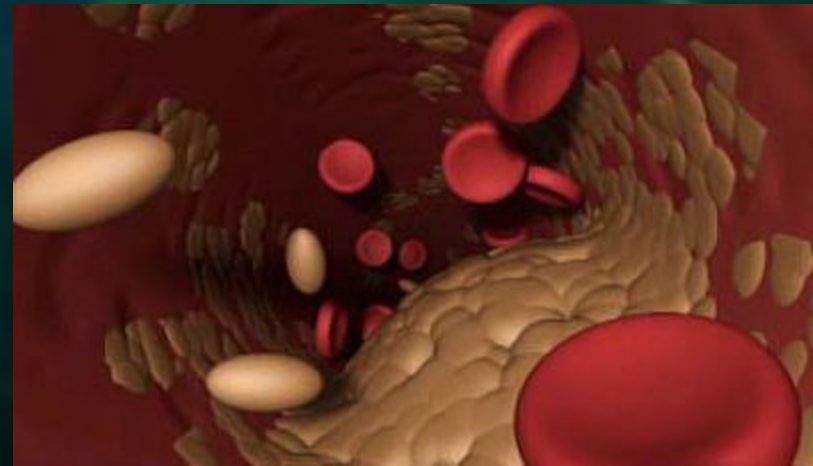




# ОБМЕН ХОЛЕСТЕРОЛА

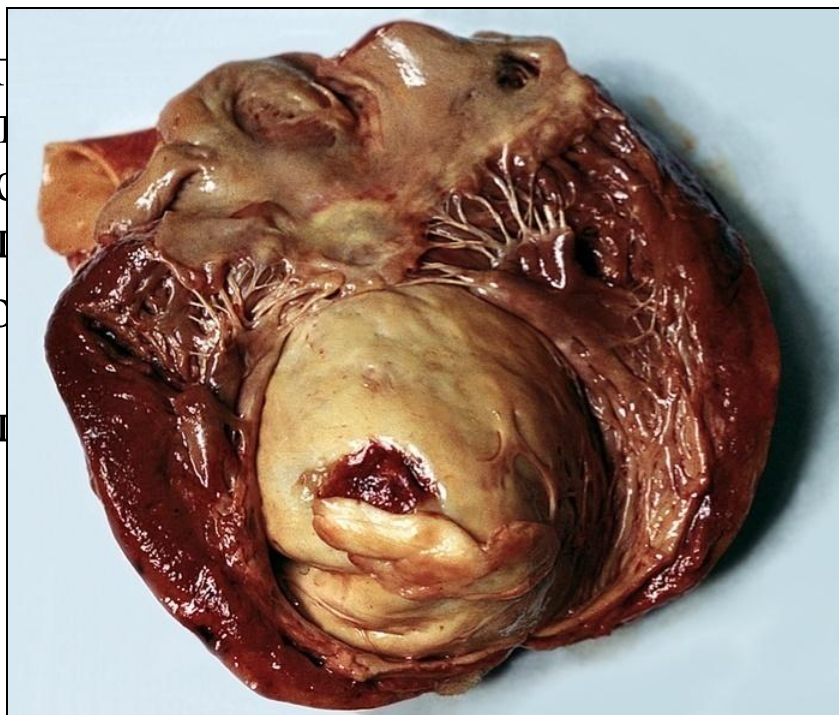


# ИНФОРМАЦИЯ К РАЗМЫШЛЕНИЮ

- 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. смертности от болезней системы кровообращения **населения**. Во всем мире (самый высокий в Европе), в Японии смертность от ИБС **населения**. Доказано, что в этих странах смертность от ИБС снижается с помощью диеты, богатой полиненасыщенными жирными кислотами.



смертности от **00,9 на 100 000** (самый низкий в мире)

истых заболеваний в медицинской литературе **СТЯМИ ПИТАНИЯ**.

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

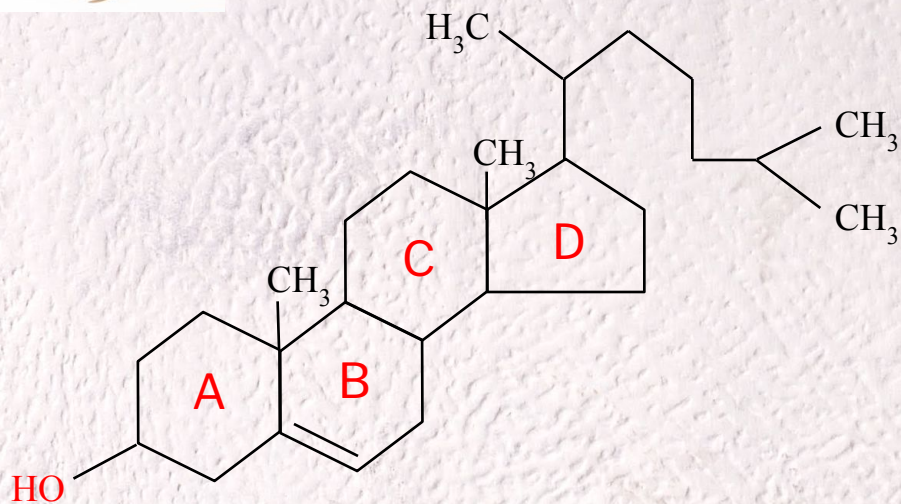
# ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ ДЛЯ ОТВЕТА ПОСЛЕ ДАННОЙ ЛЕКЦИИ

