

# ЛИПИДЫ 4

## Патология липидного обмена

### Лекция 15

## Содержание:

1. Нарушение переваривания и всасывания липидов, его проявления
2. Жировая инфильтрация и дегенерация печени, механизм развития и профилактика
3. Ожирение, виды, механизм развития и осложнения
4. Дислипидемии. Классификация по Фредриксону
5. Липидозы-наследственные нарушения липидного обмена
6. Перекисное окисление липидов мембран. Механизм, реакции, метаболиты.

АОЗ.

# Нарушение переваривания и всасывания липидов, его проявления

В основе нарушения переваривания и всасывания липидов лежат три группы патологических процессов:

- 1) в поджелудочной железе, сопровождающиеся дефицитом панкреатической липазы;

- 2) в печени- при закупорке желчных протоков и фистуле желчного пузыря, приводящие к дефициту желчи;
- 3) в кишечнике, сопровождающиеся снижением метаболической активности слизистой оболочки, где локализованы ферменты синтеза ТГ.

3) в кишечнике, сопровождающиеся снижением метаболической активности слизистой оболочки, где локализованы ферменты синтеза ТГ.

В соответствии с этим различают **панкреатическую, гепатогенную** и **энтерогенные** формы **стеаторей**.

**Стеаторея**- нарушение переваривания жиров

## Панкреатическая стеаторея

вызывается дефицитом панкреатической липазы, что наблюдается при **хроническом панкреатите, врожденной гипоплазии поджелудочной железы и муковисцидозе**, когда наряду с другими железами поражена и поджелудочная железа.

## **Панкреатическая стеаторея**

характеризуется высоким содержанием в кале ТГ при обычном содержании **желчных пигментов.**

**Гепатогенная стеаторея** наблюдается при врожденной атрезии желчных путей, механических желтухах, гепатитах, циррозах печени.

Вызывается дефицитом **желчных кислот**, отмечается высокое содержание солей **жирных кислот** (мыл), **отсутствие** или низкая концентрация **желчных пигментов**.



**Энтерогенная стеаторея** отмечается при целиакии, абеталипопротеинемии, интестинальной лимфангиэктазии, интестинальной липодистрофии, амилоидозе и обширной резекции тонкого кишечника

**Энтерогенная стеаторея** --

характеризуется увеличением содержания в кале **СЖК**, при обычной окраске( нормальное содержание **желчных пигментов**).

# Жировая инфильтрация и дегенерация печени

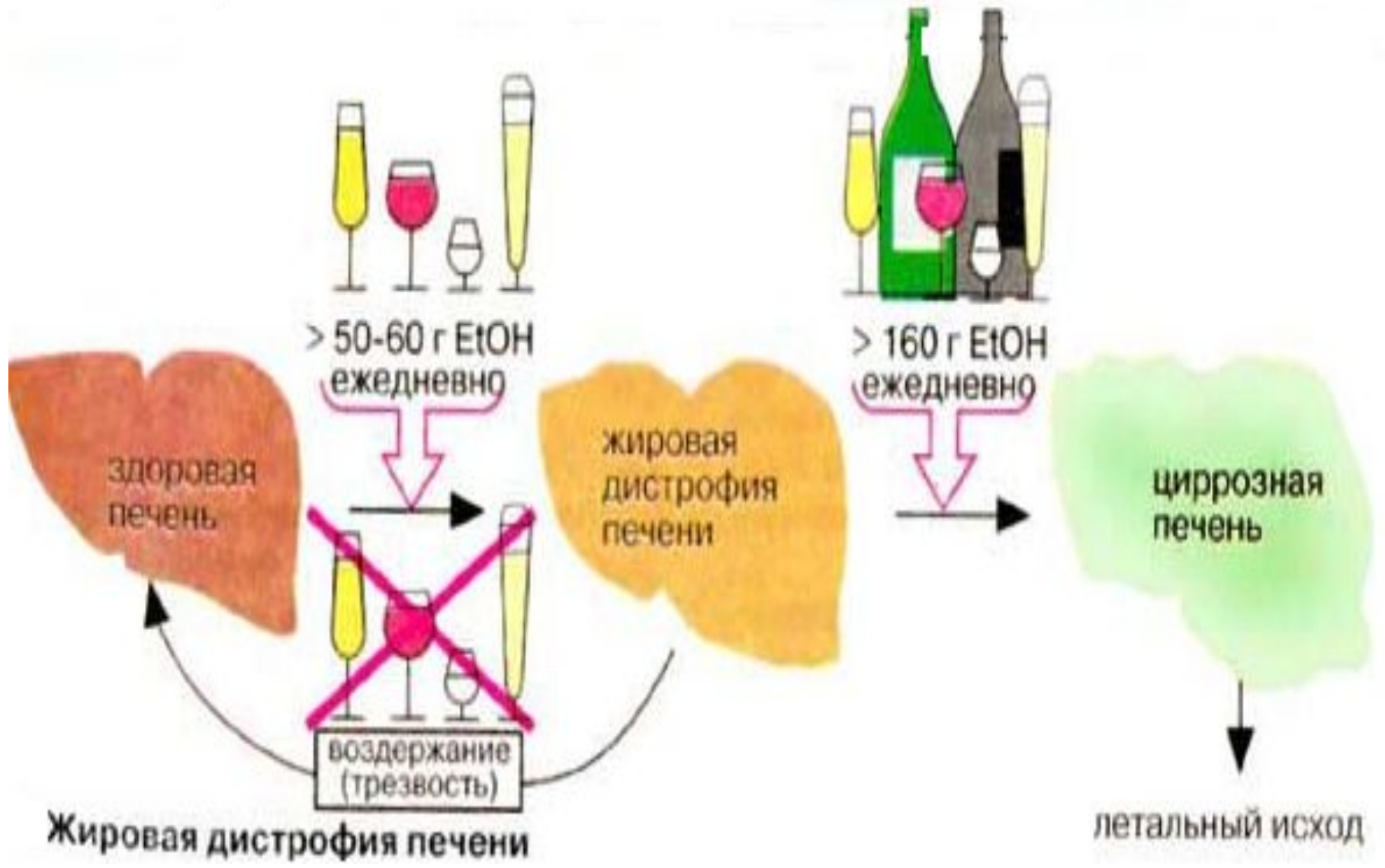
Возникает при накоплении в гепатоцитах ТГ.

**Этиологическими факторами яв-ся:**

Алкоголизм, СД, первичная гиперлиппротеинемия (ГЛП) типа IV и V, хроническая кислородная недостаточность (анемия, легочное сердце), интоксикации, внутрипеченочный холестаза, вирусный гепатит.

Предрасполагающими факторами являются избыточный вес, подагра, гликогенозы, порфирии, галактоземия.

Отсутствие или недостаточность в гепатоцитах метионина, холина, этаноламина, фактора метилирования- SAM (сульфоаденозинметионина) нарушает биосинтез фосфолипидов (ФЛ), что и является причиной накопления ТГ.



