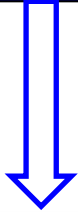


# НАРУШЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА

- **УГЛЕВОДОВ**
- **ЖИРОВ**
- **БЕЛКОВ**

**Метаболизм клетки**



**ОСНОВА:**

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

**Нарушение  
метаболизма**

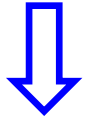


**ПОВРЕЖДЕНИЕ**

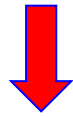


**ДИСФУНКЦИЯ  
СМЕРТЬ КЛЕТКИ  
СМЕРТЬ ОРГАНИЗМА**

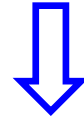
# НАРУШЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА



**Энзимопати  
и**



**Дисфункция  
рецепторов**



**Потребность/  
возможность**



**Катаболизм/  
анаболизм**



**Патология печени:**

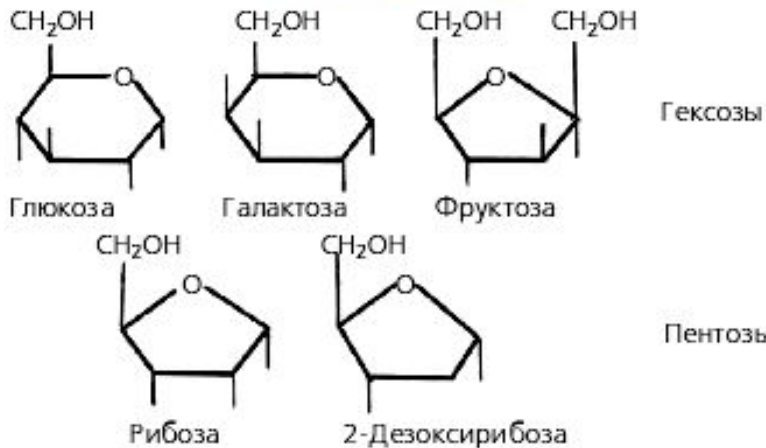
