

Причины и последствия нарушений липидного обмена, гиперхолестеринемии

Кафедра биохимии и химических
дисциплин НАО «МУС»

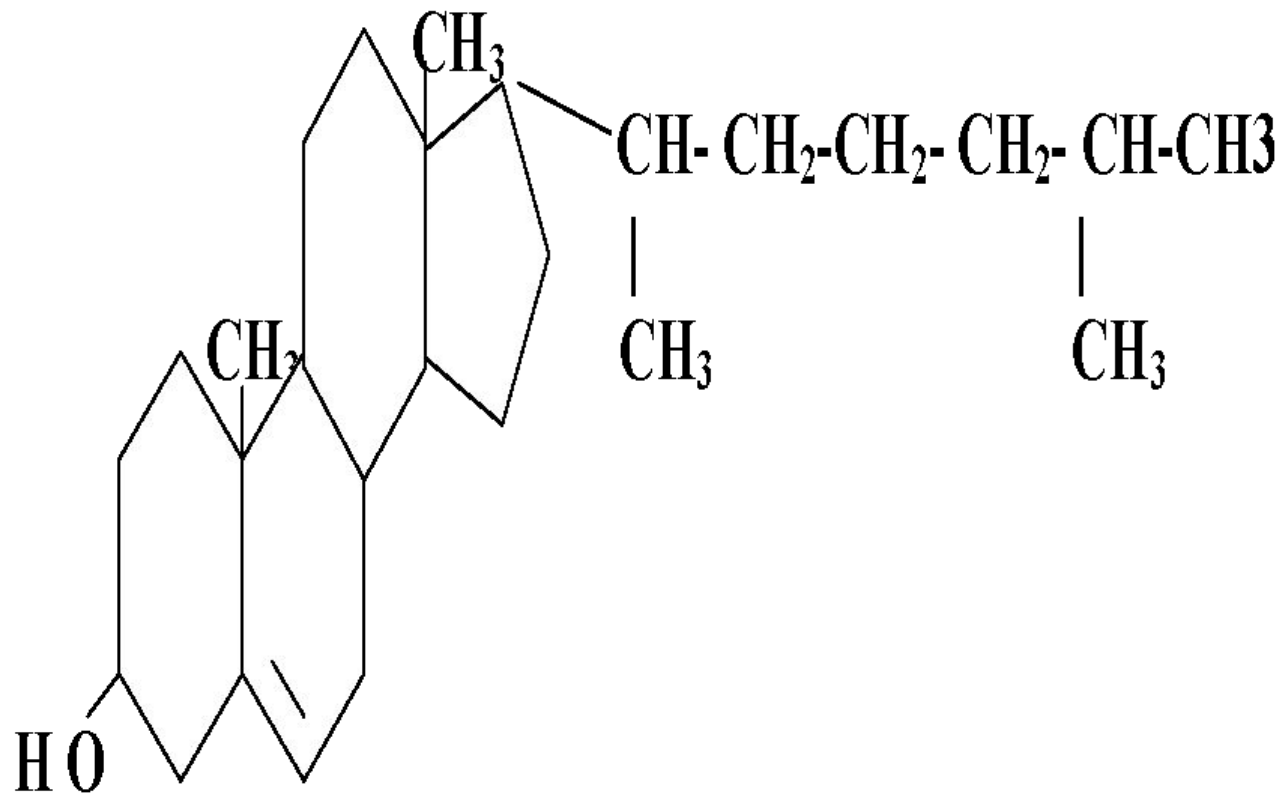
Катаболизм гликолипидов - сфинголипидозы

- Катаболизм гликолипидов обеспечивается группой специфических ферментов находящихся в лизосомах. Это сфингомиелиназа, бета-глюктозидаза, бета-галактозилгидролаза, альфа-галактозидаза, гексозамидиназа А и В и другие.
- Существует около десятка специфических лизосомных болезней накопления - *сфинголипидозов (гликолипидозов)*.
- Одним из сфинголипидозов является болезнь **Гоше (Gaucher)**, наследуемая по аутосомно-рецессивному типу.
- При этом заболевании происходит накопление в клетках печени селезенки, легких и др. глюкозилцерамида (цереброзида) вследствие повреждения фермента бета-глюктозидазы, разрушающего этот гликолипид на глюкозу и церамид.
- **Это приводит к увеличению печени и селезенки в 4-5 раз по сравнению с нормой. Развивается анемия, задерживается умственное развитие, нередки явления геморрагического диатеза, остеопороз.**
- **В связи с инфильтрацией легких клетками Гоше появляются признаки дыхательной недостаточности. Рентгенологические изменения в легких напоминают милиарный туберкулез. Прогноз не благоприятен.**

