

Александрова К. В., Сінченко Д. М., Левіч С. В.

**ОБМІН СКЛАДНИХ ЛІПІДІВ:
ГЛІЦЕРОФОСФОЛІПІДІВ ТА
СТЕРОЇДІВ. РЕГУЛЯЦІЯ ТА
ПОРУШЕННЯ ОБМІНУ ЛІПІДІВ**
методичний посібник з ДИСЦИПЛІНИ «БІОЛОГІЧНА ХІМІЯ» ДЛЯ
ВИКЛАДАЧІВ

Запоріжжя, 2016

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Кафедра біологічної хімії

Александрова К. В., Сінченко Д. М., Левіч С. В.

**ОБМІН СКЛАДНИХ ЛІПІДІВ:
ГЛІЦЕРОФОСФОЛІПІДІВ ТА
СТЕРОЇДІВ. РЕГУЛЯЦІЯ ТА
ПОРУШЕННЯ ОБМІНУ ЛІПІДІВ**
методичний посібник З ДИСЦИПЛІНИ «БІОЛОГІЧНА ХІМІЯ» ДЛЯ
ВИКЛАДАЧІВ

Запоріжжя, 2016

УДК 577.115(072)
ББК 28.902я7
A46

*Рекомендовано до друку ЦМК фізико-хімічних дисциплін
(протокол № 10 від 14.04.2016 р.)*

Рецензенти:

Прийменко Б. О. д.фарм.н., професор, професор кафедри органічної хімії Запорізького державного медичного університету;

Приходько О. Б. д.біол.н., доцент, завідувач кафедри медбіології, паразитології та генетики Запорізького державного медичного університету

Автори:

Александрова К. В.,

Сінченко Д. М.,

Левіч С. В.

Александрова К. В.

A46 Обмін складних ліпідів: гліцерофосфоліпідів та стероїдів. Регуляція та порушення обміну ліпідів : методичний посібник для викладачів / К. В. Александрова, Д. М. Сінченко, С. В. Левіч. – Запоріжжя : [ЗДМУ], 2016. – 76 с.

Методичний посібник складений у відповідності до програми з біологічної хімії для проведення занять зі студентами вищих медичних навчальних закладів III-IV рівней аккредитації для спеціальності 7.12020101 «Фармація», що затверджена наказом МОН.

Методичний посібник рекомендований для використання при проведенні занять з дисципліни «Біологічна хімія».

УДК 577.115(072)
ББК 28.902я7

ISBN

ЗМІСТ

1.	АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ	5
2.	НАВЧАЛЬНІ ЦІЛІ ЗАНЯТТЯ	6
3.	ВИХОВНІ ЦІЛІ	7
4.	БАЗОВИЙ РІВЕНЬ ПІДГОТОВКИ. МІЖПРЕДМЕТНА ІНТЕГРАЦІЯ	8
5.	ЗМІСТ НАВЧАЛЬНОГО МАТЕРІАЛУ	9
6.	ПЛАН І ОРГАНІЗАЦІЙНА СТРУКТУРА ЗАНЯТТЯ	10
7.	АЛГОРИТМ ВИКОНАННЯ ЛАБОРАТОРНОЇ РОБОТИ	12
8.	КОНТРОЛЬ ВХІДНОГО РІВНЯ ЗНАНЬ З ТЕМИ	14
9.	ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ	15
10.	ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ДО ЛІЦЕНЗІЙНОГО ІСПИТУ «КРОК-1»	19
	САМОСТІЙНА РОБОТА СТУДЕНТІВ НА ЗАНЯТТІ	27
11	ТЕОРЕТИЧНИЙ МАТЕРІАЛ З ТЕМИ ЗАНЯТТЯ	28
	Біосинтез холестеролу: локалізація, вихідні субстрати, схема реакцій, регуляція процесу	28
	Транспорт холестеролу крові ліпопротеїнами	34
	Виведення холестерину з організму	41
	Синтез жовчних кислот з холестеролу і його регуляція	41
	Синтез чоловічих статевих гормонів	47
	Синтез жіночих статевих гормонів	49
	Будова і синтез кальцитріолу	51
	Жовчнокам'яна хвороба	53
	Дисліпопротеїнемії. Гіперхолестеролемія і розвиток атеросклерозу	54
	Молекулярні механізми патогенезу атеросклерозу	58
	Біохімічні основи лікування атеросклерозу і попередження розвитку інфаркту міокарда	62
	Порушення жирового обміну. Ожиріння	65
	Зміни метаболізму при цукровому діабеті	68
	Гліцерофосфоліпіди	71
	Сфінгофосфоліпіди	72
	РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА	74

1. АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ

Знання про обмін складних ліпідів: гліцерофосфоліпідів і холестерину є основними для майбутнього фармацевта у вивченні механізмів всмоктування і дії багатьох лікарських препаратів, оскільки фосфоліпіди та холестерин беруть участь у формуванні мембран живих організмів. Холестерин є попередником для синтезу всіх стероїдних гормонів і вітаміну D₃. Вивчення обмінів холестерину, фосфоліпідів та їх порушень є важливим при розробці нових лікарських засобів, що беруть участь в лікуванні таких захворювань, як атеросклероз судин, ішемічна хвороба серця, цироз печінки і т.п.

2. НАВЧАЛЬНІ ЦІЛІ ЗАНЯТТЯ

Вивчити особливості синтезу холестерину і утворення жовчних кислот у печінці, їх транспорт і біологічну роль в організмі людини. Вміти пояснювати головні причини порушень в обміні холестерину, триацилгліцеридів, фосфоліпідів, ліпопротеїнів, що призводять до розвитку ожиріння, атеросклеротичного ураження судин. Вміти викладати загальні уявлення про шляхи транспорту і використання фосфоліпідів в організмі людини. Вивчити особливості синтезу та розпаду гліцерофосфоліпідів (на прикладі фосфатидилхоліну).

Необхідно знати:

1. Біосинтез холестеролу: локалізація, вихідні субстрати, схема реакцій, регуляція процесу.
2. Локалізація шляхів біотрансформації холестеролу в організмі: етерифікація; утворення жовчних кислот, стероїдних гормонів, активних форм вітаміну D₃.
3. Біохімічні механізми розвитку атеросклерозу. Коефіцієнт атерогеності. Атерогені та антиатерогені ліпопротеїни.
4. Порушення обміну ліпідів при ожирінні, цукровому діабеті.
5. Обмін складних ліпідів: гліцерофосфоліпідів та стероїдів.

Необхідно вміти:

1. Проводити кількісне визначення загального холестеролу в сироватці крові за методом Ілька.
2. Проводити якісну реакцію на жовчні кислоти.

3. ВИХОВНІ ЦІЛІ

Ознайомитися з особливостями синтезу холестерину і утворенням жовчних кислот у печінці, їх транспортом і біологічною функцією в організмі людини. Вміти пояснювати головні причини порушень в обміні холестерину, триацилгліцеридів, фосфоліпідів, ліпопротеїнів, що призводять до розвитку ожиріння, атеросклеротичного ураження судин. Вміти викладати загальні

уявлення про шляхи транспорту і використання фосфоліпідів в організмі людини. Вміти визначати концентрацію загального холестеролу за методом Ілька.

4. БАЗОВИЙ РІВЕНЬ ПІДГОТОВКИ. МІЖПРЕДМЕТНА ІНТЕГРАЦІЯ

Дисципліни	Отримані навички
Попередні: Органічна хімія	Структура холестеролу, гліцерофосфоліпідів, стероїдів, функція в організмі. Фізико-хімічні властивості холестеролу
Неорганічна хімія	Типи хімічної реакції. Реакції етерифікації, окисно-відновні реакції
Нормальна фізіологія	Фізіологія кровоносних судин
Фізична та колоїдна хімія	Основи хімічної кінетики
Аналітична хімія	Фізико-хімічні методи визначення концентрації речовин, прилади та обладнання. Фотоелектроколориметрія
Патологічна фізіологія	Патофізіологія клітини. Типові порушення обміну речовин. Порушення обміну ліпідів. Атеросклероз, ожиріння, цукровий діабет
Наступні Лабораторна діагностика, Фармакотерапія, Клінічна фармакологія	Клінічна оцінка лабораторних досліджень при хворобах, пов'язаних з порушенням обміну ліпідів. Діагностичне значення визначення концентрації холестеролу в сироватці крові

5. ЗМІСТ НАВЧАЛЬНОГО МАТЕРІАЛУ

1. Біосинтез холестеролу: локалізація, вихідні субстрати, схема реакцій, регуляція процесу.
2. Локалізація шляхів біотрансформації холестеролу в організмі: етерифікація; утворення жовчних кислот, стероїдних гормонів, активних форм вітаміну D₃.
3. Біохімічні механізми розвитку атеросклерозу. Коефіцієнт атерогеності. Атерогені та антиатерогені ліпопротеїни.
4. Порушення обміну ліпідів при ожирінні, цукровому діабеті.
5. Обмін складних ліпідів: гліцерофосфоліпідів та стероїдів.

6. ПЛАН І ОРГАНІЗАЦІЙНА СТРУКТУРА ЗАНЯТТЯ

Етапи	Час (хв)	Навчальні матеріали		Місце проведення
		Зміст пункту плану	Обладнання	
1. Організаційний момент	5 хв	Перевірити присутніх		Кімната для навчання
2. Співбесіда з нез'ясованих дома та важливих для виконання практичної роботи заняття питань	25 хв	Провести пояснення важливих термінів: біосинтез холестеролу, схема реакцій, шляхи біотрансформації холестеролу, обмін складних ліпідів	Методичні рекомендації до практичного заняття	Кімната для навчання
3.Перевірка вхідного рівня знань	15 хв	Набір контрольних завдань за варіантами		Кімната для навчання
4. Виконання лабораторної роботи	35 хв	Виконання кількісного визначення концентрації загального холестеролу в сироватці крові за методом Ілька. Проведення якісної реакції на жовчні кислоти	Обладнання та реагенти до лабораторних робіт	Кімната для навчання
Перерва: 15 хвилин на час інкубації – 20 хв				
5. Контроль знань по темі заняття (письмова самостійна робота на паперових носіях)	20 хв		Картки з завданнями, зошити для контрольних робіт	кімната для навчання
Перевірка контролю знань студентів викладачем 20 хв У цей час студенти починають самостійну роботу з підручником				
Перерва 15 хвилин				
6. Перевірка оформлення зошиту з підготовки до ЛП «Крок 1. Фармація», виправлення помилок. Проведення контрольного	30 хв		ЕВМ Підручник, методичні вказівки для студентів фармацевтичного факультету	Комп'ютерний клас К.504, Кімната для навчання

тестування на комп'ютері з бази тестів «КРОК-1»				
7. Обговорення самостійної роботи студентів з підручником та результатів тестування. Співбесіда за ключовими питаннями	30 хв		Практикуми	Кімната для навчання
8 Заключна співбесіда згідно результатів усіх типів робіт студентів протягом заняття. Надання мотиваційних установок до наступного практичного заняття	15 хв	Перевірка та підпис протоколів лабораторних робіт, аналіз успішності студентів на занятті, інформування студентів про тему наступного заняття, видання завдань для самостійної роботи	Список літератури у допомогу для ліквідації недоліків у вивчанні теми	Кімната для навчання

7. АЛГОРИТМ ВИКОНАННЯ ЛАБОРАТОРНОЇ РОБОТИ

1. Кількісне визначення загального холестерину в сироватці крові за методом Ілька

Принцип методу: Холестерин в присутності суміші карбонового ангідриду й суміші оцтової та сульфатної кислот утворює сполуку зеленого кольору. Інтенсивність забарвлення реакційного розчину пропорційна концентрації холестерину.

Обладнання та реактиви: штатив, пробірки, піпетки, кювети з товщиною шару 3 мм, фотоелектроколориметр, таймер, робочий розчин, фізіологічний розчин, сироватка крові, центрифуга.

Хід роботи: З робочим розчином працювати під тягою обережно (суміш концентрованих кислот!).

Реакційні розчини готують у відповідності зі схемою, представленою в таблиці:

Відміряти в пробірку, мл	Дослід	Контроль
Сироватка	0,05	-
Фізіологічний розчин	-	0,05
Робочий розчин	1,05	1,05

До робочого розчину повільно, по стінках пробірки, додають негемолізовану сироватку. Пробірку енергійно струшують 10-12 разів і витримують у термостаті при $+37^{\circ}\text{C}$ протягом 20 хвилин. При наявності осаду в дослідній пробі - центрифугують 5 хв.

Вимірюють оптичну щільність дослідної проби проти контролю при 630-690 нм (червоний світлофільтр) у кюветах з товщиною шару 0,3 см. Забарвлення стабільне протягом 20 хвилин.

За графіком знаходять концентрацію холестерину в мг%. Коефіцієнт перерахування в одиниці СІ (ммоль/л) дорівнює 0,0258.

Вміст загального холестерину (вільного й естерифікованого) у сироватці крові здорової дорослої людини коливається в межах 2,97 - 8,79 ммоль/л.

Очікуваний результат: У новонароджених концентрація ХС_{заг} дуже низька (< 2,6 ммоль/л) і до 10 років не перевищує зазвичай 4,1 ммоль/л. Потім ХС_{заг} збільшується в ранній період статевого дозрівання. У дорослої людини при ХС_{заг}>5,2 ммоль/л значно зростає ризик розвитку ІБС. За даними вітчизняних літературних джерел діапазон норми ХС_{заг} коливається в межах 2,6-8,79 ммоль/л, в іноземній літературі – 2,6-6,5 ммоль/л.

Гіперхолестеринемія спостерігається у хворих гіпертонією, ІБС, при цукровому діабеті, ожирінні, гіпотиреозі, нефротичному синдромі, нирковій недостатності, холестазі, а також при деяких порушеннях обміну ліпідів. Гіперхолестеринемія супроводжує гіперліпідемію типу Іа, Іб, ІІІ, ІV, V.

Гіпохолестеринемія спостерігається при анеміях, голодуванні, туберкульозі, гіпертиреозі, раковій кахексії, паренхіматозних ураженнях печінки, деяких порушеннях ЦНС, гарячкових станах, при введенні інсуліну.

3. Якісна реакція на жовчні кислоти.

Принцип методу: Жовчні кислоти при взаємодії з оксиметилфурфуролом (який одержують з тростяного цукру під дією концентрованої сульфатної кислоти) утворюють червоно-фіолетове забарвлення.

Обладнання та реактиви: штатив, пробірки, піпетки, чашка Петрі, аркуш білого паперу, скляна паличка, жовч, 20 % розчин сахарози, розчин концентрованої сульфатної кислоти.

Хід роботи: Під суху чашку Петрі підкласти аркуш білого паперу, нанести на чашку 2 краплі жовчі, 2 краплі 20% розчину сахарози й ретельно перемішати скляною паличкою, а потім під тягою долити 7 крапель концентрованої сульфатної кислоти й перемішати цією ж скляною паличкою.

Очікуваний результат: Через 2-3 хвилини при наявності жовчних кислоти в пробі спостерігається червоне забарвлення, яке при подальшому постійно переходить у червоно-фіолетове.

8. КОНТРОЛЬ ВХІДНОГО РІВНЯ ЗНАНЬ З ТЕМИ

Варіант 1

1. Напишіть структурну формулу 1-стероїл-2-олеїлфосфотидилхоліну.
2. Класифікація фосфоліпаз за локалізацією дії на молекулу гліцерофосфоліпиду та значення продуктів, що утворюються при його розпаді.
3. Схема біосинтезу холестерину до мевалонової кислоти в клітинах печінки (основні субстрати, продукти, ферменти, регуляція).

Варіант 2

1. Напишіть структуру карнітину. Укажіть функцію цієї сполуки в обміні вищих жирних кислот.
2. Опишіть особливості обміну та функції ЛПНЩ в організмі людини.
3. Опишіть парціальні реакції біотрансформації холестеролу до стероїдних гормонів.

Варіант 3

1. Напишіть структурну формулу 1-пальмітоїл-2-лінолеїлфосфотидилсерину.
2. Опишіть особливості транспорту фосфоліпідів плазмою крові в клітину.
3. Опишіть біохімічні порушення обміну ліпідів при гіперпре- β -ліпопротеїнемії IV типу.

Варіант 4

1. Напишіть структурну формулу фосфотидилхоліну. Біологічна роль даної речовини в організмі людини.
2. Біологічна роль фосфоліпідів та холестеролу для організму людини.
3. Описати біохімічні порушення обміну ліпідів при гіперліпопротеїнемії III типу.

9. ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ

1. Укажіть ліпопротеїни, що забезпечують транспорт холестерину в тканині:

- A. Ліпопротеїни проміжної щільності
- B. Ліпопротеїни низької щільності
- C. Хіломікрони
- D. Ліпопротеїни дуже низької щільності
- E. Ліпопротеїни високої щільності

2. Назвіть сполуку, що є попередником у синтезі фосфатидилхоліну:

- A. Фосфатидилетаноламін
- B. Фосфатидилсерін
- C. Фосфатидилінозитол
- D. Плазмалоген
- E. Кардіоліпін

3. Укажіть, який фермент бере участь в утворенні лізофосфоліпідів, що мають сильну гемолітичну дію:

- A. Фосфоліпаза C
- B. Фосфоліпаза A₁
- C. Тригліцеридліпаза
- D. Фосфоліпаза A₂
- E. Фосфоліпаза D

4. Виберіть ферменти, що розщеплюють фосфоліпіди:

- A. Панкреатична ліпаза
- B. Моногліцеридліпаза
- C. Лізофосфоліпаза
- D. Кишкова ліпаза

Е. Фосфоліпази A₁, A₂, C, D

5. Укажіть сполуку, з якої синтезується холестерин в організмі:

- А. Кротоніл-КоА
- В. Пальмітил-КоА
- С. Оксibuтирил-КоА
- Д. Ацетил-КоА
- Е. Бутирил-КоА

6. Виберіть, у якому органі найбільш активно здійснюється синтез холестерину:

- А. Нирки
- В. Печінка
- С. Кишківник
- Д. Кора надниркових залоз
- Е. Репродуктивні органи

7. Укажіть, які функції виконує холестерин в організмі людини:

- А. Обов'язковий компонент біологічних мембран
- В. З холестерину синтезуються жовчні кислоти
- С. Попередник кортикостероїдів, статевих гормонів
- Д. Попередник вітаміну D₃
- Е. Усі зазначені функції

8. Укажіть сполуку, що утворюється після конденсації трьох молекул ацетил-КоА і подальшого відновлення у процесі синтезу холестерину:

- А. Мевалонова кислота
- В. Масляна кислота
- С. Оксиметилглутарил-КоА

- D. Фумарова кислота
- E. Лимонна кислота

9. Укажіть кінцевий продукт, у який перетворюється мевалонова кислота на другій стадії синтезу холестерину:

- A. Ланостерин
- B. Ізопрен
- C. Фарнезилпірофосфат
- D. Сквален
- E. Геранілпірофосфат

10. Назвіть регуляторний фермент процесу синтезу холестерину:

- A. Ацетил-КоА-ацетилтрансфераза
- B. Оксиметилглутарил-КоА-редуктаза
- C. Оксиметилглутарил-КоА-синтетаза
- D. Ацетил-КоА-карбоксилаза
- E. Тіолаза

11. Основним кінцевим продуктом обміну холестеролу в печінці є:

- A. Вітамін D₃
- B. Гіпурова кислота
- C. Тваринний індікан
- D. Жовчні кислоти
- E. Скатола

12. Виберіть транспортну форму холестерину з тканин у печінку:

- A. Ліпопротеїни дуже низької щільності
- B. Хіломікрони
- C. Ліпопротеїни низької щільності
- D. Ліпопротеїни високої щільності

Е. Ліпопротеїни проміжної щільності

13. Назвіть продукти, які не утворюються при катаболізмі холестерину:

- А. CO_2 та H_2O
- В. Жовчні кислоти
- С. Вітамін D_3
- Д. Кортикостероїди
- Е. Статеві гормони

14. Виберіть процес, що змінюється при великому надходженні холестерину з їжею:

- А. Прискорюється синтез ендогенного холестерину
- В. Активується катаболізм холестерину до CO_2 та H_2O
- С. Знижується синтез холестерину у печінці
- Д. Підвищується активність оксиметилглутарил-КоА-редуктази
- Е. Знижується активність оксиметилглутарил-КоА-синтетази

10. ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ДО ЛІЦЕНЗІЙНОГО ІСПИТУ «КРОК-1»

1. Похідні холестеролу, що утворюються в печінці, є необхідними для перетравлення ліпідів. Назвіть ці продукти.

- A. *Жовчні кислоти
- B. Катехоламіни
- C. Кортикостероиды
- D. Ацетил-КоА
- E. Кальциферол

2. Серед антиатеросклеротичних препаратів, що застосовуються для профілактики та лікування атеросклерозу, є левостатин. Він діє шляхом:

- A. *Гальмування біосинтезу холестерину
- B. Пригнічення всмоктування холестерину в кишковику
- C. Активації метаболізму холестерину
- D. Стимулювання екскреції холестерину з організму
- E. Усіма наведеними шляхами

3. Хворий страждає на гіпертонію, атеросклеротичне ураження судин. Вживання якого ліпиду йому необхідно знизити в добовому раціоні.

- A. *Холестерину
- B. Олеїнової кислоти
- C. Лецитину
- D. Моноолеатгліцериду
- E. Фосфатидилсерину

4. У чоловіка 58 років є ознаки атеросклеротичного ураження серцево-судинної системи. Збільшення якого з показників біохімічного аналізу крові найбільш характерним для цього стану?

- A. *Рівня ЛПНЩ (бета-ліпопротеїнів)
- B. Глікопротеїнів
- C. Рівня ЛВПЩ (альфа-ліпопротеїнів)
- D. Активності аланінамінотрансферази
- E. Активності сукцинатдегідрогенази

5. Для профілактики атеросклерозу, ішемічної хвороби серця та порушень мозкового кровообігу людина повинна одержувати на добу 2-6 г незамінних поліненасичених жирних кислот. Ці кислоти необхідні для синтезу:

- A. *Простагландинів
- B. Жовчних кислот
- C. Стероїдів
- D. Вітамінів групи D
- E. Нейромедіаторів

6. При цукровому діабеті внаслідок активації процесів окиснення жирних кислот виникає кетоз. До яких порушень кислотно-лужної рівноваги може привести надмірне накопичення кетонових тіл в крові?

- A. Метаболічний алкалоз
- B. *Метаболічний ацидоз
- C. Зміни не відбуваються
- D. Дихальний ацидоз
- E. Дихальний алкалоз

7. У хворого на цукровий діабет виявлено підвищений вміст кетонових тіл у крові. Вкажіть з якої сполуки синтезуються кетонові тіла:

- A. Ацил–КоА
- B. Сукциніл–КоА
- C. Бутирил–КоА
- D. *Ацетил-КоА
- E. Оксиацил–КоА

8. Людину вкусила змія. Вона починає задихатися, в сечі з'являється гемоглобін. У крові проходить гемоліз еритроцитів. Дія токсичної зміїної отрути призводить до:

- A. *Утворення лізолецитину
- B. Ацидозу
- C. Поліурії
- D. Розвитку алкалозу
- E. Утворення тригліцеридів

9. У працівника хімчистки виявлена жирова дистрофія печінки. Порушення синтезу якої речовини в печінці може привести до даної патології?

- A. Фосфатидної кислоти
- B. Тристеарину
- C. Сечовини
- D. *Фосфатидилхоліну
- E. Холевої кислоти

10. При ненадходженні чи недостатньому утворенні в організмі людини ліпотропних факторів у неї розвивається жирове переродження печінки. Яку з наведених речовин можна віднести до ліпотропних ?

- A. Рибофлавін
- B. Холестерин
- C. Триацилгліцериди
- D. Жирні кислоти
- E. *Холін

11. До лікарні поступив дитина 6 років. При обстеженні було виявлено, що дитина не може фіксувати погляд, не стежить за іграшками, на очному дні відзначається симптом "вишневої кісточки". Лабораторні аналізи показали, що в мозку, печінці і селезінці підвищений рівень гангліозиду глікометиду. Яке спадкове захворювання у дитини?

- A. Хвороба Мак-Ардля
- B. Хвороба Вільсона-Коновалова
- C. Синдром Шерешевського-Тернера
- D. Хвороба Німана-Піка
- E. *Хвороба Тея-Сакса

12. Після прийому жирної їжі хворий відчуває дискомфорт, а у калі неперетравлені краплі жиру. Реакція сечі на жовчні кислоти позитивна. Причиною такого стану є нестача:

- A. Жирних кислот
- B. *Жовчних кислот
- C. Хіломікронів
- D. Тригліцеридів
- E. Фосфоліпідів

13. При обстеженні хворого виявили застій жовчі в печінці та жовчні камені в жовчному міхурі. Вкажіть основний компонент жовчних каменів, які утворюються в цьому стані.

- A. *Холестерин
- B. Тригліцериди
- C. Білірубінат кальцію
- D. Білок
- E. Мінеральні солі

14. Універсальною системою біологічного окиснення неполярних сполук (багатьох лікарських засобів, токсичних речовин, стероїдних гормонів, холестерину) є мікосомальне окиснення. Назвіть цитохром, що входить до складу оксигеназного ланцюга мікосом.

- A. *Цитохром P-450.
- B. Цитохром с.
- C. Цитохром а3.
- D. Цитохром а.
- E. Цитохром с1.

15. Глюкокортикоїди володіють протизапальною активністю. Це пов'язане зі збільшенням за їх участю синтезу специфічних білків, які пригнічують активність фосфоліпази А2. Яка сполука вивільняється в результаті дії цієї фосфоліпази та є попередником прозапальних речовин?

- A. *Арахідонова кислота
- B. Діацилгліцерол
- C. Фосфоінозитол
- D. Фосфатидна кислота
- E. Фосфохолін

16. У хворого плазма крові має молочний колір через високий вміст хіломікронів. При цьому спостерігається порушення розщеплення

триацилгліцеролів. Дефект активності якого ферменту спостерігається у пацієнта?

- A. *Ліпопротеїнліпази.
- B. Амілази.
- C. Трипсину.
- D. Холестеролестерази.
- E. Лактази.

17. У хворого інфарктом міокарда з метою профілактики ускладнень були назначені статини, інгібітори синтезу холестерину. Активність якого ферменту вони гальмують?

- A. *Бета – ГОМК-редуктази
- B. Гідроксилази
- C. Лецитин-холестерин-ацилтрансферази
- D. Естерази
- E. Оксигенази

18. Жировому переродженню печінки запобігають ліпотропні речовини. Яка з нижче перерахованих речовин відноситься до них:

- A. *Метіонін
- B. Холестерин
- C. Білірубін
- D. Гліцин
- E. Глюкоза

19. Пацієнтові при атеросклерозі та загрозі утворення тромбів профілактично призначають аспірин (ацетилсаліцилову кислоту). Біохімічною основою терапевтичного ефекту препарату є пригнічення синтезу:

- A. *Тромбоксанів

- В. Арахідонової кислоти
- С. Лейкотриєнів
- Д. Фосфоліпідів
- Е. Холестеролу

20. Хворому тривалий час з лікувальною метою призначали кортизол. Вкажіть, похідним якої сполуки є ця речовина.

- А. *Холестерину
- В. Глюкози
- С. Альбуміну
- Д. Гліцерину
- Е. Сфінгозину

21. У жінки 56 років жовчно-кам'яна хвороба. Яка сполука переважно входить до складу жовчних каменів?

- А. *Холестерин
- В. Стеркобілін
- С. Сечовина
- Д. Холева кислота
- Е. Хенодезоксихолева кислота

22. Хворого, що страждає на атеросклероз, доставили у приймальне відділення міської лікарні з ознаками загострення жовчно-кам'яної хвороби. Яка речовина превалює у складі жовчних кам'янів у цього пацієнта?

- А. * Холестерин
- В. Сечова кислота
- С. Альбумін
- Д. Фосфати
- Е. Сечовина

23. Для формування кісткової системи плоду під час внутришньоутробного розвитку необхідно надходження вітаміну D. Похідним якої хімічної сполуки є цей вітамін?

- A. Холестеролу
- B. Гліцеролу
- C. Сфінгозину
- D. Інозітолу
- E. Етанолу

САМОСТІЙНА РОБОТА СТУДЕНТІВ НА ЗАНЯТТІ

Варіант 1

1. Розрахуйте кількість молекул ацетил-КоА, АТФ, НАДФН, що необхідно для синтезу 1 молекули холестеролу.
2. Напишіть реакції синтезу лінолеїлхолестеролу, що постійно відбуваються в клітинах кори наднирників.

Варіант 2

1. Напишіть реакцію схему перетворення холестеролу в холеву кислоту.
2. Напишіть реакції гідролізу лінолеїлхолестеролу, що постійно відбуваються в клітинах кори наднирників.

Варіант 3

1. Напишіть реакцію кон'югації холевої кислоти гліцином.
2. Біохімічні механізми розвитку гіперхолестеролемії.

11. ТЕОРЕТИЧНИЙ МАТЕРІАЛ З ТЕМИ ЗАНЯТТЯ

Біосинтез холестеролу: локалізація, вихідні субстрати, схема реакцій, регуляція процесу

Холестерол - стероїд, характерний тільки для тваринних організмів. Він синтезується в багатьох тканинах людини, але основне місце синтезу - печінка. У печінці синтезується більше 50 % холестеролу, у тонкому кишківнику – 15-20 %, решта холестерину синтезується в шкірі, корі надниркових залоз, статевих залозах. За добу в організмі синтезується близько 1 г холестеролу; з їжею надходить 300-500 мг (рис. 1).

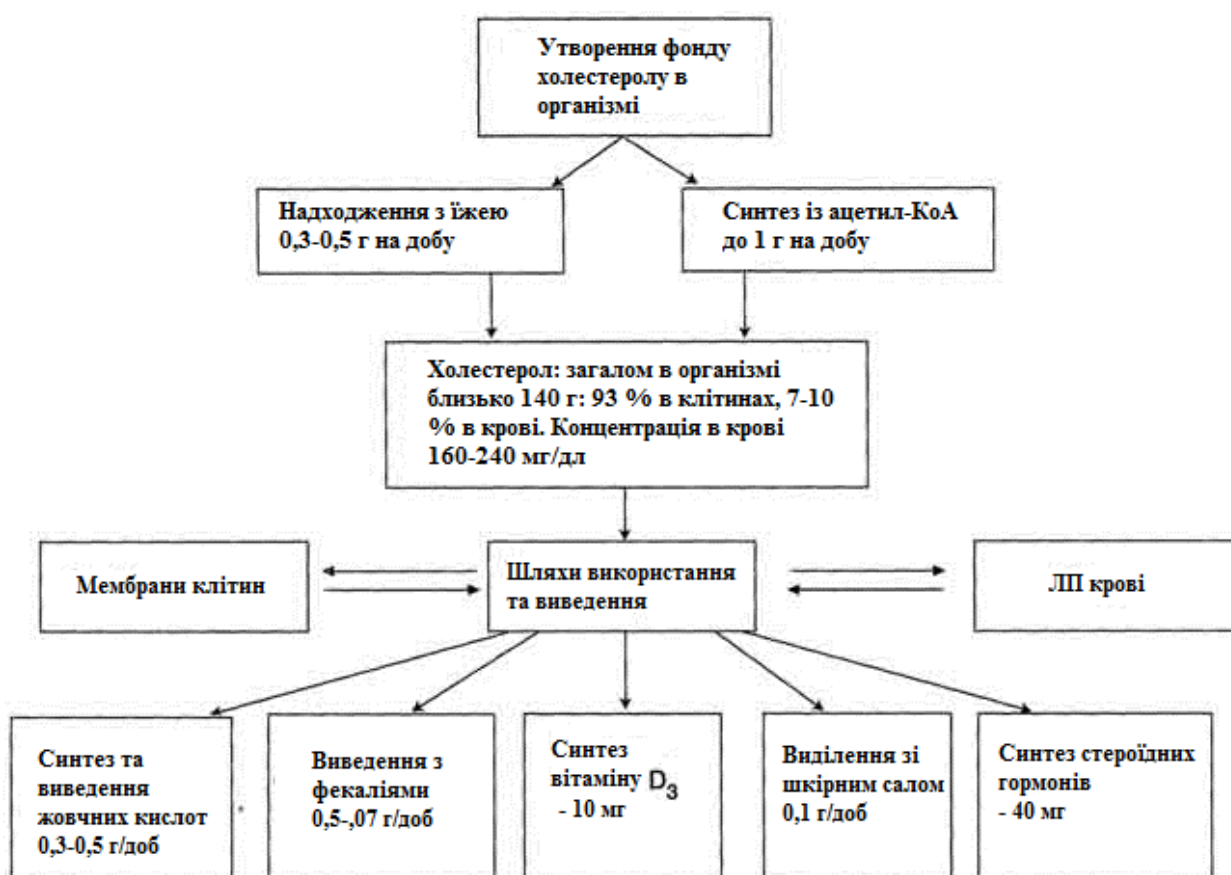


Рис. 1. Фонд холестеролу в організмі, шляхи його використання і виведення

Холестерол виконує багато функцій: входить до складу всіх мембран клітин і впливає на їх властивості, служить вихідним субстратом синтезу жовчних кислот і стероїдних гормонів. Попередники в метаболічному шляху синтезу холестеролу перетворюються також в убіхінон - компонент дихального ланцюга і долихол, який бере участь в синтезі глікопротеїнів.

Холестерол за рахунок своєї гідроксильної групи може утворювати ефіри з жирними кислотами. Етерифікований холестерол переважає в крові і запасється в невеликих кількостях в деяких типах клітин, які використовують його як субстрат для синтезу інших речовин. Холестерин і його ефіри - гідрофобні молекули, тому вони транспортуються кров'ю тільки в складі різних типів ліпопротеїнів (ЛП). Обмін холестерину надзвичайно складний - тільки для його синтезу необхідно здійснення близько 100 послідовних реакцій. Всього в обміні холестерину бере участь близько 300 різних білків. Порушення обміну холестеролу приводять до одного з найбільш поширених захворювань - атеросклерозу. Смертність від наслідків атеросклерозу (інфаркт міокарда, інсульт) лідирує в загальній структурі смертності населення. Атеросклероз - "полігенне захворювання", тобто у його розвитку беруть участь багато чинників, найважливіші з яких спадкові. Накопичення холестеролу в організмі призводить до розвитку та іншого поширеного захворювання - жовчнокам'яної хвороби.

Синтез холестеролу і його регуляція

Реакції синтезу холестеролу відбувається в цитозолі клітин. Це один із самих довгих метаболічних шляхів в організмі людини.

Утворення мевалонату. Складний шлях синтезу холестеролу можна розділити на 3 етапи (рис. 2). Перший етап закінчується утворенням мевалонату (мевалонової кислоти). Дві молекули ацетил-КоА конденсуються ферментом тіолазою з утворенням ацетоацетил-КоА.