---

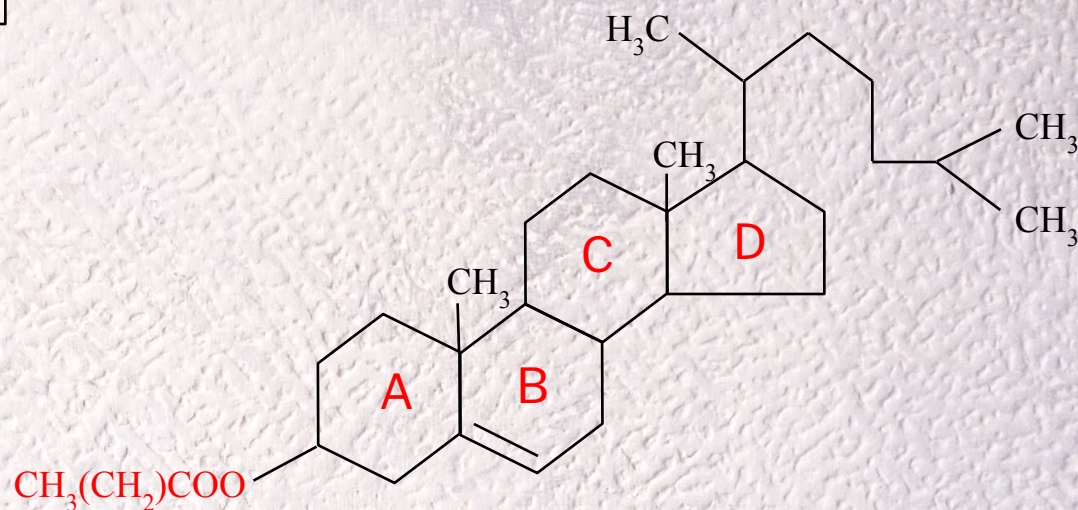
- **Холестерол:** «хороший» или «плохой» для человека?
- Является ли избыточное **потребление** холестерина истинной причиной его **повышения** в крови?
- Почему холестерол **откадывается** в избыточных количествах в клеточных **мембранах** ?
- В чем основная **задача** регуляторных механизмов холестеринового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

