

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ЛИПИДОВ

*доцент кафедры биологической химии
Н.Э.Петушок*

Нарушение переваривания и всасывания липидов

СТЕАТОРЕЯ

ПАНКРЕАТОГЕННАЯ СТЕАТОРЕЯ

**вызвана дефицитом панкреатической
липазы**

Причины: хронический панкреатит,
врожденная гипоплазия
поджелудочной железы,
муковисцидоз

ГЕПАТОГЕННАЯ СТЕАТОРЕЯ

**вызвана закупоркой желчных протоков,
нарушением продукции желчных кислот**

Причины: механическая желтуха,
гепатит, цирроз печени

ЭНТЕРОГЕННАЯ СТЕАТОРЕЯ

вызвана поражением слизистой оболочки кишечника

Причины: интестинальные липодистрофии, амилоидоз, обширные резекции тонкого кишечника.

**Дислипопротеинемии –
нарушения содержания
липопротеинов в плазме
крови**

первичные

вторичные

ЛИПОПРОТЕИНЫ (классификация)

ЛПВП

α -липопротеины

ЛПОНП

пре- β -липопротены

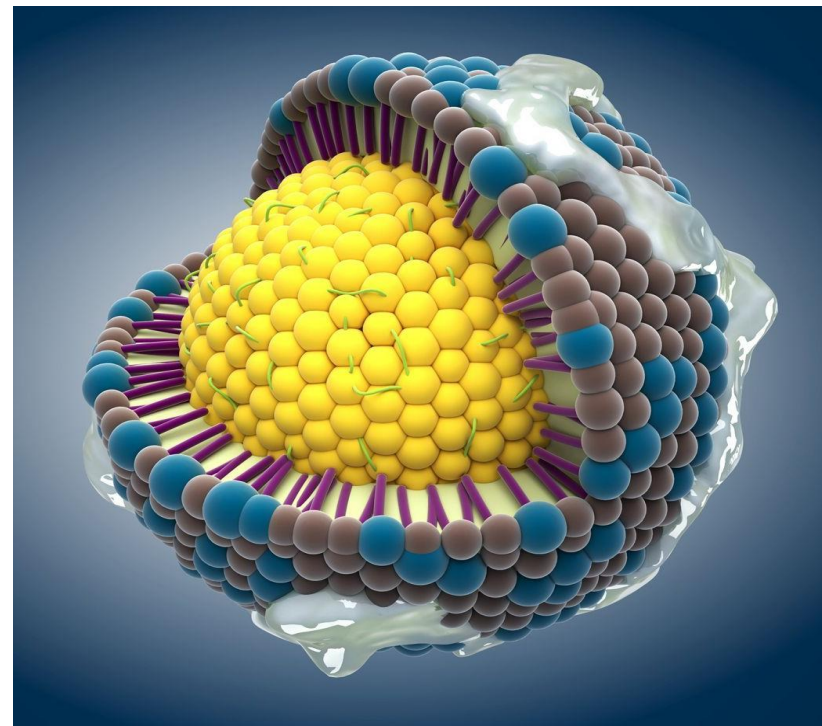
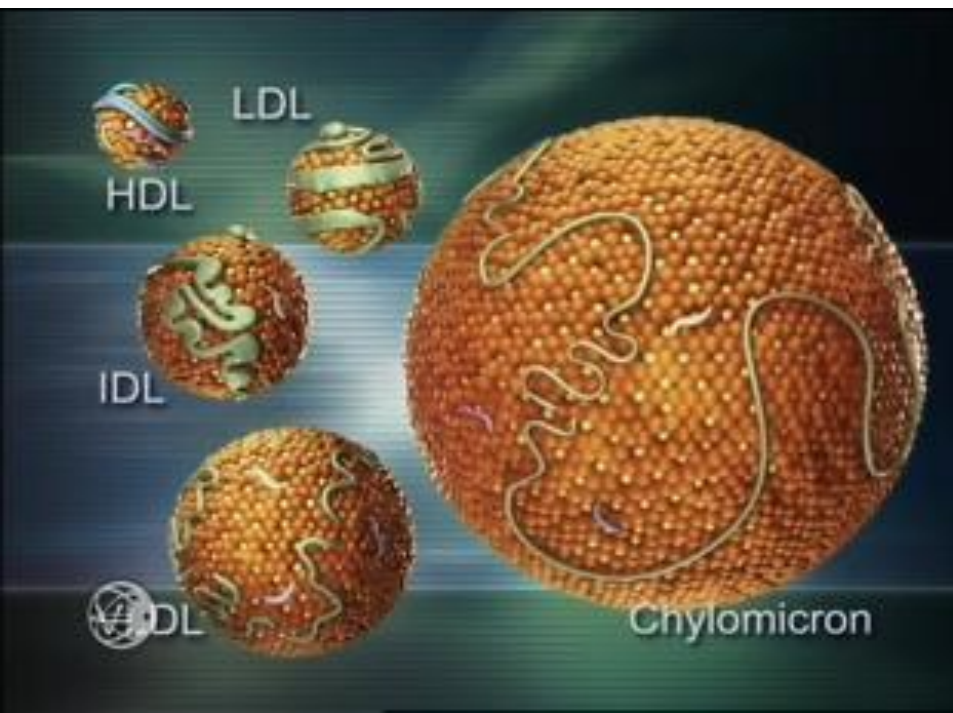
ЛППП

