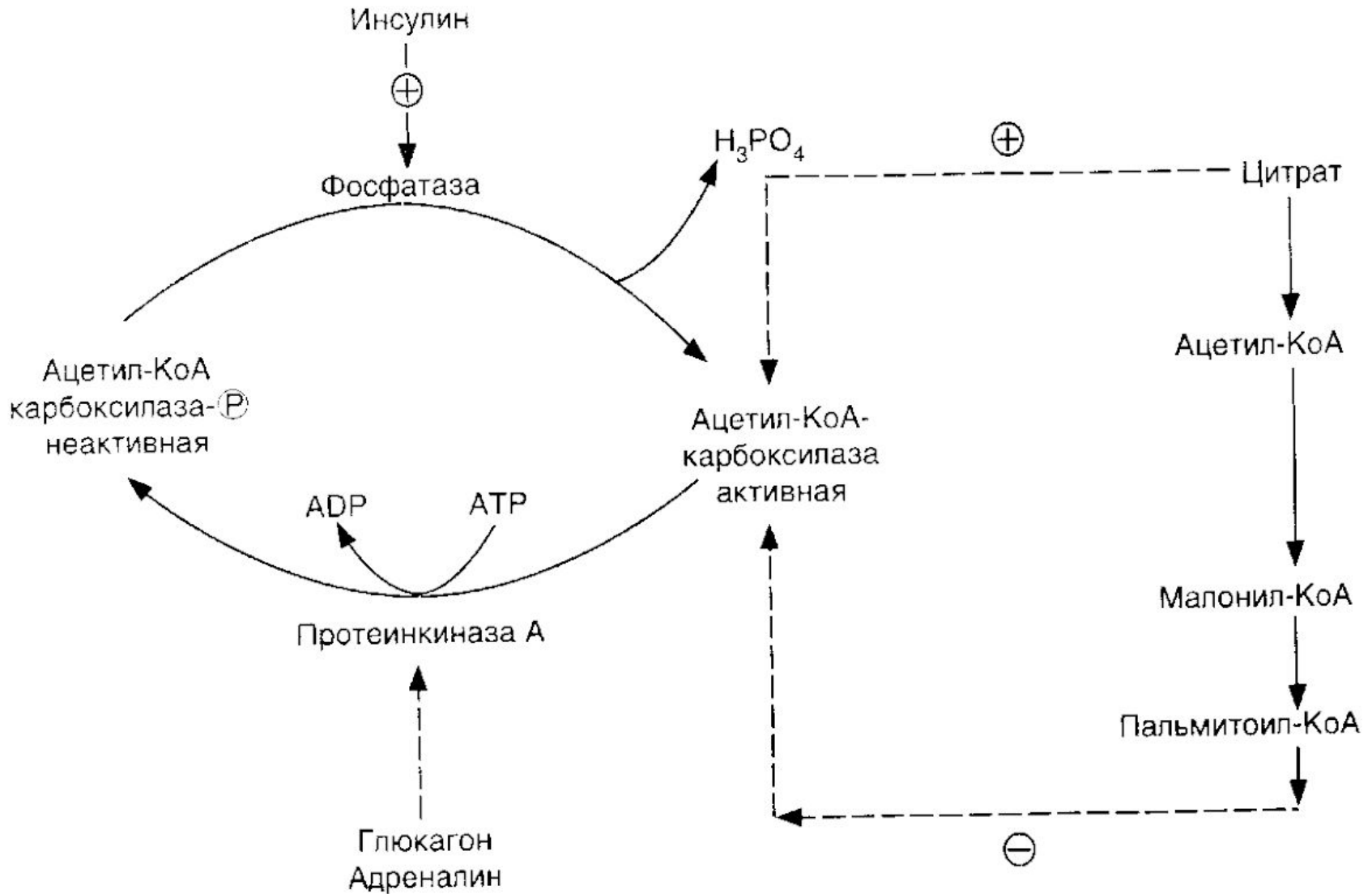


Эти реакции повторяются 7 раз, всего используется 1 ацетил-КоА и 7 малонил-КоА, чтобы образовать пальмитиновую кислоту (16:0)

