



ОБМЕН ХОЛЕСТЕРОЛА

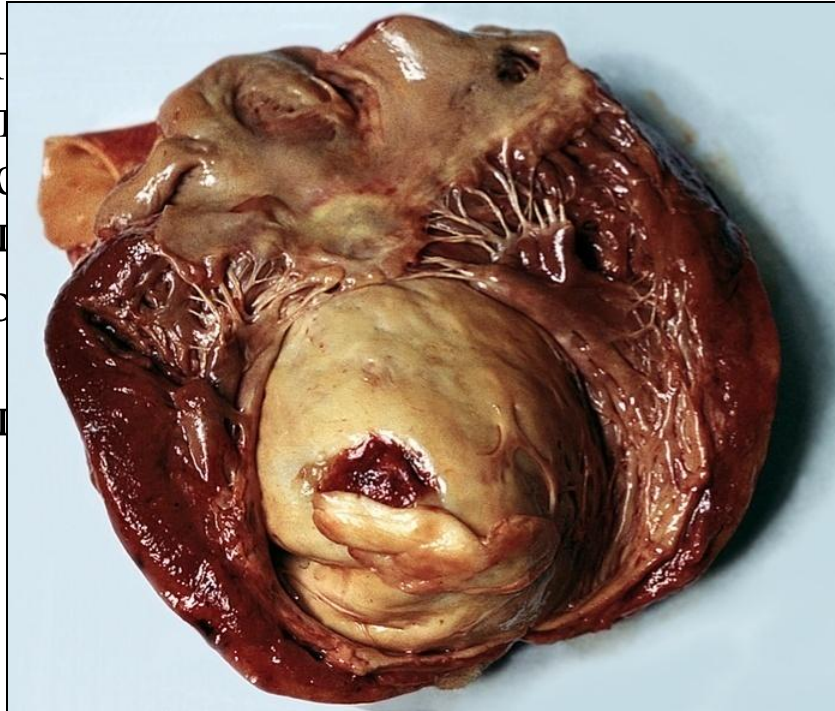


ИНФОРМАЦИЯ К РАЗМЫШЛЕНИЮ

- Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний - **более 50%**.
- Данные заболевания - проявление генерализованного **атеросклероза**.
- В основе развития атеросклероза - нарушение обмена **холестерола**.

Ишемическая болезнь сердца

- В РФ в 2000 г. смертность от болезней системы кровообращения - **100,9 на 100 000 населения**. Во Франции (самый низкий в Европе), в Японии - **20,9**.
- Доказано, что в этих странах с помощью медицинской помощи, соблюдения



смертности от
100,9 на 100 000
(самый низкий в

истых заболеваний в
медицинской
СТЯМИ ПИТАНИЯ.

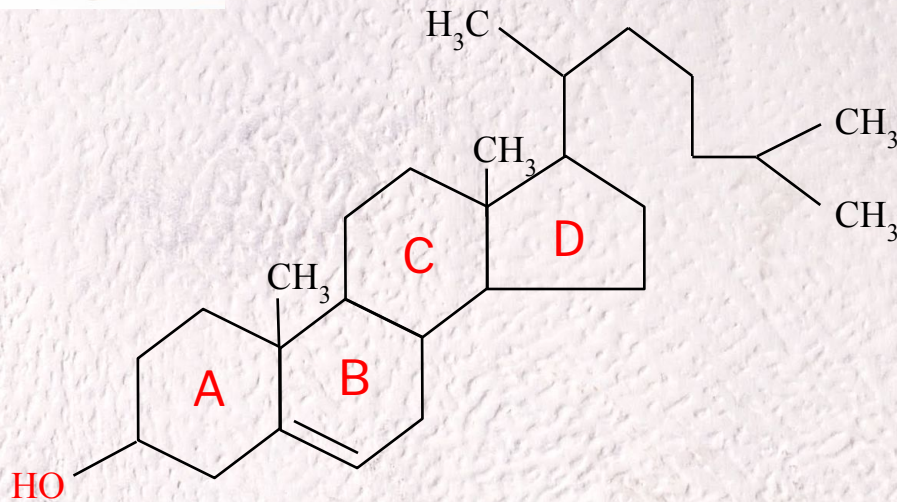
Макропрепарат сердца с хронической аневризмой задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки (аневризма вывернута в просвет желудочка).

ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ ДЛЯ ОТВЕТА ПОСЛЕ ДАННОЙ ЛЕКЦИИ

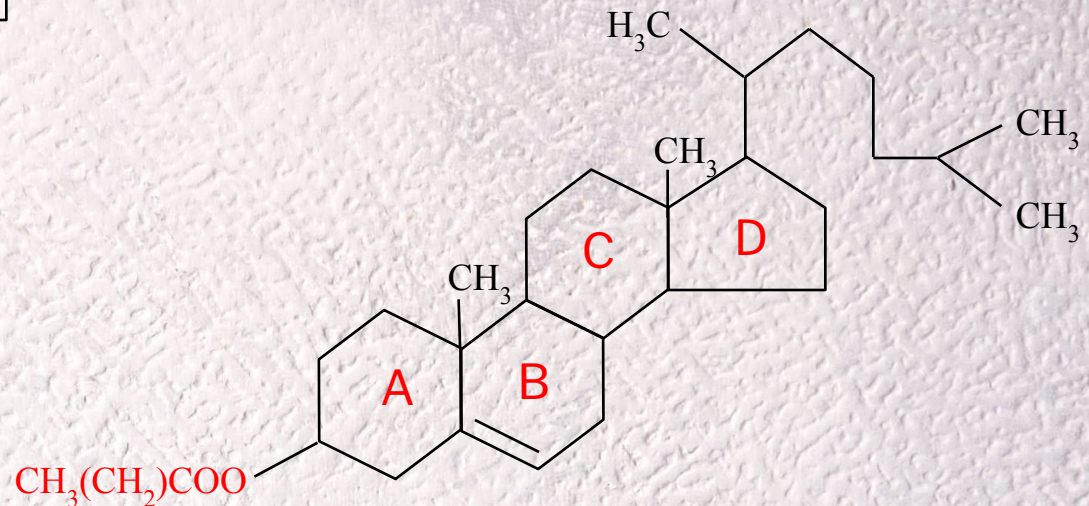
- **Холестерол:** «хороший» или «плохой» для человека?
- Является ли избыточное **потребление** холестерина истинной причиной его **повышения** в крови?
- Почему холестерол **откладывается** в избыточных количествах в клеточных **мембранах** ?
- В чем основная **задача** регуляторных механизмов холестеринового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

