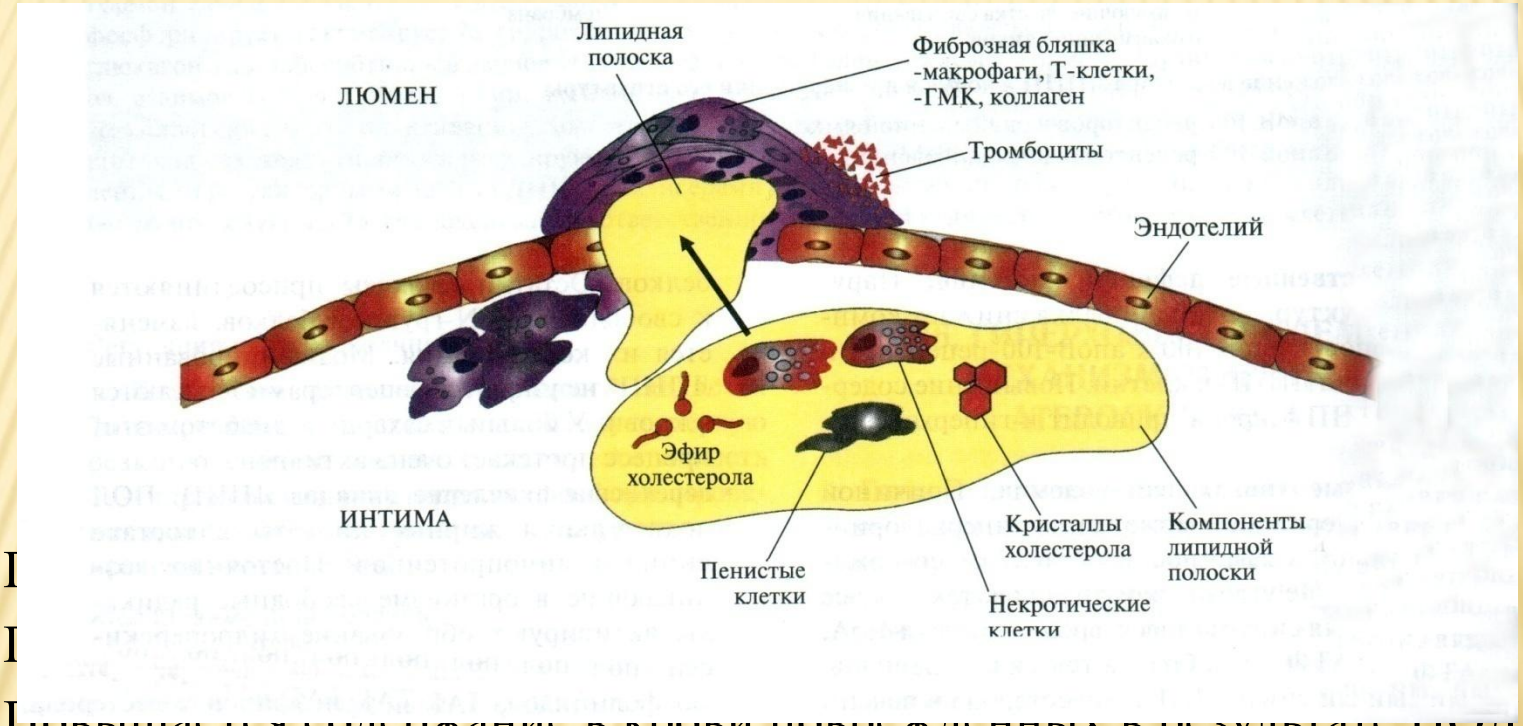
МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКИ



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

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА

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

1. Коэффициент **атерогенности** $\frac{X_{общ.} - X_{лпвп}}{X_{лпвп}}$ $\left(\text{или } \frac{X_{лпнп}}{X_{лпвп}}\right)$ - **не более 3,5**

2. Содерожание $X_{общ.}$ - не более **5,2 ммоль/л**

Максимальное снижение факторов риска !

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА

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

Изменение питания

Изменение образа жизни

Медикаментозное лечение

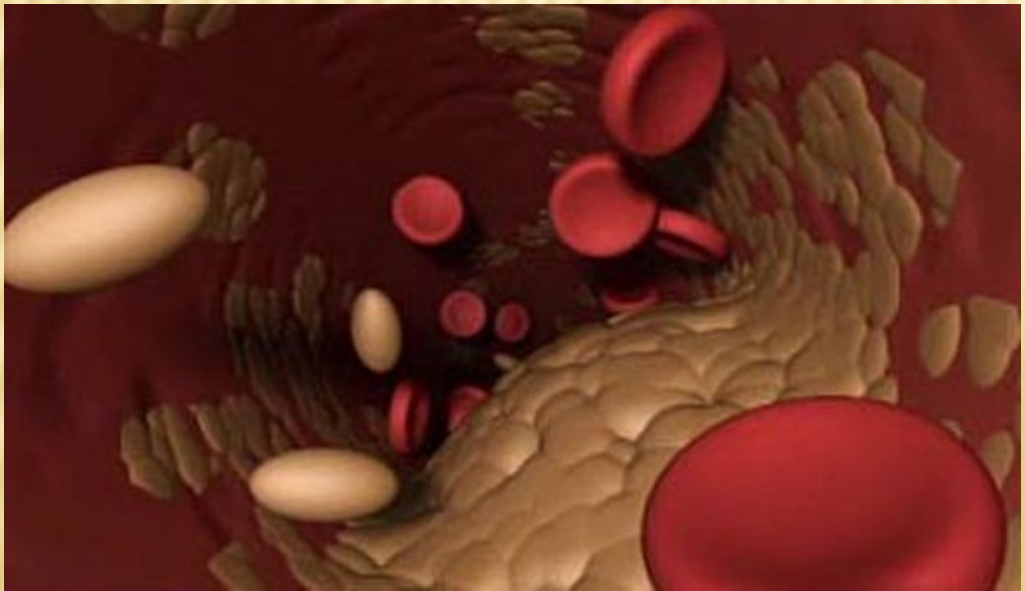
Эфферентные методы лечения

- снижение потребления холестерина
- снижение калорийности за счет жиров и углеводов
- увеличение потребления витаминов с антиоксидантным действием (С, Е, Р, А)
- отказ от курения (никотин повышает ПОЛ, в т.ч. ЛПНП)
- повышение физической активности (повышает ЛПВП)
- снижение стрессовых нагрузок
- полимеры, адсорбирующие желчные кислоты (холестирамин, холестерол и др.)
- никотиновая кислота и ее производные (снижают образование ЛПОНП)
- фибраты (клофебрат и др.) -повышают содержание ЛПВП
- препараты, содержащие полиненасыщенные жирные кислоты (омакора и др.) (снижают риск тромбообразования)
- ингибиторы ГМГ-СоА-редуктазы – статины (мевакор, закор и др.)

«Медицина есть прибавление и отнятие.

Отнятие всего того, что изменено,
прибавление же недостающего.

