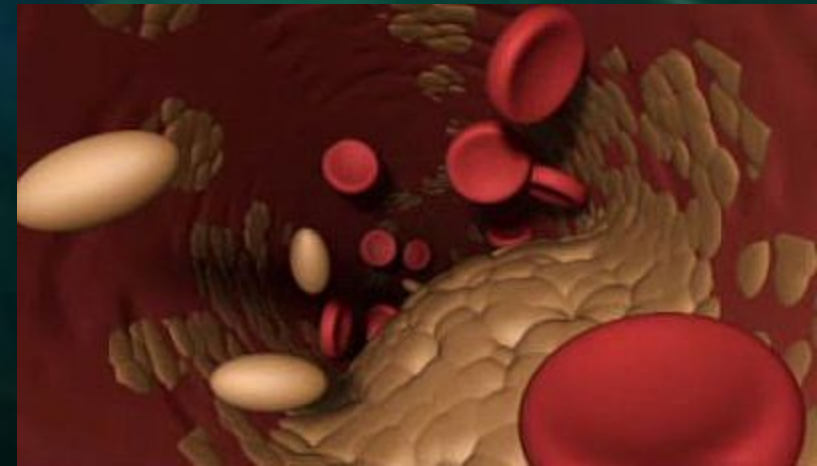


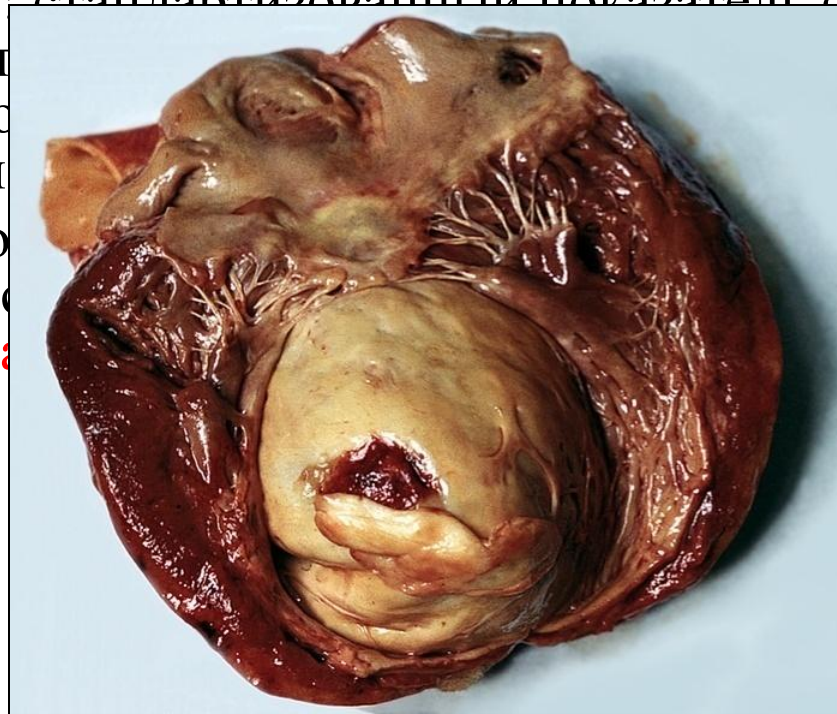


ОБМЕН ХОЛЕСТЕРОЛА



ИНФОРМАЦИЯ К РАЗМЫШЛЕНИЮ

- Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний - **более 50%**.
- Данные заболевания - проявление генерализованного **атеросклероза**.
- В основе развития атеросклероза - нарушение обмена **холестерола**.
- В РФ в 2000 г. стандартизованный показатель смертности от болезней системы кровообращения (самый высокий в Европе), в Японии - самый низкий в Европе).
- Доказано, что в этих странах с сердечно-сосудистых заболеваний в медицинской помощи, сколько с **обращением**.



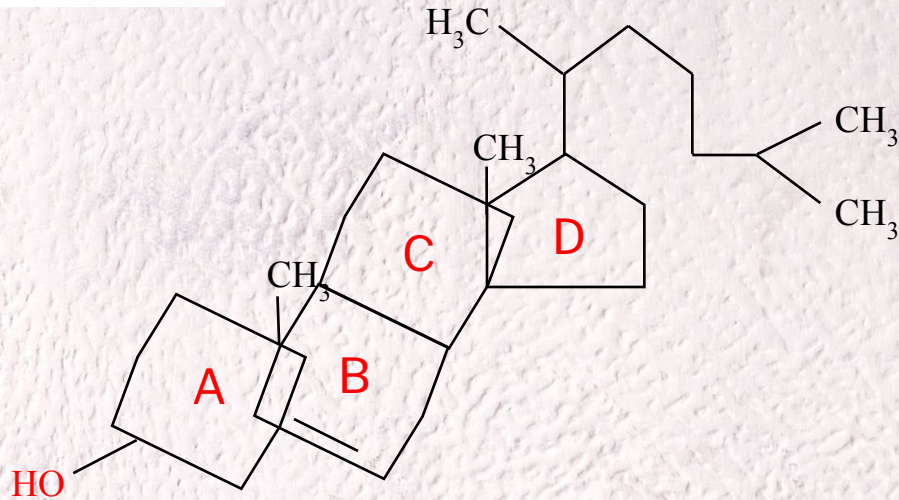
Макропрепарат сердца с хронической аневризмой задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки (аневризма вывернута в просвет желудочка).

ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ ДЛЯ ОТВЕТА ПОСЛЕ ДАННОЙ ЛЕКЦИИ

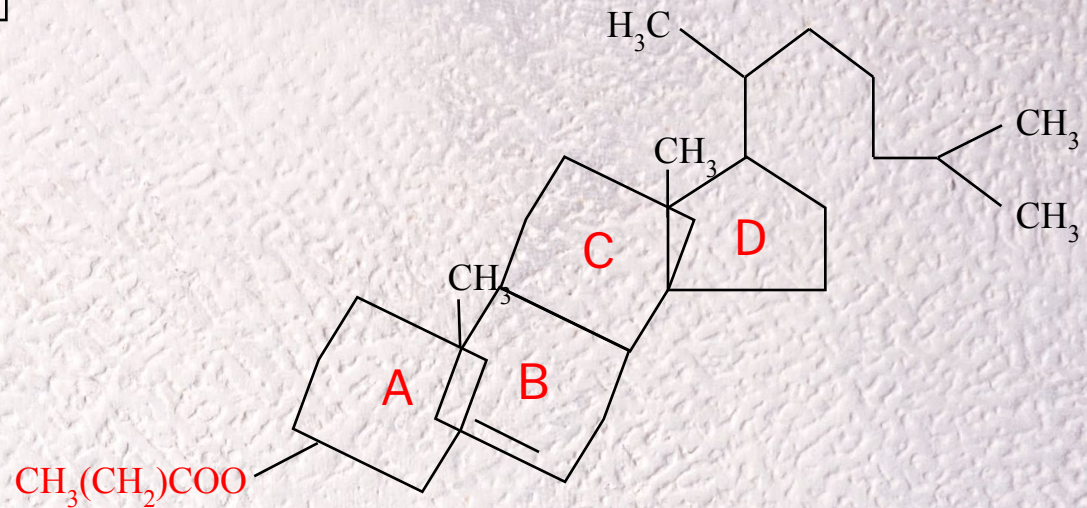
- **Холестерол:** «хороший» или «плохой» для человека?
- Является ли избыточное **потребление** холестерина истинной причиной его **повышения** в крови?
- Почему холестерол **откадывается** в избыточных количествах в клеточных **мембранах** ?
- В чем основная **задача** регуляторных механизмов холестеринового гомеостаза ?
- В чем заключается **биохимическая основа** профилактики развития атеросклероза ?

