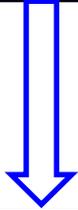


НАРУШЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА

- УГЛЕВОДОВ
- ЖИРОВ
- БЕЛКОВ

Метаболизм клетки



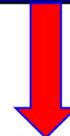
ОСНОВА:

- функции
- структуры
- реактивности
- адаптации
- компенсации
- выживания

**Нарушение
метаболизма**

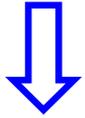


ПОВРЕЖДЕНИЕ

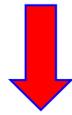


**ДИСФУНКЦИЯ
СМЕРТЬ КЛЕТКИ
СМЕРТЬ ОРГАНИЗМА**

НАРУШЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА



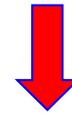
**Энзимопати
и**



**Дисфункция
рецепторов**



**Потребность/
возможность**



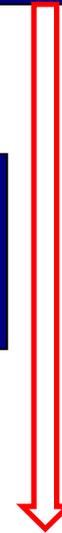
**Катаболизм/
анаболизм**



Патология печени:

Нарушение:

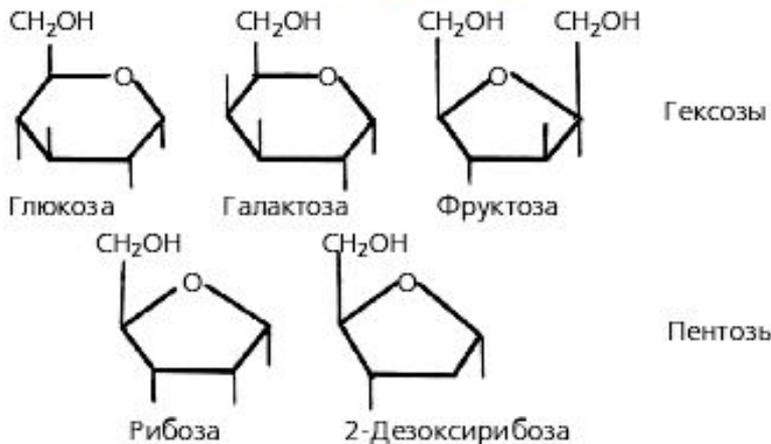
- синтеза
- метаболизирования
- депонирования



- Генетический дефект
 - Фактор риска
 - Возраст
- Эндокринопатии

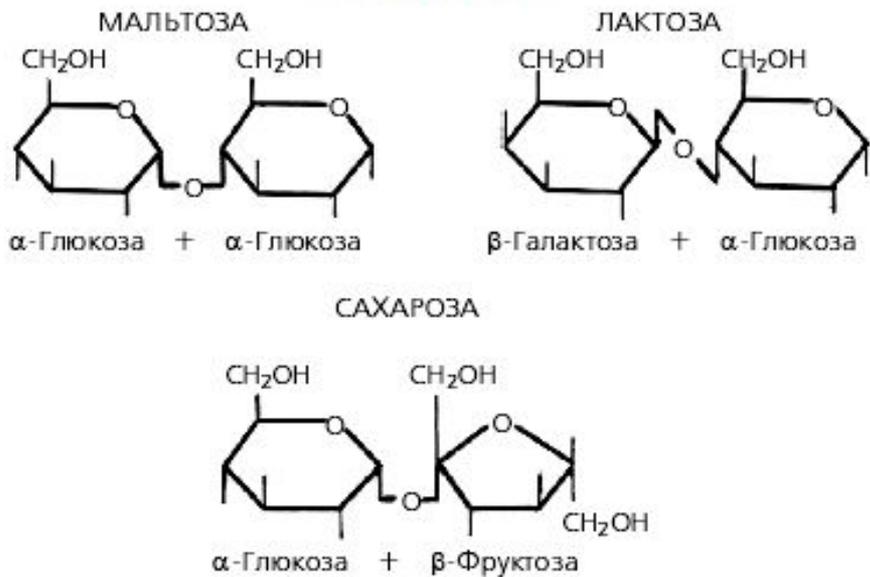
Нарушения углеводного обмена

а. **МОНОСАХАРИДЫ**



Важнейшие углеводы

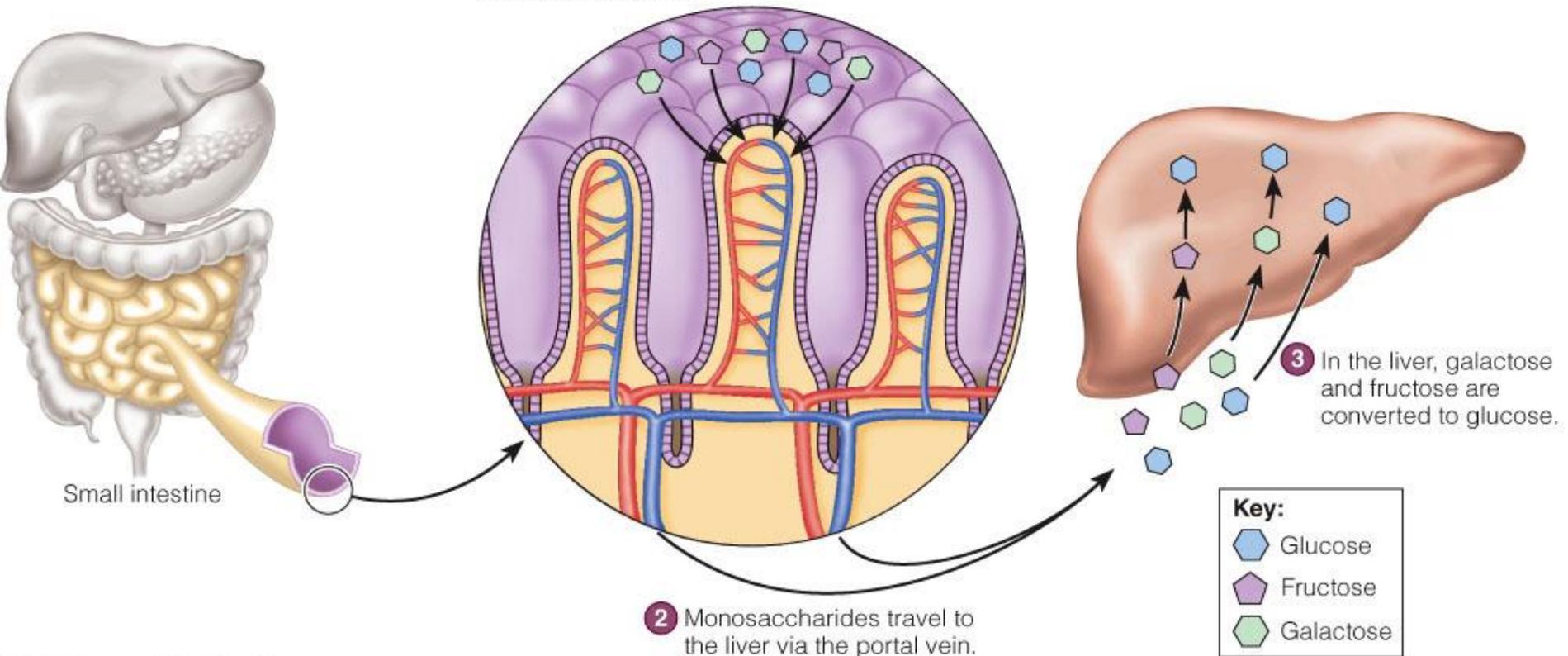
б. **ДИСАХАРИДЫ**



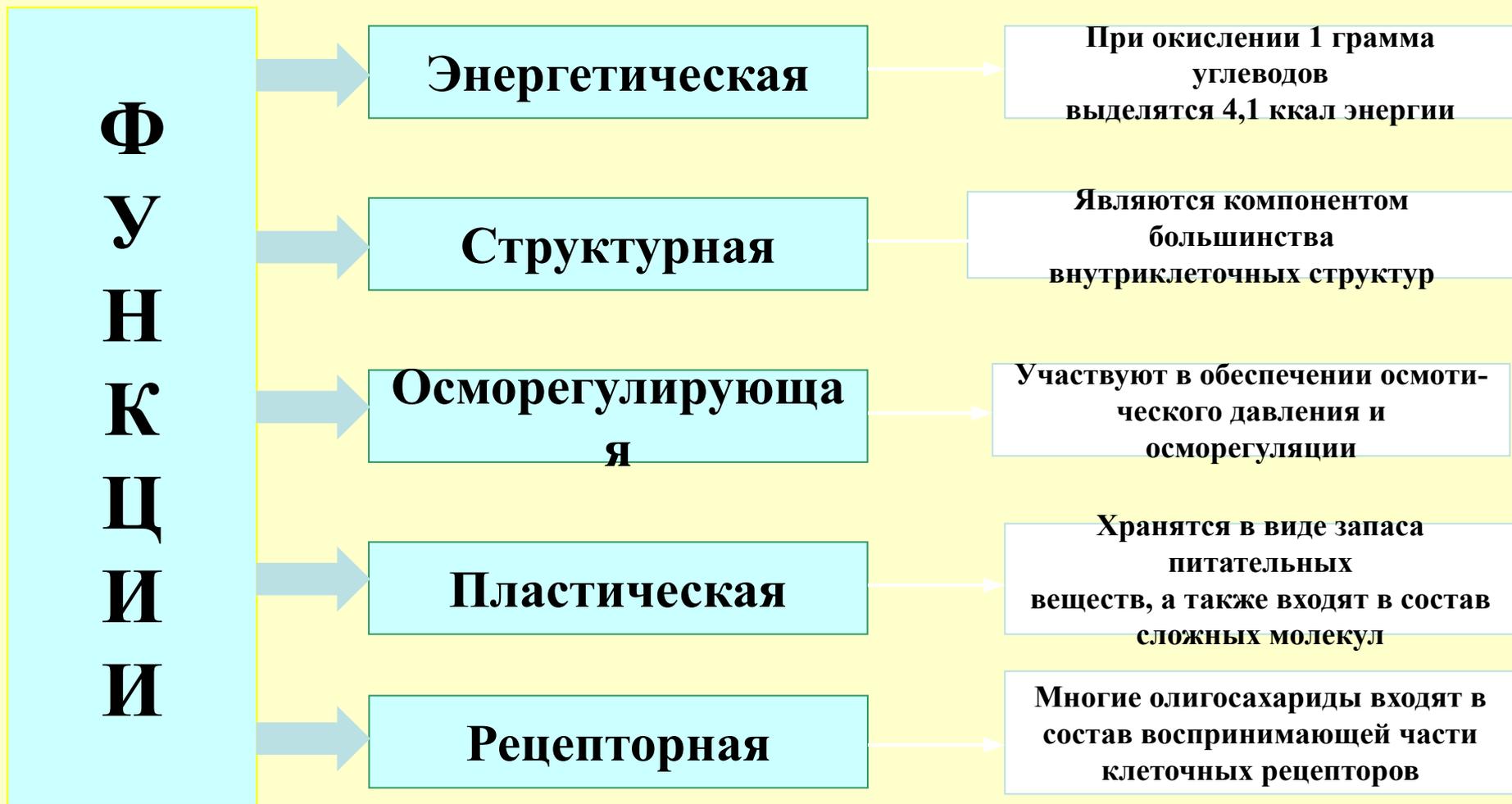
в. **ПОЛИСАХАРИДЫ**



1 Monosaccharides, the end products of carbohydrate digestion, enter the capillaries of the intestinal villi.



БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ УГЛЕВОДОВ



**Ф
У
Н
К
Ц
И
И**

Энергетическая

При окислении 1 грамма углеводов выделяется 4,1 ккал энергии

Структурная

Являются компонентом большинства внутриклеточных структур

Осморегулирующая

Участвуют в обеспечении осмотического давления и осморегуляции

Пластическая

Хранятся в виде запаса питательных веществ, а также входят в состав сложных молекул

