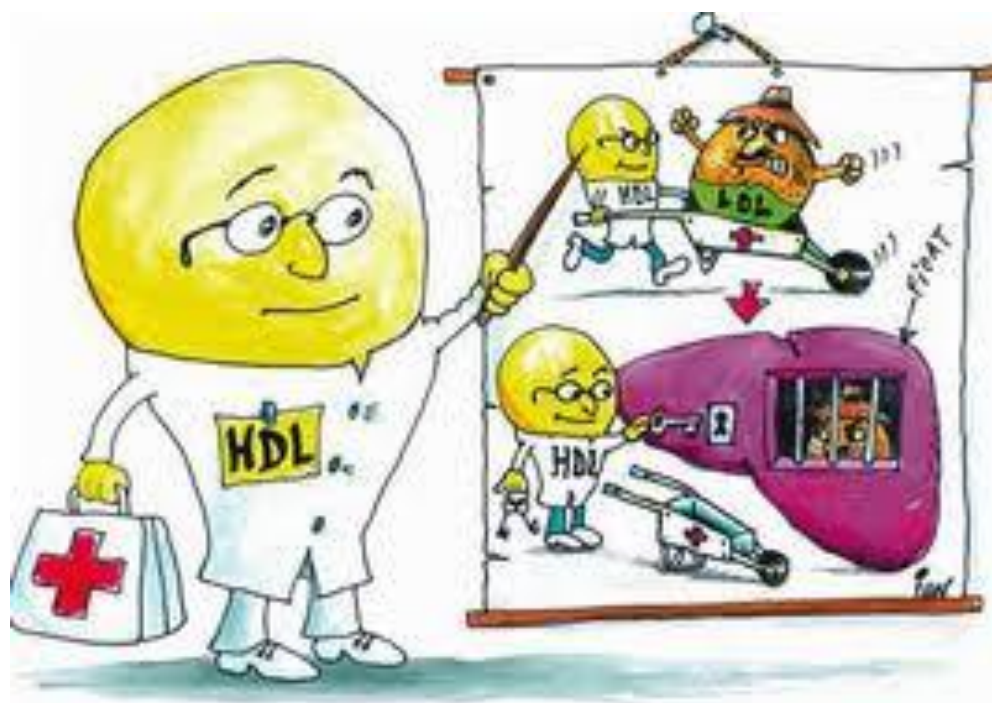


UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
«NICOLAE TESTEMIȚANU»
CATEDRA BIOCHIMIE ȘI BIOCHIMIE CLINICĂ

МЕТАБОЛИЗМ ЛИПИДОВ



Svetlana Protopop
conferențiar universitar,
doctor în științe medicale

Липиды

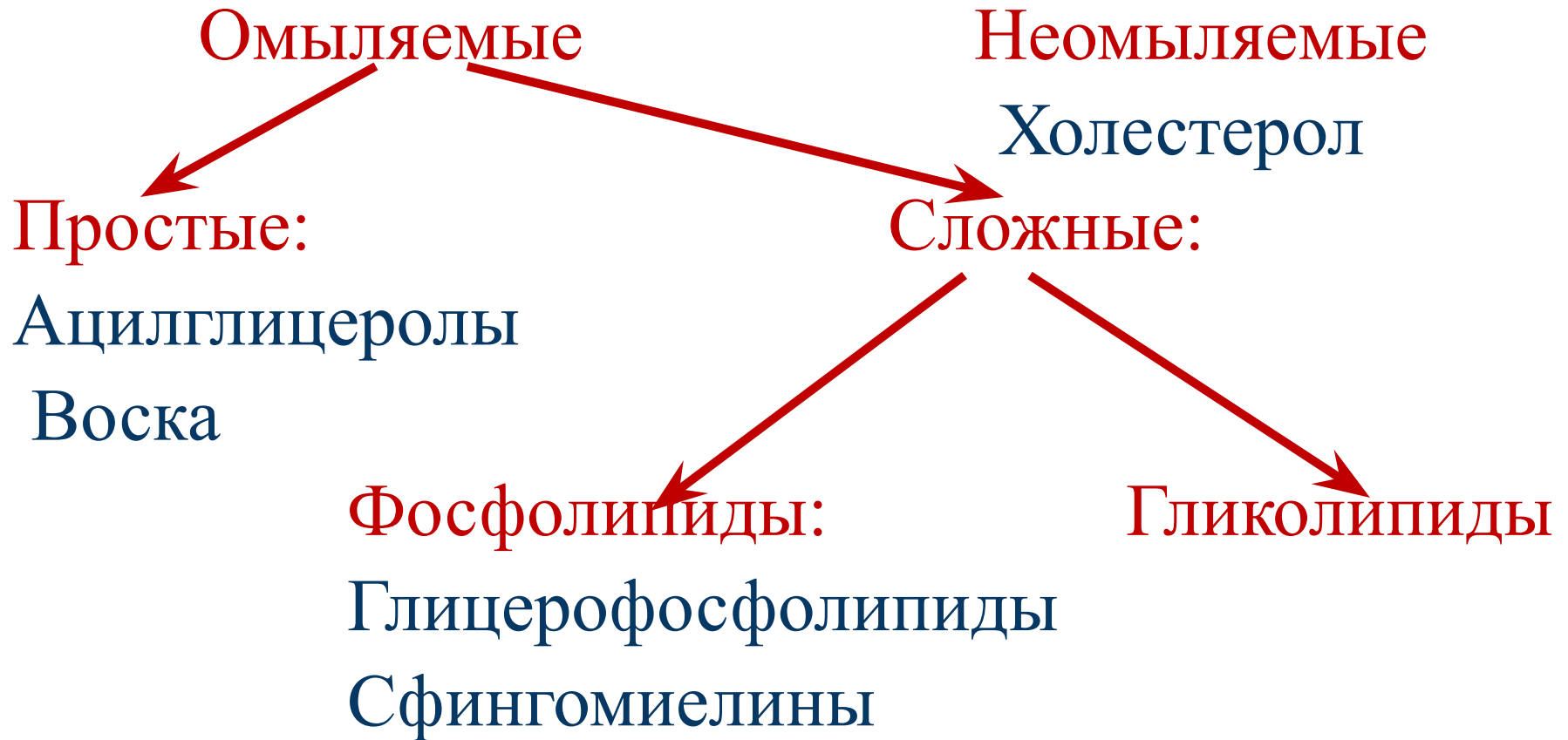
- Органические вещества, нерастворимые в воде, но растворимые в органических растворителях (эфир, хлороформ, бензен).

Функции липидов

- Энергетическая
- Резервная
- Структурная
- Теплоизоляция
- Механическая защита
- Регуляторная
- Витаминная

Классификация липидов

I. Структурный принцип



Классификация липидов

II. Физико-химический принцип:

1. Нейтральные
2. Полярные (амфифильные)

III. Функциональный принцип:

1. Резервные
2. Структурные

Жирные кислоты

- I. Насыщенные
- II. Ненасыщенные:
 - Моноеновые
 - Полиеновые

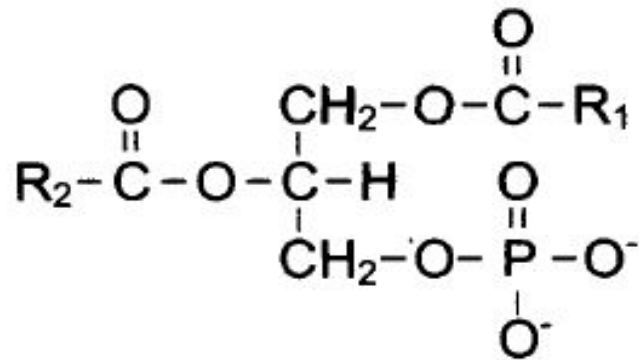
Ацилглицеролы

- Глицерол
- Жирные кислоты

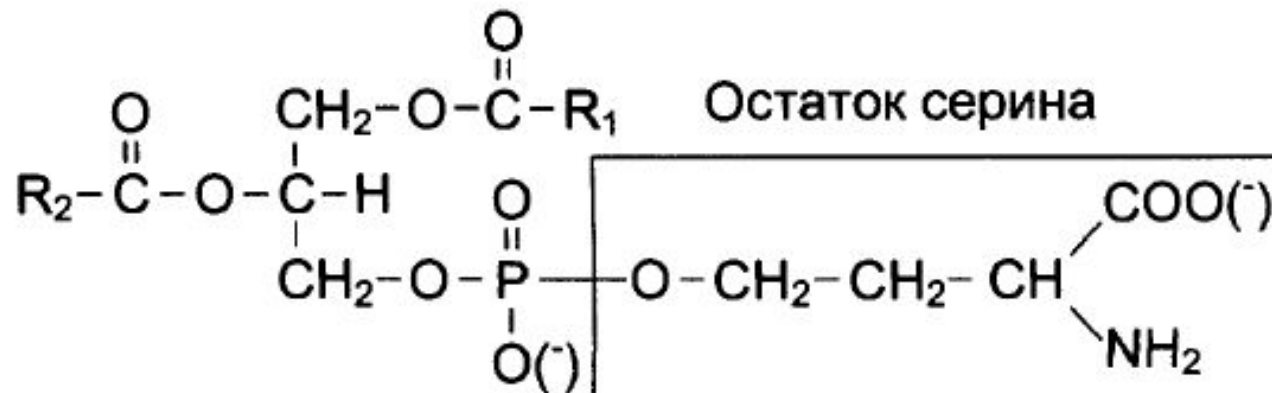
Глицерофосфолипиды

- Глицерол
- Жирные кислоты
- Фосфорная кислота
- Аминоспирт

Глицерофосфолипиды

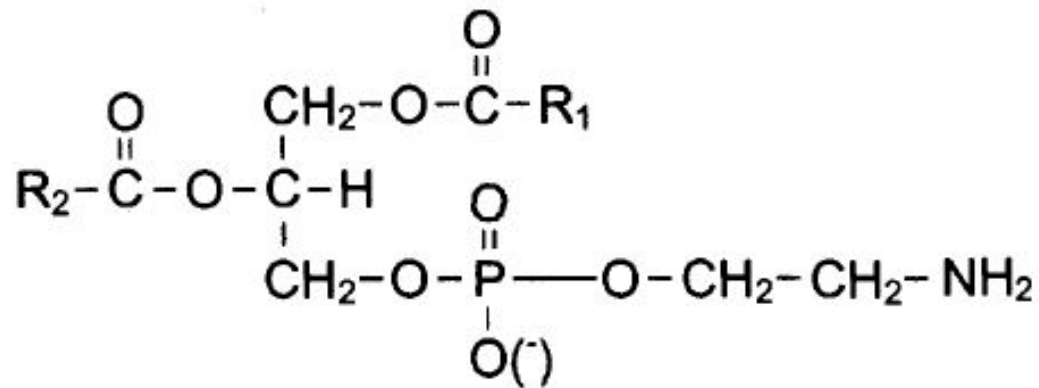


Фосфатидная кислота

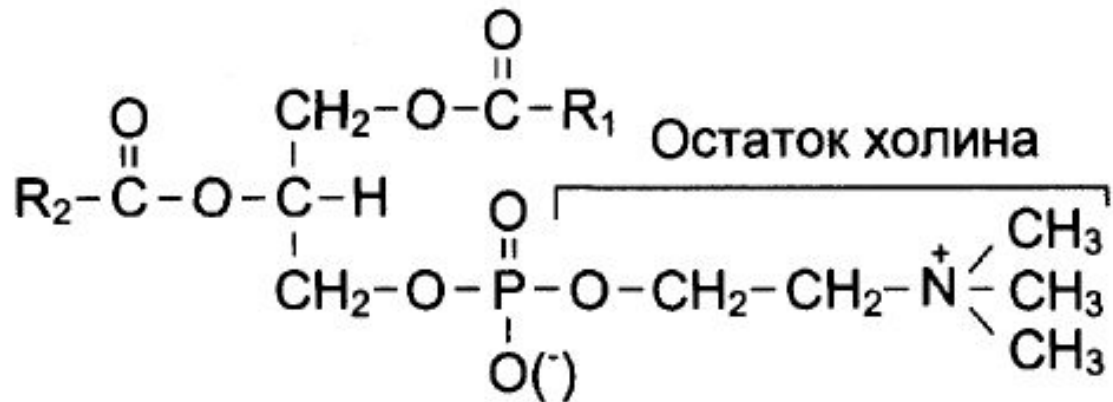


Фосфатидилсерин

Глицерофосфолипиды

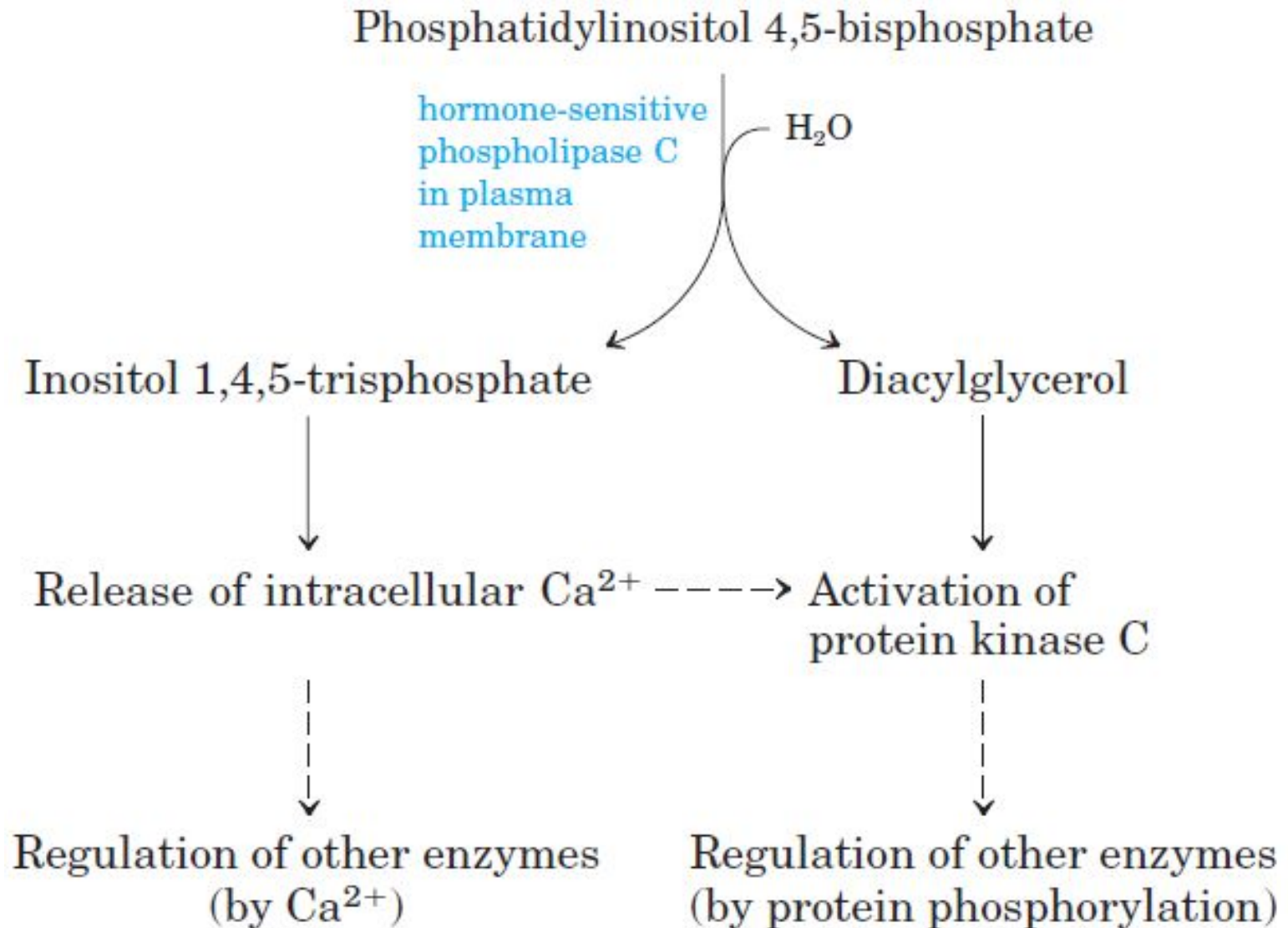


Фосфатидилэтаноламин



Фосфатидилхолин

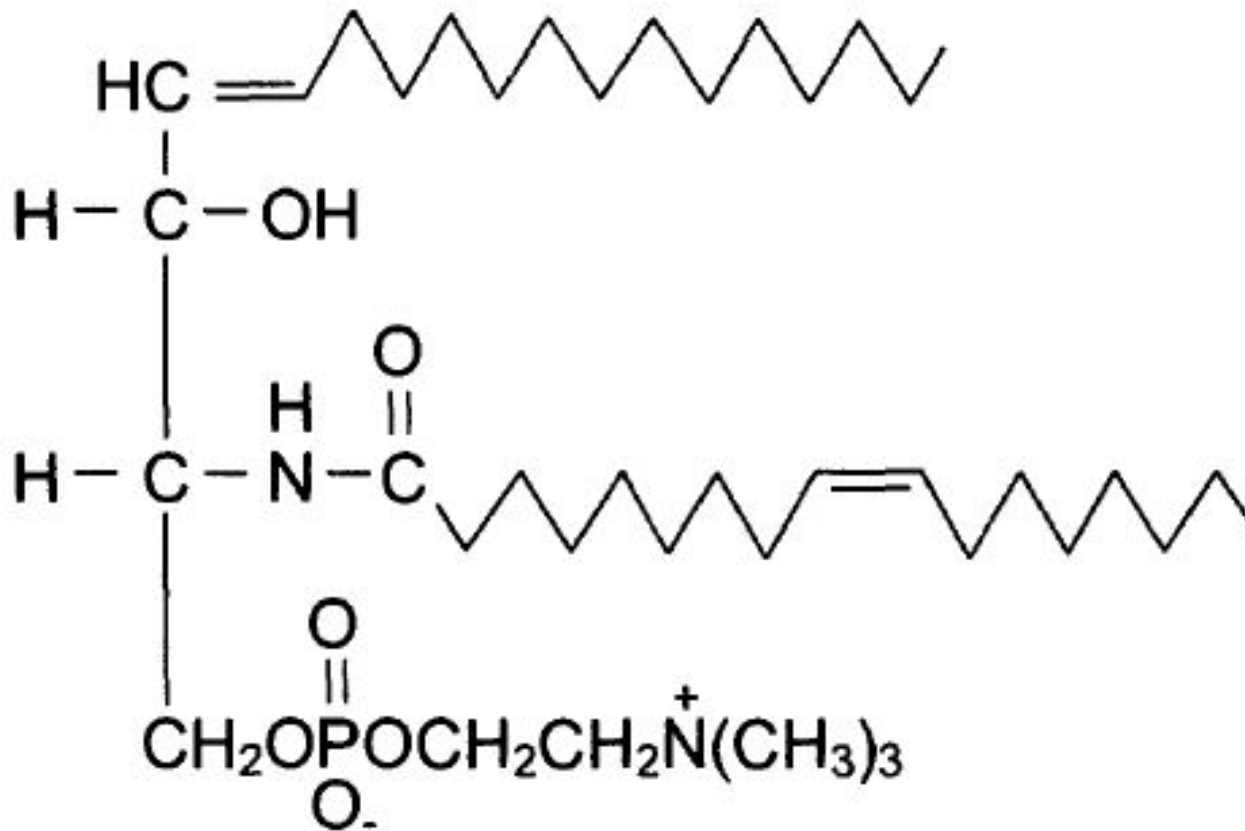
Глицерофосфолипиды – предшественники вторичных посредников



Сфингомиелины

- Сфингозин
- Жирная кислота
- Фосфорная кислота
- Аминоспирт

Сфингомиелины



Сфингомиелин

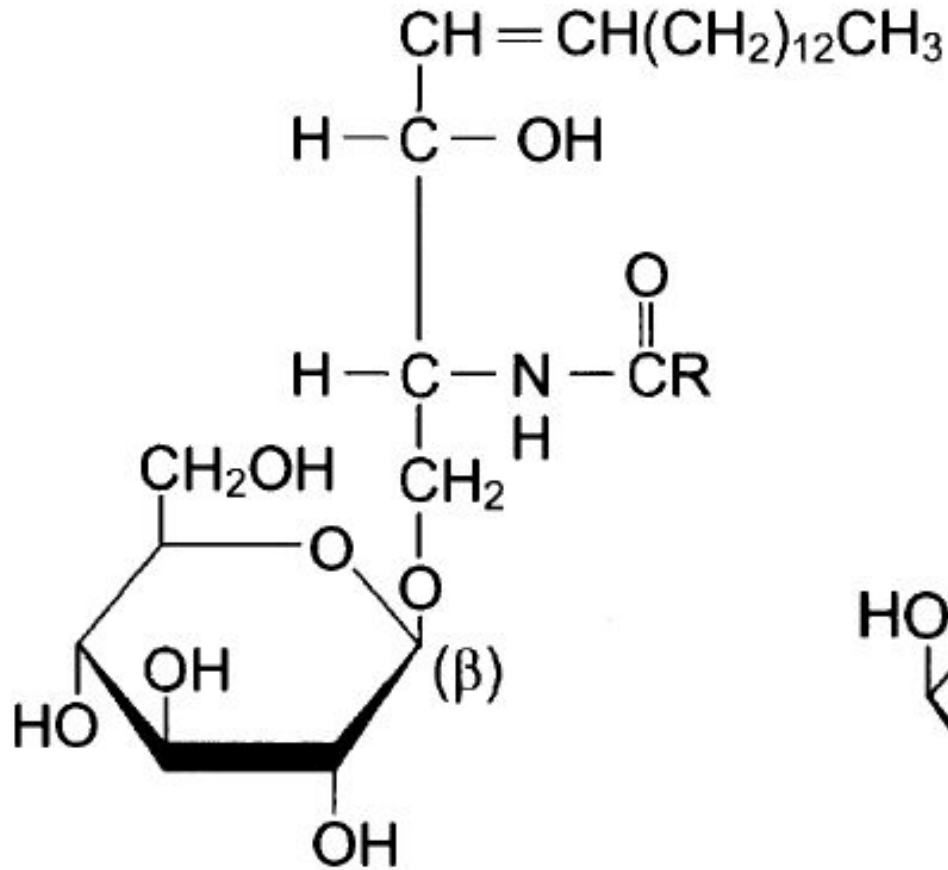
Гликолипиды

- Сфингозин
- Жирная кислота
- Углеводы

Классификация

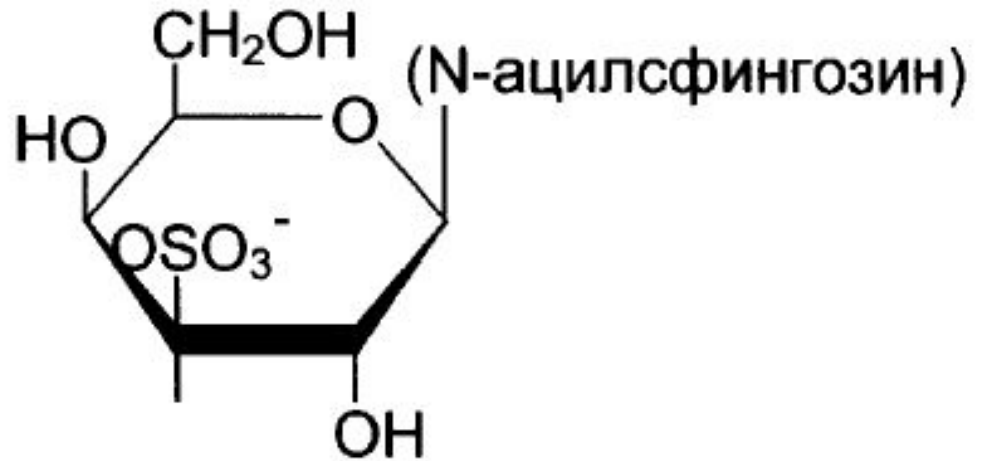
- Цереброзиды
- Сульфатиды
- Глобозиды
- Ганглиозиды

Цереброзиды



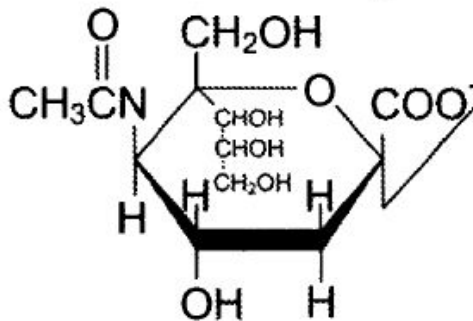
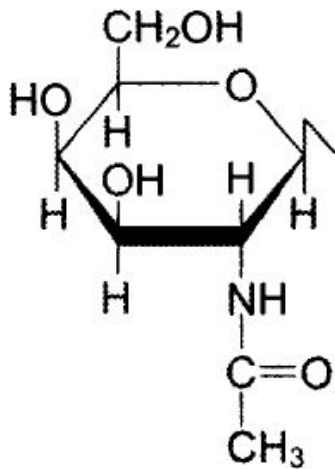
Глюкоцереброзиды

Сульфатиды

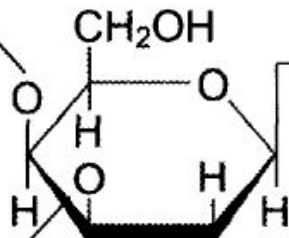


Ганглиозид G_{M2}

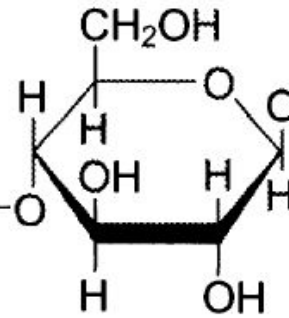
N-ацетилгалактозамин



N-ацетилнейраминная кислота

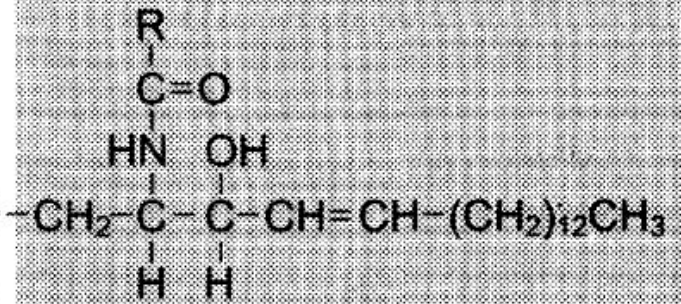


Галактоза

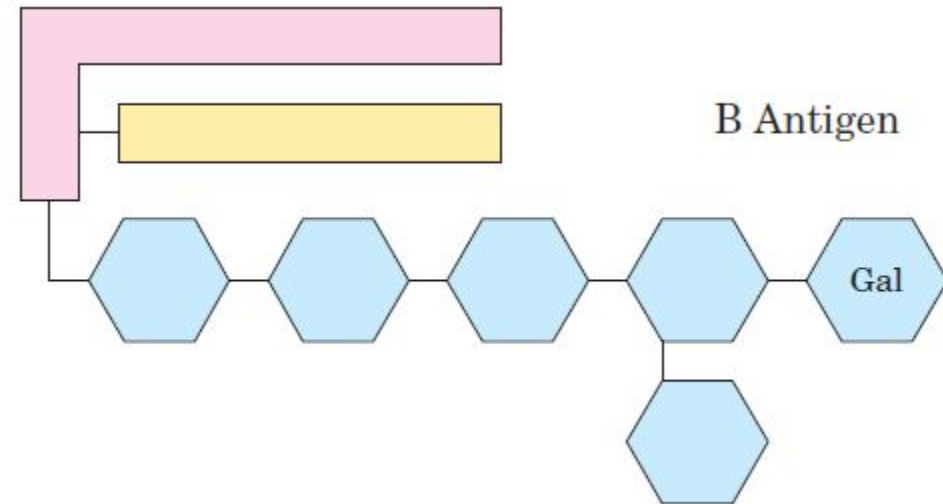
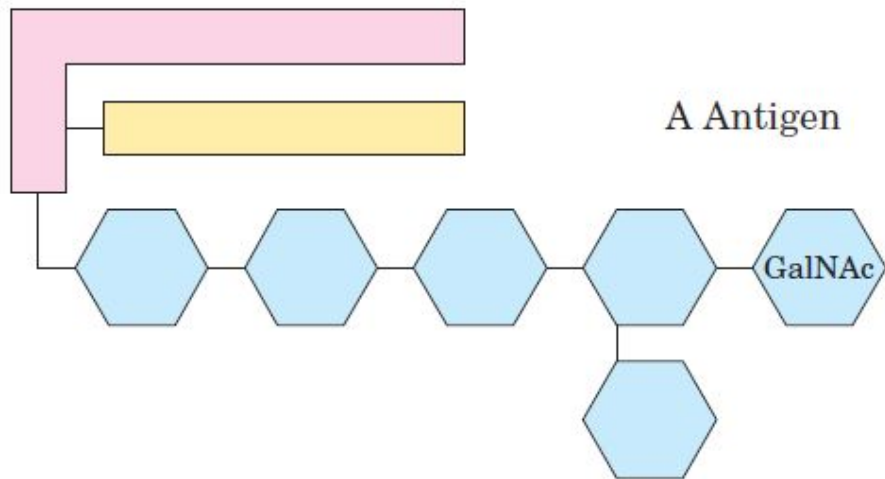
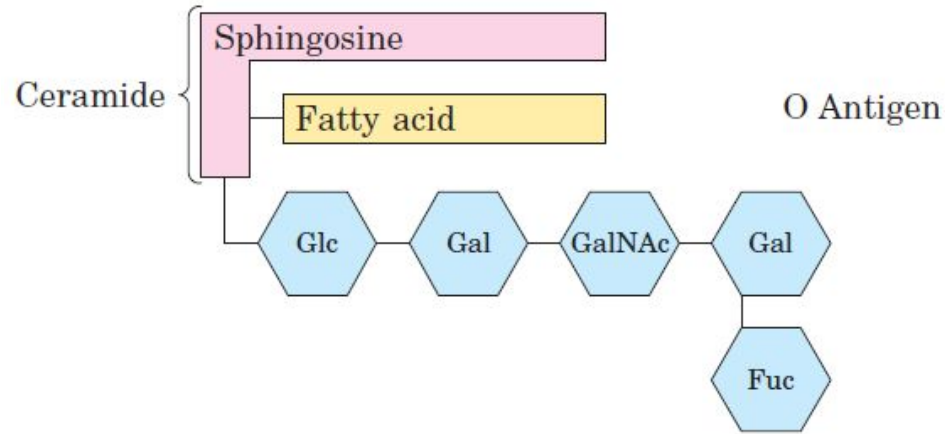


Глюкоза

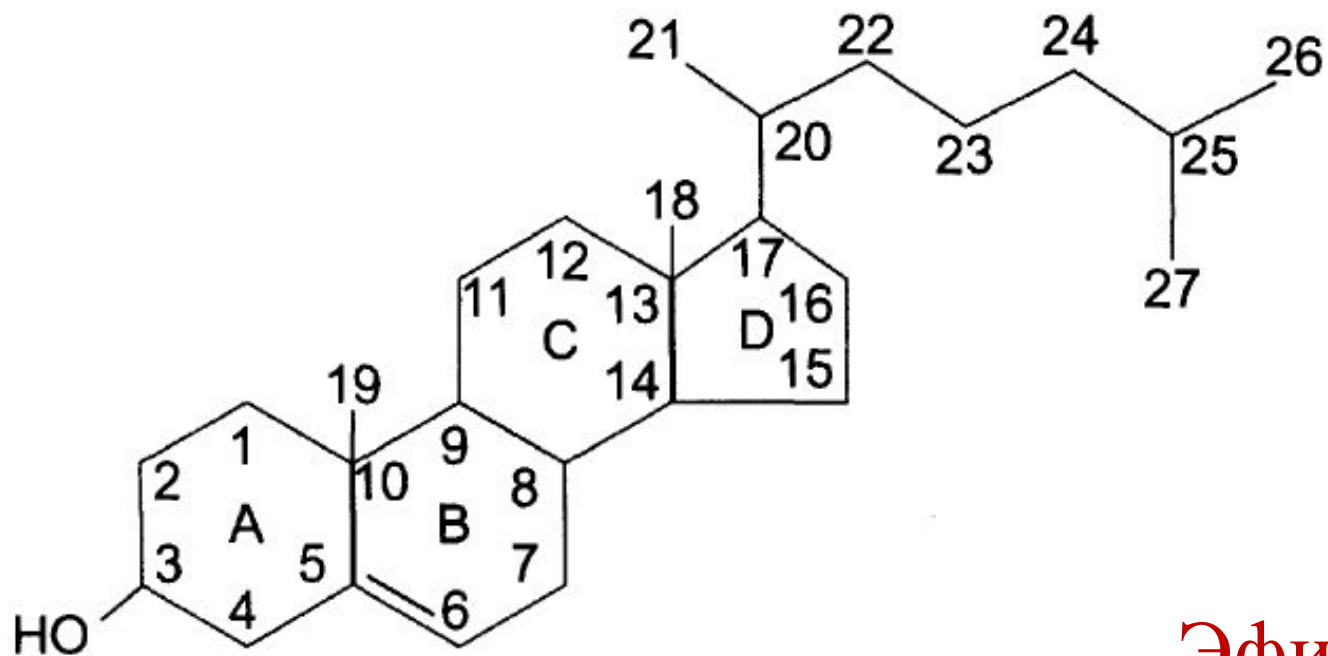
Церамид



Группы крови

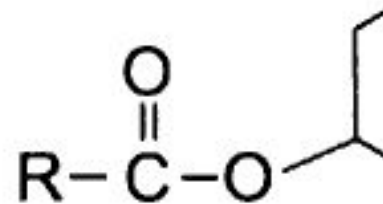


Холестерол

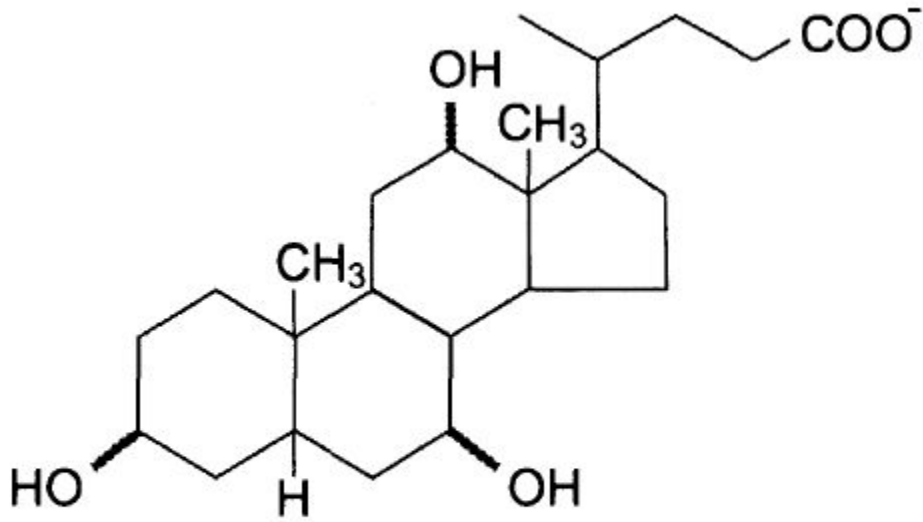


Холестерол

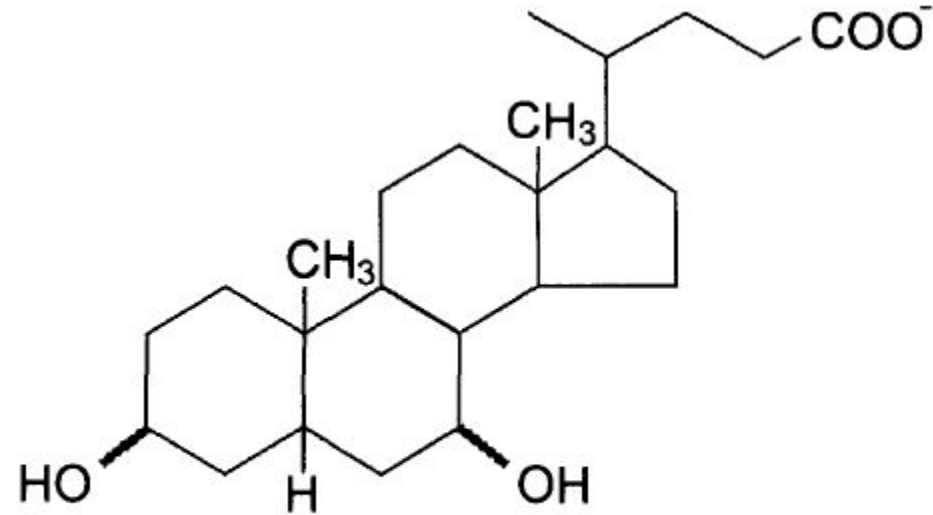
Эфир холестерола



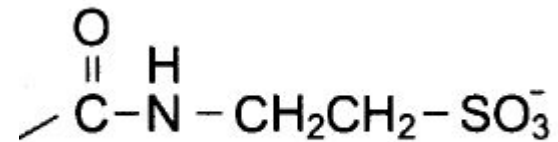
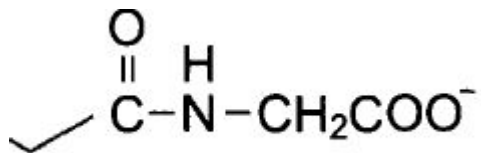
Желчные кислоты



Холевая кислота



Хенодезоксихолевая кислота



Переваривание липидов.
Плазменные липопротеины.
Катаболизм липидов

Основными пищевыми липидами являются

- Триацилглицеролы
- Холестерол и холестериды
- Фосфолипиды

Значение пищевых липидов:

- Суточная норма липидов – 80 г
- Источники энергии (9,3 kcal/g)
- Источники незаменимых жирных кислот
- С липидами поступают жирорастворимые витамины А, D, Е, К

Переваривание липидов в ЖКТ

- У детей начинается в ротовой полости под действием лингвальной липазы; продолжается в желудке под действием желудочной липазы.
- Лингвальная и желудочная липазы гидролизуют в основном коротко- и среднецепочечные ЖК – имеет значение для новорожденных (гидролиз ТАГ молока в которых содержится много коротко- и среднецепочечных ЖК) и лиц с недостаточностью поджелудочной железы.

