

НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АГРАРНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ФАКУЛЬТЕТ ВЕТЕРИНАРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Стацевич Л.Н. Козлова О.С.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

учебно-методическое пособие

Новосибирск 2015

УДК 619:616 – 092 (075)

ББК 48.36, я73

Кафедра ветеринарно-санитарной экспертизы и паразитологии.

Рецензент: к.в.н, доцент А.П. Власов

Стацевич Л.Н. Патолофизиология липидного обмена/ Л.Н. Стацевич,

О.С.Козлова; Новосибирский государственный аграрный университет,

факультет ветеринарной медицины.– Новосибирск: И.Ц «Золотой колос»,

2015.– 134с.

В учебно-методическом пособии подробно изложены физиологические и биохимические аспекты жирового обмена в организме животных. Рассмотрены вопросы, касающиеся нарушений основных этапов липидного метаболизма и их последствия для организма. Для лучшего усвоения материала приведены таблицы и рисунки. Предложенные вопросы и тестовые задания для самоконтроля помогут систематизировать полученные знания. Материал данного пособия является дополнением к разделу «Патологическая физиология нарушений обмена веществ» основного учебника по патологической физиологии, а также может быть использован при изучении курса «Биохимические аспекты в патологии обмена веществ».

Предназначено для студентов всех форм обучения по специальности «Ветеринария» и направлению подготовки «Ветеринарно-санитарная экспертиза».

Утверждено и рекомендовано к изданию учебно-методическим советом факультета ветеринарной медицины НГАУ (протокол № от 10 ноября 2014 г.).

Оглавление

Введение.....	4
1. Липиды организма. Классификация, краткая характеристика и функции липидов.....	5
2. Основные этапы липидного обмена и их нарушения.....	17
2.1. Переваривание липидов.....	17
2.2. Всасывание липидов в кишечнике	20
2.3. Нарушения переваривания и всасывания липидов.....	27
2.4. Транспорт липидов по кровотоку и его нарушения. Гиперлипемия.	31
2.5. Синтез триацилглицеролов в жировой ткани и печени	53
2.6. Нарушения депонирования жира	57
3. Мобилизация жира из депо. Межуточный обмен липидов и его нарушения	63
4. Особенности обмена веществ у крупного рогатого скота	83
4.1. Роль микрофлоры в преобразовании питательных веществ	83
4.2. Особенности метаболизма у крупного рогатого скота	90
5. Нарушения липидного обмена у молочных коров	94
5.1. Некоторые особенности метаболизма у лактирующих коров.....	94
5.2. Нарушения липидного обмена.....	97
5.2.1. Этиологические факторы, способствующие развитию кетоза у коров.....	97
5.2.2. Патогенез кетоза у крупного рогатого скота	102
Заключение.....	108
Список используемых сокращений.....	116
Терминологический справочник	117
Библиографический список	130

Введение

Настоящее учебно-методическое пособие включает рассмотрение вопросов физиологии, основ биохимии и патофизиологии жирового обмена у животных. Подробно изложены вопросы физиологии и патологии, касающиеся особенностей переваривания, всасывания и транспорта липидов в организме, а также их утилизации.

Рассмотрены биохимические особенности использования липидов клетками органов и тканей. Особое внимание уделено конечным этапам метаболизма липидов и их нарушениям, патогенетическим аспектам развития кетоацидоза и его влиянию на организм животных.

Отдельным разделом выделены особенности метаболизма липидов, углеводов и белков, и нарушения их взаимодействия у крупного рогатого скота.

Изложенный материал иллюстрируется рисунками, схемами, таблицами. В пособии имеются вопросы и задания для самостоятельной подготовки студентов к занятиям по данной теме. Вопросы к занятию – это главное в теме, что должны изучить студенты на уровне знания и умения (уметь объяснять те или иные механизмы метаболизма липидов в организме, их нарушения и последствия).

Данное учебно-методическое пособие является значительным дополнением к разделу «Нарушения липидного обмена» основного учебника по патологической физиологии животных.

1. ЛИПИДЫ ОРГАНИЗМА. КЛАССИФИКАЦИЯ, КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Липиды – большая группа органических соединений со следующими характерными признаками: нерастворимы в воде (гидрофобны), растворимы в эфире, ацетоне, хлоруглеродных растворителях, содержат высшие алкильные радикалы, имеют строение сложных эфиров с участием жирных кислот и спиртов.

Существует несколько классификаций липидов: физико-химическая, биологическая, структурная.

Разделение липидов по физико-химическим свойствам учитывает степень их полярности. По этому признаку липиды делятся на нейтральные или неполярные (не имеющие заряда), и полярные (несущие заряд), например, фосфолипиды и жирные кислоты.

По физиологическому значению липиды делятся на резервные и структурные. Резервные липиды депонируются в больших количествах и затем расходуются для энергетических нужд организма. К резервным липидам относятся триацилглицеролы (ТАГ). Все остальные липиды можно отнести к структурным. Они не имеют особой энергетической ценности, но участвуют в построении биологических мембран (фосфолипиды, гликолипиды, холестерин) и защитных покровов. Характерным структурным компонентом большинства липидов являются жирные кислоты.

Структурная классификация основана на структурных особенностях липидных соединений: все липиды делятся на омыляемые и неомыляемые. Омыляемые соединения легко гидролизуются в воде под действием щелочей или ферментов с образованием солей жирных кислот (мыла), неомыляемые же липиды щелочному гидролизу не подвергаются.

Омыляемые и неомыляемые липиды подразделяют на простые и сложные (рис. 1).

Простые липиды содержат в своем составе только углерод, водород и кислород и гидролизуются на жирные кислоты (ЖК) и спирты. К ним относятся: жирные кислоты, триацилглицерины, т.е. нейтральные жиры, липоспирты, воски (ланолин, спермацет) и т.д. (рис. 1).

Сложные липиды в дополнение к уже указанным химическим элементам содержат азот, а часто – фосфор и серу. Примерами сложных липидов являются фосфолипиды, гликолипиды (в том числе ганглиозиды, сульфатиды и цереброзиды).

Наличие сложных группировок у липидов обеспечивает их гидрофильность, а углеводородных групп – гидрофобность. Степень выраженности этих свойств оценивается уровнем амфифильности липидов. Нейтральные жиры слабо амфифильны, поэтому депонируются в безводной среде. Глицерофосфолипиды сильно амфифильны, поэтому в водной среде могут образовывать бислой, обращенный гидрофильными остатками в водную фазу, а гидрофобными – внутрь.

Фосфолипиды представляют собой эфиры многоатомных спиртов глицерина или сфингозина с высшими жирными кислотами и фосфорной кислотой. Их общим отличительным признаком является наличие остатка фосфорной кислоты, образующей сложноэфирную связь с гидроксильной группой глицерина (рис. 2). Фосфолипиды в своей структуре содержат азотосодержащие соединения – аминокислоту серин, аминоспирт этаноламин, холин.



Рис. 1. Классификация липидов

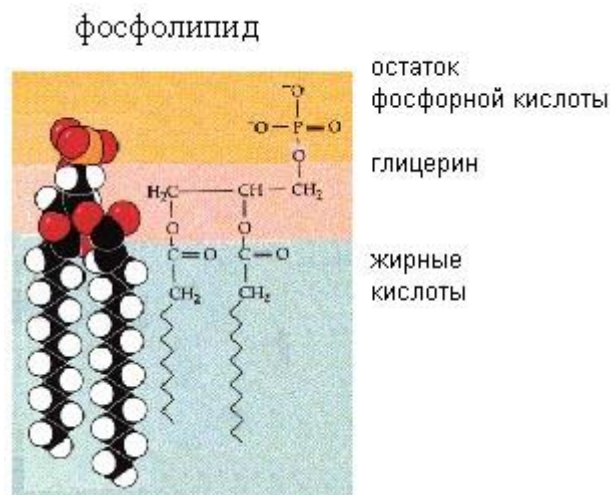


Рис. 2. Структура фосфолипидов

Для синтеза фосфолипидов необходимы спирты – *холин* и *инозит* (витаминоподобные вещества). В организме холин синтезируется только при наличии метионина, фолацина, кобаламина и пиридоксина. Инозит в избытке содержится во всех животных и растительных продуктах (фитины), а также синтезируется кишечной микрофлорой человека. Фосфолипиды являются важнейшим компонентом биомембран. Они высоко амфифильны, то есть, одна часть молекулы гидрофильна, а другая гидрофобна. За счет амфифильных свойств фосфолипидов при взаимодействии с водой они формируют мицеллы, липосомы и липидные бислои. Производные фосфолипидов (простагландины) играют важную роль в передаче сигналов клетке, поэтому их называют липидными посредниками.

Фосфатидовые кислоты – наиболее простая форма фосфолипидов. Они являются исходными веществами для синтеза других фосфолипидов. Например, при взаимодействии с глицерином двух остатков фосфатидовой кислоты образуется дифосфатидилглицерин (кардиолипин) – фосфолипид внутренних мембран митохондрий; фосфатидилхолин (лецитин) – распространенный фосфолипид клеточных мембран.

Сфинголипиды в большом количестве присутствуют в мембранах нервной ткани и мозга. В жировых отложениях почти не содержатся. Наиболее распространены сфингомиелины (20% всех липидов мозга),

которые включают преимущественно насыщенные (лигноцериновая или стеариновая) и мононенасыщенные (нервоновая) кислоты. Вещества, образующиеся в процессе метаболизма сфинголипидов (церамид, сфингозин), являются частью единой сигнальной системы, контролирующей созревание, дифференцировку, активацию и пролиферацию лимфоцитов в ответ на антигены и митогены, и программированную гибель клеток после осуществления эффекторной функции.

Гликолипиды – это соединения, построенные из липидного и углеводного фрагментов (олигосахарида), соединенных ковалентной связью. Главные представители — цереброзиды (характерны для нервной ткани) и ганглиозиды (обнаружены в нервных узлах, характерны для клеточных мембран, в частности мембран эритроцитов). Названия «цереброзиды» и «ганглиозиды» указывают на ткани, откуда они впервые были выделены. Одна из функций гликолипидов - участие в строении и функционировании клеточных мембран.

Цереброзиды не содержат фосфорной кислоты, холина. В их состав входит гексоза (D-галактоза), связанная эфирной связью с гидроксильной группой аминспирта сфингозина, и жирная кислота. Среди жирных кислот чаще всего встречаются лигноцериновая, нервоновая и цереброновая кислоты. Особенно велико содержание цереброзидов в мембранах нервных клеток, в миелиновой оболочке.

Ганглиозиды в структурном отношении в значительной мере сходны с цереброзидами. Характерной особенностью ганглиозидов является наличие остатков сиаловой кислоты. Одним из простейших ганглиозидов является гематозид, выделенный из стромы эритроцитов. В отличие от цереброзидов и сульфатидов ганглиозиды находятся преимущественно в сером веществе мозга и сосредоточены в плазматических мембранах нервных и глиальных

клеток. Главная роль ганглиозидов определяется их участием в осуществлении межклеточных контактов. Некоторые ганглиозиды служат своеобразными рецепторами для ряда бактериальных токсинов.

Сульфатиды обладают свойствами кислот и поэтому называются кислыми сфинголипидами. При физиологических значениях pH сульфатированный углеводный остаток имеет отрицательный заряд. Около 25% цереброзидов мозга представляют собой сульфатированные производные. Сульфатиды в значительных количествах находят в белом веществе мозга.

Нейтральные жиры — сложные эфиры трехатомного спирта глицерина и высших или средних жирных кислот (рис. 3). Химическое название жиров — ацилглицерины («ацил» — остаток жирной кислоты). Соединения с одним остатком жирной кислоты относят к группе моноацилглицеринов. Путём последующей этерификации этих соединений можно перейти к диацил- и к триацилглицеринам (устаревшее название триглицеридов).

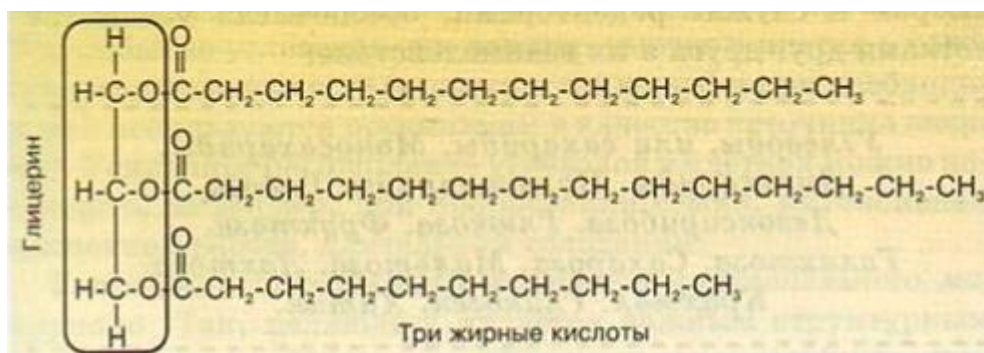


Рис. 3.Строение молекулы триацилглицерола

Так как молекулы жиров не несут заряда, их называют нейтральными. Нейтральные жиры вступают во все химические реакции, свойственные сложным эфирам (продуктам замещения атомов водорода в OH-группах минеральных или карбоновых кислот) и, прежде всего, в реакцию омыления, в результате которой из триацилглицеринов образуются глицерин и жирные кислоты.

Физико-химические свойства жиров определяются природой остатков жирных кислот в их молекуле. Жиры, содержащие значительные количества насыщенных жирных кислот (пальмитиновой, стеариновой и др.), имеют более высокую температуру плавления; Жиры, в состав которых входит много моно- и полиненасыщенных жирных кислот, при обычной температуре находятся в жидком состоянии и называются маслами.

Биологическая полноценность жиров определяется наличием в их составе жирорастворимых витаминов А, D и E (токоферолов), полиненасыщенных жирных кислот (линолевой, линоленовой, арахидоновой), фосфолипидов (лецитина, сфингомиелина), стерина (холестерина) и др., а также легкостью всасывания в желудочно-кишечном тракте.

Жирные кислоты – структурные компоненты различных липидов. Они присутствуют в организмах всех видов в виде сложных эфиров (например, с глицерином и холестерином).

В составе триацилглицеролов жирные кислоты выполняют функцию депонирования энергии, так как их радикалы содержат богатые энергией CH_2 -группы. При окислении CH -связей энергии выделяется больше, чем при окислении углеводов, в которых атомы углерода уже частично окислены ($-\text{НСОН}-$).

В составе фосфолипидов и сфинголипидов жирные кислоты образуют внутренний гидрофобный слой мембран, определяя его свойства.

В свободном, неэтерифицированном состоянии жирные кислоты (свободные жирные кислоты – СЖК) в организме содержатся в небольшом количестве, например в крови, где они транспортируются в комплексе с белком альбумином. В основном они находятся в составе других липидов. При этом они связаны с другими компонентами липидов сложноэфирной связью (этерифицированы).

Жиры и фосфолипиды организма при нормальной температуре тела имеют жидкую консистенцию, так как количество ненасыщенных жирных

кислот преобладает над насыщенными. В фосфолипидах мембран ненасыщенных кислот может быть до 80-85%, а в составе жиров подкожного жира - до 60%.

Липиды выполняют в организме следующие функции.

Резервно-энергетическая функция. Липиды, в основном триацилглицерины (нейтральные жиры), являются долговременным энергоресурсом организма. Липиды обеспечивают 25-30 % энергетических потребностей организма. При окислении 1 г жиров высвобождается 38,9 кДж (9,3 ккал) энергии, которая идет на образование АТФ. Для энергетических нужд некоторые органы используют в основном жирные кислоты (миокард), другие способны утилизировать кетоновые тела и глюкозу (мозг).

Мембранообразующая функция. Особые физико-химические свойства липидов определяют их роль в построении мембран:

1. Сочетание гидрофильных и липофильных свойств в структуре одной молекулы, их амфифильность.
2. Способность липидов четко ориентироваться на границе раздела фаз, так что полярные группы направлены в водные среды, а неполярные экранированы от них.
3. Способность липидов самопроизвольно упаковываться в прочные, плотные мономолекулярные слои или пленки, устойчивые к сжатию. Плотность такой упаковки зависит от pH, температуры и молекулярной организации липидов. Такие плотные слои создают определенный барьер для диффузии молекул.
4. Способность липидов агрегировать в хорошо упорядоченные сферические, цилиндрические, ламеллярные мицеллы. В мицеллах липиды ориентированы таким образом, чтобы максимальное число полярных групп находилось в контакте с водой, а гидрофобная часть была максимально удалена от контакта с ней.

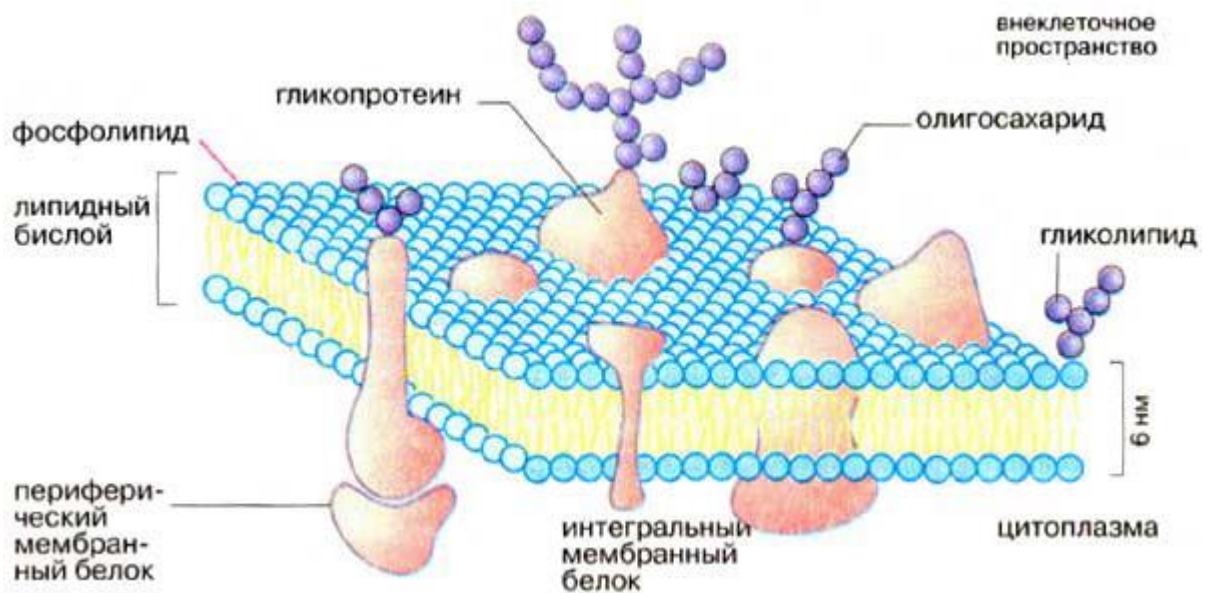


Рис. 4. Строение биологической мембраны

В биологических мембранах содержатся липиды трёх классов: фосфолипиды, холестерин, гликолипиды (рис. 4). Наиболее важная группа, *фосфолипиды*, включает *фосфатидилхолин* (*лецитин*), *фосфатидилэтаноламин*, *фосфатидилсерин*, *фосфатидилинозит* и *сфингомиелин*. Молекулы фосфолипидов обладают свойствами амфифильности. В бимолекулярном липидном слое гидрофобные цепочки молекул липидов направлены друг к другу и внутренность бислоя совершенно гидрофобна. Гидрофильные части молекул липидов образуют поверхности внутреннего и внешнего монослоев, открытые для разнообразного рода взаимодействий.

Большинство фосфолипидов имеют два жирнокислотных остатка. Такие липиды своей формой напоминают сплюснутый цилиндр. Если же в липиде одна из двух жирных кислот отсутствует, например, в результате перекисного окисления липидов или действия некоторых фосфолипаз, то молекула напоминает конус. В водном растворе такие липиды образуют мицеллы, а в мембране – гидрофильные поры, через которые способны проходить молекулы воды и ионы, для которых в норме проницаемость мембраны крайне мала. Изменение проницаемости мембраны для веществ может привести к нарушению функционирования и гибели клетки. Так,

например, ионизирующее излучение усиливает процессы перекисного окисления липидов, а следовательно, способствует образованию пор, что является одним из механизмов поражения клетки.

В биологических мембранах билипидный слой не образует краёв, а стремится замкнуться на себя. Такое строгое пространственное расположение молекул в мембране определяет её физические свойства. Мембраны имеют высокое удельное электрическое сопротивление, высокую удельную ёмкость и диэлектрическую проницаемость.

Липидный слой мембраны обладает большой динамичностью, которая возникает из-за передвижения липидных молекул в пределах мембраны, т.е. за счет интрамолекулярных движений липидов в пределах бислоя. *Известно четыре типа интрамолекулярных движений липидов в пределах мембраны: латеральная диффузия, вращательная диффузия, вертикальные колебания и «флип-флоп»-переходы.* Если перемещение их молекул происходит в пределах одного мембранного слоя, то такой процесс называется латеральной диффузией; если же их молекулы перемещаются из одного слоя в другой, то такой процесс называется «флип-флоп» - переход. По сравнению с латеральной диффузией «флип-флоп»-переход происходит гораздо реже. Особенно медленно «флип-флоп» происходит в чисто липидных везикулах. Даже в присутствии липидпереносящих белков перемещение из наружного слоя во внутренний занимает более 4 ч., а перемещение в обратную сторону – более 10 ч. Это движение фосфолипидов усиливается под влиянием окисленных липидов, лизолецитина. Как правило, холестерин подвергается более быстрому «флип-флопу», чем фосфолипиды. Большие различия между скоростями латеральной диффузии и «флип-флоп»-переходов очень важны. *Большая скорость латеральной диффузии обеспечивает высокую скорость химических реакций, происходящих на мембранах, а малая скорость «флип-флоп»-переходов способствует сохранению асимметрии мембран. Латеральная и вращательная диффузия липидов оказывает регулирующее влияние на активность мембранных белков.*

Молекулы белков почти не испытывают таких переходов. Скорость перемещения молекул липидов выше, чем молекул белка. Молекулы перемещаются с помощью поступательного движения, могут совершать и вращательные движения. Подвижность некоторых мембранных белков бывает резко ограничена микротрубочками или микрофиламентами, которые удерживают их в определенном месте на мембране.

Холестерин присутствует во внутриклеточных мембранах всех животных клеток, за исключением внутренней мембраны митохондрий. Митохондриальные мембраны особенно богаты дифосфатидилглицеридом кардиолипином, единственным из фосфолипидов, обладающим антигенными свойствами.

Холестериновые молекулы придают клеточным оболочкам животных необходимую прочность. Они могут встраиваться между углеводородными цепочками жирных кислот клеточных мембран и «цементировать» липопротеиновый слой (рис. 5).

При низких концентрациях холестерина в мембране он обеспечивает изменение её сжимаемости, что сказывается на глубине погружения мембранных белков и на эффективности работы мембранных насосов.

Холестерин участвует в обеспечении барьерной функции мембран, влияет на активность мембранных ферментов. Он препятствует аутоокислению мембранных липидов и дезинтеграции мембран (предотвращает цитолиз, в частности гемолиз форменных элементов крови).

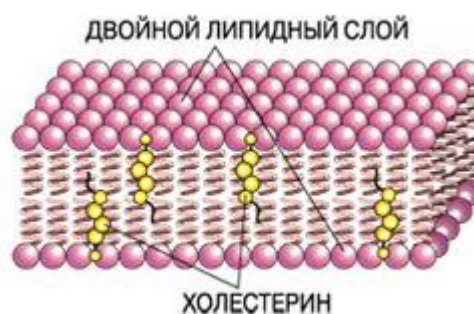


Рис. 5. Положение холестерина в биомембране

Среди разных клеток млекопитающих наиболее прочные – необновляемые оболочки эритроцитов, содержащие 23% холестерина, это больше, чем в оболочках других клеток.

В оболочках клеток печени содержание холестерина составляет около 17%. Миелиновое многослойное покрытие нервных волокон, выполняющее изоляционные функции, на 22% состоит из холестерина. В составе белого вещества мозга содержится 14% холестерина, в составе серого вещества мозга – 6%.

Рецепторно-посредниковая функция заключается в участии липидов в распознавании химических сигналов и доведении их до внутриклеточных эффекторов. Рецепторно-посредниковая функция в основном обеспечивается гликолипидами – цереброзидами и ганглиозидами. Это связано с тем, что практически любой клеточный рецептор содержит не только белковую, но и ганглиозидную часть и фиксируется в мембране с её участием. Гликолипиды обладают антигенными свойствами и участвуют в определении иммунологических свойств клеточных мембран.

Среди липидов существуют вторичные посредники – вещества, участвующие в передаче сигнала от гормонов или других биологически активных веществ внутрь клетки. В частности сфинголипиды, такие как сфингомиелин и церамид, могут регулировать активность протеинкиназы, которая (совместно с фосфатазами) является исключительно важным звеном в передаче и усилении гормонального сигнала внутрь клеток.

Производные арахидоновой кислоты являются важными регуляторами биологических процессов в организме. В зависимости от особенностей строения эти вещества делятся на три основные группы: *простагландины, тромбоксаны и лейкотриены*.

Регуляторно-сигнальная функция связана с деятельностью в организме стероидных гормонов. Стероидные гормоны, такие как эстроген, тестостерон и кортизол, модулируют множество функций, такие как размножение, обмен веществ и артериальное давление.

2. ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И ИХ НАРУШЕНИЯ

Обмен жиров включает несколько этапов:

1. Переваривание липидов в кишечнике и всасывание их в кровь.
2. Транспорт липидов и переход их из крови в ткани и наоборот.
3. Депонирование липидов в тканях, не относящихся к жировой.
4. Межуточный обмен липидов.

2.1. Переваривание липидов

Основные этапы расщепления липидов происходят в 12-перстной кишке под влиянием ферментов поджелудочной железы. Из-за нерастворимости липидов в воде они могут быть «атакованы» пищеварительными ферментами только после образования эмульсии. Эмульгирование жира делает гидрофобный субстрат более доступным для действия гидролитических ферментов — липаз (рис. 6).

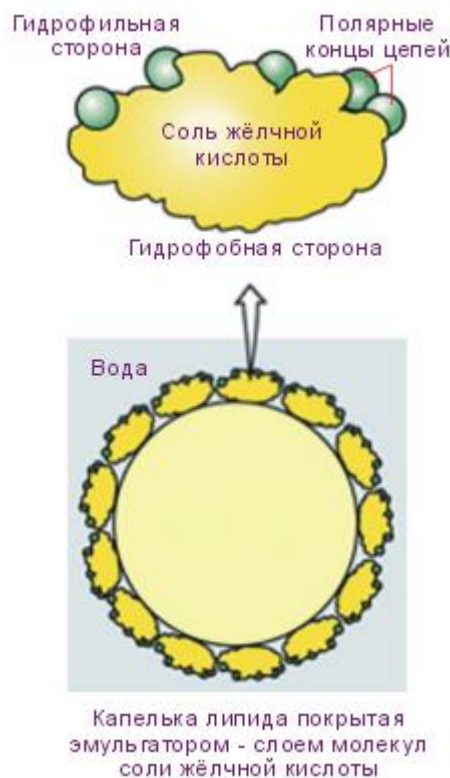


Рис. 6. Взаимодействие солей желчных кислот с липидной молекулой (схема модификация по Human Physiology. Dee Unglaub Silverthorn, Ph.D., University of Texas)

Ведущими эмульгаторами являются парные желчные кислоты – гликохолевая, таурохолевая, гликохенодезоксихолевая и таурохенодезоксихолевая. Желчные кислоты из-за своей амфифильности окружают каплю жира и снижают поверхностное натяжение, что приводит к дроблению капли (рис. 7).

Оптимальное значение pH 8 – 9 для панкреатических липолитических ферментов достигается путём нейтрализации кислого содержимого, поступающего из желудка, бикарбонатом, выделяющимся в составе сока поджелудочной железы. Выделяющийся углекислый газ способствует дополнительному перемешиванию содержимого тонкой кишки.



Рис. 7. Ферментативное влияние на эмульсию пищевого жира с последующим формированием мицеллы

Панкреатическая липаза выделяется в полость тонкой кишки вместе с белком *колипазой*. Колипаза попадает в полость кишечника в неактивном виде и частичным протеолизом под действием трипсина превращается в активную форму. Колипаза своим гидрофобным доменом (участком) связывается с поверхностью мицеллы эмульгированного жира. Другая часть молекулы способствует формированию такого расположения панкреатической липазы, при котором активный центр фермента максимально приближен к своим субстратам - молекулам жиров, поэтому скорость реакции гидролиза жира резко возрастает.

Поджелудочная липаза расщепляет *триацилглицерины* до *жирных кислот* и β -*моноглицеролов*. Молекулы β -моноглицеролов обладают детергентными свойствами и способствуют эмульгированию липидов. В их

присутствии желчные кислоты образуют соли, которые локализуются на поверхности липидных капель и не дают им сливаться (рис. 8).

Фосфолипаза A_2 секретируется в кишечник в виде профермента и активируется уже в полости кишечника путём частичного протеолиза. Для проявления активности фосфолипазы A_2 необходимы ионы кальция. Панкреатическая фосфолипаза A_2 расщепляет сложноэфирную связь фосфолипида. Образуется жирная кислота и лизофосфолипид, являющийся активным эмульгатором.

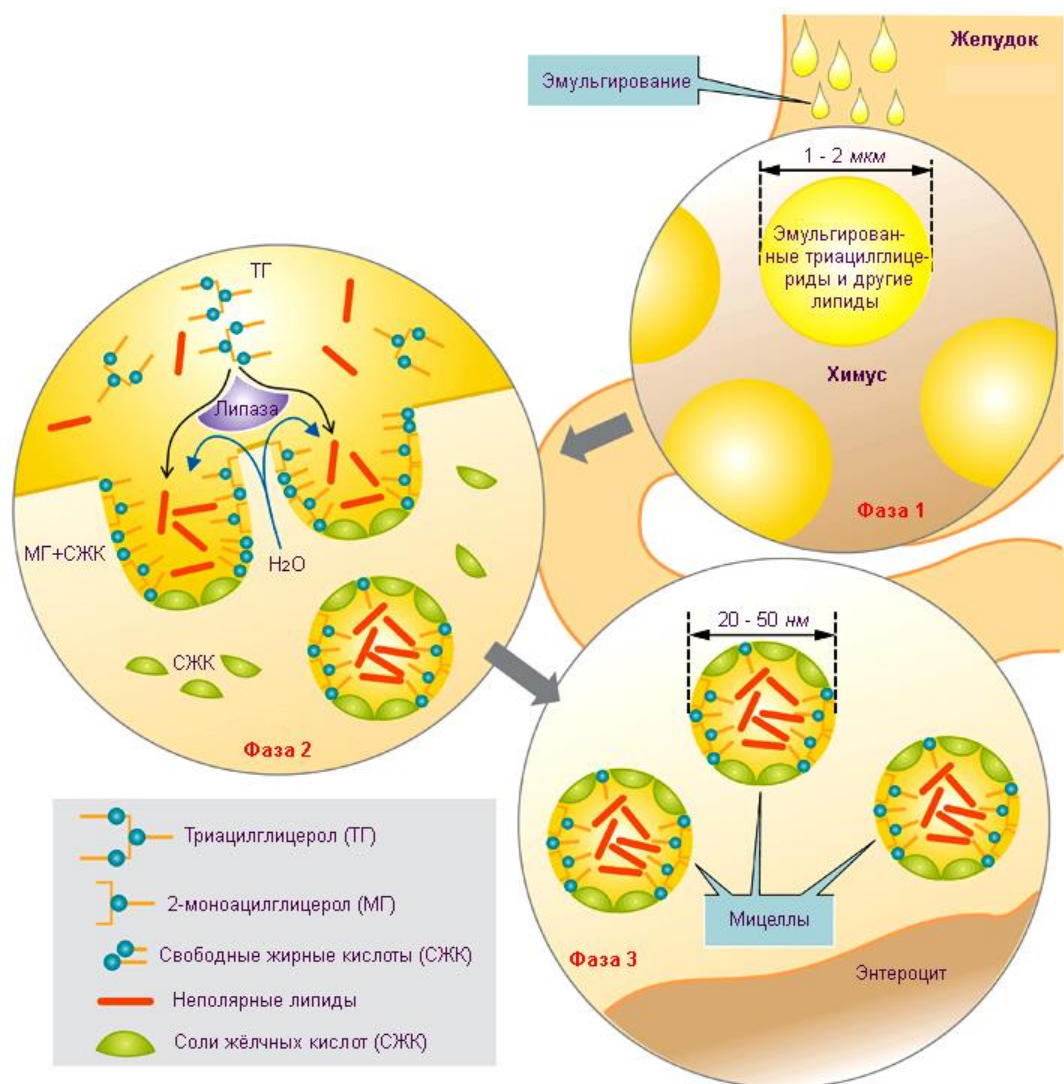


Рис. 8. Эмульгирование липидов, формирование мицелл в просвете кишечника. Модификация: Despopoulos A., Silbernagl S., Gay R., and Rothenburger A. Color Atlas of Physiology. Thieme Medical Publishers, 2003

Лизофосфолипаза расщепляет лизофосфолипиды до водорастворимого глицерилфосфохолина (всасывается в кровь) и жирных кислот.