**Нарушение:**

- синтеза
- метаболизирования
- депонирования

- Генетический дефект
  - Фактор риска
  - Возраст
- Эндокринопатии

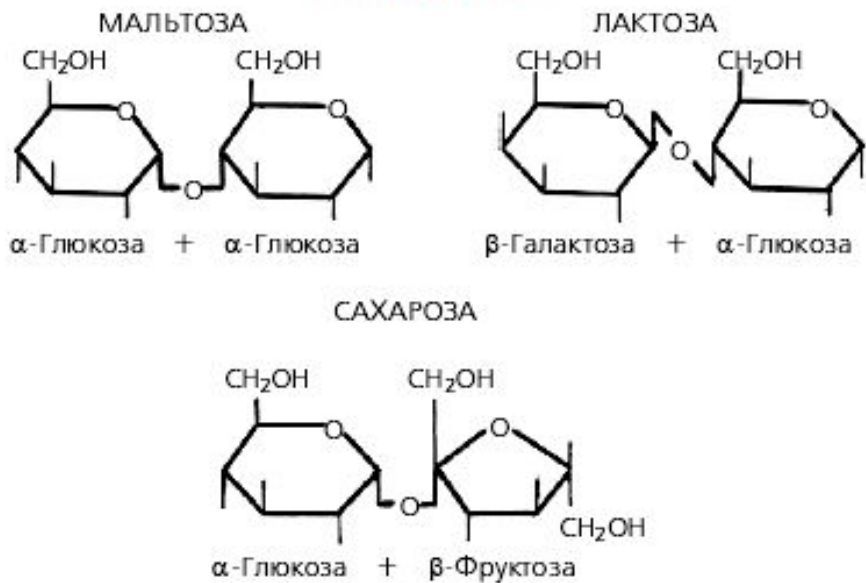
# **Нарушения углеводного обмена**

а. **МОНОСАХАРИДЫ**



# Важнейшие углеводы

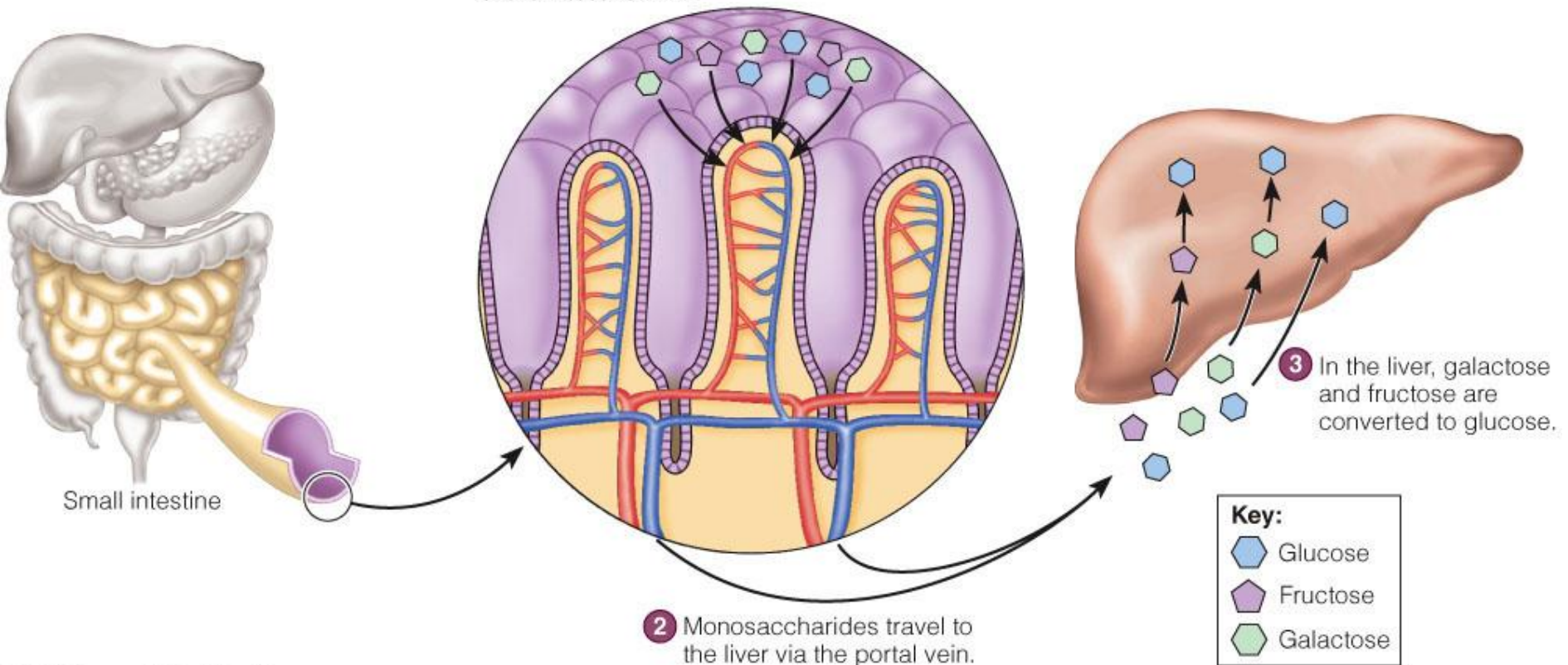
б. **ДИСАХАРИДЫ**



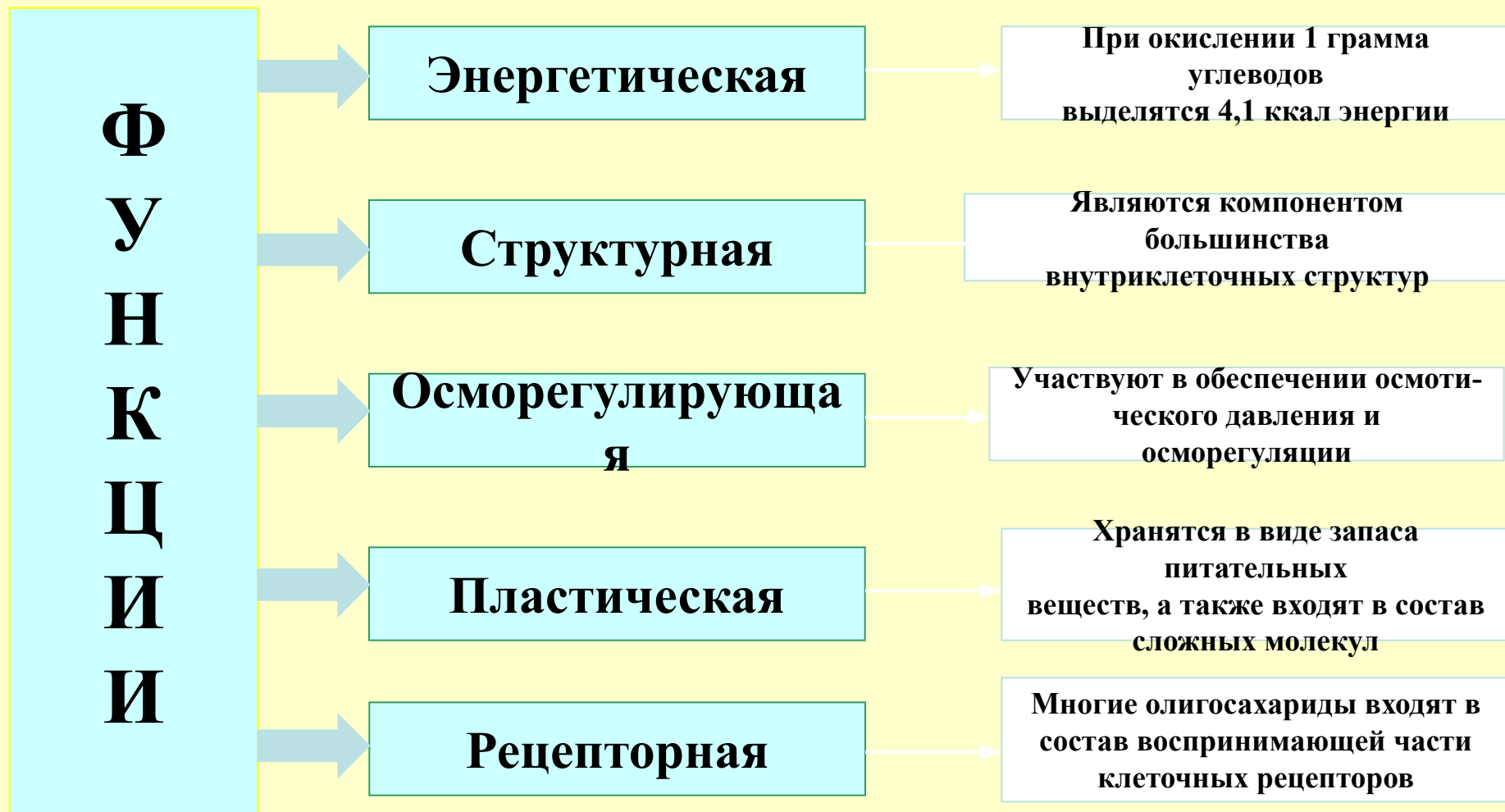
в. **ПОЛИСАХАРИДЫ**



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



# БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ УГЛЕВОДОВ



# **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

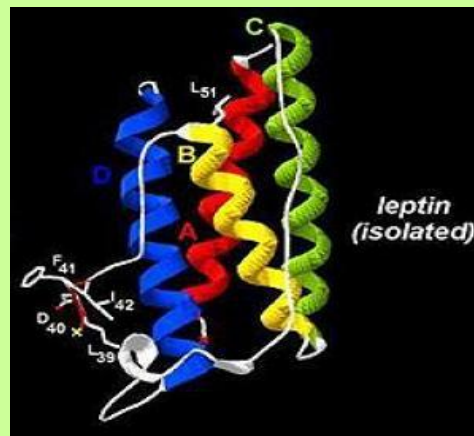
**ПОЛИФАГИЯ (bulimia) –  
избыточное потребление**