ЛПНП

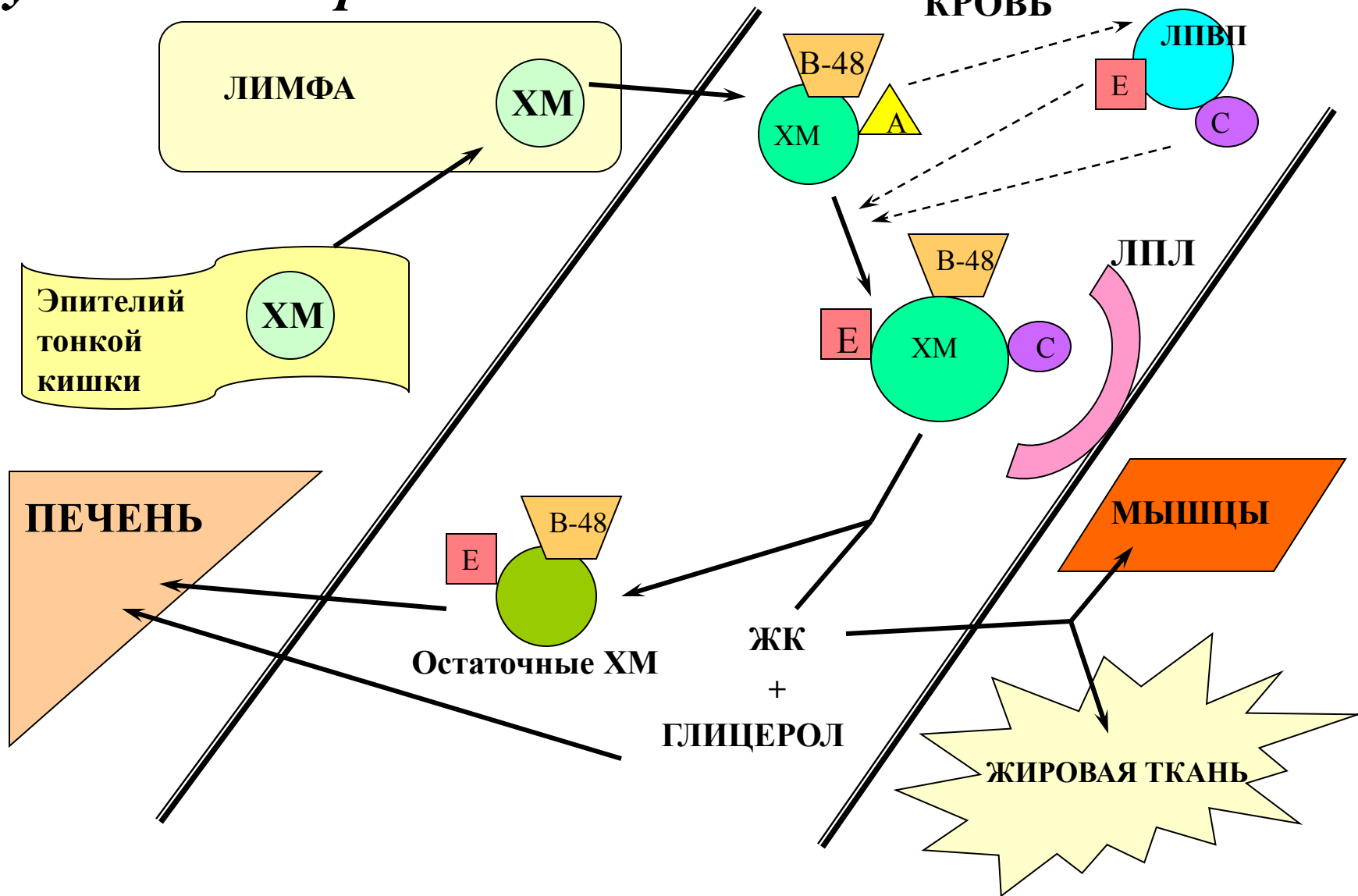
β -липопротеины

ХМ

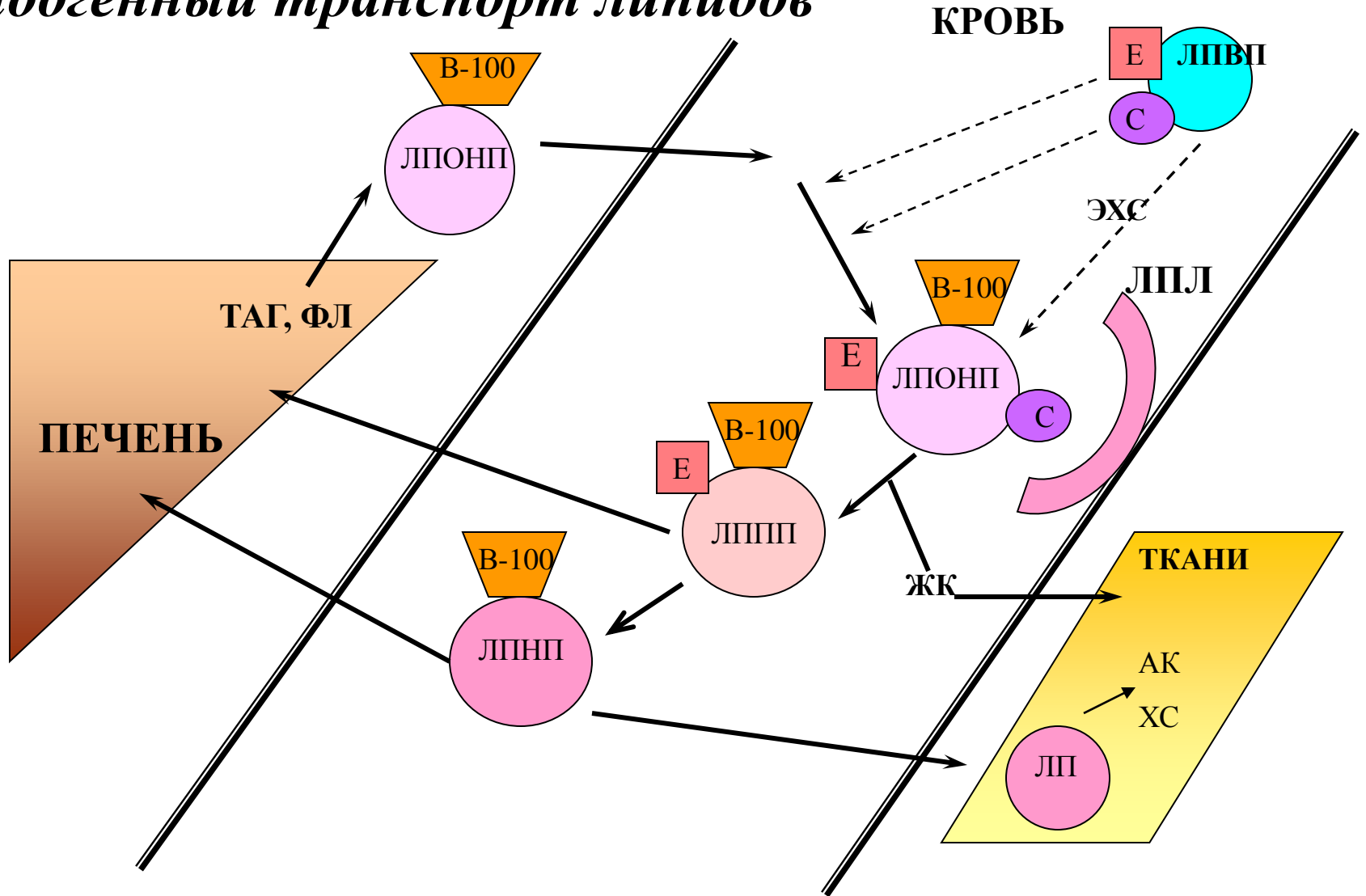
ХМ

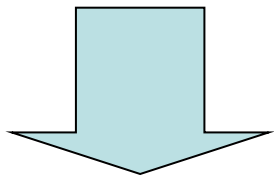


Путь хиломикронов



Эндогенный транспорт липидов



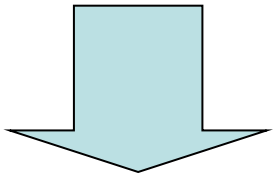


ГИПОЛИПОПРОТЕИНЕМИИ

Абеталипопротеинемия

возникает при дефекте гена апопротеина В, нарушается синтез апоВ-100 в печени и апоВ-48 в кишечнике.

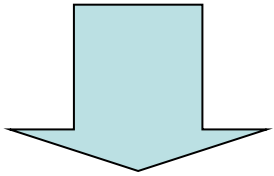
В результате не формируются ХМ и ЛПОНП.



ГИПОЛИПОПРОТЕИНЕМИИ

Семейная гипобеталипопротеинемия

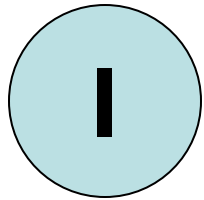
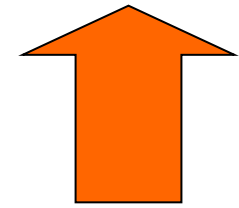
Концентрация ЛП, содержащих апоВ составляет 10-15% от нормального уровня, но организм способен образовывать ХМ.



Семейная недостаточность ЛПВП (болезнь Тангира):

в плазме крови практически не обнаруживаются ЛПВП, в тканях накапливается большое количество ЭХС, у пациентов отсутствует апоС-II, являющийся активатором ЛПЛ, что ведет к повышению концентрации ТАГ в плазме крови.

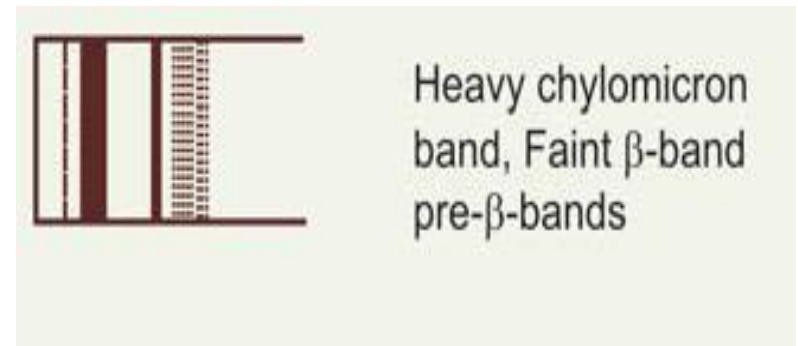
ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИИ



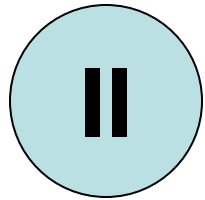
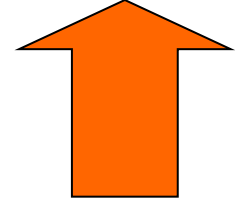
гиперхиломикронемия

Генетические дефекты любого из белков, участвующих в метаболизме ХМ (апоС-II, апоЕ), приводят к накоплению ХМ в крови.

Заболевание проявляется в раннем детстве, характеризуется гепатоспленомегалией, панкреатитом, абдоминальными болями.



