



ЛИПИДЫ И ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН

д.х.н. Е.В. Кудряшова

**Доцент кафедры химической энзимологии
Химического факультета МГУ**

Липиды – один из классов природных соединений важнейших для функционирования живых организмов

Основные биологические функции

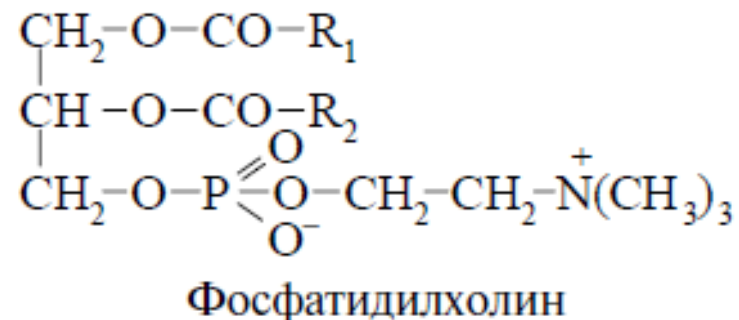
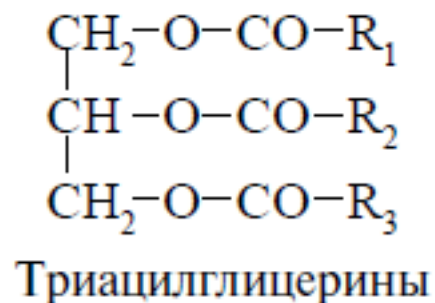
- ✓ Структурная - главные компоненты биомембран
- ✓ Защитная - изолирующий и защищающий органы материал
- ✓ Питательная - наиболее калорийная часть пищи (ТАГ)
- ✓ Резервная – запас энергии (ТАГ)
- ✓ Транспортная: переносчики ряда витаминов (ЛП)
- ✓ Регуляторы транспорта воды и солей
- ✓ Иммуномодуляторы (ФЛ)
- ✓ Регуляторы активности ряда ферментов (ФЛ)
- ✓ Регуляторы свертывания крови (тромбоцитаактивирующий фактор)
- ✓ Эндогормоны (стероидные гормоны)
- ✓ Передатчики сигналов (ФИ, Стероиды, эйкозаноиды)

Липиды

Обязательные структурные компоненты - высшие карбоновые кислоты и спирты могут содержать остатки фосфорной кислоты, аминоспиртов, остатки моно- и олигосахаридов.

- ✓ Высшие жирные кислоты (ВЖК) - были **впервые выделены из жиров.**
- ✓ Биологически важные ЖК могут быть **насыщенными и ненасыщенными.**
- ✓ Общие структурные признаки ВЖК:
 - являются **монокарбоновыми**;
 - содержат **неразветвленную** углеродную цепь;
 - включают **четное число атомов углерода** в цепи;
 - имеют **цис-конфигурацию** двойных связей

Классификация липидов



Наиболее распространенные жирные кислоты

$C_{12:0}$	$CH_3(CH_2)_{10}COOH$	н-Додекановая	Лауриновая
$C_{14:0}$	$CH_3(CH_2)_{12}COOH$	н-Тетрадекановая	Миристиновая
$C_{16:0}$	$CH_3(CH_2)_{14}COOH$	н-Гексадекановая	Пальмитиновая
$C_{18:0}$	$CH_3(CH_2)_{16}COOH$	н-Октадекановая	Стеариновая
$C_{20:0}$	$CH_3(CH_2)_{18}COOH$	н-Эйкозановая	Арахидиновая
$C_{22:0}$	$CH_3(CH_2)_{20}COOH$	н-Докозановая	Бегевова
$C_{24:0}$	$CH_3(CH_2)_{22}COOH$	н-Тетракозановая	Лигноцериновая
Моноеновые			
$C_{14:1}$	$CH_3(CH_2)_5CH=CH(CH_2)_7COOH$	цис-Тетрадец-9-овая	Мирвстолеиновая
$C_{16:1}$	$CH_3(CH_2)_6CH=CH(CH_2)_7COOH$	цис-Гексадец-9-овая	Пальмитолеиновая
$C_{18:1}$	$CH_3(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7COOH$	цис-Октадец-9-овая	Олеиновая
$C_{18:1}$	$CH_3(CH_2)_8CH=CH(CH_2)_6COOH$	цис-Октадец-11-овая	Вакценовая
$C_{18:1}$	$CH_3(CH_2)_8CH=CH(CH_2)_6COOH$	транс-Октадец-11-овая	транс-Вакценовая
$C_{18:1}$	$CH_3(CH_2)_{10}CH=CH(CH_2)_4COOH$	цис-Октадец-6-овая	Петроселиновая
$C_{22:1}$	$CH_3(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_{11}COOH$	цис-Докоз-13-овая	Эруковая
Полиеновые			
$C_{18:2}$	$CH_3(CH_2)_4(CH=CHCH_2)_2(CH_2)_6COOH$	цис, цис-Октадекадиен-9, 12-овая	Линолевая
$C_{18:3}$	$CH_3CH_2(CH=CHCH_2)_3(CH_2)_6COOH$	цис, цис, цис-Октадекатриен-9, 12, 15-овая	Линоленовая
$C_{20:3}$	$CH_3(CH_2)_4(CH=CHCH_2)_3(CH_2)_6COOH$	цис, цис, цис-Эйкозатриен-8, 11, 14-овая	Дигмо-γ-линоленовая
$C_{20:4}$	$CH_3(CH_2)_4(CH=CHCH_2)_4(CH_2)_2COOH$	цис, цис, цис, цис-Эйкозатетраен-5, 8, 11, 14-овая	Арахидоновая

Основные насыщенные жирные кислоты липидов

общие структурные признаки:

- являются монокарбоновыми;
- содержат неразветвленную углеродную цепь;
- включают четное число атомов углерода в цепи;

C14-C22

Название кислоты		Число атомов углерода	Формула	Т. пл., °C
тривиальное	систематическое			
Масляная	Бутановая	4	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$	−8
Капроновая	Гексановая	6	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$	−2
Каприловая	Октановая	8	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{COOH}$	16
Каприновая	Декановая	10	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{COOH}$	31,5
Лауриновая	Додекановая	12	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$	44
Миристиновая	Тетрадекановая	14	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$	54
Пальмитиновая	Гексадекановая	16	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$	64
Стеариновая	Октадекановая	18	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$	70
Арахидиновая	Эйкозановая	20	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$	78,5

Основные ненасыщенные ЖК липидов

- ЖК имеют неразветвленную структуру с четным числом атомов углерода, чаще всего **C₁₆, C₁₈, C₂₀**;
- мононенасыщенные ЖК, содержат **двойную связь в положении 9**;
- если двойных связей несколько, они **разделены группой CH₂**;
- двойные связи имеют **цис-конфигурацию**.

Название кислоты		Число атомов углерода и двойных связей	Тип кислоты	Формула	Т. пл., °C
тривиальное	систематическое**				
Пальмит-олеиновая	Гексадецен-9-овая	C _{16:1}	омега-7		-0,5
Олеиновая	Октадецен-9-овая	C _{18:1}	омега-9		14
Элаидиновая*	транс-Октадецен-9-овая	C _{18:1}	омега-9		52
Линолевая	Октадекадиен-9,12-овая	C _{18:2}	омега-6		-5
Линоленовая	Октадекатриен-9,12,15-овая	C _{18:3}	омега-3		-11
Арахидоновая	Эйкозатетраен-5,8,11,14-овая	C _{20:4}	омега-6		-49,5

Номенклатура ненасыщенных ЖК, незаменимые или эссенциальные ЖК



олеиновая кислота C18:1 (омега-9)

линолевая кислота C18:2 (омега-6)

и арахидоновая C20:4 (омега-6)

Большинство жирных кислот синтезируется в организме человека,
Полиеновые кислоты – незаменимые или эссенциальные

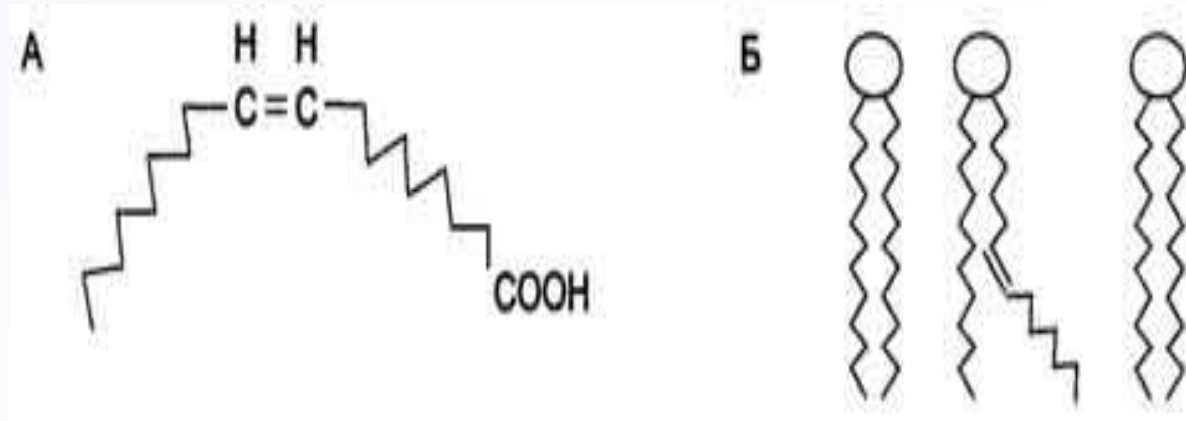
Важен правильный баланс липидов трех типов кислот в рационе питания:

омега-3 (льняное масло, рыбий жир),

омега-6 (подсолнечное, кукурузное масла)

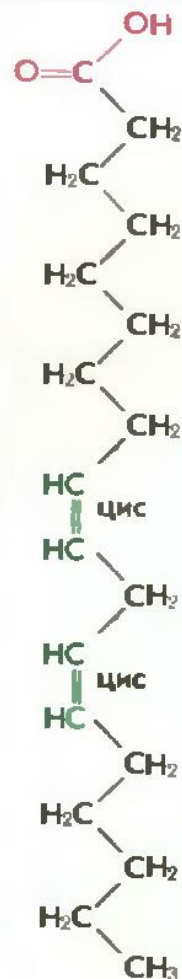
омега-9 (оливковое масло).

Цис-конфигурация двойной связи в ЖК

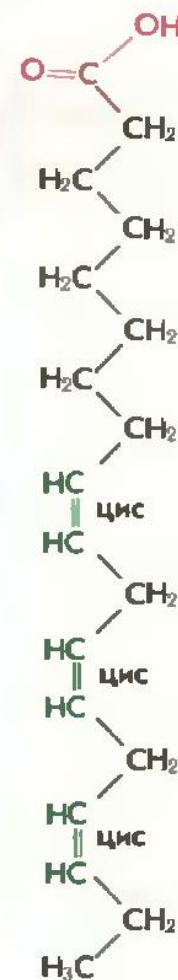


- алифатическая цепь ЖК – изогнута:
 - нарушает упорядоченное расположение насыщенных радикалов жирных кислот в фосфолипидах мембран
- снижается T плавления:
 - чем больше двойных связей в жирных кислотах липидов, тем ниже T плавления
- Маргарин - твердый

Структуры Полиненасыщенных жирных кислот



Линолевая
(цис, цис-октадекадиен-9, 12-овая)
кислота

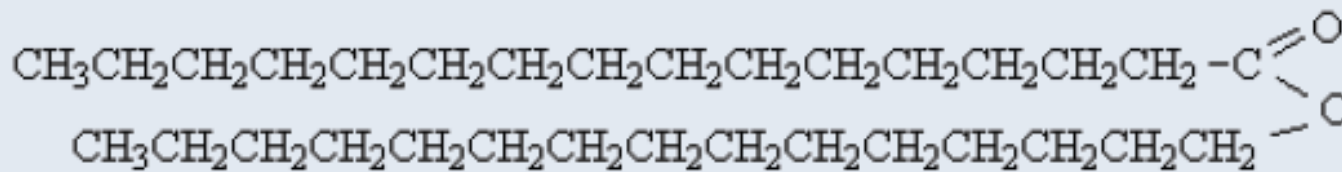
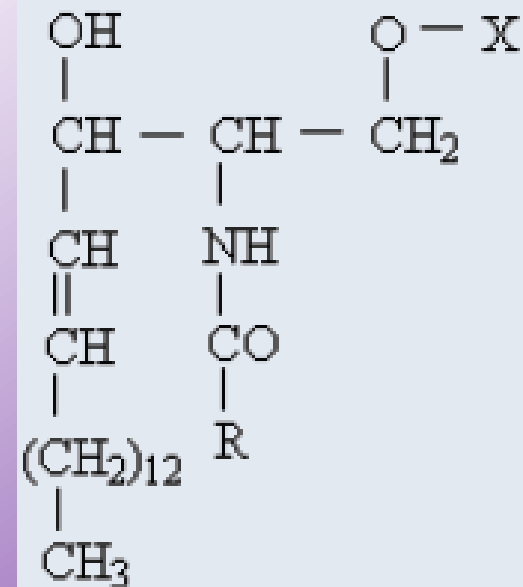
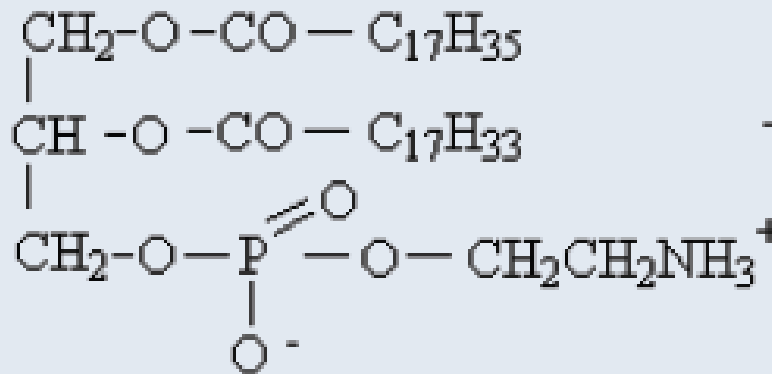
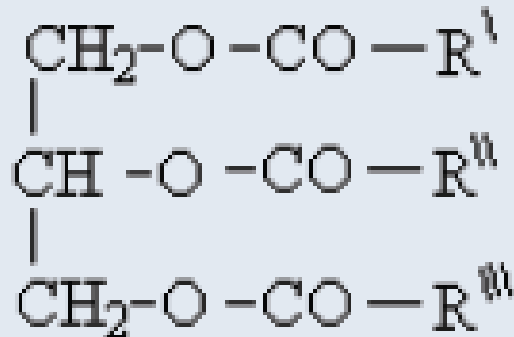


Линоленовая
(цис, цис, цис-октадекатриен-9, 12, 15-овая)
кислота

Состав ЖК подкожного жира человека

Название кислоты	Cn:m	Содержание, %
Миристиновая	14:0	2-4
Пальмитиновая	16:0	23-30
Пальмитоолеиновая	16:1	3-5
Стеариновая	18:0	8-12
Олеиновая	18:1	20-25
Линолевая	18:2	10-15
Линоленовая	18:3	<2
Эйкозатриеновая	20:3	<1
Арахидоновая	20:4	<2
Эйкозапентаеновая	20:5	<1
Общее количество:		
Насыщенных кислот		33-38
Ненасыщенных кислот		42-58

Липиды



Цетилпальмитат

X - остаток моно- или олигосахаридов

Состав природных ацилглицеридов

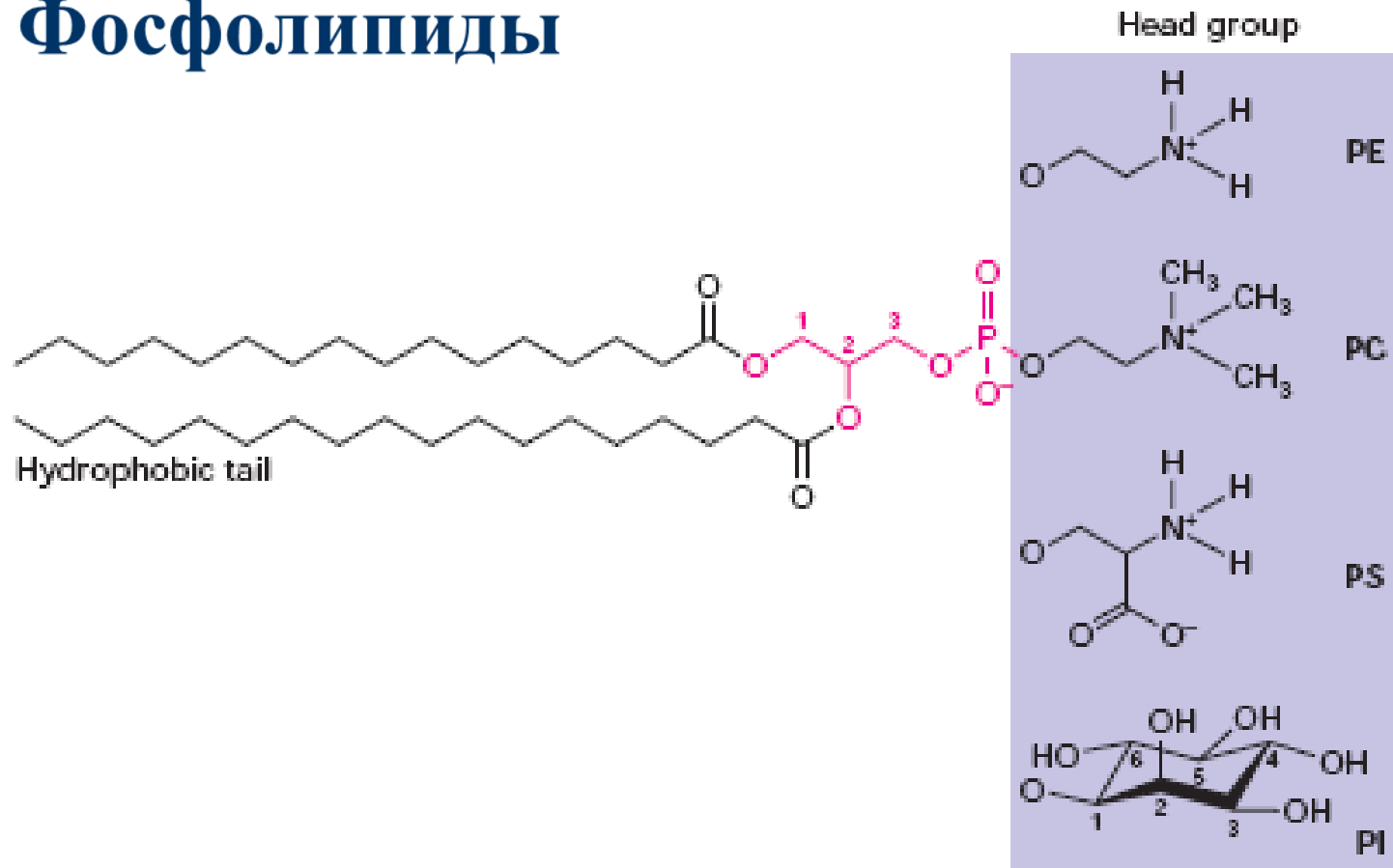
ТАГ – жиры – составляют основную массу липидов в организме человека.

