

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОТДЕЛЬНЫХ СИСТЕМ
И ОРГАНОВ**

ПАТОБИОХИМИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

**Лектор: профессор Владимир
Дмитриевич Конвай**

ПЛАН ЛЕКЦИИ:

- 1. Патобиохимия обмена белков.**
- 2. Патобиохимия обмена липидов.**
- 3. Патобиохимия обмена углеводов.**

1. Патобиохимия обмена белков

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА БЕЛКОВ ВКЛЮЧАЮТ:

1. Нарушения количественного поступления белка в организм (избыточное поступление, белковая недостаточность);
2. Нарушения качественного состава белков (дефицит или избыток отдельных аминокислот);
3. Нарушения переваривания белков и всасывания аминокислот в пищеварительном тракте;
4. Нарушения метаболизма аминокислот;
5. Нарушения в цикле мочевинообразования.

Взрослый человек при средней физической нагрузке должен получать 100 г белка/ сут.

Потребность увеличивается при интенсивной физической нагрузке, беременности, лактации, в период восстановления после болезней.

Избыточное поступление белка возможно при переедании или несбалансированной диете. Оно не ведет к развитию ожирения. Тем не менее, создается повышенная нагрузка на печень и почки, так как обезвреживается большое количество аммиака и других азотсодержащих веществ. Продукты неполного гидролиза белков могут поступать в толстый кишечник и возможна интенсификация процессов гниения нѐм аминокислот.

Избыток отдельных аминокислот

Общие проявления его:

- нарушение вкуса,
- снижение аппетита,
- нарушение обмена АК.

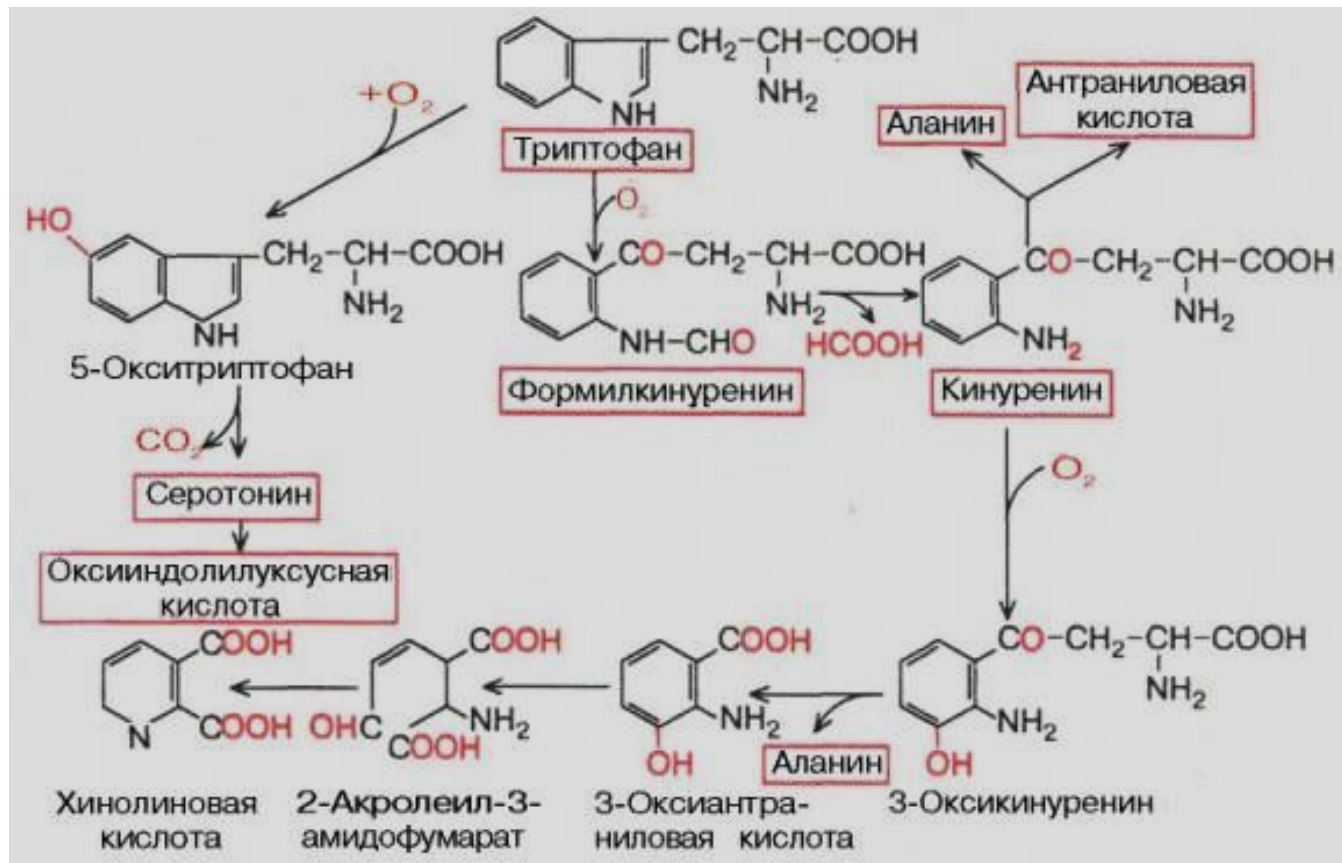
Специфические проявления

Избыток фенилаланина приводит к задержке психомоторного развития детей.

Избыток метионина может вызвать анемию, сердечную и печеночную недостаточность.

Избыток отдельных аминокислот:

Избыток **триптофана** в организме может переходить в эндогенный канцероген – 3-оксиантраниловую кислоту, повышающую риск развития рака мочевого пузыря.



Избыток отдельных аминокислот:

Избыток гистидина может вызвать задержку умственного и речевого развития.

Белковая недостаточность

Белки не депонируются в организме. При дефиците их в диете организм вынужден вовлекать в энергетический метаболизм функциональные протеины.

Дефицит отдельных аминокислот

Общие проявления

- отрицательный азотистый баланс (из-за усиления катаболизма эндогенных белков, для компенсации недостатка дефицитной АК)
- замедление роста и нарушение развития у детей,
- уменьшение массы тела,
- снижение аппетита и усвоения белка пищи.

При дефиците

фенилаланина развивается гипотиреоз,
гипокатехоламинемия,
триптофана - дерматит, анемия,
помутнение роговицы,
гипопротеинемия, **метионина** -
ускоряется атерогенез,
усиливается ожирение,
развивается гипокортицизм,

Крайнее проявление белковой недостаточности -

квациоркор. Он развивается у детей, которые лишены молока и других животных белков, а питаются исключительно растительной пищей.

Признаки его:

задержка роста, анемия,
гипопротеинемия отёки, жировое
перерождение печени.

Нарушения на этапе переваривания белков

При гипоацидных состояниях и при полной ахилии или тотальной резекции желудка (когда отсутствуют и соляная кислота и пепсин) желудочный этап переваривания белка сильно замедляется.

Без кислоты нарушается набухание белков, активация пепсиногена и снижается ферментативная активность пепсина.