Переваривание липидов в кишечнике (необходимые условия)

- Щелочная среда – $\text{pH} = 8$
(бикарбонаты панкреатического сока)
- Липолитические ферменты
- Колипаза
- Желчные кислоты

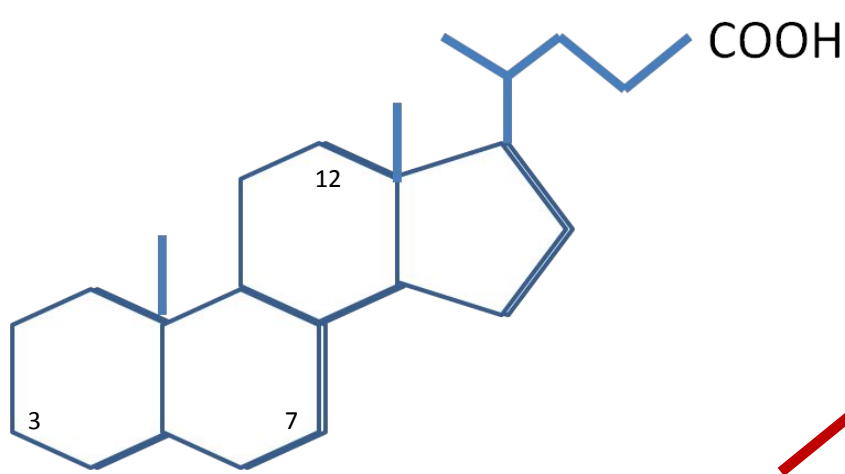
Желчные кислоты

- Синтезируются в печени из холестерина
- Выделяются с желчью в двенадцатиперстную кишку

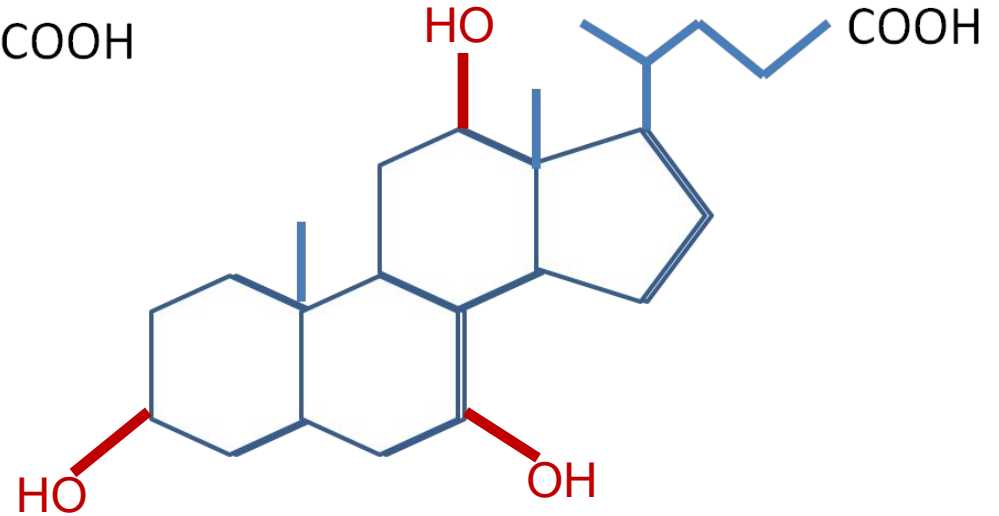
Функции желчных кислот

- Эмульгирование пищевых липидов
- Активация поджелудочной липазы
- Всасывание липидов

Желчные кислоты являются производными холановой кислоты



Холановая кислота



Холевая кислота

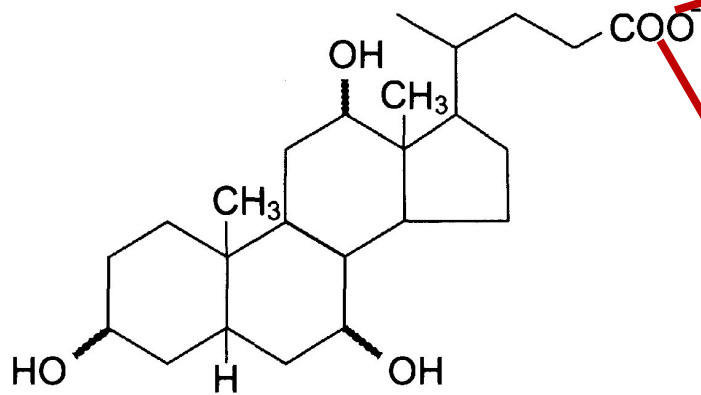
(3,7,12-тригидроксихолановая кислота)

Дезоксихолевая кислота (3,12-дигидроксихолановая кислота)

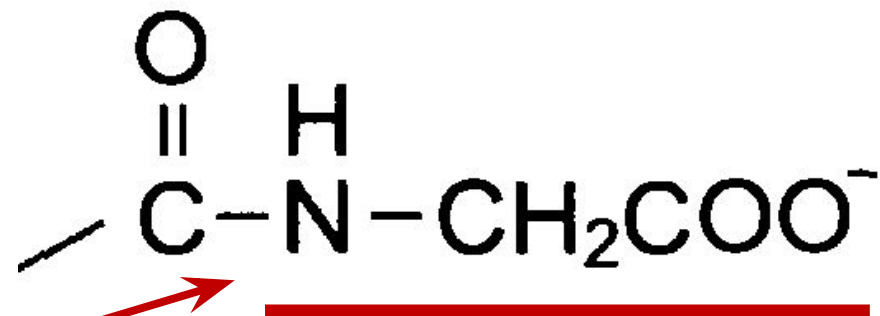
Хенодезоксихолевая кислота (3,7-гидроксихолановая кислота)

Литохолевая кислота (3-гидроксихолановая кислота)

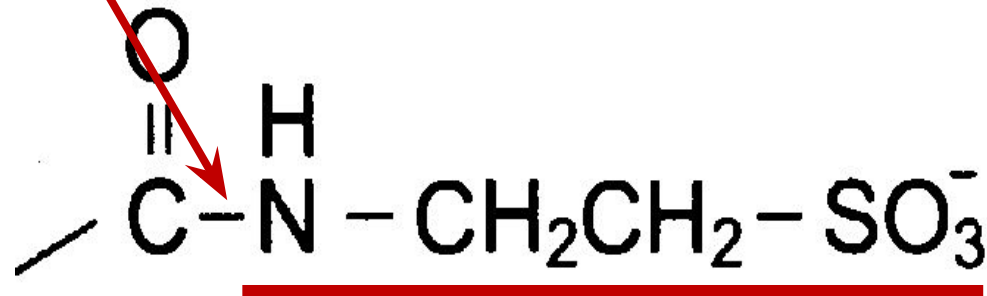
Конъюгированные желчные кислоты с глицином и таурином



Холевая кислота

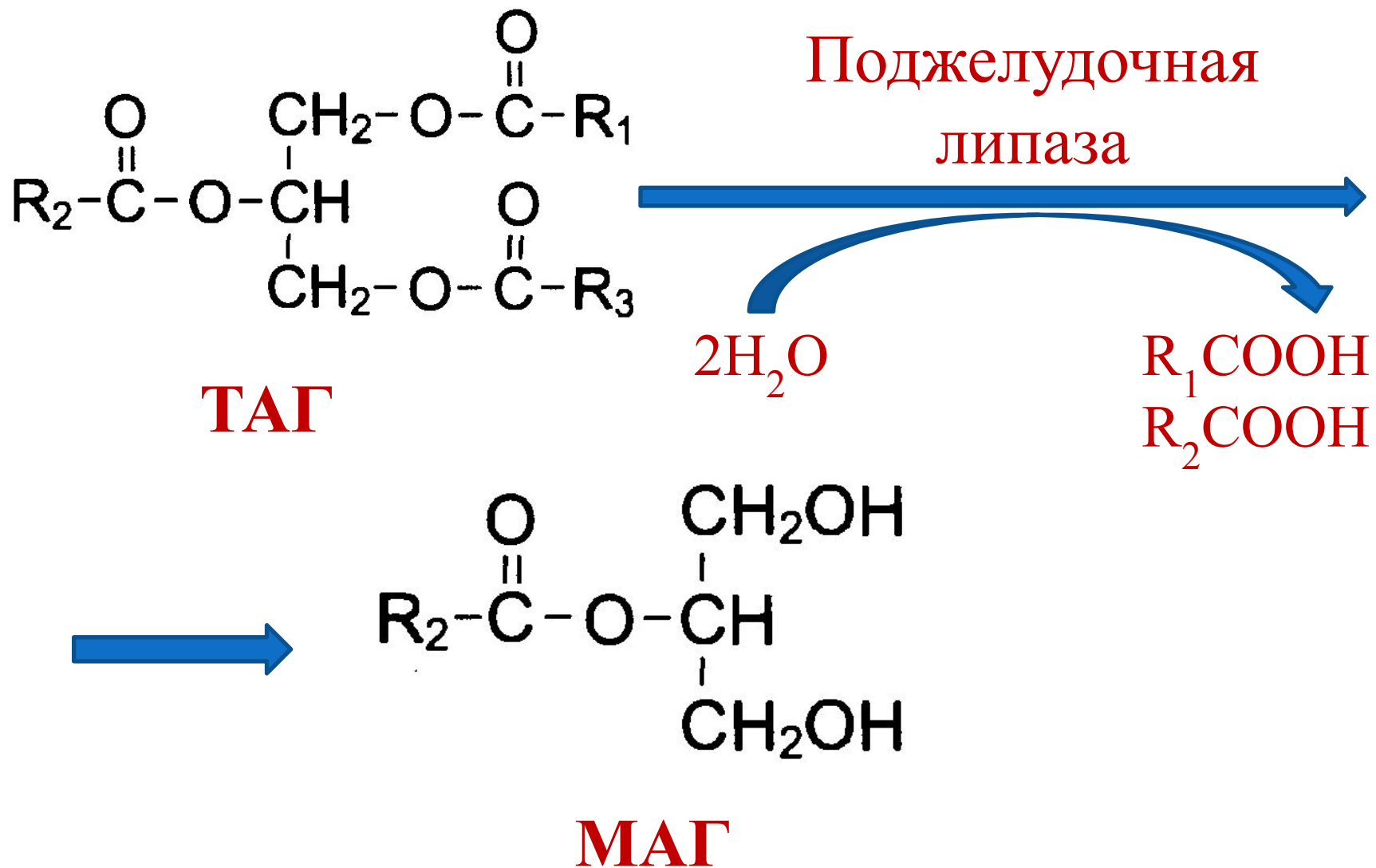


Глицин



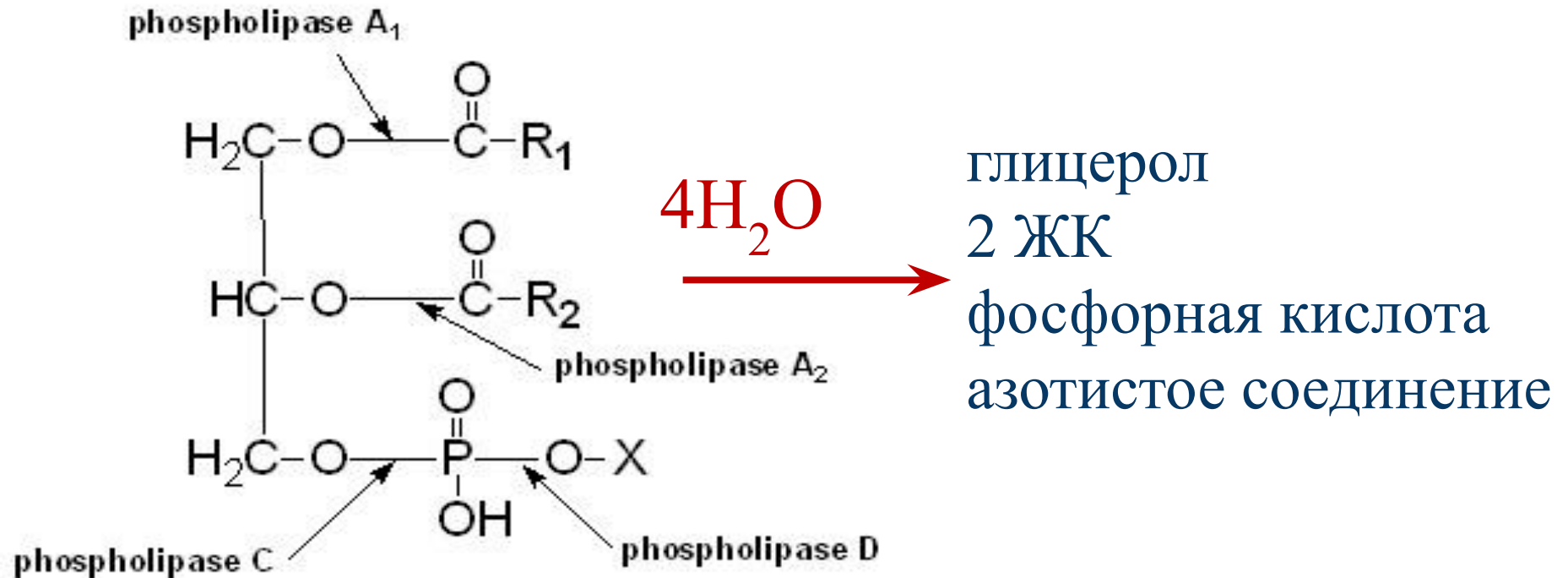
Таурин

Гидролиз триацилглицеролов



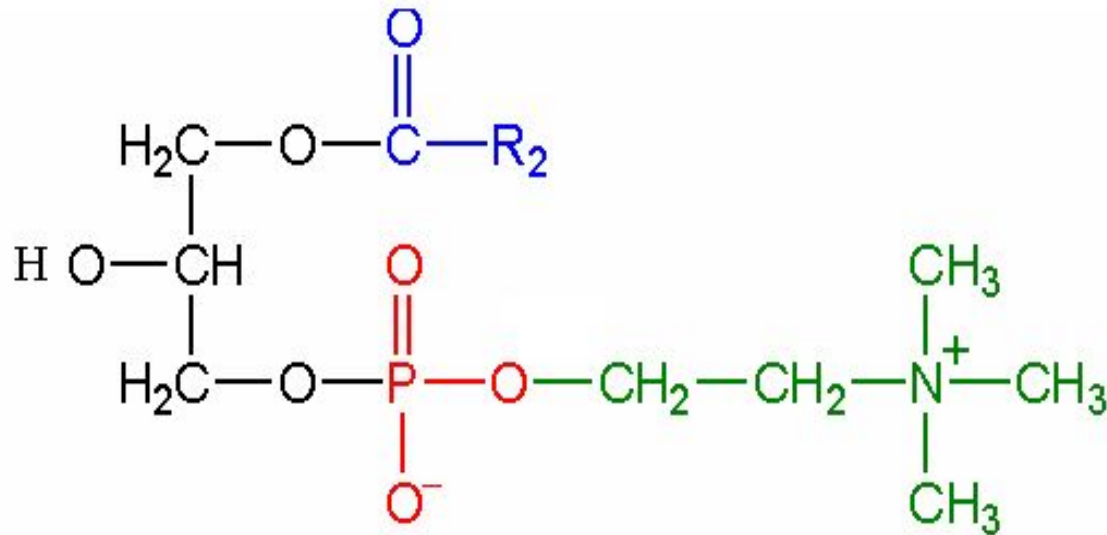
Гидролиз фосфолипидов

Поджелудочные фосфолипазы A1, A2, C и D



Гидролиз фосфолипидов

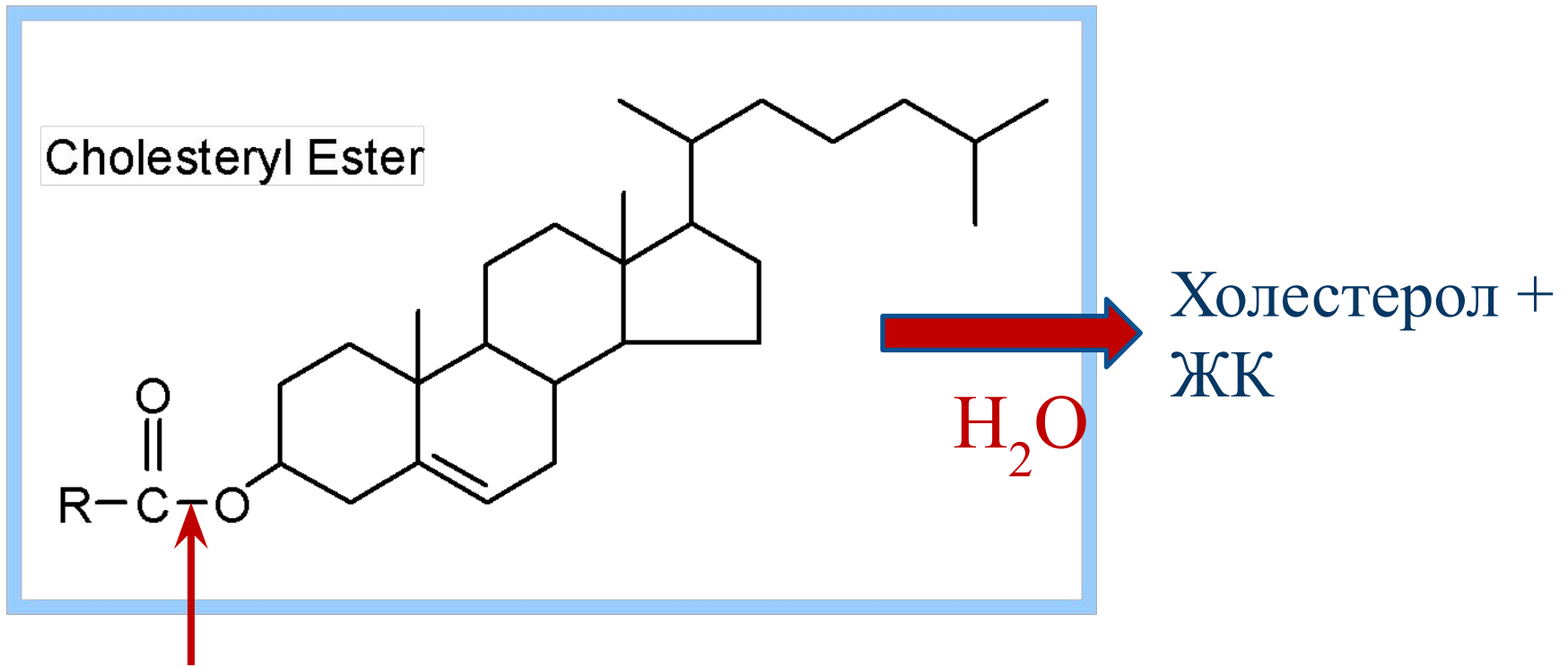
- Основным ферментом является фосфолипаза А₂, под действием которой из фосфолипидов образуется лизолецитин и ЖК



Лизолецитин

- Фосфолипаза А₂ активируется трипсином, Ca²⁺, желчными кислотами

Гидролиз холестерина



Поджелудочная
холестеролэстераза

Всасывание продуктов гидролиза ЛИПИДОВ

- Глицерол, коротко- и среднецепочечные ЖК – свободная диффузия.
- МАГ, длинноцепочечные ЖК, холестерол образуют с желчными кислотами мицеллы, которые поступают в энтероциты – мицеллярная диффузия.

Всасывание продуктов гидролиза липидов

- В энтероцитах мицеллы распадаются.
- Продукты гидролиза липидов подвергаются **ресинтезу**.
- Желчные кислоты всасываются в кровь, поступают в печень, повторно выделяются в ЖКТ (**кишечно-печеночная циркуляция желчных кислот**).

Регуляция переваривания липидов

Секретин

- стимулирует выделение печенью и поджелудочной железой водянистого раствора с высоким содержанием бикарбонатов


Холецистокинин

- стимулирует выделение богатого липолитическими ферментами поджелудочного сока
- стимулирует выделение желчи

Нарушения переваривания и всасывания ЛИПИДОВ

Стеаторея – появление в фекалиях
непереваренных липидов

- **Печеночная** (желчнокаменная болезнь, дискинезия желчного пузыря)
- **Поджелудочная** (панкреатиты)
- **Кишечная** (энтериты)

Последствия – нарушение всасывания
жирорастворимых витаминов и
незаменимых ЖК  гиповитаминозы
(*примеры* нарушение свертывания крови,
«куриная слепота»)

Ресинтез липидов в энтероцитах

- Моноацилглицерол + 2 R-CO-S-CoA \longrightarrow
триацилглицерол + 2 HS-CoA
- Лизолецитин + R-CO-S-CoA \longrightarrow
лецитин + HS-CoA
- Холестерол + R-CO-S-CoA \longrightarrow
эфир холестерола + HS-CoA
- Ресинтезированные липиды образуют
хиломикроны, которые доставляют жиры к
тканям

Плазменные липопротеины

липидно-белковые комплексы,
транспортные формы липидов.

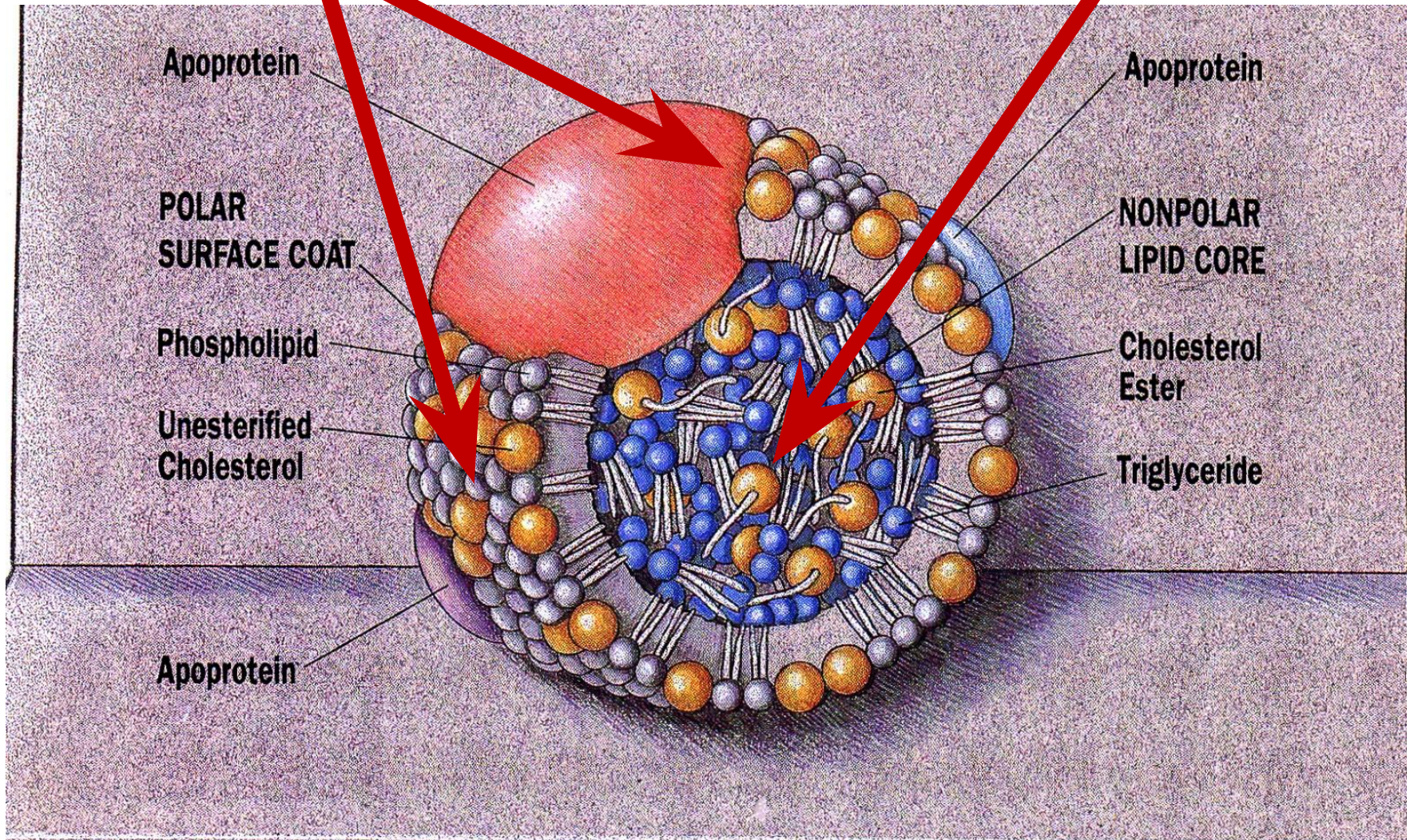
Все липопротеины имеют одинаковую структуру: состоят из

- гидрофобного ядра (эфирные ХС и триглицериды) и
- гидрофильной поверхности (фосфолипиды, свободный ХС и специфические белки – аполипопротеины).

Структура липопротеинов

Гидрофильная оболочка

Гидрофобная поверхность



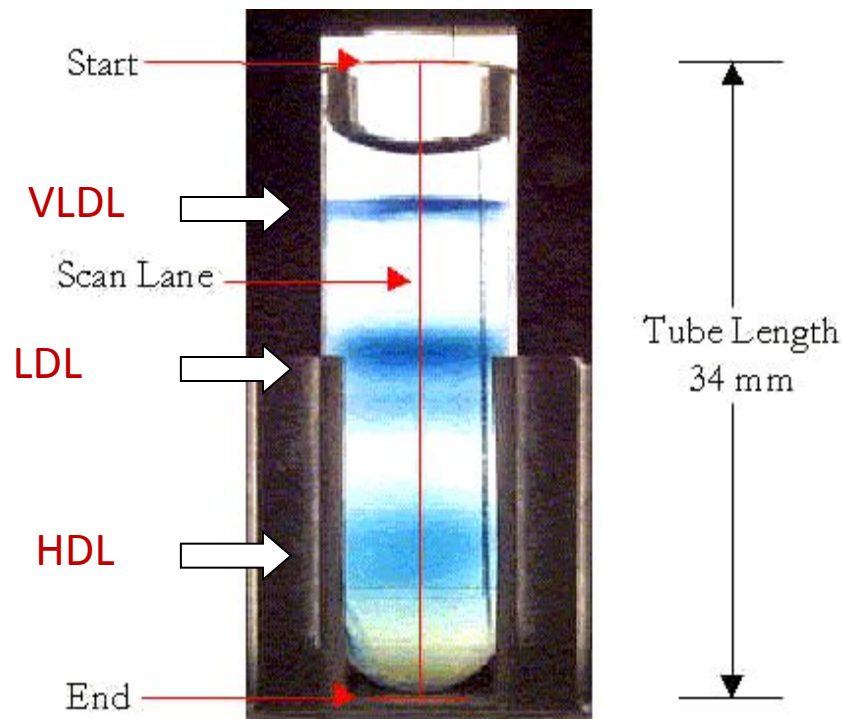
Липопротеины различаются по содержанию липидов и апопротеинов, что определяет их различную плотность и электрический заряд.

Методы разделения:

- Ультрацентрифугирование (зависит от плотности);
- Электрофорез (зависит от заряда).

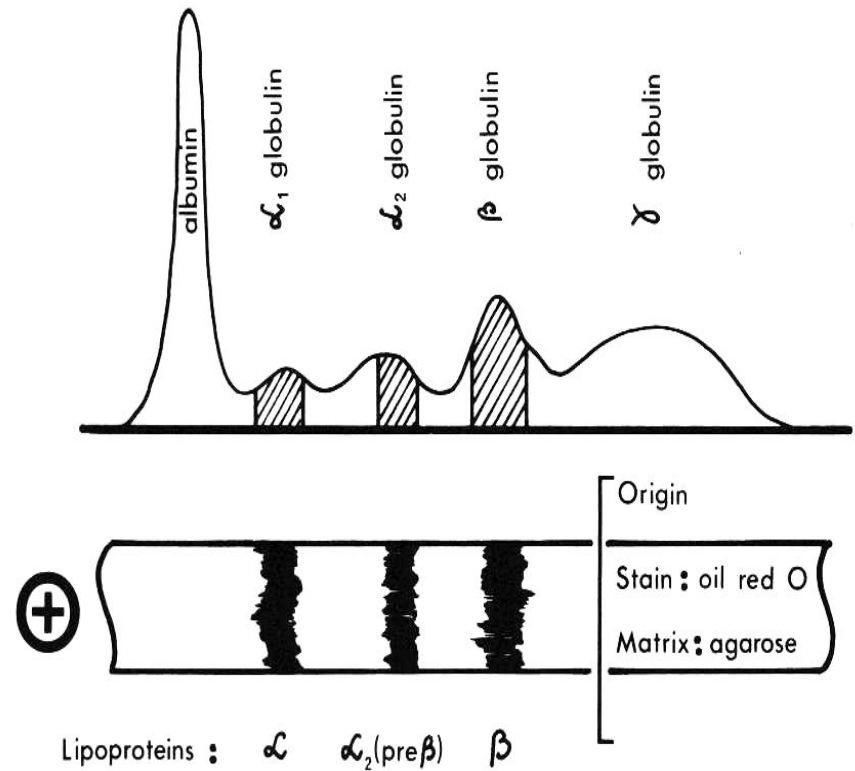
Разделение липопротеинов ультрацентрифугированием

- ❑ Хиломикроны (СМ);
- ❑ Липопротеины очень низкой плотности - ЛПОНП
(VLDL – *very low density lipoproteins*);
- ❑ Липопротеины низкой плотности - ЛПНП
(LDL – *low density lipoproteins*);
- ❑ Липопротеины высокой плотности - ЛПВП
(HDL – *high density lipoproteins*).



Разделение липопротеинов электрофорезом (РН = 8,6, полиакриламидный гель)

- ❑ Хиломикроны не мигрируют в электрическом поле;
- ❑ пре- β -ЛП (соответствуют ЛПОНП);
- ❑ β -ЛП (соответствуют ЛПНП);
- ❑ α -ЛП (соответствуют ЛПВП).



Обмен хиломикронов

- образуются в эпителии кишечника;
- содержат много **ТАГ (85%)**, содержат **апопротеин В-48** в качестве главного структурного белка;
- транспортируют экзогенные (пищевые) жиры из кишечника к периферическим тканям и печени.
- **Плазма крови здоровых людей, при взятии крови натощак, не содержит хиломикронов.**

Обмен хиломикронов

- после синтеза секретируются в лимфу и через грудной проток попадают в кровь;
- в крови хиломикроны получают апопротеины E, C-I, C-II и C-III от ЛПВП;
- Катаболизм хиломикронов происходит под действием фермента **липопротеинлипаза (ЛПЛ)**.
- **ЛПЛ** связана с протеогликанами эндотелиальных клеток (в скелетных мышцах, миокарде, жировой ткани).
- ЛПЛ активируется апопротеином C-II.

Обмен хиломикронов

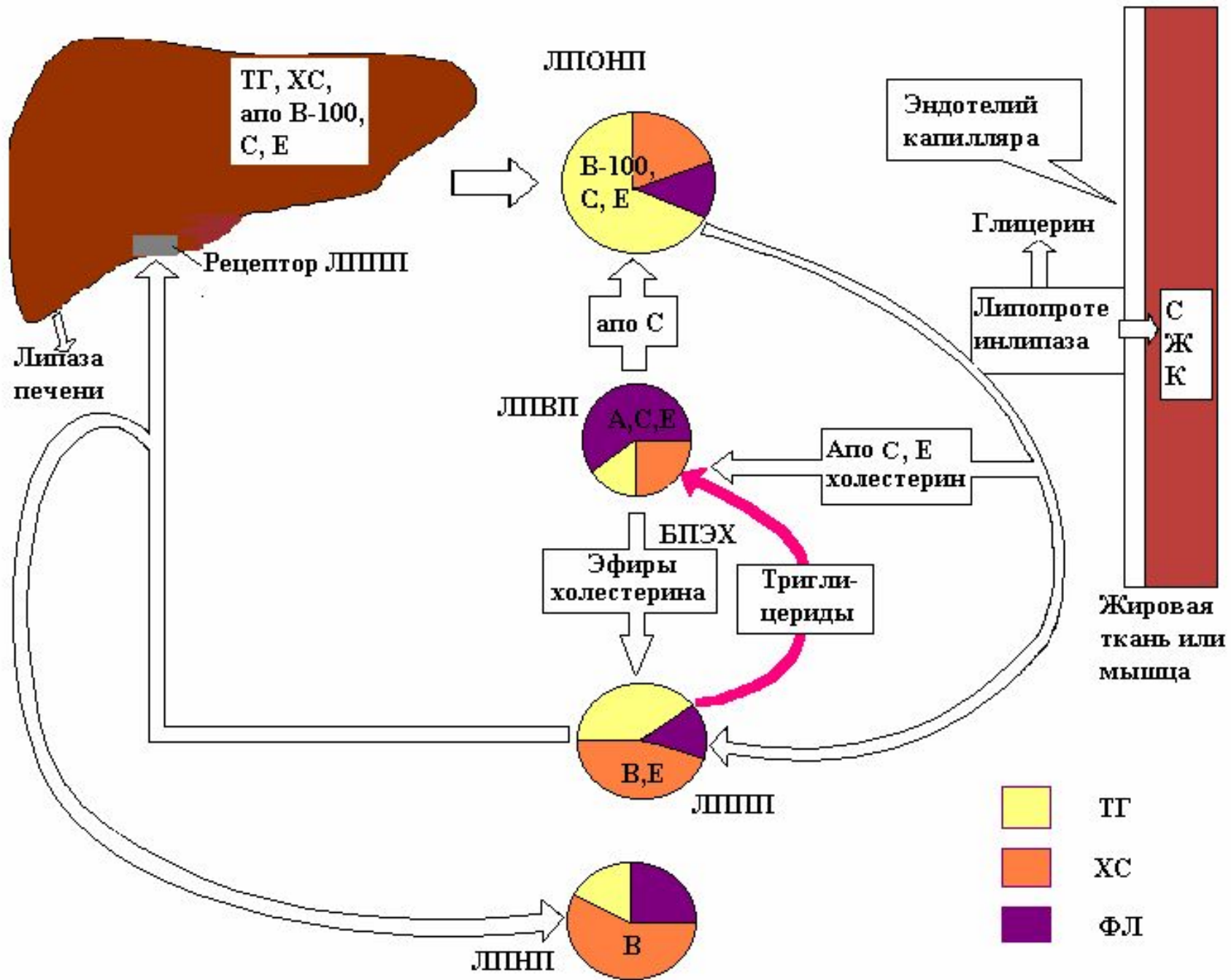
- ЛПЛ гидролизует ТАГ из хиломикронов.
- ЖК поступают в скелетные мышцы, миокард (используются для энергии), в жировую ткань (депонируются).
- После гидролиза ТАГ хиломикроны превращаются в остатки (ремнанты).
- Ремнанты хиломикронов захватываются гепатоцитами, где происходит их распад.

Обмен ЛПОНП

- Образуются в печени;
- Содержат много ТАГ (65%) и апоВ-100 в качестве главного структурного белка.
- ЛПОНП являются транспортной формой эндогенных триглицеридов.
- В пробах крови, взятых натощак, на долю ЛПОНП приходится около 10–15% общего ХС и практически все ТАГ крови.