# Ожирение.

Это состояние характерно, прежде всего, для жителей развитых стран, у которых на 100% выше вероятность преждевременной (раньше, чем средняя продолжительность жизни) смерти. У людей с **избыточным весом эта вероятность выше на 10% - 25%.**

С проблемой ожирения тесно связаны вопросы гуморальной регуляции синтеза и распада ТГ в жировой ткани.

**Ожирение** развивается тогда, когда поступление в организм энергосубстратов превышает расходование энергии. Среди причин развития этого состояния, включающих **генетические** и **средовые** факторы, важнейшее значение имеют состав принимаемой пищи и **специфические регуляторы** энергетического баланса. Одним из таких соединений является продукт экспрессии так называемого гена ожирения (**ob - гена**) - **лептин (leptos – греч. «тонкий»)**.





- Нормальная мышь (**справа**) и мышь с ожирением (**слева**), у которой имеется **ob/db** мутация.
- Много лет назад генетики выявили у мышей два вида рецессивных мутаций. Наличие их в гомозиготном состоянии приводит к значительному ожирению. Гены получили название ob и db. Вес мышей с мутациями этих генов в три раза превышает вес нормального животного, а масса жира - в 5 раз. У них также появляются признаки диабета, непереносимости холода, подавления иммунитета, отставания в половом созревании

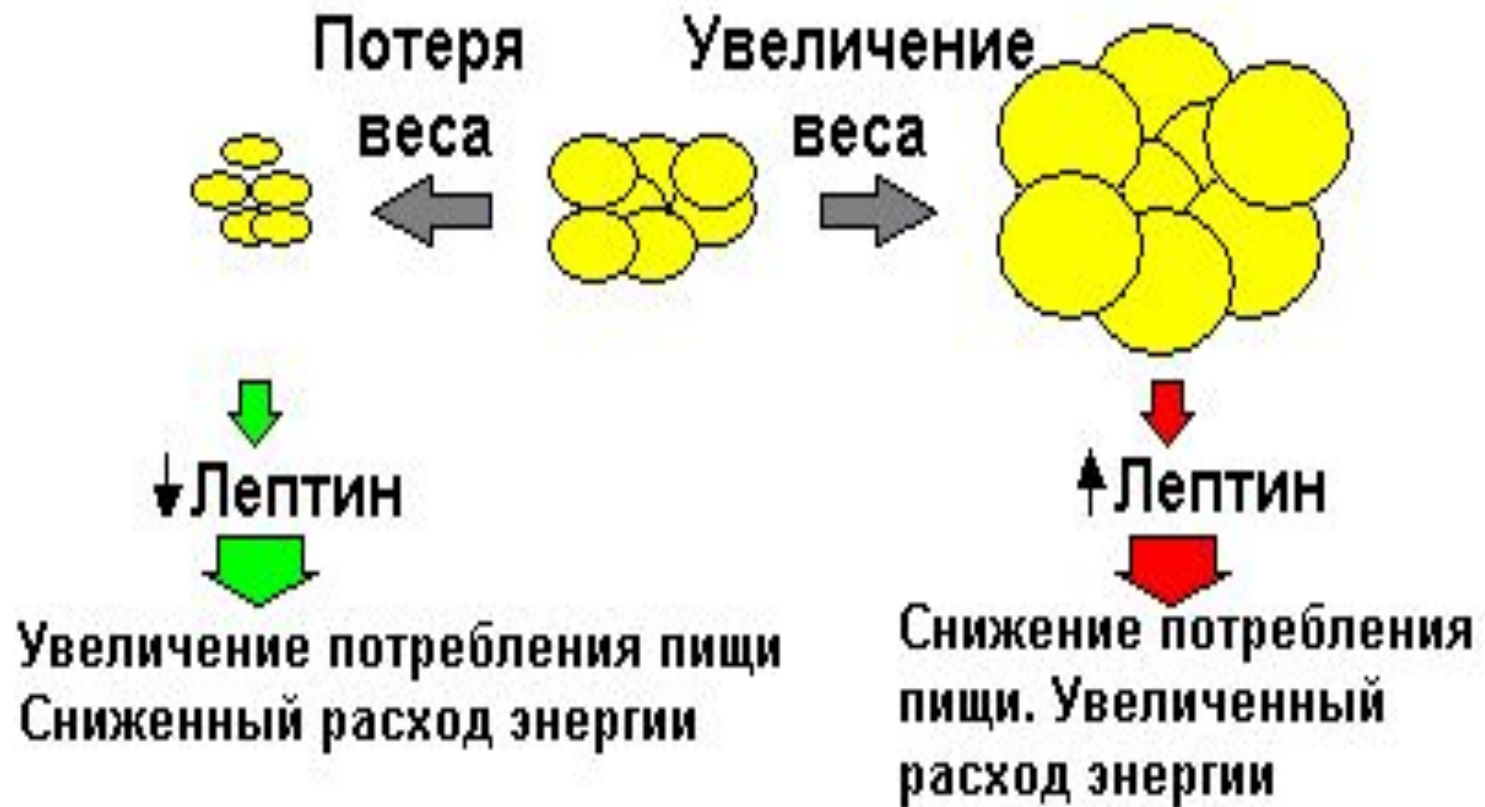
**Лептин** является белком, состоящим из 167 аминокислот. Местом синтеза **лептина** являются адипоциты, в гораздо меньшей степени - **эпителиальные клетки желудка и плаценты**. Причем, чем больше в этих клетках накапливается ТГ, тем больше там образуется **лептина**. Образовавшись, белок секретируется адипоцитами и **не депонируется** в клетках. До настоящего времени неизвестны механизмы, регулирующие экспрессию об генов. По всей вероятности, к этому процессу имеют отношение глюкокортикоиды и инсулин.

Действие **лептина** на депонирование триацилглицеролов в жировой ткани опосредовано его влиянием на *гипоталамические центры*, контролирующие поведение и чувство голода, температуру тела и энергозатраты. Такое его влияние опосредовано взаимодействием со специфическими рецепторами.

**Рецептор для лептина кодирует ген – db.**

Клонирование гена осуществили в 1995г. Он имеет в своем составе 1 **трансмембранный домен**. Экспрессия рецептора осуществляется в мозге (гипоталамус, хориоидное сплетение), **T-лимфоцитах, эндотелиальных клетках сосудистой стенки, меньше – в легких и почках**. Он обнаружен у мышей и у человека.

# Действие лептина





В регуляции массы тела участвуют также:

**Нейропептид Y.** Синтезируется во многих областях мозга; самый мощный из известных на сегодняшний день стимуляторов аппетита; снижает расход энергии; **лептин** подавляет аппетит, ингибируя экспрессию **нейропептида Y.**

- **Меланокортины**. Воздействуют на некоторые гипоталамические нейроны и ингибируют потребление пищи.
- **Карбоксипептидаза E (жировой ген)** – фермент-протеаза → процессинг проинсулина и др. гормонов  
(**нейропептида Y**)



**Митохондриальные разобщающие белки** – обнаружены в буром жире, белом жире и мышечных клетках. Они **разобщают процессы тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования**, тем самым энергия, которая выделяется в ходе тканевого дыхания расходуется на теплопродукцию, а не на анаболические процессы в виде АТФ.

