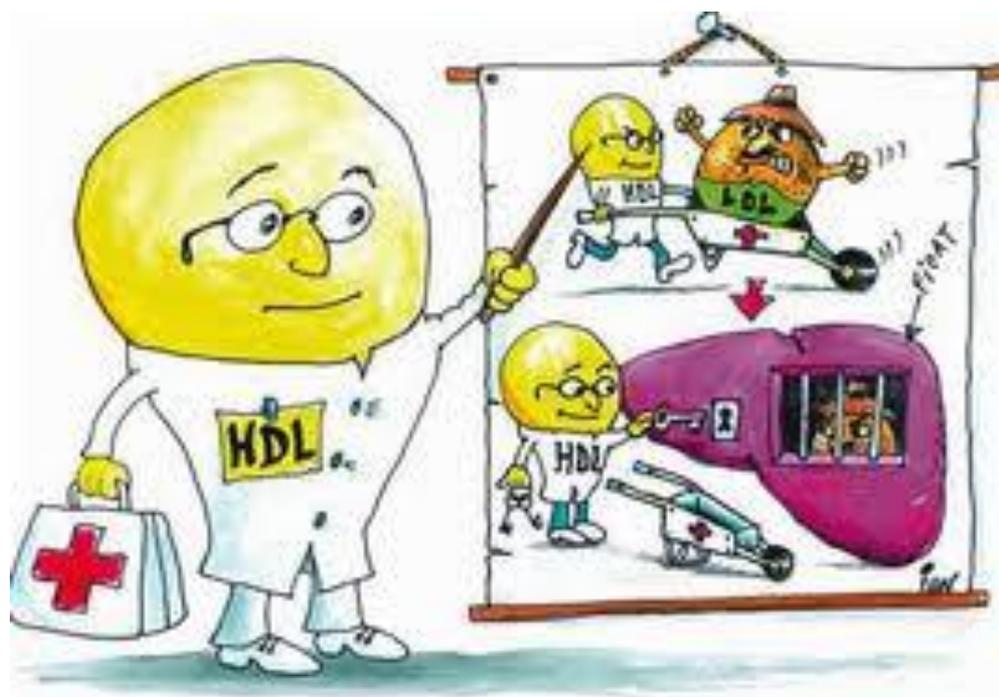


UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
«NICOLAE TESTEMIȚANU»  
CATEDRA BIOCHIMIE ȘI BIOCHIMIE CLINICĂ

# 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

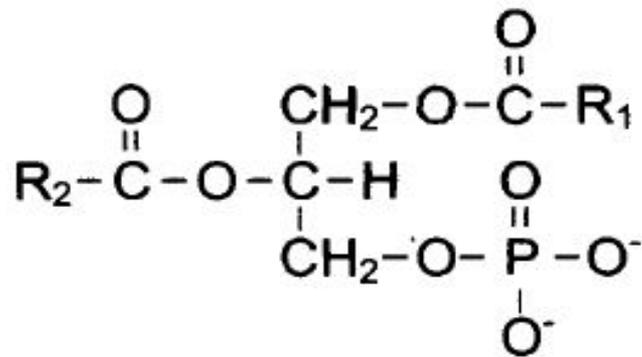
# Ацилглицеролы

- Глицерол
- Жирные кислоты

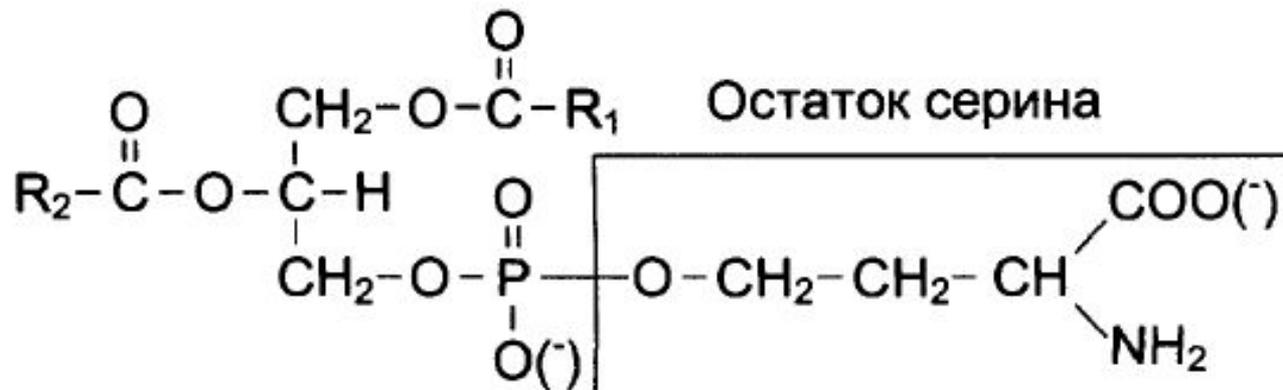
# Глицерофосфолипиды

- Глицерол
- Жирные кислоты
- Фосфорная кислота
- Аминоспирт

# Глицерофосфолипиды

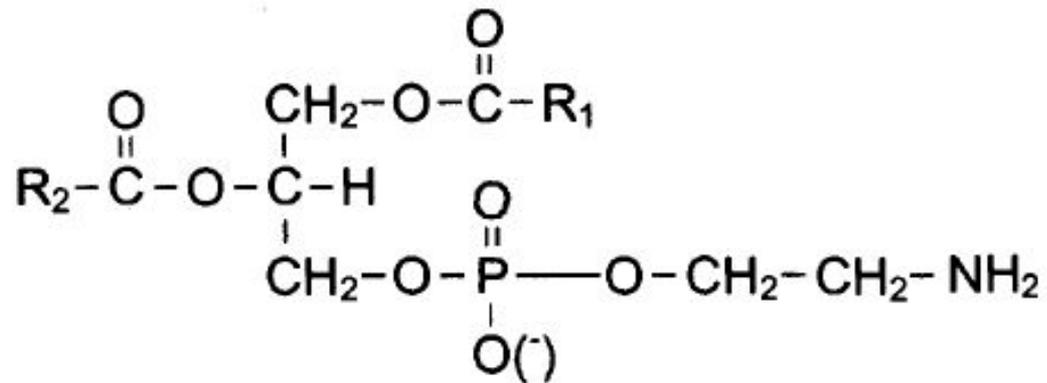


Фосфатидная кислота

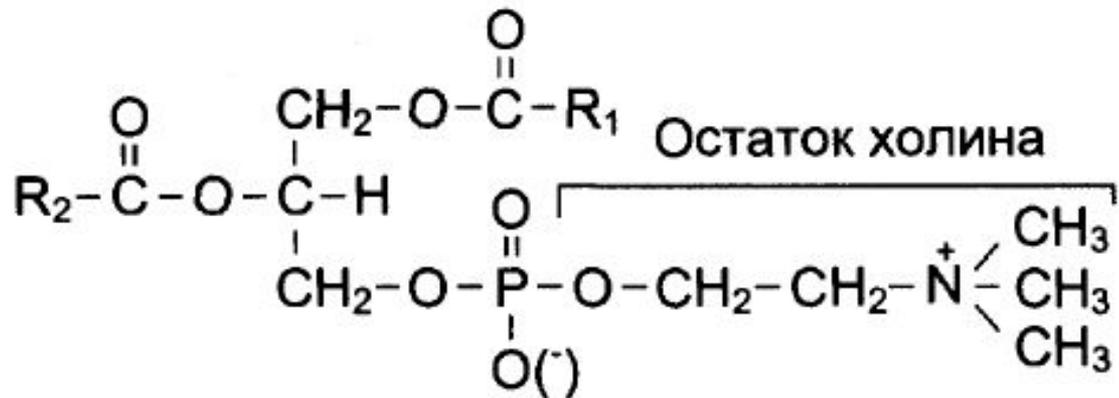


Фосфатидилсерин

# Глицерофосфолипиды

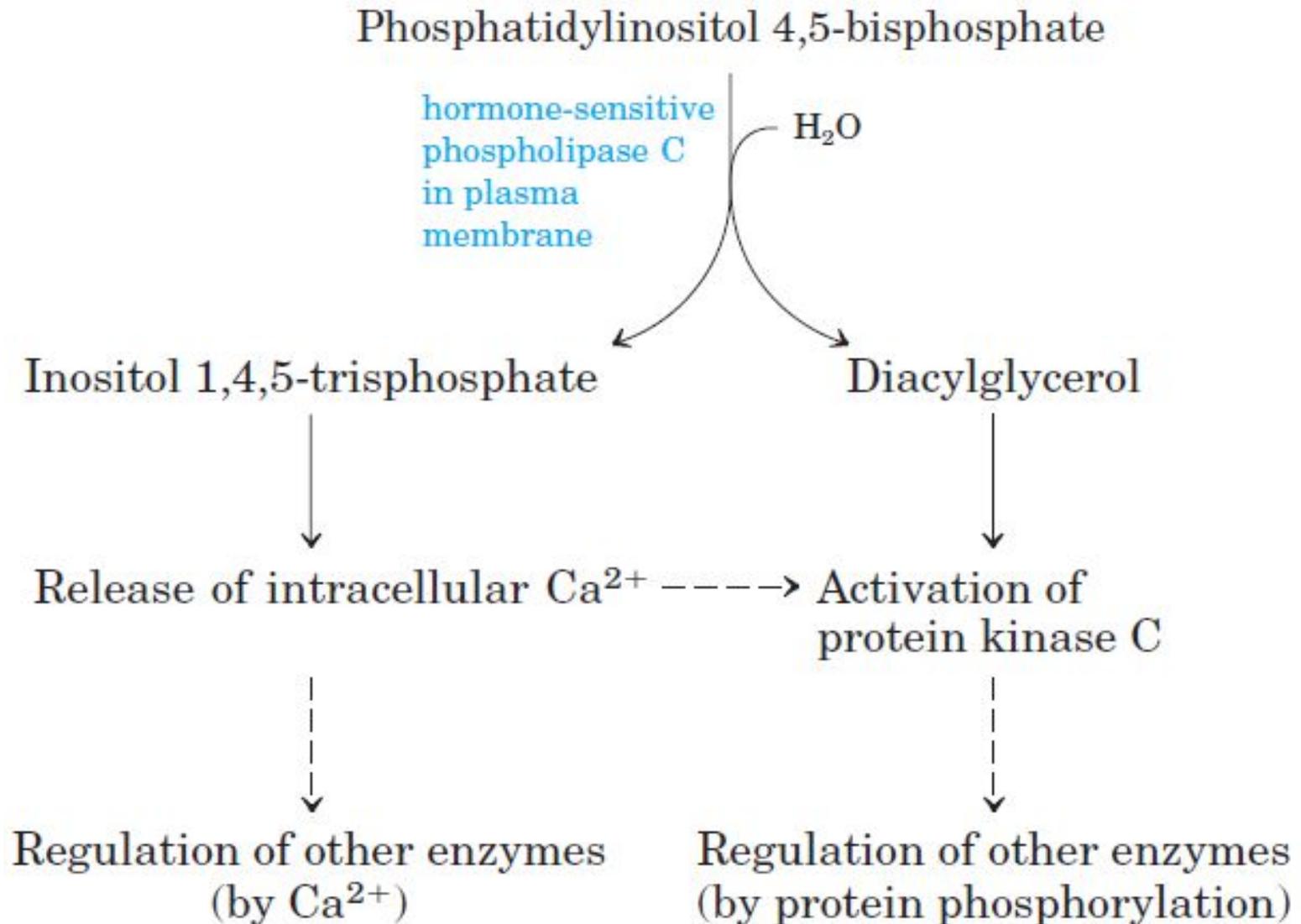


Фосфатидилэтаноламин

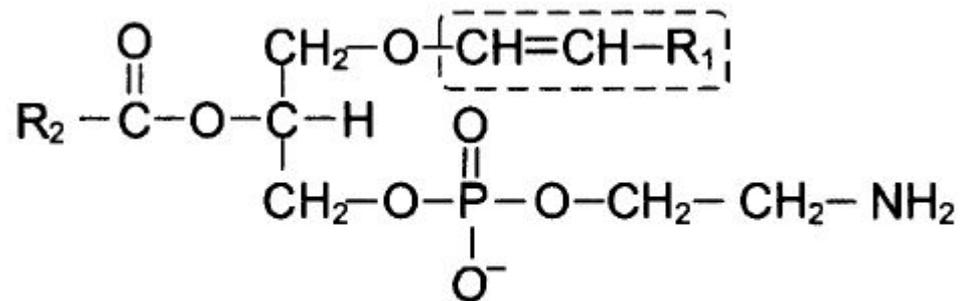


Фосфатидилхолин

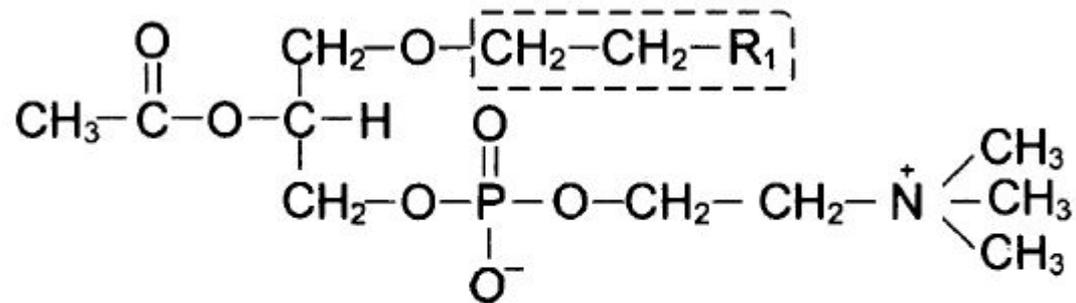
# Глицерофосфолипиды – предшественники вторичных посредников



# Плазмалогены



А. Фосфатидальэтаноламин



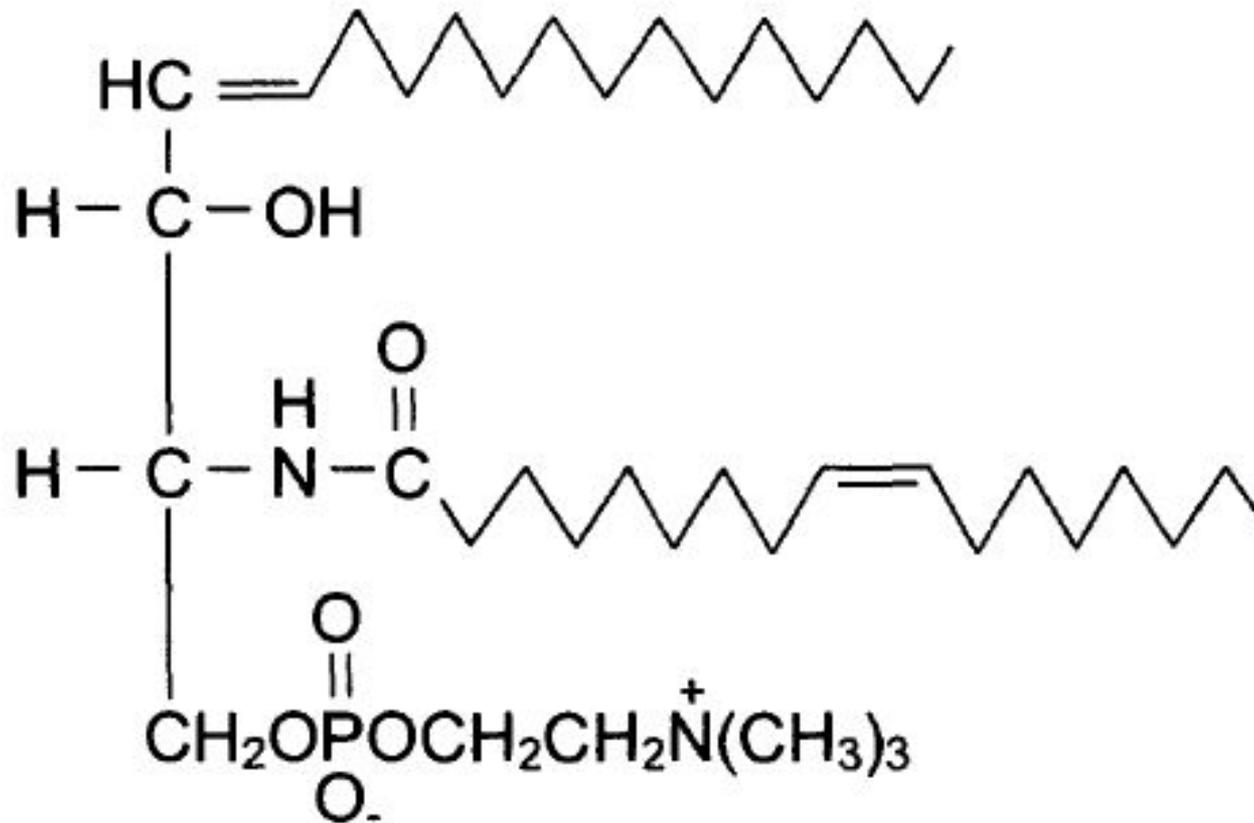
Б. Тромбоцитаktivирующий фактор (1-алкил, 2-ацетил-глицерол-3-фосфохолин)

# Сфингомиелины

- Сфингозин
- Жирная кислота
- Фосфорная кислота
- Аминоспирт



# Сфингомиелины



Сфингомиелин

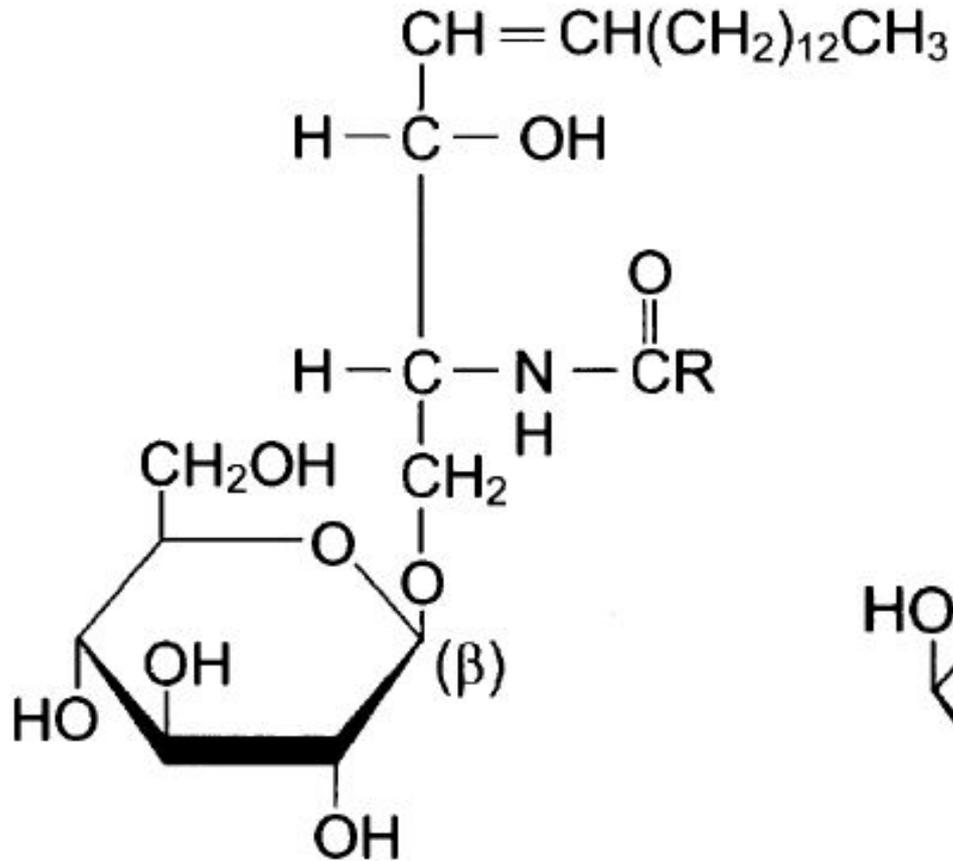
# Гликолипиды

- Сфингозин
- Жирная кислота
- Углеводы

## Классификация

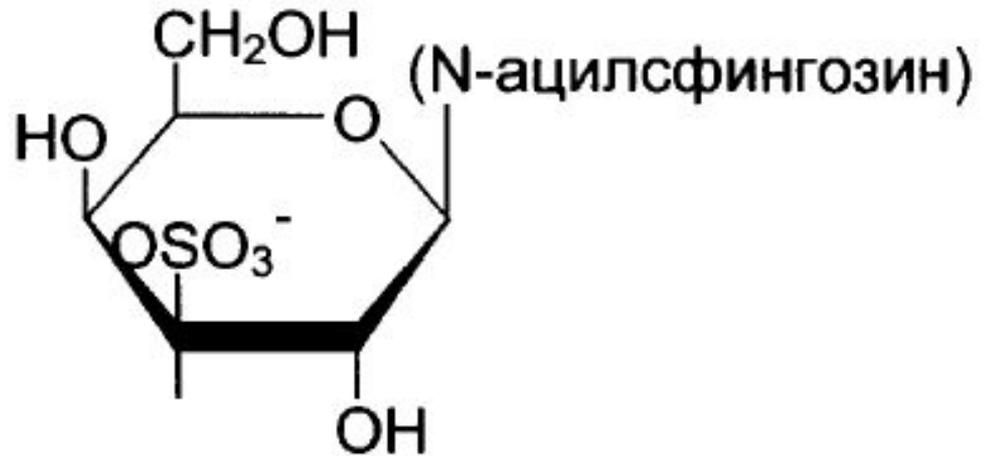
- Цереброзиды
- Сульфатиды
- Глобозиды
- Ганглиозиды

# Цереброзиды



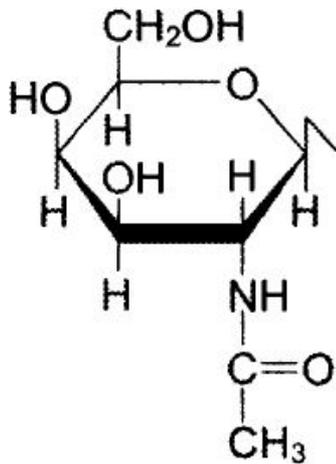
Глюкоцереброзиды

# Сульфатиды

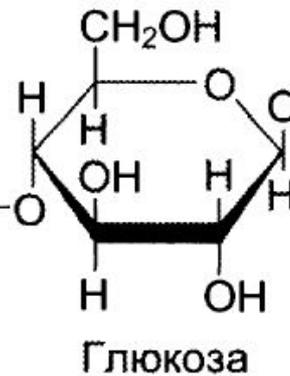
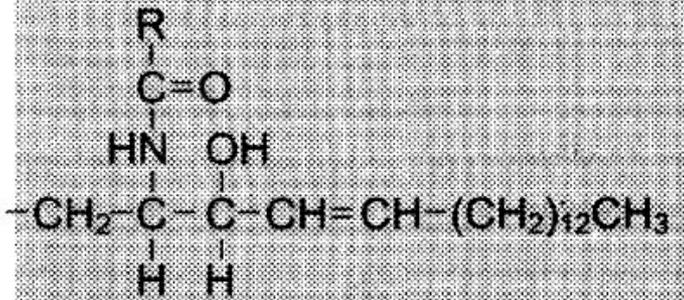


# Ганглиозид G<sub>M2</sub>

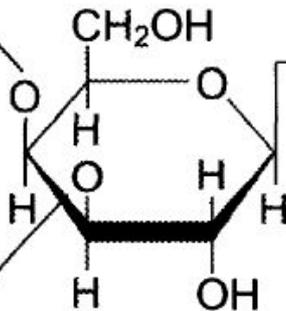
N-ацетилгалактозамин



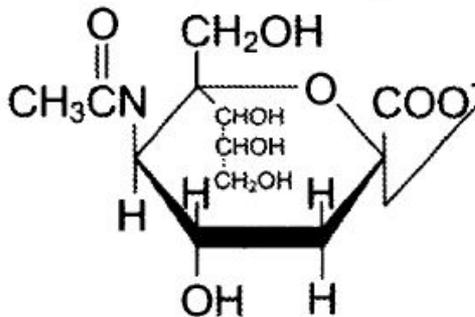
Церамид



Глюкоза

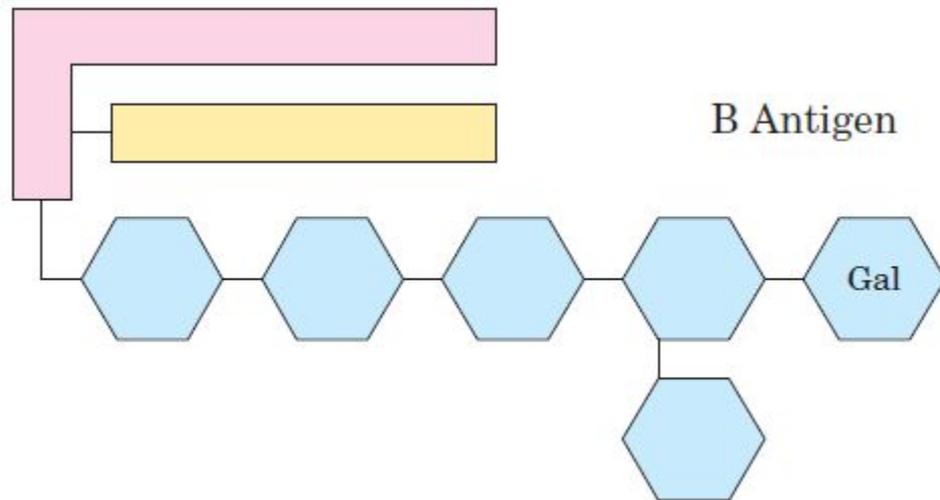
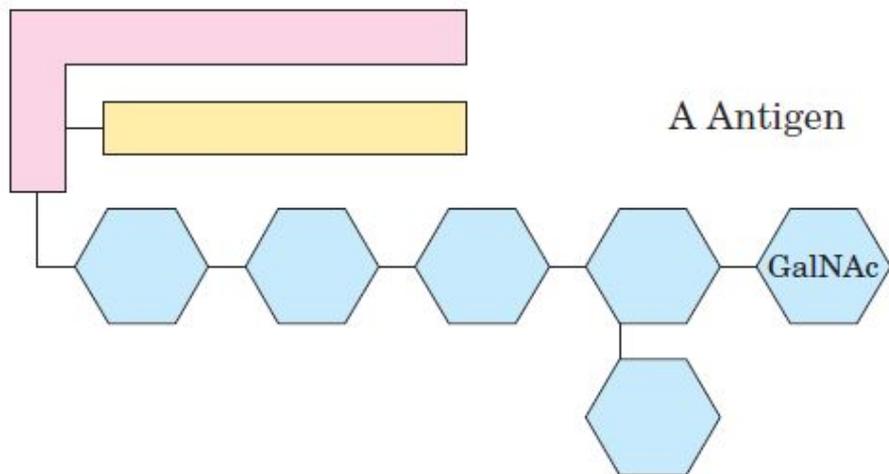
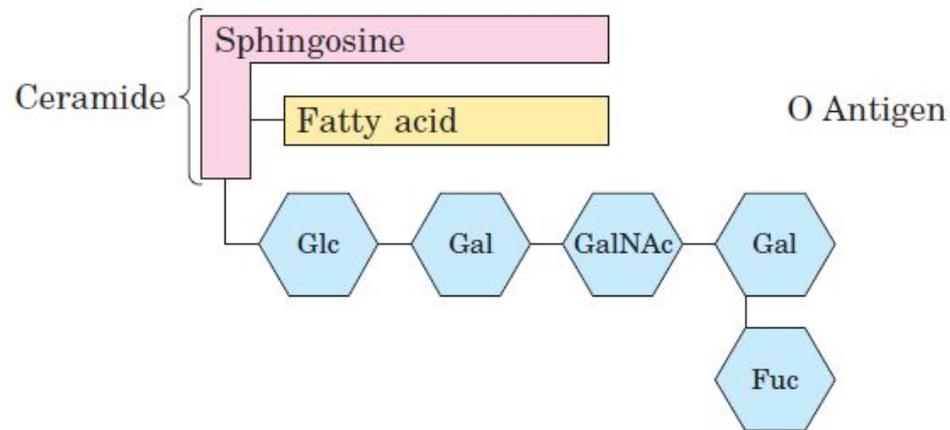