У человека с М 70 кг в норме содержится до 10 кг жиров.

Они запасаются в жировых клетках- адипоцитах и используются как источники энергии.

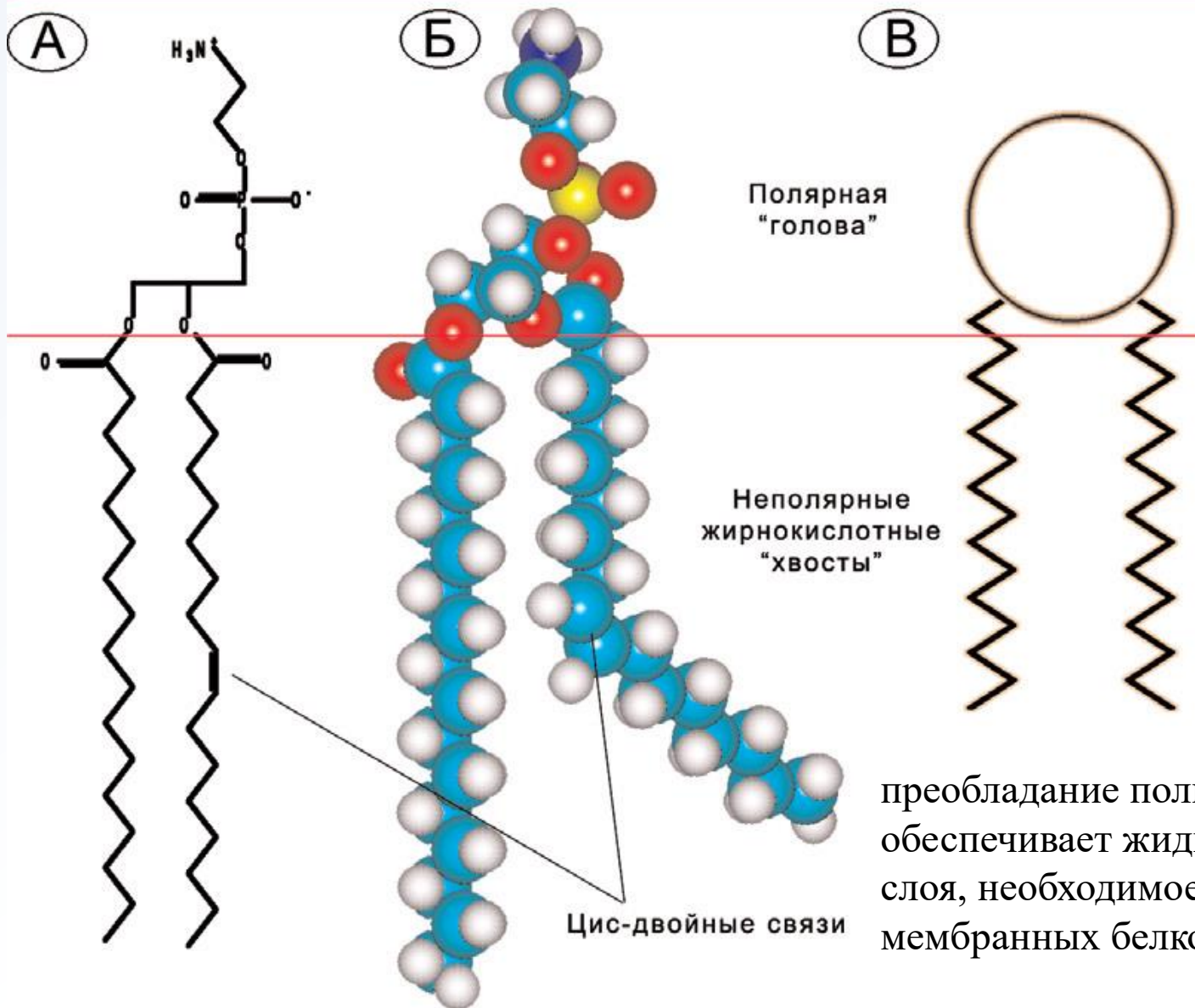
Жиры	Т плавления, °С	Насыщен ные кислоты, %	Ненасыщенные жирные кислоты, %				
			18:1	18:2	18:3	20:4	20:5
Молочный*	+(28-33)	52-70	27-40	3-5	<1	сл.	-
Свиной	+(36-46)	37-45	37-50	8-10	1	сл.	-
Говяжий	+(44-51)	53-60	42-43	3-5	<1	-	-
Бараний	+(46-55)	55-65	36-43	3	0	-	-
Рыбий	-(2-7)	16-20	20-22	2	3	3	6-8
Масла							
Подсолнечн	-(16-19)	10-12	21-34	51-68	2	-	-
Оливковое	(0-6)	10-19	64-85	4-14	<1	-	-
Кукурузное	-(10-20)	10-14	38-40	43-47	<3	-	-

Фосфолипиды



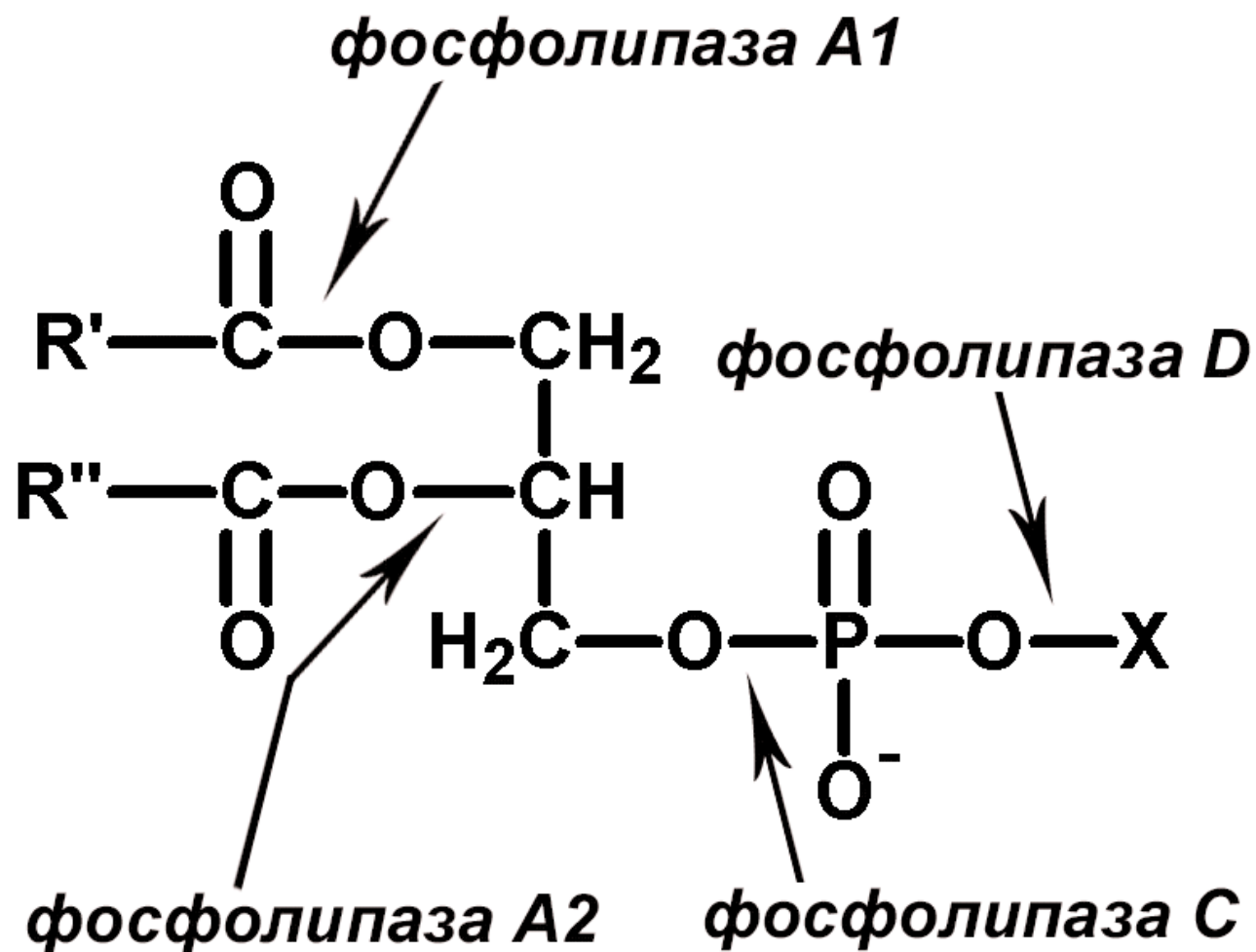
Основа клеточных мембран;
образуют поверхностный гидрофильный слой ЛП крови
Компонент легочного сурфактанта: выстилают поверхность альвеол,
предотвращая слипание стенок во время выдоха.
участвуют в передаче гормонального сигнала в клетки

Пространственная структура фосфолипидов, ПАВ



преобладание полиеновых кислот (до 85%), обеспечивает жидкое состояние гидрофобного слоя, необходимое для функционирования мембранных белков.

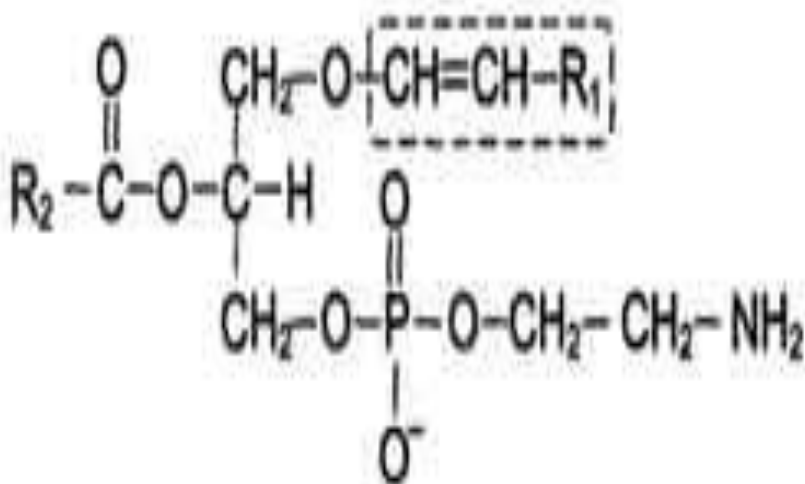
ДЕЙСТВИЕ ФОСФОЛИПАЗ НА ФОСФОЛИПИДЫ



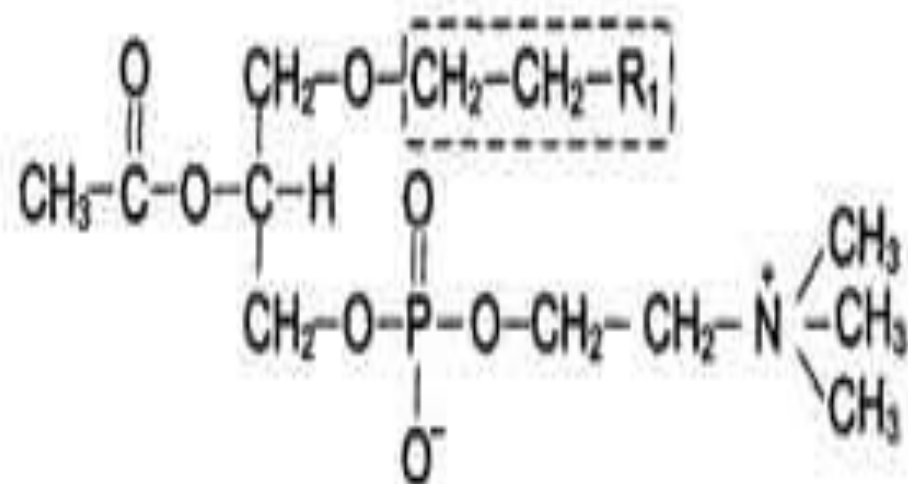
Плазмалогены - фосфолипиды, у которых в первом положении глицерола находится остаток алифатического спирта

до 10% фосфолипидов мембран нервной ткани

ТАФ – фактор воспаления из фагоцитов



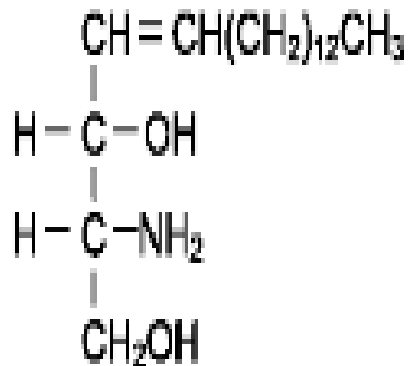
А. Фосфатидальэтаноламин



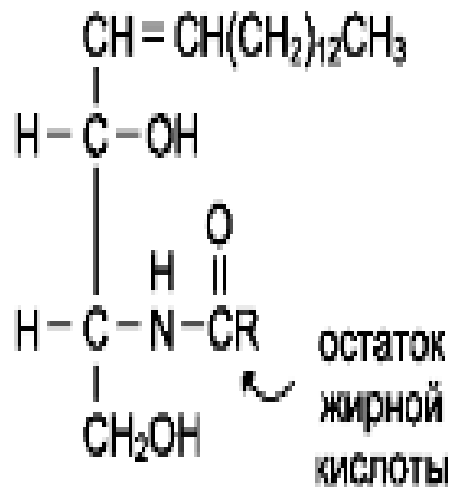
Б. Тромбоцитаktivирующий фактор (1-алкил, 2-ацетил-глицерол-3-фосфохолин)

Сфинголипиды

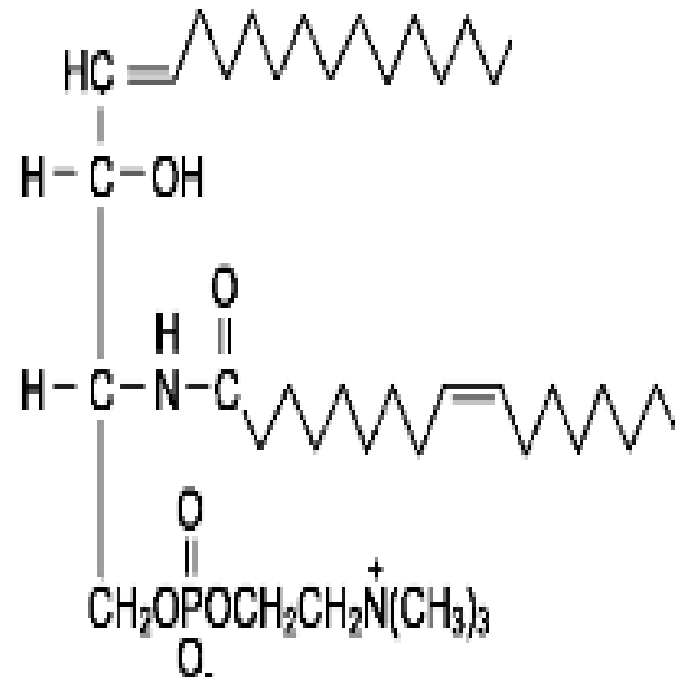
Сфингомиелины - основные компоненты мембран клеток мозга и нервной ткани.