Химическая структура холестерина

Холестерол



Эфир холестерина

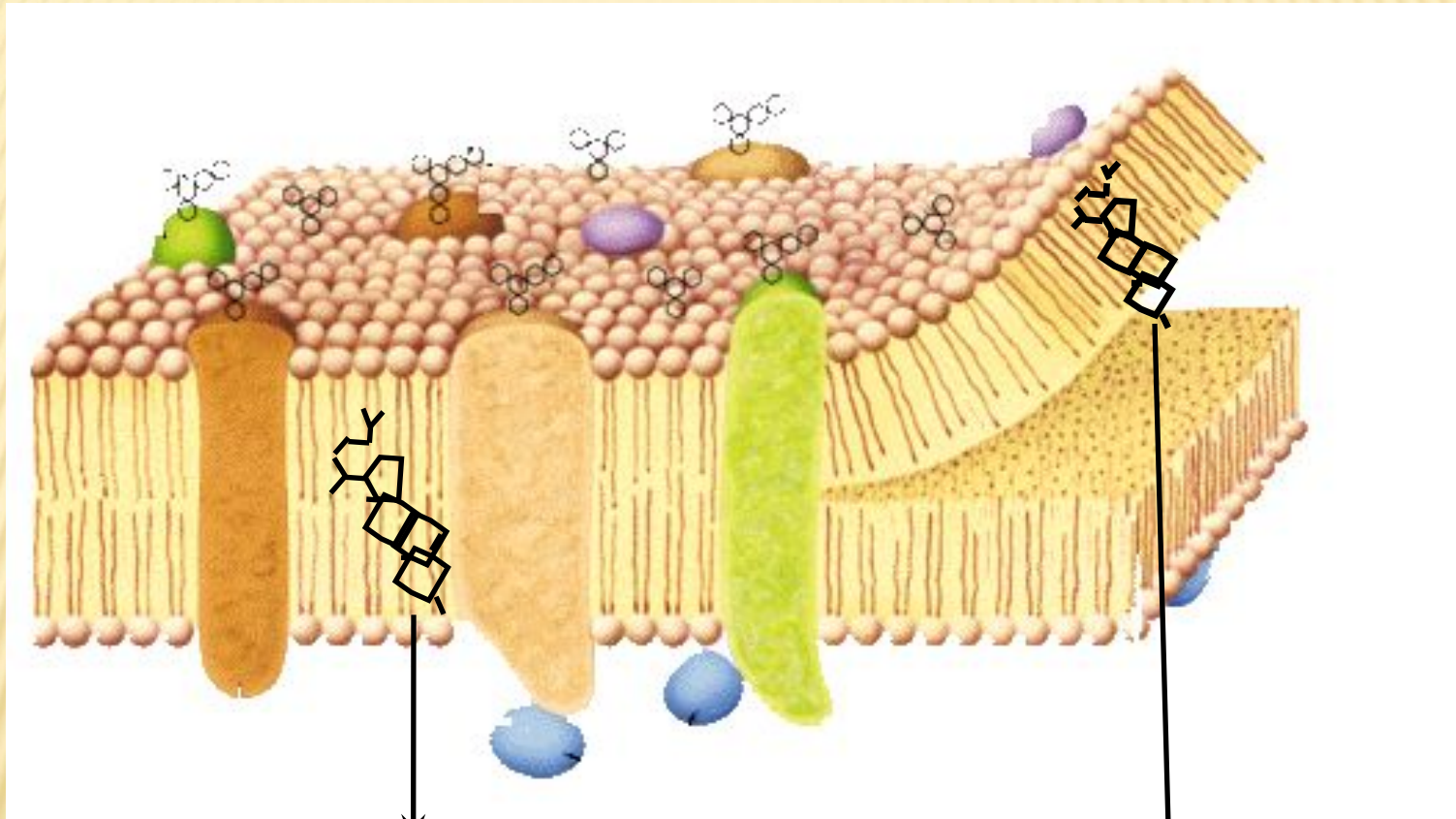


Основные функции холестерина в организме:

-компонент клеточных мембран;

-основа для синтеза желчных кислот, стероидных гормонов, витамина D.