Рецепторная

Многие олигосахариды входят в состав воспринимающей части клеточных рецепторов

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА УГЛЕВОДОВ

Этапы которые могут иметь патогенетическую роль

1. МОТИВАЦИЯ (аппетит)

2. ПЕРЕВАРИВАНИЕ до мономеров

3. ВСАСЫВАНИЕ

4. ТРАНСПОРТ через кровь и перенос в клетку

5. КЛЕТОЧНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ:

анаболизм и катаболизм

6. ВЫДЕЛЕНИЕ КАТАБОЛИТОВ

1. МОТИВАЦИЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ

АНОРЕКСИЯ: отсутствие аппетита ► углеводное голодание

Последствия -

гипогликемия

гиперсекреция

глюкокортикостероидов

протеолиз и глюконеогенез

мобилизация жиров ►

► транспортная гиперлипидемия

жировая дистрофия

кетогенез

1. МОТИВАЦИЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ

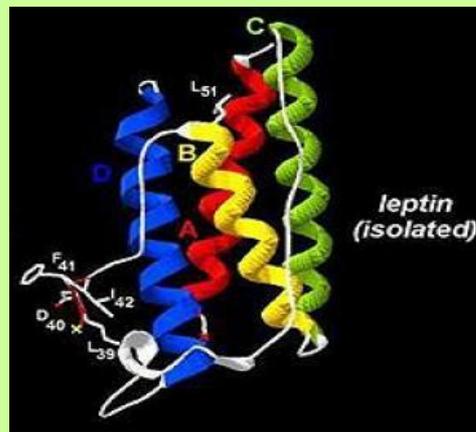
ПОЛИФАГИЯ (bulimia) –
избыточное потребление

Последствия -

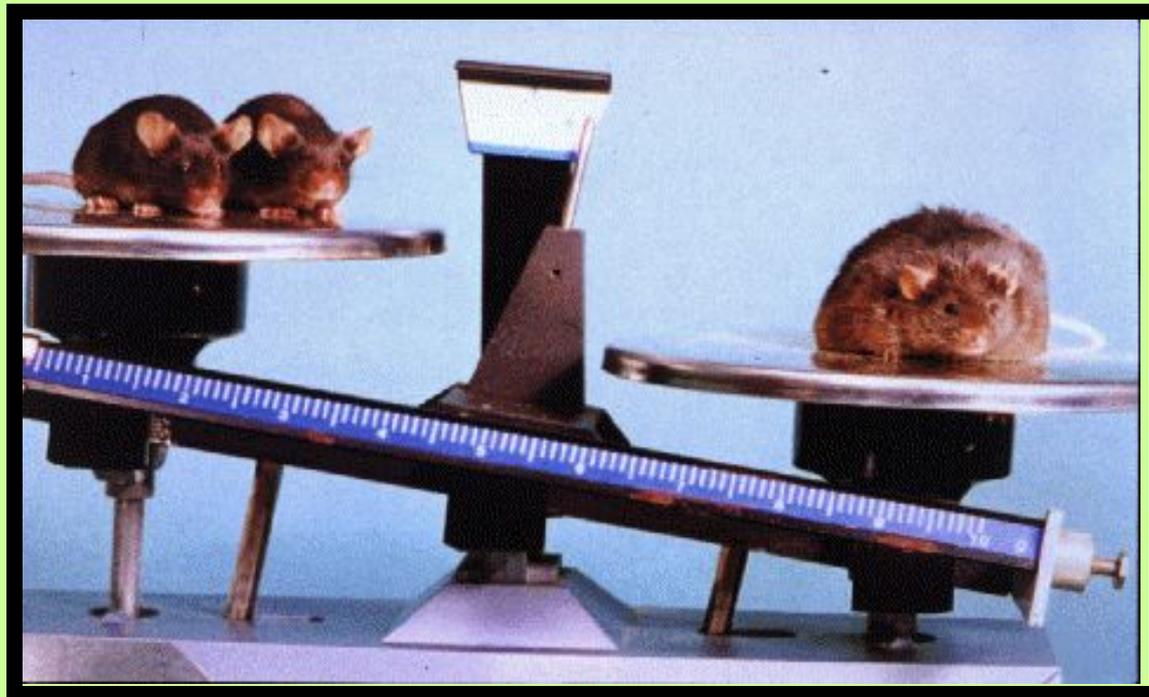
гипергликемия,

ожирение

жировая дистрофия



1994,
167 аМИНОКИСЛОТ



Leptina

Функции лептина

- Торможение центра голода

□ снижение аппетита

- Стимулирует экспрессию провоспалительных цитокинов
- Снижает чувствительность рецепторов к инсулину

Лептин повышается в крови при снижении чувствительности рецепторов гипоталамуса – фактор риска для эндокринных и циркуляторных патологий!!!

2. ПЕРЕВАРИВАНИЕ

- **Амилаза слюны:** крахмал, гликоген 
олигосахариды, мальтоза
- **Амилаза поджелудочная:** крахмал, гликоген 
олигосахариды, мальтоза
- **Сахараза кишечная :** сахароза 
глюкоза + фруктоза
- **Лактаза кишечная :** лактоза 
глюкоза + галактоза
- **Мальтаза кишечная :** мальтоза 
глюкоза + глюкоза

МАЛЬДИГЕСТИЯ (НЕПЕРЕВАРИМОСТЬ) УГЛЕВОДОВ

Причины:

- **Чрезмерное потребление углеводов на фоне относительной несостоятельности энзимов**
 - ▶ **относительная мальдигестия**
- **Недостаточность поджелудочной липазы - абсолютная мальдигестия**
- **Недостаточность кишечных дисахаридаз**
 - **мальдигестия лактозы,**
мальтозы,
сахарозы

Последствия мальдигестии углеводов:

Последствия метаболические:

гипогликемия и стимуляция глюконеогенеза

протеолиз - гипераминоацидемия, аминоацидурия,

липолиз - транспортная гиперлипидемия -

жировая дистрофия печени – кетогенез - кетоацидоз

Последствия пищеварительные:

— непереваренные углеводы в толстом кишечнике:

▶ гиперосмолярность

▶ фильтрация жидкости из сосудов в просвет кишечника

▶ гиповолемия полицитемическая

— ферментация углеводов в кишечнике:

▶ ацидоз, метеоризм и осмолярная диарея

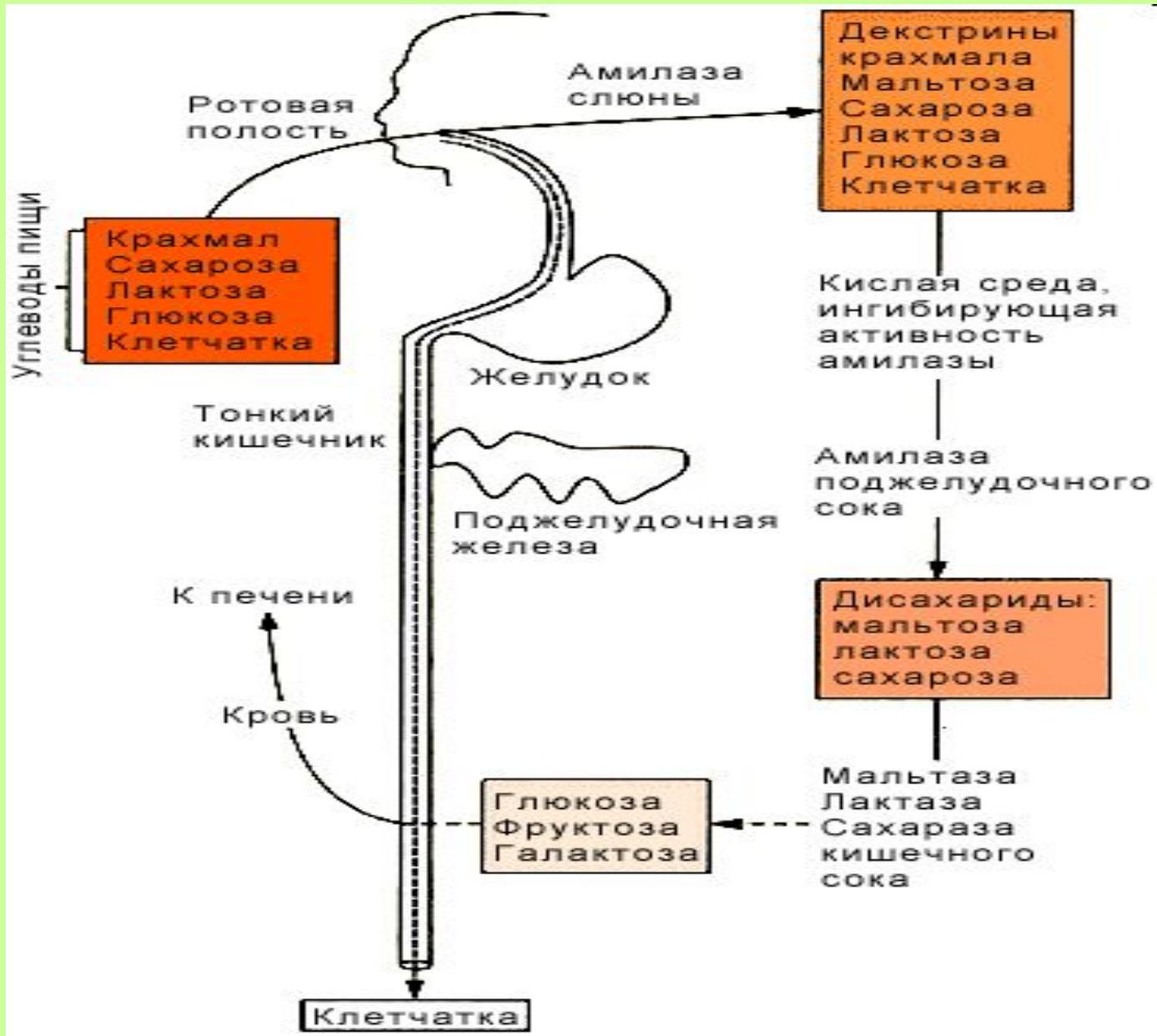
ВСАСЫВАНИЕ



ТРАНСПОРТ И ГОМЕОСТАЗИС

- **Качественный гомеостазис:**
в портальной крови присутствуют:
глюкоза, галактоза, фруктоза
единственный сахар в системной крови -
– глюкоза!!!
- **Качественный сдвиг гомеостаза:**
Галактоземия – неспособность печени превратить галактозу в глюкозу ► накопление токсических метаболитов
(дегенерация мозга, помутнение хрусталика)
- **Фруктоземия** - неспособность печени превратить фруктозу в глюкозу
- **Лактоземия** – выход лактозы из молочной железы в кровь.