### Общее уравнение



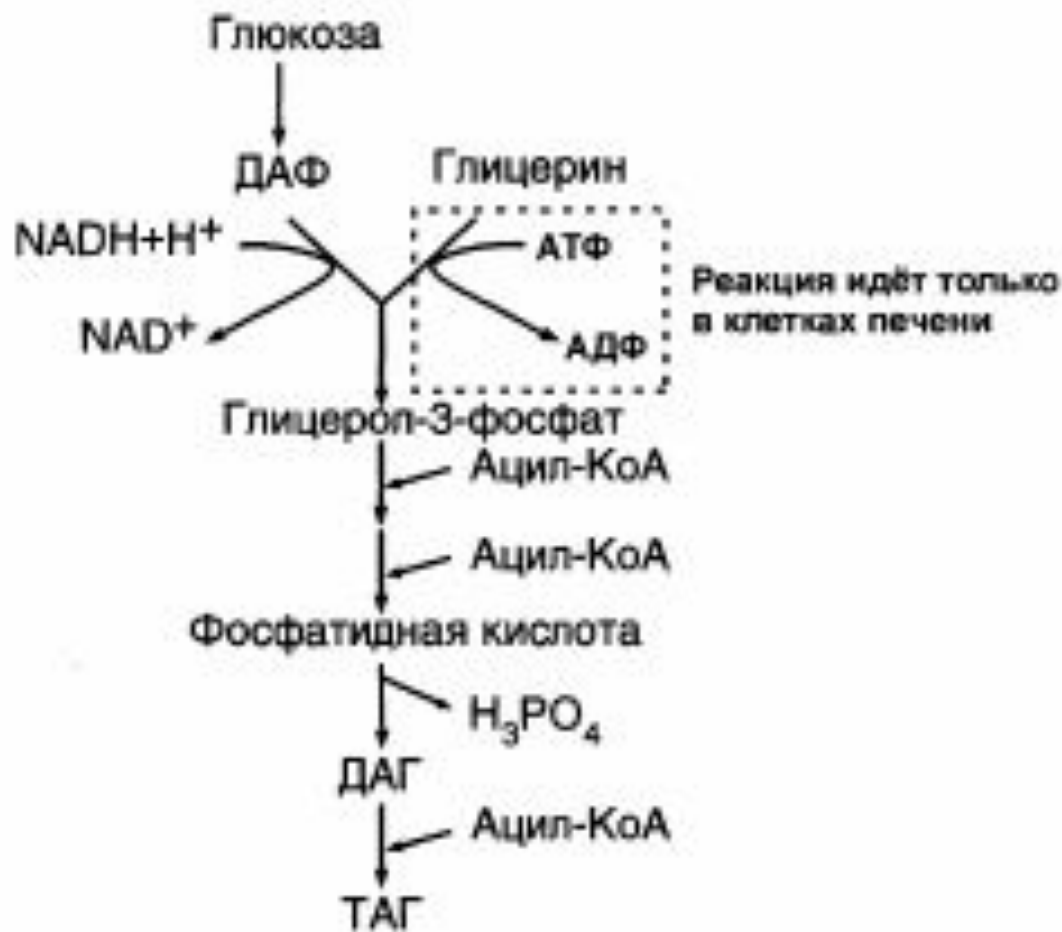
# Регуляция ацетил-КоА-карбоксилазы



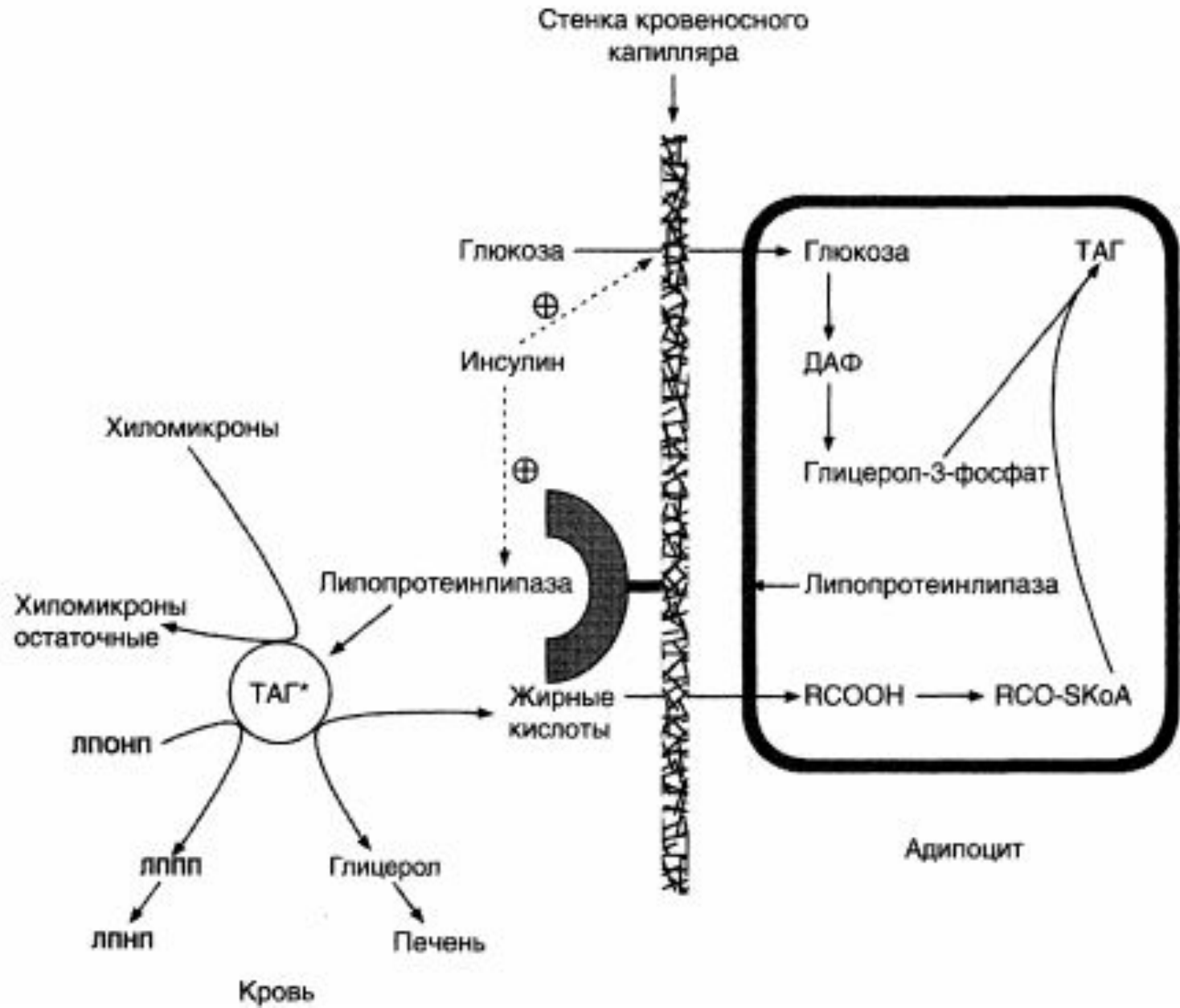
# Обмен жиров

Жиры – наиболее выгодная и основная форма депонирования энергии. Депонированный жир может обеспечивать организм энергией при голодании в течение длительного времени (до 7-8 недель) Синтез жиров активируется а абсорбтивный период и происходит в основном в жировой ткани и печени. Печень выполняет важную роль превращения части углеводов, поступающих с пищей, в жиры, которые затем секретируются в кровь в составе ЛПОНП и доставляются в другие ткани. Синтез жиров в печени и жировой ткани стимулируется инсулином. Мобилизация жира активируется в тех случаях, когда глюкозы недостаточно для обеспечения энергетических потребностей организма: в постабсорбтивный период, при голодании и физической работе под действием гормона глюкагона, адреналина, соматотропина. Жирные кислоты поступают в кровь и используются тканями как источник энергии.

# Синтез жиров в печени и жировой ткани



# Депонирование жиров в жировой ткани

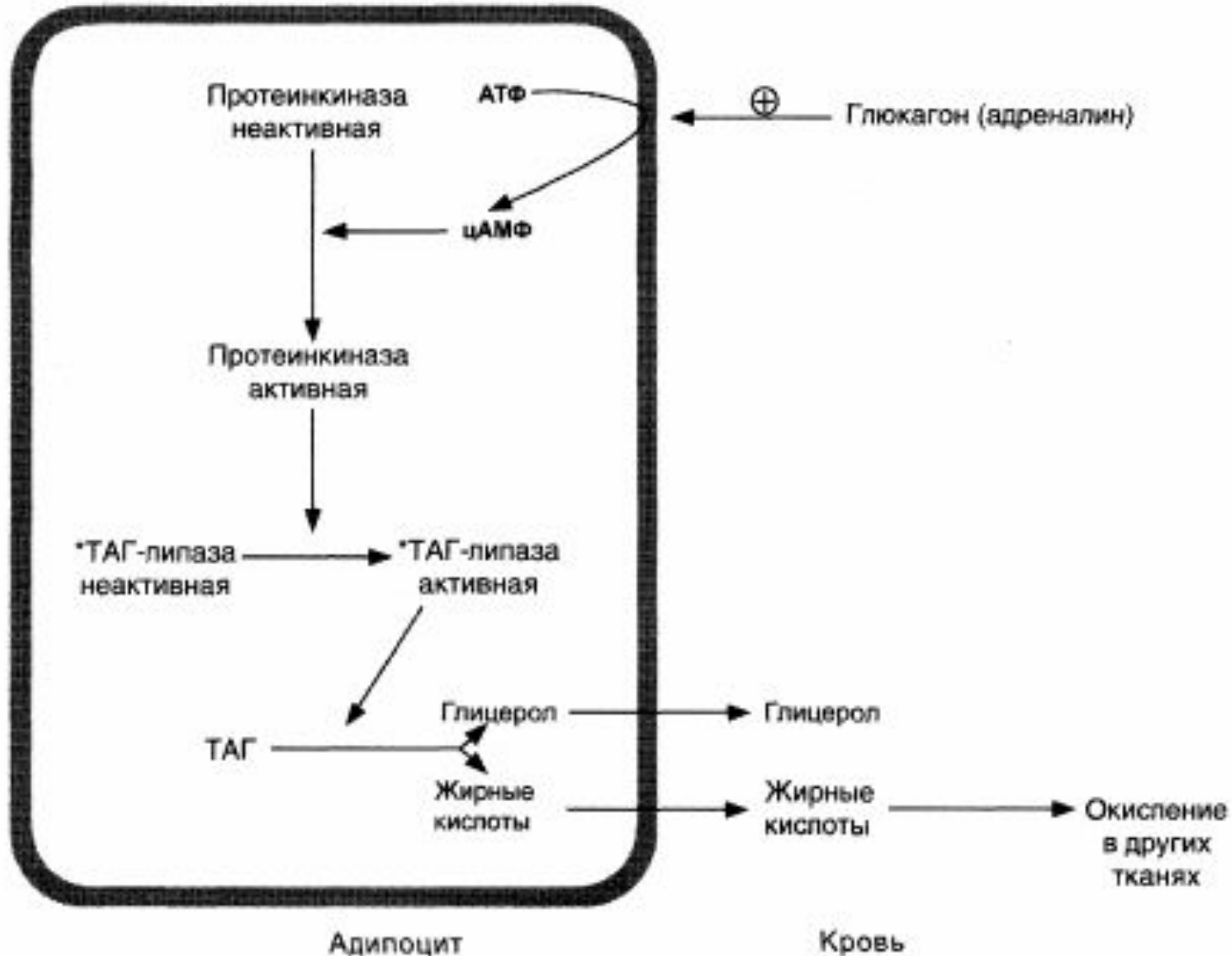


# Мобилизация жиров из жировой ткани

Адиipoциты (место депонирования жиров) располагаются в основном под кожей, образуя подкожный жировой слой, и в брюшной полости, образуя большой и малый сальники. Мобилизация жиров, т.е. гидролиз до глицерола и жирных кислот, происходит в постабсорбтивный период, при голодании и активной физической работе. Гидролиз внутриклеточного жира происходит под действием фермента гормончувствительной липазы – ТАГ-липазы. Этот фермент отщепляет одну жирную кислоту у первого углеродного атома глицерола с образованием диацилглицерола, а затем другие липазы гидролизуют его до глицерола и жирных кислот, которые поступают в кровь. Глицерол как водорастворимое вещество транспортируется кровью в свободном виде, а жирные кислоты (гидрофобные молекулы) в комплексе с белком плазмы – альбумином.



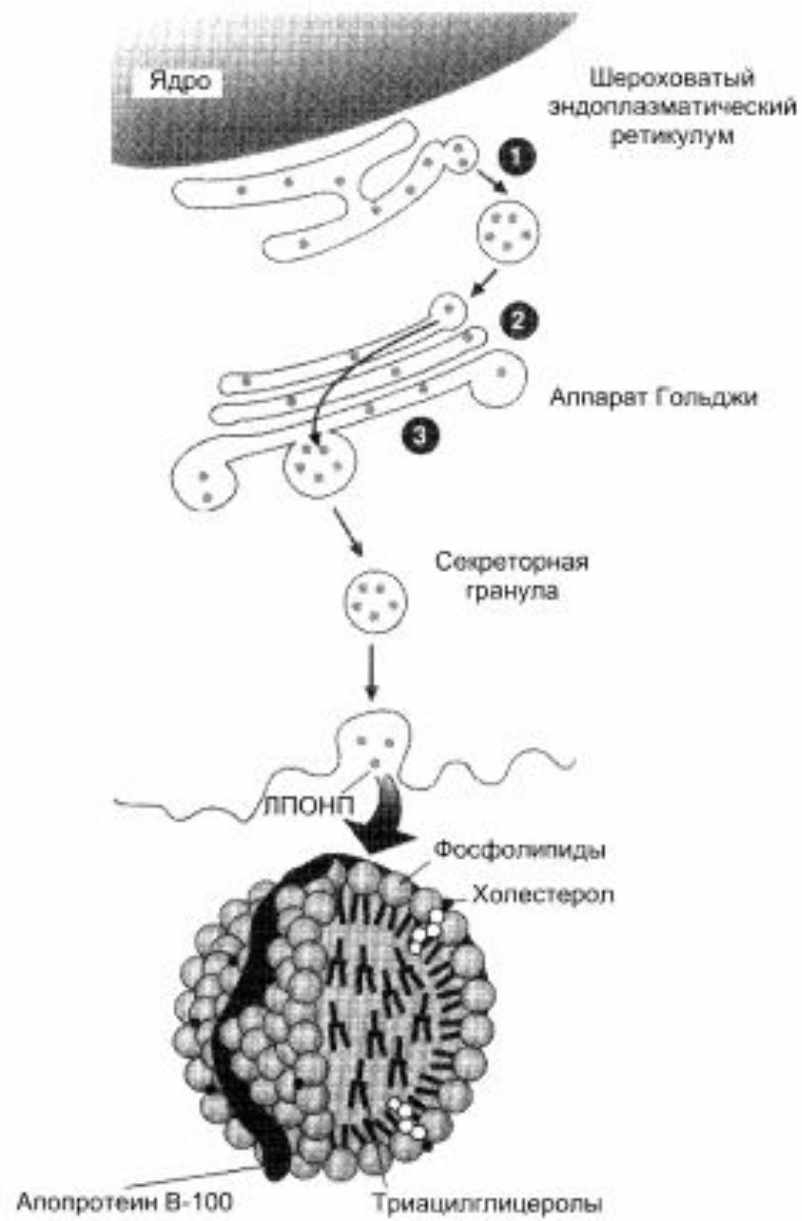
# Гормональная регуляция мобилизации жиров



# Роль резервирования и мобилизации жиров

- Запасание жиров в жировой ткани – основная форма депонирования источников энергии в организме человека. Запасы жиров в организме человека массой 70кг составляет 10кг, но у многих людей количество жиров может быть значительно больше;
- В результате мобилизации жиров концентрация жирных кислот в крови увеличивается приблизительно в 2 раза, однако абсолютная концентрация жирных кислот в крови невелика даже в этот период. Период полураспада жирных кислот в крови тоже очень мал (менее 5 мин), что означает существование быстрого потока жирных кислот из жировой ткани к другим органам.