ХОЛЕСТЕРОЛ И СВОЙСТВА БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН

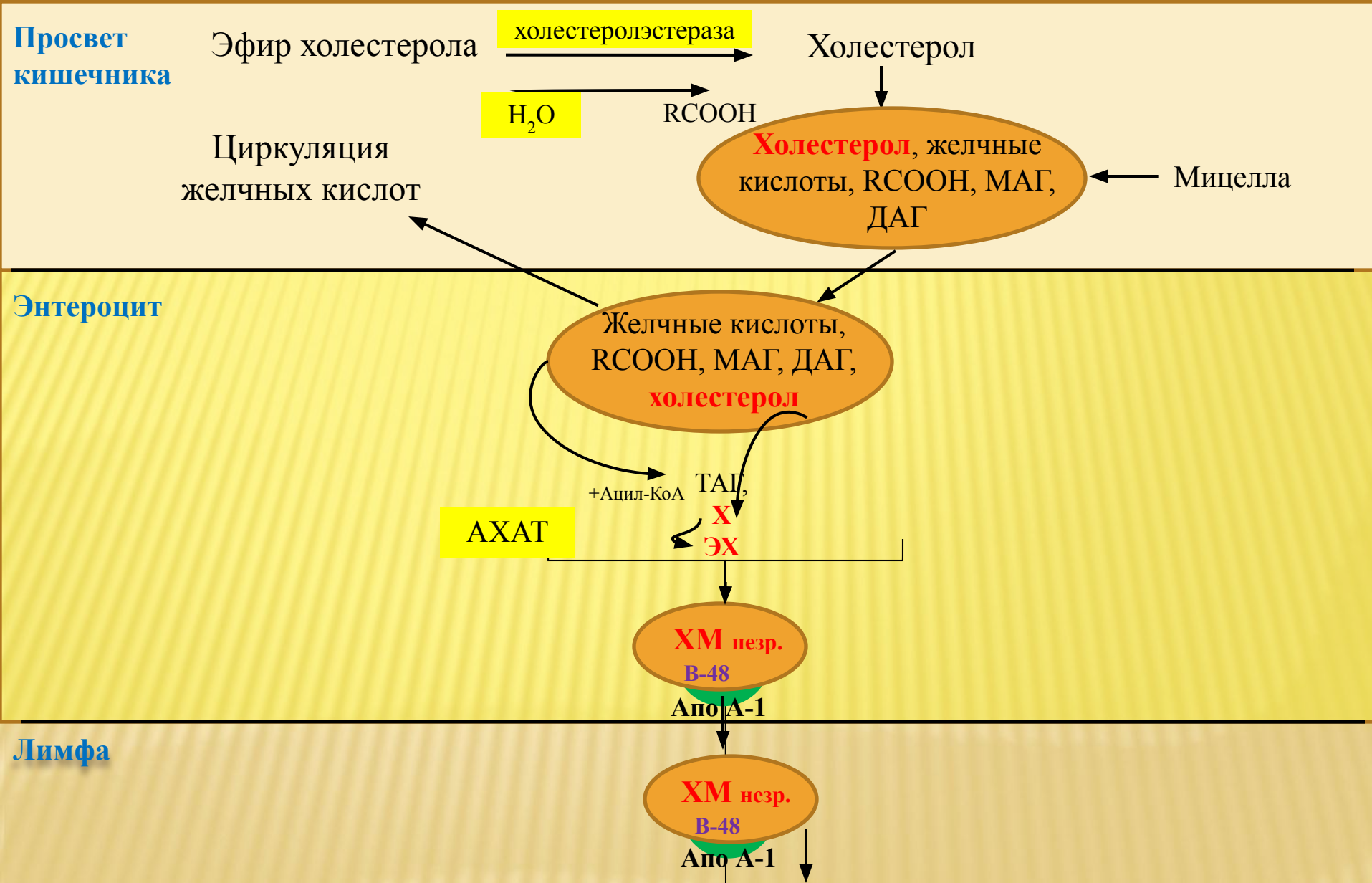


Влияет на проницаемость мембраны для ионов и молекул, а также на текучесть мембраны. Для анионов.

ФОНД ХОЛЕСТЕРОЛА В ОРГАНИЗМЕ, ПУТИ ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ И ВЫВЕДЕНИЯ (В ТЕЧЕНИЕ СУТОК)



ПЕРЕВАРИВАНИЕ, ВСАСЫВАНИЕ И ТРАНСПОРТ ЭКЗОГЕННОГО ХОЛЕСТЕРОЛА



Строение липопротеидов плазмы крови

Периферические апопротеины
(например, апоА-II, апоС-II, апоЕ)

Холестерол

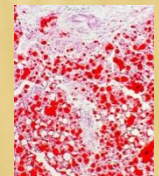
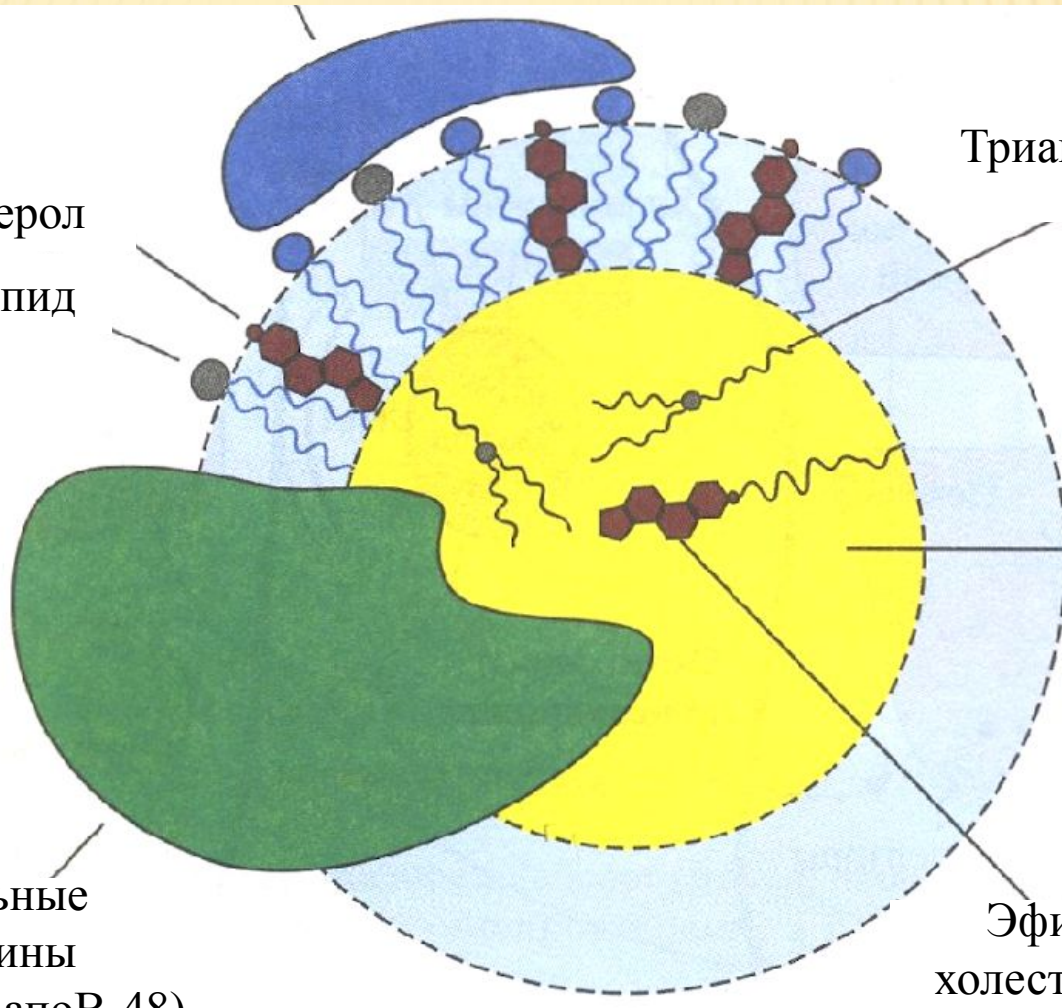
Фосфолипид

Триацилглицеролы
(ТАГ)