Переваривание углеводов в ЖКТ



Количественный гомеостазис:

Нормогликемия – 3,9 – 5,5 mMol/L

• Критические уровни гликемии:

<2,7 mMol/L;

>27 mMol/L

Источники глюкозы в крови

*Углеводы
пищи*



Гликогенолиз

Гликоген

Гликогенез



Глюкоза

Глюконеогенез



Глюконеогенез



Аминокислоты

Липиды

Гипогликемические факторы:

ИНСУЛИН: стимулирует гликогеногенез;
стимулирует липогенез из глюкозы

Гипергликемические факторы:

**ГЛЮКАГОН,
КАТЕХОЛАМИНЫ,
ТИРЕОИДНЫЕ ГОРМОНЫ,
СОМАТОТРОПИН:**

стимулируют гликогенолиз

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ:

стимулируют глюконеогенез

**ТИПОВЫЕ
ФОРМЫ
НАРУШЕНИЙ
УГЛЕВОДНОГО
ОБМЕНА**

ГИПОГЛИКЕМИИ

ГИПЕРГЛИКЕМИИ

ГЛИКОГЕНОЗЫ

ГЕКСО- и ПЕНТОЗЕМИИ

АГЛИКОГЕНОЗЫ

Количественные сдвиги уровня глюкозы:

ГИПОГЛИКЕМИЯ

Глюкоза крови менее	4,5 mMol/L
компенсированная гипогликемия	2,7 - 4,5 mMol/L
критическая гипогликемия – менее	2,7 mMol/L

Причины гипогликемии :

- недостаточное потребление углеводов
- усиленная утилизация углеводов
- гиперинсулинизм
- поражения печени – нарушение гликогеногенеза
- поражения почек – глюкозурия
- гипoadренализм
- гипопитуитаризм
- поражения альфа-клеток поджелудочной железы
- гипокортицизм

КОМПЕНСИРОВАННАЯ ГИПОГЛИКЕМИЯ

2,7 - 4,5 mMol/L

Компенсаторные реакции:

- 1. Гипосекреция инсулина** - торможение гликогеногенеза и липогенеза из глюкозы
- 2. Гиперсекреция глюкагона** – стимуляция гликогенолиза, стимуляция липолиза
- 3. Активация симпато-адреналовой системы** – стимуляция гликогенолиза, стимуляция липолиза
- 4. Гиперсекреция глюкокортикостероидов** - стимуляция протеолиза и глюконеогенеза



НОРМОГЛИКЕМИЯ
ГИПЕРЛИПИДЕМИЯ

КРИТИЧЕСКАЯ ГИПОГЛИКЕМИЯ

Гипогликемия $< 2,7$ mMol/L

Глюкокиназа нейронов не улавливает глюкозу из крови

голодание нейрона -

дефицит энергии-

прекращение работы ионных насосов -

деполяризация клетки -

деполяризационное торможение –

Последствия:

гипогликемическая кома

прекращение жизненно-важных функций

Смерть

ВОЗМОЖНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ГИПОГЛИКЕМИ

И

**ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКАЯ
РЕАКЦИ**

Я

* Острое снижение
концентрации глюкозы
до 80-65 мг%
(4,4 – 3,6 ммоль/л и ниже)

**ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЙ
СИНДРОМ**

* Стойкое снижение
концентрации
глюкозы до 60-50 мг%
(3,3 – 2,7 ммоль/л)

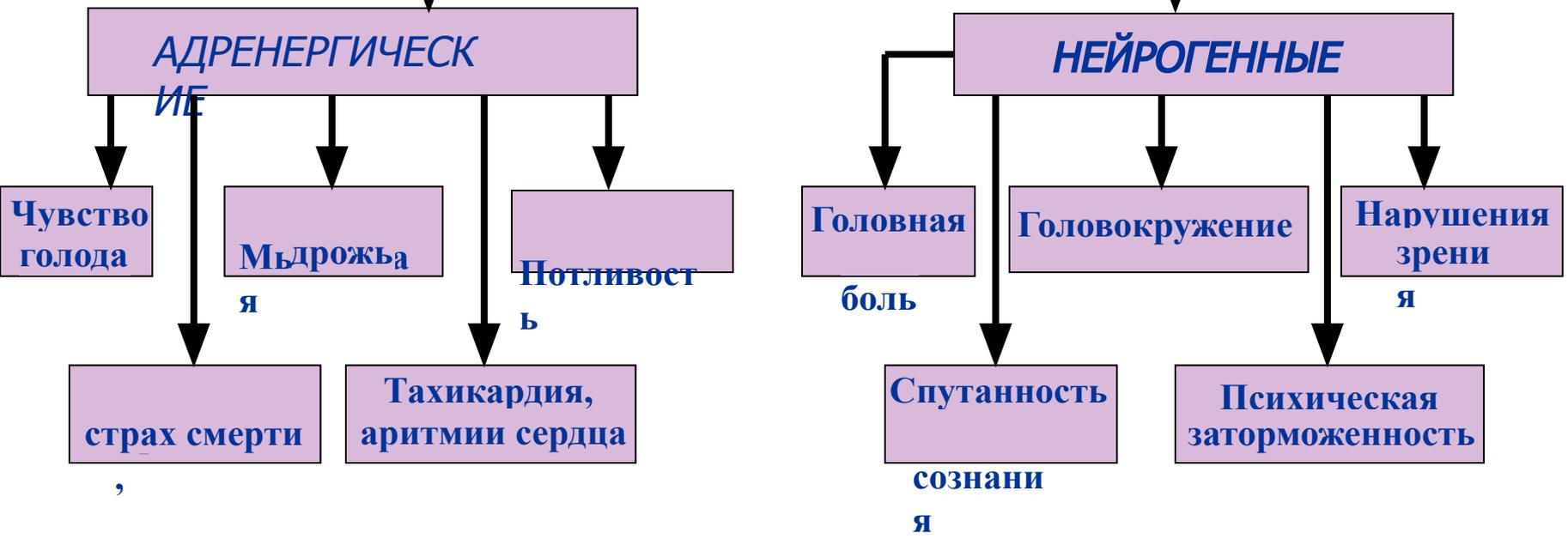
**ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКАЯ
КОМА**

* Снижение
концентрации
глюкозы до 40-30 мг%
(2,7 – 1,5 ммоль/л) и
менее, потеря сознания



ПРОЯВЛЕН ГИПОКАЛИКЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА

А



ГИПЕРГЛИКЕМИЯ

▶ **Глюкоза крови > 6,1 mMol/L**

компенсированная гипергликемия - 6,1 – 10 mMol/L

критическая гипергликемия – **свыше 27 mMol/L**

Причины:

избыточное потребление углеводов

стимуляция гликогенолиза:

гипоинсулинизм

инсулинорезистентность

симпато-адреналовая активация

гиперкатехоламинемия

гипертиреозидизм

гиперпитуитаризм

стимуляция глюконеогенеза:

гиперкортицизм

Компенсаторная гипергликемия

Глюкоза крови в пределах 6,6 – 10 mMol/L

Компенсаторные реакции:

1. Гиперсекреция инсулина –

стимуляция гликогеногенеза,
стимуляция липогенеза из глюкозы

2. Гипосекреция глюкагона –

торможение гликогенолиза

3. Глюкозурия (при гликемии свыше 10 mMol/L)



НОРМОГЛИКЕМИЯ

ПОСЛЕДСТВИЯ КОМПЕНСИРОВАННОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ

Гиперсекреция инсулина -

гиперфункция β -клеток -

истощение β -клеток -

инсулиновая недостаточность

усиление липогенеза из глюкозы -

алиментарное ожирение,

жировая дистрофия

КРИТИЧЕСКАЯ ГИПЕРГЛИКЕМИЯ – (свыше 500 mg%; 27 mMol/L)

**Гиперосмолярность крови,
межклеточной жидкости -
эксикоз клеток (нейронов)**

**Гиперосмолярная кома
(не кетоацидотическая)
Смерть**

УТИЛИЗАЦИЯ ГЛЮКОЗЫ КЛЕТКАМИ

Проникновение в клетки – трансмембранный перенос:

Специфические транспортеры глюкозы:

GluT- 1, 2, 3 и 5 – инсулин-независимые:

эндотелиоциты,
нейроны,
энтероциты,
нефроциты,
гепатоциты.

GluT-4– инсулин-зависимые:

скелетные мышцы,
кардиомиоциты,
адипоциты,
лейкоциты.



ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ТКАНЕЙ К ИНСУЛИНУ

Инсулин-зависимые ткани	Ткани, занимающие промежуточное положение по чувствительност и к инсулину	Инсулин-независимые ткани
<ul style="list-style-type: none">•Скелетные мышцы.•Жировая ткань.•Соединительная ткань.•Иммунная система.	<ul style="list-style-type: none">•Печень.•Почки.•сердце.	<ul style="list-style-type: none">•ЦНС.•Ткань надпочечника.•Гонады.•Ткань глаза.

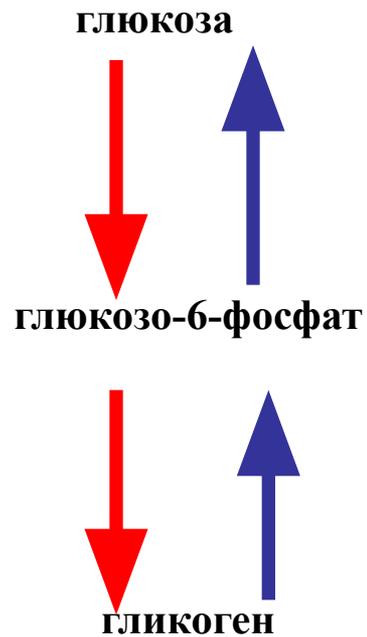
УТИЛИЗАЦИЯ ГЛЮКОЗЫ В ПЕЧЕНИ

Транспорт в клетки - Glut-2 (инсулиннезависимый)

Гликогеногенез:

Глюкокиназа -

Инсулин



глюкозо-6-фосфатаза

тироксин,

катахоламины,

глюкагон,

Гликогенолиз:

УТИЛИЗАЦИЯ ГЛЮКОЗЫ В МЫШЦЕ

Транспорт в клетку – GluT4- инсулинзависимый

Гексокиназа

Глюкоза

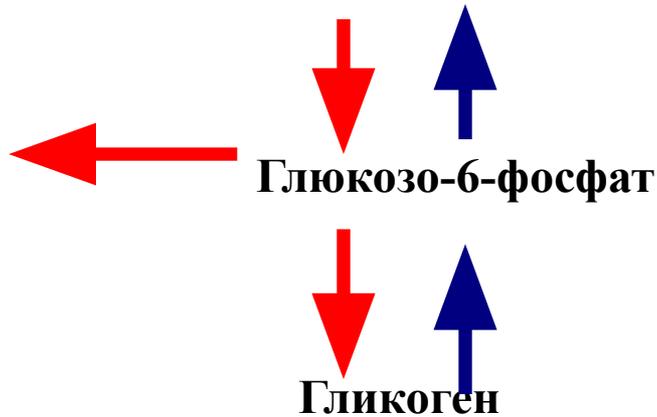
Глюкозо-6-фосфатаза –отс.