# Химическая структура холестерина

## Холестерол



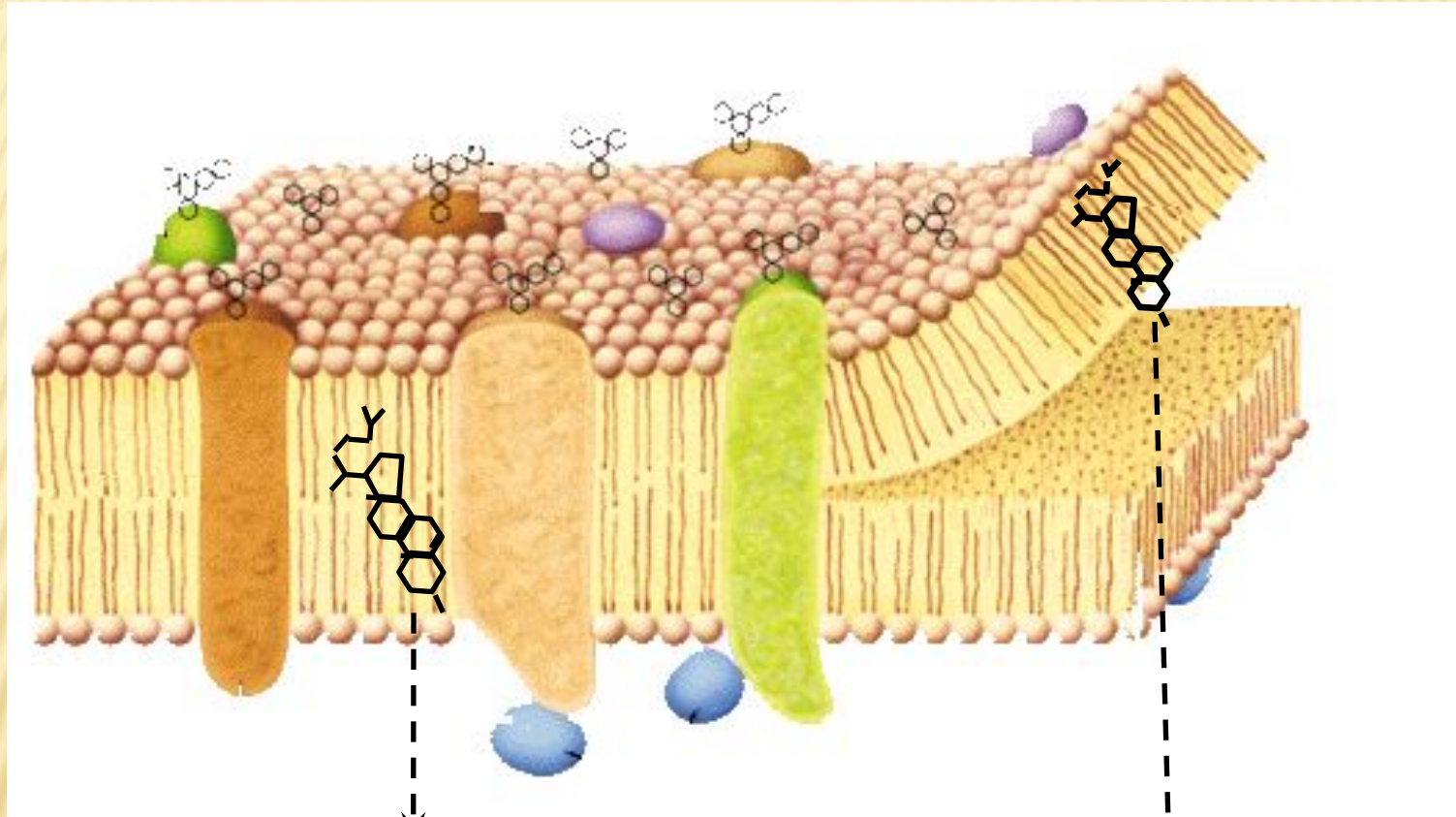
## Эфир холестерина



### Основные функции холестерина в организме:

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

# ХОЛЕСТЕРОЛ И СВОЙСТВА БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН

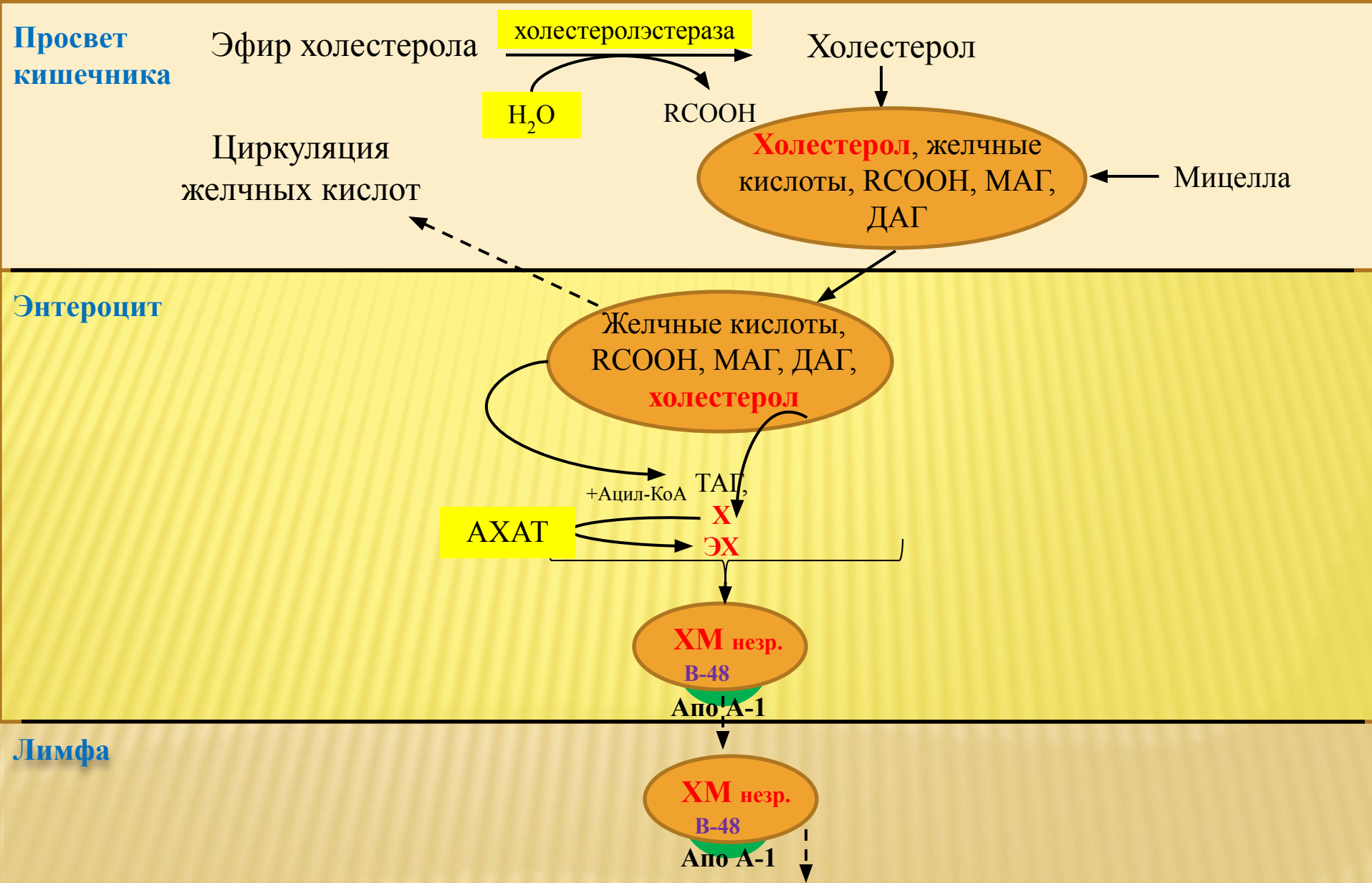


Влияет на проницаемость мембраны для ионов, молекул, белков, углеводов, спиртов, для анионов.

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



# ПЕРЕВАРИВАНИЕ, ВСАСЫВАНИЕ И ТРАНСПОРТ ЭКЗОГЕННОГО ХОЛЕСТЕРОЛА



# Строение липопротеидов плазмы крови

Периферические апопротеины  
(например, апоА-II, апоС-II, апоЕ)

Холестерол

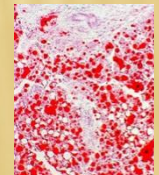
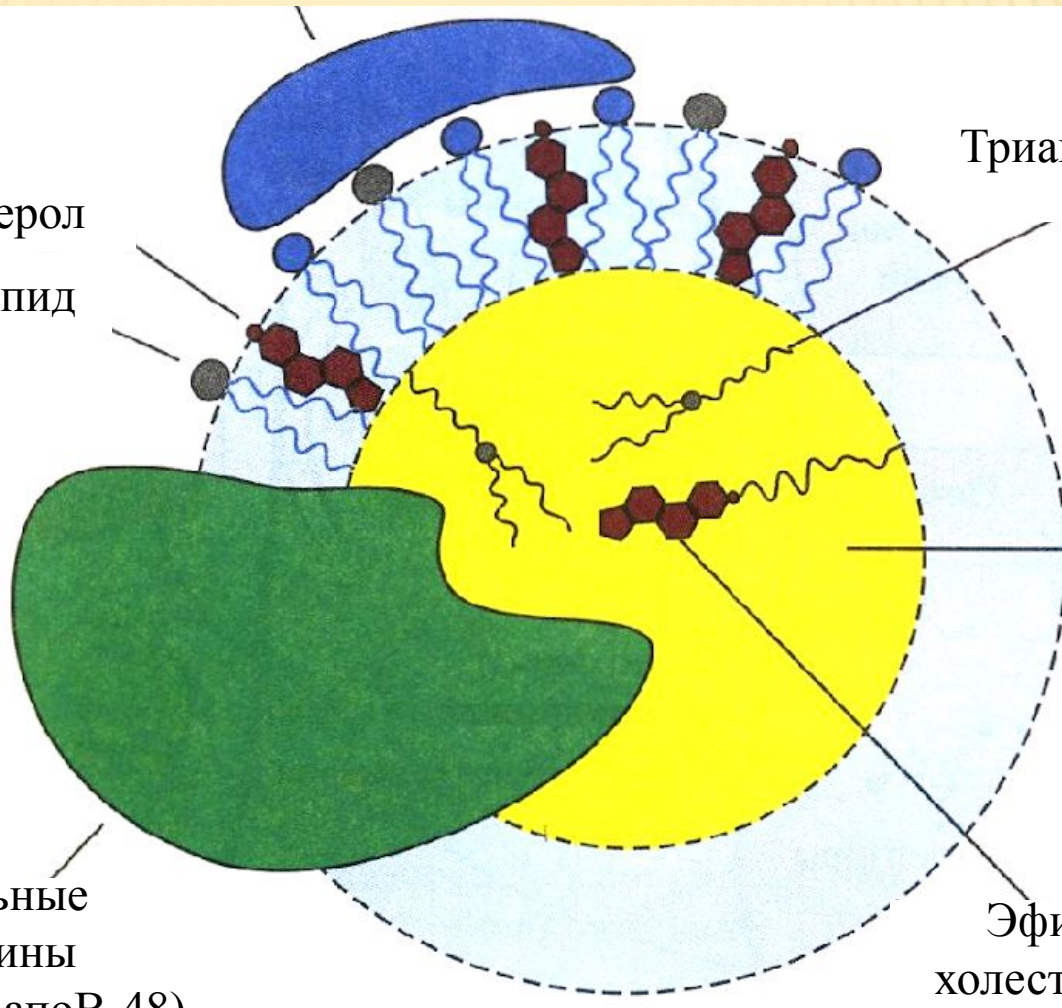
Фосфолипид