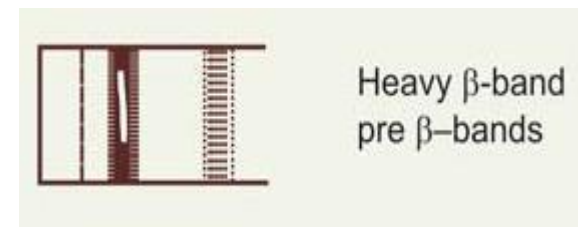
ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИИ



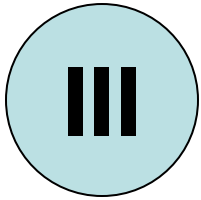
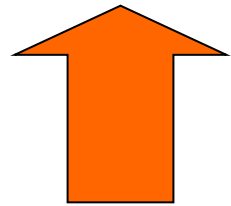
семейная гиперхолестеролемиа (гипер- β -липопротеинемия)

IIa - с высоким содержанием в крови ЛПНП

IIб – с повышенным уровнем как ЛПНП, так и ЛПОНП.
Заболевание связано с нарушением рецепции и катаболизма ЛПНП, сопровождается усилением биосинтеза холестерина, апо-В и ЛПНП.



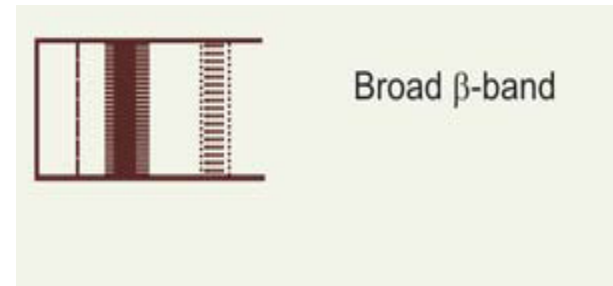
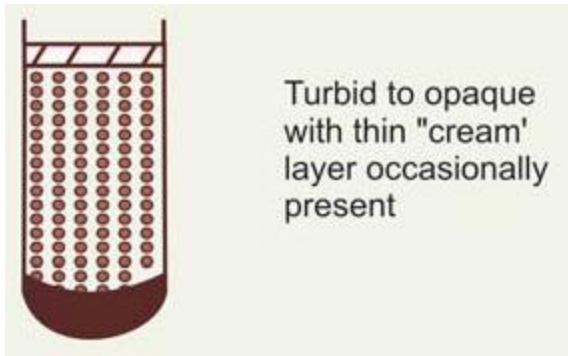
ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИИ



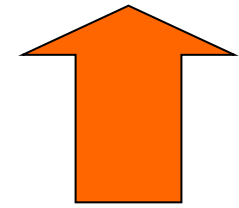
дис- β -липопротеинемия (широкополосная беталипопротеинемия)

аномальный состав ЛПОНП. Они обогащены свободным ХС и дефектным апо-Е, тормозящим активность печеночной ТАГ-липазы. Это ведет к нарушениям катаболизма ХМ и ЛПОНП.

Состояние характеризуется высоким содержанием остатков ЛПОНП, гиперхолестеролемией и триацилглицеролемией.



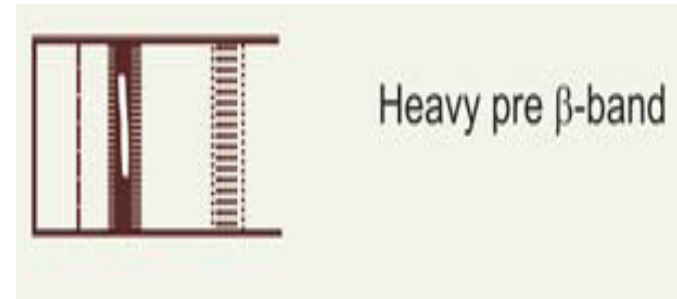
ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИИ

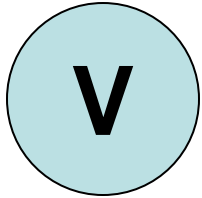


IV

**гиперпре- β -липопротеинемия
(гипертриацилглицеролемиа).**

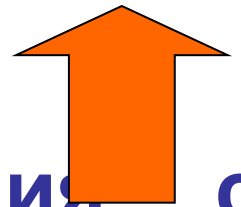
**Обусловлен уменьшением активности ЛПЛ,
повышение уровня ТАГ в плазме крови
происходит за счет фракции ЛПОНП,
аккумуляции ХМ при этом не наблюдается.**





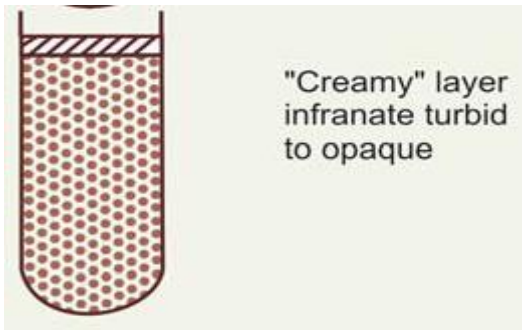
ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИИ

гиперпре- β -липопротеинемия с гиперхиломикронемией.




Изменения фракций ЛП крови носят сложный характер: повышено содержание ХМ и ЛПОНП, выраженность фракций ЛПНП и ЛПВП уменьшена.

Больные часто имеют избыточную массу тела, возможно развитие гепатоспленоmegалии, панкреатита, атеросклероза



 -надосадоочный слой

 -мутная сыворотка

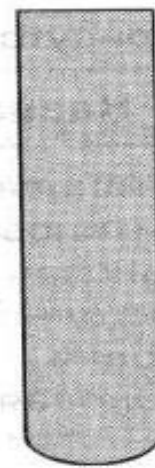
 -прозрачная сыворотка



тип I



тип IIa



тип IIb



тип III

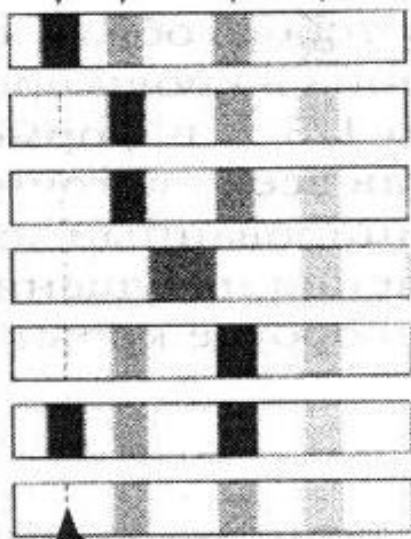


тип IV



тип V

XM β пре- β α



тип I
тип IIa
тип IIb
тип III
тип IV
тип V
норма

-e +e

место старта

ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

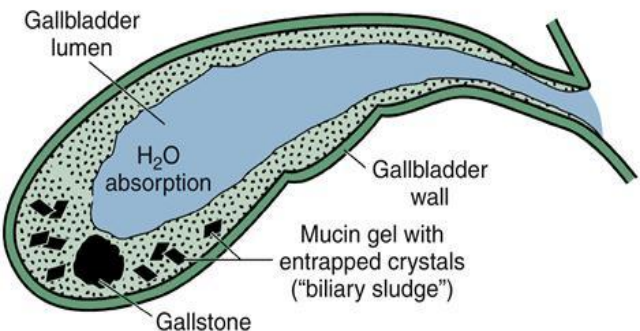
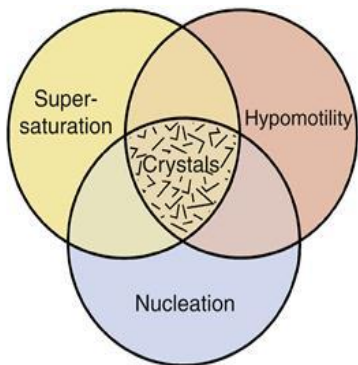
**нарушение соотношения содержания
желчных кислот и холестерина в
желчи**

ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

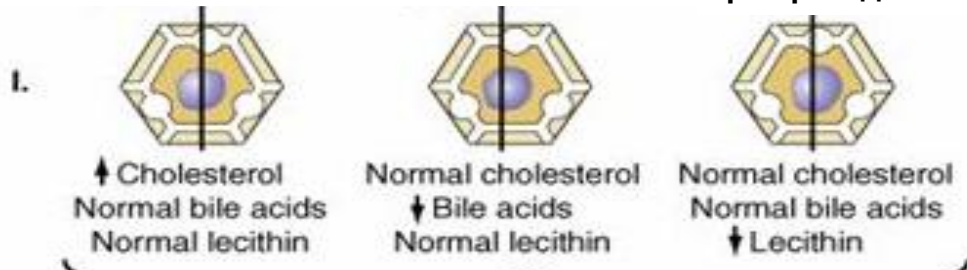
Причины:

- пища, богатая холестерином
- высококалорийное питание
- застой желчи в желчном пузыре
- нарушение энтерогепатической циркуляции
- нарушения синтеза желчных кислот
- инфекции желчного пузыря

ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ



↑ГОМГ-КоА-редуктаза ↓ 7-α гидроксилаза ↓ транслоказа фосфатидилхолина



II. Перенасыщение

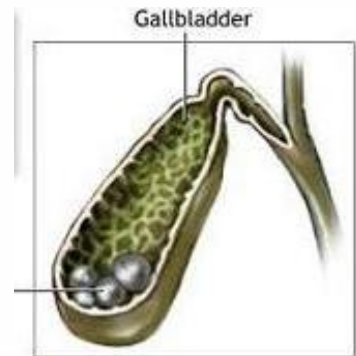
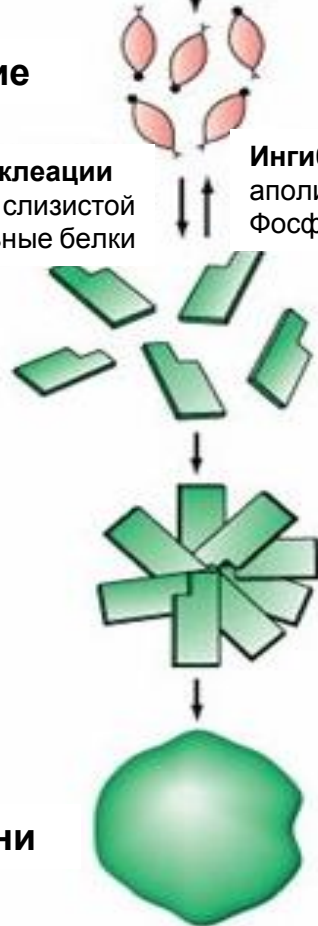
Способствуют нуклеации гликопротеины слизистой термолабильные белки

Ингибируют нуклеацию аполиipoproteины Фосфатидилхолин (лецитин)

III. Нуклеация

IV. Микрокамни

Желчные камни



ГИПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМИИ

Первичные

- 1. Семейная гиперхолестеремия**
- 2. Семейная дисбеталипопротеинемия**
- 3. Гиперхолестеремия при семейной гипертриацилглицеролемии**

ГИПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМИИ

Вторичные

- **механическая желтуха**
- **первичный билиарный цирроз печени**
- **сахарный диабет**
- **гипотиреоз**
- **синдром Кушинга**
- **нефротический синдром**
- **гепатома**
- **беременность**
- **отравление хлорорганическими соединениями**

Теории возникновения заболевания:

- **теория липопротеидной инфильтрации** – первично накопление липопротеинов в сосудистой стенке,
- **теория дисфункции эндотелия** – первично нарушение защитных свойств эндотелия и его медиаторов,
- **аутоиммунная** – первично нарушение функции макрофагов и лейкоцитов, инфильтрация ими сосудистой стенки,
- **моноклональная** – первично возникновение патологического клона гладкомышечных клеток,
- **вирусная** – первично вирусное повреждение эндотелия (герпес, цитомегаловирус и др.),
- **перекисная** – первично нарушение антиоксидантной системы,
- **генетическая** – первичен наследственный дефект сосудистой стенки,
- **хламидиозная** – первичное поражение сосудистой стенки хламидиями, в основном, *Chlamydia pneumoniae*.
- **гормональная** – возрастное повышение уровня гонадотропных и адренокортикотропных гормонов приводит к повышенному синтезу холестерина.

Факторы риска атеросклероза

- **курение**
- **гиперлиппротеинемия** (*общий холестерол > 5 ммоль/л, ЛПНП > 3 ммоль/л*)
- **артериальная гипертензия** (*систолическое АД > 140 мм рт. ст. диастолическое АД > 90 мм рт. ст.*)
- **сахарный диабет**
- **ожирение**
- **гиподинамия**
- **эмоциональное перенапряжение**
- **неправильное питание**
- **наследственная предрасположенность**
- **постменопауза**
- **гиперфибриногенемия**
- **гомоцистеинурия и гомоцистеинемия**
- **гипотиреоз**

Модификация ЛП

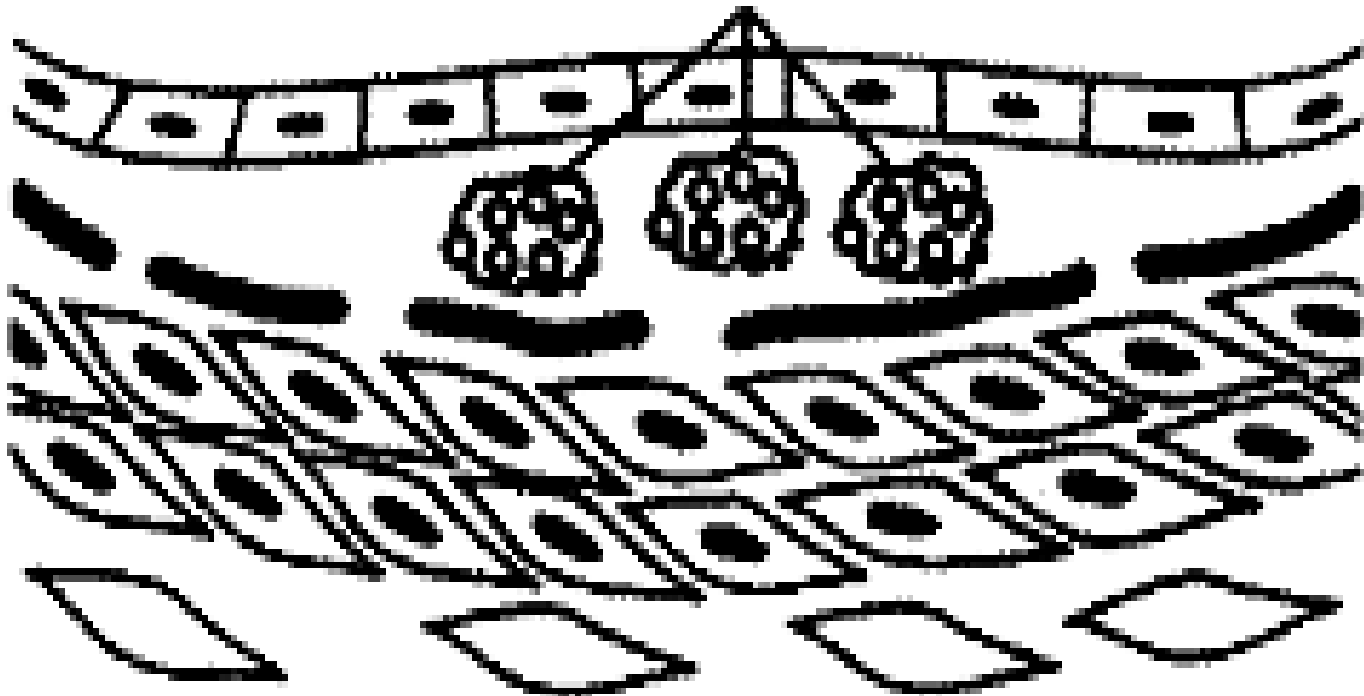
- **гликозилирование**
- **перекисная модификация**
- **взаимодействие с антителами**
- **ограниченный протеолиз**
- **комплексы с гликозаминогликанами**
- **агрегация**

Нормальная стенка артерий



Формирование жировых полосок

«Пенистые клетки»



Пролиферация и миграция клеток гладкой мускулатуры.

Повреждение эндотелия.