Галактоза

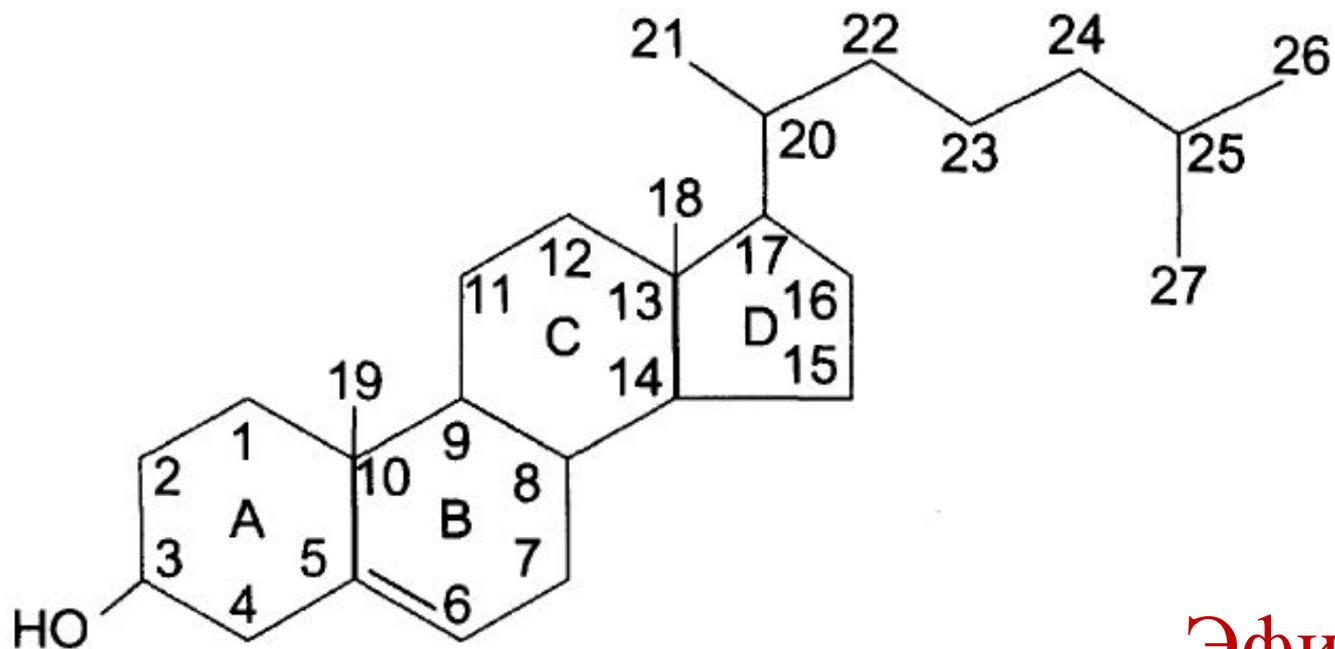


N-ацетилнейраминная кислота

# Группы крови

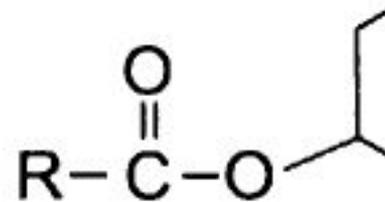


# Холестерол

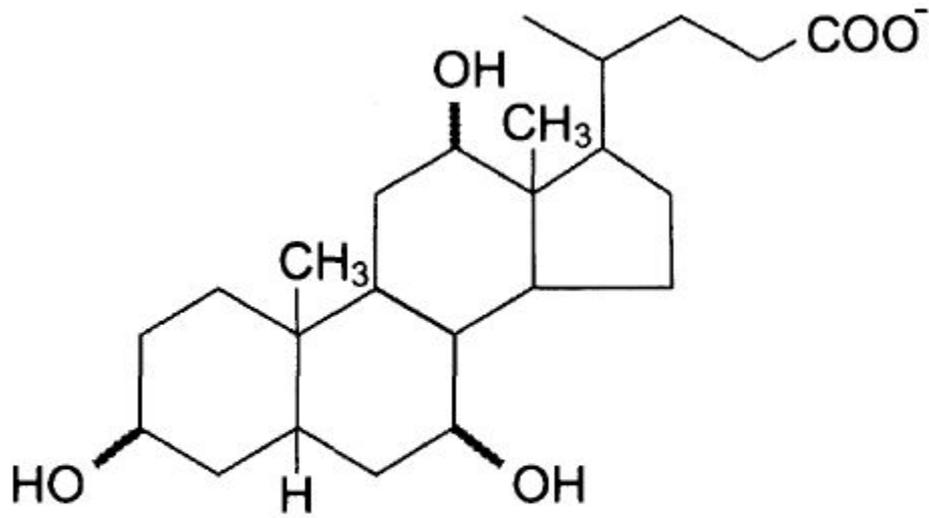


Холестерол

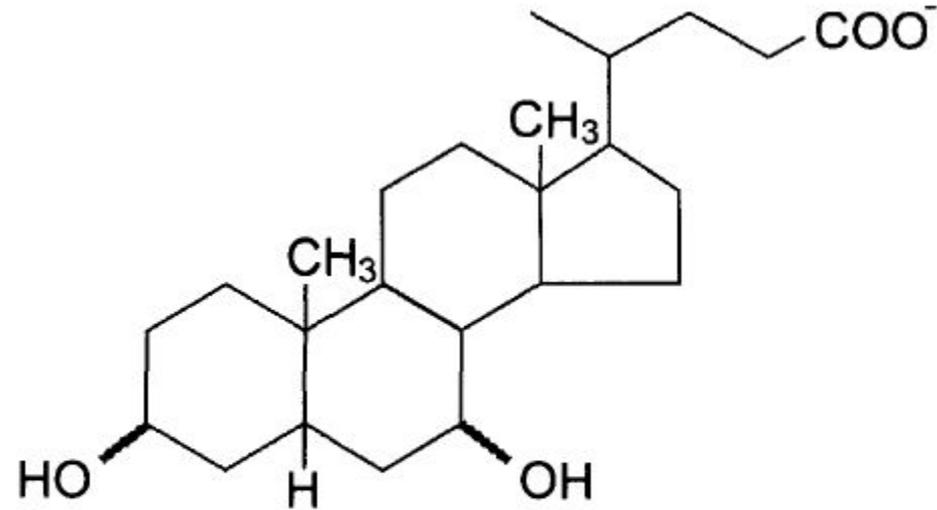
Эфир холестерола



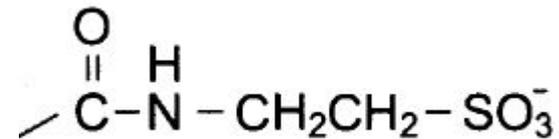
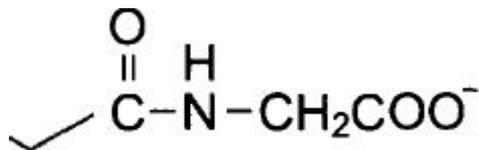
# Желчные кислоты



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, E, 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

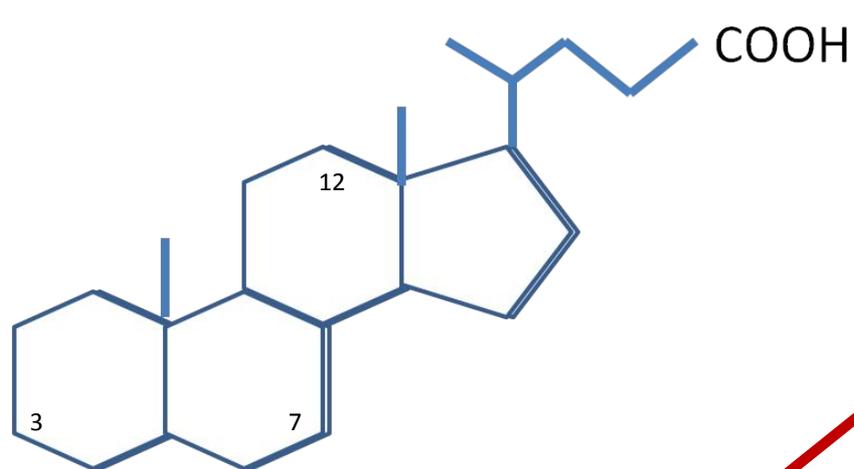
# Желчные кислоты

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

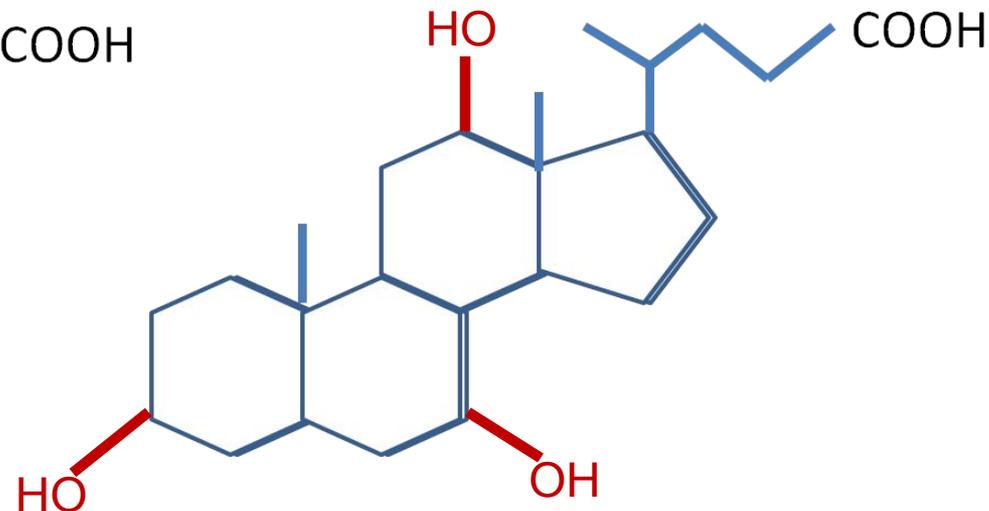
## Функции желчных кислот

- Эмульгирование пищевых липидов
- Активация поджелудочной липазы
- Всасывание липидов

Желчные кислоты являются производными холановой кислоты



Холановая кислота



Холевая кислота

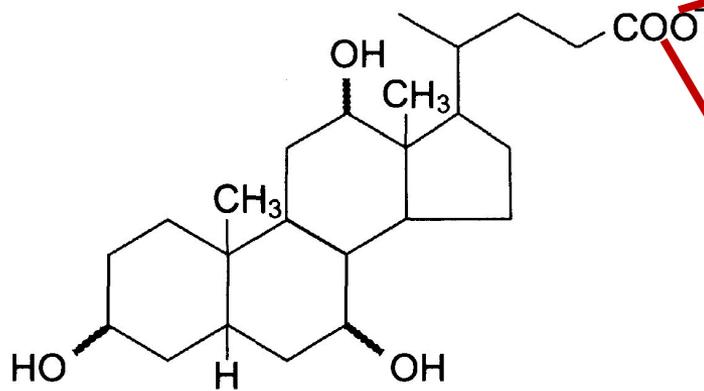
(3,7,12-тригидроксихолановая кислота)

Дезоксихолевая кислота (3,12-дигидроксихолановая кислота)

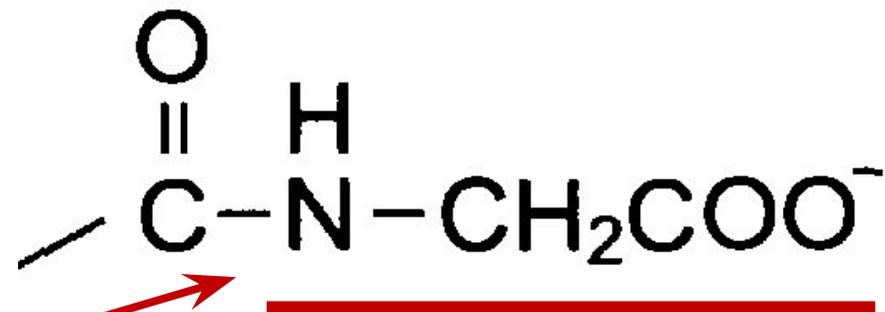
Хенодезоксихолевая кислота (3,7-гидроксихолановая кислота)

Литохолевая кислота (3-гидроксихолановая кислота)

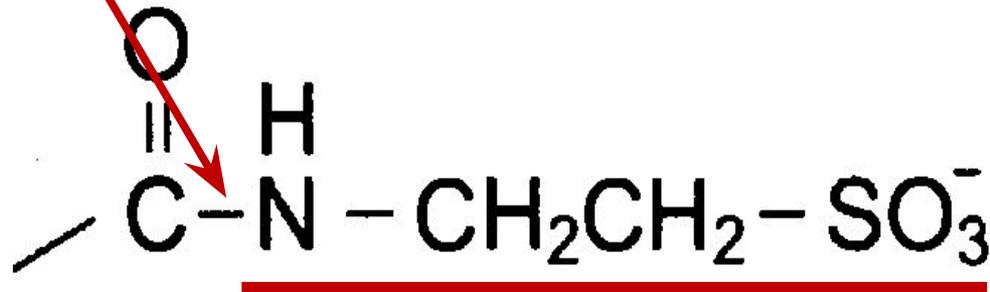
Конъюгированные желчные кислоты с глицином и таурином



Холевая кислота

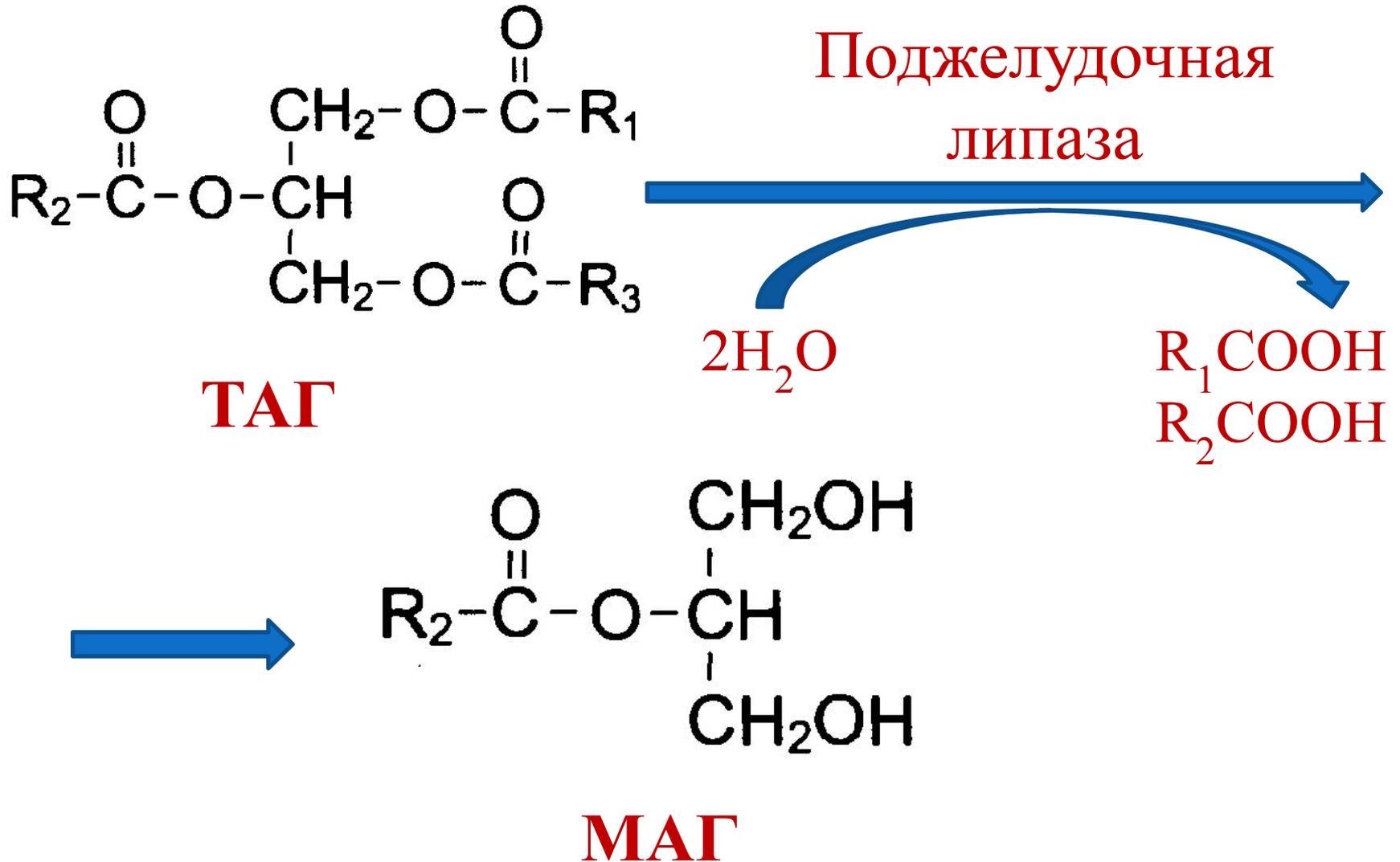


Глицин



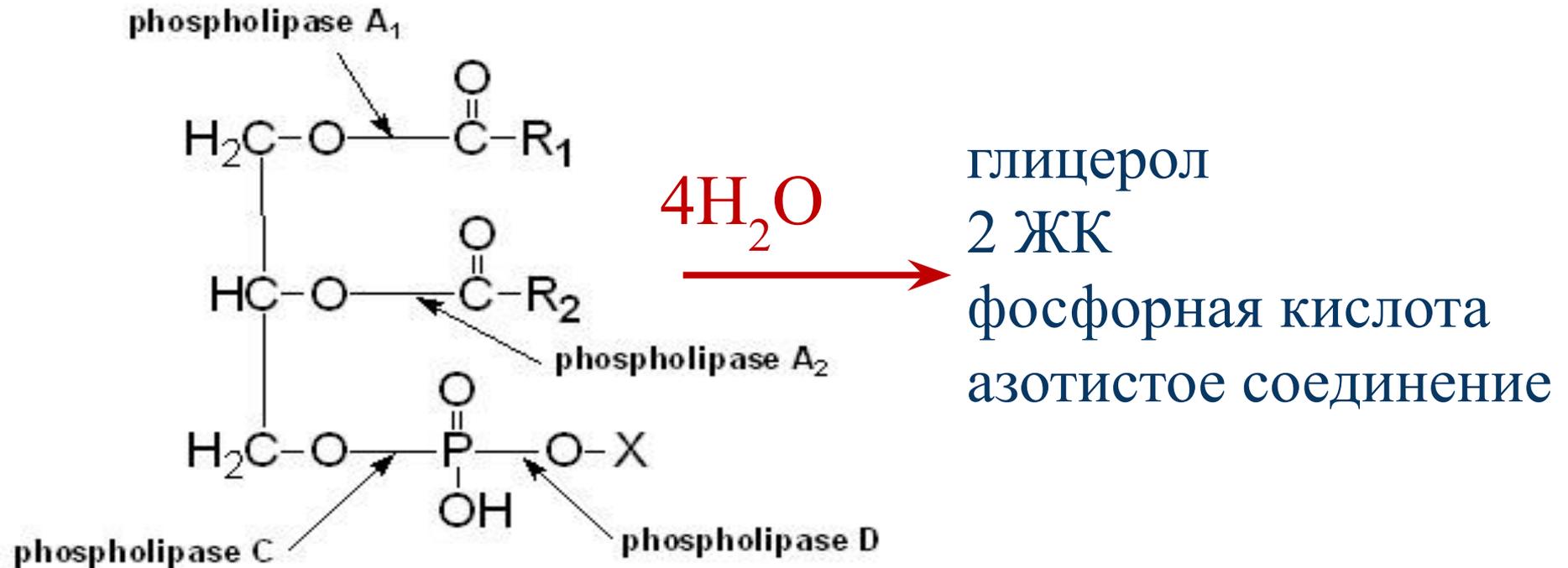
Таурин

# Гидролиз триацилглицеролов



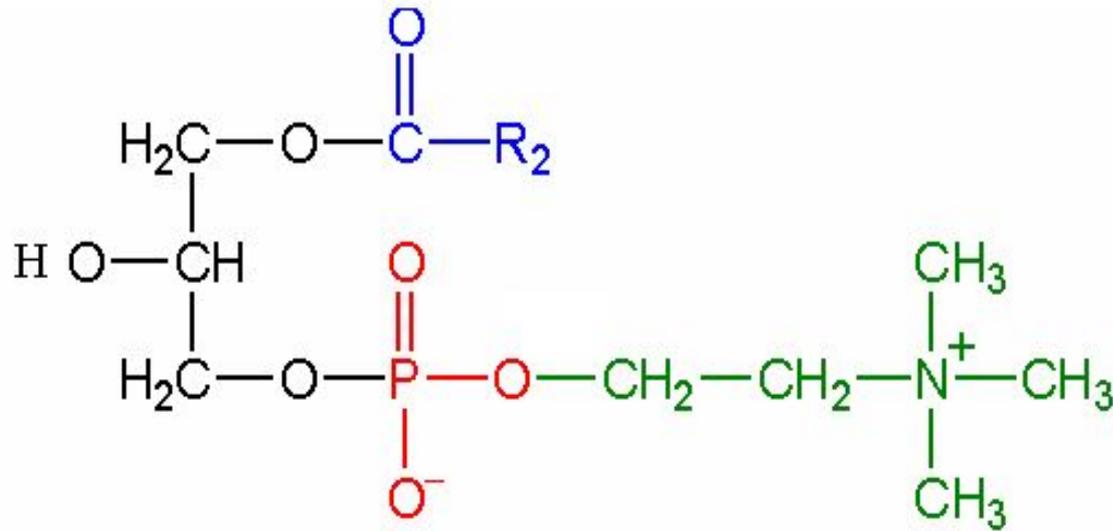
# Гидролиз фосфолипидов

Поджелудочные фосфолипазы A1, A2, C и D



# Гидролиз фосфолипидов

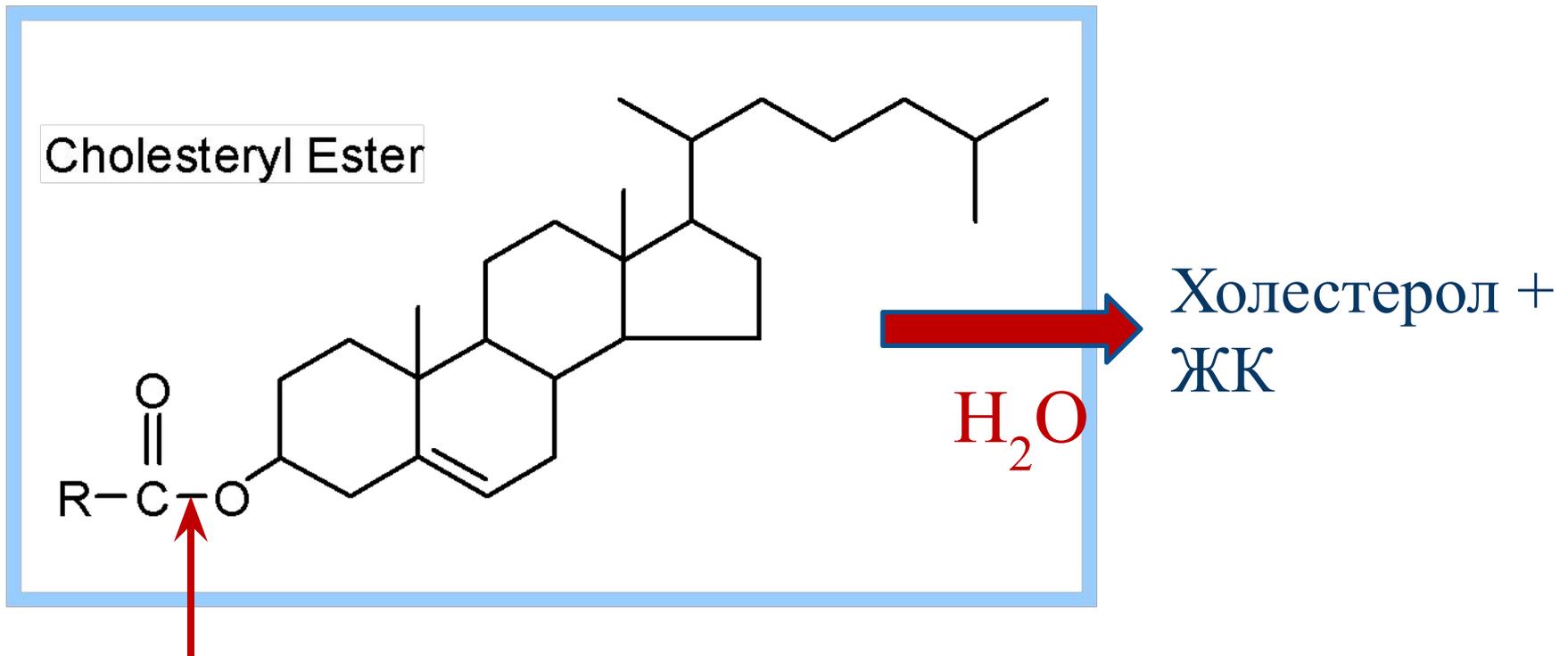
- Основным ферментом является фосфолипаза А2, под действием которой из фосфолипидов образуется лизолецитин и ЖК



Лизолецитин

- Фосфолипаза А2 активируется трипсином,  $\text{Ca}^{2+}$ , 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.

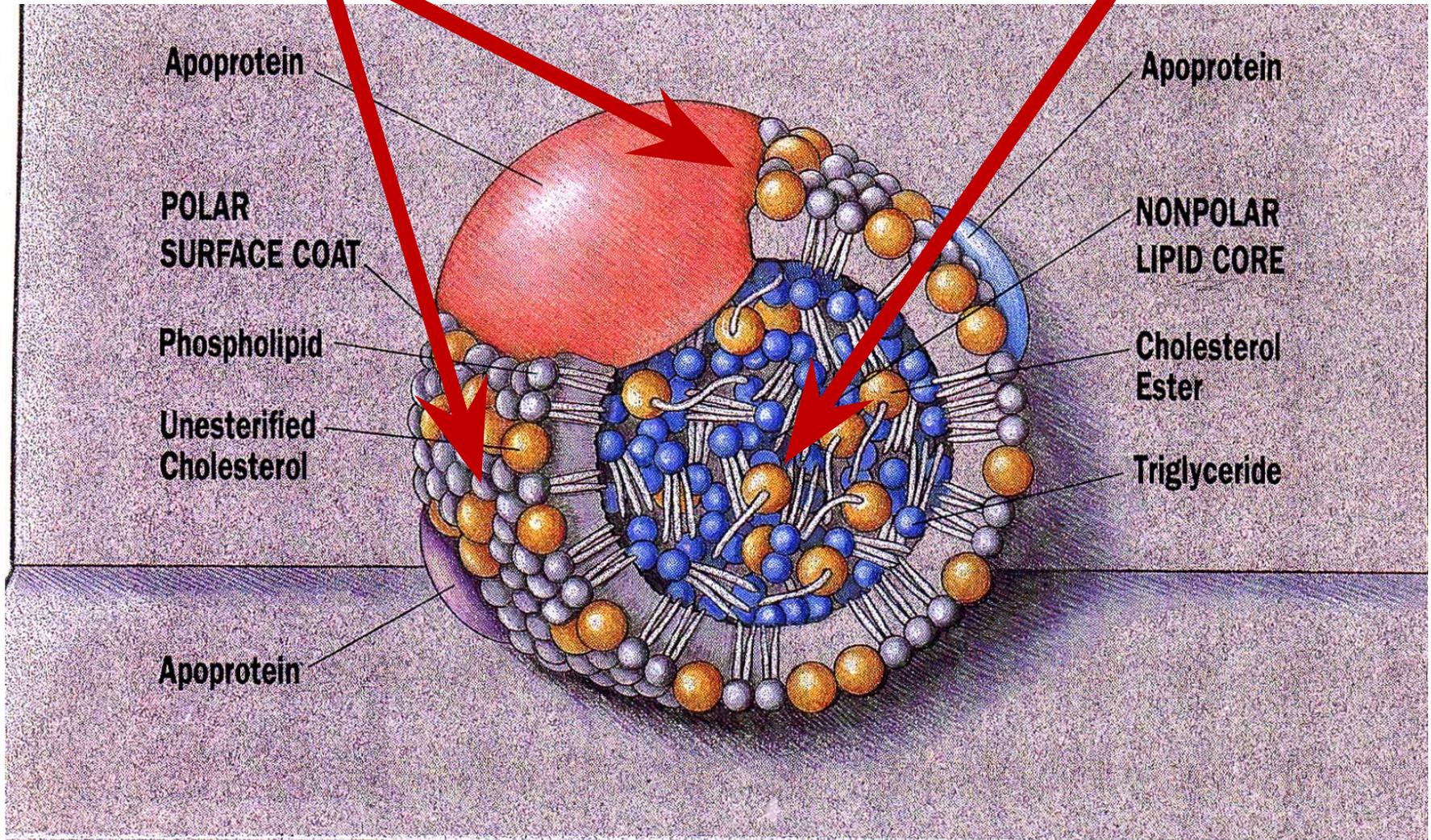
Все липопротеины имеют одинаковую  
структуру: состоят из

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

# Структура липопротеинов

Гидрофильная оболочка

Гидрофобная поверхность



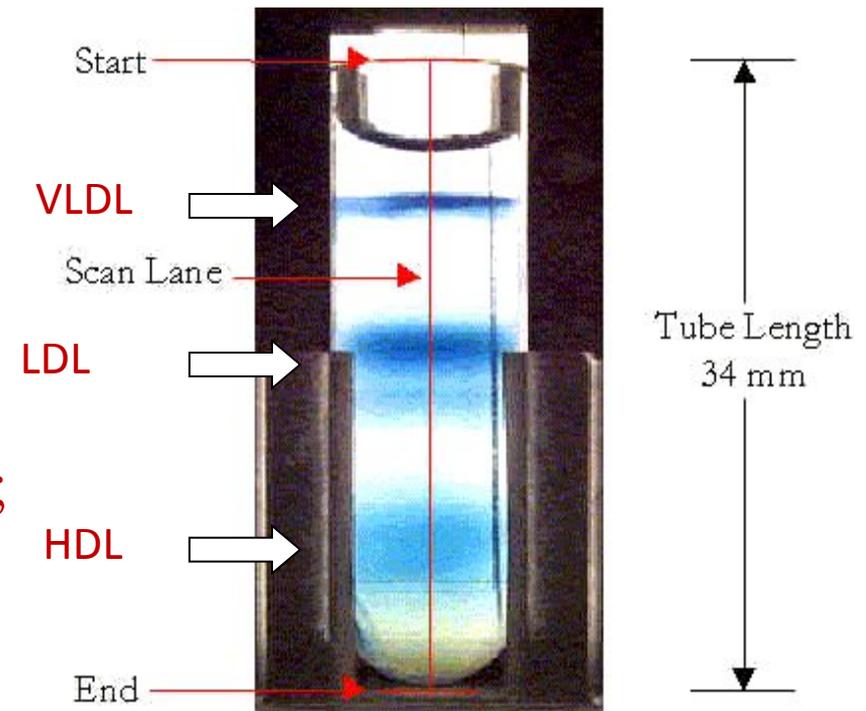
Липопротеины различаются по содержанию липидов и апопротеинов, что определяет их различную плотность и электрический заряд.

## Методы разделения:

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

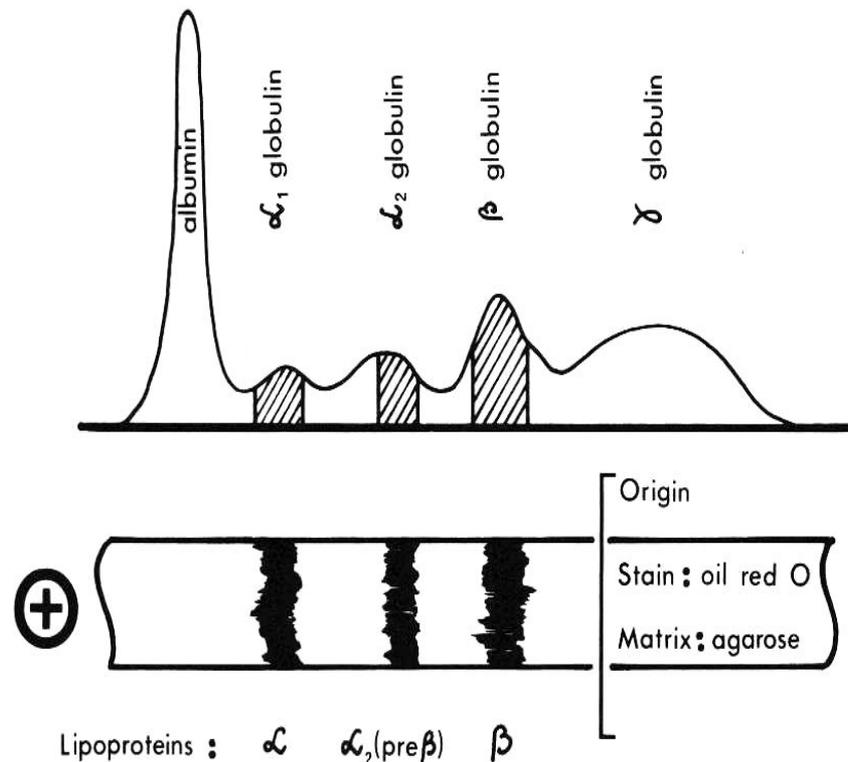
# Разделение липопротеинов ультрацентрифугированием

- ❑ 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 (pH = 8,6, полиакриламидный гель)

- ❑ Хиломикроны не мигрируют в электрическом поле;
- ❑ пре- $\beta$ -ЛП (соответствуют ЛПОНП);
- ❑  $\beta$ -ЛП (соответствуют ЛПНП);
- ❑  $\alpha$ -ЛП (соответствуют ЛПВП).