гликолиз

Глюкозо-6-фосфат

Гликоген

**АТФ; H₂O; O₂;
(лактат)**



УТИЛИЗАЦИЯ ГЛЮКОЗЫ В АДИПОЦИТЕ

Транспорт в клетку - Glut-4 (инсулинзависимый)

Липогенез :

↓ катехолам

↑ **инсулин**
↓ **глюкагон**

↓ **T3,T4**

Глюкоза → Жирные кислоты → Триглицериды

Липолиз:

↓ **инсулин**
↑ **глюкагон**
↑ **КА**
↑ **T3,T4**

Триглицериды → Жирные кислоты + Глицерин

УТИЛИЗАЦИЯ ГЛЮКОЗЫ В МОЗГЕ

ТРАНСПОРТ В КЛЕТКУ - **GluT-3** инсулиннезависимый

Гексокиназа нейрона – инсулиннезависимая

Аэробный гликолиз:

Glucosa → Piruvat → Ацетил КоА → АТФ; H₂O; CO₂

УТИЛИЗАЦИЯ ГЛЮКОЗЫ В ЛЕЙКОЦИТЕ

Транспорт в клетку - **Glut-4** - инсулинзависимый

Пентозофосфорный цикл - инсулинзависимый

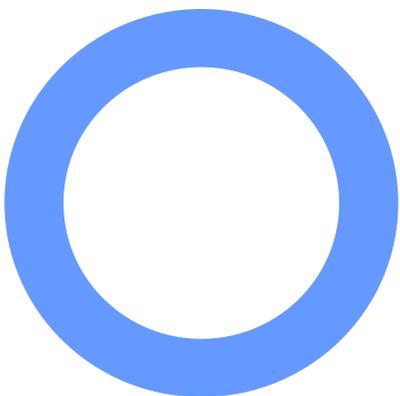
Глюкоза  **NADPH₂**

Свободные радикалы кислорода, галогенов и азота



разрушение ксенобионтов

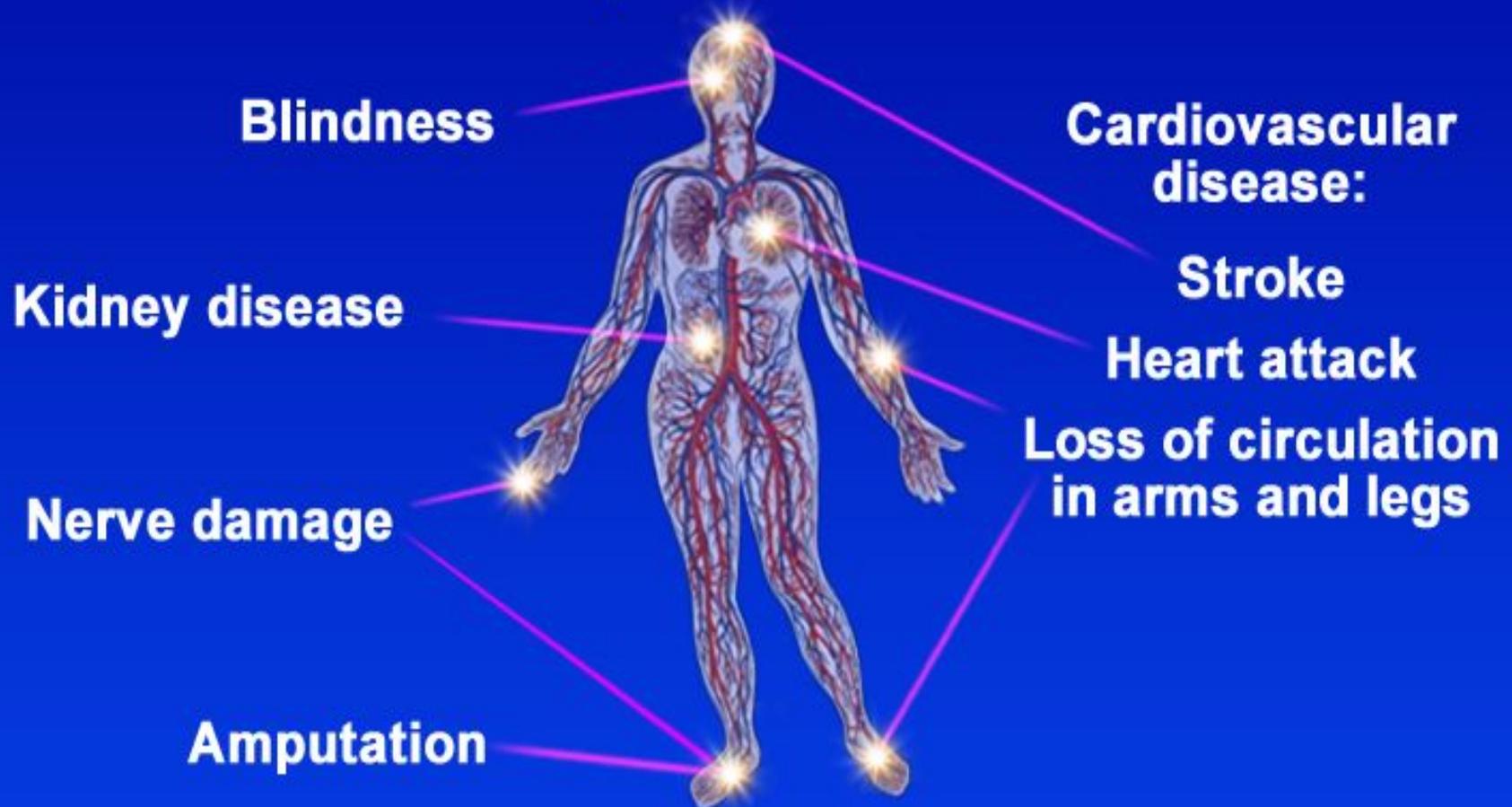
ОБМЕН УГЛЕВОДОВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ



**Символ, утвержденный ООН:
«Объединимся против диабета»**

Hyperglycemia Can Cause Serious Long-Term Problems

Chronic complications of diabetes



Этиопатогенез СД 1 типа



ОБМЕН УГЛЕВОДОВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ТИП I

Патогенез:

1. НЕДОСТАТОК ИНСУЛИНА
2. ИЗБЫТОК ГЛЮКАГОНА
3. ИЗБЫТОК КАТЕХОЛАМИНОВ
4. ИЗБЫТОК ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

1. НЕДОСТАТОК ИНСУЛИНА :

Рецепторы глюкозы GluT-4 – неактивны:

скелетные мышцы, жировая ткань и миокард
не усваивает глюкозу

▶ гипергликемия

— Подавление инсулинзависимого гликолиза:

▶ дефицит энергии

— Подавление пентозофосфорного цикла – дефицит
NADPH₂;

— в лейкоцитах ▶ дефицит свободных радикалов;

▶ незавершенный фагоцитоз

1. НЕДОСТАТОК ИНСУЛИНА :

- Торможение липогенеза из Acetyl CoA:
 - ▶ усиление кетогенеза - кетоацидоз
- Угнетение липопротеинлипазы:
 - ▶ ретенционная гиперлипидемия - атероматоз
 - ▶ гиперхиломикронемия
- Торможение синтеза белков:
 - ▶ атрофия органов; гипорегенерация

2. Избыток контр-инсулярных гормонов: глюкагона и катехоламинов

УСИЛЕНИЕ ГЛИКОГЕНОЛИЗА

обеднение печени гликогеном;
гипергликемия

УСИЛЕНИЕ ЛИПОЛИЗА

транспортная гиперлипидемия-
жировая инфильтрация печени –
синтез LDL и VLDL,
гиперлипидемия VLDL и LDL -
снижение HDL ► ► ► Атерогенез
Избыток жирных кислот - избыток Acetil-CoA -
кетогенез - кетоацидоз

3. ИЗБЫТОК ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

Усиление протеолиза:

- атрофия органов
- гипорегенерация
- атрофия мезенхимы
- отрицательный баланс азота

Усиление глюконеогенеза:

- гипергликемия

Апоптоз лимфоцитов Т:

- иммунодефицит

ГИПЕРГЛИКЕМИЯ:

ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЕ БЕЛКОВ (ферментативный процесс присоединения остатка глюкозы):

▶ **Гемоглобина**

▶ **Апопротеинов и рецепторов для них**

Нарушается связь холестерина с рецептором клетки

Развивается гиперхолестеринемия

Жировая инфильтрация печени

Атерогенность

▶ **Белков эндотелия и базальной мембраны сосудов**

Микро- и макроангиопатии

Нарушение барьерной функции (почечн. фильтрации)

ГЛИКИРОВАНИЕ БЕЛКОВ ОРГАНИЗМА



Д и а б е т

HbA_{1c}

- ◆ HbA_{1c} специфический продукт присоединения глюкозы к N-терминальному концу β-цепи молекулы гемоглобина
- ◆ Формирование HbA_{1c} зависит от концентрации глюкозы и его исчезновение происходит благодаря дегградации эритроцитов (**100-120 дней**).
- ◆ Уровень HbA_{1c} коррелирует со средним уровнем глюкозы пациента за предшествующий анализу период.

Исследование уровня фруктозамина

- Соединения белков (например альбумин) крови с глюкозой называют фруктозаминами.
- Отражает информацию о содержании глюкозы в крови за 1-3 недели до исследования (средний период циркуляции в крови альбуминов).
- Норм. уровень фруктозамина в сыворотке (ммоль/л): 2-2,8.
- удовлетворительная компенсация диабета - 2,8-3,2;
- декомпенсация – более 3,7.
- **Фруктозамин – тест кратковременной памяти глюкозы в крови.**



ПРОЯВЛЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

**НАРУШЕНИЯ
ОБМЕНА
ВЕЩЕСТВ**

**ПАТОЛОГИЯ СОСУДОВ,
ОРГАНОВ И СИСТЕМ**

НАРУШЕНИЕ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОРГАНИЗМА

Клинические синдромы в сахарном диабете 1

1. Снижение толерантности к глюкозе

▶ гипергликемия и глюкозурия

2. Гиповолемия (обезвоживание)

▶ нарушение перфузии органов и работы сердца

3. Макро- и микроангиопатии

▶ поражение органов (некрозы, гангрена)