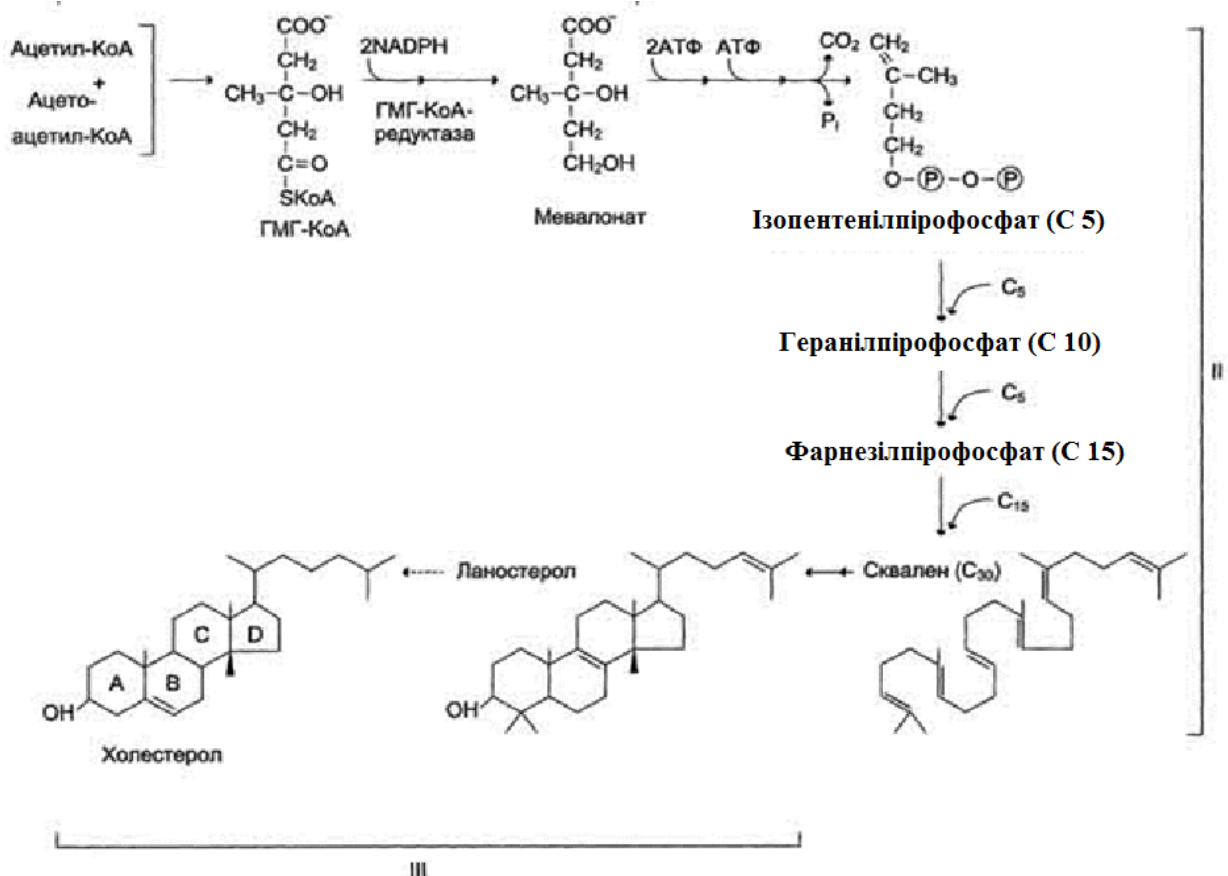


Рис. 2. Синтез холестеролу. C₅ - ізопентенілпірофосфат; C₁₅ - фарнезилпірофосфат. Всі атоми Карбону холестеролу утворюються з ацетил-КоА. Сквален - вуглеводень лінійної структури - перетворюється ферментом циклазою в ланостерол, що містить 4 конденсованих кільця і гідроксильну групу. Ланостерол через ряд послідовних реакцій перетворюється на холестерол (I, II, III - етапи синтезу)

Фермент гідроксиметилглутарил-КоА-синтаза приєднує третій ацетильний залишок з утворенням ГМГ-КоА (3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА). Ця послідовність реакцій схожа з початковими стадіями синтезу кетонів. Однак реакції синтезу кетонів відбуваються в мітохондріях печінки, а реакції синтезу холестеролу - в цитозолі клітин.

Наступна реакція, що каталізується ГМГ-КоА-редуктазою, є регуляторною в метаболічному шляху синтезу холестеролу. У цій реакції відбувається відновлення ГМГ-КоА до мевалонату з використанням 2

молекул NADPH. Фермент ГМГ-КоА-редуктаза - глікопротеїн, що пронизує мембрану ЕР, активний центр якого виступає в цитозоль.

Утворення сквалену. На другому етапі синтезу мевалонат перетворюється в п'ятивуглецеву ізопреноїдну структуру, що містить пірофосфат - ізопентенілпірофосфат. Продукт конденсації 2-х ізопренових одиниць - геранілпірофосфат. Приєднання ще одної ізопренової одиниці призводить до утворення фарнезилпірофосфату - сполуки, що складається з 15 вуглецевих атомів. Дві молекули фарнезилпірофосфату конденсуються з утворенням сквалену - вуглеводню лінійної структури, що складається з 30 вуглецевих атомів.

Утворення холестеролу. На третьому етапі синтезу холестеролу сквален, через стадію утворення епоксидну, ферментом циклазою перетворюється на молекулу ланостеролу, що містить 4 конденсованих цикли і 30 атомів Карбону. Далі відбувається 20 послідовних реакцій, що перетворюють ланостерол в холестерол. На останніх етапах синтезу від ланостеролу відділяється 3 атома Карбону, тому холестерол містить 27 вуглецевих атомів.

У холестеролу є насичений розгалужений бічний ланцюг з 8 вуглецевих атомів в положенні 17, подвійний зв'язок в кільці між атомами вуглецю в положеннях 5 і 6, а також гідроксильна група в положенні 3.

В організмі людини ізопентенілпірофосфат також служить попередником убіхінону (КоQ) і долихолу, бере участь в синтезі глікопротеїнів.

Етерифікація холестеролу. В деяких тканинах гідроксильна група холестеролу етерифікується з утворенням більш гідрофобних молекул - ефірів холестеролу. Реакція каталізується внутрішньоклітинним ферментом АХАТ (ацил-КоА:холестеролацилтрансферазою).

Реакція етерифікації відбувається також у крові ЛПВЩ, де знаходиться фермент ЛХАТ (лецитин:холестеролацилтрансфераза). Ефіри холестеролу -

форма, в якій вони депонуються в клітинах або транспортуються кров'ю. У крові близько 75 % холестеролу знаходиться у вигляді ефірів.

Регуляція синтезу холестеролу. Регуляція ключового ферменту синтезу холестеролу (ГМГ-КоА-редуктази) відбувається різними способами.

Фосфорилування/дефосфорилування ГМГ-КоА-редуктази (рис. 3). При збільшенні співвідношення інсулін/глюкагон цей фермент дефосфорилується і переходить в активний стан. Дія інсуліну здійснюється через 2 ферменти:

- фосфатазу кінази ГМГ-КоА-редуктази, що перетворює кіназу в неактивний дефосфорильований стан;
- фосфатазу ГМГ-КоА-редуктази шляхом перетворення її в дефосфорильований активний стан. Результатом цих реакцій є утворення дефосфорильованої активної форми ГМГ-КоА-редуктази.

Отже, в абсорбтивний період синтез холестеролу збільшується. У цей період збільшується і доступність вихідного субстрату для синтезу холестеролу - ацетил-КоА (внаслідок прийому їжі, що містить вуглеводи і жири, тому що ацетил-КоА утворюється при розпаді глюкози і жирних кислот).

У постабсорбтивному стані глюкагон через протеїнкіназу А стимулює фосфорилування ГМГ-КоА-редуктази, переводячи її у неактивний стан. Ця дія посилюється тим, що одночасно глюкагон стимулює фосфорилування та інактивацію фосфатази ГМГ-КоА-редуктази і фосфорилування кінази ГМГ-КоА-редуктази, утримуючи, таким чином, ГМГ-КоА-редуктазу в фосфорильованому неактивному стані. В результаті синтез холестеролу в постабсорбтивному періоді і при голодуванні інгібується.

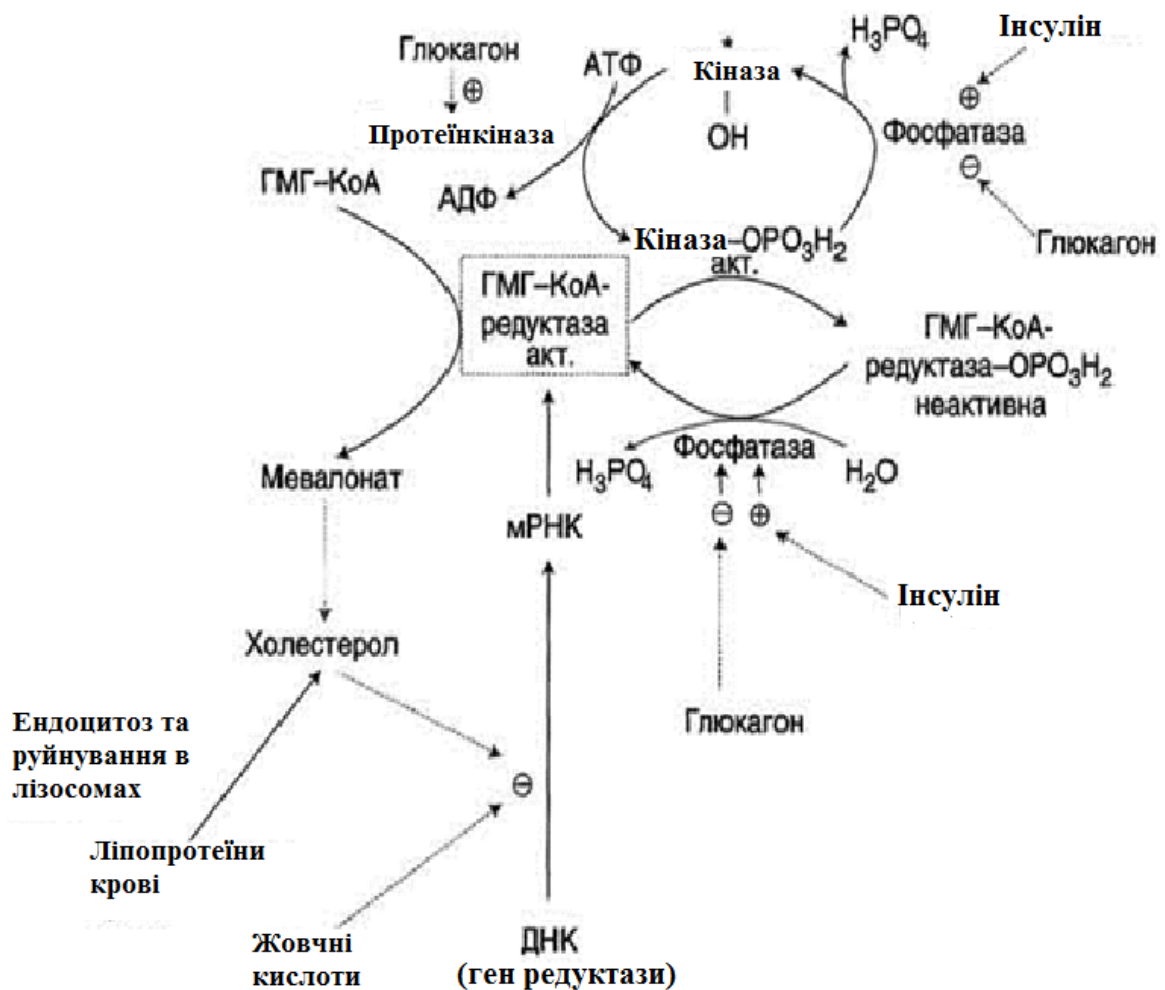


Рис. 3. Регуляція активності ГМГ-КоА-редуктази в печінці. Холестерин і жовчні кислоти знижують швидкість транскрипції і, таким чином, синтез ферменту. Інсулін стимулює дефосфорилування, а глюкагон - фосфорилування ГМГ-КоА-редуктази. Інсулін активує 2 фосфатази: кіназу ГМГ-КоА-редуктази і фосфатазу, дефосфорилуючу безпосередньо ГМГ-КоА-редуктазу. Глюкагон стимулює фосфорилування та інактивацію 2 фосфатаз і фосфорилування й активацію кінази ГМГ-КоА-редуктази

Інгібування синтезу ГМГ-КоА-редуктази. Кінцевий продукт метаболічного шляху (холестерол) знижує швидкість транскрипції гену ГМГ-КоА-редуктази, пригнічуючи таким чином власний синтез. У печінці активно йде синтез жовчних кислот із холестерину, тому і жовчні кислоти (як кінцеві продукти синтезу) пригнічують активність гену ГМГ-КоА-редуктази (рис. 3). Оскільки молекула ГМГ-КоА-редуктази існує близько 3 год після синтезу, то

інгібування синтезу цього ферменту кінцевим продуктом метаболічного шляху (холестеролом) є ефективною регуляцією.

Транспорт холестеролу крові ліпопротеїнами

Холестерол транспортується кров'ю тільки в складі ЛП. ЛП забезпечують надходження в тканини екзогенного холестерину, визначають потоки холестеролу між органами і виведення надлишку холестерину з організму.

Транспорт екзогенного холестерину. Холестерин надходить з їжею в кількості 300-500 мг/добу, в основному у вигляді ефірів. Після гідролізу, всмоктування в складі міцел, етерифікації в клітинах слизової оболонки кишківника ефіри холестеролу і невелика кількість вільного холестеролу включаються до складу ХМ і надходять у кров. Після видалення жирів з ХМ під дією ЛП-ліпази холестерол у складі залишкових ХМ доставляється в печінку. Залишкові ХМ взаємодіють з рецепторами клітин печінки і захоплюються за механізмом ендоцитозу. Потім ферменти лізосом гідролізують компоненти залишкових ХМ, і в результаті утворюється вільний холестерол. Екзогенний холестерол, що надходить таким чином в клітини печінки, може інгібувати синтез ендogenous холестерину, уповільнюючи швидкість синтезу ГМГ-КоА-редуктази.

Транспорт ендogenous холестерину в складі ЛПДНЩ (pre- β -ліпопротеїнів). Печінка - основне місце синтезу холестеролу. Ендogenous холестерин, синтезований з вихідного субстрату ацетил-КоА, і екзогенний, що надійшов у складі залишкових ХМ, утворюють у печінці загальний фонд холестеролу. В гепатоцитах триацилгліцероли і холестерол упаковуються в ЛПДНЩ. До їх складу входять, крім того, апопротеїн В-100 і фосфоліпіди. ЛПДНЩ секретуються в кров, де отримують від ЛПВЩ апопротеїни Е і С-II. В крові на ЛПДНЩ діє ЛП-ліпаза, яка, як і в ХМ, активується апоС-II, гідролізує жири до гліцерину і жирних кислот. По мірі зменшення кількості ТАГ у складі ЛПДНЩ вони перетворюються в ЛППЩ. Коли кількість жирів у ЛППЩ зменшується, апопротеїни С-II переносяться назад на ЛПВЩ. Вміст

холестеролу та його ефірів у ЛППЩ досягає 45 %; частина цих ліпопротеїнів захоплюється клітинами печінки через рецептори ЛПНЩ, які взаємодіють і з апоЕ і з апоВ-100.

Транспорт холестерину в складі ЛПНЩ. Рецептори ЛПНЩ. На ЛППЩ, що залишилися в крові, продовжує діяти ЛП-ліпаза, і вони перетворюються в ЛПНЩ, що містять до 55 % холестеролу і його ефірів. Апопротеїни Е і С-II переносяться назад в ЛПВЩ. Тому основним апопротеїном в ЛПНЩ служить апоВ-100. Апопротеїн В-100 взаємодіє з рецепторами ЛПНЩ і, таким чином, визначає подальший шлях холестеролу. ЛПНЩ - основна транспортна форма холестеролу, в якій він доставляється в тканини. Близько 70 % холестеролу і його ефірів у крові знаходиться у складі ЛПНЩ. З крові ЛПНЩ надходять у печінку (до 75 %) та інші тканини, які мають на своїй поверхні рецептори ЛПНЩ.

Рецептор ЛПНЩ - складний білок, що складається з 5 доменів і містить вуглеводну частину (рис. 4).

Рецептори ЛПНЩ синтезуються в ендоплазматичному ретикулумі (ЕР) і апараті Гольджи, а потім експонуються на поверхні клітини, в спеціальних заглибленнях, вистелених білком клатрином. Ці поглиблення називають облямованими ямками (рис. 5). Виступаючий на поверхню N-кінцевий домен рецептора взаємодіє з білками апоВ-100 і апоЕ; тому він може пов'язувати не тільки ЛПНЩ, але і ЛППЩ, ЛПДНЩ, залишкові ХМ, що містять ці апопротеїни. Клітини тканин містять велику кількість рецепторів ЛПНЩ на своїй поверхні: наприклад, на одній клітці фібробласта є від 20 000 до 50 000 рецепторів. З цього випливає, що холестерин надходить у клітини з крові в основному в складі ЛПНЩ.

Якщо кількість холестерину, що надходить у клітину, перевищує її потребу, то синтез рецепторів ЛПНЩ пригнічується, що зменшує потік холестерину з крові в клітини. При зниженні концентрації вільного холестеролу в клітці, навпаки, активується синтез ГМГ-КоА-редуктази і рецепторів ЛПНЩ.

У регуляції синтезу рецепторів ЛПНЩ беруть участь гормони: інсулін і трийодтиронін (T_3), статеві гормони. Вони збільшують утворення рецепторів ЛПНЩ, а глюкокортикоїди (в основному кортизол) - зменшують. Ефекти інсуліну і T_3 , ймовірно, можуть пояснити механізм гіперхолестеролемії і збільшення ризику атеросклерозу при цукровому діабеті або гіпотиреозі.