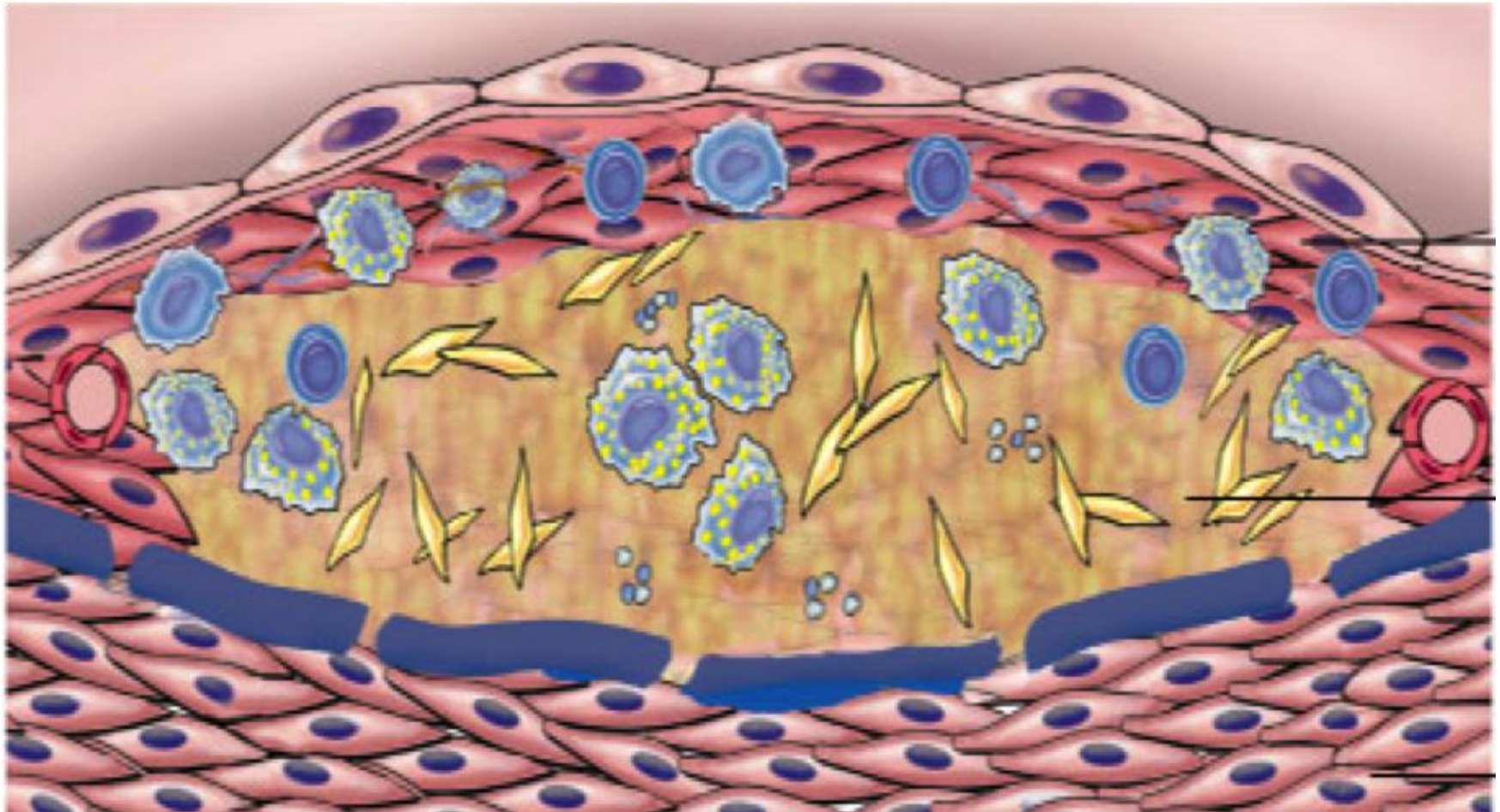
Активация агрегации тромбоцитов



Образование фиброзной бляшки (клетки секретируют коллаген и другие белки – образуется фиброзная оболочка, внутри которой происходит некроз клеток)

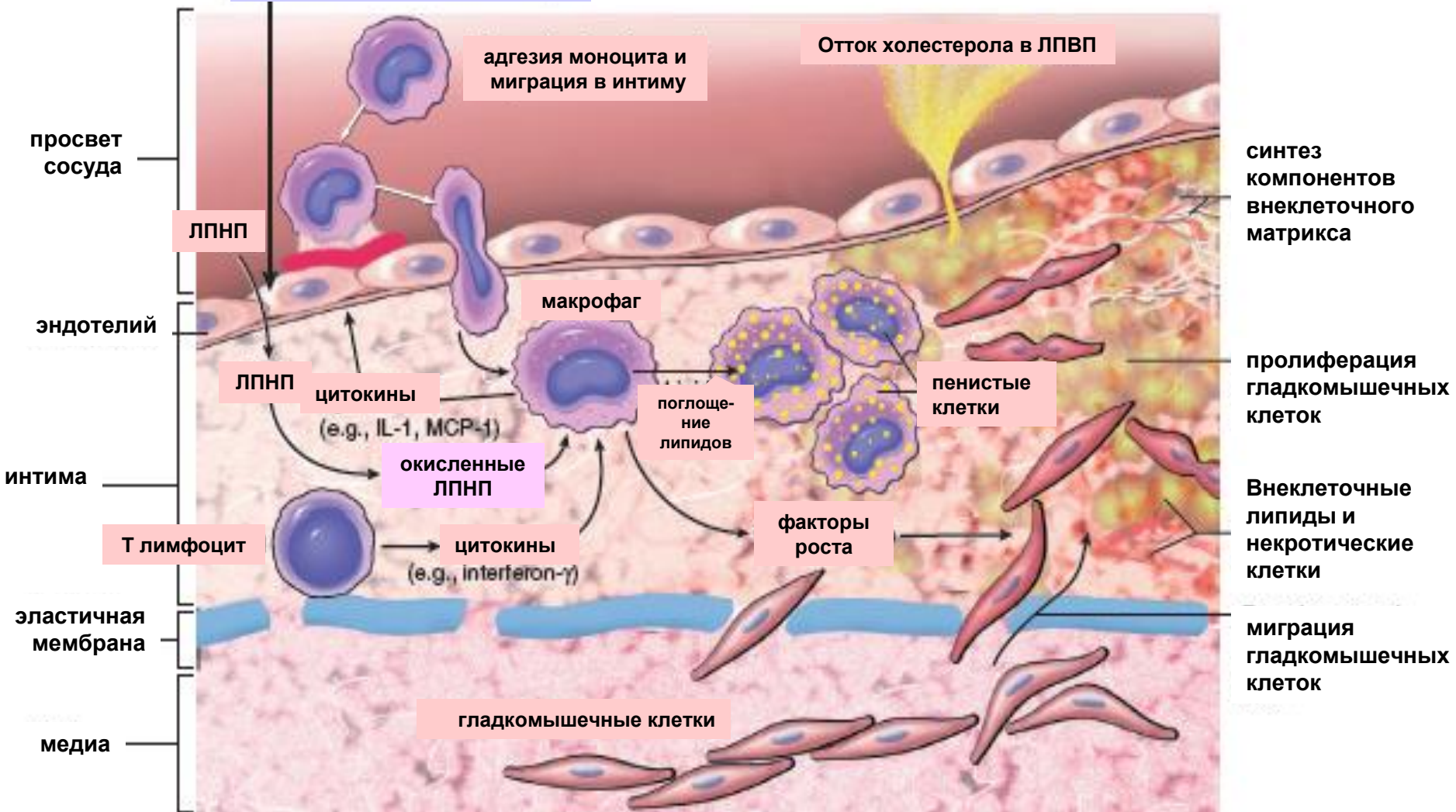


**В атеросклеротической бляшке
накапливаются омертвевшие клетки,
пропитанные холестерином.
Происходит её кальцификация**



Гиперлипидемия, гипертензия, курение, токсины, гемодинамические факторы, иммунные реакции, вирусы