Нарушения на этапе переваривания белков

**Значительное торможение
полостного кишечного этапа
переваривания белка не
компенсируется и дает симптомы
креатореи. При ней в кале
появляются непереваренные или
полупереварен-ные мышечные
волокна.**

Нарушения на этапе всасывания аминокислот

**К нарушения всасывания
аминокислот может привести
повреждение стенки тонкого
кишечника (отек слизистой
оболочки, воспаление).**

**Целиакия – заболевание, которое
характеризуется повышенной
чувствительностью к глютену –
белку злаковых. Он оказывает
токсическое действие на слизистую
кишечника и это приводит к
нарушению всасывания АК.**

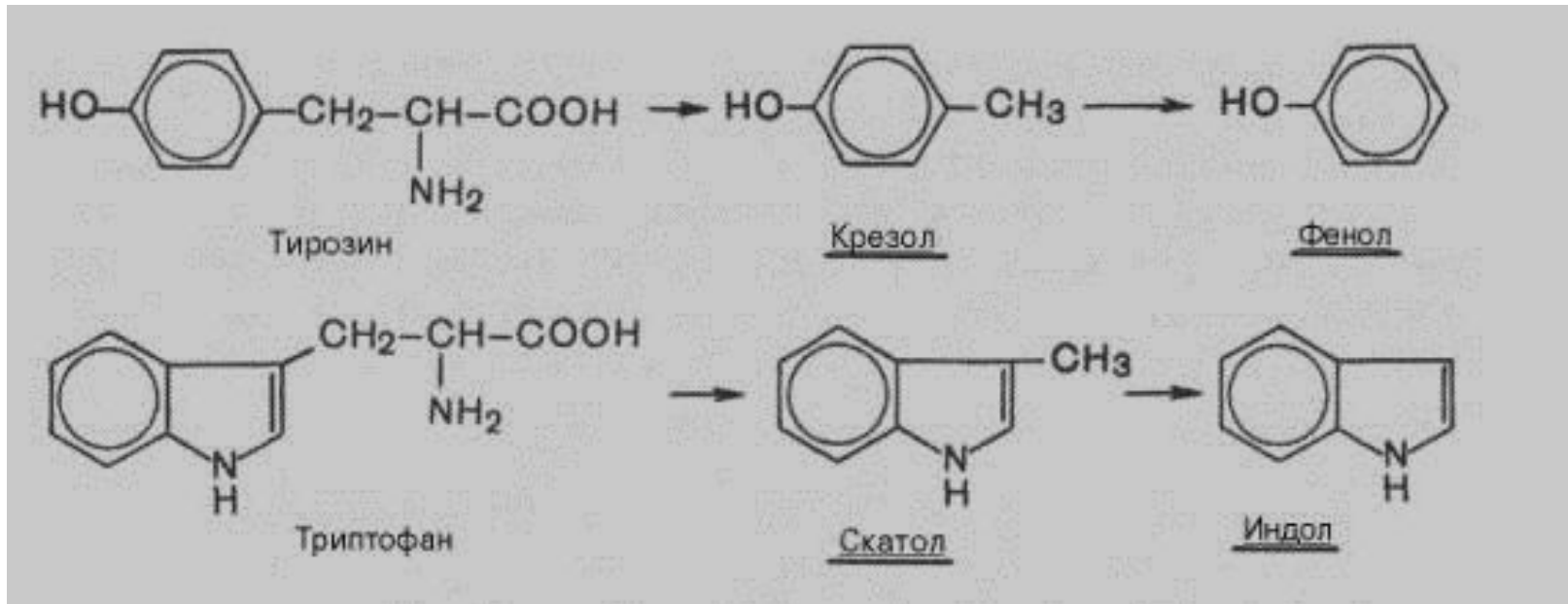
Замедление поступления аминокислот в органы и ткани

В норме аминокислоты, всосавшиеся в кровь из кишечника, циркулируют в крови 5—10 мин. и очень быстро поглощаются печенью и частично другими органами (почками, сердцем, мышцами).

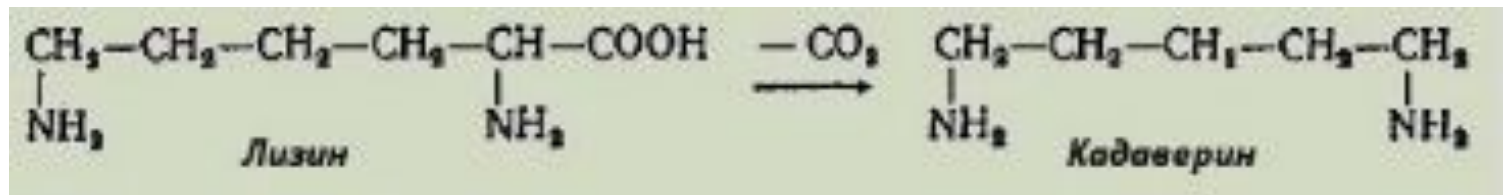
Увеличение времени этой циркуляции указывает на ***нарушение способности тканей поглощать аминокислоты.***

- повышение содержания аминокислот в крови проявляется увеличением их выведения с мочой — **аминоацидурией.**

Гниение аминокислот в кишечнике



Гниение аминокислот в кишечнике



Нарушение синтеза белков

Причины

- различные виды алиментарной недостаточности
- расстройство функции соответствующих генетических структур, на которых происходит синтез белка (репликация, транскрипция, трансляция).
- Повреждение генетического аппарата может быть как наследственным, так и приобретенным, возникшим под влиянием различных мутагенных факторов.
- Нарушение регуляции синтеза белка.
- Применение антибиотиков

Нарушение распада белков

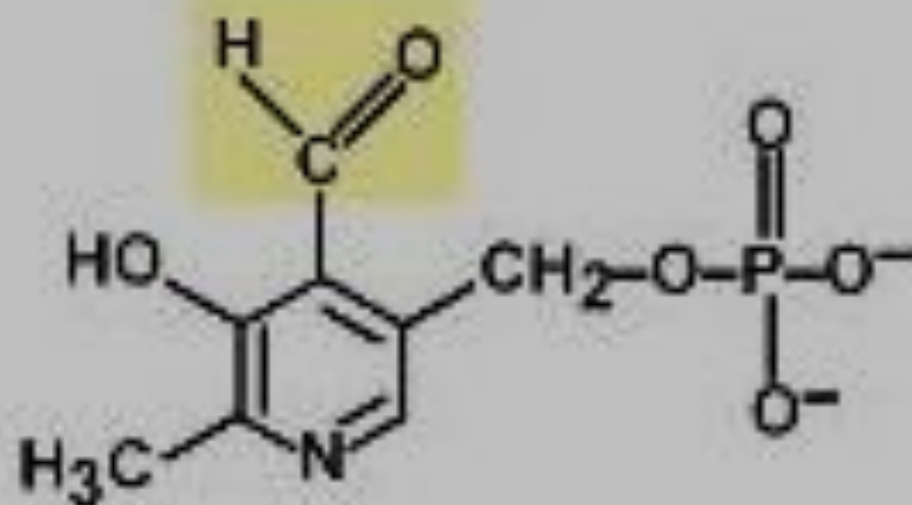
Значительное увеличение скорости распада белков тканей и крови наблюдается при повышении температуры организма, обширных воспалительных процессах, тяжелых травмах, гипоксии.