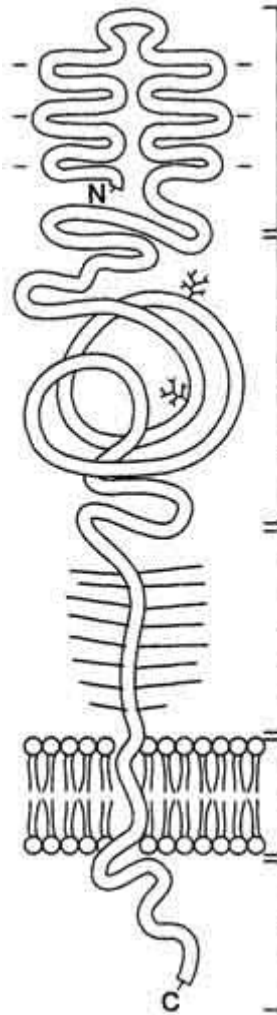


Рис. 4. Структура рецептора ЛПНЩ. Білок-рецептор складається з 5 доменів. N - кінцевий домен, безпосередньо пов'язує ЛПНЩ. Два інших домену (пов'язані з олігосахаридами), які виступають на поверхні клітини, що забезпечують необхідну конформацію N-кінцевого домену ЛПНЩ

Інші шляхи надходження холестерину в клітину. Крім рецепторів ЛПНЩ на поверхні клітин багатьох органів (печінки, мозку, плаценти) є інший тип рецептора, званий "білком, подібним з рецептором ЛПНЩ". Цей рецептор взаємодіє з апоЕ і захоплює ремнантні (залишкові) ХМ і ЛПНЩ.

Основною функцією цих рецепторів, ймовірно, є "очищення плазми крові від ремнантних частинок. Оскільки ремнантні частинки містять холестерин, цей тип рецепторів також забезпечує надходження його в тканини.

Крім надходження холестерину в тканини шляхом ендоцитозу ЛП, деяка кількість холестеролу надходить в клітини шляхом дифузії з ЛПНЩ та інших ЛП при їх контакті з мембранами клітин.

Роль ЛПВЩ в обміні холестерину. ЛПВЩ виконують 2 основні функції: вони постачають апопротеїни іншим ЛП в крові та беруть участь у так званому "зворотному транспорті холестерину". ЛПВЩ синтезуються в печінці й в невеликій кількості у тонкому кишківнику у вигляді "незрілих ліпопротеїнів" - попередників ЛПВЩ. Вони мають дисковидну форму, невеликий розмір і містять високий відсоток білків і фосфоліпідів. У печінці в ЛПВЩ включаються апопротеїни А, Е, С-II, фермент ЛХАТ. У крові апоС-II і апоЕ переносяться з ЛПВЩ на ХМ і ЛПДНЩ. Попередники ЛПВЩ практично не містять холестеролу і ТАГ, в крові збагачуються холестеролом, отримуючи його з інших ЛП та мембран клітин.

Для перенесення холестерину в ЛПВЩ існує складний механізм. На поверхні ЛПВЩ знаходиться фермент ЛХАТ - лецитинхолестерол-ацилтрансфераза. Цей фермент перетворює холестерол, що має гідроксильну групу, яка виступає на поверхню ліпопротеїнів або мембран клітин, в ефіри холестеролу. Радикал жирної кислоти переноситься від фосфатидилхоліну (лецитину) на гідроксильну групу холестеролу. Реакція активується апопротеїном А-I, що входять до складу ЛПВЩ.

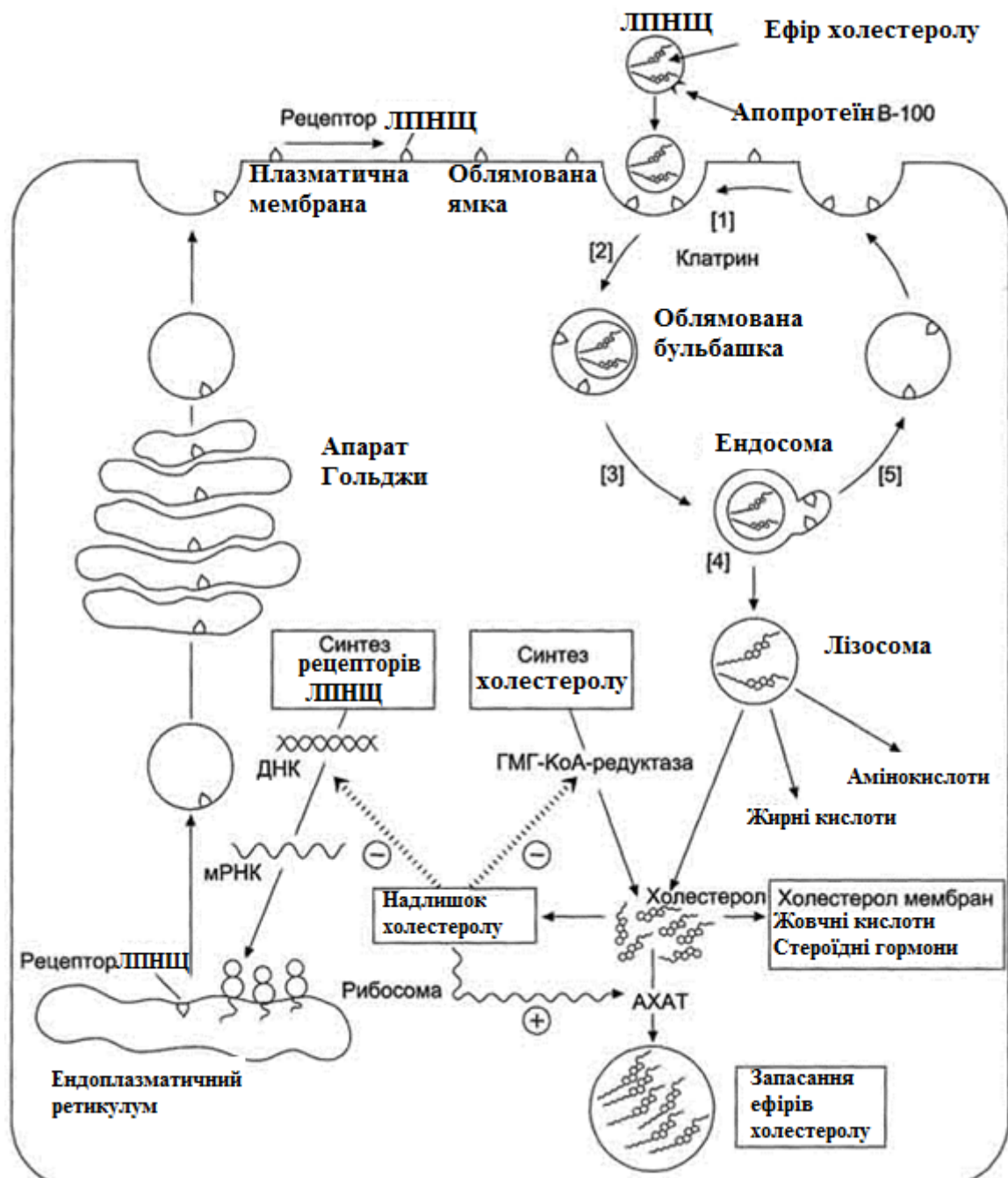


Рис. 5. Синтез рецепторів ЛПНЩ і їх подальші перетворення. Після взаємодії ЛПНЩ з рецептором (1) облямовані ямки разом з рецептором і ЛПНЩ поглинаються за механізмом ендоцитозу (2). В ендосомі, що утворилась, знижується значення рН за рахунок роботи протонного насоса, що використовує енергію АТФ. При зниженні рН рецептори ЛПНЩ відокремлюються від ЛПНЩ (3), і велика частина рецепторів повертається в плазматичну мембрану (5). Таким чином, рецептори ЛПНЩ можуть багаторазово використовуватися кліткою. Після видалення рецептора ЛПНЩ ендосоми зливаються з лізосомами і гідролітичні ферменти лізосом

розщеплюють компоненти ендосом (4). У результаті звільняється холестерол, який може бути використаний для формування структури мембран, в клітинах печінки для синтезу жовчних кислот, в клітинах ендокринної системи для синтезу стероїдних гормонів

Гідрофобна молекула ефіру холестеролу переміщається всередину ЛПВЩ. Таким чином, частки ЛПВЩ збагачуються ефірами холестерину. ЛПВЩ збільшуються в розмірах, з дисковидних невеликих частинок перетворюються на частинки сферичної форми, які називають ЛПВЩ, або "зрілі ЛПВЩ". ЛПВЩ частково обмінюють ефіри холестеролу на триацилгліцероли, що містяться в ЛПДНЩ, ЛППЩ і ХМ (рис. 6). У цьому перенесення бере участь "білок, який переносить ефіри холестерину" (він також називається апоD). Таким чином, частина ефірів холестеролу переноситься на ЛПДНЩ, ЛППЩ, а ЛПВЩ₃ за рахунок накопичення триацилгліцеролів збільшуються в розмірах і перетворюються в ЛПВЩ₂. ЛПДНЩ під дією ЛП-ліпази перетворюються спочатку в ЛППЩ, а потім в ЛПНЩ. ЛПНЩ і ЛППЩ захоплюються клітинами через рецептори ЛПНЩ.

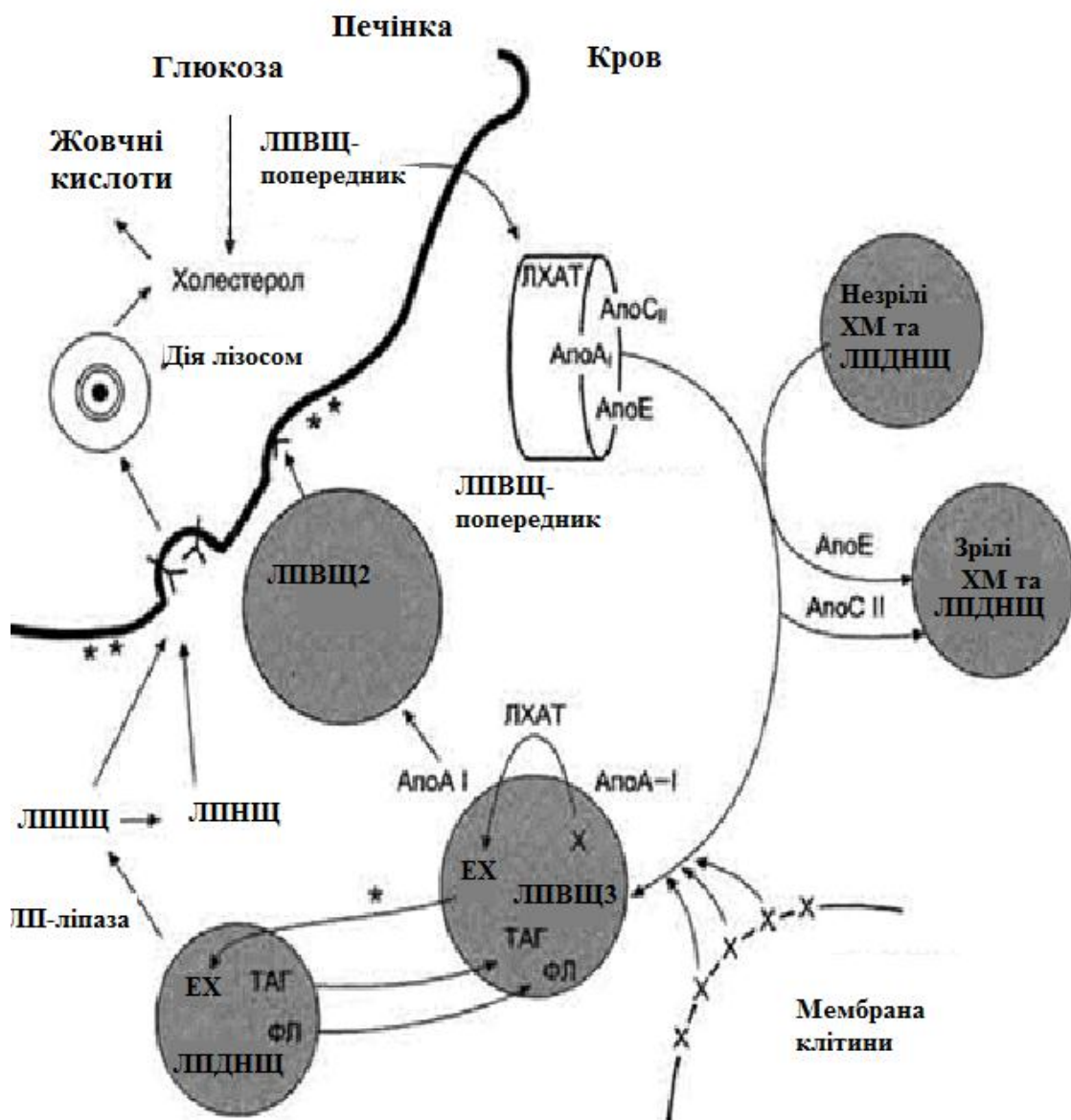


Рис. 6. Роль ЛПВЩ і ЛПНЩ у зворотному транспорті холестерину в печінку. Незрілі ЛПВЩ-попередники збагачуються холестерином, який надходить в ЛПВЩ при участі ферменту ЛХАТ з поверхні клітин та інших ліпопротеїнів, що містять холестерин. Незрілі ЛПВЩ, збагачуючись холестерином, перетворюються в ЛПВЩ₃ - частинки сферичної форми і більшого розміру. ЛПВЩ₃ обмінюють ефіри холестеролу на триацилгліцероли, що містяться в ЛПДНЩ, ЛППЩ за участю "білка, який переносить ефіри холестеролу"*. ЛПВЩ₃ перетворюється в ЛПВЩ₂, розмір яких збільшується за рахунок накопичення триацилгліцеролів. ЛПДНЩ і ЛППЩ під дією ЛП-ліпази перетворюються в ЛПНЩ, які доставляють холестерол в печінку. Частина ЛПВЩ захоплюється клітинами печінки,

взаємодіючи зі специфічними для ЛПВЩ рецепторами до апоА-I. На поверхні клітин печінки фосфоліпіди і триацилгліцеролм ЛППЩ, ЛПВЩ₂ гідролізуються печінковою ЛП-ліпазою**, що дестабілізує структуру поверхні ЛП і сприяє дифузії холестеролу в гепатоцити. ЛПВЩ₂ в результаті цього знову перетворюються в ЛПВЩ₃ і повертаються в кровообіг. Х - холестерол, ЕХ - ефіри холестеролу, ФЛ - фосфоліпіди, ЛХАТ - лецитин-холестеролацилтрансфераза, А-I - апопротейн, активатор ЛХАТ

Таким чином, холестерол з усіх тканин повертається в печінку в основному в складі ЛПНЩ, але в цьому беруть участь також ЛППЩ і ЛПВЩ₂. Практично весь холестерол, який повинен бути виведений з організму, надходить у печінку і вже з цього органу виділяється у вигляді похідних з фекаліями. Шлях повернення холестеролу в печінку називають "зворотним транспортом" холестеролу.

Виведення холестерину з організму

Структурна основа холестеролу - кільця циклопентан-пергідрофенантрени - не може бути розщеплена до СО₂ і води, як інші органічні компоненти, що надходять з їжею або синтезовані в організмі. Тому основна кількість холестеролу виводиться у вигляді жовчних кислот.

Деяка кількість жовчних кислот виділяється у незміненому вигляді, а частина піддається дії ферментів бактерій в кишечнику. Продукти їх руйнування (здебільшого, вторинні жовчні кислоти) виводяться з організму

Частина молекул холестерину в кишечнику під дією ферментів бактерій відновлюється по подвійному зв'язку в кільці, в результаті чого утворюються 2 типи молекул - холестанол і копростанол, що виводяться з фекаліями. За добу з організму виводиться від 1,0 г до 1,3 г холестеролу, основна частина видаляється з фекаліями.

Синтез жовчних кислот з холестеролу і його регуляція

Жовчні кислоти синтезуються в печінці з холестеролу. Частина жовчних кислот у печінці піддається реакції кон'югації - з'єднання з

гідрофільними молекулами (гліцином і таурином). Жовчні кислоти забезпечують емульгування жирів, всмоктування продуктів їх перетравлення і деяких гідрофобних речовин, що надходять з їжею, наприклад, жиророзчинних вітамінів і холестеролу. Жовчні кислоти також всмоктуються, через воротну вену знову потрапляють в печінку і багаторазово використовуються для емульгування жирів. Цей шлях називають ентерогепатичною циркуляцією жовчних кислот.

Синтез жовчних кислот. В організмі за добу синтезується 200 - 600 мг жовчних кислот. Перша реакція синтезу - утворення 7- α -гідроксихолестеролу - є регуляторною. Фермент 7- α -гідроксилаза, що каталізує цю реакцію, інгібується кінцевим продуктом - жовчними кислотами. 7- α -Гідроксилаза являє собою одну з форм цитохрому P₄₅₀ і використовує кисень як один із субстратів. Один атом кисню O₂ включається в гідроксильну групу в положенні 7, а інший відновлюється до води. Наступні реакції синтезу призводять до формування 2 видів жовчних кислот: холевої і хенодезоксихолевої (рис. 7), які називають "первинними жовчними кислотами".

