

Общая характеристика печени как органа гомеостаза

- Печень является центральным звеном между общим и портальным кровотоком, выполняет регуляторные функции.
- Гепатоциты составляют 80%
- Клетки РЭС- 4%, Эндотелий-16%(более трети из них клетки Купфера).

Функции печени

- -метаболическая
- -депонирующая
- -барьерная
- -экскреторная
- -гомеостатическая

Печень главный орган гомеостаза

- Печень- самый крупный орган в организме у человека. У взрослого человека печень весит-1.5кг. Хотя она составляет 2-3% от всей массы тела на нее приходится 20-30% потребляемого человеком кислорода.
- Печень состоит из 300 млрд клеток.
80%-гепатоциты, 16%- эндотелий различных капилляров(кровеносных, лимфатических и желчных), 4%- клетки РЭС
- Печень занимает центральное место в реакциях промежуточного метаболизма. Поэтому в биохимическом отношении гепатоциты являются прототипом всех остальных клеток.

Ключевая роль печени в обмене веществ обусловлена:

- 1. В печени поток, всосавшихся веществ, подвергается метаболизму, прежде, чем попадает в общий кровоток, в нужном качестве и количестве. Обезвреживание (биохимическая трансформация) чужеродных и токсических соединений, поступивших с пищей или образовавшихся в кишечнике, также происходит в печени. Орган обладает всем набором ферментов системы детоксикации ксенобиотиков и вредных продуктов (**детоксикационная функция**).

- 2.Связь с желчевыводящими путями дает возможность выводить некоторые вредные конечные продукты непосредственно в желудочный тракт(**экскреторная функция**).Из печени вещества экзо и эндогенного происхождения либо поступают в желчные протоки, либо попадают в кровь, а оттуда выводятся почками.

- 3. Клетки печени обладают полным набором ферментов, обеспечивающих углеводный, липидный и азотистый обмен: депонирование, мобилизацию и биосинтезы(**анаболические функции**)

- 4. Скорость метаболизма в печени превышает таковую в других органах. Это особенно важно при биосинтезе белков крови. Скорость обновления белков в печени самая высокая, также как и активность ферментов. В этом проявляется **гомеостатическая функция** печени. Печень обеспечивает синтез, накопление и выделение в кровь различных метаболитов, а также поглощение, трансформацию и экскрецию многих компонентов плазмы крови.

- **5.Депонирующая функция.**

В печени идет накопление глюкозы, липидов, белков, минеральных веществ. Из печени поступают в организм макроэргические соединения и строительные блоки, необходимые для синтеза сложных молекул.

Гетерогенность гепатоцитов

- **Выделяют две основные субпопуляции гепатоцитов.**
- **Перипортальные вокруг воротной вены, здесь много субстратов**
- **Перивенозные гепатоциты**

- **В перипортальных гепатоцитах происходит бета-окисление ЖК, ЦТК, ГНГ, образование и депонирование гликогена за счет ГНГ, синтез ХС, который далее превращается в желчные кислоты, кетогенез, образование ЛПВП, ЦСМ, синтез порфирина, и проявляется глутаминазная активность.**

- В условиях шока, резком нарушении кровотока, страдает перипортальная зона и возможно нарушение функций этой фракции гепатоцитов.
- Процессы синтеза желчных кислот расположены в перипортальной зоне. Процессы детоксикации расположены в 2-х зонах.
 - а) Гидроксилирование (микросомальное окисление) в перипортальной зоне.
 - б) реакции конъюгации – в перивенозной.

Особенности метаболизма

Перипортальные гепатоциты.

В них преобладают **аэробные процессы-**

Аэробный гликолиз, бета- окисление ЖК, ГНГ, депонирование Гликогена из субстратов ГНГ, ЦСМ.

Представлены ферменты: ЛДГ₁ и ЛДГ₂; пируват-ДГ комплекс, ферменты ЦТК, ферменты ДЦ , синтез гликогена из экзогенной глюкозы.

- **Перивенозные гепатоциты** характеризуются анаэробным гликолизом, синтезом Гн из Гл. , липогенезом, кетогенезом, ЦСМ протекает преимущественно из аммиака. В перивенозных гепатоцитах протекает синтез Ж.К., кетогенез, протеолиз интенсивнее, биосинтез ЛПОНП и ЛПНП, ФЛ, образование глутамина, проявляется активность ЛДГ₄ и ЛДГ₅.

Роль печени в обмене белков и азотсодержащих веществ

- В **перипортальных гепатоцитах**-биосинтез мочевины, биосинтез белка более интенсивен.
- В печени синтезируются почти все белковые фракции крови и практически все ферменты свертывающей системы крови.

- **В перицентральных- (перивенозных) гепатоцитах протекают (анаэробные) процессы. Детоксикация, ГДГ-реакция, распад пуринов и пиримидинов более интенсивны.**

Роль печени в углеводном обмене

Основная роль печени в углеводном обмене заключается в обеспечении постоянной концентрации **Гл** в крови. Это достигается регуляцией соотношения между синтезом и распадом Гликогена, депонируемого в печени.

**Синтез Гн из Глюкозы
обеспечивает в норме
временный резерв углеводов,
необходимый для поддержания
конц. Гл в крови на постоянном
уровне, в тех случаях, когда ее
содержание значительно
снижается.**

- В утилизации глюкозы печенью важная роль принадлежит **глюкокиназе**. Ее активность в печени в 10 раз превышает активность гексокиназы. Глюкокиназа имеет высокое значение K_m и не ингибируется Г-6ф. После приема пищи содержание глюкозы в *v. porte* и в печени увеличивается. Это ведет к повышению активности глюкокиназы и автоматическому поглощению Гл печенью. При этом Г-6Ф либо затрачивается на синтез ГН, либо расщепляется.

- Основная роль расщепления Гл в печени сводится прежде всего к запасанию метаболитов- предшественников, необходимых для синтеза ЖК и глицерина, и в меньшей степени к окислению до CO_2 и H_2O .. Синтезированные в печени ТГ выделяются в кровь в составе ЛП и транспортируются в жировую ткань для « постоянного » хранения.

Функциональные пробы на углеводный обмен:

- уровень сахара в крови
- Сахарная кривая
- нагрузка моносахарами

- С помощью ПФП в печени образуется $NADP^*H_2$, используемый для восстановительных реакций в процессе синтеза ЖК, оснований и стероидов. Кроме того, в ходе ПФП генерируются пентозофосфаты, необходимые для синтеза НК.
- Наряду с утилизацией Гл в печени происходит и ее образование из Гн. Распад Гн идет фосфоролитическим путем.

Роль печени в обмене липидов

**Главная роль- эмульгирование
липидов**

Межорганное распределение липидов,
так часть ХМ идет в подкожную
клетчатку, а обломки в печень

**В печени происходит биосинтез ЛПВП
и очищение организма от ХС**

Окисление ХС в желчные кислоты

Критерием функционального состояния печени может являться:

- уровень общих липидов**
- уровень ХС**
- уровень желчных кислот**
- количественная характеристика ЛП плазмы**
- характер «стула»-жирный (стеаторрея) при недостатке ферментов.**

Роль печени в обмене белков

Печень стабилизирует аминокислотный pool и белковый состав плазмы крови. Все белки плазмы крови синтезируются в печени.

В печени есть ферменты для метаболизма всех азотсодержащих веществ, начиная от ФЛ и кончая белками.

Хорошо изучена роль печени в межорганном обмене.

П синтезирует **креатин**.

В межорганном обмене существует цепочка печень-почка- мышцы.

В П синтезируется **Альбумины крови и фибриноген**, которые вместе составляют **60-65%** всех белков плазмы крови, а также альфа₁, альфа₂, и бета глобулины. В печени синтезируются апо белки для ЛП. Синтезируются факторы свертывания крови **2,5, 7 и 10**.

Печень является центральным звеном, где протекают процессы дезаминирования, трансаминирования, повышения активности глутаматдезаминазы. Печень занимает ключевые позиции в поддержании аминокислотного баланса организма. Печень приближает аминокислотный состав оттекающей от нее крови к аминокислотному составу крови в общем кровотоке. Лишь малая часть АК проходит через печень транзитом, основная часть задерживается в гепатоцитах, включается в биосинтез белков или в катаболизм.