Холистеринэстераза также синтезируется в поджелудочной железе и секретируется в кишечник. Фермент осуществляет гидролиз эфиров холестерина. Продукты гидролиза (холестерол и жирные кислоты) всасываются в составе смешанных мицелл (прилож. 1).

2.2. Всасывание липидов в кишечнике

Всасывание липидов и их последующее поступление в кровоток и лимфу является многоступенчатым процессом, происходящим в просвете кишечника, на мембранах энтероцитов и в самих клетках тонкого кишечника (табл. 1).

Процессы, происходящие в просвете кишечника.

Продукты гидролиза липидов плохо растворимы в воде и могут находиться в кишечнике в растворенном виде лишь в составе мицелл (см. прилож. 1. рис 1).

Простые мицеллы, состоящие только из желчных кислот (*чистые мицеллы*), после внедрения в их гидрофобную сердцевину жирных кислот, моноглицеридов, фосфолипидов и холестерина превращаются в *смешанные мицеллы* (рис. 9).

Благодаря растворимости этих мицелл в воде концентрация конечных продуктов гидролитического расщепления липидов в просвете кишечника повышается в тысячи раз. Жирные кислоты с короткими и средними цепями и содержащие их липиды довольно хорошо растворимы в воде и могут диффундировать к поверхности энтероцитов, не встраиваясь в мицеллы. *Стабильность мицелл обеспечивается в основном солями желчных кислот.*

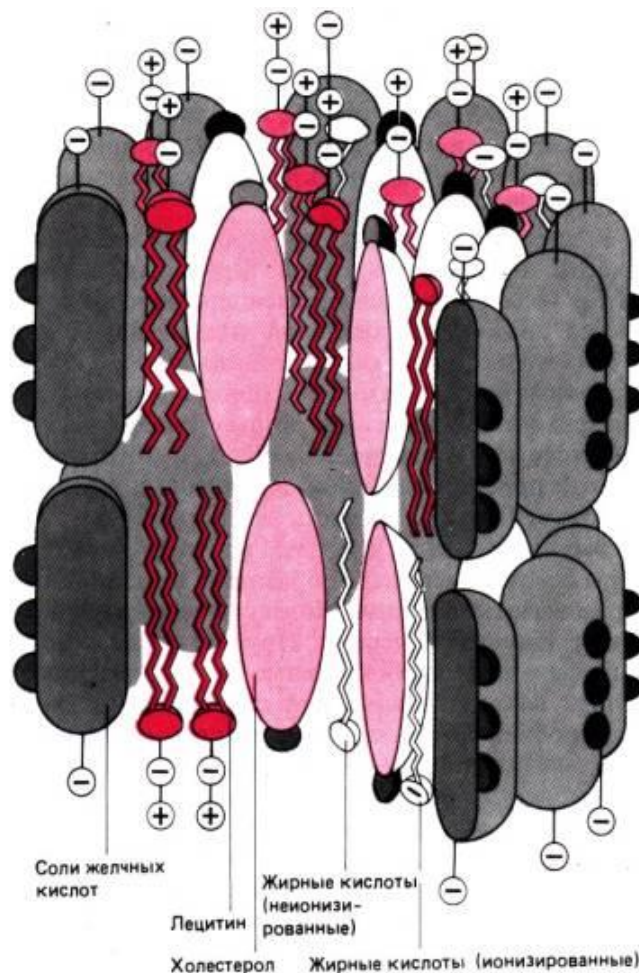


Рис. 9. Смешанные мицеллы. Сердцевина мицеллы, состоящая из холестерина, лецитина, жирных кислот и моноглицеридов, покрыта снаружи желчными кислотами, гидрофильные группы которых находятся на поверхности мицеллы

Прежде чем попасть внутрь энтероцита, компоненты смешанных мицелл должны преодолеть три барьера:

- 1) не перемешивающийся водный слой, прилежащий к поверхности клетки, - основное препятствие для жирных кислот с длинными цепями и моноглицеридов и для выполнения мицеллами их функций;
- 2) слой слизи, покрывающий щеточную каемку; при толщине 2-4 мкм этот слой также препятствует переносу компонентов мицелл;
- 3) липидную мембрану энтероцита.

Мицеллы в клетку не проникают, их липидные компоненты растворяются в плазматической мембране и быстро диффундируют в клетку по концентрационному градиенту (см. рис. 8). Остаточное вещество мицелл

может затем возвратиться в просвет и включить новые липидные компоненты.

Вместе с продуктами гидролиза липидов всасываются жирорастворимые витамины А, D, Е, К и соли желчных кислот. Наиболее активно соли желчных кислот всасываются в подвздошной кишке.

Желчные кислоты при всасывании покидают поверхность мицелл и далее попадают через воротную вену в печень, из печени вновь секретируются в жёлчный пузырь и далее опять участвуют в эмульгировании жиров. Этот путь желчных кислот называют «энтерогепатическая циркуляция». Каждая молекула желчных кислот за сутки проходит 5- 8 циклов, и около 5% желчных кислот выделяется с фекалиями. «Энтерогепатическая циркуляция» желчных кислот является важной для регуляции метаболизма холестерина, для функционирования гепатоцитов, так как они улучшают кровоснабжение печени, осмотически стимулируют образование желчи и способствуют её насыщению фосфолипидами и холестерином.

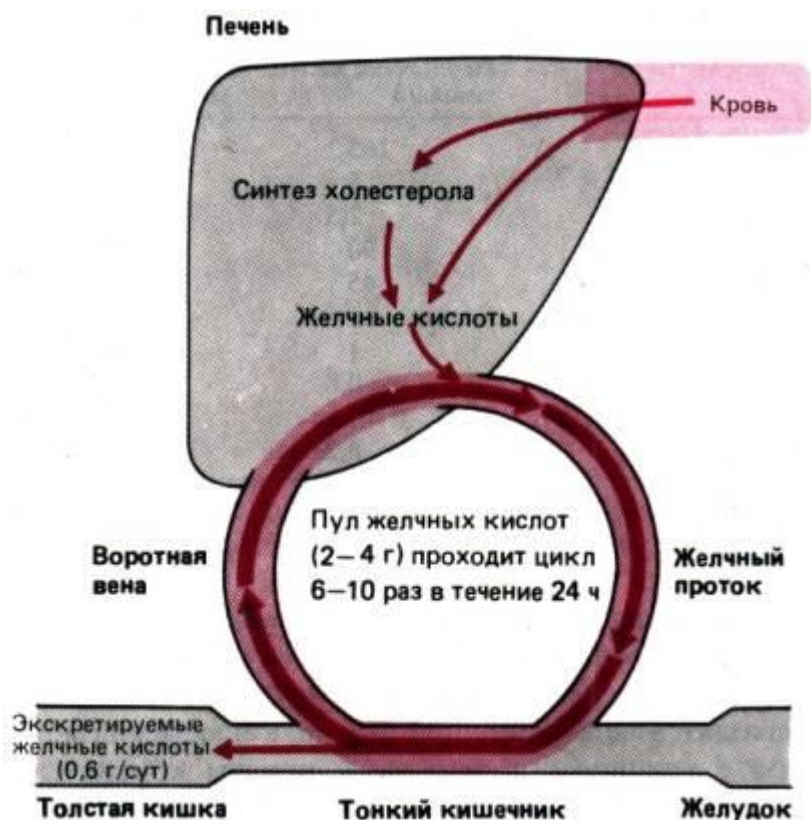


Рис. 10. «Энтерогепатическая циркуляция» желчных кислот

Процессы, происходящие в энтероцитах.

Поступив в энтероциты, продукты гидролиза липидов (моноацилглицериды и жирные кислоты) транспортируются в эндоплазматический ретикулум (ЭПР), где из них снова синтезируются нейтральные жиры и фосфолипиды, свойственные организму.

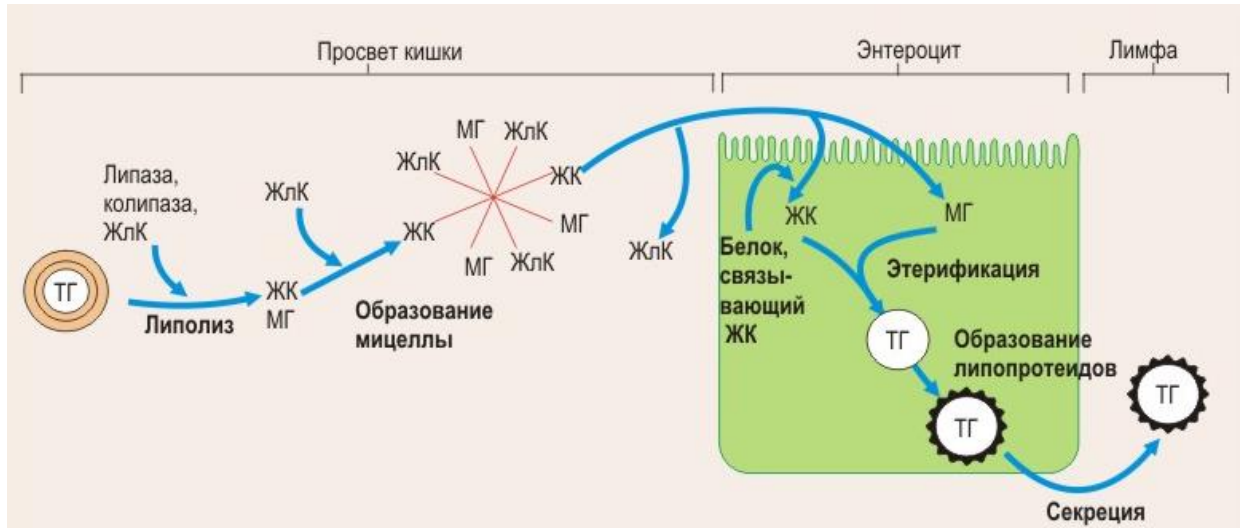


Рис. 11. Переваривание и всасывание липидов: ЖлК – желчные кислоты; ЖК – жирные кислоты; МГ – моноацилглицериды; сТГ – триацилглицерины

Фосфолипиды, как и триацилглицерины, могут образовываться в энтероцитах путем этерификации (например, образование лецитина из лизолецитина). Реэтерификация холестерина катализируется холестеролэстеразой. Кроме того, в подвздошной кишке происходит синтез холестерина *de novo*, поэтому тонкому кишечнику принадлежит особая роль в обмене этого липида (рис. 11).

Способность трансформировать липиды в стенке кишечника ограничена. При перекорме эндогенными жирами, особенно после голодания, часть жиров без изменений проходит кишечный барьер и откладывается в клетках жировой ткани (адипоцитах).

После этого в энтероцитах из новообразованных триглицеридов и других липидов происходит формирование стабильных липопротеидных комплексов – *хиломикронов*. Они имеют следующий состав: 90%–триглицериды, 7%–фосфолипиды, 2%–холестерол и 1%–белок (рис. 12). Для

образования гидрофильной оболочки частиц хиломикронов в аппарате Гольджи энтероцита синтезируется белок – апопротеин.



Рис. 12. Схема строения хиломикрона

Хиломикроны накапливаются в секреторных везикулах энтероцитов. Затем везикулы сливаются с боковой мембраной клетки, и через образующееся при этом отверстие хиломикроны выходят в межклеточное пространство, откуда по центральному лимфатическому и грудному протокам поступают в кровь.

Кроме хиломикронов в энтероцитах образуются липопротеины очень низкой плотности, которые также высвобождаются в лимфатические сосуды. Таким образом, хиломикроны являются основными транспортными формами экзогенного (пищевого) жира.

Таблица 1. ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ ПЕРЕВАРИВАНИЯ И ВСАСЫВАНИЯ ЛИПИДОВ

Процесс и его локализация	Основные этапы «превращения» липидов	Биологические вещества, участвующие в процессе	Объекты воздействия	Конечные продукты биохимических превращений липидов
1	2	3	4	5
А. Просвет тонкого кишечника 1. Эмульгирование и гидролиз липидов	1.1. Эмульгирование липидов	1.1. Желчные кислоты	1.1. Липиды корма (экзогенные липиды)	1.1.Эмульсия, доступная для действия ферментов
	1.2. Ферментативный гидролиз жировой эмульсии ферментами панкреатического сока	1.2.1. Панкреатическая липаза совместно с колипазой (выделяется одновременно, усиливает скорость гидролиза)	1.2.1. Эмульгированные частицы липидов	1.2.1. Жирные кислоты, β -моноглицериды
		1.2.2. Фосфолипаза A_2 (активируется в кишечнике при наличии кальция)	1.2.2. Сложноэфирные связи фосфолипидов	1.2.2. Жирные кислоты, лизофосфолипиды (являются активными эмульгаторами)
		1.2.3. Лизофосфолипаза	1.2.3. Лизофосфолипиды	1.2.3. Водорастворимый глицерилфосфохолин (сразу всасывается в кровь), жирные кислоты
		1.2.4. Холестеринэстераза	1.2.4. Эфиры холестерина	1.2.4. Холестерол и жирные кислоты
1	2	3	4	5
2. Этапы всасывания липидов 2.1.Просвет	2.1. Формирование смешанных мицелл	2.1. Желчные кислоты	2.1.Моноглицериды, жирные кислоты, фосфолипиды,	2.1.Смешанные мицеллы

кишечника			холестерол	
2.2. Мембраны энтероцитов	2.2. Проникновение мицелл через мембрану энтероцитов (диффузия, пиноцитоз, латеральная диффузия)	2.2.Компоненты смешанных мицелл	2.2.Мембраны энтероцитов	Проникновение внутрь энтероцита
Б. Энтероциты	Ресинтез липидов	Абсорбированные моноглицериды, жирные кислоты, нейтральные жиры, фосфолипиды		Формирование транспортных форм липидов по кровотоку – хиломикронов, липопротеинов высокой плотности

(окончание табл. № 1)

2.3. Нарушения переваривания и всасывания липидов

Переваривание липидов можно разделить на несколько этапов:

1. Эмульгирование жиров пищи желчными кислотами.
2. Гидролиз триацилглицеролов, фосфолипидов и эфиров холестерина ферментами панкреатического сока.
3. Образование сложных мицелл из продуктов переваривания (жирных кислот, моноацилглицерола, холестерина) и желчных кислот.
4. Всасывание образованных мицелл в эпителий кишечника.
5. Ресинтез триацилглицеролов, фосфолипидов и эфиров холестерина в энтероцитах кишечника.

Нарушения на любом из перечисленных этапов изменяет поступление липидов в организм.

Патогенетические механизмы, вызывающие нарушения переваривания и всасывания липидов в кишечнике, могут быть связаны с нарушениями механизмов регуляции, структуры, функции печени, поджелудочной железы, тонкого кишечника.

1. Нарушения переваривания и всасывания липидов, связанные с патологией печени (рис. 13).

1.1. Затруднения образования желчи в печени возникают при патологических процессах и состояниях, нарушающих энергетические параметры в гепатоцитах, так как образование желчи (холекинез) является энергозависимым процессом. Как правило, нарушения биохимических процессов в печени развиваются при расстройствах кровообращения (шок любой этиологии, хронический венозный застой, сердечная недостаточность), нарушения кормления (белковое и витаминное голодание) и обмена веществ. Большое значение имеют инфекции, паразитарные поражения органа, интоксикации как эндогенной (уремия, тиреотоксикоз), так и экзогенной природы (гепатотропные яды, кормовые отравления, воздействия лекарственных препаратов), нарушающие структурную

целостность органа.

1.2. Недостаточное поступление желчных кислот в составе желчи в просвет тонкого кишечника, как правило, связано с затруднениями выведения желчи из печени. Подобные расстройства часто возникают при сдавлении желчных капилляров и протоков образующимся экссудатом или транссудатом, при сужении просвета протоков (холангит), разрастании соединительной ткани в органе (фиброз, цирроз), при воспалении желчного пузыря (холецистит) или наличии конкрементов в нём (желчно-каменная болезнь).

1.3. Дефицит гормонов желудочно-кишечного тракта (холецистокинин, гастрин и др.), регулирующих сокращение стенок желчного пузыря и поступление желчи в кишечник.

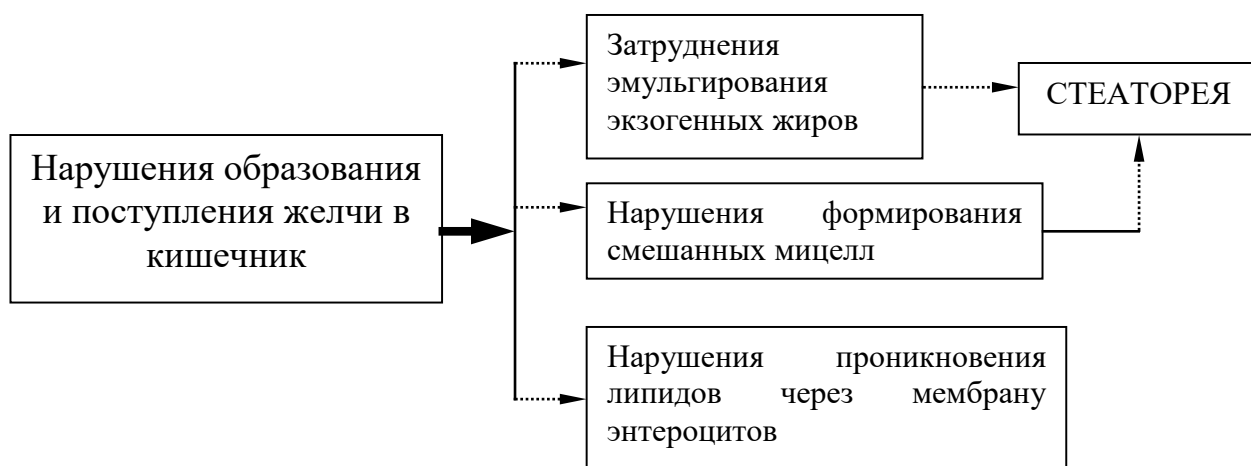


Рис. 13. Нарушения основных этапов трансформации липидов в тонком кишечнике при недостаточности печени

2. Недостаточность поджелудочной железы, приводящая к дефициту или низкой активности панкреатических ферментов (рис. 14).

2.1. Важной причиной развития панкреатической недостаточности является исключение либо частичное выпадение из фазы пищеварения 12–перстной кишки, которая обеспечивает регуляцию всех видов деятельности поджелудочной железы (главная из них - внешняя секреция). Её слизистая вырабатывает основные регуляторные гормоны: панкреозимин,

стимулирующий отделение панкреатических ферментов; секретин, возбуждающий гидрокинетическую фазу панкреатической секреции; холецистокинин, вызывающий опорожнение желчного пузыря.

2.2. Нарушения структуры поджелудочной железы (при некрозе, разрастании соединительной ткани, поражении опухолью).

2.3. Нарушение оттока секрета железы по её протокам в 12-перстную кишку в результате обтурации протоков (камнем, опухолью и др.) или сдавления протоков (рубцовой тканью, опухолью); Дискинезия протоков железы вследствие снижения тонуса или спазма протоков.

2.4. Инактивация ферментов поджелудочной железы в просвете кишечника. При язвенной болезни 12-перстной кишки на фоне желудочной гиперсекреции возможно чрезмерное закисление среды в кишечнике, что приводит к нарушению функции пищеварительных ферментов, оптимум pH для которых лежит в пределах 5-7.

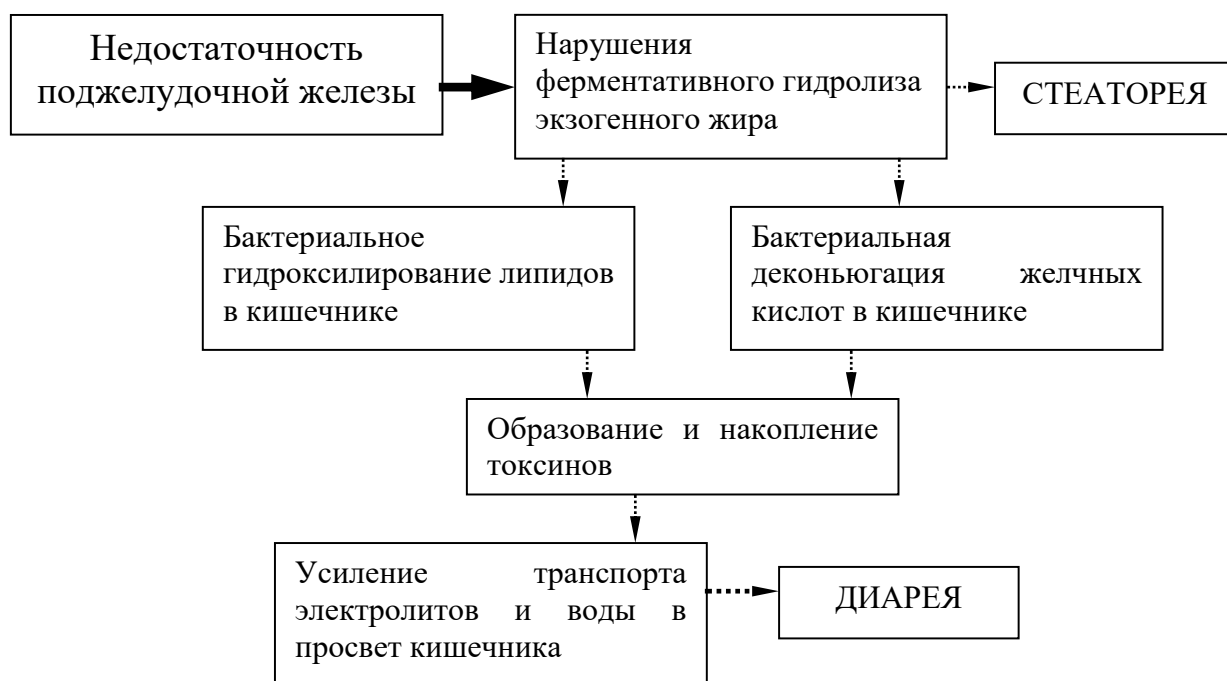


Рис. 14. Этапы нарушения переваривания липидов при гипофункции поджелудочной железы

3. Поражение эпителия тонкого кишечника различными токсинами, лекарственными препаратами (неомицин, хлортетрациклин),

инфекционными агентами, инактивирующими ферментные системы, необходимые для ресинтеза триацилглицеролов эпителия тонкого кишечника. Хронические воспалительные процессы в кишечнике.

4. Усиление перистальтики кишечника и диарея, препятствующие реабсорбции липидов.

5. Авитаминозы А, В₁₂, С, так как эти витамины являются коферментами биохимических реакций и регуляторами процессов регенерации слизистой тонкого кишечника.

6. Избыток в кормах катионов кальция и магния, которые связывают жирные кислоты, что приводит к образованию нерастворимых в воде солей жирных кислот и нарушает их всасывание. Кальций и магний также связывают желчные кислоты, затрудняя их действие.

7. Дефицит холина в пище или недостаточное его образование из метионина при малобелковом питании тормозит реабсорбцию липидов.

8. Изменение деятельности нервной и эндокринной систем: перерезка блуждающего нерва ослабляет всасывание жиров из кишечника, аналогично действует наркоз; адренокортикотропный гормон (АКТГ) и тироксин усиливают всасывание жира. При недостатке гормонов коры надпочечников или избытке адреналина всасывание жира замедляется.

Последствиями недостаточности переваривания и всасывания липидов являются:

1. Развитие недостаточности жирорастворимых витаминов А, D, Е, К.

2. Возникновение дефицита незаменимых полиненасыщенных жирных кислот с последующим нарушением синтеза биологически активных веществ (лейкотриенов, простагландинов и др.). Это, как правило, приводит к учащению развития воспалительных поражений кожи, затруднению пролиферативных процессов, возникновению некротических очагов и экзематозных явлений, нарушению репродуктивных свойств организма.

3. Развитие истощения.

2.4. Транспорт липидов по кровотоку и его нарушения. Гиперлипемия.

Липиды являются водонерастворимыми веществами, поэтому для их транспорта по кровотоку образуются комплексы липидов с белками - *липопротеины*.

Липопротеиновые частицы транспортируют экзогенные и эндогенные липиды между местами их всасывания или образования, утилизации и депонирования. Важной функцией липопротеиновых частиц является транспорт жирорастворимых витаминов и гормонов. При помощи липопротеиновых частиц происходит так же удаление избытка тканевых липидов.

Все типы липопротеинов имеют сходное строение. Их оболочка – гидрофильный слой на поверхности, сформированный фосфолипидами, холестерином и белками, которые называются *апопротеины* (рис.15, 16). В гидрофобном ядре липопротеинов находятся транспортируемые липиды – триацилглицеролы, эфиры холестерина.

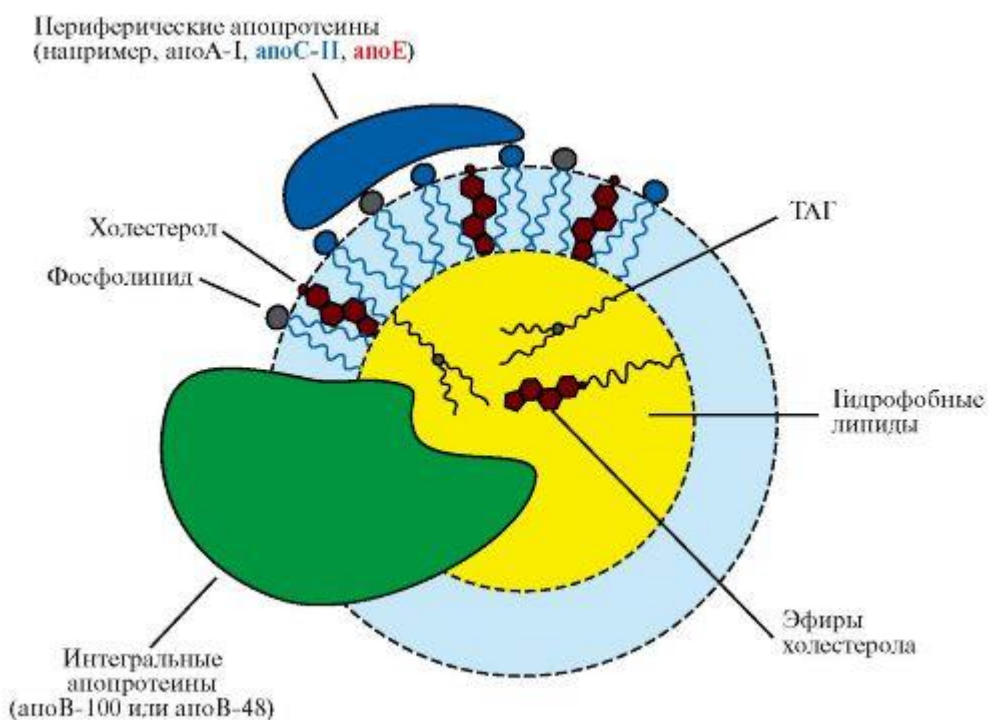


Рис. 15. Строение липопротеинов плазмы крови

Белки, входящие в состав липопротеиновой мембраны – апопротеины, выполняют различные функции:

1. Формируют структуру липопротеинов
2. Взаимодействуют с рецепторами на поверхности клеток и таким образом определяют, какими тканями будет захватываться данный тип липопротеинов,
3. Служат ферментами или активаторами ферментов, действующих на липопротеины.

Интегральные (неразрывно связанные) аполипипротейны не могут быть отделены от липопротеина и являются его структурными компонентами. Периферические аполипипротейны в плазме крови могут передаваться от одного типа липопротеинов к другим, определяя их дальнейшие превращения.

Липопротеины подразделяют на классы в зависимости от их плотности и подвижности при электрофорезе. Плотность липопротеиновой частицы определяется отношением апопротеины/ липиды: чем больше это отношение, тем выше плотность.

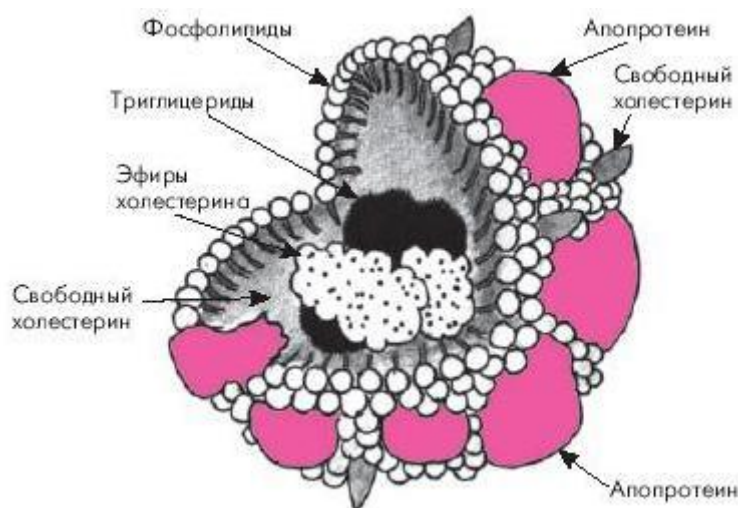


Рис. 16. Структура липопротеинов (по Mc.Intyre, Harry, 1991)

Первым транспортером экзогенных пищевых липидов, главным образом триацилглицеридов, являются хиломикроны.

Основные этапы метаболизма хиломикронов следующие:

1. Образовавшиеся в энтероцитах липопротеины представляют собой *незрелые хиломикроны*, в которые включаются ресинтезированные жиры и всосавшиеся гидрофобные вещества: холестерол, жирорастворимые витамины. *Основной структурный апопротеин хиломикронов - белок апо В-48, который синтезируется в клетках слизистой оболочки тонкой кишки.*

2. Незрелые хиломикроны имеют большой размер и не могут напрямую проникнуть в кровоток, поэтому путём экзоцитоза они поступают в лимфу и только потом в кровь.

3. В крови незрелые хиломикроны получают от липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), образующихся в печени, апопротеины – апо С-II, апо Е и превращаются в *зрелые хиломикроны*. Белок апо С-II является активатором фермента липопротеинлипазы, апо Е необходим для удаления из кровотока остаточных хиломикронов.

4. С кровью хиломикроны переносятся в правую половину сердца и легкие, а затем в большой круг кровообращения (минуя печень). *При этом зрелые хиломикроны подвергаются действию фермента липопротеинлипазы (фактор просветления), который локализуется на поверхности эндотелия сосудов, в основном в жировой ткани, легких, сердце.* Активность липопротеиновой липазы стимулируется инсулином и соматотропным гормоном (СТГ). Гепарин запускает секрецию липопротеинлипазы.

Также липопротеинлипаза синтезируется клетками лактирующей молочной железы, диафрагмы. Это связано с интенсивным отложением триацилглицеролов в адипоцитах, с энергетикой миокарда и диафрагмы, использующих в энергетических целях жирные кислоты. В легочной ткани процесс распада хиломикронов необходим для обеспечения высокой активности макрофагов и синтеза фосфолипидов сурфактанта.

В период отсутствия пищи, когда количество жиров в крови снижается, липопротеинлипаза сердечной мышцы продолжает осуществлять гидролиз жиров, находящихся в составе липопротеинов очень низкой плотности

(ЛПОНП), которые присутствуют в крови в небольшом количестве. *Образующиеся жирные кислоты используются этой тканью как источники энергии, даже при низкой концентрации жиров в крови.*

Липопротеинлипазы нет в печени, но на поверхности клеток этого органа имеется другой фермент - печёночная липаза, не действующая на зрелые хиломикроны, но гидролизующая жиры в липопротеинах промежуточной плотности (ЛППП), которые образуются из ЛПОНП.

5. Липопротеинлипаза «узнает» хиломикроны, взаимодействуя с апо С-II, который активирует этот фермент (рис. 17). В кровотоке липопротеинлипаза осуществляет гидролиз циркулирующих липопротеинов, богатых ТАГ: хиломикронов и ЛПОНП. Фермент катализирует реакцию гидролиза триацилглицеролов в составе хиломикронов с отщеплением радикалов жирных кислот. Образующиеся при расщеплении триацилглицеролов 2-моноацилглицеролы впоследствии спонтанно изомеризуются, превращаясь в 1- или 3-моноацилглицеролы, и подвергаются дальнейшему расщеплению липопротеинлипазой до глицерола. Так происходит до тех пор, пока количество триацилглицеролов в составе липопротеиновых частиц не уменьшится до 20% от первоначального содержания.



Рис. 17. Взаимодействие липопротеинлипазы с хиломикроном

Глицерол переносится в печень. Высвобождающиеся в процессе расщепления жирные кислоты связываются с альбумином плазмы крови и в таком комплексе транспортируются к клеткам органов и тканей. Клетки поглощают жирные кислоты и используют их в качестве энергетического

топлива или строительного материала (синтез собственных липидов в клетках).