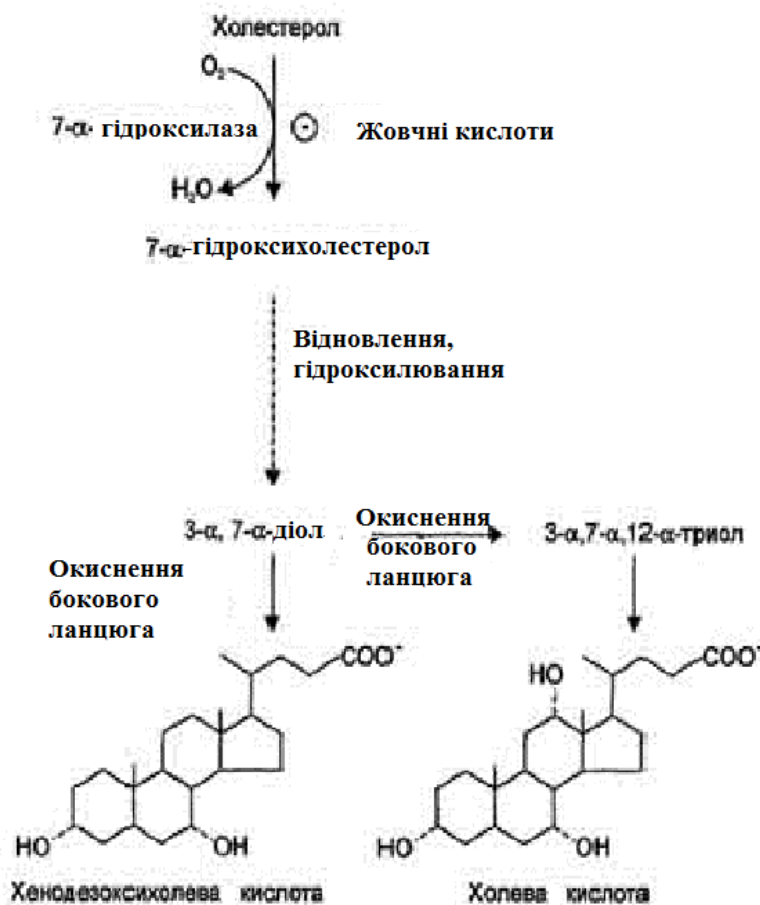
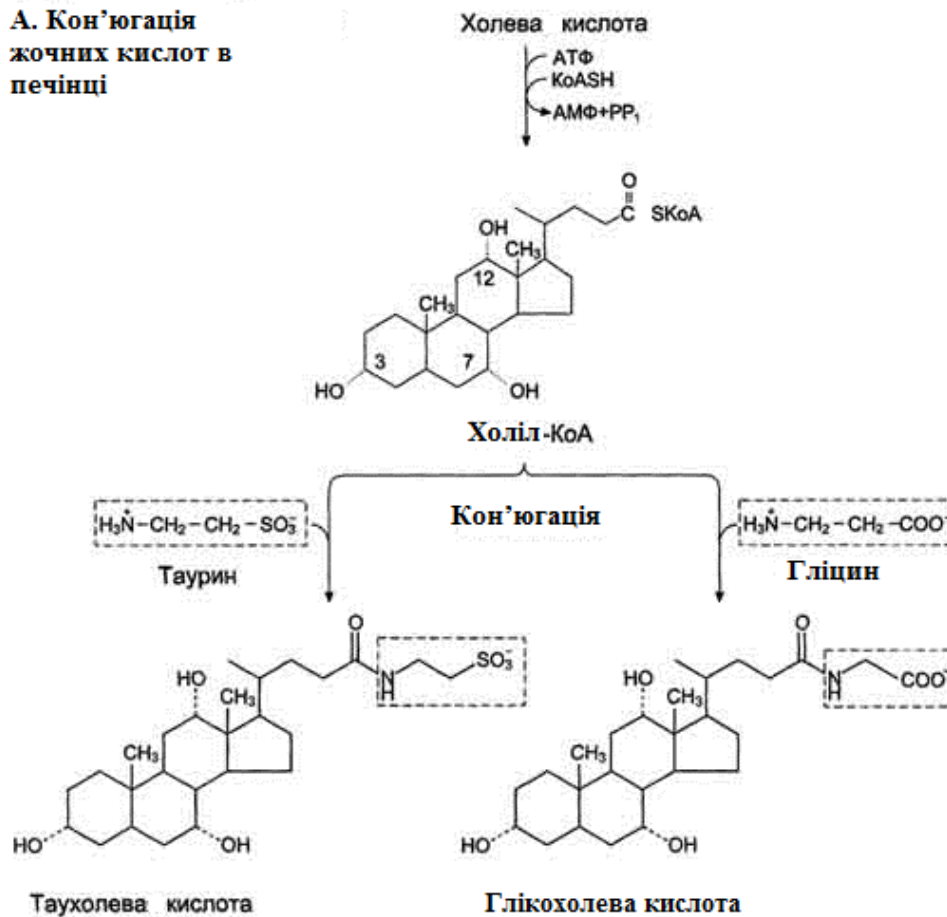


Рис. 7. Синтез первинних жовчних кислот та його регуляція. У процесі синтезу жовчних кислот холестерол піддається гідроксилюванню, відновленню подвійного зв'язку в положеннях 5 і 6 і окисненню бокового ланцюга. Утворюється 2 типу жовчних кислот: одна з гідроксильними групами в положеннях 3 і 7, інша - з гідроксильними групами в положеннях 3,7,12

Кон'югація жовчних кислот. Кон'югація - приєднання іонізованих молекул гліцину або таурину до карбоксильної групи жовчних кислот, посилює їх детергентні властивості, оскільки збільшує амфіфільність молекул.

Кон'югація відбувається в клітинах печінки і починається з утворення активної форми жовчних кислот - похідних КоА (рис. 8).

**А. Кон'югація
жовчних кислот в
печінці**



Б. Утворення вторинних жовчних кислот в кишківнику

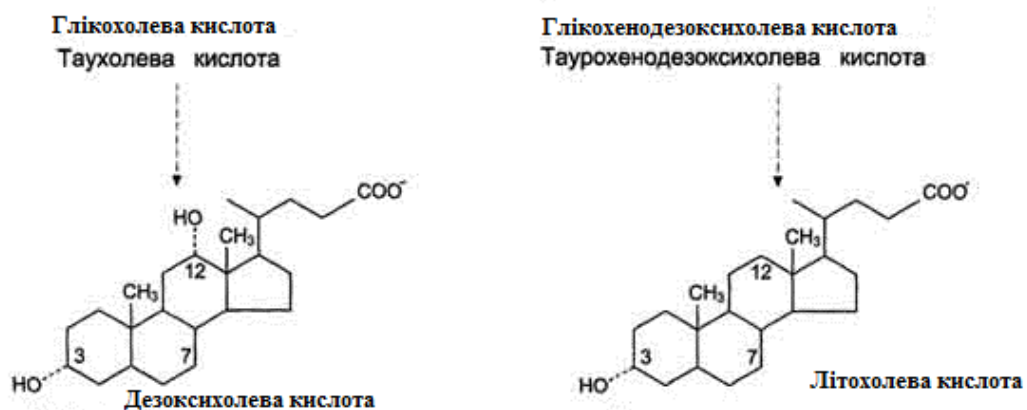


Рис. 8. Кон'югація жовчних кислот у печінці і руйнування в кишечнику.

А - продукти кон'югації володіють кращими детергентними властивостями, бо знижується константа дисоціації і молекули повністю дисоційовані при рН 6 в кишечнику. Кон'югації піддаються холева і хенодезоксихолева кислоти; Б - в кишечнику невелика кількість жовчних кислот під дією ферментів бактерій перетворюються в літохелеву і дезоксихелеву кислоти

Потім приєднується таурин або гліцин, і в результаті утворюється 4 варіанти кон'югатів: таурохолева і таурохенодезоксихолева, глікохолева або аглікохенодезоксихолева кислоти (вони значно сильніші емульгатори, ніж вихідні жовчні кислоти).

Кон'югатів з гліцином утворюється в 3 рази більше, ніж з таурином, оскільки кількість таурину обмежена.

Ентерогепатична циркуляція жовчних кислот. Перетворення жовчних кислот у кишечнику. Продукти гідролізу жирів всмоктуються в основному у верхньому відділі тонкого кишківника, а солі жовчних кислот - у клубовій кишці. Близько 95 % жовчних кислот, що потрапили в кишківник, повертається в печінку через ворітну вену, потім знову секретуються в жовч і повторно використовуються у емульгуванні жирів (рис. 9). Цей шлях жовчних кислот називають ентерогепатичною циркуляцією. У добу всього реабсорбується 12-32 г солей жовчних кислот, оскільки в організмі є 2-4 г жовчних кислот і кожна молекула жовчної кислоти проходить цей круг 6-8 разів.

Частина жовчних кислот у кишечнику піддається дії ферментів бактерій, які відщеплюють гліцин і таурин, а також гідроксильну групу в положенні 7 жовчних кислот. Жовчні кислоти, позбавлені цієї гідроксильної групи, називають вторинними. Вторинні жовчні кислоти: дезоксихолева, що утворюється з холевої, і літохолева, що утворюється з дезоксихолевої, гірше розчиняються, повільніше всмоктуються в кишечнику, ніж первинні жовчні кислоти. Тому з фекаліями в основному видаляються вторинні жовчні кислоти. Однак реабсорбовані вторинні жовчні кислоти в печінці знову перетворюються на первинні і беруть участь у емульгуванні жирів. За добу з організму виводиться 500-600 мг жовчних кислот. Шлях виведення жовчних кислот одночасно служить основним шляхом виведення холестерину з організму. Для заповнення втрати жовчних кислот з фекаліями в печінці постійно відбувається синтез жовчних кислот із холестерину в кількості,

еквівалентній виведеним жовчним кислотам. В результаті пул жовчних кислот (2-4 г) залишається постійним.

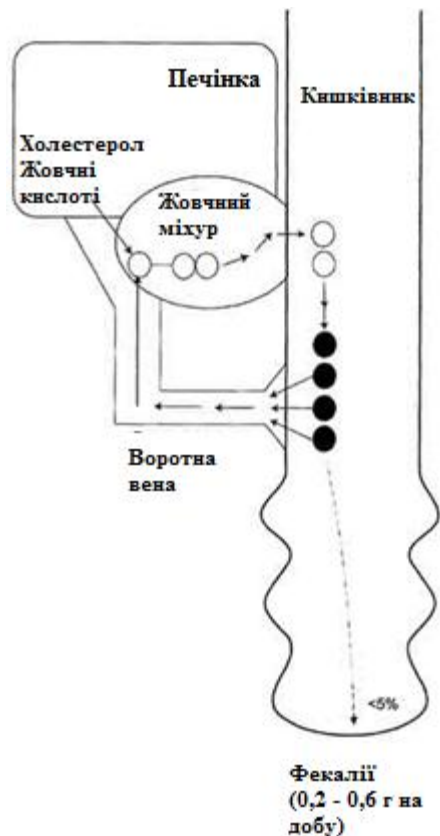


Рис. 9. Ентерогепатична циркуляція жовчних кислот. Світлі кружки - міцели жовчі; темні кружки - змішані міцели жовчі і продуктів гідролізу триацилгліцеролів

Регуляція синтезу жовчних кислот

Регуляторні ферменти синтезу жовчних кислот (7- α -гідроксилаза) та холестеролу (ГМГ-КоА-редуктаза) інгібуються жовчними кислотами. Протягом доби активність обох ферментів змінюється подібним чином, тобто збільшення кількості жовчних кислот у печінці призводить до зниження синтезу як жовчних кислот, так і холестеролу. Повернення жовчних кислот у печінку в процесі ентерогепатичної циркуляції має важливу регуляторну дію; припинення циркуляції призводить до активації 7- α -гідроксилази і збільшення захоплення холестерину з крові. Цей механізм лежить в основі одного із способів зниження концентрації холестеролу в крові при лікуванні

гіперхолестеролемії. В цьому випадку використовують препарати, що адсорбують в кишечнику холестерин і жовчні кислоти і перешкоджають всмоктуванню.

Регуляція 7- α -гідроксилази здійснюється і іншими механізмами:

- фосфорилуванням/дефосфорилуванням, причому активна фосфорильована форма, на відміну від ГМГ-КоА-редуктази;
- зміною кількості ферменту; холестерол індукує транскрипцію гена, а жовчні кислоти репресують. На синтез 7- α -гідроксилази впливають гормони: тиреоїдні гормони індукують синтез, а естрогени - репресують. Такий вплив естрогенів на синтез жовчних кислот пояснює, чому жовчнокам'яна хвороба зустрічається у жінок в 3-4 рази частіше, ніж у чоловіків.

Синтез чоловічих статевих гормонів

Чоловічі статеві гормони (рис. 10) виробляються переважно в чоловічих статевих залозах - в інтерстиціальних клітинах Лейдіга сім'яників (95 %). Невелика кількість андрогенів утворюється в корі надниркових залоз.

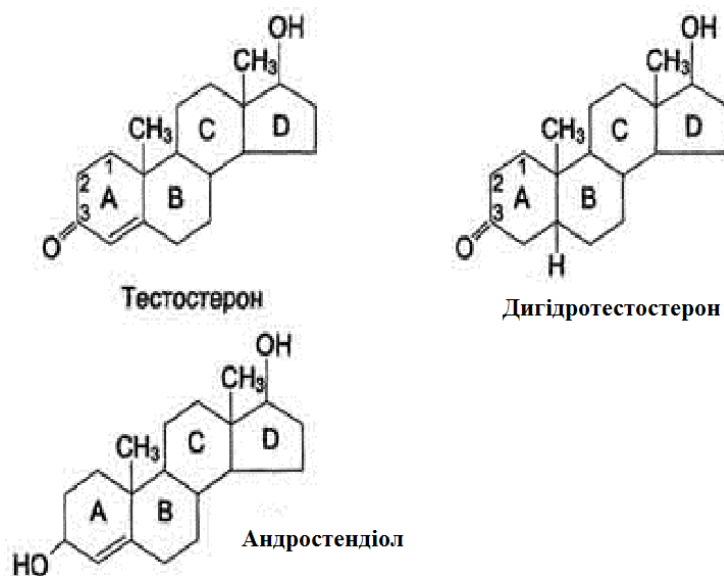


Рис. 10. Чоловічі статеві гормони

Синтез андрогенів. Шлях біосинтезу андрогенів в яєчках і корі надниркових залоз однаковий. Попередником андрогенів, як і інших

стероїдних гормонів, служить холестерол (рис. 11), який або надходить з плазми в складі ЛПНЩ, або синтезується в самих залозах із ацетил-КоА.

Відщеплення бокового ланцюга холестерину і утворення прегненолону - швидкість-лімітуюча реакція. Однак, в відміну від аналогічної реакції, що протікає в наднирниках, ця стадія стимулюється лютеїнізуючим гормоном - ЛГ (а не АКТГ). ЛГ, зв'язуючись з рецептором плазматичної мембрани клітин Лейдіга, активує аденілатциклазу, збільшуючи тим самим внутрішньоклітинну концентрацію цАМФ, що в кінцевому підсумку викликає активацію ферменту, який розщеплює бічний ланцюг холестеролу між С-20, С-22.



Рис. 11. Схема синтезу статевих гормонів. Попередником статевих гормонів служить холестерол. Утворення прегненолону відбувається в результаті відщеплення бокового ланцюга холестерину (1). Перетворення прегненолону в тестостерон може відбуватися двома шляхами: через утворення прогестерону (2) або дегідроепіандростерону (3). Тестостерон служить попередником дигідротестостерону (4). У деяких периферичних

тканинах невелика кількість тестостерону перетворюється в естрадіол (5). В яєчниках синтезуються жіночі статеві гормони, естрогени і прогестини, серед яких найбільш активними є 17β -естрадіол і прогестерон. Ароматизація андрогенів протікає під дією ароматазного комплексу, що містить цитохром P_{450} -оксидазу, і включає 3 реакції гідроксилювання з участю O_2 і NADPH

Тестостерон. Перетворення прегненолону в тестостерон каталізується п'ятьма мікосомальними ферментами і може відбуватися двома шляхами: через утворення дегідроепіандростерону або через утворення прогестерону (що, мабуть, переважає в сім'яниках людини).

Дигідротестостерон. У сім'яних канальцях, передміхуровій залозі, шкірі, зовнішніх статевих органах тестостерон служить попередником більш активного андрогену - дигідротестостерону (рис. 12). Це перетворення, в якому бере участь приблизно 4 % тестостерону, відбувається в результаті відновлення подвійного зв'язку кільця А і 3-кетогрупи за участю цитоплазматичного ферменту - NADPH-залежної 5α -редуктази. Сім'яники людини секретують у добу до 50-100 мкг дигідротестостерону. Однак більшу кількість гормону - наслідок периферичних перетворень, і сумарна добова секреція дигідротестостерону становить 400 мкг, що майже в 10 разів менше рівня секреції тестостерону.

У деяких периферичних тканинах невелика кількість тестостерону перетворюється в естрадіол. В якості побічних продуктів клітини Лейдіга також постійно секретують естрадіол і прогестерон, хоча роль цих гормонів у розвитку і підтримці функцій розмноження і формування статевої поведінки у чоловіків до цього часу не з'ясована.

Синтез жіночих статевих гормонів

В яєчниках синтезуються жіночі статеві гормони - естрогени і прогестини, серед яких найбільш активні 17β -естрадіол і прогестерон (рис. 12).

Утворення естрогенів. Згідно сучасним уявленням, утворення естрогенів яєчників передбачає вироблення андрогенів (андростендіону) в клітинах теки фолікулів з подальшою ароматизацією андрогенів у клітинах гранульози. В клітинах теки синтезуються рецептори ЛГ. Рецептори ФСГ утворюються в клітинах гранульози. ЛГ, зв'язуючись з рецепторами клітин теки і активуючи фермент, який каталізує відщеплення бокового ланцюга холестерину і перетворення його в прегненолон, тим самим стимулює утворення основного андрогену яєчників - андростендіону. ФСГ, взаємодіючи з рецепторами клітин гранульози, активує ароматазний ферментативний комплекс, що міститься в цих клітинах, і стимулює перетворення андрогенів, що виробляються клітинами теки, в естрогени. Ароматизація андрогенів під дією ароматазного комплексу, що містить цитохром P₄₅₀-оксидазу, включає 3 реакції гідроксилювання, які протікають за участю O₂ і NADPH.