# Обмен хиломикронов

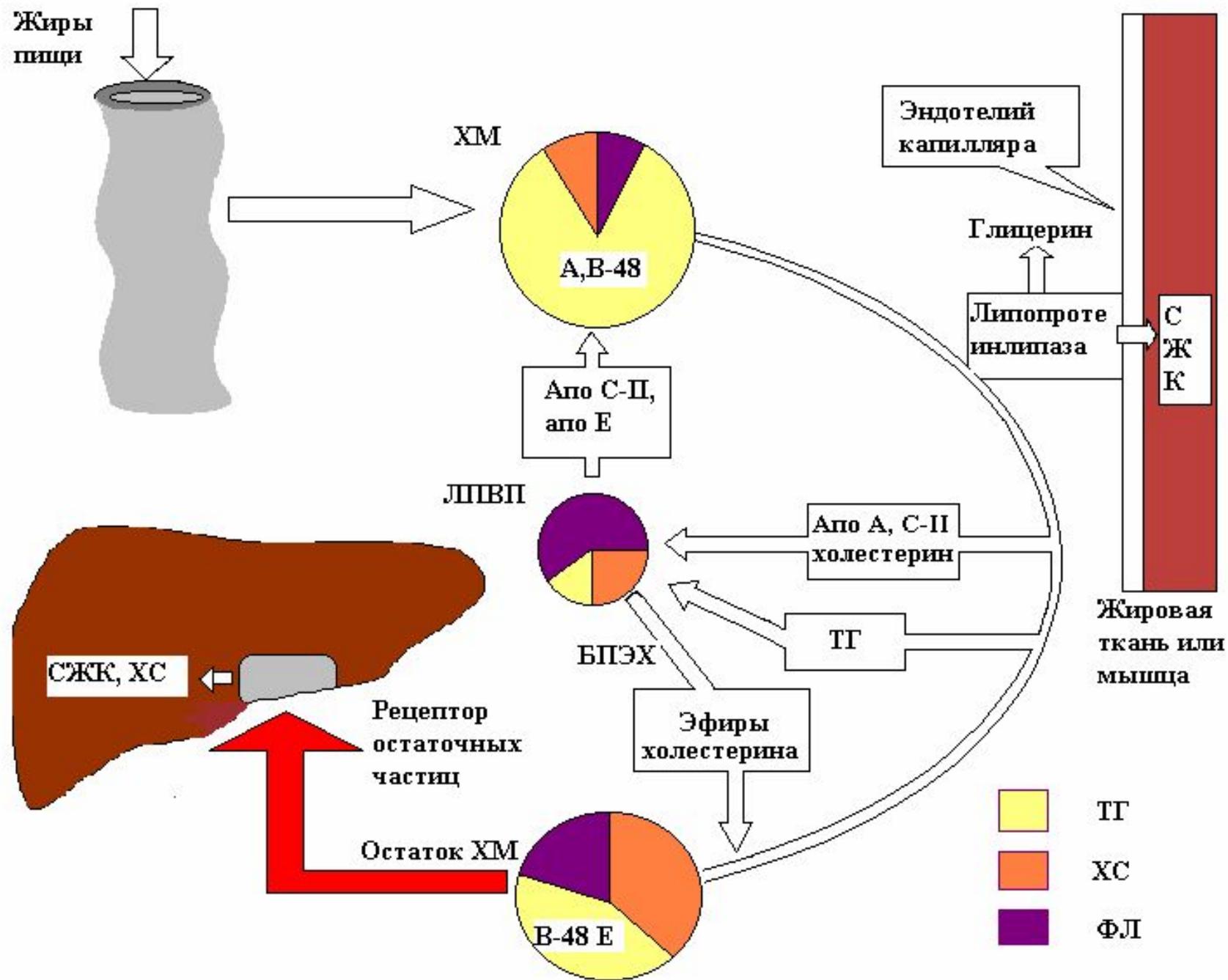
- образуются в эпителии кишечника;
- содержат много **ТАГ (85%)**, содержат **апопротеин В-48** в качестве главного структурного белка;
- транспортируют экзогенные (пищевые) жиры из кишечника к периферическим тканям и печени.
- **Плазма крови здоровых людей, при взятии крови натощак, не содержит хиломикронов.**

# 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.

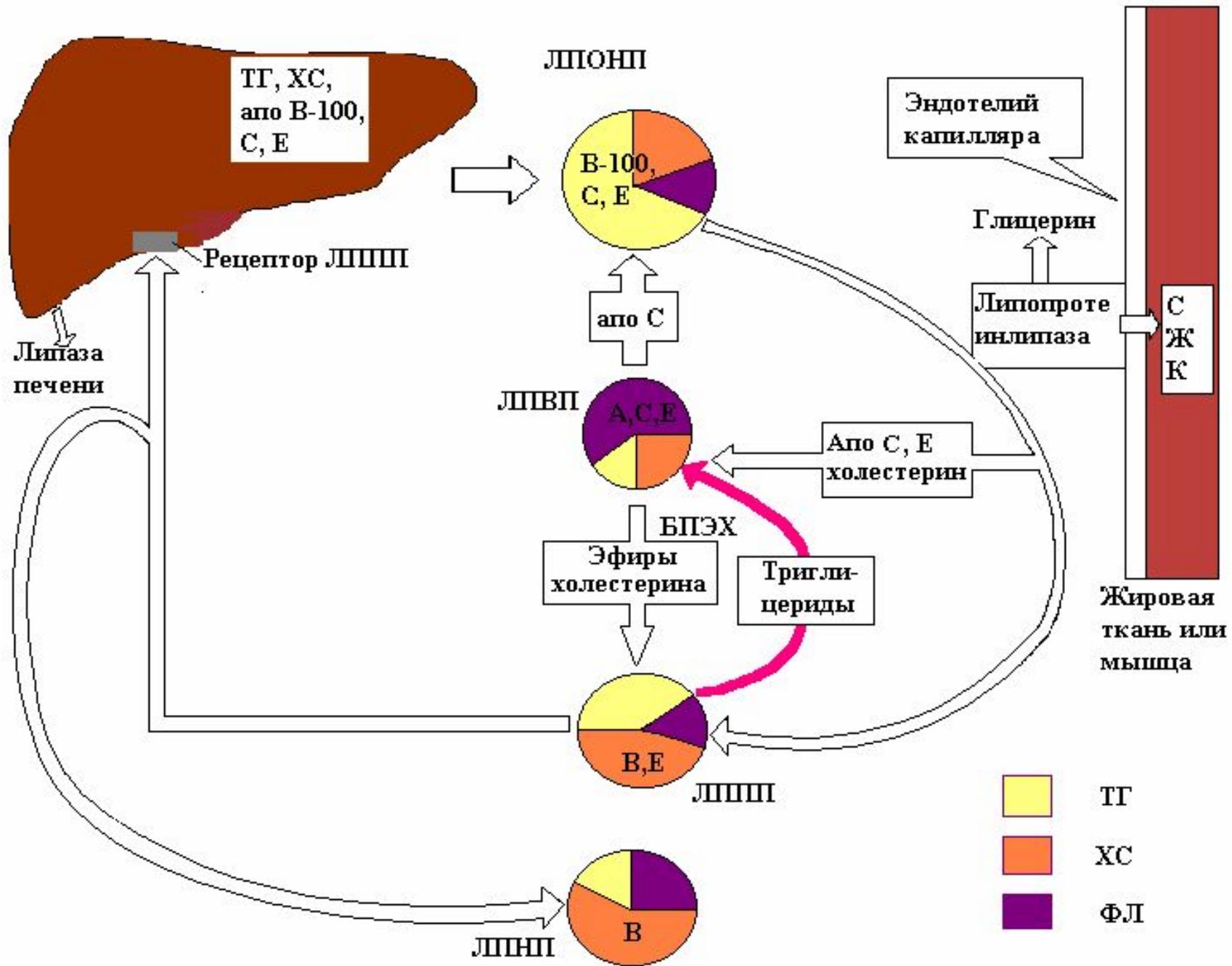


# Обмен ЛПОНП

- 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.

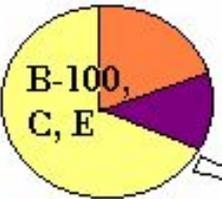
# Обмен ЛПОНП

- 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



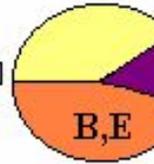
апо С

ЛПВП



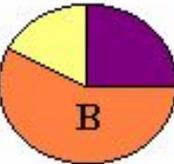
Апо С, Е  
холестерин

БПЭХ  
Эфиры  
холестерина



ЛПНП

Триглицериды



ЛПНП

Эндотелий  
капилляра

Глицерин

Липопроте  
инлипаза

С  
Ж  
К

Жировая  
ткань или  
мышца

Липаза  
печени

Рецептор ЛПНП



ТГ



ХС



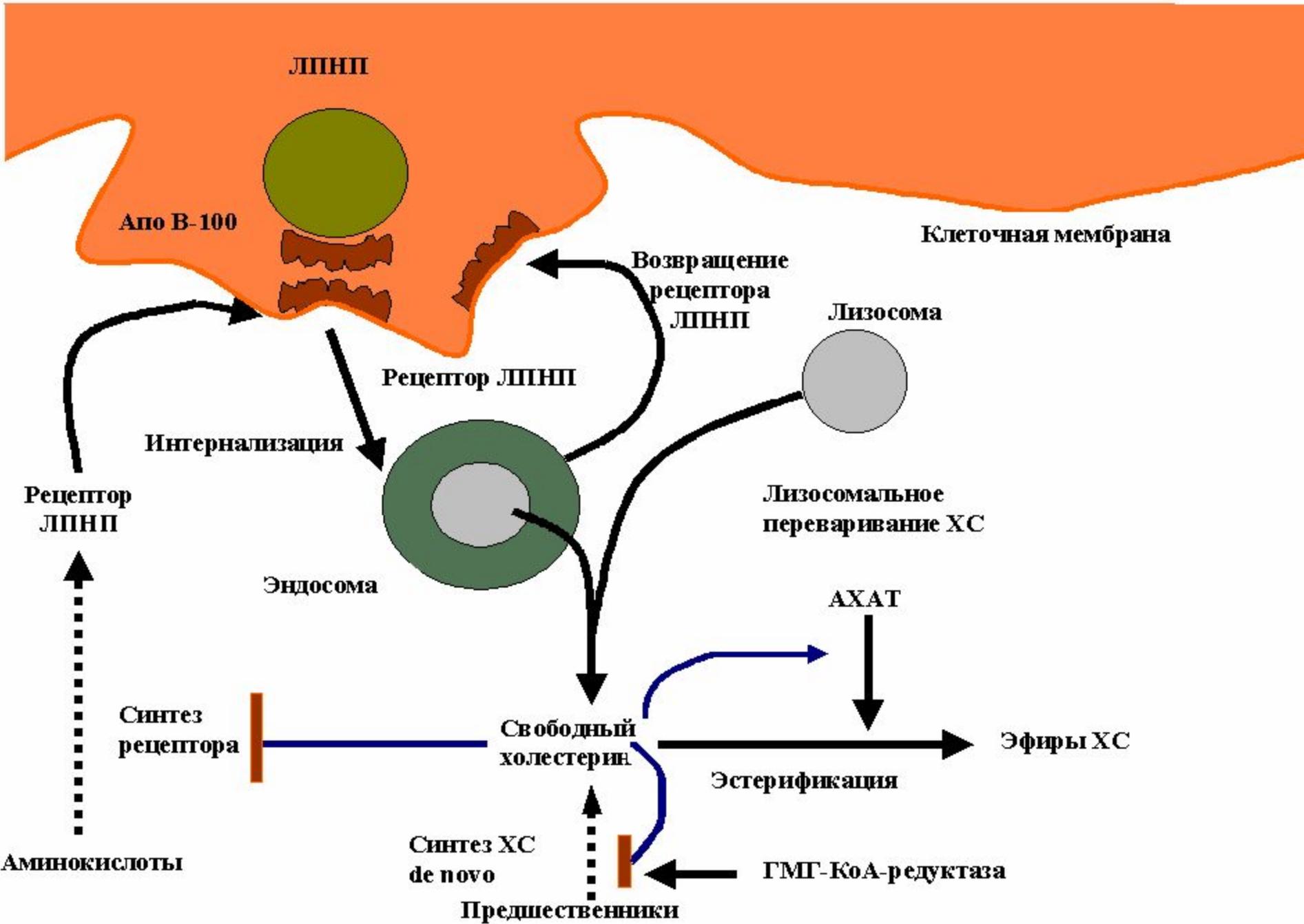
ФЛ

# 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

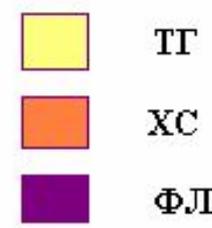
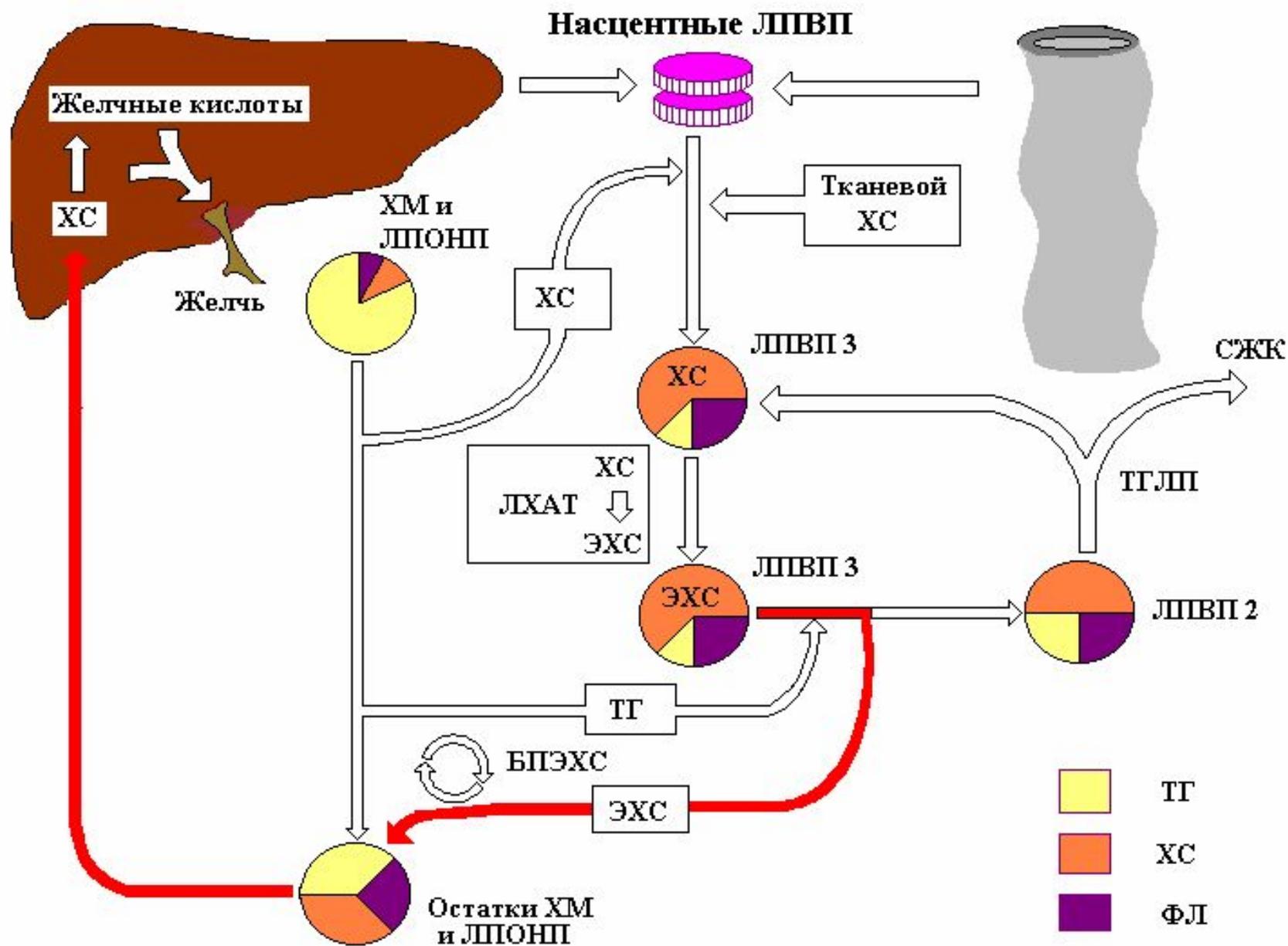
- ЛПВП образуются в печени в виде незрелых дисковидных частиц, состоящих из фосфолипидов и апопротеинов А.
- Основная функция ЛПВП – транспорт ХС от периферических тканей к печени.
- На долю ЛПВП приходится 20–30% общего ХС крови, но содержат наибольшее количество фосфолипидов и белка.

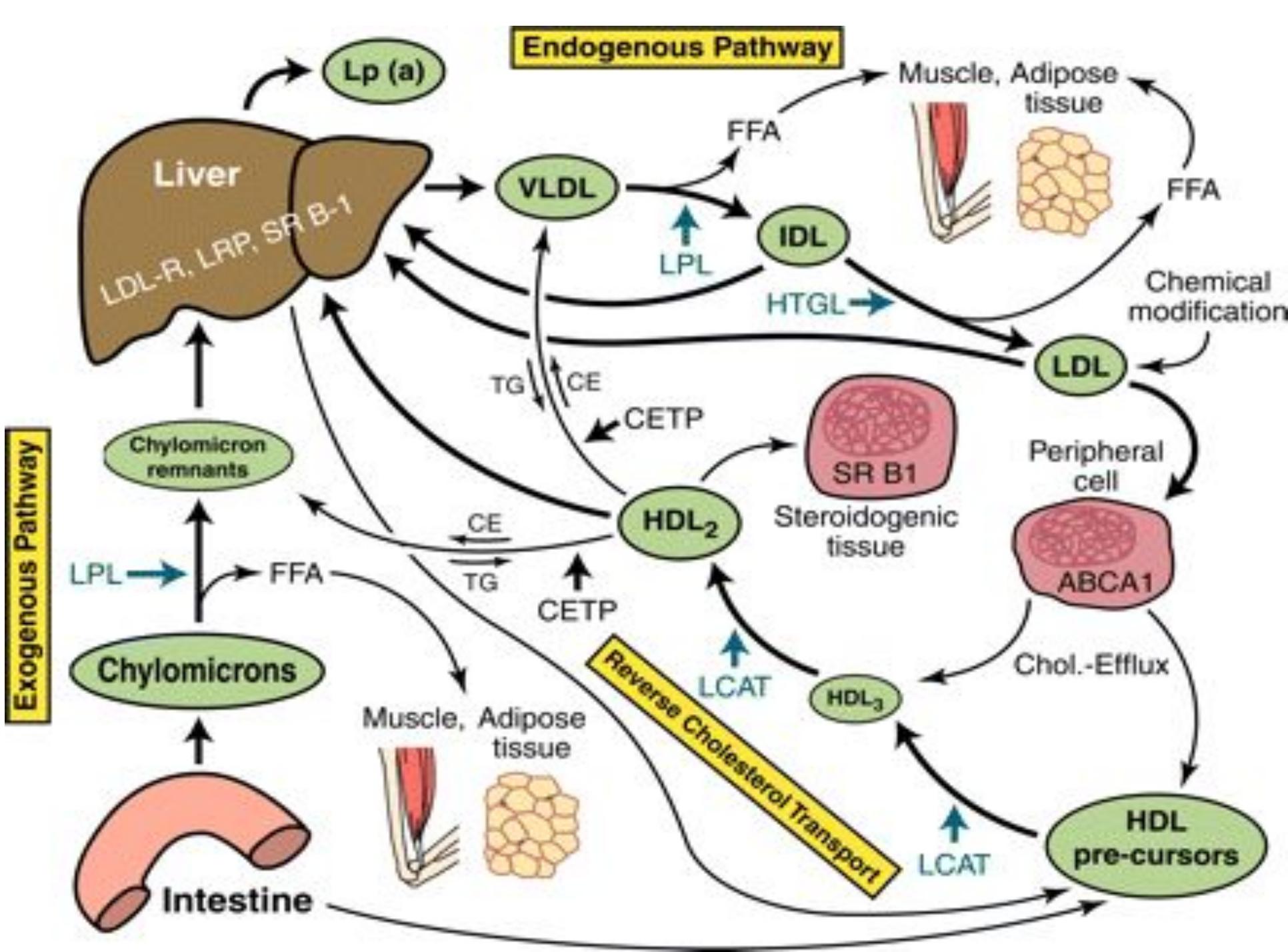
# Обмен ЛПВП

- 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.

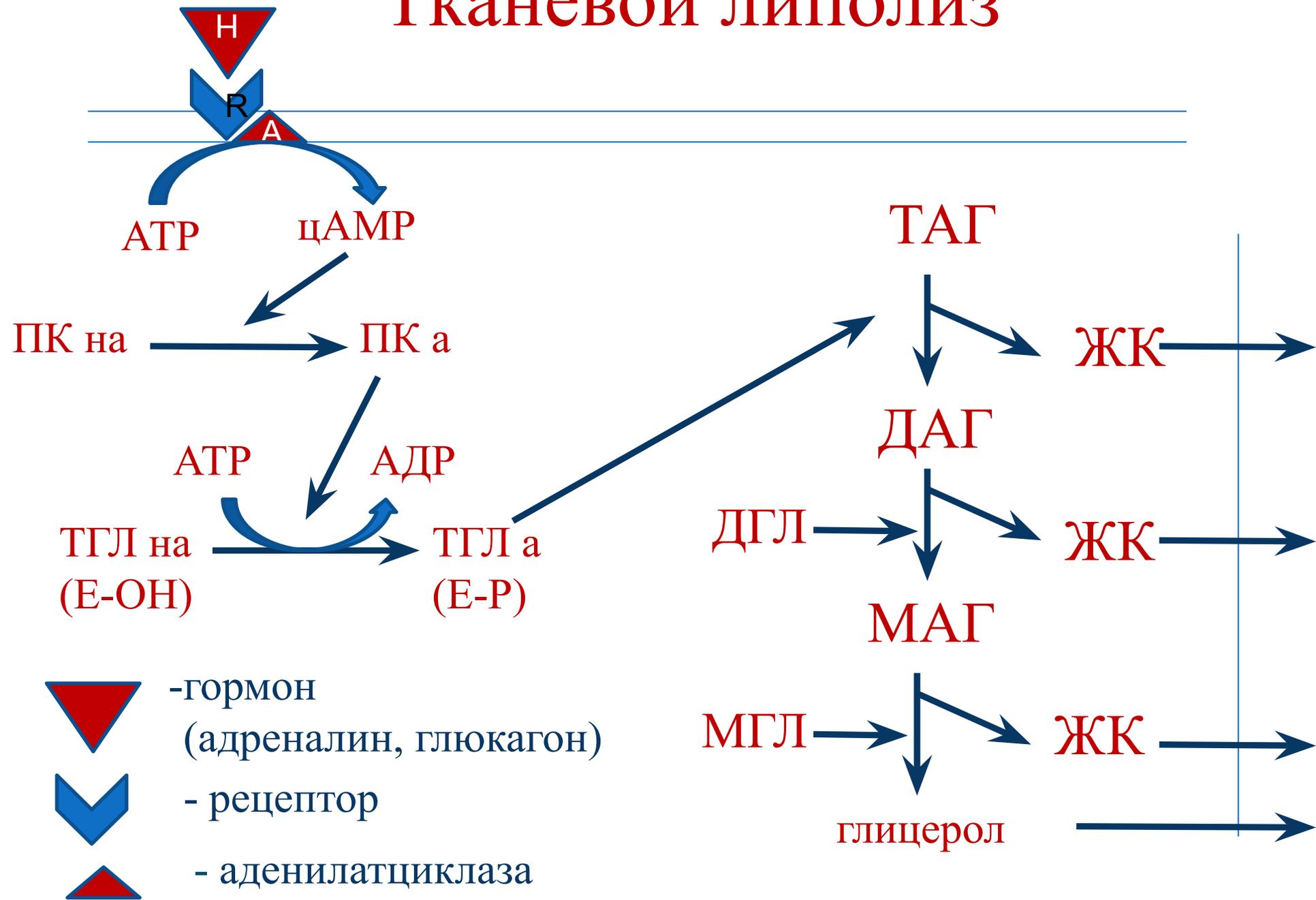




# Мобилизация жиров из жировой ткани (тканевой липолиз)

- 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);

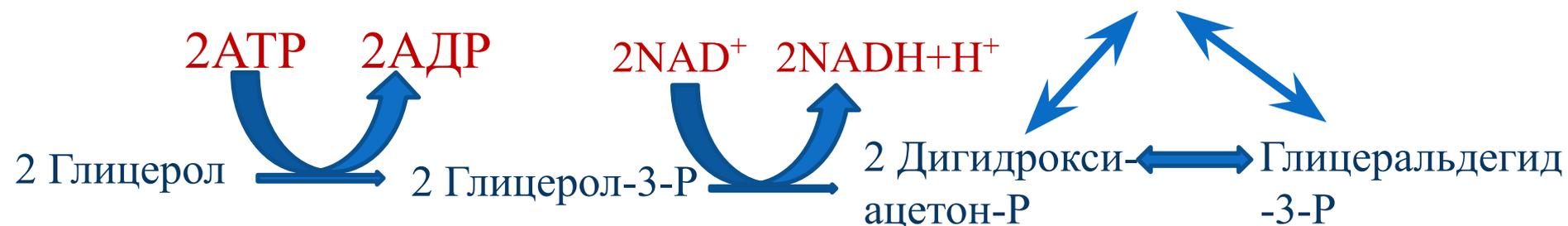
## Инсулин

- ингибирует липолиз (ингибирует триглицеридлипазу – дефосфорилирование фермента).