6. После действия липопротеинлипазы происходит просветление липемической плазмы в течение 12 ч. после приёма жирного корма. Альбумины плазмы, удаляя жирные кислоты, также способствуют её просветлению.

7. Структуры, которые образуются из хиломикронов после удаления основной части триацилглицеролов, называются *остаточными хиломикронами*. Они захватываются печенью через рецепторы, узнающие апо Е оболочки хиломикрона. Апо С-II после удаления триацилглицеролов из хиломикронов переносятся обратно на ЛПВП.

8. В составе остаточных хиломикронов содержатся холестерол и его эфиры, жирорастворимые витамины, апопротеины. Остаточные хиломикроны в клетках печени подвергаются гидролитическому действию ферментов лизосом. В результате освобождаются холестерол, жирные кислоты, аминокислоты. Холестерол частично превращается в желчные кислоты, которые выделяются с желчью в тонкую кишку.

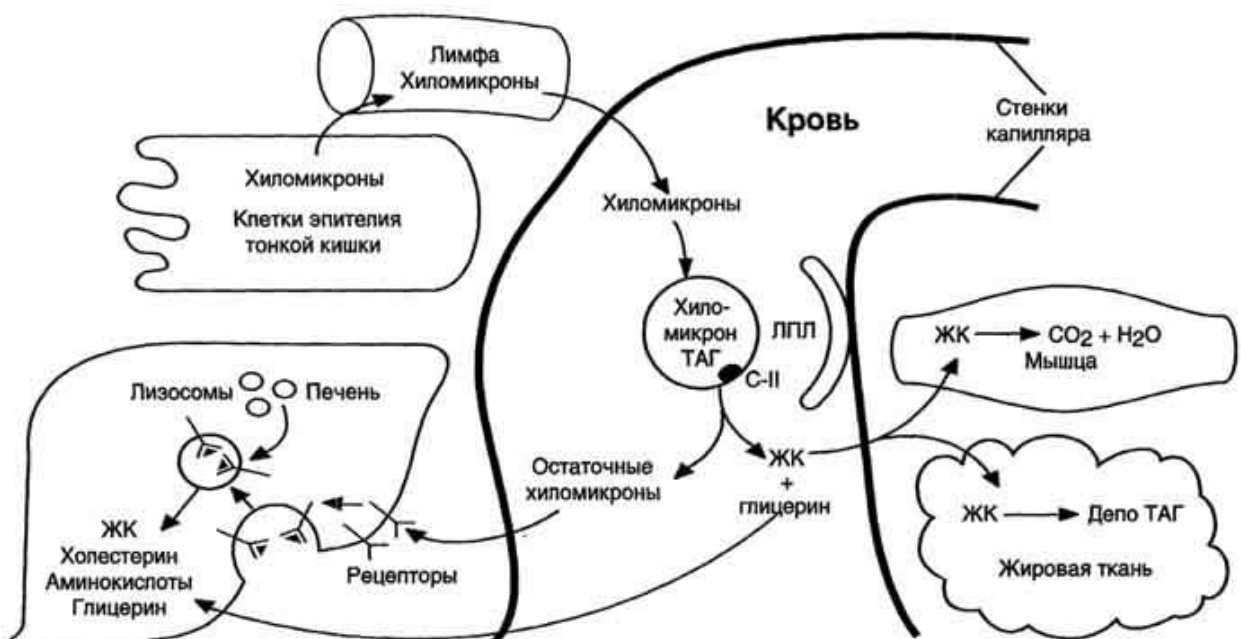


Рис. 18. Пути деградации экзогенных жиров и хиломикронов: ЛПЛ – липопротеинлипаза; ЖК - жирные кислоты

Таким образом, хиломикроны обеспечивают доставку *пищевого (экзогенного) жира* из кишечника в другие ткани и транспортирует экзогенный холестерин в печень. В процессе катаболизма (в результате действия липопроteinлипазы) хиломикроны поставляют жирные кислоты клеткам периферических тканей (жировой и мышечной), одновременно холестерин пищи попадает в печень. Постепенно хиломикроны разрушаются, а их обломки, взаимодействуя с рецепторами к апо В/Е на поверхности гепатоцитов, попадают в печень, где подвергаются окончательному разрушению. В печени расщепляются как белковый компонент хиломикронов (до аминокислот), так и нерасщепленные или частично расщепленные триацилглицерины, другие липиды (рис. 18). В этом процессе принимают участие печеночная липаза и другие ферменты.

В печени интенсивно идёт синтез липидов из изначальных субстратов (уксусной кислоты, глицерола, жирных кислот и т.д.) (см. прилож.1. рис.2). *Транспорт новообразованных (эндогенных) липидов из печени в кровь, а оттуда - к органам и тканям осуществляют два других типа липопротеиновых частиц, формирующихся в печени - липопротеины очень низкой плотности и липопротеины высокой плотности.* Размеры ЛПОНП и ЛПВП меньше, чем у хиломикронов. Доля белкового компонента в их составе выше (10,4 и 48,8% от массы частицы соответственно), а содержание триацилглицеролов - ниже (31,4 и 1,8% от массы соответственно).

Плазма крови натощак (через 12-14 ч после кормления) не содержит хиломикронов. В крови, взятой натощак, присутствуют только ЛПОНП, ЛПНП и ЛПВП, тогда как другие липопротеины (хиломикроны, остаточные компоненты хиломикронов, а также ЛППП) выявляются только после еды или при нарушениях обмена липидов.

Метаболические взаимоотношения между липопротеинами разных классов

Метаболизм липопротеинов является динамическим процессом, который включает передвижение как липидов, так и апопротеинов между индивидуальными классами липопротеинов, а также реакции катализируемые ферментами (табл. 2). Это приводит к опосредуемой рецепторами доставке холестерина в клетки и обеспечению его оттока из клеток.

Хиломикроны транспортируют липиды, абсорбированные энтероцитами (экзогенные), сначала с лимфой в плазму крови. Затем в капиллярах происходит деградация хиломикронов под действием липопротеиновой липазы (фермент активируется апопротеином С II, находящимся на поверхности хиломикрона) до остаточных частиц. Эти частицы доставляются с кровотоком к печени, где рецепторы их распознают по наличию апопротеина Е.

Липопротеины очень низкой плотности образуются в печени и в незначительном количестве в энтероцитах. Они являются основными транспортерами эндогенно синтезированных в печени триацилглицеролов.

Для продукции этих частиц в печени необходим интенсивный синтез фосфолипидов, которые создают гидрофильную оболочку липопротеинов. Чем больше в печень поступает жирных кислот из жировой ткани, остатков хиломикронов, ЛПВП, тем больше необходимо создавать ЛПОНП. Печень также синтезирует липиды, подлежащие включению в частицы очень низкой плотности, из углеводов и частично из аминокислот. В кровотоке ЛПОН подвергается деградации под влиянием липопротеиновой липазы. В результате ядро ЛПОНП теряет триацилглицеролы. Происходит расщепление триглицеридов на глицерин и неэстерифицированные жирные кислоты (НЭЖК), которые также используются жировой тканью, миокардом и скелетной мускулатурой в качестве энергетического субстрата.

В ходе потери триацилглицеролов частицами ЛПОНП в них возрастает содержание эфиров холестерина (получают от ЛПВП), и остатки ЛПОНП превращаются в ЛППП.

Таким образом, общая динамика катаболизма ЛПОНП заключается в потере ТАГ и приобретении эфиров холестерина (ЭХ). Метаболизм ЛПОНП тесно связан с обменом ЛПВП и липопротеинлипазой. При нарушении баланса между поступлением липидов в печень, построением частиц ЛПОНП и их секрецией в кровь возникает ожирение (стеатоз) печени.

ЛПВП частично захватываются печенью, оставшаяся часть в кровотоке подвергается действию липопротеиновой липазы (синтезированной в печени) и превращается в ЛПНП, наиболее богатые эфирами холестерина и холестерином.

ЛПНП содержат в своём ядре наибольшее количество холестерина и его эфиров. На своей поверхности они имеют апопротеин В100, рецепторы к которому содержат поверхности клеток многих органов. Общее количество рецепторов ЛПНП на поверхности одной клетки может достигать 40 тыс. и более. Рецепторы имеют высокое сродство к ЛПНП и прочно связывают их даже при концентрации 1 шт. на 1 млрд молекул воды. Благодаря наличию таких рецепторов ЛПНП поставляют клеткам для метаболических нужд холестерин (например, для образования стероидных гормонов, желчи). Поступившие в клетки ЛПНП проходят в лизосомы. В лизосомах происходит гидролиз эфиров холестерина, находившихся в составе ЛПНП. В результате образуется свободный холестерин или его окисленные формы, которые используются клетками для различных целей.

Средняя продолжительность жизни ЛПНП в кровяном русле составляет около 2,5 суток. За это время до 75% из них захватываются клетками печени, а остальные 25% попадают в другие органы, например, в яичники и в семенники (где превращаются в половые гормоны), а также в активно делящиеся клетки (холестерин используется для строительства новых мембран).

Так как хиломикроны, ЛПОНП, ЛППП, ЛПНП имеют в составе оболочки апопротеины B48, B100, их называют апо-В-зависимые липопротеины. На поверхности клеток многих органов имеются рецепторы, с помощью которых происходит захват липопротеиновых частиц (эндоцитоз) и использование компонентов их ядра на метаболические нужды.

В итоге катаболических превращений 80% апо-В-зависимых липопротеинов утилизируются печенью и другими органами. Оставшаяся часть липопротеинов захватывается макрофагами путём фагоцитоза и претерпевает деградацию в их лизосомах. При этом эфиры холестерина подвергаются действию холестерин-эстеразы, а свободный холестерин включается в клеточные мембраны. Фосфолипиды подвергаются действию фосфолипаз. Апопротеины расщепляются до аминокислот с участием протеаз.

ЛПВП образуются в печени. Оттуда они секретируются в кровоток в «незрелом» виде, т.е. они имеют дисковидную форму. Такая форма обусловлена отсутствием у них ядра из нейтральных липидов. Основным их липидным компонентом являются фосфолипиды. ЛПВП – самые мелкие и плотные частицы липопротеинов, содержат самое большое количество белка (40%) - апопротеинов А-I, А-II и С и относятся к липопротеинам, обладающим дренажной функцией по отношению к холестерину. С помощью ЛПВП осуществляется обратный транспорт холестерина из периферических органов, в том числе из артериальной стенки, с поверхности хиломикронов и ЛПОНП, макрофагов и гладкомышечных клеток, в печень, где происходят его утилизация.

Синтез «зрелых» частиц ЛПВП осуществляется благодаря присоединению свободного холестерина от других липопротеинов и периферических тканей к начальным формам ЛПВП, имеющим форму дисков (рис. 19).

Переход свободного холестерина из клеток на ЛПВП обусловлен разницей его концентраций на поверхности клеточных мембран и

липопротеиновых частиц. Следовательно, переход продолжается до тех пор, пока не выровняется концентрация холестерина между донором (поверхность мембран) и акцептором (ЛПВП). Поддержание градиента концентрации обеспечивается постоянным превращением свободного холестерина, поступающего на ЛПВП, в эфиры холестерина. Эта реакция катализируется ферментом лецитин-холестерол-ацилтрансферазой, присутствующей в начальных дискоидных формах ЛПВП.

Рис. 19. Схема метаболизма ЛПВП

В кровотоке из таких ЛПВП осуществляется транспорт вновь образованных неполярных эфиров холестерина из ЛПВП на хиломикроны, ЛПОНП, ЛППП, который ускоряется за счет белков-переносчиков. Затем происходит опосредованное рецепторами поступление ЛПВП, как и других богатых ЭХ липопротеинов, в гепатоциты с последующим их катаболизмом.

В частности, высвобождающиеся эфиры холестерина служат исходным субстратом для образования желчных кислот.

Таким образом, ЛПВП защищают сосудистую стенку и другие периферические ткани от избыточного содержания холестерина, поддерживая высокую скорость обмена липидов.

Основные характеристики липопротеинов четырёх главных классов домашних животных и грызунов сходны с таковыми у человека. У собак, кошек, лошадей, жвачных и грызунов преобладают ЛПВП. Содержание липопротеинов этого класса у собак в 5 – 6 раз превышает количество ЛПНП.

У человека, большинства нечеловекообразных приматов, свиней, кроликов преобладающими являются ЛПНП.

Возможны изменения профиля липопротеинов при различных эндокринных заболеваниях (сахарный диабет, гипотиреоз) у собак, лошадей. Определение содержания липопротеинов в крови у животных может быть использовано при идентификации и анализе дислипидемии, обусловленной гипотиреозом. Так при гипотиреозе у лошадей концентрации ЛПОНП, ЛПНП, общего холестерина и общих триглицеридов в крови возрастают на протяжении 4 недель.

Профиль липопротеинов используют также для характеристики метаболических нарушений при сахарном диабете, экзокринной недостаточности поджелудочной железы, нефротическом синдроме.

Таблица 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИПОПРОТЕИНОВЫХ ЧАСТИЦ ПЛАЗМЫ КРОВИ

Характеристика	Хиломикроны	ЛПОНП	ЛПНП	ЛПНП	ЛПВП
Место образования	Энтероциты тонкого кишечника	Гепатоциты	Кровь (из ЛПОНП)	Кровь (из ЛПНП)	Гепатоциты (из предшественников)
Направления транспорта	Из кишечника в кровотоки	Из печени в кровотоки	Часть захватывается гепатоцитами, часть остаётся в кровотоке	Поступает в клетки органов	Из печени в кровотоки
Транспортируемые вещества	Триацилглицеролы пищи (экзогенные липиды)	Образованные в печени триацилглицеролы	Триацилглицеролы, эфиры холестерина, холестерин	Эфиры холестерина, холестерин	Фосфолипиды, эфиры холестерина
Выполняемые функции	Транспорт экзогенных липидов по кровотоку	Транспорт липидов, синтезированных в печени, по тканям	Транспорт триацилглицеролов, эфиров холестерина, холестерина	Транспорт холестерина в ткани	Дренаж избытка холестерина из тканей на ЛПОНП, ЛПНП. Донор апопротеинов. Транспорт холестерина в печень
Содержание, % фосфолипидов, %:	3 – 8	12 – 18	11 – 17	22	29
холестерина %;	2	3 – 7	6 – 12	8	2 – 7
эфиров холестерина %;	2	10 – 13	29 – 33	38	13 – 23
ТАГ %	86 – 94	50 – 60	24 – 34	7	6 – 8
Апопротеины	В 48, Е, С I – III, А I	В48, Е, С I – II	В100, Е, С III	В100,	С I – III, А I

Гиперлипемия – это повышение содержания в крови нейтральных жиров и триацилглицеролов. Гиперлипемия является одним из показателей нарушения жирового обмена. Липиды поступают в лимфу, а затем в кровь из кишечника в виде самых крупных липопротеинов - хиломикронов, из печени в кровь выходят липопротеины очень низкой плотности. При липолизе из подкожной жировой клетчатки, легких, костного мозга освобождаются неэтерифицированные жирные кислоты.

Причины гиперлипемии:

1. Усиленное поступление в кровь хиломикронов и жирных кислот из кишечника.
2. Усиленное поступление в кровь липопротеинов из печени.
3. Усиленное поступление в кровь неэтерифицированных жирных кислот из жировой ткани (например при голодании).
4. Низкая активность липопротеиновой липазы (действие хлористого натрия, продуктов метаболизма при уремии).
5. Задержка поступления жирных кислот из крови в жировую ткань и мышцы.
6. Усиленное расщепление комплекса альбумина с жирной кислотой.
7. Гипоальбуминемия и недостаточное образование комплекса альбумина с жирной кислотой (патология печени, хроническая почечная недостаточность).

Гиперлипемия может быть алиментарной, транспортной и ретенционной.

1. Алиментарная гиперлипемия - временное увеличение уровня хиломикронов в крови, вызванное приемом жирной пищи или проведением пробы с липидной нагрузкой. При этом гиперлипемия начинает выявляться через 2 – 3 ч. после нагрузки жиром, достигает максимума через 4 – 6 ч., а к 9 ч. обычно достигает нормы. На скорость возникновения и длительность течения этого вида гиперлипемии влияют следующие факторы:

- 1) время эвакуации липидов из желудка;

- 2) интенсивность перистальтики тонкого кишечника;
- 3) активность желчеотделения;
- 4) активность панкреатической и кишечной липаз;
- 5) исходный уровень липидов крови;
- 6) состояние ауторегуляции липемии.

На ауторегуляцию липемии влияют следующие факторы:

- 1) тормозящее влияние высокого уровня липидов в крови на их всасывание из кишечника;
- 2) активация липопексической функции лёгких, стимулируемой высоким уровнем липидов в крови (хиломикроны, поступившие из кишечника в лимфу, а затем в кровь, поступают в легкие). Легкие обладают способностью задерживать жир - *липопексическая функция легких*. Эта функция легких осуществляется за счет мезенхимальных клеток, расщепляющих отдельные компоненты хиломикрона ферментами типа липазы. Процесс сопровождается уменьшением размера хиломикронов, окислением образовавшихся жирных кислот;
- 3) уровень гормонов гипофиза;
- 4) уровень гепарина в сыворотке крови (стимулирует выделение липопротеиновой липазы).

Нарушение процессов ауторегуляции алиментарной липемии свидетельствует о выпадении одного или нескольких звеньев, обеспечивающих соотношение между поступлением липидов в кровоток и их удаление в ткани.

Алиментарная гиперлипемия легко устраняется с помощью возросшей функциональной активности гепатоцитов, утилизирующих хиломикроны или усиленным депонированием липидов в жировой ткани.

2. *Транспортная гиперлипемия* обусловлена либо усиленной мобилизацией из депо в виде незатерифицированных жирных кислот при голодании, стрессе, сахарном диабете 1-го типа, либо нарушением метаболизма циркулирующих в крови липопротеинов.

Усилению мобилизации липидов из жировой ткани, костного мозга способствуют соматотропный и кортикотропный гормоны гипофиза, а также глюкагон, тироксин и адреналин, которые активируют тканевую липазу через аденилатциклазную систему. Из печени липопротеины поступают в кровь. Мобилизация жира из легких, приводящая к гиперлипемии, возникает также при длительной гипервентиляции легких.

3. *Ретенционная гиперлипемия* (от лат. *retentio* - задерживать) развивается в результате задержки перехода нейтральных жиров из крови в ткани. Возникает при атеросклерозе, ишемической болезни сердца, нефрозе, сахарном диабете 2-го типа, при механической желтухе, поступлении большого количества NaCl (ингибирует липопротеиновую липазу крови). В патогенезе этого вида гиперлипемии большое значение имеют следующие факторы:

1) снижение уровня гепарина, запускающего секрецию липопротеиновой липазы - при нефрозе, механической желтухе, атеросклерозе;

2) уменьшение содержания альбуминов в крови (осуществляют транспорт НЭЖК в клетки различных органов) - при нефротическом синдроме, заболеваниях печени и др.;

3) присутствие в сыворотке ингибитора липопротеиновой липазы – хлорида натрия или протамин сульфата;

4) снижение активности липокаина, активирующего поступление в кровь липопротеиновой липазы, синтезируемой клетками многих тканей (жировой, мышечной, сердечной, тканей легких, селезенки) - при сахарном диабете.

Продолжительная гиперлипемия оказывает на организм неблагоприятное влияние:

1. Хиломикроны обладают тромбопластической активностью из-за содержащихся в них фосфолипидов, которые активируют и ускоряют свёртывание крови подобно тканевому тромбопластину.

2. Хиломикроны способны вызывать ишемические микронекрозы, особенно поджелудочной железы. Частичный гидролиз хиломикронов проходит в микроциркуляторном русле поджелудочной железы под действием панкреатической липазы. Образующиеся в избытке лизолецитин и жирные кислоты оказывают на панкреоциты местное токсическое действие, связанное с разрушением клеточных мембран. Развивающийся процесс, как правило, имеет острое течение.

Липогенез, т. е. анаболические процессы в адипоцитах, регулируется инсулином. Он способствует отложению жира и снижению его утилизации (см. прилож.1. рис. 3). Для этого существует множество механизмов.

1. Инсулин усиливает синтез жирных кислот из глюкозы в гепатоцитах и адипоцитах. Под его влиянием активируется реакция карбоксилирования ацетил-КоА с последующим образованием малонил-КоА, удлиняющего молекулу СЖК (в процессе синтеза жирных кислот). Мишенью гормона служит фермент ацетил-КоА карбоксилаза.

2. Инсулин противодействует влияниям всех липолитических гормонов, создает избыток изоцитрата и α -кетоглутарата, которые являются активаторами фермента ацетил-КоА карбоксилазы.

3. Липопроteinлипаза адипоцитов диффундирует на поверхность эндотелиальных клеток капилляров жировой ткани и осуществляет гидролиз триацилглицеролов из состава различных липопroteinов кишечного и печёночного происхождения. *Фермент активизируется инсулином.* Трансцитоз жирных кислот через эндотелиоциты приводит к их появлению в межклеточном пространстве, откуда они поступают в адипоциты. В них идёт формирование собственных триацилглицеролов. При переедании активность липопroteinлипазы растёт, а при голодании снижается.

4. *Инсулин стимулирует синтез жиров из углеводов,* который увеличивая захват глюкозы жировой тканью и ингибируя основной липолитический фермент адипоцитов – гормонозависимую липазу.

5. Под действием инсулина активация гликолиза обеспечивает липогенез пластически (α -глицерофосфатом), а активация пентозного пути – энергетически (поставкой НАДФН).

Все гормоны, влияющие на мобилизацию жира, можно разделить на 2 группы:

1. Гормоны прямого действия (адреналин, соматотропный гормон).
2. Гормоны косвенного действия (глюкокортикоиды, половые гормоны, лептин).

Липолиз – мобилизация жира из депо – является процессом, подверженным сложной ступенчатой нейроэндокринной регуляции с определённой последовательностью:

1. Жировая ткань обильно иннервируется волокнами симпатической нервной системы, возбуждение этих волокон сопровождается выделением катехоламинов непосредственно в жировую ткань.

2. Мембраны адипоцитов содержат адренорецепторы двух типов – α и β . Молекула гормона реагирует со своим рецептором.

3. Активный гормон-рецепторный комплекс действует на мембранный G-белок.

4. G-белок активирует аденилатциклазу.

5. Аденилатциклаза превращает АТФ в циклический АМФ (цАМФ) – вторичный посредник.

6. цАМФ активирует соответствующую протеинкиназу, которая способствует фосфорилированию (активации) ТАГ-липазы.

7. Возрастает скорость липолиза, усиливается образование жирных кислот и их мобилизация из жировых депо. Повышается содержание неэтерифицированных (свободных) жирных кислот в плазме крови (рис. 20).

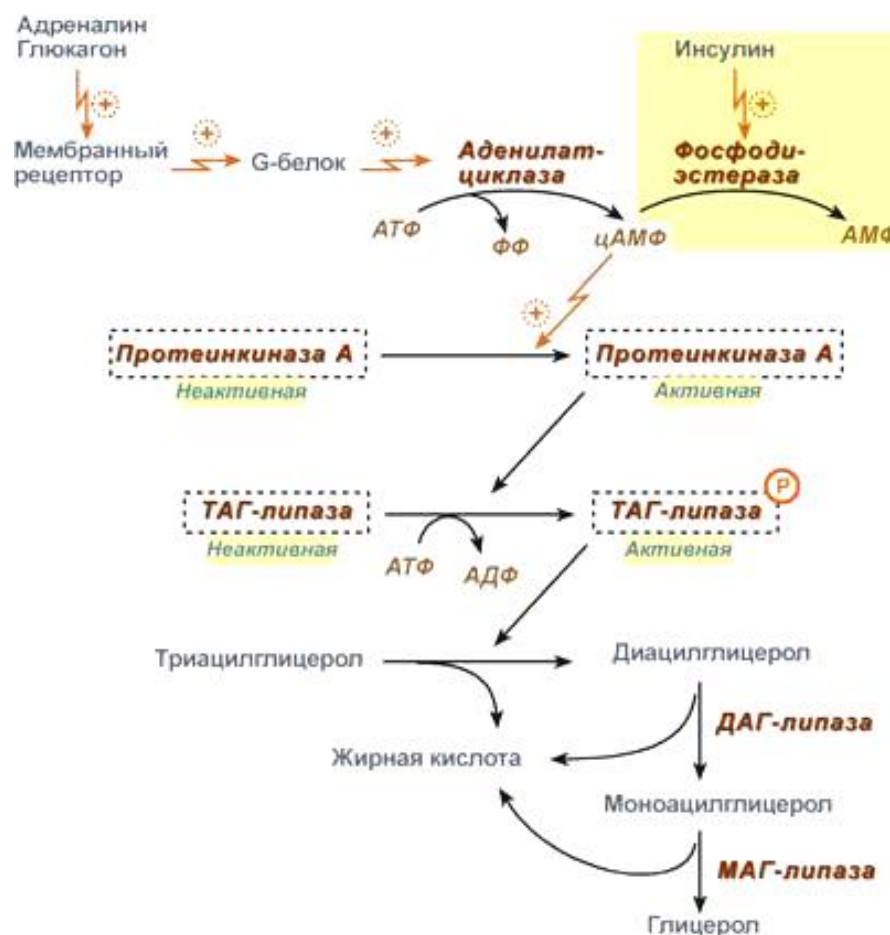


Рис. 20. Гормональная активация липолиза в жировой ткани

Активация α -адренорецепторов тормозит выработку инсулина, что, в свою очередь *стимулирует липолиз*. Отсутствие инсулина нарушает активацию фермента фосфодиэстеразы, концентрация цАМФ повышается, происходит фосфорилирование (активация) липазы жировой ткани.

Глюкагон стимулирует липолиз за счёт активации гормончувствительной липопротеинлипазы адипоцитов. Так же глюкагон через аденилатциклазную систему активирует протеинкиназу А и стимулирует фосфорилирование субъединиц ацетил-КоА карбоксилазы. Фосфорилированный фермент неактивен, и синтез жирных кислот останавливается, при этом возрастает скорость β -окисления жирных кислот.

Действие глюкокортикоидов на липидный обмен связано с их способностью усиливать липолитическое действие катехоламинов и гормона роста (пермиссивный эффект).

Глюкокортикоиды вызывают гипергликемию, которая увеличивает секрецию инсулина. Жировая ткань на конечностях более чувствительна к глюкокортикоидам, поэтому здесь кортикостероиды тормозят захват глюкозы и усиливают липолиз (распад жира). В итоге содержание жира на конечностях уменьшается.

На туловище жировая ткань более чувствительна к действию инсулина и поэтому в ее клетках усиливается липогенез (синтез жира). В итоге под влиянием глюкокортикостероидов происходит перераспределение жира в организме: он откладывается в области груди, живота, ягодиц, в то же время конечности практически лишены жира.

Под влиянием глюкокортикоидов возрастает уровень свободных жирных кислот в плазме крови. Кроме того, глюкокортикоиды снижают потребление и использование глюкозы жировой тканью и тем самым уменьшают образование глицерола, а так как глицерол необходим для этерификации жирных кислот, снижение его содержания приводит к их высвобождению в плазму. В итоге повышение концентрации свободных жирных кислот в крови и сопряженное с этим усиление их превращения в кетоны способствуют развитию кетоза, особенно при инсулиновой недостаточности.

Лептин представляет собой гормон, секретируемый адипоцитами, циркулирующий в крови в свободной и связанной формах. По своей структуре он близок к первому классу цитокинов. Общее содержание лептина в организме пропорционально массе жировой ткани. Содержание лептина в общей циркуляции крови подчиняется суточному ритму с ночным подъемом, а его секреция носит импульсный характер. Выработка лептина в адипоцитах стимулируется инсулином, в меньшей степени глюкокортикоидами и зависит от размера жировых клеток.

Под влиянием лептина в центрах голода уменьшается выработка *нейропептида Y*, который стимулирует пищевое поведение, поиск пищи у животных, работу ряда эндокринных желёз, накопление жира в адипоцитах.

В результате подавления лептином выработки *нейропептида Y* подавляется аппетит и пищевое поведение.

Основные действия лептина:

1. Повышение печеночного гликогенолиза и захвата глюкозы скелетными мышцами.
2. Повышение скорости липолиза и уменьшение содержания триглицеридов в белой жировой ткани.
3. Усиление термогенеза путём активации липолиза в жировой ткани через β -адренорецепторы.
4. Увеличение основного обмена и потребление кислорода клетками.
5. Снижение содержания триглицеридов в печени, скелетных мышцах и поджелудочной железе без повышения НЭЖК в плазме.

Уровень лептина в сыворотке повышается при увеличении массы жировой ткани, причем его продукция в подкожной жировой клетчатке выше, чем в висцеральных жировых депо. *Уровень лептина отражает не только количество накопленного жира, но также нарушения энергетического обмена: при голодании он значительно снижается, при переедании – повышается.*

Помимо регуляции энергетического баланса лептин способен активировать такие воспалительные клетки, как макрофаги, нейтрофильные гранулоциты, Т-лимфоциты, а также стимулировать секрецию цитокинов в этих клетках. Следовательно, повышенная секреция лептина при ожирении способствует развитию воспалительной реакции

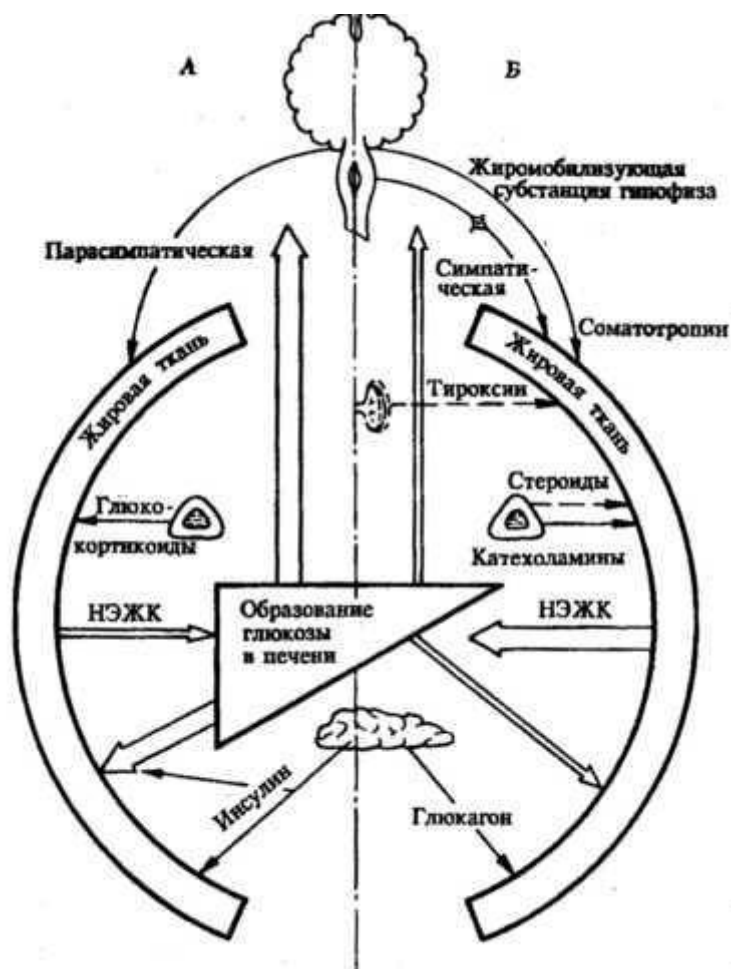


Рис. 21. Нейрогуморальная регуляция жирового обмена: А – факторы, способствующие депонированию жира; Б – факторы, мобилирующие жир

Метаболические эффекты СТГ двухфазны, направлены на поддержание уровня глюкозы в крови и на обеспечение энергетических затрат организма (рис. 21).

На начальной фазе (инсулиноподобный эффект) СТГ увеличивает поглощение глюкозы мышцами и жировой тканью, а также поглощение аминокислот и синтез белка мышцами и печенью. *Одновременно СТГ угнетает липолиз в жировой ткани.*

Отсроченная фаза (антиинсулиноподобный, или диабетогенный эффект) характеризуется угнетением поглощения и утилизации глюкозы (содержание глюкозы в крови увеличивается) и усилением липолиза (содержание свободных жирных кислот в крови увеличивается). Жирные кислоты активно превращаются в ацетил-КоА с его последующим использованием на энергетические нужды,

В итоге под влиянием СТГ изменяется очерёдность использования веществ, необходимых для получения энергии: используются жиры, а не углеводы или белки. Это приводит к увеличению массы тела без накопления жиров.

Тиреоидные гормоны увеличивают чувствительность жировой ткани к гормонам, стимулирующим липолиз, например, к катехоламинам. В отличие от других гормонов, стимулирующих липолиз, тиреоидные гормоны не увеличивают напрямую концентрацию цАМФ в клетке. Возможно, они способствуют более значительному увеличению уровня цАМФ под действием других гормонов за счет подавления активности микросомальной фосфодиэстеразы, гидролизующей (разрушающей) цАМФ. Известно, что тиреоидные гормоны регулируют сопряжение между β -адренорецепторами и аденилатциклазой в липоцитах. При гипотиреозе в липоцитах повышается содержание G_i-белков, подавляющих активность аденилатциклазы. Это может как снижать чувствительность липоцитов к гормонам, стимулирующим липолиз, так и увеличивать чувствительность к веществам, подавляющим липолиз (таким, как аденозин); и то, и другое наблюдается при гипотиреозе.