И кто это лучше делает,
тот и наилучший врач»



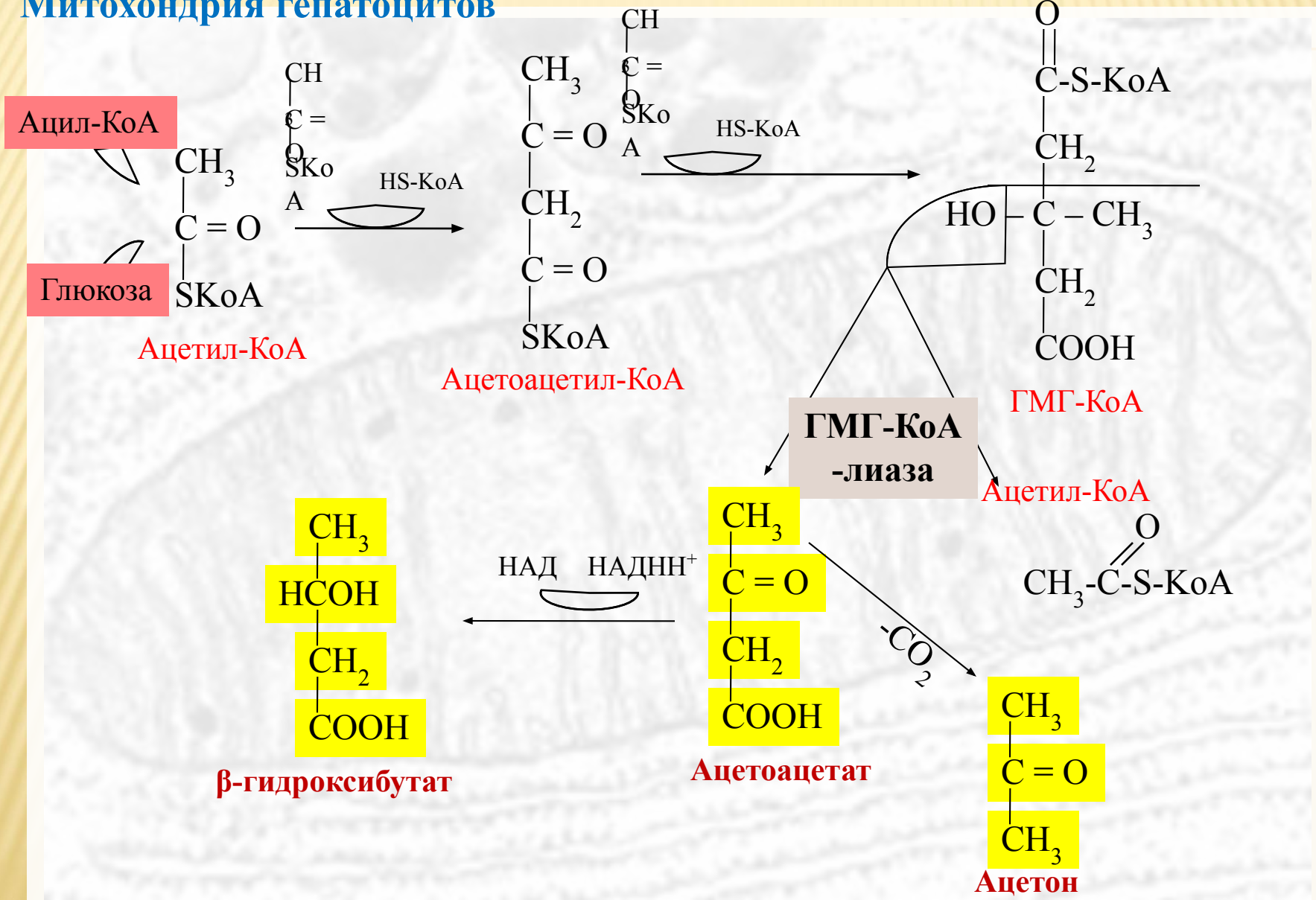
ГИППОКРАТ

ОБМЕН ФОСФОЛИПИДОВ, КЕТОНОВЫХ ТЕЛ. ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА ЛИПИДОВ В ОРГАНАХ И ТКАНЯХ

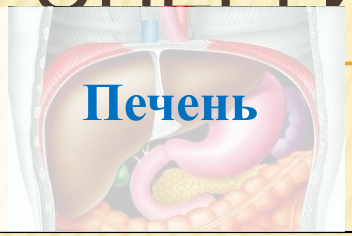
ОБМЕН КЕТОНОВЫХ ТЕЛ

Биосинтез кетоновых тел

Митохондрия гепатоцитов



КЕТОНОВЫЕ ТЕЛА КАК ИСТОЧНИК ЭНЕРГИИ



Ацетил-КоА → Ацетоацетил-КоА → Ацетоацетат → β-гидроксибутират

НЭЖК

Глюкоза

Ацетоацетат **β-гидроксибутират**

Ткани (мышцы, сердце, мозг)