***Бета-адренергические рецепторы*** – присутствуют в жировой ткани;  
связывание норадреналина с этим рецептором на поверхности адипоцитов  
→ усиление транскрипции  
**митохондриальных разобщающих белков** → **увеличенное теплообразование** в результате окисления жирных кислот.

У человека, как оказалось, мутации **ob** и **db** генов редко являются причиной патологического ожирения. Вместе с тем, концентрация **лептина** в крови у таких людей обычно повышена, что позволяет думать скорее о какой-то **потере чувствительности к лептину**, но не о дефиците этого белка.

Холестерин- составная часть клеточных мембран и ЛП, особенно ЛПНП.

Независимо от происхождения, свободный ХС встраивается в липидные мицеллы, включающие СЖК, желчные кислоты и лизолецитин.

- 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.

- Окисление ХС это его единственный путь его необратимого удаления из организма, т.е. из мембран и ЛП-комплексов., и этот процесс характерен не для всех типов клеток. Оксигеназные системы находятся в клетках печени и органов, синтезирующих стероиды.
- Окисление ХС идет двумя путями:  
**за счет биосинтеза желчных кислот** и **биосинтеза стероидных гормонов.**

**Первый путь окисляет от 60-80% всего ежедневно, образующегося в организме ХС, второй путь- всего 2-4%. Монооксигеназный путь окисления протекает при участии цитохрома P450. Желчегенез ускоряется при гиперхолестеринемии и снижается у больных атеросклерозом**

Холестерин в патологии. В основу классификации **холестериноза (накопления ХС)** и **холестеринопатий** положен принцип содержания ХС в **целом организме, крови, в отдельных органах**



## **Содержание ХС в мембранах клеток**

**Повышенное содержание ХС в мембранах- неосложненное течение- физиологическое старение**

**Осложненное течение - атеросклероз**

**Пониженное содержание ХС в мембранах:**

- а) канцерогенез**
- б) вирусные инфекции**

## **Содержание ХС в крови**

**Дислипотеинемия- изменение соотношения классов липопротеидов**

**Гиперлипотеинемия (ГЛП), классификация ВОЗ**

**Гипотеинемия**

## **Содержание ХС в отдельных органах, тканях**

**Липидозы ( Болезнь Нимана- Пика, болезнь Тея- Сакса и т.д.)**

# Изменение содержания ХС на уровне всего организма

## 1. Холестериноз:- накопление ХС

- а) неосложненный ( физическое старение, старость, смерть)- накопление ХС в плазматических мембранах, как результат снижения стероидогенеза ( секс-гормонов);
- б) осложненный (атеросклероз ) в форме ИБС ( инфаркт миокарда, кардиосклероз), ишемии мозга ( инсульт, тромбоз), ишемии конечностей ( гангрена), ишемии органов и тканей, дегенерации брадитрофных структур ( катаракта, остеохондроз), связанный с уменьшением желчеген

**б) осложненный (атеросклероз ) в  
форме ИБС ( инфаркт миокарда,  
кардиосклероз), ишемии мозга (**  
**ИНСУЛЬТ, тромбоз), ишемии**  
**конечностей ( гангрена), ишемии**  
**органов и тканей, дегенерации**  
**брадитрофных структур ( катаракта,**  
**остеохондроз), связанный с**  
**уменьшением желчегенеза.**

Дефицит **ХС** в мембранах клеток

- а) **злокачественные новообразования**, сопровождаются **гипоХС**, с низким содержанием **ХС** в плазматических мембранах клеток.;
- б) вирусные инфекции сопровождаются **гипоХС**, повышенной проницаемостью плазматических мембран для вирусов

**А т е р о с к л е р о з**

В этиологии атеросклероза ведущая роль принадлежит **риск-факторам**, в частности **артериальной гипертензии (АГ)**, **эмоциональной лабильности**, **курению**, **гиперТГ-демии**. Сферу этих факторов можно ограничить, если выделить **3** категории больных, в одной из которых влияние этих факторов в развитии атеросклероза действительно **велико**, а в другой **несущественно**.

**1. группа-** это лица, устойчивые к развитию атеросклеротических изменений. Содержание ХС у них в крови **< 5.2 ммоль/л** и частота атеросклеротических изменений **МИНИМАЛЬНА**. К этой группе относятся **долгожители, новорожденные и лица** с наследственной гипобеталипопротеидемией (отсутствие ЛПНП в крови) или семейным дефицитом ЛПВП.

**Даже полное отсутствие ЛПВП не приводит к развитию атеросклеротических изменений сосудов эласто-мышечного типа. Действие факторов риска на эту популяцию не приводит к развитию атеросклероза.**



**2.группа-** это люди с содержанием **ХС** от **5.2-до 9 ммоль/л**, т.е. основная часть взрослого населения. **Влияние факторов риска в этой группе является решающим при образовании атеросклеротических изменений и появления атеросклероза любой локализации.**

**Большую роль в диагностике заболеваний играет холестеринový индекс атерогенности, когда высокая концентрация ХС в ЛПНП, на фоне низкого содержания ЛПВП является плохим прогностическим признаком. Отдельные факторы риска влияют на развитие атеросклероза **В различной степени****

3-ю группу составляют лица с концентрацией **ХС в плазме ВЫШЕ, чем 9 ммоль/л. Это больные атеросклерозом** и отсутствие атеросклеротических изменений сосудов при такой концентрации ХС в крови **встречается крайне редко.**

Следует отметить, что **подавляющее большинство людей принадлежит ко 2 группе.** Поэтому ограничение сферы деятельности других факторов за исключением ХС, в определенной популяции людей, переводит стероид из категории **способствующих**, в категорию **причинных.**

## **Факторы, влияющие на уровень ЛПНП у человека**

**ЛПНП повышены при:**

**Старение**

**Насыщенные жиры в диете**

**Высокое потребление ХС**

**Диета с низким содержанием грубых волокнистых  
продуктов**

**Потребление алкоголя**

**Беременность**

**Ожирение**

**Диабет**

**Гипотиреоз**

**Болезнь Кушинга**

**Уремия**

**Нефроз**

**Наследственные гиперлипидемии**

# **ЛПНП понижены при**

**У новорожденных**

**При употреблении полиненасыщенных  
жиров в диете**

**Низком потреблении ХС**

**Диета с высоким содержанием грубых  
волоконистых продуктов**

**Воздержании от алкоголя**

**Роды**

**Потеря массы тела**

**Эффективное лечение диабета**

Содержание ЛПНП - у мужчин **выше**,  
чем у женщин в **пременопаузе**, и  
**ниже**, чем у женщин в **постменопаузе**

## **Связь с низким уровнем ХС ЛПВП**

- Принадлежность к мужскому полу
- Прогестагены, андрогены
- Ожирение
- ГиперТГ-я
- Потребление большого количества углеводов
- Диабет у взрослых
- Курение



## **Связь с высоким уровнем ХС ЛПВП**

--Принадлежность к женскому полу

-Эстрогены

-Снижение массы тела

-Высокая физическая активность

-Умеренное потребление алкоголя

Для большинства лабораторий приемлемым является определение содержания в сыворотке крови холестерина и триацилглицеролов, раздельное определение содержания холестерина в ЛПВП и ЛПНП + ЛПОНП. Нормальным считается концентрация ХС до 200 мг% (около 5,2 ммоль/л).