# Синтез и секреция ЛПОНП



# Гиперлиппротеинемия

Гиперлипопротеинемия – повышенный уровень в крови липопротеинов (в основном, ЛПОНП). Является характерным признаком сахарного диабета. При гиперлипопротеинемии пищевые жиры не депонируются в жировой ткани вследствие ослабления процессов запасания, а поступают в печень, где частично превращаются в триацилглицеролы, которые транспортируются из печени в составе ЛПОНП

# Нарушение синтеза и мобилизации жиров при ожирении

Избыточное накопление жира в адипоцитах (ожирение) широко распространено. Среди взрослого населения некоторых стран около 50% людей страдает ожирением. Ожирение – важнейший фактор риска развития инфаркта миокарда, инсульта, сахарного диабета, артериальной гипертензии и желчекаменной болезни.

Ожирение – состояние, когда масса тела превышает 20% от «идеальной» для данного индивидуума. Образование адипоцитов.

Виды ожирения:

- Первичное ожирение (результат алиментарного дисбаланса – избыточной калорийности питания по сравнению с расходами энергии). Причины:
  - Генетические нарушения;
  - Состав и количество потребляемой пищи, метод питания в семье;
  - Уровень физической активности;
  - Психологические факторы.
- Вторичное ожирение – ожирение, развивающееся в результате какого-либо основного заболевания, чаще всего эндокринного (гипотиреоз, синдром Иценко-Кушинга, гипогонадизм)

# Обмен стероидов



© 2000 IRONMAN Magazine



**Стероиды** - производные восстановленных конденсированных циклических систем - циклопентанпергидрофенантронов.

В организме человека основной стероид - холестерол, остальные стероиды - его производные. Растения, грибы и дрожжи не синтезируют холестерол, но образуют разнообразные фитостеролы и микостеролы, не усваиваемые организмом человека. Бактерии не способны синтезировать стероиды.

Холестерол входит в состав мембран и влияет на структуру бислоя, увеличивая её жёсткость. Из холестерола синтезируются жёлчные кислоты, стероидные гормоны и витамин D<sub>3</sub>. Нарушение обмена холестерола приводит к развитию атеросклероза.

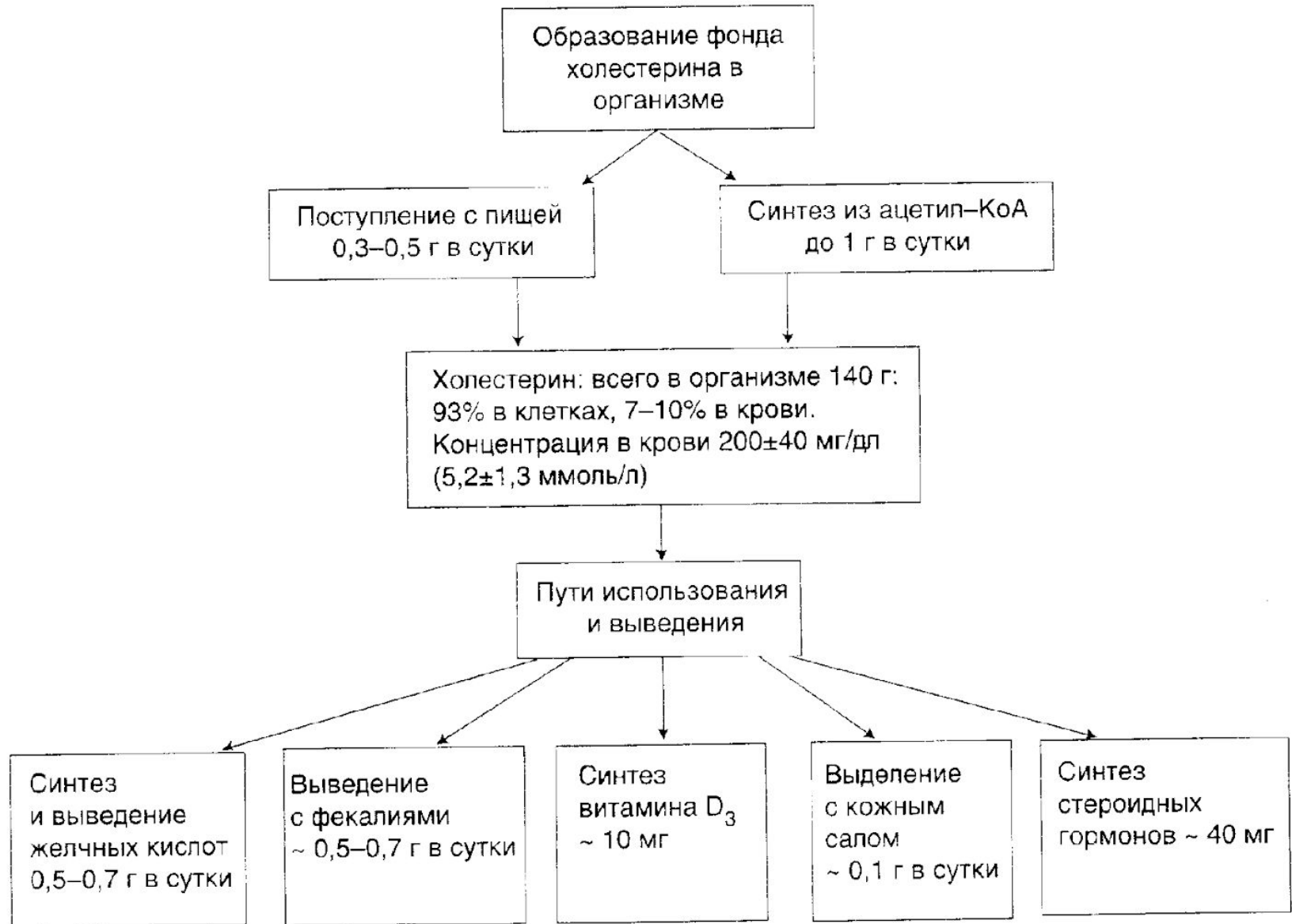


# Холестерин как предшественник ряда других стероидов.

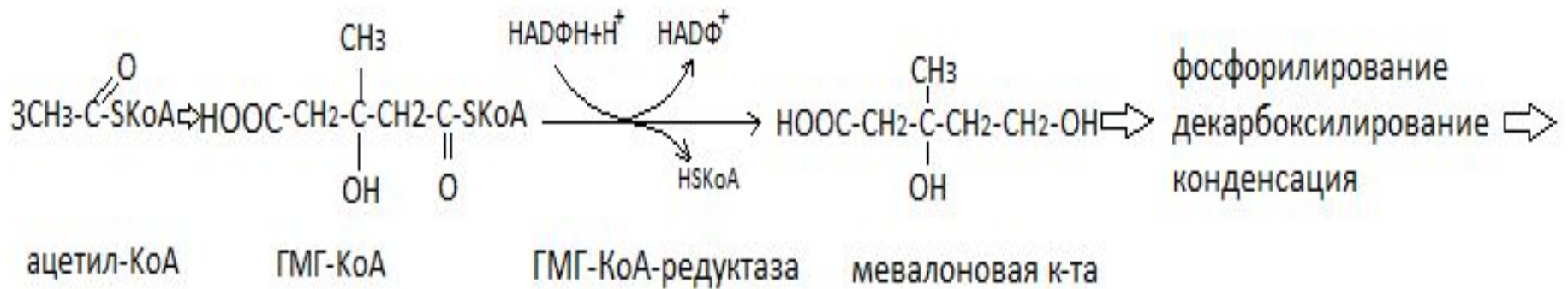
*Холестерин* — воскообразное жирорастворимое вещество, присутствующее во всех тканях организма, — важнейший в биологическом отношении представитель стероидов (циклических спиртов класса стероидов). Человеческий организм способен как вырабатывать его самостоятельно, так и получать вместе с пищей.

Синтез холестерина, вырабатываемого самим организмом, происходит главным образом в печени, в меньшей степени — в надпочечниках, коже, кишечнике и других органах и выполняет многообразные физиологические функции. Он входит в состав клеточных мембран, является частью растворимых липопротеинов (от греческого *lipos* — жир). Холестерин — предшественник других стероидов, а именно: кортикостероидов — гормонов, вырабатываемых корой надпочечников, регулирующих водно-солевой, белковый и углеводный обмена; половых гормонов, биосинтез которых представляет собой ряд последовательных ферментативных превращений холестерина; желчных кислот — органических кислот, входящих в состав желчи и представляющих собой конечные продукты обмена холестерина и играющие важную роль в процессах переваривания и всасывания жиров; витамина D — кальциферола, синтезирующегося также из холестерина, участвующего в поддержании гомеостаза кальция в организме и влияющего на дифференцировку клеток эпителиальной и костной тканей, кроветворной и иммунной систем.