Тиолаза

Сукцинил-КоА-ацетоацетат-трансфераза

Сукцинат

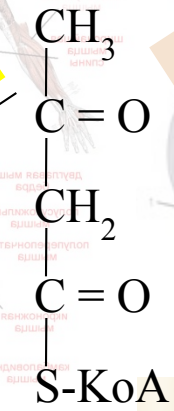
Сукцинил-КоА

β-гидроксибутират дегидрогеназа

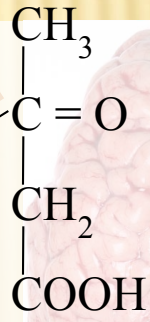
$NADHH^+$ НАД

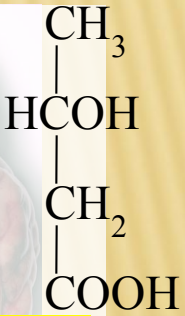
ЦТК ← 2 CH_3-C(=O)~S-KoA

Ацетил-КоА

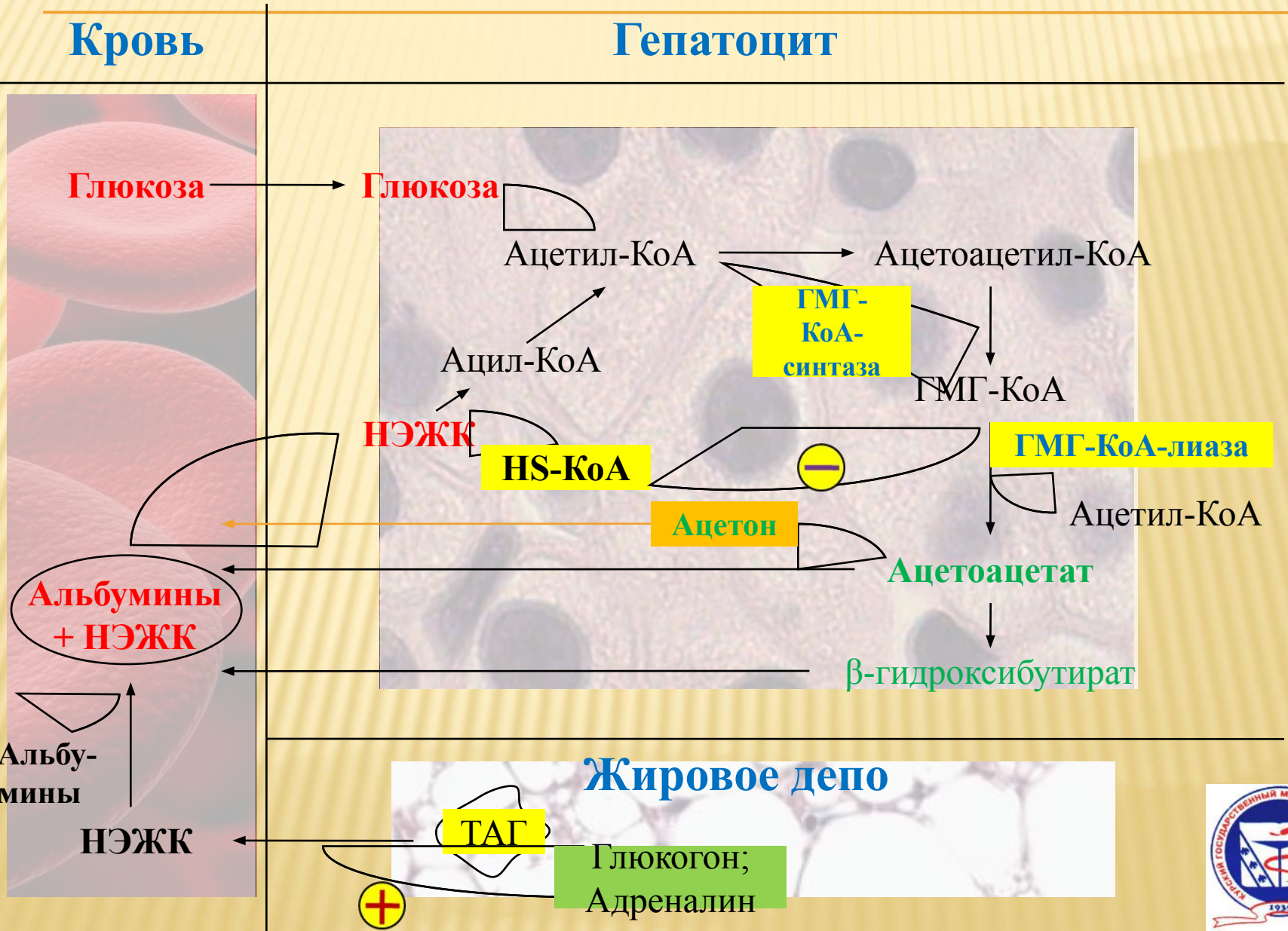


Ацетоацетил-КоА

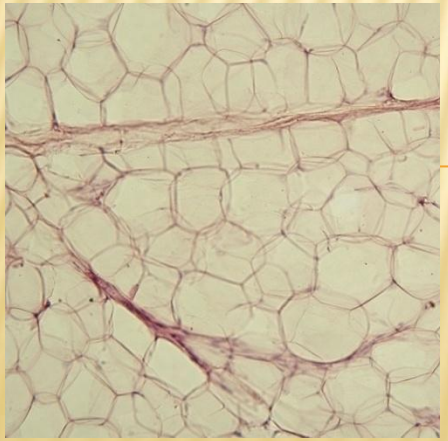


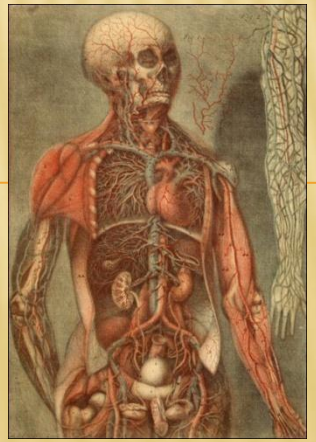


РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА КЕТОНОВЫХ ТЕЛ



МЕТАБОЛИЗМ ФОСФОЛИПИДОВ



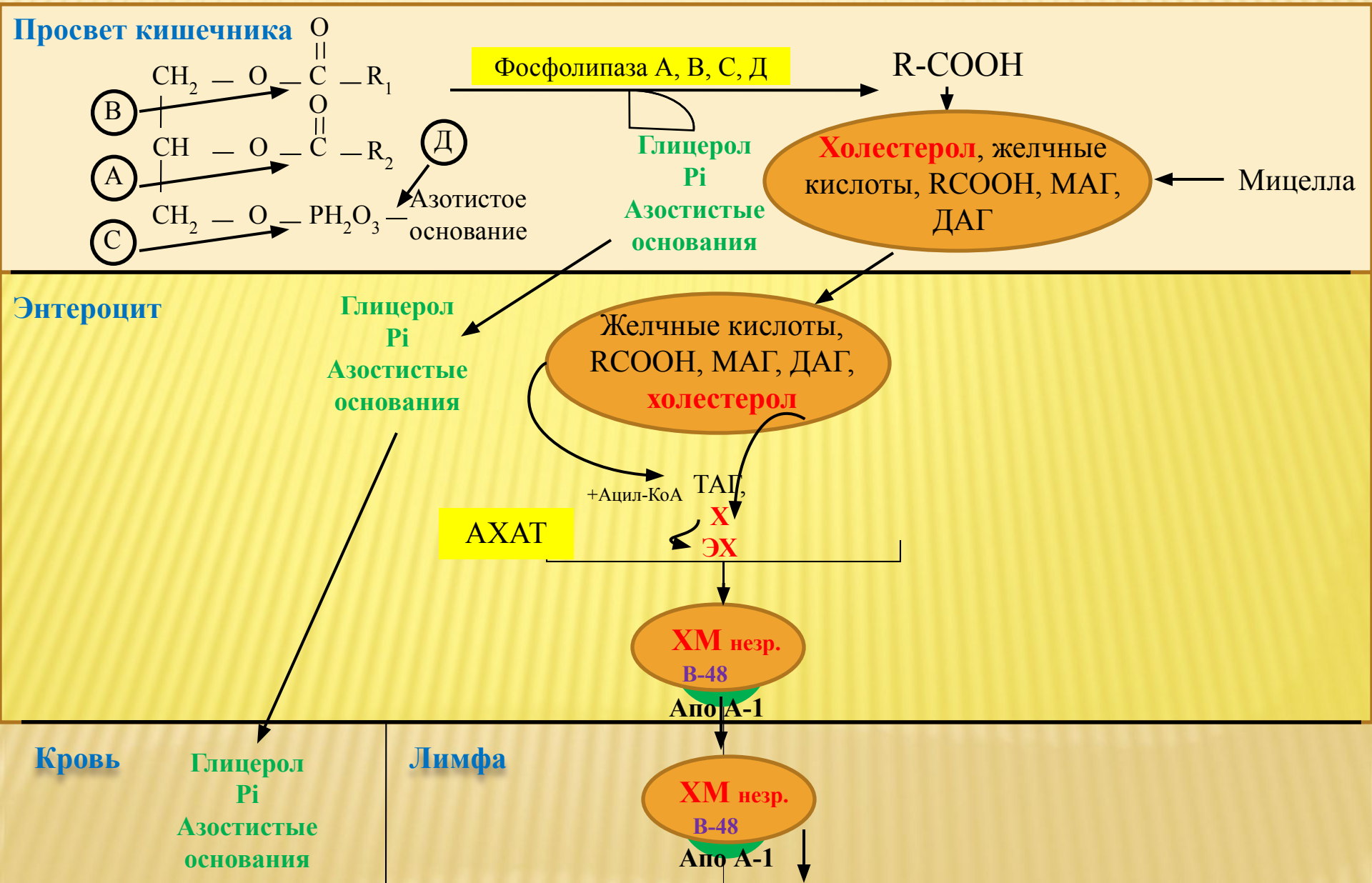


Значение фосфолипидов (ГФЛ, СФЛ, ГЛ)