Обмен ЛПОНП

- Катаболизм ЛПНП происходит под действием фермента ЛПЛ (аналогично хиломикронам).
- после гидролиза ТАГ, ЛПОНП преобразуется в липопротеины промежуточной плотности (ЛППП).
- Часть ЛППП удаляется из кровотока печенью.
- Другая часть ЛППП подвергается воздействию печеночной липазы, что ведет к гидролизу оставшихся ТАГ с образованием ЛПНП.

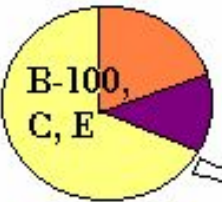


ТГ, ХС,
apo B-100,
С, Е

ЛПОНП

Эндотелий
капилляра

Рецептор ЛПОНП



Глицерин

Липаза
печени

apo C

Липопротеинлипаза

С
Ж
К

ЛПВП



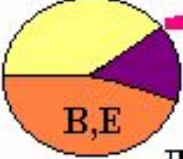
Апо С, Е
холестерин

БПЭХ

Эфиры
холестерина

Триглицериды

Жировая
ткань или
мышца



ЛПНП



ТГ

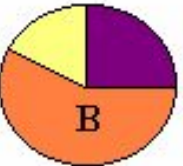


ХС



ФЛ

ЛПНП

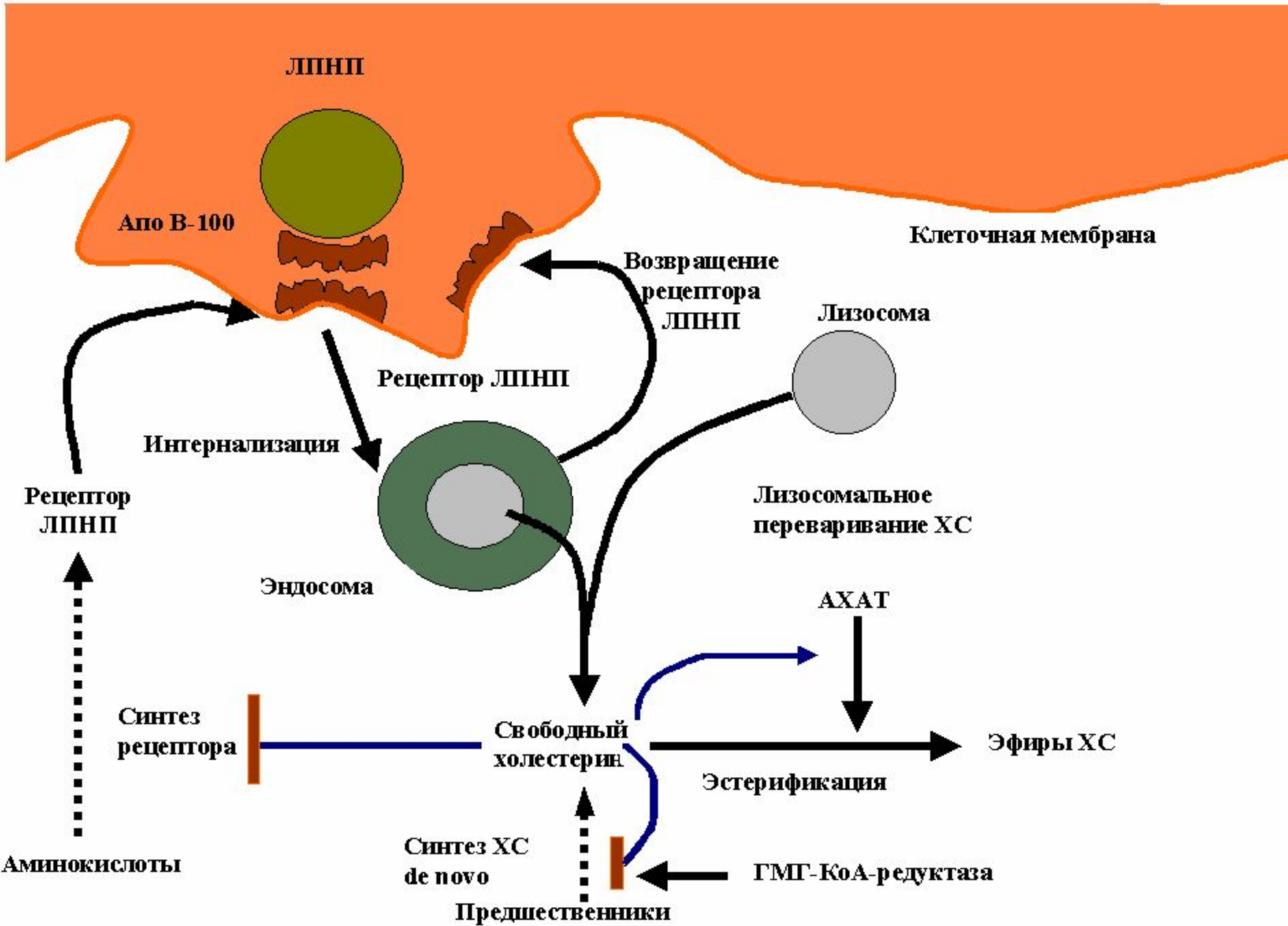


Обмен ЛПНП

- Образуются в кровотоке из ЛПОНП.
- Являются основными переносчиками **эндогенного ХС** к **внепеченочным тканям** (транспортирует около 70% общего ХС плазмы).
- ЛПНП имеют два потенциальных **метаболических исхода** (**регулируемый и нерегулируемый** пути).

Обмен ЛПНП

- Регулируемый путь катаболизма – связывание с апо В/Е-рецепторами печени, клеток надпочечников и периферических клеток.
- После проникновения в клетку эндоцитозом ЛПНП подвергаются деградации с высвобождением свободного ХС, который выполняет регуляторную роль:
 1. подавляет синтез рецепторов к ЛПНП;
 2. ингибирует регуляторный фермент синтеза ХС гидрокси-метил-глутарил-СоА-редуктазу;
 3. активирует фермент ацил-холестерол-ацил-трансферазу (АХАТ) – депонирование эфиров ХС.



Обмен ЛПНП

- **Альтернативный путь (нерегулируемый)** – характерен для окисленных ЛПНП.
- Перекисно-модифицированные ЛПНП распознаются и захватываются **скэвенджер-рецепторами макрофагов** (в переводе с англ. – мусорщик).
- Этот путь катаболизма ЛПНП не регулируется, что приводит к превращению макрофагов в переполненные эфирами ХС **пенистые клетки** – компоненты **жировых пятен**, предшественники **атеросклеротической бляшки**.

Обмен ЛПВП

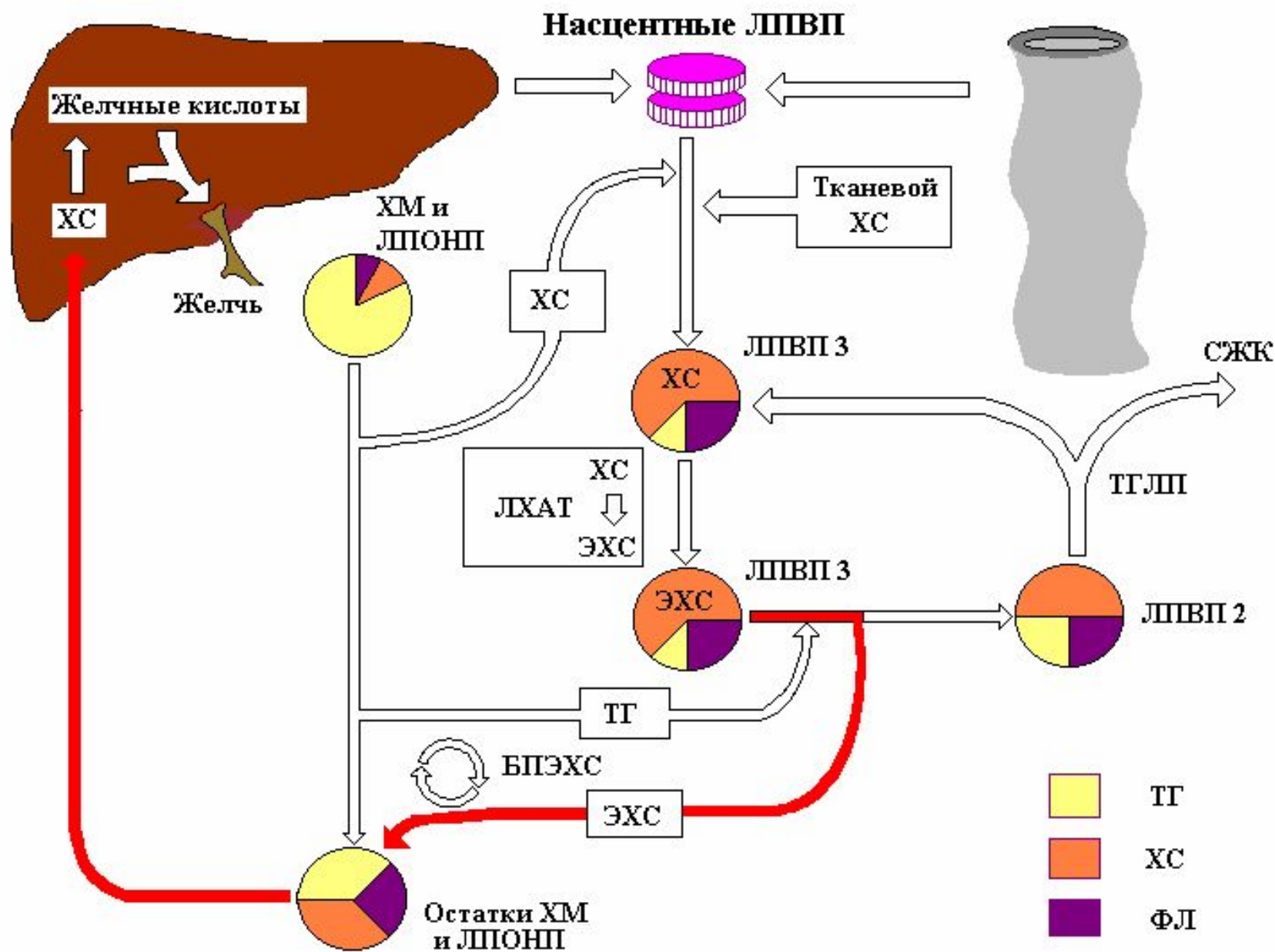
- ЛПВП образуются в печени в виде незрелых дисковидных частиц, состоящих из фосфолипидов и апопротеинов А.
- Основная функция ЛПВП – транспорт ХС от периферических тканей к печени.
- На долю ЛПВП приходится 20–30% общего ХС крови, но содержат наибольшее количество фосфолипидов и белка.

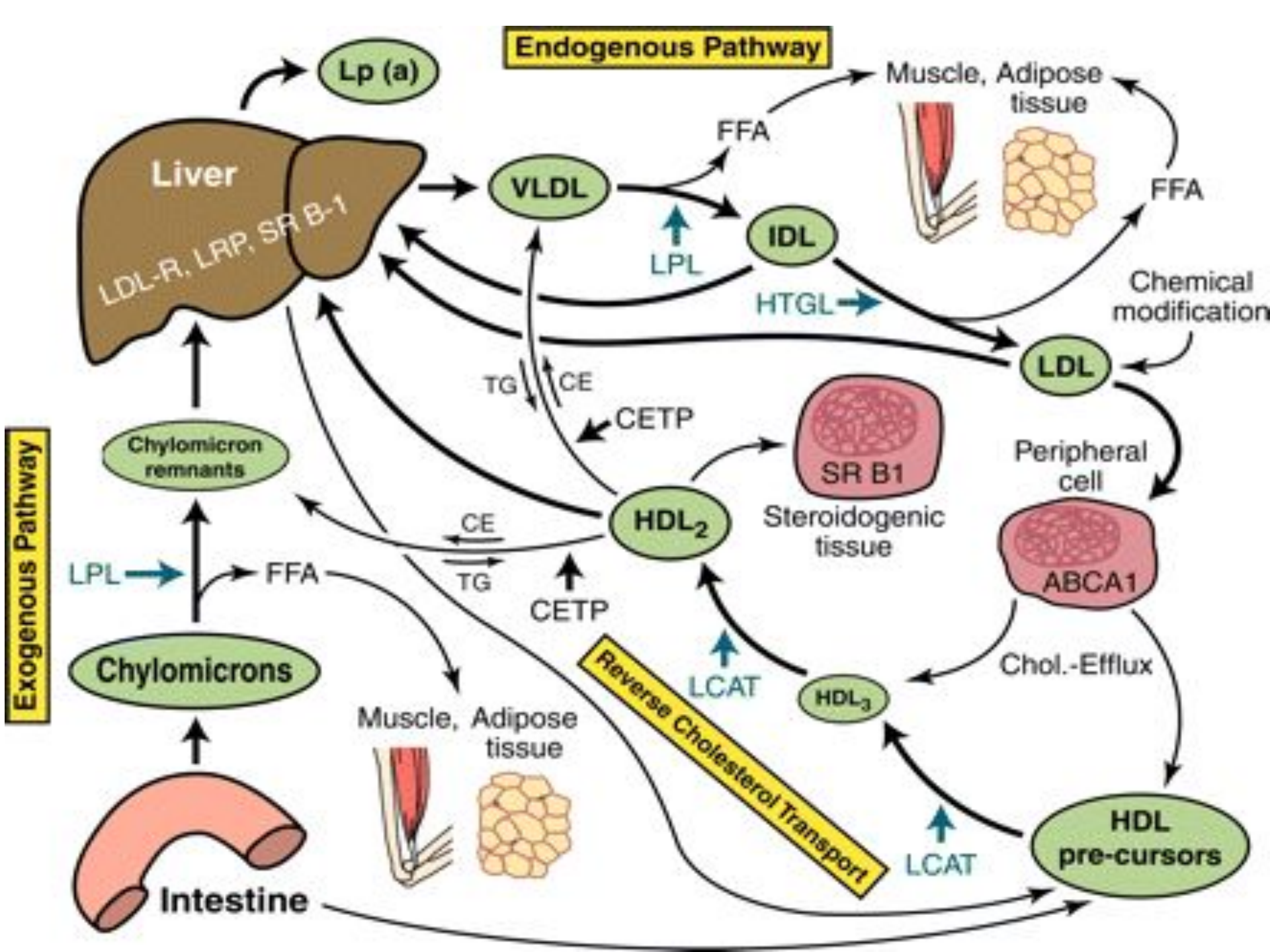
Обмен ЛПВП

- ЛПВП – хорошие акцепторы свободного ХС из периферических тканей.
- Свободный ХС из клеточных мембран поступает на поверхность ЛПВП.
- На поверхности ЛПВП, ХС эстерифицируется под действием фермента **лецитин-холестерол-ацил-трансфераза (ЛХАТ)**.
- Активатором ЛХАТ является апо А-1, структурный белок ЛПВП.

Обмен ЛПВП

- Эфиры ХС перемещаются с поверхности частиц ЛПВП в гидрофобное ядро, освобождая таким образом дополнительную поверхность для свободного ХС.
- По мере накопления в ядре эфиров ХС, дисковидные частицы преобразуются в сферические, богатые холестерином ЛПВП.
- Эфиры ХС из ЛПВП захватываются гепатоцитами.
- В печени ХС превращается в желчные кислоты (конечный продукт обмена ХС), которые выделяются с желчью в кишечник.

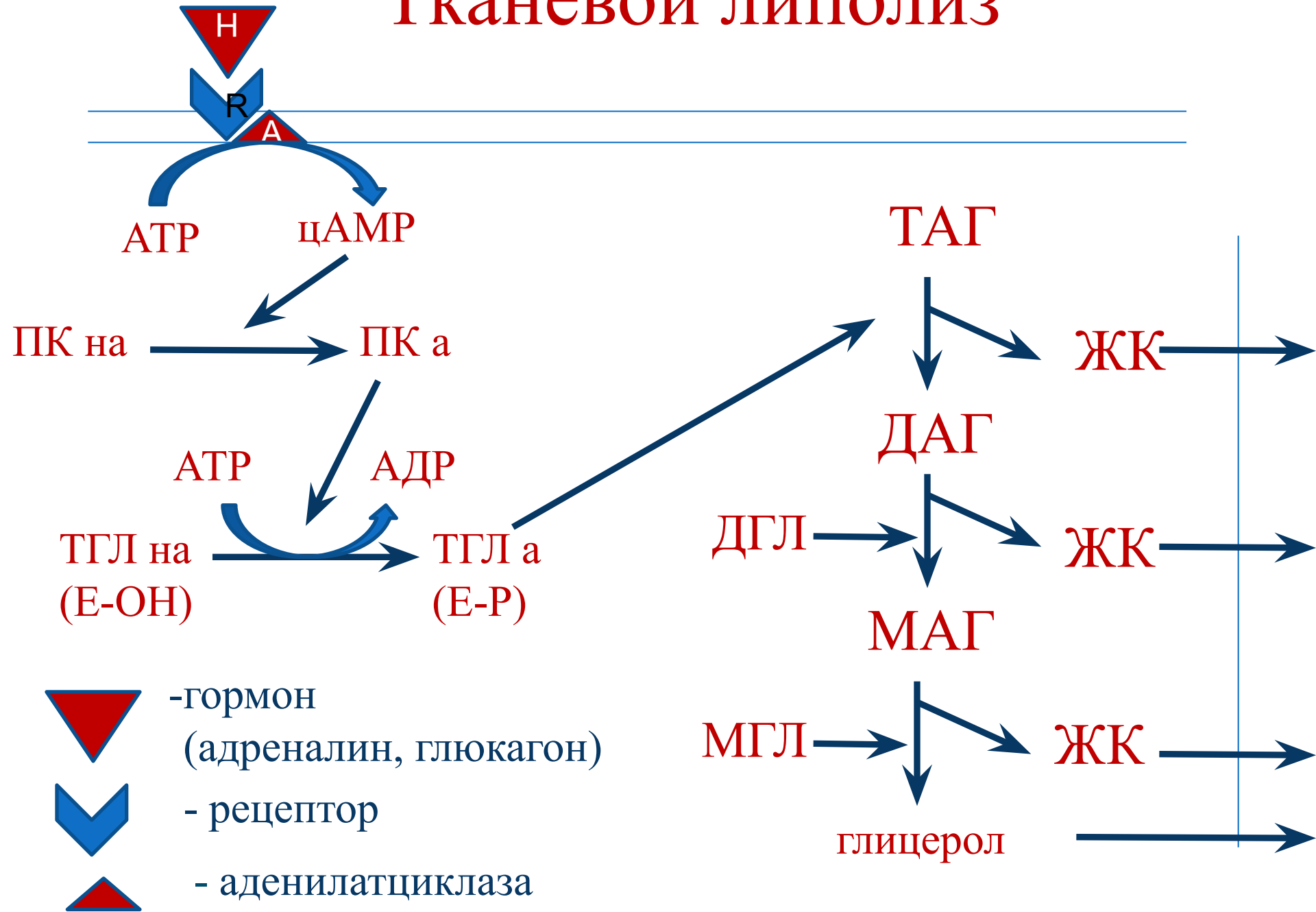




Мобилизация жиров из жировой ткани (тканевой липолиз)

- Резервные липиды обеспечивают энергией организм в течение **7-8 недель**.
- Липолиз происходит в постабсорбтивный период, при голодании и физической нагрузке.
- Липолиз стимулируется **адреналином, глюкагоном, соматотропином, кортизолом**.

Тканевой липолиз



Регуляция липолиза

Адреналин, глюкагон

- стимулируют липолиз (активируют триглицеридлипазу – фосфорилирование фермента);

Глюкокортикоиды (кортизол)

- стимулируют липолиз (индуцируют триглицеридлипазу);

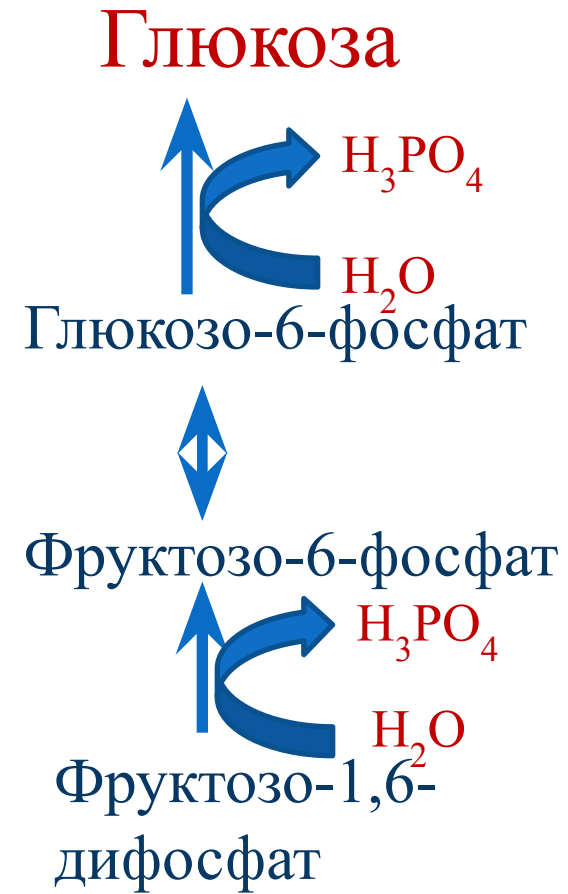
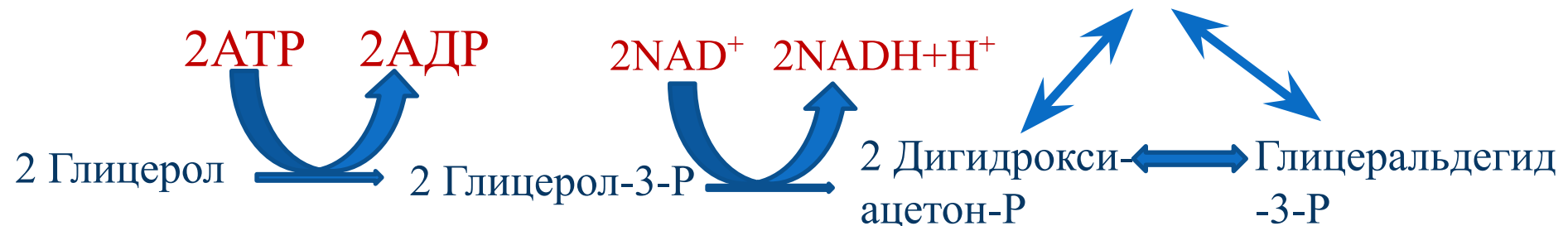
Инсулин

- ингибирует липолиз (ингибирует триглицеридлипазу – дефосфорилирование фермента).

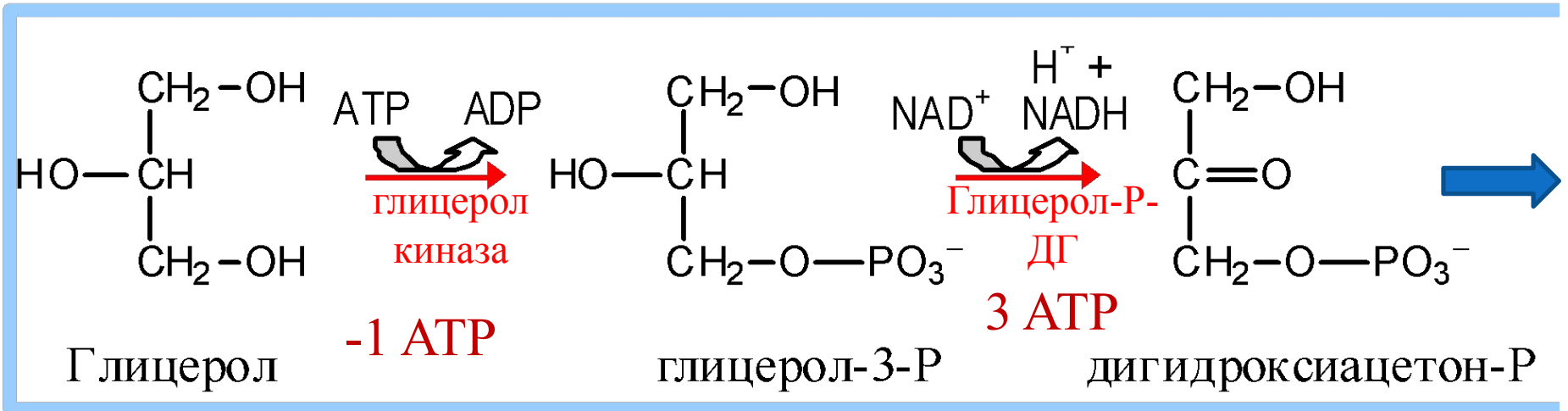
Использование глицерола

1. Глюконеогенез
2. Окисление
3. Синтез ТАГ в печени

Глюконеогенез из глицерола



Окисление глицерола



Глицеральдегид-3-Р \rightarrow 1,3-дифосфоглицерат \rightarrow 3-фосфоглицерат
NADH (3 АТФ) 1 АТФ

\rightarrow 2-фосфоглицерат \rightarrow фосфоенолпируват \rightarrow пируват \rightarrow
1 АТФ NADH (3 АТФ)

Ацетил-СоА \rightarrow Цикл Кребса (12 АТФ)

Энергетический баланс окисления глицерола 22 АТФ

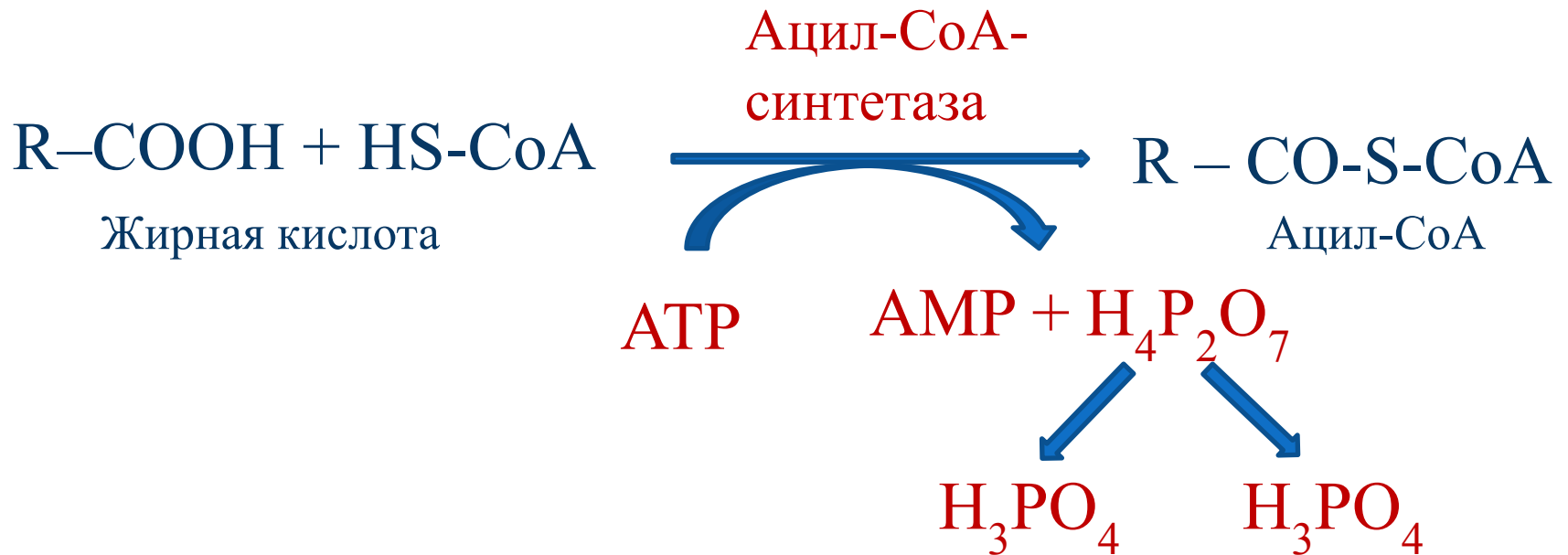
Бета-окисление жирных кислот

- Локализация – скелетные мышцы, миокард, печень, почки
- Не происходит в нервной ткани, эритроцитах

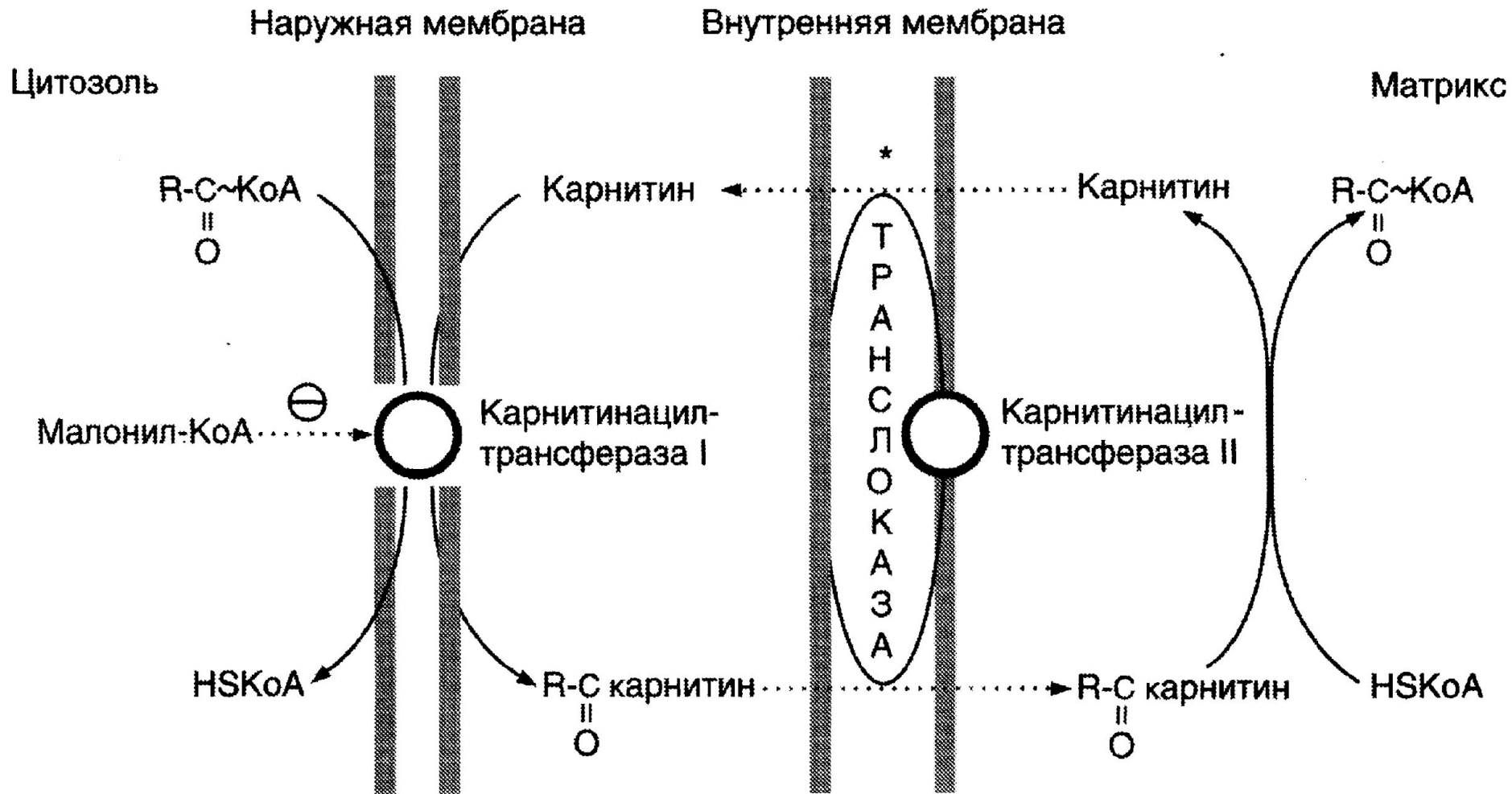
Этапы:

1. Активация ЖК (цитозоль);
2. Перенос ацил-СоА в митохондрии;
3. Собственно-окисление ЖК (митохондрии).