Нарушения обмена аминокислот

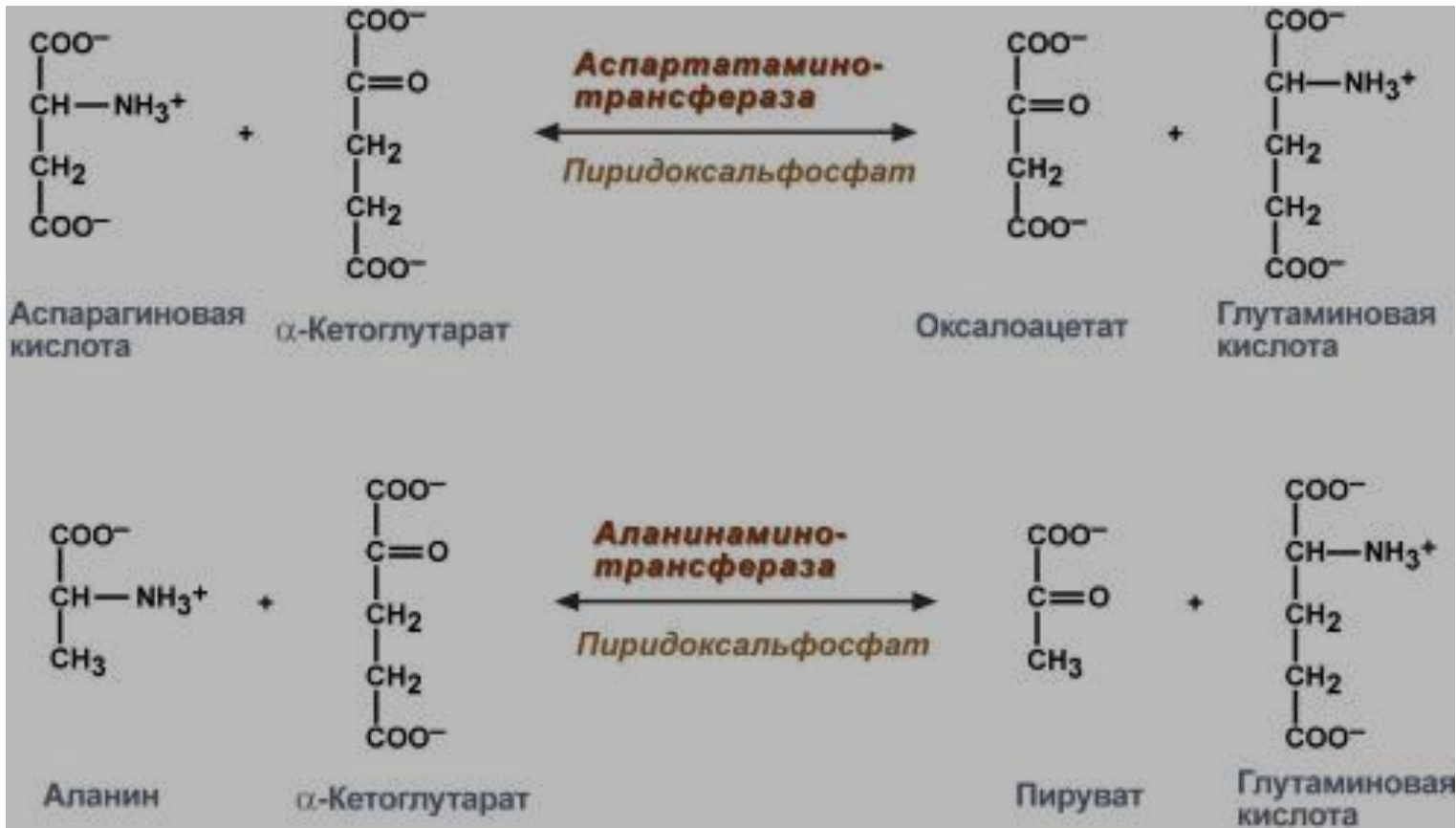
Нарушение переаминирования

может возникнуть в результате недостаточности в организме витамина В₆.

Это объясняется тем, что фосфорилированная форма витамина В₆ — пиридоксальфосфат — является активной группой аминотрансфераз — специфических ферментов переаминирования между amino- и кетокислотами.