- Большой информативностью в качестве предсказателя атеросклеротического поражения коронарных сосудов обладает показатель ХС в составе ЛПВП. Еще более информативными является коэффициент, отражающий отношение атерогенных ЛП к антиатерогенным.

$$K = \frac{\text{ХС ЛПНП} + \text{ХС ЛПОНП}}{\text{ХС ЛПВП}}$$

Чем выше этот коэффициент, тем больше опасность возникновения и прогрессирования заболевания. У здоровых лиц он не превышает 3-3,5 (у мужчин выше, чем у женщин). У больных ИБС он достигает 5-6 и более единиц.

Аккумуляция холестерина в сосудистой стенке происходит вследствие дисбаланса между поступлением его в интиму сосудов и его выходом. В результате такого дисбаланса холестерол там накапливается. В центрах накопления холестерина формируются структуры - атеромы. Наиболее известны два фактора, которые вызывают дисбаланс в обмене холестерина.

Во-первых, это изменения частиц ЛПНП (гликозилирование, перекисное окисление липидов, гидролиз фосфолипидов, окисление апо В). Поэтому они захватываются специальными клетками - "мусорщиками" (главным образом, макрофагами).

Захват липопротеиновых частиц с помощью "мусорных" рецепторов протекает бесконтрольно. В отличие от апо В/Е - опосредованного эндоцитоза это не вызывает регуляторных эффектов, направленных на снижение поступления в клетку ХС, описанных выше.

<b>Характеристики</b>	<b>Рецептор к апо Е («рецептор обломков»)</b>	<b>Рецептор «мусорщик»</b>	<b>Рецептор к апо В/Е (к ЛПНП)</b>
<b>Тканевая локализация</b>	<b>Печень</b>	<b>Макрофаги/моноциты, эндотелиальные клетки синусоидных капилляров печени</b>	<b>Фибробласты, гладкомышечные клетки, адипоциты, печень, надпочечники, яичники, семенники, лимфоциты, макрофаги</b>
<b>Липопротеиновые лиганды</b>	<b>Обломки ХМ, ЛПВП, обогащенные апо Е</b>	<b>Химически измененные ЛПНП; бактериальный липополисахарид</b>	<b>ЛПНП, ЛПВП, обогащенные ХС, ЛПОНП, обломки ХМ</b>
<b>Функции</b>	<b>Поглощение обломков ХМ и ЛПВП, обогащенных ХС; доставка ХС в печень</b>	<b>Поступление в клетки и разрушение измененных липопротеинов;</b>	<b>Регуляция уровня ЛПНП; перераспределение ХС; утилизация ХС</b>



В результате макрофаги переполняются липидами, теряют функцию поглощения отходов и превращаются в пенистые клетки. Последние задерживаются в стенке кровеносных сосудов и начинают секретировать факторы роста, ускоряющие клеточное деление. Возникает атеросклеротическая пролиферация клеток

Во-вторых, это неэффективное высвобождение холестерина из эндотелия сосудистой стенки циркулирующими в крови ЛПВП.

Антиатерогенные свойства ЛПВП не ограничиваются участием этих частиц в обратном транспорте ХС. Они также участвуют в утилизации липидов, находящихся в составе липопротеинов, богатых ТАГ. Кроме того, ЛПВП стимулируют образование простаглицлина и задерживают, следовательно, агрегацию тромбоцитов; они задерживают проникновение ЛПНП в интиму артерий; тормозят пролиферацию гладкомышечных клеток артериальной стенки; способствуют солюбилизации комплексов ЛПНП - гликозаминогликан

Кроме того, ЛПВП стимулируют образование простаглицлина и задерживают, следовательно, агрегацию тромбоцитов; они задерживают проникновение ЛПНП в интиму артерий; тормозят пролиферацию гладкомышечных клеток артериальной стенки; способствуют солубилизации комплексов ЛПНП - гликозаминогликан

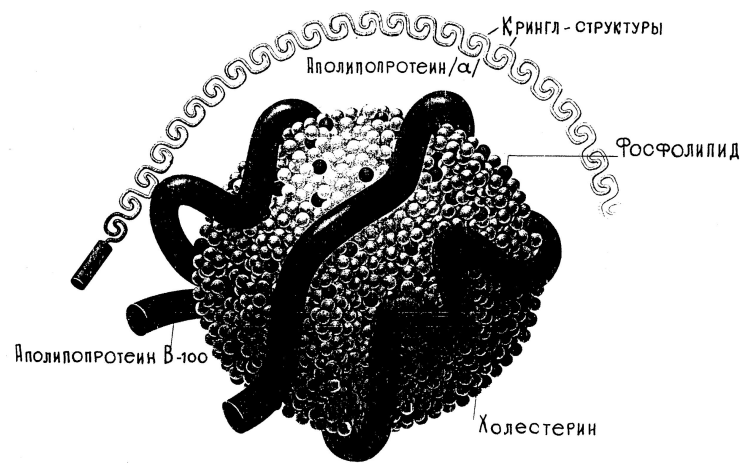
## Липопротейн (а)

В последнее время была установлена взаимосвязь атеросклероза ещё с одним видом липопротейнов - **липопротейном (а)**. В крови больных с предрасположенностью к атеросклерозу и отсутствием других факторов риска находится большое количество **ЛП (а)**. Высокий уровень его в крови сопутствовал приступам стенокардии, инфарктам, сужению сосудов. Высокий уровень липопротейна (а) занимает одно из ведущих мест среди наследуемых факторов риска коронарной болезни сердца.

Специальная диета и другие мероприятия, которые используются обычно для снижения факторов риска, не оказывают влияние на уровень **ЛП (а)**.

Концентрация **ЛП (а)** чрезвычайно стабильна в течение всей жизни в отличие от уровня **ЛПНП** и **ЛПВП**.

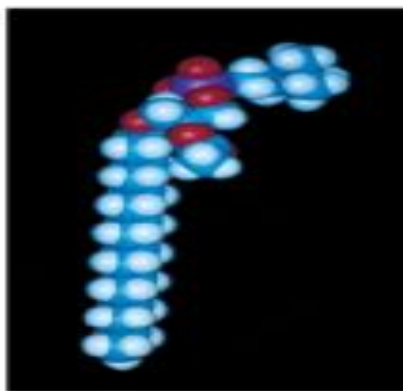
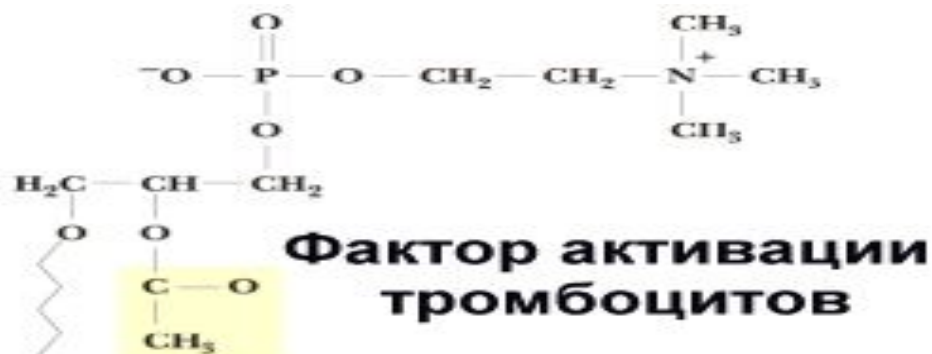
ЛП (а) представляет собой сферические частицы, флотирующие в диапазоне плотности между ЛПНП и ЛПВП (1,050-1,085 г/мл). По своей структуре он похож на ЛПНП. Частица содержит ХС, ФЛ и одну молекулу апо В-100. Основным отличительным признаком является наличие дополнительного большого белка, получившего название апо (а), который связан с апо В-100.