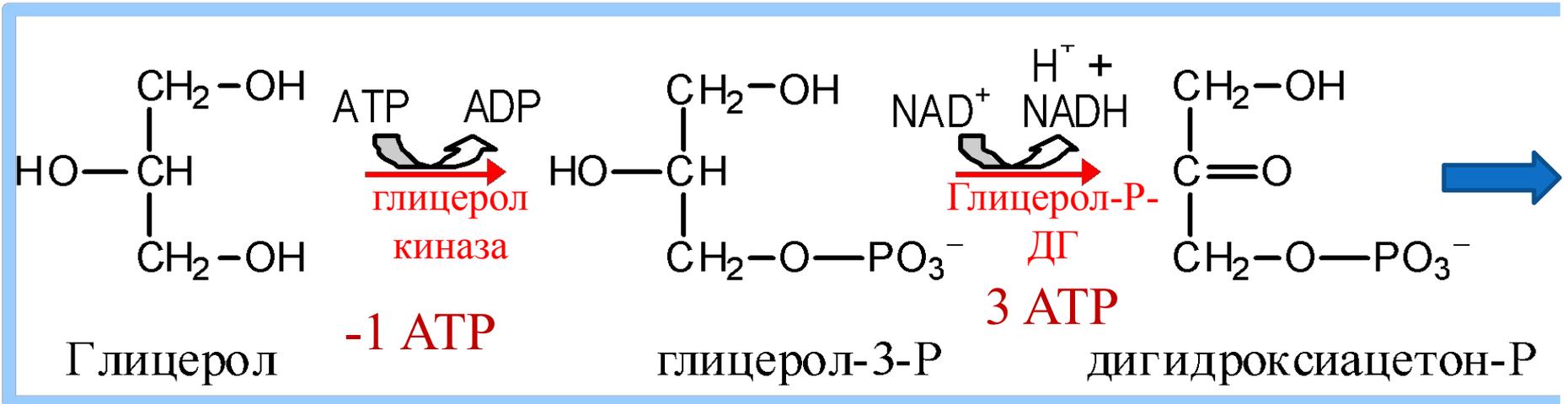
# Использование глицерола

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

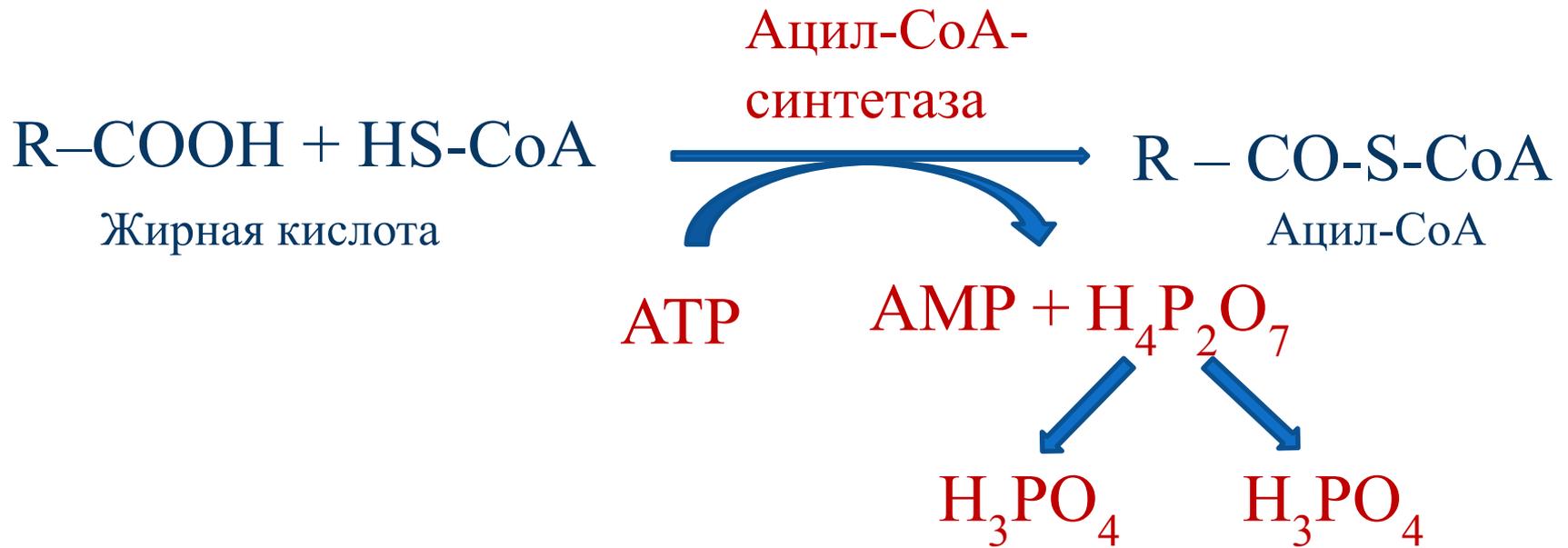
# Бета-окисление жирных кислот

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

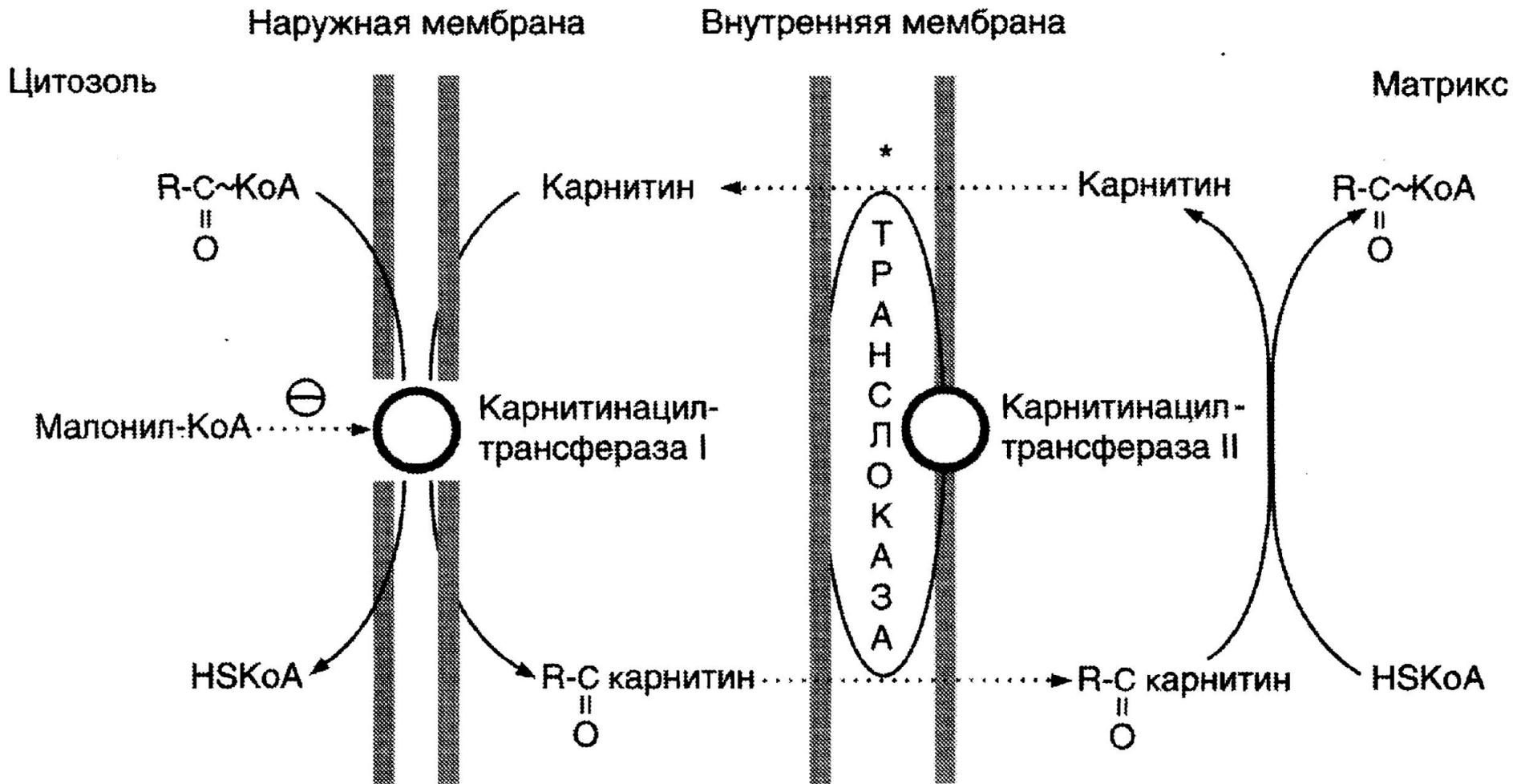
Этапы:

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

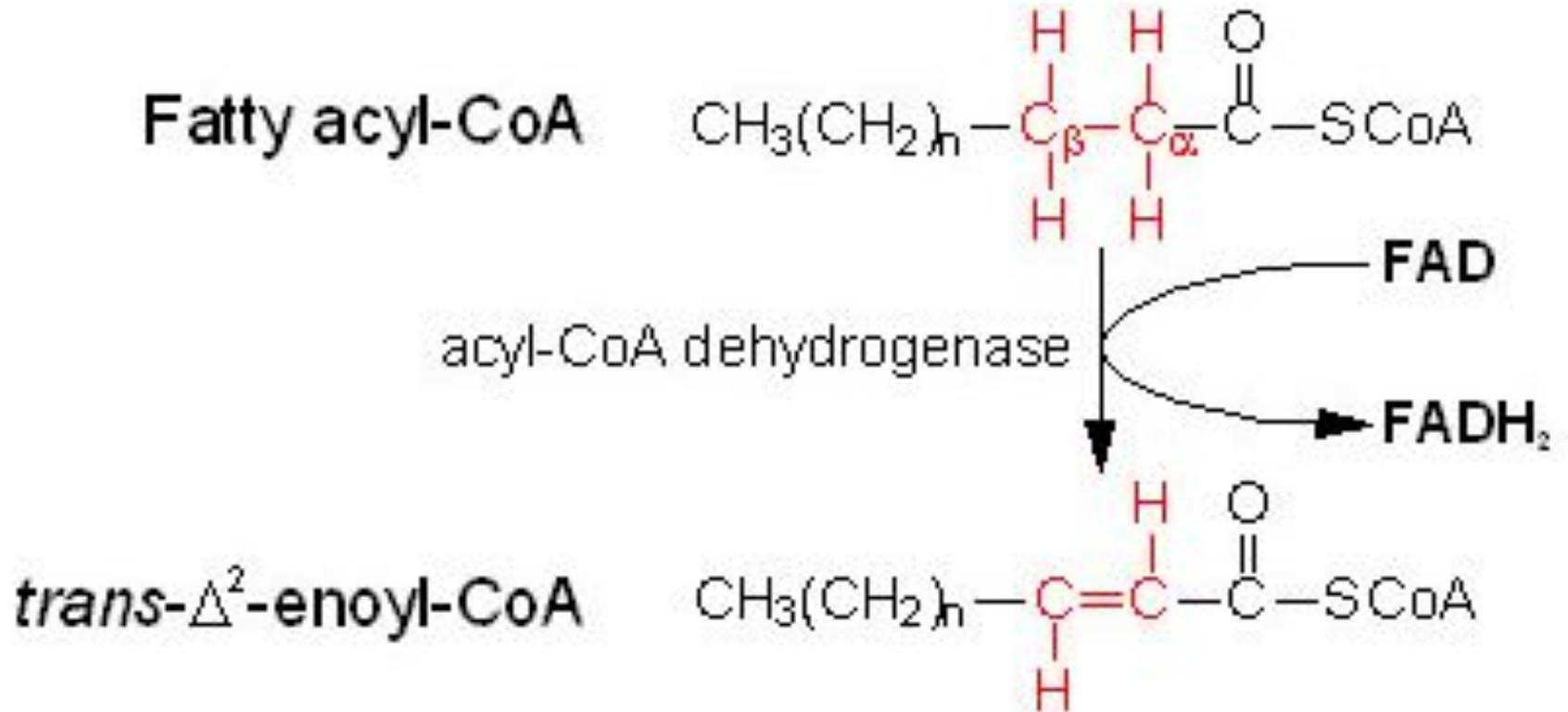
# Активация жирных кислот



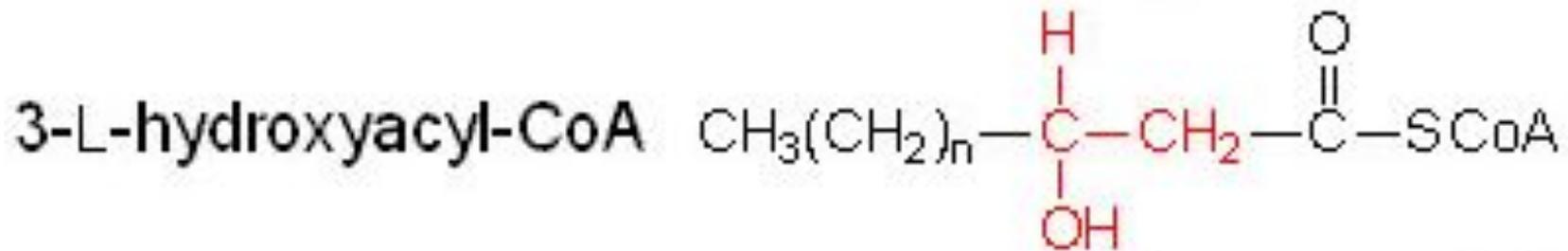
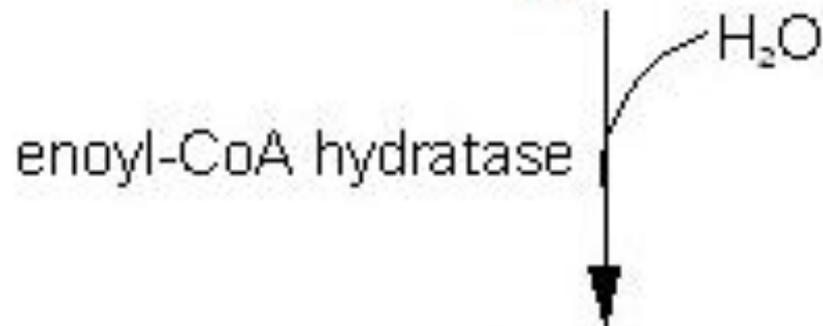
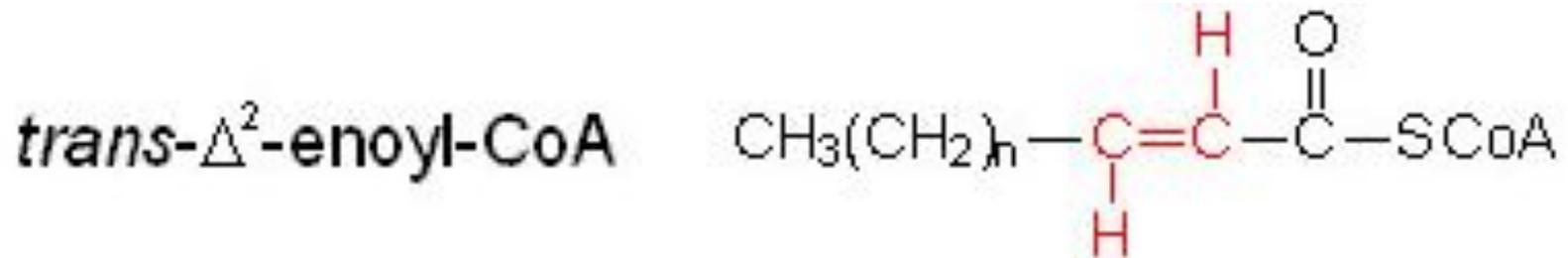
# Перенос ацил-СоА в митохондрии



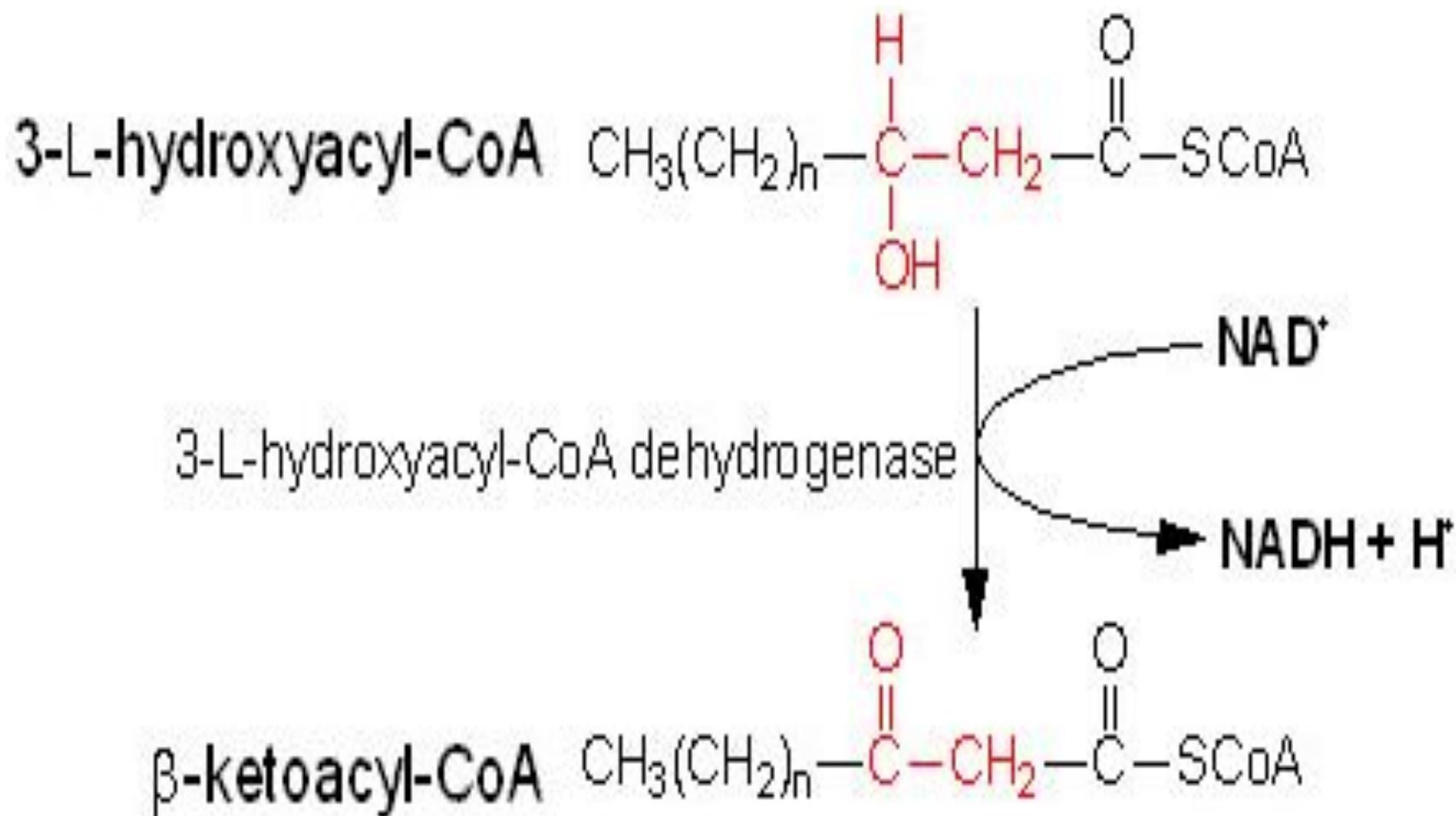
# Первая реакция бета-окисления



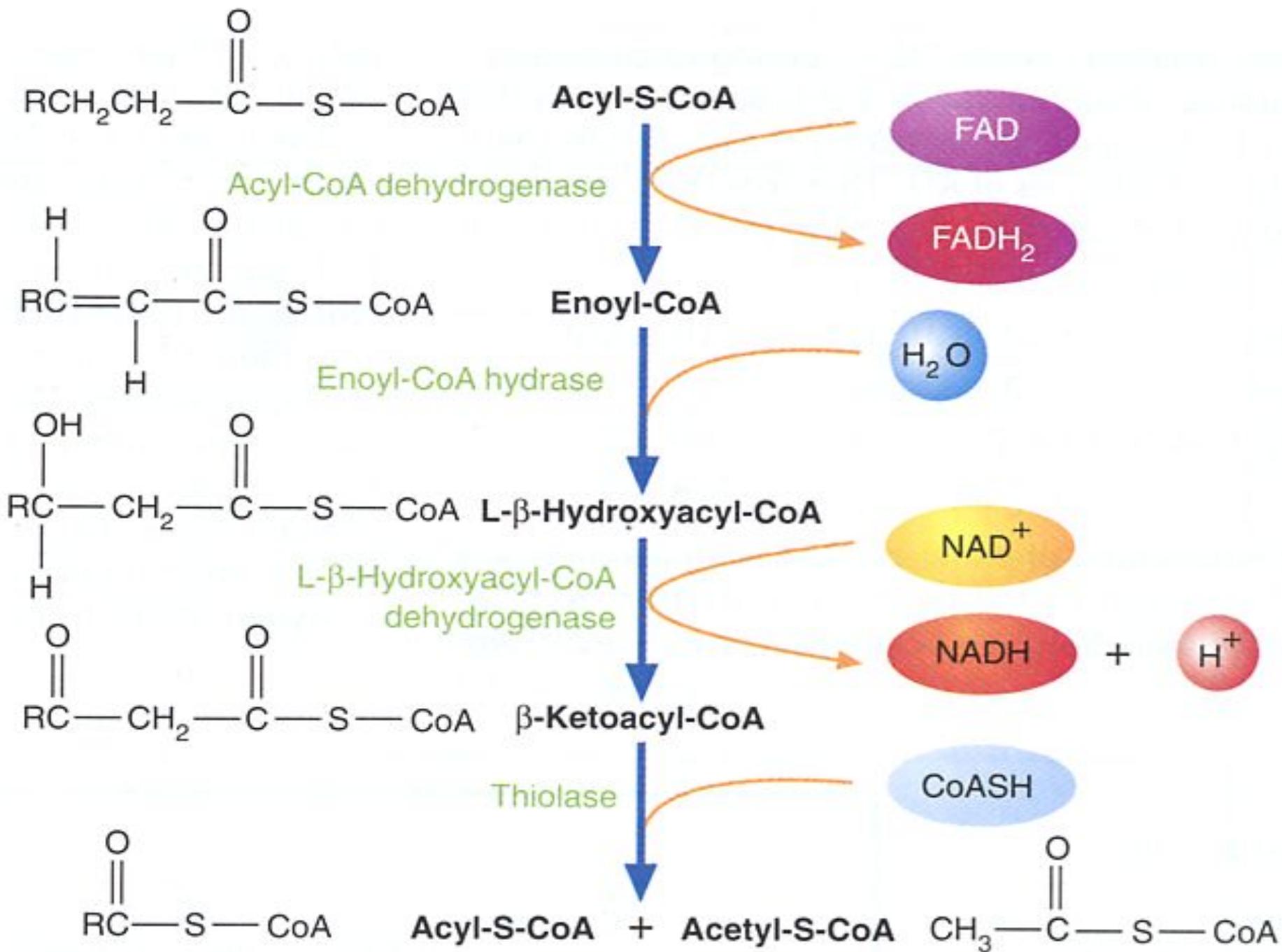
## Вторая реакция бета-окисления

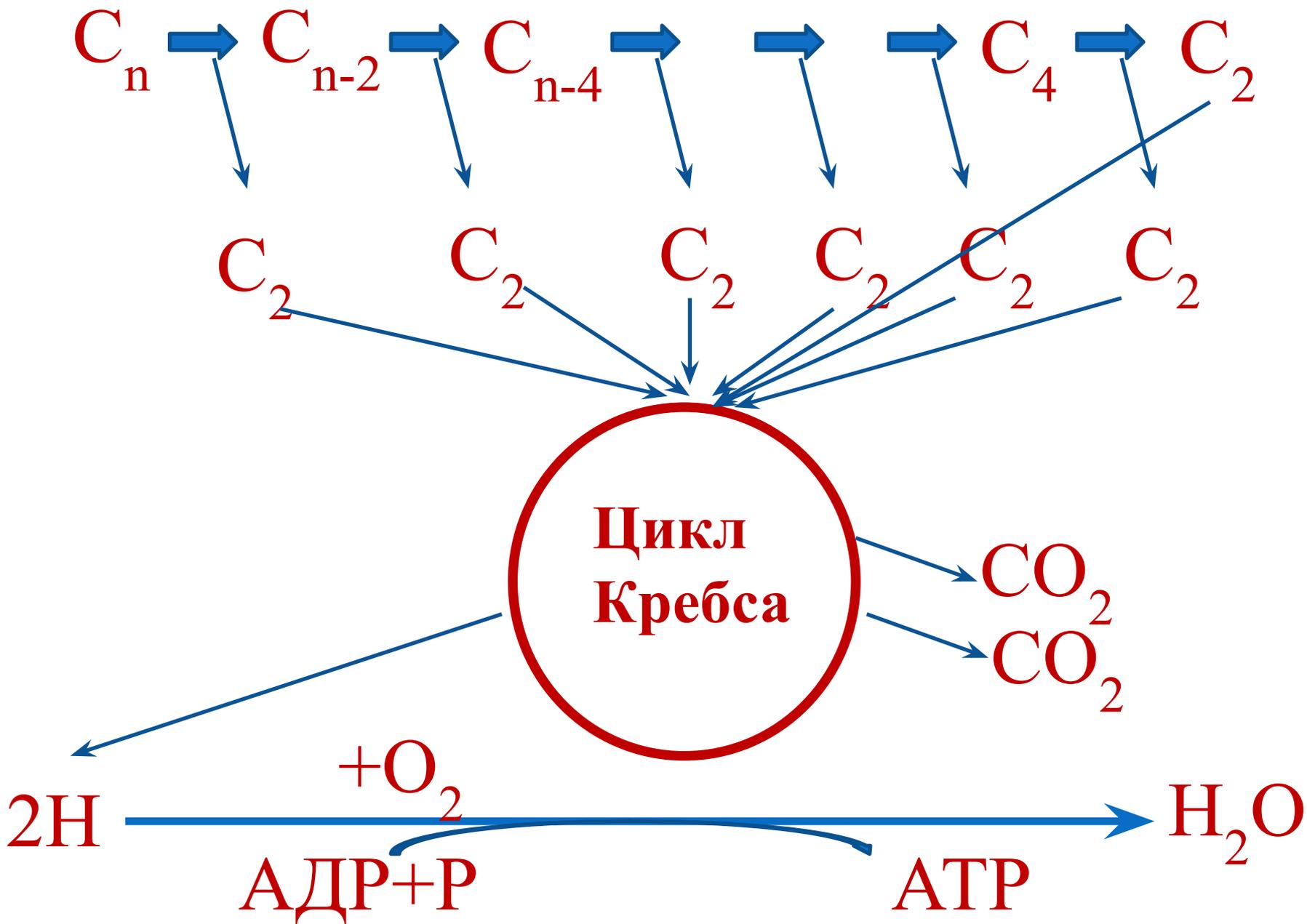


## Третья реакция бета-окисления









# 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

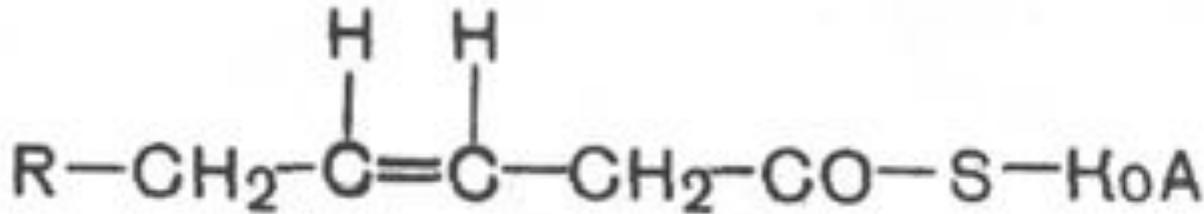
- При окислении ненасыщенных ЖК, после 3-х циклов бета-окисления, образуется  $\Delta 3,4$ -цис-еноил-СоА, а при окислении насыщенных ЖК, промежуточные продукты имеют  $\Delta 2,3$ -транс-конфигурацию.

$\Delta 3,4$ -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 –

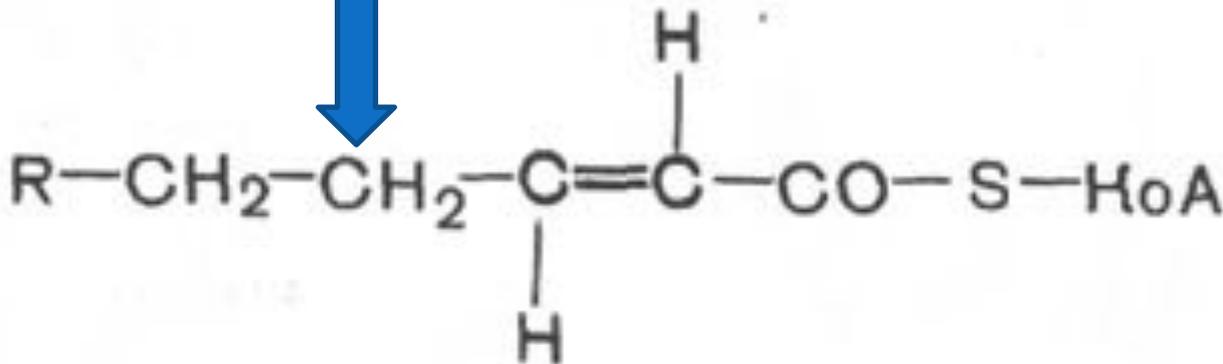
$2,4$ -диеноил-СоА редуктаза.

# Особенности окисления ненасыщенных жирных кислот



$\Delta^{3,4}$ -цис-Еноил-КоА

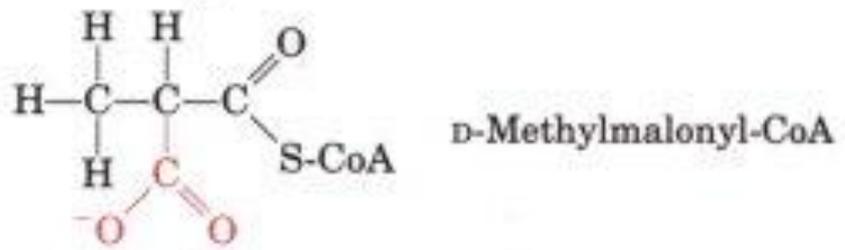
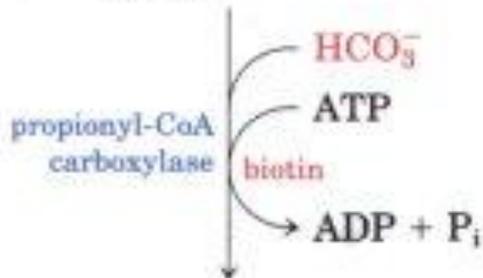
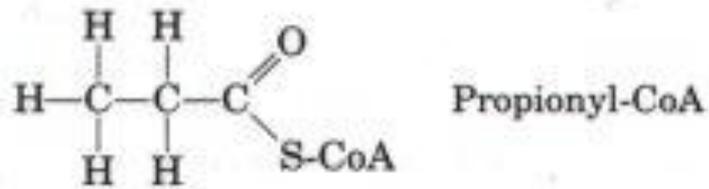
$\Delta^{3,4}$ -цис  $\rightarrow$   $\Delta^{2,3}$ -транс-  
еноил-КоА-изомераза