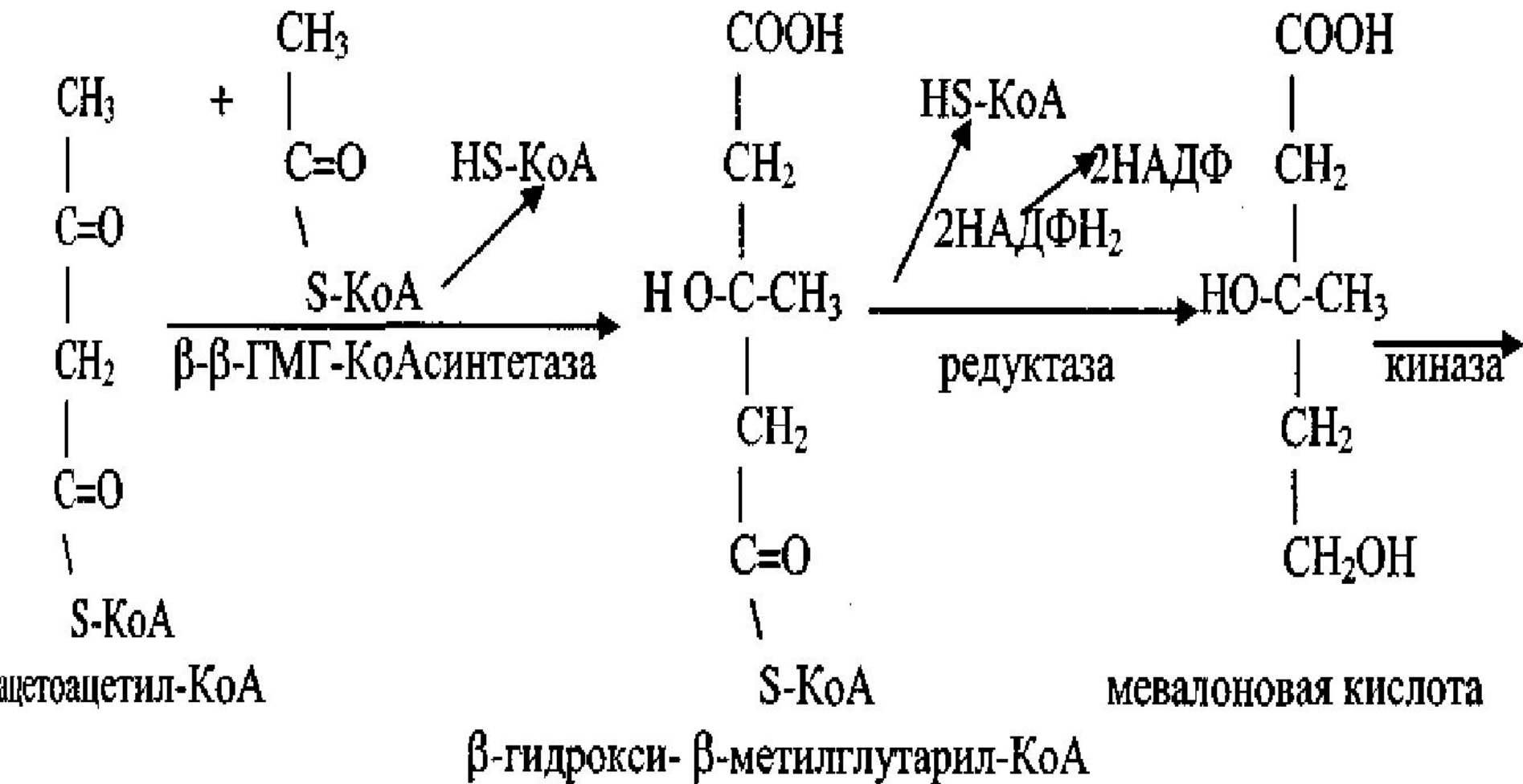
Гликолипидозы

- При **болезни Фабри (Fabri)** имеет место дефект сцепленного с X-хромосомой гена, транскрибирующего синтез фермента альфа-галактозидазы. В результате в тканях накапливается тригликозилцерамид. Клиника болезни Фабри напоминает болезнь Гоше.
- **Сфинголипидоз Тей-Сакса** (амавротический идиотизм, болезнь Tay-Sachs). Это заболевание сопровождается перерождением сетчатой субстанции мозга, демиелинизацией нервных волокон, слепотой, слабоумием, параличом. Заболевание связано с отсутствием фермента гексозамидиназы А, обеспечивающий катаболизм ганглиозидов типа GM2, которые накапливаются в первую очередь в ганглиях и глиальных клетках мозга.
- При **болезни Нимана-Пика (Niemann-Hick)** вследствие отсутствия фермента сфингомиелиназы, разрушающего сфингомиелины, они накапливаются в клетках ретикулоэндотелиальной системы, в клетках нервной ткани, что ведет к резкому отставанию ребенка в нервно-психическом развитии, появлению глухоты и слепоты
- Терапия сфинголипидозов введением недостающих лизосомальных ферментов может быть благоприятной, если начать лечение с очень раннего детского возраста.