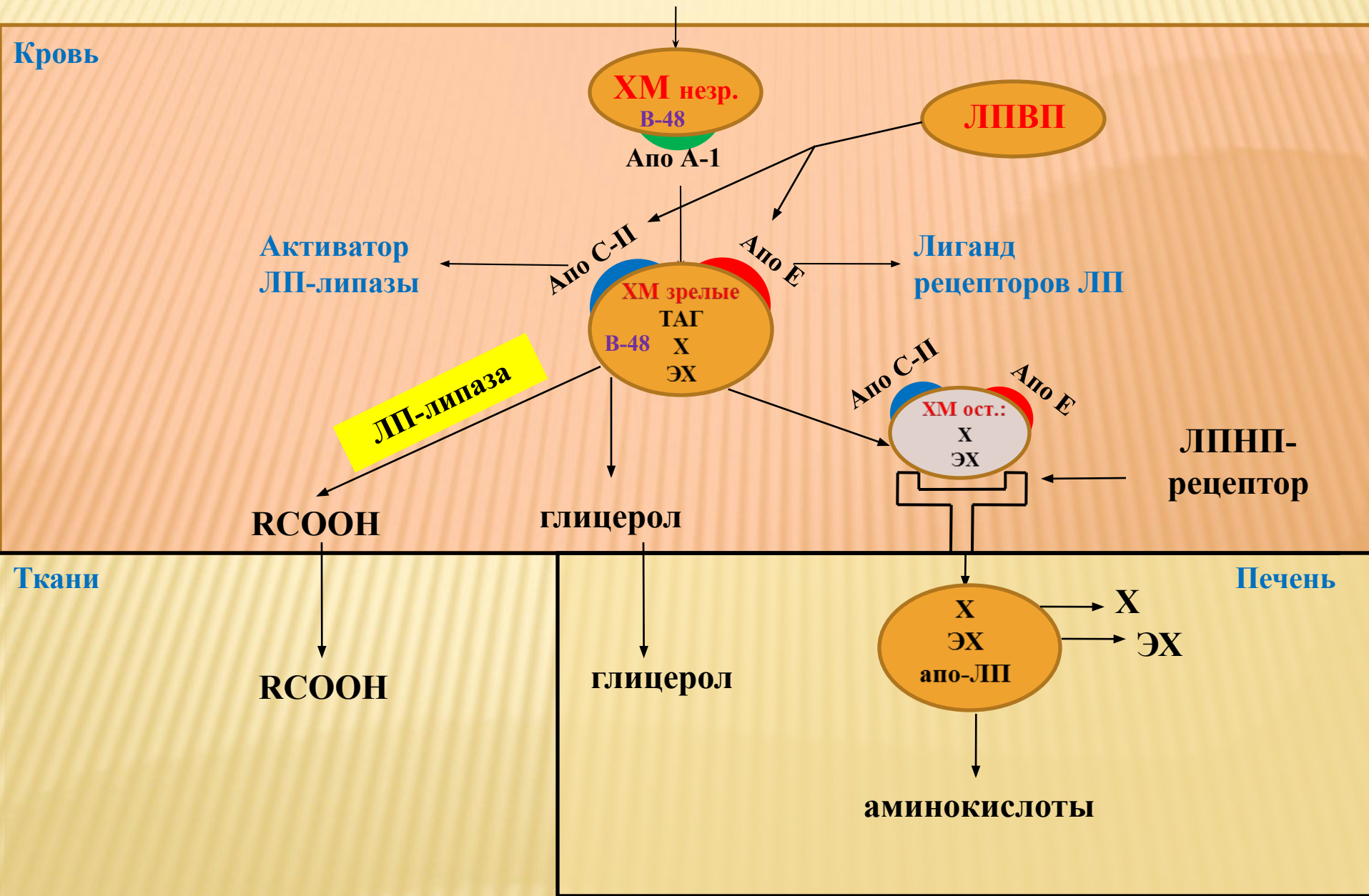
Гидрофобные
липиды

Интегральные
апопротеины
(апоВ-100 или апоВ-48)

Эфиры
холестерола



ПЕРЕВАРИВАНИЕ, ВСАСЫВАНИЕ И ТРАНСПОРТ ЭКЗОГЕННОГО ХОЛЕСТЕРОЛА



БИОСИНТЕЗ ХОЛЕСТЕРОЛА

(ПЕЧЕНЬ -75-80%, ТОНКИЙ КИШЕЧНИК - ДО 15%, КОЖА, ЭНДОКРИННЫЕ ЖЕЛЕЗЫ -5%)