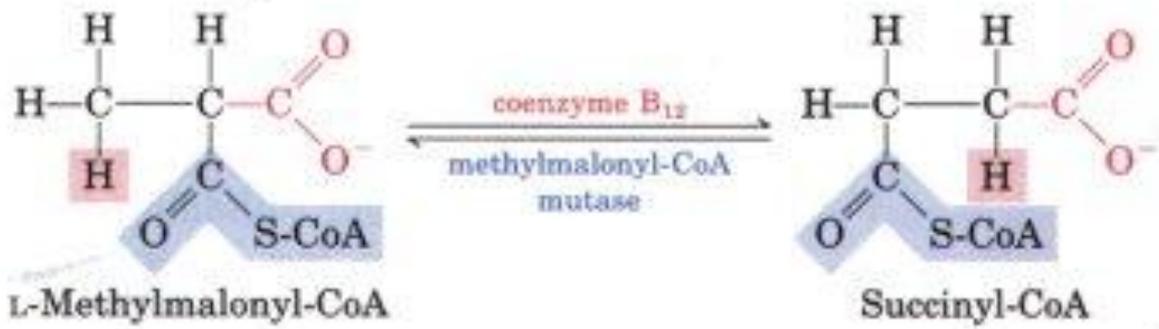
$\Delta^{2,3}$ -транс-Еноил-КоА

# Особенности окисления жирных кислот с нечетным числом атомов углерода

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

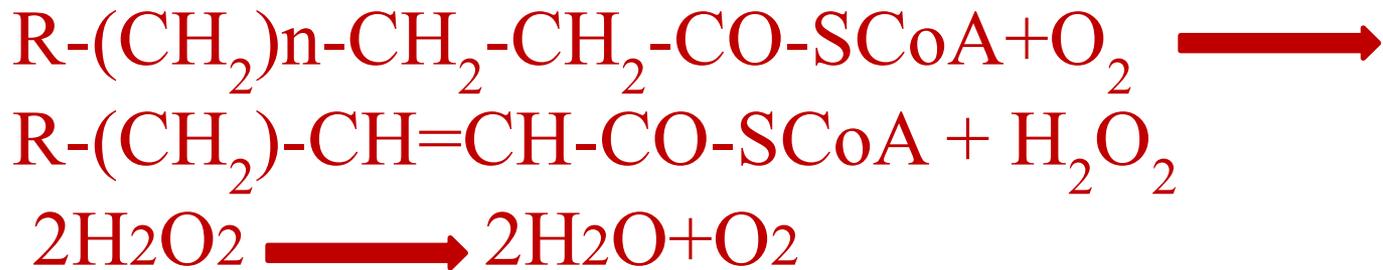


methylmalonyl-CoA  
epimerase



# 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

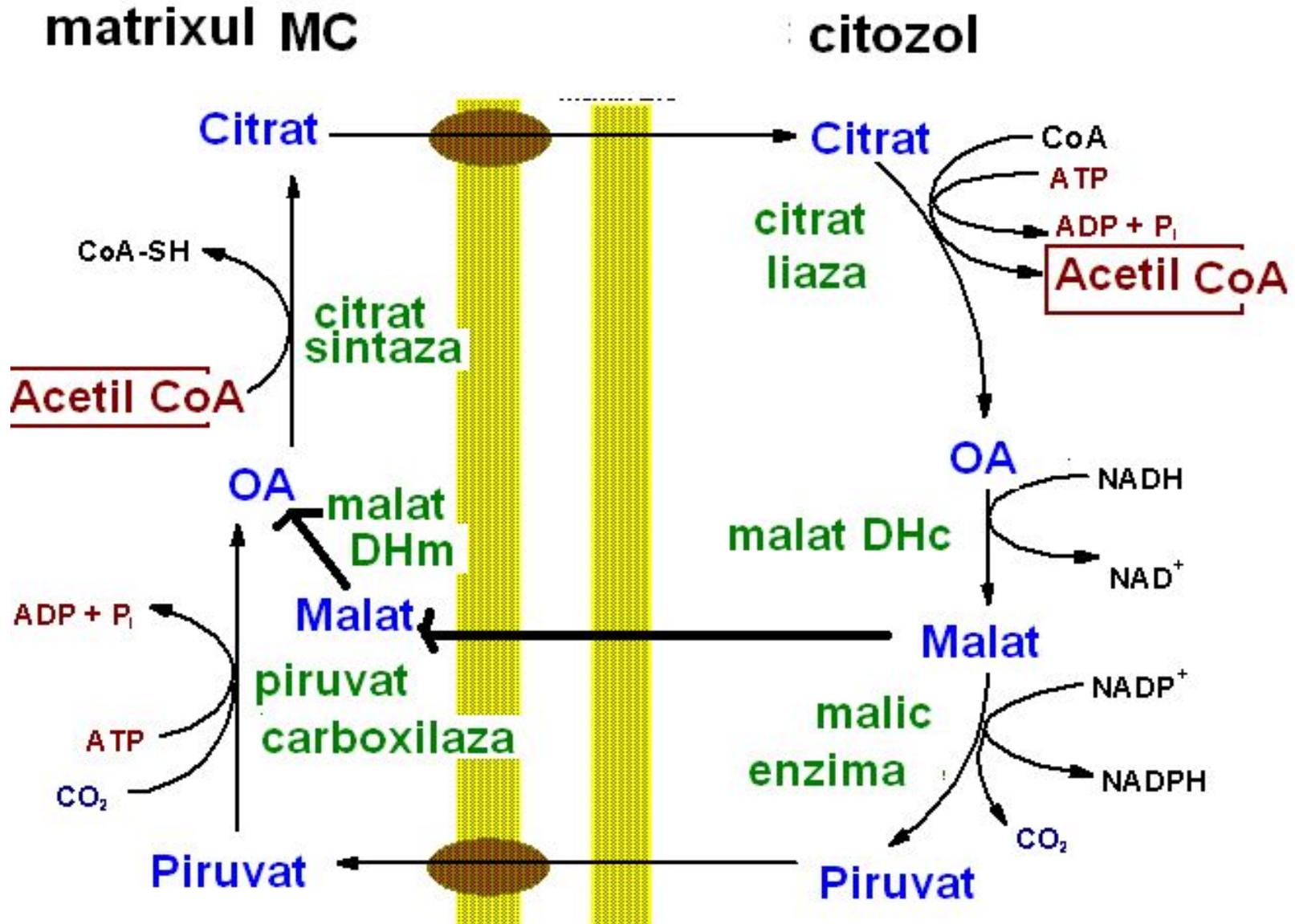
# Биосинтез жирных кислот

- 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

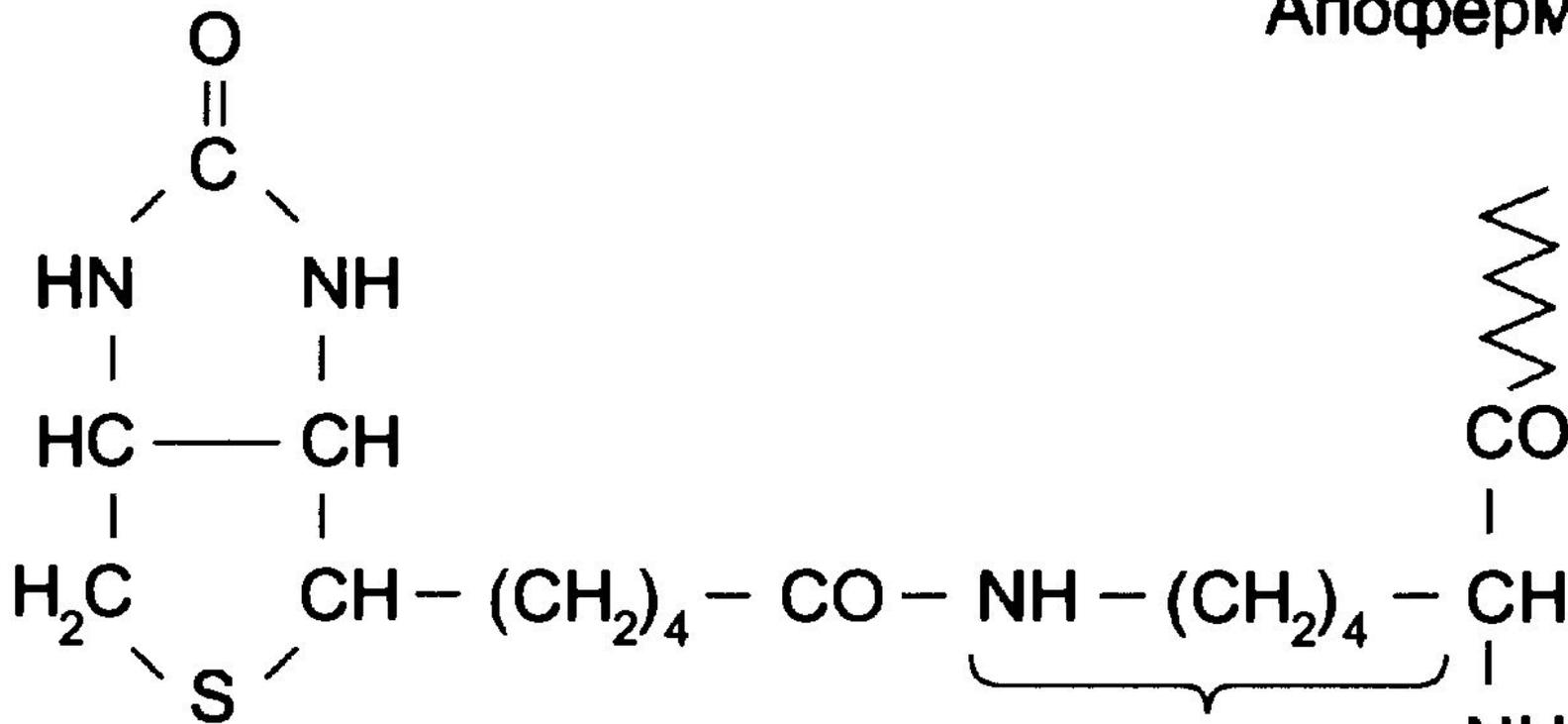
ADP+



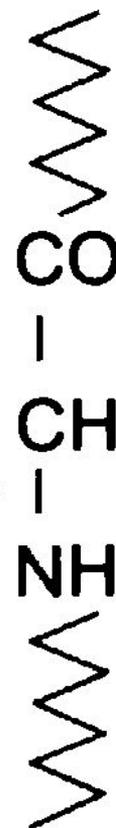
$\text{H}_3\text{PO}_4$

Простетическая группа фермента —  
**биотин (витамин Н)**

БИОТИН



Апоферме

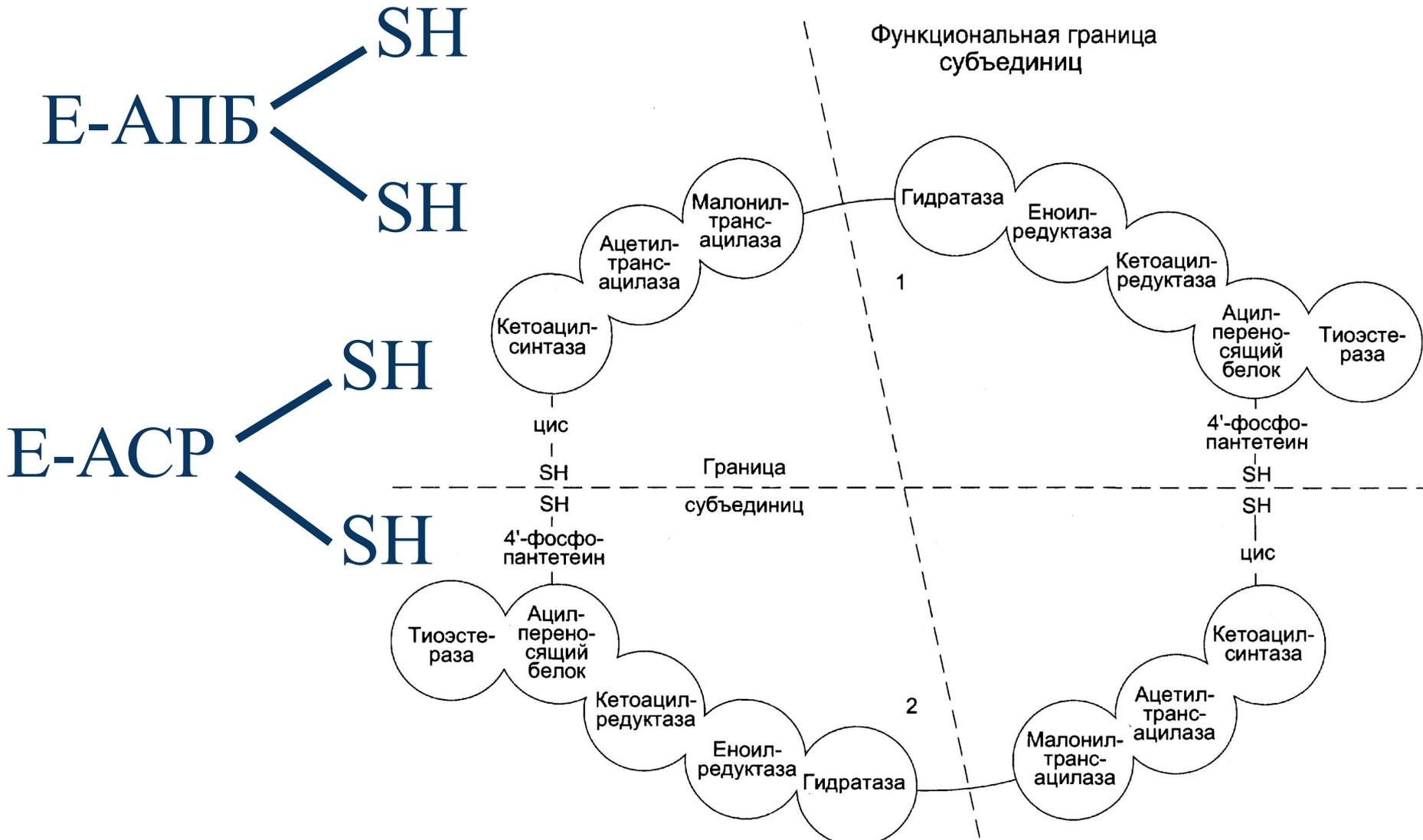


Лизин

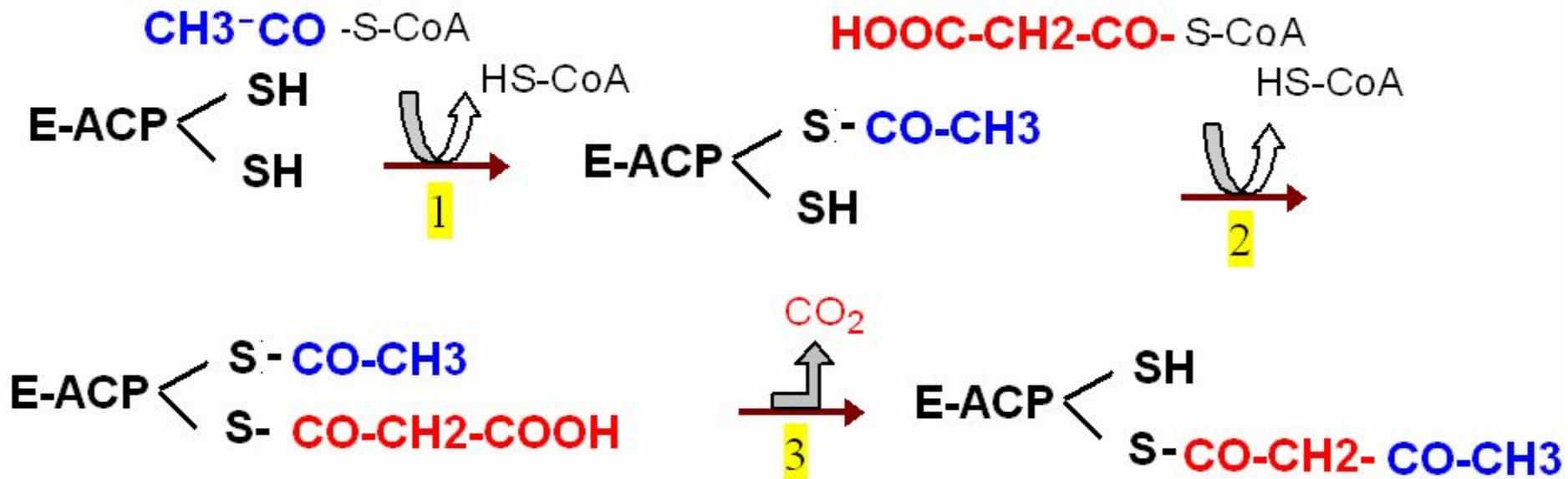
# Собственно-биосинтез жирных кислот

- 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

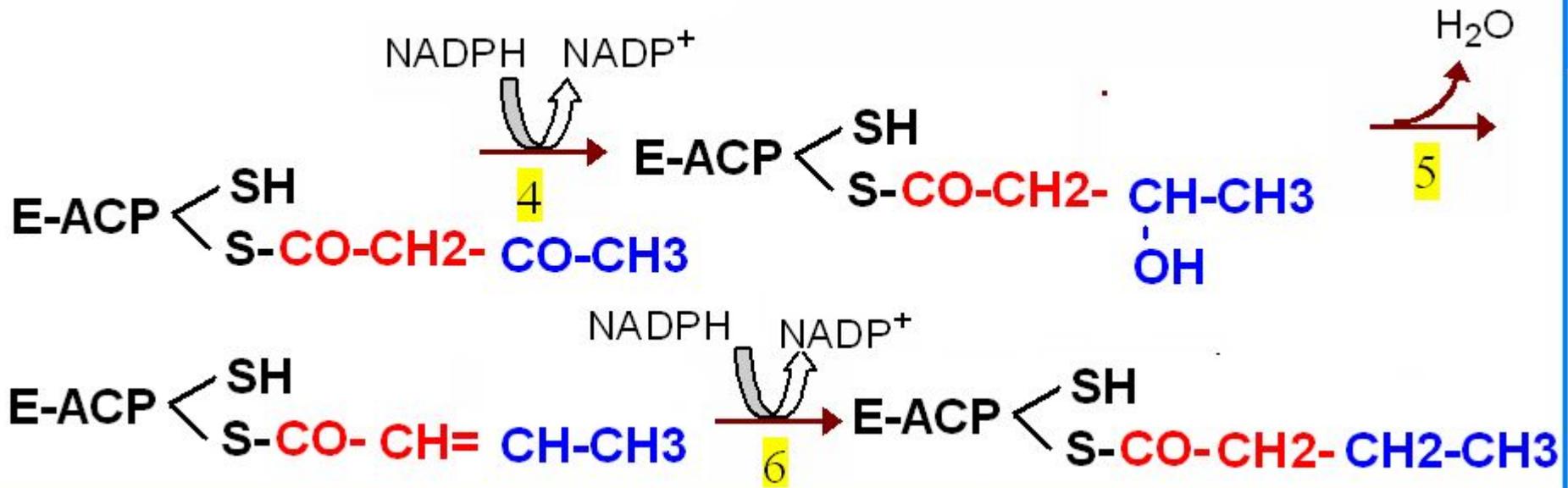


# Биосинтез жирных кислот



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

# Биосинтез жирных кислот

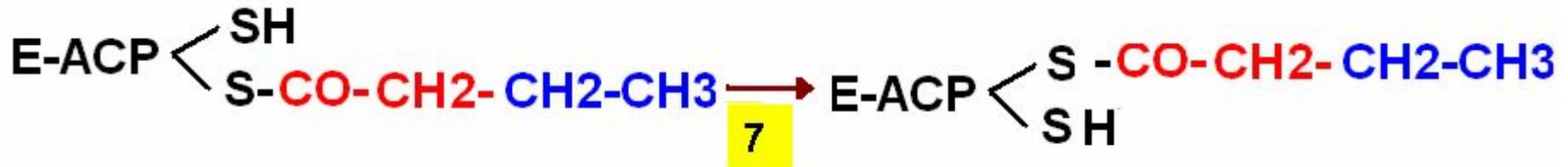


4.  $\beta$ -кетоацил-АПБ-редуктаза

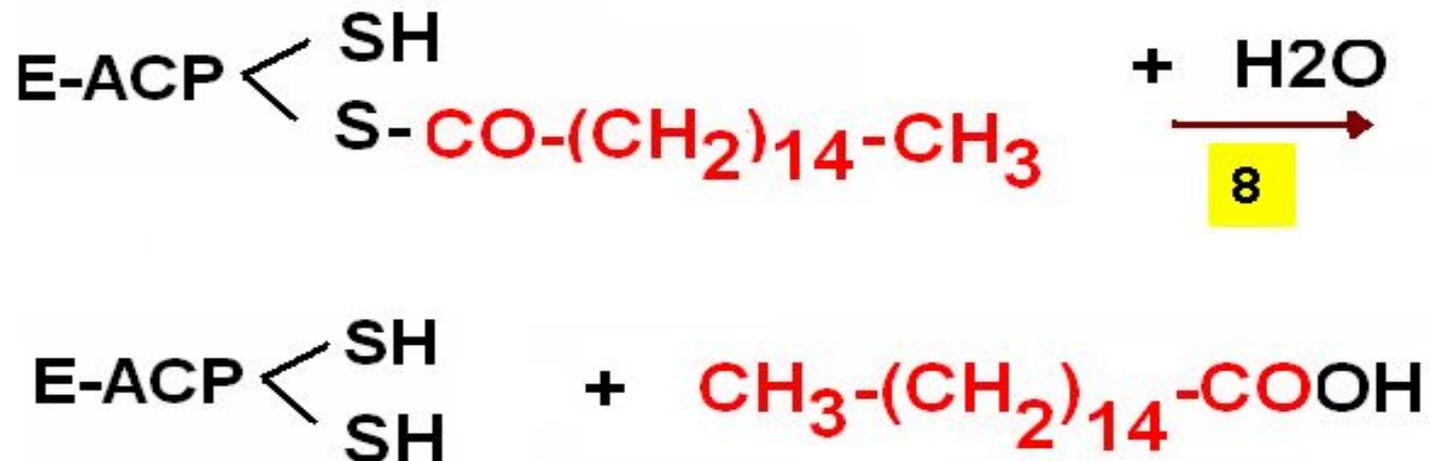
5.  $\beta$ -гидроксиацил-АПБ-дегидратаза

6. еноил-СоА-АПБ-редуктаза

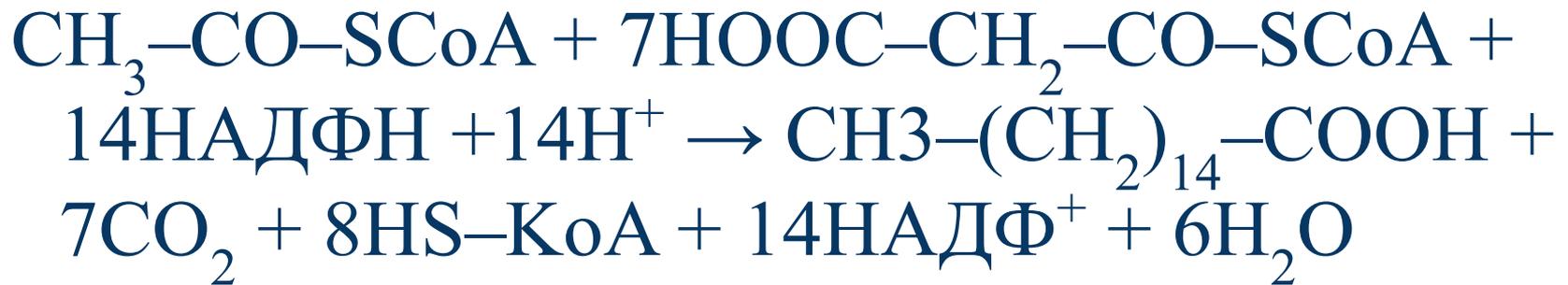
# Биосинтез жирных кислот



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 –

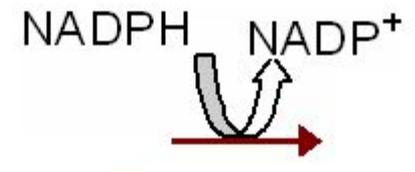
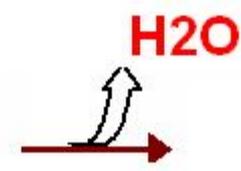
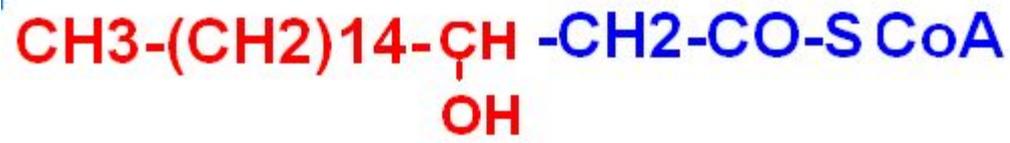
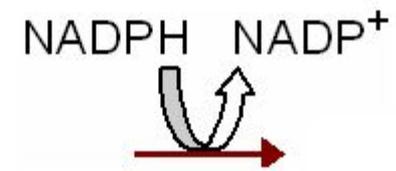
**ацетил-СоА карбоксилаза**

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.

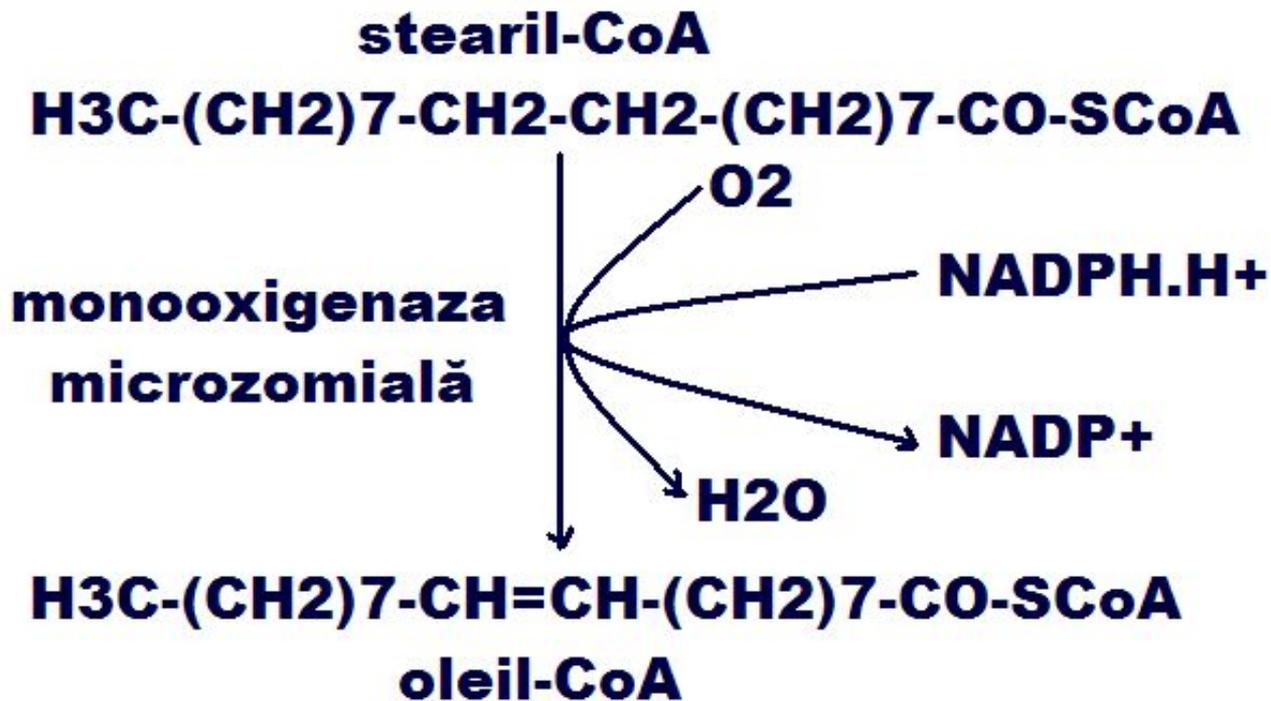
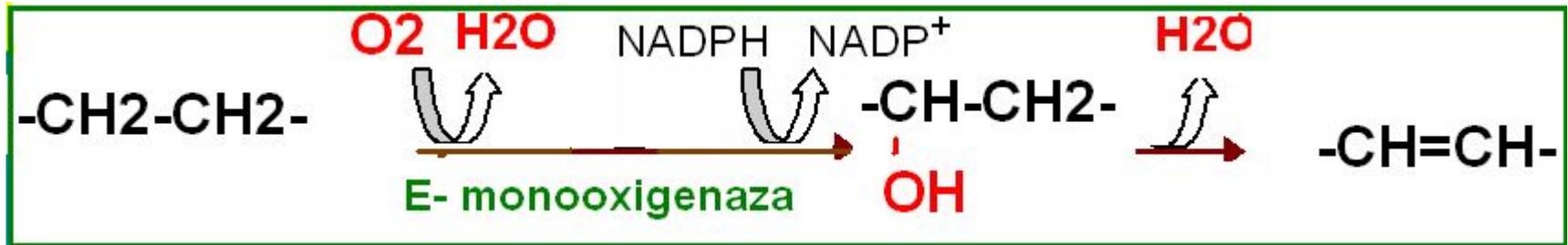
# Элонгация жирных кислот



# Синтез ненасыщенных жирных кислот

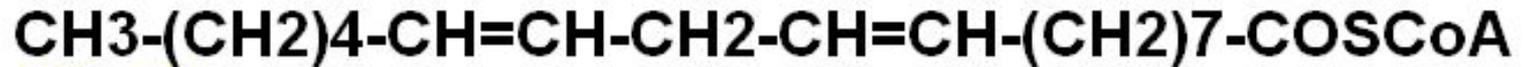
- Моноеновые жирные кислоты – пальмитоолеиновая и олеиновая – синтезируются из пальмитиновой и стеариновой кислот под действием фермента **десатураза**.
- Процесс протекает в ЭР клеток печени и жировой ткани при участии молекулярного кислорода, НАДФН, цитохрома *b5*, ФАД.