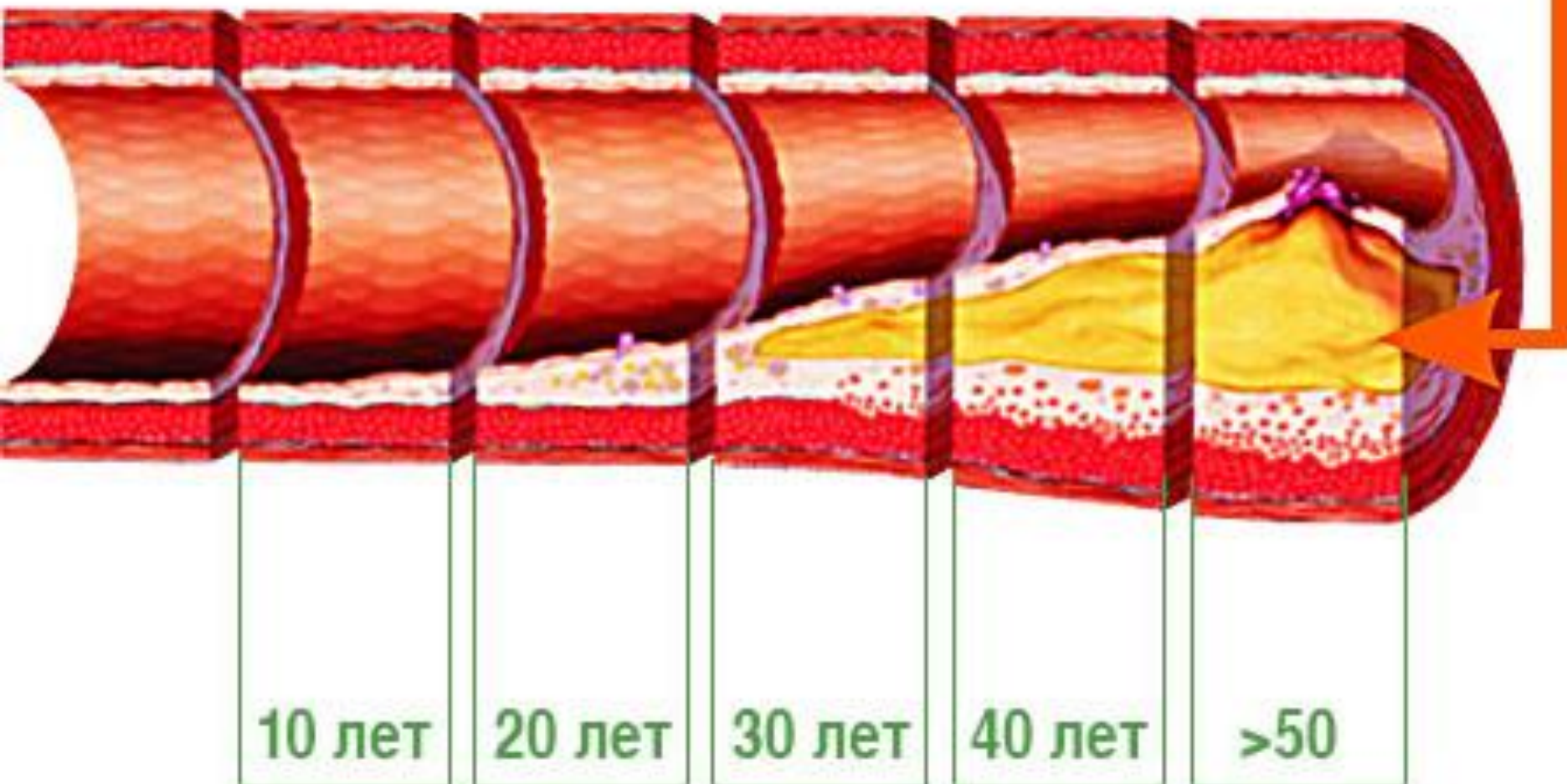
Повреждения эндотелия
Дисфункция



Нормальный сосуд

Развитие атеросклеротической
бляшки

Накопление холестерина в сосудистой стенке — атеросклеротическая бляшка



Атеросклероз и сердечно-сосудистые заболевания





АТЕРОСКЛЕРОЗ



Атеросклероз чаще поражает мужчин

Осложнения



Инсульт



Инфаркт миокарда



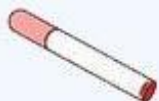
Гангрена

Факторы риска

Суженный просвет



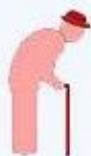
Высокий сахар



Курение



Недостаточность пиридоксина



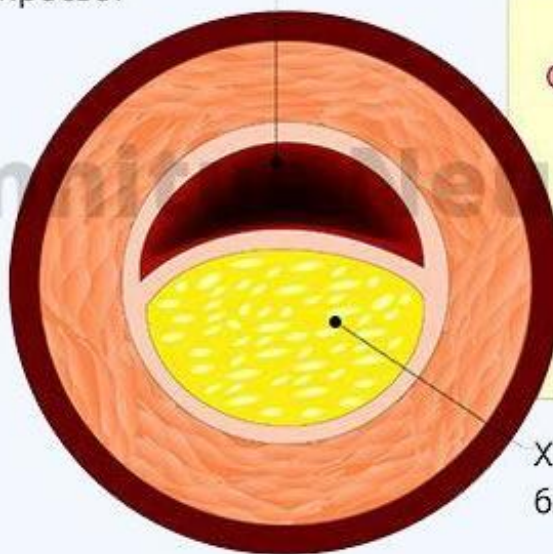
Пожилой возраст



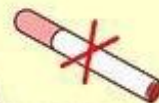
Лишний вес



Мужской пол



Профилактика и лечение



Привести в норму вес



Правильно питаться



Двигаться



Жиры



Холестериновая бляшка



Генетические аномалии



Гиподинамия



Нездоровая пища



Артериальная гипертензия



Лейкоцитоз



Дефицит эстрогенов



Хламидиоз

Биохмические основы лечения атеросклероза

- **Диета**
- **Гиполипидемические препараты**

Гиполипидемические препараты

СЕКВЕСТРАНТЫ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ

Активация катаболизма ЛПНП в печени

холестирамин, холестипол

Гиполипидемические препараты

СТАТИНЫ

*Угнетение синтеза холестерина
в печени*