Химическая структура холестерина

Холестерол



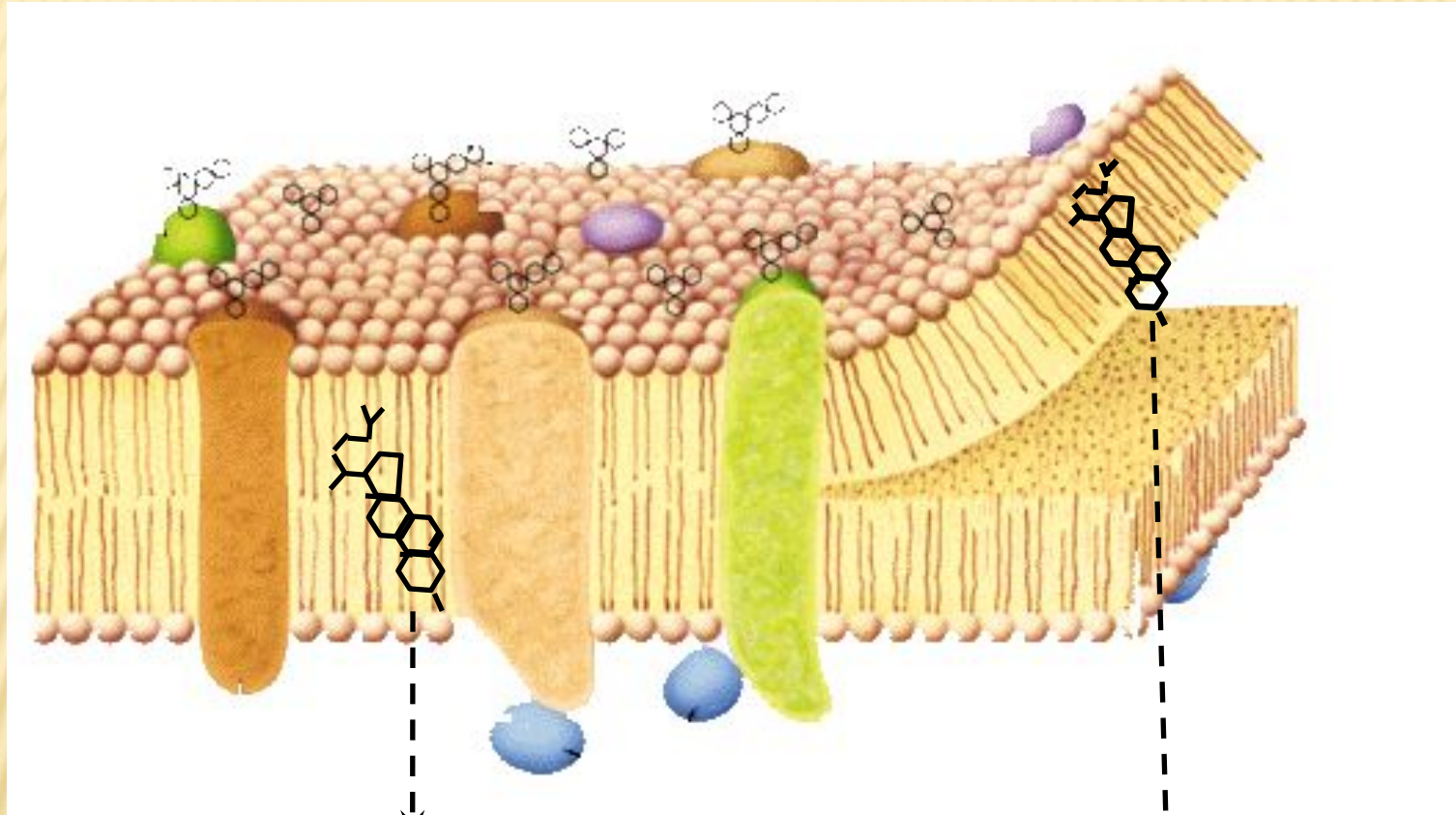
Эфир холестерина



Основные функции холестерина в организме:

- КОМПОНЕНТ клеточных мембран;
- основа для синтеза желчных кислот, стероидных гормонов, витамина D.