Имеется близкое структурное сходство апо (а) с **плазминогеном**. Плазминоген является предшественником протеазы крови - **плазмина**. Субстратом для него служит **фибрин**, главный белковый компонент кровяного сгустка. Так как **плазминоген** сам по себе не является активным ферментом, он может циркулировать в крови, не оказывая своего действия.



В ткани сердца распространены. К холиновым **плазмалогенам**, в частности, относится **фактор активации тромбоцитов** - медиатор, обладающий исключительной биологической активностью. Он способен вызывать клеточный ответ в концентрации **10-11 М**.



**Это соединение растворимым в воде в физиологических концентрациях. Синтезируясь в клетках эндотелия сосудистой стенки, **фактор активации тромбоцитов** содержится в тромбоцитах и регулирует сосудистый тонус, способствует **адгезии лейкоцитов**, является **прокоагулянтным фактором**.**

**В базофилах, нейтрофилах, эозинофилах, макрофагах и моноцитах он синтезируется в ответ на образование на их поверхности комплексов антигена с иммуноглобулином E.**

**Высвобождаясь из этих клеток, **фактор активации тромбоцитов** функционирует как медиатор повышенной чувствительности, воспалительных реакций и анафилактического шока. Он вызывает ответную реакцию в печени, сердце, гладкой мускулатуре, в легочной ткани**

Как правило, на атеросклеротических бляшках формируются сгустки крови. Это способствует повреждению сосудов, сужению их просвета и возникновению клинических проявлений атеросклероза. Поэтому пациентам с ишемической болезнью сердца **вводят активаторы плазминогена**, чтобы ускорить разрушение кровяных сгустков.

- **Апо (а)** и **плазминоген** содержат аминокислотные последовательности, **богатые цистеином**, которые образуют петли, получившие название **кринглов**. Каждый **крингл (а их всего 38)** состоит из нескольких десятков аминокислот и имеет три внутренних дисульфидных мостика. Каждая крингл-структура имеет свое функциональное значение.

- Предполагается, что у здорового человека ЛП (а) участвует в восстановлении повреждений сосудистой стенки. Когда возникает **дефект**, сгустки крови, богатые **фибрином**, постепенно закрывают его и препятствуют вытеканию крови из сосуда. На стадии заживления ран, когда сгусток начинает растворяться, частичное разрушение фибринового сгустка демаскирует центры, которые способствуют ассоциации ЛП (а) со **сгустком крови**

Роль ЛП (а) в атерогенезе. Оказалось, что по структуре апо (а) *похож* на "**фактор роста гепатоцитов**", стимулирующий размножение многих типов клеток. Возникла гипотеза, что **ЛП (а)**, подобно фактору роста гепатоцитов, стимулирует деление клеток, тем самым способствует атеросклеротической пролиферации клеток в сосудистой стенке.



С другой стороны, **апо (а)**, благодаря своему сходству с **плазминогеном**, конкурирует с ним за доступ к фибрину, к центрам связывания на поверхности клеток и к активаторам **плазминогена**. В то же время **апо(а)** не может растворять фибрин, как это делает **активный плазминоген**.

Это свойство **мешает проявлению плазминогеном** оптимальной активности и тем самым нарушает равновесие между образованием сгустка и его разрушением.

**В норме конкуренция** между **плазминогеном** и апо (а) не имеет большого значения, так как концентрация плазминогена в крови значительно **превышает** концентрацию апо (а).

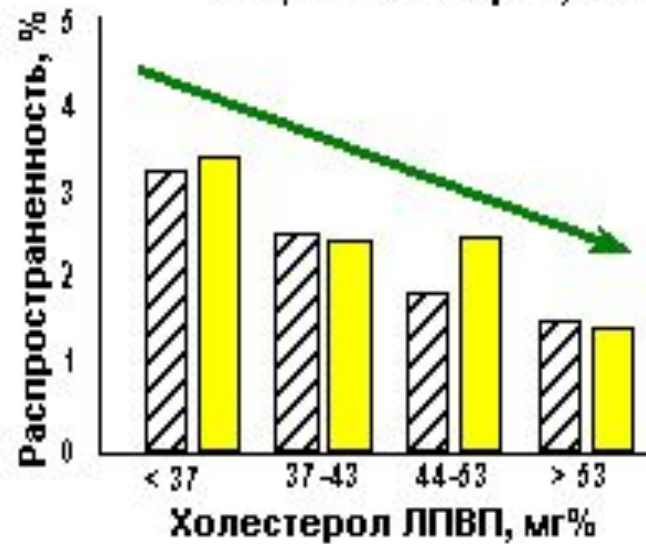
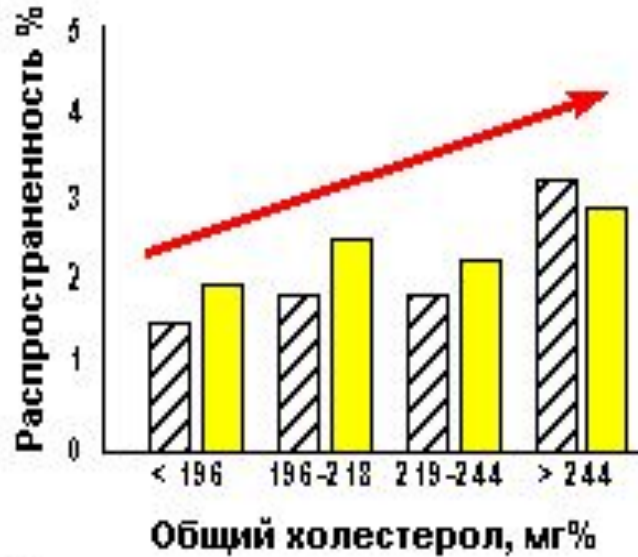
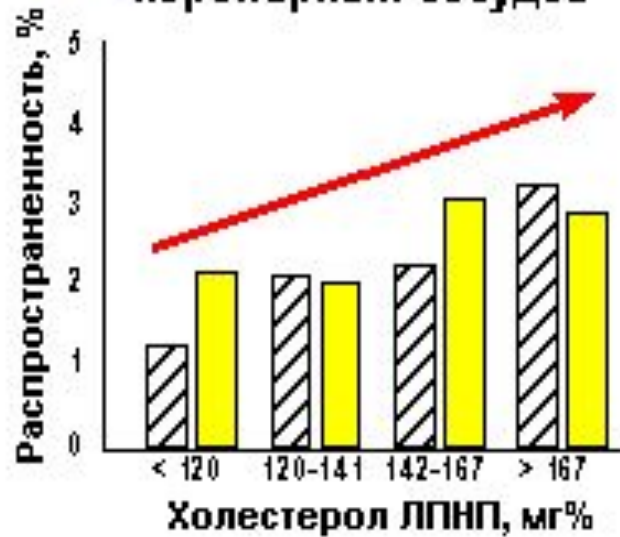
**При формировании же атеросклероза, которое занимает годы, даже небольшая задержка во времени растворения сгустка может оказать решающее влияние на развитие заболевания**

Чтобы добиться **частичной регрессии** атеросклеротической бляшки, необходимо снизить **общий ХС плазмы** до идеального уровня (**150-160 мг%**) и поддерживать этот уровень, по меньшей мере- **1,5-2 года**.