4. Жировая инфильтрация печени

▶ гиперкетонемия и кетоацидотическая кома

5. Атрофия органов

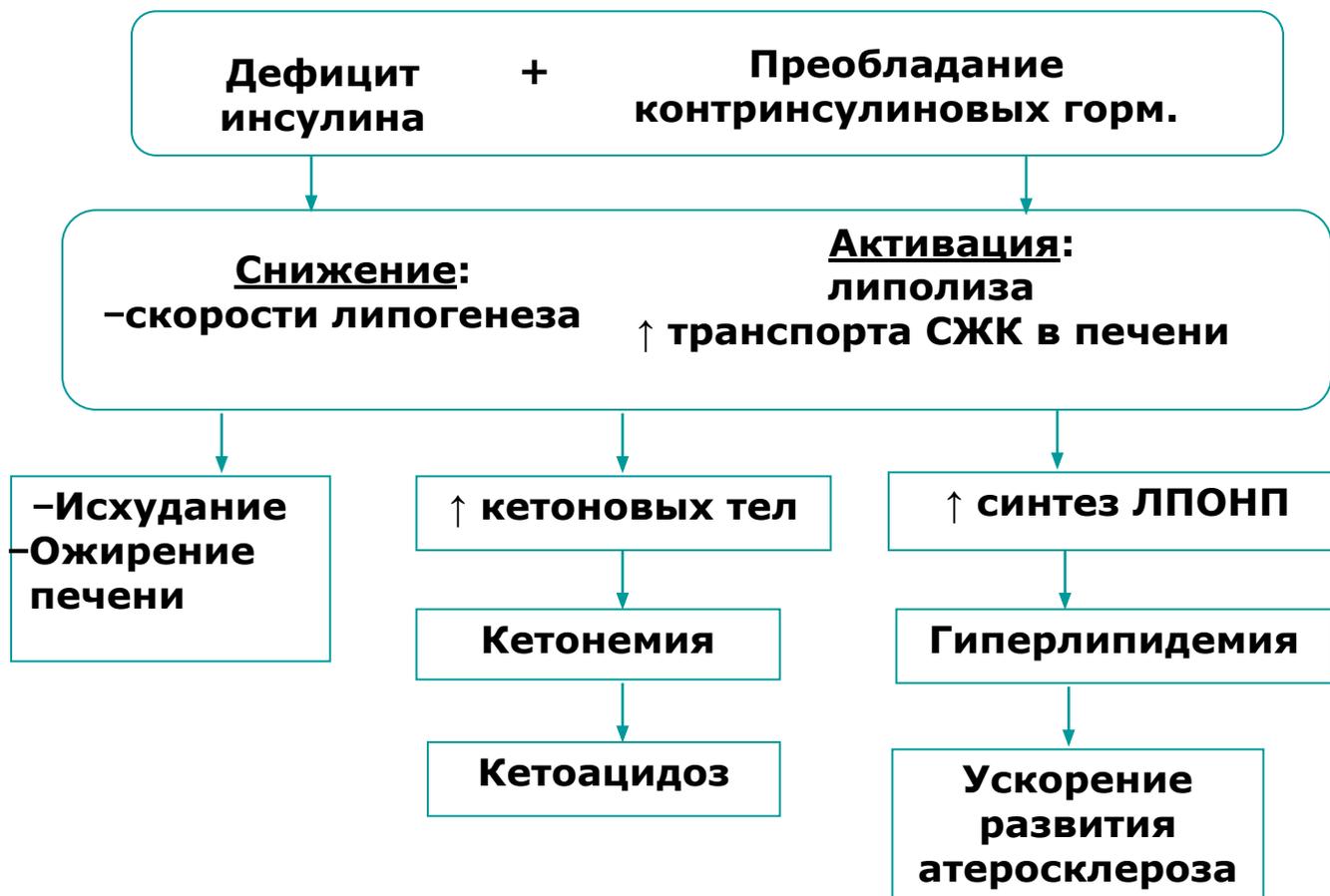
▶ протеолиз и отрицательный азотистый баланс

6. Апоптоз Т лимфоцитов ▶ иммунодефицит

Роль нарушений обмена углеводов в патогенезе СД

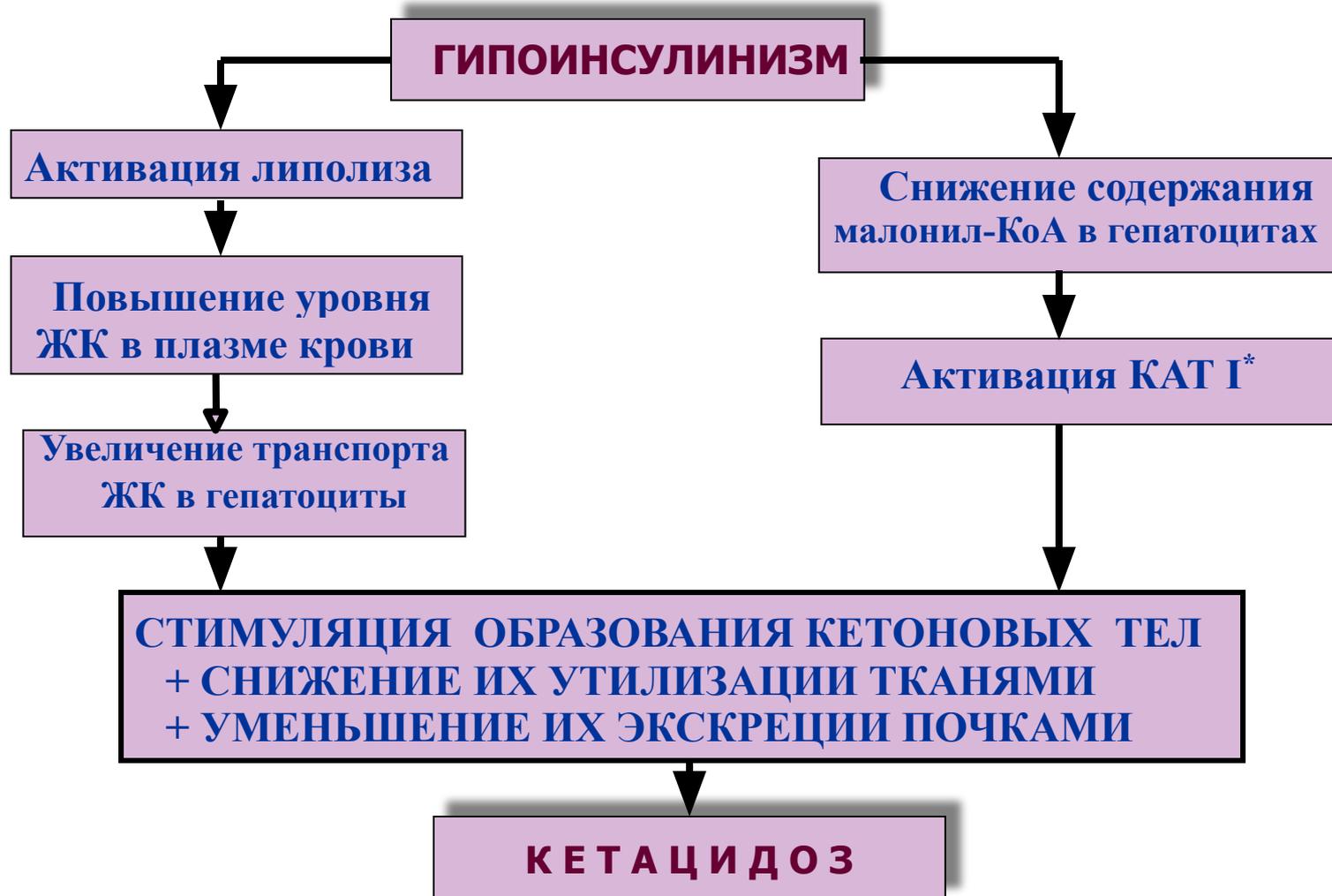


Роль нарушений обмена липидов в патогенезе СД





МЕХАНИЗМЫ СТИМУЛЯЦИИ КЕТОГЕНЕЗА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ



*КАТ I – карнитинацилтрансферазы I



ОСНОВНЫЕ ЗВЕНЬЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ НЕВРОПАТИИ



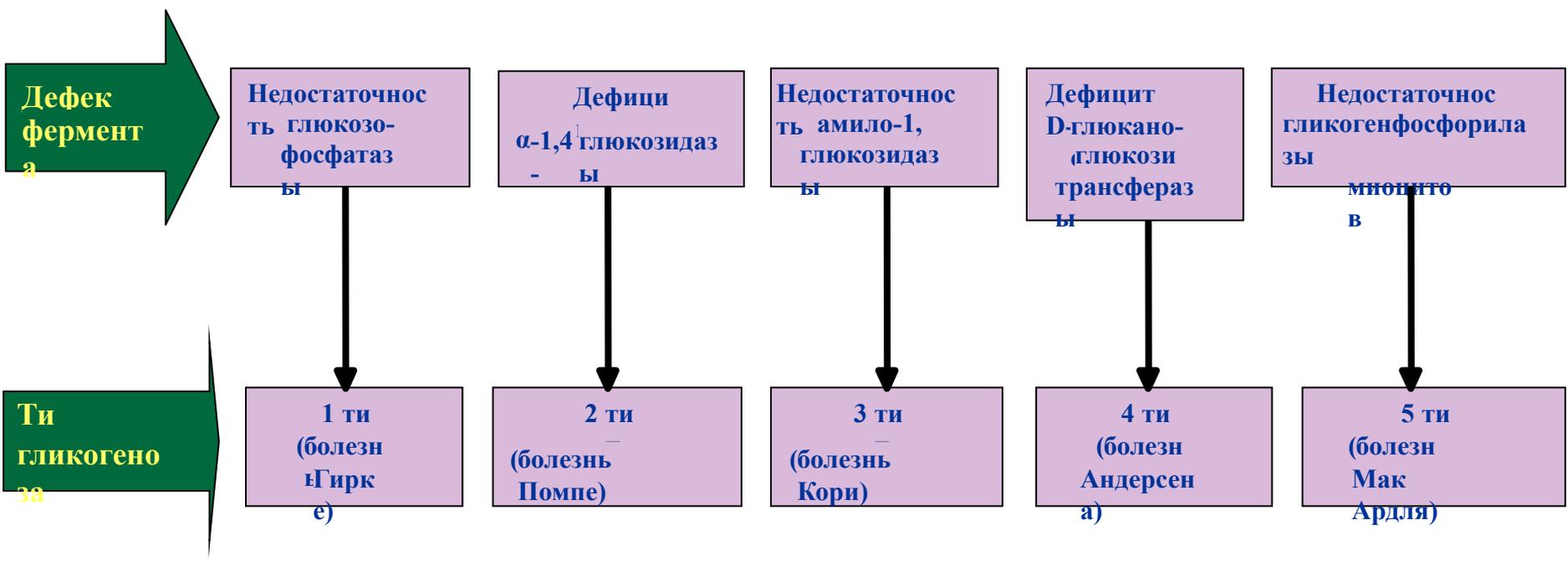
ГЛИКОГЕНОЗЫ

Накопление избытка гликогена в клетках.

Имеет наследственный или врожденный генез.

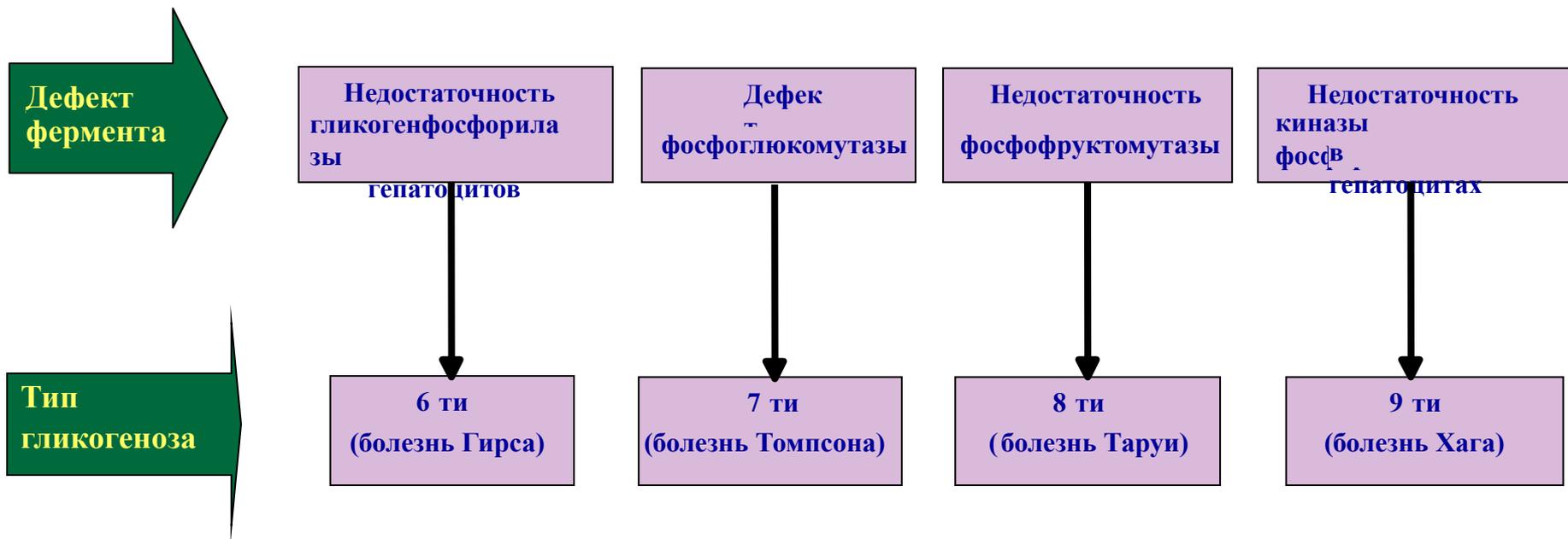


ДЕФЕКТЫ ФЕРМЕНТОВ И ОСНОВНЫЕ ТИПЫ ГЛИКОГЕНОЗОВ (1)





ДЕФЕКТЫ ФЕРМЕНТОВ И ОСНОВНЫЕ ТИПЫ ГЛИКОГЕНОЗОВ (2)



ГЛИКОГЕНОЗЫ

Дефицит или отсутствие гликогена в клетках.