Триацилглицеролы  
(ТАГ)

Гидрофобные  
липиды

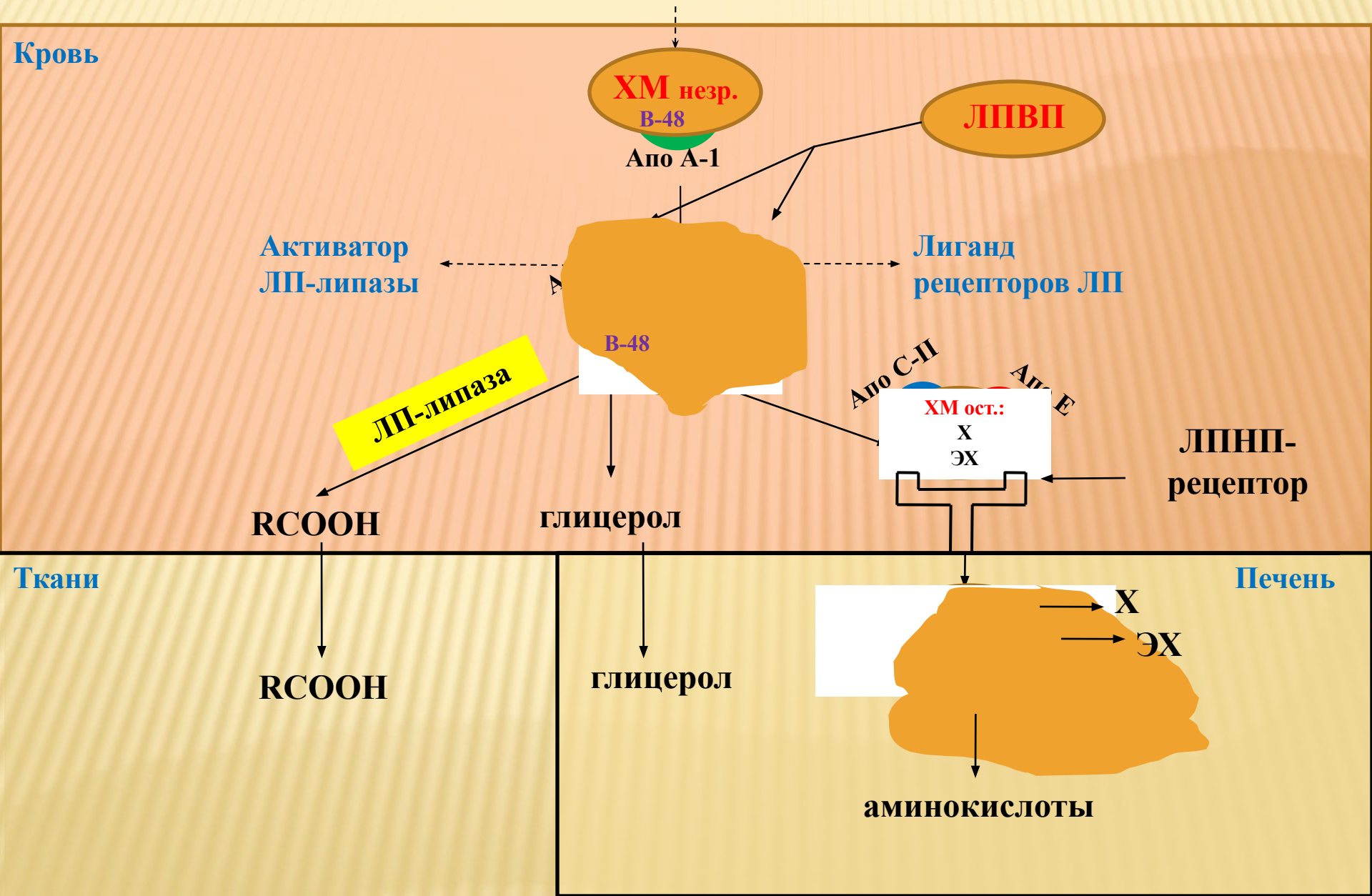
Интегральные  
апопротеины  
(апоВ-100 или апоВ-48)