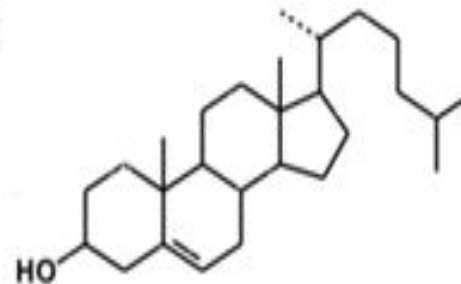
# Фонд холестерина в организме и пути его использования и выведения

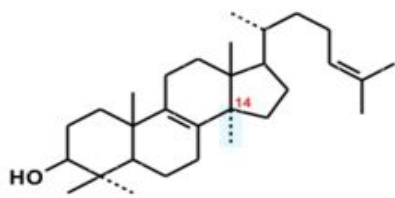


# Синтез холестерина

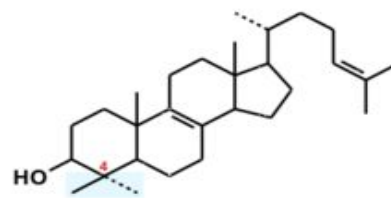
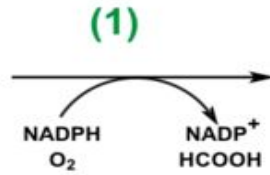


⇒ сквален ⇒ ланостерол ⇒ холестерол

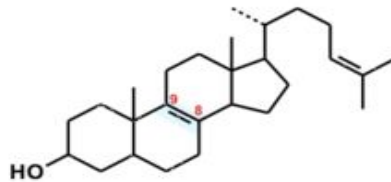
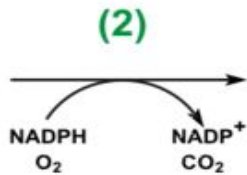
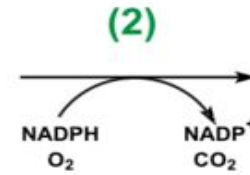




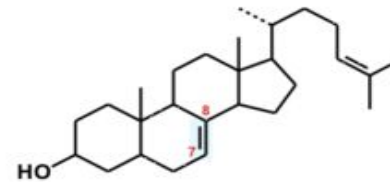
Ланостерол



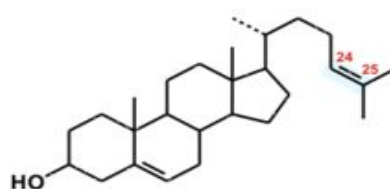
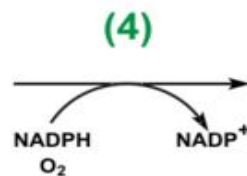
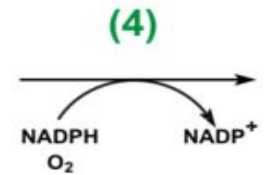
14-Десметилланостерол



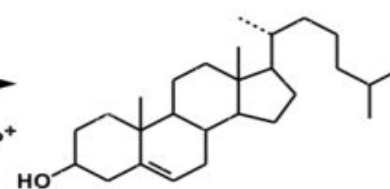
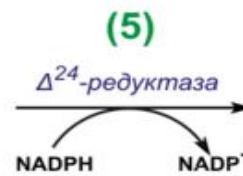
Зимостерол



$\Delta^{7,24}$ -Холестадиенол



Десмостерол  
(24-дегидрохолестерол)



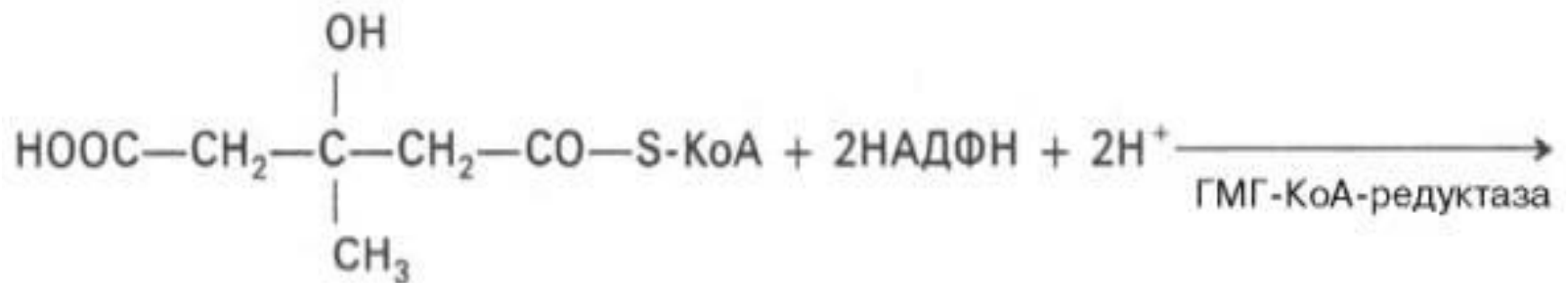
Холестерол

# Биосинтез холестерина

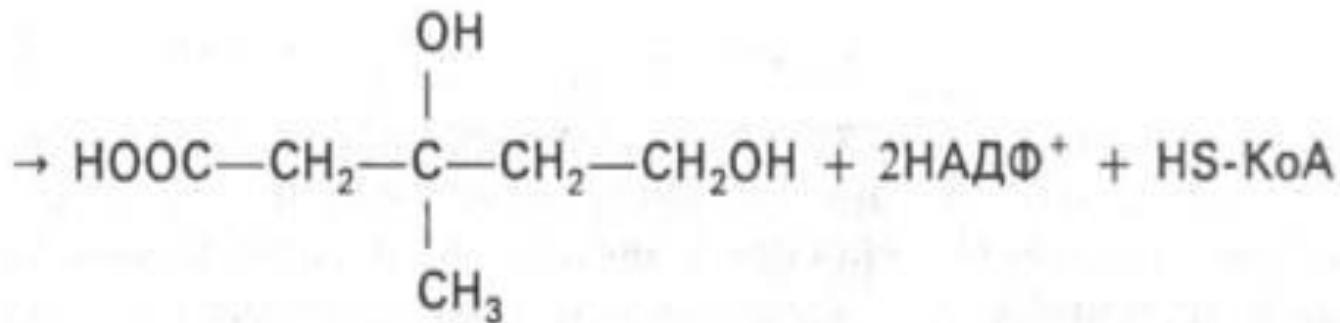
1. Ланостерин превращается в мембранах ГЭПР в холестерин. Метильная группа при C14 окисляется, и образуется 14-десметилланостерин.
2. Затем удаляются ещё два метила при C4, и образуется зимостерол.
3. Далее двойная связь C8=C9 перемещается в положение C8=C7 и образуется  $\Delta^{7,24}$ -холестадиенол.
4. Двойная связь далее перемещается в положение C5=C6, образуется десмостерол.
5. После чего в боковой цепи восстанавливается двойная связь, и образуется холестерин.

(Восстановление двойной связи в боковой цепи может, однако, происходить и на предшествующих стадиях биосинтеза холестерола.)

# Восстановление гидроксиметилглутарил-КоА (ГМГ) в мевалоновую кислоту

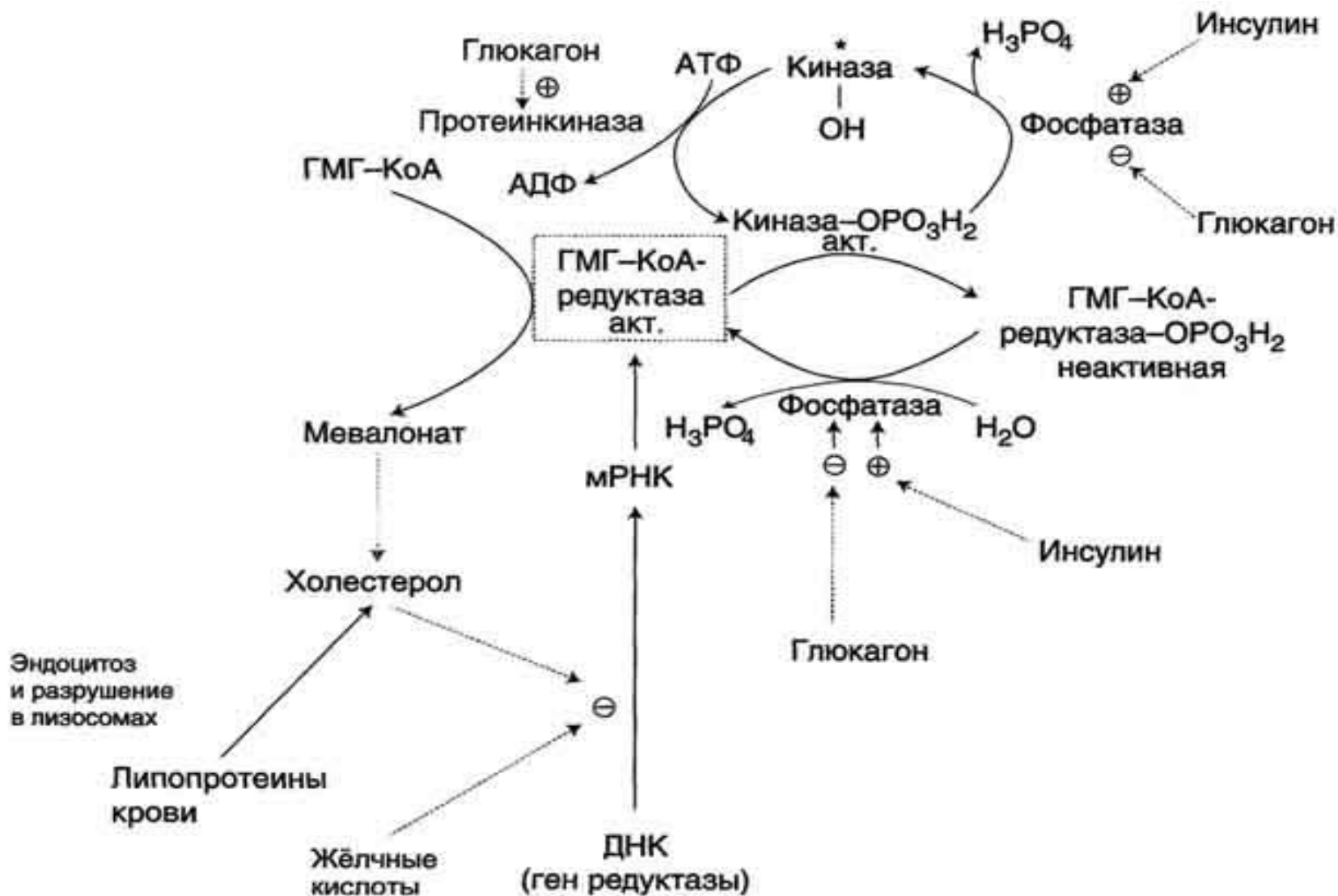


β-Гидрокси-β-метилглутарил-КоА



Мевалоновая кислота

# Регуляция синтеза и активности ГМГ-редуктазы

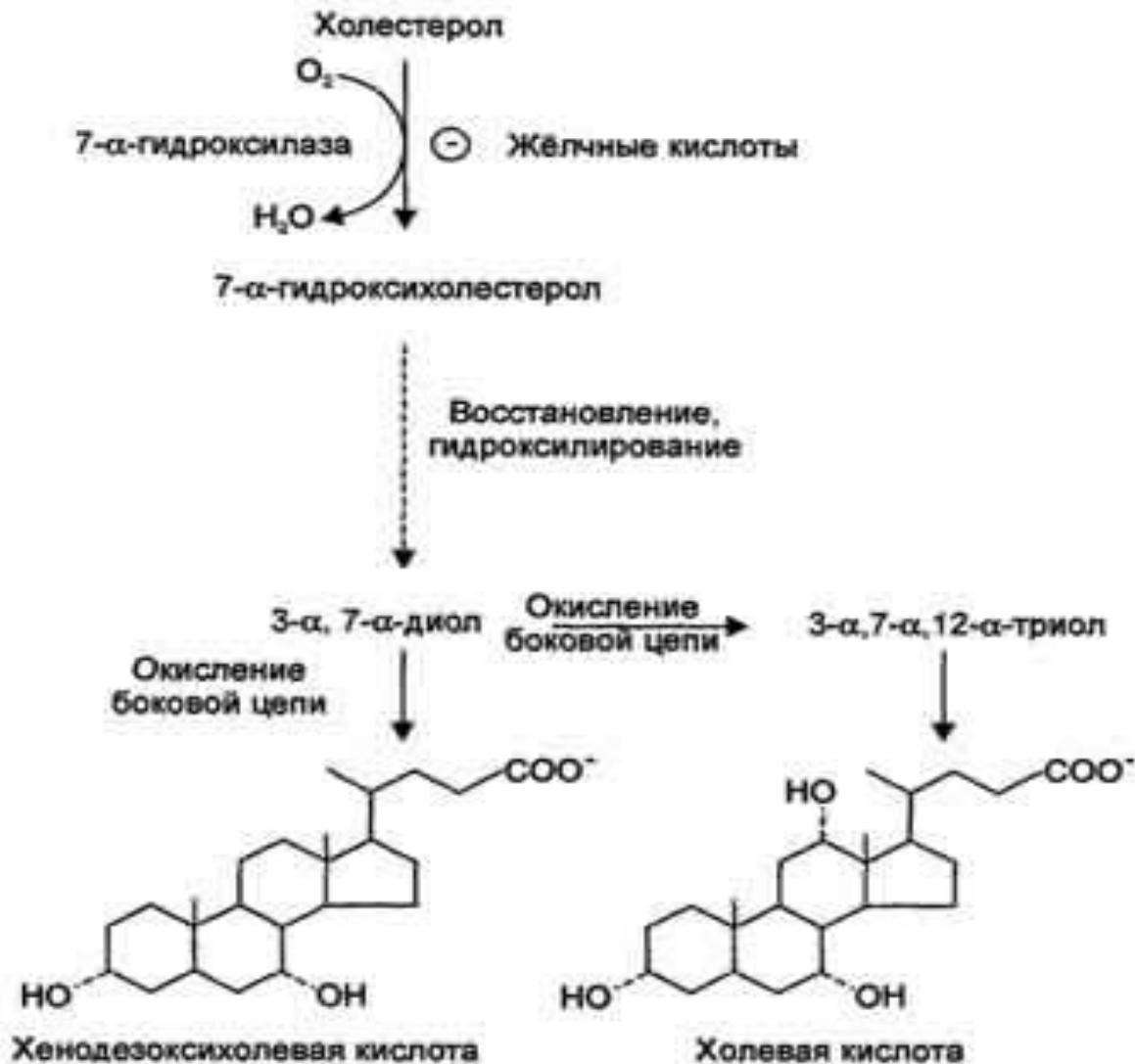


# Ингибирование синтеза ГМГ КоА-редуктазы

Конечный продукт метаболического пути (холестерол) снижает скорость транскрипции гена ГМГ-КоА-редуктазы, подавляя таким образом собственный синтез. В печени активно идёт синтез жёлчных кислот из холестерина, поэтому и жёлчные кислоты (как конечные продукты синтеза) подавляют активность гена ГМГ-КоА-редуктазы (рис. 8-67). Так как молекула ГМГ-КоА-редуктазы существует около 3 ч после синтеза, то ингибирование синтеза этого фермента конечным продуктом метаболического пути (холестеролом) является эффективной регуляцией.



# Превращение холестерина в желчные кислоты



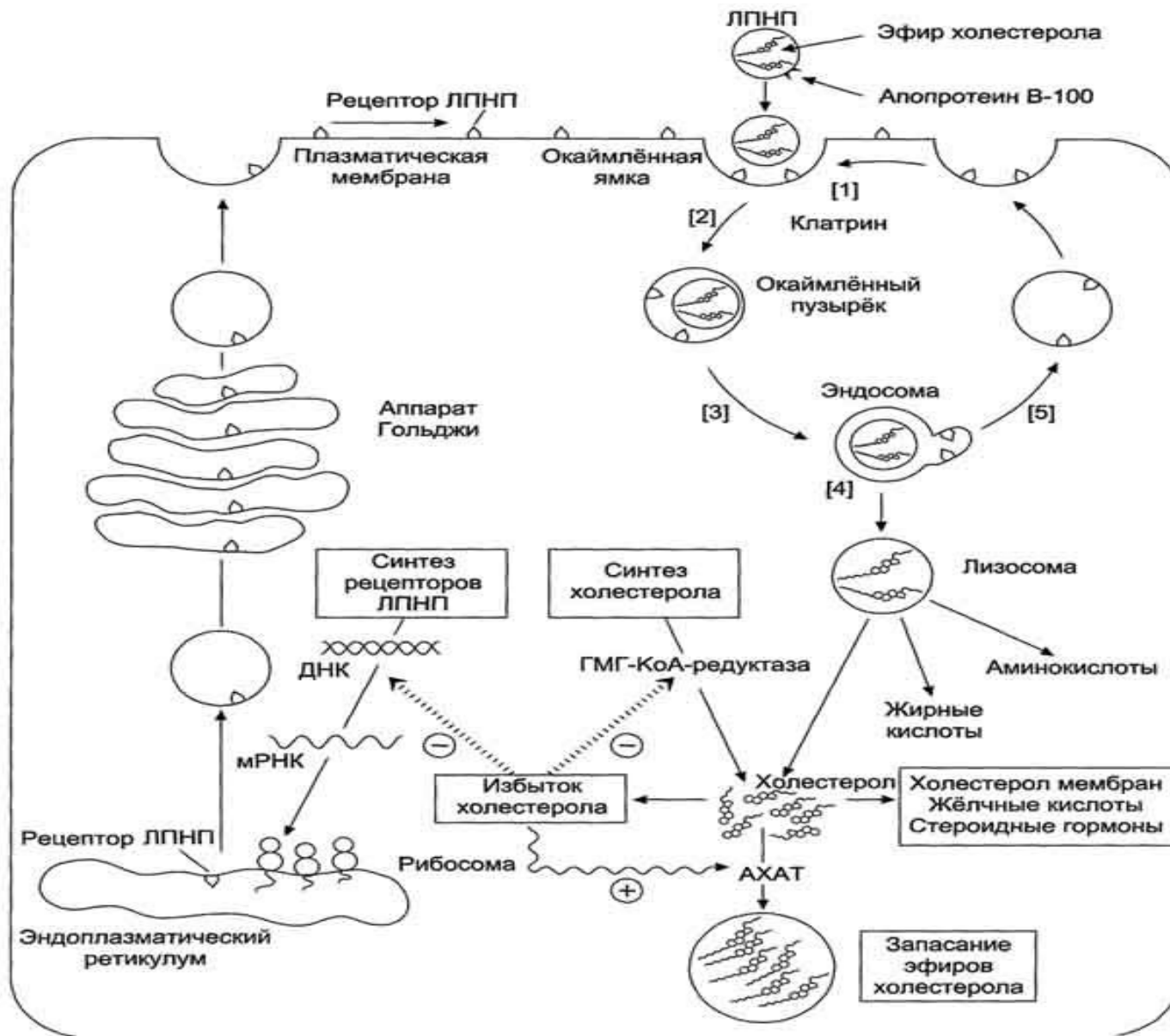
# Выведение холестерина из организма

Структурная основа холестерина – кольца циклопентанпергидрофенантрена - не может быть расщеплена до CO<sub>2</sub> и воды, как другие органические компоненты, поступающие с пищей или синтезированные в организме. Поэтому основное количество холестерина выводится в виде жёлчных кислот.