**Делипидация** атеросклеротических бляшек будет протекать быстрее, если дополнительно удастся повысить уровень **ЛПВП** в плазме крови.

# Распространенность коронаросклероза в зависимости от уровня холестерина в плазме крови

- ▨ Инфаркт миокарда
- Другие заболевания коронарных сосудов



**Дислипидопротеинемии**-изменение соотношения классов ЛП в крови – это **гипо** и **гиперхолестеринемии**. Это либо **первичные, наследственные гипо**, либо **вторично, приобретенные состояния**.

# Наследственные нарушения обмена липопротеинов плазмы крови

У небольшого числа людей наблюдаются **наследственные** нарушения обмена липопротеинов, проявляющиеся в **гипер**- или **гипо**липопропротеинемии. Причиной их является нарушение синтеза, транспорта или расщепления липопротеинов.

При болезни Тэнжера в плазме крови практически отсутствуют ЛПВП, а в тканях накапливается большое количество эфиров холестерина. Для данного состояния характерно также повышение уровня триацилглицеролов в плазме крови вследствие низкой активности липопротеинлипазы -ЛПЛ



Среди гиполиппротеинемий следует назвать абеталипопротеинемию, **наследственную гипобеталипопротеинемию** и **наследственную недостаточность ЛПВП (болезнь Тэнжера)**. Первое заболевание связано с нарушением **образования ХМ и ЛПОНП** (низкий уровень липидов в плазме крови, особенно, триацилглицеролов). При **втором заболевании организм способен образовывать ХМ**, в то время как концентрация ЛПНП составляет от 10% до 50% нормального уровня.

**Классификация ГЛП**  
**(гиперлипопротеидемий),**  
**предложенная Фредриксоном, была**  
**принята ВОЗ**

Согласно этой классификации, существование **I типа ГЛП** обусловлено недостаточной активностью **ЛПЛ**.

Вследствие этого из кровотока очень медленно выводятся хиломикроны. Они накапливаются в крови, **выше** нормы отмечается и уровень **ЛПОНП**.

**ГЛП-я II типа** делится на два подтипа: **IIa**, характеризующийся высоким содержанием в крови **ЛПНП**, и **IIb** (увеличение **ЛПНП** и **ЛПОНП**).

**II тип** ГЛП проявляется высокой, а в ряде случаев очень высокой, гиперхолестеролемией с развитием **атеросклероза и ишемической болезни сердца.**

Содержание ТГ в крови в пределах нормы (**II a** тип) или умеренно повышенное (**II б** тип).

Гиперлипопротеинемия **II типа** характерна для тяжёлого заболевания - наследственной гиперхолестеролемии, поражающей молодых людей.

В случае **ГОМОЗИГОТНОЙ** формы оно заканчивается смертельным исходом в молодом возрасте от **ИМ, инсультов** и **других осложнений атеросклероза**. Гиперлиппротеинемия **II** типа распространена широко.

При ГЛП **III** типа

(дисбеталипопротеинемии) нарушается превращение ЛПОНП в ЛПНП, и в крови появляются **патологические флотирующие ЛПНП** или ЛПОНП. В крови увеличено содержание ХС и ТГ. Этот тип **встречается достаточно** редко. В клинике сочетается с СД .

При **IV** **типе** ГЛП основное изменение заключается в увеличении **ЛПОНП**. В результате в сыворотке крови значительно **увеличено** содержание **ТГ**. Сочетается с атеросклерозом коронарных сосудов, ожирением, сахарным диабетом. Развивается главным образом у **взрослых людей** и является **весьма распространённым**.



**У тип ГЛП увеличение** в сыворотке крови содержания **ХМ** и **ЛПОНП**, связанное с умеренно пониженной активностью липопротеинлипазы. Концентрация **ЛПНП** и **ЛПВП ниже нормы**. Содержание **ТГ** в крови повышено, в то время как концентрация **ХС** в пределах нормы или умеренно повышена. Встречается **у взрослых людей**, но широкого распространения не имеет.

Типирование гиперлипопротеинемий проводится на основании исследования содержания в крови различных классов липопротеинов методами электрофореза и препаративного ультрацентрифугирования.

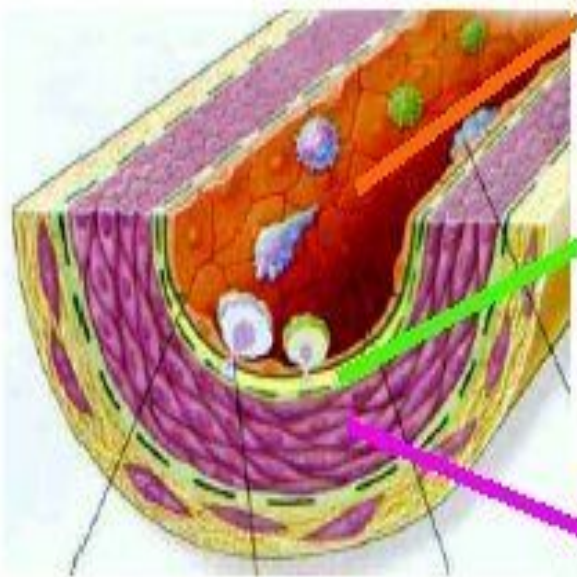
- Для большинства лабораторий приемлемым является определение содержания в сыворотке крови **ХС и ТГ**, отдельное определение содержания **ХС в ЛПВП и ЛПНП + ЛПОНП. Нормальным считается концентрация ХС до 200 мг% (около 5,2 ммоль/л).**

Уровень ХС в крови зависит от возраста, пола, региона проживания человека. Люди, проживающие в северных регионах, и потребляющие пищу богатую жиром, имеют высокий уровень критических липидов в крови с риском развития СС патологии, по сравнению с населением, обитающим в зоне морских бассейнов, а следовательно имеющим в рационе рыбу, овощи и зелень.

Появление и развитие атеросклеротических изменений рассматривается с позиций **инфильтрационной теории**, согласно которой основным действующим фактором, вызывающим образование и развитие атеросклеротических изменений в стенке сосуда является **ХС ЛПНП**

Этот класс ЛП подвергается **значительным изменениям** в зависимости от **питания**, **условий внешней и внутренней среды**.  
Меняется не только **липидный**, но и **апопротеиновый состав**, **заряд**, **жесткость ЛП- частицы**. При этом заметно **растет содержание иммуноглобулина LgG**.