В норме у взрослых животных биосинтез и окисление триацилглицеролов протекают одновременно, и для этих процессов устанавливается определенное стационарное состояние, так что количество жира в организме сохраняется в течение сравнительно длительного времени на относительно постоянном уровне. Однако в тех случаях, когда углеводы, жиры или белки употребляются в количествах, превосходящих энергетические потребности организма, излишки калорий запасаются в виде триацилглицеролов. Источником ацетил-КоА, необходимого для реального биосинтеза жирных кислот и триацилглицеролов, могут служить как углеводы, так и углеродные цепи аминокислот. Накопленный таким образом избыток жира может быть использован для получения энергии, что позволяет организму приспособляться к голоданию (рис. 21).

2.5. Синтез триацилглицеролов в жировой ткани и печени

Жиры – основная и наиболее выгодная форма депонирования энергии. Депонированный жир может обеспечивать организм энергией при голодании в течение 50 – 70 дней. Жировая ткань функционально специализируется на запасании и мобилизации триацилглицеролов (ТАГ) (рис. 22). При этом за 2-3 недели в адипоците происходит полное их обновление. ТАГ составляют 90% среди всех липидов, содержащихся в организме. В норме более 95% ТАГ находится в жировой ткани. Оставшиеся 5% локализованы преимущественно в печени и мышцах. В печени происходят превращения части углеводов, поступающих с пищей, в жиры, которые затем секретируются в кровь в составе ЛПОНП и доставляются в другие ткани (в первую очередь, в жировую).

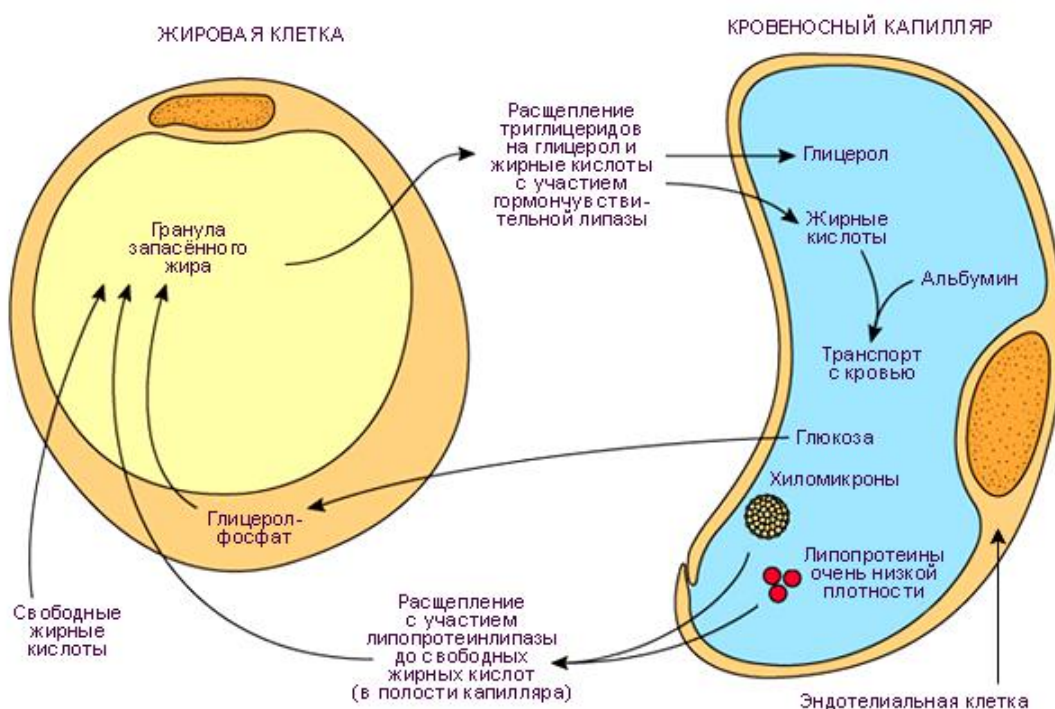


Рис. 22. Схема отложения и мобилизации триацилглицеролов

Липогенез – это метаболический процесс образования и запасания жира (в форме ТАГ) в жировых клетках (адипоцитах). Он происходит в течение нескольких часов после кормления (абсорбтивный период) в печени и жировой ткани (рис. 23).

Если поступление жира превышает потребности организма в энергии, то жир депонируется в адипоцитах. Если количество поступающих в организм углеводов больше, чем надо для депонирования в виде гликогена, то часть глюкозы также превращается в жиры (ТАГ). Таким образом, ТАГ в жировой ткани накапливаются в результате трех процессов:

1. Поступают из хиломикронов, которые приносят экзогенные жиры из кишечника.
2. Поступают из ЛПОНП, которые транспортируют эндогенные жиры, синтезированные в печени частично из глюкозы.
3. Образуются из глюкозы в самих клетках жировой ткани.

Синтез триацилглицеролов в печени и жировой ткани одинаков и идёт через образование промежуточного продукта – фосфатидной кислоты, предшественником которой является глицерол-3-фосфат. Пути образования глицерол-3-фосфата в печени и жировой ткани разные.

В печени глицерол-3-фосфат может образовываться или в результате фосфорилирования глицерола, или из глюкозы как промежуточный продукт гликолиза.

В жировой ткани отсутствует фермент глицеролкиназа, необходимый для фосфорилирования свободного глицерола, поступающего в печень из крови (образуется в результате действия липопротеинлипазы на хиломикроны и ЛПОНП), и единственным источником образования глицерол-3-фосфата является гликолиз. *Поэтому синтез липидов в жировой ткани может происходить только в абсорбтивный период, когда глюкоза поступает в адипоциты и распадается по пути гликолиза.*

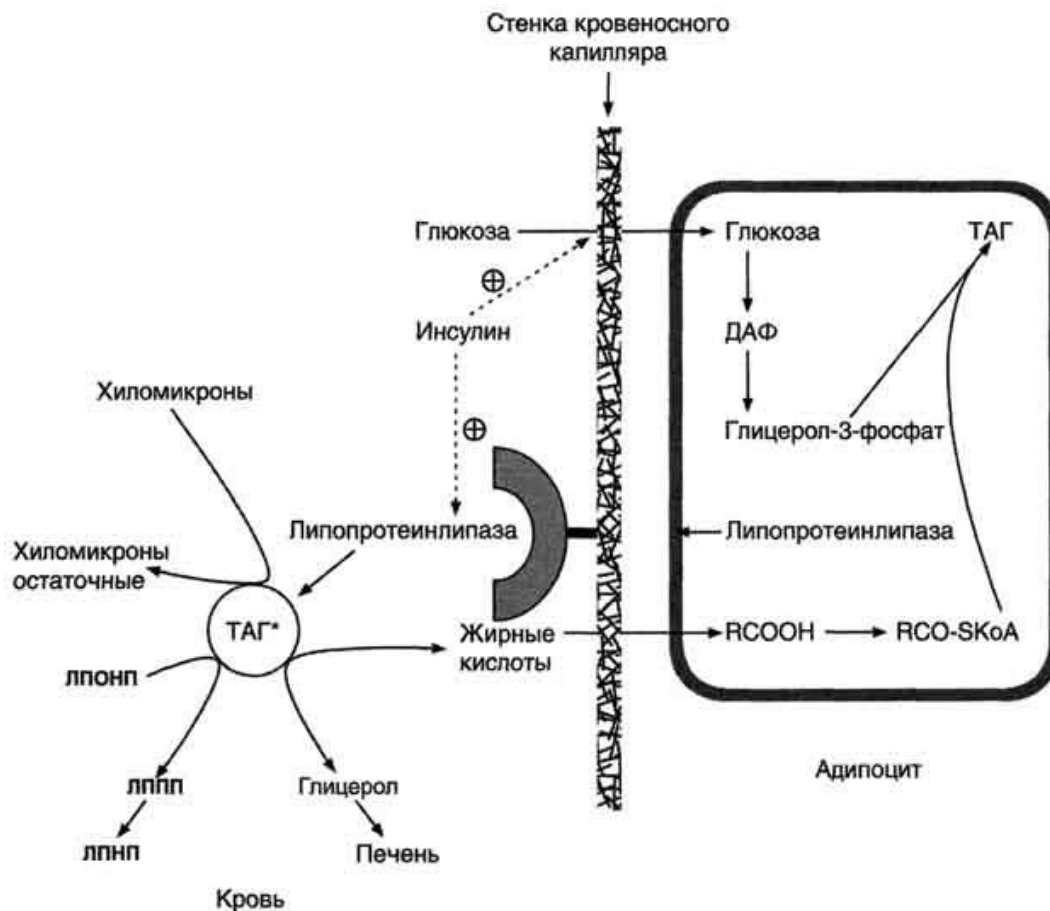


Рис. 23. Депонирование жира в адипоцитах в абсорбтивном периоде

Синтез триацилглицеролов в жировой ткани

В жировой ткани жирные кислоты, освобожденные при гидролизе жиров ХМ и ЛПОНП, поступают в адипоциты, превращаются в производные КоА и взаимодействуют с глицерол-3-фосфатом, образуя сначала лизофосфатидную кислоту, а затем фосфатидную. Фосфатидная кислота после дефосфорилирования превращается в диацилглицерол, который ацилируется с образованием триацилглицерола. Кроме поступающих с кровотоком жирных кислот, в адипоцитах образуются новые жирные кислоты из продуктов распада глюкозы.

Для обеспечения реакций синтеза жира распад глюкозы идёт по двум путям:

1. Гликолиз, обеспечивающий образование глицерол-3-фосфата и ацетил-КоА.

2. Пентозофосфатный путь, окислительные реакции которого обеспечивают образование NADPH (никотинамид-динуклеотидфосфат, восстановленная форма), служащего донором водорода в реакциях синтеза жирных кислот.

Молекулы жиров в адипоцитах объединяются в крупные жировые капли, не содержащие воды, и поэтому являющиеся наиболее компактной формой хранения топливных молекул.

Жиры, депонированные в жировой ткани, могут не расходоваться, так как при обычном ритме кормления в крови постоянно имеются липопротеины, снабжающие органы жирными кислотами. Таким образом, липопротеины выполняют не только транспортную функцию, но и функцию краткосрочного запасаания жиров. По роли в энергетическом обмене жиры липопротеинов (хиломикронов и ЛПОНП) в большей степени сходны с гликогеном, чем жиры, депонированные в жировой ткани.

Синтез триацилглицеролов в печени

Печень – основной орган, где идёт синтез жирных кислот из продуктов гликолиза (рис. 24). В гладком эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов жирные кислоты активируются и сразу же используются для синтеза жиров, взаимодействуя с глицерол-3-фосфатом.

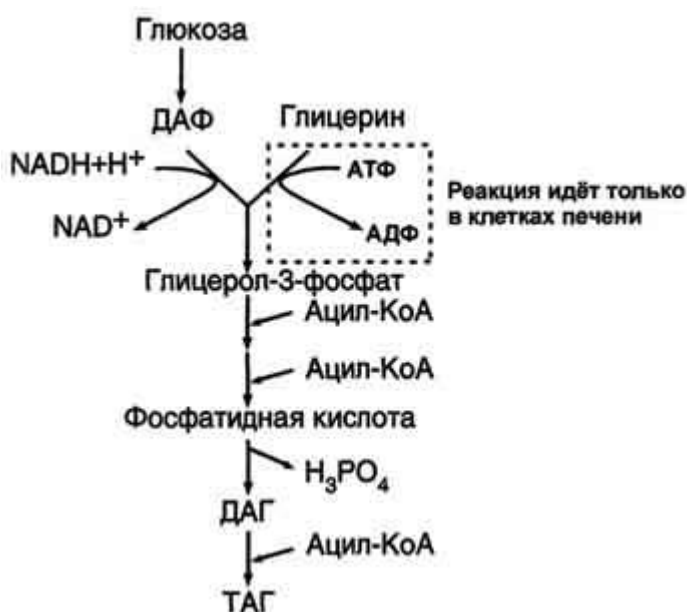


Рис. 24. Этапы образования триацилглицеролов

Как и в жировой ткани, синтез жиров идёт через образование фосфатидной кислоты. Синтезированные в печени жиры упаковываются в ЛПОНП и секретируются в кровь. В крови на них, как и на хиломикроны, действует липопротеинлипаза. Жирные кислоты поступают в ткани, в частности в адипоциты, и используются для синтеза жиров. Глицерол, освободившийся из липопротеинов, кровью транспортируется в печень, где опять может использоваться для синтеза жиров (см. рис. 24). Скорость синтеза жирных кислот и жиров в печени существенно зависит от состава пищи. Если в пище содержится более 10% жиров, то скорость синтеза жиров в печени резко снижается.

Важной особенностью жиров является то, что при их гидролизе образуются два функционально различных продукта - жирные кислоты и глицерол. Глицерол используется для глюконеогенеза (наряду с аминокислотами) и тем самым участвует в обеспечении глюкозой клеток мозга и других глюкозозависимых клеток при голодании, а окисление жирных кислот является источником АТФ для многих тканей.

2.6. Нарушения депонирования жира

Жировая ткань принадлежит к соединительным тканям со специальными свойствами, вместе с ретикулярной и пигментной тканями. Клетки жировой ткани – *адипоциты* – формируются из преадипоцитов, которые являются потомками фибробластов. Дифференцировка преадипоцитов идёт в эмбриональном периоде и продолжается на первых этапах постнатального развития (рис. 25).

Зрелые жировые клетки не делятся, но преадипоциты сохраняются на протяжении всей жизни. Рост жировой ткани обеспечивается митотической активностью преадипоцитов. Взрослый адипоцит может принять на хранение определенное количество жира, в результате чего объем жировой ткани увеличивается за счет гипертрофического роста жировой клетки (рис. 26). При голодании, теряя жир, адипоциты снова приобретают

фибробластоподобный вид, а при откармливании процесс их дифференцировки как бы повторяется.

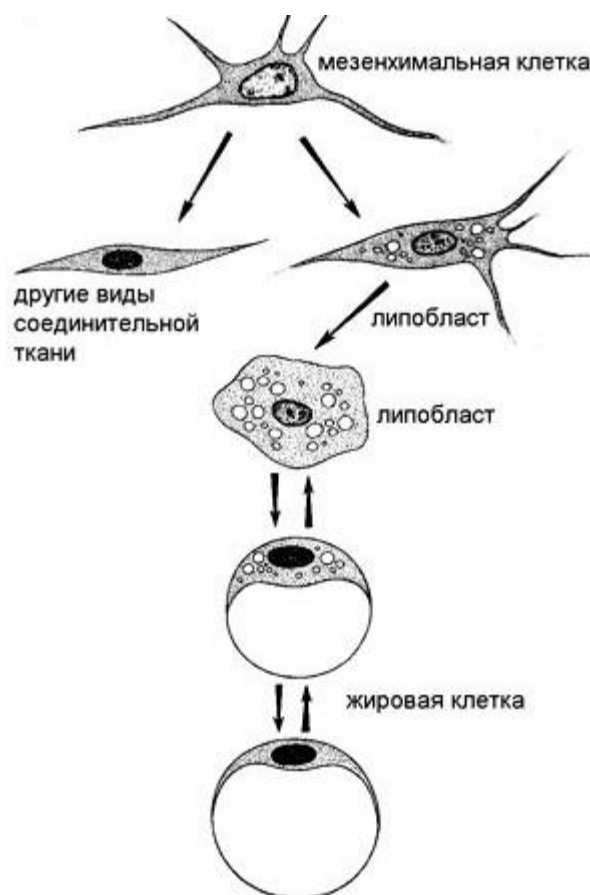


Рис. 25. Развитие жировой ткани

Источник: Basic histology. L. Junqueira, J. Carneiro. LANGE Medical Publications

Жировая ткань, в первую очередь висцеральный жир, является не только энергетическим депо, но и активным эндокринным органом, который выделяет в кровь различные *адипокины*: лептин, адипонектин, резистин, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин-6 (ИЛ-6), липопротеидлипазу, факторы комплемента, ингибитор активатора плазминогена-1, протеины ренин-ангиотензиновой системы. Адипоциты обладают рецепторами к цитокинам, гормонам, факторам роста и метаболитам.



Рис. 26. Адипоциты: 1 - капилляр; 2 - липидные включения; 3 - ядро; 4 - цитоплазма (микрофотография). Окраска - железный гематоксилин

В жировых клетках функционируют все три метаболических пути: гликолиз, пентозный цикл и цикл Кребса, в них осуществляется синтез жирных кислот, липогенез и липолиз. Адипоциты динамично реагируют на изменения эндокринно-метаболического статуса организма, так как имеют набор поверхностных нейромедиаторных и гормональных рецепторов. На мембране адипоцитов расположены α -адренорецепторы, β -адренорецепторы, рецепторы к инсулину. Активация инсулиновых и α -адренорецепторов стимулирует синтез и накопление жира (липогенез), а β -адренорецепторов — его расщепление (липолиз).

Ожирение (Adipositas) — избыточное отложение жира в подкожной клетчатке и других тканях организма, связанное с нарушением обмена веществ.

По этиологии ожирение классифицируют на экзогенное (алиментарное), гипоталамическое (церебральное), гормональное (эндокринное). Ожирение развивается в результате трех основных патогенетических факторов:

1) повышенного поступления пищи (углеводы, жиры) при несоответствующем этому поступлению энергетическом расходе жира;

2) недостаточного использования (мобилизации) жира депо как источника энергии;

3) избыточного образования жира из углеводов.

Избыточное потребление пищи может быть следствием повышенного аппетита (булимии) из-за перевозбуждения пищевого центра (вентролатеральные ядра заднего гипоталамуса) и/или торможения «центра сытости» (вентромедиальные ядра гипоталамуса). При этом развивается гипоталамическое ожирение.

Чрезмерное растяжение стенок желудка при его переполнении снижает чувствительность нервных окончаний слизистой оболочки, и тормозящие импульсы передаются в пищевой центр только при очень большом скоплении пищи в желудке. В результате переедание становится постоянным и возникает ожирение.

При продолжительных тяжелых физических нагрузках повышается возбудимость пищевого центра, т.е. снижается потребление глюкозы «глюкорецепторами» гипоталамуса («центры сытости» обладают специфической реактивностью к глюкозе). При переходе к образу жизни, не требующему большой физической нагрузки, сохраняются прежний уровень возбудимости пищевого центра и прежний аппетит, что ведет к перееданию.

Гипоталамическое и диэнцефальное ожирение может развиваться после перенесения травмы головного мозга, после менингита или энцефалита, при внутричерепной гипертензии и опухолях в головном мозге.

При нормальной (соответствующей энергетическим тратам) функции пищевого центра причиной ожирения может быть недостаточное использование жиров из жировых депо в качестве источника энергии. *Такое ожирение развивается при снижении тонуса симпатической и/или повышении тонуса парасимпатической нервной системы, при тормозящем влиянии коры головного мозга на центры симпатического отдела диэнцефальной области.* Например, при ложной беременности увеличено отложение жира в брюшной стенке.

Поскольку процессы мобилизации жира из депо находятся под контролем гормональных и гуморальных факторов, то нарушение их секреции приводит к ограничению использования жира. Это наблюдается при следующих состояниях:

1. При недостаточности щитовидной железы и гипофиза. У гипофизэктомированных крыс при недостаточном питании снижается использование жира из депо, а при избыточном питании усиливается его депонирование. Адренокортикотропный гормон непосредственно активизирует липолиз и выход незатерифицированных жирных кислот. В то же время АКТГ стимулирует секрецию глюкокортикоидов. При этом увеличиваются запасы гликогена в печени и тормозится мобилизация жиров из депо. Повышенная секреция глюкокортикоидов тормозит действие СТГ, его жиромобилизирующий и стимулирующий окисление жира эффекты, в результате возрастает отложение жира. Тиреотропный гормон и тироксин стимулируют липолиз и окисление незатерифицированных жирных кислот. Их недостаточность также приводит к ожирению;

2. При увеличении концентрации глюкозы в крови уменьшается выход жира из депо и увеличивается поглощение незатерифицированных жирных кислот и хиломикронов жировой тканью. Повышенная секреция глюкокортикоидов вызывает гипергликемию за счет усиления глюконеогенеза. В результате развивается ожирение.

3. При избыточной продукции инсулина на фоне гипогликемии (при инсулиноме), гипертрофии β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы происходит избыточное образование жира из углеводов. Инсулин тормозит выход жиров из депо, снижает уровень глюкозы в крови, что повышает аппетит и активность пищевого центра; стимулирует поглощение глюкозы жировой тканью, способствует синтезу жирных кислот и триглицеридов из продуктов углеводного обмена и захвату жира путем пиноцитоза жировой тканью независимо от уровня глюкозы в среде. При понижении активности половых желез на фоне повышенной реактивности

центров гипоталамуса возрастает секреция инсулина и развивается ожирение. Повышенная концентрация глюкокортикоидов в крови вызывает гиперплазию островкового аппарата поджелудочной железы и увеличивает продукцию инсулина. Ожирение у самок в период лактации и после ее прекращения объясняется активированием пролактином перехода углеводов в жиры в жировой ткани.

Последствия ожирения. При ожирении постепенно изменяется белковый обмен, который характеризуется снижением уровня общего белка крови преимущественно за счет уменьшения концентрации альбуминов, увеличением содержания фибриногена, продуктов деградации фибрина, снижением уровня гепарина. Следствием этого является нарушение транспорта НЭЖК и других липидов, снижение фибринолитической активности и повышение тромбогенных свойств крови, возникновение тромбозомболических осложнений.

Ожирение может сопровождаться тяжелыми нарушениями дыхания, поскольку массивные подкожные жировые отложения ограничивают движения грудной клетки, а скопления жира в брюшной полости мешают опусканию диафрагмы, что способствует развитию легочной недостаточности.

Ожирение предрасполагает к образованию желчных камней, так как желчь содержит недостаточное количество детергентов, растворяющих холестерин.

Адиipoциты являются не только тканью, аккумулирующей жиры, но и клетками, выделяющими различные гормоны (кроме лептина) и цитокины. Нарушение баланса этих веществ при ожирении приводит к развитию инсулинрезистентности тканей и сахарного диабета.

3. МОБИЛИЗАЦИЯ ЖИРА ИЗ ДЕПО. МЕЖУТОЧНЫЙ ОБМЕН ЛИПИДОВ И ЕГО НАРУШЕНИЯ

Использование липидов в качестве источника энергии можно представить в виде двух больших этапов:

1. Липолиз – мобилизация триацилглицеролов из адипоцитов.
2. Окисление жирных кислот, полученных в результате липолиза в клетках тканевых структур (β -окисление) до ацетил-КоА.

Метаболизм триацилглицеролов в жировой ткани скоординирован с анаболической и катаболической фазами обмена веществ на уровне целого организма. Вслед за перевариванием пищи в плазме крови увеличивается концентрация глюкозы, инсулина, ЛПОНП. Наряду с этим стимулируется образование ТАГ в жировой ткани.

Натощак или при повышенной потребности в энергии во время физической работы, повышении уровня катехоламинов, гормона роста, АКТГ и глюкагона в плазме крови, снижении секреции инсулина *увеличивается липолиз*, высвобождаются жирные кислоты, используемые в качестве источника энергии, и глицерол - для глюконеогенеза.

Синтезируясь вовремя и сразу после приёма корма (в печени из избытка экзогенной глюкозы), и запасаясь в жировой ткани, триацилглицеролы являются формой хранения насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот. Так как триацилглицеролы жировой ткани не могут быть использованы организмом без предварительного расщепления, их гидролиз (липолиз) в адипоцитах происходит постоянно. *Процесс липолиза, или мобилизация жира из адипоцитов, – реакция гидролиза триацилглицеролов до жирных кислот и глицерола.*

Мобилизация триацилглицеролов и окисление жирных кислот активируется:

- 1) при физиологических воздействиях – физическая нагрузка, голодание, эмоциональное перенапряжение;

2) при патологических состояниях – инсулинозависимый сахарный диабет, гипертиреоз.

Липолиз является ферментативным процессом, который осуществляется при участии трёх ферментов. *Триацилглицероллипаза* – ТАГ-липаза, ответственная за отщепление первой жирной кислоты от триацилглицерола (рис. 27). Как только в клетке появляются диацилглицеролы, начинает работать постоянно активная *диацилглицероллипаза* – ДАГ-липаза, продукты её гидролиза моноацилглицеролы являются субстратом для *моноацилглицероллипазы* – МАГ-липазы. В результате образуются жирные кислоты и глицерол, которые выходят из адипоцитов.

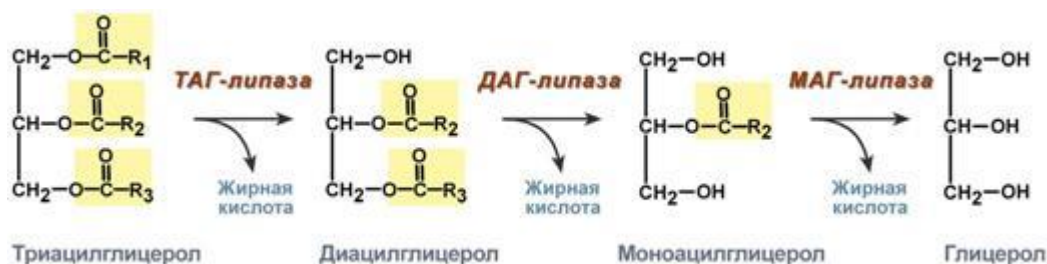


Рис. 27. Последовательный гидролиз триацилглицеролов липазами адипоцитов

Ключевым ферментом липолиза является ТАГ-липаза жировой ткани. Её действие регулируется гормонами, поэтому фермент имеет второе название – *гормончувствительная липаза*. Наиболее важным с физиологической точки зрения активатором гормончувствительной липазы является адреналин, а наиболее важным ингибитором ее - инсулин.

ТАГ-липаза существует в активной (фосфорилированной) и неактивной (дефосфорилированной) формах. Фосфорилирование (активация) липазы происходит под действием цАМФ-зависимой протеинкиназы (протеинкиназа А). Таким образом, липопротеинлипаза жировой ткани является цАМФ-зависимым ферментом. Гормоны, увеличивающие концентрацию цАМФ, усиливают липолиз. Это происходит при напряжении организма: во время голодания, при продолжительной физической нагрузке, переохлаждении.

В результате полного гидролиза молекулы ТАГ образуются 3 молекулы жирных кислот и 1 молекула глицерола.

Глицерол как вещество гидрофильное растворяется в плазме крови и попадает в печень и почки. Затем он фосфорилируется и окисляется в метаболит гликолиза *диоксиацетонфосфат* (ДАФ). В зависимости от условий ДАФ может включаться в реакции глюконеогенеза (при голодании, мышечной работе) или окисляться в гликолизе до пировиноградной кислоты (ПВК). Некоторое количество глицерола может быть использовано для синтеза фосфатидов в печени.

Жирные кислоты выходят из адипоцитов в плазму крови. Они являются гидрофобными веществами. Поэтому для транспорта в кровяном русле для них необходимы переносчики. Транспорт жирных кислот обеспечивают белки плазмы крови альбумины. Важнейшей функцией альбумина является связывание небольших, плохо растворимых в воде молекул. На молекуле альбумина имеется три центра связывания, к которым присоединяются 10 и более молекул жирных кислот. Жирные кислоты в составе комплекса являются химически свободными (неэтерифицированные жирные кислоты). *Уровень НЭЖК в крови – показатель степени мобилизации жира: чем больше в плазме крови НЭЖК, тем интенсивнее идет липолиз.*

В плазме имеется небольшая концентрация жирных кислот, которые не связаны с альбумином, но уравновешены с комплексом «альбумин–жирные кислоты». Они могут диффундировать через эндотелий капилляров и поглощаться тканями. *Присутствие альбумина обеспечивает существование мощного резервуара жирных кислот в непосредственной близости к тканям всего организма. Они используются любыми тканями, клетки которых содержат митохондрии, способные окислять жирные кислоты с выделением энергии.* Однако преимущественно эти жирные кислоты утилизируются в клетках сердечной, скелетных мышц и печени, так как даже в состоянии покоя печень, миокард, скелетная мускулатура (кроме эритроцитов и клеток нервной ткани) около 50 % энергии получают при окислении жирных кислот.



Рис. 28. Общая схема мобилизации триацилглицеролов и использования жирных кислот

Как правило, при голодании 30% жирных кислот направляются в печень.

Окислением жирных кислот обеспечивается половина энергии, поставляемой окислительными процессами в состоянии покоя. Для преобразования энергии, заключённой в жирных кислотах, в энергию связей АТФ существует метаболический путь окисления жирных кислот до CO_2 и H_2O , тесно связанный с циклом Кребса (цикл трикарбоновых кислот) и дыхательной цепью. Этот путь называется β -окисление. Окисление жирных кислот осуществляется только в митохондриях, при наличии кислорода и состоит из нескольких этапов (рис. 28):

1. Жирные кислоты могут вступать в реакции только после активации. Активация жирной кислоты происходит на наружной поверхности мембраны митохондрий при участии АТФ, коэнзимаА и ионов магния. В результате образуется активная форма любой жирной кислоты – ацил-КоА.

2. Транспорт ацил-КоА внутрь митохондрии осуществляется при помощи карнитина, находящегося на наружной поверхности внутренней мембраны митохондрий. Фермент карнитинацилтрансфераза I

осуществляет перенос ацила с КоА на карнитин на внешней мембране митохондрий. Он является регуляторным в процессе β -окисления, так как определяет скорость переноса жирных кислот внутрь митохондрий.

В итоге образуется *ацил-карнитин*, который проникает в митохондрию, комплекс распадается и карнитин возвращается на поверхность митохондрии.

3. Внутри митохондриальное окисление жирных кислот представляет собой четыре последовательные реакции, которые заканчиваются укорочением жирной кислоты на два углеродных атома, отделяющиеся в форме *ацетил-КоА*. Эти четыре реакции β -окисления (дегидрирование, гидратация, дегидрирование, отщепление ацетил-КоА) называют «циклом β -окисления». Одни и те же реакции повторяются с радикалом жирной кислоты до тех пор, пока вся кислота не превратится в ацетильные остатки. Образовавшийся ацетил-КоА окисляется в цикле Кребса с образованием 12 молекул АТФ. Оставшийся ацил-КоА снова проходит цикл реакций, пока полностью не превратится в ацетил-КоА.

В целом при окислении, например, пальмитиновой кислоты повторяются 8 циклов, и общий выход энергии при полном окислении одной её молекулы составляет 130 молекул АТФ.

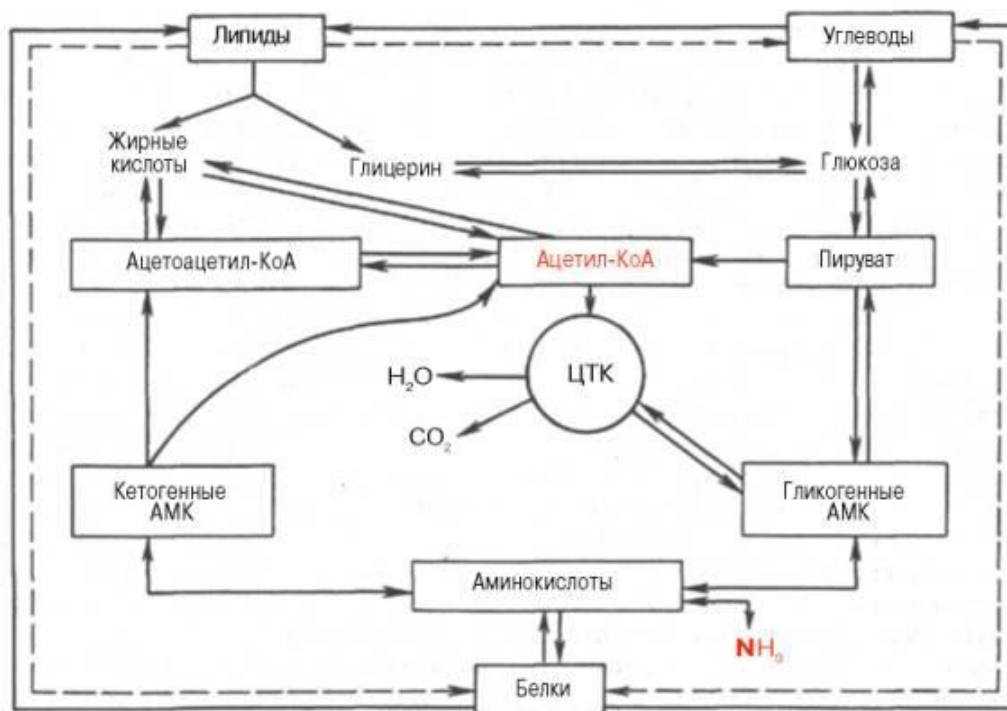


Рис. 29. Интеграция липидного, углеводного, белкового обменов

Печень постоянно вырабатывает значительные количества ацетил КоА путём окисления жирных кислот, глюкозы, аминокислот. Таким образом, ацетил КоА играет центральную роль в интеграции всех видов обмена и является общим универсальным катаболитом углеводов, липидов и аминокислот (рис. 29).