Митохондрия

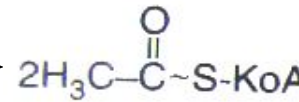
Цитозоль

Цитрат

Цитрат

CoA-SH

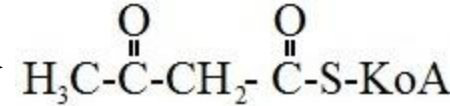
Оксало-ацетат



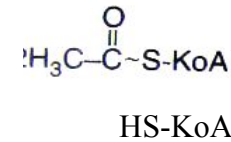
Ацетил-КоА

H₂O

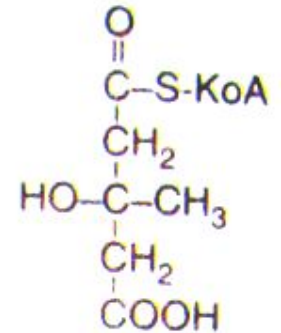
HS-CoA



Ацетоацетил-КоА



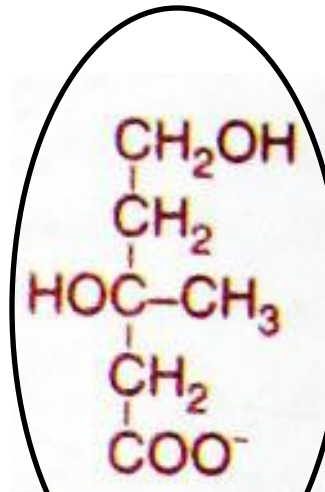
ГМГ-КоА синтаза



ГМГ-КоА

HS-CoA НАДФ⁺ НАДФНН⁺

ГМГ-КоА редуктаза



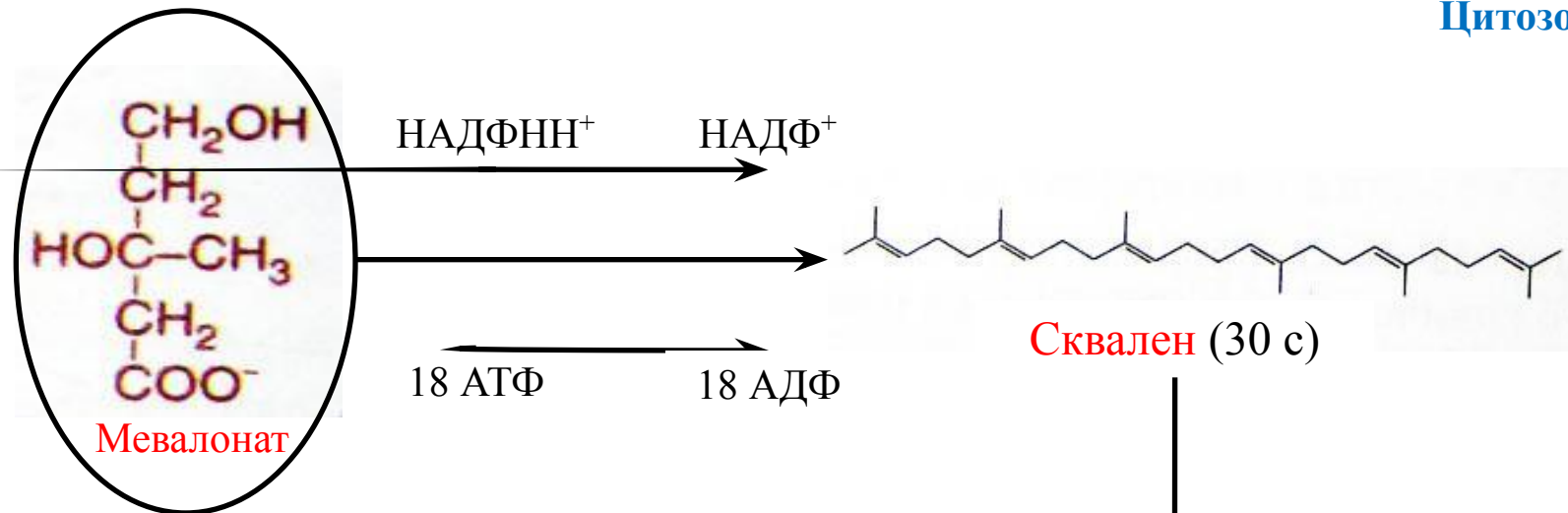