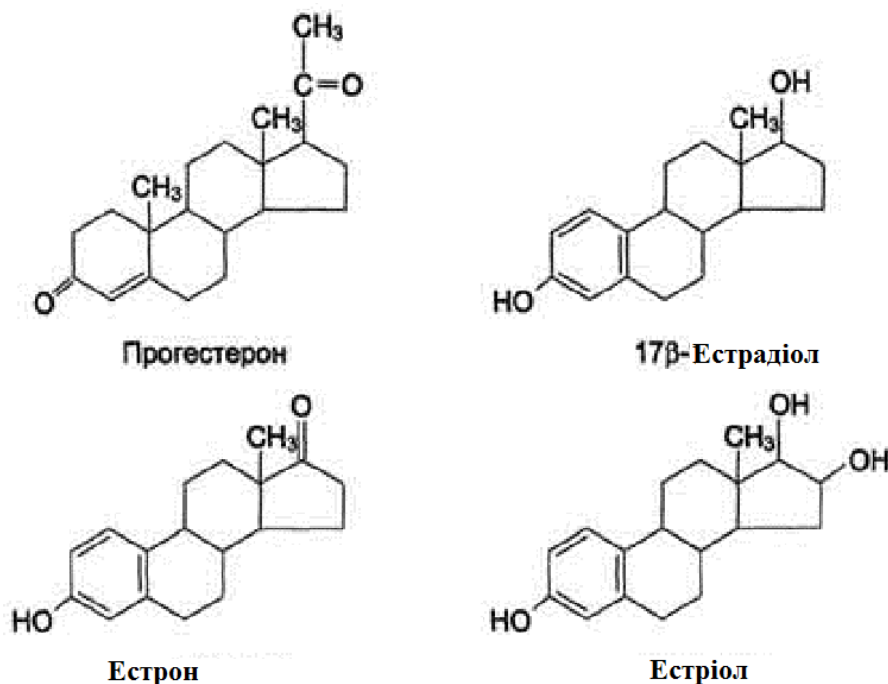


Рис. 12. Жіночі статеві гормони

Безпосередньо в клітинах теки синтезується дуже невелика кількість естрогенів. Значна частина естрогенів продукується шляхом периферичної ароматизації андрогенів в жовтому тілі, фетоплацентарному комплексі (під

час вагітності), корою наднирників, в жирових клітинах, печінці, шкірі та інших тканинах, де виявлена підвищена ароматазна активність.

У клітинах гранульози може синтезуватися менш активний естроген - естрон, а ще менш активний естріол утворюється з естрону в крові. У печінці β -естрадіол інактивується в результаті гідроксилювання ароматичного кільця по атому Карбону C_2 і утворення кон'югатів з сульфатною або глюкуроною кислотами, які й виводяться з організму з жовчю або сечею.

Будова і синтез кальцитріолу

Як і інші стероїдні гормони, кальцитріол синтезується з холестеролу. У шкірі 7-дегідрохолестерол (провітамін D_3) перетворюється на безпосереднього попередника кальцитріолу - холекальциферол (вітамін D_3). В ході цієї неферментативної реакції під впливом УФ-випромінювання зв'язок між дев'ятим і десятим атомами Карбону в молекулі холестеролу розривається, розкривається кільце і утворюється холекальциферол (рис. 13). Так утворюється в організмі людини велика частина вітаміну D_3 , однак невелика його кількість надходить з їжею і всмоктується в тонкому кишечнику разом з іншими жиророзчинними вітамінами.

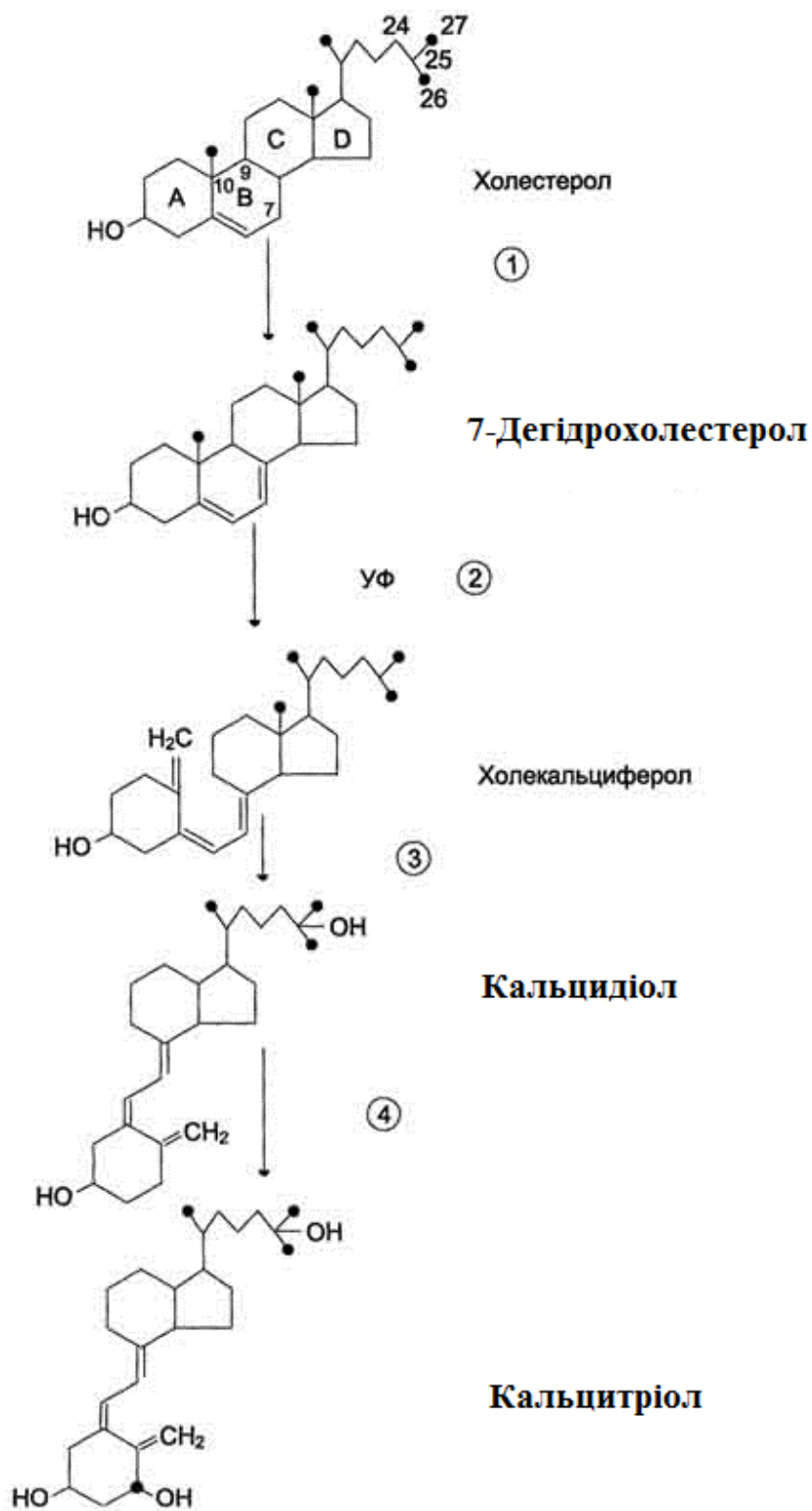


Рис. 13. Схема синтезу кальцитріолу. 1 - холестерол є попередником кальцитріолу; 2 - в шкірі 7-дегідрохолестерол неферментативно перетворюється на холекальциферол; 3 - в печінці 25-гідроксилаза перетворює холекальциферол у кальцидіол; 4 - в нирках утворення кальцитріолу каталізується 1 α -гідроксилазою

В епідермісі холекальциферол зв'язується зі специфічним вітаміном D-зв'язуючим білком (транскальциферином), надходить у кров і переноситься в печінку, де відбувається гідроксилювання по 25-му атому Карбону з утворенням кальцидіолу (25-гідроксихолекальциферол, $25(\text{OH})\text{D}_3$). У комплексі з вітаміном D-зв'язуючим білком кальцидіол транспортується в нирки і гідроксилюється по першому вуглецевому атому з утворенням кальцитріолу ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$). Саме $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ являє собою активну форму вітаміну D_3 .

Гідроксилювання, що протікає в нирках, є швидкість-лімітуючою стадією. Ця реакція каталізується мітохондріальним ферментом 1α -гідроксилазою. Паратгормон індукуює 1α -гідроксилазу, тим самим стимулюючи синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Низька концентрація фосфатів та іонів Ca^{2+} в крові також прискорює синтез кальцитріолу, причому іони кальцію діють опосередковано через паратгормон.

При гіперкальціємії активність 1α -гідроксилази знижується, а підвищується активність 24α -гідроксилази. У цьому випадку збільшується продукція метаболіту $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, який, можливо, і володіє біологічною активністю, але роль його остаточно не з'ясована.

Жовчнокам'яна хвороба

Жовчнокам'яна хвороба - патологічний процес, при якому у жовчному міхурі утворюються камені, основу яких складає холестерол.

Виділення холестерину в жовч має супроводжуватися пропорційним виділенням жовчних кислот і фосфоліпідів, утримують гідрофобні молекули холестерину в жовчі в міцелярному стані (табл. 1).

У більшості хворих жовчнокам'яної хворобою активність ГМГ-КоА-редуктази підвищена, отже збільшено синтез холестеролу, а активність 7α -гідроксилази, що бере участь у синтезі жовчних кислот, знижена. В результаті синтез холестеролу збільшено, а синтез жовчних кислот з нього уповільнений, що призводить до диспропорції кількості холестерину і жовчних кислот, що секретуються в жовч.

Якщо ці пропорції порушені, то холестерол починає осідати в жовчному міхурі, утворюючи спочатку в'язкий осад, який поступово стає більш твердим. Іноді він просочується білірубіном - продуктом розпаду гемоглобіну та білками і солями кальцію. Камені, що утворюються в жовчному міхурі, можуть складатися тільки з холестеролу (холестеринові камені) або із суміші холестеролу, білірубіну, білків і кальцію. Холестеринові камені, зазвичай, білого кольору, а змішані камені - коричневого кольору різних відтінків. Причин, що призводять до зміни співвідношення жовчних кислот та холестерину в жовчі багато: їжа, багата холестеролом, гіперкалорійне харчування, застій жовчі в жовчному міхурі, порушення ентерогепатичної циркуляції, порушення синтезу жовчних кислот, інфекції жовчного міхура.

Якщо камені починають переміщатися з жовчного міхура в жовчні протоки, то вони викликають спазм жовчного міхура і проток, що хворий відчуває як напад сильного болю. Якщо камінь перекриває проток деякий час, то порушується надходження жовчі в кишечник, жовчні пігменти проходять через мембрани гепатоцитів у бік синусоїдів і потрапляють в кров, що призводить до розвитку обтураційної (підпечінкової жовтяниці).

Лікування жовчнокам'яної хвороби. У початковій стадії утворення каменів можна застосовувати як ліки хенодезоксихолеву кислоту. Потрапляючи в жовчний міхур, ця жовчна кислота поступово розчиняє осад холестеролу (холестеринові камені), однак це повільний процес, що вимагає декількох місяців.

Дисліпопротеїнемії. Гіперхолестеролемія і розвиток атеросклерозу

Дисліпопротеїнемії - порушення обміну ЛП крові та, відповідно, порушення обміну ліпідів, що транспортуються ЛП. Дисліпопротеїнемії проявляються найчастіше підвищенням концентрації одного типу ЛП або поєднанням збільшення вмісту декількох типів ЛП.

В даний час є декілька класифікацій дисліпопротеїнемій. Основна класифікація представлена в табл. 1.

Найбільш поширені порушення обміну холестеролу і триацилгліцеролів.

Порушення обміну холестеролу найчастіше призводять до гіперхолестеролемії і подальшого розвитку атеросклерозу. При атеросклерозі відбувається утворення на стінках артерій так званих атеросклеротичних бляшок, що представляють собою в основному відкладення холестерину. Атеросклеротичні бляшки руйнують клітини ендотелію судин, і в таких місцях часто утворюються тромби. Атеросклероз - полігенне захворювання. Одна з основних причин розвитку атеросклерозу - порушення балансу між надходженням холестерину з їжею, його синтезом і виведенням з організму. Виведення холестерину обмежене, не перевищує 1,2-1,5 г/добу, а надходження з їжею при неправильному харчуванні може перевищити цей бар'єр, тому з віком поступово відбувається накопичення холестерину в організмі. Важливим фактором розвитку атеросклерозу є генетичні дефекти білків і ферментів, що беруть участь в обміні холестерину.

Гіперхолестеролемія. Роль аліментарних факторів у розвитку гіперхолестеролемії. Концентрація холестеролу в крові дорослих людей становить 200 ± 50 мг/дл ($5,2 \pm 1,2$ ммоль/л) і, як правило, збільшується з віком. Перевищення нормальної концентрації холестеролу в крові називають гіперхолестеролемією.

Гіперхолестеролемія часто розвивається внаслідок надлишкового надходження холестерину з їжею, а також вуглеводів і жирів. Гіперкалорійне харчування - один з найпоширеніших чинників розвитку гіперхолестеролемії, оскільки для синтезу холестеролу необхідні тільки ацетил-КоА, АТФ і NADPH. Всі ці субстрати утворюються при окисненні глюкози і жирних кислот, тому надлишкове надходження цих компонентів їжі сприяє розвитку гіперхолестеролемії. У нормі надходження холестерину з їжею знижує синтез власного холестеролу в печінці, однак з віком ефективність регуляції у багатьох людей знижується.

Таблиця 1. Дисліпопротеїнемії

Тип та назва дисліпопротеїнемії	Генетичний дефект	Зміни ліпідного обміну
Тип I (спадкова недостатність ЛП-ліпази)	Дефект структури ЛП-ліпази Дефект структури апоС-II	↑ у крові ХМ і ЛПДНЩ, немає ризику атеросклерозу, гіпертригліцеролемія
Тип II (сімейна гіперхолестеролемія)	Дефект рецепторів ЛПНЩ або мутація гена апоВ-100	↑ концентрації ЛПНЩ, гіперхолестеролемія, ранній атеросклероз, ксантоматоз
Тип III (сімейна комбінована гіперліпідемія, порушення видалення залишкових ліпопротеїнів з крові)	Дефект у структурі апоЕ, синтез ізоформи апоЕ ₂ , яка не взаємодіє з рецепторами	↑ концентрації залишкових ХМ, ЛПДНЩ, ЛППЩ, ЛПНЩ Гіперхолестеролемія, гіпертригліцеролемія, ранній атеросклероз, ксантоматоз
Типи IV і V (сімейна гіпертригліцеролемія)	Генетично гетерогенна група захворювань. Надлишкова продукція ЛПДНЩ як результат гіперінсулінемії	↑ концентрації ЛПДНЩ, ЛПНЩ, гіпертригліцеролемія, помірна гіперхолестеролемія Атеросклероз, зниження толерантності до глюкози, ксантоматоз

Правильне харчування протягом всього життя - найважливіший фактор профілактики гіперхолестеролемії. Доведена кореляція між збільшенням концентрації холестеролу в плазмі крові і смертністю від захворювань ССС - інфаркту міокарда та інсульту, які розвиваються в результаті атеросклерозу.

Ген рецептора ЛПНЩ: структура і типи мутацій. Спадкові фактори грають важливу роль в схильності до розвитку атеросклерозу. Найбільш часто зустрічаються мутації в структурі гена рецептора ЛПНЩ.

Ген рецептора ЛПНЩ знаходиться в хромосомі 19 і складається з 18 екзонів. Різні групи екзонів кодують різні домени в складі цього білка. Мутації в цьому гені детально вивчені і розділені на 4 класи.

Перший клас мутацій найбільш поширений, призводить до повної відсутності рецептора; другий клас мутацій характеризується тим, що рецептор синтезується, але не може транспортуватися на поверхню клітини; третій клас мутацій відповідає ситуації, коли рецептор транспортується на поверхню клітин, але не пов'язує ЛПНЩ; четвертий клас мутацій - рецептор пов'язує ЛПНЩ, але не відбувається ендоцитоз. Зміни структури рецепторів ЛПНЩ у результаті всіх типів мутацій призводить до гіперхолестеролемії; бо ЛПНЩ не захоплюються клітинами, і холестерол у складі ЛПНЩ накопичується в крові.

Сімейна гіперхолестеролемія. Будь-який дефект рецептора ЛПНЩ або білка апоВ-100, взаємодіючого з ним, призводить до розвитку найбільш поширеного спадкового захворювання - сімейної гіперхолестеролемії. Причиною цього аутосомно-домінантного захворювання виступають зазначені вище мутації в гені рецептора ЛПНЩ. Гетерозиготи, що мають один нормальний ген, а інший дефектний, зустрічаються з частотою 1:500 чоловік, у деяких народностей Африки - навіть 1:100 чоловік. Кількість рецепторів ЛПНЩ на поверхні клітин у гетерозигот знижено вдвічі, а концентрація холестеролу в плазмі, відповідно, вдвічі підвищується. У гетерозигот концентрація холестеролу в крові в 35-40 років досягає 400-500 мг/дл, що призводить до вираженого атеросклерозу та ранньої смерті внаслідок інфаркту міокарда або інсульту. Гомозиготи зустрічаються рідко - 1:1 000 000 чоловік. Концентрації холестеролу і ЛПНЩ в крові таких хворих вже в ранньому дитячому віці збільшені в 5-6 разів. ЛПНЩ захоплюються макрофагами шляхом фагоцитозу. Макрофаги, навантажені надлишком холестерину та інших ліпідів, що містяться в ЛПНЩ, відкладаються в шкірі і навіть сухожиллях, утворюючи так звані ксантоми. Холестерин відкладається також і в стінках артерій, утворюючи атеросклеротичні бляшки. Такі діти без

екстрених заходів лікування гинуть у віці 5-6 років. Лікування цієї форми захворювання проводять шляхом видалення ЛПНЩ з крові за допомогою плазмафорезу, але найбільш радикальний метод лікування - трансплантація печінки. Печінка донора з нормальною кількістю рецепторів ЛПНЩ суттєво знижує концентрацію холестерину в крові і запобігає ранній смерті від атеросклерозу.

Крім генетичних дефектів рецептора ЛПНЩ, причинами гіперхолестеролемії і, отже, атеросклерозу є спадкові дефекти в структурі апоВ-100, а також підвищені синтез або секреція апоВ-100 сімейної комбінованої гіперліпідемії, при якій в крові підвищені концентрації і холестеролу і триацилгліцеролів.