Эфиры  
холестерола





# ПЕРЕВАРИВАНИЕ, ВСАСЫВАНИЕ И ТРАНСПОРТ ЭКЗОГЕННОГО ХОЛЕСТЕРОЛА



# БИОСИНТЕЗ ХОЛЕСТЕРОЛА

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

Митохондрия

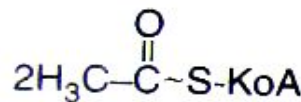
Цитозоль

Цитрат

Цитрат

CoA-SH

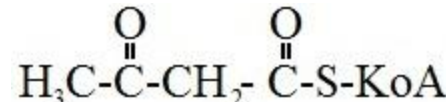
Оксало-ацетат



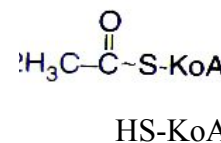
Ацетил-КоА

H<sub>2</sub>O

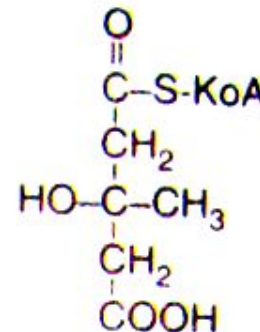
HS-CoA



Ацетоацетил-КоА



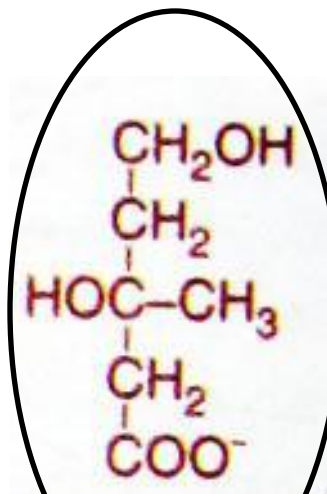
ГМГ-КоА синтаза



ГМГ-КоА

HS-CoA НАДФ<sup>+</sup> НАДФНН<sup>+</sup>

ГМГ-КоА редуктаза



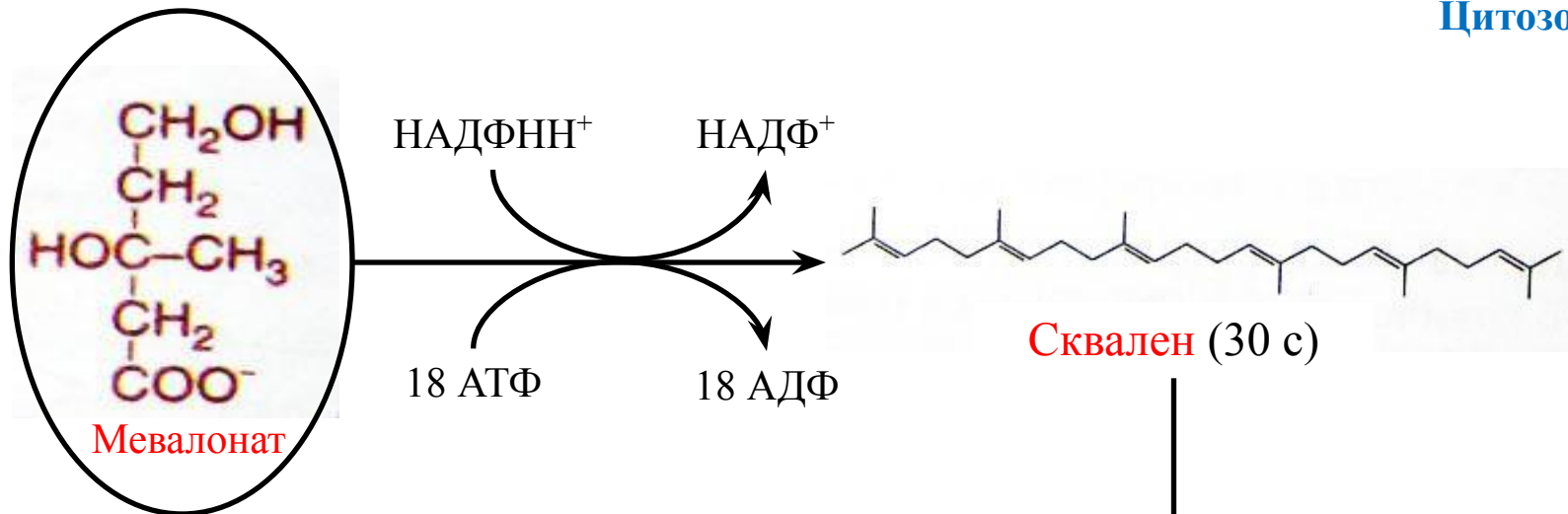
Мевалонат

I этап

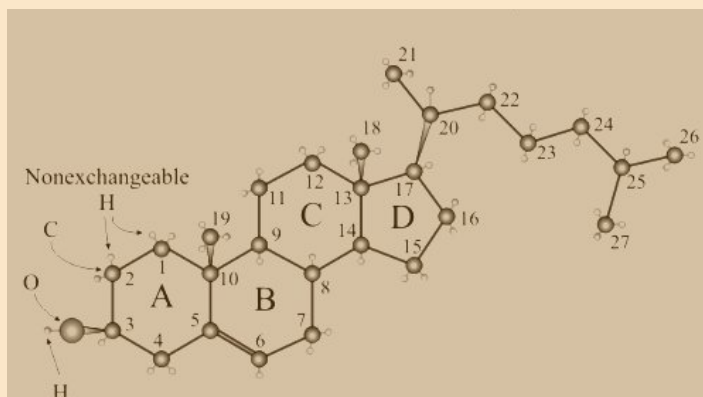
# БИОСИНТЕЗ ХОЛЕСТЕРОЛА

Цитозоль

II этап

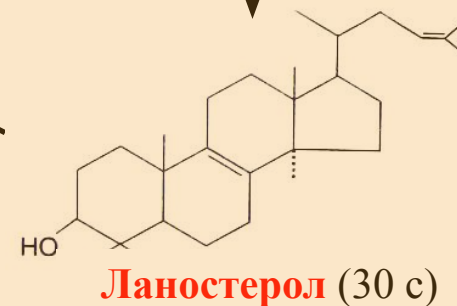


III этап

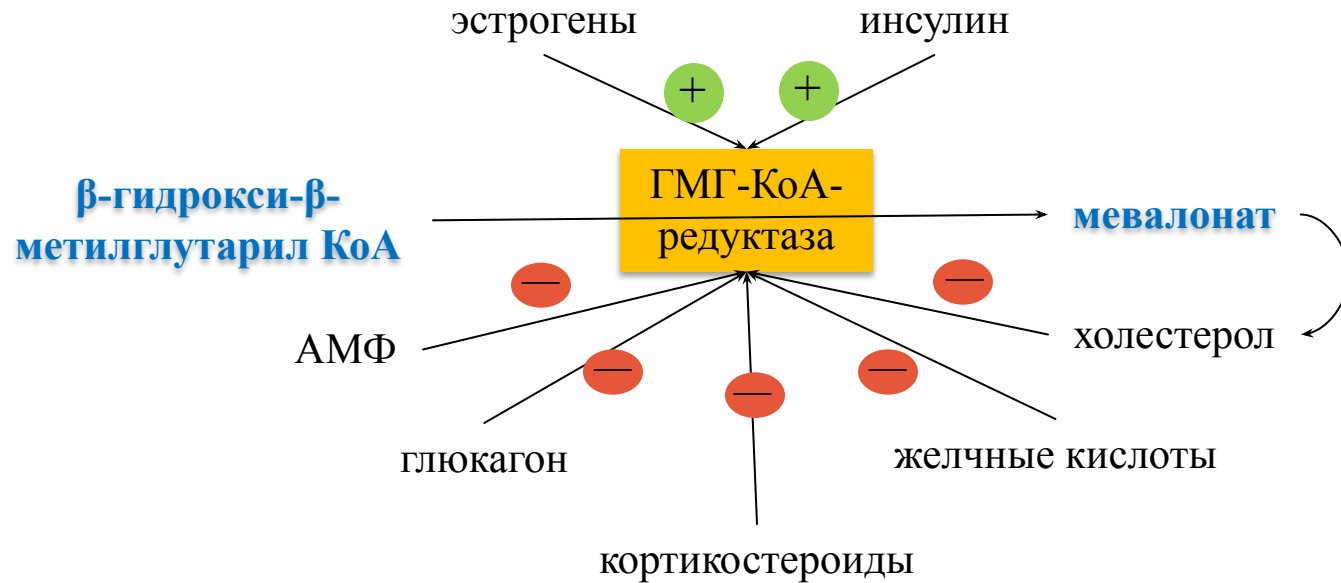


Мембрана ЭПР

Сквален



# Регуляция синтеза холестерина



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

синтез фермента

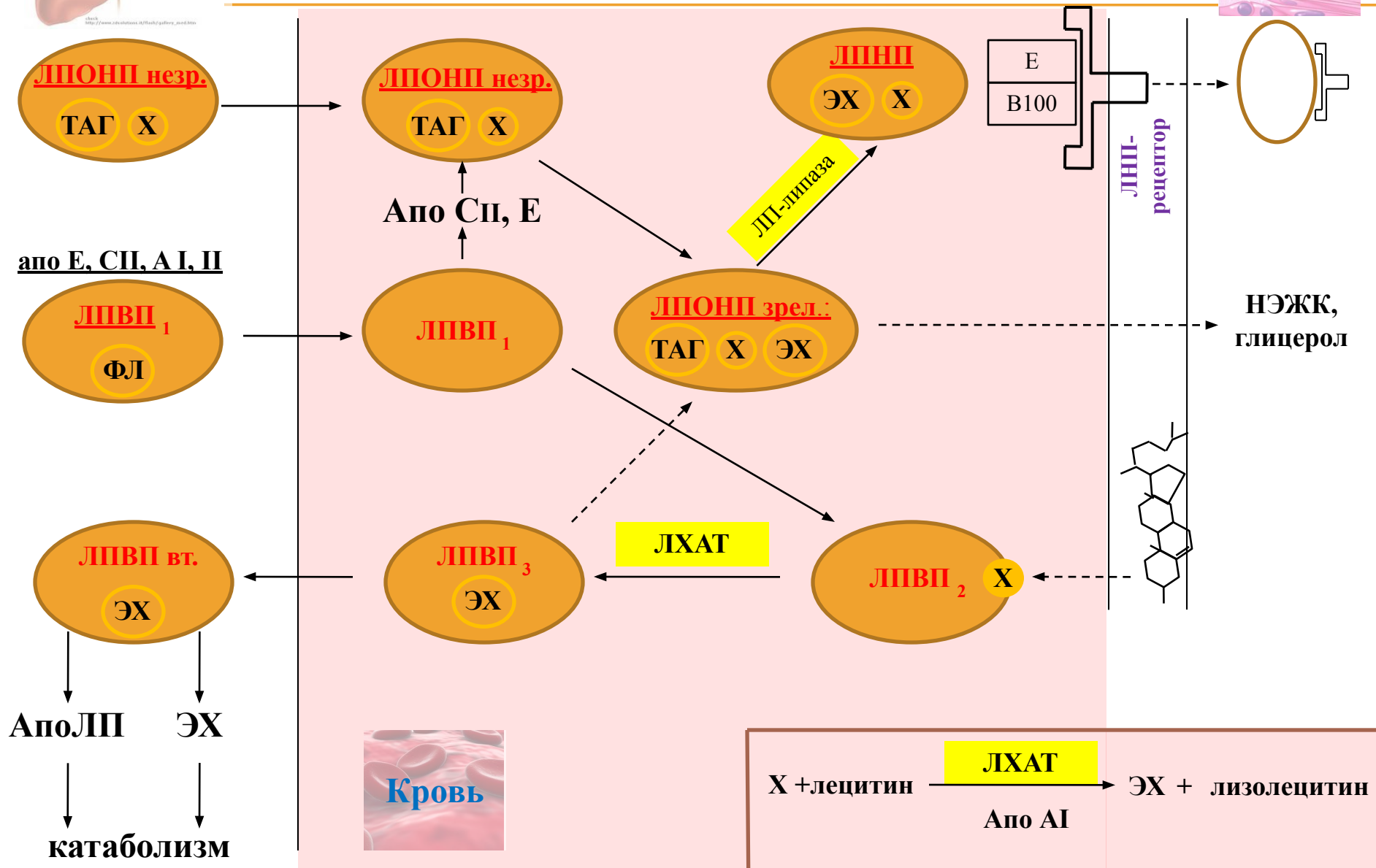
протеолиз

фосфорилирование

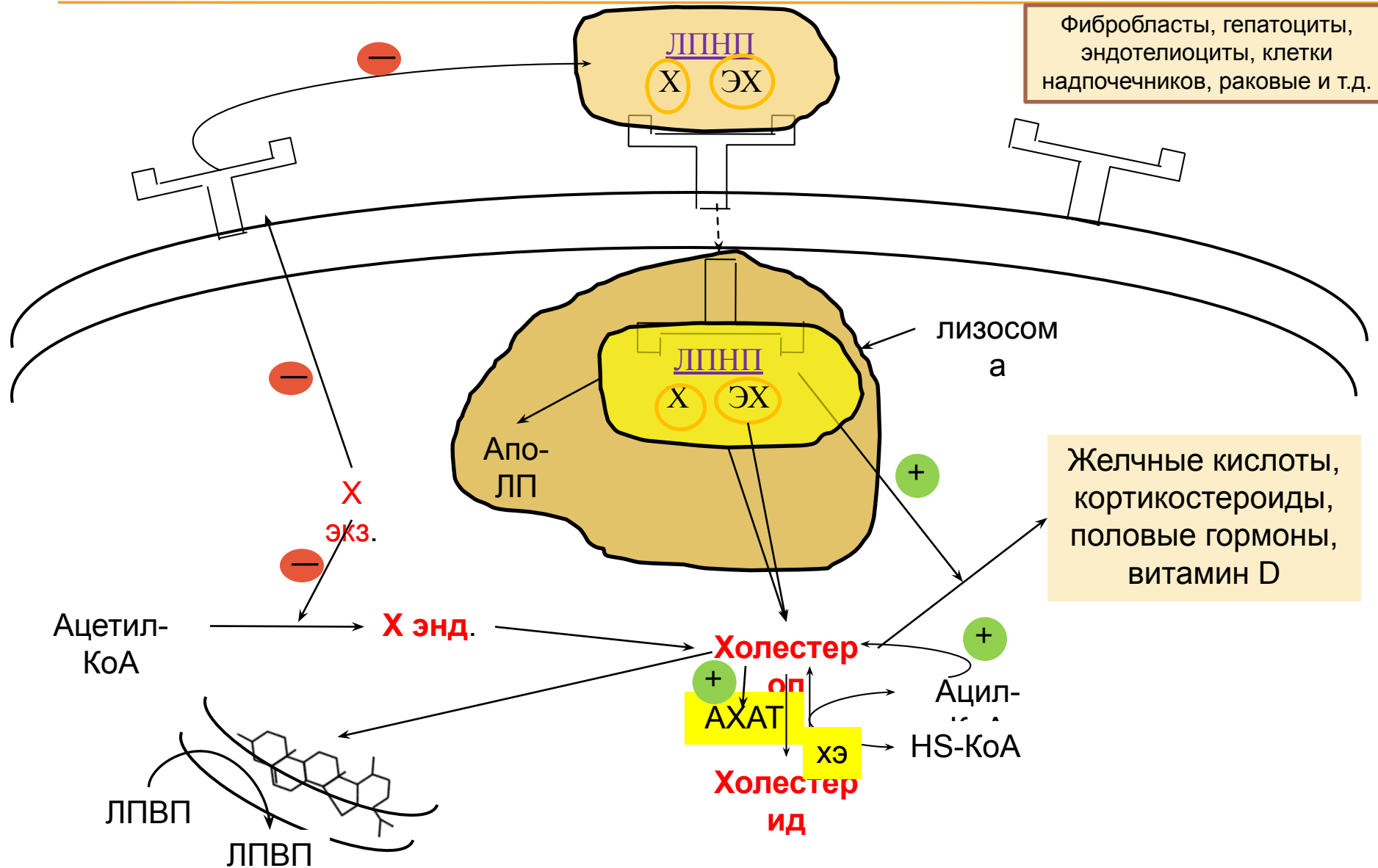
дефосфорилирование



# ТРАНСПОРТ ХОЛЕСТЕРОЛА



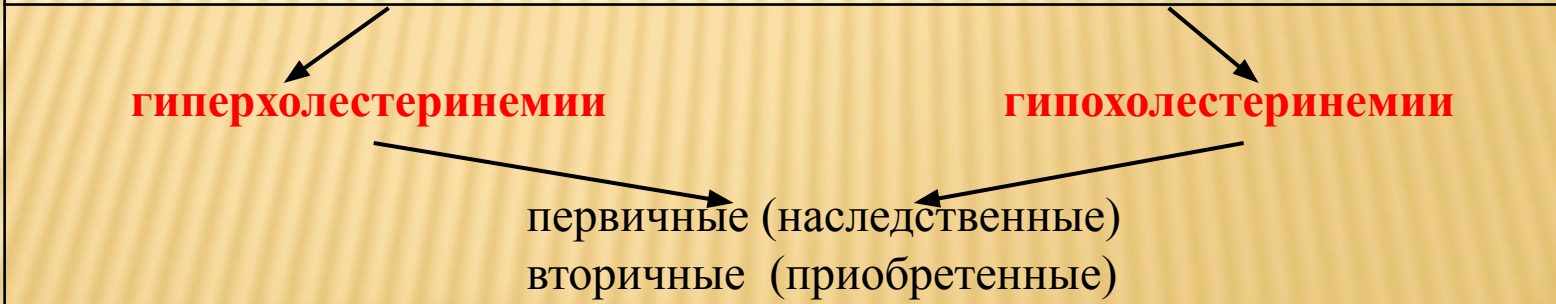
# СУДЬБА ХОЛЕСТЕРОЛА В КЛЕТКЕ. ВНУТРИКЛЕТОЧНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ СОДЕРЖАНИЯ



# ПРЕВРАЩЕНИЕ ХОЛЕСТЕРОЛА В ОРГАНИЗМЕ



# НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА ХОЛЕСТЕРОЛА

<b>1 группа</b>	<p><b>Состояния с изменением содержания холестерина, преимущественно в плазматической мембране тканей</b></p>  <pre>graph