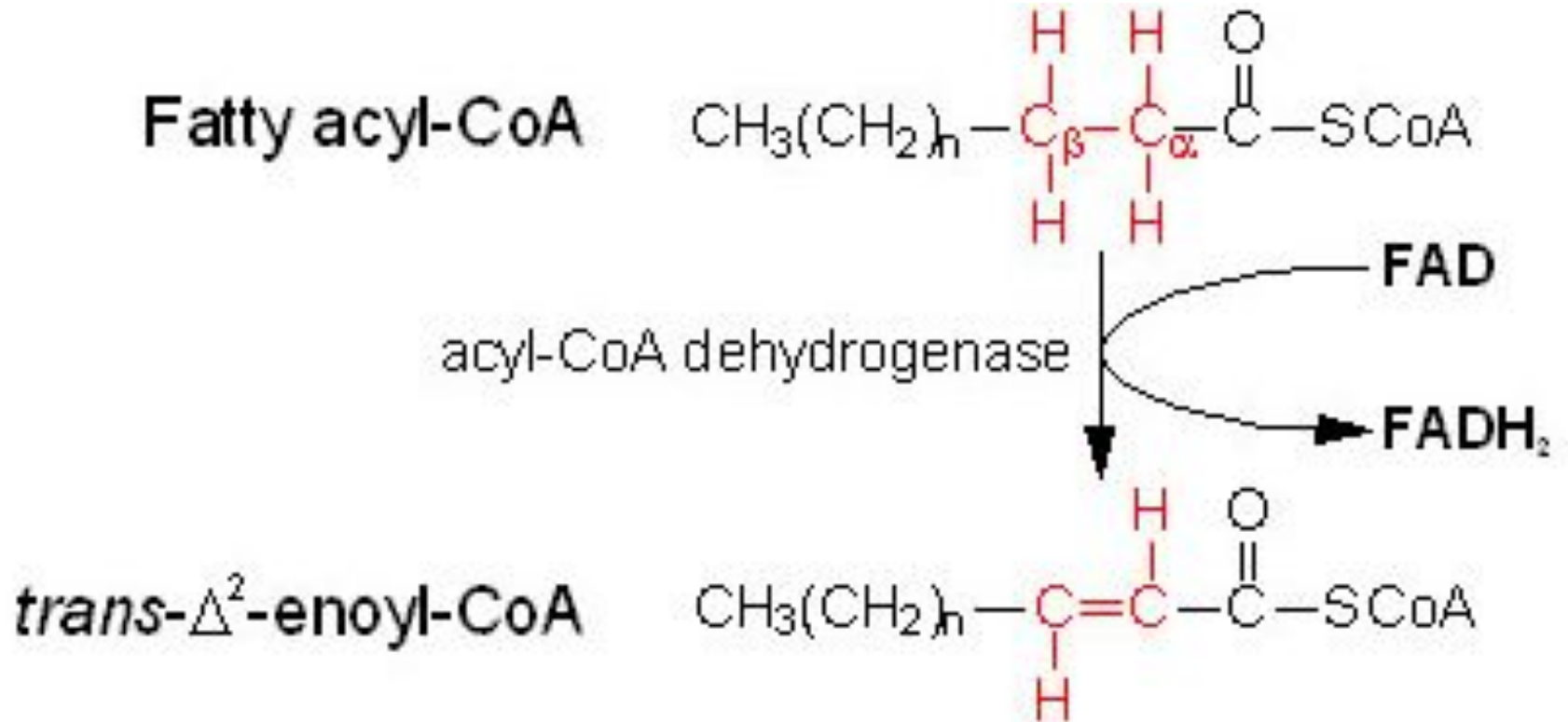
Активация жирных кислот



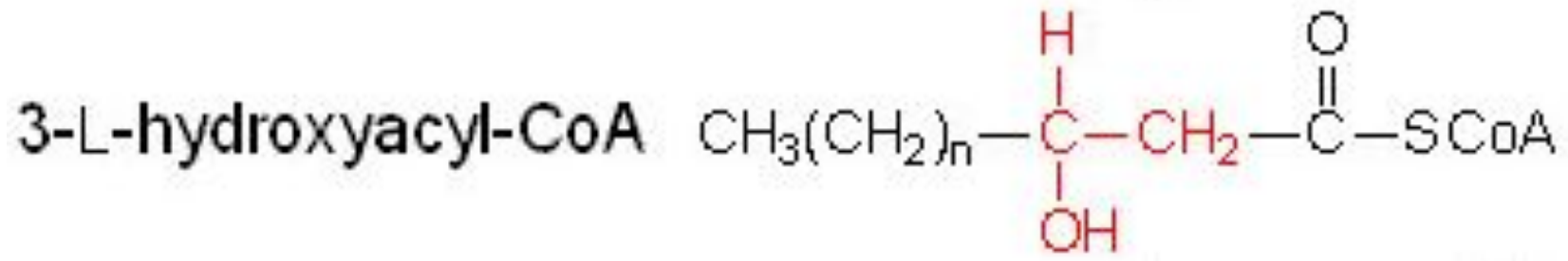
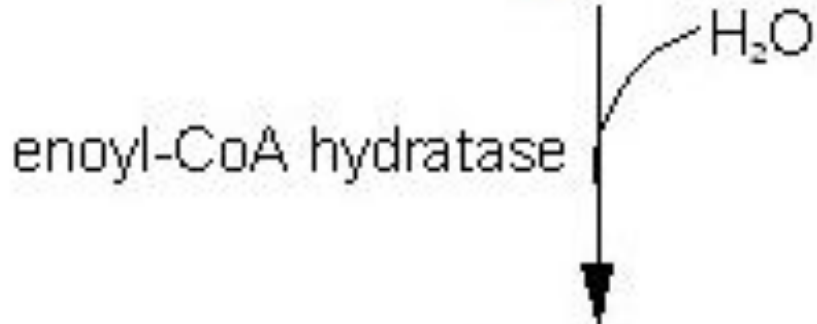
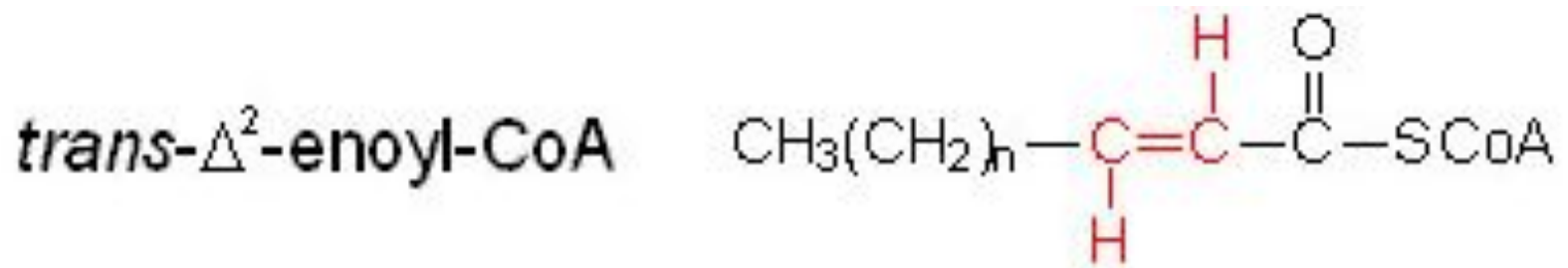
Перенос ацил-СоА в митохондрии



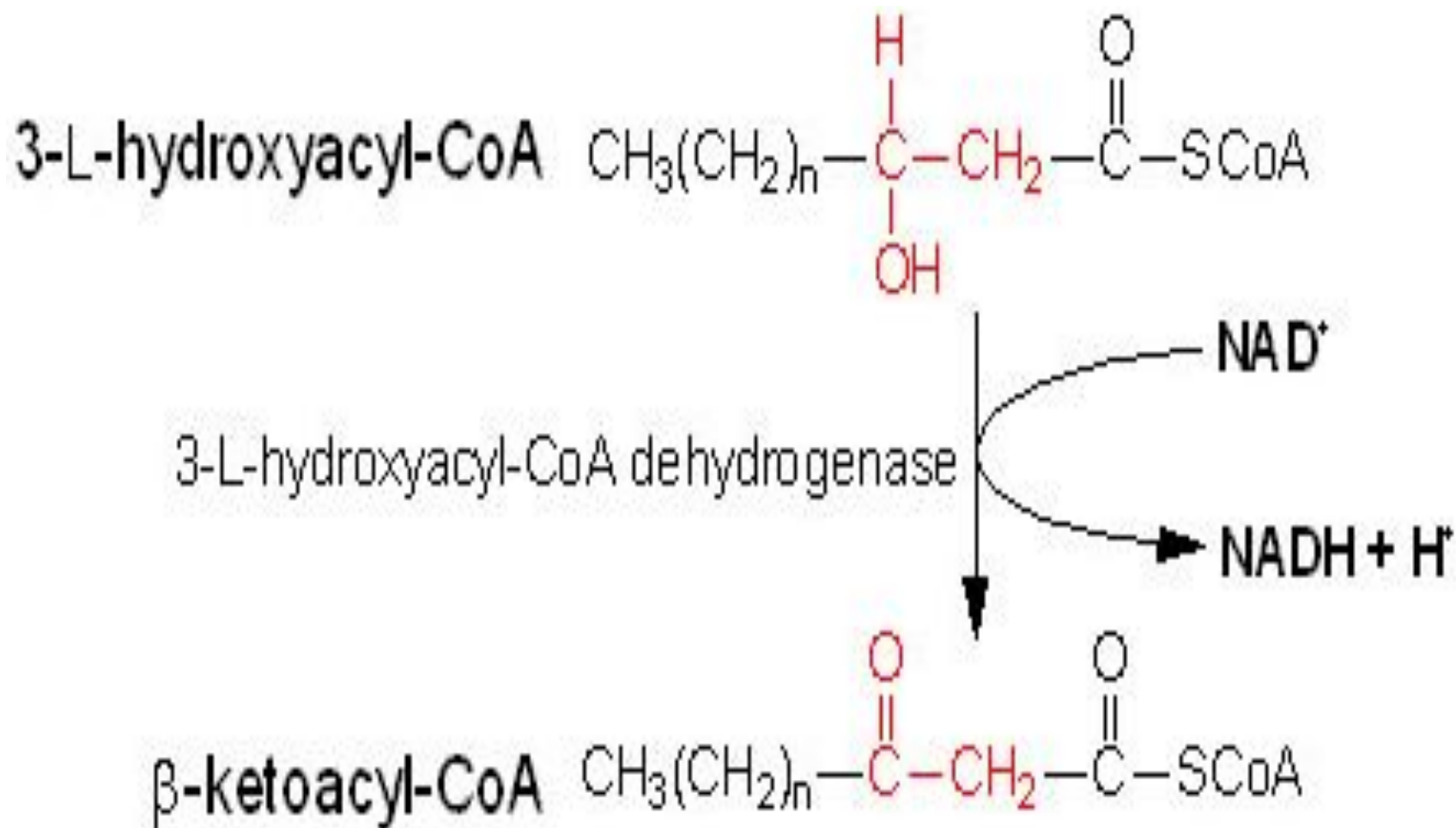
Первая реакция бета-окисления



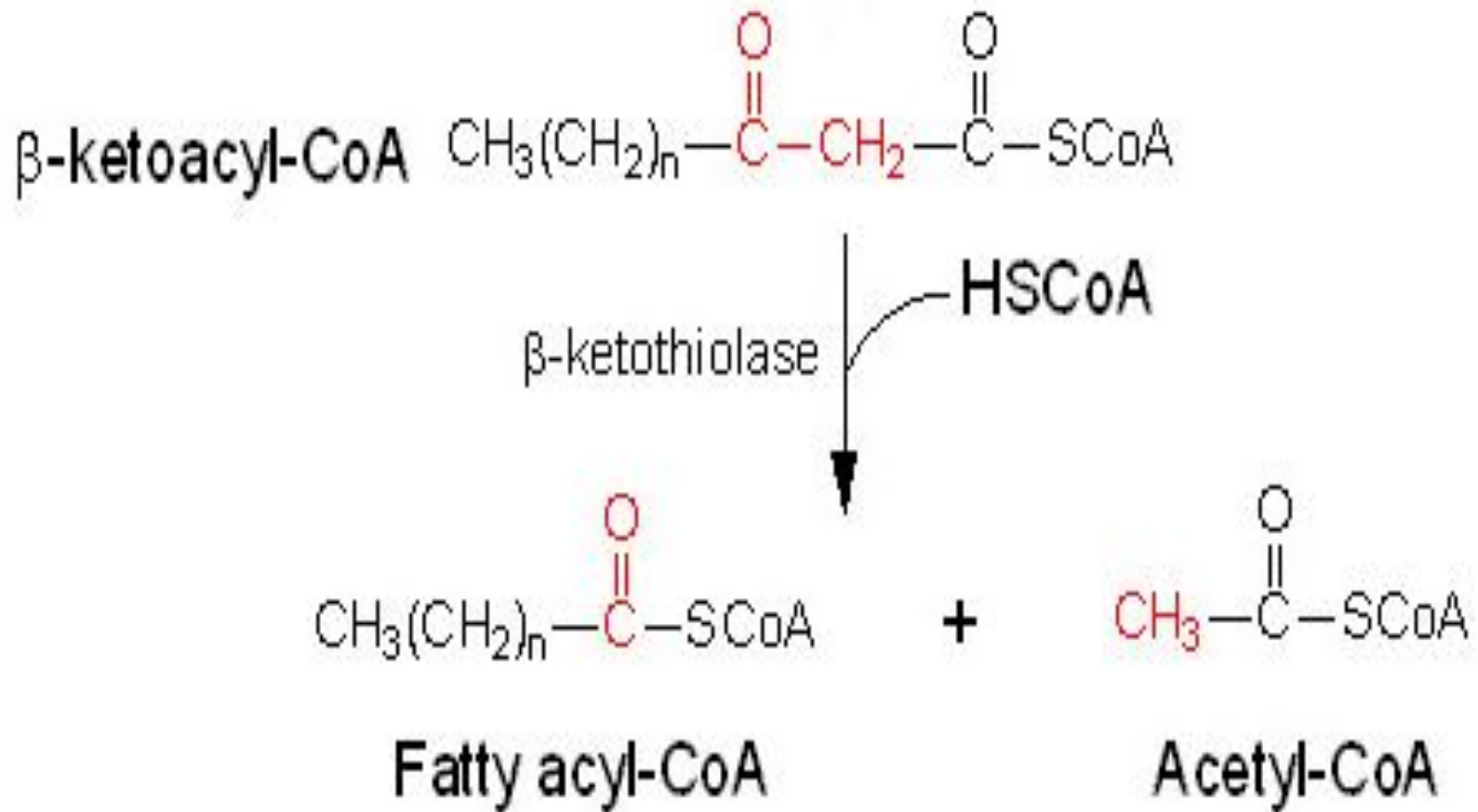
Вторая реакция бета-окисления

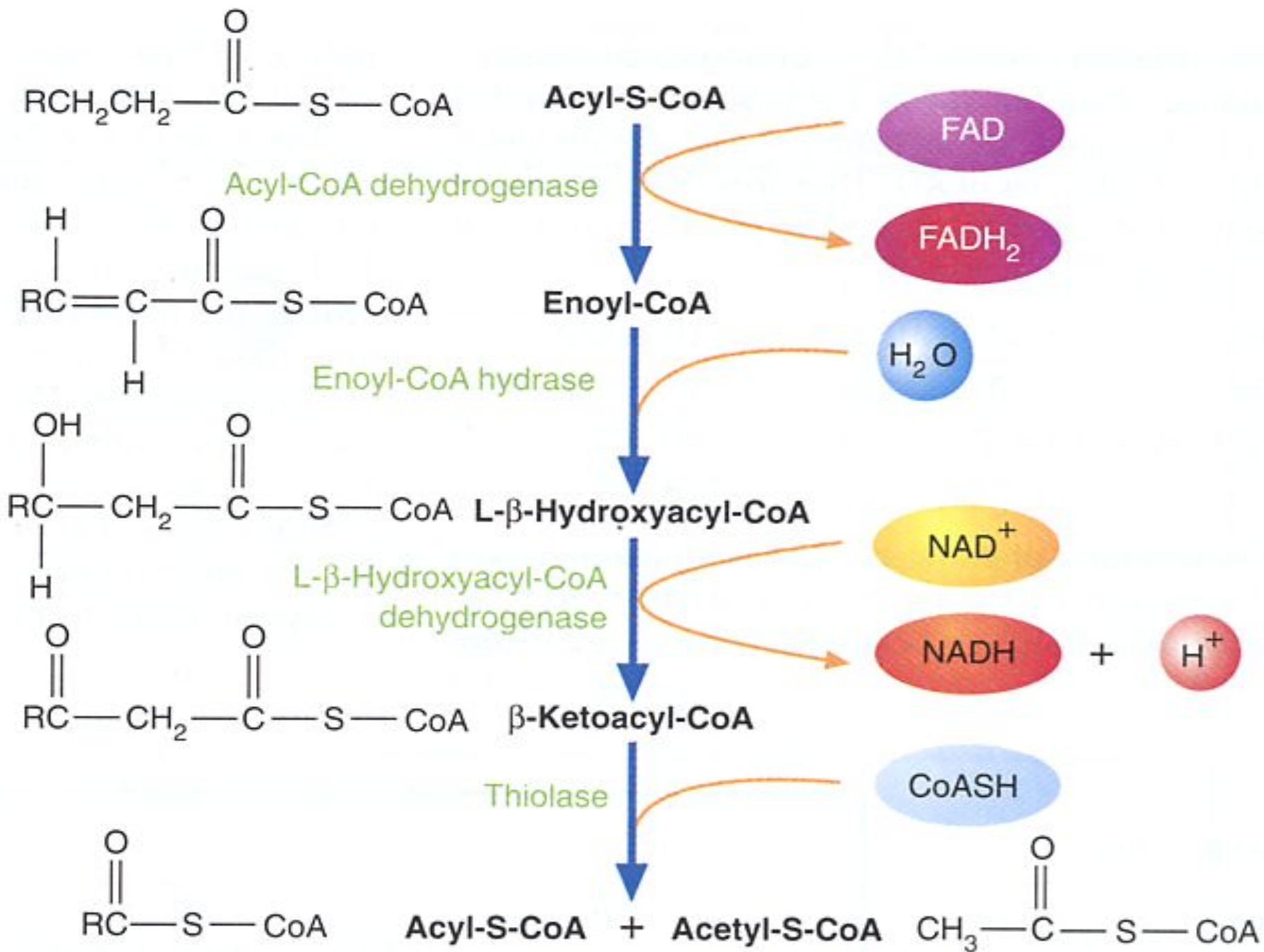


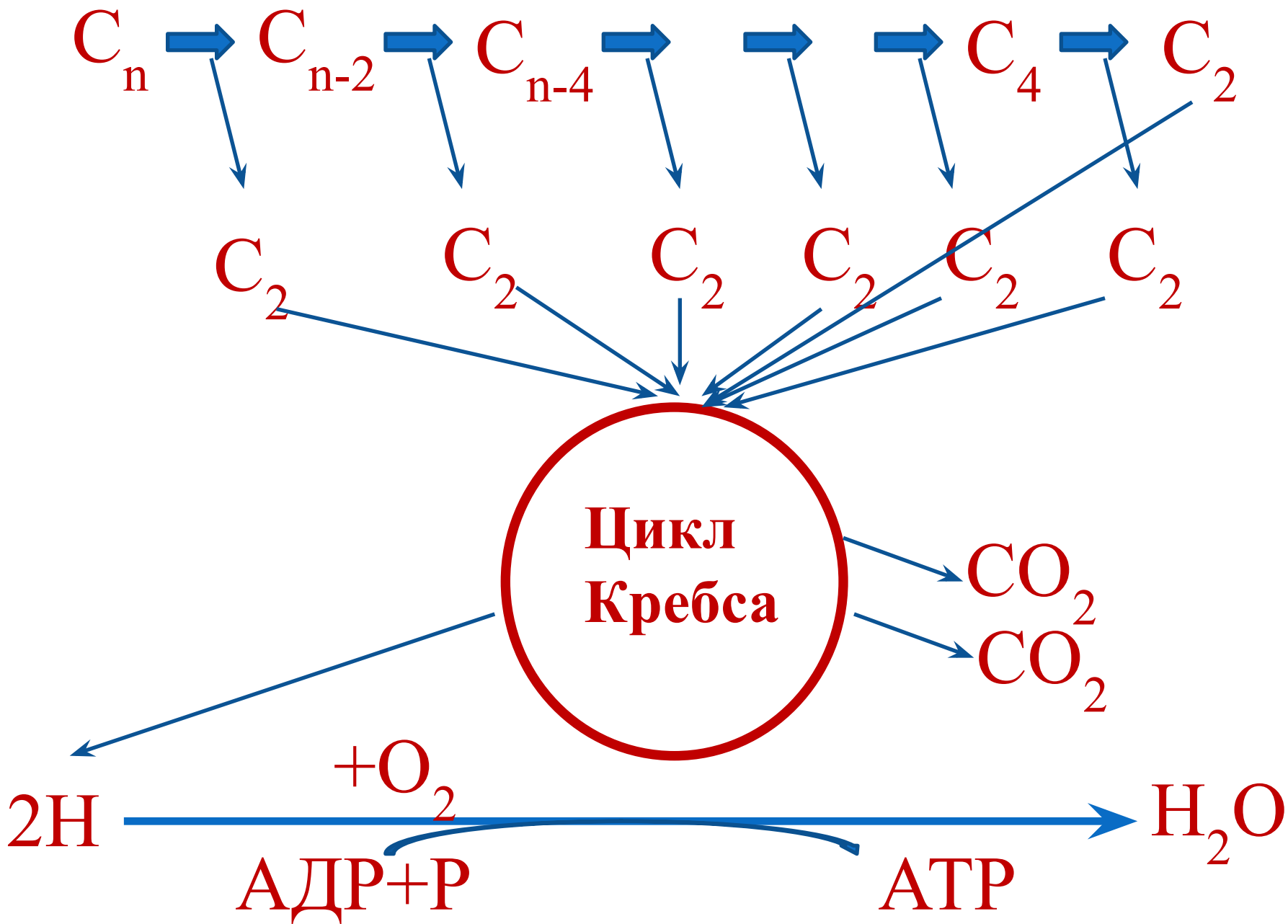
Третья реакция бета-окисления



Четвертая реакция бета-окисления







Энергетический баланс бета-окисления

- N – количество атомов углерода ЖК
- $N/2-1$ – количество циклов бета-окисления
- $N/2$ – количество ацетил-СоА

$$(N/2-1) \times 5\text{АТР} + N/2 \times 12 \text{ АТР} - 1\text{АТР}$$

Особенности окисления ненасыщенных жирных кислот

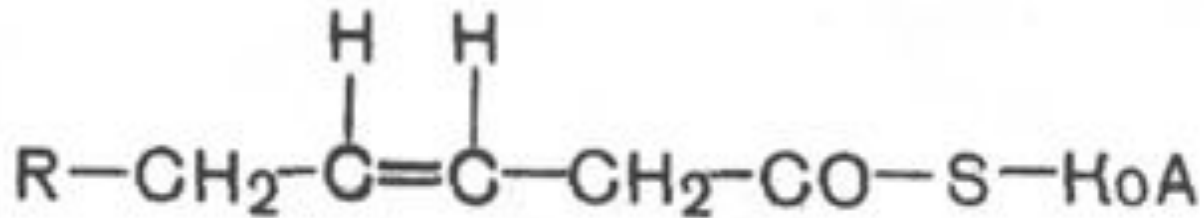
- При окислении ненасыщенных ЖК, после 3-х циклов бета-окисления, образуется $\Delta 3,4$ -цис-еноил-СоА, а при окислении насыщенных ЖК, промежуточные продукты имеют $\Delta 2,3$ -транс-конфигурацию.

$\Delta 3,4$ -цис \rightarrow $\Delta 2,3$ -транс-еноил-КоА-изомераза осуществляет перемещение двойной связи из положения 3–4 в положение 2–3, а также изменяет *цис*-конфигурацию двойной связи в *транс*-конфигурацию.

При окислении полиеновых ЖК требуется дополнительный фермент –

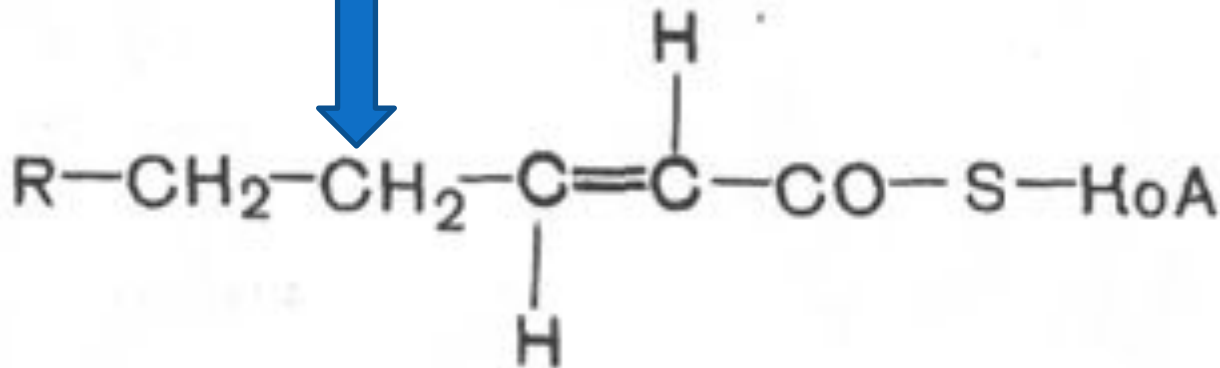
$2,4$ -диеноил-СоА редуктаза.

Особенности окисления ненасыщенных жирных кислот



$\Delta^{3,4}$ -цис-Еноил-КоА

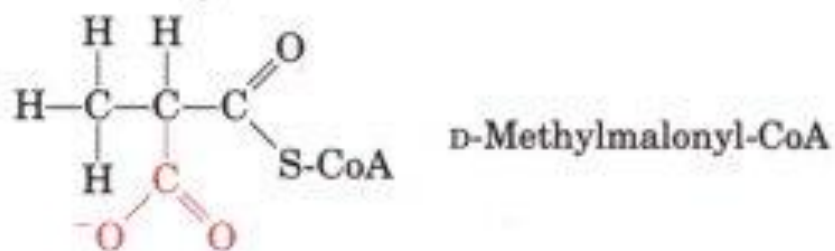
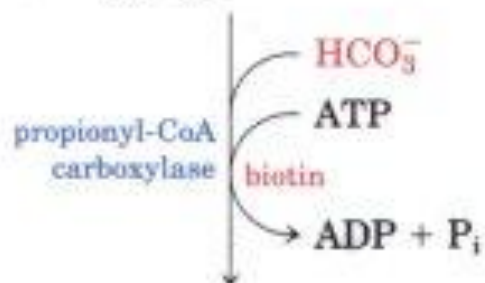
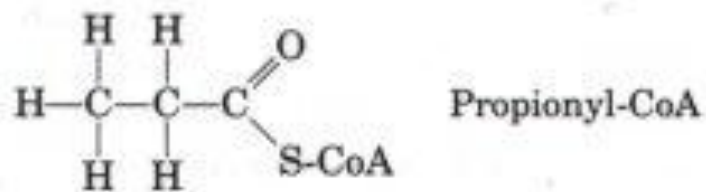
$\Delta^{3,4}$ -цис \rightarrow $\Delta^{2,3}$ -транс-
еноил-КоА-изомераза



$\Delta^{2,3}$ -транс-Еноил-КоА

Особенности окисления жирных кислот с нечетным числом атомов углерода

- В последнем цикле бета-окисления образуется пропионил-СoА, который в ходе трех реакций превращается в сукцинил-СoА.

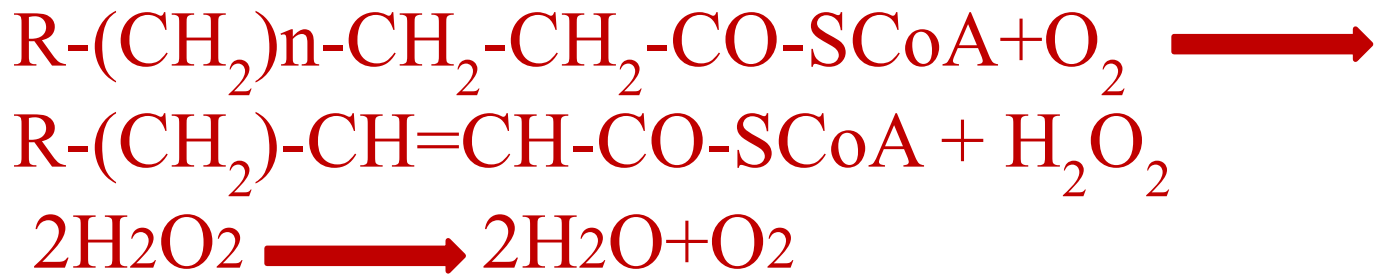


methylmalonyl-CoA
 epimerase



Особенности окисления жирных кислот в пероксисомах

- Характерно для ЖК с 20-26 атомами углерода.
- Особенности – первая реакция:



- Количество пероксисом растет при сахарном диабете, голодании, при приеме аспирина, гиполипемических препаратов.
- Отсутствие пероксисом – синдром Zellweger: накопление ЖК с длинной цепью, смерть в первые месяцы жизни.

Биосинтез липидов

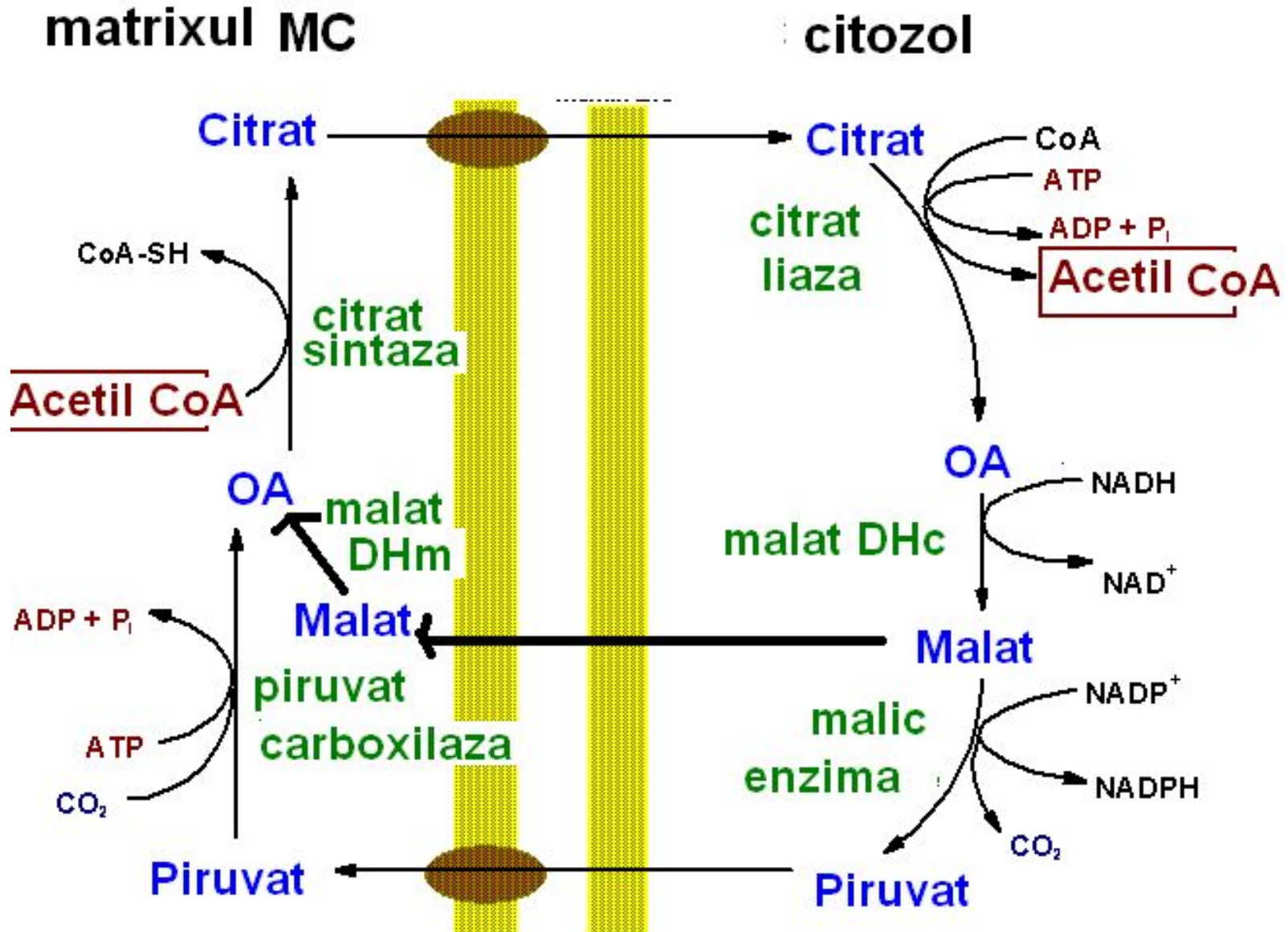
Биосинтез жирных кислот

- Локализация процесса – печень, жировая ткань, лактирующая молочная железа.
- Происходит в цитоплазме.
- Субстрат – **ацетил-СоА**, образующийся при окислении глюкозы в абсорбтивном периоде.

Этапы:

1. Транспорт ацетил-СоА из митохондрий в цитоплазму;
2. Синтез малонил-СоА;
3. Собственно-биосинтез ЖК.

Транспорт ацетил-СоА из митохондрий в цитоплазму



Синтез малонил-СоА

Ацетил-СоА-
карбоксилаза



АТР

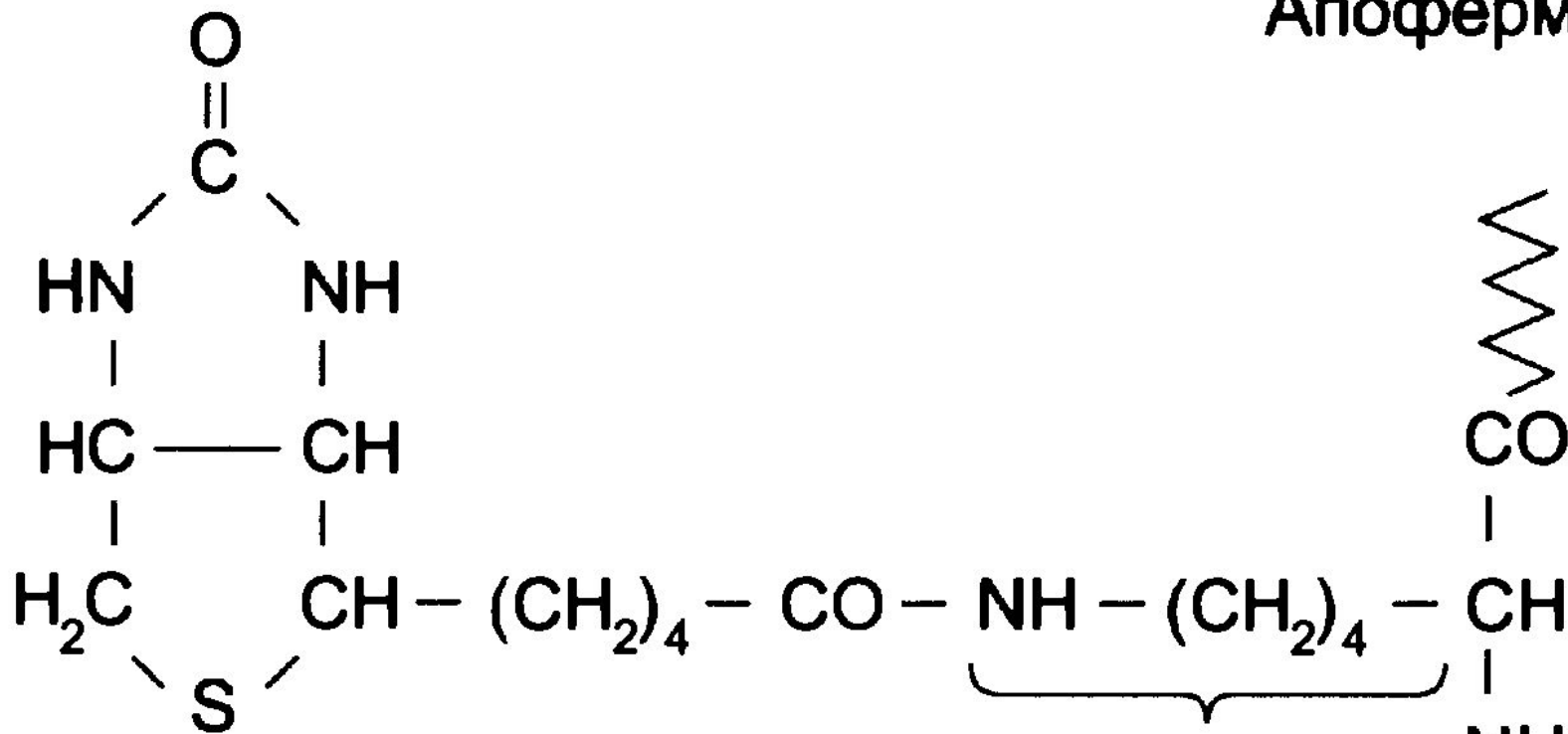
АDР+



H_3PO_4

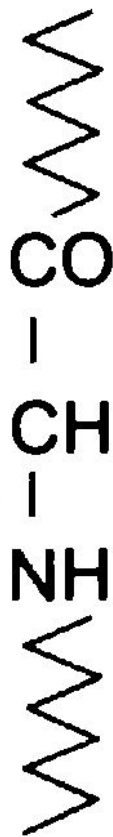
Простетическая группа фермента —
биотин (витамин Н)

Биотин



Апоферме

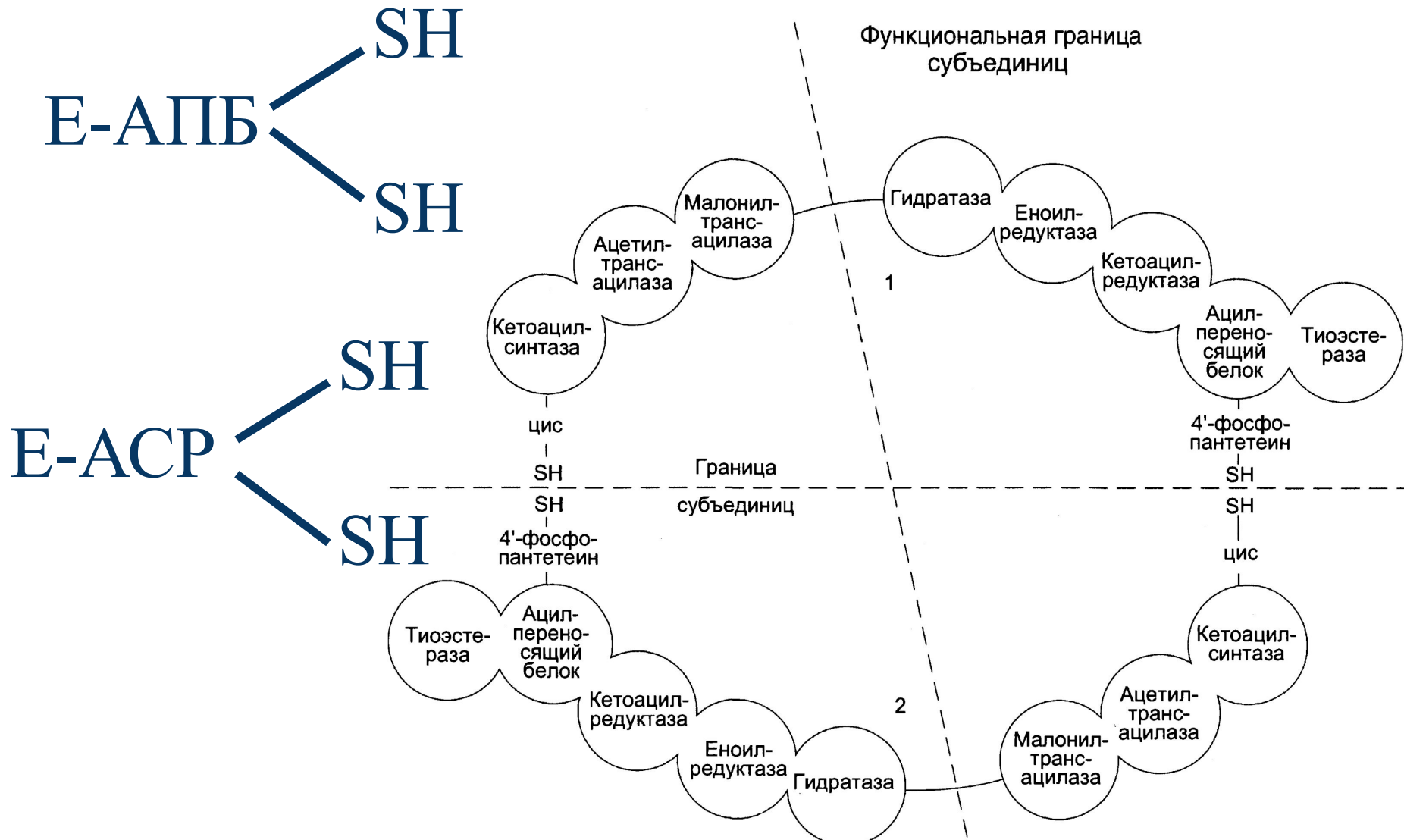
Лизин



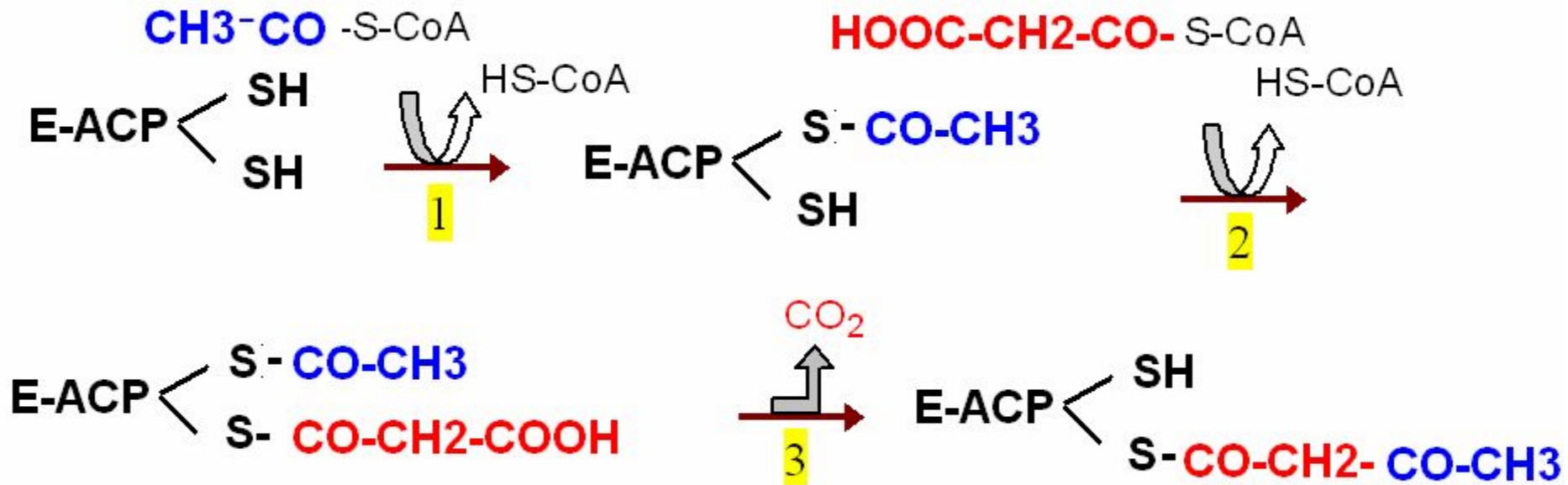
Собственно-биосинтез жирных кислот

- Происходит под действием мультиферментного комплекса, **синтаза жирных кислот (пальмитат синтаза)**, состоящего из 7 ферментов, связанных с **ацилпереносящим белком (АПБ) – acyl carrier protein (ACP)**.
- Пальмитат синтаза имеет две свободные HS-группы (одна HS-группа принадлежит цистеину второго фермента, а вторая – фосфопантетеиновому остатку, связанного с АПБ).