**Последствия -**

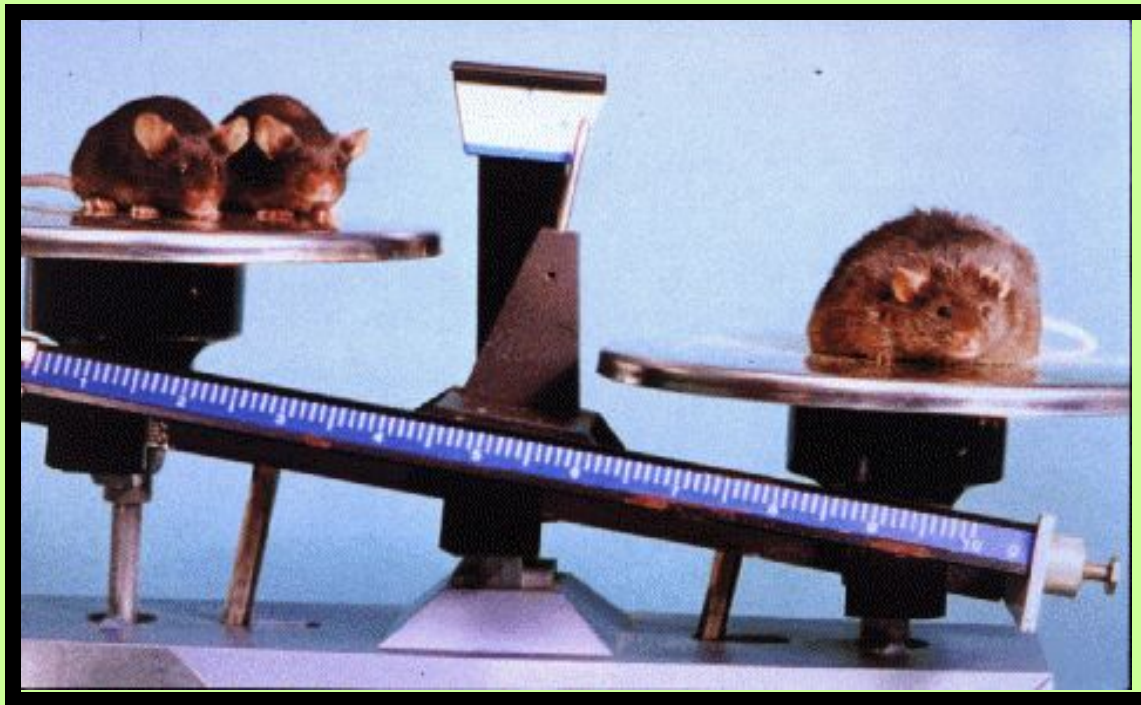
**гипергликемия,**

**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**

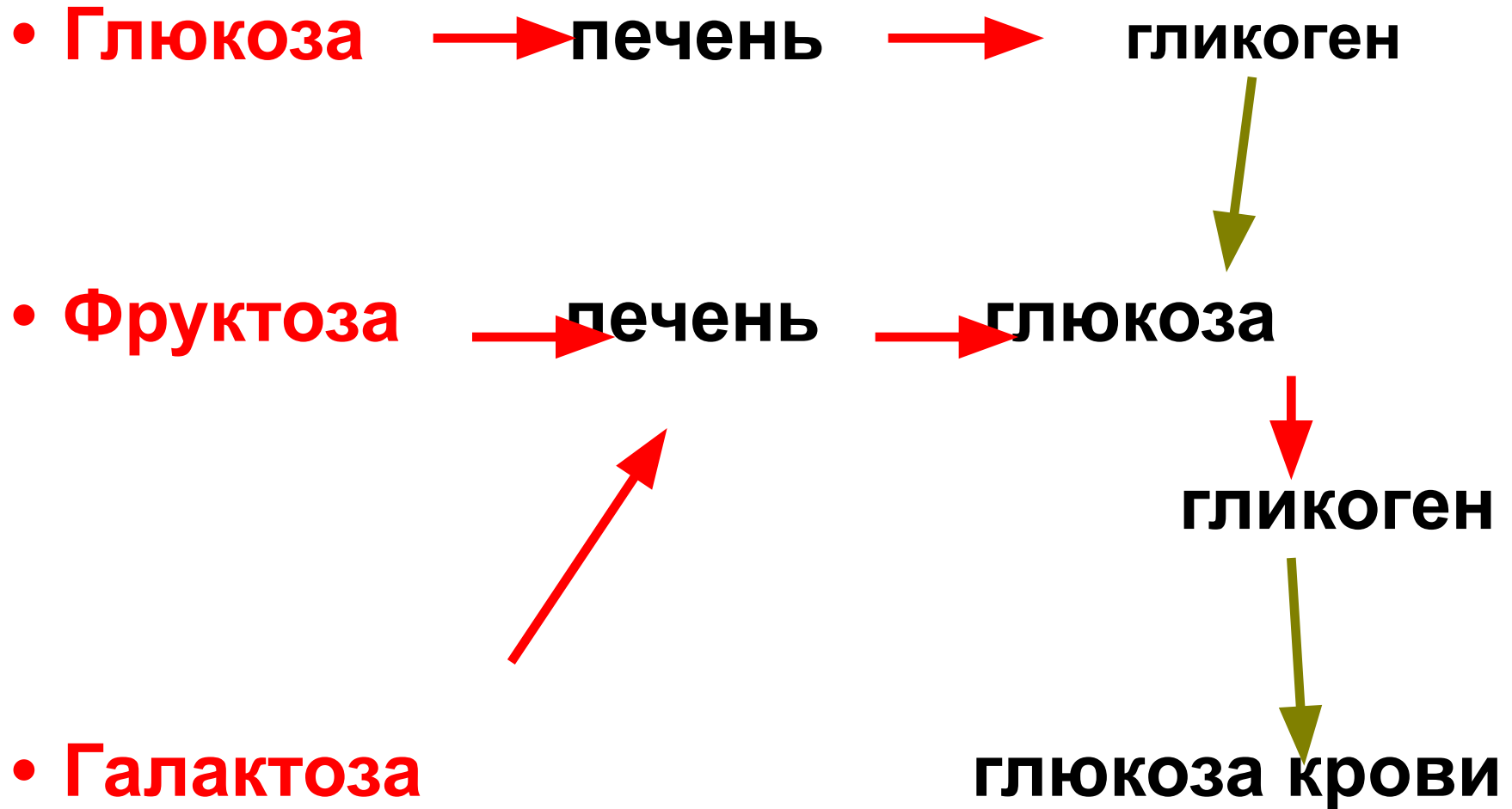
▶ **фильтрация жидкости из сосудов в просвет кишечника**