Регуляция скорости β -окисления

Скорость процесса β -окисления зависит от ряда факторов:

1. Состояния голодания или сытости (т.е. соотношения «инсулин – глюкагон»).
2. Активности регуляторного фермента карнитинацилтрансферазы I;
3. Доступности субстрата - жирных кислот.
4. Потребности клетки в энергии.
5. Доступности кислорода.

После приёма корма (в абсорбтивный период) под действием инсулина в клетках печени появляется ингибитор регуляторного фермента β -окисления жирных кислот (карнитинацилтрансферазы I) малонил-КоА. В абсорбтивный

период в печени активируется гликолиз и увеличивается образование ацетил-КоА из пирувата. Первая реакция синтеза жирных кислот - превращение ацетил-КоА в малонил-КоА. Малонил-КоА ингибирует β -окисление жирных кислот, которые могут использоваться для синтеза жира. Таким образом, синтез и окисление жирных кислот не могут происходить одновременно.

Концентрация свободных жирных кислот в крови повышается при активации липолиза в жировой ткани при голодании под действием глюкагона и при физической работе под действием адреналина. В этих условиях жирные кислоты становятся преимущественным источником энергии для мышц и печени, так как в результате β -окисления образуются NADH и ацетил-КоА, ингибирующие пируватдегидрогеназный комплекс. Превращение пирувата, образующегося из глюкозы, в ацетил-КоА замедляется. Накапливаются промежуточные метаболиты гликолиза и, в частности, глюкозо-6-фосфат. Глюкозо-6-фосфат ингибирует гексокиназу и, следовательно, препятствует использованию глюкозы в процессе гликолиза. Таким образом, преимущественное использование жирных кислот как основного источника энергии в мышечной ткани и печени сохраняет глюкозу для нервной ткани и эритроцитов.

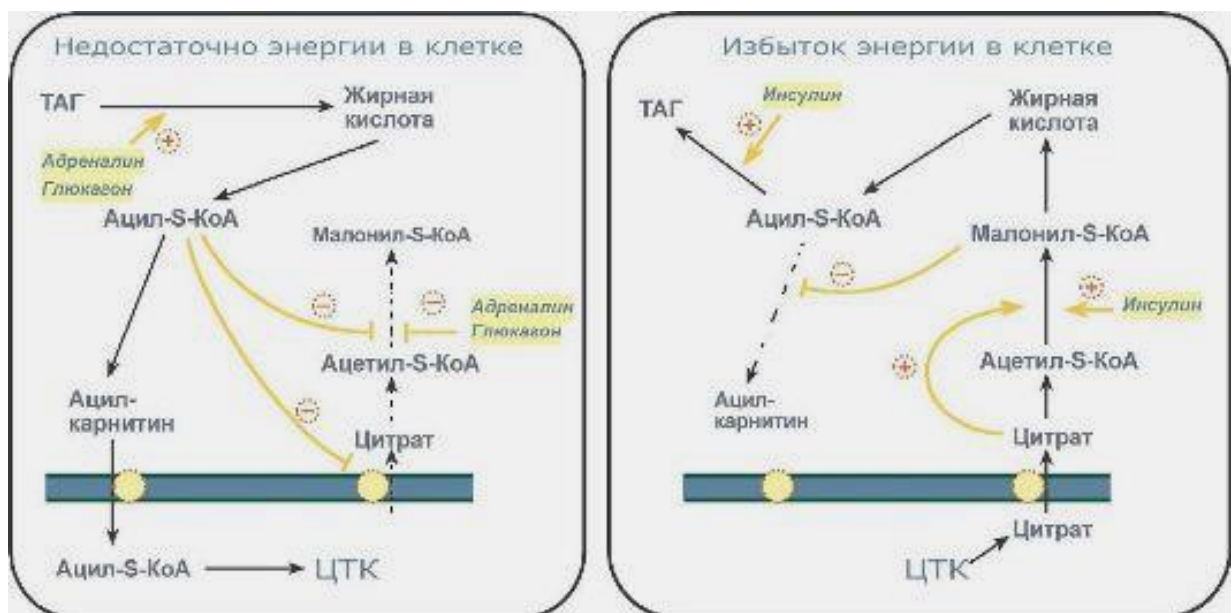


Рис. 30. Использование ТАГ и жирных кислот клетками при голодании и после приёма корма

При продолжительном голодании и физической работе активируется липолиз в жировой ткани и поток жирных кислот в ткани увеличивается (рис. 30). Жирные кислоты становятся важным источником энергии для таких тканей, как скелетные мышцы, миокард, печень. Однако мозг не может использовать жирные кислоты как источник энергии, потому что они не проникают через гематоэнцефалический барьер, являясь гидрофобными молекулами. Поэтому в таких ситуациях, особенно при длительном голодании, печень перерабатывает около 50% поступающих в нее жирных кислот в другие источники энергии - кетонные тела, которые может утилизировать нервная ткань.

Метаболизм ацетил-КоА

1. *Окисление в цикле Кребса с образованием 12 молекул АТФ на каждую молекулу ацетилкоэнзима А (рис. 31).* Так как основным субстратом цикла Кребса являются метаболиты углеводного обмена (пировиноградная кислота, щавелево-уксусная кислота), то количество ацетил-КоА, вовлекаемого в цикл, определяется нормальным течением и скоростью обмена углеводов (см. прилож.2). Поэтому верно выражение: «Жиры сгорают в пламени углеводов».



Рис. 31. Цикл Кребса (цикл трикарбоновых кислот, лимонный цикл)

2. *Биосинтез жирных кислот*, так как ацетил-КоА является исходным метаболитом для их синтеза (см. рис. 32). Процесс образования жирных кислот протекает в цитоплазме, и ацетил-КоА должен туда поступить из митохондрий. Митохондриальная мембрана не имеет системы активного переноса ацетил-КоА в цитоплазму, но такие системы она содержит для многих метаболитов цикла Кребса. Поэтому для выхода из митохондрий ацетил-КоА взаимодействует с метаболитами цикла Кребса (продукты углеводного обмена), поступает в цитоплазму и снова ресинтезируется в свободное состояние (рис. 31). Так, например, ацетил-КоА взаимодействует с щавелево-уксусной кислотой (продукт обмена углеводов) с образованием лимонной кислоты, которая, выходя из митохондрий, вновь преобразуется в ацетил-КоА. Таким образом, для полного использования ацетил-КоА в синтезе жирных кислот необходимо достаточное содержание углеводов и АТФ.



Рис. 32. Образование и использование ацетил-КоА в печени

3. *Образование мевалоновой кислоты, которая является предшественником холестерина.* При нормальном энергетическом обеспечении ацетил-КоА полностью превращается в печени в мевалоновую кислоту, а затем в холестерин.

4. *Образование кетонowych тел.* В печени образуется больше ацетил-КоА, чем ей требуется. Печень стремится направить в другие ткани и свой собственный ацетил-КоА, но не может, так как для ацетил-КоА клеточные мембраны непроницаемы. Поэтому в печени из ацетил-КоА синтезируются кетонowe тела - особая транспортная форма ацетил-КоА (см. прилож. 1. рис. 4). При этом значительная часть ацетил-КоА переходит в ацетоуксусную кислоту, которая частично восстанавливается до β-оксимасляной кислоты, а частично декарбоксилируется, образуя ацетон (рис. 33).

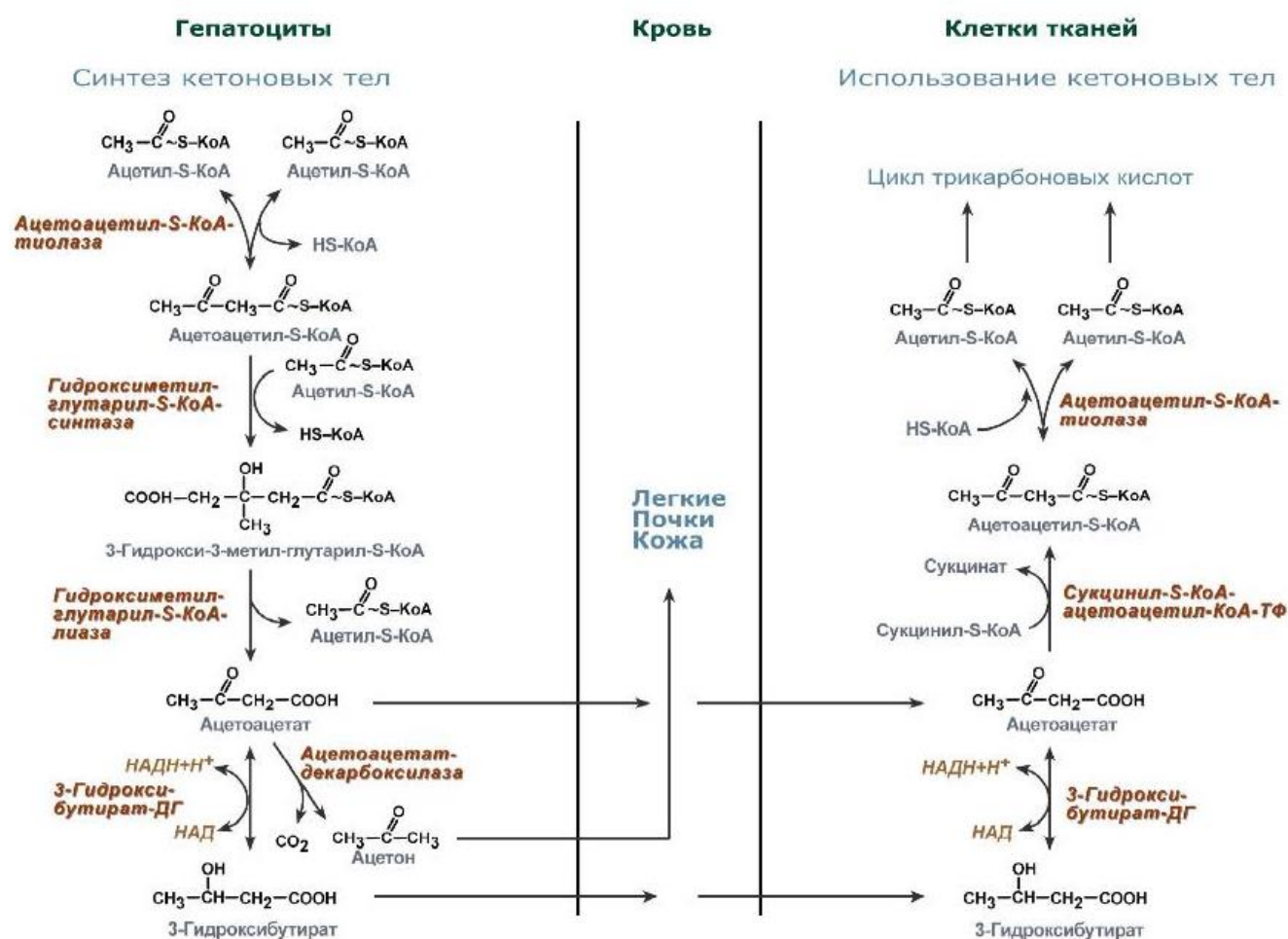


Рис. 33. Синтез кетонowych тел

В норме кетоновые тела подвергаются дальнейшему окислению в миокарде, скелетных мышцах, при беременности утилизируются плацентой и плодом (см. прилож. 1. рис. 5). В печени отсутствует фермент, необходимый для активации кетоновых тел - сукцинил-КоА-ацетоацетаттрансфераза. Поэтому печень не окисляет кетоновые тела и продуцирует их только на «экспорт». Кетоновые тела служат в качестве метаболического «топлива», а также как субстраты процессов синтеза холестерина, жирных кислот и миелиногенеза. В ранний постнатальный период ацетоацетат (ацетоуксусная кислота) и β -гидроксibuтират (β -оксимасляная кислота) являются предпочтительными субстратами этих процессов по причине высоких затрат на рост и миелинизацию в ткани мозга. Образование кетоновых тел - это своего рода «перепускной» путь, один из многих путей, которые печень использует для того, чтобы направлять клеточное топливо в другие области тела. В норме концентрация кетоновых тел в крови очень низкая.

Основным гормоном, способствующим реализации всех некетогенных путей утилизации ацетил-КоА, является инсулин.

Под нарушением межуточного обмена липидов понимают расстройство интеграции липидного и углеводного метаболизма, проявляющегося в виде синдрома кетоза. Кетоз – повышение уровня кетоновых тел в крови (*гиперкетонемия*), и повышенное их выделение с мочой (*кетонурия*). Так как кетоновые тела являются кислотами умеренной силы, они связывают катионы натрия и вызывают ацидоз.

Патогенетические механизмы кетоза:

1. Декомпенсированный инсулинозависимый сахарный диабет.

При сахарном диабете гипoinsулинемия приводит к усилению липолиза в жировой ткани. Это обусловлено:

- 1) выпадением нормального «сдерживающего» влияния инсулина на активность гормон-чувствительной липазы, присутствующей в адипоцитах жировой ткани;

2) снижением поглощения глюкозы жировыми клетками, что обуславливает нехватку глицерин-3-фосфата, необходимого для реэстерификации жирных кислот;

3) повышением кетогенной способности печени при недостаточности инсулина. Внутрипеченочным метаболическим процессом, определяющим эту активацию кетогенеза, является ацилкарнитинтрансферазная реакция, которая катализирует перенос длинноцепочечных жирных кислот через митохондриальную мембрану к месту расположения ферментов, принимающих участие в β -окислении жирных кислот. Ускорение переноса жирных кислот через мембрану приводит, таким образом, к увеличению их окисления и повышению продукции ацетил-КоА. В результате ацетил-КоА становится больше, чем может быть окислено до CO_2 в цикле Кребса, что обуславливает конденсацию его молекул с образованием кетокислот.

Считают, что механизм, с помощью которого дефицит инсулина повышает активность ацилкарнитинтрансферазы, заключается в ускорении транспорта карнитина из внепеченочных источников в печень, а также в снижении внутрипеченочного уровня малонил-КоА в процессе биосинтеза жирных кислот. Малонил-КоА является мощным ингибитором ацилкарнитинтрансферазной реакции. Поскольку дефицит инсулина препятствует синтезу жирных кислот, инсулинодефицитные состояния сопровождаются заметным снижением уровня малонил-КоА;

4) увеличением концентрации глюкагона. Гиперглюкагонемия повышает уровень карнитина, уменьшает концентрацию малонил-КоА и увеличивает активность ацилкарнитинтрансферазы в большей степени, чем это характерно для одной только инсулиновой недостаточности. В результате значительно увеличивается скорость кетогенеза в печени;

5) снижением утилизации кетоновых тел мышечной тканью.



Рис. 34. Роль адипоцитов, печеночных и мышечных клеток в развитии гиперкетонемии.

Таким образом, общую последовательность событий, приводящих к развитию гиперкетонемии, можно представить в виде тесной взаимосвязи жировой ткани, печени и мышц (рис. 34). Дефицит инсулина приводит к ускорению липолиза в жировой ткани, что обуславливает повышенную доставку свободных жирных кислот в печень. В печени инсулинчувствительное увеличение уровня карнитина и снижение уровня малонил-КоА приводит к стимуляции β -окисления и ускорению продукции кетонových тел. Последние, высвобождаясь из печени, не могут метаболизироваться с нормальной скоростью в мышечной ткани и поэтому накапливаются в крови. Этот процесс заканчивается метаболическим ацидозом, при котором основными органическими кислотами являются β -оксибутират и ацетоацетат.

Кетокислоты обычно присутствуют в плазме в соотношении 3:1 в пользу β -оксибутирата. Вследствие спонтанного декарбоксилирования ацетоацетата образуется и ацетон, концентрация которого в крови может достигать 10—15 ммоль.

2. Дефицит углеводов в организме. При голодании гормон глюкагон (или адреналин при физической работе) через аденилатциклазную систему в жировой ткани активирует распад жира. Жирные кислоты выделяются в кровь и транспортируются в комплексе с альбуминами в печень. В печени увеличивается скорость β -окисления и образуется большое количество ацетил-КоА (рис. 35). Скорость реакций цикла Кребса в этих условиях снижена в результате ингибирования регуляторных ферментов цитратного

цикла аллостерическими ингибиторами АТФ и NADH, концентрация которых повышена в результате активного β -окисления. Количество *щавелево-уксусной кислоты* (оксалоацетат) в митохондриях уменьшается, так как её образуется меньше, и, кроме того, она выходит в цитозоль восстанавливается до *яблочной кислоты* (малата) и используется в глюконеогенезе. Щавелево-уксусная кислота, являясь субстратом для глюконеогенеза, становится менее доступной для взаимодействия с ацетил-КоА. В результате в митохондриях накапливается ацетил-КоА, скорость его использования в ЦТК снижается, и он идёт на синтез кетоновых тел.

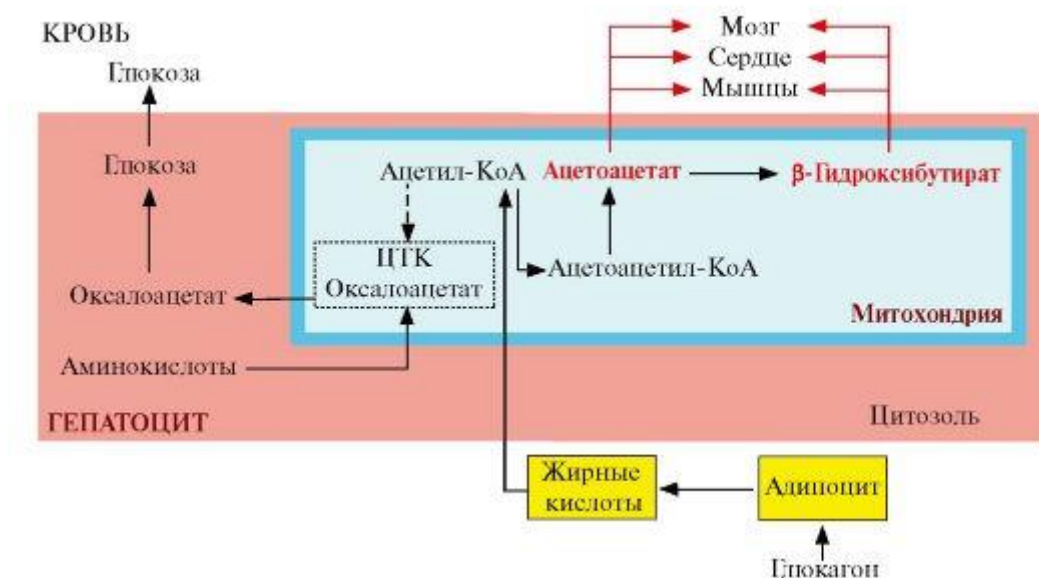


Рис. 35. Активация синтеза кетоновых тел при голодании. Пунктирная линия - скорость метаболических путей снижена, сплошная линия - повышена

3. Длительное возбуждение симпатической нервной системы истощает углеводные резервы организма. Продолжительное выделение глюкокортикоидов усиливает распад белка (полученные аминокислоты идут на глюконеогенез), при этом из кетогенных аминокислот (тирозин, фенилаланин, лейцин, изолейцин), легко формируются кетоновые тела.

4. Преобладание образования кетоновых тел в печени над их окислением. Это наблюдается при нарушении в печени гликогенсинтетической функции и повышенном поступлении в орган

свободных жирных кислот. Причинами нарушений функций печени, как правило, являются токсико-инфекционные поражения.

5. Подавление окисления кетоновых тел в цикле Кребса. Основными причинами являются гипоксия, накопление аммиака в организме. При накоплении аммиака в организме в процессе его обезвреживания (превращение α -кетоглутаровой кислоты в глутаминовую) происходит отток α -кетоглутарата из цикла трикарбоновых кислот, тормозится окисление пировиноградной кислоты и ацетил-КоА, их обмен переключается на ацетоуксусную кислоту. При этом понижается образование энергии АТФ и ухудшается деятельность клеток.

Все вышеперечисленные факторы в конечном итоге усиливают развитие кетоза, так как ограничивают метаболическую доступность и углеводов, и кетокислот в цикле Кребса.

Влияние кетоновых тел на организм

Кетоновые тела являются умеренно сильными органическими кислотами. От соотношения концентрации в крови катионов водорода (H^+) и гидроксильных анионов (OH^-) зависят практически все метаболические процессы в организме: активность ферментов, интенсивность окислительно-восстановительных реакций, процессы расщепления и синтеза белка, окисления углеводов и липидов, чувствительность клеточных рецепторов к медиаторам и гормонам, проницаемость клеточных мембран, физико-химические свойства коллоидных систем клеток и межклеточных структур.

В компенсации развивающегося ацидоза участвуют обмен ионами между плазмой и клетками, в частности – эритроцитами, а также между внеклеточной жидкостью и скелетом. В результате в плазме возрастает содержание калия (гиперкалиемия), кальция (гиперкальциемия).

В условиях ацидоза изменяется проницаемость биологических мембран, часть ионов водорода перемещается внутрь клеток в обмен на ионы калия, которые отщепляются от белков в кислой среде. Способность H^+ проникать в клетку оказывает важное воздействие на концентрацию калия

(K^+) в плазме. Удаление внутриклеточным пространством ионов водорода сопровождается противоположным изменением концентрации K^+ . *Гиперкалиемия* имеет место даже при дефиците общего K^+ организма.

Около 50% общего кальция в плазме находится в виде ионов, способных оказывать воздействие на мембраны клеток. Оставшаяся часть либо связана с белками плазмы (около 40%), либо формирует комплексные соединения с анионами, например фосфат и цитрат кальция (около 10%). Изменения концентрации ионов водорода в плазме могут повлиять на степень связывания кальция с белками плазмы. При ацидозе сродство кальция к белкам плазмы уменьшается. Протоны конкурируют с кальцием за места связывания с белком, что приводит к повышению содержания ионизированного кальция в плазме. Возникает *гиперкальциемия*.

Высокоэффективными являются легочные механизмы компенсации развивающегося ацидоза. Лёгкие выступают эффектором бикарбонатного буфера. *При значениях pH ниже физиологического оптимума имеет место прямая стимуляция ионами водорода хеморецепторов дыхательного центра и увеличение альвеолярной вентиляции.* Повышение альвеолярной вентиляции осуществляется за счет увеличения дыхательного объема, а не частоты дыхания (гипервентиляция). В результате гипервентиляции в крови снижается PCO_2 , соотношение $[NaHCO_3/H_2CO_3]$ возвращается к величине 20:1, соответствующей нормальному значению pH. Следствием нового уровня равновесия HCO_3^- и H_2CO_3 является снижение кислотонейтрализующей емкости бикарбонатного буфера.

В связи с потерей гидрокарбонатов буферная емкость крови постепенно снижается. Под влиянием более сильных кислот H_2CO_3 разрушается до CO_2 и H_2O . Увеличение PCO_2 в артериальной крови стимулирует деятельность дыхательного центра, возникает гипервентиляция, и избыток CO_2 выделяется из организма, уменьшая тем самым и концентрацию ионов H^+ .

После возникновения первичного ацидоза, обусловленного метаболическими расстройствами, возникающая гипервентиляция является дыхательной компенсацией метаболических расстройств. Эта дыхательная компенсация начинается значительно раньше, чем метаболическая. Однако заканчивается компенсаторная одышка позднее, чем нормализуется рН крови (т.е. устраняется ацидоз). Происходит это, вероятно, из-за медленной диффузии ионов HCO_3^- , в отличие от углекислого газа, между внеклеточной и спинномозговой жидкостью. Концентрация HCO_3^- в спинномозговой жидкости остается ниже нормы более длительное время, чем в крови. Повышение PCO_2 без соответствующего увеличения концентрации HCO_3^- вызывает быстрое снижение рН спинномозговой жидкости, что стимулирует дыхательный центр. Если же на фоне метаболических расстройств гипервентиляция приводит к значительному снижению CO_2 (гипокапния), то возбудимость дыхательного центра снижается. Помимо этого гипокапния снижает коронарный и мозговой кровоток за счёт уменьшения тонуса стенок артериол и развития артериальной гипотензии.

Ацидоз приводит к резкому усилению вагусных эффектов, вызывая бронхоспазм, увеличение секреции бронхиальных желёз, что впоследствии затрудняет вентиляцию альвеол, вызывая дыхательную недостаточность и последующую гипоксию.

При ацидозе наблюдается усиление диссоциации оксигемоглобина, благодаря чему улучшается транспорт кислорода в ткани. Вместе с тем образование оксигемоглобина в легочных капиллярах уменьшается, поэтому снижается насыщение артериальной крови кислородом, что способствует развитию гипоксии. Приспособительное значение этого механизма заключается в том, что уменьшение содержания оксигемоглобина в крови и увеличение восстановленного гемоглобина приводят к проявлению его буферного действия, направленного на связывание избытка ионов водорода.

Почечные компенсаторные реакции направлены на удаление избыточных количеств ионов водорода; максимальную реабсорбцию

фильтруемого в клубочках бикарбоната; создание резерва бикарбоната посредством синтеза HCO_3^- в реакциях ацидо- и аммониегенеза. В ответ на повышенную нагрузку ионами водорода в почечных клетках возрастает активность глутаминазы и увеличивается образование NH_3 , который поступает в канальцевую жидкость вместе с секретируемым избытком H^+ . В канальцевой жидкости происходит связывание ионов водорода с NH_3 и образование NH_4 . Параллельно происходит нейтрализации H^+ буферами канальцевой жидкости и последующая экскреция всех этих форм с мочой. *Каждый экскретируемый ион аммония обеспечивает поступление в щелочной резерв крови одного иона бикарбоната.*

Гипоксия и гипер- H^+ -иония вызывают повышение проницаемости сосудов со склонностью к развитию отеков. При резком увеличении проницаемости в почечных клубочках происходит увеличение вязкости первичной мочи, что препятствует процессу фильтрации в почках. Развивается олигурия, недостаточное выведение калия, натрия, хлора и других электролитов, увеличивается их концентрация в крови и межклеточной жидкости. Повышение осмотического давления, вызванного избытком калия и других низкомолекулярных веществ, ведет к обезвоживанию клеток с глубоким нарушением окислительно-восстановительных процессов и, таким образом, к прогрессирующему развитию ацидоза и тяжелой общей интоксикации. Объем внеклеточной жидкости, наоборот, возрастает, развиваются отеки.

Ацидоз приводит к повышению содержания катехоламинов в крови, поэтому при его развитии сначала отмечается усиление сердечной деятельности, учащение пульса, повышение минутного объема крови, подъем АД. По мере углубления ацидоза снижается реактивность адренорецепторов, и, несмотря на повышенное содержание катехоламинов в крови, сердечная деятельность угнетается, АД падает. При этом нередко возникают различные виды сердечных аритмий, вплоть до фибрилляции желудочков. Ионы водорода нарушают транспорт ионов кальция внутрь

клеток миокарда, в результате страдает его сократительная функция. Норадреналин также затрудняет транспорт кальция в клетку. При рН в пределах 7,4 – 7,2 отрицательный инотропный эффект кислот и положительный инотропный эффект катехоламинов компенсируют друг друга, и сократимость миокарда практически не изменяется. Только при падении рН ниже 7,2 отрицательный инотропный эффект преобладает.

При накоплении в крови кетоновых тел развиваются нарушения в желудочно-кишечном тракте. Как и в миокарде, в мышечных клетках желудочно-кишечного тракта ацидоз приводит к снижению содержания кальция, вследствие чего снижаются мышечный тонус и сократимость.

Содержание бикарбоната в костях превышает 8000 ммоль, их общая буферная емкость составляет около 25 000 ммоль. При ацидозе организм теряет около 22,4% содержащегося в костях бикарбоната. Влияние ацидоза на кости зависит от степени ацидоза, уровня поступления и экскреции кальция. В хронических случаях развивается деминерализация костной ткани.

При декомпенсации в условиях метаболического ацидоза возникает внутриклеточный ацидоз. В свою очередь, ацидоз включает каскад функциональных изменений центральной и периферической гемодинамики. Важнейшим из них является падение тонуса сосудов, гиповолемия, уменьшение притока крови к правому предсердию, снижение ударного и минутного объемов, а также коронарного и мозгового кровообращения, развитие циркуляторной гипоксии.

Таким образом, нарушения в организме при кетонемии (кетоацидозе, метаболическом ацидозе) можно представить следующим образом.

Кетоновые тела, являясь умеренно сильными органическими кислотами, способны связывать значительное количество натрия, приводящее к метаболическому ацидозу и потери жидкости и электролитов. Нарастает внеклеточная дегидратация, которая ведёт к внутриклеточной дегидратации и затем развивается сгущение крови и недостаточность микроциркуляции.

При этом может значительно снижаться почечный кровоток вплоть до анурии. Потеря электролитов нарушает сердечный ритм и усугубляет недостаточность кровообращения. Развивающийся ацидоз вызывает патологическую одышку (дыхание Куссмауля). В результате теряется CO_2 и усугубляется ацидоз. Нарушение кровообращения вызывает гипоксию. Она усугубляется усилением под влиянием ацидоза сродства гемоглобина к кислороду, в результате снижается его способность проникать в клетки. Развивается глубокая тканевая гипоксия.

Кетоз на фоне дегидратации организма вызывает нарушение ферментных систем мозга, снижается утилизация глюкозы нейронами, и это усугубляет развитие гипоксии в нейронах. Гипоксия нейронов непосредственно приводит к:

- а) расстройству дыхания;
- б) сосудистому коллапсу;
- в) снижению мышечного тонуса;
- г) нарушению высшей нервной деятельности.

Нарастание катаболизма аминокислот и их усиленное превращение в углеводы вызывает повышенное образование аммиака и мочевины. Нейтрализация аммиака затруднена, так как кетокислоты используются для глюконеогенеза. Интоксикация и гипоксия тканей мозга усугубляются.

4. ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ У КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА

4.1. Роль микрофлоры в преобразовании питательных веществ

Особенности пищеварения крупного рогатого скота связаны с наличием активной микрофлоры в преджелудках.

Рубец — это ферментативный реактор проточного типа с иммобилизованными микроорганизмами. Морфологический состав микроорганизмов рубца у жвачных животных изменяется в зависимости от возраста и рациона. Популяции микроорганизмов рубца в основном формируются к 10-недельному возрасту. Бактерии рубца взрослого животного не всегда относятся к эндемической форме; они имеют кормовое или рубцовое происхождение. Среда рубца благодаря анаэробным условиям способствует росту микроорганизмов, для которых рН этого отдела пищеварительного тракта является оптимальным. Бактерии рубца — наиболее распространенная группа микроорганизмов, хотя в количественном отношении они не всегда преобладают в общей массе микробиоты (микрофлора и микрофауна).

Для различных участков рубца характерно доминирование определенных типов бактерий. Существует концепция распределения микроорганизмов в рубцовой среде, согласно которой различают три вида популяций микробиоты: *свободноплавающие в рубцовой жидкости бактериальные клетки, микроорганизмы, адгезированные на кормовых субстратах и роговом слое слизистой оболочки рубца*. Первые быстро эвакуируются из рубца, время пребывания вторых зависит от скорости переваривания корма, третьи можно считать более постоянными, так как они попадают в содержимое рубца только в процессе десквамации с отмершими клетками рогового слоя слизистой оболочки. Основная масса бактерий находится на кормовых субстратах, которые обеспечивают синтез около 75 % аденозинтрифосфатов.

Целлюлозолитические бактерии выполняют функцию расщепления целлюлозы, которая осуществляется в анаэробных условиях и способствует получению энергии в результате брожения. Эти бактерии чувствительны к изменению pH среды, их развитие существенно подавляется при pH ниже 6,2, при оптимуме 6,3-7,0. Ингибирование ферментации клетчатки происходит в результате повышения содержания крахмала и простых сахаров при снижении pH до 5,8. Целлюлозолитические бактерии исключительно анаэробны, и многие из них используют аммиак в качестве источника азота. Интенсивность роста бактерий зависит от наличия таких жирных кислот с разветвленной цепью, как изобутират и изовалерат (рис. 36).