Ловастатин, провастатин, мевакор

Гиполипидемические препараты

ФИБРАТЫ

Активация катаболизма ЛПОНП

клофибрат, фенофибрат, безафибрат

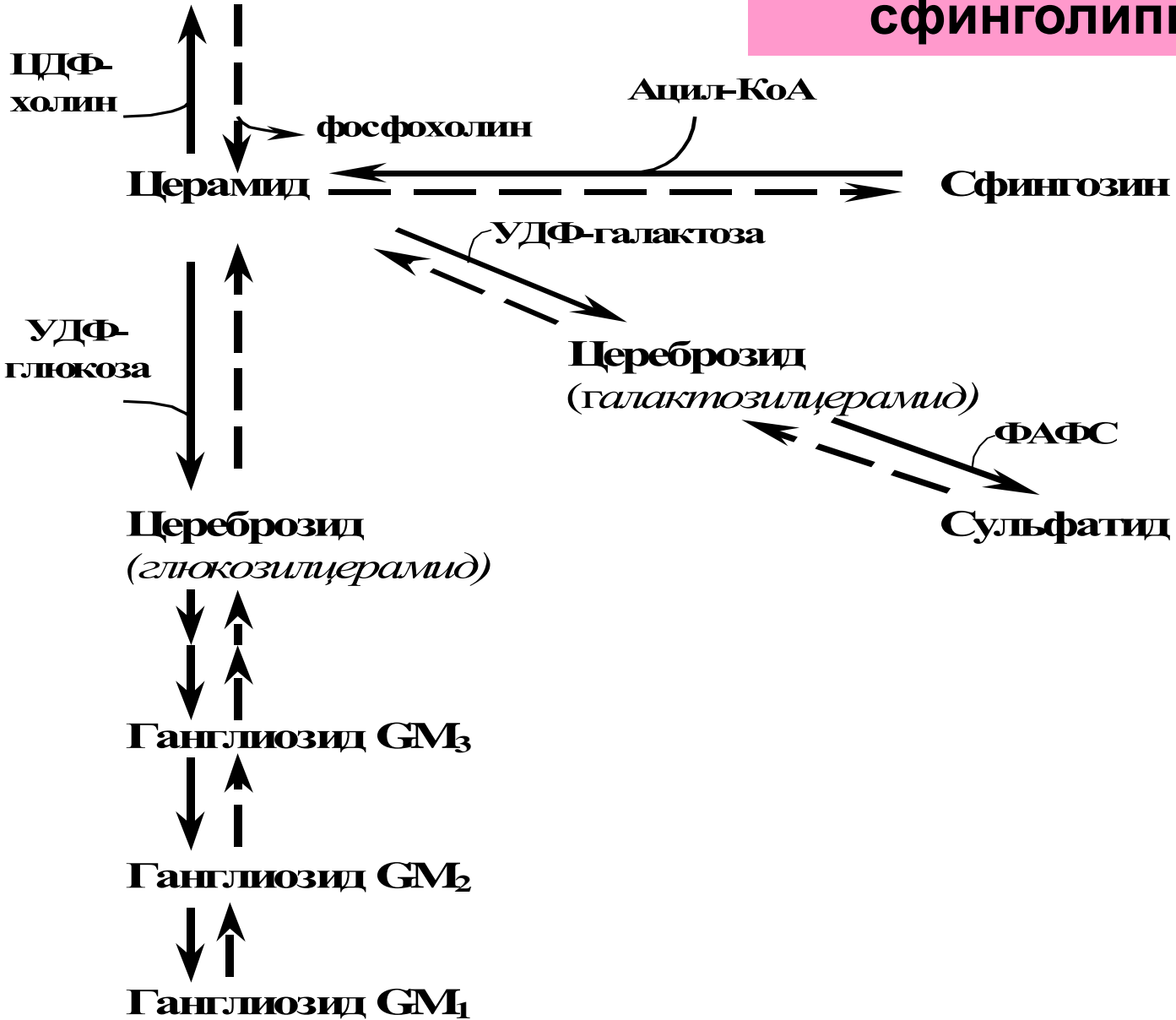
Гиполипидемические препараты

НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА и её производные

Угнетение образования ЛПОНП

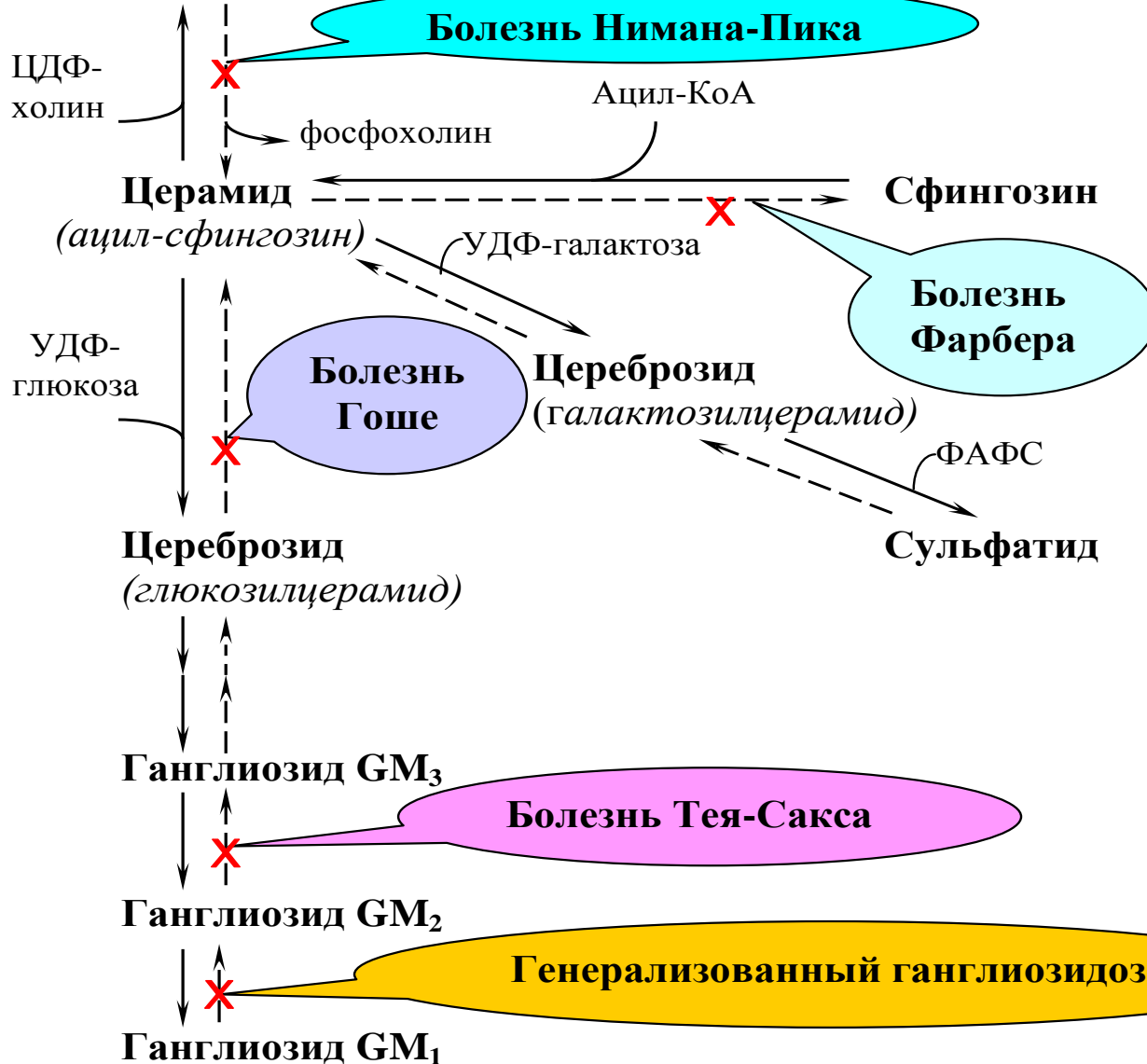
Метаболизм сфинголипидов

СФИНГОМИЕЛИН

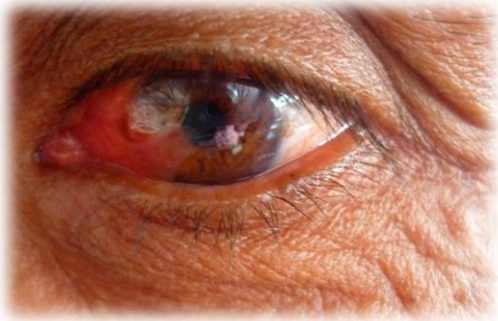


СФИНГОЛИПИДОЗЫ

Сфингомиелин



ОБЩИЕ СИМПТОМЫ



Наследуются по аутосомно-рецессивному типу и встречаются крайне редко (частота 1:200-400.000 человек)

Болезнь Нимана-Пика

дефект **сфингомиелиназы**

Гепатоспленомегалия, умственная отсталость, смерть в раннем возрасте

Болезнь Фарбера

дефект **церамидазы**

Гепатоспленомегалия, умственная отсталость, дерматит, поражение суставов, смерть в раннем возрасте

Болезнь Гоше

дефект β -глюкозидазы

**Гепатоспленомегалия, эрозия
трубчатых костей, умственная
отсталость**

Болезнь Тея-Сакса

нарушение распада ганглиозидов

дефект β -гексозаминидазы

Слабость и замедленное психомоторное развитие в течение первого года жизни.

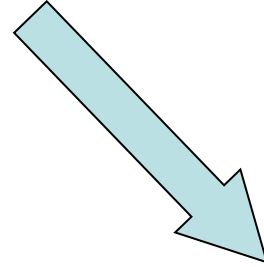
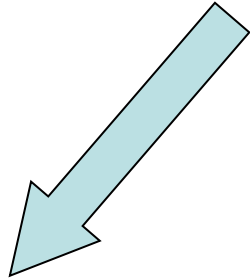
К двум годам - развитие деменции, слепота.

На третьем году жизни – смерть.