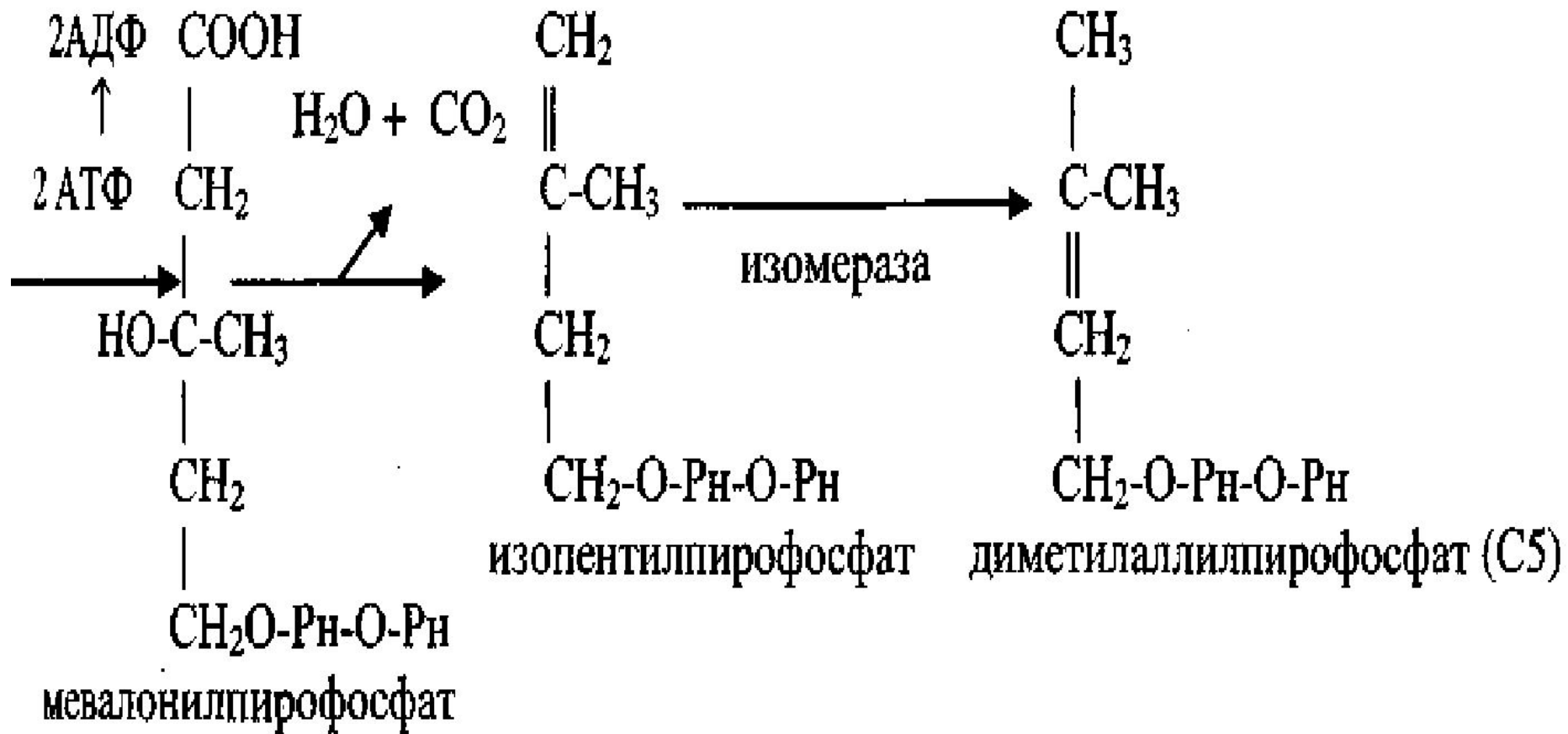
холестерин