# Синтез ненасыщенных жирных кислот

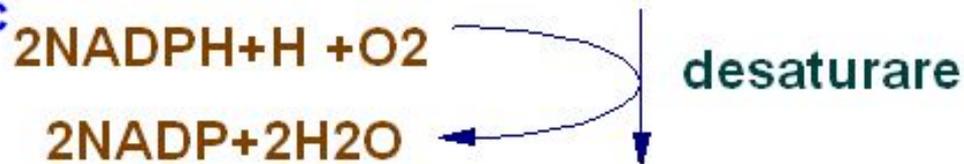


- Десатураза млекопитающих может образовать двойные связи только на участке цепи жирной кислоты от 9-го до 1-го углеродных атомов.
- Поэтому в организме млекопитающих, в том числе и человека, не синтезируются линолевая (18:2; 9,12) и линоленовая (18:3; 9,12,15) кислоты – **незаменимые жирные кислоты.**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

# Синтез арахидоновой кислоты



a. linoleic  
(18:2<sup>Δ9,12</sup>)



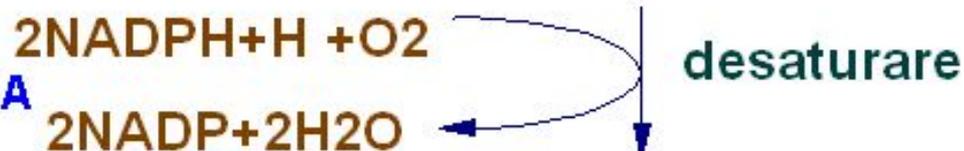
γ-linolenoilCoA

(18:3<sup>Δ6,9,12</sup>)



Dihomo-γ-

linolenoil-CoA



Arahidonil CoA

(20:4<sup>Δ5,8,11,14</sup>)

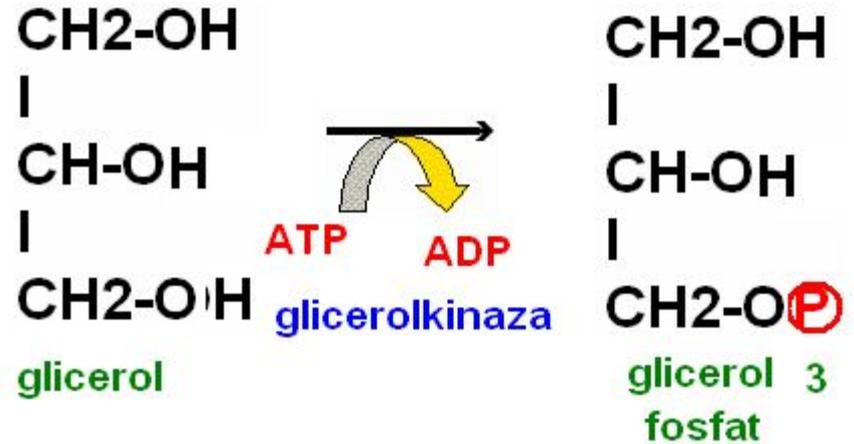
# Синтез триацилглицеролов

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

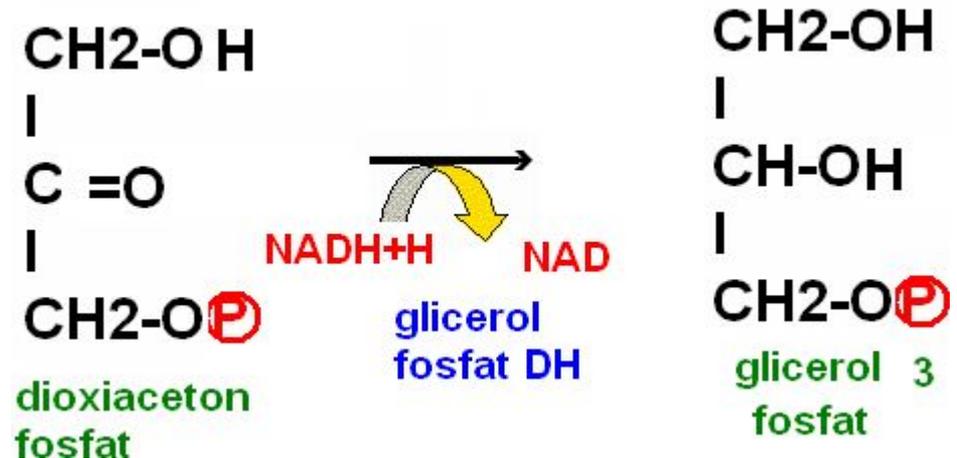
# Синтез триацилглицеролов

## Пути образования глицерол-3-фосфата:

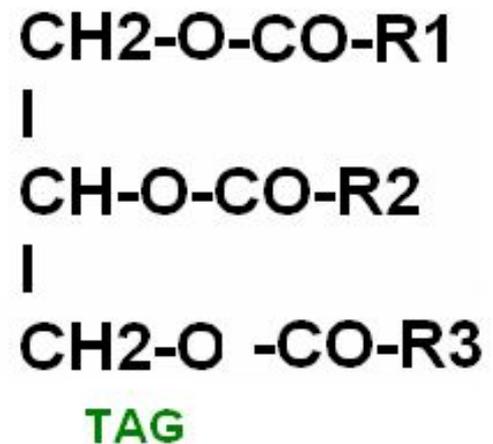
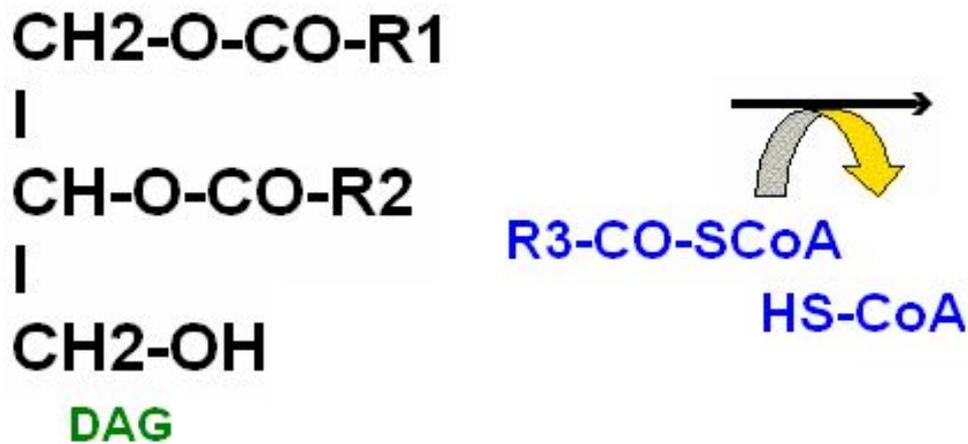
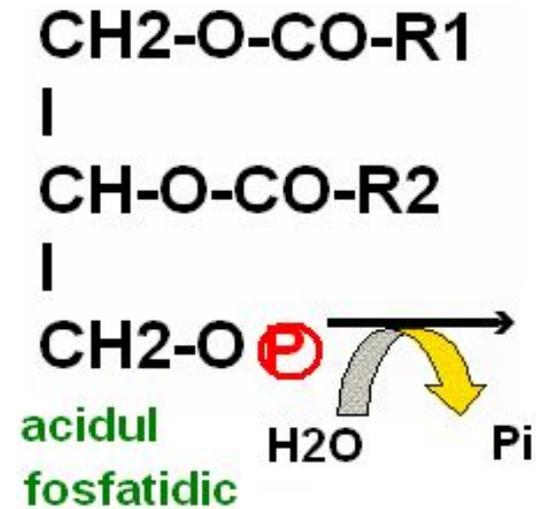
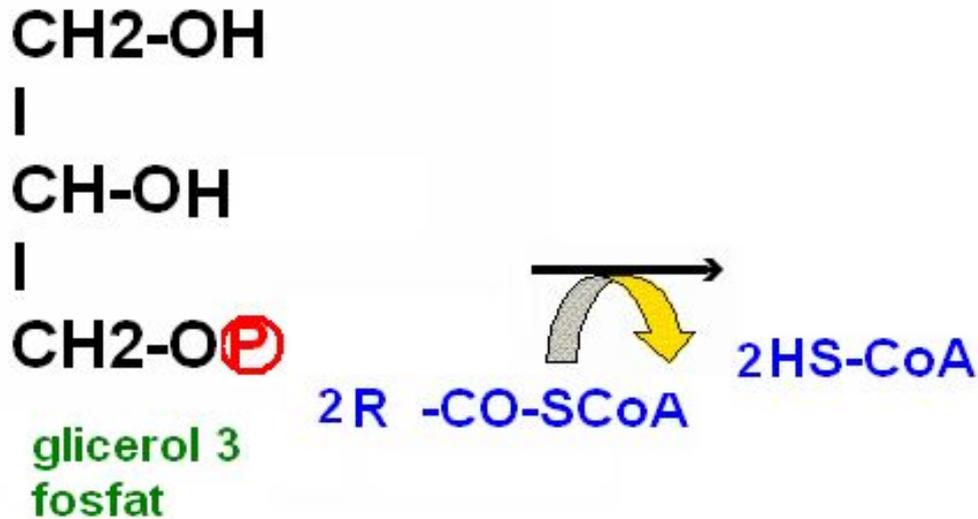
1. Печень, почки,  
стенка кишечника



2. Печень, мышцы,  
жировая ткань.



# Синтез триацилглицеролов

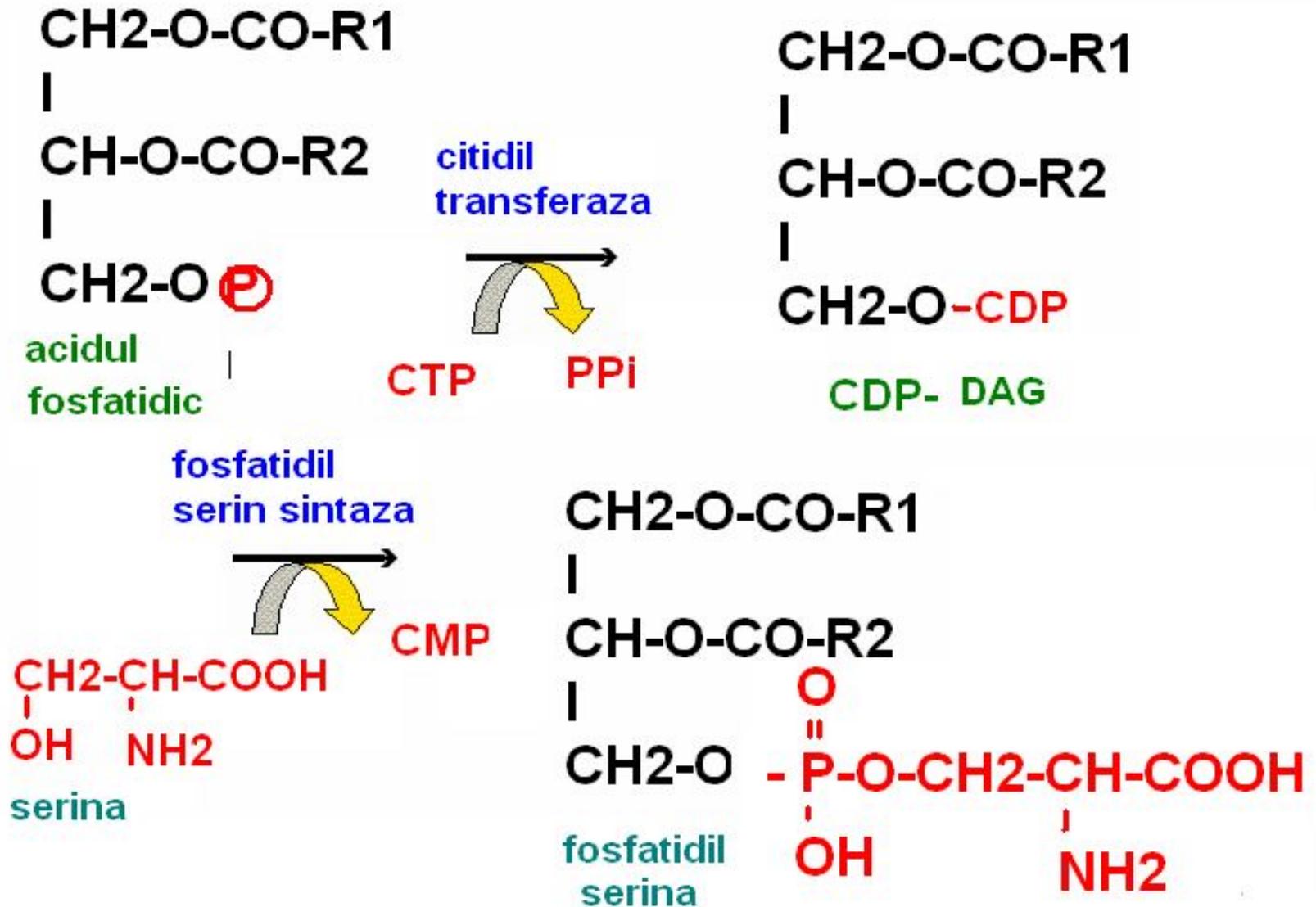


# Синтез фосфолипидов

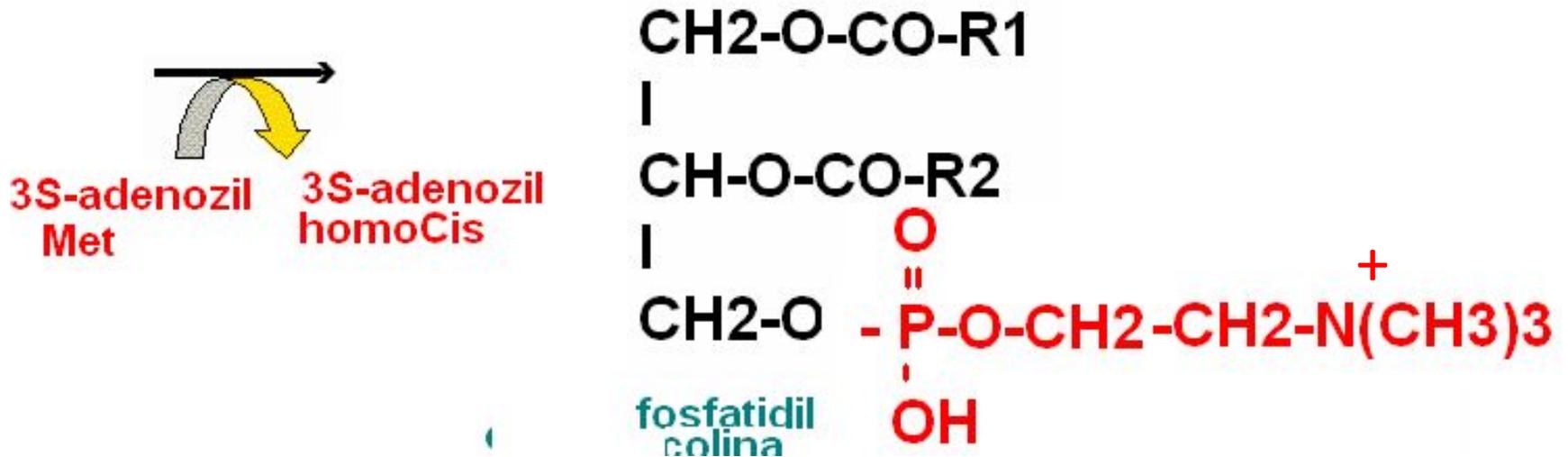
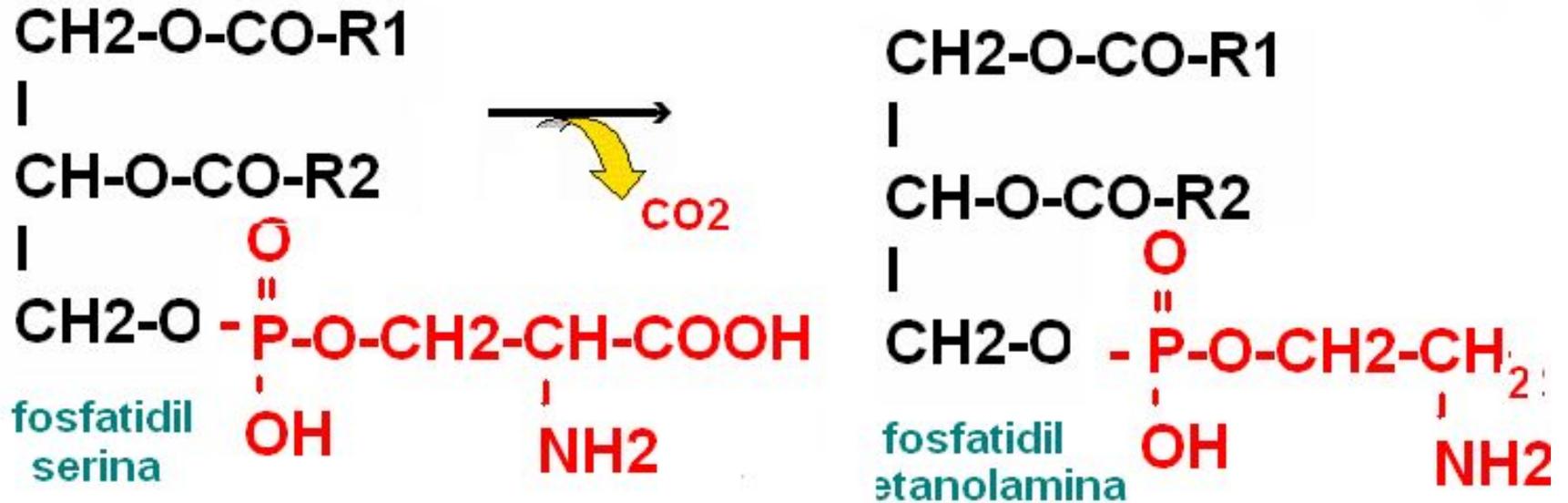
- интенсивно происходит в печени, стенке кишечника, семенниках, яичниках, молочной железе.
- Протекает в эндоплазматической сети.

2 пути.

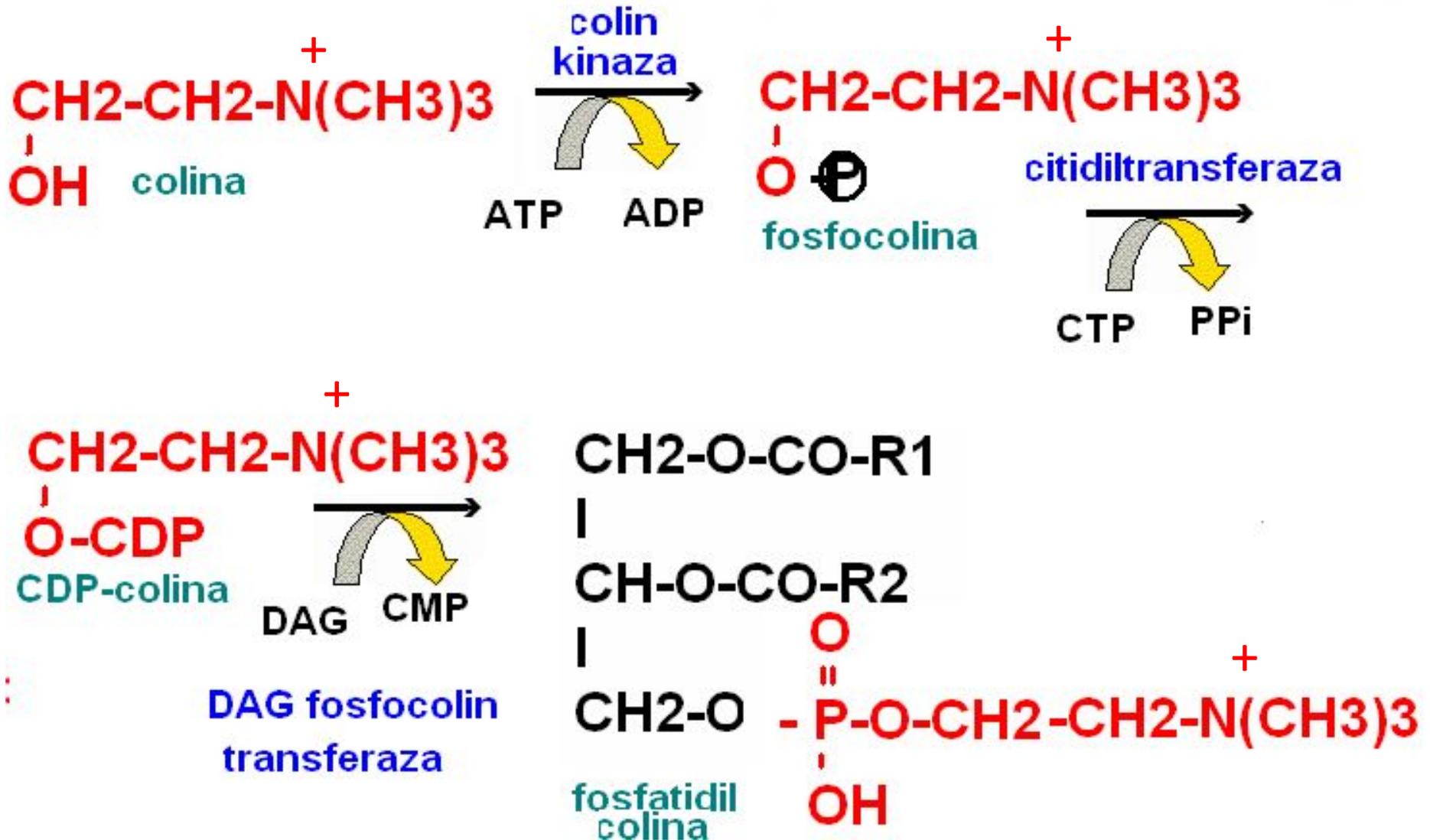
# I. Синтез фосфолипидов



# I. Синтез фосфолипидов

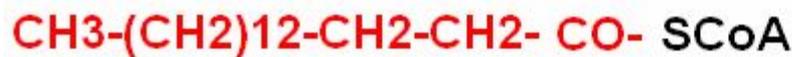


## II. Синтез фосфолипидов



# Синтез сфингомиелинов

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

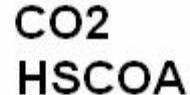


Palmitil CoA



Ser

palmitoil transferaza



cetosfingoreductaza



cetodihidro-sfingozina



dihidrosfingozina



acil-transferaza



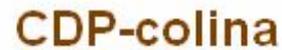
dihidroceramida



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)<sub>n</sub> + CMP-NANA  $\rightarrow$  ганглиозиды + (УДФ)<sub>n</sub> + CMФ

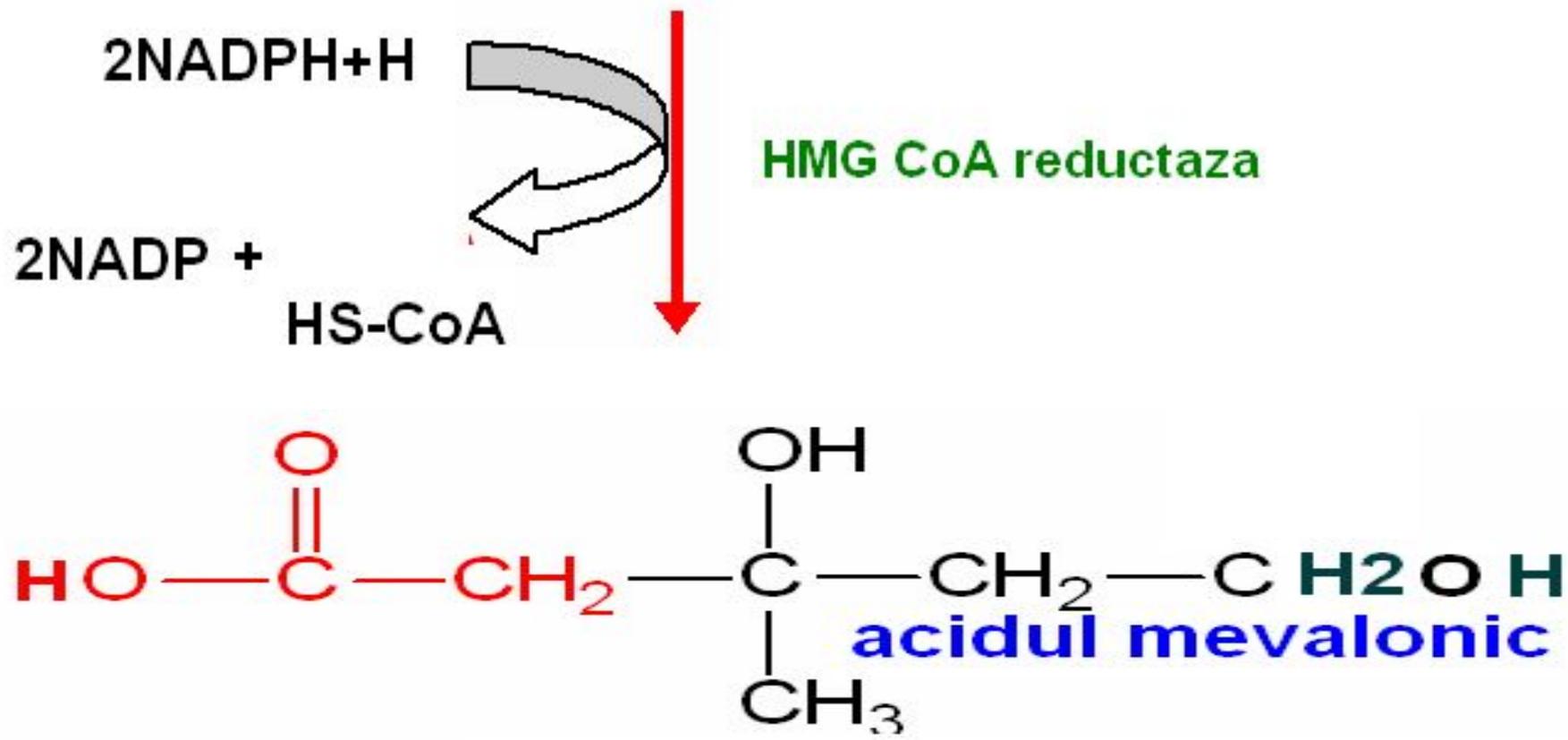
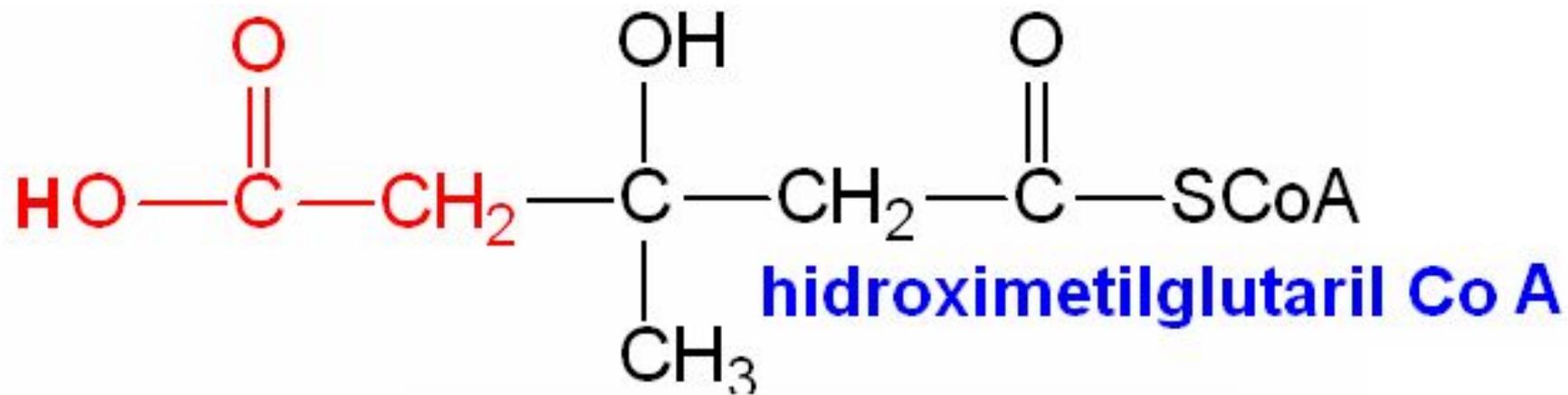
# Синтез холестерина

- 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)

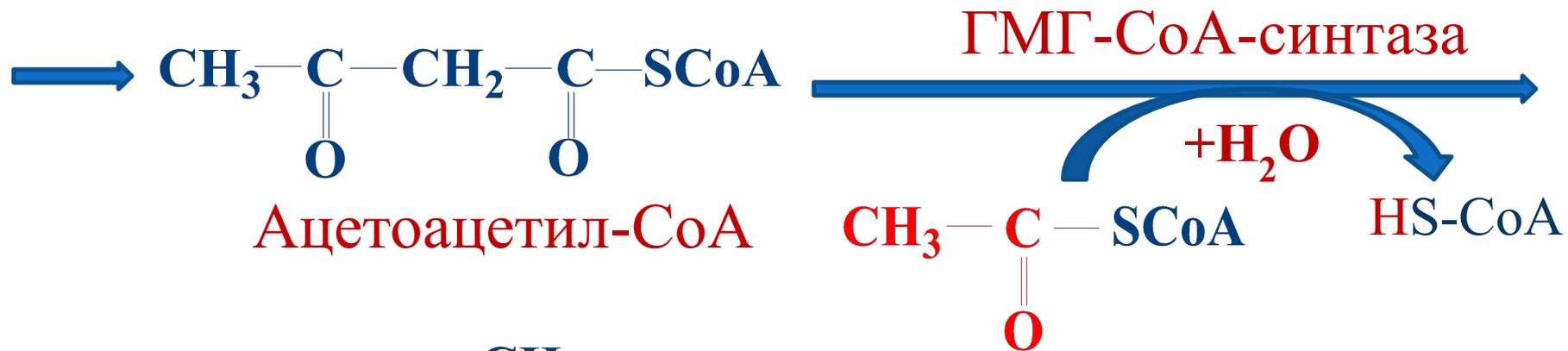
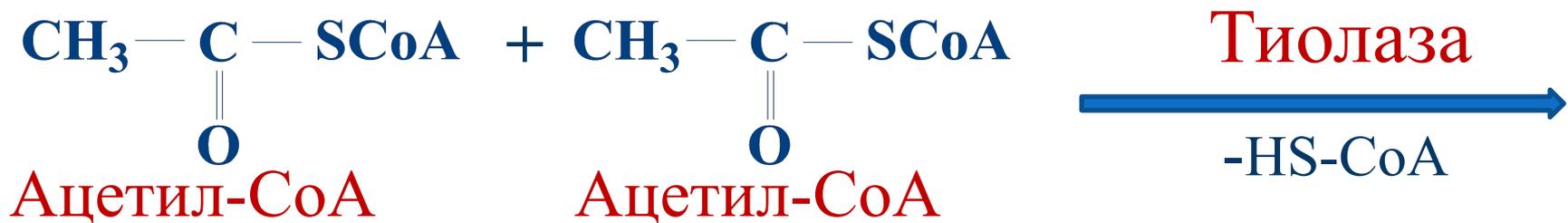


β-оксимасляная кислота (гидроксибутират)



# Синтез «кетоновых тел»

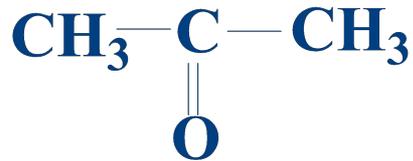
- Происходит только в **печени**.
- Субстратом является **ацетил-СоА**.