Хімічна модифікація ліпідів і білків ЛПНЩ та рецепторів ЛПНЩ

Зміна нормальної структури ліпідів і білків у складі ЛПНЩ робить їх чужорідними для організму і тому більш доступними для захоплення фагоцитами. Наприклад, активація вільнорадикального окиснення ліпідів призводить до зміни не тільки структури ліпідів у ліпопротеїнах, але й структури апоВ-100. Іншим фактором, що змінює структуру як ЛПНЩ, так і рецептора ЛПНЩ, є неферментативне глікозилювання білків, що відбувається при збільшенні концентрації глюкози в крові при цукровому діабеті. Модифіковані ЛПНЩ поглинаються макрофагами з участю "скавенджер-рецепторів" (рецепторів-сміттярів).

Молекулярні механізми патогенезу атеросклерозу

Розвиток атеросклерозу проходить кілька стадій (рис. 14, 15).

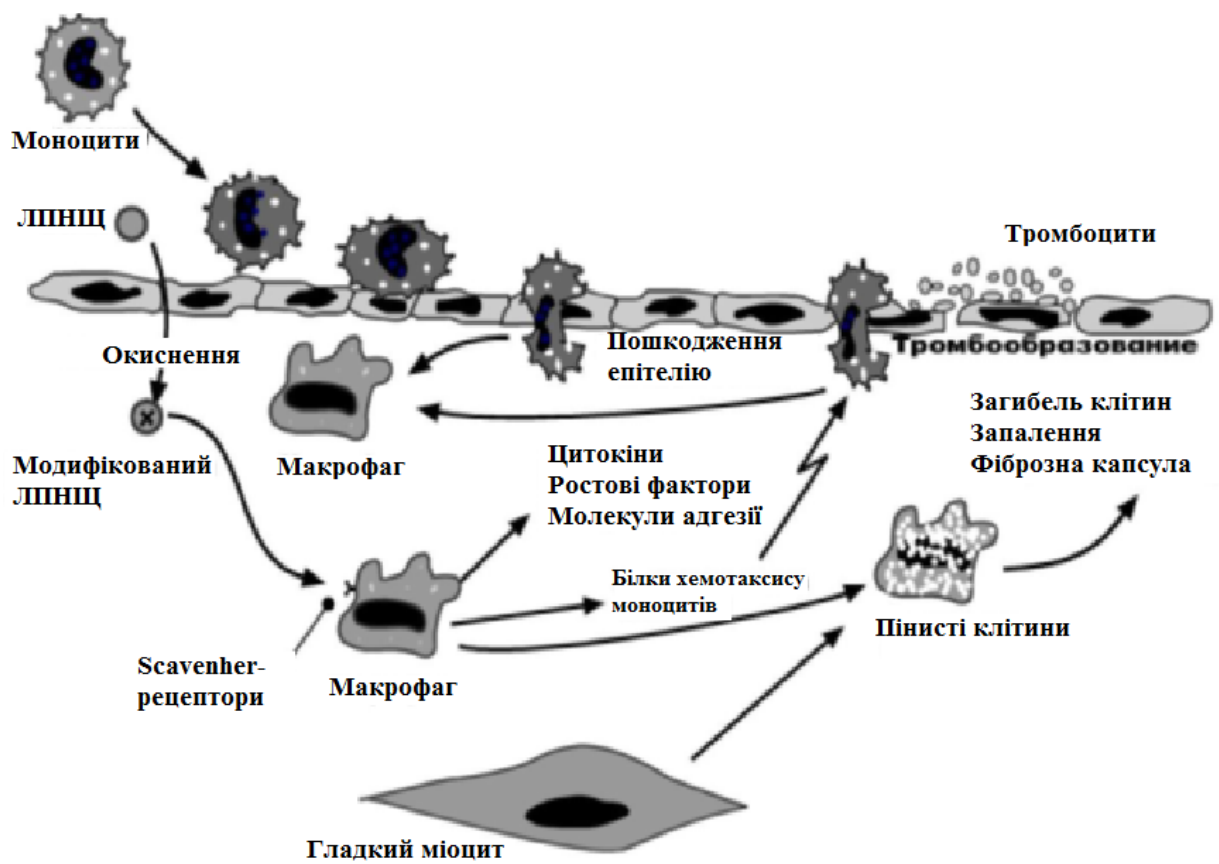


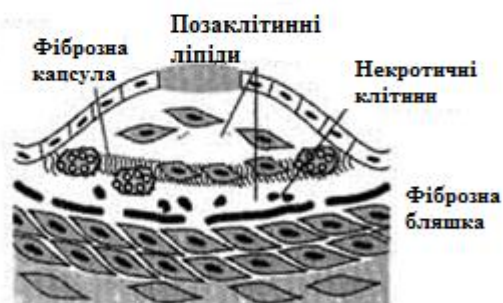
Рис. 14. Патофізіологічні основи розвитку атеросклерозу



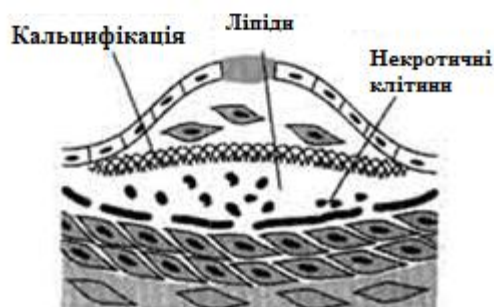
Формування жирових полос
Пінисті клітини, що містять велику кількість холестеролу, проходять під шар ендотелію. Пошкодження ендотелію відбувається не завжди



Проліферація та міграція клітин гладкої мускулатури в область бляшки. Ендотелій пошкоджується, активується агрегація тромбоцитів



Утворення фіброзної бляшки. Клітини секретують колаген та інші білки, що формують фіброзну оболонку, в якій відбувається некроз клітин



В бляшці накопичуються тканини, що відмерли, просочені холестеролом. Відбувається кальцифікація бляшки

Рис. 15. Розвиток атеросклеротичної бляшки в клітинах ендотелію кровоносних судин

Процес починається з пошкодження ендотелію судин, причому ушкодження може мати різні механізми. Найважливіший механізм

ушкодження ендотелію за рахунок зміненої структури ЛПНЩ, наприклад, в результаті активації вільнорадикального пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) у складі ЛПНЩ; пошкодження провокується вільними радикалами, які утворюються в процесі метаболізму або надходять ззовні. В ході ПОЛ в ЛПНЩ змінюється не тільки структура самих ліпідів, але і порушується структура апопротейнів. Окислені ЛПНЩ захоплюються макрофагами через скавенджер-рецептори. Цей процес не регулюється кількістю поглиненого холестеролу, в разі його надходження в клітини через специфічні рецептори, тому макрофаги перевантажуються холестерином і перетворюються в "пінисті клітини", які проникають в субендотеліальний простір. Це призводить до утворення жирових смужок у стінці кровоносних судин. На цій стадії ендотелій судин може зберігати свою структуру. При збільшенні кількості "пінистих клітин" відбувається пошкодження ендотелію судин. У нормі клітини ендотелію секретують простагландин I_2 (простаглілін I_2), який інгібує агрегацію тромбоцитів. При пошкодженні клітин ендотелію тромбоцити активуються. По-перше, вони секретують тромбоксан A_2 (ТХ A_2), який стимулює агрегацію тромбоцитів, що може призвести до утворення тромбу в області атеросклеротичної бляшки; по-друге, тромбоцити починають продукувати пептид - тромбоцитарний фактор росту, що стимулює проліферацію ГМК. ГМК мігрують з медіального шару у внутрішній шар артеріальної стінки і сприяють таким чином зростанню бляшки. Далі відбувається проростання бляшки фіброзною тканиною (колагеном, еластином); клітини під фіброзною оболонкою некротизуються, а холестерин відкладається в міжклітинному просторі. На цій стадії в центрі бляшки утворюються навіть холестеринові кристали. На останніх стадіях розвитку бляшка просочується солями кальцію і стає дуже щільною. В області бляшки часто утворюються тромби, які перекривають просвіт судини, що призводить до гострого порушення кровообігу у відповідній ділянці тканини і розвитку інфаркту. Найчастіше атеросклеротичні бляшки

розвиваються в артеріях міокарда, тому найбільш поширене захворювання, що розвивається в результаті атеросклерозу, - інфаркт міокарда.

Біохімічні основи лікування атеросклерозу і попередження розвитку інфаркту міокарда

Важливим лікувальним фактором, що знижує ризик розвитку гіперхолестеролемії і атеросклерозу, є гіпокалорійна і гіпохолестеринова дієта. Надходження холестерину з їжею не повинно перевищувати 300 мг/добу.

Холестерол - **стероїд** тваринного походження, тому він надходить в організм при вживанні тваринних жирів і жирного м'яса. Рослинна їжа не містить холестерину, тому у людей середнього і старшого віку вона повинна складати основу раціону.

До лікувальних і профілактичних факторів відносять збагачення їжі полієновими жирними кислотами сімейства ω -3, що зменшують ризик тромбоутворення. Ненасичені жирні кислоти сприяють більш швидкому виведенню холестерину з організму, хоча механізм цього явища до кінця не з'ясований. У той же час доведено, що полієнові кислоти пригнічують синтез тромбоцитарного фактора росту і, таким чином, уповільнюють розвиток атеросклеротичної бляшки.

Вітаміни С, Е, А володіють антиоксидантними властивостями, інгібують пероксидне (вільнорадикальне) окиснення ліпідів в ЛПНЩ і підтримують нормальну структуру ліпідів ЛПНЩ і їх метаболізм.

Проте заходи по виправленню дієти недостатні при лікуванні вираженої гіперхолестеролемії та атеросклерозу. Лікування гіперхолестеролемії, як правило, комплексне.

Один з принципів лікування - "розмикання" циклу ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот. Для цього використовують ліки типу холестираміну - полімеру, який в кишечнику адсорбує жовчні кислоти, виділяється з фекаліями і, таким чином, зменшує повернення жовчних кислот у печінку. В печінці збільшується захоплення холестерину з крові для

синтезу нових жовчних кислот. Препарати типу холестираміну називають секвестрантами жовчних кислот.

Найбільш ефективні препарати, що застосовуються при лікуванні атеросклерозу, інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Ці препарати - антибіотики, наприклад, мевакор, в печінці трансформується в активну форму (рис. 16) і ефективно інгібує регуляторний фермент біосинтезу холестерину. Такі препарати можуть практично повністю пригнічити синтез власного холестеролу в організмі. В цих умовах печінка збільшує захоплення холестерину з крові. Для цього в клітинах печінки майже вдвічі збільшується синтез білків-рецепторів ЛПНЩ і, відповідно, збільшується захоплення ЛПНЩ з крові. Таким чином концентрація холестеролу в крові навіть у хворих з гетерозиготною формою сімейної гіперхолестеролемії може бути доведена практично до норми.

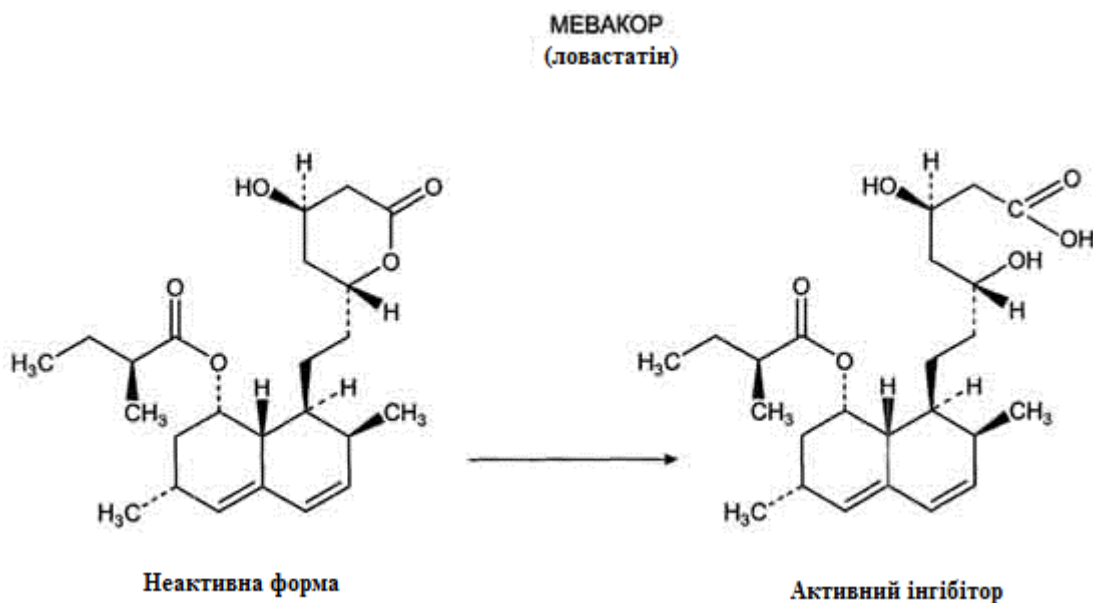


Рис. 16. Утворення активної форми мевокару

Лікарські препарати - фібрати (клофібрат, фенофібрат) - прискорюють катаболізм ЛПДНЩ, активуючи ЛП-ліпазу. Ці препарати також активують окиснення жирних кислот у печінці, зменшуючи тим самим синтез триацилгліцеролів та ефірів холестеролу і, як наслідок, секрецію ЛПДНЩ печінкою. Клофібрат індукує синтез ферментів пероксисом, що здатні

окислювати жирні кислоти. Фібрати зазвичай застосовують при поєднанні гіпертригліцеролемії і гіперхолестеролемії. Для ефективного лікування атеросклерозу застосовують, як правило, комбінований вплив декількох лікарських препаратів.

Медикаменти, що застосовуються для лікування атеросклерозу:

1. Статини (ловастатин, флувастатин) інгібують ГМГ-S-КоА-редуктазу, що знижує в 2 рази синтез ХС в печінці, й прискорюють його відтік з ЛПВЩ в гепатоцити.

2. Пригнічення всмоктування ХС в шлунково-кишковому тракті – аніонообмінні смоли (Холестирамін, Холестид, Questran).

3. Препарати нікотинової кислоти пригнічують мобілізацію жирних кислот з депо і знижують синтез ЛПДНЩ в печінці, а, отже, і утворення з них ЛПНЩ в крові.

4. Фібрати (клофібрат тощо) збільшують активність ліпопротеїнліпази, прискорюють катаболізм ЛПДНЩ і хіломікронів, що підвищує перехід холестеролу з них в ЛПВЩ та його евакуацію у печінку.

5. Препарати ω -6 і ω -3 жирних кислот (Лінетол, Есенціале, Омеганол тощо) підвищують концентрацію ЛПВЩ в плазмі, стимулюють жовчовиділення.

5. Пригнічення функції ентероцитів за допомогою антибіотика неоміцину, що знижує всмоктування жирів.

6. Хірургічне видалення клубової кишки і припинення реабсорбції жовчних кислот.

Таблиця 2. Основи дієти, що знижує кількість холестерину і жирів в організмі людини

Проведене втручання	Кількість холестеролу та жирів	Джерело харчування
Зниження споживання загальної кількості жирів.	<30% добової енергії	Зменшити споживання масла, маргарину, цільного молока, морозива, жирних

Зниження насичених жирів	<7-10%	сирів, жирного м'яса, шоколаду
Використання їжі з високим вмістом білка		Риба, курчата та індичка (без шкірки), телятина
Використання складних вуглеводів, клітковини, що міститься у фруктах і овочах	~ 35-40 г/доб клітковини та пектинів рослин	Фрукти, овочі, боби і соя, необроблені зернові продукти
Зниження холестерину в їжі	<300 мг/день	Не більше 2 яєць на тиждень, печінка 2 рази в місяць
Помірне збільшення використання масел, що містять полієнові жирні кислоти	Мононенасичені (10-15 % енергії) Поліненасичені (7-10 % енергії)	Соняшникова, кукурудзяна, оливкова олії

Порушення жирового обміну. Ожиріння

Жирова тканина складає 20-25 % від загальної маси тіла у жінок і 15-20 % у чоловіків. Однак надмірне накопичення жиру в адипоцитах (ожиріння) широко поширене. Серед дорослого населення деяких країн близько 50 % людей страждає ожирінням. Ожиріння - найважливіший фактор ризику розвитку інфаркту міокарда, інсульту, цукрового діабету, артеріальної гіпертензії і жовчнокам'яної хвороби.

Ожирінням вважають стан, коли маса тіла перевищує 20 % від "ідеальної" для даного індивідуума. Утворення адипоцитів відбувається ще у внутрішньоутробному стані, починаючи з останнього триместру вагітності, і закінчується в препубертатний період. Після цього жирові клітини можуть збільшуватися в розмірах при ожирінні або зменшуватися при схудненні, але їх кількість не змінюється протягом життя.

Первинне ожиріння. Первинне ожиріння характеризується безліччю гормональних і метаболічних особливостей у осіб, що страждають цим захворюванням. У самому загальному вигляді можна сказати, що первинне

ожиріння розвивається внаслідок аліментарного дисбалансу - надлишкової калорійності харчування порівняно з витратами енергії. Добові потреби організму в енергії складаються з:

- основного обміну енергії, необхідного для підтримання життя; основний обмін вимірюють поглинанням кисню або виділенням тепла людиною в стані спокою вранці, після 12-годинної перерви в їжі;
- енергії, необхідної для фізичної активності.

Витрати енергії, необхідні для фізичної активності, поділяють на 3 рівня:

I – 30 % енергії від основного обміну (у людей, що ведуть сидячий спосіб життя);

II - 60-70 % від енергії основного обміну (у людей, які 2 год в день мають помірне фізичне навантаження);

III – 100 % і більше від енергії основного обміну (у людей, які протягом кількох годин у день займаються важкою фізичною роботою).