Мевалонат

I этап

БИОСИНТЕЗ ХОЛЕСТЕРОЛА

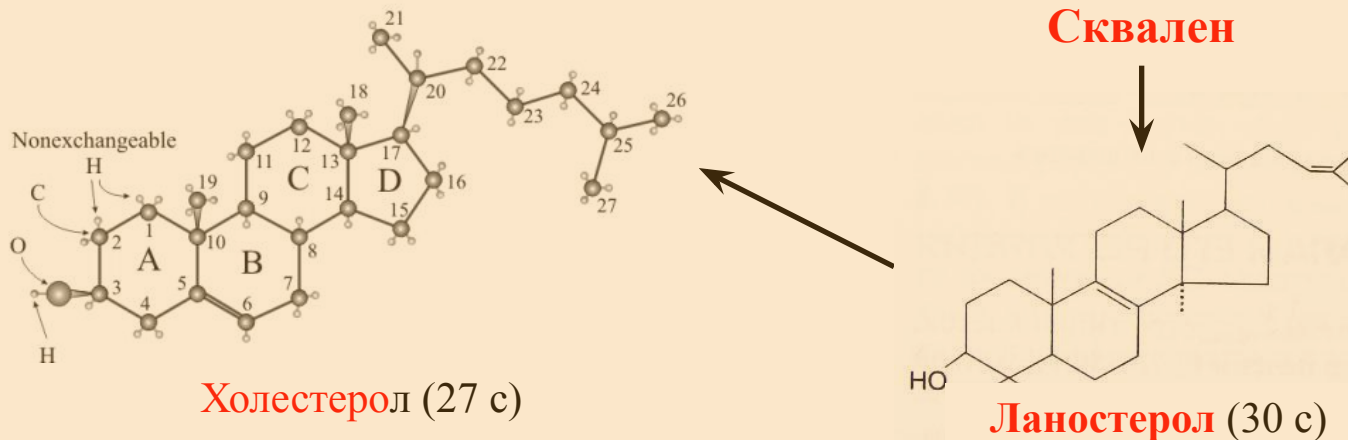
Цитозоль

II этап

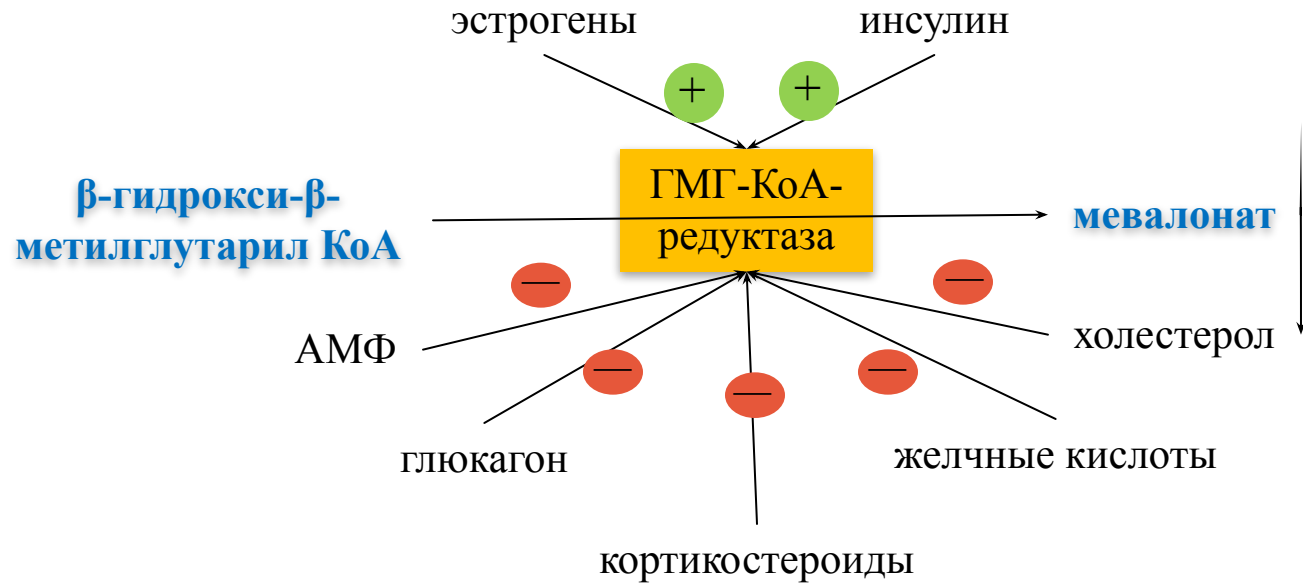


Мембрана ЭПР

III этап



Регуляция синтеза холестерина



Субстратно-гормональный механизм изменения активности ГМГ-КоА-редуктазы:

синтез фермента

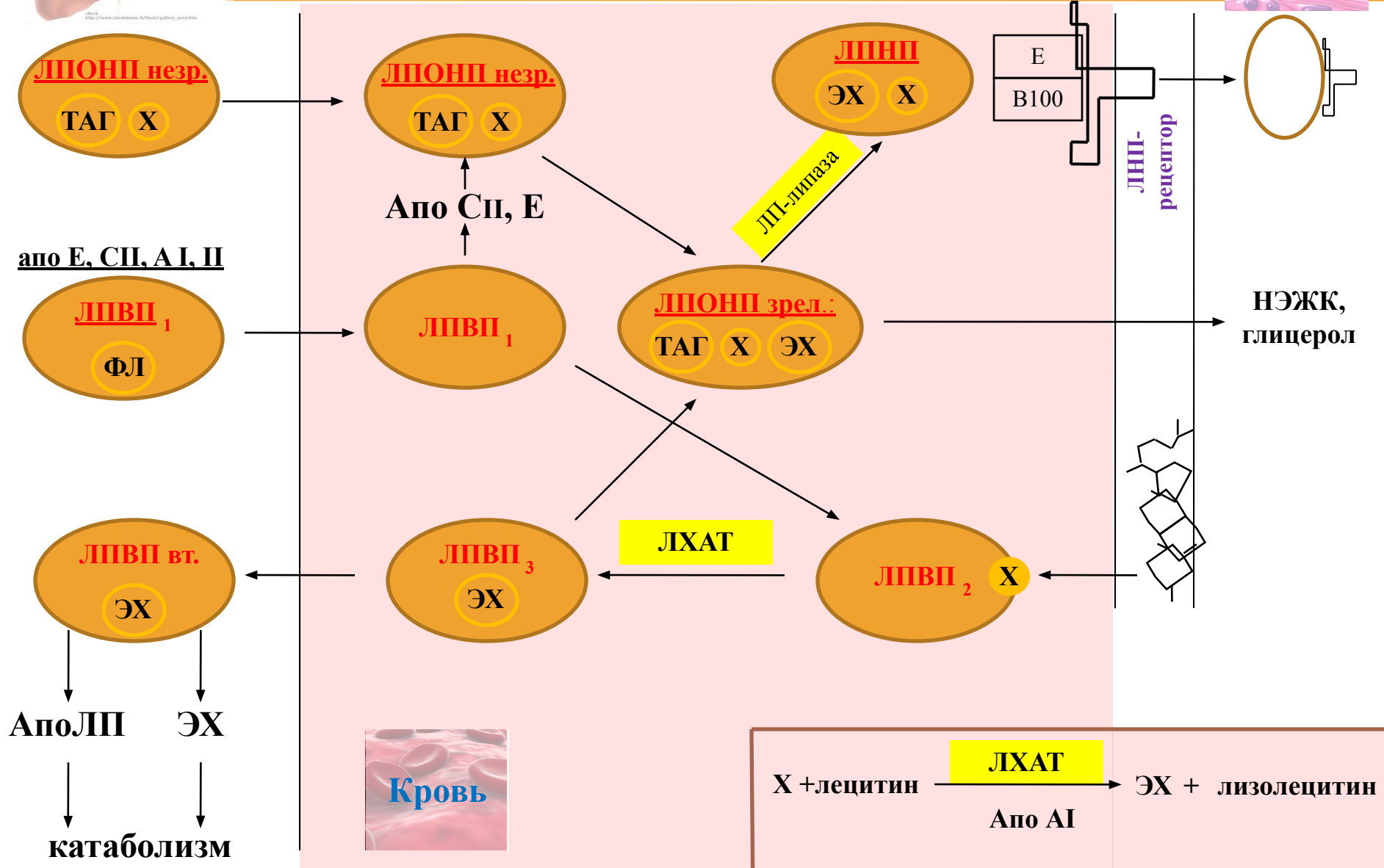
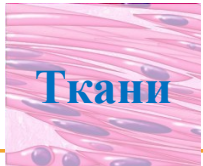
протеолиз