**Апо-В** содержащие ЛП (ЛПНП и ЛПОНП) образуют растворимые комплексы с **ГАГ** соединительнотканного матрикса артерий, приводя к структурным изменениям стенки сосуда.



■ Эндотелиальные клетки

■ Коллаген и внеклеточный матрикс

■ Гладкомышечные клетки



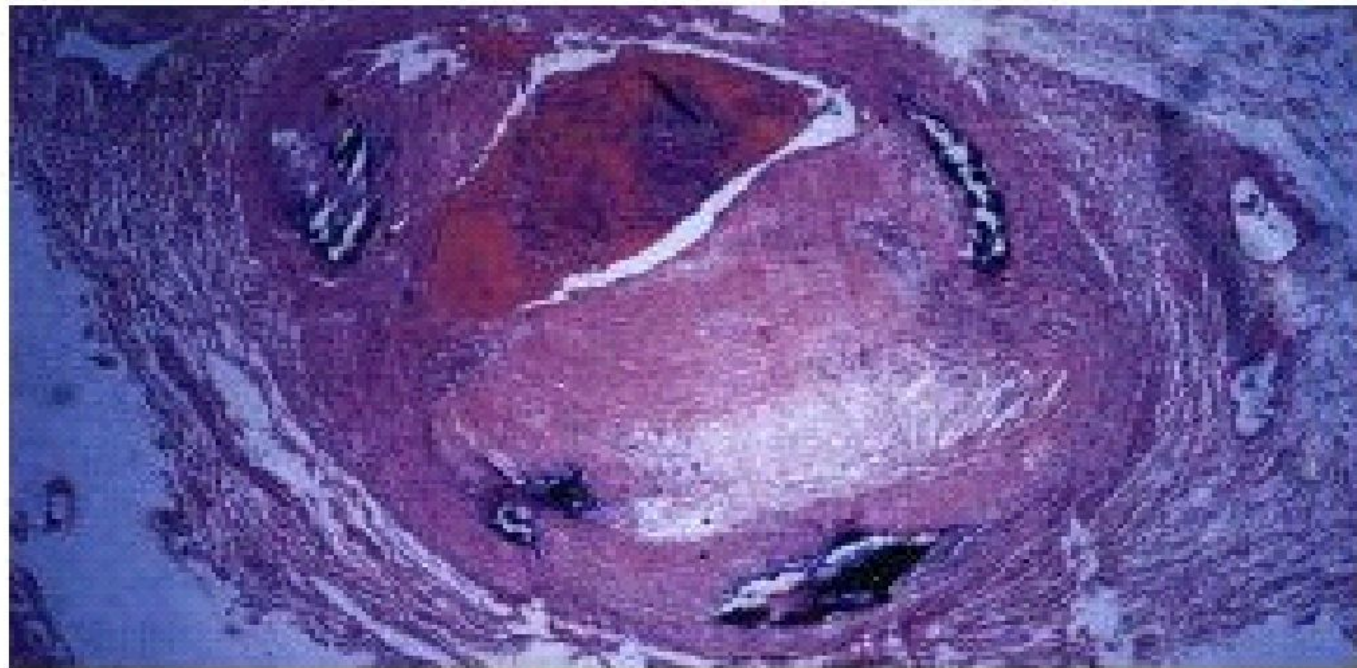
Проницаемость эндотелиальных клеток

Миграция лейкоцитов

Адгезия к эндотелию

Адгезия лейкоцитов

**Этап формирования бляшки  
Просвет артерии, пере-  
крытый атеросклероти-  
ческой бляшкой**





- Существенную роль в появлении ишемического синдрома при атеросклерозе имеет поражение клеток крови. Увеличение содержания ХС в мембране эритроцитов приводит к изменению ее физико-химических свойств и нарушению функции мембранно-связанных ферментов. Одновременно с индексом ХС/ФЛ увеличивается микровязкость и скорость агрегации тромбоцитов

- При этом снижается активность  $\text{Na}^+ \text{K}^+$  АТФ-азы, увеличиваются размеры эритроцитов, деформируемость клеток падает. Тромбоциты также накапливают ХС, скорость их агрегации также возрастает, мембрана становится более регидной. Такие же изменения характерны и для лимфоцитов.

Нарушение реологических свойств крови наряду с изменением микрососудов при холестеринозе обуславливает нарушение микроциркуляции и связанную с этим ишемию. Результатом этого является тромбоз, ишемия, склероз и некроз.