Синтаза жирных кислот

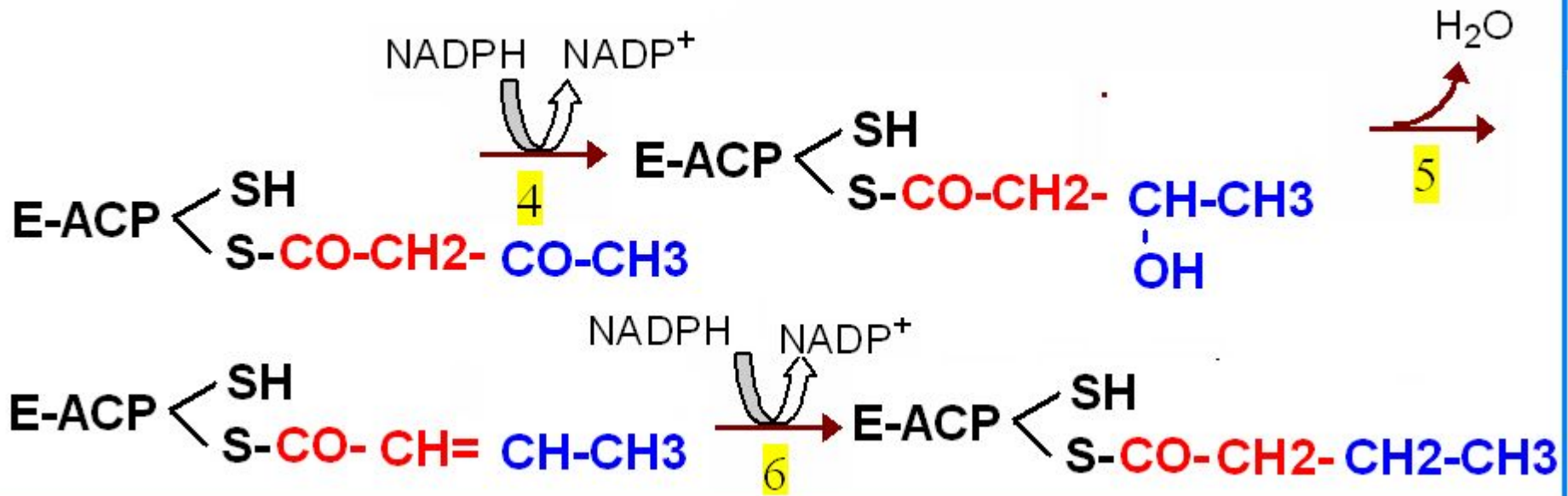


Биосинтез жирных кислот



1. ацетил-СоА-АПБ-трансфераза
(ацетилтрансацилаза)
2. Малонил-СоА-АПБ-трансфераза
(малонилтрансацилаза)
3. β -кетоацил-АПБ-синтаза

Биосинтез жирных кислот

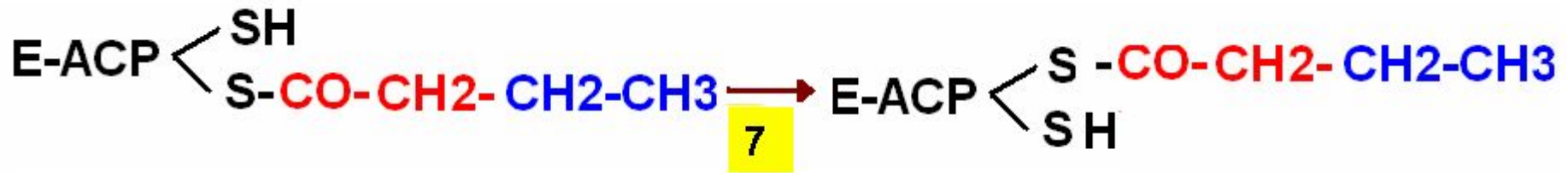


4. β -кетоацил-АПБ-редуктаза

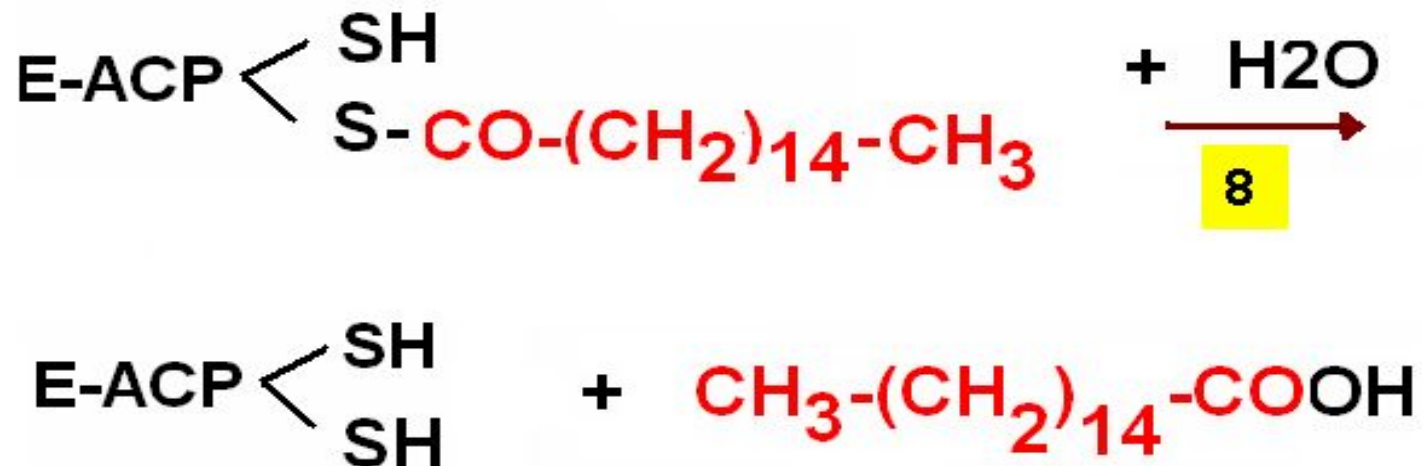
5. β -гидроксиацил-АПБ-дегидратаза

6. еноил-СоА-АПБ-редуктаза

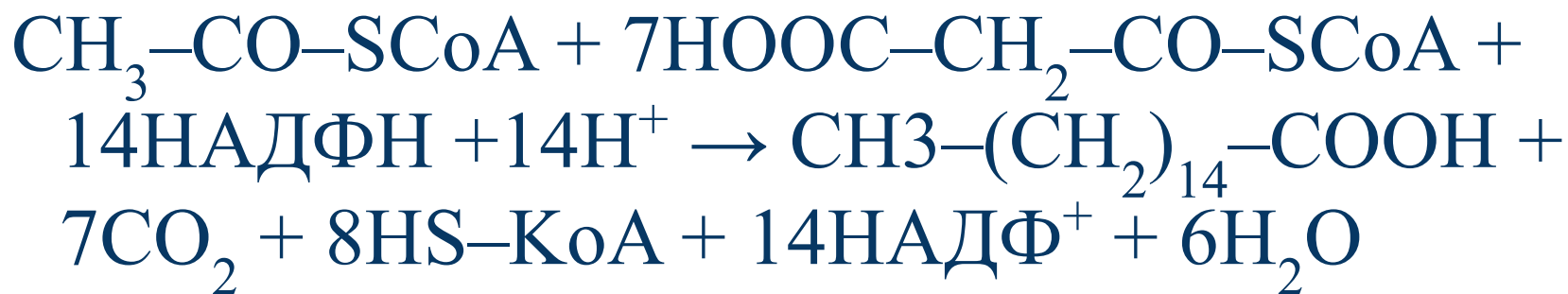
Биосинтез жирных кислот



Реакция повторяется 7 раз до синтеза пальмитоил-АПБ. Завершается синтез жирной кислоты отщеплением пальмитиновой кислоты от АПБ под влиянием фермента **деацилазы (тиоэстераза)**.



Суммарная реакция биосинтеза пальмитиновой кислоты



Регуляция биосинтеза жирных кислот

Основной регуляторный фермент –

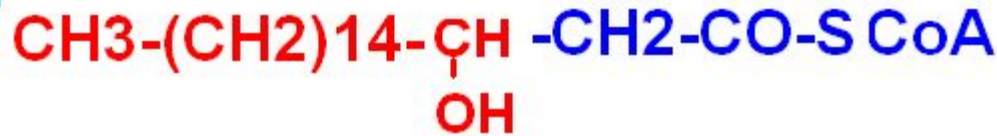
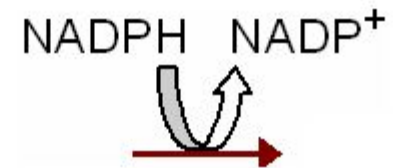
ацетил-СоА карбоксилаза

1. **Цитрат** – активатор, **пальмитоил-СоА** – ингибитор (ассоциация-диссоциация фермента).
2. Глюкагон, адреналин ингибируют фермент, инсулин – активирует (фосфорилирование – дефосфорилирование фермента).
3. Индукция синтеза фермента под действием **инсулина (при потреблении богатой углеводами пищи)**.

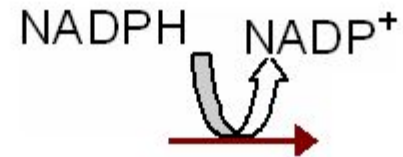
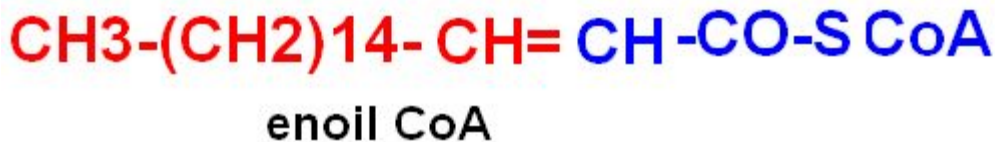
Элонгация (удлинение) жирных кислот

- Происходит в ЭР под действием энзиматической системы **ЭЛОНГаза**.
- Удлинение цепи жирной кислоты происходит путем последовательного присоединения к соответствующему ацил-СоА двухуглеродных фрагментов от малонил-СоА при участии НАДФН.

Элонгация жирных кислот



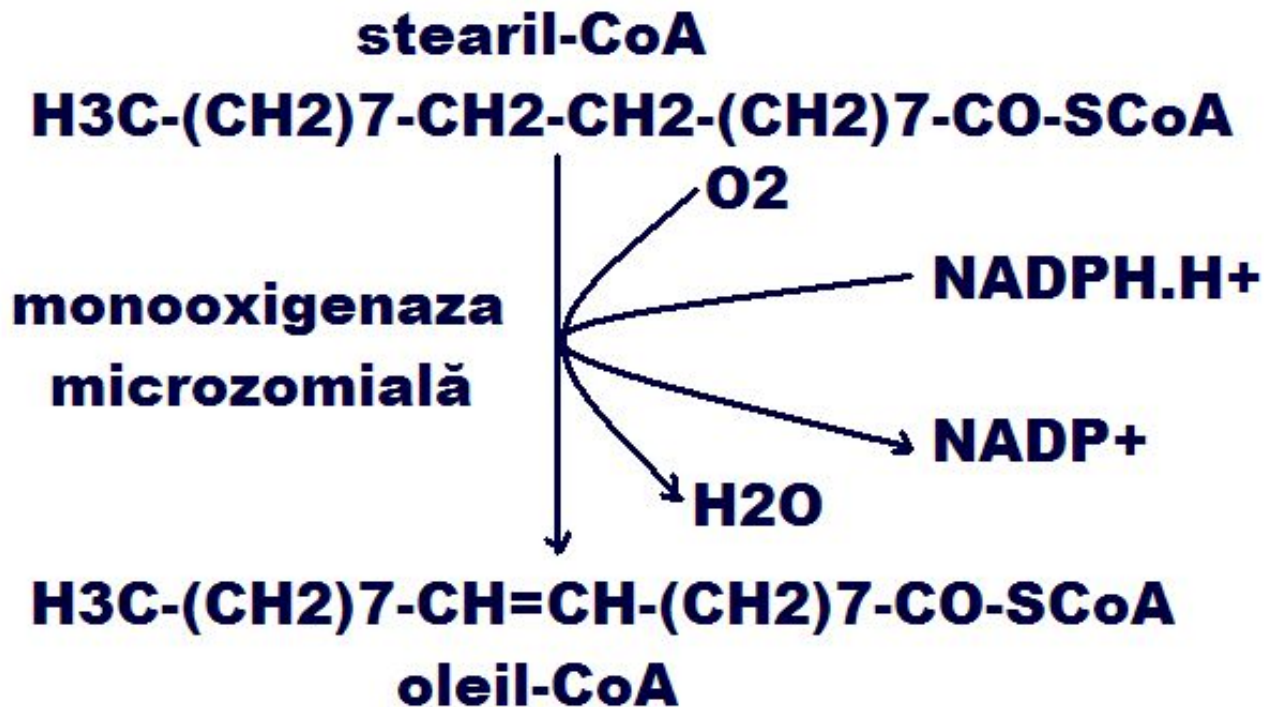
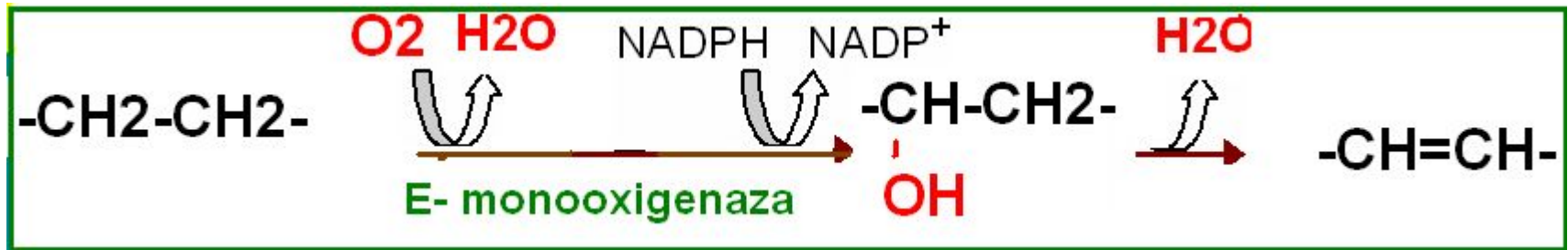
hidroxiacil CoA



Синтез ненасыщенных жирных кислот

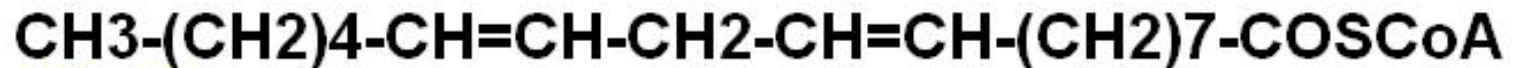
- Моноеновые жирные кислоты – пальмитоолеиновая и олеиновая – синтезируются из пальмитиновой и стеариновой кислот под действием фермента **десатураза**.
- Процесс протекает в ЭР клеток печени и жировой ткани при участии молекулярного кислорода, НАДФН, цитохрома *b5*, ФАД.

Синтез ненасыщенных жирных кислот



- Десатураза млекопитающих может образовать двойные связи только на участке цепи жирной кислоты от 9-го до 1-го углеродных атомов.
- Поэтому в организме млекопитающих, в том числе и человека, не синтезируются линолевая (18:2; 9,12) и линоленовая (18:3; 9,12,15) кислоты – **незаменимые жирные кислоты.**
- Арахидоновая кислота (20:4; 5,8,11,14) у большинства млекопитающих синтезируется из линолевой кислоты.

Синтез арахидоновой кислоты

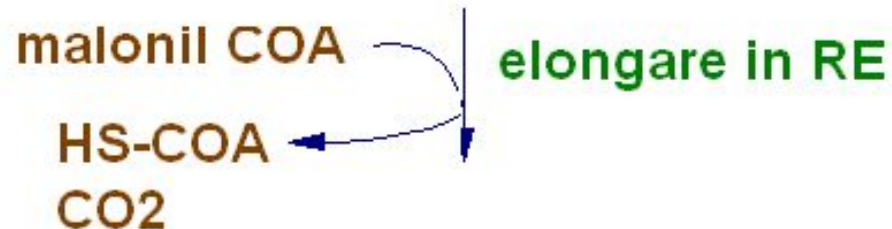


a. linoleic
(18:2^{Δ9,12})



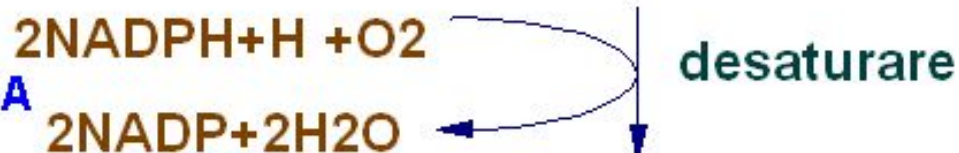
γ-linolenoilCoA

(18:3^{Δ6,9,12})



Dihomo-γ-

linolenoil-CoA



Arahidonil CoA

(20:4^{Δ5,8,11,14})

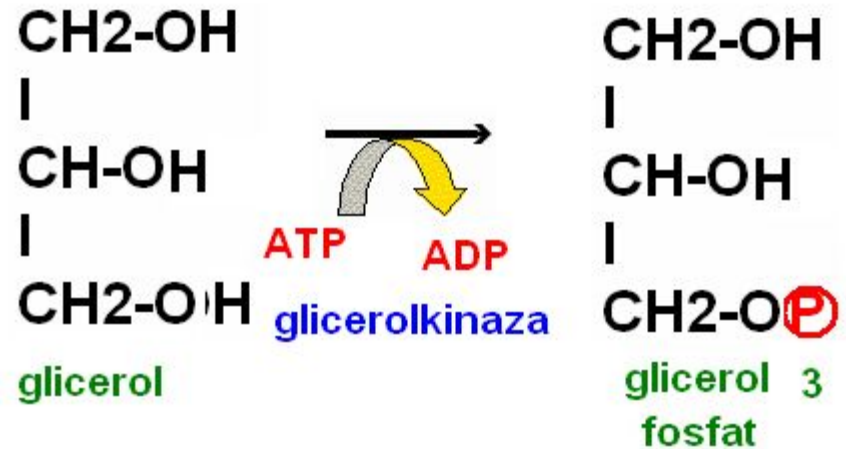
Синтез триацилглицеролов

- Локализация процесса – печень, жировая ткань.
- Синтез происходит из глицерол-3-фосфата и ацил-СоА (главным образом стеариновой, пальмитиновой и олеиновой).

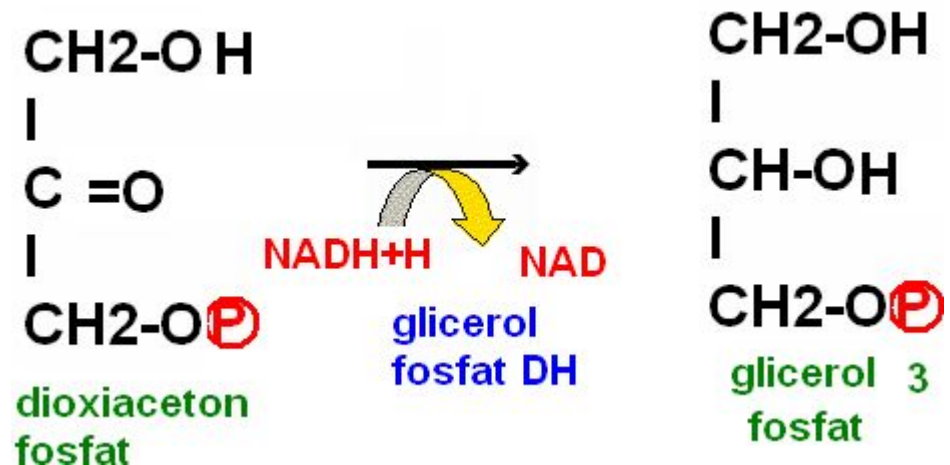
Синтез триацилглицеролов

Пути образования глицерол-3-фосфата:

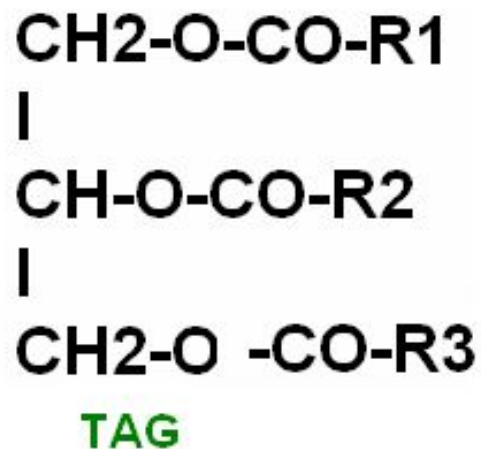
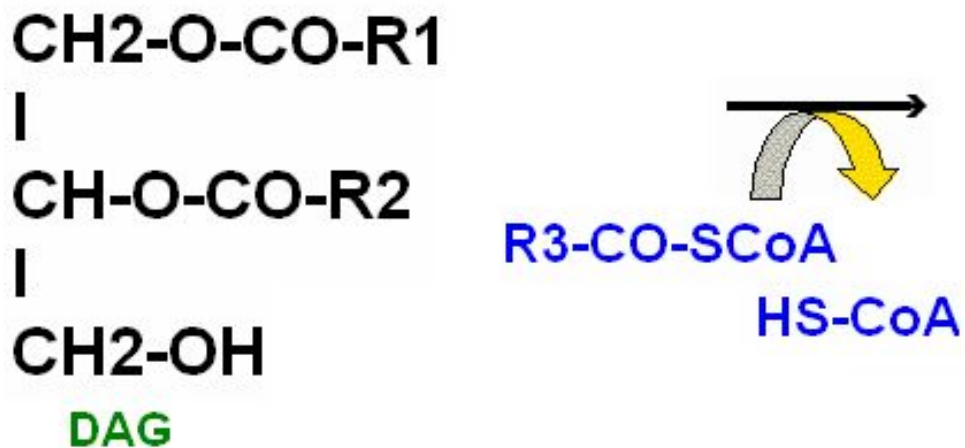
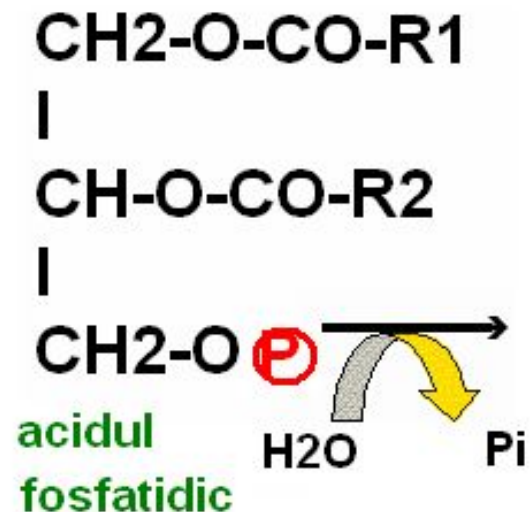
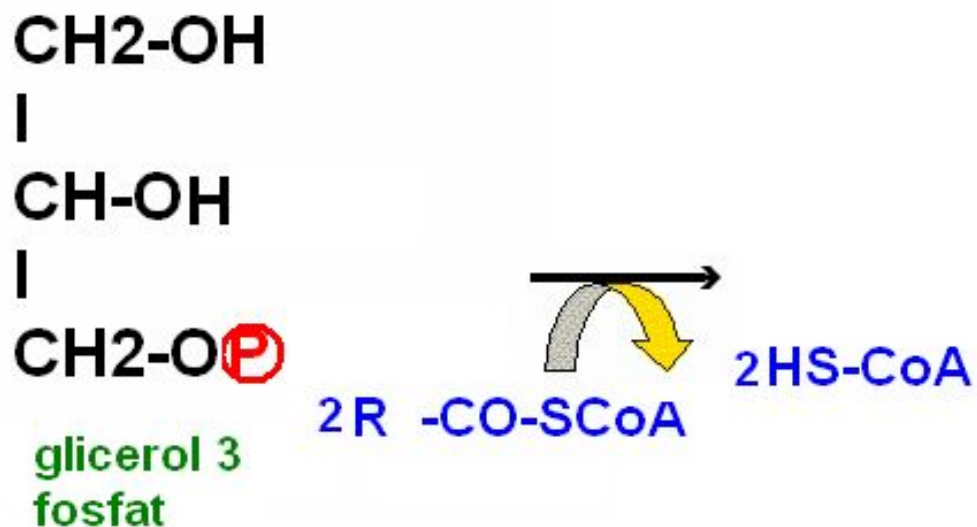
1. Печень, почки,
стенка кишечника



2. Печень, мышцы,
жировая ткань.



Синтез триацилглицеролов

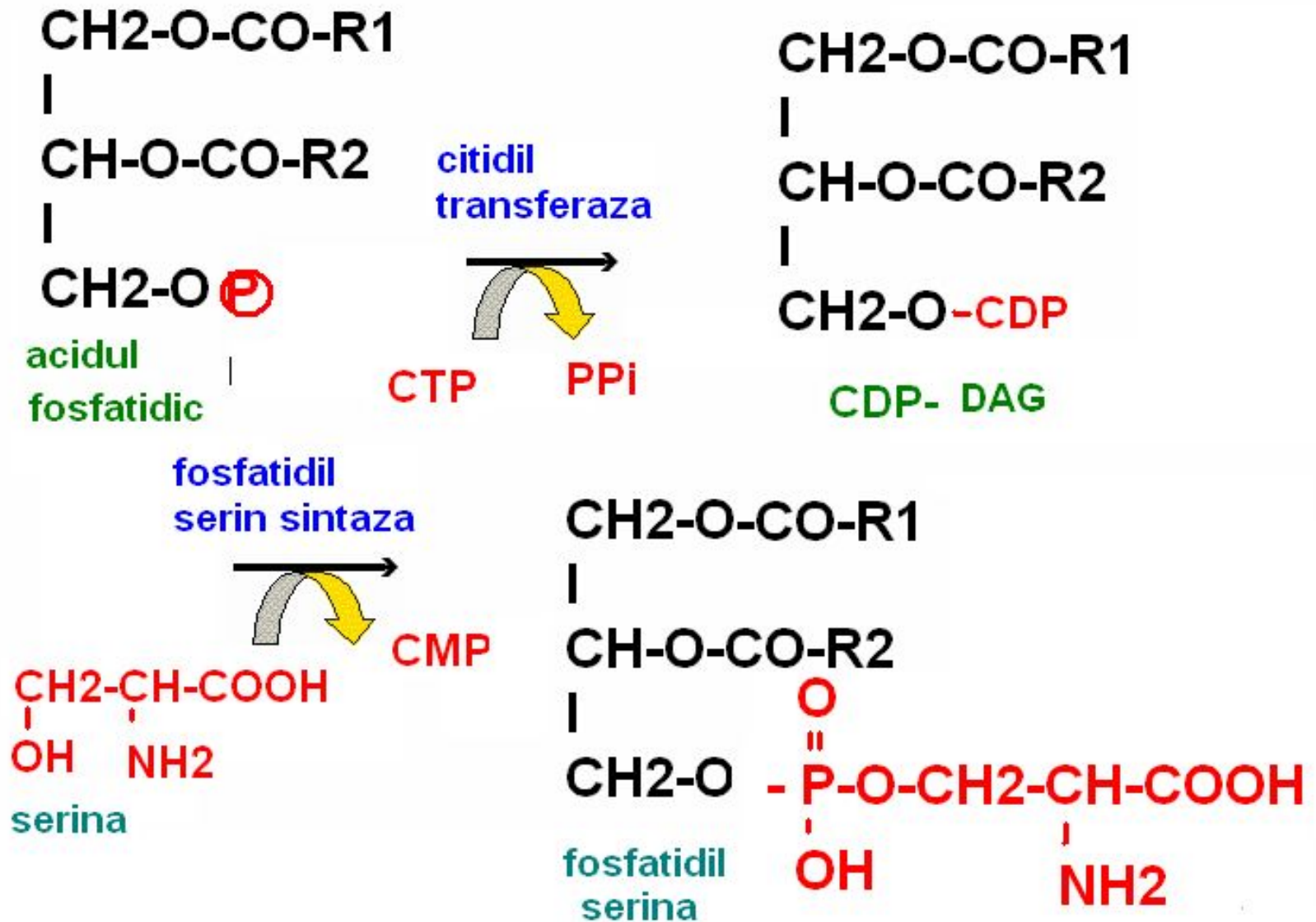


Синтез фосфолипидов

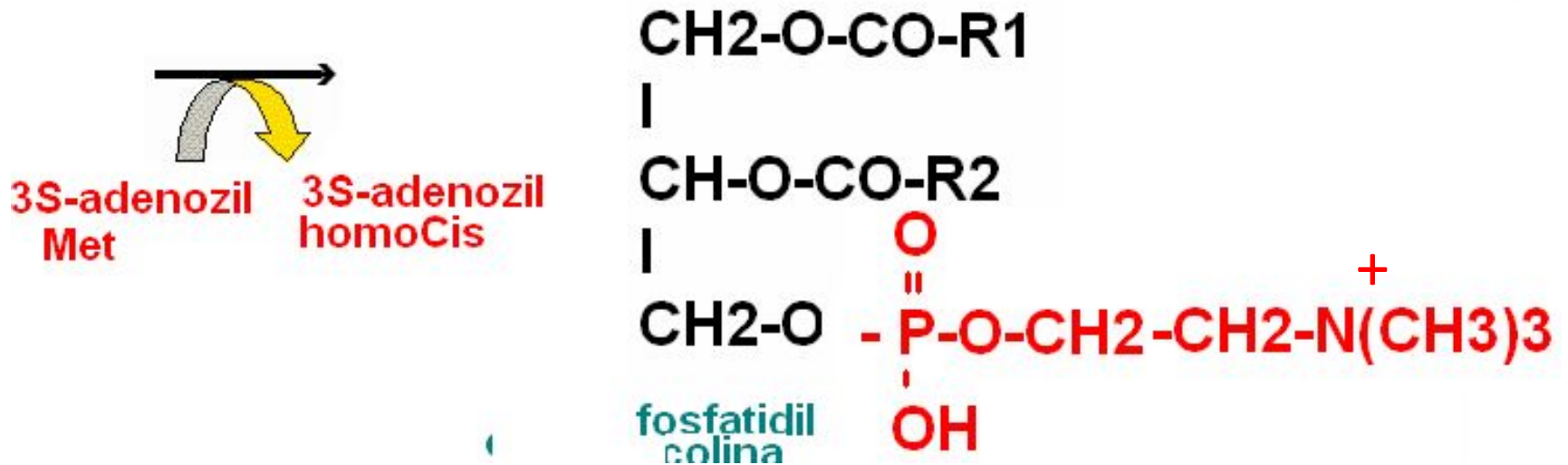
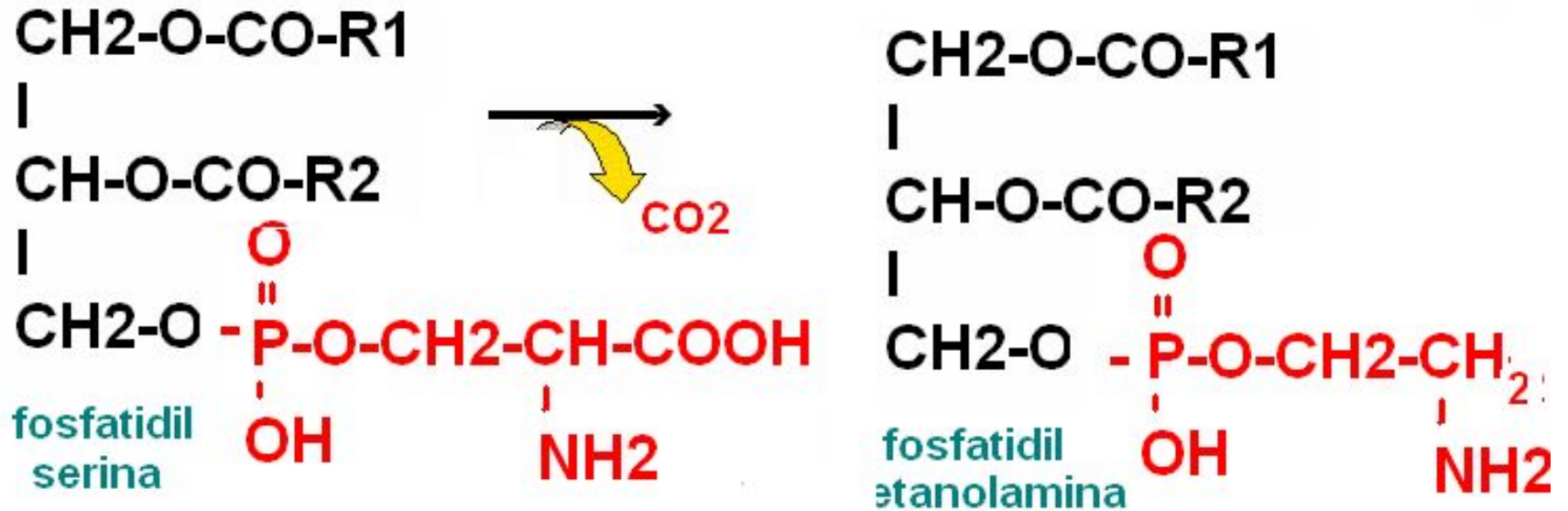
- интенсивно происходит в печени, стенке кишечника, семенниках, яичниках, молочной железе.
- Протекает в эндоплазматической сети.

2 пути.