ХОЛЕСТЕРОЛ И СВОЙСТВА БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН

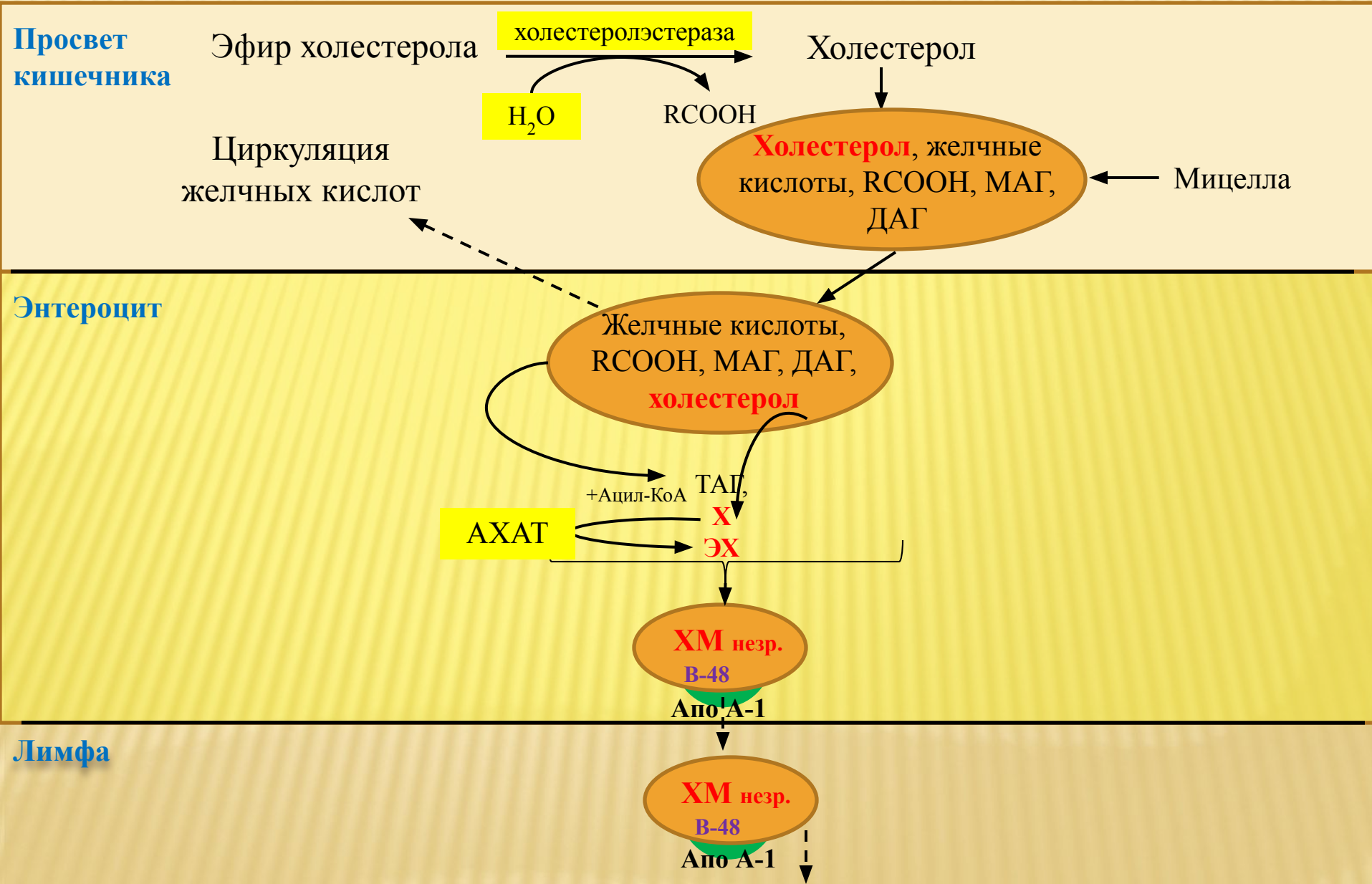


Анионный транспорт (катионный обмен, молекул, ионов, формидов) пор. для анионов.

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



ПЕРЕВАРИВАНИЕ, ВСАСЫВАНИЕ И ТРАНСПОРТ ЭКЗОГЕННОВОГО ХОЛЕСТЕРОЛА



Строение липопротеидов плазмы крови

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

Холестерол

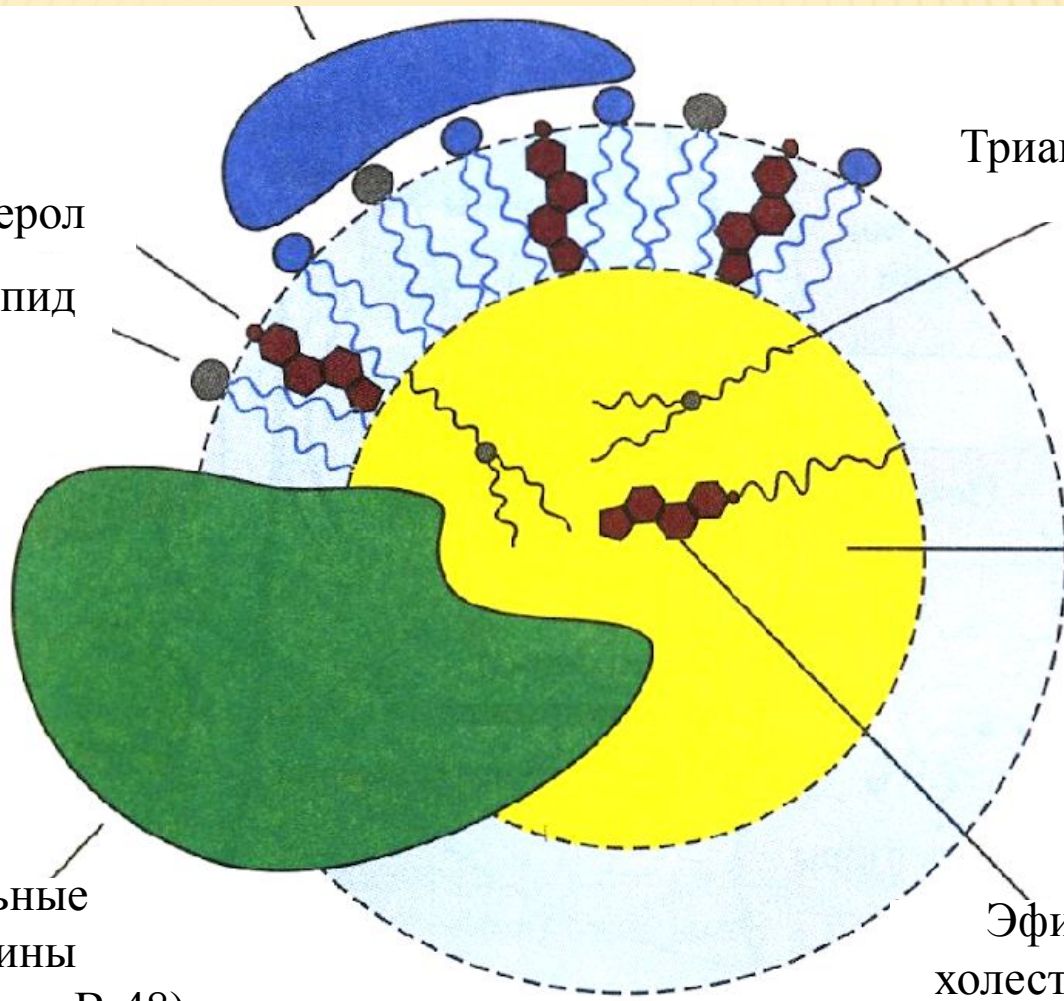
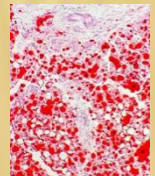
Фосфолипид

Триацилглицеролы
(ТАГ)