Сфингозин



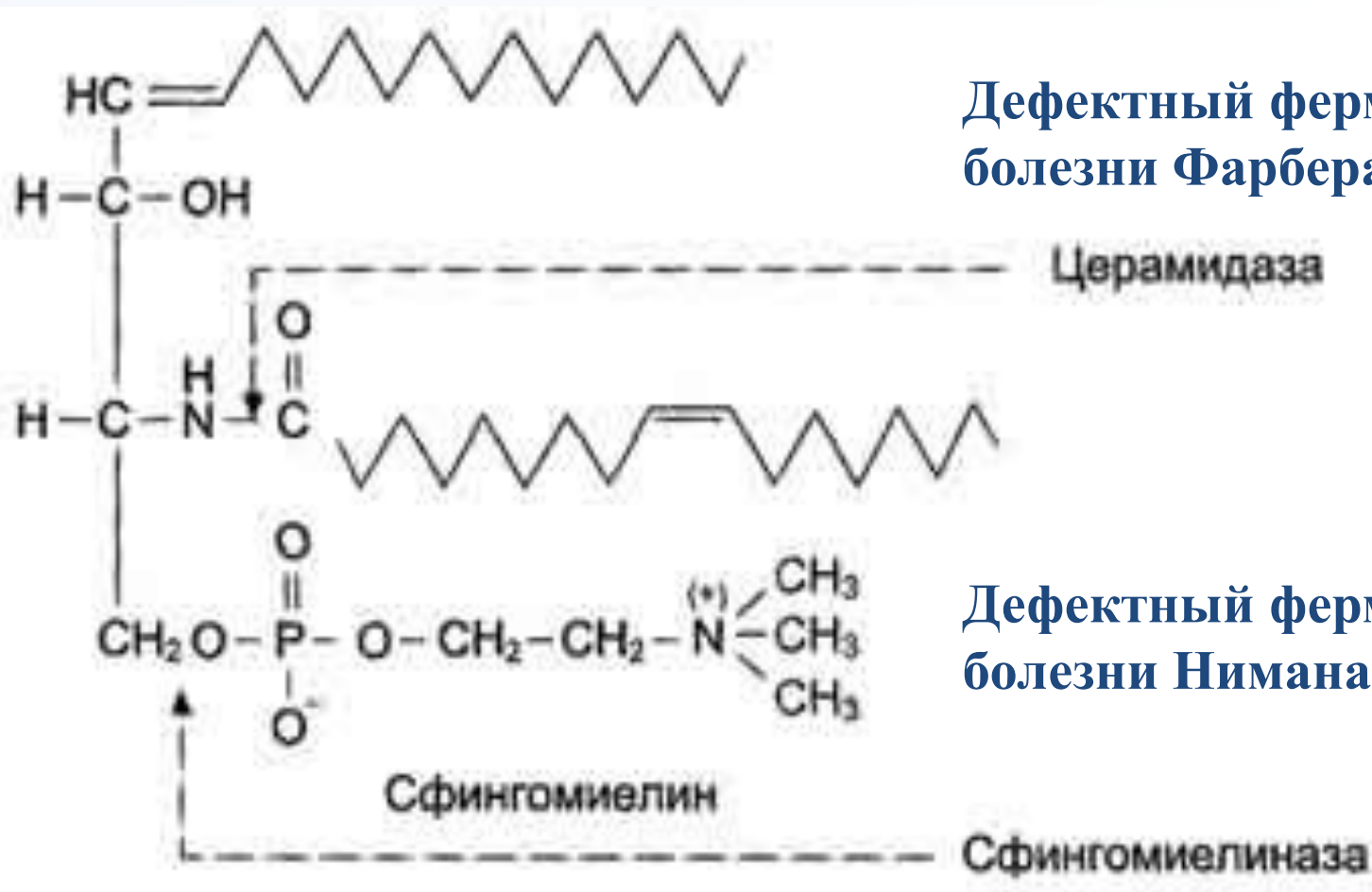
Церамид
N-ацилсфингозин



Сфингомиелин

роль в структуре и функции клеточных мембран, активации мембранных ферментов, свертывании крови, иммунологических реакциях, клеточной пролиферации, регенерации тканей

Ферменты расщепляющие сфинголипиды



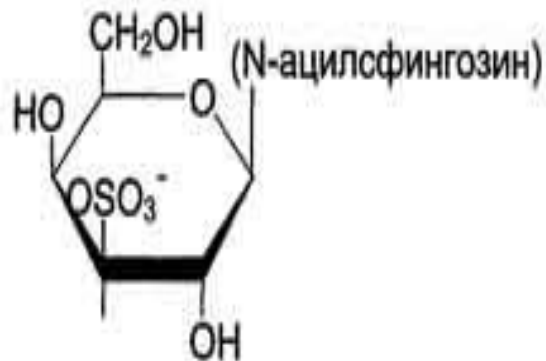
Ферментный блок или снижение активности ферментов может приводить к **внутриклеточным липидозам** и сопровождаться нарушением проводящих путей мозга.

Гликолипиды: цереброзиды и ганглиозиды выделены из мембран клеток нервной ткани

Глобозиды

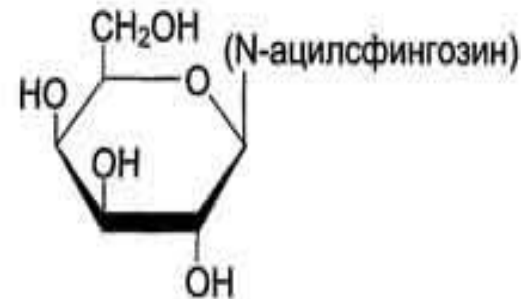
Церамид-глюкоза-галактоза-галактоза-N-ацетилгалактоза

СУЛЬФАТИДЫ

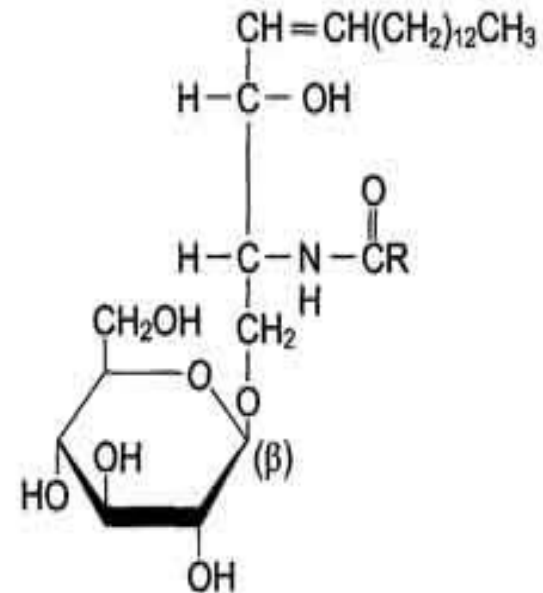


кислые сфинголипиды
в значительных количествах
находят в белом веществе мозга

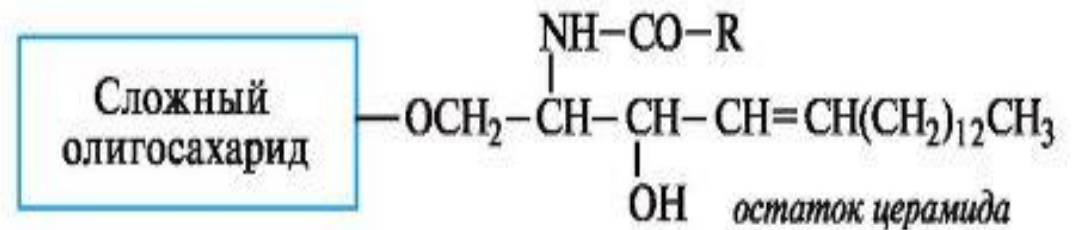
ЦЕРЕБРОЗИДЫ содержат моносахариды



Галактоцереброзиды



Глюкоцереброзиды



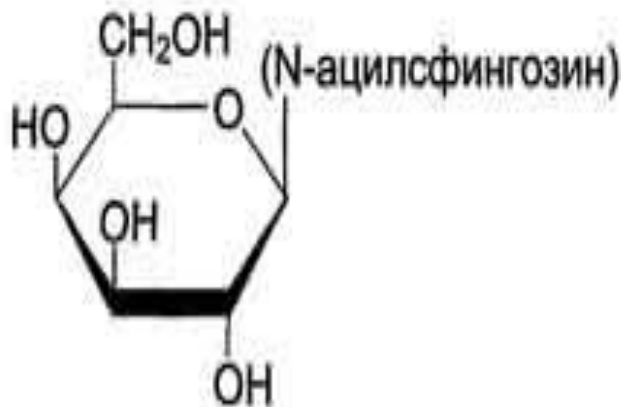
ганглиозид

Болезнь Гоше- самая распространённая из лизосомных болезней накопления

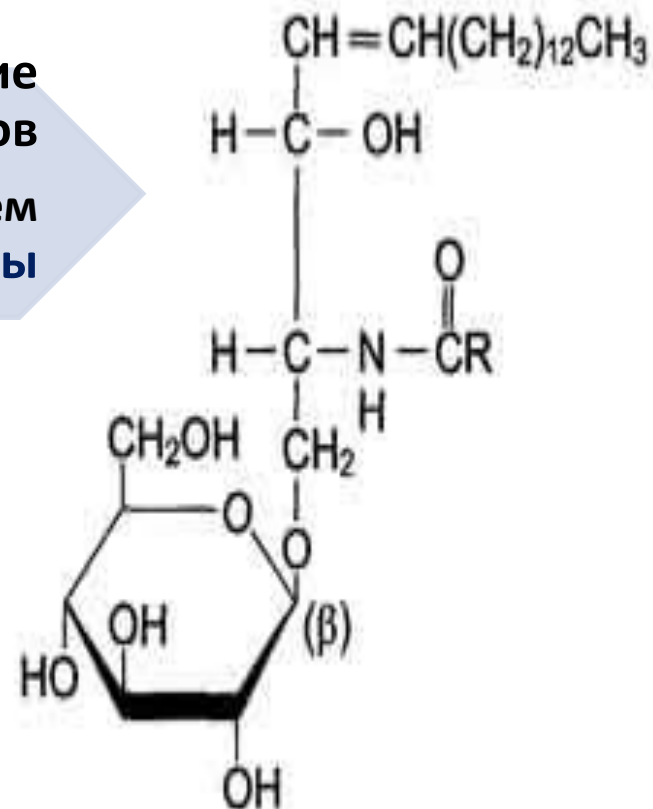
Болезнь Гоше –

накопление
глюкоцереброзидов
связано с отсутствием
глюкоцереброзидазы

Накопление
глюкоцереброзидов
в макрофагах
костного мозга,
селезенки, печени.



Галактоцереброзиды



Глюкоцереброзиды

Отложение ЦЕРЕБРОЗИДОВ в клетках печени, селезенки, костного мозга

Болезнь Гоше

Лекарственный препарат в США в 1991 г



Основные симптомы:
увеличение печени и селезенки,
изменения в костях,
остеопороз.

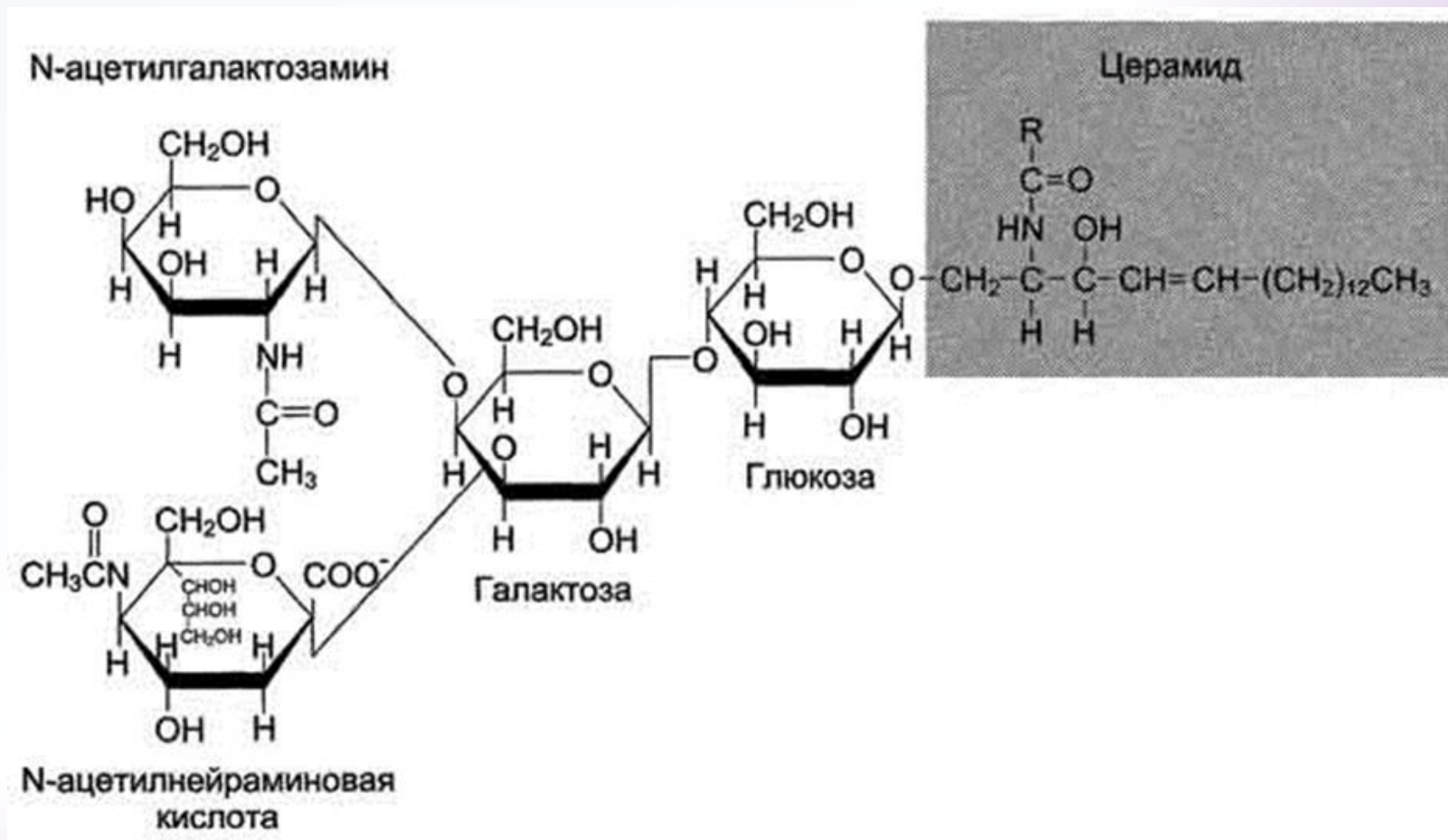
Отложение ЦЕРЕБРОЗИДОВ в клетках печени, селезенки, костного мозга

Ганглиозиды – выделены из ганглиозных клеток нервной нервной ткани. В мозговой ткани - до 90 % ганглиозидов.

ГЗ находятся в плазматических мембранах эритроцитов, гепатоцитов, клеток селезёнки

Роль ГЗ: осуществление межклеточных контактов.

ГЗ -рецепторы для ряда бактериальных токсинов.