TD; A[холестериноз] --&gt; B[осложненный]; A --&gt; C[неосложненный]; B --&gt; D[атеросклероз]; C --&gt; E[биологическое старение клеток]; F[холестеринодефицит] --&gt; G["( злокачественные новообразования, вирусные заболевания)"]</pre>
<b>2 группа</b>	<p><b>Состояния с изменением содержания холестерина в плазме крови</b></p>  <pre>graph TD; H[гиперхолестеринемии] --&gt; I[первичные (наследственные)]; H --&gt; J[вторичные (приобретенные)]; G[гипохолестеринемии] --&gt; I; G --&gt; J</pre>
<b>3 группа</b>	<p><b>Состояния с изменением содержания холестерина в отдельных органах и тканях</b></p>



# 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;

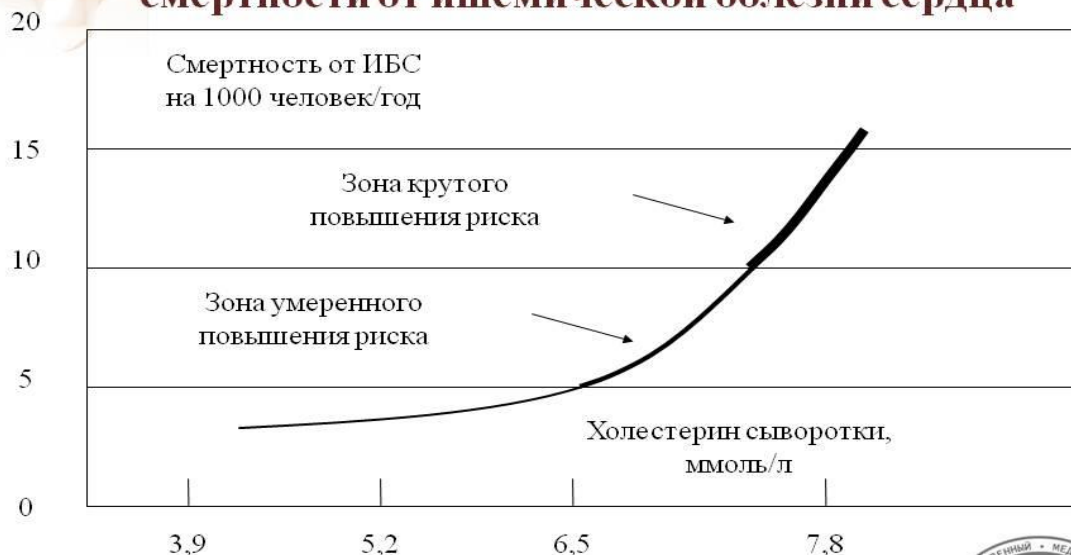
# ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПО АТЕРОСКЛЕРОЗУ:

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

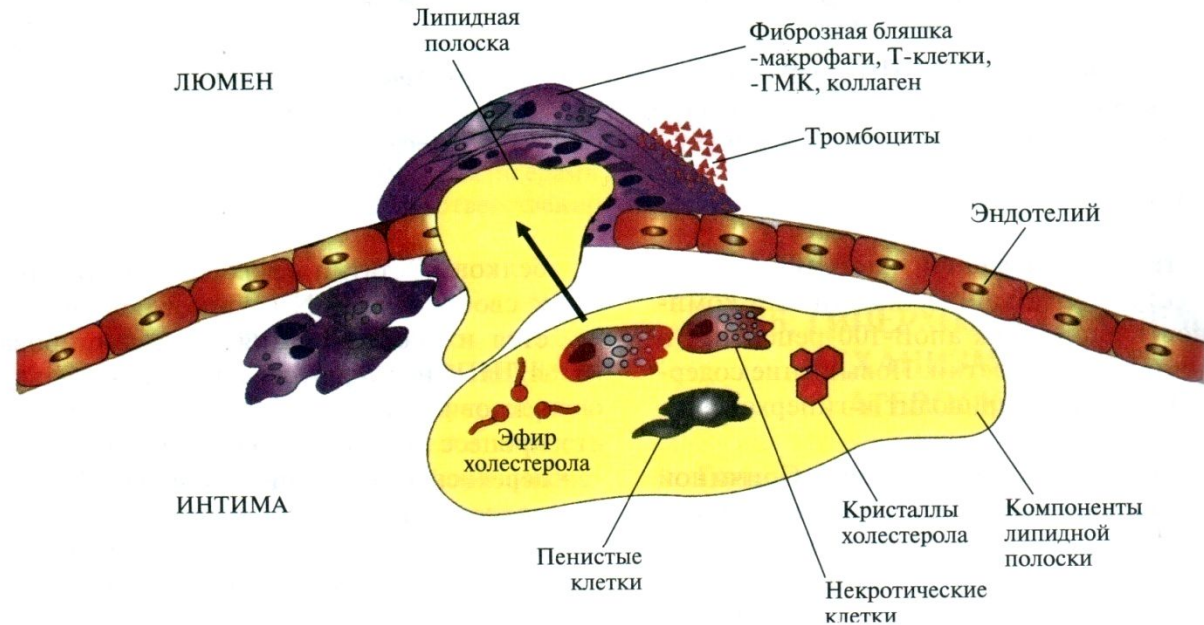
Экспериментально-клинические подтверждения:

- статистика **соотношения** уровня плазменного **холестерола** и осложнений **атеросклероза**;
- статистика **соотношения** уровня плазменного **холестерола** и степени атеросклеротического поражения сосудов и **смертности** от ишемической болезни сердца;
- основное происхождение** атеросклероза связано с **повреждением** сосудов на **высоком уровне** холестерина;
- положительное влияние** на **холестерин** способствует **снижению** смертности от ИБС.

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



# МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКИ



- I
- I
- Повышается содержание в крови поврежденных в результате окисления 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 сквенджер рецепторов
- На 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	<b>Высокая</b>
Холестерин общий	< 5,2	5,2 – 6,5	<b>&gt; 6,5</b>
ХС-ЛПНП	< 3,36	3,36 – 4,14	<b>&gt; 4,14</b>
ХС-ЛПВП *	> 1,0	0,9 – 1,0	<b>&lt; 0,9</b>
Триглицериды	< 2,0	2,0 – 2,5	<b>&gt; 2,5</b>
Индекс атерогенности	< 3,0	3 - 4	<b>&gt; 4</b>



# 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

**Эффективные препараты** (повышают оксидацию ЛПД, холестерола, И, Е, Г, Д, А)  
- статины (симвастатин, розувастатин, аторвастатин, эзими́татин, питува́статин) - снижают уровень холестерина

- никотиновые производные (обязают образование ЛПОНП)

- фибраты (клофобрат и др.) -повышают содержание ЛПВП

-препараты, содержащие полиненасыщенные жирные кислоты (омакора и др.)

(снижают риск **тромбообразования**)

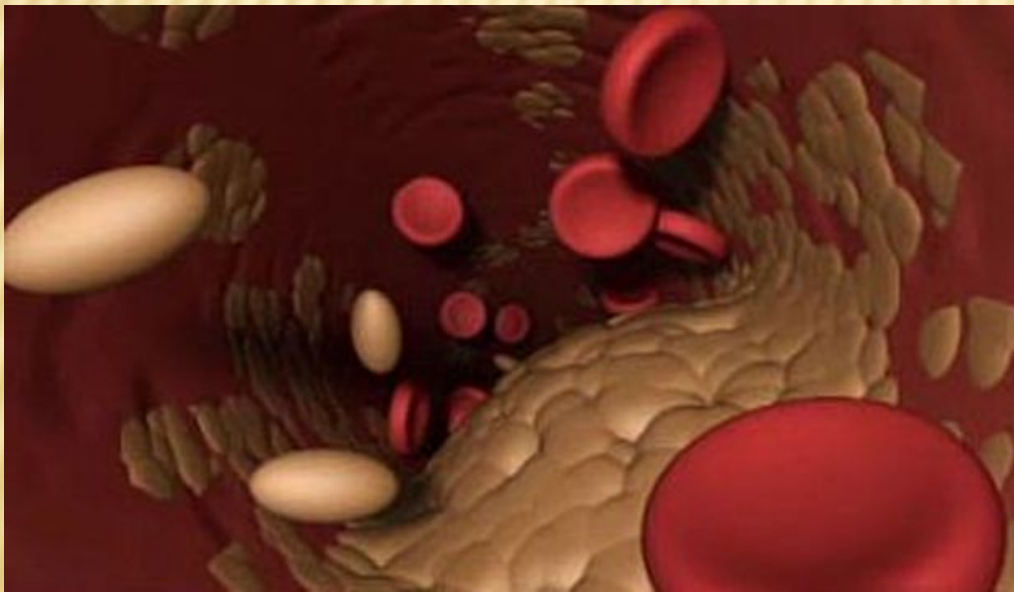
- **ингибиторы** ГМГ-СоА-редуктазы – статины (мевакор, закор и др.)

---

«Медицина есть прибавление и отнятие.

Отнятие всего того, что изменено,  
прибавление же недостающего.

И кто это лучше делает,  
тот и наилучший врач»



ГИППОКРАТ

# МЕТАБОЛИЗМ ЛИПОПРОТЕИДОВ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ