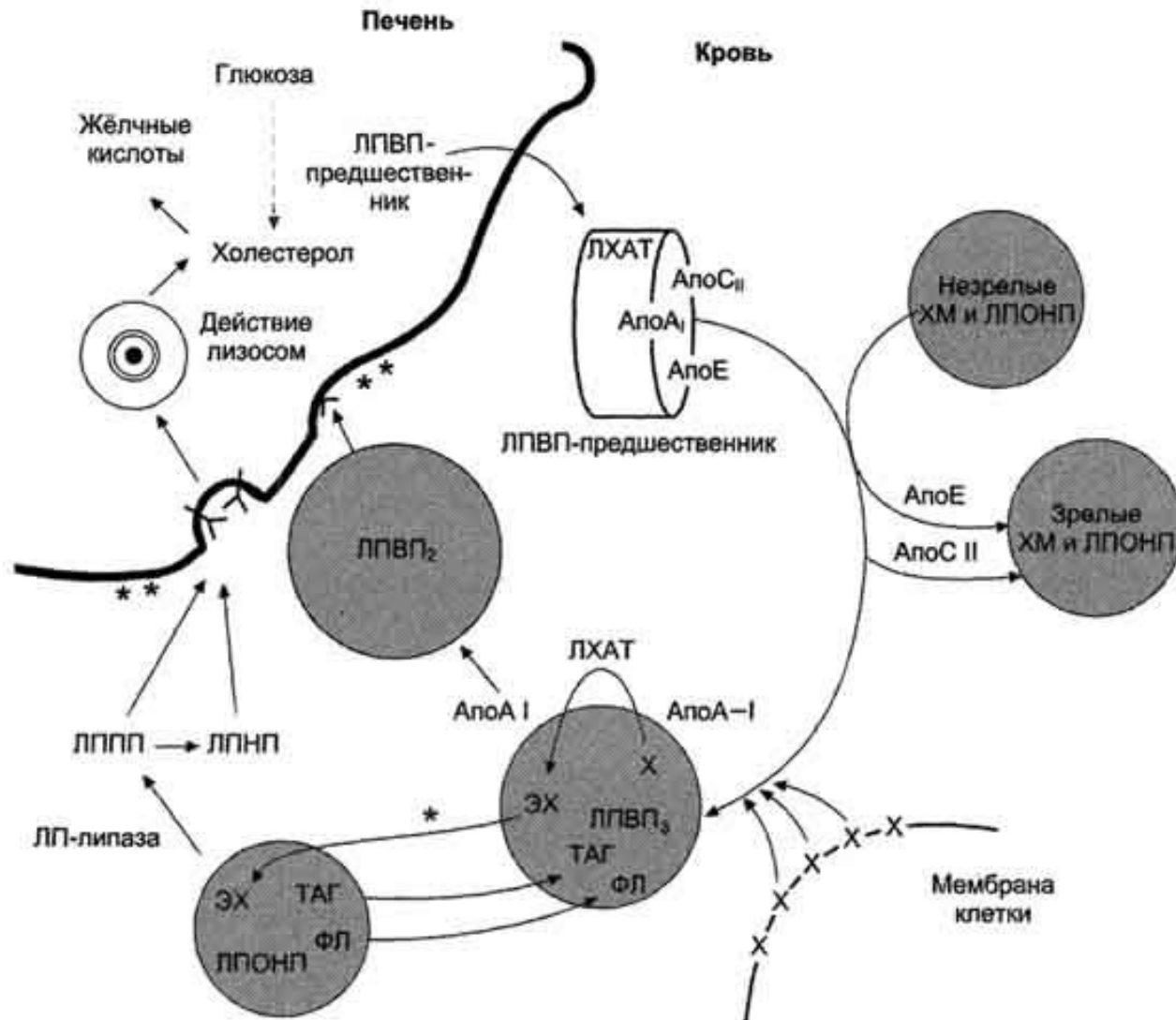
Некоторое количество жёлчных кислот выделяется в неизменённом виде, а часть подвергается действию ферментов бактерий в кишечнике. Продукты их разрушения (в основном, вторичные жёлчные кислоты) выводятся из организма.

Часть молекул холестерина в кишечнике под действием ферментов бактерий восстанавливается по двойной связи в кольце В, в результате чего образуются 2 типа молекул - холестанол и копростанол, выводимые с фекалиями. В сутки из организма выводится от 1,0 г до 1,3 г холестерина, основная часть удаляется с фекалиями.

# Обмен транспортных липопротеинов



# Механизм и маршруты транспорта жиров и холестерина



# Гиперхолестеринемия и её причины

Концентрация холестерина в крови взрослых людей составляет  $200 \pm 50$  мг/дл ( $5,2 \pm 1,2$  ммоль/л) и, как правило, увеличивается с возрастом. Превышение нормальной концентрации холестерина в крови называют гиперхолестеролемией.

Гиперхолестеролемиа часто развивается вследствие избыточного поступления холестерина с пищей, а также углеводов и жиров. Гиперкалорийное питание - один из распространённых факторов развития гиперхолестеролемии, так как для синтеза холестерина необходимы только ацетил-КоА, АТФ и NADPH. Все эти субстраты образуются при окислении глюкозы и жирных кислот, поэтому избыточное поступление этих компонентов пищи способствует развитию гиперхолестеролемии. В норме поступление холестерина с пищей снижает синтез собственного холестерина в печени, однако с возрастом эффективность регуляции у многих людей снижается.

Правильное питание в течение всей жизни - важнейший фактор профилактики гиперхолестеролемии. Доказана корреляция между увеличением концентрации холестерина в плазме крови и смертностью от заболеваний ССС - инфаркта миокарда и инсульта, развивающихся в результате атеросклероза

# Механизм возникновения желчекаменной болезни (холестериновые камни)

Желчнокаменная болезнь - патологический процесс, при котором в жёлчном пузыре образуются камни, основу которых составляет холестерол.

У большинства больных желчнокаменной болезнью активность ГМГ-КоА-редуктазы повышена, следовательно увеличен синтез холестерола, а активность 7- $\alpha$ -гидроксилазы, участвующей в синтезе жёлчных кислот, снижена. В результате синтез холестерола увеличен, а синтез жёлчных кислот из него замедлен, что приводит к диспропорции количества холестерола и жёлчных кислот," секретлируемых в жёлчь.

Если эти пропорции нарушены, то холестерол начинает осаждаться в жёлчном пузыре, образуя вначале вязкий осадок, который постепенно становится более твёрдым. Иногда он пропитывается билирубином - продуктом распада гемоглобина, белками и солями кальция. Камни, образующиеся в жёлчном пузыре, могут состоять только из холестерола (холестериновые камни) или из смеси холестерола, билирубина, белков и кальция. Холестериновые камни обычно белого цвета, а смешанные камни - коричневого цвета разных оттенков. Причин, приводящих к изменению соотношения жёлчных кислот и холестерола, в жёлчи много: пища, богатая холестеролом, гиперкалорийное питание, застой жёлчи в жёлчном пузыре, нарушение энтерогепатической циркуляции, нарушения синтеза жёлчных кислот, инфекции жёлчного пузыря.

Если камни начинают перемещаться из жёлчного пузыря в жёлчные протоки, то они вызывают спазм жёлчного пузыря и протоков, что больной ощущает как приступ сильной боли. Если камень перекрывает проток некоторое время, то нарушается поступление жёлчи в кишечник, жёлчные пигменты проходят через мембраны гепатоцитов в сторону синусоидов и попадают в кровь, что приводит к развитию обтурационной (подпечёночной желтухи).

# Применение хенодезоксихолевой кислоты для лечения желчекаменной болезни

В начальной стадии образования камней можно применять в качестве лекарства хенодезоксихолевую кислоту. Попадая в жёлчный пузырь, эта жёлчная кислота постепенно растворяет осадок холестерина (холестериновые камни), однако это медленный процесс, требующий нескольких месяцев.

# Биохимия атеросклероза

Нарушения обмена холестерина чаще всего приводят к гиперхолестеремии и последующему развитию атеросклероза. При атеросклерозе происходит образование на стенках артерий так называемых атеросклеротических бляшек, представляющих собой в основном отложения холестерина. Атеросклеротические бляшки разрушают клетки эндотелия сосудов, и в таких местах часто образуются тромбы. Атеросклероз - полигенное заболевание. Одна из основных причин развития атеросклероза - нарушение баланса между поступлением холестерина с пищей, его синтезом и выведением из организма. Выведение холестерина ограничено, не превышает 1,2-1,5 г/сут, а поступление с пищей при неправильном питании может превысить этот барьер, поэтому с возрастом постепенно происходит накопление холестерина в организме. Важным фактором развития атеросклероза являются генетические дефекты белков и ферментов, участвующих в обмене холестерина.





Нормальная стенка артерии



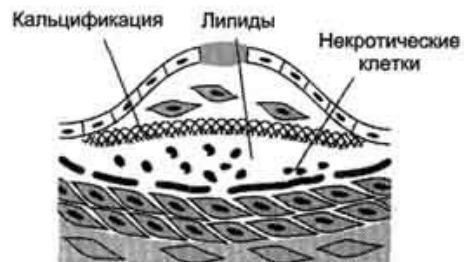
Формирование жировых полосок. "Пенистые клетки", содержащие большое количество холестерина, проходят под слой эндотелия. Повреждение эндотелия происходит не всегда.



Пролиферация и миграция клеток гладкой мускулатуры в область бляшки. Эндотелий повреждается, активируется агрегация тромбоцитов.



Образование фиброзной бляшки. Клетки секретируют коллаген и другие белки, которые формируют фиброзную оболочку, внутри которой происходит некроз клеток.



В бляшке накапливаются омертвевшие ткани, пропитанные холестерином. Происходит кальцификация бляшки.