Ацетоацетат

$-\text{CO}_2$



Ацетон

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

$\text{NAD}^+$

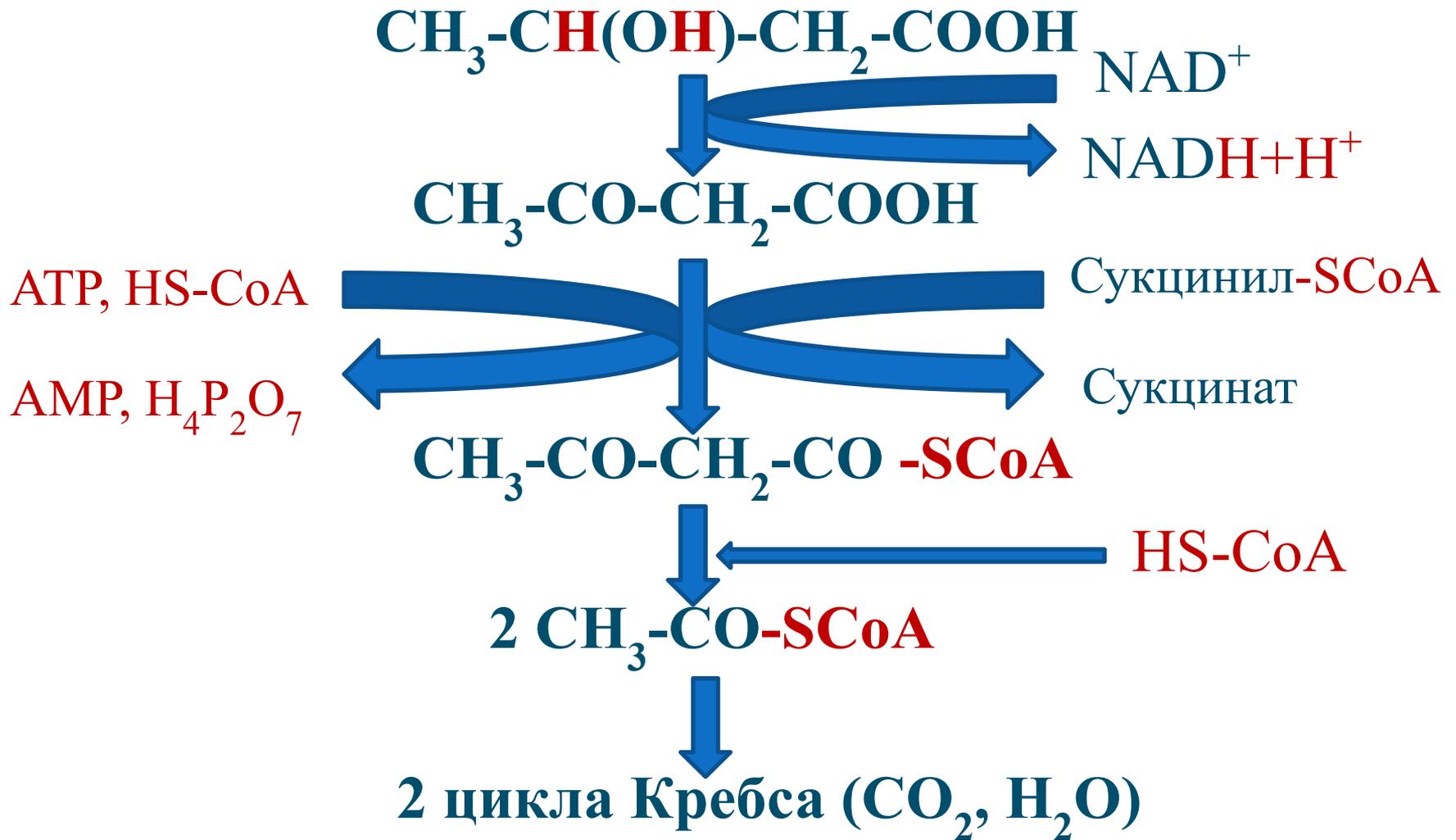


$\beta$ -гидроксибутират

# Использование «кетоновых тел» в тканях

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

# Использование «кетонových 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

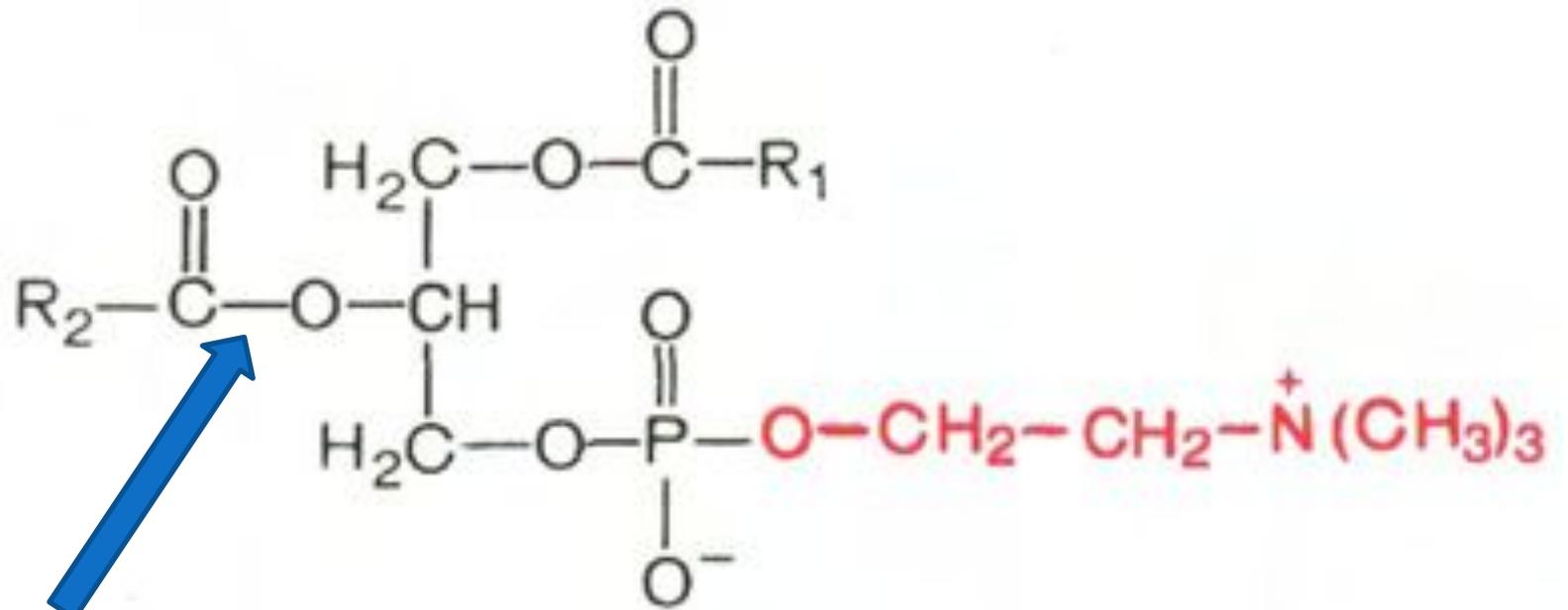
липидного обмена

# Эйкозаноиды

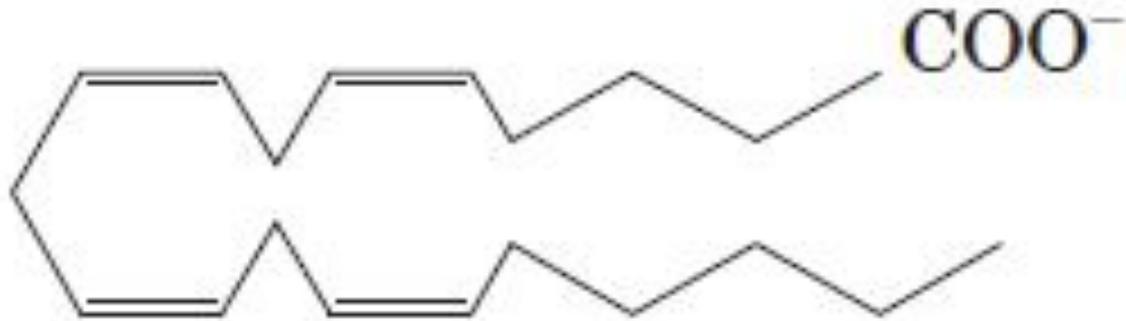
Биологически активные вещества, аутокринные и паракринные гормоны. К ним относятся:

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

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



Фосфолипаза А2



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

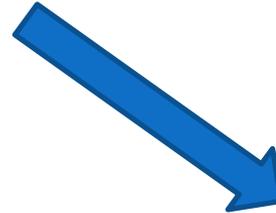
# Синтез эйкозаноидов

## Арахидоновая кислота

*Циклоксигеназа*



*Липоксигеназа*



Простагландины  
(PGG<sub>2</sub>)

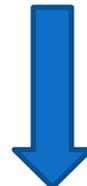
Лейкотриены



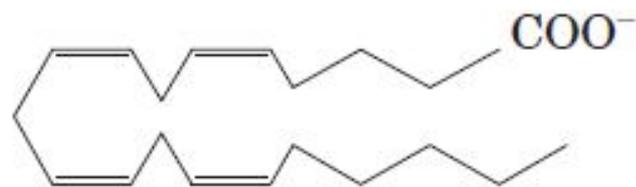
Простациклины  
(PGI<sub>2</sub>)

Простагландины  
(PGH<sub>2</sub>)

Тромбоксаны  
(TXA<sub>2</sub> и TXB<sub>2</sub>)



Простагландины  
(PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub> и PGF<sub>2</sub>)



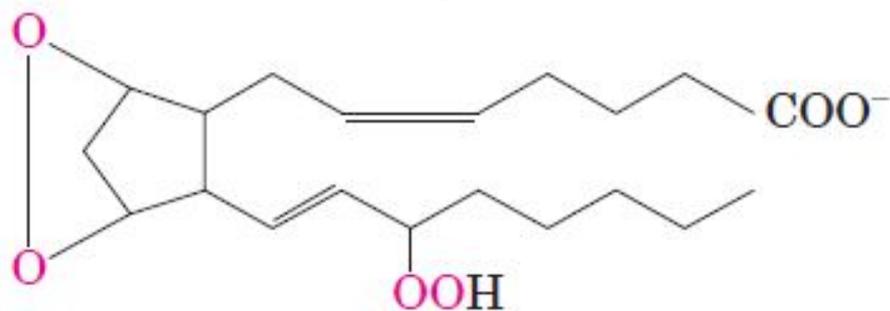
Arachidonate,  
20:4( $\Delta^{5,8,11,14}$ )

cyclooxygenase  
activity of COX

$2\text{O}_2$

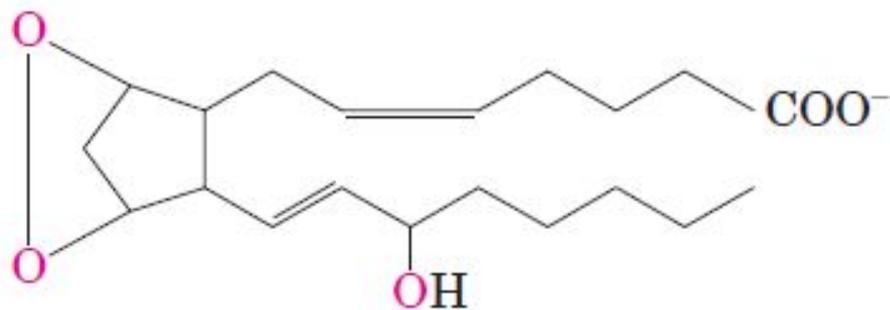


←--- aspirin, ibuprofen



$\text{PGG}_2$

peroxidase  
activity  
of COX



$\text{PGH}_2$

# Механизм действия эйкозаноидов

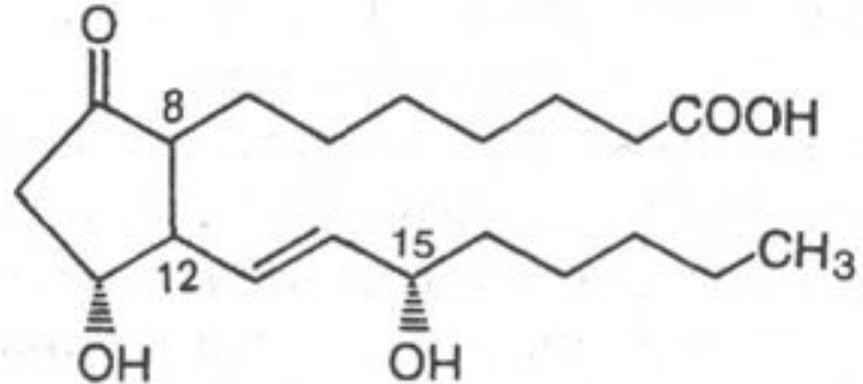
Являются гормонами местного действия.

- Действуют по аутокринному и/или паракринному механизмам.
- Действуют на клетки через специальные рецепторы.
- Некоторые рецепторы эйкозаноидов связаны с аденилатциклазой и протеинкиназой А ( $\uparrow$  или  $\downarrow$  цАМФ) – PGE, PGF, PGI, TXA<sub>2</sub>.
- Лейкотриены действуют через механизмы, увеличивающие уровень Ca<sup>2+</sup> 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)



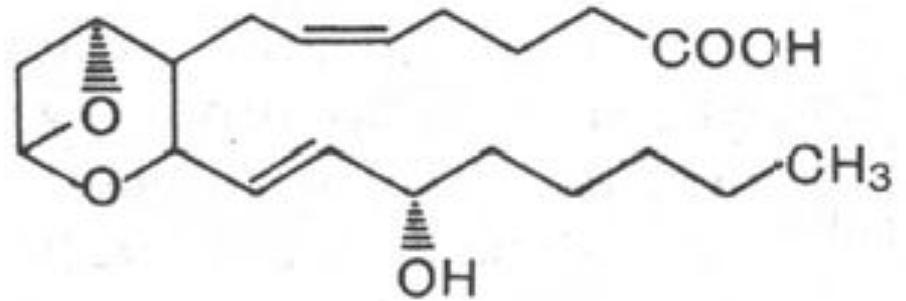
Простагландин PGE<sub>1</sub>

## 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 ТХА<sub>2</sub>

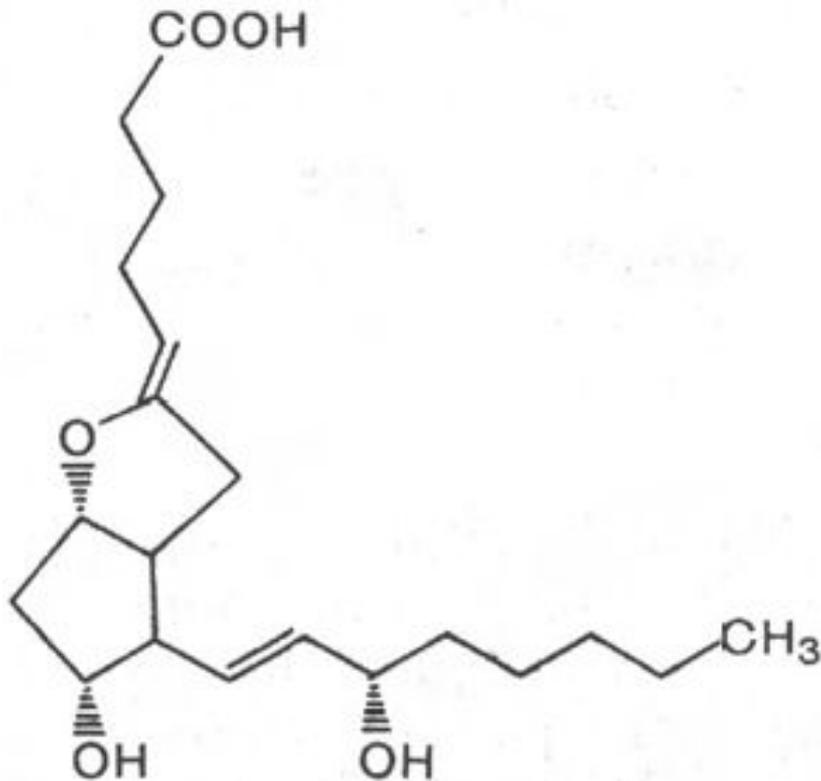
Образуются в тромбоцитах.

**Биологические эффекты:**

- вызывают сужение кровеносных сосудов и агрегацию тромбоцитов.

# Простациклины

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



Простациклин  $PGI_1$

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 А<sub>2</sub>, в результате увеличивается синтез и секреция ТХА<sub>2</sub>, 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 (PGI<sub>3</sub>, PGE<sub>3</sub>, PGD<sub>3</sub>) – снижение риска образования тромба и развития инфаркта миокарда.**



# 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 А<sub>2</sub>, 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 В<sub>4</sub> и липоксин А<sub>4</sub> 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 А<sub>2</sub>, уменьшая синтез всех типов эйкозаноидов.

Мембранные фосфолипиды

*Фосфолипаза A2* → **X**

Арахидоновая кислота

**Стероиды**

*Циклоксигеназа* → **X**

*Липоксигеназа*

Простагландины  
(PGG<sub>2</sub>)

Лейкотриены

**Аспирин**



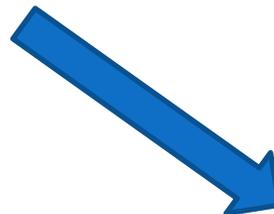
Простациклины  
(PGI<sub>2</sub>)

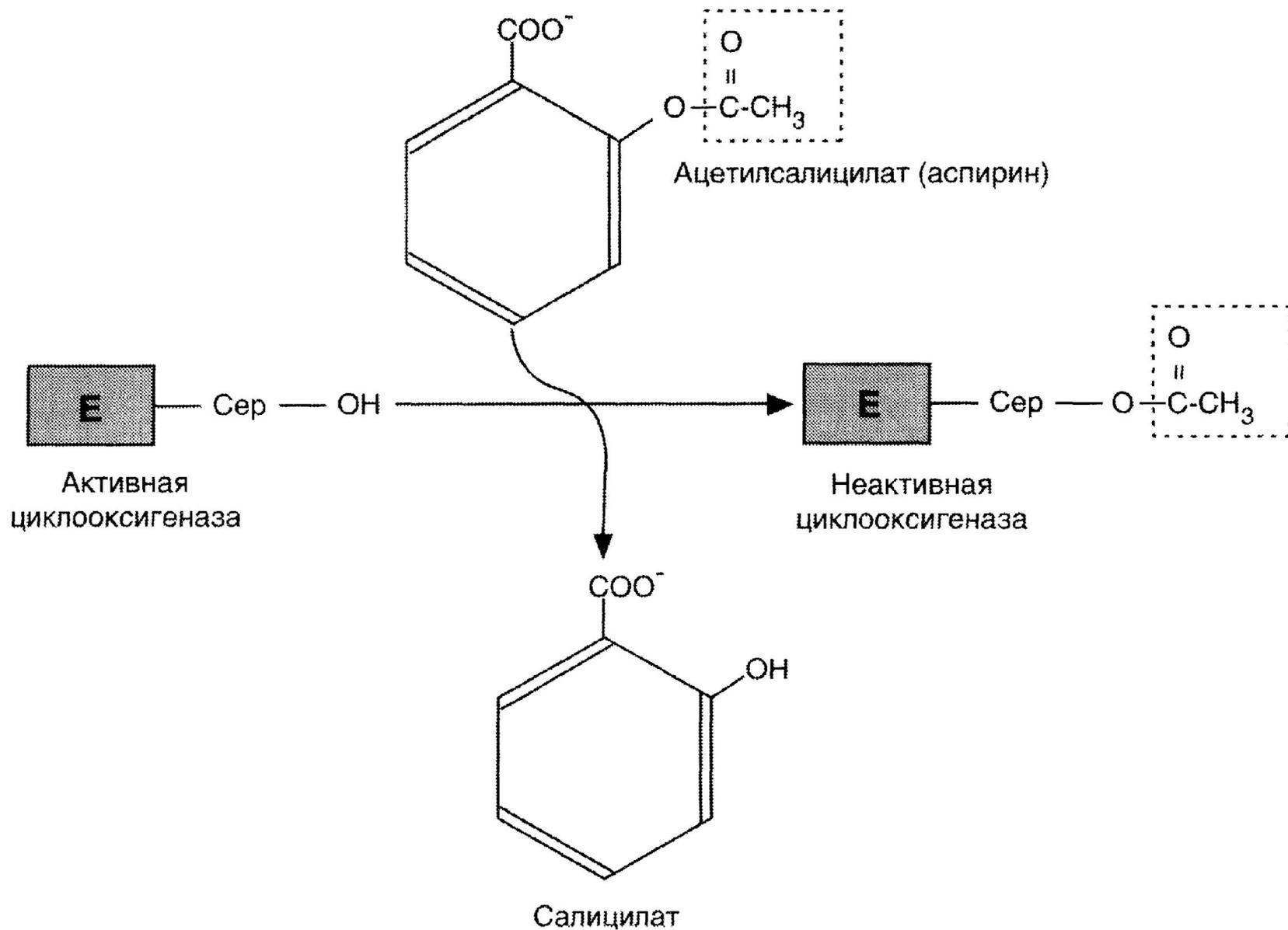
Простагландины  
(PGH<sub>2</sub>)

Тромбоксаны  
(TXA<sub>2</sub> и TXB<sub>2</sub>)



Простагландины  
(PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub> и PGF<sub>2</sub>)





**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  $\text{PGE}_1$  и  $\text{PGE}_2$  подавляют секрецию соляной кислоты в желудке, блокируя гистаминовые рецепторы II типа в клетках слизистой оболочки желудка ( $\text{H}_2$ -блокаторы). Ускоряют заживление язв желудка и двенадцатиперстной кишки.
- $\text{PGE}_2$  и  $\text{PGF}_{2\alpha}$  стимулируют сокращение гладкой мускулатуры матки. Используются для стимуляции родовой деятельности.

# Жирорастворимые витамины

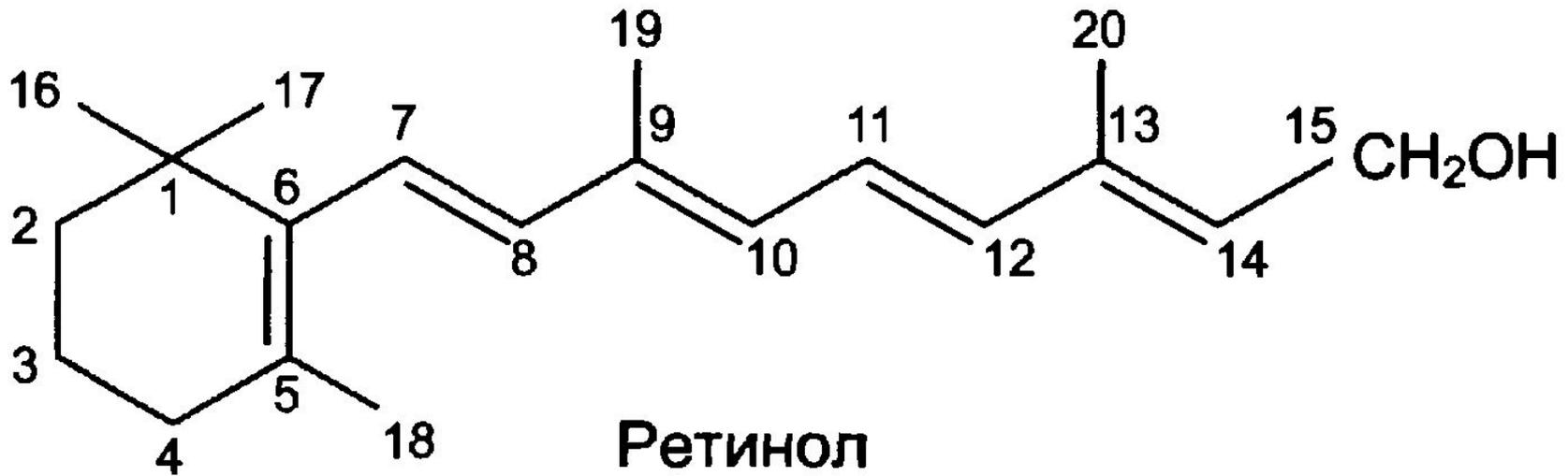
- Витамин А (антиксерофтальмический); ретинол.
- Витамин D (антирахитический); кальциферолы.
- Витамин Е (антистерильный, витамин размножения); токоферолы.
- Витамин К (антигеморрагический); нафтохиноны.

# Витамин А (ретинол; антиксерофтальмический витамин)

## Источники:

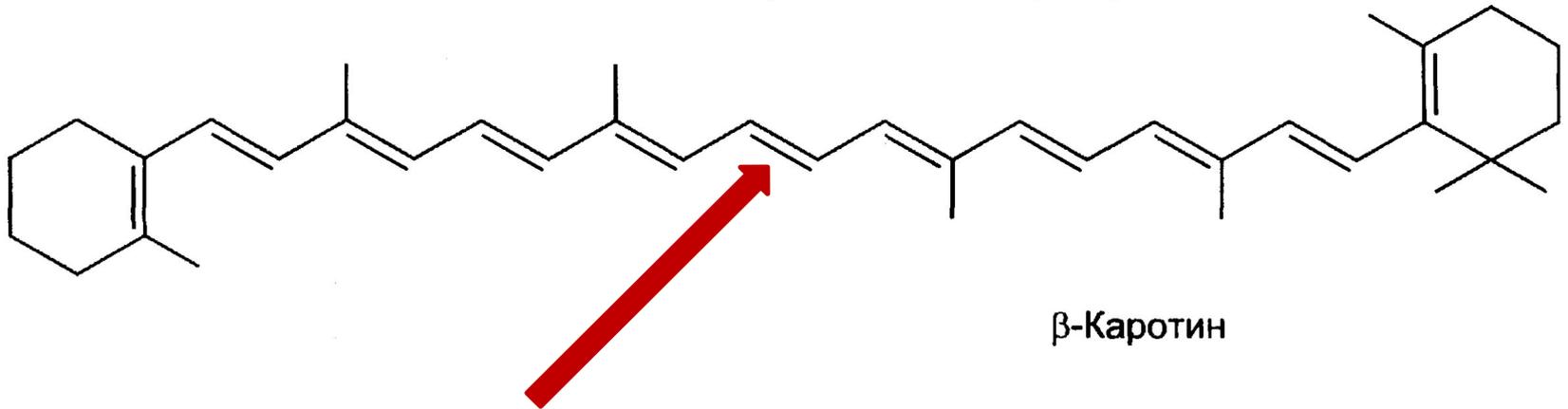
- Животные продукты – рыбий жир, печень крупного рогатого скота и свиней, яичный желток, молочные продукты.
- **Суточная потребность** – 1-2,5 мг витамина или 2-5 мг каротина.
- **Откадывается в печени.**
- В пищевых продуктах активность витамина А выражается в МЕ (1МЕ – 0,3 мг витамина или 0,6 мг каротина).

# Витамин А



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

# Каротиеноиды (провитамин А)

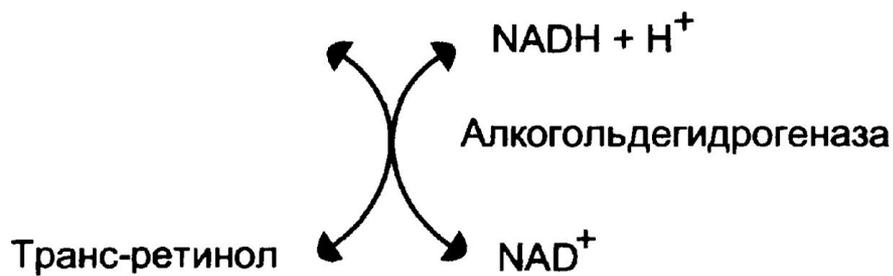
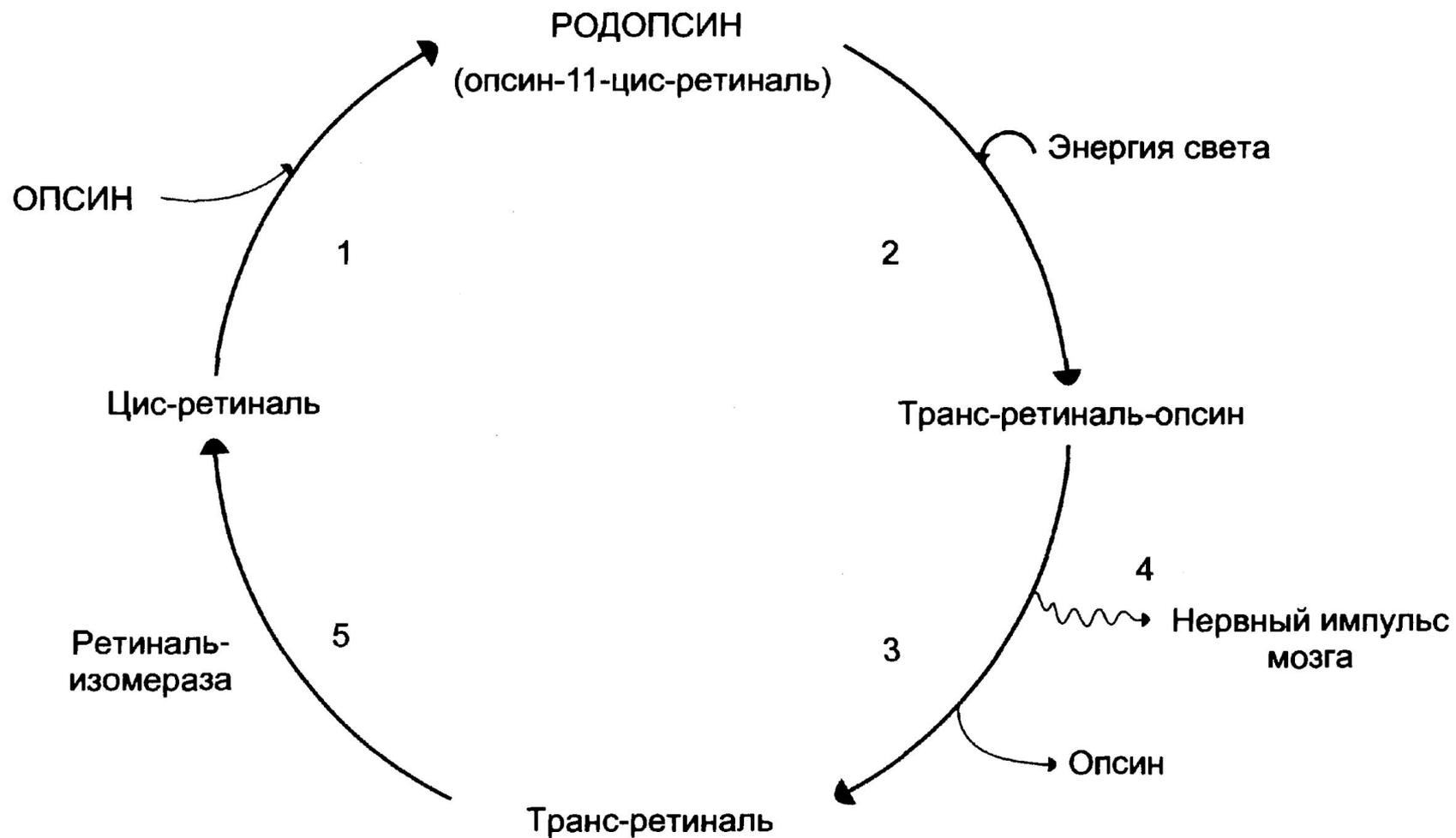


Растительные продукты – морковь, томаты, перец, салат.

**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

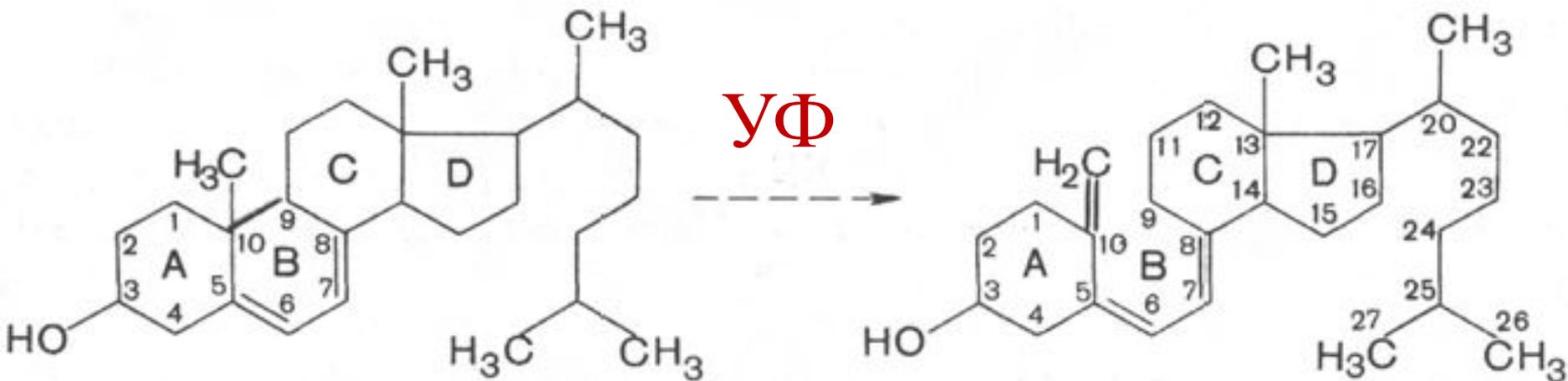
- Развивается при употреблении печени белого медведя, тюленя, моржа, у детей в результате приема больших количеств рыбьего жира и препаратов витамина А.