▶ **гиповолемия полицитемическая**

**— ферментация углеводов в кишечнике:**

▶ **ацидоз, метеоризм и осмолярная диарея**

# ВСАСЫВАНИЕ

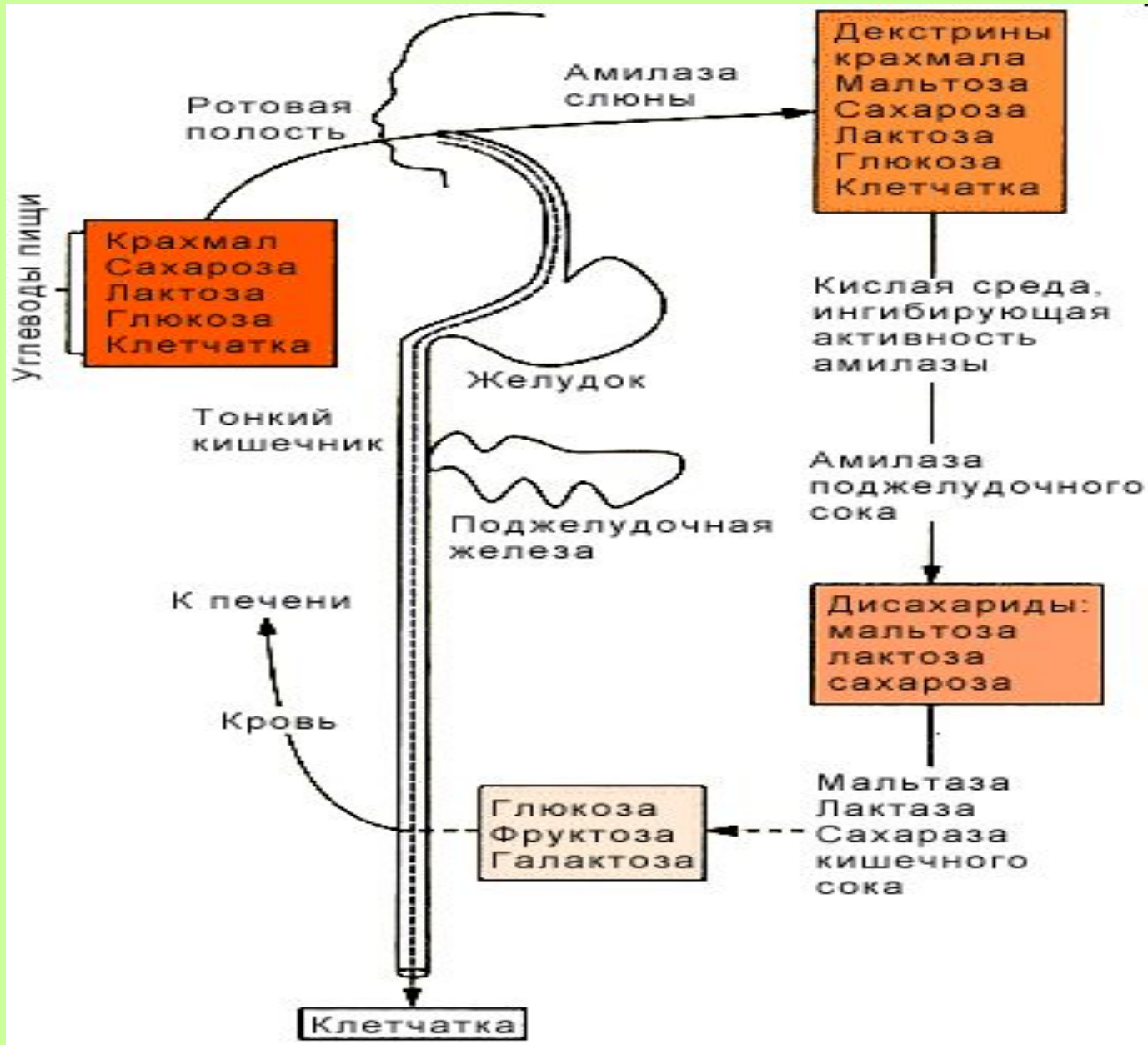




# ТРАНСПОРТ И ГОМЕОСТАЗИС

- **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

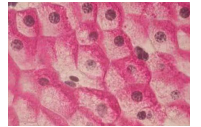
*Углеводы  
пищи*



**Гликогенолиз**

*Гликоген*

**Гликогенез**

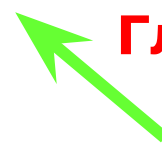


*Глюкоза*

**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**

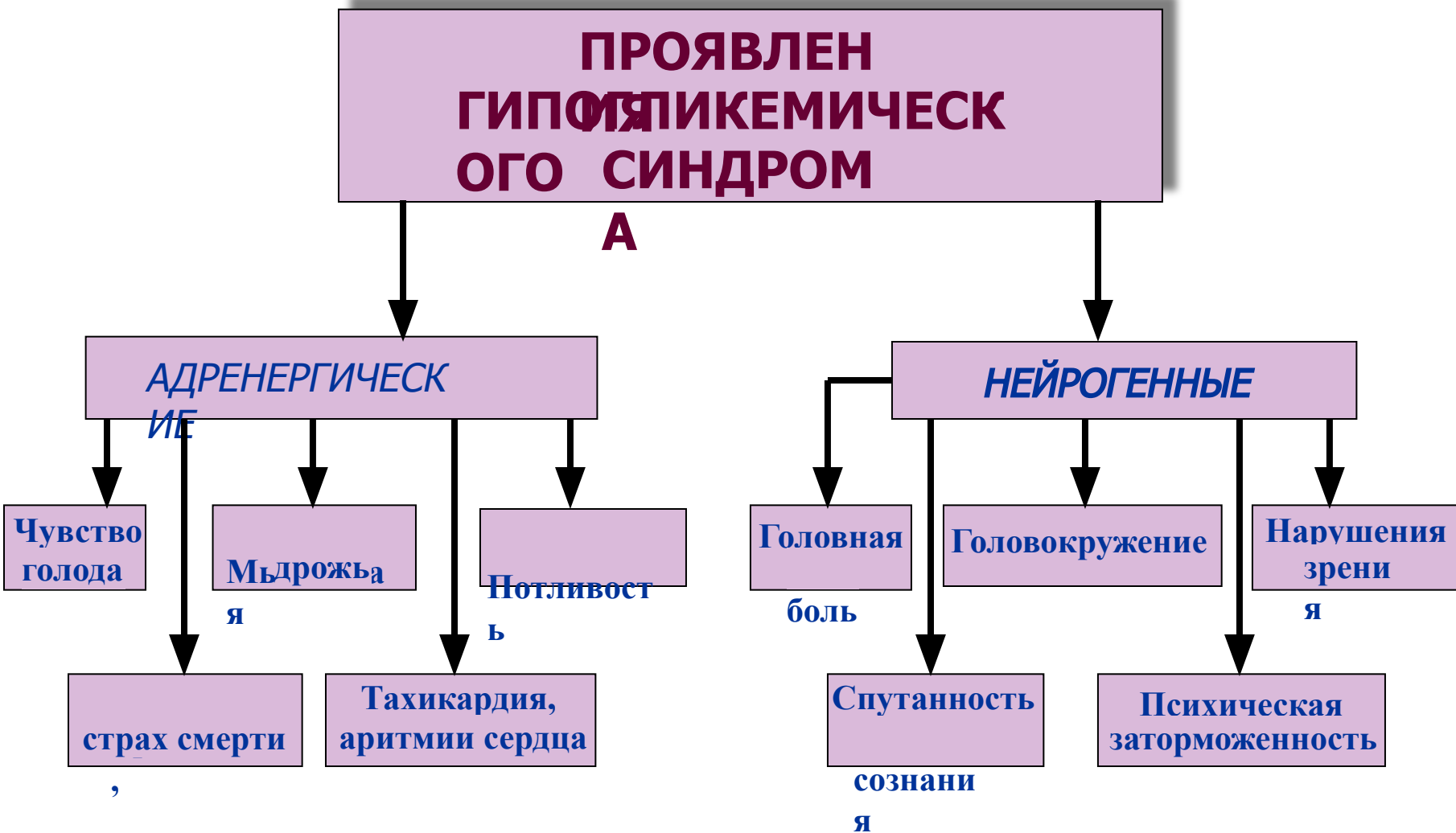
**ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЙ  
СИНДРОМ**

**ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКАЯ  
КОМА**

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

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

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



# 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:**

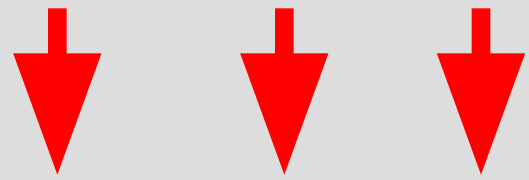
**гиперкортицизм**

# 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  $\beta$ -клеток -**

**истощение  $\beta$ -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

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

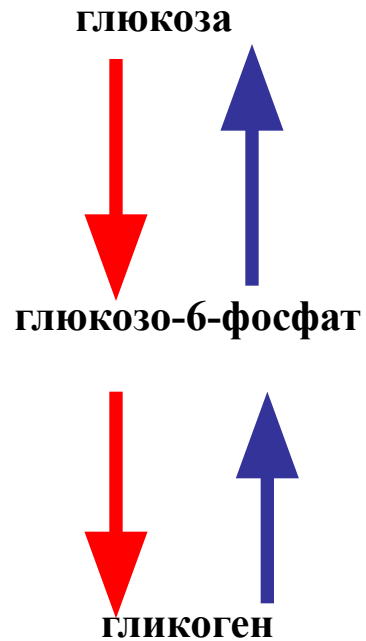
# УТИЛИЗАЦИЯ ГЛЮКОЗЫ В ПЕЧЕНИ

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**

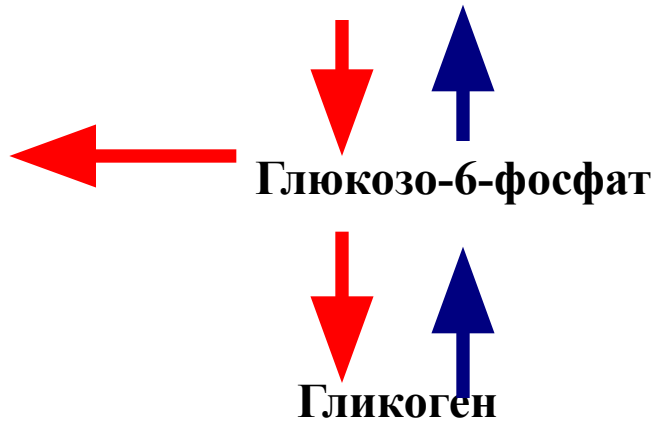
**Глюкозо-6-фосфатаза –отс.**

**гликолиз**

**Глюкозо-6-фосфат**

**Гликоген**

**АТФ; H<sub>2</sub>O; O<sub>2</sub>;  
(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; H<sub>2</sub>O; CO<sub>2</sub>