Пиридоксальфосфат

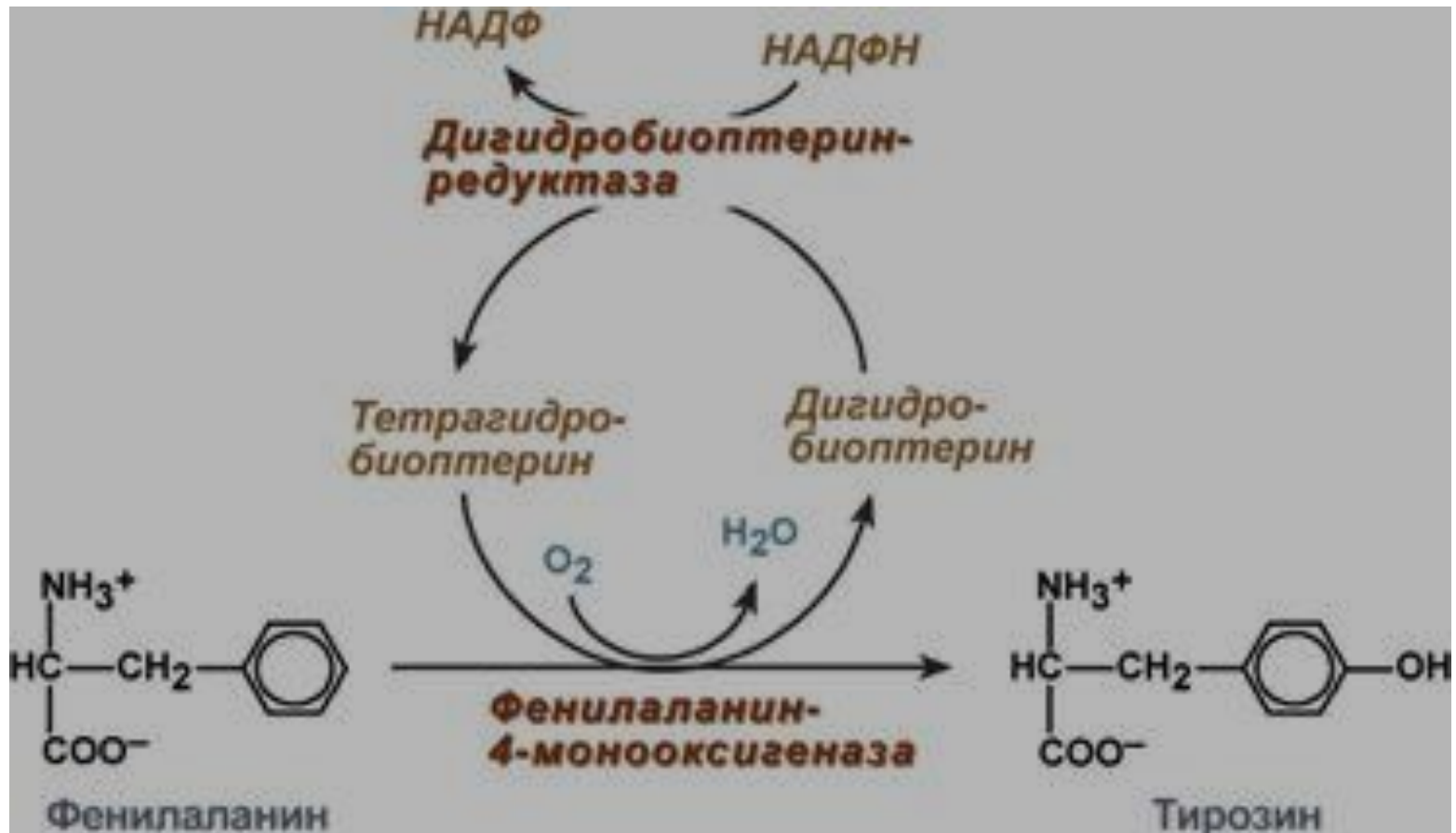


Нарушения обмена аминокислот

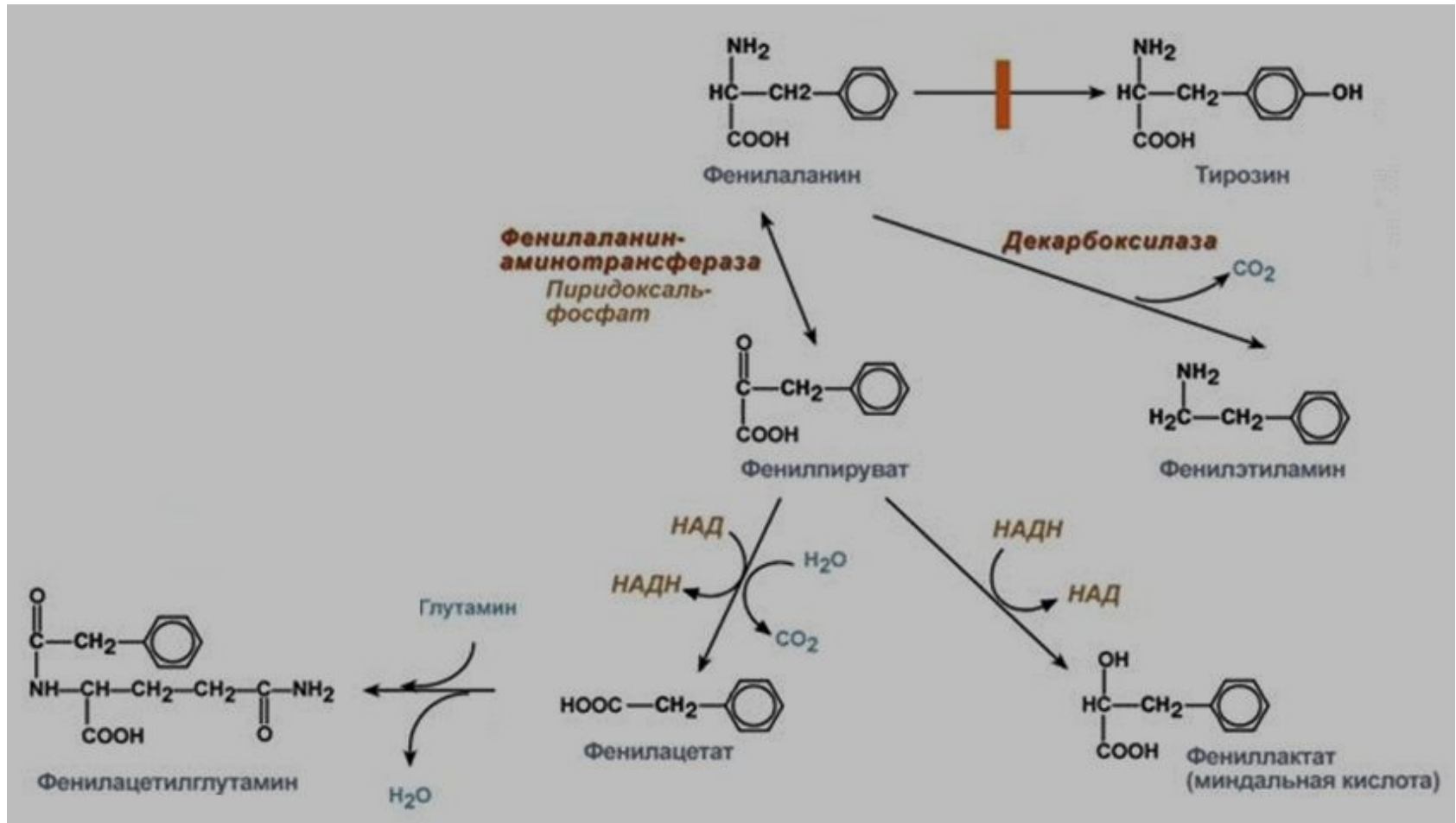
- **Нарушения дезаминирования**
- **Нарушения
декарбоксилирования**

Фенилкетонурия – это наследственное заболевание, связанное с недостатком фермента фенилаланингидроксилазы, ведущее к нарушению превращения фенилаланина в тирозин.