# Механизм образования атеросклеротических бляшек

# Дислиппротеинемии

Тип и название дислиппротеинемии	Генетический дефект	Изменения липидного обмена
Тип I (наследственная недостаточность ЛП-липазы)	Дефект структуры ЛП-липазы Дефект структуры апоС-П	↑ в крови ХМ и ЛПОНП, нет риска атеросклероза, гипертриглицеролемиа
Тип II (семейная гиперхолестеролемиа)	Дефект рецепторов ЛПНП или мутация гена апоВ-100	↑ концентрации ЛПНП, гиперхолестеролемиа, ранний атеросклероз, ксанто-матоз
Тип III (семейная комбинированная гиперлипидемиа, нарушение удаления остаточных липопротеинов из крови)	Тип III (семейная комбинированная гиперлипидемиа, нарушение удаления остаточных липопротеинов из крови)	↑ концентрации остаточных ХМ, ЛПОНП, ЛППП, ЛПНП Гиперхолестеролемиа, гипертриглицеролемиа, ранний атеросклероз, ксантоматоз
Типы IV и V (семейная гипертриглицеролемиа)	Генетически гетерогенная группа заболеваний. Избыточная продукция ЛПОНП как результат гиперинсулинемиа	↑ концентрации ЛПОНП, ЛПНП, гипертриглицеролемиа, умеренная гиперхолестеролемиа Атеросклероз, снижение толерантности к глюкозе, ксантоматоз

# Биохимические основы лечения гиперхолестеринемии и атеросклероза

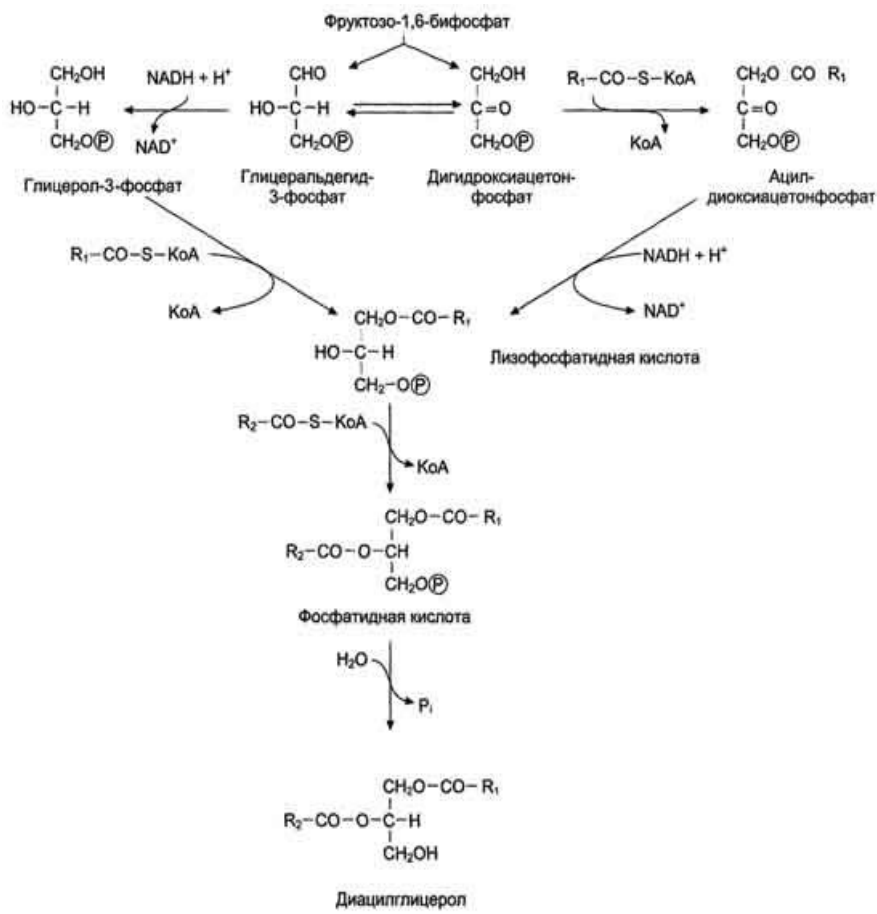
К лечебным и профилактическим факторам относят обогащение пищи полиеновыми жирными кислотами семейства  $\omega$ -3, уменьшающими риск тромбообразования. Ненасыщенные жирные кислоты способствуют более быстрому выведению холестерина из организма, хотя механизм этого явления до конца не выяснен. В то же время доказано, что полиеновые кислоты подавляют синтез тромбоцитарного фактора роста и таким образом замедляют развитие атеросклеротической бляшки.

Витамины С, Е, А, обладающие антиоксидантными свойствами, ингибируют перекисное (свободнорадикальное) окисление липидов в ЛПНП и поддерживают нормальную структуру липидов ЛПНП и их метаболизм. Один из принципов лечения - "размыкание" цикла энтерогепатической циркуляции жёлчных кислот. Для этого используют лекарства типа холестирамина - полимера, который в кишечнике адсорбирует жёлчные кислоты, выделяется с фекалиями и таким образом уменьшает возврат жёлчных кислот в печень. В печени увеличивается захват холестерина из крови для синтеза новых жёлчных кислот. Препараты типа холестирамина называют секвестрантами жёлчных кислот.

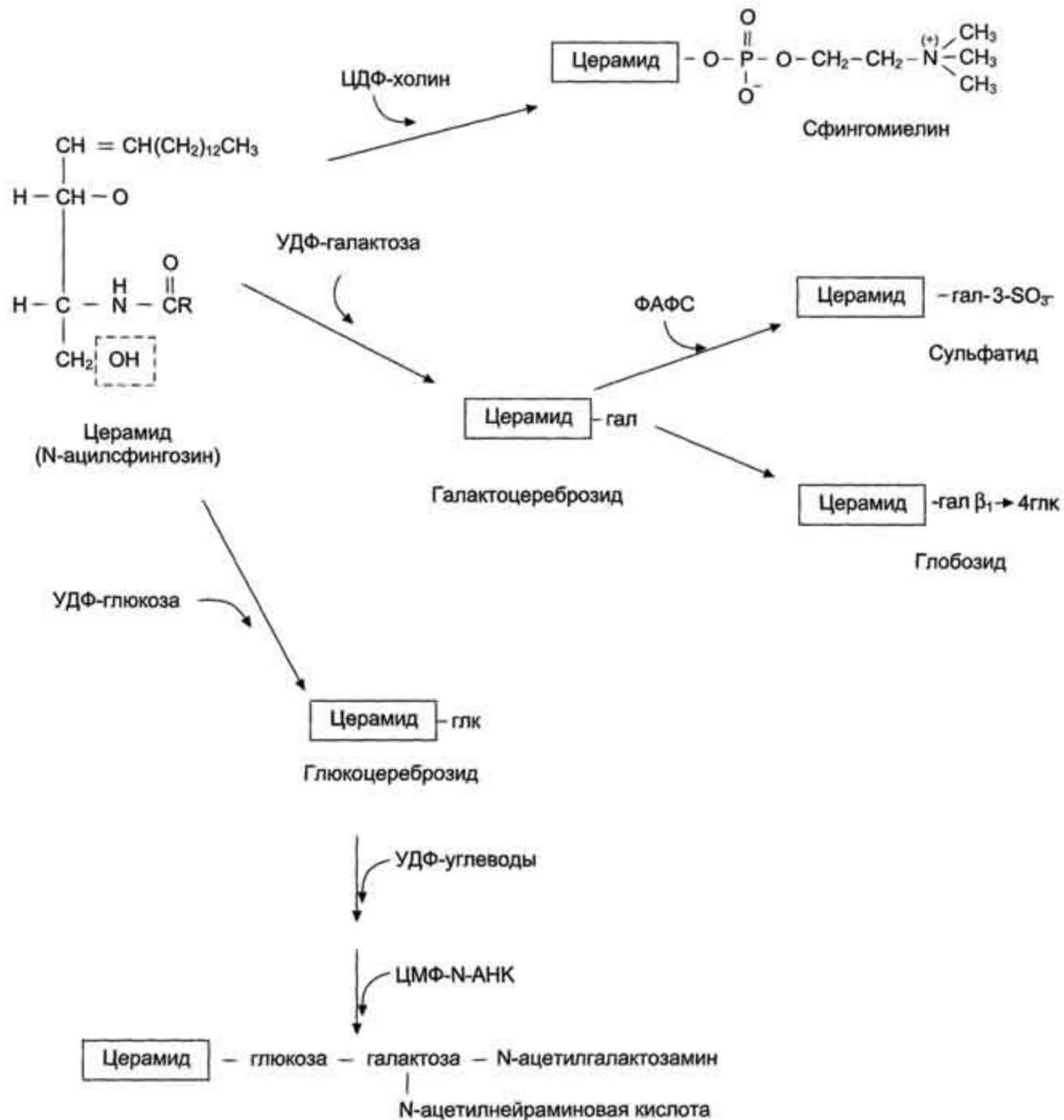
Наиболее эффективные препараты, применяемые при лечении атеросклероза, - ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Эти препараты - антибиотики, например мевакор, в печени трансформируются в активную форму и эффективно ингибируют регуляторный фермент биосинтеза холестерина. Такие препараты могут практически полностью подавить синтез собственного холестерина в организме. В этих условиях печень увеличивает захват холестерина из крови. Для этого в клетках печени почти вдвое увеличивается синтез белков-рецепторов ЛПНП и, соответственно, увеличивается захват ЛПНП из крови. Таким образом концентрация холестерина в крови даже у больных с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеролемии может быть доведена практически до нормы.