Генерализованный ганглиозидоз

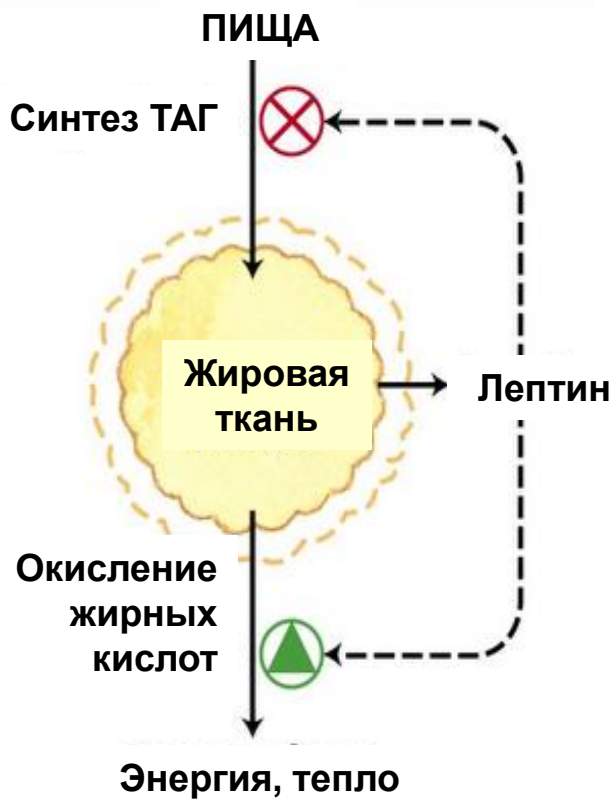
дефект β -галактозидазы

ОЖИРЕНИЕ



ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКОЕ

ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЕ



Механизм поддержания постоянной массы тела

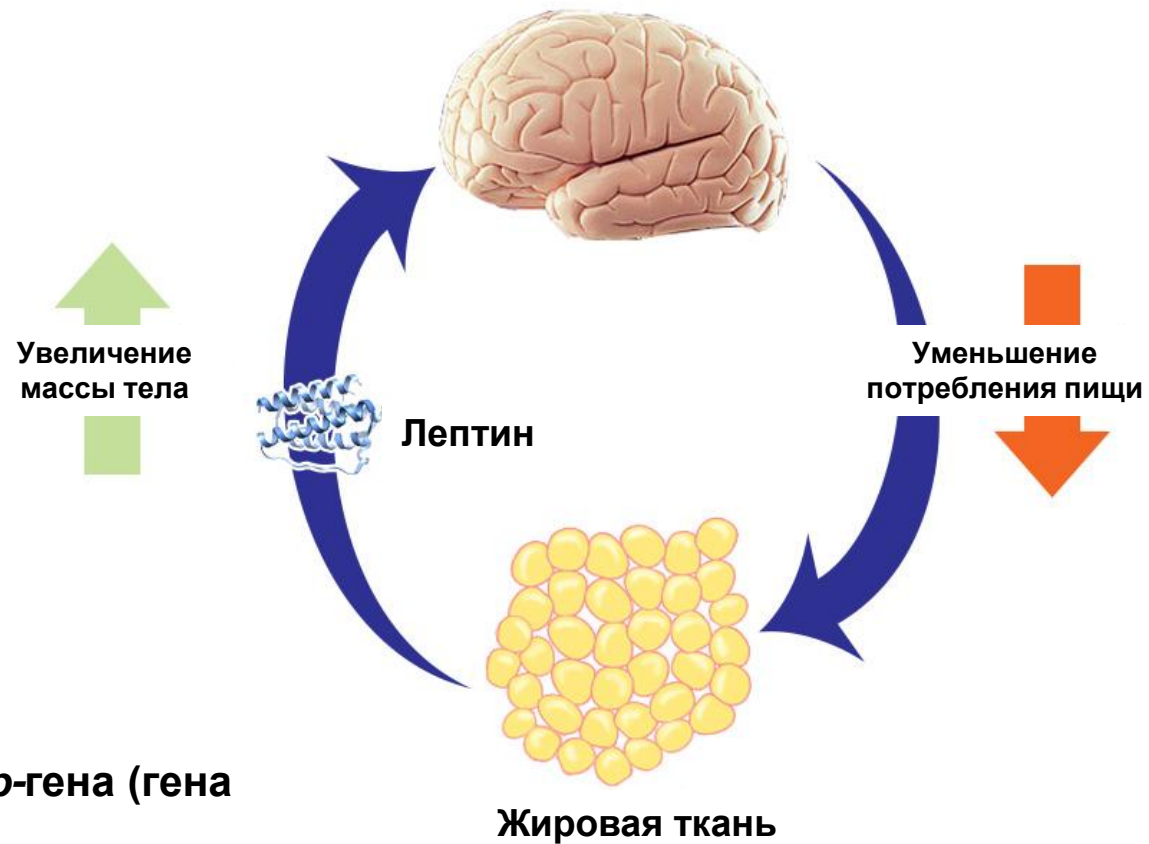


Figure 23-33
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Лептин – продукт экспрессии *ob*-гена (гена ожирения).
Основное место синтеза лептина – адипоциты.
Лептин подавляет аппетит, ингибируя экспрессию нейропептида Y, а также увеличивает расход энергии.

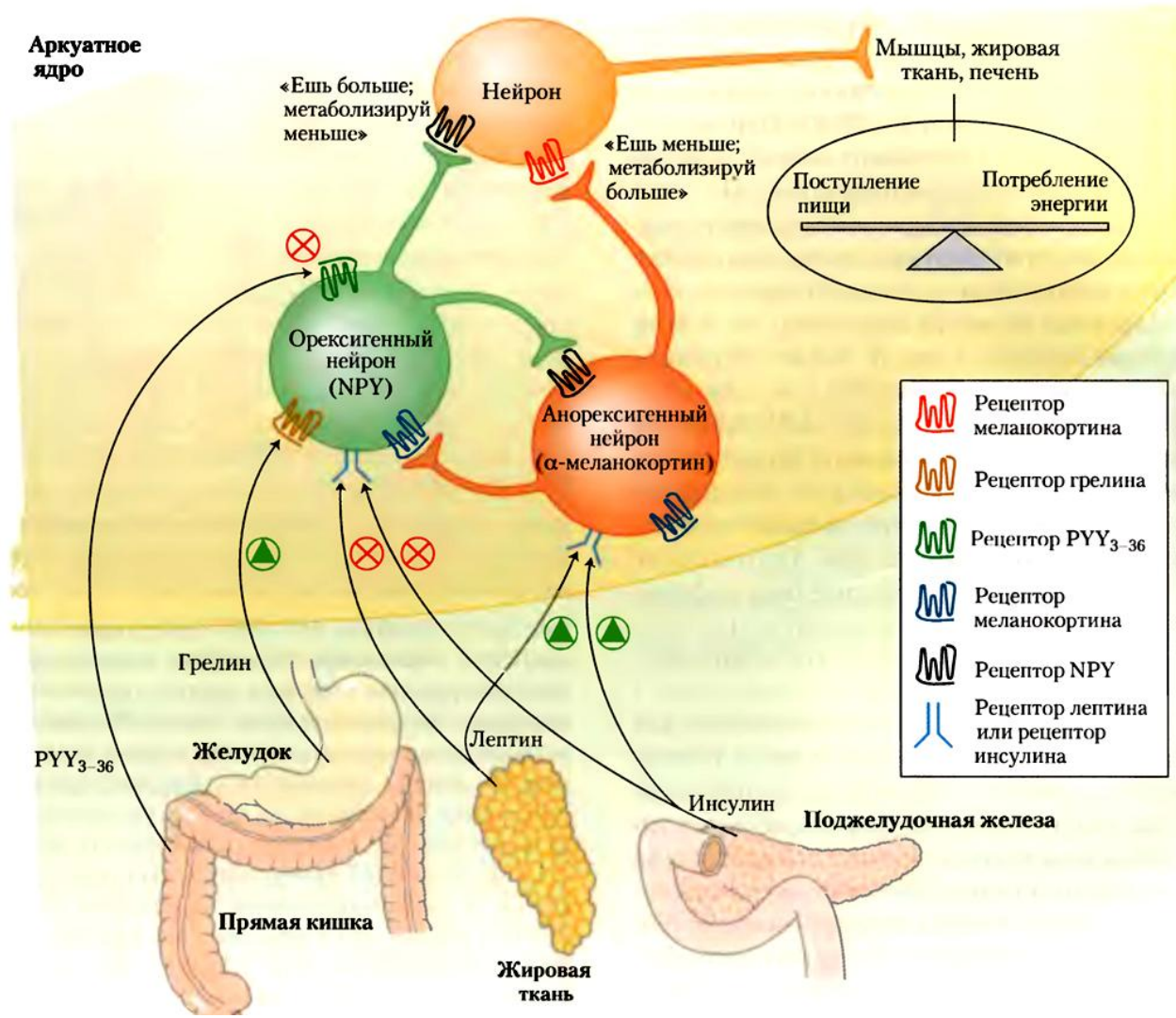


67 г



35 г

Мыши, дефектные по *ob*-гену. Та, которая получала инъекции лептина, имеет меньшую массу тела.



Гормоны, контролирующие пищевое поведение

Осложнения, вызываемые ожирением



Нарушения метаболизма жировой ткани при ожирении

Положительный энергетический баланс

Рост подкожной жировой ткани



- Адипогенез не нарушен
- Достаточная накопительная способность
- Нормально функционирующая жировая ткань
- Отсутствие воспаления
- Нормальная чувствительность к инсулину



- Адипогенез снижен, гипертрофия адипоцитов живота и грудной клетки
- Дисфункция жировой ткани:
 - накопительная способность снижена
 - усиление липолиза
 - слабое воспаление
 - инсулинорезистентность

Провоспалительный адипокиновый профиль

Увеличение висцерального жира

Свободные жирные кислоты

Воспаление и нарушение функций печени, скелетной мускулатуры и инсулин-секретирующих клеток поджелудочной железы

Биомаркеры ожирения

- **Иммунологические** (повышение содержания С-реактивного белка, фактор некроза опухоли α , интерлейкин 6)
- **Биохимические** (уровень глюкозы, ТАГ, гормоны, контролирующие насыщение)
- **Микробиологические** (состав фекальной микробиоты)
- **Генетические** (гены, кодирующие адренергические рецепторы, разобщающие белки, лептин, лептиновый рецептор, серотониновый рецептор; гены меланокортинового пути)