фосфорилирование

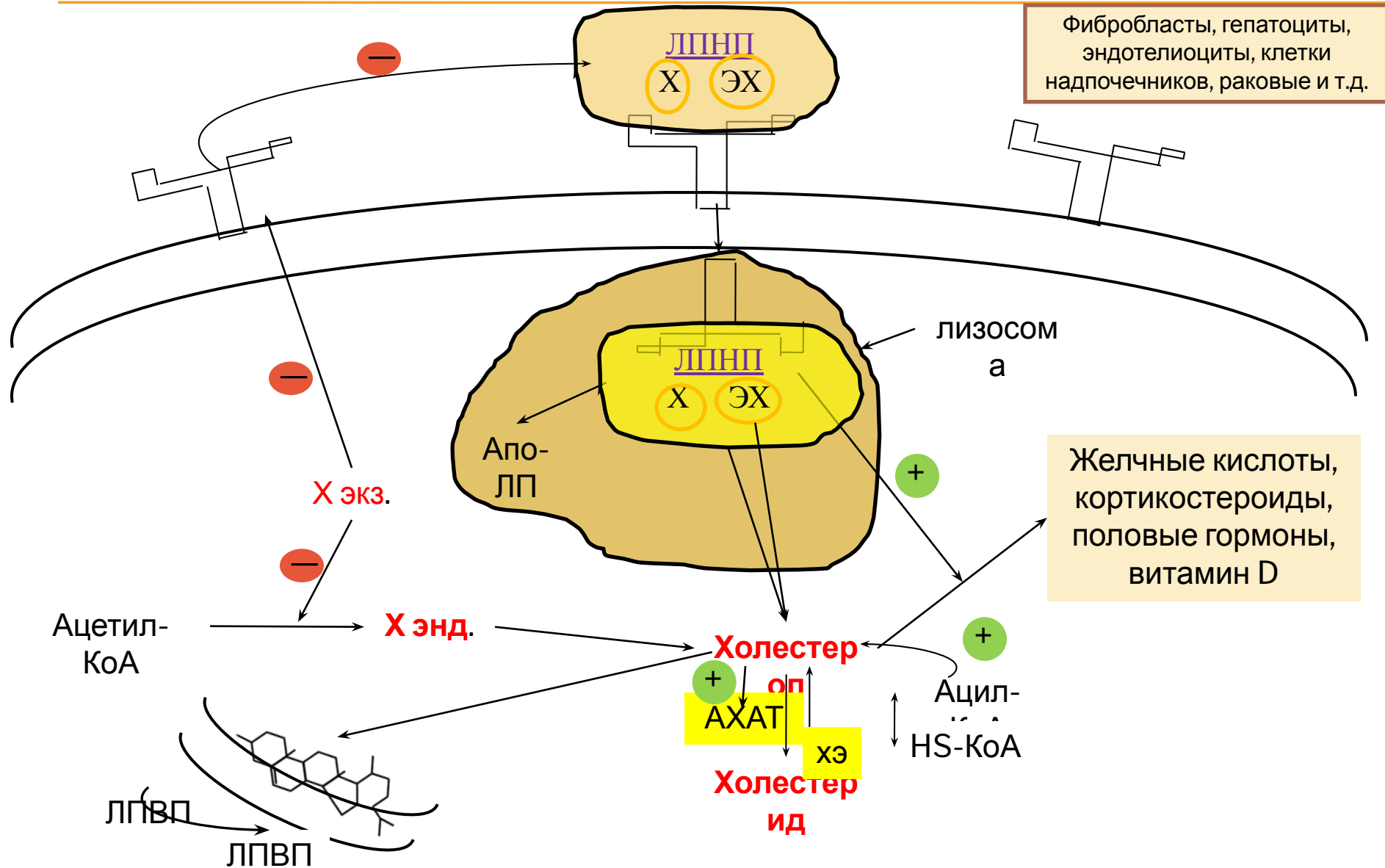
дефосфорилирование



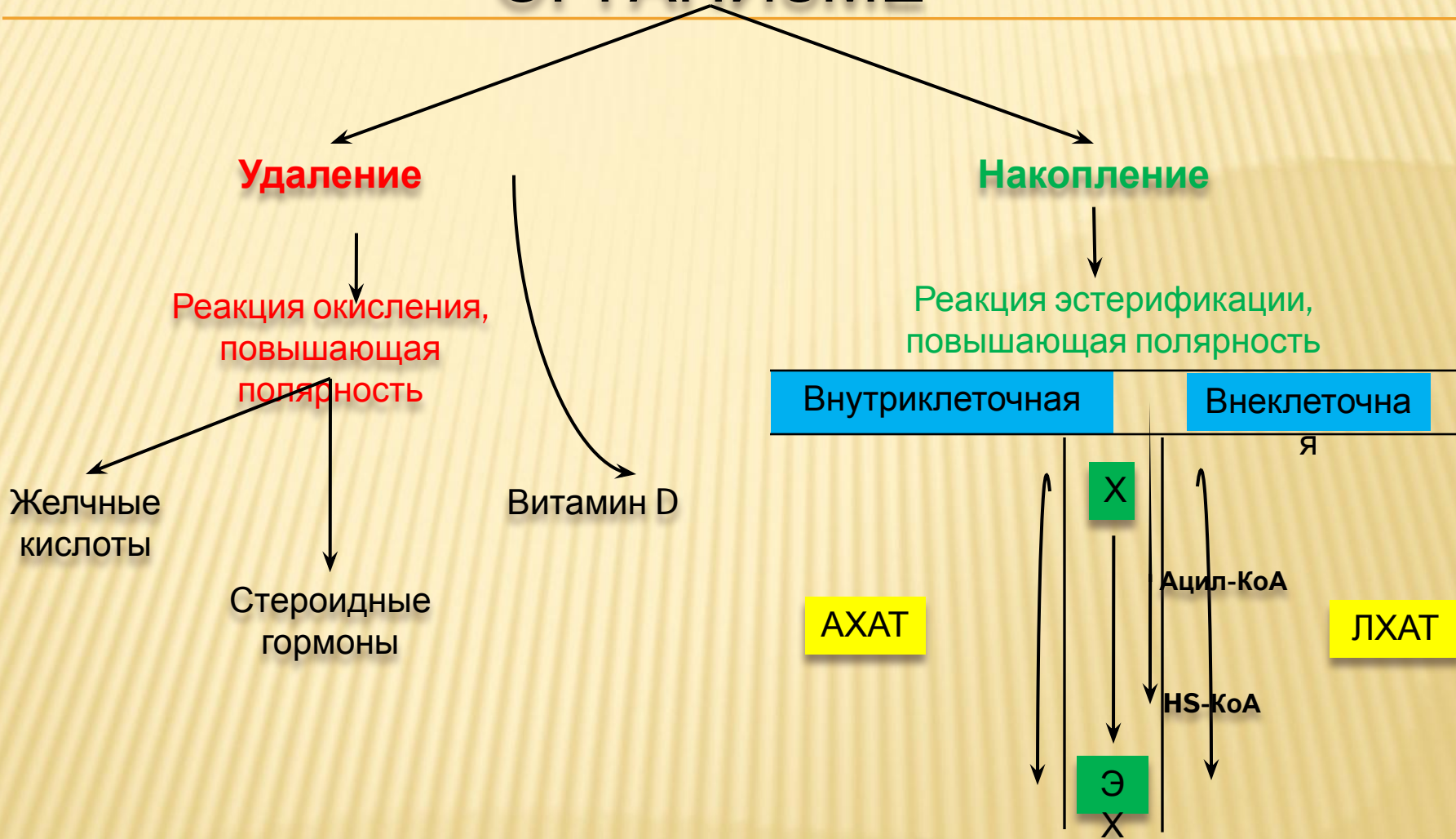
ТРАНСПОРТ ХОЛЕСТЕРОЛА



СУДЬБА ХОЛЕСТЕРОЛА В КЛЕТКЕ. ВНУТРИКЛЕТОЧНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ СОДЕРЖАНИЯ



ПРЕВРАЩЕНИЕ ХОЛЕСТЕРОЛА В ОРГАНИЗМЕ



НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА ХОЛЕСТЕРОЛА

1 группа	<p>Состояния с изменением содержания холестерина, преимущественно в плазматической мембране тканей</p> <pre>graph TD; A[холестериноз] --> B[осложненный]; A --> C[неосложненный]; B --- D[атеросклероз]; C --- E[биологическое старение клеток]; F[холестеринодефицит] --- G["(злокачественные новообразования, вирусные заболевания)"]</pre>
2 группа	<p>Состояния с изменением содержания холестерина в плазме крови</p> <pre>graph TD; H[гиперхолестеринемии] --> I[первичные наследственные]; H --> J[вторичные приобретенные]; K[гипохолестеринемии] --> I; K --> J</pre>
3 группа	<p>Состояния с изменением содержания холестерина в отдельных органах и тканях</p>

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПО АТЕРОСКЛЕРОЗУ:

1. Почему **повышается** уровень в плазме крови холестерина и **изменяется** соотношение ЛПНП и ЛПВП ?

Предположения:

- клиницисты большую роль отводят **«риск-факторам»**: курение, переедание или дисбаланс в питании (жиры и углеводы), гипертензия, стрессы;
- **заболевания печени** (как правило снижается активность ЛХАТ за счет снижения синтеза активатора фермента - апо-АI);
- снижение уровня **половых гормонов**;
- **генетические** дефекты ЛПНП-рецепторов;

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПО АТЕРОСКЛЕРОЗУ:

- 2. Действительно ли **основную роль** в развитии атеросклероза играет плазменный холестерин и его транспортные формы ?

Экспериментально-клинические подтверждения:

- статистика **соотношения** уровня плазменного **холестерола** и осложнений **атеросклероза;**

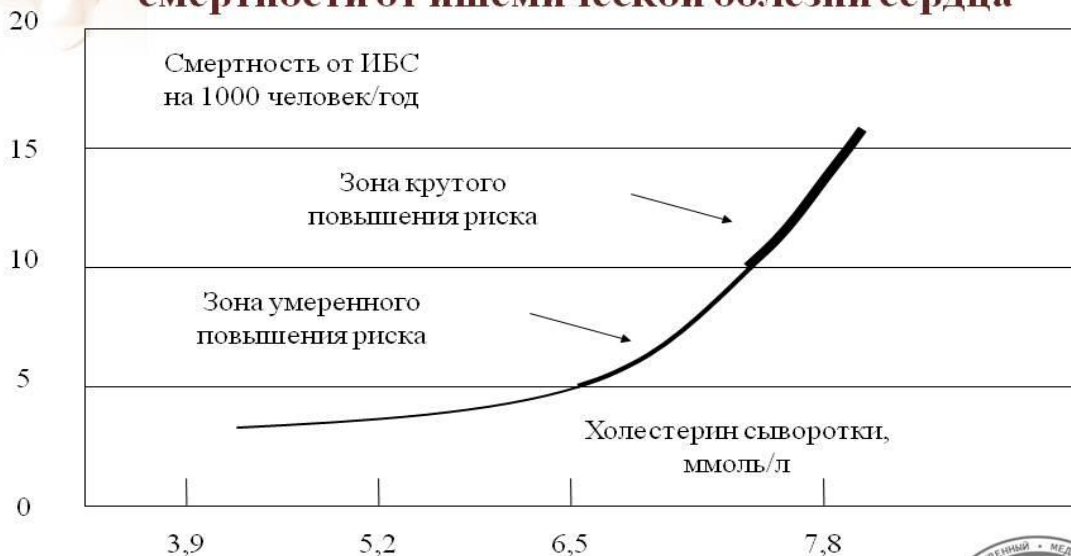
- статистика **соотношения** уровня плазменного холестерина и степени поражения сосудов и **смертности от ишемической болезни сердца**

- основное **происхождение**

- повреждение** уровне хо.

- положительное** холестеро

Соотношение общего холестерина в сыворотке крови и смертности от ишемической болезни сердца