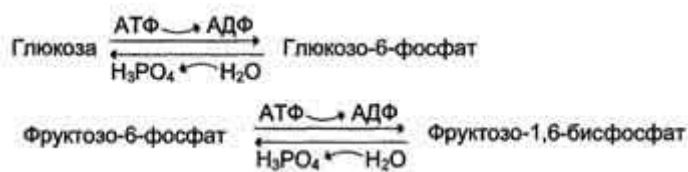
В залежності від інтенсивності навантаження і віку добова потреба в енергії коливається у жінок від 2000 до 3000 ккал в день, а у чоловіків - від 2300 до 4000 ккал.

Кількість споживаної їжі визначається багатьма факторами, в тому числі і хімічними регуляторами почуття голоду й насичення. Ці почуття визначаються концентрацією в крові глюкози і гормонів, які ініціюють почуття насичення: холецистокініну, нейротензину, бомбезину, лептину. Причини первинного ожиріння:

- генетичні порушення (до 80 % випадків ожиріння - результат генетичних порушень);
- склад і кількість споживаної їжі, метод харчування в сім'ї;
- рівень фізичної активності;
- психологічні фактори.

Генетичні фактори у розвитку ожиріння. Метаболічні відмінності між тучними і худими людьми до цього часу не можуть бути визначені однозначно. Існує кілька теорій, що пояснюють ці відмінності:

- генетично детермінована різниця у функціонуванні "непотрібних" циклів (субстратних циклів). Ці цикли складаються з пари метаболітів, перетворюваних один в одного за допомогою двох ферментів. Одна з цих реакцій йде з витратою АТФ. Наприклад:



- якщо ці субстрати перетворюються один в одного з однаковою швидкістю, то відбувається "даремні" витрати АТФ і, відповідно, джерел енергії, наприклад жирів;

- у людей, схильних до ожиріння, ймовірно, є більш міцне сполучення дихання та окислювального фосфорилування, тобто більш ефективний метаболізм;

- можливо, різне співвідношення аеробного і анаеробного гліколізу. Анаеробний гліколіз (як менш ефективний) "спалює" набагато більше глюкози, в результаті знижується її переробка у жири;

- у окремих індивідуумів є відмінність в активності Na^+/K^+ -АТФази, робота якої потребує до 30 % енергії, споживаної клітинами.

Роль лептину в регуляції маси жирової тканини

У людини і тварин є "ген ожиріння" - obese gene (ob). Продуктом експресії цього гена служить білок лептин, що складається з 167 амінокислот, який синтезується і секретується адипоцитами та взаємодіє з рецепторами гіпоталамуса. У результаті його дії знижується секреція нейропептиду Y. Нейропептид Y стимулює харчову поведінку, пошук і споживання їжі у тварин. Інші пептиди, які беруть участь у регуляції почуття ситості, наприклад, холецистокінін, також впливають на секрецію нейропептида Y. Таким опосередкованим шляхом лептин виступає

регулятором жирової маси, необхідної для росту та репродукції. Рівень лептину у хворих на ожиріння може бути різним.

У 80 % хворих концентрація лептину в крові здорових людей більше в 4 рази, ніж у людей з нормальною масою тіла. У цих випадках є генетичний дефект рецепторів лептину в гіпоталамусі, тому, незважаючи на продукцію лептину, центр голоду у гіпоталамусі продовжує секрецію нейропептиду Y.

20 % хворих мають зміни в первинній структурі лептину. До теперішнього часу описано 5 поодиноких мутацій в гені лептину, які призводять до розвитку ожиріння. У цих хворих спостерігають підвищення відкладення жирів у жировій тканині, надмірне споживання їжі, низьку фізичну активність і розвиток цукрового діабету типу II. Патогенез ожиріння при дефекті гена *ob* може бути наступним: низький рівень лептину в крові служить сигналом недостатньої кількості запасу жирів в організмі; цей сигнал включає механізми, що призводять до збільшення апетиту і в результаті до збільшення маси тіла.

Отже, можна зробити висновок про те, що первинне ожиріння - не просто наслідок переїдання, а результат дії багатьох факторів, тобто ожиріння - полігенне захворювання.

Вторинне ожиріння - ожиріння, розвивається в результаті якого-небудь основного захворювання, найчастіше ендокринного. Наприклад, до розвитку ожиріння призводять гіпотиреоз, синдром Іценко-Кушинга, гіпогонадізм і багато інших захворювань.

Зміни метаболізму при цукровому діабеті

При цукровому діабеті, як правило, співвідношення інсулін/глюкагон знижено. При цьому слабшає стимуляція процесів депонування глікогену і жирів, і посилюється мобілізація запасів енергоносіїв. Печінка, м'язи і жирова тканина навіть після прийому їжі функціонують в режимі постабсорбтивного стану.

Симптоми цукрового діабету

Для всіх форм діабету характерним є підвищення концентрації глюкози в крові - гіперглікемія. Після прийому їжі концентрація глюкози може досягати 300-500 мг/дл і зберігається на високому рівні в постабсорбтивному періоді, тобто знижується толерантність до глюкози. Зниження толерантності до глюкози спостерігають у випадках прихованої (латентної) форми цукрового діабету. У цих випадках у людей відсутні скарги і клінічні симптоми, характерні для цукрового діабету, а концентрація глюкози в крові натще відповідає нормі. Однак використання провокаційних проб (наприклад, цукрового навантаження) виявляє зниження толерантності до глюкози.

Підвищення концентрації глюкози в плазмі крові обумовлено зниженням швидкості використання глюкози тканинами внаслідок нестачі інсуліну або зниження біологічної дії інсуліну в тканинах-мішенях.

При дефіциті інсуліну зменшується кількість білків-переносників глюкози (ГЛЮТ-4) на мембранах інсулінзалежних клітин (жирової тканини і м'язів). В м'язах і печінці глюкоза не депонується у вигляді глікогену, в жировій тканині зменшується швидкість синтезу і депонування жирів. Крім того, при зниженні інсулінглюкагонового індексу активується глюконеогенез з амінокислот, гліцерину і лактату. Підвищення концентрації глюкози в крові при цукровому діабеті перевищує концентраційний нирковий поріг, що стає причиною виділення глюкози з сечею (*глюкозурія*). У нормі проксимальні каналці нирок реабсорбують всю профільтровану в клубочках глюкозу, якщо її рівень не перевищує 8,9 ммоль/л (160 мг/дл).

До характерних ознак цукрового діабету відносять також підвищення концентрації в крові кетонів - *кетонемія*. При низькому співвідношенні інсулін/глюкагон жири не депонуються, а прискорюється їх катаболізм, оскільки гормончутлива ліпаза в жировій тканині знаходиться у фосфорильованій активній формі. Концентрація неетерифікованих жирних кислот у крові підвищується. Печінка захоплює жирні кислоти, окисляє їх до ацетил-КоА, який, у свою чергу, перетворюється в β -гідроксимасляну та

ацетооцтову кислоти. У тканинах ацетоацетат частково декарбоксилується до ацетону, запах якого виходить від хворих на цукровий діабет і відчувається навіть на відстані. Збільшення концентрації кетонів в крові (вище 20 мг/дл, іноді до 100 мг/дл) призводить до *кетонурії*. Накопичення кетонів знижує буферну ємність крові і викликає ацидоз.

Ще одна характерна ознака цукрового діабету - підвищений рівень у крові ліпопротеїнів (в основному, ЛПДНЩ) - гіперліпопротеїнемія. Харчові жири не депонуються в жировій тканині внаслідок ослаблення процесів запасання, а надходять у печінку, де частково перетворюються в триацилгліцероли, які транспортуються з печінки у складі ЛПДНЩ.

При цукровому діабеті дефіцит інсуліну призводить до зниження швидкості синтезу білків в організмі і посилення розпаду білків. Це викликає підвищення концентрації амінокислот у крові. Амінокислоти надходять у печінку і дезамінуються. Безазотисті залишки глікогенних амінокислот включаються в глюконеогенез, що ще більше посилює гіперглікемію. Утворений при цьому аміак вступає в орнітиновий цикл, що призводить до збільшення концентрації сечовини в крові і, відповідно, в сечі - азотемія й азотурія.

Високі концентрації глюкози, кетонів, сечовини вимагають посиленої екскреції їх з організму. Оскільки концентраційна здатність нирок обмежена, різко збільшується виділення великої кількості води, в результаті чого може наступити зневоднення організму. Виділення сечі у хворих зростає в кілька разів і в деяких випадках досягає 8-9 л на добу, але частіше не перевищує 3-4 л - поліурія. Втрата води викликає постійну спрагу - полідипсія.

Основною причиною цукрового діабету II типу вважається генетична схильність – у родичів хворого ризик захворіти зростає на 50 %.

Однак діабет не виникне, якщо не буде частого і/або тривалого підвищення глюкози в крові, що буває при незбалансованому харчуванні. При такому харчуванні накопичення жиру в адипоциті є "прагненням"

організму запобігти гіперглікемію. При цьому неминучі зміни метаболізму і мембран адипоцитів ведуть до порушення зв'язування інсуліну з рецепторами, розвивається інсулінорезистентність. Наростаюча гіперглікемія і компенсаторна гіперсекреція інсуліну призводять до посилення ліпогенезу в печінці.

Одночасно фоновий (спонтанний) ліполіз у жирової тканини викликає збільшення концентрації насичених жирних кислот у крові. Ці кислоти вбудовуються в мембрани клітин, що також сприяє інсулінорезистентності.

Таким чином, два протилежних процесу – ліполіз і ліпогенез – посилюються і обумовлюють розвиток цукрового діабету II типу.

Основи лікування

Лікування цукрового діабету II типу має включати всі ті ж заходи, що і при лікуванні ожиріння. При високому рівні глюкози обов'язково застосування гіпоглікемічних засобів (глібенкламід, діабетон тощо).

М'язове навантаження підвищує кількість інсулінових рецепторів на мембранах міоцитів, що знижує рівень глюкози у крові і знижує її поглинання її адипоцитами.

Гліцерофосфоліпіди

Жирні кислоти, що входять до складу цих фосфоліпідів (ФЛ), нерівноцінні. До другого атому Карбону приєднана, як правило, поліненасичена жирна кислота. При вуглеці C_1 знаходяться будь-які кислоти, частіше мононенасичені або насичені.

Найбільш простим гліцерофосфоліпідом є фосфатидна кислота (ФК) – проміжна сполука для синтезу ТАГ і ФЛ.

Фосфатидилсерин (ФС), фосфатидилетаноламін (ФЕА, кефалін), фосфатидилхолін (ФХ, лецитин) – структурні ФЛ, разом з ХС формують ліпідний бішар клітинних мембран, регулюють активність мембранних ферментів, в'язкість і проникність мембран.

Крім цього, дипальмітоїлфосфатидилхолін, будучи поверхнево-активною речовиною, служить основним компонентом сурфактанту

легеневих альвеол. Його нестача в легенях недоношених немовлят призводить до розвитку синдрому дихальної недостатності. Ще однією функцією ФЛ є участь в утворенні жовчі і підтримці знаходиться в ній ХС в розчиненому стані.

Фосфатидилінозитол (ФІ) – відіграє провідну роль у фосфоліпідкальцієвому механізмі передачі гормонального сигналу в клітину.

Лізофосфоліпіди – продукт гідролізу фосфоліпідів фосфоліпазою A_2 , утворюються за певних стимулах, що викликають у клітині синтез ейкозаноїдів (простагландинів, лейкотрієнів).

Набагато більш рідкісним є кардіоліпін – структурний фосфоліпід в мембрані мітохондрій.

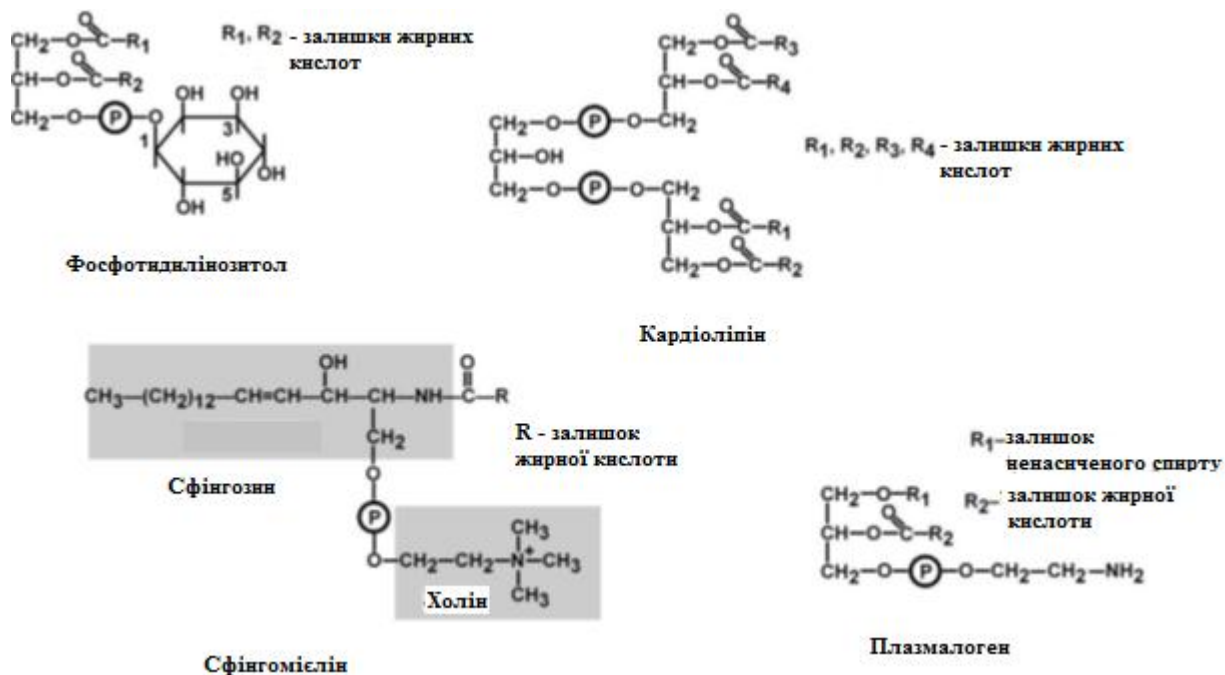


Рис. 17. Будова розповсюджених фосфоліпідів

Плазмалогени при C_1 містять вищий спирт замість жирної кислоти. Вони беруть участь в побудові структури мембран, становлять до 10 % фосфоліпідів мозку і м'язової тканини.

Сфінгофосфоліпіди

Основним представником у людини є сфінгомієліни – основна їх кількість розташована в сірій і білій речовині головного і спинного мозку, в

оболонці аксонів периферичної нервової системи, є в печінці, нирках, еритроцитах та інших тканинах. В якості жирних кислот виступають насичені й мононенасичені.

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

Базова

1. Біохімія : підруч. для студентів фармацевт. спец. / [А. Л. Загайко та ін.] ; за ред. проф. А. Л. Загайка, проф. К. В. Александрової. - Харків : Форт, 2014. - 725 с. : рис.
2. Березов Т. Т. Биологическая химия / Т. Т. Березов, Б. Ф. Коровкин. - М.: Медицина, 1990. – 528 с.
3. Биохимия / Кучеренко Н. Е. [и др.]. - К. : Вища шк. Изд-во при КГУ, 1988. - 432 с.
4. Бышевский А. Ш. Биохимия для врача / А. Ш. Бышевский, О. А. Терсенов. – Екатеринбург : Урал. рабочий, 1994. - 384 с.
5. Гонський Я. І. Біохімія людини. Підручник / Я. І. Гонський, Т. П. Максимчук, М. І. Калинський. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2002. - 744 с.
6. Губський Ю. І. Біологічна хімія / Ю. І. Губський. - Київ-Тернопіль : Укрмедкнига, 2000. - 508 с.
7. Николаев А. Я. Биологическая химия / А. Я. Николаев. - М. : Мед. инфор. агентство, 1998. - 496 с.
8. Биологическая химия. Практикум / Хмелевский Ю. В. [и др.]. - К. : Вища шк., 1985. - 212 с.

Допоміжна

1. Балаболкин М. И. Эндокринология / М. И. Балаболкин. - М. : Универсум паблишинг, 1998. – 582 с.
2. Биохимия человека : в 2 т. / Марри Р. [и др.]. - М. : Мир, 1993. - Т. 1 - 381 с.; Т. 2 - 414 с.
3. Боєчко Л. Ф. Основні біохімічні поняття, визначення та терміни: Навч. посібник / Л. Ф. Боєчко, Л. О. Боєчко. - К. : Вища шк., 1993. - 528 с.
4. Болдырев А. А. Введение в биохимию мембран: учебн. пособие / А. А. Болдырев. - М. : Высш. шк., 1986. - 112 с.

5. Ленинджер А. Основы биохимии: в 3 т. / А. Ленинджер - М. : Мир, 1985. – Т. 1- 367 с. : ил. – Т. 2 – 368 с. : ил. – Т. 3 – 320 с. : ил.
6. Мусил Я. Основы биохимии патологических процессов / Я. Мусил. - М. : Медицина, 1985. - 432с.
7. Руководство к лабораторным занятиям по биоорганической химии / Под ред. Н. А. Тюкавкиной. – М. : Медицина, 1985. – 256 с.
8. Черних В. П. Органічна хімія: у 3 кн. / В. П. Черних, Б. С. Зіменковський, І. С. Грищенко. – Харків : Основа, 1997. – Кн. 1. – 145 с.; Кн. 2. – 480 с.; Кн. 3. – 256 с.
9. Halkerston I. D. K. Biochemistry: / I. D. K. Halkerston. – [2nd ed.] – New York : Yohn Wiley, 1988. - 522 p.
10. Harper`s Illustrated Biochemistry. / Murray R. K. [and others]. – 26-ed.]. - India : LANGE medical books , 2006.-868 p.
11. Stryer L. Biochemistry / L. Stryer. - New York : W. H. Freeman and Company, 1995. - 1064 p.