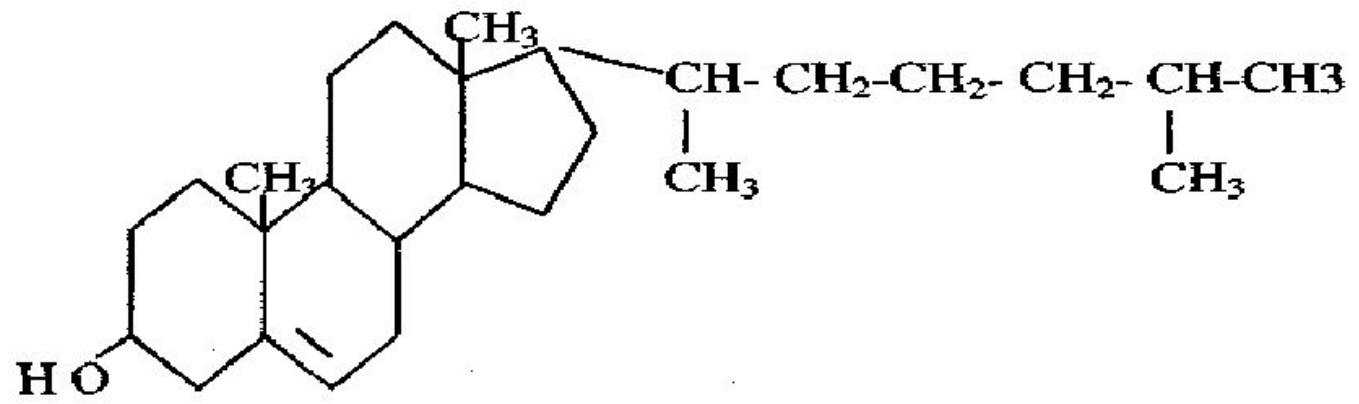
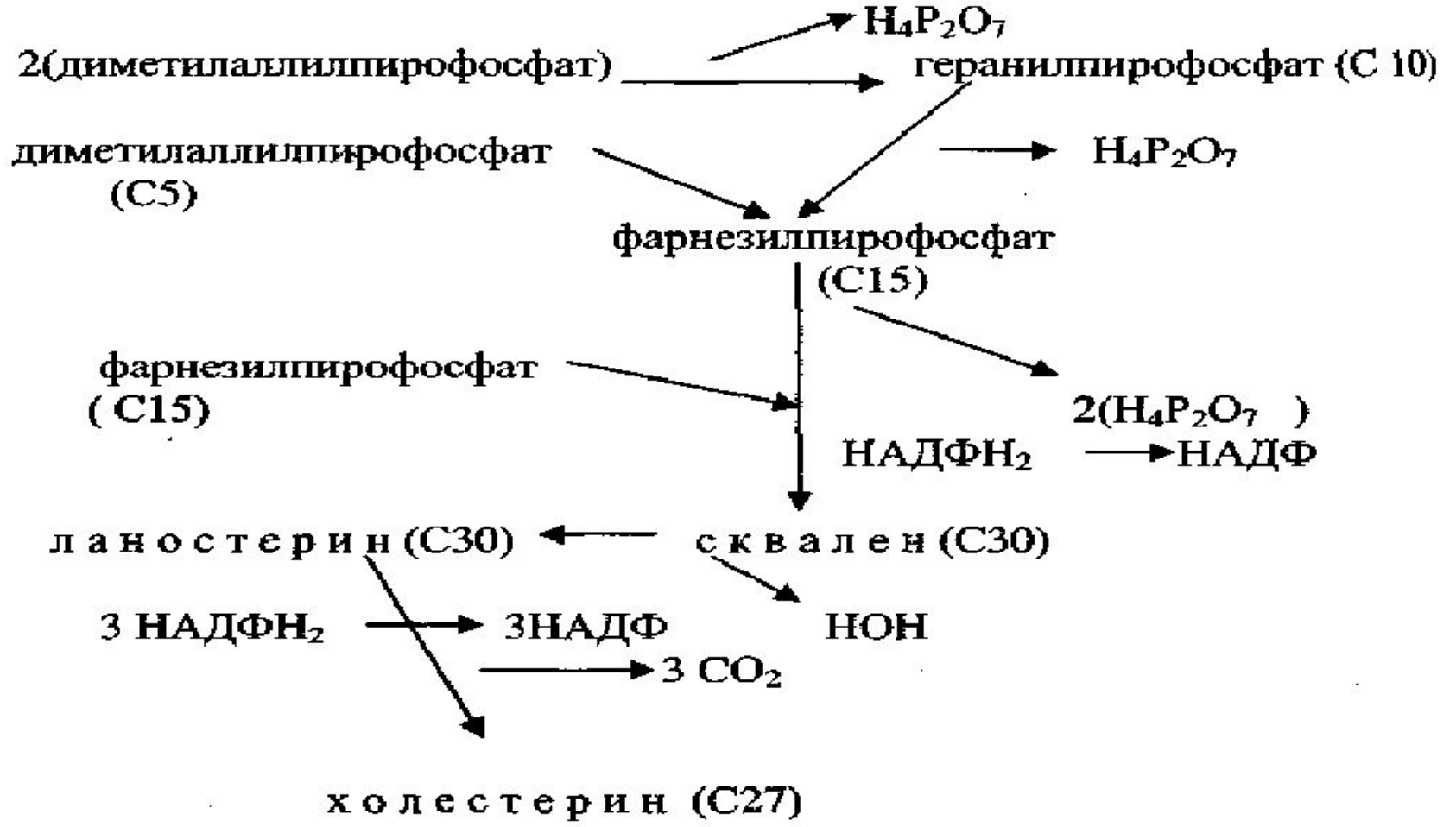