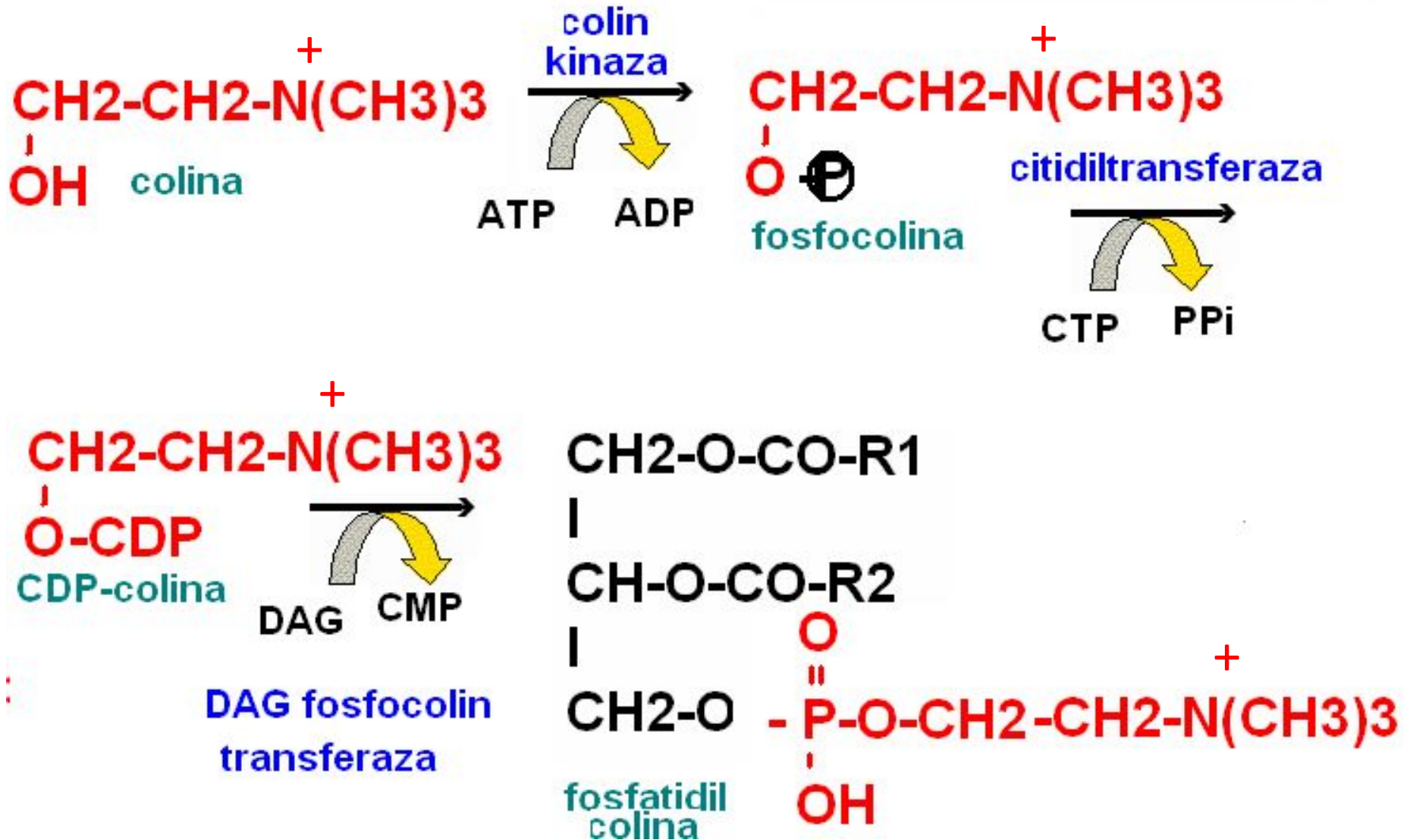
I. Синтез фосфолипидов



I. Синтез фосфолипидов

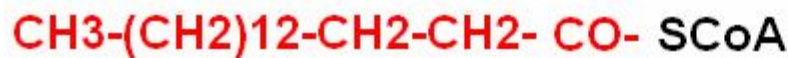


II. Синтез фосфолипидов



Синтез сфингомиелинов

1. Пальмитоил-СоА + серин $\rightarrow \rightarrow \rightarrow$ сфингозин
2. Сфингозин + ацил-СоА \rightarrow церамид
3. Церамид + СДФ-холин \rightarrow сфингомиелин



Palmitil CoA



Ser

palmitoil transferaza



cetosfingoreductaza



cetodihidro-sfingozina



acil-transferaza



dihidrosfingozina



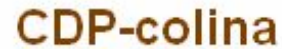
dihidroceramida



dihidroceramidDH



ceramida



sfingomiolina



Синтез гликолипидов

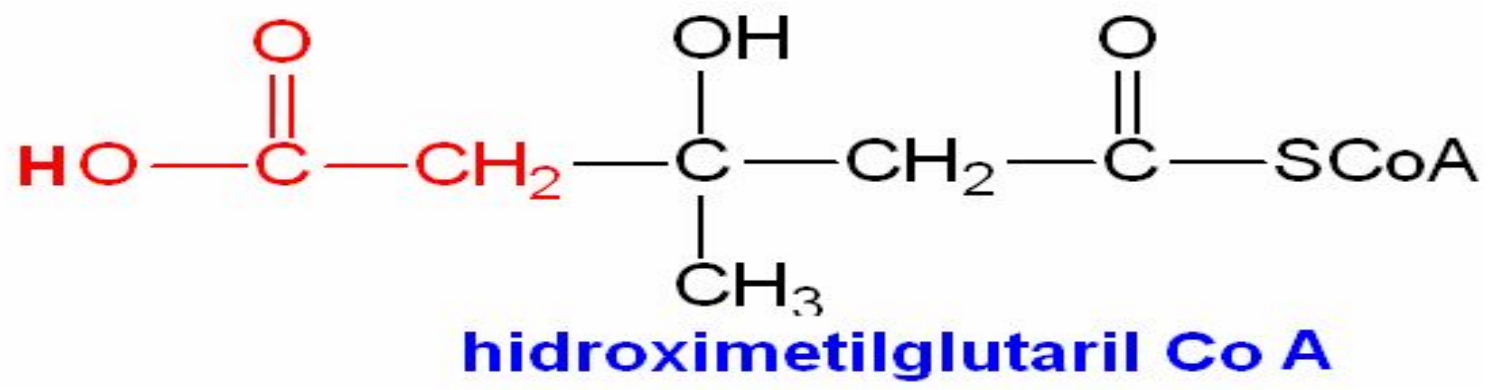
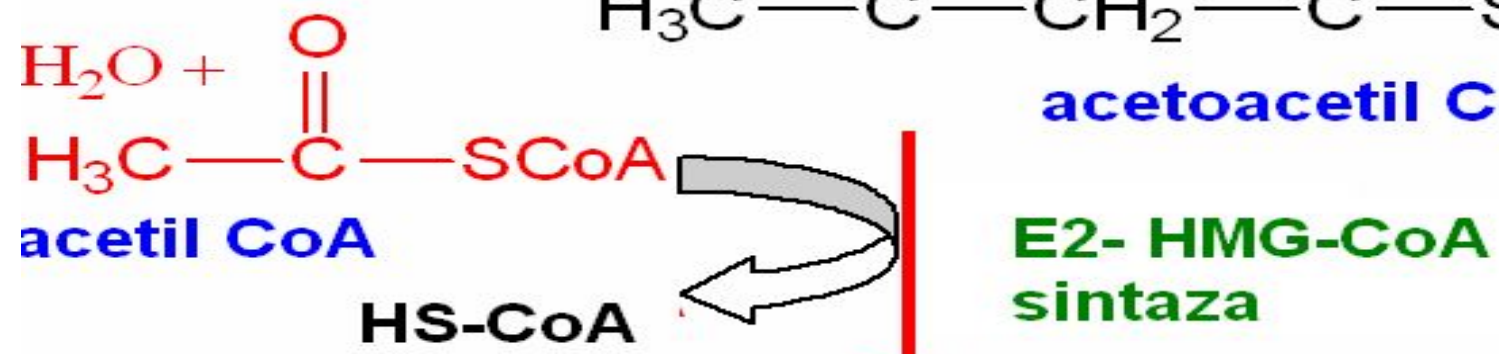
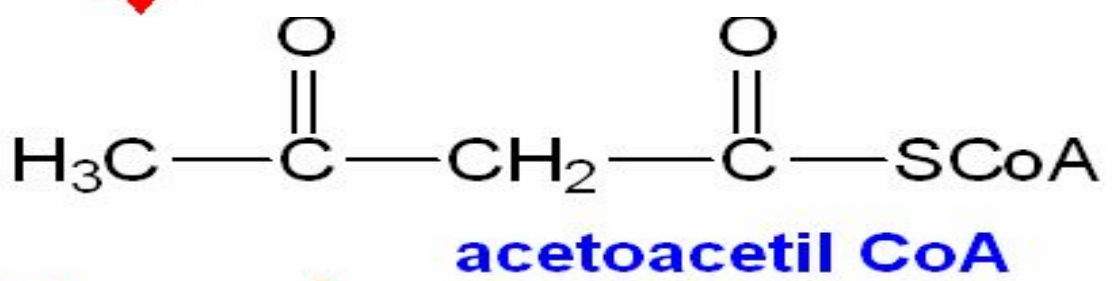
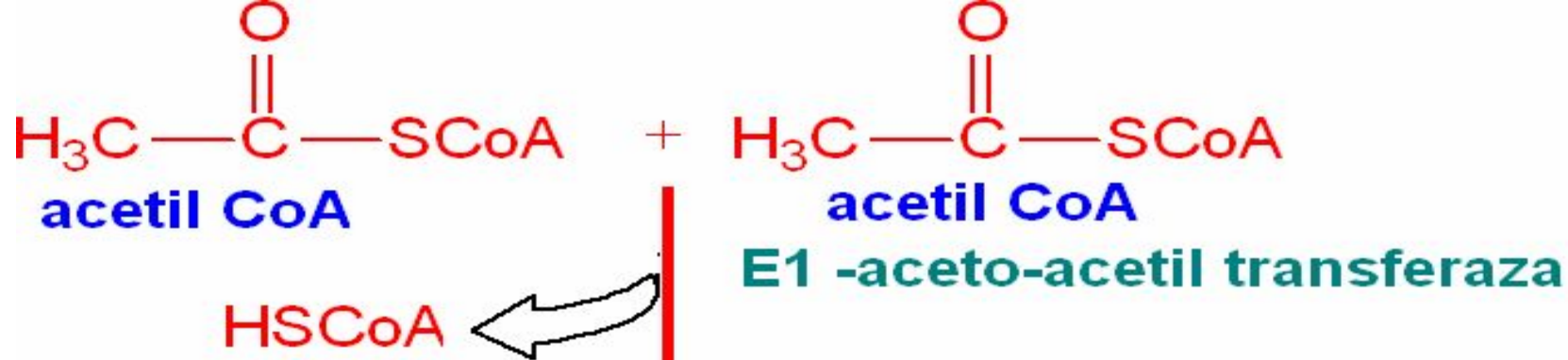
- Церамид + УДФ-глюкоза \rightarrow глюкоцереброзид + УДФ
- Церамид + УДФ-галактоза \rightarrow галактоцереброзид + УДФ
- Галактоцереброзид + PAPS \rightarrow сульфатид + PAP
- Церамид + (УДФ-производные углеводов)_n + CMP-NANA \rightarrow ганглиозиды + (УДФ)_n + CMФ

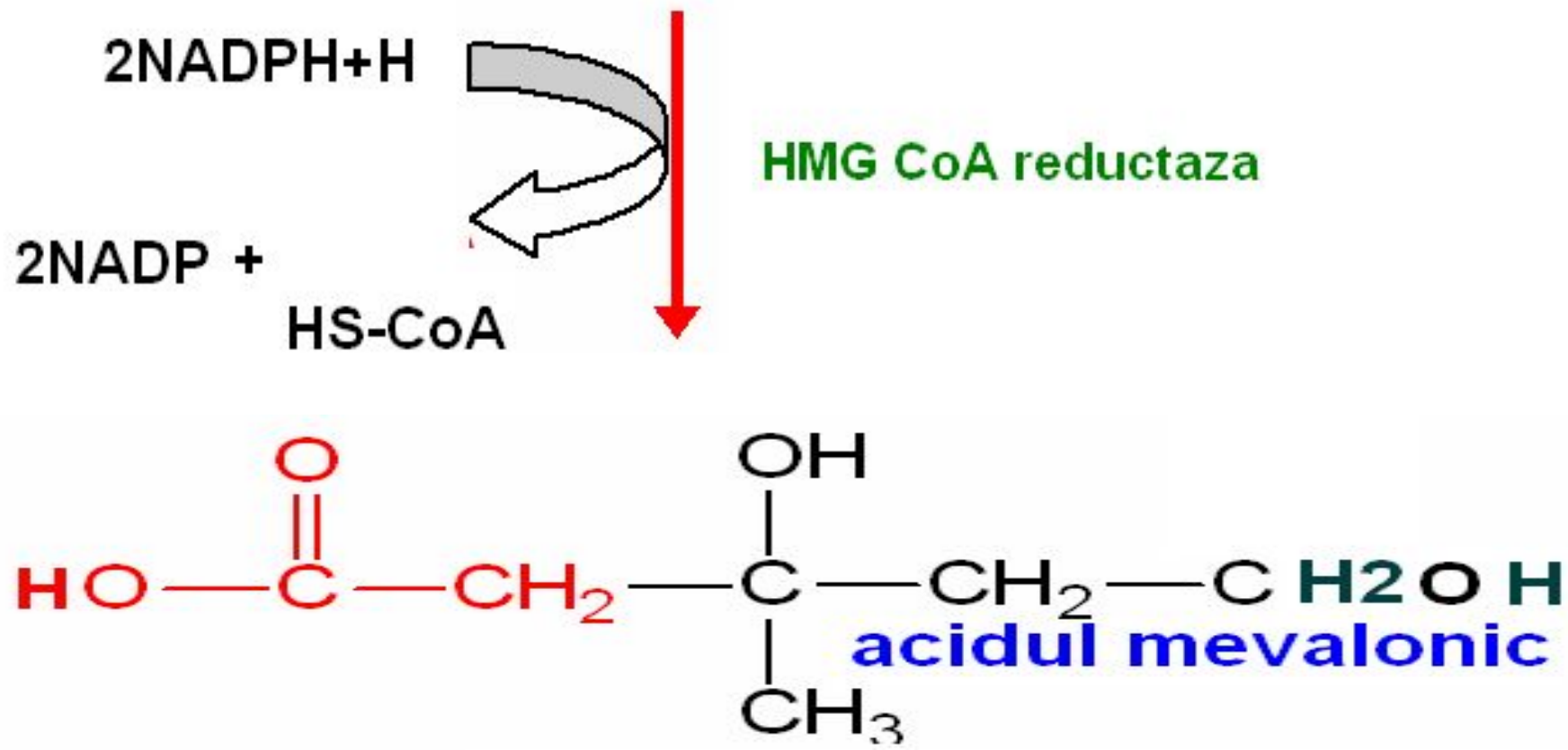
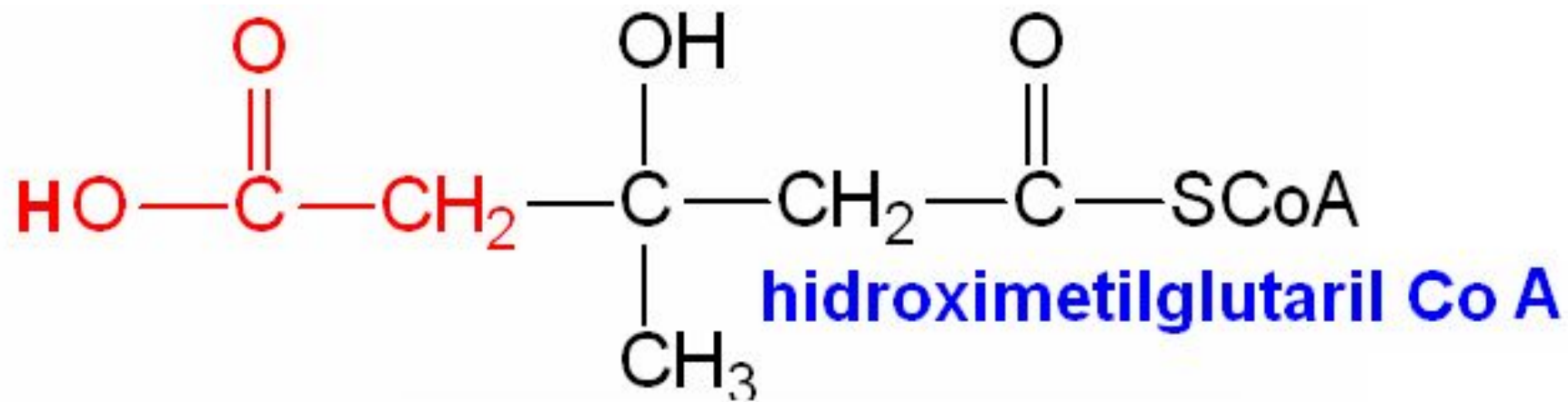
Синтез холестерина

- За сутки синтезируется 1г холестерина.
- С пищей поступает 0,3-0,5г.
- Локализация – **печень**, эпителий кишечника, остальные ткани.
- Субстрат – **ацетил-СоА**.

Этапы:

1. Синтез мевалоновой кислоты;
2. Синтез сквалена;
3. Циклизация сквалена в холестерин.





Регуляция биосинтеза холестерина

Регуляторный фермент –

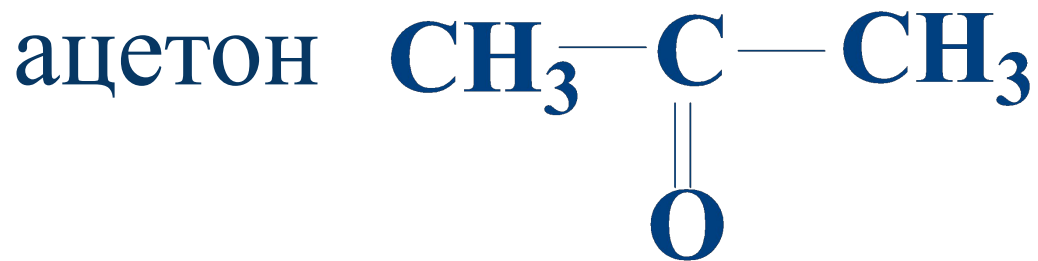
ГМГ-КоА-редуктаза

- Ингибиторы – холестерол, мевалоновая кислота, желчные кислоты.

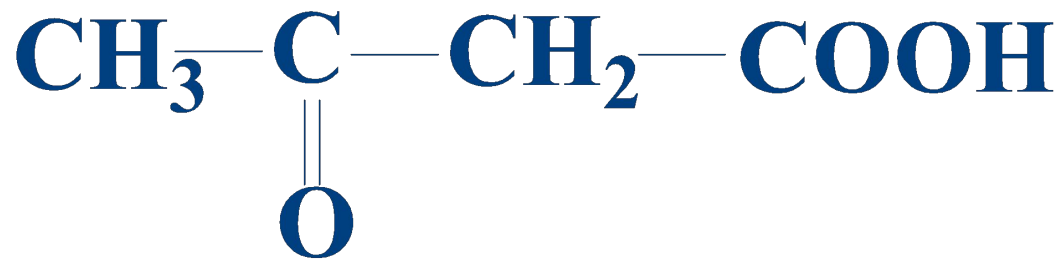
Гормональная регуляция:

- Активаторы: инсулин (дефосфорилирует фермент), тиреоидные гормоны.
- Ингибиторы: глюкагон (фосфорилирует фермент) и глюкокортикоиды.

«Кетоновые тела»:



ацетоуксусная кислота (ацетоацетат)

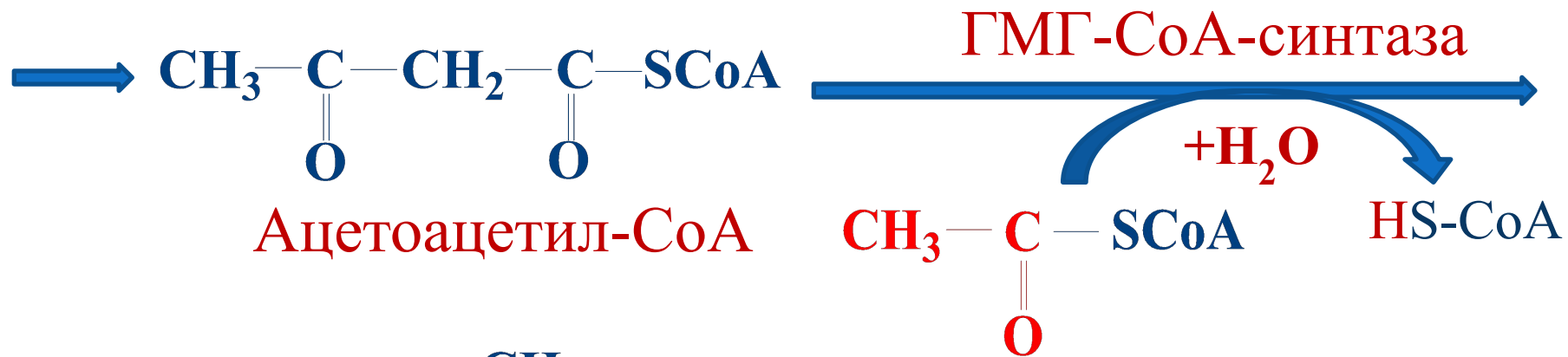


β-оксимасляная кислота (гидроксибутират)



Синтез «кетоновых тел»

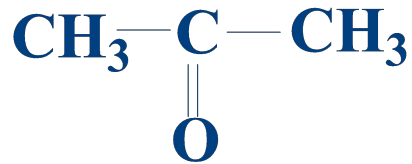
- Происходит только в **печени**.
- Субстратом является **ацетил-СоА**.





Ацетоацетат

$-\text{CO}_2$



Ацетон

$\text{NADH}+\text{H}^+$

NAD^+

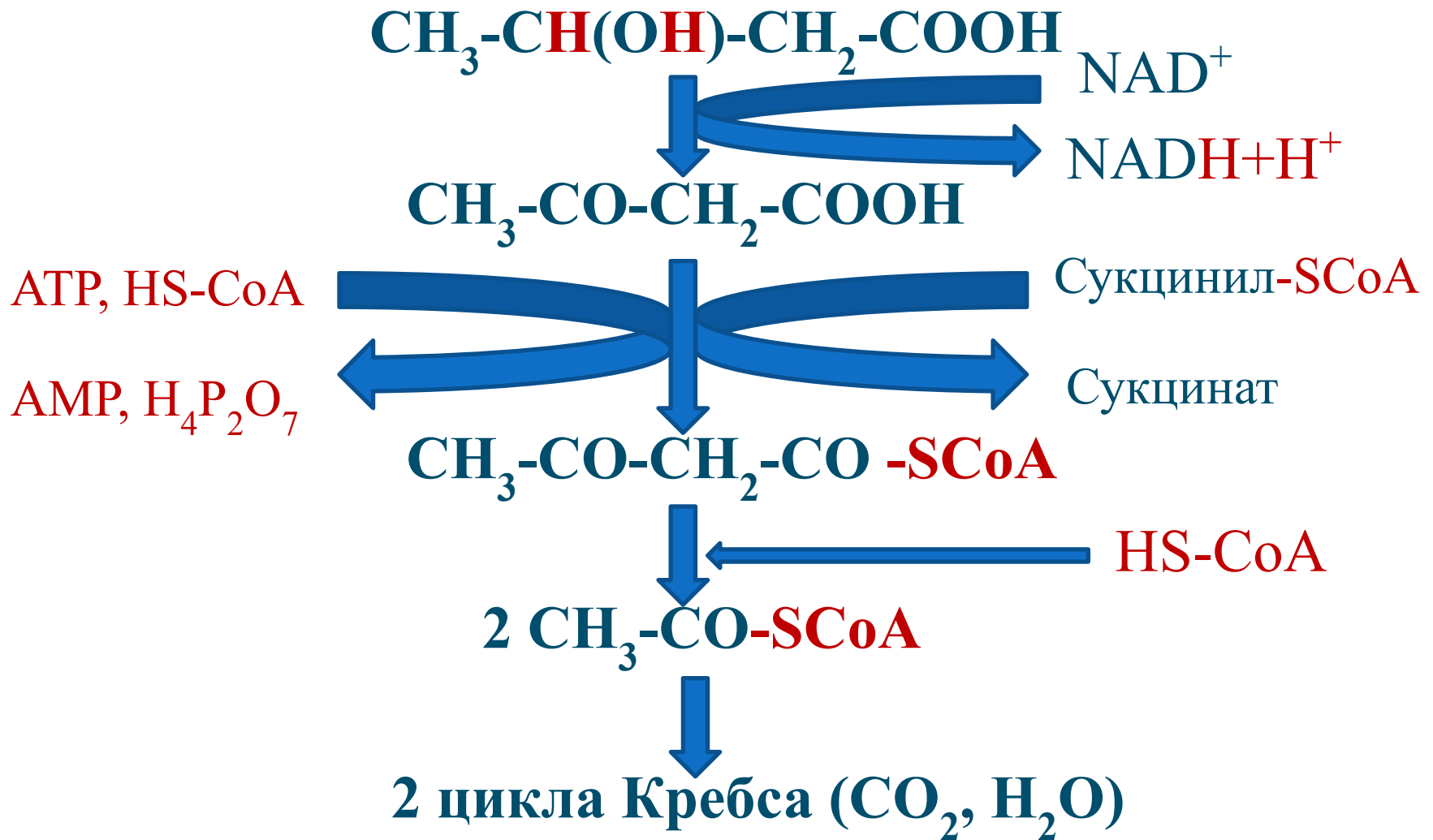


β -гидроксибутират

Использование «кетонových тел» в тканях

- используются в качестве «топлива» сердечной мышцей, корковым слоем почек (в нормальных условиях), головным мозгом (при голодании и диабете).

Использование «кетоновых тел» в тканях



- Нормальная концентрация «кетоновых тел» (0,03–0,2 ммоль/л).
- При патологических состояниях (сахарный диабет, голодание) концентрация кетоновых тел в сыворотке крови увеличивается до 16–20 ммоль/л.
- **Кетонемия** – увеличение концентрации кетоновых тел в крови.
- **Кетонурия** – выделение кетоновых тел с мочой.

Причины кетонемии

- 1. Увеличение концентрации ацетил-СоА** (усиленное расщепление липидов).
- 2. Уменьшение концентрации оксалоацетата** (при отсутствии углеводов или нарушении их использования оксалоацетат расходуется на образование глюкозы).

ГЛЮКОЗА

ТАГ

Нормальные условия

Сахарный диабет

ЖК

пируват

Ацетил-СоА

КЕТОНОВЫЕ
тела

оксалоацетат

ЦИКЛ
Кребса



Эйкозаноиды.

Жирорастворимые витамины.

Регуляция и патология

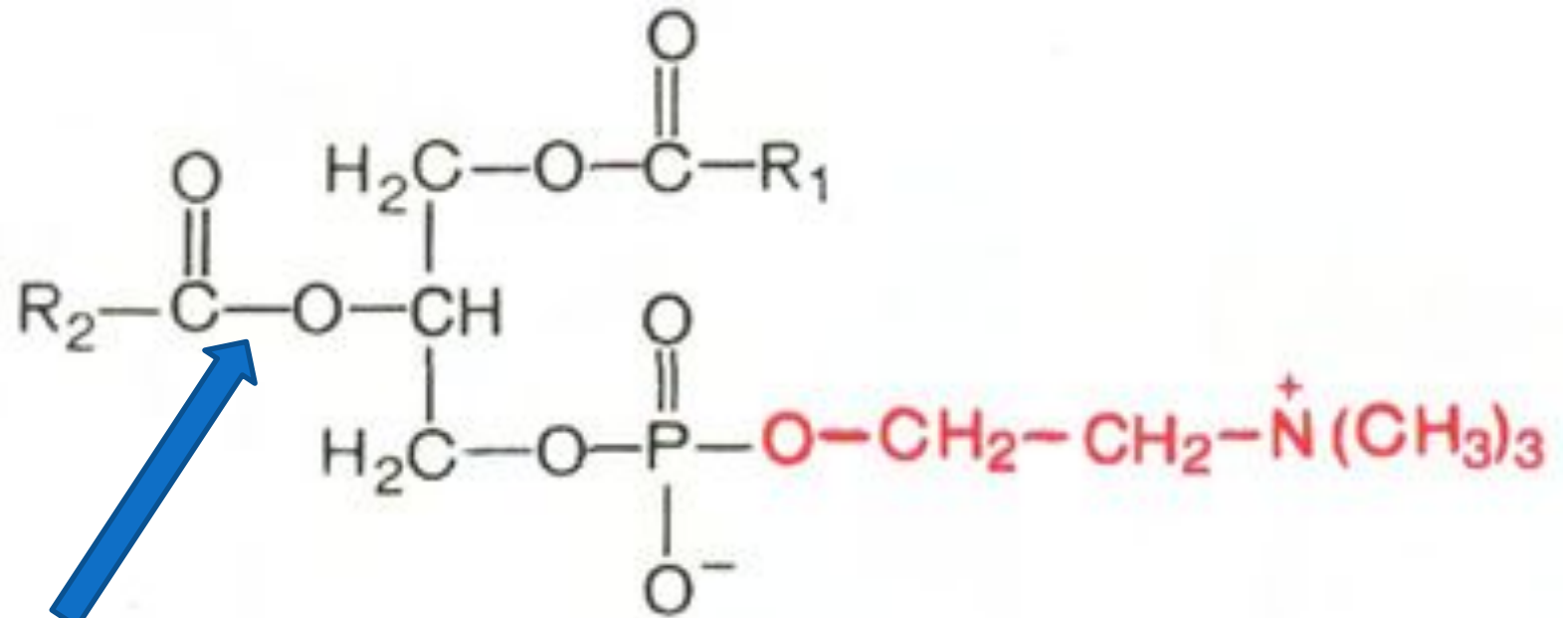
липидного обмена

Эйкозаноиды

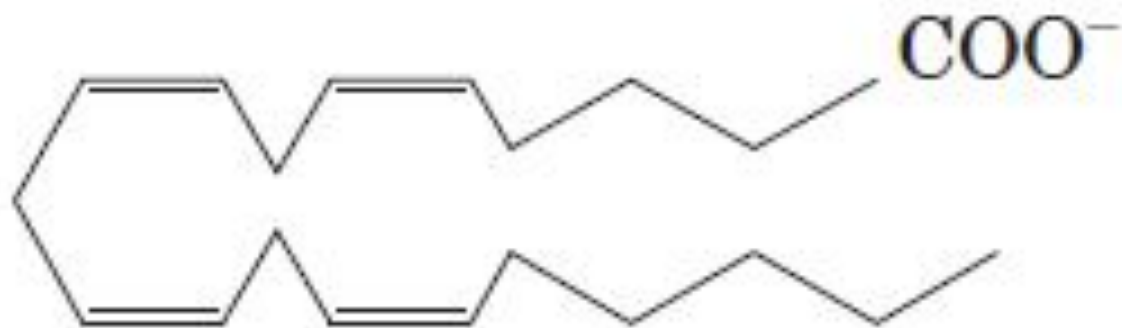
Биологически активные вещества, аутокринные и паракринные гормоны. К ним относятся:

- простагландины;
- простациклины;
- тромбоксаны;
- лейкотриены.

Синтезируются из арахидоновой кислоты, которая освобождается из мембранных фосфолипидов под действием **фосфолипазы А2**.



Фосфолипаза А2



Arachidonate,
20:4($\Delta^{5,8,11,14}$)

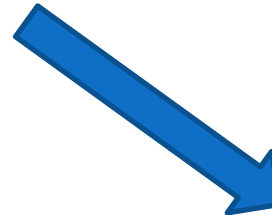
Синтез эйкозаноидов

Арахидоновая кислота

Циклоксигеназа



Липоксигеназа



Простагландины
(PGG₂)

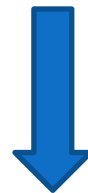
Лейкотриены



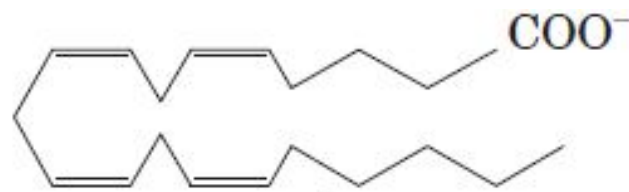
Простациклины
(PGI₂)

Простагландины
(PGH₂)

Тромбоксаны
(TXA₂ и TXB₂)



Простагландины
(PGD₂, PGE₂ и PGF₂)



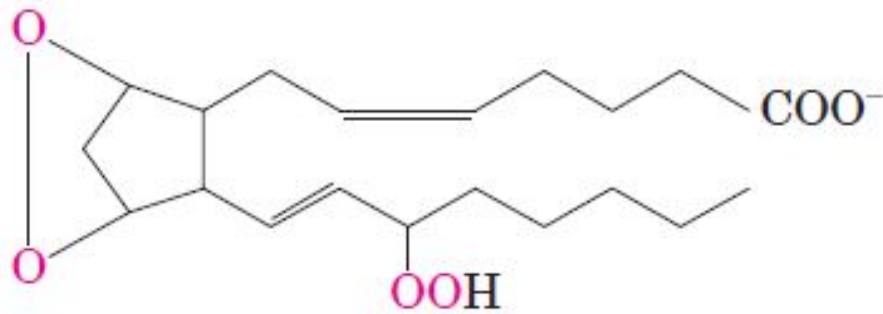
Arachidonate,
20:4($\Delta^{5,8,11,14}$)

cyclooxygenase
activity of COX

2O_2

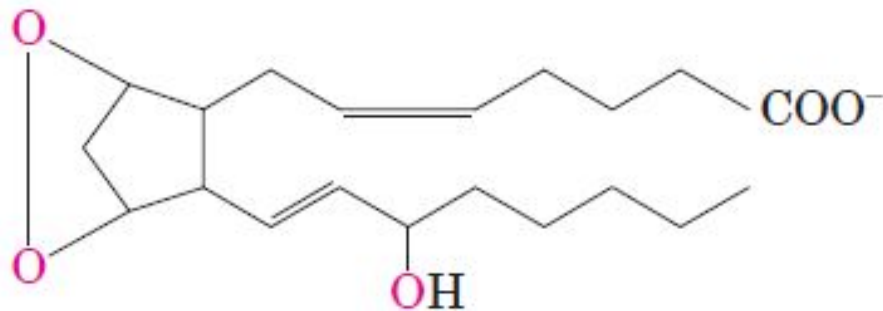


← --- aspirin, ibuprofen



PGG_2

peroxidase
activity
of COX



PGH_2

Механизм действия эйкозаноидов

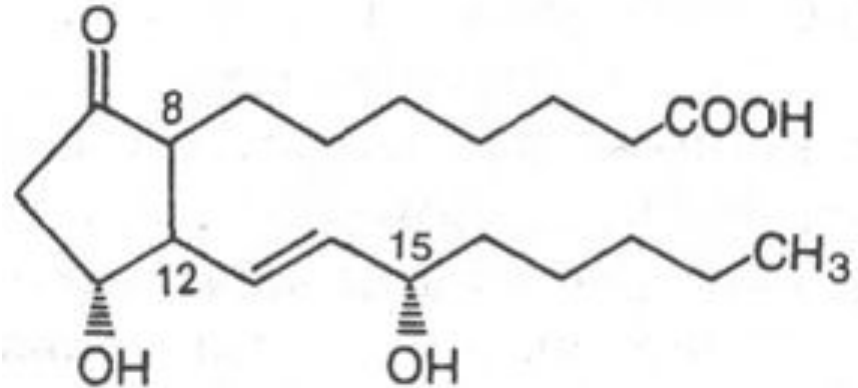
Являются гормонами местного действия.

- Действуют по аутокринному и/или паракринному механизмам.
- Действуют на клетки через специальные рецепторы.
- Некоторые рецепторы эйкозаноидов связаны с аденилатциклазой и протеинкиназой A (\uparrow или \downarrow цАМФ) – PGE, PGF, PGI, TXA₂.
- Лейкотриены действуют через механизмы, увеличивающие уровень Ca²⁺ в клетке.

Простагландины (PG)

- представляют собой 20-углеродные жирные кислоты, содержащие 5-углеродное кольцо и гидроксид- и/или кетогруппы.
- Делятся на серии (от А до I) в зависимости от природы заместителя в 9-м положении. Нижний цифровой индекс означает число двойных связей в боковых цепях (от 1 до 3-х).
- Основные первичные природные простагландины - серия PGE (ether-soluble) и серия PG F (phosphate-soluble).