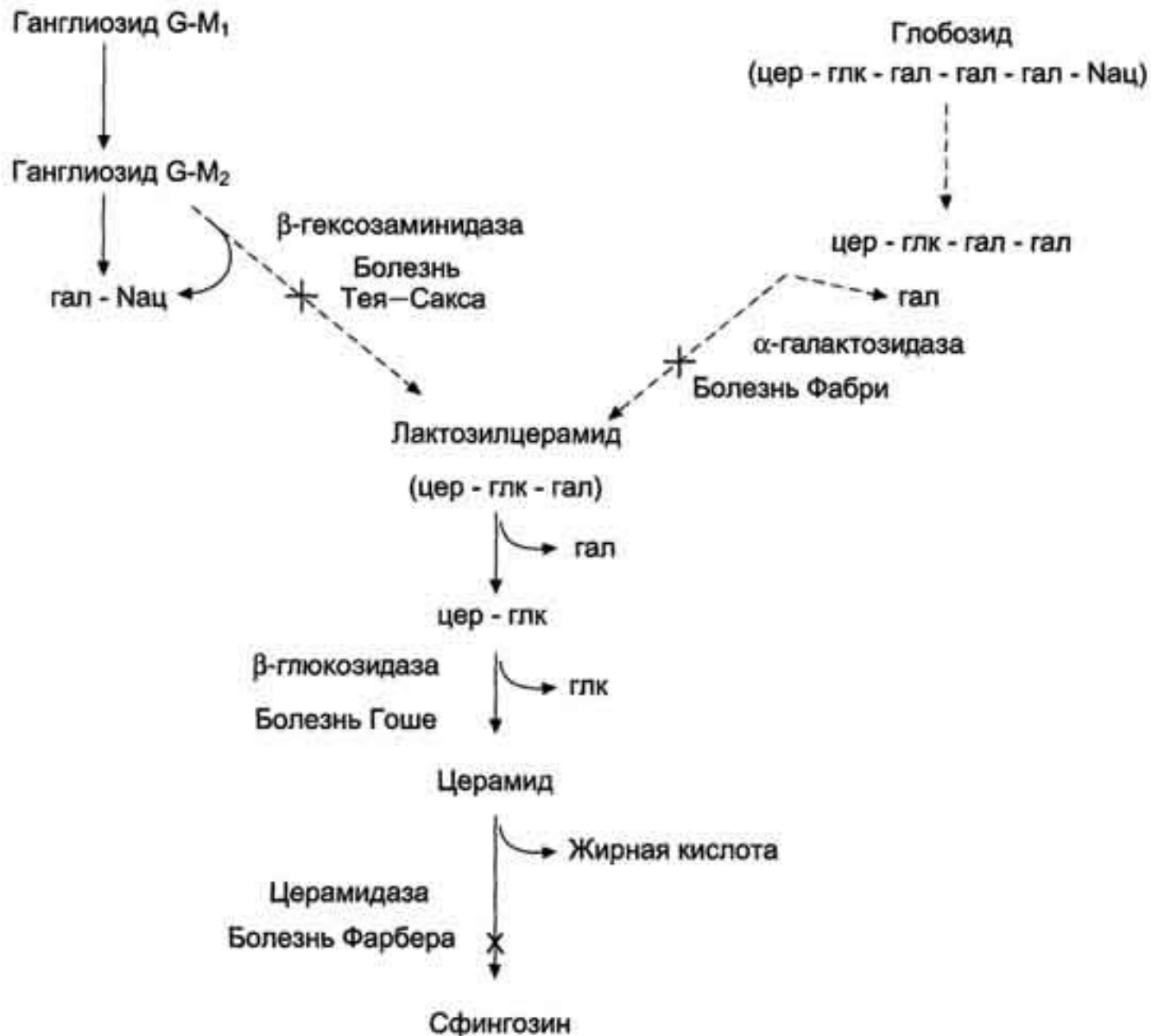
Лекарственные препараты - фибраты (клофибрат, фенофибрат) - ускоряют катаболизм ЛПОНП, активируя ЛП-липазу. Эти препараты также активируют окисление жирных кислот в печени, уменьшая тем самым синтез триацилглицеролов и эфиров холестерина и, как следствие, секрецию ЛПОНП печенью. Клофибрат индуцирует синтез ферментов пероксисом, способных окислять жирные кислоты. Фибраты обычно применяют при сочетании гипертриглицеролемии и гиперхолестеролемии. Для эффективного лечения атеросклероза применяют, как правило, комбинированное воздействие нескольких лекарственных препаратов.





# Представления о биосинтезе и катаболизме ЭТИХ соединений





# Функции гликофинголипидов

Взаимодействие между:

- клетками;
- клетками и межклеточным матриксом;
- клетками и микробами.

Модуляция:

- активности протеинкиназ;
- активности рецептора фактора роста;
- антипролиферативного действия (апоптоза, клеточного цикла).

Обеспечение:

- структурной жёсткости мембран;
- конформации белков мембран.



# Сфинголипидозы

Генетические дефекты лизосомных ферментов катаболизма гликосфинголипидов. В норме синтез и катаболизм гликосфинголипидов сбалансированы таким образом, что количество этих компонентов в мембранах постоянно. Если имеется генетический дефект какого-либо лизосомного фермента, участвующего в катаболизме гликосфинголипида, то в лизосомах накапливается не-деполимеризованный субстрат, так называемые "остаточные тельца", размеры лизосом увеличиваются, их мембрана может разрушаться, ферменты выходят в цитозоль, и функции клеток нарушаются. Генетические заболевания вследствие дефекта какого-либо из ферментов катаболизма гликосфинголипидов называют сфинголипидоза-ми, или лизосомными болезнями. Эти заболевания редки, но среди некоторых популяций людей их частота очень высока. Так, болезнь Гоше вследствие дефекта фермента  $\beta$ -глюкозидазы (рис. 8-64) у евреев встречается с частотой 166:100 000, болезнь Тея-Сакса (дефект фермента  $\beta$ -гексозаминидазы) - с частотой 33:100 000. Сфинголипидозы обычно приводят к смерти в раннем возрасте, так как происходит поражение клеток нервной ткани, где сконцентрированы гликосфинголипиды. Однако при болезнях Гоше и Фабри больные живут, относительно долго.

# Характеристики липидного состава диеты и потребности в липидах детей разного возраста

Проводимое вмешательство	Количество холестерина и жиров	Источники питания
Снижение потребления общего количества жиров Снижение насыщенных жиров	<30% суточной энергии <7-10%	Уменьшить потребление масла, маргарина, цельного молока, мороженого, жирных сыров, жирного мяса, шоколада
Использование пищи с высоким содержанием белка		Рыба, цыплята и индейка (без шкурки), телятина
Использование сложных углеводов, клетчатки, содержащейся во фруктах и овощах	~ 35-40 г/сут клетчатки и пектинов растений	Фрукты, овощи, бобы и соя, неочищенные зерновые продукты
Снижение холестерина в пище	<300 мг/день	Не более 2 яиц в неделю, печень 2 раза в месяц
Умеренное увеличение использования масел, содержащих полиеновые жирные кислоты	Мононенасыщенные (10-15% энергии) Полиненасыщенные (7-10% энергии)	Подсолнечное, кукурузное, оливковое масло

# Бурая жировая ткань

Бурые жировые клетки участвуют в образовании бурой жировой ткани. Эти клетки имеют полигональную форму и содержат небольшие капельки жира, рассеянные по цитоплазме. Ядро клетки расположено эксцентрично. Клетка буквально напичкана митохондриями, из-за них жировая ткань приобретает бурый цвет. Бурый жир известен как «жир новорожденного ребенка», так как долгое время считалось, что он присутствует только у маленьких детей. Этот жир участвует в теплопродукции, а новорожденным помогает адаптироваться к новым условиям жизни уже без связи с материнским организмом.

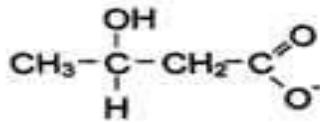
# Функции бурой жировой ткани

Главная функция ее - теплопродукция. Бурая жировая ткань поддерживает температуру тела животных во время спячки и температуру новорожденных детей.

Появляются все новые данные о том, что эта ткань вносит определенный вклад в усиление теплопродукции под действием катехоламинов.

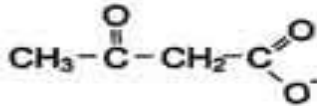
# Особенности процессов переваривания и всасывания липидов в постнатальном периоде

У грудных детей и детей младшего возраста основной пищей служит молоко. Молоко содержит жиры, в состав которых входят в основном жирные кислоты с короткой и средней длиной алифатических цепей (4-12 атомов углерода). Жиры в составе молока находятся уже в эмульгированном, смешанном с водой виде, поэтому они сразу же доступны для гидролиза ферментами. На жиры молока в желудке детей действует липаза, которая синтезируется в железах языка (липаза языка). Кроме того, в желудке детей грудного и младшего возраста вырабатывается желудочная липаза, которая активна при нейтральном значении pH, характерном для желудочного сока детей, и не активна у взрослых (pH желудочного сока  $\sim 1,5$ ). Эта липаза гидролизует жиры, отщепляя, в основном, жирные кислоты у третьего атома углерода глицерола. Далее гидролиз жиров молока продолжается в кишечнике под действием панкреатической липазы. Жирные кислоты с короткой цепью, как водорастворимые, всасываются частично уже в желудке. Остальные жирные кислоты всасываются в тонком кишечнике. Для детей грудного возраста основным источником энергии являются жиры, в то время как у взрослых людей при нормальном питании основным источником энергии служит глюкоза.



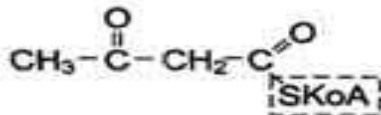
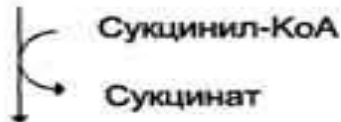
β-Гидроксибутират

β-Гидроксибутират-дегидрогеназа

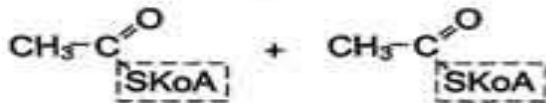
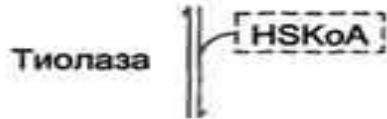


Ацетоацетат

Сукцинил-КоА-ацетоацетат-КоА-трансфераза



Ацетоацетил-КоА



2 Ацетил-КоА



Цикл Кребса

# Окисление кетонových тел в периферических тканях

# Кетоацидоз

В норме концентрация кетоновых тел в крови составляет 1-3 мг/дл (до 0,2 мМ/л), но при голодании значительно увеличивается. Увеличение концентрации кетоновых тел в крови называют кетонемией, выделение кетоновых тел с мочой - кетонурией. Накопление кетоновых тел в организме приводит к кетоацидозу: уменьшению щелочного резерва (компенсированному ацидозу), а в тяжёлых случаях - к сдвигу рН (некомпенсированному ацидозу), так как кетоновые тела (кроме ацетона) являются водорастворимыми органическими кислотами (рК~3,5), способными к диссоциации:



Ацидоз достигает опасных величин при сахарном диабете, так как концентрация кетоновых тел при этом заболевании может достигать до 400-500 мг/дл. Тяжёлая форма ацидоза - одна из основных причин смерти при сахарном диабете. Накопление протонов в крови нарушает связывание кислорода гемоглобином, влияет на ионизацию функциональных групп белков, нарушая их кон-формацию и функцию.