Главным источником для синтеза холестерина является ацетил-КоА, и до стадии образования β -гидрокси- β -метилглутарил-КоА (ГМГ-КоА) синтез идет тем же механизмом, что и синтез кетоновых тел



Под воздействием **мевалонат киназы** с использованием двух молекул АТФ образуется мевалонилпирофосфат, при декарбоксилировании которого образуется ***изопентилпирофосфат*** и далее ***диметилаллилпирофосфат***:





Печень является основным органом, в котором интенсивно идет синтез холестерина (80%).

- В меньшей степени холестерин синтезируется в надпочечниках, яичниках, семенниках, в коже и в стенке кишечника.
- Ферменты необходимые для синтеза холестерина имеются во всех клетках, кроме зрелых эритроцитов.
- За сутки в печени синтезируется 1,5 - 4,0 грамм холестерина (в среднем 2,0 гр.).

- На интенсивность синтеза холестерина в печени влияет количество экзогенного холестерина поступающего с пищей.
- При снижении уровня холестерина в пище скорость синтеза холестерина в печени возрастает и наоборот.
- Усиление синтеза холестерина в печени наблюдается при потреблении большого количества жиров, как источника ацетил-КоА, который служит источником
- для синтеза не только жирных кислот и кетоновых тел, но и холестерина.