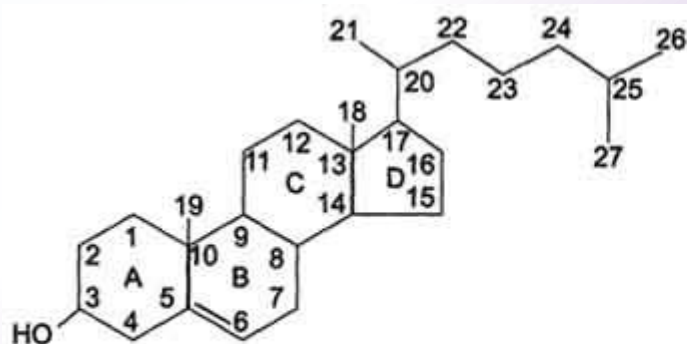
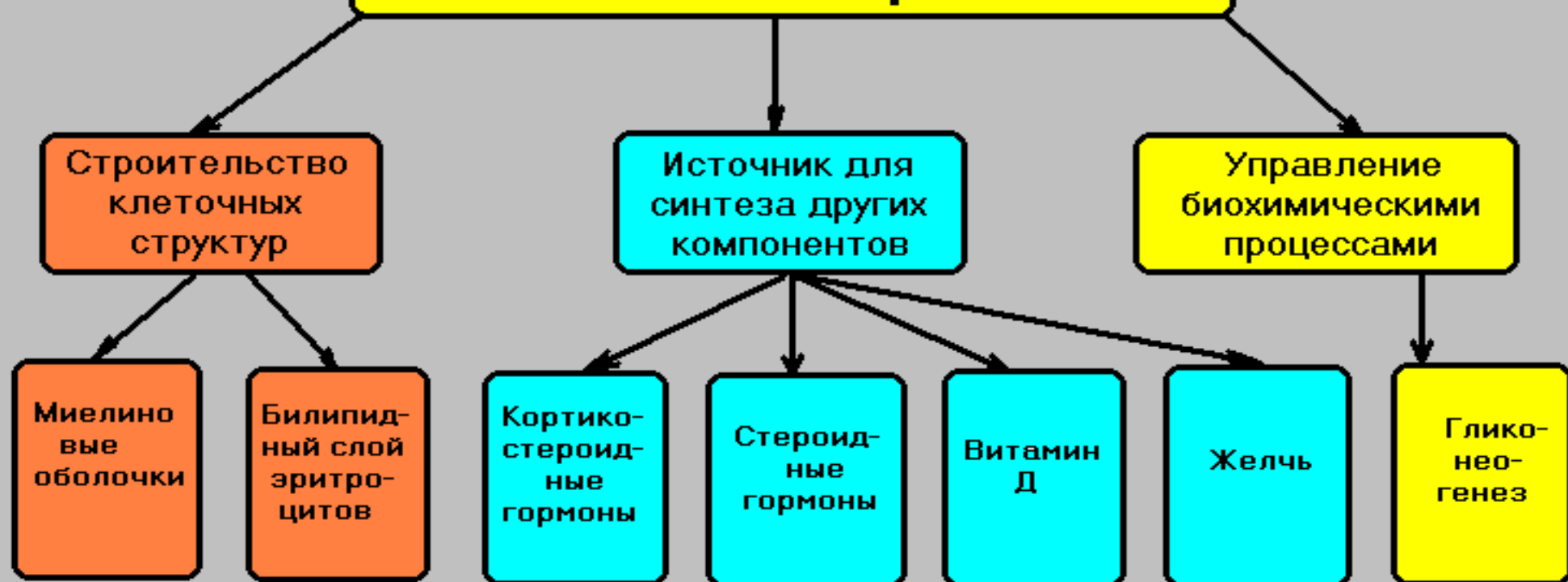
Частота гетерозиготного носительства
составляет 1:167

Ганглиозидозы

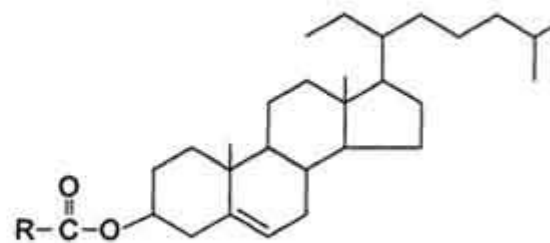
Развитие ганглиозидозов обусловлено дефицитом лизосомальных ферментов, обеспечивающих катаболизм ганглиозидов, что приводит к их накоплению в тканях преимущественно в нервной системе.

**Ганглиозидозам свойственно
развитие кардиомиопатий**

Холестерин



Холестерол



Эфир холестерола

Липидный обмен

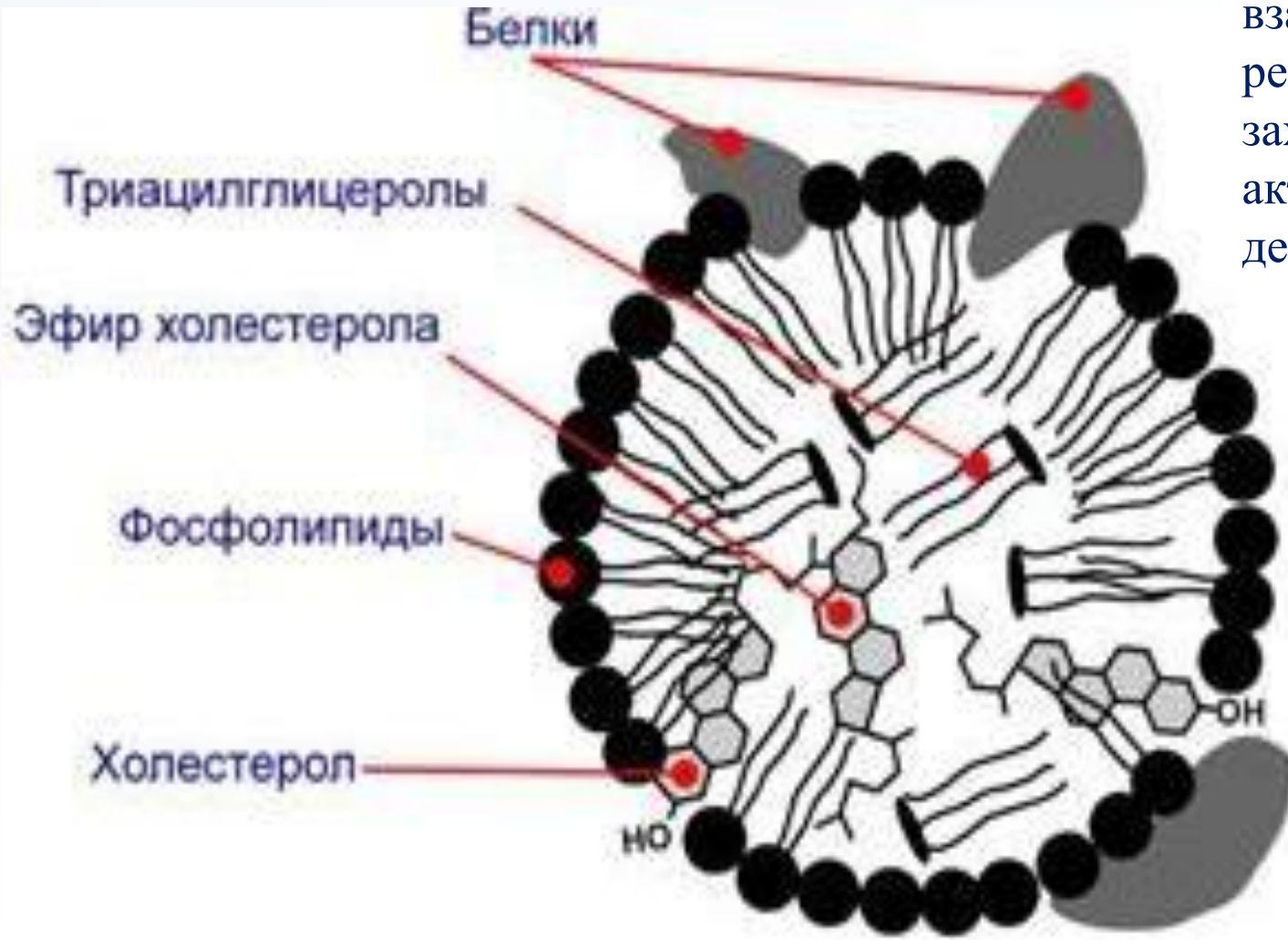
**Ожирение
(нарушение
липидного обмена)**

**«Любовь приходит и
уходит, а кушать хочется
всегда»**



Транспорт липидов - в составе липопротеинов

Функции апопротеинов формируют структуру ЛП; взаимодействуют с рецепторами клеток захват ЛП тканями активаторы ферментов, действующих на ЛП.

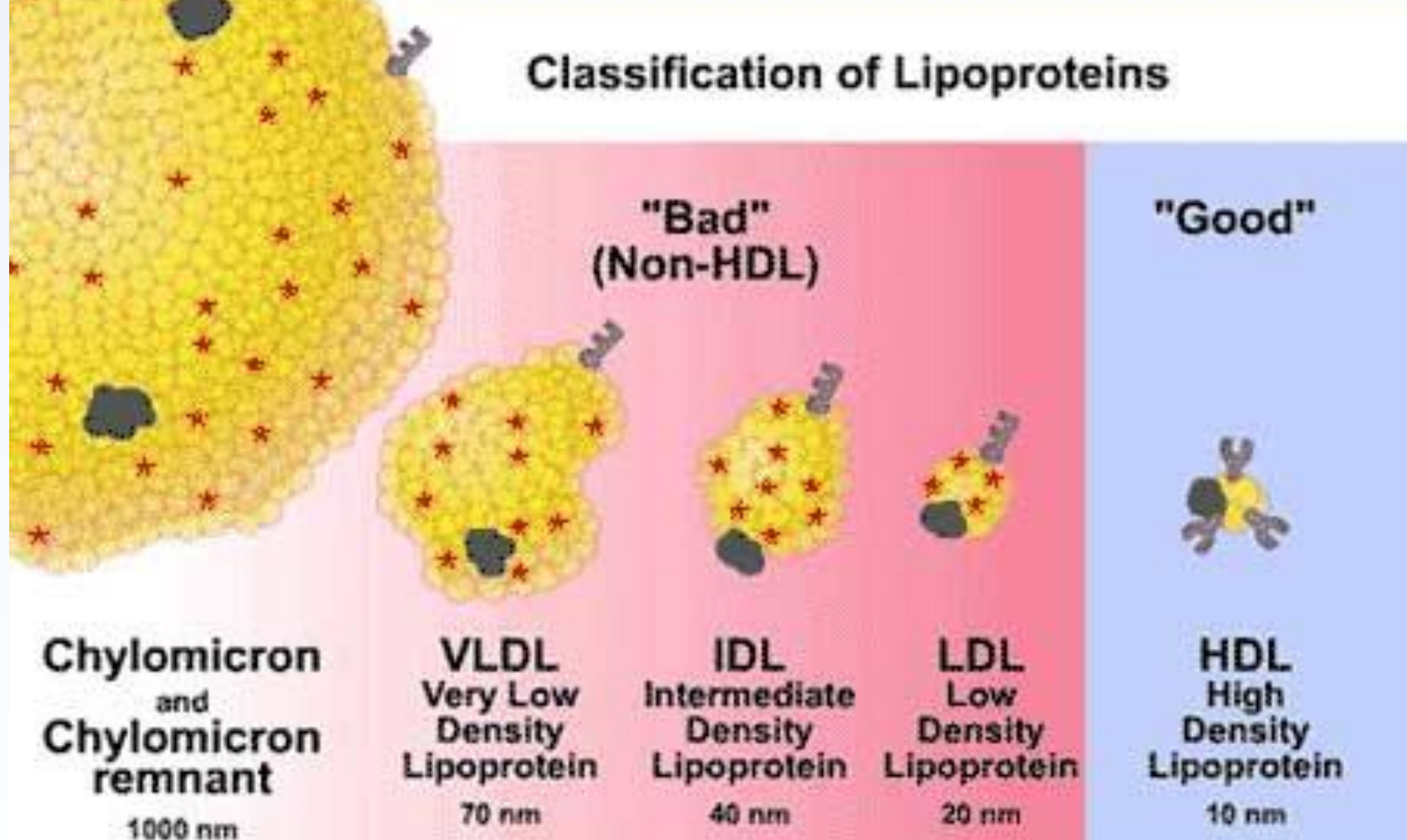


Транспорт липидов – в составе липопротеинов

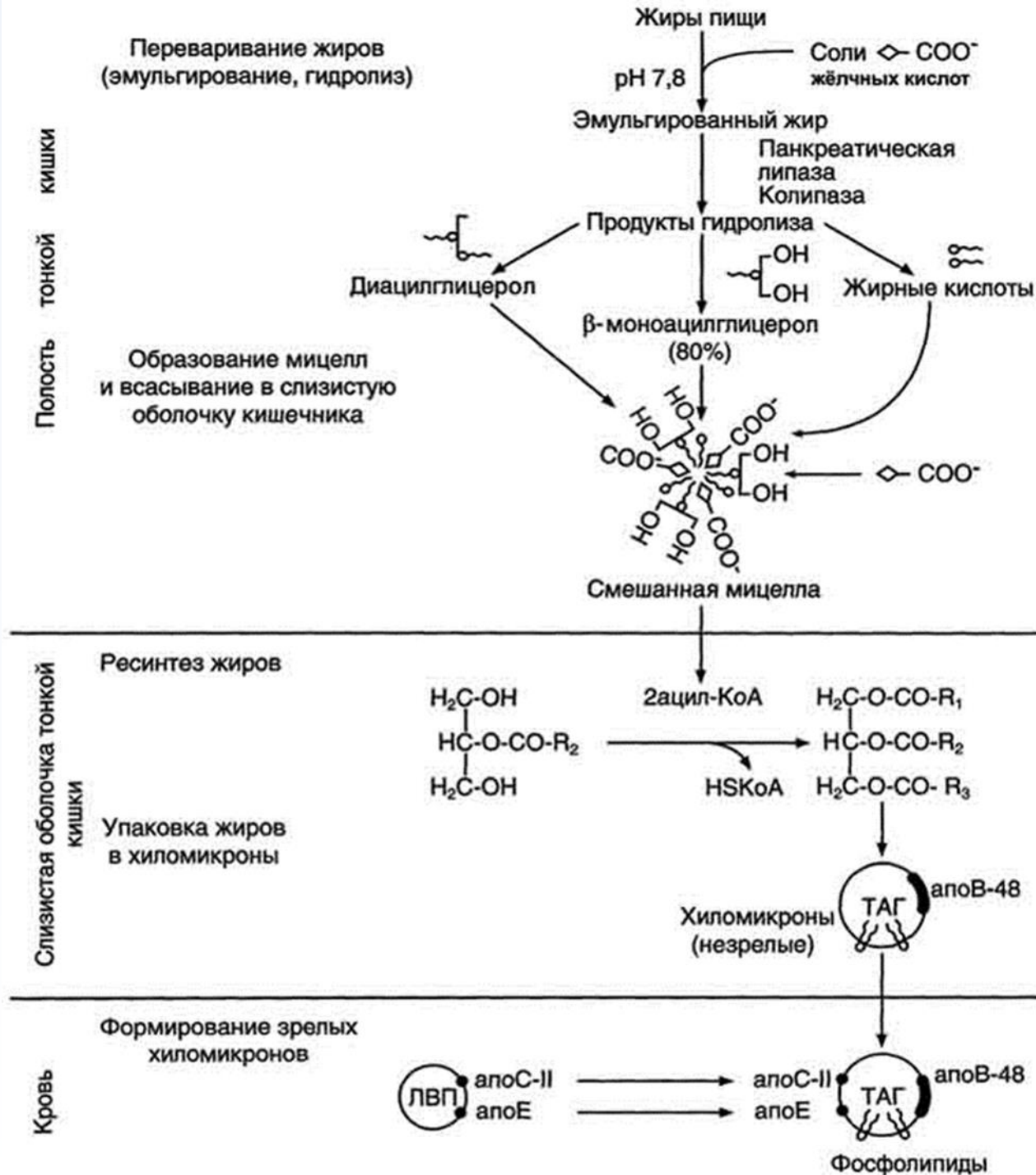
Виды липопротеинов:

- Хиломикроны (ХМ)
(транспорт ЖК из кишечника в ткани в виде ТАГ)
- ЛПОНП
(транспорт ЖК из печени в ткани в виде ТАГ)
- ЛПНП
(транспорт ХС и ЖК из печени в ткани)
- ЛПВП
(транспорт ХС и ЖК из крови к печени)

Classification of Lipoproteins



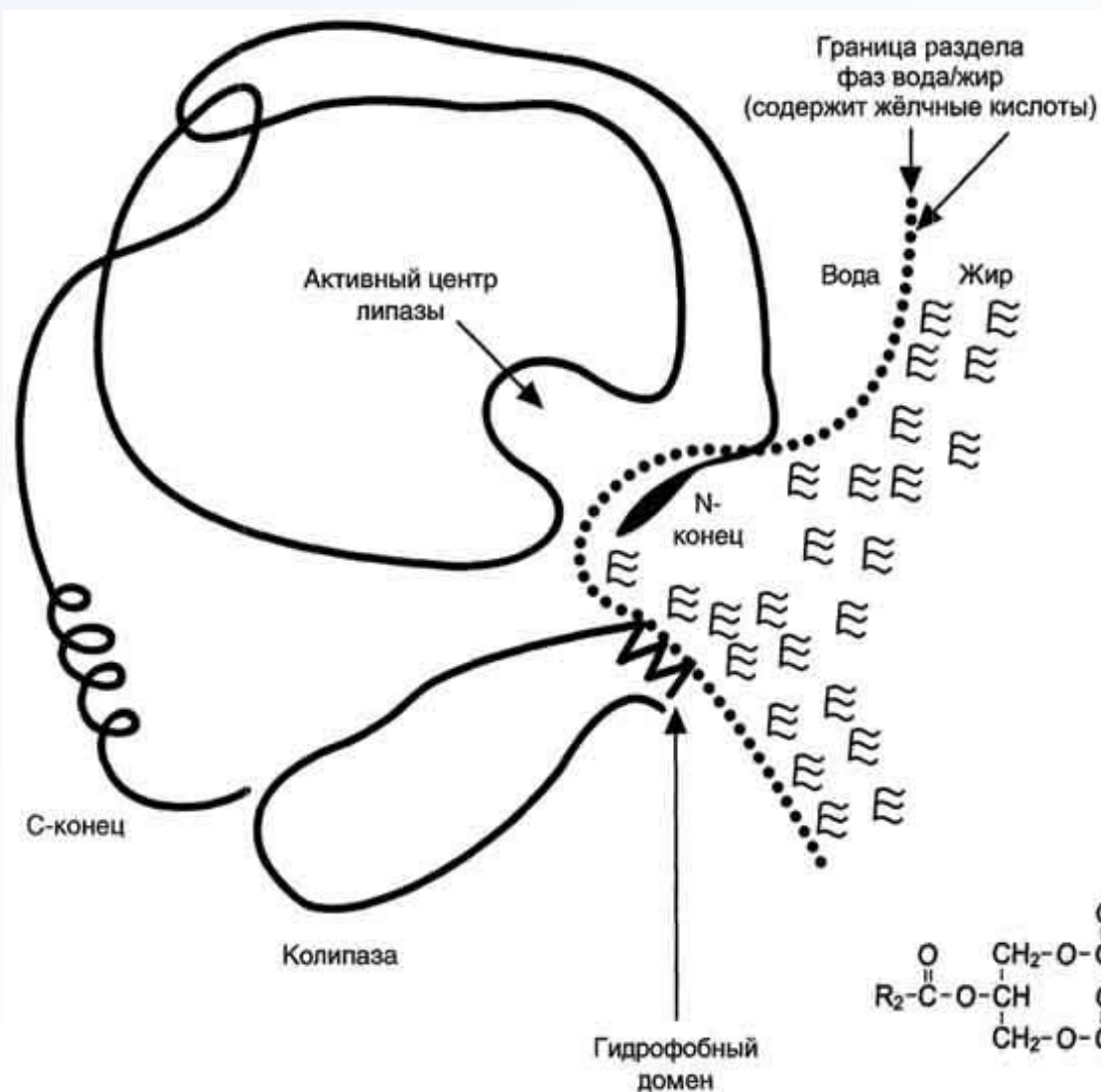
Типы ЛП	Хиломикроны (ХМ)	ЛПОНП	ЛППП	ЛПНП	ЛПВП
Белки%	2	10	11	22	50
ФЛ%	3	18	23	21	27
ХС%	2	7	8	8	4
ЭХС%	3	10	30	42	16
ТАГ%	85	55	26	7	3
Функции	Транспорт липидов из кишечника (экзогенные липиды)	Транспорт липидов, синтезируемых в печени (эндогенные липиды)	Промежуточн ая форма ЛПОНП в ЛПНП под действием ЛП-липазы	Транспорт холестерола в ткани	Удаление избытка ХС из клеток и ЛП. Донор апопротеинов А, С-П
Место образования	Эпителий тонк. кишечника	Клетки печени	Кровь	Кровь (из лпонп и лппп)	Клетки печени - ЛПВП-предш.
Диаметр, нМ	Больше 120	30-100		21-100	7-15
Основные апоЛП	В-48 С-П, Е	В-100 С-П, Е	В-100 Е	В-100	А-I С-II, Е



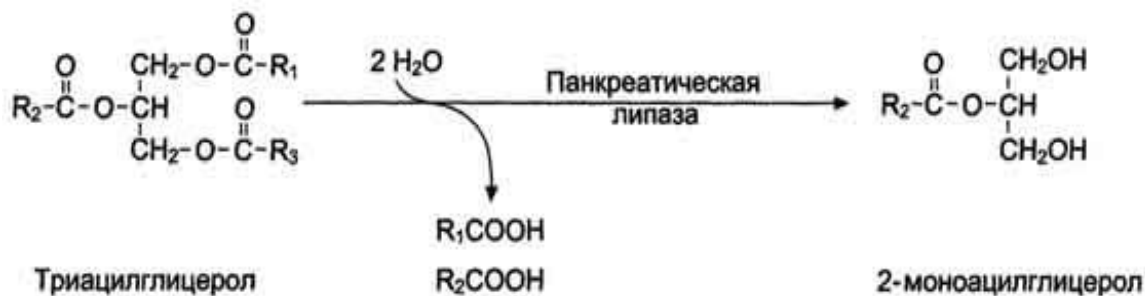
Гормоны, активирующие переваривание жиров:
холецистокинин (панкреозимин).
 действует на жёлчный пузырь, стимулируя его сокращение, на клетки поджелудочной железы, стимулируя секрецию пищеварительных ферментов, (панкреатической липазы)

Секретин – пептидный гормон стимулирующий секрецию (HCO_3^-) в сок поджелудочной железы

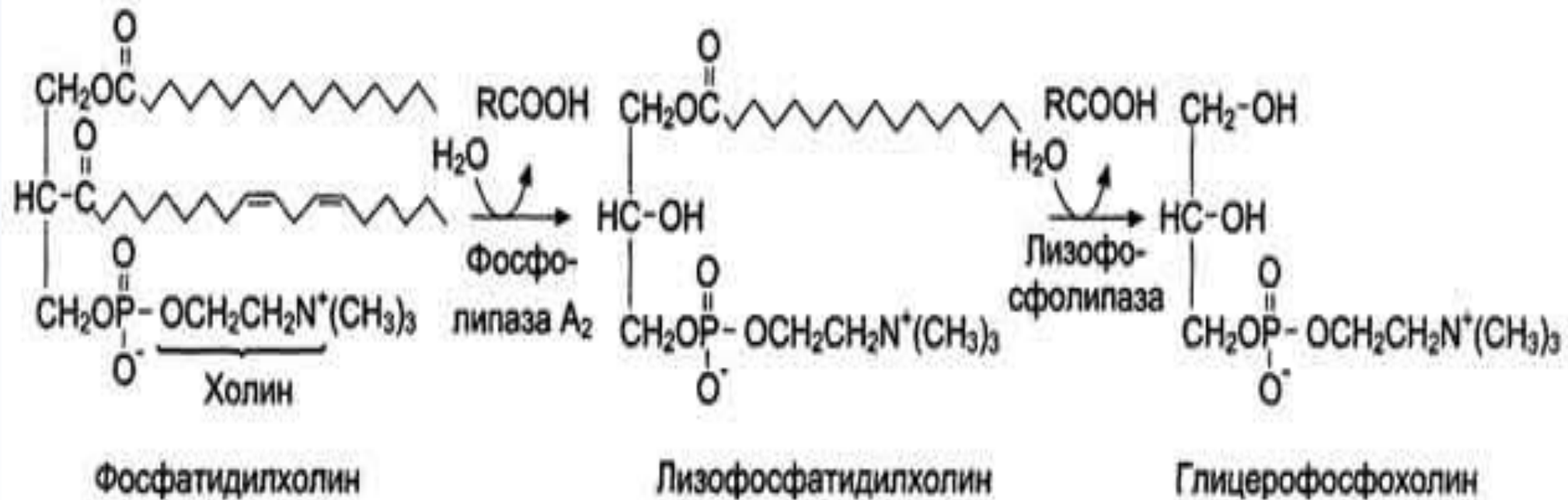
Действие панкреатической липазы



≡ - молекулы триацилглицеролов



Переваривание фосфатидилхолинов



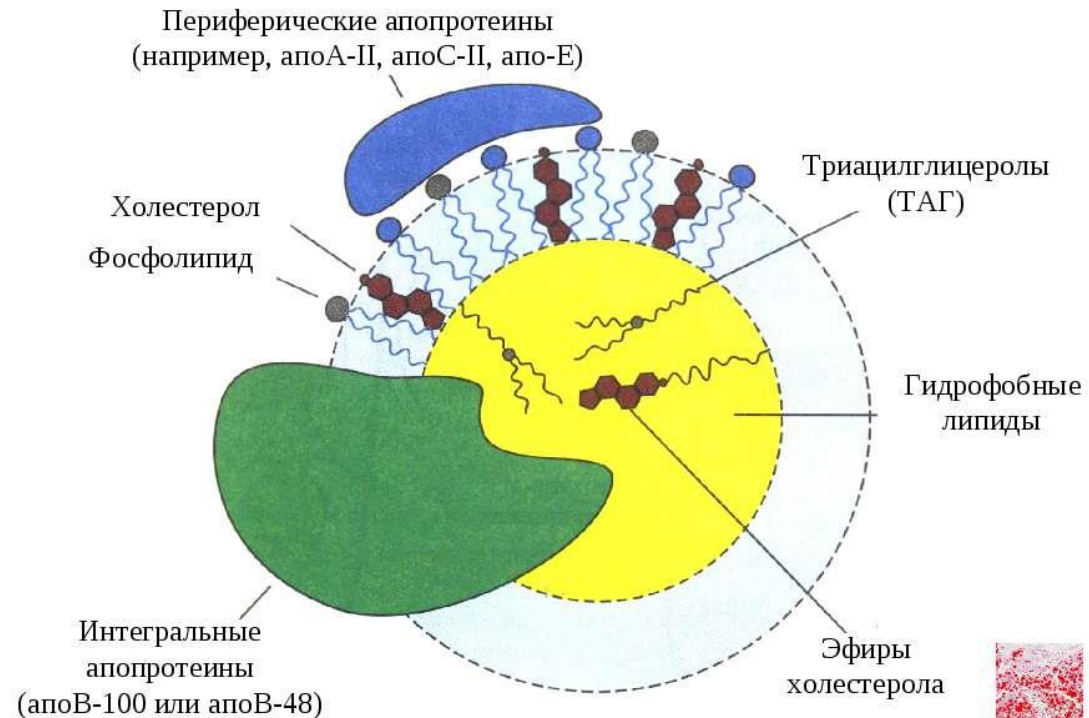
Хиломикроны:

транспорт ЖК из кишечника в ткани в виде ТАГ

Характеристика хиломикронов

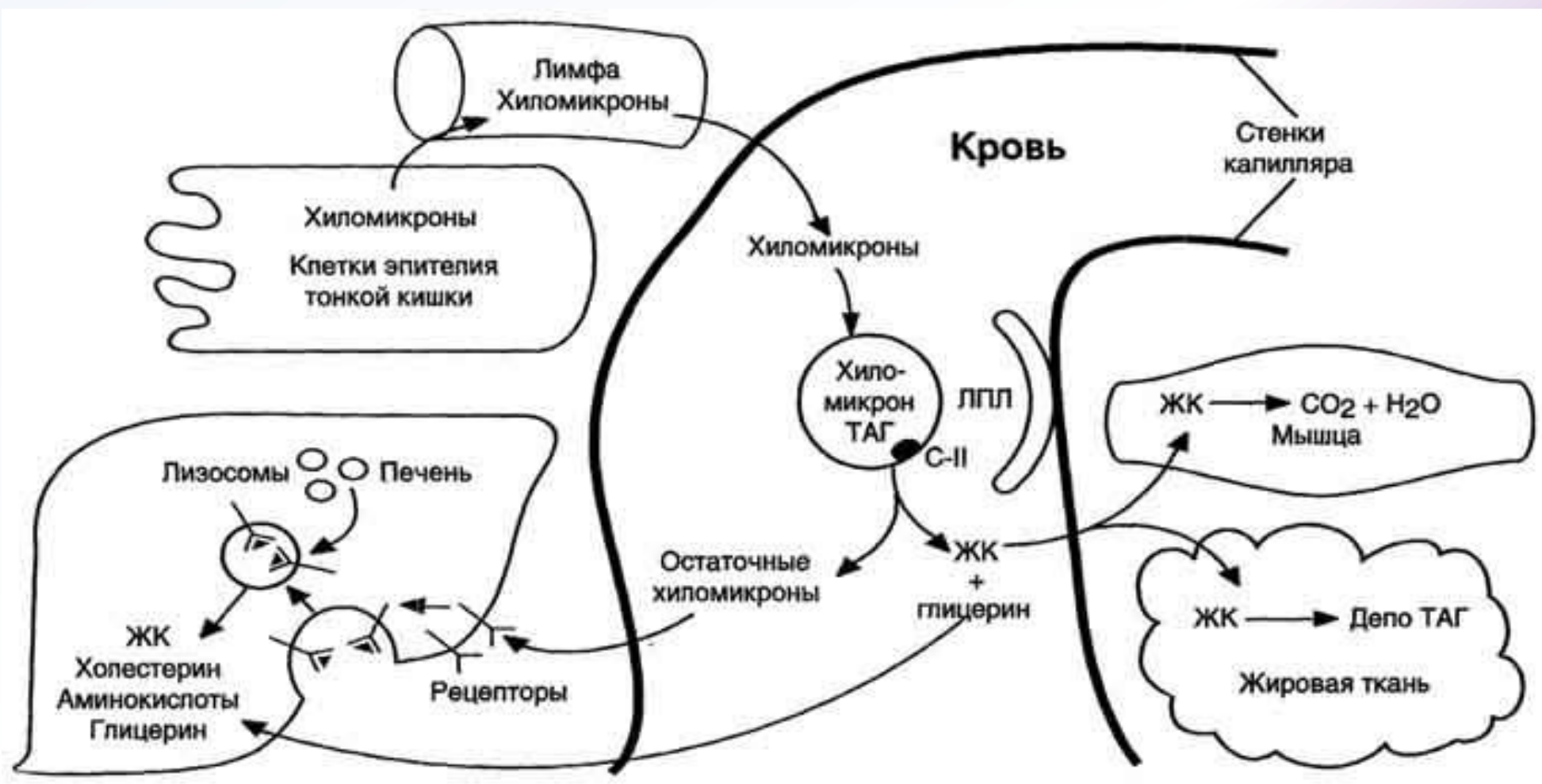
- формируются в кишечнике из ресинтезированных жиров,
- в составе **преобладают ТАГ**, мало белка, фосфолипидов и ХС (2% белка, 87% ТАГ, 2% ХС, 5% ЭХС, 4% ФЛ)
- основным апобелком является **апоВ-48**, в плазме крови получают от ЛПВП белки апоС-II и апоЕ,
- в крови появляются после приема пищи, полностью исчезают через 10-12 часов,
- не атерогенны.

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



Хиломикроны

транспорт ЖК из кишечника в ткани в виде ТАГ



ХМ и ЛПОНП: Транспорт ТАГ в ткани, использующие жиры, жировую ткань, легкие, печень, миокард, молочную железу, костный мозг, почки, селезенку.



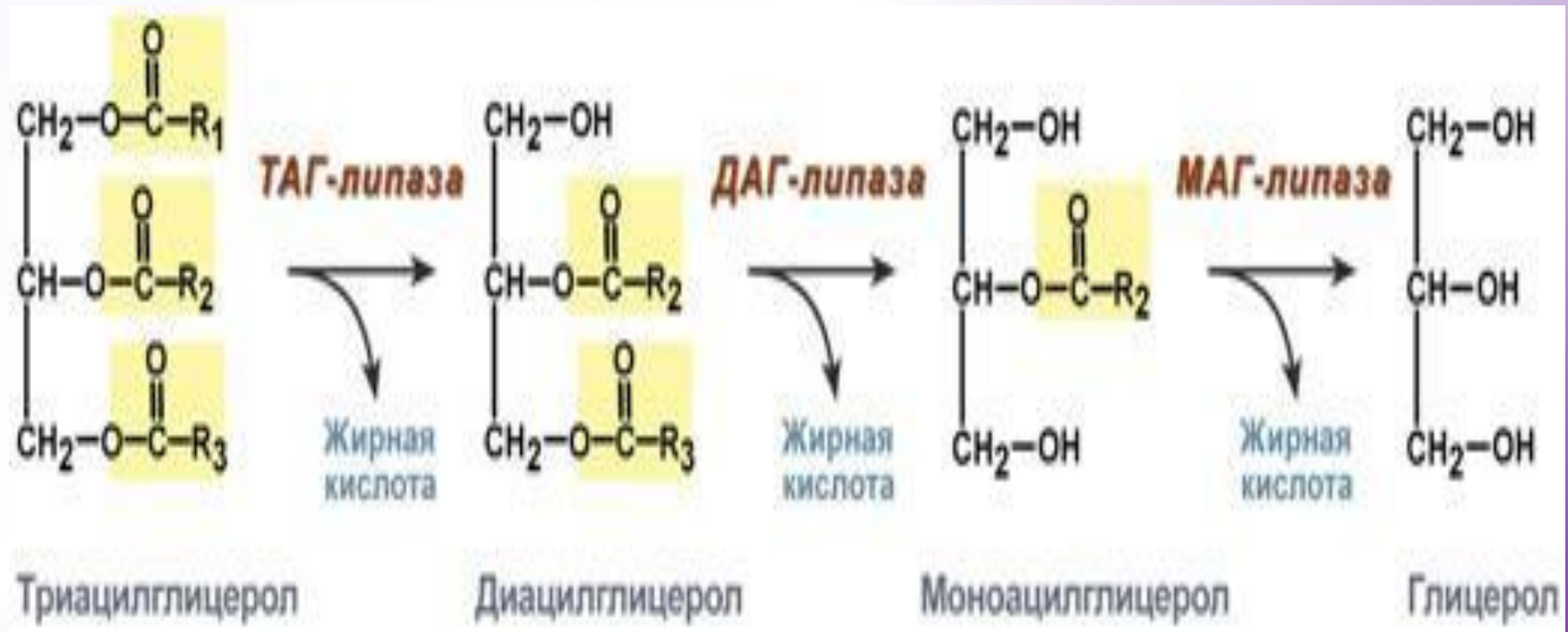
На поверхности ХМ
2 фактора для
активности ЛПЛ.
АпоС-П активирует
фермент,
ФЛ участвуют в
связывании фермента
с ХМ.