В отличии от **ТГ и ЖК, ФЛ** не являются существенным энергетическим материалом . **ФЛ** играют важную роль:

1. структура и функции клеточных мембран;
2. формирование липопротеидных комплексов;
3. активация мембранных и лизосомальных ферментов;
4. проведение нервных импульсов;
5. свертывание крови;
6. процессы клеточной пролиферации и регенерации тканей;

ПЕРЕВАРИВАНИЕ, ВСАСЫВАНИЕ И ТРАНСПОРТ ГЛИЦЕРОФОСФОЛИПИДОВ

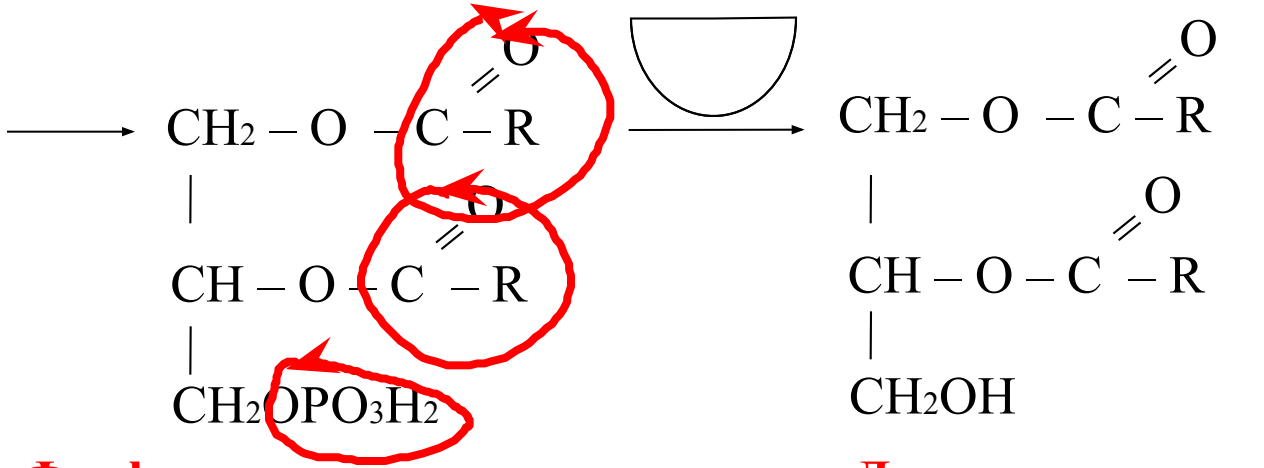


Биосинтез глицерофосфолипидов

(печень, кишечник, яичники, семенники, др. органы)