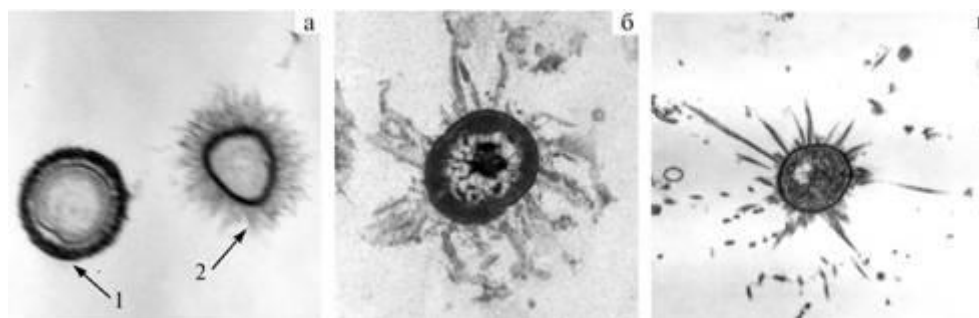


Рис. 36. Различная степень адгезии целлюлозолитических микроорганизмов в рубце:
а — адгезия крупных бактерий на растительных волокнах с примесью слизистых образований;
б — адгезия мелких бактерий на растительных волокнах с примесью рубцовых слизистых образований (сканирующая электронная микроскопия, $\times 10\,000$);
в — полная адгезия микроорганизма на пищевом растительном субстрате при помощи гликокаликса (просвечивающая электронная микроскопия, $\times 10\,000$)

Амилолитические бактерии менее чувствительны к снижению pH (оптимум 5,6-7,0), хотя кислотность в значительной степени влияет на соотношение летучих жирных кислот (ЛЖК). Скорость, с которой крахмал ферментируется в рубце, зависит от вида корма и способа его обработки. Некоторые амилолитические бактерии могут ферментировать и простые растворимые сахара, однако в отличие от зерен крахмала и клетчатки в этом процессе отсутствует механизм адгезии. Ферментация растворимых сахаров может происходить независимо от роста бактерий.

Протеолитические бактерии. Некоторые штаммы рубцовых бактерий являются протеолитическими: белки и аминокислоты с различной

скоростью распадаются с образованием аммиака. Этот процесс зависит от степени растворимости белка.

Простейшие рубца. Простейшие всегда присутствуют в рубце в меньших количествах, чем бактерии, но по размеру они намного крупнее. Если из рубца удалить все инфузории или ингибировать их действие, то численность бактерий обычно возрастает. Количество и видовой состав инфузорий в значительной степени зависят от условий кормления животного. Так, на 2-е сутки голодания численность инфузорий в рубце животных снижается на 42 %, а при более длительном голодании они исчезают почти полностью. В рубце жвачных обычно встречаются две большие группы инфузорий — голотрихии и энтодиниоморфы. *Энтодиниоморфидные простейшие утилизируют крахмал, а реснитчатые - быстро поглощают растворимые сахара.* Простейшие рубца обладают протеолитической активностью и способствуют стабильности процессов ферментации. Эти микроорганизмы прикрепляются к крупным частицам корма, что препятствует их удалению из рубца с жидкой фазой. Степень адгезии и время пребывания инфузорий в рубце (около 10 ч) являются благоприятными факторами для жизнедеятельности последних. Белок простейших составляет значительную часть белка содержимого рубца жвачных. В бактериях и инфузориях содержится соответственно 12,0 и 20,3 % белка от общего количества последнего в содержимом рубца. По содержанию незаменимых аминокислот белок инфузорий значительно превосходит таковой бактерий.

Анаэробные грибы. Обладают целлюлозолитической активностью, обнаружены в виде вкраплений в растительных волокнах. В качестве источников энергии анаэробные грибы используют моно-, олиго- и полисахариды, входящие в состав растительных тканей. Они обладают протеазной и гидролазной активностью, облегчающей мицелию проникновение внутрь растительных тканей и быстрое расщепление последних.

Бактериофаги рубца. В рубце крупного рогатого скота присутствуют

в значительных количествах разные по форме и размерам бактериофаги, которые находятся как в свободном состоянии, так и в контакте с микроорганизмами. *Бактериофаги не способны размножаться самостоятельно и репродуцируются только в живых клетках микроорганизмов.*

Популяция микроорганизмов рубцовой жидкости неспецифична и содержит примеси клеток, освободившихся от субстратов, к которым ранее были присоединены. Для выживания этих организмов необходимо, чтобы скорость размножения клеток превышала скорость разбавления рубцовой жидкости и эвакуации содержимого из рубца.

Микроорганизмы, находящиеся в контакте с пищевыми субстратами. Основная часть ферментации в рубце питательных веществ грубых кормов осуществляется микроорганизмами в контакте с пищевыми частицами. Адгезия бактерий к кормовым субстратам весьма специфична и обусловлена строением бактериальной оболочки, которая окружена внеклеточным слоем — гликокаликсом. Гликокаликс в результате действия целлюлаз или амилаз способствует лизису пищевых субстратов, с которыми адгезирует. Бактерии рубца переваривают растительные субстраты в различной степени. В отличие от анаэробных грибов бактерии рубца не способны лизировать ксилему и расщепляют только периферические клетки склеренхимы растительного субстрата. Локализация прикрепленных бактерий зависит от физических свойств корма, причем характер адгезии может быть разным. Плотное прилипание бактерий наблюдается на жестких клеточных стенках, а с легко ферментируемыми участками растительного субстрата бактериальные клетки адгезируют слабо. *Характер корма существенно влияет на общую численность микроорганизмов и распределение их внутри рубца (рис. 37).*

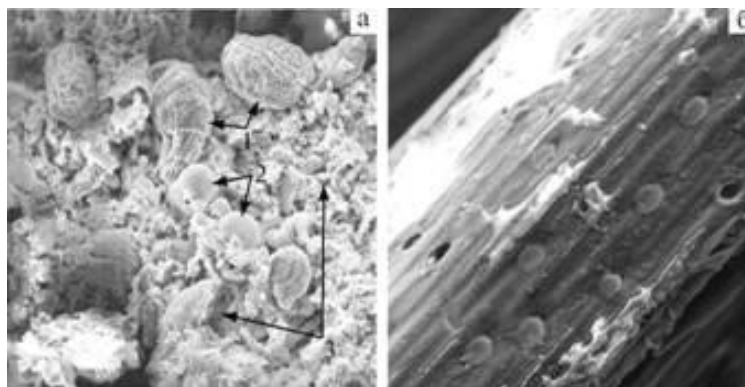


Рис. 37. Разнообразие микробиоты рубца и результат ее действия на растительный субстрат: а — крупные простейшие (1) и бактерии (2) со слизями (3), выявляемые в центрифугате рубцовой жидкости; б — пустые и заполненные бактериальными клетками полости капсульного комплекса, образовавшиеся в процессе лизиса

Бактерии, адгезирующие со слизистой оболочкой рубца. Эта популяция микробиоты очень специфична и не относится к строгим анаэробным микроорганизмам рубца. Бактерии этой группы, по-видимому, регулируют отношения между анаэробной средой рубца и насыщенной кислородом стенкой преджелудков. Микроорганизмы, адгезированные на первом слое слизистой оболочки рубца, обладают высокой протеолитической и уреолитической активностью. *Бактерии, обладающие уреазной активностью, сосредоточены в вентральной стороне рубца, где происходит наиболее интенсивное всасывание, и регулируют интенсивность транспорта мочевины через слизистую оболочку.* Кроме того, эти бактерии, вероятно, принимают участие в транспорте ЛЖК и соединений серы через слизистую оболочку, а также регулируют интенсивность обновления рубцового эпителия.

Функция рубца отражается на обмене веществ в организме животных. В процессе рубцового пищеварения питательные вещества у крупного рогатого скота преобразуются иначе, чем у животных с однокамерным желудком. Под действием микроорганизмов питательные вещества корма подвергаются сложным превращениям, в результате чего образуются ЛЖК, аминокислоты, аммиак и другие вещества, которые в дальнейшем участвуют в обменных процессах в организме жвачных животных (рис. 38).

Животные с однокамерным желудком получают большую часть необходимой им энергии в виде углеводов, всосавшихся в кровь из тонкого отдела кишечника в форме глюкозы.

Летучие жирные кислоты у крупного рогатого скота являются основными источниками энергии. Уксусная кислота составляет основную долю жирных кислот. Она образуется в процессе расщепления полисахаридов. При кормлении животных сеном и травой ее образование происходит более интенсивно. Ацетат после поступления в кровь используется преимущественно в жировом обмене, особенно в синтезе молочного жира.

Пропионовая кислота образуется преимущественно при расщеплении легкопереваримых углеводов - крахмала и сахара. В качестве промежуточных продуктов появляются малоновая, фумаровая и янтарная кислоты. После поступления в кровь пропионат участвует в углеводном обмене и является предшественником гликогена и жира тела.

Масляная кислота образуется после расщепления кормовых белков. Ее уровень повышается после поедания свеклы в результате соединения уксусной и пропионовой кислот. После поступления в кровь бутират участвует в синтезе нежировых составных частей молока и тела животных.

При оптимальном, кормлении соотношение ЛЖК в содержимом рубца составляет: 65 % уксусной, 20 % пропионовой и 15 % масляной кислоты.

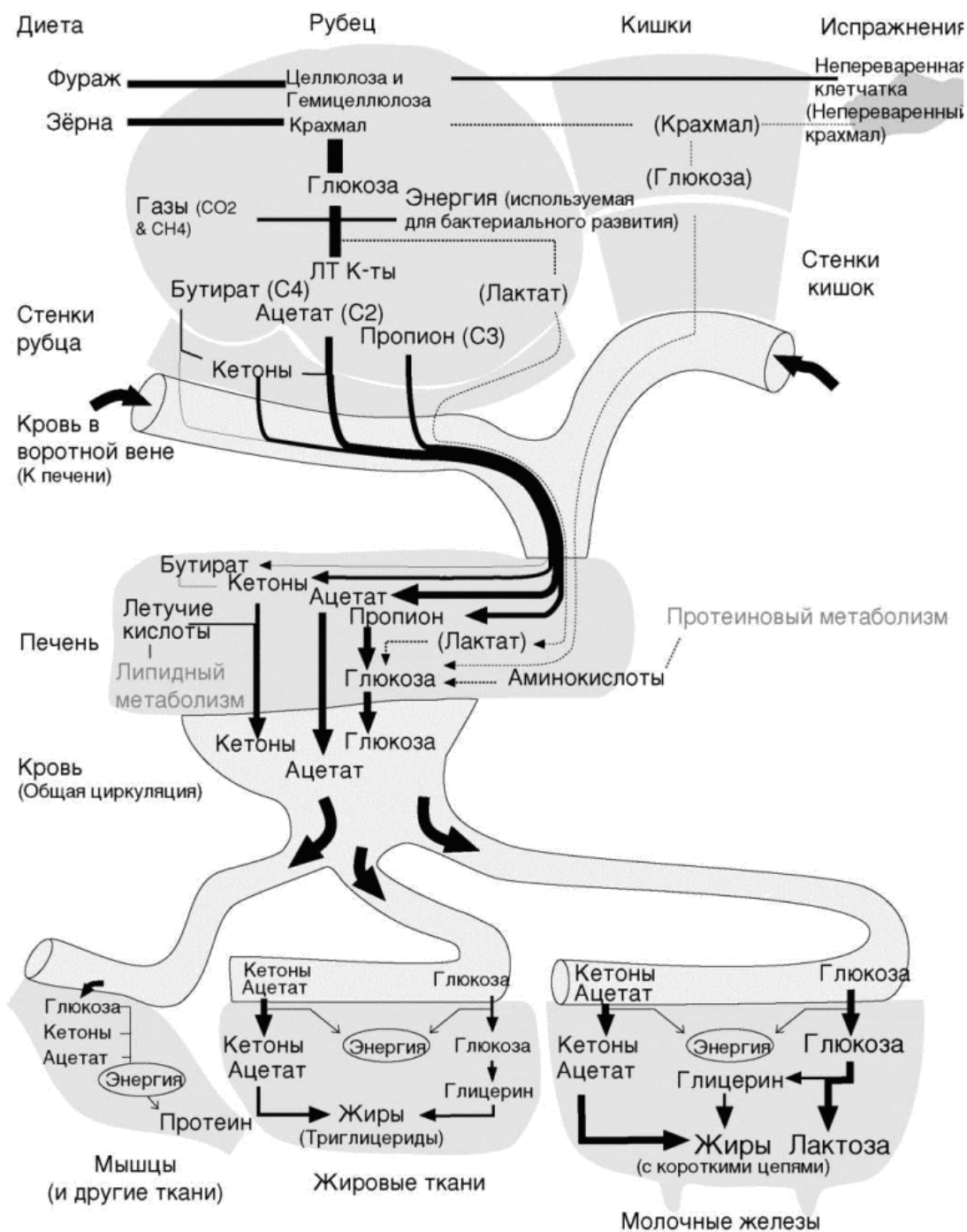


Рис. 38. Метаболизм питательных веществ в организме молочных коров

4.2. Особенности метаболизма у крупного рогатого скота

Превращения корма в пищеварительном тракте крупного рогатого скота сопровождаются значительными затратами энергии на жевание, брожение в рубце и использование, с одной стороны, не сбродивших углеводов, а с другой - летучих жирных кислот, образующихся при брожении в рубце. Затраты энергии при жевании особо значительны при переработке корма, богатого клетчаткой. Потери при брожении составляют около 6% от энергии веществ, подвергшихся брожению, при усвоении не сбродивших веществ – около 7%. Наибольшую долю составляют потери энергии при использовании летучих жирных кислот (17%), а у откармливаемого скота - на отложение жира (40%).

Важными характеристиками особенностей метаболизма жвачных животных, в том числе и коров, являются показатели липидного обмена. Микробное переваривание клетчатки и других питательных веществ в преджелудках животных оказывает глубокое влияние на природу образуемых и используемых метаболитов-субстратов. В результате относительное значение некоторых ключевых процессов, прежде всего липогенеза, у жвачных существенно отличается от аналогичных процессов у нежвачных.

Функциональные особенности липидов проявляются в том, что они служат основной формой запасаания энергии в организме. Существенные отличия имеются у жвачных животных и в использовании питательных веществ на окисление и отложение их в соответствии с изменившимися способами пищеварения и конечными продуктами переваренного корма. Жирные кислоты поступают в кровь из двух источников: всасываются из пищеварительного тракта в результате переваривания липидов корма и синтезируются в жировой ткани – главном месте синтеза жирных кислот у жвачных животных.

В отношении липидного метаболизма жвачные представляют собой особую группу млекопитающих животных, у которых эволюционное

развитие этой функции достигло своей высшей стадии. Так, если у моногастричных животных состав жировых депо в большой степени зависит от состава жира рациона, то у жвачных даже потребление значительного количества ненасыщенных жирных кислот не оказывает заметного влияния на степень насыщенности запасных липидов организма. Эта специфика состава жира жвачных обусловлена процессами превращения липидов в преджелудках. Значение функции рубца в переваривании жира важно, так как в составе жирных кислот липидов корма наибольший удельный вес приходится на долю ненасыщенных кислот; напротив, насыщенных кислот в корме намного меньше.

Процессы липолиза в рубце осуществляются под влиянием очень активных микробных липаз, не обладающих, в сравнении с панкреатической липазой, специфичностью в отношении гидролиза первичных или вторичных связей на молекулу глицерида. В кишечник поступает липидов больше, чем их содержится в корме. Это объясняется тем, что значительная часть липидов, поступающих в кишечник, приходится на липиды микроорганизмов. Под действием бактериальных липаз жиры растений гидролизуются, при этом освобождаются ненасыщенные жирные кислоты, которые гидрогенизируются. При низкой скорости липолиза снижается интенсивность гидрогенизации. Бактериальные липазы расщепляют стеролы, метиловые и этиловые эфиры высокомолекулярных жирных кислот, галактозилглицеролы, лецитин и лизолецитин, а образовавшиеся в процессе гидролиза продукты разрушаются с выделением главным образом пропионовой кислоты.

Поэтому в рубце не происходит накопления моно- или диглицеридов: конечными продуктами превращения липидов являются свободные высокомолекулярные жирные кислоты и ЛЖК, образовавшиеся при сбраживании глицерола.

Еще одной важной особенностью жвачных является то, что переваривание и всасывание липидов протекает непрерывно, в связи с чем у

них не обнаруживается алиментарной липемии. У жвачных мицелярная форма липидов перед их всасыванием в кишечнике образуется под влиянием лизолецитина, в то время как у моногастрических животных эту функцию выполняют моноацилглицеролы.

У крупного рогатого скота углеводы корма, включая клетчатку и гемицеллюлозы, сбраживаются в рубце до уксусной, пропионовой, масляной и других кислот, и в таком виде поступают в организм (рис. 39).



Рис. 39. Усвоение углеводов в организме крупного рогатого скота

Микроорганизмы преджелудков расщепляют и сбраживают продукты не только клетчатки, но и более простых углеводов. Как следствие, из пищеварительного тракта в кровоток поступает не более 10% необходимой организму глюкозы. Поэтому у жвачных существуют механизмы адаптации для сбережения глюкозы (преобладание глюконеогенеза, использование ЛЖК).

Глюкоза является важнейшим компонентом в синтезе молока: из неё образуется практически вся лактоза, определяющая объём секреции молочной железы, и значительная доля глицерольной части триацилглицеролов молочного жира; она является поставщиком водорода в реакциях липогенеза. Большая часть пропионатов, попадающих в печень, превращается в глюкозу. Кроме того, для синтеза глюкозы печень использует аминокислоты (глюконеогенез). Этот процесс имеет важное значение, так как глюкоза не может поступать в кровоток через слизистую рубца, и весь сахар,

находящийся в молоке (около 900 г на 20 кг молока), должен производиться в печени. Исключением является наличие в диете большого объёма концентратов, богатых крахмалом или источников крахмала, устойчивого к рубцовой ферментации. В этом случае крахмал, избежавший ферментации, попадает в тонкую кишку. Там происходит его ферментация и выделенная при этом глюкоза всасывается и поступает в печень, обеспечивая тем самым дополнительный источник глюкозы для коровы.

Лактат (эфир молочной кислоты) – ещё один возможный источник глюкозы в печени. Он содержится в хорошо сохранённом силосе, но производство лактата в рубце происходит только, если диета перенасыщена крахмалом. Возникновение такой ситуации весьма нежелательно, так как изменяется кислотность среды в рубце, что сказывается на жизнеспособности и активности рубцовой микрофлоры.

В рубце крупного рогатого скота происходит преобразование и азотистых веществ. Поступающие в рубец протеины (белки и амиды) подвергаются воздействию протеолитических ферментов, вырабатываемых микроорганизмами, с образованием большого количества аммиака. *В рубце большая группа микроорганизмов использует часть аммиака в качестве источника азота для синтеза аминокислот, в том числе и тех, которых недостает в протеине кормов.* Другая часть аммиака из рубца всасывается в венозную кровь, поступает в печень и превращается в мочевины, которая выделяется с мочой или частично возвращается в рубец. Степень и скорость разрушения протеина корма под действием бактериальных ферментов определяются растворимостью протеина в жидкости рубца. Хорошо растворимые протеины в рубце гидролизуются быстрее, и, следовательно, здесь всасывается больше аммиака, что ведет к значительным потерям азота. Поэтому идеальный кормовой рацион, обеспечивающий максимальное использование азота, должен содержать протеин с хорошей переваримостью в кишечнике и низкой – в рубце. При этом в рубце образуется небольшое количество аммиака, необходимое для синтеза белка рубцовыми

микроорганизмами (микробный белок), который вместе с пищевой массой поступает в сычуг и, продвигаясь по кишечнику, переваривается у крупного рогатого скота примерно так же, как и у животных с однокамерным желудком.

В рубце крупного рогатого скота происходит биосинтез витаминов дополнительно к тем, которые животные получают с кормом. В результате, например, молоко коров значительно обогащается тиамином, рибофлавином, пантотеновой кислотой, никотиновой кислотой, пиридоксином, витамином В₁₂ и другими витаминами группы В. Синтезируется в рубце и витамин К.

Главным фактором в поддержании неорганического состава содержимого рубца являются минеральные вещества слюны, выделяемой в большом количестве. Особенностью минерального обмена в рубце можно считать образование микробного витамина В₁₂ при условии достаточного содержания кобальта в рубцовом содержимом, а также образование аминокислот – цистина, цистеина и метионина при включении в рацион сульфатов серы. При нарушении функций рубца наблюдаются нарушения обмена веществ, выражающиеся в форме кетоза, токсемии беременности, тимпании, в снижении жирномолочности, избыточном образовании молочной кислоты, с одной стороны, или аммиака – с другой. Возможны нарушения обмена, вызванные сапонинами, нитритами и нитратами, в основе которых лежит диспропорция в составе и свойствах кормовых рационов.

5. НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У МОЛОЧНЫХ КОРОВ

5.1. Некоторые особенности метаболизма у лактирующих коров

Являясь частью репродуктивного цикла, лактация у коров в значительной степени определяет направление обмена веществ в организме. Вскоре после отела развивается состояние так называемой *доминанты лактации*, в течение которой обмен веществ в теле матери практически полностью подчинен процессу молокообразования в вымени.

В период глубокой стельности (сухостоя) коров их энергетические и пластические затраты определяются интенсивностью роста плода, в новотельный период – интенсивным синтезом и секрецией компонентов молока, с одной стороны, и неадекватным экзогенным поступлением питательных веществ и энергии – с другой. Интенсивное использование в это время внутренних жировых и белковых резервов для покрытия возникающего дефицита энергии и пластических веществ сопровождается так называемым «сдаиванием» животных и рядом существенных метаболических сдвигов в липидном обмене, определяющих последующую продуктивность и состояние здоровья высокопродуктивных коров.

В начале лактации (первые две недели и более) высокопродуктивные коровы не могут потреблять с кормом того количества энергии и питательных веществ, которое адекватно расходу их на образование составных частей молока. Возникающий дефицит питательных веществ в начале лактации коровы покрывают за счет тканевых резервов, обеспечивая тем самым почти половину затрат энергии, расходуемой на образование компонентов молока. В этот период высокопродуктивная корова может расходовать из тканей тела более 300 г белка и до 1000 г жира в сутки. Высокий удой у коров обеспечивается, кроме энергии корма, мобилизацией 2 кг жира тела в день.

В условиях доминанты лактации липогенетическая активность жировой ткани падает, а молочной железы – возрастает. Вместе с тем мобилизация резервных липидов, кроме положительного влияния, при резко выраженной степени имеет и свои отрицательные стороны: она может тормозить потребление корма, угнетать жирсинтезирующую функцию молочной железы, способствовать развитию кетоза, проявиться меньшим энергетическим эффектом в синтезе молока, чем при использовании энергии непосредственно из корма. За период ранней лактации у коров расходуется до 60 кг тканевых липидов.

Чем больше потенциальная продуктивность коровы, тем выше послеотельный энергетический дисбаланс, а значит, сильнее может проявляться мобилизация липидов. Высокопродуктивные животные испытывают энергетический дефицит и заболевают в первый или второй лактационный цикл.

Степень мобилизации жира будет проявляться сильнее, если корова ожирела ко времени отёла. В этом случае гликогена в печени и мышцах практически не будет, и значительная мобилизация жиров начнётся сразу при отёле.

В жировой ткани липиды расщепляются до глицерина и жирных кислот. Глицерин с кровью поступает в вымя и там без остатка превращается в глюкозу, из которой синтезируется лактоза молока.

Жирные кислоты, образовавшиеся в результате распада тканевых жиров, труднее включаются в синтез жира молока. Поэтому они поступают в печень, где примерно половина из них сможет быть использована в качестве энергетического источника, а другая половина превратится в жиры печени. Чрезмерное поступление жиров в печень является предпосылкой для развития стеатоза. В результате этого замедляются энергосинтетические процессы в митохондриях и снижается активность зернистой эндоплазматической сети. Из-за этого нарушается синтез апопротеина и резко снижается транспорт альбуминов и триацилглицеридов по кровотоку. Отток липидов из клеток печени замедляется, и процесс ожирения органа становится прогрессирующим и необратимым. Клинически это проявляется возрастающей активностью ферментов крови ОКТ (орнитинкарбамилтрансферазы), АСТ (аспартатаминотрансферазы), АЛТ (аланинаминотрансферазы), ЛДГ (лактатдегидрогеназы) и СДГ (сорбитдегидрогеназы).

Независимо от фазы лактации, любое резкое изменение или смена состава рациона, режима кормления нарушают устоявшийся ферментативный процесс в преджелудках, который зависит от видового

состава микрофлоры. При смене рациона изменяется и состав микроорганизмов. *Между отдельными видами микроорганизмов есть симбиотические отношения разделения функций, поэтому если из-за несоответствия рациона один из видов вымирает, процесс пищеварения серьезно нарушается.* Изменяется состав ЛЖК, снижается общий уровень их синтеза и нарушается процесс всасывания этих метаболитов в кровь. В результате возникают предпосылки для усиленной мобилизации жира.

Избыток в организме свободных жирных кислот всегда больше, чем степень их утилизации печенью, и поэтому часть из них в условиях дефицита пропионата через ацето-ацетил-КоА превратится в кетоновые тела, и как следствие жирового синдрома возникнет специфический кетоз.

Недостаток энергии и кетогенная ситуация в фазу интенсивной лактации возникают преимущественно у высокопродуктивных животных вследствие потребления большого количества концентрированных кормов, которые, в свою очередь, способствуют смещению соотношения летучих жирных кислот в рубцовом содержимом в сторону повышения уровня масляной кислоты, снижения содержания пропионовой кислоты и возрастания концентрации аммиака

5.2. Нарушения липидного обмена

5.2.1. Этиологические факторы, способствующие развитию кетоза у коров

Предрасположенность к кетозу крупного рогатого скота обусловлена особенностями пищеварения, поступлением углеводов не в виде глюкозы, а в виде ЛЖК, возможностью всасывания в кровь большого количества аммиака.

У жвачных источниками синтеза глюкозы и жирных кислот в их организме являются ЛЖК, образующиеся под действием микрофлоры преджелудков в процессе брожения углеводов (клетчатки, крахмала, сахаров). В рубце сахара быстро ферментируются с образованием уксусной, пропионовой и масляной кислот, повышают эффективность усвоения азота корма микрофлорой и откладываются в них в виде полисахаридов,

обеспечивая более полное переваривание клетчатки. Крахмал повышает утилизацию корма, но медленнее ферментируется с образованием пропионовой кислоты. В результате бактериальной ферментации сахара и крахмал корма расщепляются почти полностью, а клетчатка — более чем наполовину.

Пропионовая кислота обладает наиболее выраженным гликогенным эффектом, из неё в основном и образуется глюкоза крови. Уксусная кислота не обладает сильным гликогенным эффектом и ее введение в рубец не вызывает увеличения глюкозы в крови, так как единственный путь ее превращения в глюкозу проходил бы через ацетил-КоА в цикле Кребса. Но при вовлечении молекулы ацетил-КоА в этот цикл, из-за потери двух углеродных атомов в нем в виде CO_2 , не происходит чистого прироста щавелево-уксусной кислоты (ЩУК), а имеет место лишь ее регенерация, и значит, синтез глюкозы невозможен (рис. 40).

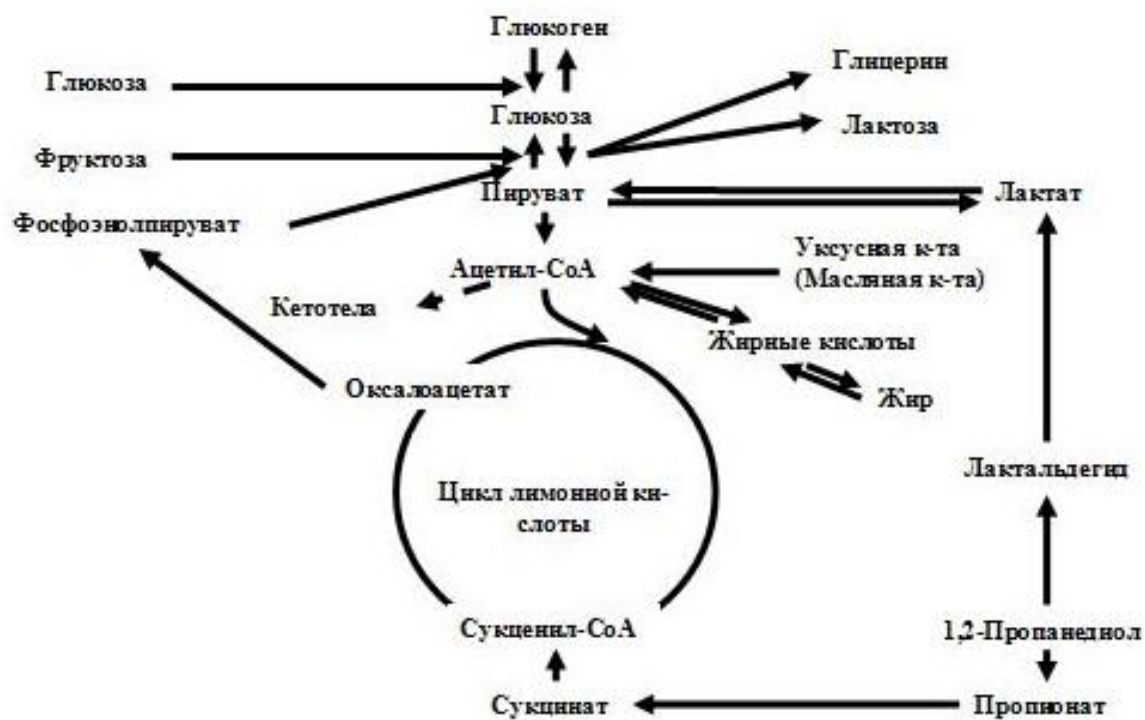


Рис. 40. Пути использования промежуточных компонентов углеводного, липидного обмена в энергетическом обмене

Масляная кислота является мощным кетогенным средством. В процессе синтеза ацетил-КоА из неё конечным продуктом образуется ацетоуксусная кислота, которая при недостатке в организме предшественников ЦУК переходит в ацетон и β -оксимасляную кислоту.

Избыток белка в рационе сопровождается обогащением организма кетогенными аминокислотами (лейцин, фенилаланин, тирозин, триптофан, лизин), в процессе превращения которых образуется свободная ацетоуксусная кислота (кетоновая кислота) (рис. 41).

При высоком содержании протеина в рационе на фоне низкого сахаропротеинового отношения (ниже 1), дефиците сырой клетчатки и плохом качестве скармливаемого сена в рубце образуется большое количество аммиака, который в процессе микробного метаболизма усваивается лишь частично, и большая его часть поступает в организм.

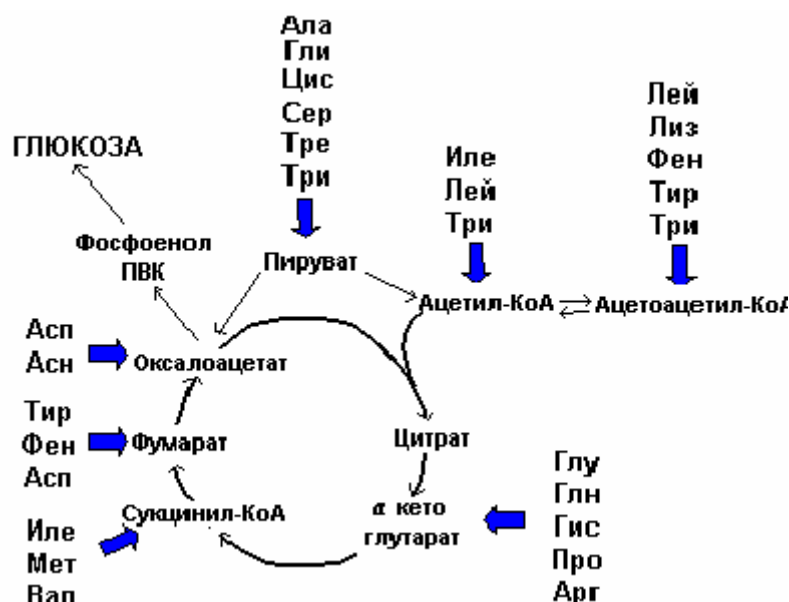


Рис. 41. Превращение кетогенных аминокислот в ацетил-КоА

Повышение концентрации аммиака приводит к нарушению рубцового пищеварения, снижению рН рубцового содержимого, поступлению в кровь большого количества *масляной и молочной кислот, аммиака*. При этом всосавшийся аммиак током крови доставляется в печень, где из него образуется мочеви́на, часть которой выделяется с мочой, а другая со слюной вновь поступает в рубец. Однако избыточное поступление из преджелудков аммиака оказывает отрицательное воздействие на внутриклеточный метаболизм. Аммиак тормозит реакции цикла Кребса в митохондриях клетки за счет подавления регенерации ЩУК. Данный эффект наблюдается вследствие неоднозначного воздействия аммиака на компоненты цитратного цикла: с одной стороны, он облегчает превращение ЩУК в аспарагиновую кислоту и тем самым уменьшает концентрацию ЩУК, с другой-вызывает усиленное образование глутаминовой кислоты из α-кетоглутаровой кислоты и тем самым прерывает цикл Кребса (см. рис. 31). В результате затрудняется окисление ацетил-КоА и образуется большое количество ацетоуксусной кислоты и ацетона.