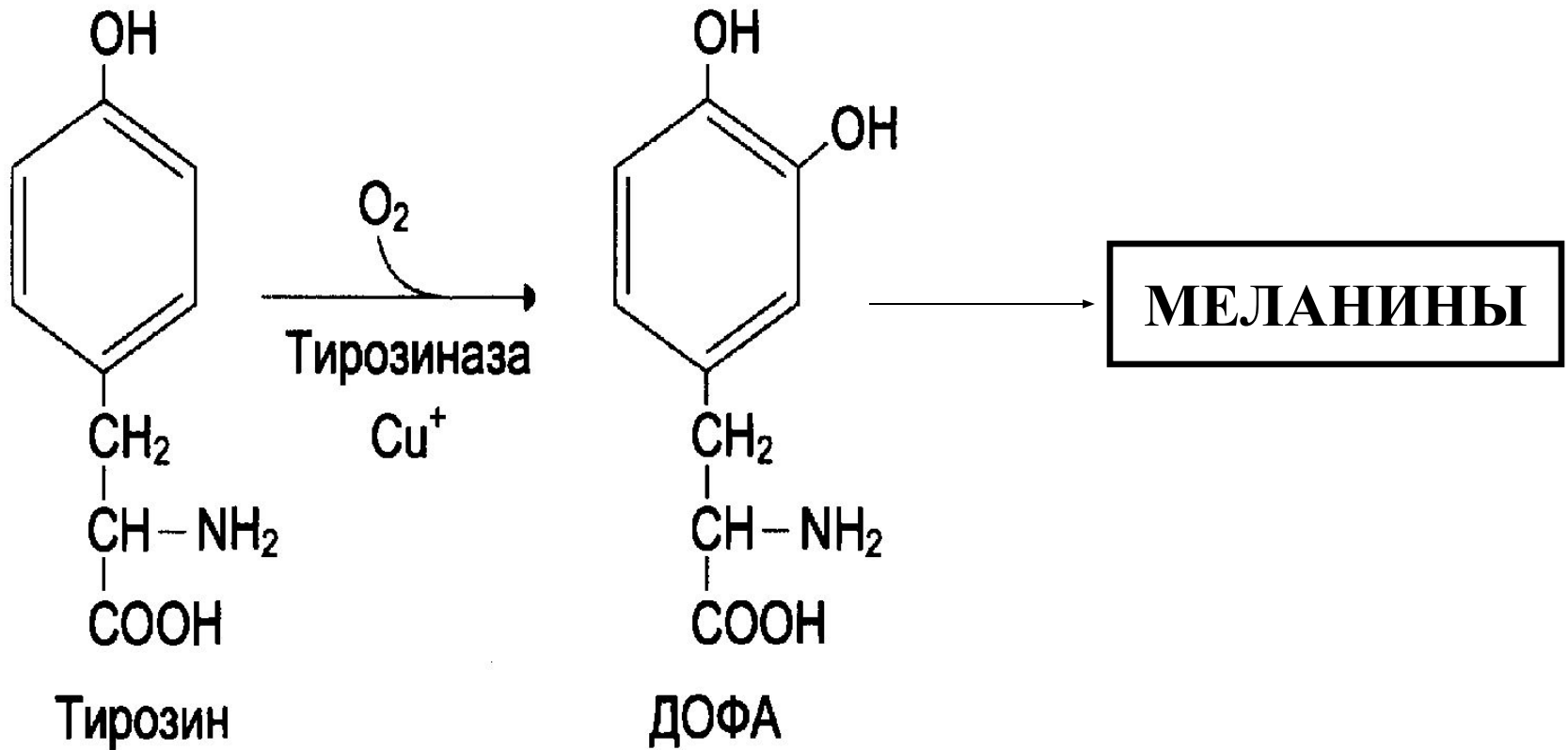
Обмен фенилаланина



Нарушения обмена фенилаланина при фенилкетонурии



Альбинизм



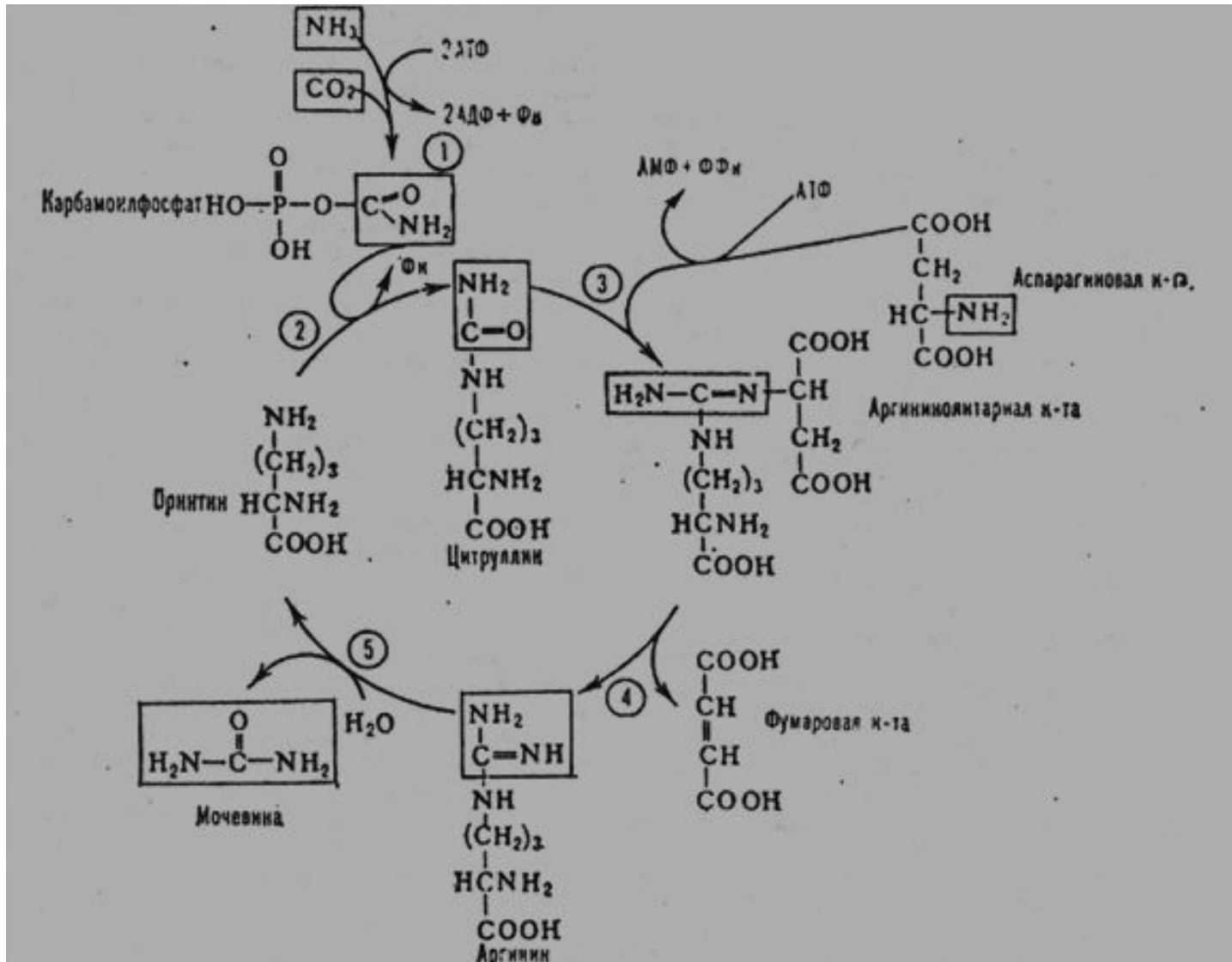
Нарушения орнитинового цикла

Причины:

- генетический дефект ферментов синтеза мочевины;
- поражение гепатоцитов при гепатитах, циррозах.

Все нарушения проявляются гипераммониемией.

Орнитиновый цикл



2. Патобиохимия обмена липидов

На этапе поступления липидов в организм

**В среднем жировая ткань составляет
20-25% от общей массы тела у женщин
и 15-20% у
мужчин.**

**При избыточном поступлении липидов в
организм возможно избыточное
накопление жира в адипоцитах
(ожирение)**

**Ожирение – это фактор
риска развития:
инфаркта миокарда,
инсульта,
сахарного диабета,
артериальной гипертензии,
желчнокаменной болезни.**

**Образование адипоцитов
происходит еще во внутриутробном
периоде и заканчивается в
препубертатный период.**

**После этого жировые клетки могут
только увеличиваться или
уменьшаться в размерах. Их
количество не меняется в течении
жизни.**

Виды ожирения:

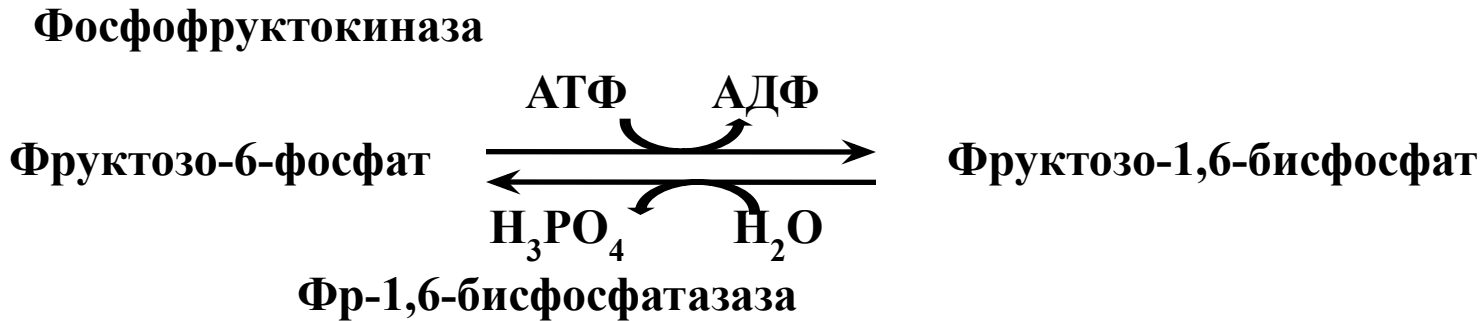
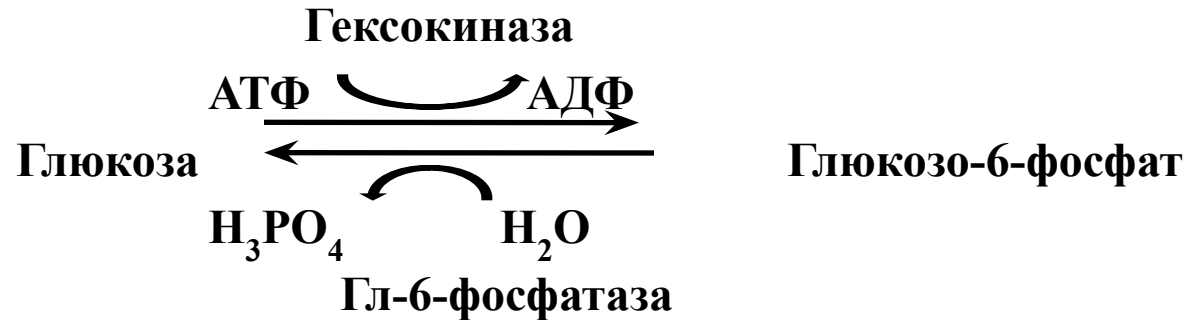
- первичное,
- вторичное.