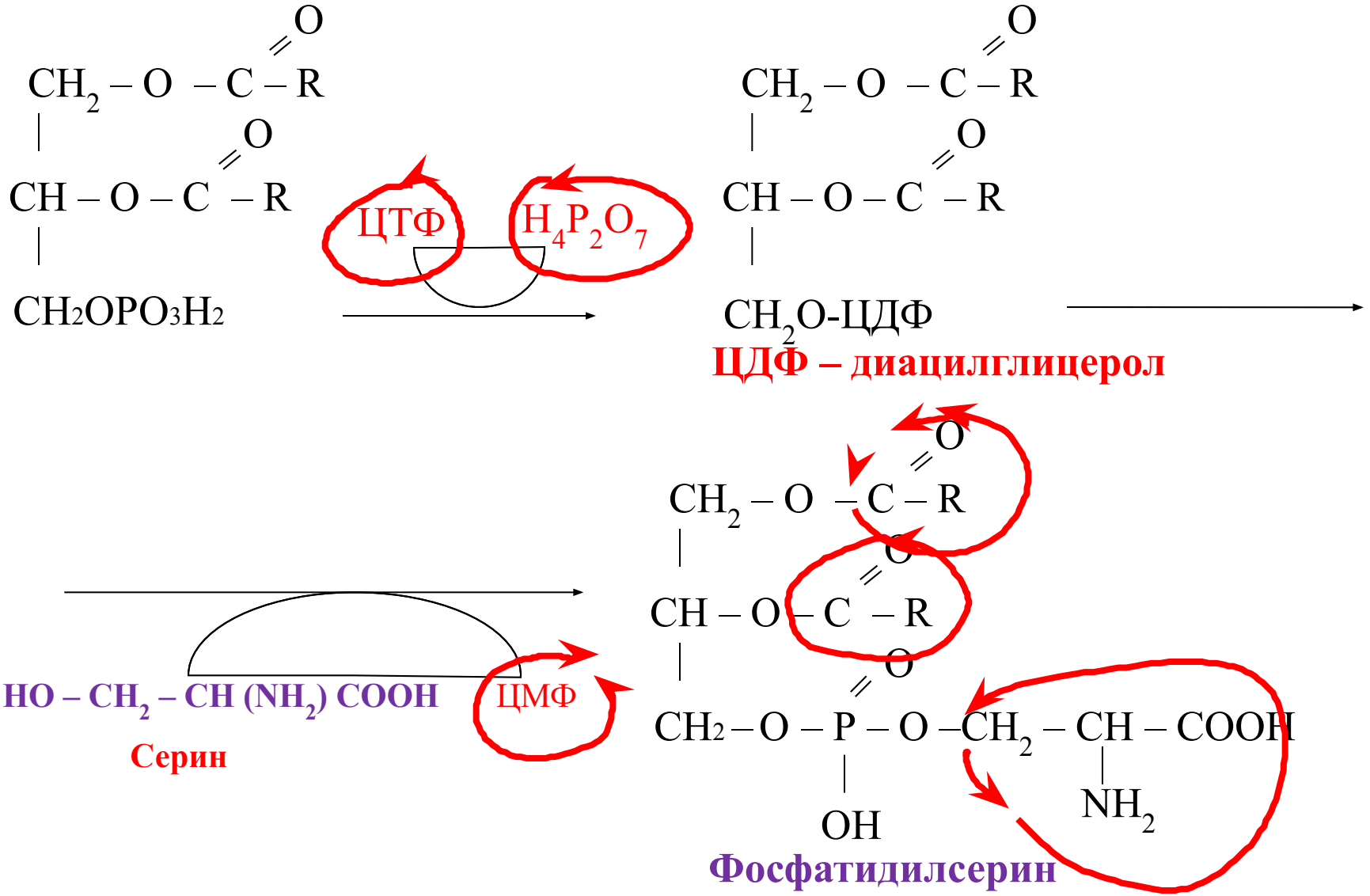
Глицерин → **Глицерол – 3 – фосфат** →

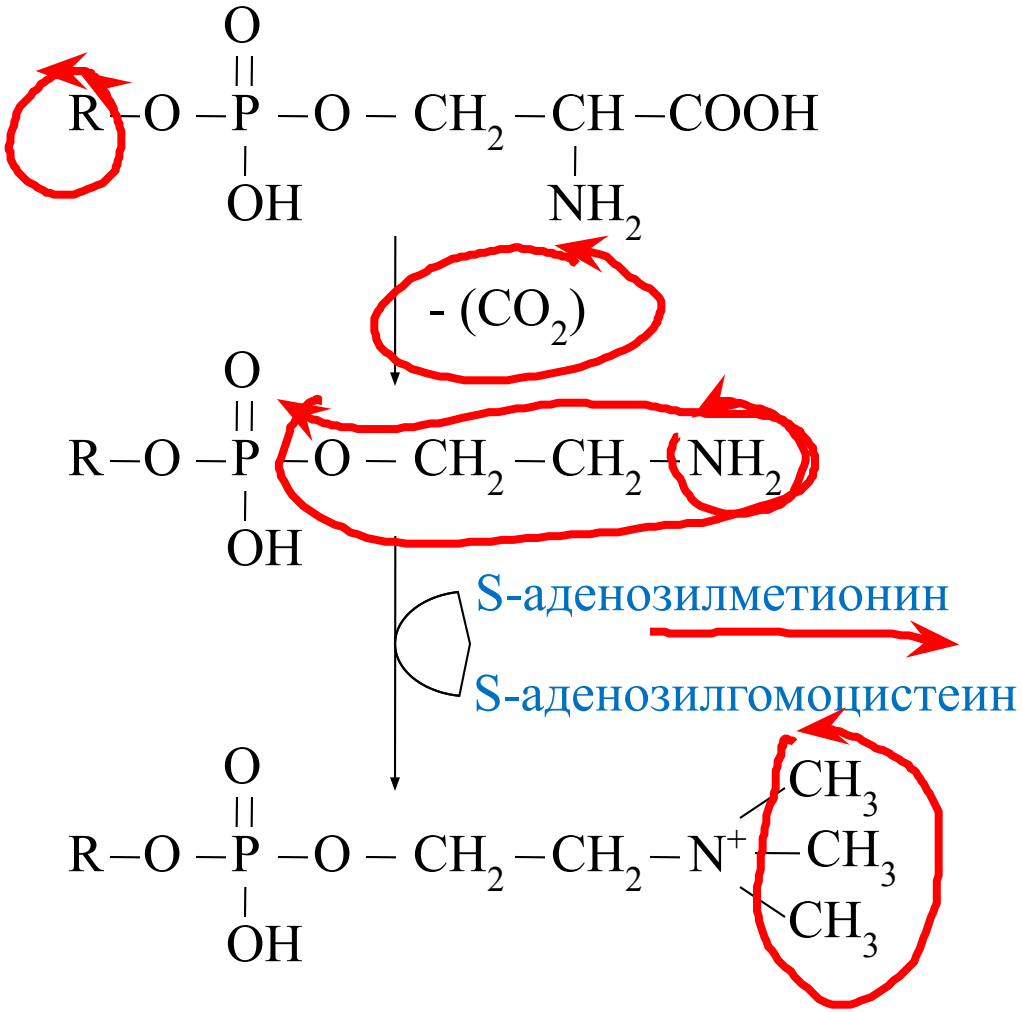
H_2O Pi



Фосфатидная кислота

Диацилглицерол


ЦТФ
$H_4P_2O_7$
$CH_2OPO_3H_2$
CH_2O-ЦДФ
ЦДФ – диацилглицерол
$HO – CH_2 – CH(NH_2)COOH$
Серин
ЦМФ
Фосфатидилсерин



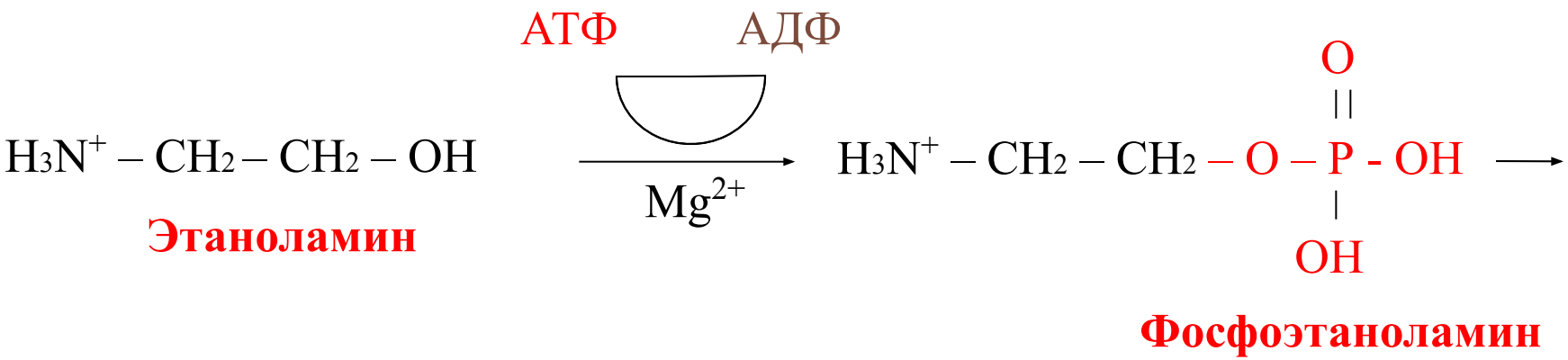
Фосфатидилсерин

Фосфатидилэтаноламин (кефалин)

Фосфатидилхолин (лецитин)

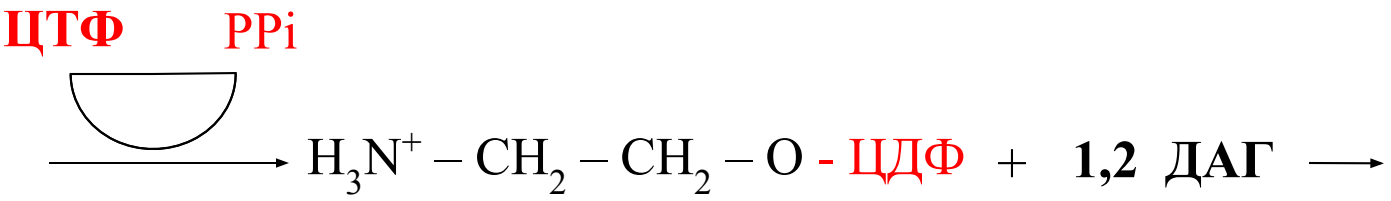
Биосинтез глицерофосфолипидов (2-ой путь)

Биосинтез фосфатидилэтаноламина



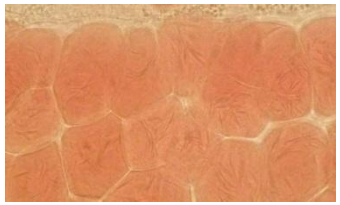
Этаноламин

Фосфоэтаноламин



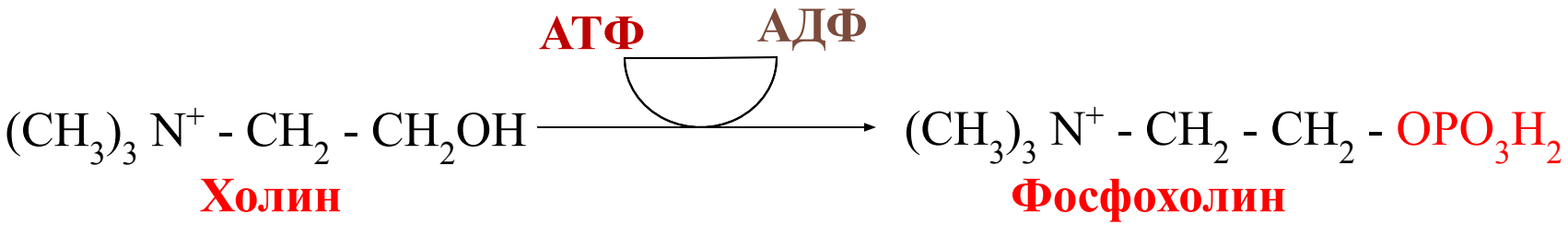
ЦДФ – этаноламин

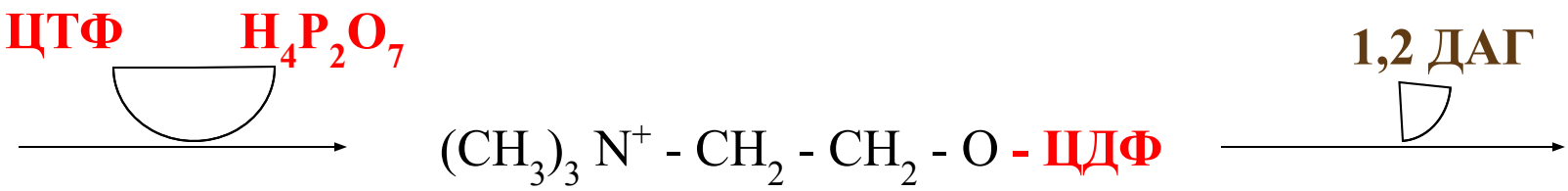
→ **Фосфатидилэтаноламин** + **ЦМФ**

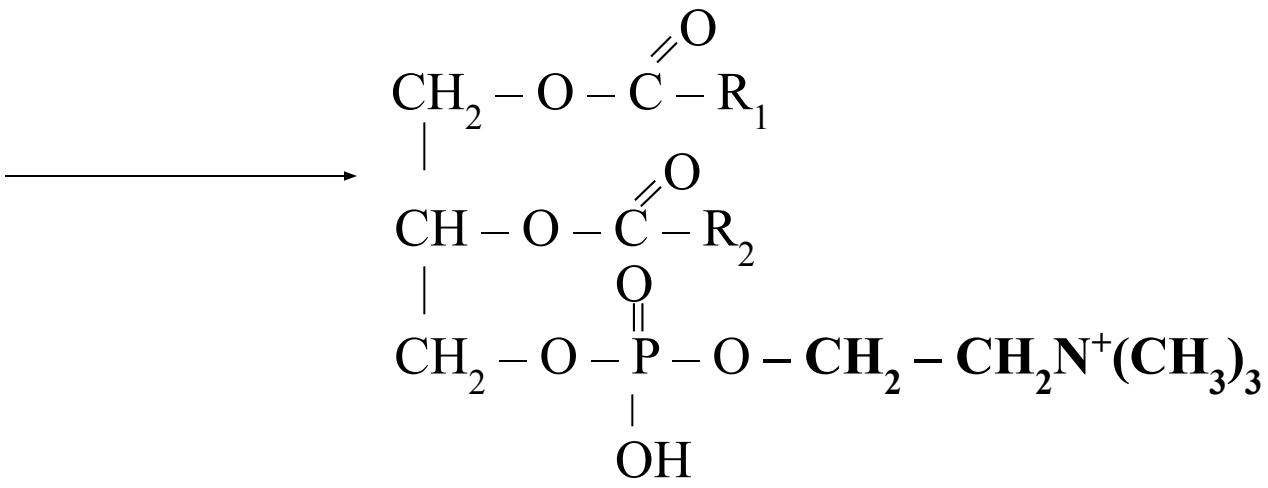


Биосинтез глицерофосфолипидов (2-й путь)

Биосинтез лецитина







Фосфатидилхолин

Строение липопротеидов плазмы крови (ХМ, ЛПОНП, ЛППП, ЛПНП, ЛПВП)

Периферические апопротеины (например, апоА-II, апоС-II, апо-Е)

Холестерол

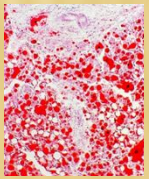
Фосфолипид

Триацилглицеролы (ТАГ)

Гидрофобные липиды

Интегральные апопротеины (апоВ-100 или апоВ-48)

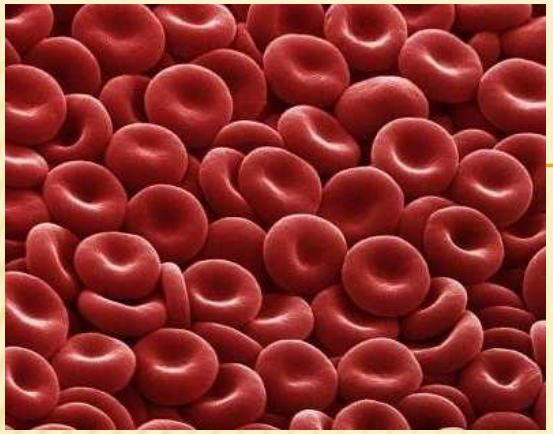
Эфиры холестерола



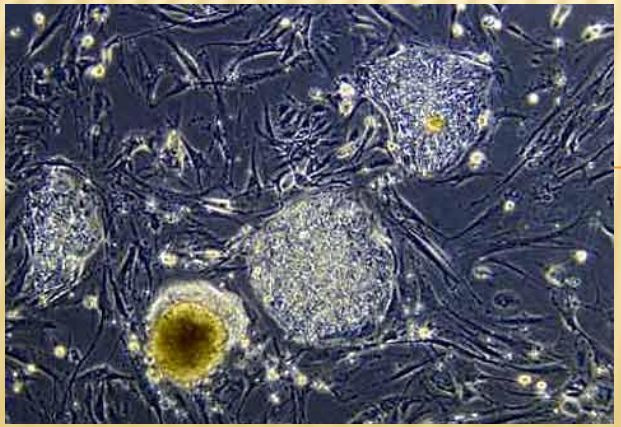
ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИПОПРОТЕИДОВ

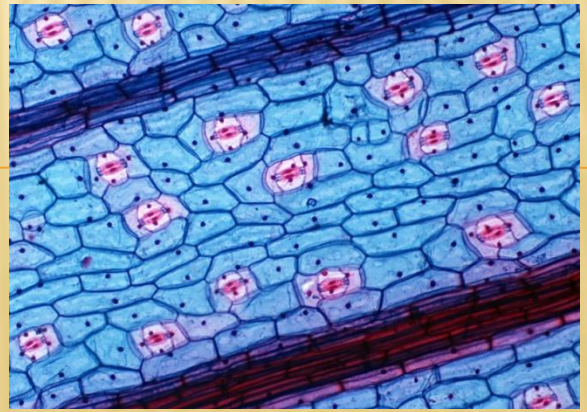
	ХМ	ЛПОНП	ЛППП	ЛПНП	ЛПВП
Плотность (г/мл)	< 0,95	0,96-1,006	1,007-1,019	1,02-1,063	1,064-1,21
Диаметр (нм)	100-1000	43	27	22	8
Электрофорети-ческая подвижность	остаются на старте	пре-β		β	α
Место образования	**тонка кишка**	**печень**	**кровь -** катаболизм ЛПОНП	**кровь -** катаболизм ЛПОНП через ЛППП	**печень -** катаболизм ХМ и ЛПОНП
Основная функция	**транспорт экзогенных ТАГ**	**транспорт эндогенных ТАГ**	**предшествен-ник ЛПНП**	**транспорт холестерина в ткани**	**обратный транспорт холестерина в печень**
Состав:					
ТАГ	90%	65%	20%	5%	5%
ЭХ, Х	5%	15%	25%	50%	20%
фосфолипиды	4%	10%	35%	25%	25%
белок	1%	10%	20%	20%	55%
апобелки	**A, B-48, C, E**	**B-100, C, E**	**B-100, E**	**B-100**	**A, C, E**

ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИПОПРОТЕИДОВ				
	ХМ	**ЛПОНП**	**ЛППП**	**ЛПВП**
Плотность (г/мл)	< 0,95	0,96-1,006	1,02-1,063	1,064-1,21
Диаметр (нм)	100-1000	43	22	8
Электрофорети-ческая подвижность	остаются на старте	пре-β	β	α
Место образования	**тонка кишка**	**печень**	**кровь -** катаболизм ЛПОНП через ЛПППП	**печень -** катаболизм ХМ и ЛПОНП
Основная функция	**транспорт экзогенных ТАГ**	**транспорт эндогенных ТАГ**	**транспорт холестерина в ткани**	**обратный транспорт холестерина в печень**
Состав:				
ТАГ	90%	65%	5%	5%
ЭХ, Х	5%	15%	50%	20%
фосфолипиды	4%	10%	25%	25%
белок	1%	10%	20%	55%
апобелки	**A, B-48, C, E**	**B-100, C, E**	**B-100**	**A, C, E**



ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА ЛИПИДОВ В ОРГАНАХ И ТКАНЯХ



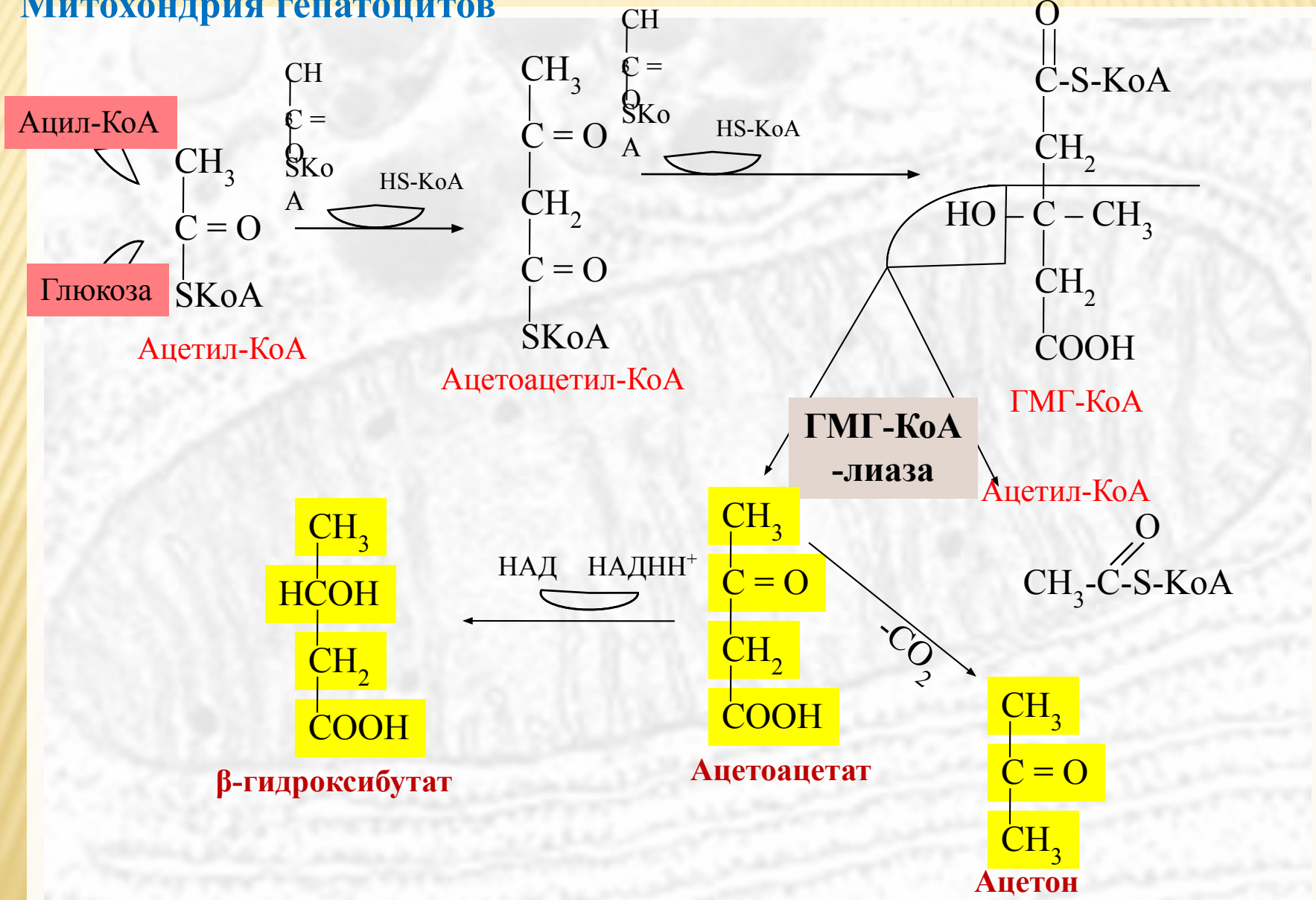


Печень

1. **Обмен холестерола**
   - синтез эндогенного холестерола;
   - катаболизм холестерола из тканей и органов;
   - образование холестеридов
2. **Биосинтез ЛПОНП и ЛПВП**
3. **Образование глицерофосфолипидов**
   (серинфосфолипиды, этаноламинофосфофосфолипиды– кефалины, холинфосфолипиды – лецитины)
4. **Обмен желчных кислот** (биосинтез, выведение, обратное всасывание)
5. **Утилизация $ХМ_{ост.}$ и ЛПВПз**
6. **Обмен НЭЖК** (биосинтез на экспорт, катаболизм неиспользованных жирных кислот (с короткой углеродной цепью, полиненысыщенных, с нечетным числом углеродных атомов)
7. **Биосинтез ТАГ** на экспорт
8. **Синтез кетоновых тел**

Биосинтез кетоновых тел

Митохондрия гепатоцитов



Жировая ткань

(сальник, брыжейка, подкожная клетчатка, костный мозг).
До 90% массы жировой ткани – ТАГ.
Более 50% в ТАГ - олеиновая и линолевая жирные кислоты

1. **Синтез жирных кислот** в период изобилия
2. **Источник энергии** (в период покоя и работы средней продолжительной интенсивности)
3. **Изолирование внутренних органов** от переохлаждения и перегревания
4. **Механическая функция** (предохранение от ушибов, повреждений)
5. **Сглаживание острых углов скелета** («эстетические функции»)
6. **Синтез ТАГ** (из собственных и НЭЖК транспортных липопротеидов (ХМзр., ЛПНП – ТАГ, НЭЖК+альбумины)

СИНТЕЗ ТРИАЦИЛГЛИЦЕРОЛОВ В ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Кровь | **Жировая ткань**

Глюкоза → **Глюкоза**

Альбумины + ИЭЖК

ЛПЛ

ХМ зрел.

ЛПОНП

$H_2C - OH$
$C = O$
$H_2C - O - PO_3^{2-}$

Дигидрокси-ацетонфосфат

Глицерол – 3 фосфат-дегидрогеназа

$NADH + H^+$ NAD^+

$H_2C - OH$
$HC - OH$
$H_2C - O - PO_3^{2-}$

Глицерол -3- фосфат

$3\ R - C(=O)SKoA$ + $3\ KoA - SH$

$CH_2 - O - C(=O) - R_1$
$CH - O - C(=O) - R_2$
$CH_2 - O - C(=O) - R_3$

Триацилглицерол

Мышцы

1. **Окисление жирных кислот** для обеспечения энергии в период покоя и в условиях длительной работы средней интенсивности (вместе с углеводами), причем чем длительнее работа, тем больше используются жирные кислоты.
2. **Сердечная мышца и гладкие мышечные волокна** сосудистой стенки используют как энергетический материал НЭЖК в большей степени чем глюкозу.
3. **Окисление кетоновых тел** как энергетического материала.

КЕТОНОВЫЕ ТЕЛА КАК ИСТОЧНИК ЭНЕРГИИ

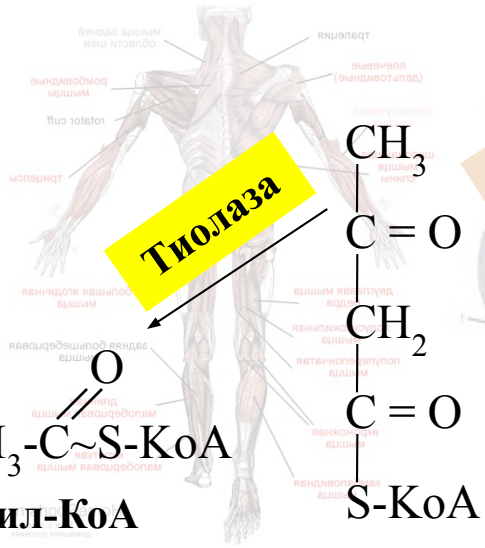
Ацетил-КоА → Ацетоацетил-КоА → Ацетоацетат → β-гидроксибутират

НЭЖК

Глюкоза

Ацетоацетат β-гидроксибутират

Мышцы, сердце



Тиолаза

Сукцинил-КоА-ацетоацетат-трансфераза

Сукцинат

Сукцинил-КоА

β-гидроксибутират дегидрогеназа

$НАДНН^+$ НАД

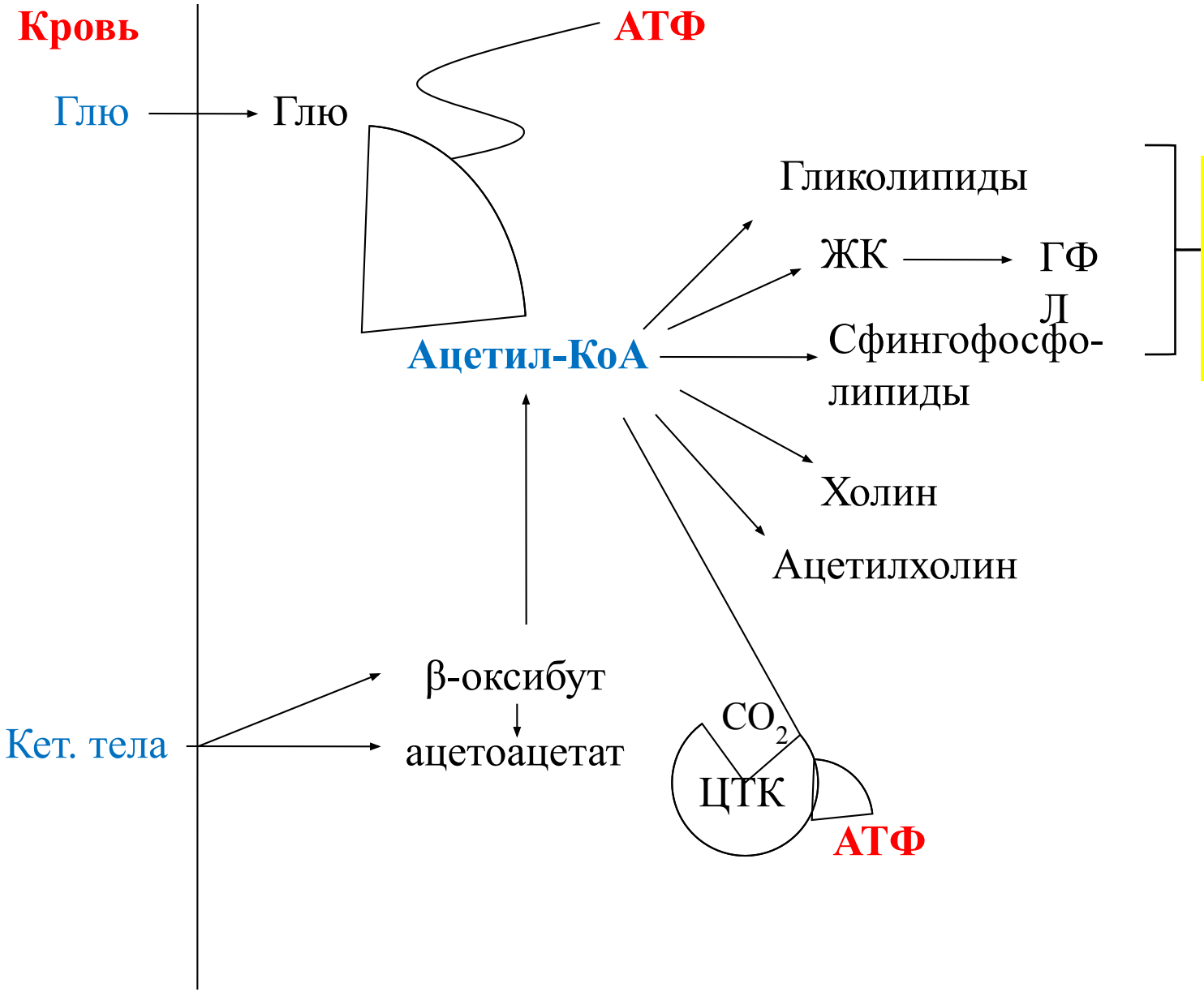
ЦТК ← 2 CH_3-C(=O)~S-KoA

Ацетил-КоА

Ацетоацетил-КоА

Нервная ткань

1. **Энергетические потребности** нервной ткани обеспечиваются на 95-97% за счет окисления глюкозы и 3-5% за счет окисления кетоновых тел (в период покоя, при голодании резко увеличивается).
2. **Липиды составляют до 50% от массы нервной ткани**
   - липиды серого вещества входят в состав мембран нейронов (особенно их состав не отличается от состава клеточных мембран других органов и тканей)
   - липиды белого вещества (миелиновый футляр) состоят из холестерола, фофолипидов (глицерофосфолипиды и сфингофосфолипиды) и гликолипиды.
3. **Все сложные липиды нервной ткани синтезируются** из глюкозы, НЭЖК и других низкомолекулярных прод


Кровь
АТФ
Глю
Глю
Гликолипиды
ЖК
ГФЛ
Сфингофосфо-
липиды
Мембраны
нейронов
и миелиновый
футляр
Ацетил-КоА
Холин
Ацетилхолин
β-оксибут
ацетоацетат
Кет. тела
CO2
ЦТК
АТФ