Таким образом, предпосылками к активному образованию кетонových тел в организме жвачных животных являются:

1. При недостаточном поступлении в организм пропионовой кислоты, недостаточном притоке глюкопластических веществ, избыточном притоке масляной и уксусной кислот образуются β -оксимасляная кислота, ацетоуксусная кислота (ацетоацетат) и ацетон.

2. Возможность свободного поступления из преджелудков в кровь аммиака. Обезвреживание аммиака путем синтеза глутамина происходит при помощи α -кетоглутаровой кислоты. Уменьшение концентрации α -кетоглутарата вызывает: угнетение обмена аминокислот (реакции трансаминирования) и, следовательно, синтеза из них нейромедиаторов (ацетилхолина, дофамина и др.). Аммиак вызывает гипоэнергетическое состояние в результате снижения скорости ЦТК: недостаточность α -кетоглутарата приводит к снижению концентрации метаболитов ЦТК, что вызывает ускорение реакции синтеза оксалоацетата (щавелево-уксусная кислота) из пирувата, нарушает образование ацетил-КоА и, как следствие, снижает синтез АТФ.

3. Недостаток энергии в рационах в фазу интенсивной лактации сопровождается дефицитом пропионата и глюкозы в организме, торможением регенерации ЩУК, а следовательно и реакции цикла Кребса (даже незначительное содержание ЩУК при наличии системы ферментов обеспечивает превращение пирувата в ацетил-КоА и его дальнейшее окисление в цитратном цикле).

4. При поступлении в организм уксусной кислоты усиливается кетогенез, так как на её утилизацию и использование на жир молока необходимы углеводы. При их недостаточности реакции ЦТК тормозятся и из уксусной кислоты легко образуются кетоновые тела.

Сопутствующими факторами, вызывающими нарушения метаболизма у животных, являются:

1. Скармливание животным кислых кормов (силоса, сенажа и др.), содержащих уксусную и особенно масляную кислоту свыше 0,2 %.

2. Избыток в суточном рационе триглицеридов, жирных кислот, каротиноидов более 800 г приводит к изменению видового состава микрофлоры рубца и смещению соотношения ЛЖК в нем.

3. Гиподинамия, ведущая к снижению использования кетоновых тел на энергетические нужды в процессе мышечной деятельности и накоплению их в организме.

4. Недостаток кислорода нарушает цикл Кребса и утилизацию в нём ацетил-КоА, что способствует повышенному образованию кетоновых тел в организме, и развитию кетонемии.

5. Нарушение функции гипофиза и надпочечников в период лактации и беременности.

6. Ожирение коров в фазу затухания лактации и сухостоя в последующем способствует развитию кетоза в фазу максимальной лактации. Развитию заболевания способствует нарушение функции печени, обеднение её гликогеном и жировое перерождение.

5.2.2. Патогенез кетоза у крупного рогатого скота

Несбалансированность рационов по основным питательным элементам, макро- и микроэлементам способствует нарушению рубцового пищеварения, изменению не только видового состава его микрофлоры, но и уменьшению количества бактерий и инфузорий в нем, что, в свою очередь, приводит к изменению соотношения ЛЖК в рубце и понижению рН (6,5 и ниже). В рубцовом содержимом снижается концентрация пропионовой кислоты, возрастает уровень масляной, уксусной, молочной и других кислот.

Дефицит пропионовой кислоты и глюкозы в организме, особенно в первые два месяца лактации, сопровождается торможением реакции окисления ацетил-КоА в ЦТК и способствует образованию большого количества кетоновых тел. Недостаток углеводов в организме животного активизирует процессы гликолиза и гликогенолиза за счет активизации в

мышечной ткани адреналином, а в печеночной — адреналином и глюкагоном, соответственно мышечной и печеночной фосфорилазы.

Весь запас гликогена в организме не может покрывать энергетические потребности более суток. В результате одновременно с гликолизом и гликогенолизом происходит процесс мобилизации липидов из жировых депо, вызываемый сигнальными молекулами гормонов — адреналина и глюкагона, а также стероидами надпочечников. Они стимулируют гидролиз триглицеридов в адипоцитах, транспорт из адипоцитов свободных жирных кислот (этому во многом способствует альбумин плазмы) и доставку жирных кислот кровью к различным органам. По мере повышения плазменного содержания глюкагона уровень инсулина падает, это приводит к ускоренной мобилизации жирных кислот, сопряженной с пониженной утилизацией глюкозы.

Кетоновые тела у жвачных образуются в печени, почках, стенках преджелудков и молочной железе, окисление их происходит в сердце, мышцах, почках, легких, молочной железе и других органах, кроме головного мозга в отличие от моногастричных животных и человека.

В гепатоцитах жирные кислоты вовлекаются в процессы β -окисления, активируются до соответствующих ацил-КоА-производных, которые в конечном итоге расщепляются до ацетил - КоА. *Синтез кетоновых тел в печеночной ткани развивается следующим образом.* При низком соотношении инсулин/глюкагон в крови в жировой ткани активируется распад жиров. Жирные кислоты поступают в печень в большем количестве, чем в норме, поэтому увеличивается скорость β -окисления. Скорость реакций ЦТК в этих условиях снижена, так как оксалоацетат используется для глюконеогенеза. В результате скорость образования ацетил-КоА превышает способность ЦТК окислять его. Ацетил-КоА накапливается в митохондриях печени и используется для синтеза кетоновых тел.

Образующиеся кетоновые тела тесно взаимосвязаны друг с другом. При окислении β -оксимасляной кислоты ее вторичная спиртовая группа

переходит в кетоновую и образуется ацетоуксусная (ацетоно-уксусная) кислота; эта реакция обратима. В процессе карбоксилирования ацетоуксусная кислота распадается на ацетон и CO_2 . Оксимасляная и ацетоуксусная кислоты как промежуточные продукты жирового обмена образуются преимущественно в печени в результате β -окисления высших жирных кислот с четным количеством углеродных атомов. Значительные количества ацетоуксусной кислоты образуются не только при окислении β -оксимасляной кислоты, но и путем конденсации двух молекул уксусной кислоты, отщепляющейся в процессе β -окисления высших жирных кислот или образующейся из пировиноградной кислоты. Ацетоуксусная кислота образуется также в процессе промежуточного обмена аминокислот фенилаланина, тирозина, лейцина, оксипролина и отчасти изолейцина. Ацетоновые (кетоновые) тела окисляются до CO_2 и H_2O не в печени, а в других органах и тканях (легкие, почки, мышцы и др.). Окисление ацетоуксусной кислоты до CO_2 и H_2O осуществляется в цикле трикарбоновых кислот. Из β -оксимасляной и ацетоуксусной кислот могут также ресинтезироваться высшие жирные кислоты за счет энергии, образующейся при окислении углеводов.

При длительной энергетической недостаточности кетоновые тела становятся основным источником энергии для скелетных мышц, сердца и почек. Таким образом, глюкоза сохраняется для окисления в мозге и эритроцитах. Являясь водорастворимыми кислотами, кетоновые тела вызывают ацидоз.

Клинические проявления кетоза у коров

Клинические проявления кетоза у коров зависят от силы и продолжительности воздействия на организм кетогенных факторов, степени кетогенеза, адаптационных возможностей и индивидуальных особенностей животного.

При остром тяжелом течении болезни у новотельных коров на первый план выступают невротический, гастроэнтеральный и гепатотоксический

синдромы. Животные временами возбуждены, раздражены, отмечается гиперестезия. Возбуждение в скором времени переходит в угнетение и животные становятся вялыми, сонливыми и больше лежат. Деятельность рубца ослаблена, движения рубца вялые, у животных отмечается запор либо понос. Нередко наблюдается сопорозное или коматозное состояние. Часто отмечается развитие симптомов токсической дистрофии печени: угнетение, депрессия, сонливость, увеличение и болезненность печени, печеночная кома, которая нередко заканчивается гибелью животного.

Чаще кетоз протекает в подострой и хронической формах. У больных животных отмечается матовость шерстного покрова и глазури копытного рога, угнетение и вялость, ослабление реакции на внешние раздражители, животные много лежат, неохотно встают, движения медлительные и осторожные, нервно-мышечный тонус понижен и наблюдается мышечная дрожь.

Аппетит снижается. Животные неохотно поедают концентраты и предпочитают сено, корнеплоды и корма, сдобренные патокой. Динамика рубца периодически ослаблена, сокращения вялые, укороченные, жвачка нерегулярная. Область печеночного притупления болезненная, увеличена спереди и вниз. При перкуссии верхней части 11-12-го межреберий нередко отмечается тимпанический звук.

Пульс учащен, иногда ослаблен. Тоны сердца слабые, приглушены, нередко расщеплены или раздвоены, наблюдается аритмия.

В начале заболевания дыхание учащается, а затем приходит в норму. Упитанность и продуктивность животных снижается.

Половой цикл нарушается, сервис-период удлиняется и наступает бесплодие. Так как заболевание нередко начинается в сухостойный период, то у отелившихся животных встречаются задержание последа, телята рождаются ослабленными и с пониженной устойчивостью к желудочно-кишечным болезням.

Характерными признаками кетоза являются кетонемия, кетонурия и кетоналактация. У здоровых новотельных коров в крови содержится до 8 мг% кетоновых тел (ацетоуксусной, β -оксимасляной кислот, ацетона), в молоке – 6-8, в моче – 9-19 мг%. Выраженные кетонемия, кетонурия и кетоналактация характерны для начальной стадии болезни. При затяжном течении болезни содержание кетоновых тел в крови и молоке близко к норме или несколько превышает ее, а кетонурию не констатируют.

Для кетоза характерна гипогликемия, причем между содержанием сахара и уровнем кетоновых тел в крови имеется обратная зависимость. Так, при кетозе уровень глюкозы в крови снижается до 1,4-1,9 ммоль/л при норме 2,2-3,3 ммоль/л.

Содержание общего белка значительно превышает физиологическую норму, причем гиперпротеинемия ярче проявляется при хроническом течении болезни и осложнении кетоза вторичной остеодистрофией. Как правило, повышение сывороточных белков идет за счет глобулинов, а уровень альбуминов при этом снижается.

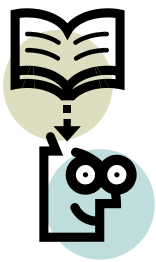
Заключение

Поступающие в организм питательные вещества обеспечивают пластические и энергетические потребности животного организма. Особая роль в этом принадлежит липидам. Липидный обмен -- совокупность процессов переваривания и всасывания нейтральных жиров (триглицеридов) и продуктов их распада в желудочно-кишечном тракте, промежуточного обмена жиров и жирных кислот и выведение жиров, а также продуктов их обмена из организма. Понятия «жировой обмен» и «липидный обмен» часто используются как синонимы, т.к. входящие в состав тканей животных и растений входят нейтральные жиры и жироподобные соединения, объединяются под общим названием липиды.

Изучение липидного обмена должно включать в себя вопросы усвоения липидов в желудочно-кишечном тракте, основные особенности транспорта липидов в крови и значение отдельных липидов в крови и в организме в целом, энергетические характеристики обмена липидов, структурная (пластическая) роль, регуляторная функция, конечные метаболиты липидов и способы выведения их из организма.

Нарушения липидного обмена служат причиной или являются следствием многих патологических состояний.

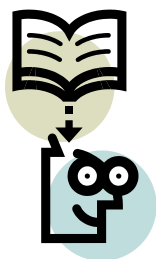
В крови млекопитающих существует несколько жировых фракций, а также промежуточные метаболиты липидного метаболизма – кетоновые тела. Определение отдельных показателей или оценка общего липидного состава крови, определение липопротеинов крови и факторов, влияющих на усвоение и выведение из организма различных липидов, имеет важное клинико-диагностическое значение, позволяет определить характер нарушений липидного обмена и на основании этого сформировать возможности проведения эффективной поддерживающей терапии.



ПРОВЕРЬ СЕБЯ

1. Какова биологическая роль липидов в организме?
2. Какие функции выполняют липиды в биологических мембранах?
3. Какие биологически активные вещества (витамины, гормоны и др.) образуются из липидов в организме?
4. Какие липиды участвуют в построении биологических мембран?
5. В каких отделах желудочно-кишечного тракта происходит переваривание липидов? Какие ферменты участвуют в переваривании липидов? Где они образуются и какие липиды расщепляют?
6. С чем связаны нарушения переваривания липидов в желудочно-кишечном тракте?
7. Как осуществляется всасывание различных классов липидов?
8. Что понимают под ресинтезом липидов? Назовите этапы ресинтеза триглицеридов и фосфолипидов. Продукты ресинтеза и их судьба в организме.
9. Механизмы транспорта липидов в сыворотке крови. Строение липопротеидов.
10. Какие гормоны стимулируют и тормозят липолиз?
11. Что такое карнитин? Объясните его роль в обмене высших жирных кислот (ВЖК).
12. В каких тканях организма процесс β -окисления ВЖК - основной источник энергии, а в каких никогда не используются как источники энергии? Каковы основные источники ВЖК в организме?
13. Где и как используются кетоновые тела в норме? Расшифруйте понятия: кетонемия, кетонурия, кетоацидоз. Какие причины вызывают эти состояния?

14. Нейрогуморальная регуляция липидного обмена.
15. Какая связь существует между нарушением липидного обмена и развитием метаболического ацидоза?
16. Накоплением каких веществ сопровождается метаболический ацидоз при нарушении липидного метаболизма?
17. Опишите пути использования ацетил-КоА.
18. Какой гормон регулирует некетогенные пути метаболизма ацетил-КоА?
19. Какое влияние оказывает ацидоз на состояние ионного баланса клеток?
20. Опишите механизм гипервентиляции при ацидозе.
21. Опишите значение ЛЖК в метаболизме крупного рогатого скота.
22. Какие факторы способствуют развитию кетоза у крупного рогатого скота?
23. Почему кетоз чаще формируется у высокопродуктивных животных?
24. Назовите основные причины нарушений жирового обмена в организме.
25. Что может быть причиной нарушений переваривания и всасывания липидов в кишках?
26. Какие изменения состава крови могут быть проявлением нарушений транспорта липидов в организме?
27. Какими классами представлены липопротеиды плазмы крови?
28. Какие механизмы лежат в основе увеличения массы жировой ткани при ожирении?
29. Что такое продукционная и ретенционная гиперлиппротеинемия?
30. В чем состоит патогенетическое значение гиперлиппротеинемий?



Тестовые задания

1. Переваривание липидов осуществляется в:
 - 1) ротовой полости;
 - 2) желудке;
 - 3) двенадцатиперстной кишке;
 - 4) тонком кишечнике;
 - 5) толстом кишечнике.
2. Роль желчных кислот в переваривании жиров состоит в:
 - 1) эмульгировании жира;
 - 2) активации панкреатической липазы;
 - 3) образовании мицеллы и всасывании липидов;
 - 4) ресинтезе липидов в стенке кишечника;
 - 5) транспорте липидов в кровь.
3. Какие последствия может иметь нарушение всасывания жиров:
 - 1) стеаторея;
 - 2) гиповитаминоз D;
 - 3) гиповитаминоз К;
 - 4) ухудшение зрения в темноте (куриная слепота);
 - 5) гиповитаминоз РР;
 - 6) нарушение синтеза насыщенных кислот;
 - 7) уменьшение содержания арахидоновой кислоты в тканях.
4. Ресинтез жиров осуществляется:
 - 1) в печени;
 - 2) в стенке кишечника;
 - 3) в просвете кишечника;
 - 4) в двенадцатиперстной кишке;

- 5) в мышцах.
5. В состав желчи входят:
 - 1) холестерин;
 - 2) аминокислоты;
 - 3) желчные кислоты;
 - 4) желчные пигменты;
 - 5) глюкоза.
6. Основные причины нарушения переваривания и всасывания жира:
 - 1) нарушение поступления желчи в кишечник;
 - 2) отсутствие секреции трипсина;
 - 3) затруднение поступления панкреатического сока в кишечник;
 - 4) недостаточная секреция H_2CO_3 ;
 - 5) недостаточная секреция HCl .
7. Вещества, входящие в состав мицелл, всасывающихся в тонком кишечнике:
 - 1) триацилглицерины;
 - 2) моноацилглицерины;
 - 3) жирные кислоты;
 - 4) эфиры холестерина;
 - 5) холестерин;
 - 6) таурохолевая кислота;
 - 7) гликохолевая кислота.
8. Какие нарушения в обмене липидов наблюдаются при недостаточном поступлении желчных кислот в кишечник:
 - 1) пересыщение желчи холестерином;
 - 2) склонность к образованию желчных камней;
 - 3) появление в фекалиях нерасщепленных жиров;
 - 4) недостаточность линолевой и леноленовой кислот;
 - 5) недостаточность неземенимых аминокислот;
 - 6) гиповитаминоз жирорастворимых витаминов А, D, Е, К.

9. Транспортные формы липидов:

- 1) хиломикроны;
- 2) пре- β -липопротеины;
- 3) β -липопротеины;
- 4) α -липопротеины;
- 5) жирные кислоты.

10. Мобилизация жира из жировых депо регулируется:

- 1) адреналином;
- 2) тироксином;
- 3) глюкагоном;
- 4) соматотропным гормоном;
- 5) инсулином.

11. Конечный продукт окисления жирных кислот:

- 1) β -липопротеины;
- 2) ацетил-КоА;
- 3) β -оксицил-КоА;
- 4) ацил-КоА;
- 5) еноил-КоА.

12. Кетоновые тела:

- 1) мевалоновая кислота;
- 2) β -оксимасляная кислота;
- 3) ацетоуксусная кислота;
- 4) масляная кислота;
- 5) ацетон.

13. Пути использования ацетил-КоА в организме:

- 1) синтез холестерина;
- 2) синтез жирных кислот;
- 3) цикл Кребса;
- 4) синтез гликогена;
- 5) синтез кетоновых тел.

14. Установите правильную последовательность событий при переваривании и всасывании жиров:

- 1) эмульгирование пищевых липидов;
- 2) гидролиз жиров под действием панкреатической липазы;
- 3) секреция холецистокинина при приеме пищи;
- 4) секреция желчных кислот;
- 5) образование смешанных мицелл;
- 6) всасывание продуктов гидролиза.

15. Установите порядок событий при физической работе:

- 1) увеличение секреции адреналина;
- 2) диссоциация субъединиц протеинкиназы A;
- 3) увеличение количества цАМФ в адипоцитах;
- 4) фосфорилирование гормончувствительной липазы;
- 5) гидролиз ТАГ в адипоцитах;
- 6) β -окисление жирных кислот в мышцах.

16. Синтез кетоновых тел активируется, когда:

- 1) концентрация инсулина в крови повышена;
- 2) концентрация жирных кислот в крови повышена;
- 3) скорость реакции ЦТК в печени увеличена;
- 4) скорость β -окисления в митохондриях печени выше норм.

17. Биоэнергетика миокарда построена в основном на:

- 1) глюкозе;
- 2) жирных кислотах.

18. Стеаторея является показателем:

- 1) алиментарной жировой недостаточности;
- 2) ожирения;
- 3) нарушения переваривания и всасывания липидов.

19. Нарушение транспорта хиломикронов обусловлено недостатком :

- 1) альбуминов;
- 2) глобулинов;
- 3) апопротеинов.

20. При легочных заболеваниях лучше применять диету:

- 1) бедную жирами;
- 2) богатую жирами;
- 3) не является важным.

21. Липопексическая функция присуща:

- 1) всем органам;
- 2) мышцам;
- 3) лёгким;
- 4) печени.

22. Липолиз в организме прямо тормозит:

- 1) инсулин;
- 2) адреналин;
- 3) глюкагон;
- 4) тироксин.

23. Самыми богатыми по содержанию холестерина являются липопротеины:

- 1) высокой плотности;
- 2) низкой плотности;
- 3) очень низкой плотности;
- 4) хиломикроны.

24. Ретенционная гиперлипопротеинемия возникает:

- 1) в результате дефицита липазы в кишечнике;
- 2) дефицита желчных кислот;
- 3) при усиленной мобилизации липидов из депо;
- 4) избыточном поступлении липидов в организм с кормом.

25. Транспортная гиперлипопротеинемия возникает:

- 1) в результате дефицита липазы в кишечнике;

- 2) дефицита желчных кислот;
- 3) при усиленной мобилизации липидов из депо;
- 4) избыточном поступлении липидов в организм с кормом.

26. Следствием нарушения β -окисления жирных кислот в организме может быть:

- 1) ацидоз;
- 2) алкалоз;
- 3) авитаминоз.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ	адренокортикотропный гормон.
АМФ	аденозинмонофосфат, аденозинмонофосфорная кислота.
АТФ	аденозинтрифосфорная кислота, аденозинтрифосфат.
ГЛ	гормонзависима ялипаза.
ЛП	липопротеины.
ЛПОНП	липопротеины очень низкой плотности.
ЛППП	липопротеины промежуточной плотности.
ЛПНП	липопротеины низкой плотности.
ЛПВП	липопротеины высокой плотности.
НАД	Никотинамиддинуклеотид.
НАДФН	никотинамид-динуклеотидфосфат, восстановленная форма.
НЭЖК	неэстерифицированные жирные кислоты.
СЖК	свободные (неэстерифицированные) жирные кислоты.
ТАГ	триацилглицерины.
ХС	холестерин.
цАМФ	циклический аденозинмонофосфат.
ЩУК	щавелево-уксусная кислота.
ЭХ	эфиры холестерина.
ВЖК	высшие жирные кислоты.
СТГ	соматотропный гормон.
ТТГ	тиреотропный гормон.
ФЛ	фосфолипиды.

ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИЙ СПРАВОЧНИК

Амфифильность - свойство молекул веществ (как правило, органических), одна часть которых гидрофильна, а другая гидрофобна. К амфифильным веществам относятся, например, фосфолипиды, а также липопроотеиды. Белки также обладают амфифильными свойствами, так как обычно в их состав входят аминокислоты с гидрофильными и с гидрофобными радикалами. За счет амфифильных свойств фосфолипидов при взаимодействии с водой они формируют мицеллы, липосомы и липидные бислои.

Адипоциты – клетки жировой ткани.

Апопротеины – специфические транспортные белки липопротеиновых частиц. Апо В-48 находится в хиломикронах и образуется в кишечнике. Является основным транспортным белком «экзогенных» триглицеридов и переносит их из кишечника в плазму крови, в мышечную и жировую ткани.

- Апо В-100 образуется в печени, входит в состав ЛПОНП и переносит эндогенные (синтезированные в печени) триглицериды в мышечную и жировую ткани.

- Апо А-1 является основным компонентом ЛПВП, которые переносят холестерин (ХС) из периферических тканей в печень.

- Апо С- II является кофактором для липопротеин-липазы, которая гидролизует триглицериды в хиломикронах и ЛПОНП. АпоС- II находится на поверхности хиломикронов и ЛПОНП.

- Апо Е связывает рецепторы печени с ремнантами ЛПОНП, которые поступают в печень и из них образуются ЛПНП. АпоЕ находится на поверхности ЛПОНП.

- АпоВ связывает рецепторы периферических тканей с ЛПНП, которые вносят в них ХС.

- АпоА связывает периферические рецепторы с ЛПВП, которые транспортируют холестерин из тканей и доставляют в печень.

Арахидоновая кислота (эйкозатетраеновая кислота; 5, 8, 11, 14-эйкозатетраеновая) - полиненасыщенная жирная кислота, входящая в состав мембранных фосфолипидов тромбоцитов и эндотелиальных клеток. Высвобождается из фосфолипидов под действием фосфолипазы А₂ и фосфолипазы С, активируемых коллагеном, тромбином, АДФ и другими биологически активными веществами. Свободная арахидоновая кислота быстро метаболизируется, превращаясь в высокоактивные соединения - простагландины и тромбоксаны.

Существуют два основных пути метаболизма арахидоновой кислоты: циклоксигеназный и липоксигеназный. Циклоксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты приводит к образованию простагландинов и тромбоксана А₂,

липоксигеназный - к образованию лейкотриенов. В тучных клетках легких синтезируются как простагландины, так и лейкотриены, в базофилах - только лейкотриены.

Арахидоновая кислота и ее производные могут взаимодействовать с другими системами передачи информации в клетке, модулируя их сигналы.

Ацетил-КоА-карбоксилаза – фермент, катализирующий первую реакцию в биосинтезе жирных кислот.

Ацетилкоэнзим А (син. ацетил-КоА) – макроэргический продукт конденсации коэнзима А с уксусной кислотой; в форме ацетилкоэнзима А уксусная кислота участвует в различных обменных реакциях в организме, например в синтезе холестерина, стероидных гормонов, кетонных тел.

Аденилатциклаза – фермент класса лиаз. Локализован в цитоплазматических мембранах живых клеток; катализирует образование циклического 3', 5'-аденозинмонофосфата (цАМФ) из АТФ. цАМФ вызывает активацию двух типов протеинкиназ в цитоплазме клетки, ведущих к фосфорилированию внутриклеточных белков. Это повышает или снижает проницаемость мембран, активность и количество ферментов, т. е. вызывает типичные для гормона метаболические и функциональные сдвиги жизнедеятельности клетки

Адипонектин – регуляторная субстанция, вырабатывается адипоцитами. Повышает чувствительность тканей к инсулину и толерантность к глюкозе, уменьшает содержание липидов в клетках, оказывает противовоспалительное и антиатерогенное действие. В гепатоцитах усиливает оксидацию жирных кислот в митохондриях. Усиление оксидации жирных кислот имеет следствием уменьшение содержания в клетках липидов, в первую очередь, триглицеридов. Учитывая, что внутриклеточное накопление липидов играет центральную роль в развитии инсулинрезистентности, указанный антистеатозный эффект адипонектина важен для обеспечения нормальной чувствительности к инсулину печени и скелетных мышц. При уменьшении содержания адипонектина отмечается повышенное отложение жира в клетках печени и скелетных мышц.

Стимуляция адипонектином усвоения глюкозы обеспечивается: а) улучшением чувствительности тканей к инсулину; в) повышением секреции инсулина β -клетками. Адипонектин не только улучшает чувствительность тканей к инсулину, но и способен стимулировать секрецию этого гормона.

Аденилатциклаза – фермент, катализирующий превращение АТФ в цАМФ. Ключевой фермент аденилатциклазной системы передачи сигнала. Аденилатциклаза обнаружена во всех типах клеток.

Активные производные полиненасыщенных жирных кислот — простагландины, тромбоксаны (вырабатываются тромбоцитами), лейкотриены (вырабатываются лейкоцитами). В организме простагландины, тромбоксаны и лейкотриены образуются из общего предшественника — незаменимых полиненасыщенных жирных кислот с соответствующим числом углеродных атомов и двойных связей в молекулах, в т.ч. из линолевой и арахидоновой кислот. Фактором, лимитирующим скорость их биосинтеза, является общее количество (пул) свободных жирных кислот, поэтому вещества, влияющие на гидролитическое расщепление триглицеридов, фосфолипидов и эфиров холестерина, в состав которых входят полиненасыщенные жирные кислоты, могут регулировать интенсивность их образования.

Простагландины и тромбоксаны являются короткоживущими соединениями. Время полужизни некоторых из них исчисляется секундами. Быстрое разрушение простагландинов обуславливает локальность их эффектов — они действуют главным образом в месте их синтеза. Метаболизм простагландинов, приводящий к их быстрой инактивации, осуществляется во всех тканях, но особенно активно в легких, печени и почках.

Биологическое действие простагландинов многообразно благодаря их большому разнообразию. Простагландины F1 и D2 вызывают сокращение бронхов, а простагландин E₂ — их расслабление.

Тромбоксан A₂ сокращает стенки кровеносных сосудов и повышает АД, а простагландин I₂ оказывает сосудорасширяющее действие, сопровождающееся гипотензивным эффектом.

Антагонистические взаимоотношения между тромбоксаном A₂ и простагландином I₂ проявляются и при их действии на систему свертывания крови: тромбоксан A₂ является мощным природным индуктором агрегации тромбоцитов, а простагландин I₂, синтезирующийся в стенках кровеносных сосудов, выполняет в организме человека и животных роль ингибитора агрегации тромбоцитов. Соотношение простагландина I₂ и тромбоксана A₂ имеет важное значение для нормального функционирования сердечно-сосудистой системы.

Простагландины снижают выделение желудочного сока и уменьшают его кислотность, являются медиаторами воспаления и аллергических реакций, принимают участие в деятельности различных звеньев репродуктивной системы, играют важную роль в регуляции деятельности почек, оказывают влияние на различные эндокринные железы. Нарушение биосинтеза простагландинов может стать причиной развития тяжелых патологических состояний.

de novo – вновь, с самого начала, - например, синтез макромолекулы из максимально простых предшественников в противоположность синтезу из каких-либо метаболитов сложного строения или возникновение (но не наследование от родителей) хромосомной перестройки.

G-белки (ГТФ-связывающие белки) - универсальные посредники при передаче сигналов от рецепторов к ферментам клеточной мембраны, катализирующим образование вторичных посредников гормонального сигнала.

Инотропное действие (ино- + греч. tropos - направление) – действие какого-либо фактора, изменяющее силу мышечного сокращения. Например, положительное инотропное действие – увеличение амплитуды сердечных сокращений, отрицательное – уменьшение амплитуды сердечных сокращений.

Липопексическая функция лёгких – способность лёгких задерживать липиды.

Никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ, NADP) — широко распространённый в природе кофермент некоторых дегидрогеназ — ферментов, катализирующих окислительно-восстановительные реакции в живых клетках. NADP принимает на себя водород и электроны окисляемого соединения и передает их на другие вещества. Используется для превращения веществ, окисленных в восстановленные: $\text{НАДФН}_2 + \text{вещество} = \text{НАДФ} + \text{вещество}$ H_2 или восстановленных в окисленные: $\text{вещество} + \text{НАДФ} = \text{вещество} + \text{НАДФН}_2$.

Пример: $\text{НАДФН}_2 + \text{щавелево-уксусная кислота (окисленное соединение)} = \text{НАДФ} + \text{яблочная кислота (восстановленное соединение)}$.

Пентозофосфатный путь (пентозный путь, гексозомонофосфатный шунт) – последовательность ферментативных реакций окисления глюкозо-6-фосфата до CO_2 и H_2O , происходящих в цитоплазме живых клеток и сопровождающихся образованием восстановленного кофермента — НАДФН.

Пентозный путь цикличен по самой природе. Характерная особенность анаэробной фазы— переход от продуктов гликолиза к образованию фосфопентоз, необходимых для синтеза нуклеотидов и нуклеиновых кислот, и наоборот, использование продуктов пентозного пути для перехода к гликолизу.

Пентозный путь не является основным для обмена глюкозы и обычно не используется клеткой для получения энергии.

Биологическое значение заключается в снабжении клетки восстановленным НАДФ, необходимым для биосинтеза жирных кислот, холестерина, стероидных гормонов, пуринов и других важнейших соединений. У млекопитающих высокая активность пентозного пути обнаружена в печени, коре надпочечников, жировой ткани, молочной

железе в период лактации и в эмбриональных тканях, а низкая активность — в сердечной и скелетных мышцах.

Протеинкиназы – большая группа ферментов, катализирующая перенос концевых остатков фосфата с АТФ на различные группы в структуре белка. Это является эффективным способом регуляции активности ферментов, внутриклеточных белков, передачи гормонального сигнала.

Ренин-ангиотензиновая система (РАС). Часть протеинов РАС синтезируются жировыми клетками: ренин, ангиотензиноген (АТГ), ангиотензин-1 (АТ-1), ангиотензин-2 (АТ-2), рецепторы к ангиотензиногенам, ангиотензин превращающий фермент (АПФ). Одновременно с влиянием РАС в развитии артериальной гипертензии также установлено ее значение для жировой ткани и энергетического метаболизма.

АТ-2 стимулирует рост и дифференцировку адипоцитов, усиливает липогенез и угнетает липолиз, активирует глюконеогенез и гликогенолиз. В жировой ткани АТ-2 связывается с рецепторами адипоцитов, а также с рецепторами стромы и нервных окончаний и тем самым влияет не только на метаболизм жировой ткани, но и на кровообращение в ней и реакции на нервные импульсы. Кроме того, РАС в жировой ткани регулирует секрецию простагландина, NO, лептина.

Изменения в работе РАС могут способствовать ожирению и развитию инсулинрезистентности.

Ремнанты – остатки.

Фосфоорилазы – ферменты, катализирующие в клетках присоединение остатка фосфорной кислоты к углеводам и другим веществам. Играют ключевую роль в мобилизации запасных углеводов, участвуя в расщеплении крахмала и гликогена.

Цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса, цитратный цикл, цикл лимонной кислоты) — центральная часть общего пути катаболизма, циклический биохимический аэробный процесс, в ходе которого происходит превращение двух- и трёхуглеродных соединений, образующихся как промежуточные продукты в живых организмах при распаде углеводов, жиров и белков до CO_2 . При этом освобождённый водород направляется в цепь тканевого дыхания, где в дальнейшем окисляется до воды, принимая непосредственное участие в синтезе универсального источника энергии — АТФ. Цикл Кребса — это ключевой этап дыхания всех клеток, использующих кислород, центр пересечения множества метаболических путей в организме. Это важный источник молекул-предшественников, из которых в ходе других биохимических превращений синтезируются аминокислоты, углеводы, жирные кислоты и др.