**Первичное ожирение –
результат алиментарного
дисбаланса – избыточная
калорийность питания на
фоне недостаточного
расходования энергии.**

Однако имеются генетические детерминированные различия в метаболизме между тучными и худыми людьми:

- 1. анаэробный гликолиз (как менее эффективный) «расходует» гораздо больше глюкозы и в результате снижается ее переработка в жиры;**
- 2. у тучных более выражен аэробный гликолиз;**
- 3. разное соотношение аэробного и анаэробного гликолиза;**
- 4. различие в активности Na^+, K^+ -АТФазы, потребляющей до 30% энергии клетки.**

Разница в функционировании «бесполезных» циклов



Если эти субстраты превращаются друг в друга с одинаковой скоростью, то происходит «бесполезный» расход АТФ (или липидов), что имеет место у худых

Роль лептина в регуляции массы жировой ткани

«Ген ожирения» - obese gene (LEP или OB)

Продукт экспрессии гена – белок **лептин** (167 АК) – **секретируется адипоцитами** и взаимодействует с рецепторами гипоталамуса.

В результате снижается секреция нейропептида Y, который **стимулирует пищевое поведение** (поиск и потребление пищи).

Адиipoциты —→ **Лептин**

Гипоталамус

↓ **Нейропептид Y**

Угнетение пищевого поведения



Нарушения действия лептина при ожирении

- 1. Дефект гена LEP (ОВ) → ↓ лептина → сигнал о недостаточном запасе жиров в организме → ↑ нейропептид Y → ↑ поиск и потребление пищи.**
- 2. Дефект рецепторов лептина в гипоталамусе → ↑ нейропептид Y → ↑ поиск и потребление пищи.**

Причины первичного ожирения:

большое количество
потребляемой пищи;
низкий уровень
физической активности;
психологические
факторы.

Вторичное ожирение

ожирение развивающееся в
результате

какого-либо основного
заболевания

(гипотиреоз, гипогонадизм,
болезнь

Иценко-Кушинга и другие)

При недостаточном поступлении липидов с пищей

- развивается недостаток жирорастворимых витаминов,
- нарушается процесс синтеза **эйкозаноидов** (из-за дефицита полиненасыщенных жирных кислот);
- **развивается жировая инфильтрация печени** (из-за недостатка липотропных веществ: холина, инозитола, серина, участвующих в синтезе

При поражении поджелудочной железы

- Нарушение **внешнесекреторной функции** (секреция панкреатических эстераз – панкреатической липазы, фосфолипаз, холестеролэстеразы);
- **Нарушение гидролиза** простых и сложных липидов.

При поражении слизистой оболочки тонкой КИШКИ

- **нарушается всасывание** даже расщепленных продуктов гидролиза липидов.

Заболевания поджелудочной железы и тонкой кишки могут привести к увеличению содержания жира в каловых массах – СТЕАТОРЕИ.

- **Желчнокаменная болезнь** – болезнь, при которой в желчном пузыре образуются камни, основу которых составляет холестерин.
- Выведение холестерина с желчь должно сопровождаться **пропорциональным выведением желчных кислот и фосфолипидов**, которые удерживают гидрофобный холестерин в желчи в мицеллярном состоянии.

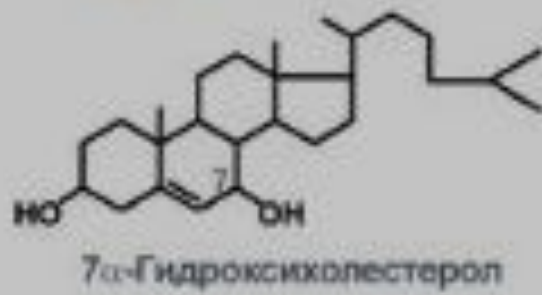
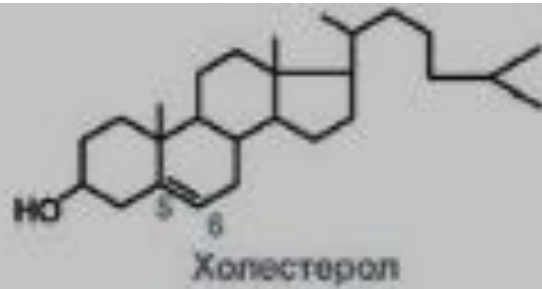
Компоненты жёлчи	Концентрация, ммоль/л
Жёлчные кислоты	310
Фосфатидилхолин	8
Холестерол	25
Жёлчные пигменты	3,2

У большинства больных желчнокаменной болезнью

- **увеличен синтез холестерина, т.к.** повышена активность β -гидрокси- β -метилглутарилКоА-редуктазы;
- **снижен синтез желчных кислот** т.к., понижена активность 7-гидроксилазы;
- возникает **диспропорция** количества холестерина и желчных кислот в желчи.

Причины диспропорции количества холестерина и желчных кислот в желчи:

1. гиперкалорийное питание;
2. нарушение синтеза желчных кислот;
3. нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот;
4. застой желчи в желчном пузыре;
5. инфекции, воспаление желчевыводящих путей и желчного пузыря;
6. эстрогены ингибируют синтез 7-гидроксилазы, поэтому у женщин желчнокаменная болезнь встречается в 3-4 раза чаще.



- При нарушении пропорций холестерина **осаждается** в желчном пузыре, образуя вязкий осадок,
- который может **пропитываться билирубином, белками, кальцием и отвердевать.**

Камни в желчном пузыре бывают

- холестериновые (белый цвет);
- смешанные (коричневый цвет).

При перемещении камня развивается

1. спазм (сокращение) желчного пузыря (болевого синдром);
2. закупорка протока желчного пузыря (механическая желтуха).

Молекулярные механизмы развития атеросклероза

- **Изменение нормальной структуры липидов и белков в составе ЛПНП приводит к тому, что они рассматриваются макрофагами как чужеродные и захватываются ими.**