## Проявления:

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

# Витамин D<sub>3</sub> (холекальциферол, антирахитический витамин)

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

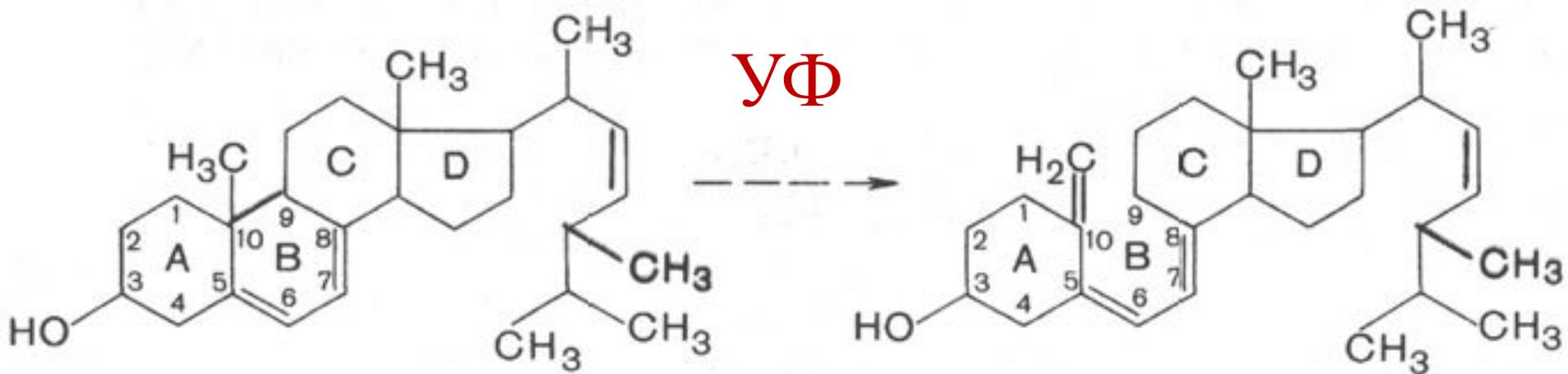


7-Дегидрохолестерин

Витамин D<sub>3</sub>  
(холекальциферол)

# Витамин D<sub>2</sub> (эргокальциферол)

Эргостерин содержится в растительных маслах, дрожжах, грибах.



Эргостерин

Витамин D<sub>2</sub>  
(эргокальциферол)

# Витамин D (кальциферол, антирахитический витамин)

## Распространение в природе:

- витамин D<sub>3</sub> – продукты животного происхождения: сливочно масло, желтки яиц, печень и жиры, рыбий жир.
- витамин D<sub>2</sub> – 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-дигидроксихолекальциферол [ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ] (кальцитриол) и 24,25-дигидроксихолекальциферол [ $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ].
- Гидроксилирование в 25-м положении осуществляется в печени, а в 1-м положении протекает в почках под действием гидроксилаз.
- Почечная  $1\alpha$ -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  $\text{Ca}^{2+}$ -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).

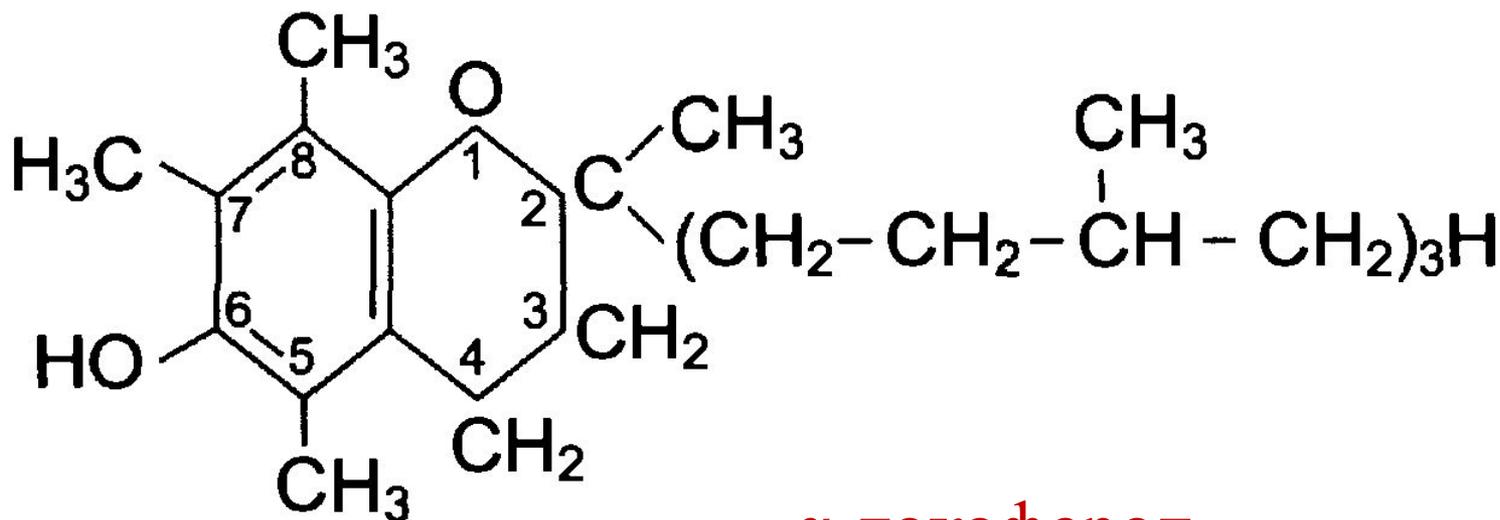
## Клинические проявления:

- 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).

- $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -токоферолы и 8-метилтокотриенол.
- Являются производными 2-метил-2(4', 8', 12'-триметилтридецил)-хроман-6-ола, или **токола**



$\alpha$ -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.

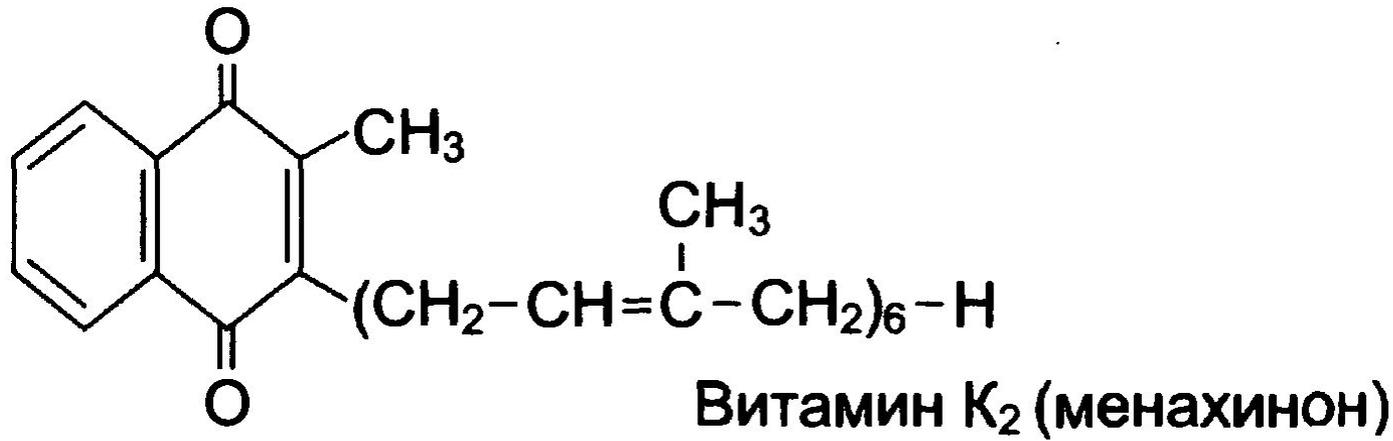
# Гиповитаминоз Е

- 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 К<sub>1</sub> (филлохинон) – растительный.
- Витамин К<sub>2</sub> (менахинон) – в растениях и в организме животных.
- За открытие антигеморрагического действия витамина К Э. Дойзи и Х. Дам удостоены Нобелевской премии в 1943 г.

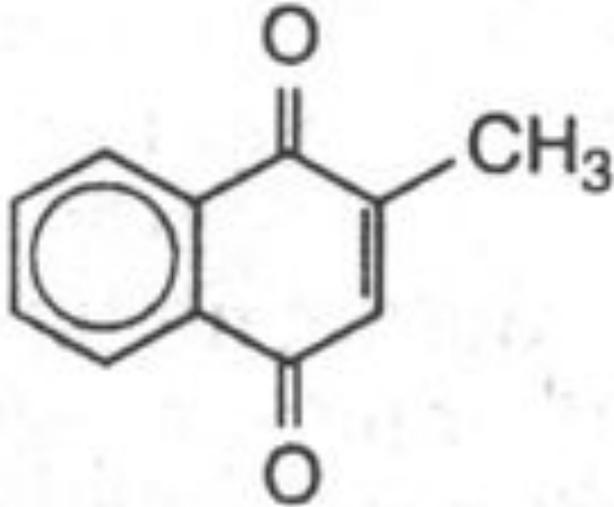
# Витамин К (антигеморрагический); нафтохиноны



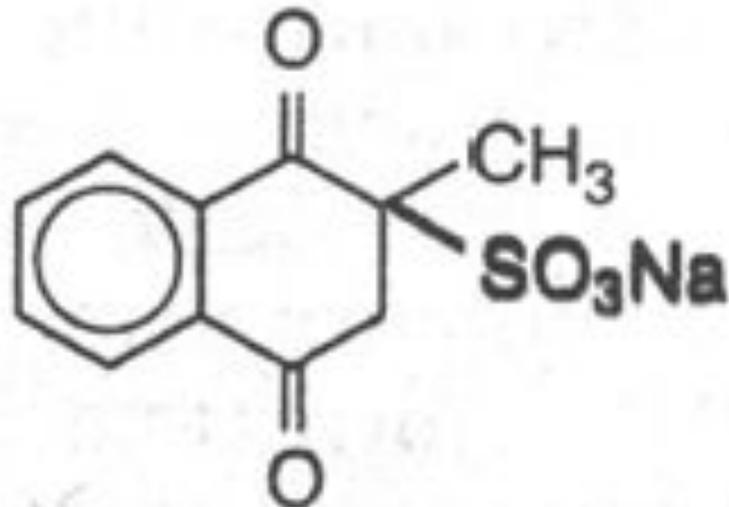
# Витамин К

- **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 К<sub>3</sub> (менадион)



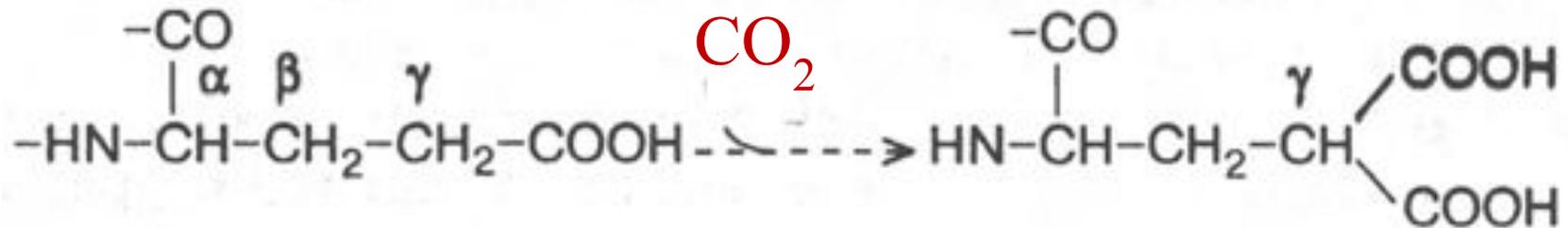
Викасол

Витамин К<sub>3</sub>, синтетический аналог витамина К, лишенный боковой цепи в положении 3, является провитамином. Нерастворим в воде.

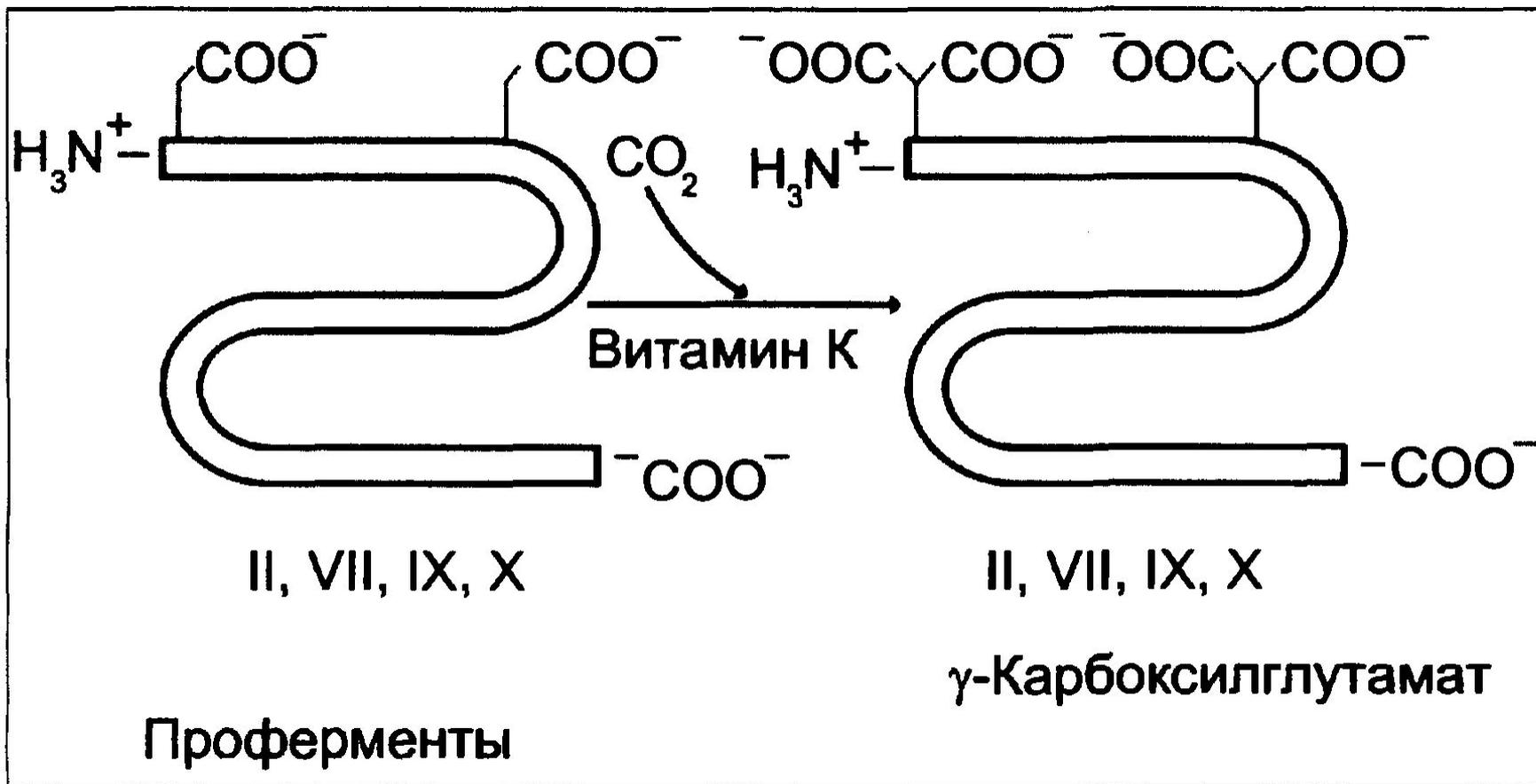
**Викасол** – растворимое в воде производное витамина К<sub>3</sub>, применяется в качестве антигеморрагического препарата.

# Биологическая роль витамина К

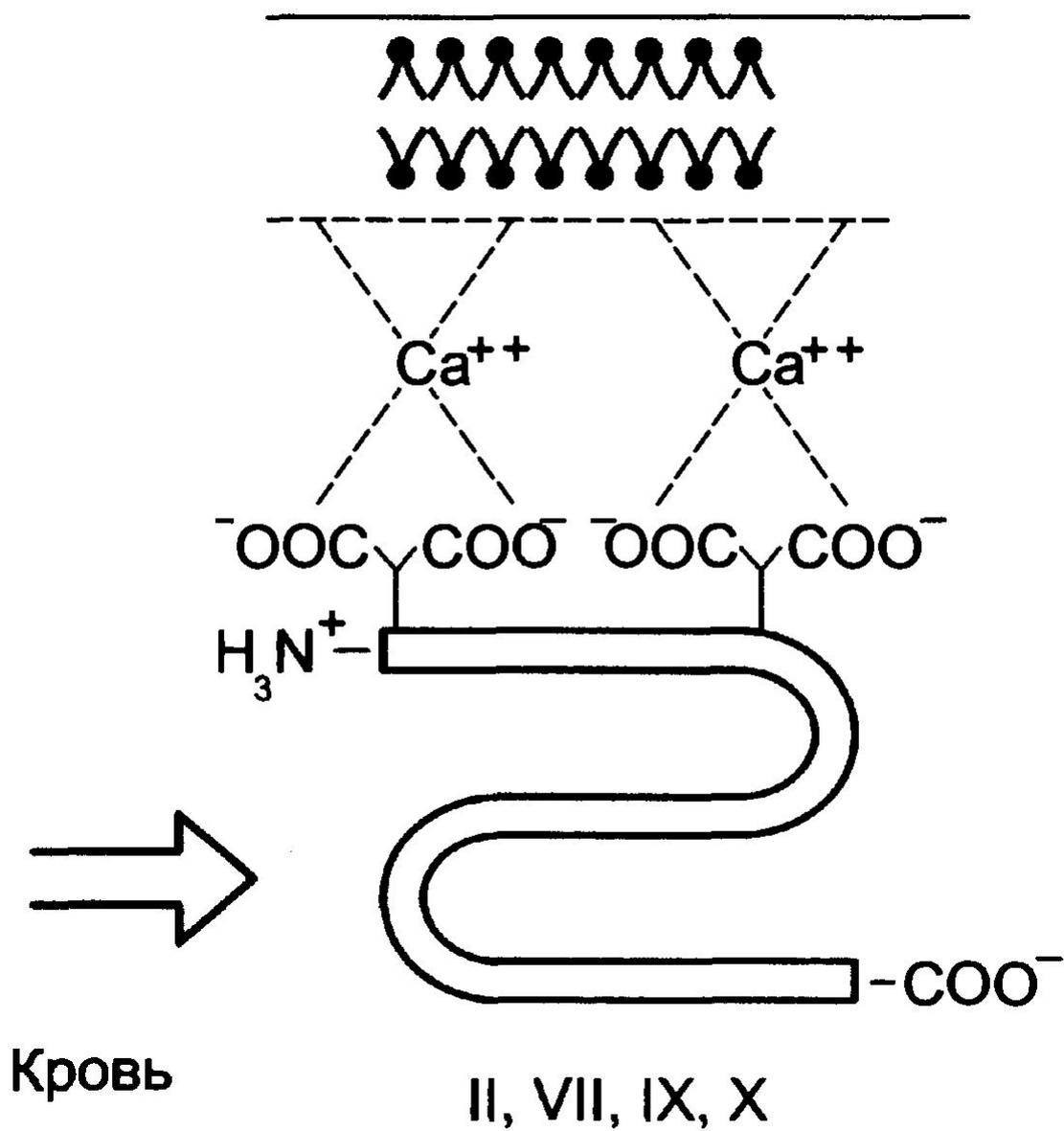
- Витамин К является кофактором карбоксилазы глутаминовой кислоты, образуется  $\gamma$ -карбоксиглутаминовая кислота.
- Реакция протекает в составе факторов свертывания крови (II, VII, IX, X).



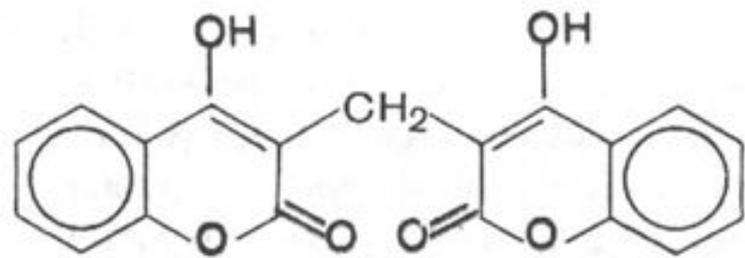
# Биологическая роль витамина К



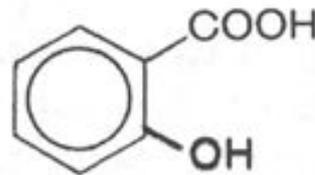
# Фосфолипиды мембраны тромбоцитов



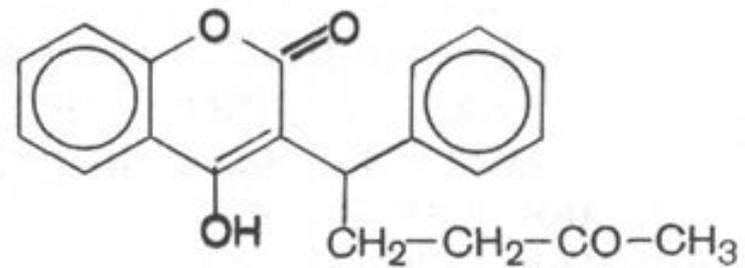
# Антивитамины К



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

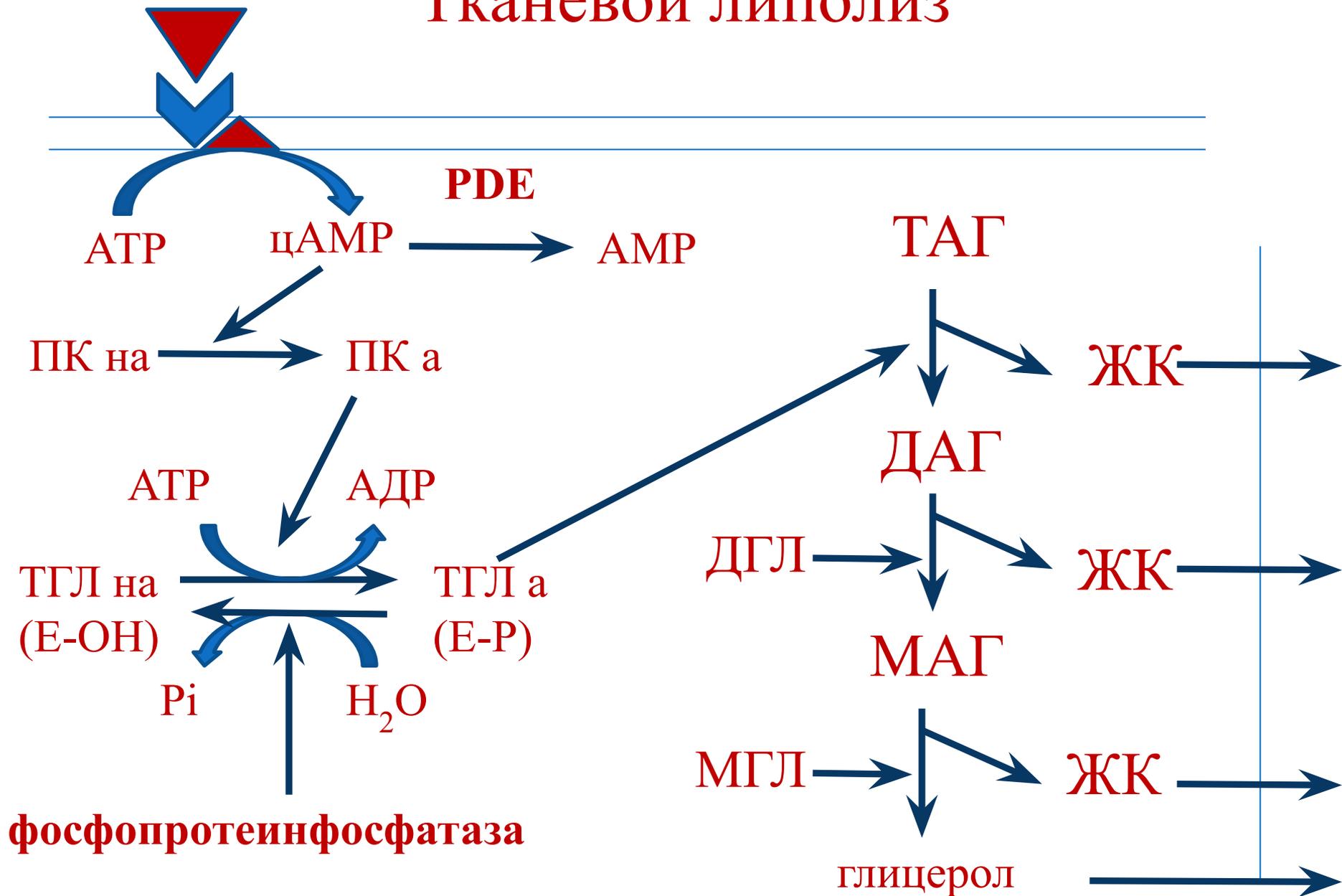
- Адреналин, норадреналин и глюкагон увеличивают скорость липолиза в жировой ткани; в результате усиливается мобилизация жирных кислот из жировых депо и повышается содержание свободных жирных кислот в плазме крови.
- **Активация триглицеридлипазы (фосфорилирование фермента).**



# 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

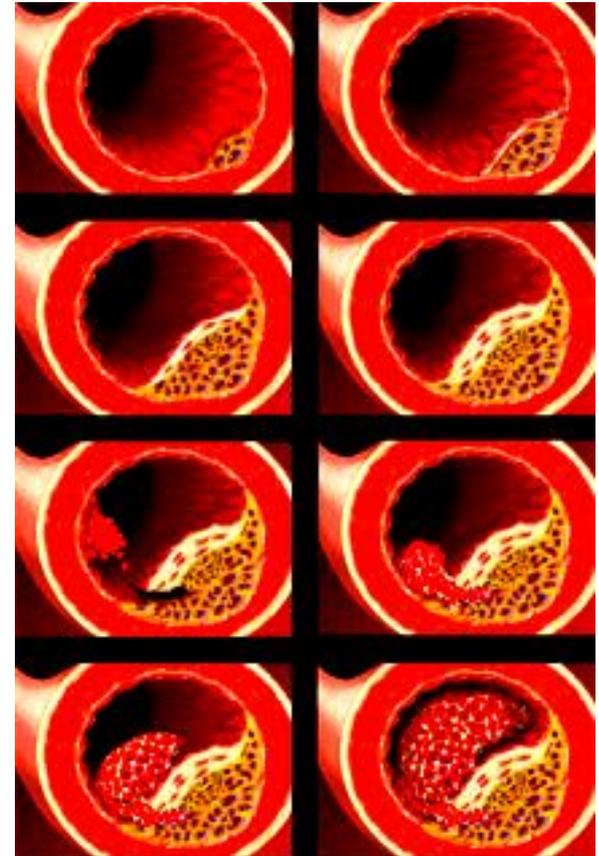
- **Соматотропин:**
- Усиливает липолиз в жировой ткани (за счет усиления синтеза аденилатциклазы и триглицеридлипазы).
- Стимулирует  $\beta$ -окисление жирных кислот в периферических тканях.
- **Липотропины** стимулируют липолиз.

# Регуляция липидного обмена

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

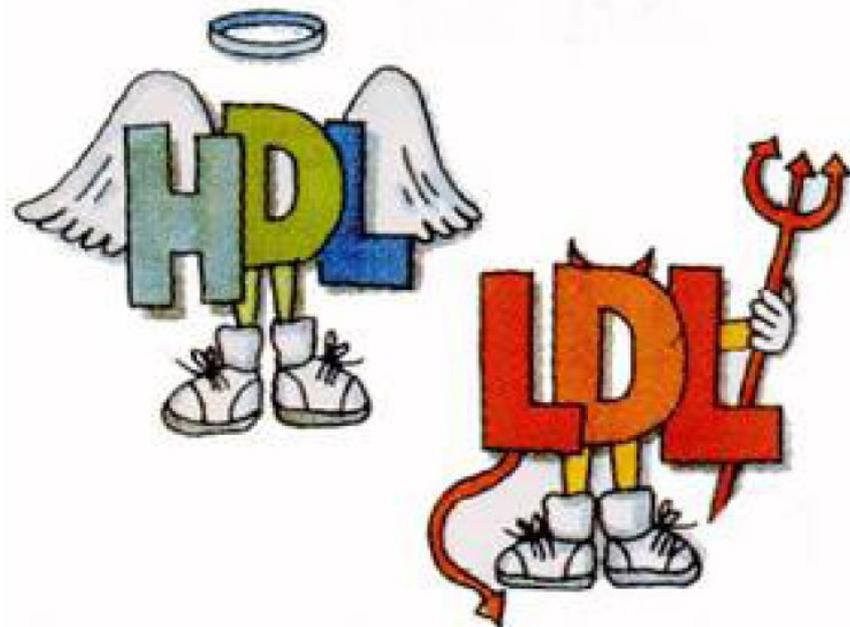
# Концентрация холестерина

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



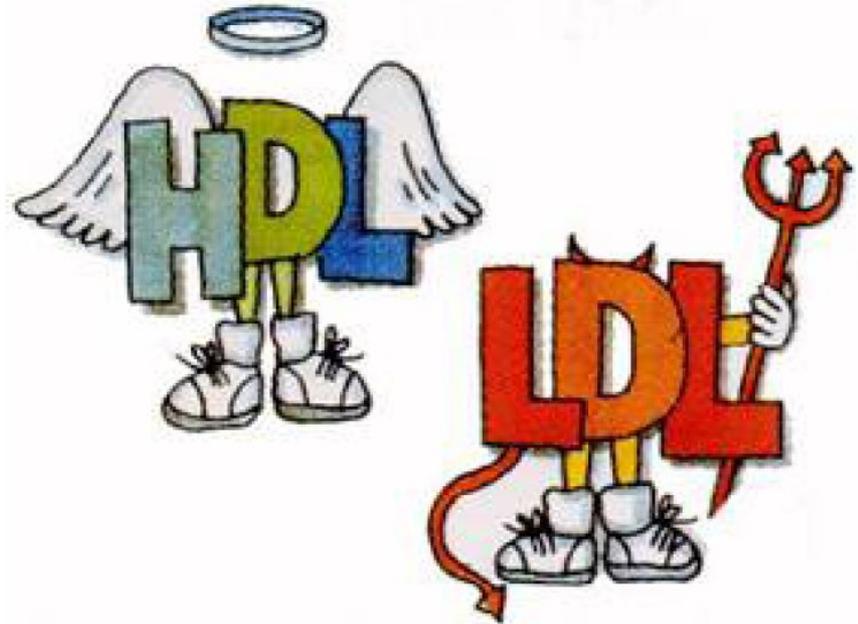
# ХОЛЕСТЕРИН ЛПНП

- **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.





# 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

- Абетапопротеинемия
- Гипобетапопротеинемия
- Анальфапопротеинемия
- 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(m<sup>2</sup>)

# 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).