Имеет наследственный, врожденный или приобретенный генез.

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Предрецепторная – аномалии молекулы инсулина
проинсулин не превращается в инсулин
антиинсулиновые антитела

Рецепторная - аномалии рецепторов
гормональный антагонизм
негормональный антагонизм (ЖК, TNF)
антирецепторные антитела
блокада инсулиновых рецепторов

Пострецепторная:
дефекты внутриклеточных мессенжеров

Последствия: гипергликемия, гиперинсулинизм -
истощение β – клеток – диабет тип II

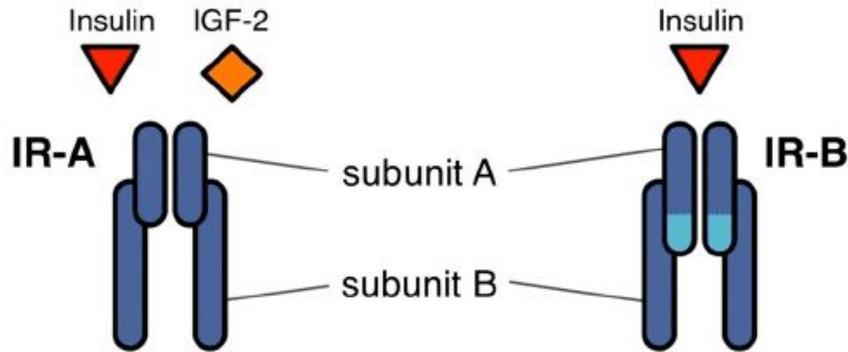
INSR mRNA

exons



subunit A

subunit B



IR-A

IR-B

Intestine

Placenta

Brain

Ovary

Foetal tissues

Cancer:

Colon, Lung, Liver, Thyroid,
Endometrium, Prostate, Breast,
Testis, Ovary, Osteosarcoma,
Myeloid Leukaemia

Liver

Adipose tissue

Kidney

Skeletal muscle

Thyroid

Рецептор инсулина.

Трансмембранный.

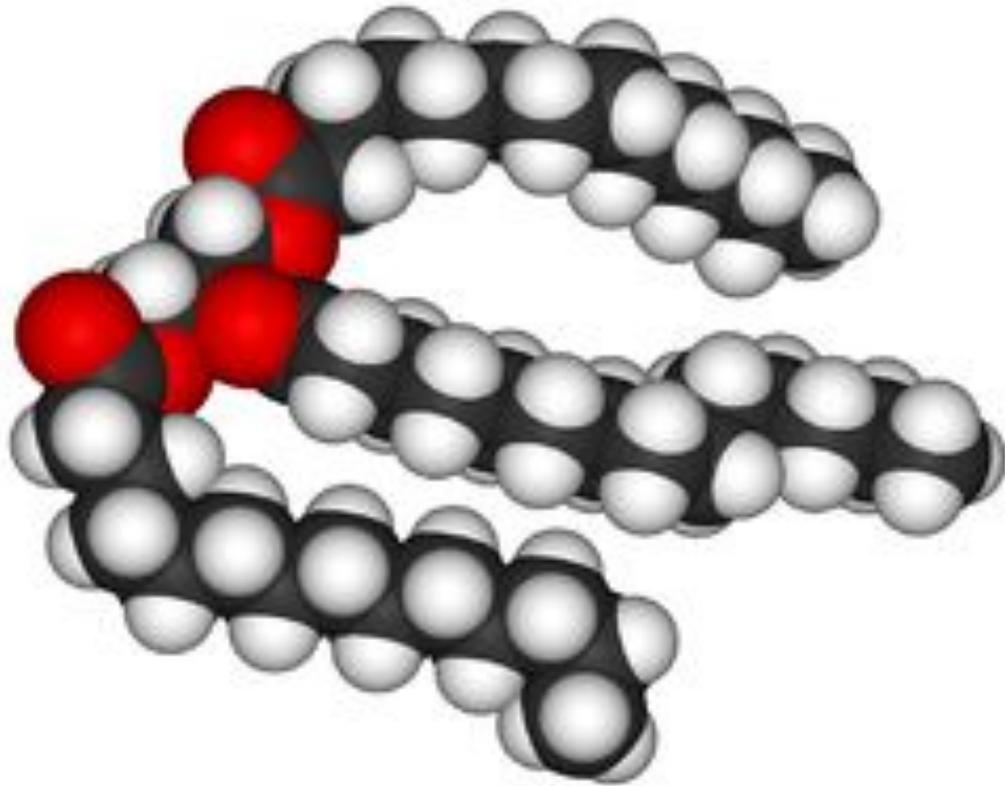
19 хромосома

22 эксонов.

Нарушение липидного обмена

▶ Потребляемые жировые вещества ◀

1. Триглицериды с насыщенными жирными кислотами, т. е. только с одинарными связями между атомами углерода (пальмитиновая , стеариновая к-ты) -----
нейтральные животные жиры
2. Триглицериды с ненасыщенными жирными кислотами, (с двумя и более двойными связями) - растительные масла ----- олеиновая, линолевая, линоленовая, арахидоновая к-ты.
3. Фосфолипиды (лецитин)
4. Холестерин
5. Жирорастворимые витамины – А, D, Е, К



**Триглицерид – эфир
глицерина и жирной
кислоты.**

Красный - кислород,
чёрный — углерод,
белый — водород.

Триглицериды накапливаются в жировых тканях, где запускается процесс их расщепления (липолиз), в результате которого в кровоток освобождаются жирные кислоты для энергетических нужд клетки.

• Гормоны липолитические

- ❖ Соматотропный гормон
- ❖ Катехоламины (адреналин, норадреналин)
- ❖ Тироксин
- ❖ Глюкокортикоиды
- ❖ Глюкагон
- ❖ Половые гормоны
- ❖ Адrenокортикотропный гормон

ОСОБЕННОСТЬ МЕТАБОЛИЗМА ЛИПИДОВ

► СПОСОБНОСТЬ К НАКОПЛЕНИЮ

Патологические варианты:

1. Ожирение - избыточное накопление липидов в жировой ткани.
2. Жировое истощение - пониженное содержание липидов в жировых депо.
3. Жировые дистрофии и липидозы - приобретенные и наследственные нарушения метаболизма липидов. Повреждают органы и ткани где накапливаются.
4. Липоматозы - повышенное отложение жира в жировой ткани с опухолеобразным разрастанием.

Пример липидоза – сфинголипидоз.

Результат дефекта лизосомального фермента расщепляющего сфинголипиды (сфингомиелиназа) - основные жиры мозга, что приводит к его накоплению. Развиваются тяжёлые умственные расстройства.

Накопление, превышающее, критический порог, приводит к нарушению функций клеток и они гибнут.

При болезни [Нимана-Пика](#) у взрослых сфингомиелин накапливается в селезенке и печени.

У детей наблюдается умственная отсталость и ранняя смерть.

НАРУШЕНИЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ ЖИРОВ

А. Недостаточное потребление:

1. недостаток насыщенных жирных кислот –
заменяемые вещества; синтезируются организмом
2. недостаток ненасыщенных жирных кислот –
незаменимые вещества, т.е. не синтезируются организмом;
последствия: преобладание холестерина в клеточных мембранах – снижение пластичности и механической резистентности
3. недостаток жирорастворимых витаминов -
незаменимые вещества - не синтезируются организмом;
гиповитаминоз А, D, Е, К.

Б. ИЗБЫТОЧНОЕ ПОТРЕБЛЕНИЕ ЖИРОВ

Алиментарная гиперлипидемия -

жировая инфильтрация органов;

алиментарное ожирение

В. ИЗБЫТОЧНОЕ ПОТРЕБЛЕНИЕ

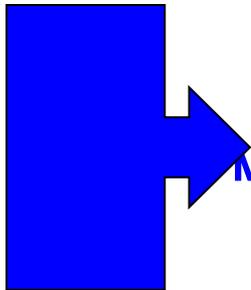
ХОЛЕСТЕРИНА:

гиперхолестеринемия, атероматоз

ПЕРЕВАРИВАНИЕ ЖИРОВ

Необходимые условия:

1. Желчные кислоты – эмульгирование жиров; образование мицелл
2. Желудочная липаза (у детей) -
3. Панкреатическая липаза
4. Кишечные липазы



жирные кислоты,
моно- диацилглицериды

МАЛЬДИГЕСТИЯ ЖИРОВ (причины)

1. Избыточное потребление жиров --- относительная недостаточность липаз
2. Поражения поджелудочной железы - абсолютная недостаточность панкреатической липазы
3. Ахолия – отсутствие желчи в кишечнике – жиры не эмульгируются – мальдигестия не образуются мицеллы мальабсорбция
4. Гиперперистальтизм кишечника и ускоренная эвакуация
5. Поражения кишечника (энтериты, атрофия слизистой) - мальабсорбция

ПОСЛЕДСТВИЯ МАЛЬДИГЕСТИИ ЖИРОВ

Метаболические последствия:

недостаток ненасыщенных жирных кислот;

недостаток жирорастворимых витаминов;

стеаторея – присутствие в испражнениях жиров;

амилорея - присутствие в испражнениях крахмала;

креаторея - присутствие в испражнениях белков.