- Скорость синтеза холестерина регулируется по механизму отрицательной обратной связи.
- Основным пунктом регуляции является фермент, синтезирующий мевалоновую кислоту - ГМГ-КоА-редуктаза.
- Холестерин ингибирует этот фермент собственного синтеза.
- Так при содержании 2-3 гр. холестерина в суточной пище человека синтез собственного холестерина почти полностью прекращается.

- Если холестерин в пище полностью отсутствует,
- то его синтез в тканях происходит с максимальной скоростью.
- Чем больше поступление холестерина с пищей,
- тем меньше синтезируется холестерин в тканях и
- тем большую долю экскретировемого из организма холестерина составляет холестерин пищи.

В печени из холестерина синтезируются желчные кислоты.

- Образование желчных кислот включает реакции гидроксилирования и реакции частичного окисления боковой цепи холестерина.
- Первым этапом биосинтеза желчных кислот является 7α -гидроксилирование холестерина микросомальной 7α -гидроксилазой при участии кислорода, НАДФН₂, цитохрома P450 и витамина С. На этой стадии синтезируется 7α -гидроксихолестерол.

При недостатке витамина С образование желчных кислот на стадии 7α -гидроксилирования тормозится, что приводит к накоплению холестерина и развитию атеросклероза и др.

Желчные кислоты участвуют в эмульгировании жиров в кишечнике и во всасывании продуктов их переваривания

- Вследствие этого, основная часть желчных кислот из полости кишечника всасывается в клетки, с кровью воротной вены попадает в печень и повторно используется при образовании желчи.
- Небольшая часть желчных кислот (0,5г за сутки) выводится из организма с калом.

В составе смешанных мицелл с желчными кислотами выводится и холестерин.

- В пузырной и печеночной желчи холестерин находится в этерифицированной форме, будучи включенной макромицелу липидного комплекса.
- В кишечнике при разрушении этого комплекса происходит освобождение холестерина и его частичная реабсорбция.

На реабсорбцию холестерина в стенку кишечника влияют желчные кислоты, активность холэстеразы, наличие пищевых белков, лактозы и другие факторы

- Не всосавшийся в стенку кишечника холестерин под воздействием ферментов кишечной микрофлоры гидрируется до копростерина и выводится из организма в составе каловых масс.
- Общее количество холестерина выводимого из организма с калом в составе желчи и в виде желчных кислот за сутки составляет у взрослого человека около 1,3 гр.

В нормальном стационарном состоянии суммарное количество холестерина, поступающего в кишечник с пищей, и холестерина, синтезированного в тканях, должно быть равно суммарному количеству экскретируемого холестерина и холестерина превращенного и экскретируемого в виде желчных кислоты:

$$\text{ХОЛ(пищ)} + \text{ХОЛ(синт)} = \text{ХОЛ(экскр)} + \text{Желч.кисл.(экскр)}$$

Одним из последствий нарушения этого баланса является гиперхолестеринемия, последствиями которой являются желчекаменная болезнь, ишемическая болезнь сердца и атеросклероз.

- При желчекаменной болезни в желчном пузыре или желчных протоках образуются камни в результате осаждения и кристаллизации компонентов желчи - холестерина и билирубина.
- Обычно в желчных камнях основная масса приходится на холестерин. Образование холестериновых камней, как следствие дестабилизации жидкокристаллической формы холестерина, происходит вследствие увеличения количества холестерина в составе желчи и уменьшения синтеза или экскреции желчных кислот.
- Осаждению холестерина способствует застой желчи, воспалительные заболевания желчного пузыря и протоков.
- Центрами кристаллизации холестерина могут служить конгломераты белка или сливающиеся клетки эпителия.

Консервативным способом лечения желчекаменной болезни является использование хенодезоксихолевой кислоты, от которой в наибольшей степени зависит растворимость холестерина.

- Кроме того, хенодезоксихолевая кислота ингибирует ГМГ-КоА-редуктазу и приостанавливает синтез холестерина на уровне образования мевалоновой кислоты.
- Так при приеме 1 г хенодезоксихолевой кислоты в день синтез холестерина уменьшается в два раза и его концентрация в желчи уменьшается.
- В этих условиях не только прекращается осаждение холестерина, но становится возможным растворение уже имеющихся камней.