На эндотелии капилляров находится липопроteinлипаза (ЛПЛ). Количество фермента увеличивается при действии инсулина и прогестерона. ЖК перемещаются в клетки органа и запасается в составе ТАГ

Мобилизация жиров из жировой ткани

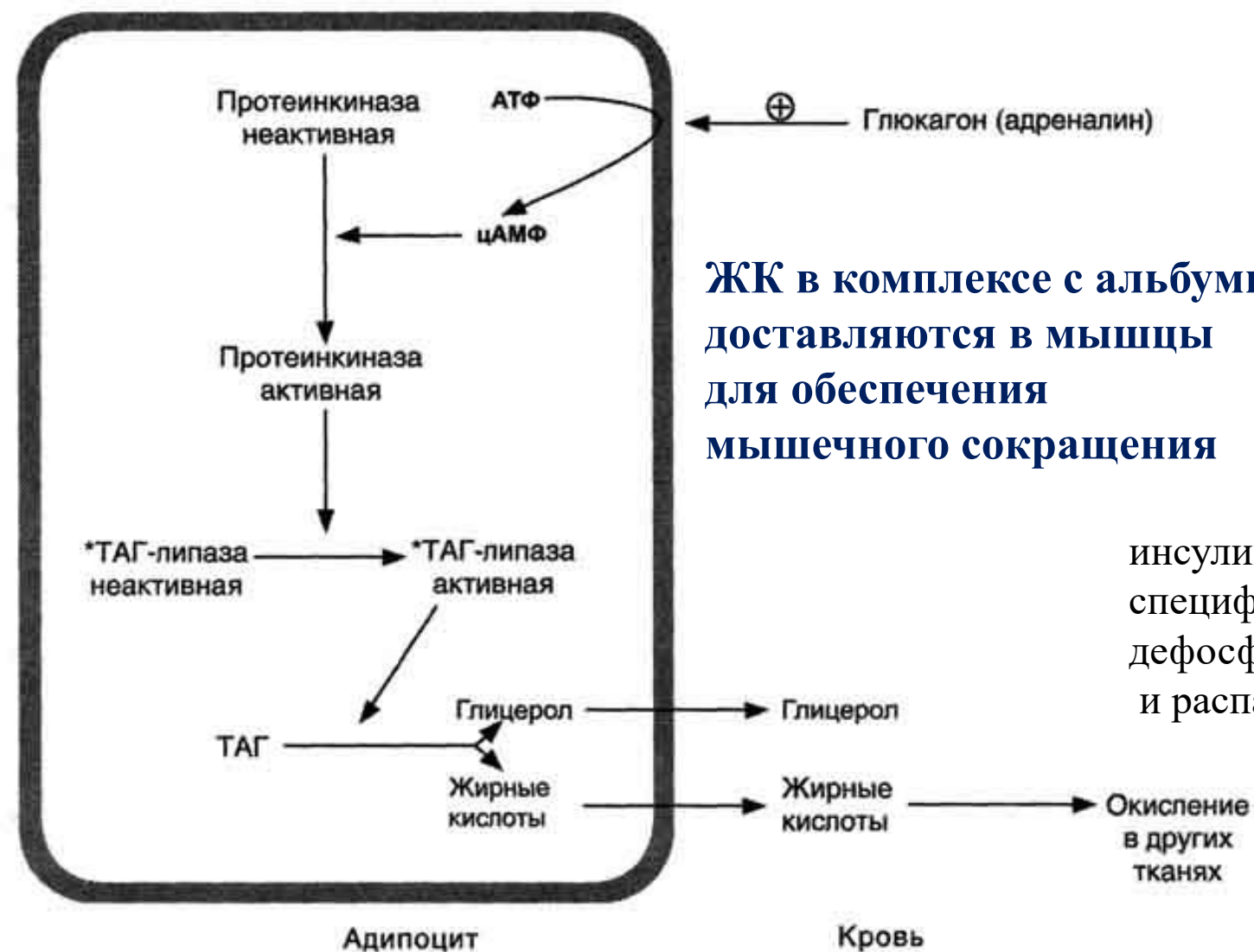
При голодании, физической работе, охлаждении, стрессе –
гормонзависимая активация ТАГ-липазы адипоцитов
адреналином и глюкагоном.

Гидролиз ТАГ до глицерина и жирных кислот
катализируется ферментом ТАГ-липазой



Мобилизация жиров (липолиз)

Активность ТАГ-липазы зависит от соотношения инсулин / глюкагон



Какой процесс будет преобладать в организме - синтез жиров или распад, зависит от поступления пищи и физической активности.

инсулин активирует специфическую фосфатазу, которая дефосфорилирует ТАГ-липазу, и распад жиров останавливается

Накопление ТАГ в крови (ожирение)

В норме: **образование ХМ в кишечнике** (транспорт ТАГ в ткани) – в кровь - получение апобелков от ЛПВП-
ЛП-липаза отщепляет ЖК - в ткани-
остаточные ХМ и ЛПОНП попадают в гепатоциты посредством рецепторного (**апоЕ**) эндоцитоза и разрушаются в лизосомах

Нарушения:

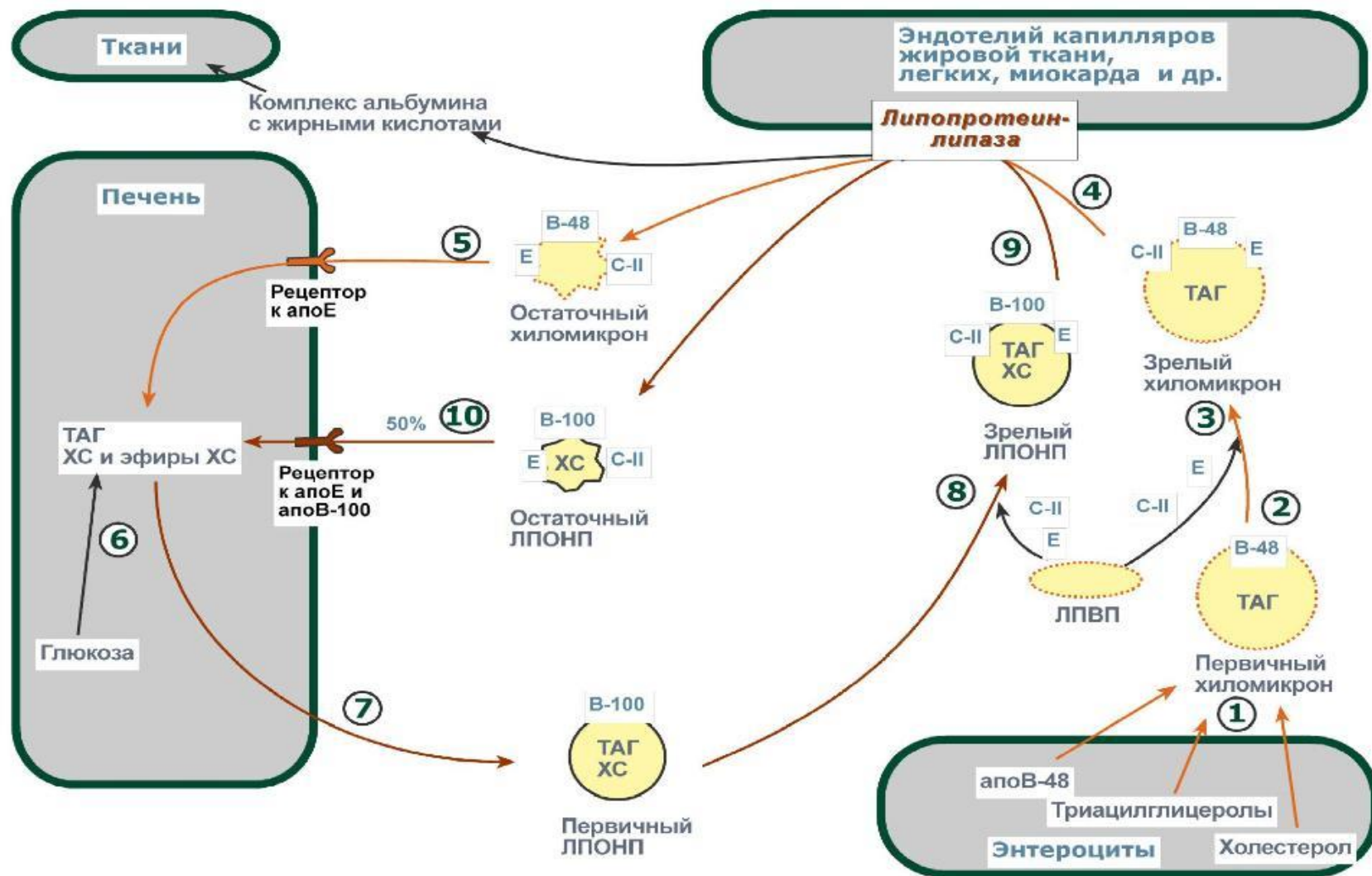
снижение активности ферментов обмена ЛП (**ЛП-липаза**)
недостаток апобелков (**апоЕ, апо-С**) и ФЛ (ПАВ)
снижение рецепции ЛП на клетках печени
блок сборки ЛП частиц при воздействии токсинов

Лечение - снизить потребление жиров с пищей;
Физическая нагрузка – адреналин и мобилизация липидов
Липолитические ферменты, витамины

Причины первичного ожирения:

- генетические нарушения (до 80% случаев ожирения - результат генетических нарушений);
- состав и количество потребляемой пищи, метод питания в семье;
- уровень физической активности;
- психологические факторы.

Транспорт ТАГ с ЛП



«Ген ожирения»

регуляторы чувства голода и насыщения:

концентрация в крови глюкозы и гормонов, которые

инициируют чувство насыщения:

холецистокинин, нейротензин, лептин.

белок **ЛЕПТИН** - синтезируется адипоцитами **взаимодействует с рецепторами гипоталамуса**. В результате его действия **снижается секреция нейропептида Y**, который стимулирует поиск и потребление пищи.

Патогенез ожирения при дефекте «гена ожирения»: низкий уровень лептина в крови служит сигналом **недостаточного количества запаса жиров в организме**; включает механизмы, приводящие к увеличению аппетита и увеличению массы тела.

У 20% больных – **наблюдают изменения в структуре лептина**

У 80% больных - **генетический дефект рецепторов лептина** в гипоталамусе. А концентрация лептина в крови больше в 4 раза.

Нарушения липидного обмена

ГиперХиломикрония-накопление нейтральных липидов ТАГ

генетическая недостаточность ЛП-липазы

Проявляется ожирением; фактор риска
развития инфаркта, инсульта, диабета,
гипертонии и желчнокаменной болезни

ГиперХолестеролемия- накопление холестерина (ХС)

связано со снижением эффективности
ЛП-липазы или

рецепторного эндоцитоза

Повышенный ХС – атеросклероз – инфаркт,
инсульт

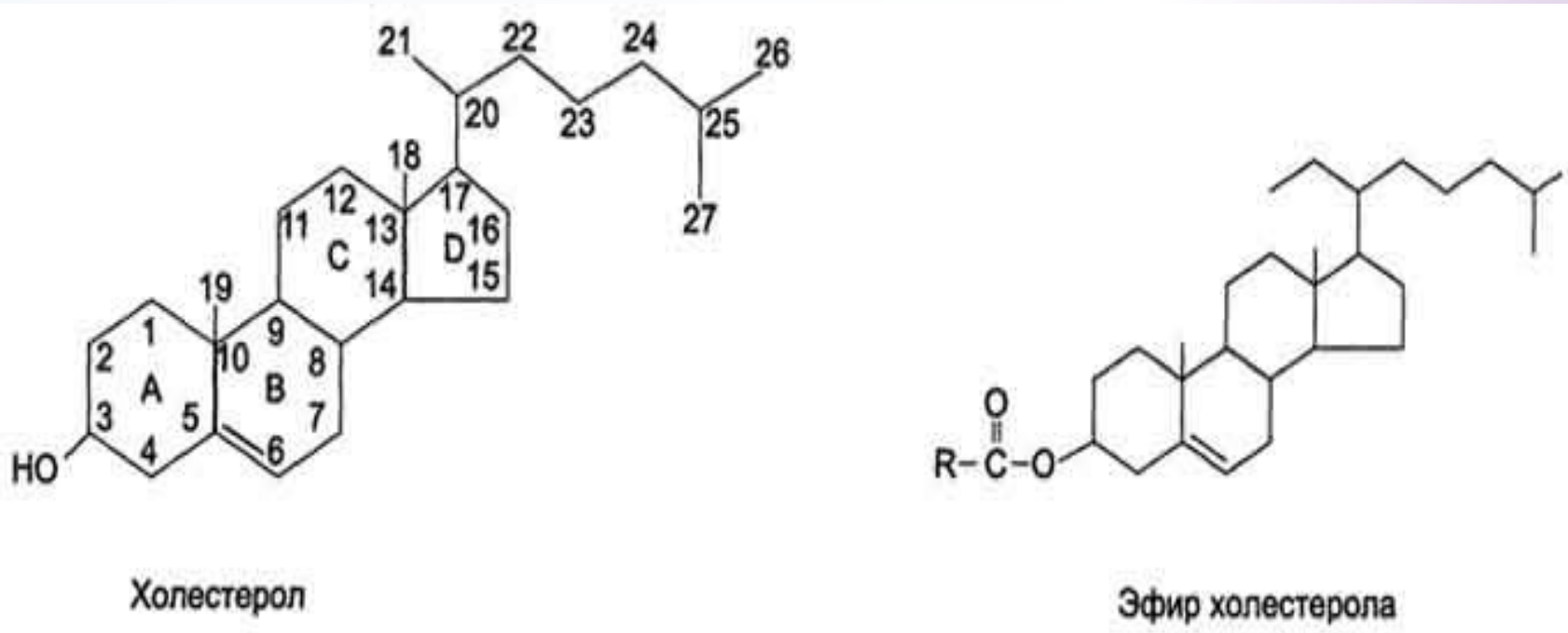


Гиперлипидотеинемии

Первичные (врожденные нарушения)

Тип и название дислипидотеинемии	Генетический дефект	Проявления	Коррекция
Тип I (наследственная гиперхиломикронемия)	Дефект структуры ЛП-липазы. Дефект структуры апо СII	Повышение в крови ХМ и ЛПОНП. Ксантоматоз (отложения ТАГ в коже), увеличение печени, селезенки	Ограничение в питании жиров, высококалорийных продуктов
Тип II Тип II (семейная гиперхолестеролемиа)	Дефект рецепторов ЛПНП или мутация гена apo B-100	Повышение концентрации в крови ЛПНП, гиперхолестеринемия. Ранний атеросклероз.	Ограничение в питании холестерола, высококалорийных продуктов. Профилактика атеросклероза
Тип III (семейная комбинированная гиперлипидемия)	Дефект в структуре apo E , синтез изоформы apo E₂ которая плохо взаимодействует с рецепторами ЛПНП	Повышение концентрации остаточных ХМ, ЛПОНП, ЛПНП, гиперхолестеролемиа, гипертриацилглицеролемиа. Ишемия миокарда (ИБС), атеросклероз, ксантоматоз.	Диета. Профилактика атеросклероза