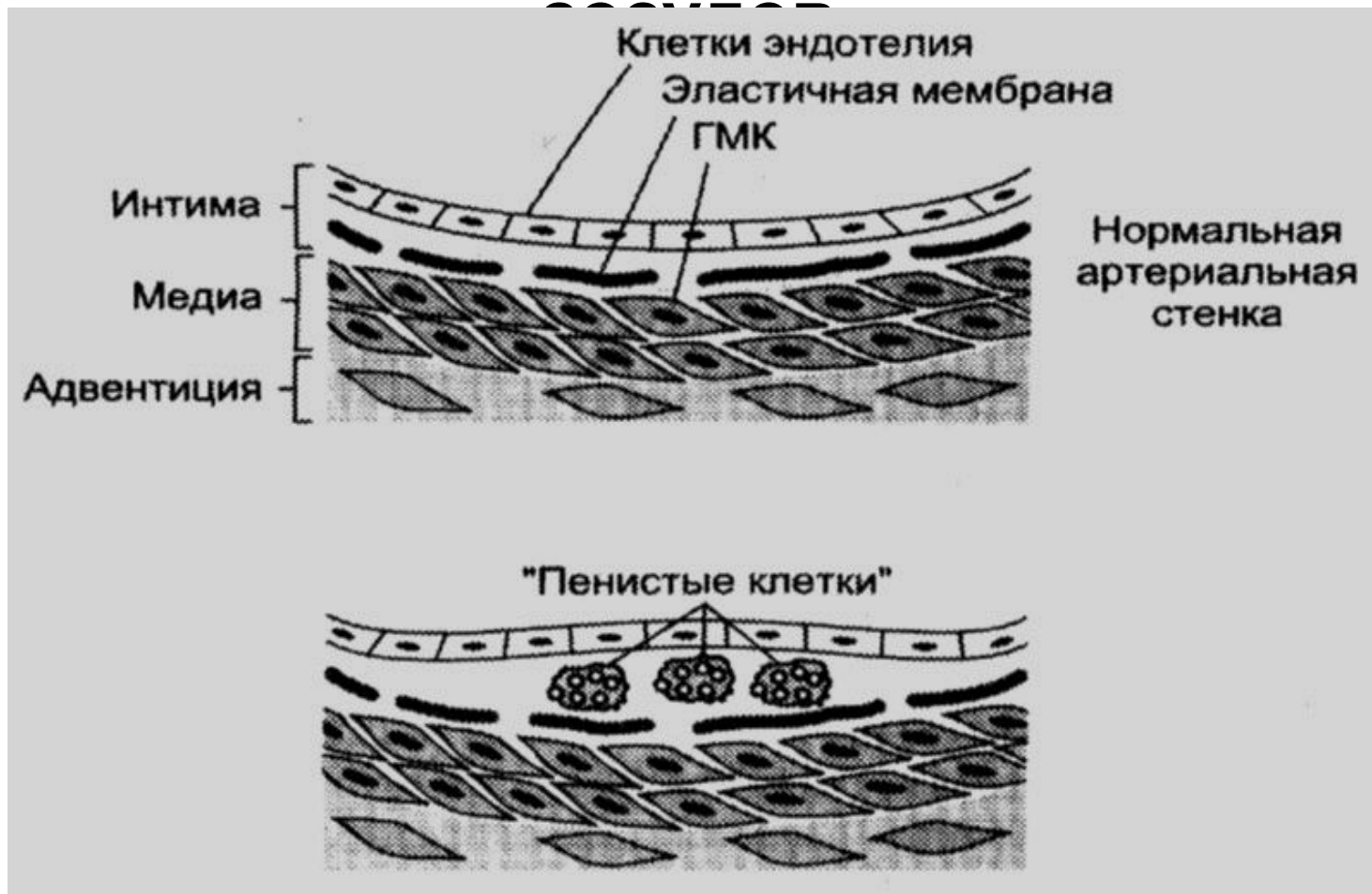
Изменение структуры ЛПНП и их рецепторов возможно

- при активации свободнорадикального окисления липидов и апобелков ЛПНП.
- при сахарном диабете вследствие неферментативного гликозилирования апобелков.

- Модифицированные ЛПНП захватываются макрофагами с помощью **скевенджер-рецепторов (рецепторы-мусорщики)**.
- Процесс **не регулируется уровнем холестерина**, поэтому макрофаги перегружаются холестерином и превращаются в **«пенистые клетки»**.

«Пенистые клетки» проникают в субэндотелии и образуются **жировые полосы** в стенке кровеносных сосудов.

При увеличении «пенистых клеток» происходит **повреждение эндотелия**

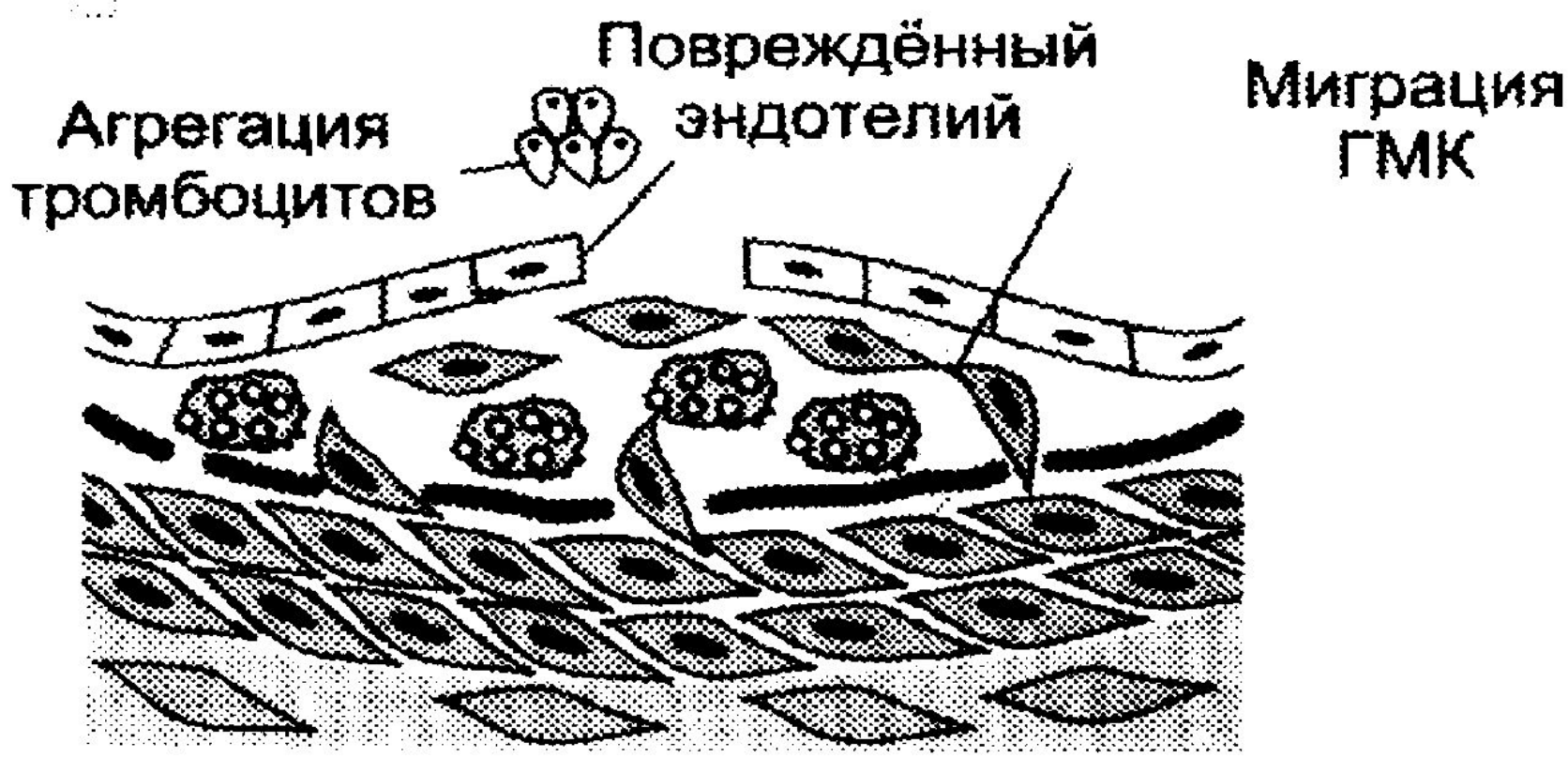


Это приводит к активации тромбоцитов, которые начинают секретировать

1) тромбоксан A_2 , который стимулирует тромбообразование (вместо простаглицлина I_2 , подавляющего агрегацию тромбоцитов);

2. тромбоцитарный фактор роста, стимулирующий рост гладкомышечных клеток, которые мигрируют во внутренний слой стенки артерий (рост бляшки).