# УТИЛИЗАЦИЯ ГЛЮКОЗЫ В ЛЕЙКОЦИТЕ

Транспорт в клетку - **GluT-4** - инсулинзависимый

Пентозофосфорный цикл - инсулинзависимый

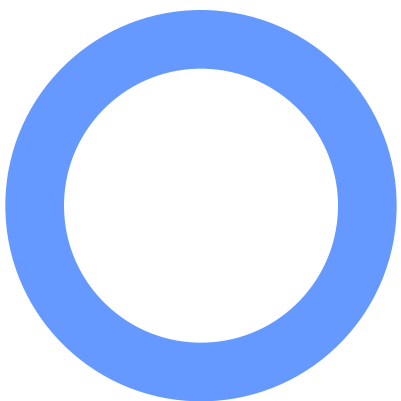
**Глюкоза**  **NADPH<sub>2</sub>**

Свободные радикалы кислорода, галогенов и азота



**разрушение ксенобионтов**

# ОБМЕН УГЛЕВОДОВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

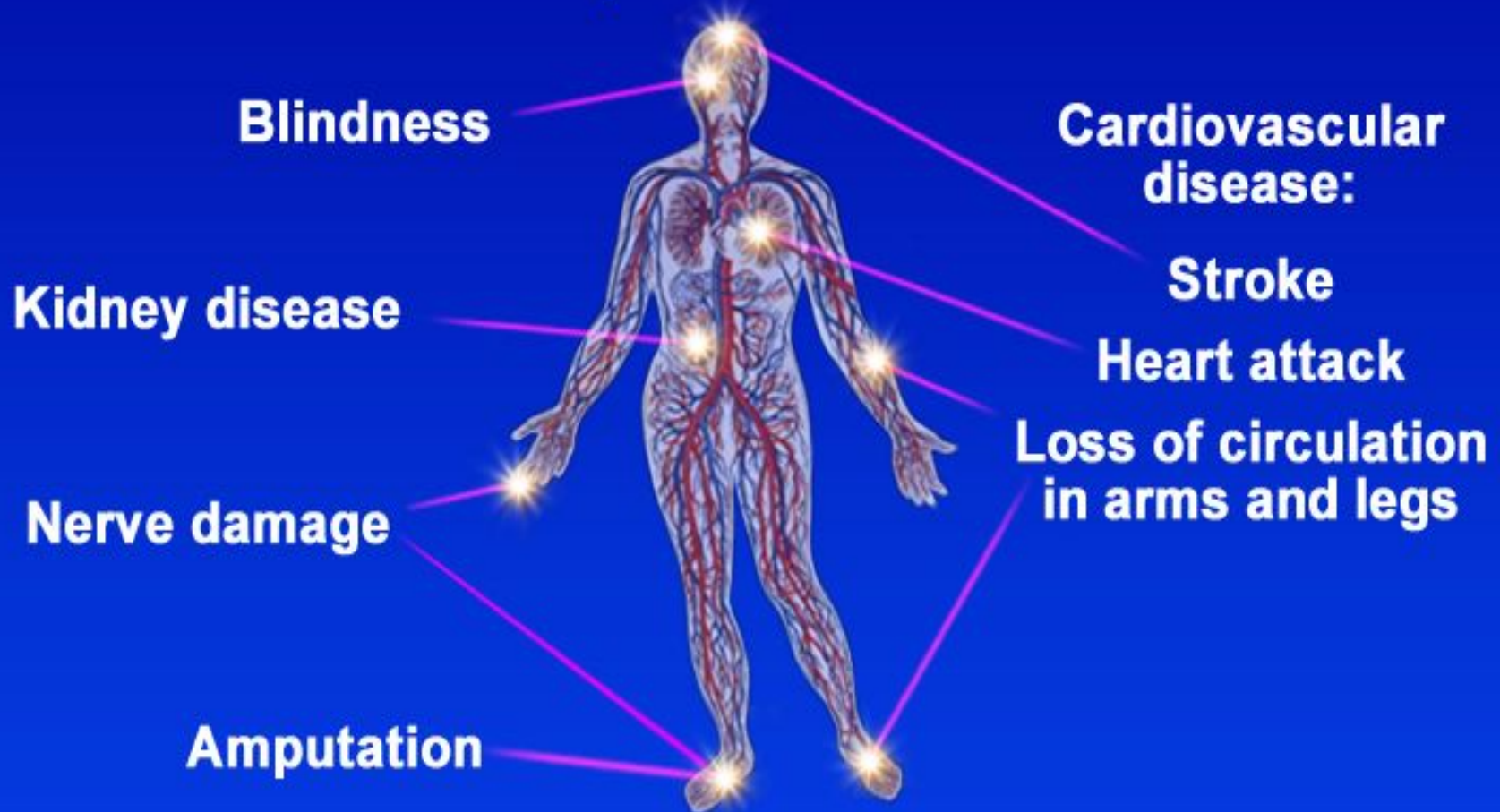


**Символ, утвержденный ООН:  
«Объединимся против диабета»**

# 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  
NADPH<sub>2</sub>;

— 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<sub>1c</sub>**

- ◆ HbA<sub>1c</sub> специфический продукт присоединения глюкозы к N-терминальному концу β-цепи молекулы гемоглобина
- ◆ Формирование HbA<sub>1c</sub> зависит от концентрации глюкозы и его исчезновение происходит благодаря дегградации эритроцитов (**100-120 дней**).
- ◆ Уровень HbA<sub>1c</sub> 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

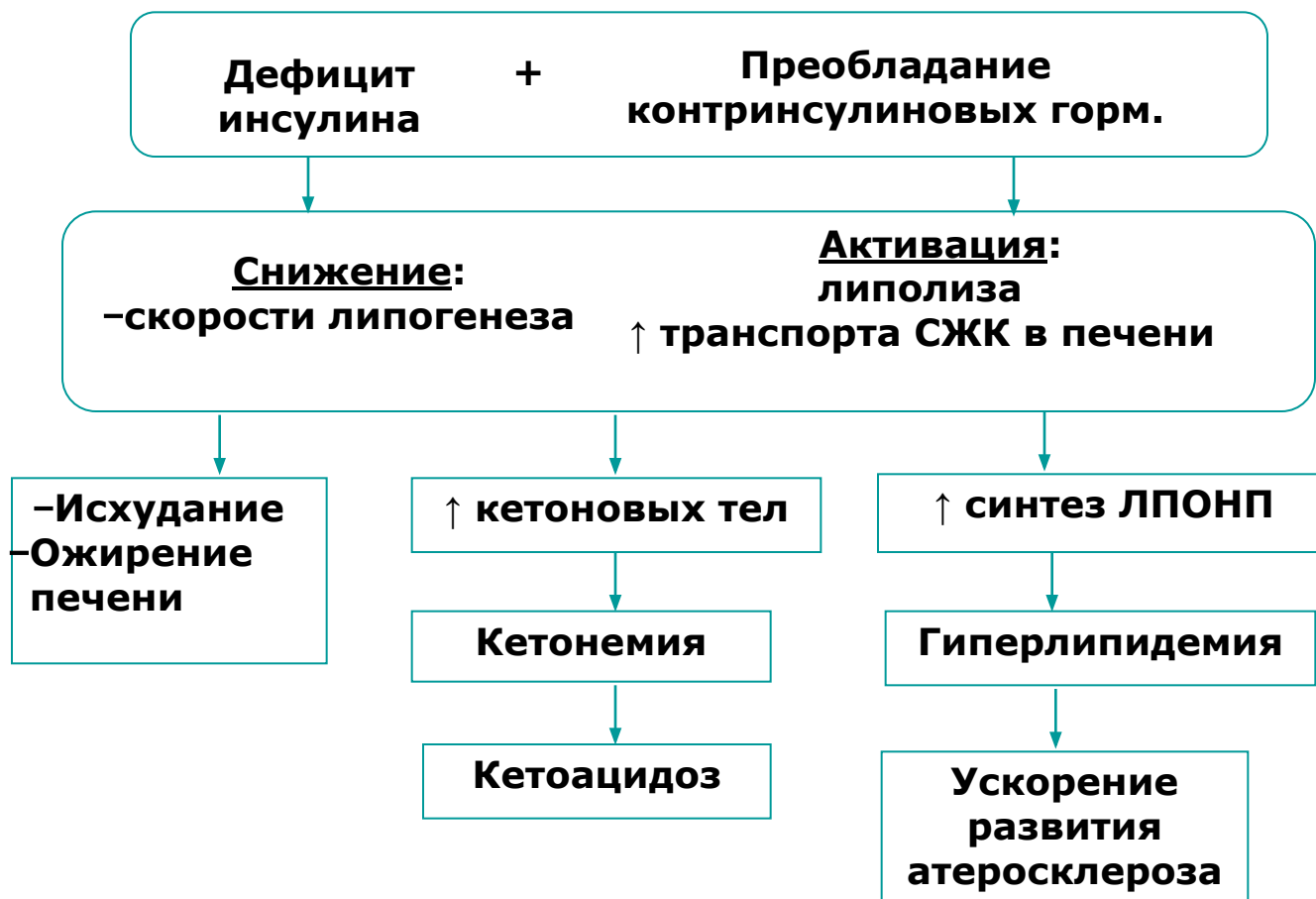
▶ протеолиз и отрицательный азотистый баланс