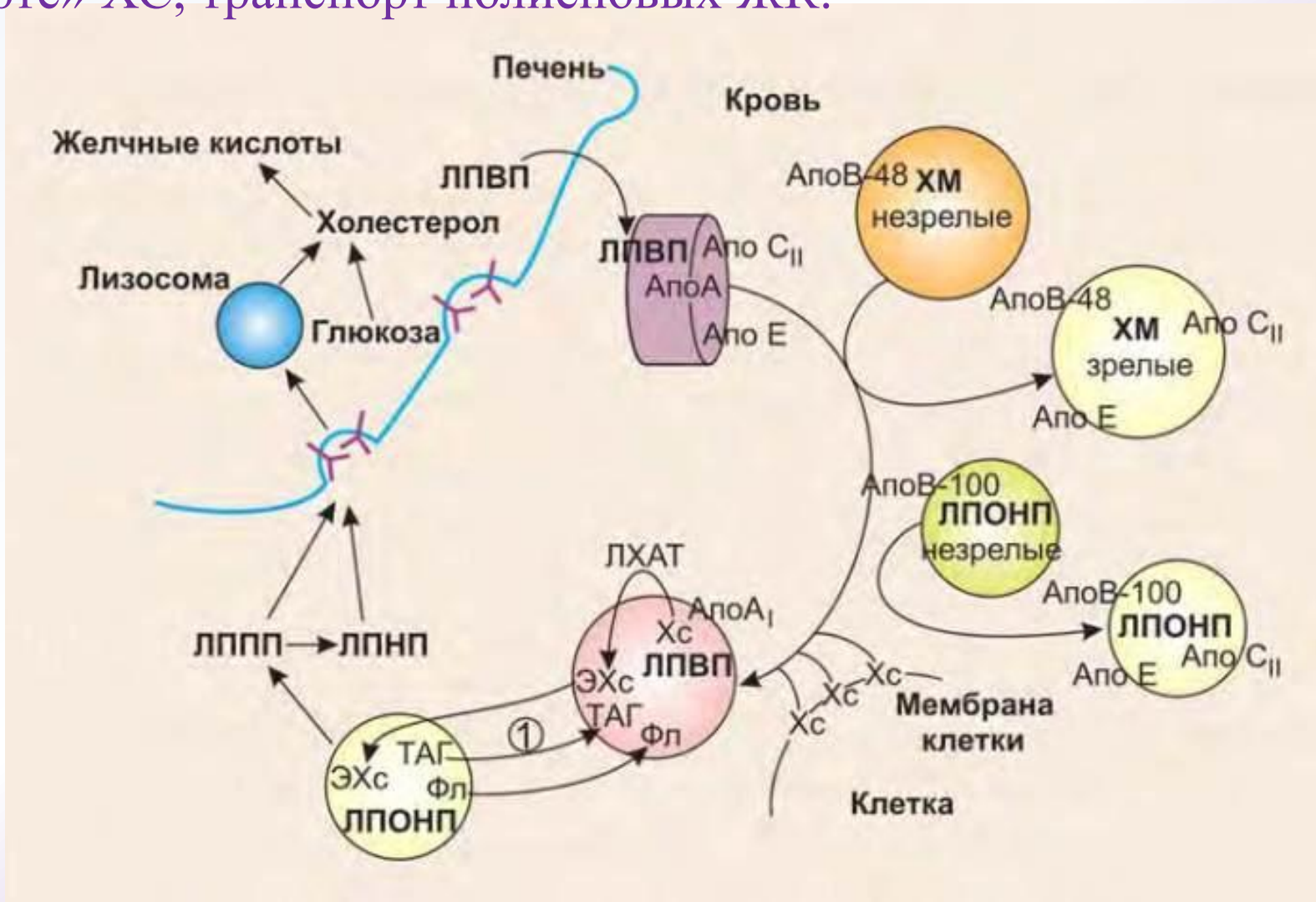
Транспорт холестерина (ХС) и его эфиров (ЭХС) с ЛПВП и ЛПНП

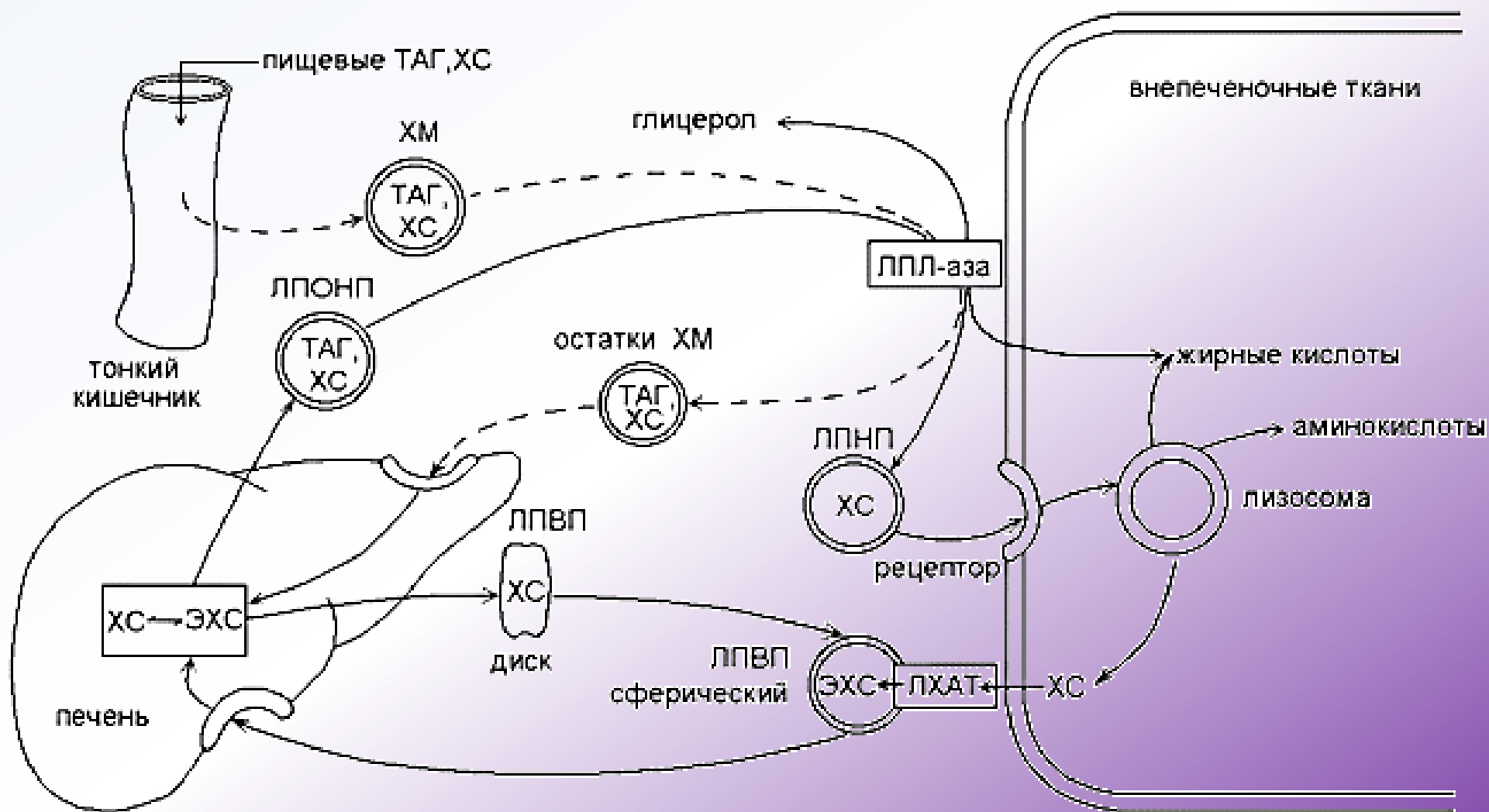


Транспорт ХС в печень с ЛПВП

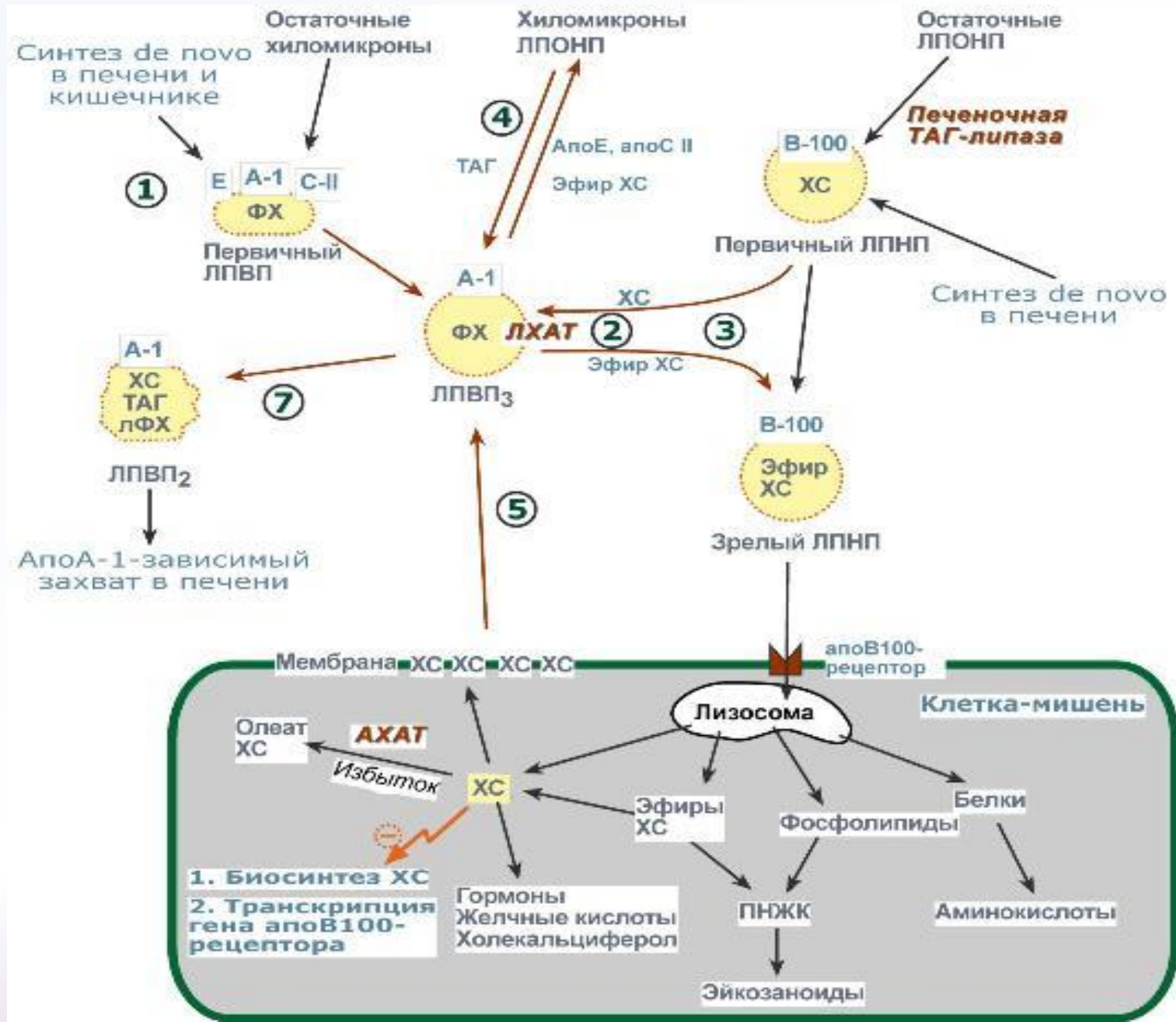
2 основные функции ЛПВП:

поставляют апопротеины другим ЛП в крови участвуют в «обратном транспорте» ХС, транспорт полиеновых ЖК.





Метаболизм ХС с ЛПНП и ЛПВП



Транспорт ХС в ткани с ЛПНП



В норме : **ЛПНП** - (транспорт ХС в клетки для синтеза - самый атерогенный тип ЛП)

образуются в печени из **ЛПОНП** с **ТАГ-липазой** – в крови - взаимодействуют с **ЛПВП** получают **ЭХС** – выталкивание **апоВ-100** – рецепторный эндицитоз в тканях и лизосомальный распад

Регуляция: При снижении концентрации ХС в клетке - активируется синтез рецепторов ЛПНП; **участвуют гормоны: инсулин и трийодтиронин, половые гормоны.** Они увеличивают образование рецепторов ЛПНП.

Нарушения метаболизма ХС:

снижение рецепции ЛПНП на клетках (гормоны)

нарушение синтеза апобелков

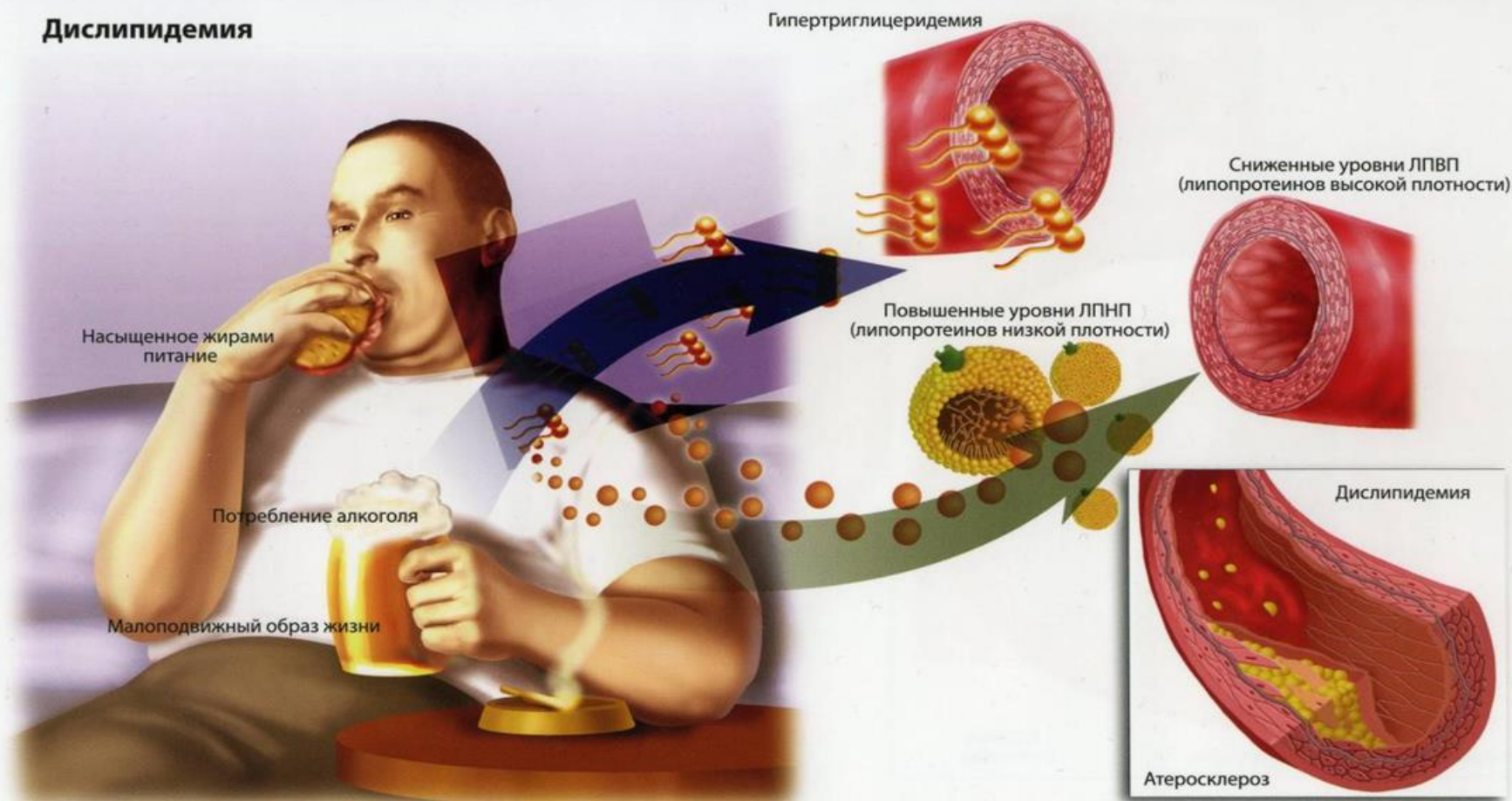
снижение активности ферментов обмена ЛП-лецитин-ХС-ацилтрансферазы и ЛП-липазы

Нарушение соотношения между **ЛПНП, ЛПОНП и ЛПВП**

Нарушение липидного обмена

Диета, вредные привычки и атеросклероз

Дислипидемия



Нарушение метаболизма ХС: блокада апоВ рецепторного эндоцитоза

Липорегуляторная функция клеток Печени

синтез апобелков и ЛП,
их рецепторов, регуляция
метаболического баланса ЛП



В условиях длительной ДЛЕ и ХС, или
действии стрессовых факторов эти
функции Печени блокируются:
**Избыток внутриклеточного ХС
блокирует синтез ЛПНП-Р** на
мембранах Г - один из пусковых
механизмов атеросклероза - нарушение
выведения ХС из организма.
При блокаде апоВ-100 рецепторного
эндоцитоза - в крови **накапливаются
ЛПНП**.

В 95% это состояние функциональное,
~ 5% больных имеют **генетические
дефекты синтеза рецептора или апоВ-
100**.