# Синтез внеклеточного матрикса



# Синтез внеклеточного матрикса- фиброзная бляшка





# Фиброзные бляшки и тромбоз



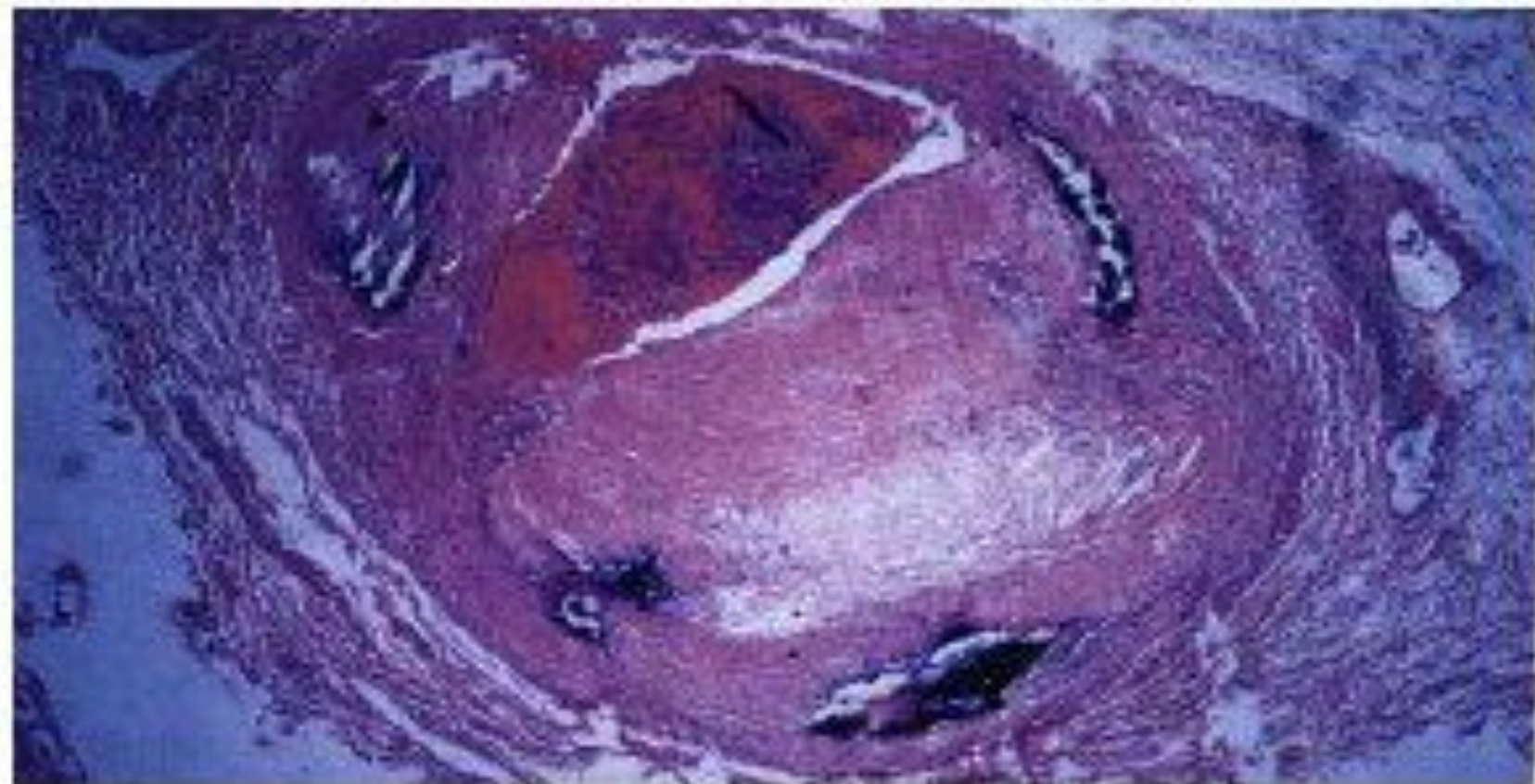
Этапы формирования бляшек

**Просвет артерии  
здорового человека**





**Просвет артерии, пере-  
крытый атеросклероти-  
ческой бляшкой**



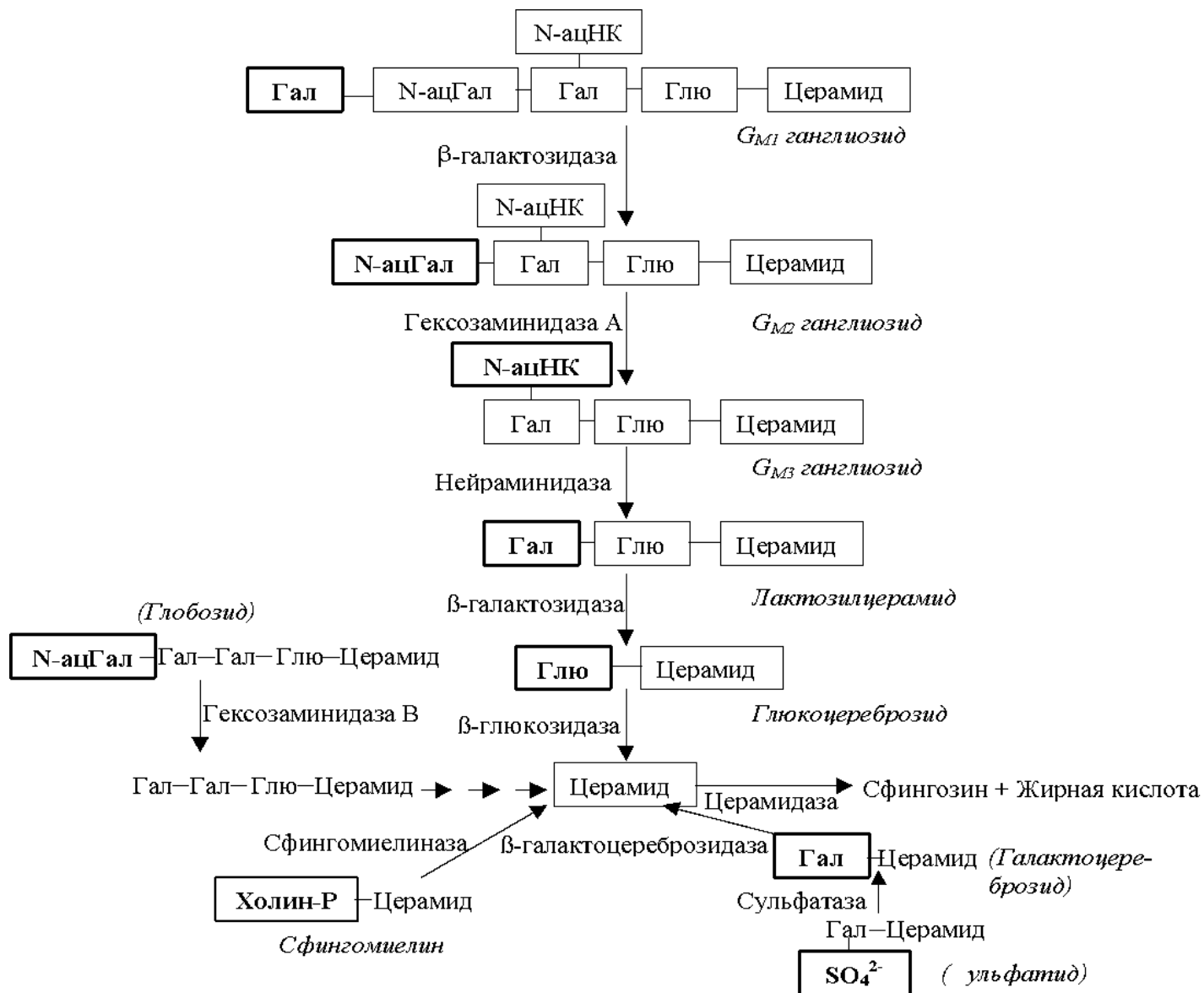
# Липидозы

- **Разрушение веществ в лизосомах и лизосомальные заболевания, вызванные недостатком ферментов**
- Поскольку сфинголипиды являются составляющими плазматических мембран, в ходе клеточного цикла они поэтапно разрушаются. Катаболизм этих соединений протекает в лизосомах, и нарушение какого-то одного его этапа делает невозможным последующие. В результате в лизосомах накапливаются недорасщепленные липиды. Наиболее частой причиной такого нарушения являются мутации генов, кодирующих лизосомальные ферменты.



- Катаболизм этих соединений протекает в лизосомах, и нарушение какого-то одного его этапа делает невозможным последующие. В результате в лизосомах накапливаются недорасщепленные липиды. Наиболее частой причиной такого нарушения являются мутации генов, кодирующих лизосомальные ферменты.

# Схема расщепления сфинголипидов и гликолипидов в клетке



**Заболевание** - фермента **Накапливаемое вещество** **Клиника.**  
**Болезнь** Гексозаминидаза А **Ганглиозид GM2** **УО, смерть**  
**Тэй-Сакса** **до 3 лет**

**Болезнь**  
**Сандхофа** Гексозаминидаза А **Ганглиозид GM2** **симптомы те же**

**Болезнь** Глюкоцереброзидаза **Глюкоцереброзиды** **Увеличение печени**  
**Гошеу** **селезенки, эрозия длинных костей**  
**костей** **и костей таза**

**Болезнь** Нимана-Пика

**Болезнь** Краббе

**Метахроматическая лейкодистрофия**

**Болезнь** Фабри

**Генерализованный**  
**ганглиозидоз**