Агрегация тромбоцитов и миграция гладкомышечных клеток



Далее происходит прорастание бляшки

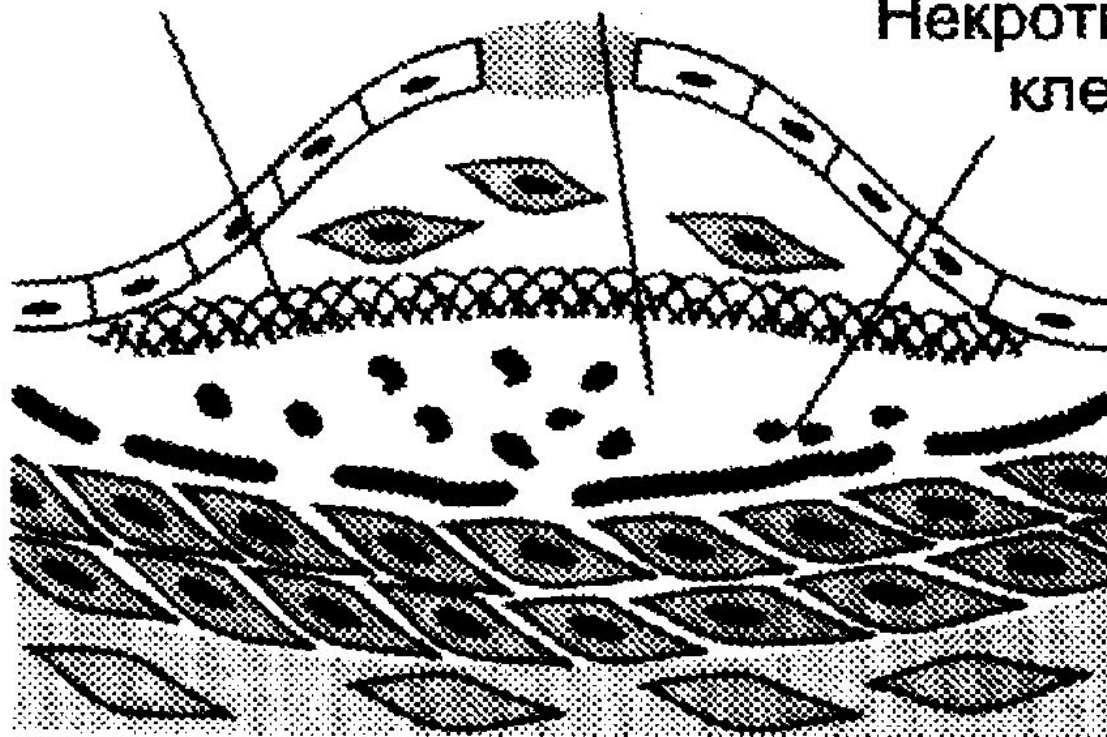
коллагеном и эластином.

- **Образуется фиброзная оболочка.**
- **Происходит некротизация клеток под фиброзной оболочкой, выход холестерина в межклеточный матрикс.**
- **Наступает кристаллизация холестерина и кальцификация бляшки.**

Кальцификация

Липиды

Некротические
клетки



Острые осложнения атеросклероза (инфаркт миокарда, инсульт) связаны с

- образованием тромба в области бляшки;**
- отрывом части фиброзной оболочки и циркуляцией частиц в кровеносной системе.**

3. Патобиохимия обмена углеводов

Нарушения на этапе поступления углеводов с пищей

Употребление пищи богатой
углеводами и малоподвижный образ
жизни → **АЛИМЕНТАРНОЕ
ОЖИРЕНИЕ**

При поражении слизистой желудка

НАРУШАЕТСЯ ВЫРАБОТКА СОЛЯНОЙ КИСЛОТЫ. Поступающие с пищей углеводы при недостатке соляной кислоты под действием ферментов микрофлоры СБРАЖИВАЮТСЯ с образованием ЛАКТАТА, что создаёт благоприятные условия для развития анаэробной микрофлоры и расстройства

При поражении слизистой оболочки тонкой кишки

- НАРУШАЕТСЯ ГИДРОЛИЗ И ВСАСЫВАНИЕ дисахаридов пищи:
- мальтозы, лактозы, сахарозы.
- НАРУШАЕТСЯ ТРАНСПОРТ ГЛЮКОЗЫ, ГАЛАКТОЗЫ, ФРУКТОЗЫ через биомембрану энтероцитов в капиллярную сеть.
- При поражении поджелудочной железы НАРУШАЕТСЯ ПЕРЕВАРИВАНИЕ ГЛИКОГЕНА, КРАХМАЛА ПИЩИ под влиянием ферментов.

ГЛИКОГЕНОВЫЕ БОЛЕЗНИ -

это наследственные заболевания, связанные с генетическим дефектом одного из ферментов, участвующих в синтезе или распаде гликогена в печени или другом органе. Это приводит к снижению активности или полному отсутствию его активности. Различают гликогенозы и агликогенозы

ГЛИКОГЕНОЗЫ

связанны с нарушением распада гликогена в клетках печени, почек, мышц, что приводит к накоплению в них этого полисахарида. При болезни ГЕРСА имеется генетический дефект ФОСФОРИЛАЗЫ ПЕЧЕНИ, МАК-АРДЛЯ - ФОСФОРИЛАЗЫ МЫШЦ, ПОМПЕ - амило-1,4-ГЛИКОЗИДАЗЫ, КОРИ - АМИЛО-1,6-ГЛИКОЗИДАЗЫ, ГИРКЕ - ГЛЮКОЗО-6-ФОСФАТАЗЫ.

Клинически эти заболевания проявляются

гепатомегалией, гипотонией мышц и гипогликемией.

Больные умирают в раннем детском

ПРИ АГЛИКОГЕНОЗАХ

нарушается синтез гликогена. Из них наиболее часто встречаются болезнь ЛЬЮИСА (генетический дефект ГЛИКОГЕНСИНТАЗЫ) и

болезнь АНДЕРСЕНА (генетический дефект ГЛИКОГЕН-ВЕТВЯЩЕГО фермента).

Это выражается в гипогликемии натощак, судорогах, потере сознания, углеводном голодании клеток мозга с последующем нарушением психофизического развития у детей.

Смерть также наступает в раннем

**Дефицит эффектов инсулина
проявляется
в виде САХАРНОГО ДИАБЕТА.**

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ ТИПА 1 связан с нарушением секреции инсулина (генетические нарушения, поражение ПЖ). Встречается у 10% больных.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ ТИП 2 встречается у остальных 90% заболевших. При нём нарушается передача сигнала внутрь клетки от инсулина (патология рецепторов инсулина).

Признаки дефицита инсулина :

- 1. ГИПЕРГЛИКЕМИЯ;**
- 2. ПОЛИФАГИЯ;**
- 3. ПОЛИДИПСИЯ;**
- 4. ГЛЮКОЗУРИЯ;**
- 5. ПОЛИУРИЯ;**
- 6. ГИПЕРАЗОТЕМИЯ;**
- 7. КЕТОЗ;**
- 8. АЦИДОЗ.**

Спасибо за внимание!