6. Апоптоз Т лимфоцитов ▶ иммунодефицит

# Роль нарушений обмена углеводов в патогенезе СД

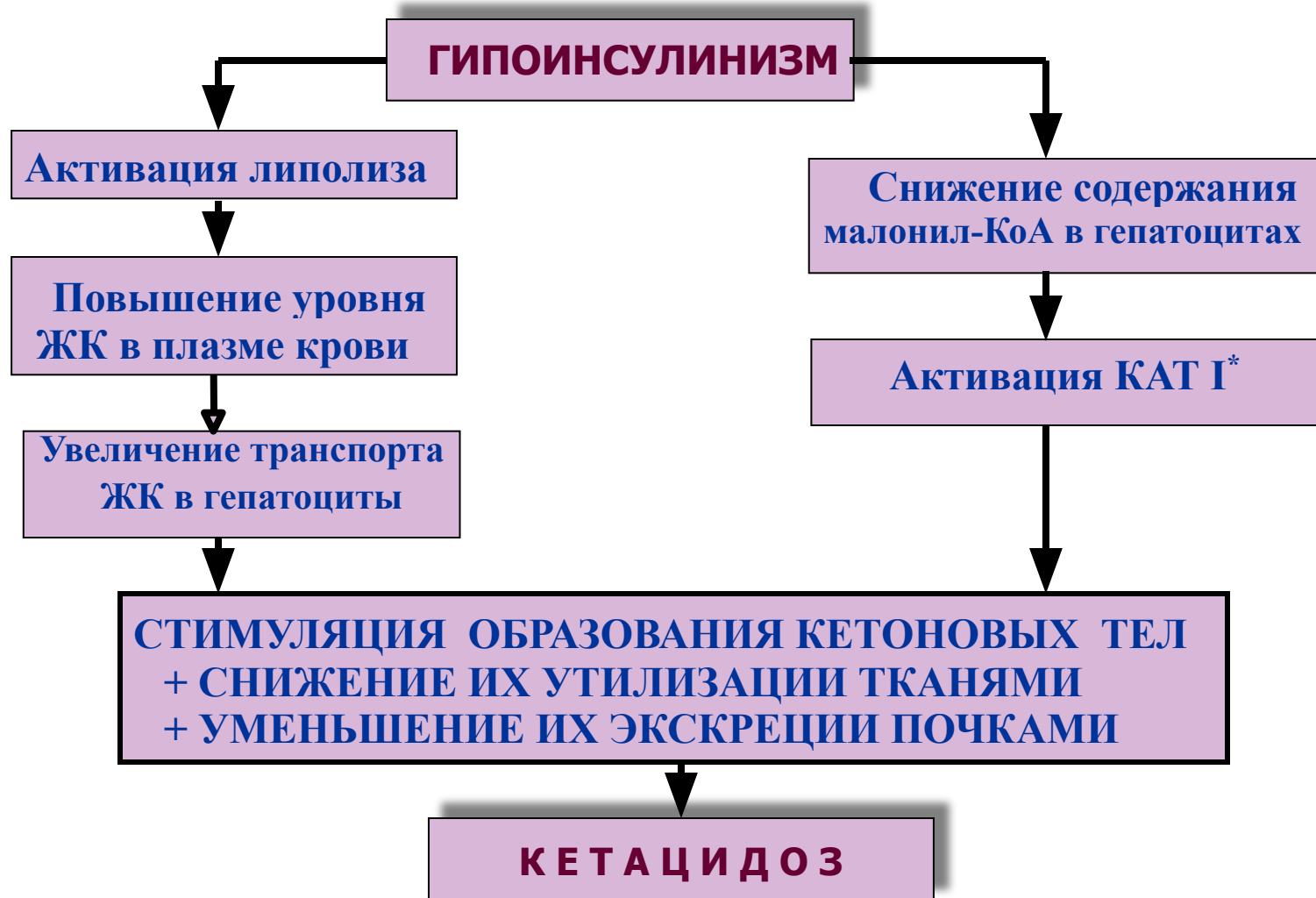


# Роль нарушений обмена липидов в патогенезе СД





# МЕХАНИЗМЫ СТИМУЛЯЦИИ КЕТОГЕНЕЗА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ



\*КАТ I – карнитинацилтрансферазы I



# ОСНОВНЫЕ ЗВЕНЬЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ НЕВРОПАТИИ





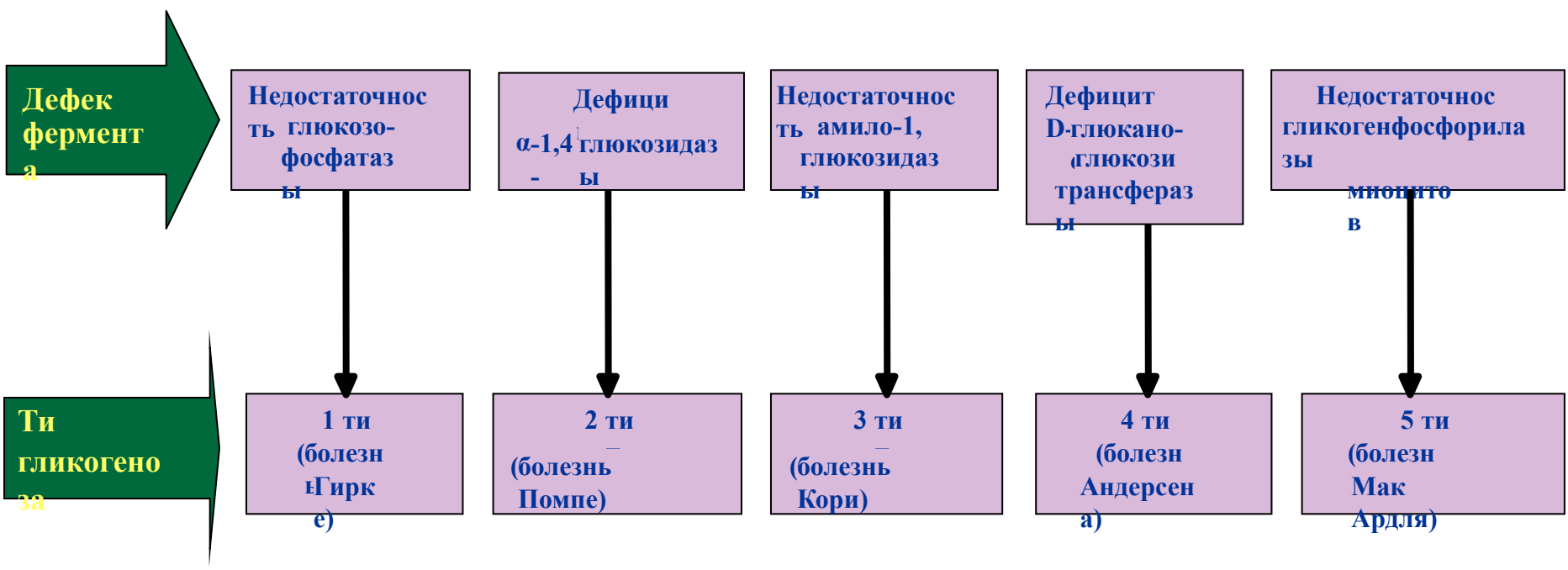
# ГЛИКОГЕНОЗЫ

Накопление избытка гликогена в клетках.

Имеет наследственный или врожденный генез.



# ДЕФЕКТЫ ФЕРМЕНТОВ И ОСНОВНЫЕ ТИПЫ ГЛИКОГЕНОЗОВ (1)





# ДЕФЕКТЫ ФЕРМЕНТОВ И ОСНОВНЫЕ ТИПЫ ГЛИКОГЕНОЗОВ (2)

Дефект фермента

Тип гликогеноза

Недостаточность гликогенфосфорилазы

гепатоцитов



6 ти

(болезнь Гирса)

Дефект фосфоглюкомутазы



7 ти

(болезнь Томпсона)

Недостаточность фосфофруктомутазы



8 ти

(болезнь Таруи)

Недостаточность киназы фосфоглицерата

гепатоцитах



9 ти

(болезнь Хага)

# 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  $\beta$  – клеток – диабет тип II

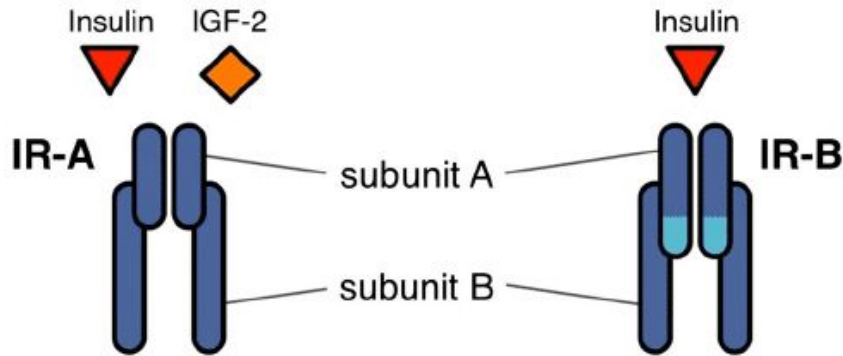
# INSR mRNA

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

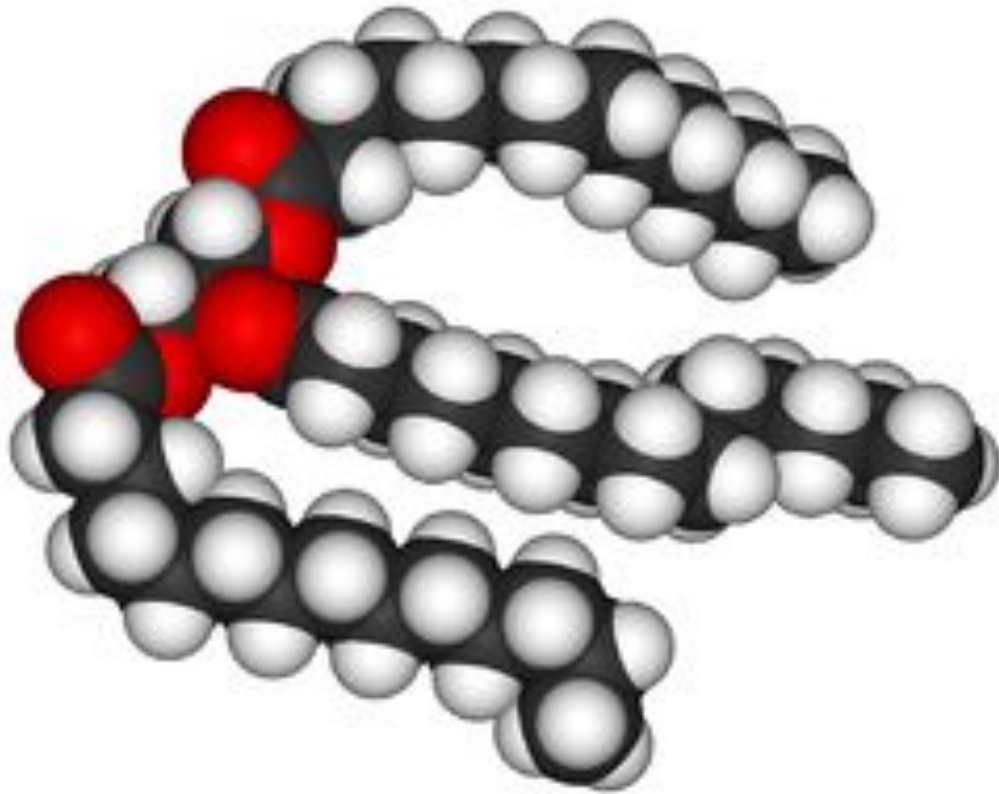
22 эксонов.

# **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**

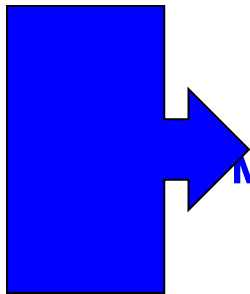
**ХОЛЕСТЕРИНА:**

**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 C) – (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 Са

# 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- $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\alpha$ -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 хиломикронов -  
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