Циклический АМФ (цАМФ) – универсальный посредник передачи внутриклеточного сигнала с внешней стороны клеточной мембраны к эффекторным системам клетки, действие которых вызывает генерализованную реакцию клетки на воздействие внешнего биологически активного вещества, например гормона. цАМФ синтезируется из АТФ при посредстве фермента аденилатциклазы. Гормоны, которые действуют через цАМФ, осуществляют свою биологическую функцию путем фосфорилирования специфических ферментов и посредством этого изменяют (увеличивают или уменьшают) их активность.

Эндергонические реакции — химические реакции, сопровождающиеся увеличением свободной энергии. Реакции, в которых разность между свободной энергией образования продуктов реакции и свободной энергией образования исходных веществ является величиной положительной.

цАМФ - вторичный посредник, участвующий в регуляции активности фермента протеинкиназы А.

Этерификация (реакция) – (от др.-греч — эфир и лат. facio — делаю) — реакция образования сложных эфиров при взаимодействии кислот и спиртов. Реакции этерификации обратимы, а следовательно, ограничены состоянием равновесия. Реакции, обратные этерификации, состоящие в том, что сложный эфир, присоединяя воду, превращается в спирт и кислоту, называются реакциями омыления или гидролиза.

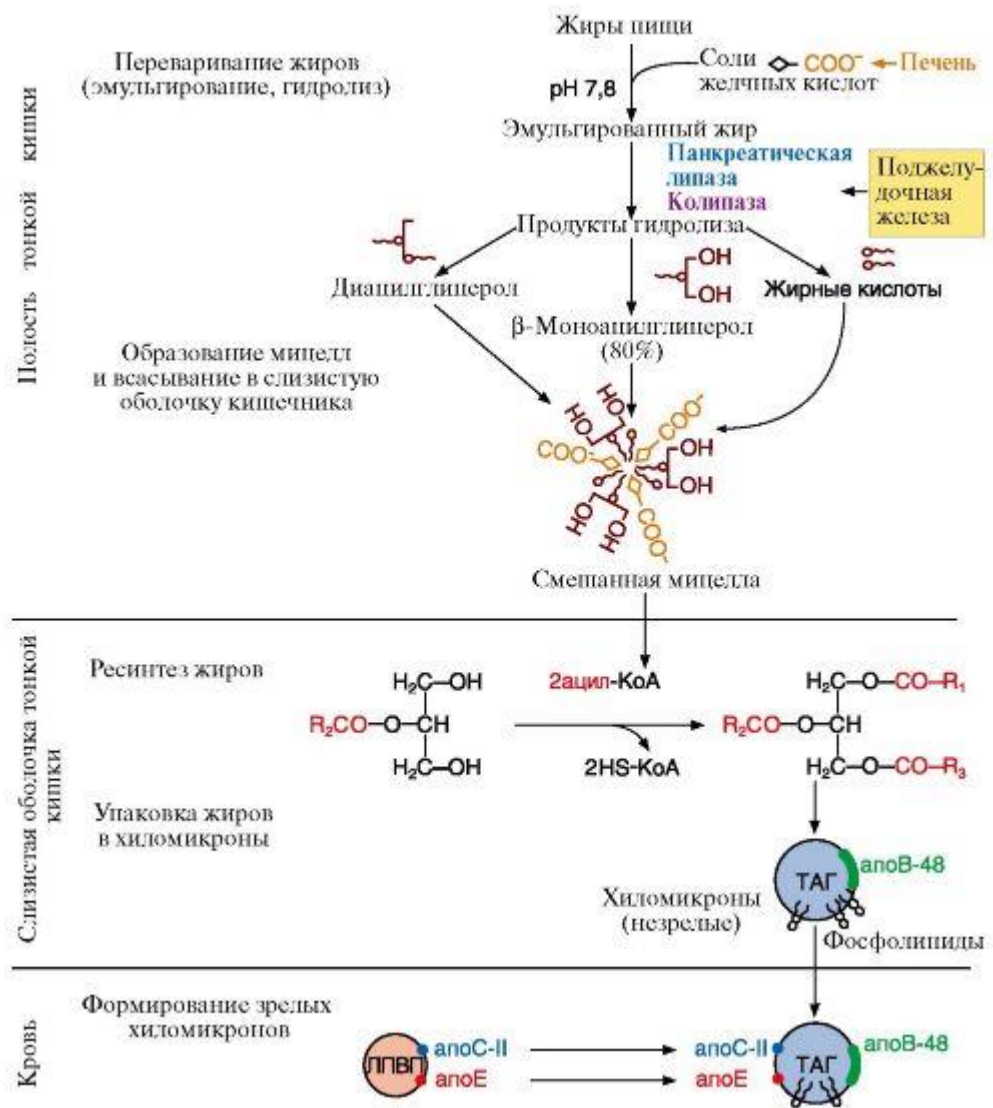


Рис. 1. Этапы переваривания и всасывания липидов

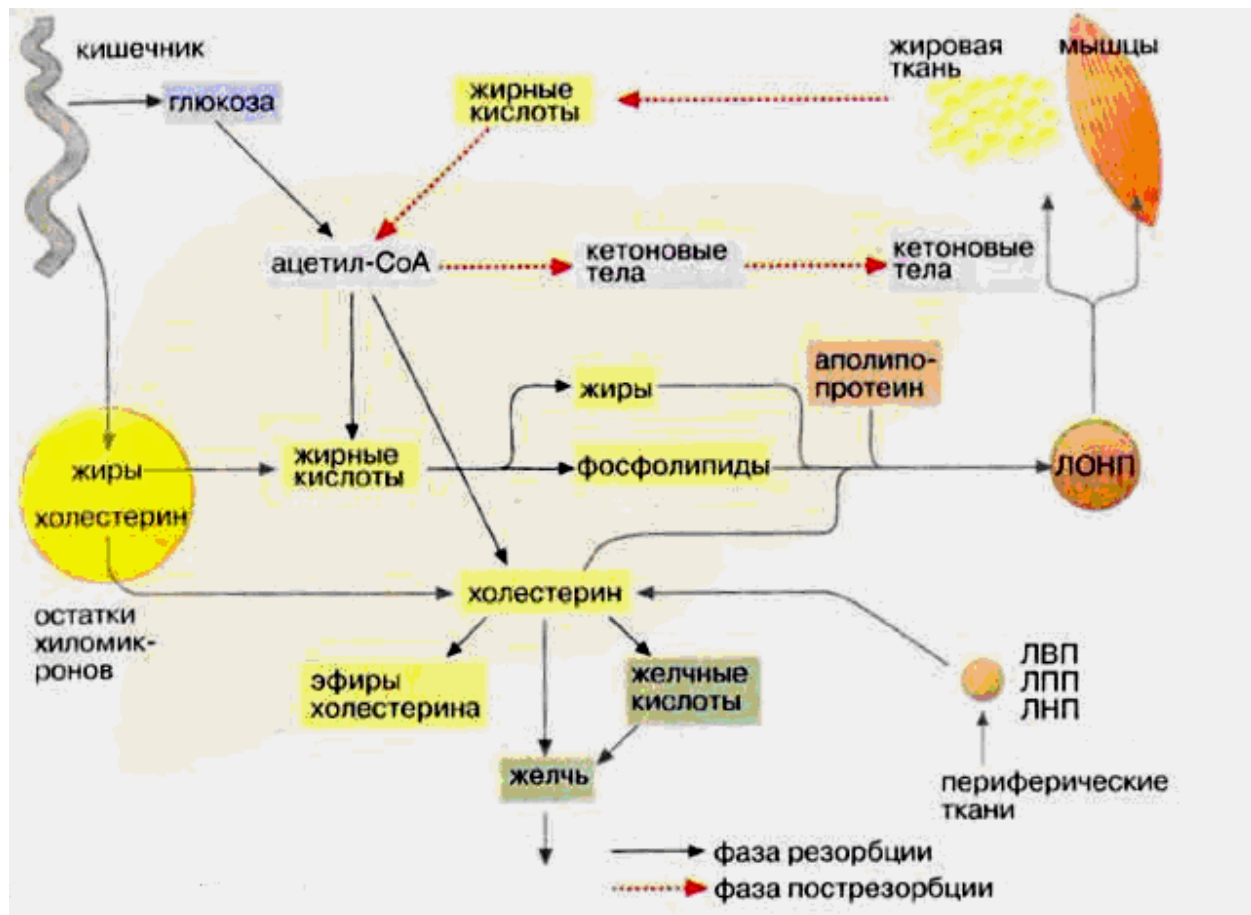


Рис. 2. Этапы межтучного обмена липидов

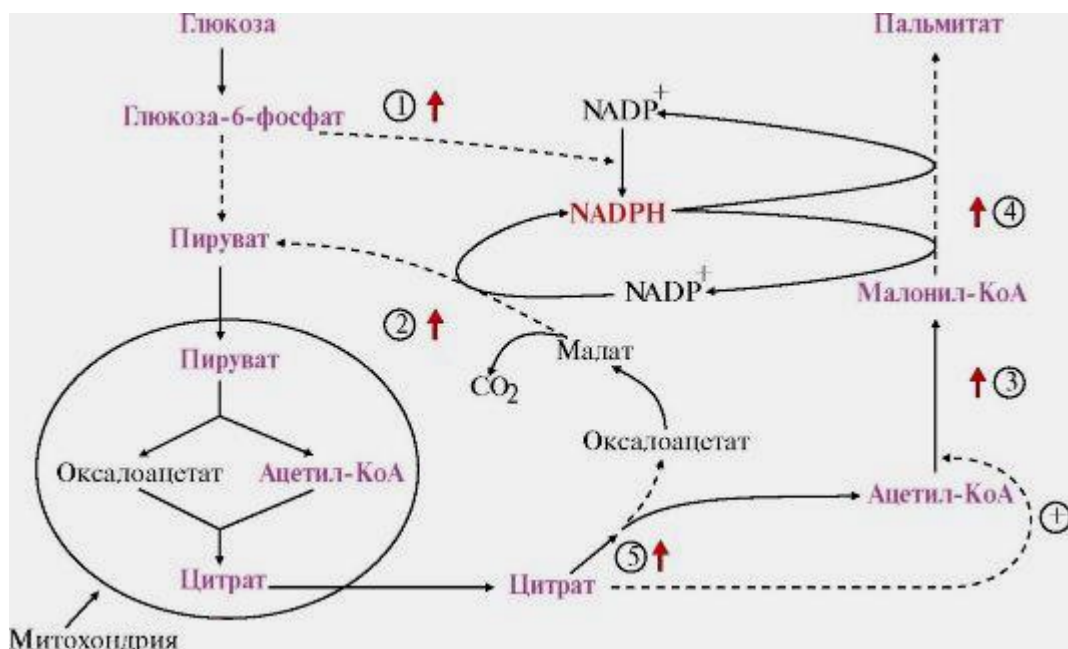


Рис. 3. Синтез жирных кислот из продуктов катаболизма глюкозы. При длительном избыточном потреблении углеводов под действием инсулина происходит индукция синтеза ферментов, участвующих как в образовании субстратов синтеза жирных кислот, так и непосредственно в их синтезе: 1 - глюкозо- 6-фосфат- дегидрогеназа, 2 - малик-фермент, 3 - ацетил-КоА-карбоксилаза, 4 - синтаза жирных кислот, 5 – цитратлиаза

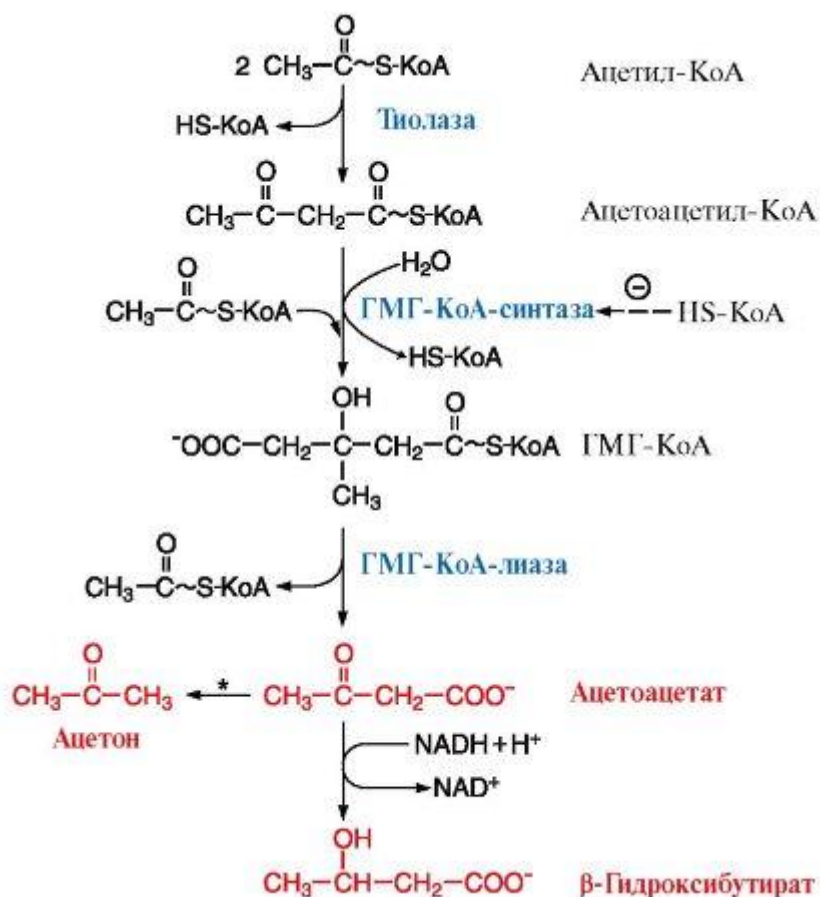


Рис. 4. Синтез кетонových тел в митохондриях гепатоцитов

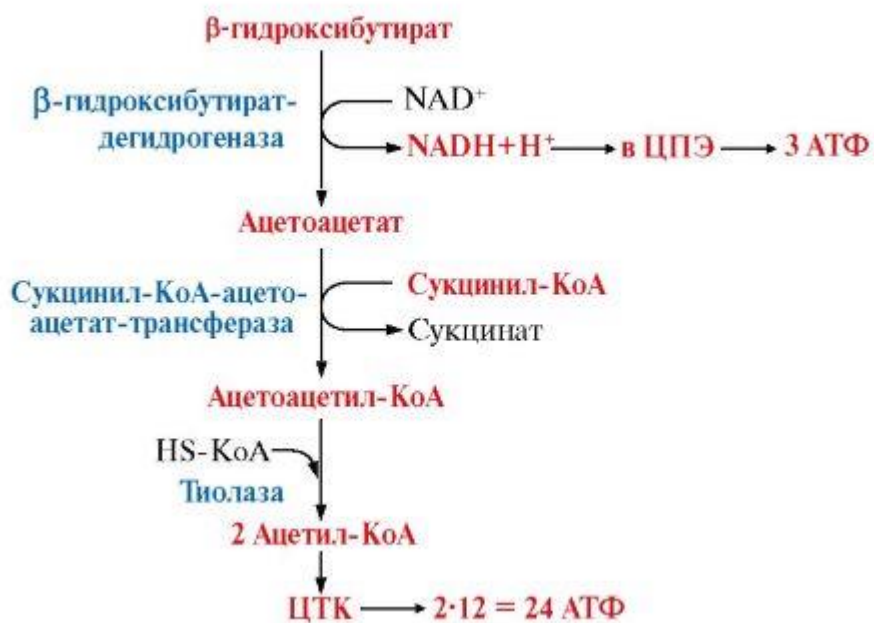


Рис. 5. Окисление кетонových тел: ЦПЭ – цепь переноса электронов; ЦТК – цикл трикарбонových кислот

Цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса)

Цикл трикарбоновых кислот (ЦТК), цикл лимонной кислоты, цикл Кребса, широко представленный в организмах животных, растений и микробов путь окислительных превращений ди- и трикарбоновых кислот, образующихся в качестве промежуточных продуктов при распаде белков, жиров и углеводов. Открыт Х. Кребсом и У. Джонсоном (1937).

ЦТК локализован в митохондриях, начинается с лимонной кислоты и заканчивается образованием щавелево-уксусной кислоты (ЩУК), CO_2 и восстановлением коферментов дегидрогеназ:

- никотинамидадениндинуклеотида (НАД)
- флавинадениндинуклеотида (ФАД).

К субстратам ЦТК относятся трикарбоновые кислоты — лимонная, цис-аконитовая, изолимонная, щавелево-янтарная и дикарбоновые кислоты — кетоглутаровая, янтарная, фумаровая, яблочная и щавелевоуксусная.

К субстратам ЦТК следует отнести и уксусную кислоту, которая в активной форме, т.е. в виде ацетилкофермента А (ацетил-КоА), участвует в конденсации с ЩУК, приводящей к образованию лимонной кислоты. Именно ацетильный остаток, вошедший в структуру лимонной кислоты, подвергается окислению; атомы углерода окисляются до CO_2 , атомы водорода частично акцептируются коферментами дегидрогеназ, частично в протонированной форме переходят в раствор, то есть в окружающую среду.

Обычно указывают на пировиноградную кислоту (пируват), образующуюся при гликолизе в реакциях переаминирования и занимающую одно из центральных мест в перекрещивающихся путях обмена веществ, как на исходное соединение для образования ацетил-КоА. Под влиянием фермента сложной структуры — пируватдегидрогеназы — осуществляется окисление пирувата с образованием CO_2 (первое декарбоксилирование), ацетил-КоА и происходит восстановление НАД (рисунок 6). Однако

окисление пирувата – далеко не единственный путь образования ацетил-КоА, который является характерным продуктом митохондриального окисления жирных кислот (фермент тиолаза), а также реакции обратной конденсации при образовании лимонной кислоты и др. Все ферменты, участвующие в реакциях цикла локализованы в митохондриях, причём большинство из них прочно связаны с мембранными структурами.

Образование лимонной кислоты, с превращения которой и начинается собственно ЦТК, является реакцией эндергонической, и её реализация возможна благодаря использованию богатой энергией связи ацетильного остатка с КоА $[\text{CH}_3(\text{O})\text{C}\sim\text{SKoA}]$.

Далее следует изомеризация лимонной кислоты в изолимонную через промежуточную стадию образования цис-аконитовой кислоты.

Продуктом дальнейшего превращения изолимонной кислоты под влиянием соответствующей дегидрогеназы является щавелево-янтарная кислота, декарбоксилирование которой (вторая молекула CO_2) приводит к α -кетоглутаровой кислоте.

Кетоглутаратдегидрогеназа по ряду характеристик (высокая молекулярная масса, сложная многокомпонентная структура, ступенчатые реакции, частично те же коферменты и т.д.) напоминает действие пируватдегидрогеназы. Продуктами реакции являются CO_2 (третье декарбоксилирование), $\text{НАДН}\times\text{H}^+$ и сукцинил-КоА. На этой стадии включается сукцинил-КоА-синтетаза, катализирующая обратимую реакцию образования свободного сукцината.

При этой реакции осуществляется так называемое субстратное фосфорилирование, т.е. образование богатого энергией гуанозинтрифосфата (ГТФ) или аденозинтрифосфата (АТФ) за счёт гуанозиндифосфата (ГДФ) и минерального фосфата (Р) с использованием энергии сукцинил-КоА.

После образования сукцината вступает в действие сукцинатдегидрогеназа — флавопротеид, приводящий к фумаровой кислоте. Фумараза обеспечивает равновесие между фумаровой кислотой и яблочной, а

дегидрогеназа яблочной кислоты (кофермент — НАД⁺) приводит к завершению цикла, т.е. к образованию щавелево-уксусной кислоты. На этой стадии повторяется реакция конденсации (конденсирующий фермент) между щавелево-уксусной кислотой и ацетил-КоА, приводящая к образованию лимонной кислоты.

Энергетическая эффективность рассмотренных процессов невелика. Однако образующиеся при окислении пирувата и в последующих реакциях цикла Кребса 4 моля НАДН, 1 моль ФАДН₂ и 3 моля СО₂ являются важными продуктами окислительных превращений. Особенно это касается восстановленных форм НАД и ФАД. Дальнейшее их окисление осуществляется ферментами дыхательной цепи и сопряжено с фосфорилированием, т.е. образованием АТФ за счёт этерификации минерального фосфата.

На каждую полностью окисленную до СО₂ и Н₂О молекулу пирувата приходится образование не менее 15 богатых энергией фосфатных связей. Процесс окисления НАДН и ФАДН₂ ферментами дыхательной цепи энергетически весьма эффективен, происходит с использованием кислорода воздуха, приводит к образованию воды и служит основным источником энергетических ресурсов клетки. Однако в его непосредственной реализации ферменты ЦТК не участвуют.

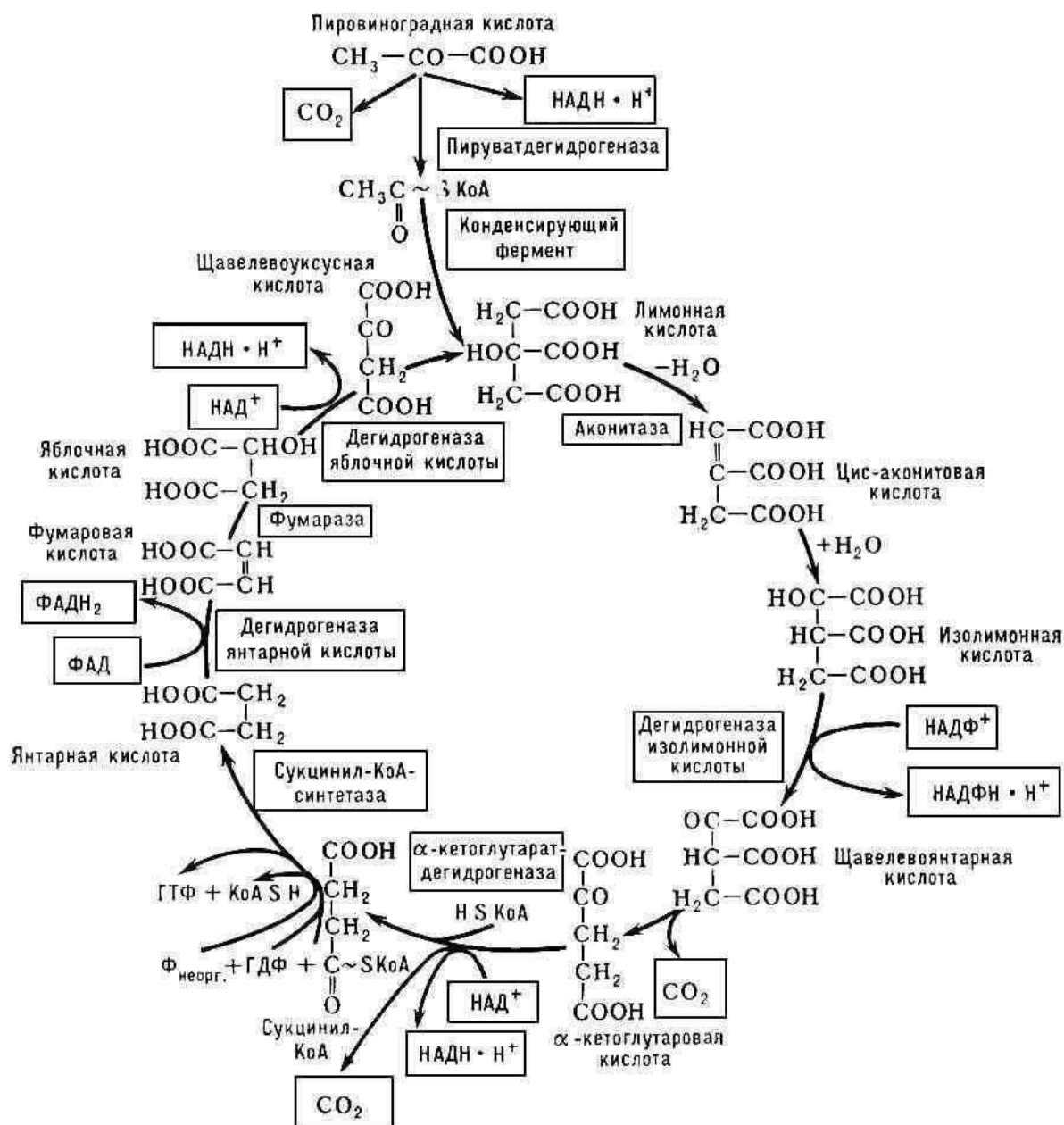


Рис. 6. Цикл трикарбоновых кислот

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. AOCS – Общественная организация, объединяющая исследователей в области липидов (American Oil Chemists' Society) [Электрон. ресурс]. – Режим доступа: <http://lipidlibrary.aocs.org>.
2. Аметов А.С. Влияние лептина на регуляцию массы тела [Электрон. ресурс]/ А.С. Аметов, Т.Ю.Демидова, А.Л. Целиковская. – Режим доступа: <http://www.nedug.ru/lib/lit/endocr/01oct/endocr3/endocr.htm>.
3. Bach D, Phospholipid/cholesterol model membranes: formation of cholesterol crystallites. D. Bach, E.Wahtel // Biochim. Biophys. Acta.–2003– Vol – 1610: 187-197
4. Биология и медицина. [Электрон. ресурс]. – Режим доступа: <http://medbiol.ru/medbiol/new/new000005.htm>.
5. Биохимия печени [Электрон. ресурс]. – Режим доступа: <http://dendrit.ru/page/show/mnemonick/bhpech/>.
6. Д. Мейер. Ветеринарная лабораторная медицина. Интерпретация и диагностика: пер. с англ./ –Д.Мейер, Дж.Харви, М.:Софион, 2007.– С. 236 – 238.
7. Brown H.A. Editor Methods in Enzymology // Academic Press, San Diego.– 2007.Vol.432. 400 p
8. Brown, M.S. and Goldstein, J.L. Cholesterol feedback: from Schoenheimer's bottle to Scap's MELADL. J. Lipid Res. 50, S15-S27 (2009).
9. Грушкин А.Г. О морфофункциональных особенностях микробиоты рубца жвачных животных и роли целлюлозолитических бактерий в рубцовом пищеварении /А.Г. Грушкин, Н.С. Шевелёв //С.-х. биология. – 2008. – № 2. – С. 12 –19.
- 10.Козлова А.А. Особенности обмена липидов у телок черно-пестрого голштинизированного скота в зависимости от возраста и условий кормления : дис. канд. биол. наук: /А.А. Козлова .– Орел, 2003.- 158 с.
- 11.Крупин Е.О. Жиры в кормлении высокопродуктивных коров: /Е.О. Крупин, Ш.К. Шакиров [и др].//. Казань, 2013. – С. 52 – 63.

12. *Christie, W.W. and Han, X.* Lipid Analysis - Isolation, Separation, Identification and Lipidomic Analysis 4th edition, Oily Press, Bridgwater, U.K. 446 pp (2010).
13. *Coleman, R.A. and Lee, D.P.* Enzymes of triacylglycerol synthesis and their regulation. *Prog. Lipid Res.* 43: 134-176 (2004).
14. Cyberlipids: Resource site for lipid studies. [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.cyberlipid.org>.
15. *Demming-Adams, B. and W. W. Adams.* Antioxidants in photosynthesis and human nutrition. *Science* 298: 2149-2153 (2002).
16. *Зайчик А.Ш.* Основы патохимии /А.Ш. Зайчик, А.П. Чурилов. – СПб., 2001. – 688 с.
17. *Fahy E., Subramaniam S., Murphy R., Nishijima M., Raetz C., Shimizu T., Spener F., van Meer G., Wakelam M. and Dennis E.A.* Update of the LIPID MAPS comprehensive classification system for lipids. *J. Lipid Res.* 50: S9-S14, (2009). PubMed ID:19098281.
18. *Human Physiology.* Dee Unglaub Silverthorn, Ph.D., University of Texas; William C. Ober, M.D.; Claire W. Garrison, R.N.; Andrew C. Silverthorn, M.D. [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://cwx.prenhall.com/bookbind/pubbooks/silverthorn2>.
19. *Khosla, C., Gokhale, R., Jacobsen, J.R. and Cane, D.E.* Tolerance and specificity of polyketide synthases. *Annu. Rev. Biochem.* 68: 219-253 (1999).
20. Lipid Library: Lipid Chemistry, Biology, Technology & Analysis. [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://lipidlibrary.aocs.org/>.
21. Липиды. Классификация липидов. Переваривание и всасывание липидов [Электрон. ресурс] – Режим доступа: <http://vunivere.ru/work5233/page9>
22. LIPIDBANK: The official database of Japanese Conference on the Biochemistry of Lipids (JCBL). [Электрон. ресурс] – Режим доступа: <http://www.lipidbank.jp>.

23. *Михин Г.Г.* Влияние субклинического кетоза коров на развитие вторичной дистонии преджелудков / Г.Г. Михин // Актуальные проблемы ветеринарной медицины и биотехнологии Сб. науч. тр. // Изв. ОГАУ, 2007. – №1 (13). С. 9.
24. *Merrill, A.H. Jr., and Sandhoff, K.* Sphingolipids: metabolism and cell signaling. In *New Comprehensive Biochemistry: Biochemistry of Lipids, Lipoproteins, and Membranes*. Vance, D. E., and Vance, J. E. editors. Elsevier Science, New York. 373-407 (2002).
25. *Moore, B.S. and Hartweck, C.* Biosynthesis and attachment of novel bacterial polyketide synthase starter units. *Nat. Prod. Rep.* 19: 70-99 (2002)
26. *Murphy, R.C. and Smith, W.L.* The eicosanoids: cyclooxygenase, lipoxygenase, and epoxygenase pathways. In *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes* 4th edition. Vance, D. E., and Vance, J. E. editors. Elsevier Science, New York. 341-371, (2002).
27. Обмен липидов [Электрон. ресурс]. – Режим доступа: http://vmede.org/sait/?page=10&id=Biokhimiya_severin_2011&menu=Biokhimiya_severin_2011
28. Обмен энергетических веществ. Эндокринная часть поджелудочной железы [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://medicedu.ru/endocrinolog/330-saharnii-diabet.html?showall=1>
29. Общая биохимия. [Электрон. ресурс] – Режим доступа: <http://biochemistry.terra-medica.ru/lekicii-po-biokhimii/24-stroenie-obmen-lipidov/143-transport-lipidov-krovi.html>
30. *Reeves, C.D.* The enzymology of combinatorial biosynthesis. *Crit. Rev. Biotechnol.* 23: 95-147 (2003).
31. *Stam, H., Schoonderwoerd, K. and Hulsmann, W.C.* Synthesis, storage and degradation of myocardial triglycerides. *Basic Res. Cardiol.* 82 (Suppl. 1): 19-28, (1987).
32. The medical biochemistry page [Электрон. ресурс]. – Режим доступа: <http://themedicalbiochemistrypage.org>.

33. *Vance, D.E. and Vance, J.E. editors. Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes 5th edition. Elsevier Science, New York. (2008).*
34. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: российские рекомендации, IV пересмотр. – М, 2009.
35. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману: в 3 ч. Ч.1. [Электрон. ресурс] – Режим доступа: http://sportswiki.ru/Клиническая_фармакология_1.
- 36.. Кольман Я. Наглядная биохимия: Пер. с нем./ *Кольман Я., Рём К.-Г* – М.: Мир, 2010. – 469 с.
37. Липиды [Электрон. ресурс] – Режим доступа: <http://steelbros.ru/threads/Липиды-Жиры.17>.
38. *Медведев Ж* Холестерин: наш друг или враг?// Наука и жизнь 2008. – №1,2 [Электрон. ресурс] – Режим доступа: <http://www.moscowuniversityclub.ru/home.asp?artId=12157>.
39. Обмен энергетических веществ. Эндокринная часть поджелудочной железы [Электрон. ресурс]. – Режим доступа: <http://medicedu.ru/endocrinolog/331-energeticheskii-obmen.html?start=20>.
40. Основные аспекты производства молока [Электрон. ресурс]. - Режим доступа: http://bizplan-uz.ru/learning/course/?COURSE_ID=4&TYPE=Y#LE61.
41. Причины нарушений переваривания липидов [Электрон. ресурс] – Режим доступа: <http://biochemistry.terra-medica.ru/lekcii-po-biohimii/24-stroenie-obmen-lipidov/139-narusheniya-perevarivaniya-lipidov.html>.
42. Строение биополимеров [Электрон. ресурс] – Режим доступа: <http://bio.fizteh.ru/student/files/biology/biolections/lection04.html>.
43. *Требухов А.В.* Субклинический кетоз коров: диагностика, лечение, профилактика: автореф., дис., канд. вет. Наук. А.В. Требухов. – М., 2005. – 19 с.
44. *Шевелев Н.С.* Роль летучих жирных кислот в обмене веществ и энергии у жвачных животных/ Н.С. Шевелёв, В.М. Мартюшов, А.Г. Грушкин// Изв. ТСХА. – 2001. № 2: – С. 160-177.