Функциональные пробы:

- 1. Определение уровня альбумина и других белковых фракций**
- 2. Определение содержания АК в плазме**
- 3. Количество аммиака и глу в крови**
- 4. Определение уровня ферментов**

Минеральный обмен

Печень является депо воды , тогда как ЖКТ- крови.

В печени катаболизирует альдостерон. Поэтому при снижении функции печени возможен гиперальдостеронизм (вторичный) с задержкой воды, гиперкалиемией, гипернатриемией и развитием отеков.

Роль печени в метаболизме гормонов

Основная масса гормонов катаболизирует в печени. При снижении функции печени нарушается гормональный обмен.

Стероидные гормоны конъюгируют с серной и глюкуроновой кислотами и далее выводятся в мочу в виде кетопроизводных.

Пептидные гормоны разрушаются в печени пептидазами. До 80% инсулина разрушается при однократном прохождении через гепатоциты.

Катехоламины разрушаются MAO и КОМТ.

Роль печени в желчном обмене

Врожденные нарушения обмена желчных пигментов.

Болезнь Жильбера– повышен уровень неконъюгированного Билирубина, нарушен его захват.

Болезнь Криглера –Найара- повышен уровень неконъюгированного Билирубина. Сам процесс конъюгации снижен. Отсутствует фермент. Возможна ранняя смерть от ядерной желтухи **Проверить!!!!**

Болезнь Добина -Джонса- повышен уровень связанного Б. Его много в крови и снижена экскреция.

Билирубинурия- отложение пигмент (меланина) в печень.

Болезнь Ротора- дефект неизвестен (аутосомно-рецессивное з).

Детоксицирующая функция печени- обмен ксенобиотиков

**Этапы проникновения ксенобиотиков в
клетки**

**1. Ксенобиотики проникают в клетки через
дыхательные пути, ЖКТ, где начинается
их первичный метаболизм.**

**Почти все ткани проницаемы для
ксенобиотиков, но нервная ткань, в
меньшей степени, т.к. есть
гематоэнцефалический барьер.**

**Печень проницаема в наибольшей
степени.**

2. Транспорт и детоксикация ксенобиотиков происходит за счет печени и почек.

Устойчивость к токсинам у людей разная. Алкоголики более резистентны, чем женщины и дети. Токсичные соединения гидрофобны, они имеют тропность, особенно к нервной системе. Чем больше растворимость ксенобиотика, тем большая его часть метаболизируется.

- **Гидрофобные соединения больше задерживаются в тканях, образуя комплексы с белками, в клеточных мембранах, жировых депо. Перевод в гидрофильные соединения осуществляется за счет ферментов-биотрансформации.**

Это конъюгация с УДФГК , ФАФС и SAM.

Если действие микросомальной системы окисления невозможно, то происходит деалкилирование метаболита.

Энзимодиагностика заболеваний печени

Существуют три типа заболеваний, которые диагностируют, используя ферменты.

1. Перенхиматозные гепатиты. Степень разрушения гепатоцитов оценивается по активности АсАТ и АлАТ, ЛДГ

2. Холестатические заболевания протекают с нарушением деятельности желчных протоков и диагностируются по активности щелочной фосфатазы (фермент локализуется в эндотелии желчных капилляров).

3. Инфильтративные-происходит снижение числа гепатоцитов, частичное сдавливание(частичный холестаз), снижение массы печени (циррозы, атрофия) . Диагностируются по активности ацетилтрансферазы.

- Печеночная кома- увеличение концентрации аммиака свыше 50мкмоль/л, сопровождается потерей сознания, судорогами, поражением ЦНС. При этом нарушен ЦСМ, и происходит отравление аммиаком.

Оценка детоксикационной функции печени

- 1. Антипириновая проба- нагрузка антипирином, и скорость его выведения.**
- 2. Нагрузка бензоатом натрия При выведении > 60-65%, проба считается положительной(выделение гиппуровой кислоты).**