Простагландины (PG)



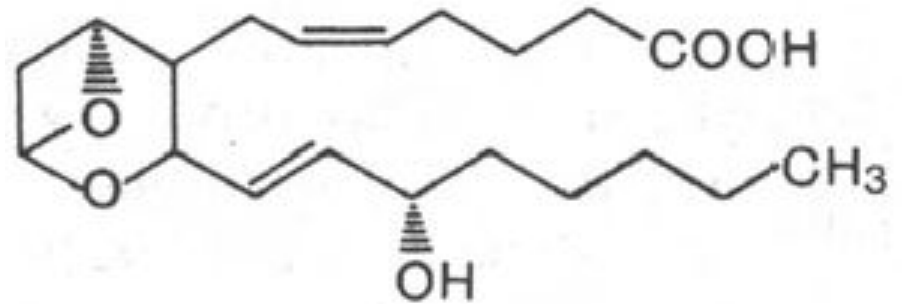
Простагландин PGE₁

Основные биологические эффекты:

- Сокращение гладкой мускулатуры.
- Регуляция притока крови к определенному органу.
- Переменчивое влияние на кровяное давление.
- Контролируют транспорт ионов через мембраны и др.

Тромбоксаны

Все тромбоксаны имеют шестичленное кольцо, включающее атом кислорода.



Тромбоксан ТХА₂

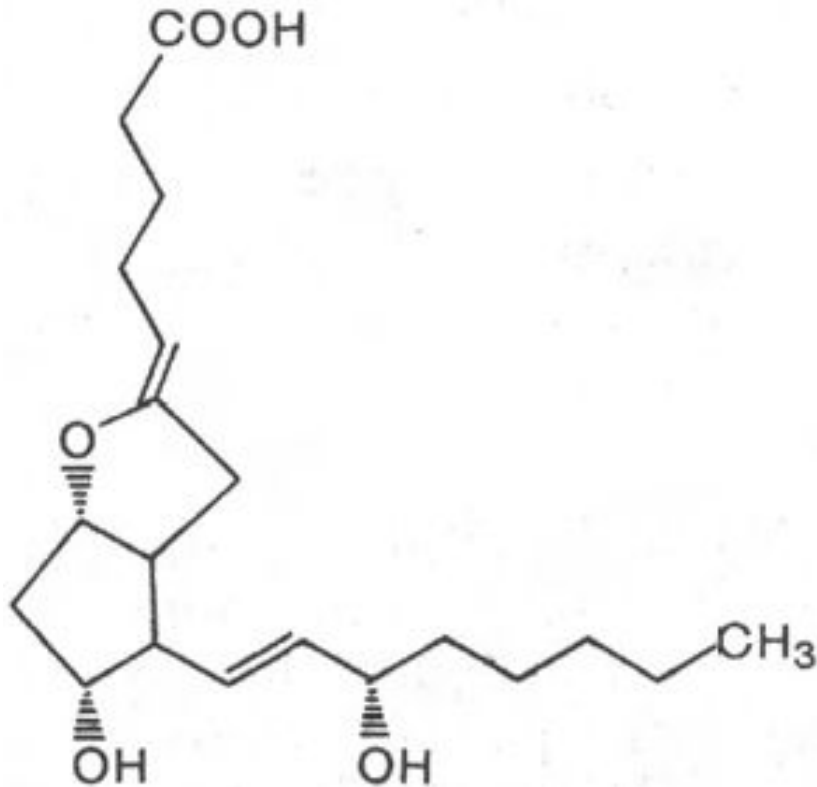
Образуются в тромбоцитах.

Биологические эффекты:

- вызывают сужение кровеносных сосудов и агрегацию тромбоцитов.

Простациклины

Имеют 2 кольца: одно пятичленное, другое – с участием атома кислорода.



Простациклин PGI₁

Образуются в стенках кровеносных сосудов.

Биологические эффекты:

- Сильные ингибиторы агрегации тромбоцитов.

Роль эйкозаноидов в тромбообразовании

- Тромбоксаны и простаглицлины являются антагонистами.
- Соотношение тромбоксана и простаглицлина определяет тромбообразование на поверхности эндотелия сосудов.
- При разрушении клеток эндотелия (атеросклеротическая бляшка) синтез простаглицлинов снижается.

Роль эйкозаноидов в тромбообразовании

- При контакте тромбоцитов с поврежденной стенкой сосуда активируется фосфолипаза А₂, в результате увеличивается синтез и секреция ТХА₂, стимулирующего агрегацию тромбоцитов и образование тромба в области повреждения, что часто приводит к инфаркту миокарда.

- **!!! При потреблении пищи с преобладанием эйкозапентаеновой кислоты (рыбий жир) в клетках эндотелия синтезируются более сильные ингибиторы тромбообразования (PGI₃, PGE₃, PGD₃) – снижение риска образования тромба и развития инфаркта миокарда.**

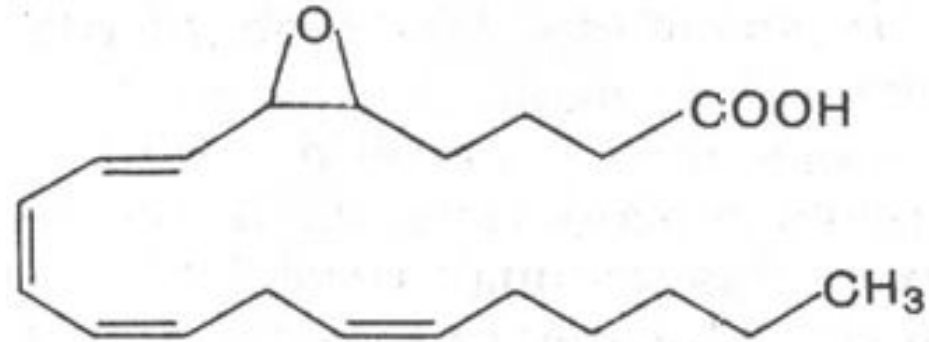
Лейкотриены

Название «лейкотриены» происходит от: «лейкоциты» (впервые были обнаружены в лейкоцитах) и «триены» (из четырех ненасыщенных связей три являются конъюгированными).

Синтезируются в лейкоцитах, тромбоцитах и макрофагах.

Биологические эффекты:

- Являются медиаторами воспалительных реакций.
- Вызывают сокращение мышечной ткани бронхов.
- Способствуют сокращению коронарных сосудов.



Лейкотриен $LT A_4$

Роль эйкозаноидов в воспалении

Воспаление – реакция организма на повреждение или инфекцию, направленная на уничтожение инфекционного агента и восстановление поврежденной ткани.

При воздействии на клетку гистамина, кининов, комплекса антиген-антитело происходит активация фосфолипазы А₂, что приводит к увеличению синтеза эйкозаноидов.

Роль эйкозаноидов в воспалении

Многие эйкозаноиды выполняют функцию медиаторов воспаления и действуют на всех этапах воспаления.

Увеличивают проницаемость капилляров, лейкоциты проходят через сосудистую стенку. Лейкотриен В₄ и липоксин А₄ являются мощными факторами хемотаксиса: стимулируют движение лейкоцитов в область воспаления и секрецию ими лизосомальных ферментов и фагоцитоз чужеродных частиц.

Лекарственные препараты – ингибиторы синтеза эйкозаноидов

- **Нестероидные противовоспалительные препараты (аспирин, ибупрофен)** ингибируют циклоксигеназу, что приводит к уменьшению синтеза простагландинов, не ингибируют синтез лейкотриенов.
- **Стероидные противовоспалительные препараты** индуцируют синтез белков – липокортинов, которые ингибируют фосфолипазу A₂, уменьшая синтез всех типов эйкозаноидов.

Мембранные фосфолипиды

Фосфолипаза A2 → **X**

Арахидоновая кислота

Стероиды

Циклоксигеназа → **X**

Липоксигеназа

Простагландины
(PGG₂)

Лейкотриены

Аспирин



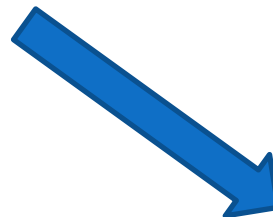
Простациклины
(PGI₂)

Простагландины
(PGH₂)

Тромбоксаны
(TXA₂ и TXB₂)



Простагландины
(PGD₂, PGE₂ и PGF₂)



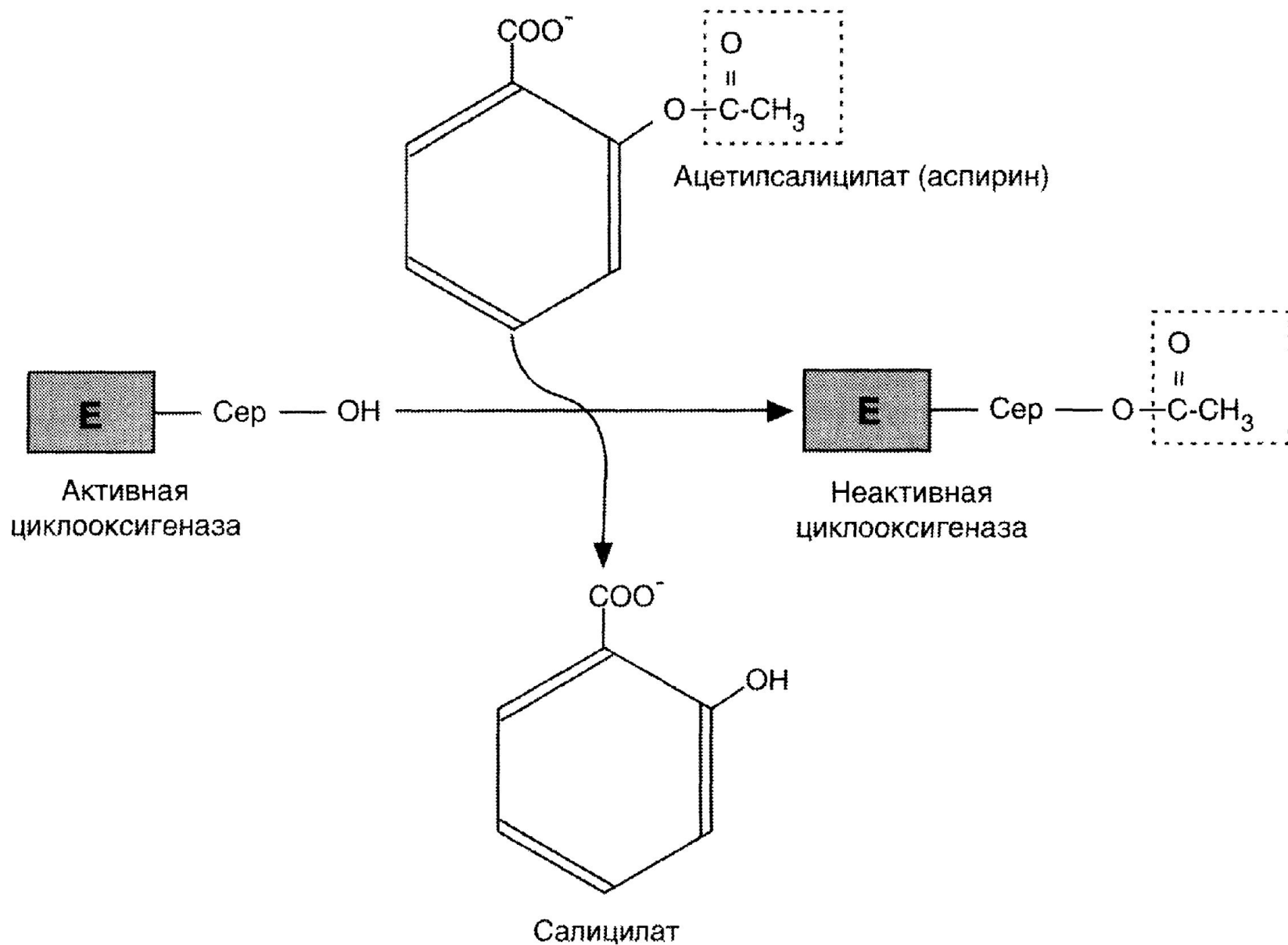


Рис. 8-54. Механизм инактивации циклооксигеназы аспирином. Ацетильный остаток переносится с молекулы аспирина на OH-группу фермента и необратимо ингибирует его.

Бронхиальная астма

- Развитие симптомов бронхиальной астмы (бронхоспазм и экссудация слизи в просвет бронхов) обусловлено избыточным синтезом лейкотриенов тучными клетками, лейкоцитами и клетками эпителия бронхов.
- Использование аспирина или других нестероидных противовоспалительных препаратов увеличивает доступность арахидоновой кислоты для синтеза лейкотриенов, усугубляя бронхоспазм.
- Стероидные противовоспалительные препараты ингибируют использование арахидоновой кислоты и по циклоксигеназному, и по липоксигеназному пути, потому они не вызывают бронхоспазм.

Использование эйкозаноидов в качестве лекарств

- Аналоги PGE_1 и PGE_2 подавляют секрецию соляной кислоты в желудке, блокируя гистаминовые рецепторы II типа в клетках слизистой оболочки желудка (H_2 -блокаторы). Ускоряют заживление язв желудка и двенадцатиперстной кишки.
- PGE_2 и $\text{PGF}_{2\alpha}$ стимулируют сокращение гладкой мускулатуры матки. Используются для стимуляции родовой деятельности.

Жирорастворимые витамины

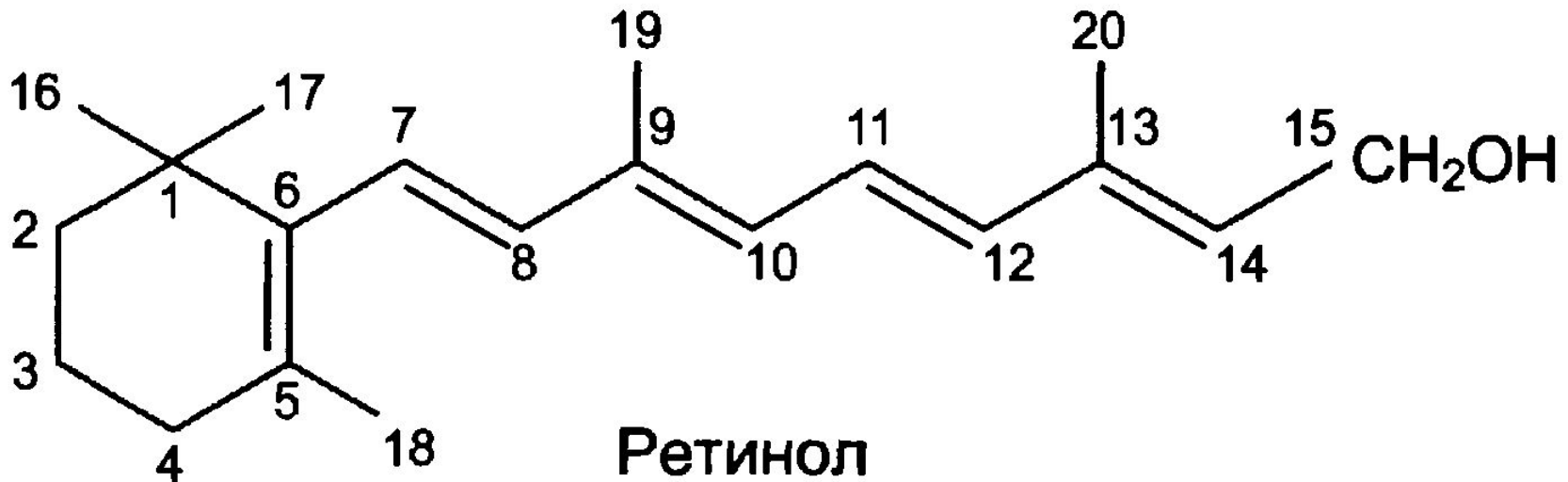
- Витамин А (антиксерофтальмический); ретинол.
- Витамин D (антирахитический); кальциферолы.
- Витамин Е (антистерильный, витамин размножения); токоферолы.
- Витамин К (антигеморрагический); нафтохиноны.

Витамин А (ретинол; антиксерофтальмический витамин)

Источники:

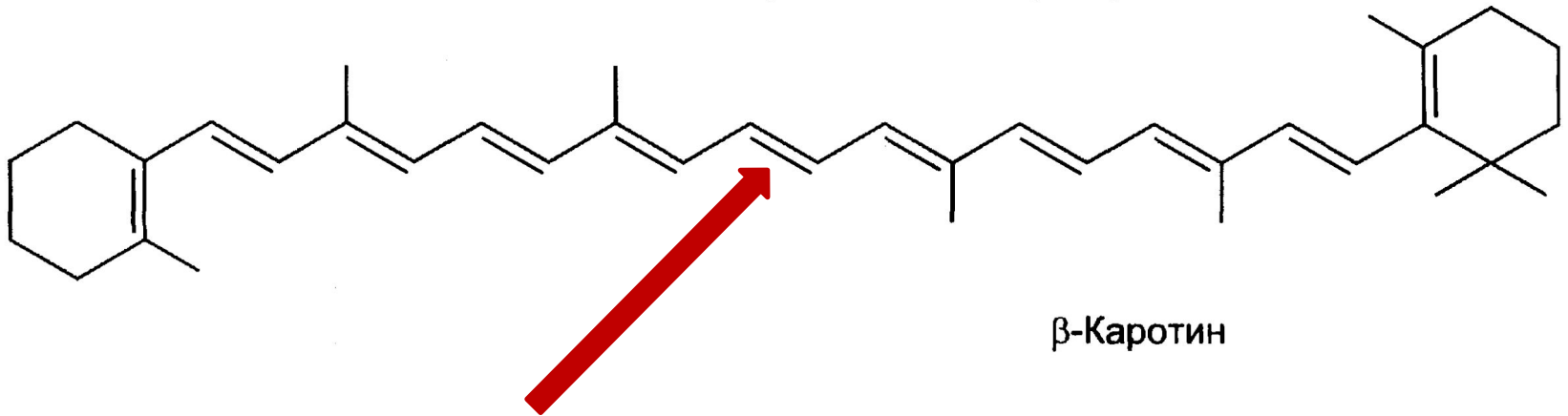
- Животные продукты – рыбий жир, печень крупного рогатого скота и свиней, яичный желток, молочные продукты.
- **Суточная потребность** – 1-2,5 мг витамина или 2-5 мг каротина.
- **Откадывается в печени.**
- В пищевых продуктах активность витамина А выражается в МЕ (1МЕ – 0,3 мг витамина или 0,6 мг каротина).

Витамин А



Ретинол – циклический непредельный одноатомный спирт, состоит из шестичленного кольца (β -ионон), двух остатков изопрена и первичной спиртовой группы.

Каротиноиды (провитамин А)

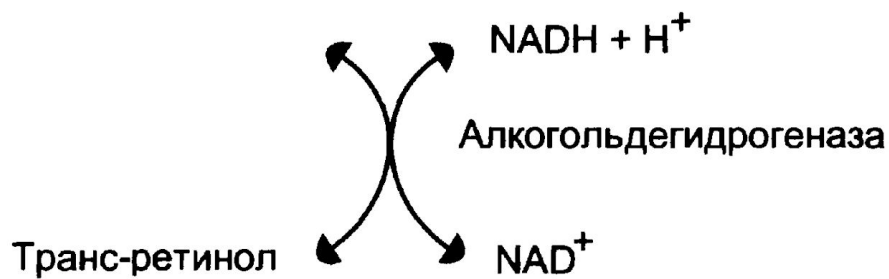
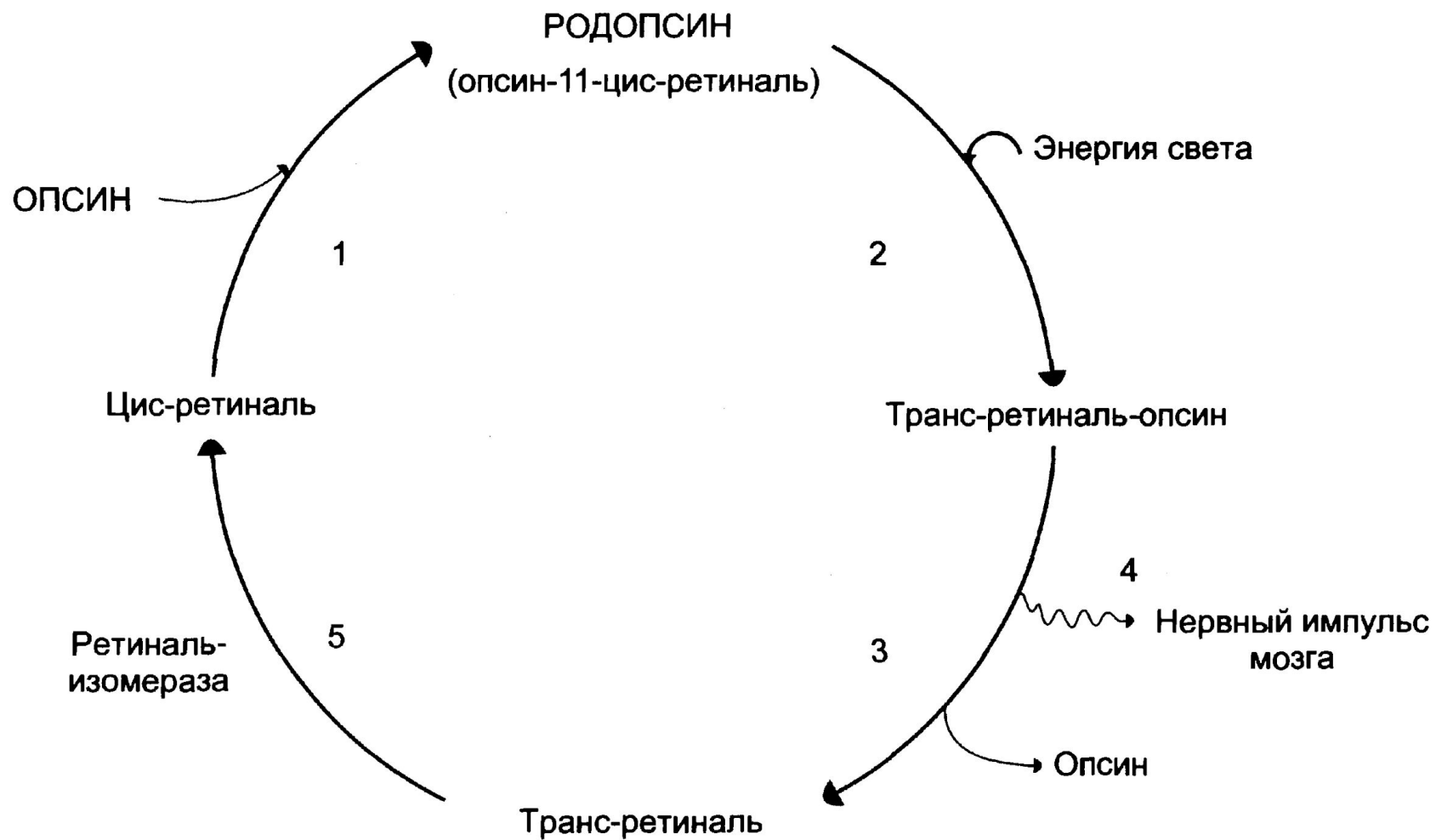


Растительные продукты – морковь, томаты, перец, салат.

Каротиндиоксигеназа (фермент слизистой оболочки кишечника и печени) превращает каротиноиды в 2 молекулы ретиналя.

Биологические функции витамина А

- В организме ретинол превращается в ретиналь и ретиноевую кислоту.
- Ретиноевая кислота является гормоном. Взаимодействуя с ядерными рецепторами, регулирует экспрессию генов, ответственных за рост и дифференцировку эпителиальных тканей, включительно кожи.
- Третиноин (Ретин-А) используется как противосеборейное, противовоспалительное, кератолитическое средство.
- 11-цис-ретиналь участвует в процессе светоощущения.



Гиповитаминоз А

- **Ксерофтальмия**, сухость роговой оболочки глаза (от греч. *xeros* – сухой, *ophthalmos* – глаз) вследствие закупорки слезного канала, эпителий которого подвергается ороговению.
- «**Кератомалация**» (от греч. *keras* – рог, *malatia* – распад). Распад и размягчение роговицы связаны с развитием гнойного процесса, поскольку гнилостные микроорганизмы при отсутствии слезной жидкости быстро развиваются на поверхности роговицы.
- **Куриная, или ночная, слепота (гемералопия)** – потеря остроты зрения.

Гиповитаминоз А

- Торможение роста, снижение массы тела, общее истощение организма.
- Специфические поражения эпителия кожи (пролиферация и патологическое ороговение, фолликулярный гиперкератоз, кожа усиленно шелушится, становится сухой, вторичные гнойные и гнилостные процессы).
- Поражение эпителия слизистой оболочки всего пищеварительного тракта, мочеполового и дыхательного аппаратов.

Гипервитаминоз А

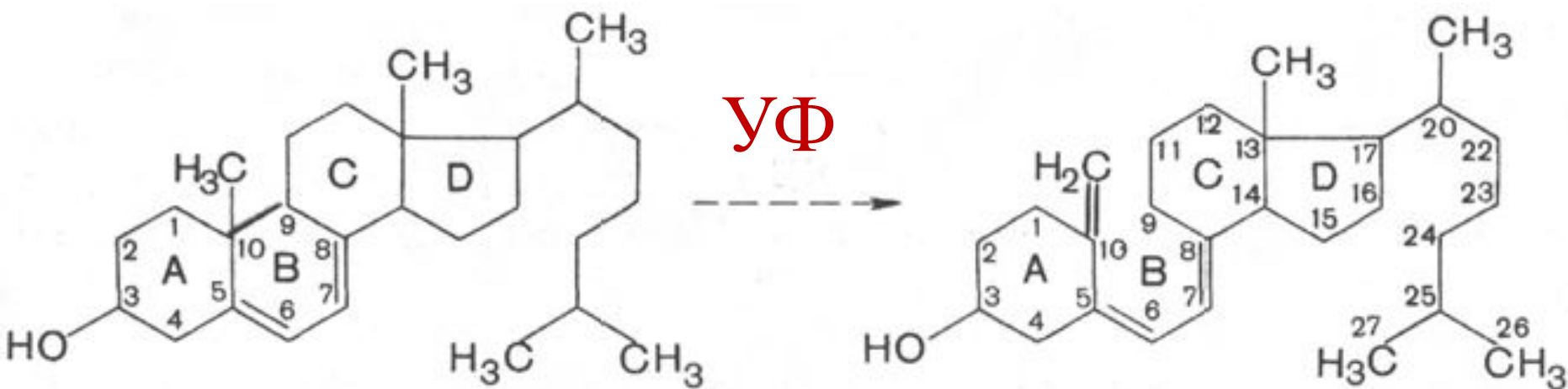
- Развивается при употреблении печени белого медведя, тюленя, моржа, у детей в результате приема больших количеств рыбьего жира и препаратов витамина А.

Проявления:

- Воспаление глаз, гиперкератоз, выпадение волос, общее истощение организма.
- Потеря аппетита, головные боли, диспепсические явления (тошнота, рвота), бессонница.

Витамин D₃ (холекальциферол, антирахитический витамин)

синтезируется из 7-дегидрохолестерина,
содержащегося в коже человека, при солнечном
облучении или облучении лампой
ультрафиолетового излучения.

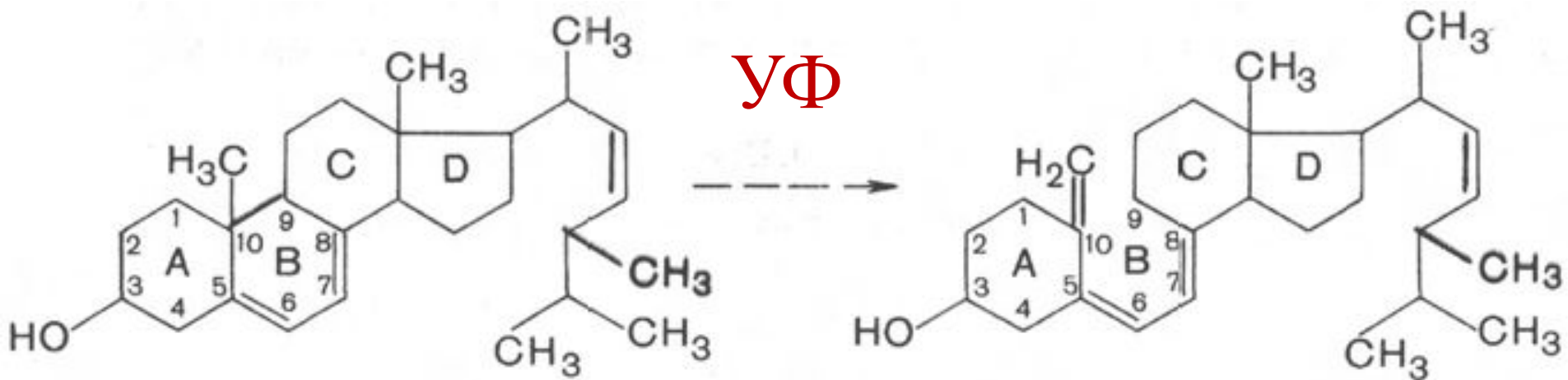


7-Дегидрохолестерин

Витамин D₃
(холекальциферол)

Витамин D₂ (эргокальциферол)

Эргостерин содержится в растительных маслах, дрожжах, грибах.



Эргостерин

Витамин D₂
(эргокальциферол)

Витамин D (кальциферол, антирахитический витамин)

Распространение в природе:

- витамин D₃ – продукты животного происхождения: сливочно масло, желтки яиц, печень и жиры, рыбий жир.
- витамин D₂ – растительные масла (подсолнечное, оливковое и др.), дрожжи, некоторые грибы.

Суточная потребность:

- для детей – 10-25 мкг (500-1000 МЕ) в зависимости от возраста, физиологического состояния организма.
- для взрослого человека достаточно минимального количества витамина D.

Биологическая роль

- В организме из витамина D образуется 1,25-дигидроксиголекальциферол [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] (кальцитриол) и 24,25-дигидроксиголекальциферол [$24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$].
- Гидроксилирование в 25-м положении осуществляется в печени, а в 1-м положении протекает в почках под действием гидроксилаз.
- Почечная 1α -гидроксилаза активируется паратгормоном.

Биологическая роль

- Кальцитриол выполняет гормональную роль в регуляции обмена кальция и минерализации костной ткани.



1. участвует в регуляции процессов всасывания Са и Р в кишечнике (**индуцирует синтез Ca^{2+} -связывающего белка**),

2. резорбции костной ткани,

3. реабсорбции Са и Р в почечных канальцах.

- $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ регулирует процессы остеогенеза и ремоделирования костной ткани.

Гиповитаминоз D (рахит)

Основные симптомы рахита у детей:

- **остеомалация** – размягчение костей (О- или Х-образные формы).
- **рахитические четки** – своеобразные утолщения на костно-хрящевой границе ребер;
- большая голова и увеличенный живот (гипотония мышц);
- задерживаются появление первых зубов и формирование дентина.
- **У взрослых** – **остеопороз** вследствие вымывания уже отложившихся солей; кости становятся хрупкими, что часто приводит к переломам.

Гипервитаминоз D

При «ударной» терапии рахита и некоторых дерматозов (волчанка).

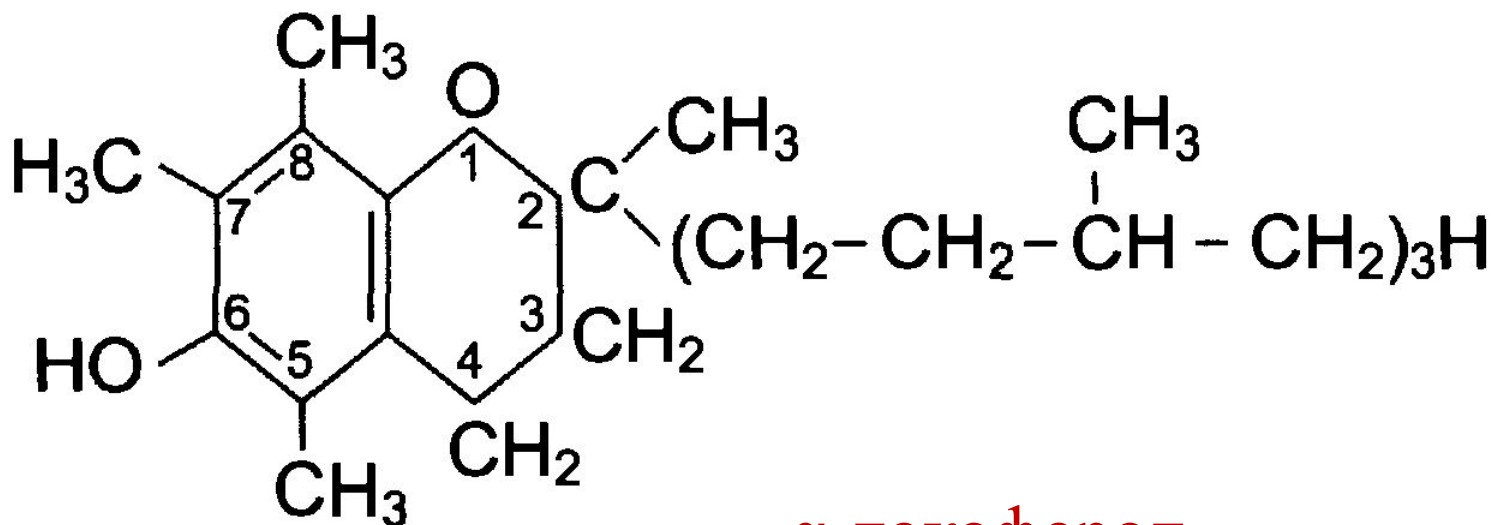
Клинические проявления:

- Кальцификация тканей легких, почек, сердца, сосудов.
- Остеопороз, частые переломы.
- Симптомы исчезают после прекращения приема витамина.
- Прием очень больших доз витамина D – смертельный исход.

Витамин Е, токоферолы

(от греч. tokos – потомство, phero – несу).

- α -, β -, γ -, δ -токоферолы и 8-метилтокотриенол.
- Являются производными 2-метил-2(4', 8', 12'-триметилтридецил)-хроман-6-ола, или **токола**



α -токоферол

Витамин Е

Распространение в природе:

- Растительные масла (подсолнечное, хлопковое, соевое, кукурузное).
- Салат, капуста и семена злаков.
- Продукты животного происхождения – мясо, сливочное масло, яичный желток.
- Откладывается в организме во многих тканях (**жировая ткань**, мышцы, поджелудочная железа).
- **Суточная потребность** – около 5 мг.

Биологическая роль витамина E

- Активный природный **антиоксидант**: **токоферолы** разрушают наиболее реактивные формы кислорода и соответственно предохраняют от окисления полиненасыщенные жирные кислоты клеточных мембран.
- Выполняют специфическую роль в обмене селена. Селен является интегральной частью **глутатионпероксидазы** – фермента, обеспечивающего защиту мембран от разрушающего действия пероксидных радикалов.

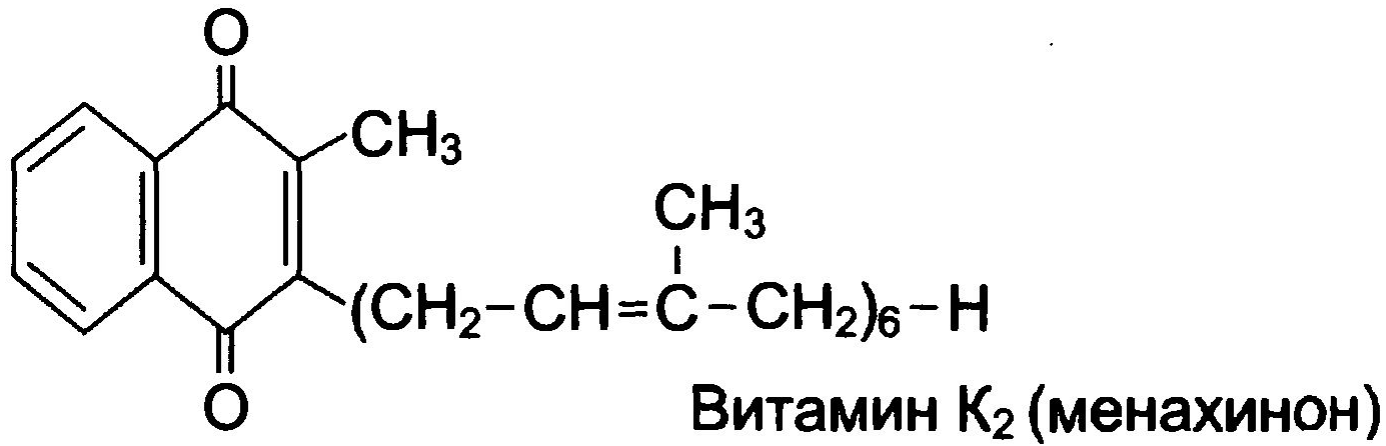
Гиповитаминоз Е

- Нарушение эмбриогенеза и дегенеративные изменения репродуктивных органов, что приводит к **стерильности**.
- У самок в большей степени поражается плацента, чем яичники; процесс оплодотворения яйца не нарушен, но очень скоро плод рассасывается.
- У самцов происходит атрофия половых желез, приводящая к полной или частичной стерильности.
- Мышечная дистрофия, жировая инфильтрация печени, дегенерация спинного мозга.

Витамин К (антигеморрагический); нафтохиноны

- Производные хинонов с боковыми изопреноидными цепями.
- Витамин К₁ (филлохинон) – растительный.
- Витамин К₂ (менахинон) – в растениях и в организме животных.
- За открытие антигеморрагического действия витамина К Э. Дойзи и Х. Дам удостоены Нобелевской премии в 1943 г.

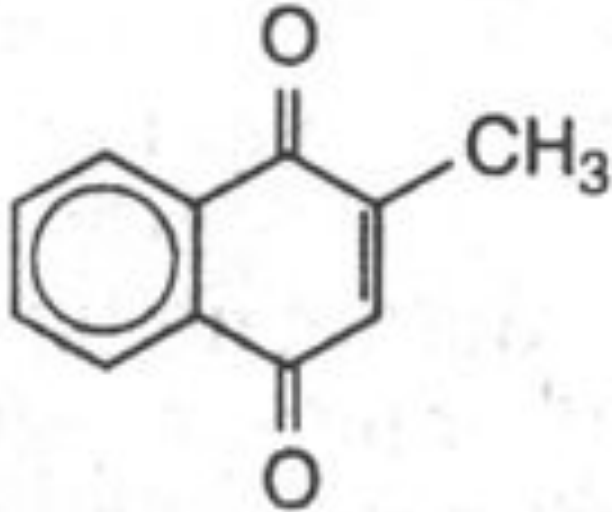
Витамин К (антигеморрагический); нафтохиноны



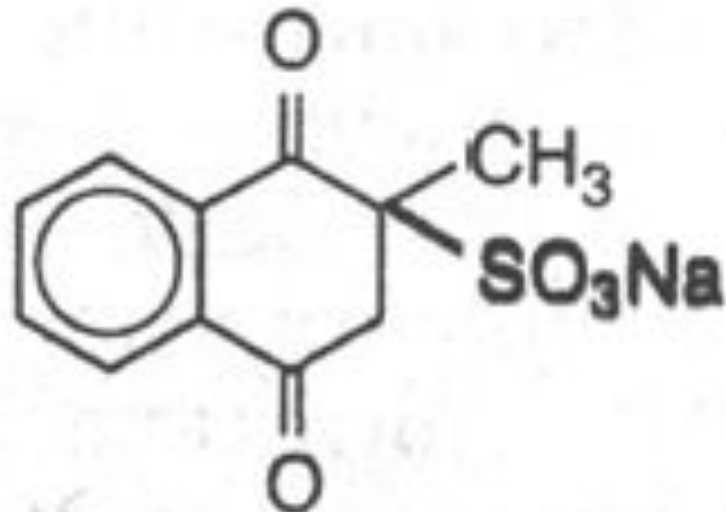
Витамин К

- Распространение в природе:
- Растительные продукты – капуста, шпинат, тыква, зеленые томаты, арахисовое масло, ягоды рябины.
- Животные продукты – печень свиньи.
- Суточная потребность – около 1 мг.
- Синтезируется микроорганизмами кишечника.

Витамин К



Витамин К₃ (менадион)



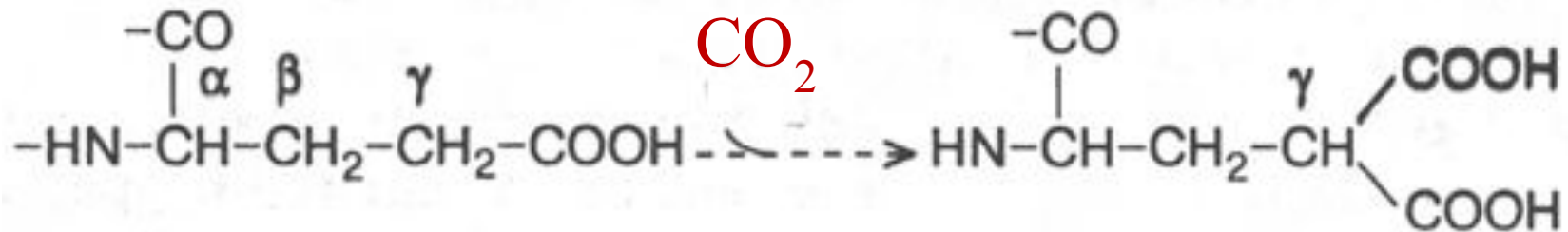
Викасол

Витамин К₃, синтетический аналог витамина К, лишенный боковой цепи в положении 3, является провитамином. Нерастворим в воде.

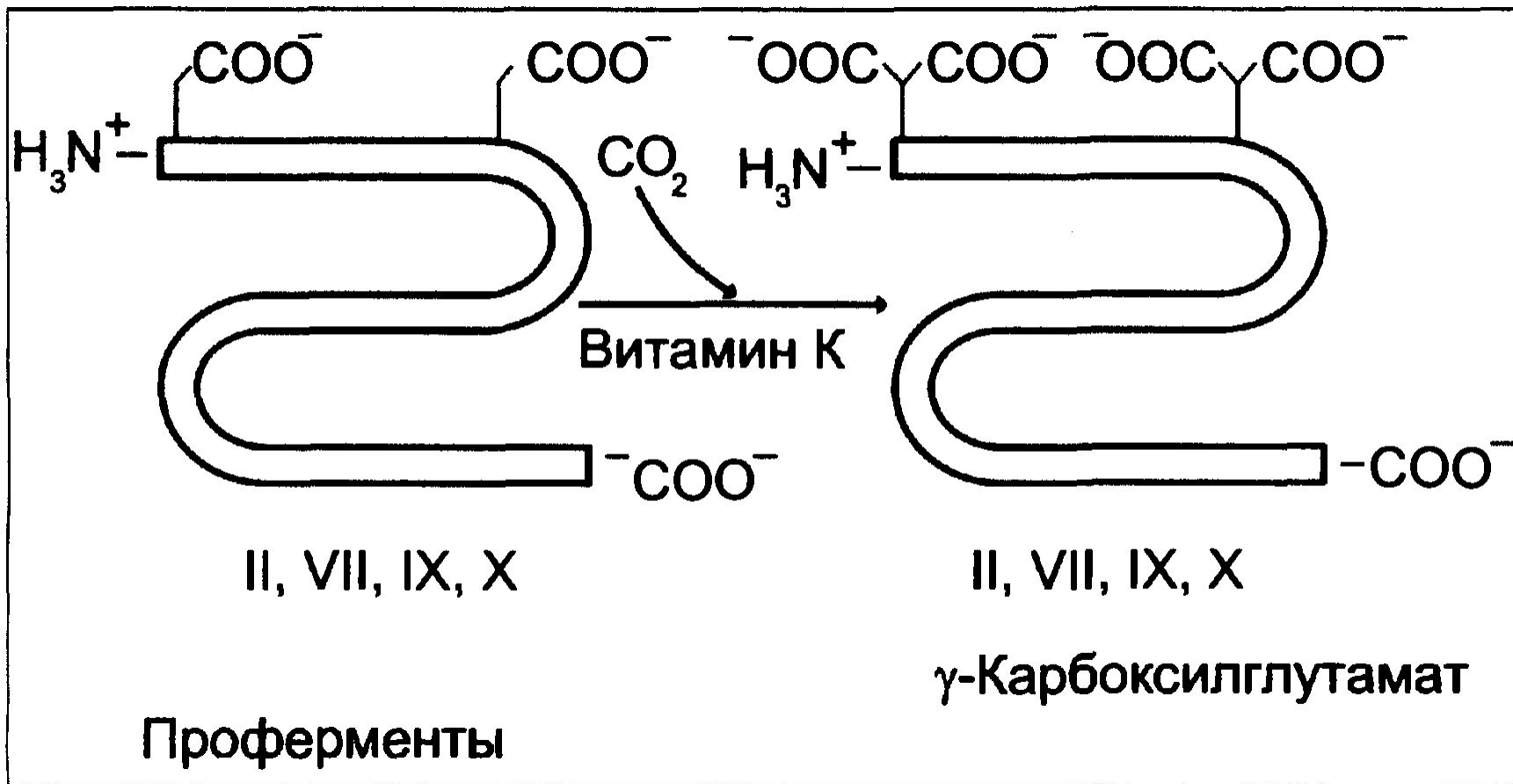
Викасол – растворимое в воде производное витамина К₃, применяется в качестве антигеморрагического препарата.

Биологическая роль витамина К

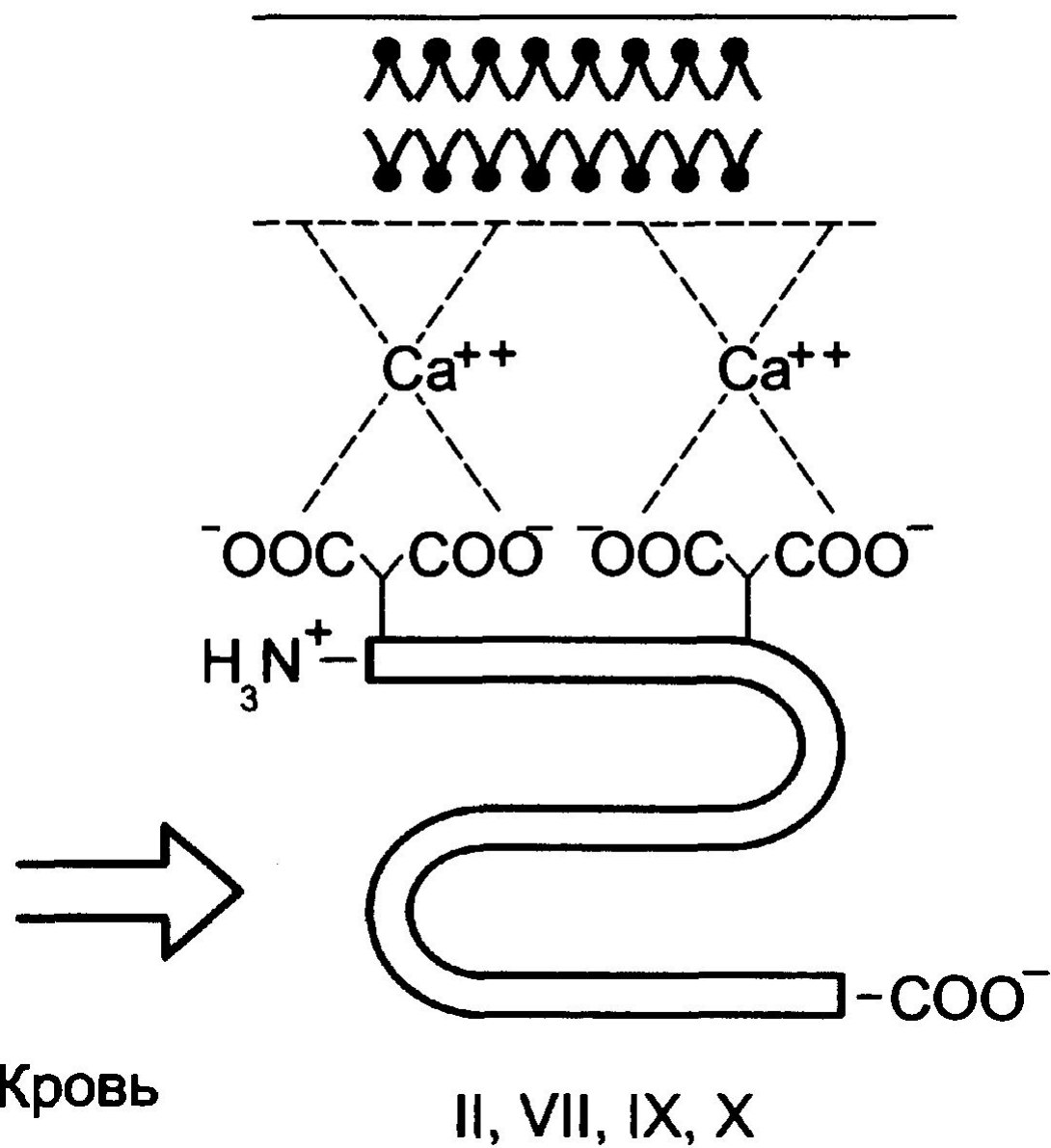
- Витамин К является кофактором карбоксилазы глутаминовой кислоты, образуется γ -карбоксиглутаминовая кислота.
- Реакция протекает в составе факторов свертывания крови (II, VII, IX, X).



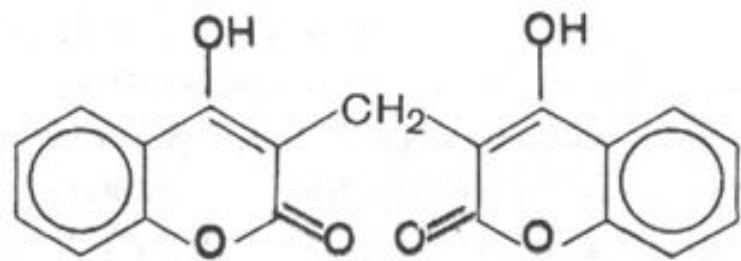
Биологическая роль витамина К



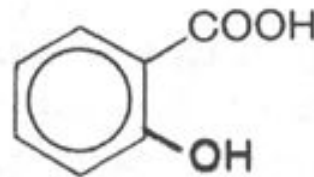
Фосфолипиды мембраны тромбоцитов



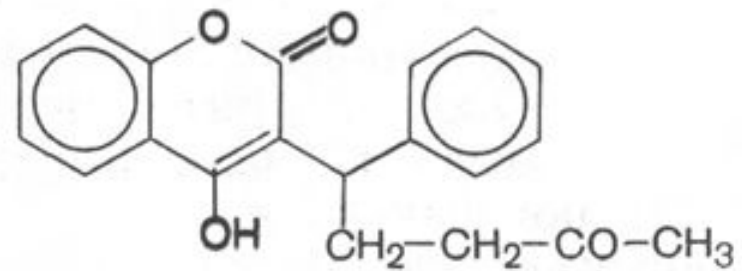
Антивитамины К



дикумарол



салициловая
кислота



варфарин

Конкурентные ингибиторы тромбообразования.

Являются непрямыми антикоагулянтами.

Используют для лечения болезней, характеризующихся повышенной свертываемостью крови (коронарные тромбозы, тромбофлебиты).

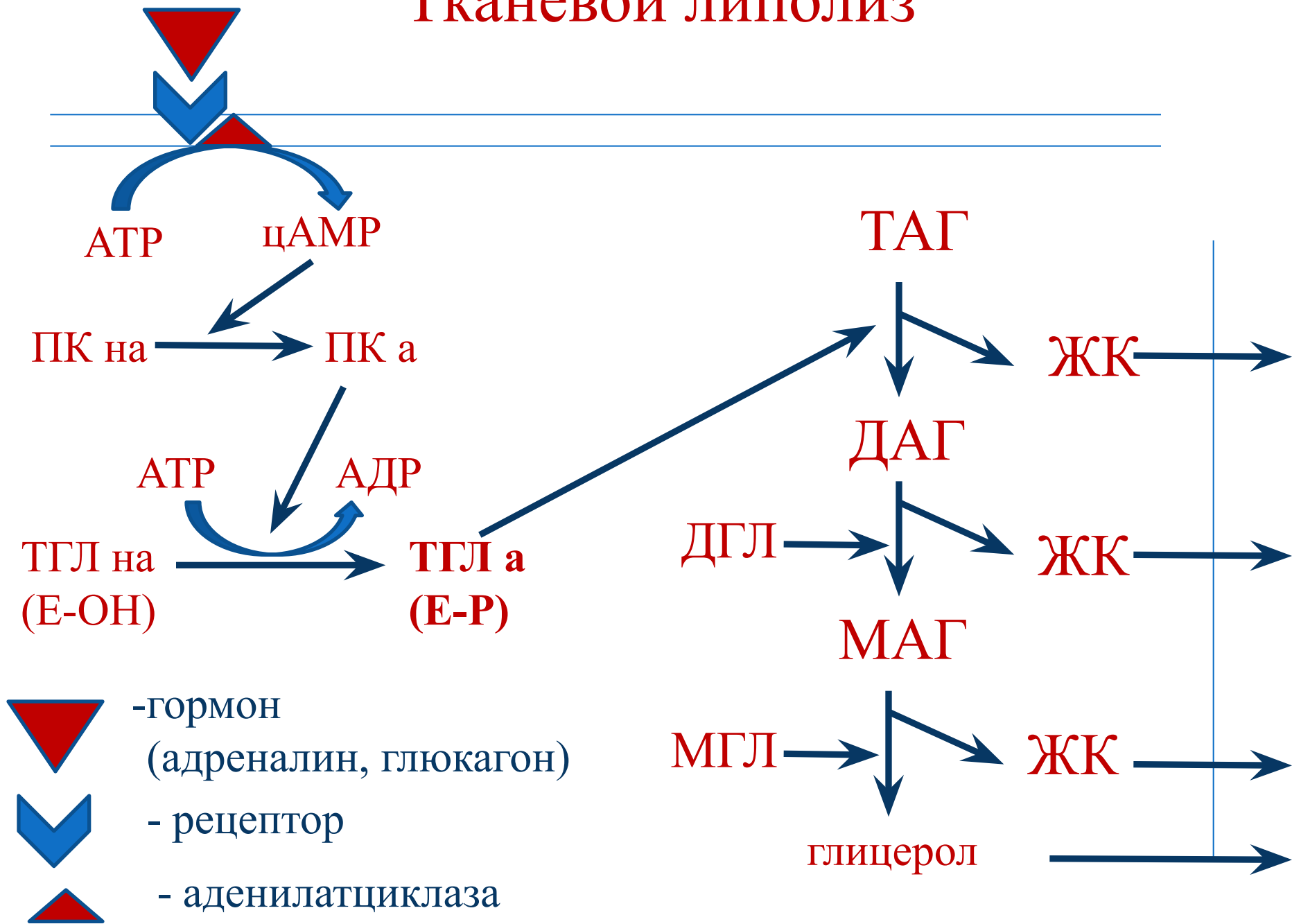
Гиповитаминоз К

- Встречается редко (пища богата витамином К и он синтезируется кишечной микрофлорой).
- Развивается обычно при нарушении процесса всасывания жиров в кишечнике.
- Самопроизвольные паренхиматозные и капиллярные кровотечения (носовые кровотечения, внутренние кровоизлияния).
- Поражения сосудов (включая хирургические операции) могут привести к обильным кровотечениям.
- У детей грудного возраста часто возникают обильные подкожные кровотечения и кровоизлияния (геморрагический диатез), являющийся следствием недостаточности свертывания крови у матери.

Регуляция липидного обмена

- Адреналин, норадреналин и глюкагон увеличивают скорость липолиза в жировой ткани; в результате усиливается мобилизация жирных кислот из жировых депо и повышается содержание свободных жирных кислот в плазме крови.
- **Активация триглицеридлипазы (фосфорилирование фермента).**

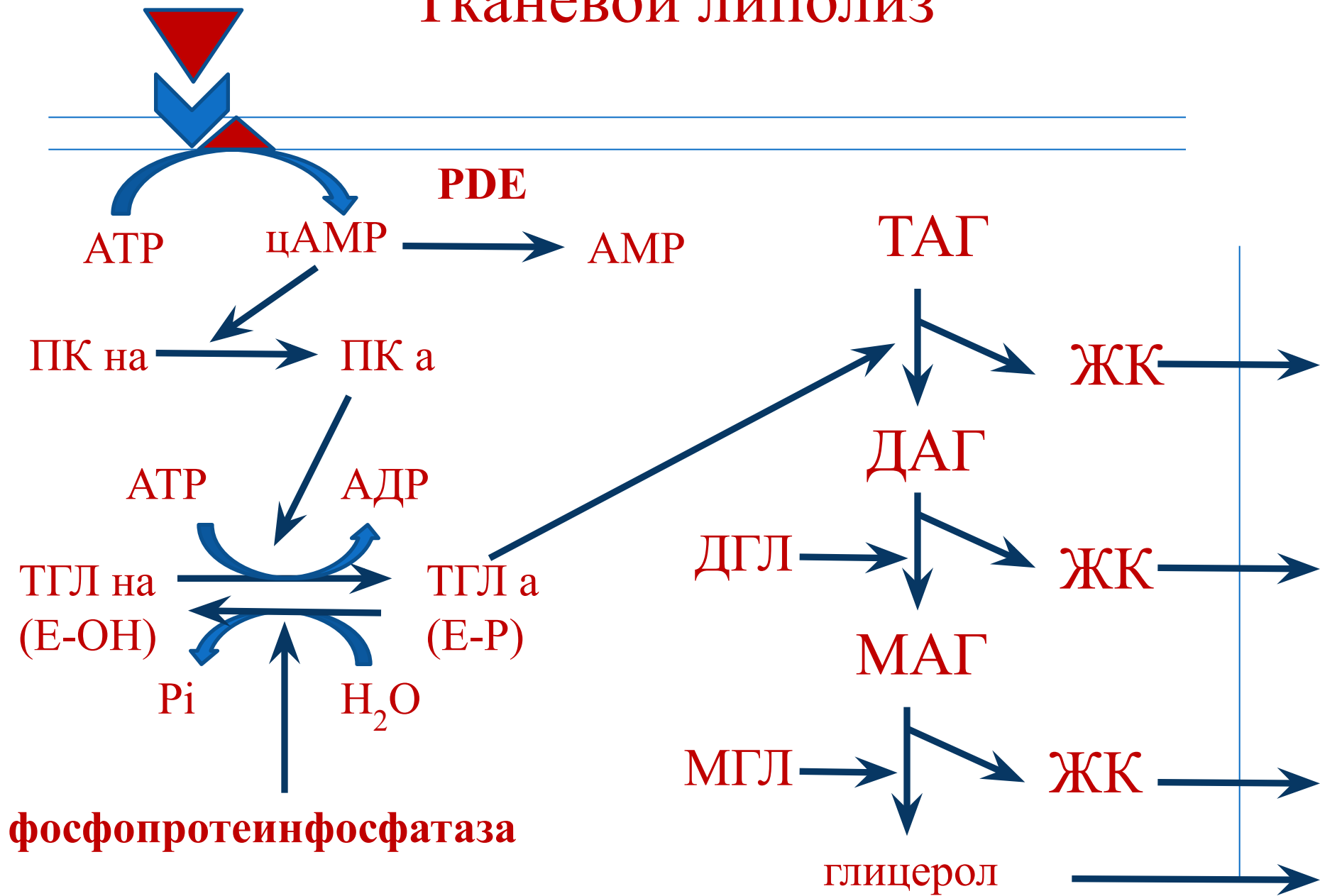
Тканевой липолиз



Регуляция липидного обмена

- Инсулин оказывает противоположное адреналину и глюкагону действие на липолиз.
- **Ингибирование триглицеридлипазы:**
 1. Активация фосфопротеинфосфатазы (дефосфорилирование фермента).
 2. Активация фосфодиэстеразы (PDE), что приводит к снижению концентрации цАМФ.

Тканевой липолиз



Регуляция липидного обмена

Инсулин стимулирует липогенез:

- Активирует липопротеинлипазу → обеспечивает липогенез жирными кислотами.
- Стимулирует гликолиз (Глюкоза → → → дигидроксиацетонфосфат → глицерол-3-фосфат).
- Активирует ацетил-СоА карбоксилазу.

Регуляция липидного обмена

- **Глюкокортикоиды:**
- Стимулируют липолиз в конечностях и липогенез в других частях тела (лицо, туловище).
- Усиливают липолитическое действие катехоламинов и соматотропина.
- Индуцируют триглицеридлипазу.
- Стимулируют глицеронеогенез.

Регуляция липидного обмена

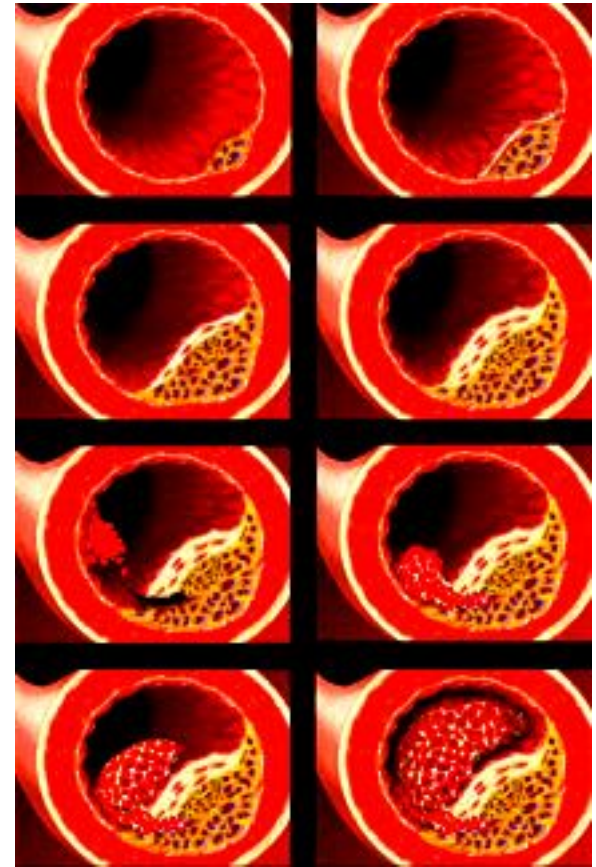
- **Соматотропин:**
- Усиливает липолиз в жировой ткани (за счет усиления синтеза аденилатциклазы и триглицеридлипазы).
- Стимулирует β -окисление жирных кислот в периферических тканях.
- **Липотропины** стимулируют липолиз.

Регуляция липидного обмена

- Тиреоидные гормоны:
- Повышают чувствительность β -адренорецепторов к действию адреналина и косвенно стимулирует липолиз в жировой ткани.
- Индуцируют синтез рецепторов ЛПНП.
- Активируют ГМГ-СоА редуктазу.

Концентрация холестерина

- Нормальный уровень –
менее 5,2 ммоль/л
- Пограничный уровень –
5,2-6,2 ммоль/л
- Высокий уровень –
более 6,2 ммоль/л



ХОЛЕСТЕРИН ЛПНП

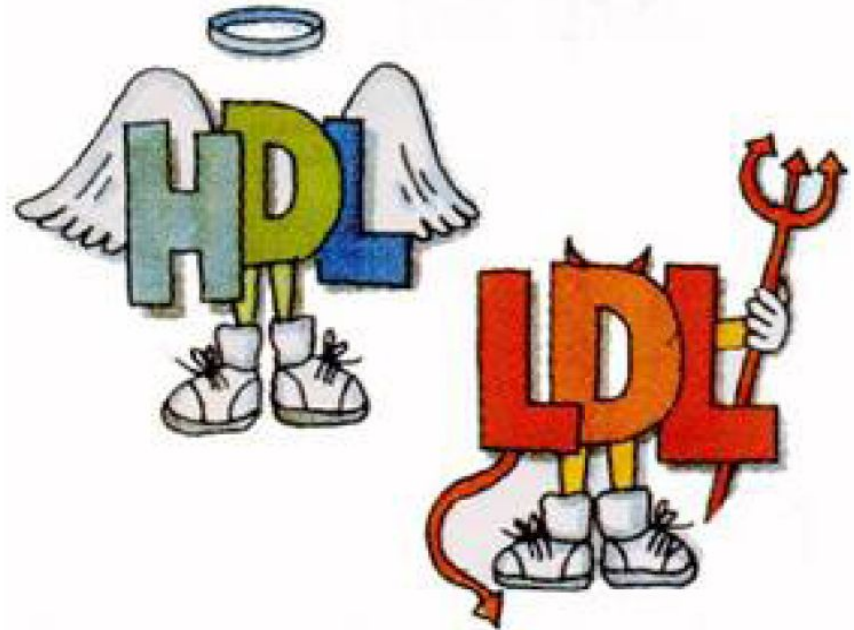
- **Формула Friedwald :**
- $\text{ХС ЛПНП, ммоль/л} = \text{Общий ХС} - \text{ХС ЛПВП} - (0,45 \times \text{ТАГ})$
- $\text{ХС ЛПНП, мг/дл} = \text{Общий ХС} - \text{ХС ЛПВП} - (0,2 \times \text{ТАГ})$

- **Рекомендуемый уровень –**
менее 3,37 ммоль/л
- **Средний риск ИБС –**
3,37-4,12 ммоль/л
- **Высокий риск ИБС –**
более 4,14 ммоль/л



ХОЛЕСТЕРИН ЛПВП

- Нормальная концентрация:
- Мужчины –
0,9-1,4 mmol/L;
- Женщины –
1,2-1,7 mmol/L.



Концентрация триглицеридов

Нормальная

<1,6 mmol/L

Допустимая

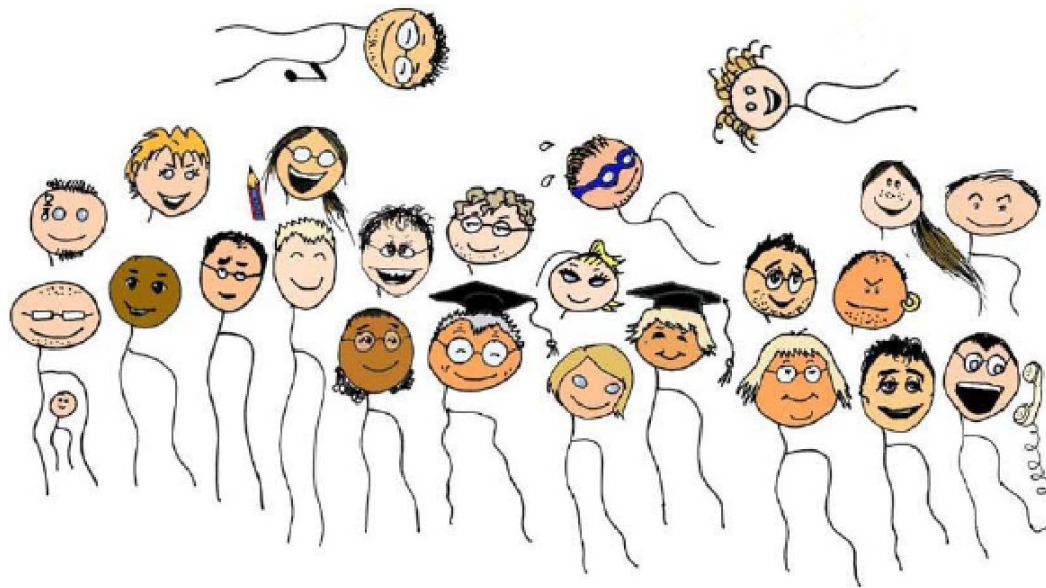
1,6- 2,2 mmol/L

Умеренно повышенная

2,2-2,8 mmol/L

Высокая

>2,8 mmol/L



Дислипопротеинемии

- Нарушения образования, транспорта и утилизации ЛП, сопровождаемые изменением плазменного уровня липидов.
Делятся на гипер- и гиполипопротеидемии.
- И гипер- и гиполипопротеидемии делятся на первичные (наследственные, семейные) и вторичные (приобретенные).

Первичные гиперлипопротеидемии

ГЛП I типа. Семейная гиперхиломикронемия.

ГЛП II а типа. Семейная гипер-бета-
липопротеинемия. Семейная гиперхолестеролемиа.

ГЛП II в типа. Семейная гипер-бета и гипер-пре-бета-
липопротеинемия.

ГЛП III типа. Семейная дис-бета-липопротеинемия.

Болезнь широкой полосы.

ГЛП IV типа. Семейная гипер-пре-бета-
липопротеинемия.

ГЛП V типа. Семейная гиперхиломикронемия и
гипер-пре-бета-липопротеинемия

ГЛП I типа.

Семейная гиперхиломикронемия

- Генетический дефект липопротеидлипазы или апобелка СII.
- Нарушение катаболизма хиломикронов.
- Повышение содержания хиломикронов в плазме крови, взятой натощак.
- Содержание триглицеридов в крови резко увеличено.
- Боли в животе, эруптивные ксантомы, панкреатит, но риск ИБС не увеличивается.

ГЛП II типа.

Семейная гиперхолестеролемиа.

- Мутация гена ЛПНП-рецептора или апо В100.
- Частота гетерозиготных форм – 1 на 500.
- Умеренное повышение уровня холестерина.
- Ксантомы сухожилий.
- Липоидная дуга роговицы.
- Преждевременно развивается ИБС.

ГЛП II а типа.

Семейная гиперхолестеролемиа.

- Гомозиготные формы (1 на 1 000 000)
- Уровень ХС $>15,5$ ммоль/л
- Плоские и эруптивные ксантомы сухожилий.
- Выраженный и ранний атеросклероз.
- Ранняя форма коронарной недостаточности, инфаркты, инсульты, ранняя смерть.

Ксантомы сухожилий



Липоидная дуга роговицы



Первичные гиполипоротемии

- Абеталипипротемия
- Гипобеталипипротемия
- Анальфалипипротемия
- Семейная наследственная недостаточность ЛХАТ

Ан-альфа-липопротеинемия (болезнь Тангера)

- Мутация гена транспортного белка **АВСА-1** (**АТР-binding cassette transporter**) – участвует в переносе холестерина из клеток на поверхность ЛПВП.
- Уменьшение концентрации ЛПВП.
- Накопление эфиров холестерина в ретикуло-эндотелиальных клетках.
- Клиническая картина:
 - Гипертрофия миндалин.
 - Гепатоспленомегалия.
 - Увеличение лимфатических узлов.
 - Полинейропатия.
 - **Атеросклероз.**

Дислипидемия при сахарном диабете

- “липидная триада”:
 - гипертриглицеридемия;
 - низкий уровень ХС ЛПВП;
 - увеличение количества мелких частиц ЛПНП (они больше подвержены окислению и гликолизированию и способствуют развитию дисфункции эндотелия, что является одной из причин повышенного риска ИБС у больных диабетом).

Атеросклероз

Хроническое прогрессирующее заболевание крупных и средних эластических и мышечно-эластических артерий, характеризующееся формированием в интиме атером (фиброзно-липидных бляшек).

Прогрессирование атером приводит к осложнениям (изъязвление, кальциноз, тромбоз и эмболия, аневризмы, кровотечения).

Главные факторы риска развития атеросклероза

- **Дислипотеинемии**
(как наследственные, так и приобретенные).
- **Гипертензия**
(особенно у лиц старше 50 лет).
- **Курение.**
- **Сахарный диабет**
(особенно инсулиннезависимый тип).
- **Принадлежность к мужскому полу**
(кроме возрастных групп после 75 лет).

«Мягкие» факторы риска развития атеросклероза

- Ожирение (особенно абдоминального типа).
- Гиподинамия.
- Хронический стресс.
- Соревновательно-стрессорный тип жизнедеятельности.
- Гиперурикемия.
- Гипергомоцистеинемия.
- Фолациновый гиповитаминоз.
- Гипервитаминоз Д.
- Использование пероральных противозачаточных средств.

Атерогенная дислипидемия

- Увеличение концентрации общего холестерина.
- Повышение содержания ХС ЛПНП (особенно мелких частиц ЛПНП и химически модифицированных).
- Низкий уровень ХС ЛПВП.
- Гипертриглицеридемия.
- Повышение концентрации ЛП(а).

Роль ЛПНП в атерогенезе

- Перекисно-модифицированные ЛПНП распознаются и захватываются **скэвенджер-рецепторами макрофагов** (в переводе с англ. – **мусорщик**).
- Этот путь катаболизма ЛПНП не регулируется, что приводит к превращению макрофагов в переполненные эфирами ХС **пенистые клетки** – компоненты **жировых пятен**.
- Последние являются предшественниками **атеросклеротической бляшки**.

Ожирение



ИМТ	
18,5-24,9	Норма
25,0-29,9	Избыточный вес
30,0-34,9	Ожирение I ст.
35,0-39,9	Ожирение II ст.
>40,0	Ожирение III ст.

- ИМТ (индекс массы тела)
- ИМТ = вес(kg)/квадрат роста(m²)

Факторы риска ожирения

- ❑ Генетические дефекты (лептин, рецептор лептина, $\beta 3$ -адренергический рецептор, IRS-1).
- ❑ Алиментарные факторы (гиперкалорийность, высокое содержание углеводов, липидов).
- ❑ Употребление алкоголя.
- ❑ Малоподвижный образ жизни.
- ❑ Стресс.

Факторы риска ожирения

- ❑ Физиологические факторы (беременность, лактация).
- ❑ Эндокринные заболевания (гипотиреоз, болезнь Кушинга).
- ❑ Лекарства (кортикостероиды, пероральные противозачаточные средства, инсулин).