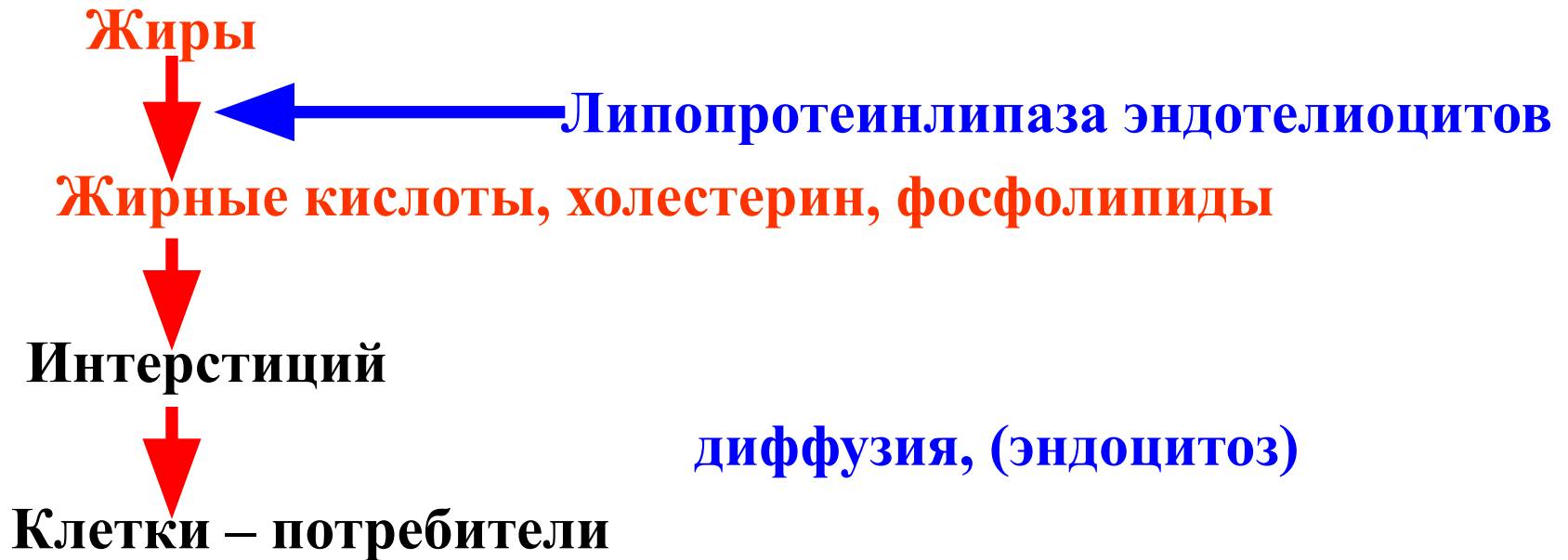
**Недавно описан ещё один вид апопротеинов – апопротеин (а), который входит в состав ЛПНП.**

**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- $\beta$ -липопротеинемия, уровень триглицеридов не изменен.
- Причины – врожденный дефект рецепторов тканей для ЛПНП.
- *Клиника* – в молодом возрасте возникают инфаркты и инсульты, атеросклероз, бугорчатые ксантомы.
- Гипер- $\beta$ -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-липопротеинемия 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 – гипопропротеинемия --- 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**

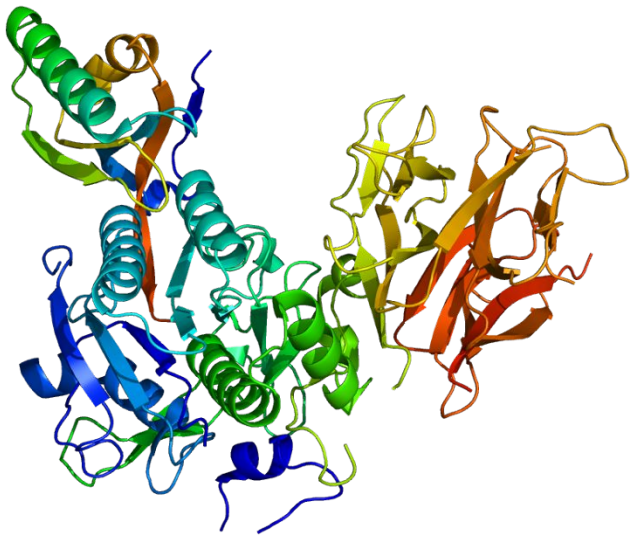
**сосудистые миоциты**

**местные макрофаги**

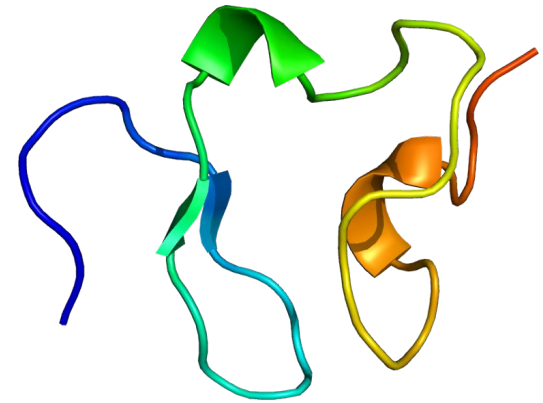
**лимфоциты Т и В**

**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:**

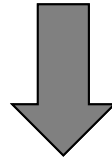
- **неспецифический захват и превращение в пенистые миоцитарные клетки;**
- **активация миоцитов – миграция в интиму сосуда;**
- **Синтез цитокинов: IL, TNF, факторы роста, молекулы адгезии, хемокины;**
- **Активация макрофагов-**  
**воспаление интимы**

## **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.**

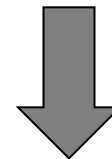
# **ФИБРОБЛАСТЫ:**



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

**Активация фибробластов:**

**синтез коллагена, эластических волокон, межклеточного вещества**

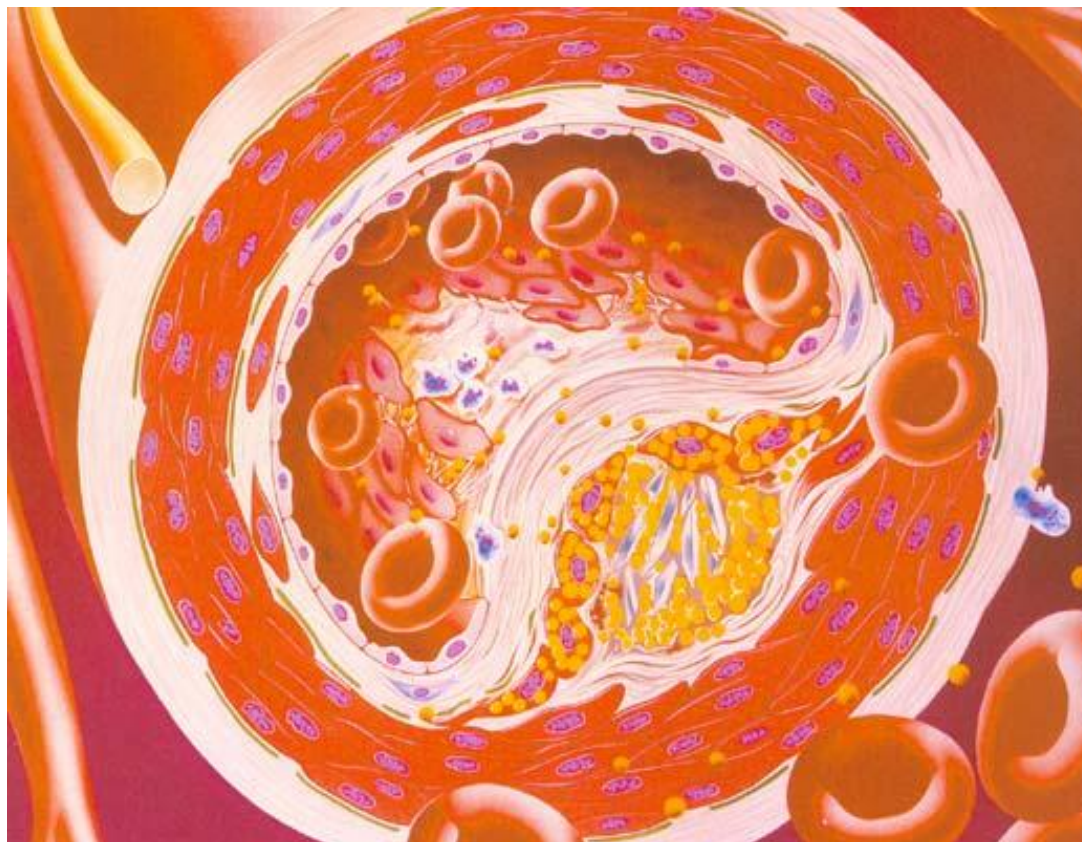


**склерозирование, т.е. образование ядра и капсулы атеромы.**

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.