ВСАСЫВАНИЕ ЖИРОВ

1. Короткоцепочечные жирные кислоты (10 С) – (масляная кислота из молока) – всасывание в кровь с доставкой в печень
2. Длинноцепочечные – образование мицелл – (жирные кислоты + моно – диацилглицериды + желчные кислоты + холестерин + жирорастворимые витамины)
3. Пиноцитоз мицелл в энтероциты
4. В энтероцитах: ресинтез нейтральных жиров, образование хиломикронов (триацилглицериды + фосфолипиды + холестерин + жирорастворимые витамины + апопротеин ApoB48) - экзоцитоз хиломикронов в лимфу – переход хиломикронов в кровь -
– хиломикронемия
5. Желчные кислоты из состава мицелл – доставка в печень с последующим возвратом в состав желчи (энтеро-печеночная рециркуляция (8 циклов за 24 часа)

МАЛЬАБСОРБЦИЯ ЖИРОВ

Причины:

1. **Нарушения переваривания жиров –**
отсутствие желчи, липазы
2. **Не образуются мицеллы - отсутствие желчи**
3. **Не всасываются мицеллы – поражения кишечника –**
воспаление, атрофия

Последствия мальабсорбции жиров:

Метаболические последствия:

- Энергетическая недостаточность (возместимая)
- недостаточность насыщенных жирных кислот (возместимая)
- недостаточность ненасыщенных жирных кислот (невозместимая)
- недостаточность жирорастворимых витаминов (невозместимая)

Пищеварительные последствия:

- стеаторея, амилорея, креаторея
- омыление – невсасывание Ca

ТРАНСПОРТ ЛИПИДОВ ЛИПИДНЫЙ ГОМЕОСТАЗИС

КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ ГОМЕОСТАЗИС ЛИПИДЕМИИ :

- **Общее содержание липидов в плазме крови (нормолипидемия) – 0,4 – 0,8%**
- **Превышение нормы -
гиперлипидемия**

КАЧЕСТВЕННЫЙ ГОМЕОСТАЗИС ЛИПИДЕМИИ:

1. **Хиломикроны** – экзогенные липиды, фосфолипиды, холестерин, витамины
2. **VLDL** – эндогенные липиды, фосфолипиды, холестерин
3. **LDL** – много холестерина
4. **HDL** – неиспользованный клетками холестерин (эстерифицированный)
5. Неэстерифицированные жирные кислоты из адипоцитов – в ассоциации с альбуминами

Плазменные липиды в воде нерастворимы, поэтому транспортируются в кровь в форме липопротеидов (являются мицеллярными структурами), которые состоят из специфических белков и различных представителей класса липидов: триглицеридов, холестерина и фосфолипидов.

Так как липиды имеют меньшую плотность чем вода, а белки – большую плотность, то различные липопротеидные фракции различаются по плотности: $\rho=0,92-1,21$ г/мл. По мере снижения плотности увеличивается диаметр частиц. Основное значение главных составных частей:

- триглицериды и холестерин являются транспортируемыми составными частями
- фосфолипиды служат преимущественно как посредники растворения
- апопротеины выполняют роль связывания к рецептору

- Мицеллы отдают свободный ХС клеткам слизистой оболочки кишечника, где экзогенный ХС смешивается с эндогенным и подвергается частичной эстерификации холестеринэстеразой. Далее ХС секретруется в лимфу, где появляется в составе ЛПОНП и ХМ. В крови он переходит из ЛПОНП в ЛПНП.

1. Хиломикроны – ХМ ($\rho=0,960$ г/мл)

Состоят главным образом из жиров, являются самыми крупными частицами, имеющими диаметр около 100–500 нм).

Триглицериды – 86%,

Холестерин – 1%,

Фосфолипиды – 7%.

2. Липопротеиды очень низкой плотности

(ЛПОНП) или пре- β -липопротеиды ($\rho=1,006–1,019$ г/мл).

Триглицериды – 60%,

Холестерин – 15%,

Фосфолипиды – 16%,

Белки размером частиц 30-80 нм около 5%.

3. Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), или β -липопротеиды ($\rho=0,019-1,063$ г/мл)

Состав: 45% холестерина, 22% фосфолипидов, 10% триглицеридов и около 20-25% белка размер частиц около 20 нм.

4. Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), или α -липопротеиды ($\rho=1,063-1,21$ г/мл).

Белки до 15%. Триглицериды – 4%. Фосфолипиды - 25%.
Холестерин – 25%.

5. Липопротеиды очень высокой плотности (ЛПОВП)
($\rho=1,21$ г/мл).

Содержат преимущественно жирные кислоты, связанные с альбумином).

Способностью образовывать плазменные ЛП обладают только две ткани:

- 1- паренхиматозные клетки печени
- 2- эпителиальные клетки слизистой оболочки тонкого кишечника.

1. В печени образуются ЛПОНП и ЛПВП.

2. В кишечнике - ХМ, ЛПОНП, ЛПВП.

Апо- в составе липопротеинов

Мембрана – фосфолипиды.

Ядро - триглицериды, фосфолипиды, холестерин

- Апопротеины в мембране

- **Апо- В48** – маркер хиломикрон - лиганд для рецепторов клеток-потребителей.
- **Апо- В100** – маркер VLDL; лиганд для рецепторов клеток.
- **Апо-Е** - лиганд для рецепторов клеток.
- **Апо- С** - активатор липопротеинлипазы
- **Апо-А** - активатор лецитинхолестеролацилтрансферазы ► эстерифицирует холестерин; «загружает» холестерином ядро HDL

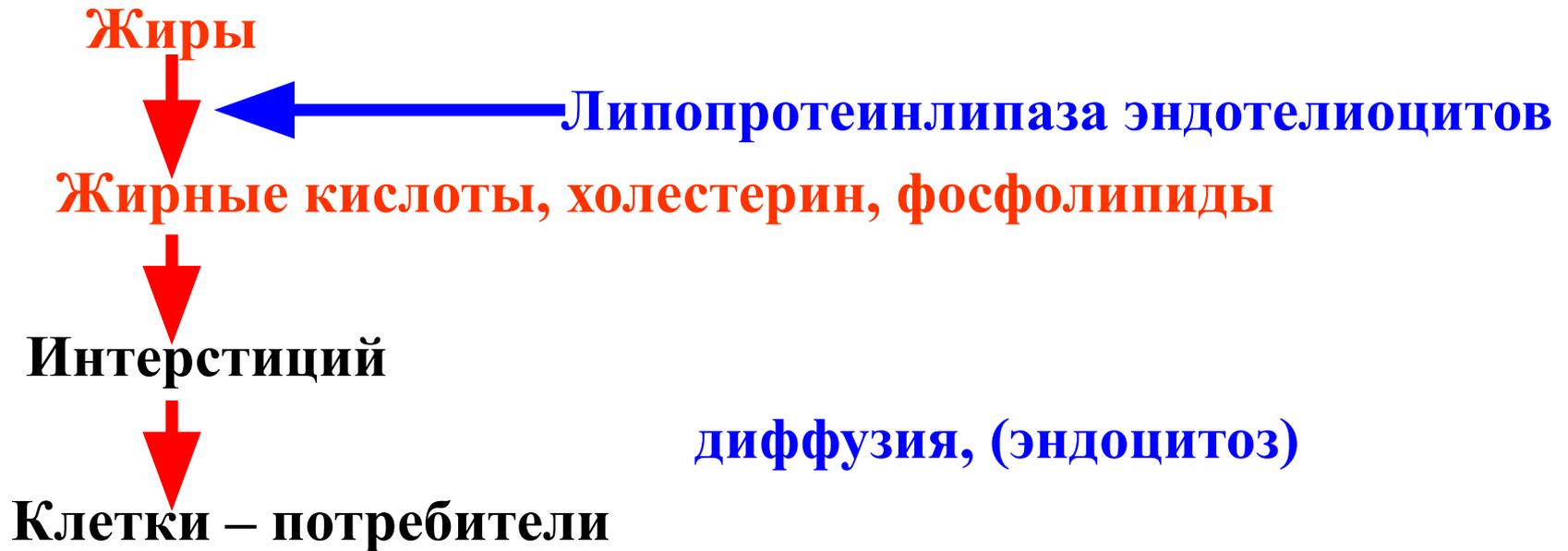
Недавно описан ещё один вид апопротеинов – апопротеин (а), который входит в состав ЛПНП.

Обладает наибольшей атерогенностью поскольку:

1. Легко окисляется и поглощается макрофагами.
2. Печеночные клетки имеют наименьшее количество рецепторов к ЛПНП, содержащим липопротеин (а).
3. ЛПНП, содержащие липопротеин (а), обладают повышенными антитромботическими свойствами.

ТРАНСПОРТ ЛИПИДОВ К КЛЕТКАМ

Липопротеины в крови:



Патология липидного обмена



Первичная
(врожденная)



Вторичная
(приобретенная)

- Дислипидемии – изменение состава и количества различных липидов в крови

Первичные гиперлипидемии

- **Являются самостоятельным заболеванием или синдромом.**
- **Наиболее выраженные формы передаются по наследству, носят гомозиготный или гетерозиготный характер, обусловлены дефектами генетического аппарата, приводящими к полному отсутствию синтеза или к образованию неполноценных белковых факторов липидного обмена (ферментов, активаторов, ингибиторов, рецепторных белков, апобелков).**

Гиперлипопротеинемия первичная - I тип

Гиперхиломикронемия (экзогенная гиперлипидемия) – увеличение уровня **хиломикронов** в крови даже натощак. Причина – генетическая недостаточность липопротеидлипазы.

- В плазме много **триглицеридов и хиломикронов.**
- Ксантоматоз (отложение жира в коже), гепатоспленомегалия
- Нет риска развития атеросклероза
- Лечение - диета, не содержащая жира
- Гиперхиломикронемия составляет менее 1% от числа всех случаев гиперлипопротеинемии.

Гиперлипопротеинемия первичная - IIa тип

Увеличение уровня холестерина в составе ЛПНП.

- В крови – гиперхолестеринемия и гипер- β -липопротеинемия, уровень триглицеридов не изменен.
- Причины – врожденный дефект рецепторов тканей для ЛПНП.
- *Клиника* – в молодом возрасте возникают инфаркты и инсульты, атеросклероз, бугорчатые ксантомы.
- Гипер- β -липопротеинемия составляет 3—11% от числа всех случаев гиперлипопротеинемий.

Гиперлипопротеинемия первичная - IIb тип

Комбинированная гиперлипидемия:

- В крови увеличивается содержание ЛПНП (холестерина) и ЛПОНП (триглицеридов).
- Характерны ксантомы, сердечно-сосудистые расстройства.
- Нередко отмечаются избыточная масса тела, нарушенная толерантность к глюкозе.
- Заболевание составляет около 40% всех случаев гиперлипопротеинемий.

Гиперлипопротеинемия первичная - III тип

Дис-β-липопротеинемия – нарушается превращения ЛПОНП в ЛПНП и появляются аномальные липопротеины.

- Заболевания проявляется повышением концентрации пре-β-липопротеинов, холестерина и триглицеридов.
- Заболевание проявляется в детском возрасте.
- Клиника – ксантомы, ранний атеросклероз: ИБС, поражение сосудов конечностей, ожирение.
- Дис-β-липопротеинемия составляет 1—8% от числа всех случаев гиперлипопротеинемий.

Гиперлипидемия первичная - IV тип

Эндогенная гиперлипидемия

Увеличение ЛПОНП при нормальном содержании ЛПНП, хиломикрон и холестерина.

- Признаки усиливаются при употреблении пищи, богатой углеводами.
- В крови повышено количество триглицеридов при неизменном содержании холестерина.
- Характерны признаки гепатомегалии (в печени интенсивно синтезируются жиры из углеводов), отложения жира в сетчатке и коже. Наблюдаются сниженная толерантность к углеводам, сахарный диабет и ожирение.
- Гипер-пре-β-липидемия составляет 17—37% от числа всех гиперлипидемий.

Гиперлипопротеинемия первичная - V тип

Смешанная гиперлипидемия:

- Характеризуется повышением ЛПОНП, хиломикронов и триглицеридов.
- Клиника (у лиц старше 20 лет): ожирение, ксантоматаз, гепатоспленомегалия, боли в животе, снижена толерантность к углеводам и жирам
- Отмечается склонность к раннему развитию атеросклероза и инфаркта миокарда
- Заболевание составляет около 10% от числа всех гиперлипопротеинемий.

Вторичные дислипидемии (приобретенные)

I тип - гипертриглицеридемия – системная красная волчанка

IIa тип – гипер-бета-липопротеинемия – поражения печени, гипотиреозидизм

IIb тип– нефротический синдром, болезнь Couching

III тип – моноклональная гаммапатия

IV тип – сахарный диабет, алкоголизм, оральные контрацептивы

Последствия:

Ожирение

Жировая инфильтрация органов

Гиперхолестеринемия – атероматоз

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ХОЛЕСТЕРИНА

Поступление – недостаточное поступление – возмещается эндогенным холестерином
избыточное поступление – гиперхолестеринемия

Синтез холестерина в печени;
синтез желчных кислот из холестерина;
выведение холестерина с желчью – холестаза -
гиперхолестеринемия

Транспорт и отдача холестерина –
изменение структуры апопротеинов и рецепторов –
гиперхолестеринемия

Распад липопротеинов – недостаточность липопротеинлипазы -
гиперхолестеринемия

Захват из крови избытка холестерина – недостаток HDL;
изменение апопротеинов и рецепторов - гиперхолестеринемия

УТИЛИЗАЦИЯ ХОЛЕСТЕРИНА ПРИ НОРМОХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

- Специфический захват рецепторами для apoB и apoE эндотелиоцитов и гепатоцитов.
 - Образование фагосомы, фаголизосомы, распад липопротеинов и использование холестерина клеткой.
- При нормохолестеринемии холестерин не поглощается моноцитами крови и миоцитами сосудов.

ПАТОГЕНЕЗ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

- 1. Гиперхолестеринемия семейная (наследственная) -**
генетический дефект рецептора захвата холестерина-LDL периферической клеткой или гепатоцитами
- 2. Гиперхолестеринемия алиментарная:**
порочный круг – гиперлипидемия --- насыщение гепатоцитов холестерином – торможение синтеза рецепторов для LDL---задержка LDL в крови
- 3. Гиперхолестеринемия** при поражении печени – LDL не метаболизируются печенью
- 4. Гиперхолестеринемия при поражении почек –**
нефротический синдром: протеинурия – гипопроteinемия --- избыточный синтез печенью VLDL

5. **Гиперхолестеринемия при энзимопатий** - нарушение окисления и эстерификации холестерина (образование желчных кислот и стероидных гормонов).
6. **Гиперхолестеринемия при недостаточности активаторов липопротеинлипазы** (гепарин).
7. **Гиперхолестеринемия при инактивации липопротеинлипазы** (алкоголь, поваренная соль).
8. **Гиперхолестеринемия при изменении структуры рецепторов для apoB, apoE на гепатоцитах и эндотелиоцитах:**
 - мутации;**
 - перекисное окисление;**
 - гликирование;**
 - аутоантитела**
9. **Гиперхолестеринемия при изменении структуры липопротеинов:**
 - мутации;**
 - перекисное окисление;**
 - гликирование.**

Семейная гиперхолестеринемия, обусловлена мутациями в гене рецептора липопротеинов низкой плотности.

Это ведёт к нарушению транспорта и метаболизма холестерина, повышению уровня холестерина в плазме крови, раннему развитию атеросклероза.

Известно более 1000 мутаций гена рецептора ЛПНП, расположенного на **хромосоме 19**.

Все мутации объединены в классы в зависимости от вызываемого ими вида повреждения.

Нуль-мутация. ► Отсутствует белок-рецептор.

Дефект транспорта рецептора к клеточной поверхности. ► Отсутствует или уменьшено число рецепторов на клеточной поверхности.

Дефект связывания липопротеинов. ► Нормальное число рецепторов, но отсутствует или снижено связывание ЛПНП.

Дефект интернализации рецепторов. ► Нормальное число рецепторов и связывание ЛПНП, отсутствие или снижение эндоцитоза.

Дефект возвращения рецепторов. ► Нормальное число рецепторов, связывание ЛПНП и эндоцитоз. Отсутствие или уменьшение диссоциации рецептора и ЛПНП в лизосомах, возвращения рецептора на клеточную поверхность.

Клетки участвующие в патогенезе атероматоза:

эндотелиоциты

моноциты

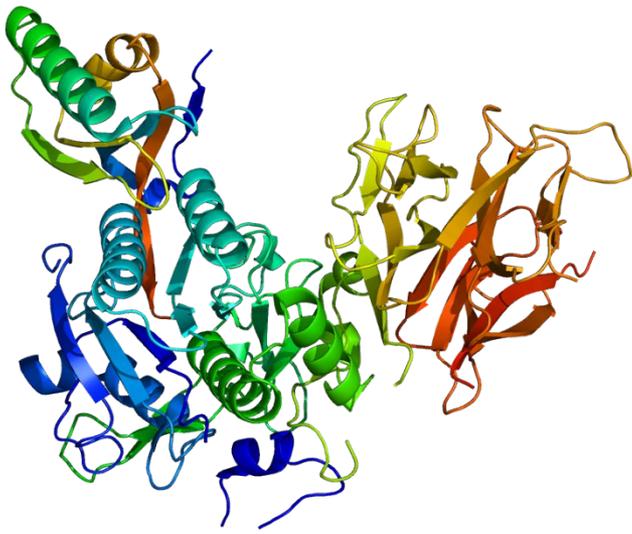
сосудистые миоциты

местные макрофаги

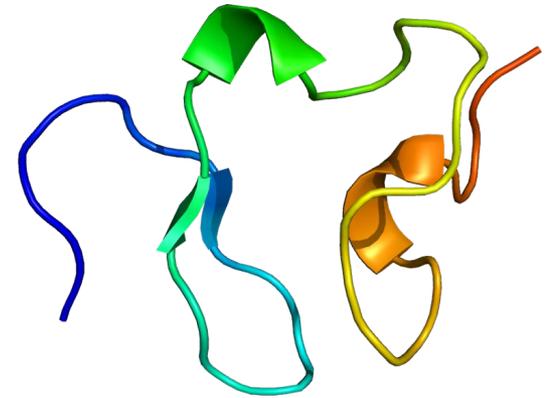
лимфоциты Т и В

фибробласты

тромбоциты

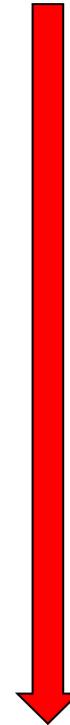


Блокирование
в печени



Рецептор ЛПНП

Пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9, или **PCSK9** ([англ. proprotein convertase subtilisin/kexin type 9](#)) — [фермент](#) — фермент-[гидролаза](#), продукт гена человека *PCSK9*.



Снижение захвата ЛПНП гепатоцитами и их разрушение, что приводит к увеличению холестерина в крови.

Дисфункция Эндотелиоцитов:

- Артериальная гипертензия – механические повреждения
- Гипергликемия – гликирование белков сосудистой стенки
- Изменения реологии – агрегация тромбоцитов
- Курение
- Иммунопатология --- аллергический васкулит
- Гипоксия
- Вирусы
- Оксидативный стресс

Моноциты:

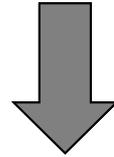
- **неспецифический захват и превращение в пенистые миоцитарные клетки;**
- **активация миоцитов – миграция в интиму сосуда;**
- **Синтез цитокинов: IL, TNF, факторы роста, молекулы адгезии, хемокины;**
- **Активация макрофагов-**
воспаление интимы

Сосудистые миоциты:

Активация миоцитов – пролиферация, иммиграция в интиму, захват холестерина, превращение в пенистые миоцитарные клетки, синтез коллагена, эластических волокон, межклеточного вещества -

склерозирование, образование ядра и капсулы атеромы.

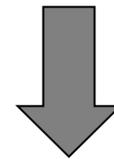
ФИБРОБЛАСТЫ:



Интерлейкины, хемокины, TNF, факторы роста, молекулы клеточной адгезии.

Активация фибробластов:

синтез коллагена, эластических волокон, межклеточного вещества

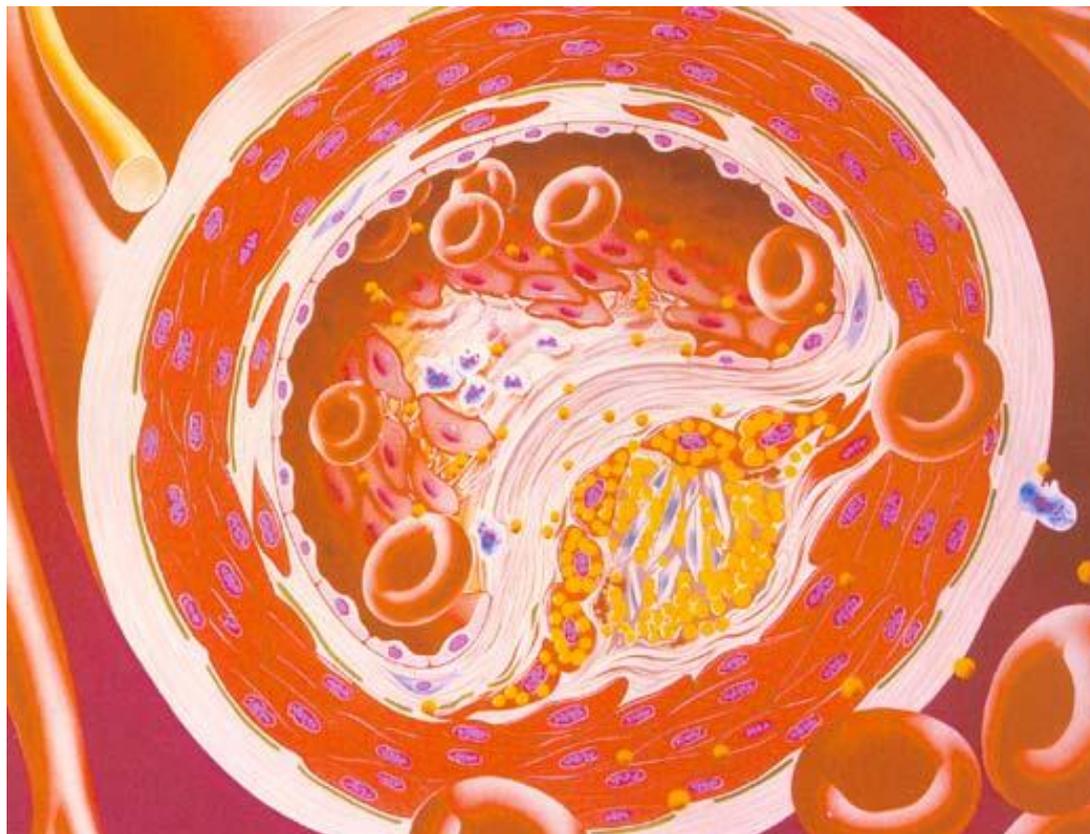


склерозирование, т.е. образование ядра и капсулы атеромы.

Дендроциты и лимфоциты - локальное
иммунное воспаление

Тромбоциты --- тромбогенез

Современная концепция атерогенеза



ПАТОДИНАМИКА АТЕРОСКЛЕРОЗ:

- Атеросклероз тип I – в интиме присутствуют единичные пенистые клетки
- Атеросклероз тип II. Липидные полосы – пенистые макрофагальные и миоцитарные клетки
- Атеросклероз тип III. Липидные полосы – пенистые макрофагальные и миоцитарные клетки – липиды внеклеточно
- Атеросклероз тип IV. Сформировавшееся ядро атеромы
- Атеросклероз тип V. Сформировавшееся ядро и капсула атеромы - фиброатерома
- Атеросклероз тип VI. Повреждения атеромы и осложнения: тромбоз, кровоизлияние в стенку сосуда, повреждение капсулы.