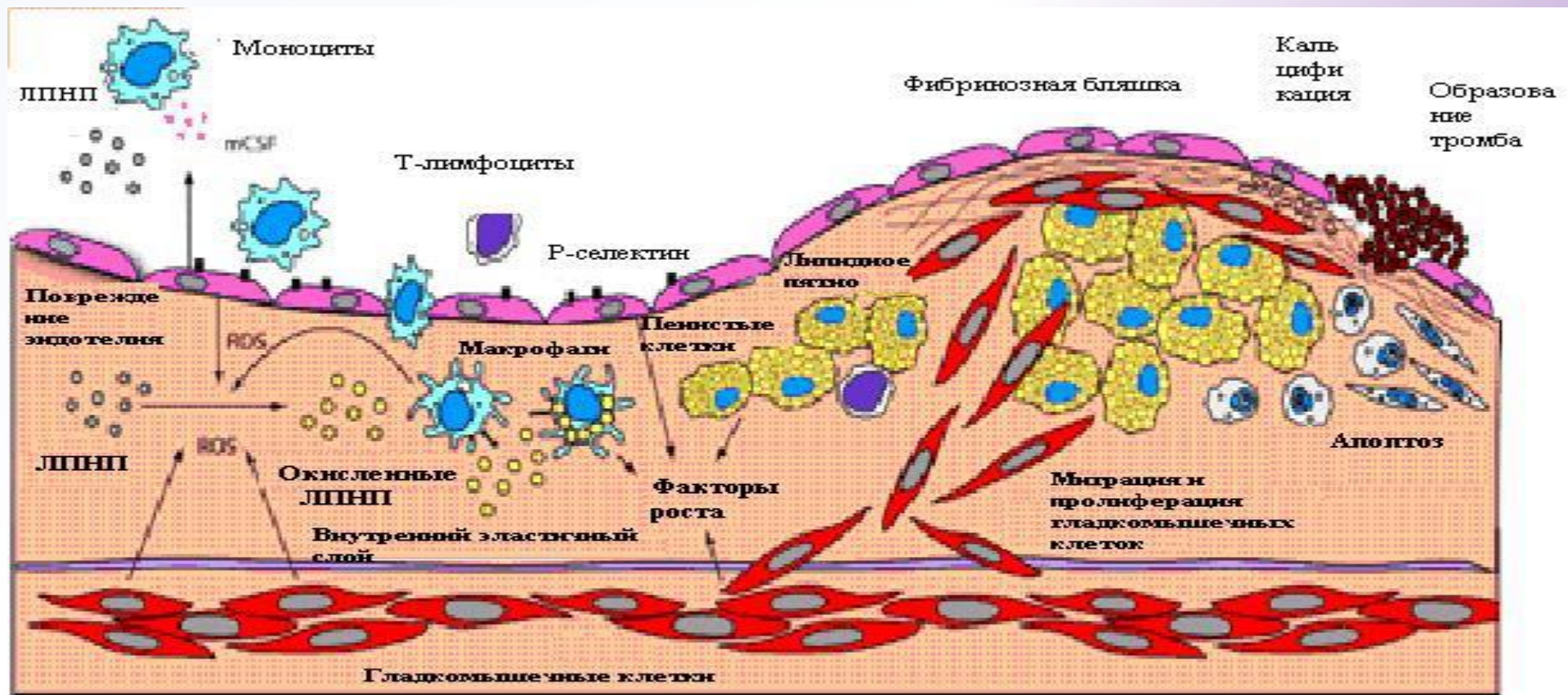
Атеросклероз

хроническое заболевание артерий, характеризующееся инфильтрированием в стенку сосуда атерогенных ЛП с последующим развитием соединительной ткани, фиброзных бляшек, и нарушением кровообращения



Атеросклероз – отложение ХС в сосудах

- 1 стадия - **повреждение сосудов**- повышенная проницаемость
- 2 стадия - активированные тромбоциты -медиаторы воспаления- модификация липопротеинов – **нарушение связывания ЛП с рецептором – накопление липидов в крови**-макрофаги- воспаление
- 3 стадия - инкапсулирование ХС – образование фиброзной бляшки
- 4 стадия- тромбоз и тромбоэмболия



Лечение атеросклероза

снижение содержания холестерина и ТАГ

- 1) **Диета** гипокалорийная и гипохолестериновая.
- 2) **ПНЖК, вода, витамины;** антиоксиданты, поддерживают структуру ЛПНП и их метаболизм; поддержка печени (эссенциале форте)
- 2) **Физ-нагрузка**
- 3) **Медикаменты**
фибраты (клофибрат, фенофибрат) - *активаторы ЛП-липазы* – ускоряет катаболизм ЛПОНП и ХМ
статины – ингибиторы синтеза ХС
Подавление всасывания ХС в ЖКТ – анионообменные смолы (Холестирамин, Холестид, Questran).



Лекарство: полимер в кишечнике адсорбирует желчные кислоты и уменьшает их возврат в печень.

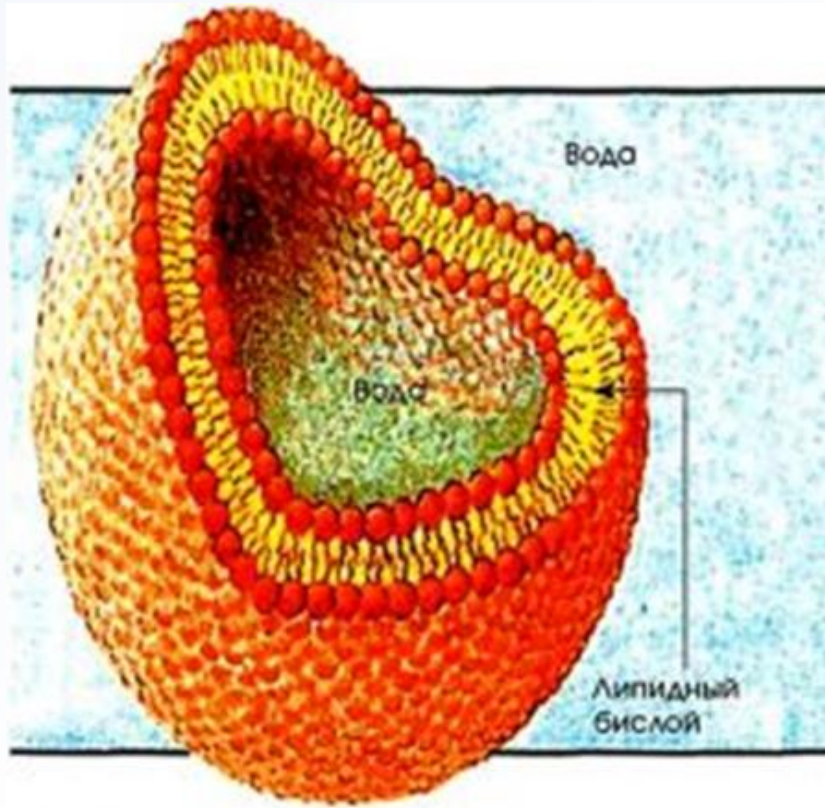
В печени увеличивается захват ХС из крови для синтеза новых жёлчных кислот.

Наноматериалы на основе липидов

Преимущества – натуральность – физиологические компоненты:

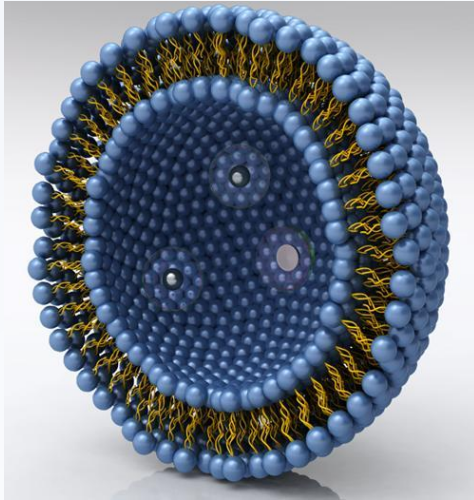
- Биосовместимость
- Низкая токсичность
- Биodeградируемость
- **Способность растворять липофильные лекарственные субстанции**
- Бифильность
- Способность образовывать нано-структуры
- Доступность
- Функциональные группы
- Варьирование состава и размера частиц
- Возможность создания комплексных препаратов

Липосомы

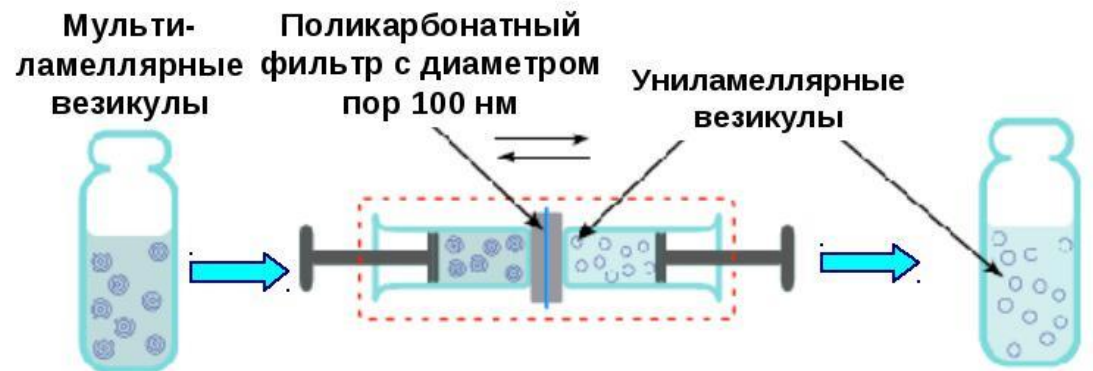


- Изучение мембранных свойств ферментов и белков
- Средство доставки лекарств
(повышение времени жизни в кровотоке, снижение иммуногенности, высокая биодоступность. биосовместимость)

Липосомы



Получение липосом методом экстразии



ЛИПОСОМЫ

Преимущества:

Биосовместимость,
Низкая токсичность
Высокая биодоступность

Высокая вариабельность

Возможность создания
комбинированных
препаратов в одном
контейнере

Недостатки:

Низкая стабильность
(при хранении и др)

Агрегация

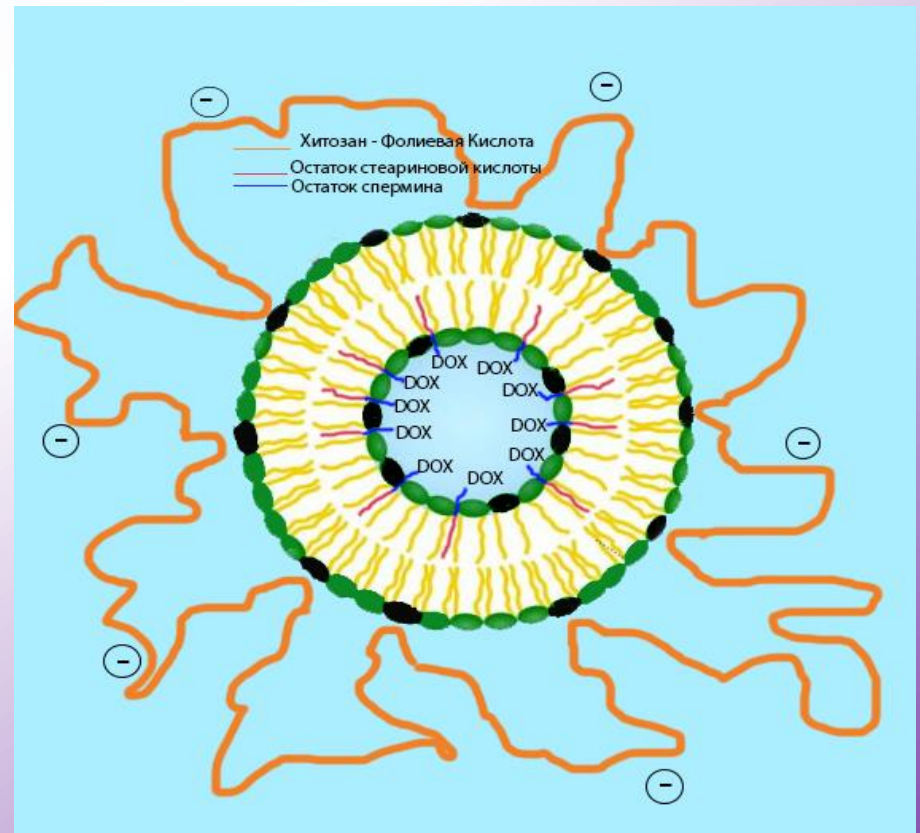
Окисление липидов

Накопление в печени

Получение стабилизированных липосом

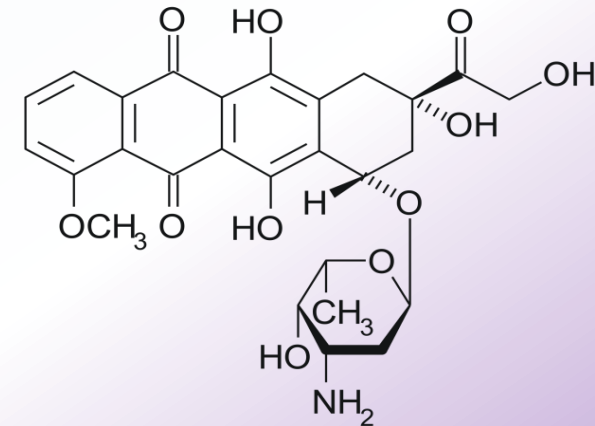
Комплекс с хитозан - Фолиевая кислота

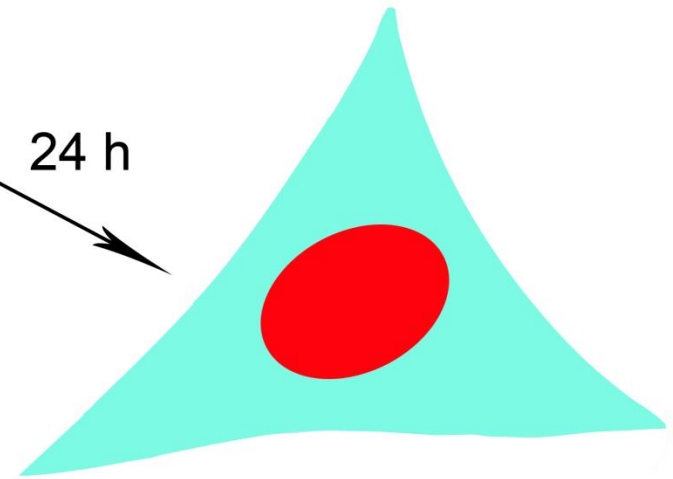
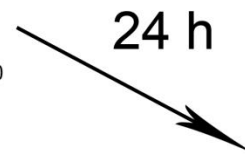
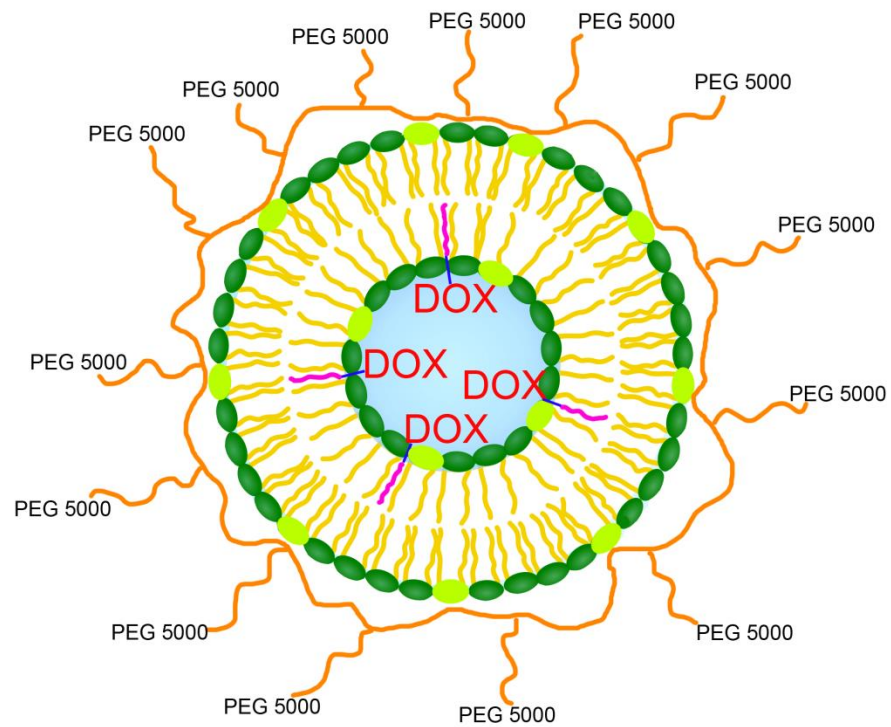
- Комплексы анионных липосом с катионными полиэлектролитами
- Регуляция состава и свойств – варьирование ПЭ
- Функционализация
- Повышение биодоступности



Доксорубицин

- Широко используется в терапии онкологических заболеваний
- механизм действия: ингибирование топоизомеразы II
- Препарат цитостатического круга, воздействует на все быстро делящиеся клетки





A549 lung cancer cell

Некоторые Липосомные препараты

Субстанция	Тип препарата	Стадия разработки
Доксорубицин*	Противоопухолевый	Производится на Украине
Цисплатин*	Противоопухолевый	Биологические испытания
Фторурацил*	Противоопухолевый	Биологические испытания
Фосфатидилхолин*	Антигипоксический.	Производится на Украине
Антраль*	Гепатопротектант	Производится на Украине
Сульфатид*	Для лечения гемолитической болезни новорожденных	Закончены биологические испытания
Рифампицин, рифамбутин, изониазид	Противотуберкулезный	Биологические испытания
L-ДОФА, дофамин* ³	Для лечения болезни Паркинсона	Закончены биологические испытания
Баларпан* ²	Препарат для улучшения заживления поврежденной роговицы	Начаты клинические испытания
Бетулиновая кислота	Противоопухолевый (антимеланомный)	Биологические испытания
Доксорубицин + ангиостатин* ⁴	Противоопухолевый	Лабораторные исследования

ВЫВОДЫ:

Спасибо за внимание!