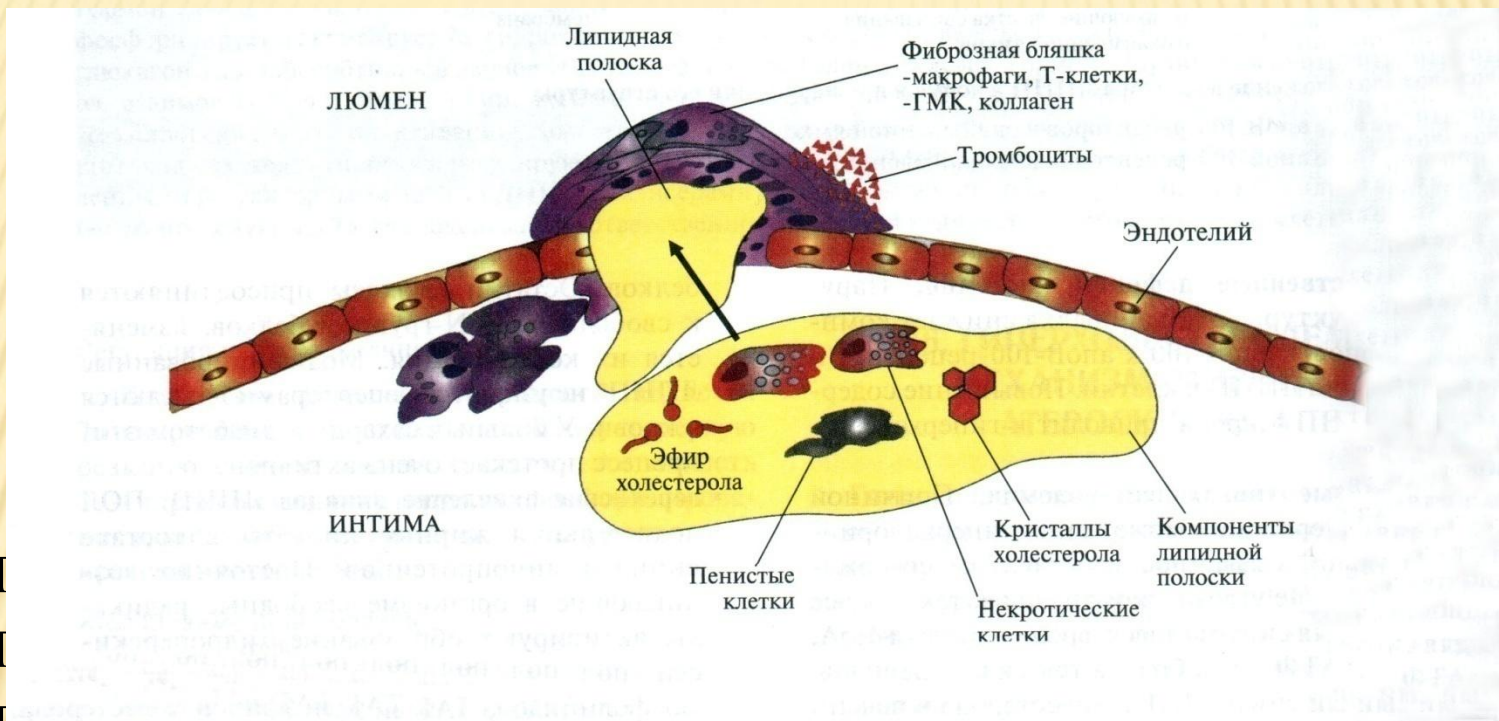


их **плазменного**

и **повышенном**

содержания **снижения**

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКИ



- I
- I
- Повышается содержание в крови поврежденных в результате окисления и гликозилирования ЛПНП
- «Пенистые» клетки проникают под слой эндотелиальных клеток
- Понижается поглощение ЛПНП клетками тканей
- Повышение количества «пенистых» клеток вызывает повреждение эндотелия
- Повышается поглощение ЛПНП макрофагами с помощью сквенджер рецепторов
- На поврежденной поверхности происходит агрегация тромбоцитов
- Перегруженные холестерином макрофаги превращаются в «пенистые» клетки

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Первичная профилактика начинается с момента возникновения высокой вероятности развития осложнений атеросклероза:

1. Коэффициент **атерогенности** $\frac{X_{\text{общ.}} - X_{\text{ЛПВП}}}{X_{\text{ЛПВП}}} \left(\frac{X_{\text{ЛПНП}}}{X_{\text{ЛПВП}}} \right)$ - не более **3,5**
2. Содержание $X_{\text{общ.}}$ - не более **5,2 ммоль/л**

Максимальное снижение факторов риска !



ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ АНАЛИЗА ЛИПИДОВ СЫВОРОТКИ

Концентрация в плазме, ммоль/л	Желательная	Погранично высокая	Высокая
Холестерин общий	< 5,2	5,2 – 6,5	> 6,5
ХС-ЛПНП	< 3,36	3,36 – 4,14	> 4,14
ХС-ЛПВП *	> 1,0	0,9 – 1,0	< 0,9
Триглицериды	< 2,0	2,0 – 2,5	> 2,5
Индекс атерогенности	< 3,0	3 - 4	> 4



БИОХИМИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Вторичная профилактика начинается после осложнений атеросклероза (инсульт, инфаркт миокарда и т.д.), по существу это лечебные мероприятия:

Изменение питания

Изменение образа жизни

Медикаментозное лечение

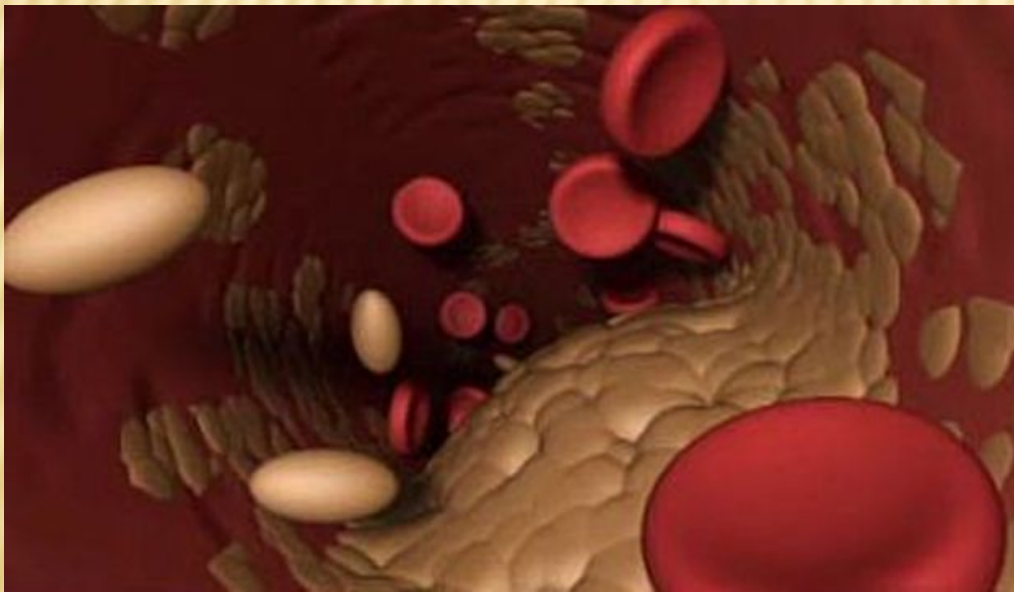
Эффективные препараты для лечения (повышают окислительную способность ЛПВП)

- статины (симвастатин, розувастатин, аторвастатин, ловастатин) - снижают уровень холестерина
- ниацин (никотиновая кислота) - повышает содержание ЛПВП
- фибраты (клофобрат и др.) - повышают содержание ЛПВП
- препараты, содержащие полиненасыщенные жирные кислоты (омакора и др.) (снижают риск **тромбообразования**)
- **ингибиторы** ГМГ-СоА-редуктазы – статины (мевакор, закор и др.)

«Медицина есть прибавление и отнятие.

Отнятие всего того, что изменено,
прибавление же недостающего.

И кто это лучше делает,
тот и наилучший врач»



ГИППОКРАТ

МЕТАБОЛИЗМ ЛИПОПРОТЕИДОВ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ