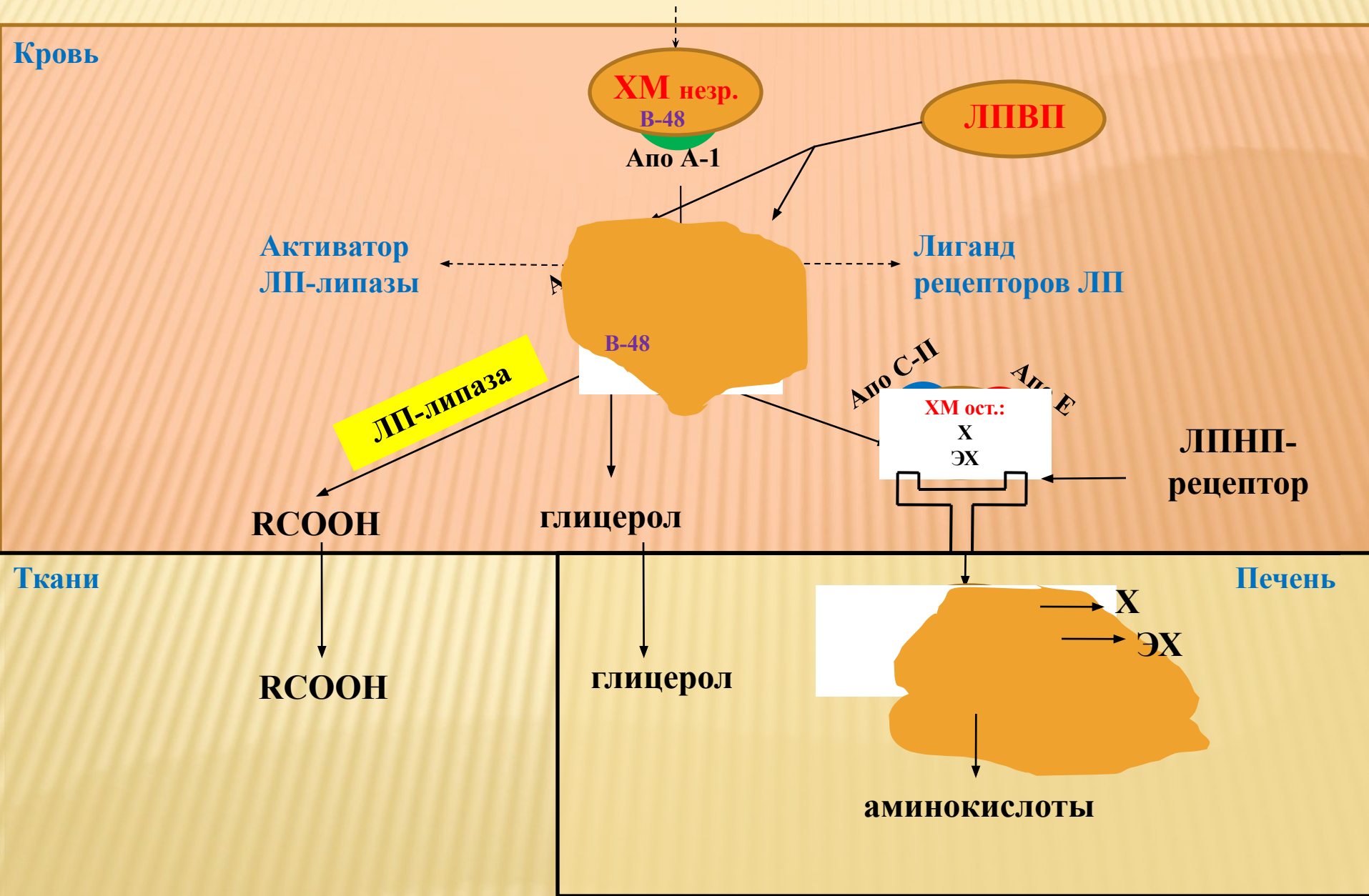
Гидрофобные
липиды

Интегральные
апопротеины
(апоВ-100 или апоВ-48)

Эфиры
холестерола

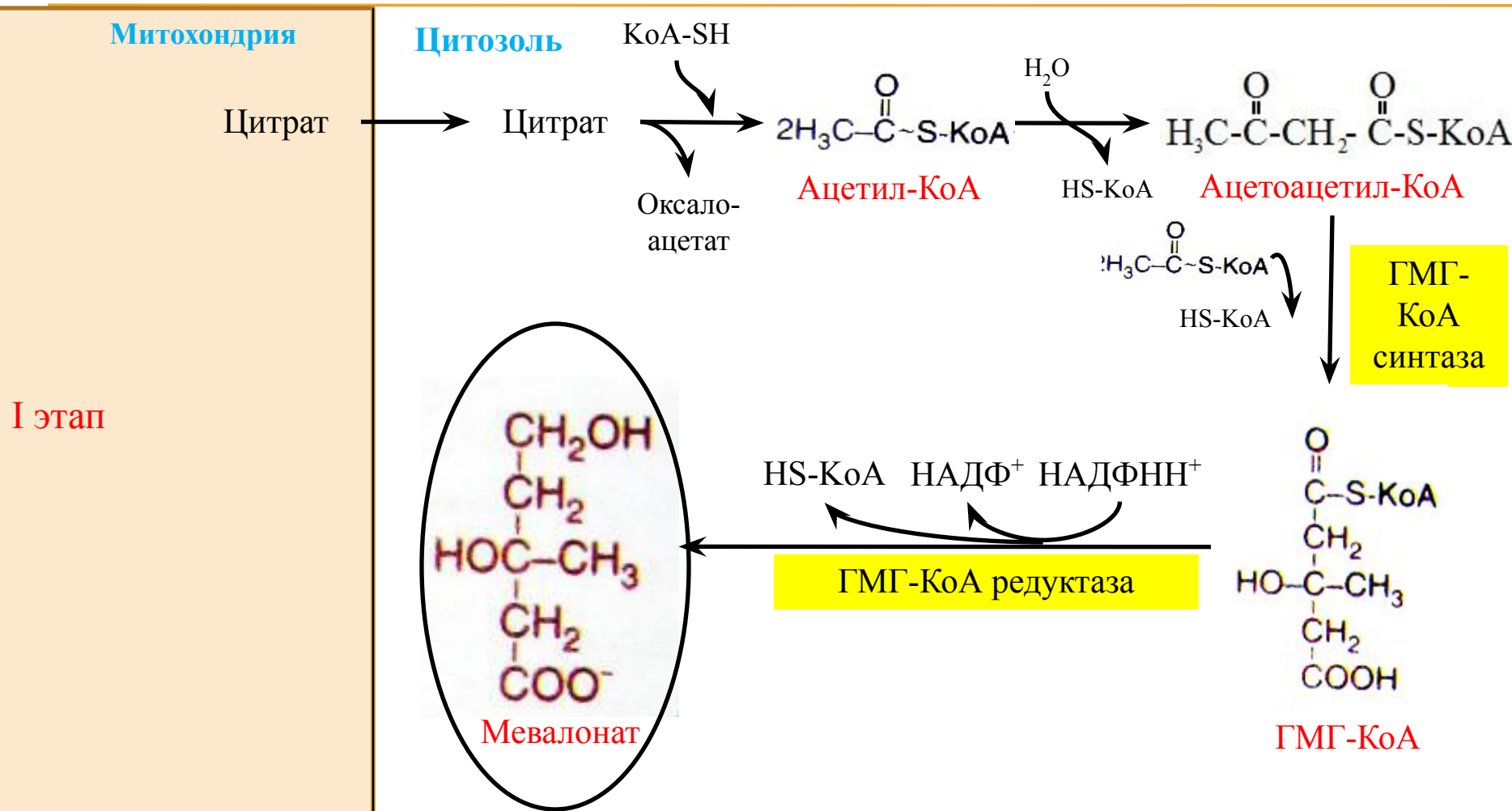


ПЕРЕВАРИВАНИЕ, ВСАСЫВАНИЕ И ТРАНСПОРТ ЭКЗОГЕННОВОГО ХОЛЕСТЕРОЛА



БИОСИНТЕЗ ХОЛЕСТЕРОЛА

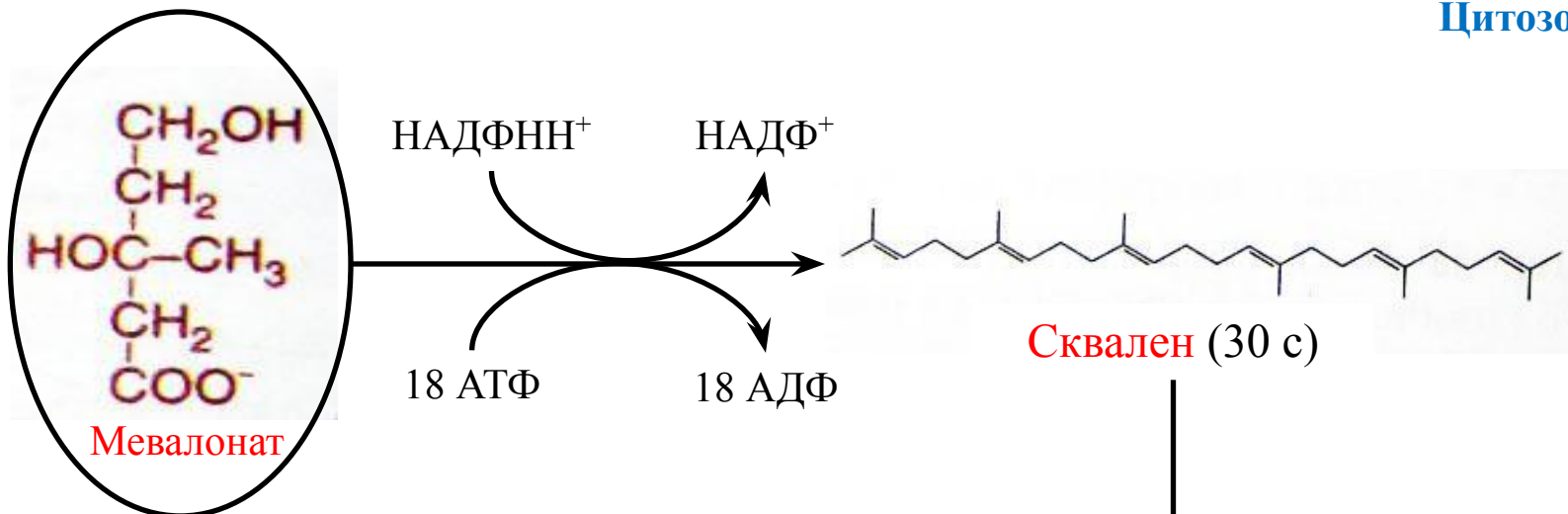
(ПЕЧЕНЬ -75-80%, ТОНКИЙ КИШЕЧНИК - ДО 15%, КОЖА, ЭНДОКРИННЫЕ ЖЕЛЕЗЫ -5%)



БИОСИНТЕЗ ХОЛЕСТЕРОЛА

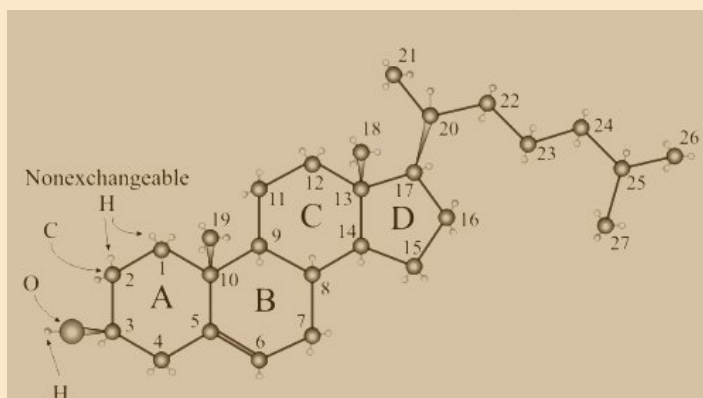
Цитозоль

II этап



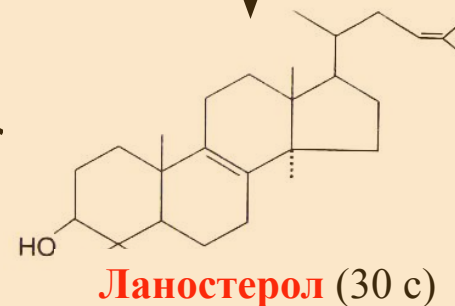
Мембрана ЭПР

III этап

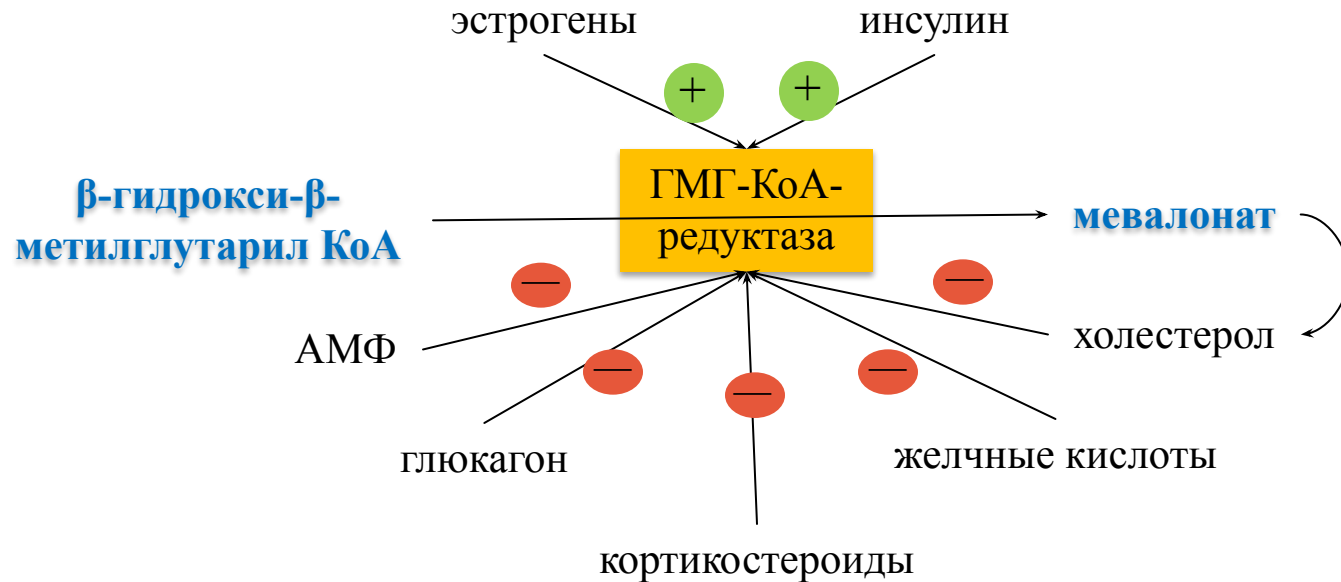


Холестерол (27 с)

Сквален



Регуляция синтеза холестерина



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

синтез фермента

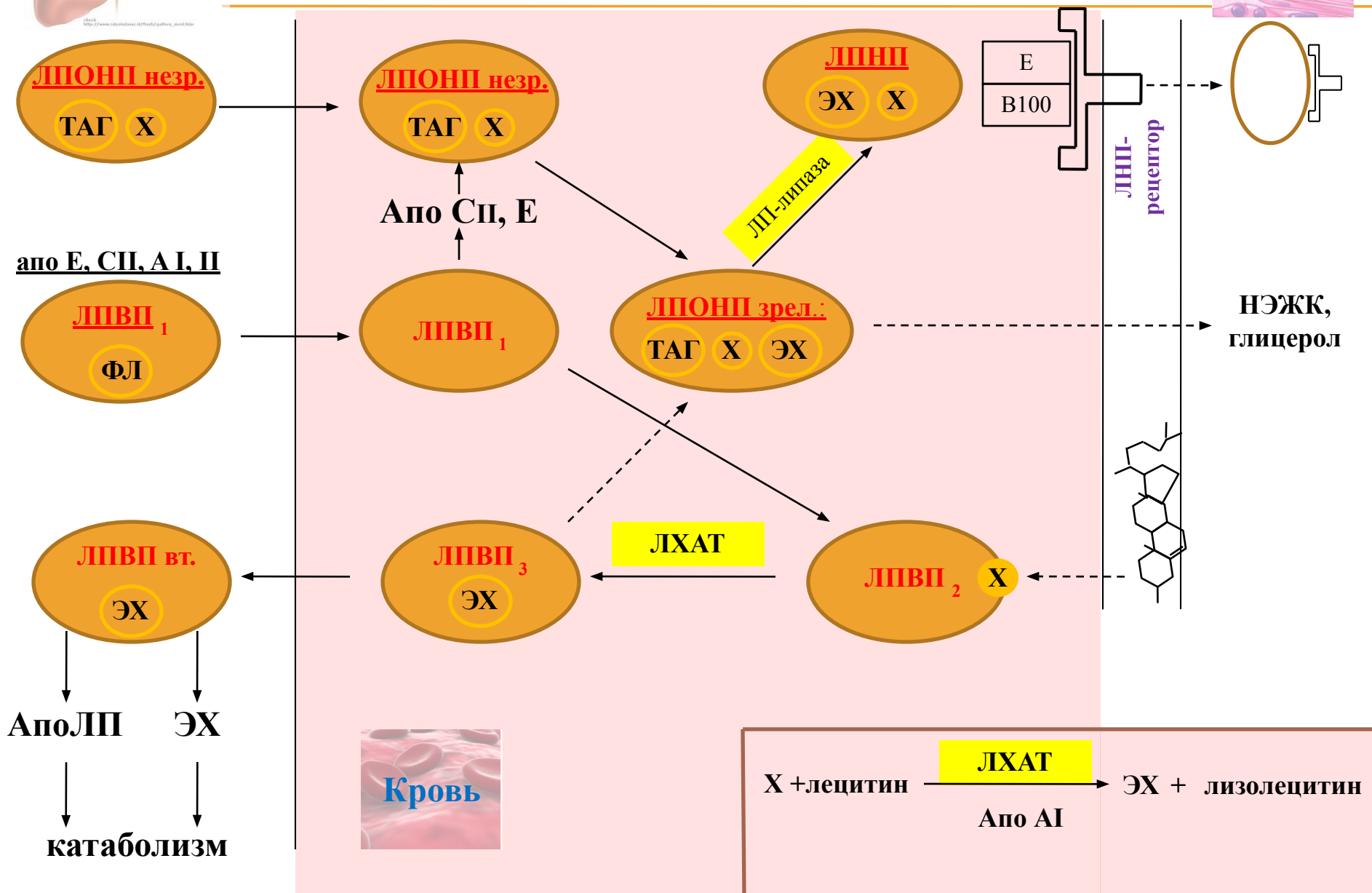
протеолиз

фосфорилирование

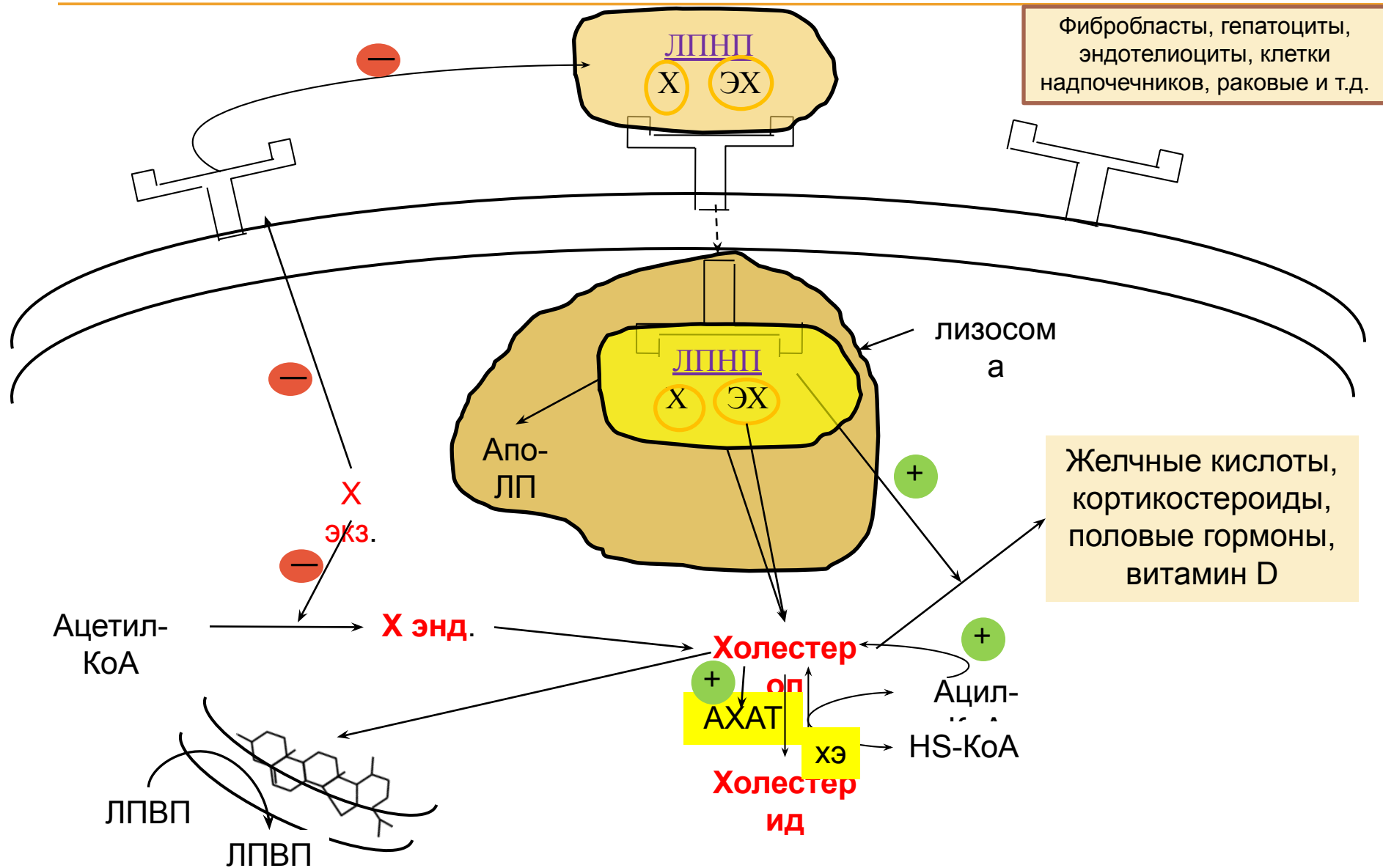
дефосфорилирование



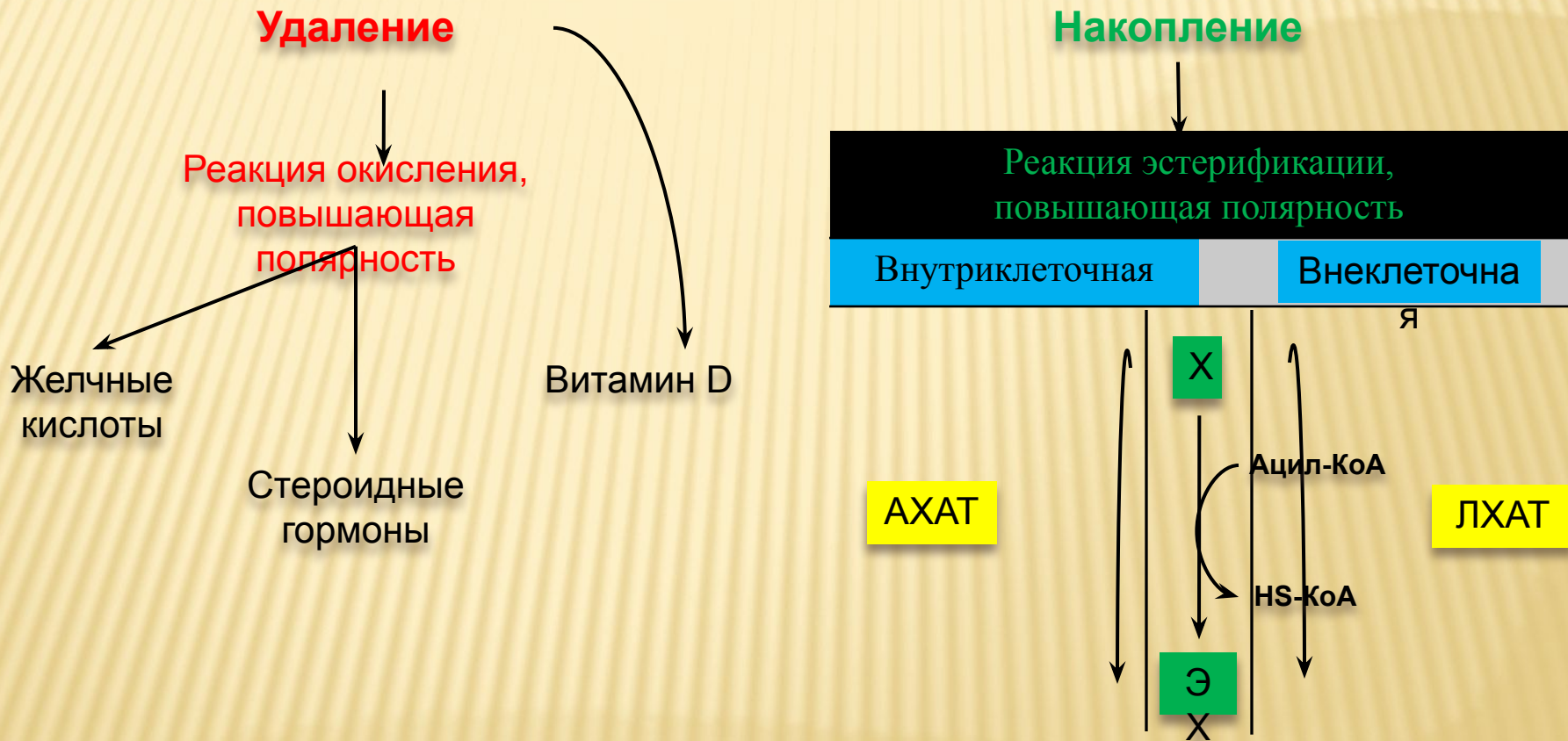
ТРАНСПОРТ ХОЛЕСТЕРОЛА



СУДЬБА ХОЛЕСТЕРОЛА В КЛЕТКЕ. ВНУТРИКЛЕТОЧНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ СОДЕРЖАНИЯ



ПРЕВРАЩЕНИЕ ХОЛЕСТЕРОЛА В ОРГАНИЗМЕ



НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА ХОЛЕСТЕРОЛА

1 группа	Состояния с изменением содержания холестерина, преимущественно в плазматической мембране тканей холестериноз осложненный (атеросклероз) неосложненный (биологическое старение клеток) холестеринодефицит (злокачественные новообразования, вирусные заболевания)
2 группа	Состояния с изменением содержания холестерина в плазме крови гиперхолестеринемии первичные (наследственные) вторичные (приобретенные) гипохолестеринемии первичные (наследственные) вторичные (приобретенные)
3 группа	Состояния с изменением содержания холестерина в отдельных органах и тканях

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПО АТЕРОСКЛЕРОЗУ:

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

Предположения:

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

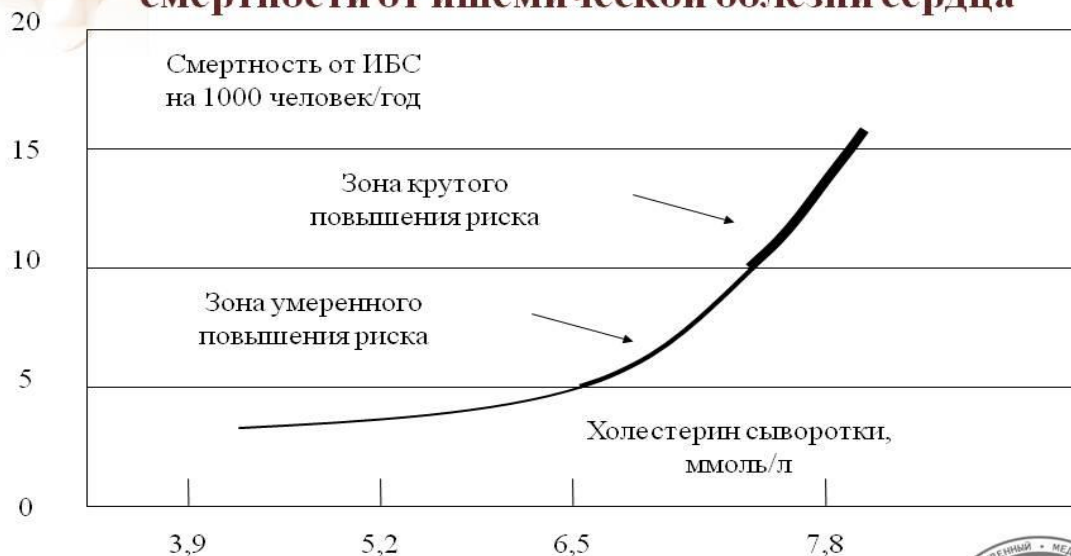
ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПО АТЕРОСКЛЕРОЗУ:

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

Экспериментально-клинические подтверждения:

- статистика **соотношения** уровня плазменного **холестерола** и осложнений атеросклероза;
- статистика **соотношения** уровня плазменного **холестерола** и степени атеросклеротического поражения сосудов и
- основное **происхождение**
- повреждение** уровне хо.
- положительное влияние **снижения**

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



The diagram illustrates the structure of an atherosclerotic plaque. At the top, the **ЛЮМЕН** (lumen) is shown. Below it, the **Эндотелий** (endothelium) is depicted as a layer of cells. A **Фиброзная бляшка** (fibrous plaque) is shown protruding from the endothelium, containing **макрофаги, Т-клетки, ГМК, коллаген** (macrophages, T-cells, smooth muscle cells, collagen). **Тромбоциты** (platelets) are shown on the surface of the fibrous plaque. A **Липидная полоска** (lipid stripe) is shown as a yellow area. Below the fibrous plaque, the **ИНТИМА** (intima) is shown. A large yellow area represents the **Липидная полоска** (lipid stripe), which contains **Эфир холестерина** (cholesterol esters), **Пенистые клетки** (foam cells), **Кристаллы холестерина** (cholesterol crystals), **Некротические клетки** (necrotic cells), and **Компоненты липидной полоски** (lipid stripe components).

- 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

Повышается поглощение ЛПНП макрофагами с помощью скевенджер

поврежденной поверхности происходит агрегация тромбоцитов

Перегруженные холестерином макрофаги превращаются в «пенистые» клетки

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА

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

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

Максимальное снижение факторов риска !



ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ АНАЛИЗА ЛИПИДОВ СЫВОРОТКИ

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



БИОХИМИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА

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

Изменение питания

Изменение образа жизни

Медикаментозное лечение

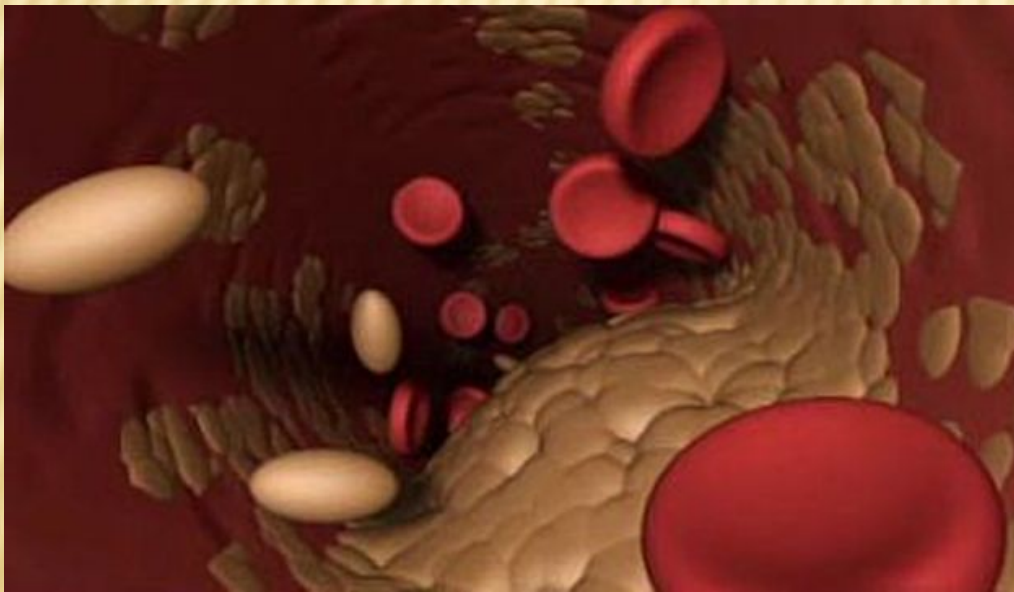
- снижение потребления холестерина
- снижение курения, алкоголя, сахара, соли, жиров и углеводов (ПОНП)
Эффективные препараты лечения (повышают содержание ЛПВП, холестерина, и др.)

- никотиновые производные (обращают образование **ЛПОНП**)
- фибраты (клофебрат и др.) -повышают содержание **ЛПВП**
- препараты, содержащие полиненасыщенные жирные кислоты (омакора и др.)
(снижают риск **тромбообразования**)
- **ингибиторы** ГМГ-CoA-редуктазы – статины (мевакор, закор и др.)

«Медицина есть прибавление и отнятие.

Отнятие всего того, что изменено,
прибавление же недостающего.

И кто это лучше делает,
тот и наилучший врач»



ГИППОКРАТ

МЕТАБОЛИЗМ ЛИПОПРОТЕИДОВ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ

