

Военно-медицинская академия  
Кафедра клинической биохимии и лабораторной  
диагностики

**Лекция №31.  
«Биохимия печени»**

# План лекции

- 1. Биохимический состав печени
- 2. Особенности обменных процессов в печени
- 3. Механизмы и роль печени в детоксикации
- 4. Роль печени в пигментном обмене
- 5. Лабораторные синдромы поражения печени

# РОЛЬ ПЕЧЕНИ В ОРГАНИЗМЕ

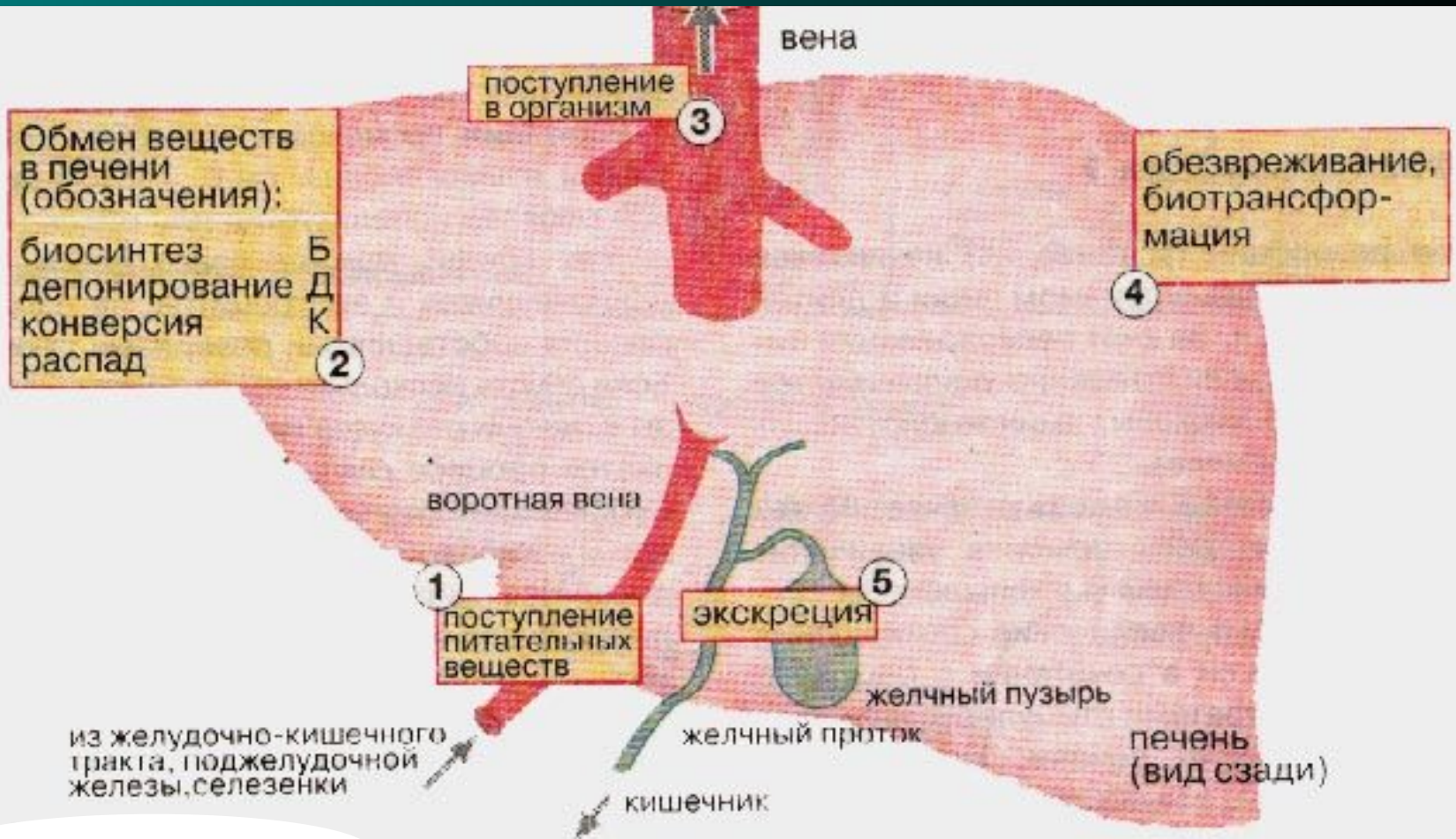
Участие печени во всех видах метаболизма делает этот орган уникальным.

Постоянно меняющаяся концентрация поступающих в организм веществ и относительное ее постоянство во внутренней среде обеспечивают многофункциональную активность печени.

Основная роль печени заключается в поддержании **гомеостаза** внутренней среды организма.

Хотя этому органу присущи многие химические процессы, происходящие и в других органах, но в некоторых из них печень играет главную роль.

# Печень



# КЛЕТОЧНЫЙ СОСТАВ

Гепатоциты

60%

Купферовские клетки

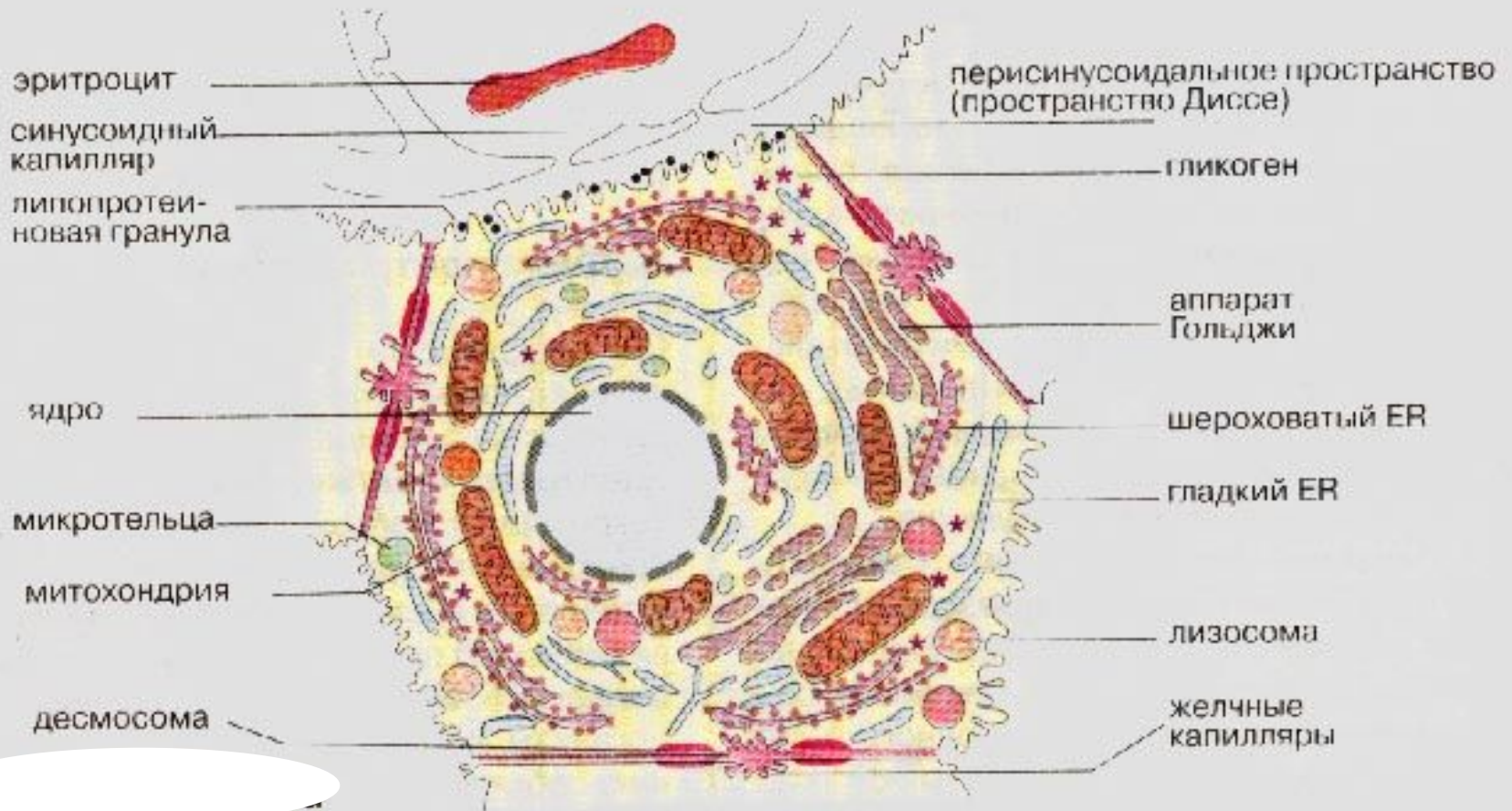
Эпителиальные клетки

40%

Тканевые лимфоциты

Жиросодержащие клетки

# Гепатоцит



Гепатоциты содержат ядра, в которых 4 гр. ДНК

Цитозоль 12 гр. РНК

Митохондрии 18 % об. гепатоцита, выполняют энергетическую функцию

Аппарат Гольджи участвует в образовании альбуминов и ЛПОНП

Лизосомы содержат протеолитические ферменты

Эндоплазматический ретикулум - здесь синтезируются прямой билирубин, ХС, альбумин, факторы свертывающей системы, ферм., детоксикация ядовитых веществ.

# Химический состав печени

Компонент	%
Вода	70-75
Сухой остаток	25-30
Белки	12-24
Углеводы	2-8
(Гликоген)	(150-200 гр)
Липиды:	2-6
ТГ	1,5-2
ФЛ	1,5-3
ХС	0,3-0,5



# Содержание витаминов в печени

Витамин	мг/100г веса
<b>A</b>	<b>7,5</b>
<b>E</b>	<b>2,3</b>
<b>C</b>	<b>15,0</b>
<b>B<sub>1</sub></b>	<b>0,1</b>
<b>B<sub>2</sub></b>	<b>2,0</b>
<b>B<sub>6</sub></b>	<b>4,0</b>
<b>PP</b>	<b>15,0</b>
<b>B<sub>3</sub></b>	<b>10,0</b>
<b>H</b>	<b>0,3</b>

# Минеральные компоненты печени

---

Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu

# Активные формы витаминов

Каротин

Витамин А

В<sub>6</sub>

ПФ

В<sub>1</sub>

ТДФ

В<sub>2</sub>

ФАД, ФМН

рибофлавин-5'-фосфат

Д<sub>3</sub>

25(ОН)Д<sub>3</sub>

# ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ПЕЧЕНИ

1. По сравнению с другими органами в печени много углеводов (в виде гликогена до 200 гр.).
2. Высокое содержание белков, витаминов (особенно жирорастворимых), неорганических компонентов.
3. Относительно невысокое содержание липидов

## Содержание отдельных компонентов в печени меняется при различной патологии.

При отеках количество воды достигает 80% массы органа, а при значительном отложении жира оно снижается до 55%.

Количество липидов в норме составляет 2-6%, а при жировой инфильтрации печени оно может достигать до 30-40%.

Содержание гликогена в печени 150 гр., повышение его содержания приводит к увеличению размеров печени (диабетический гликогеноз, врожденные гликогенозы), резко увеличивается содержание железа в печени при гемохроматозе, в печени накапливается труднорастворимый гемосидерин.

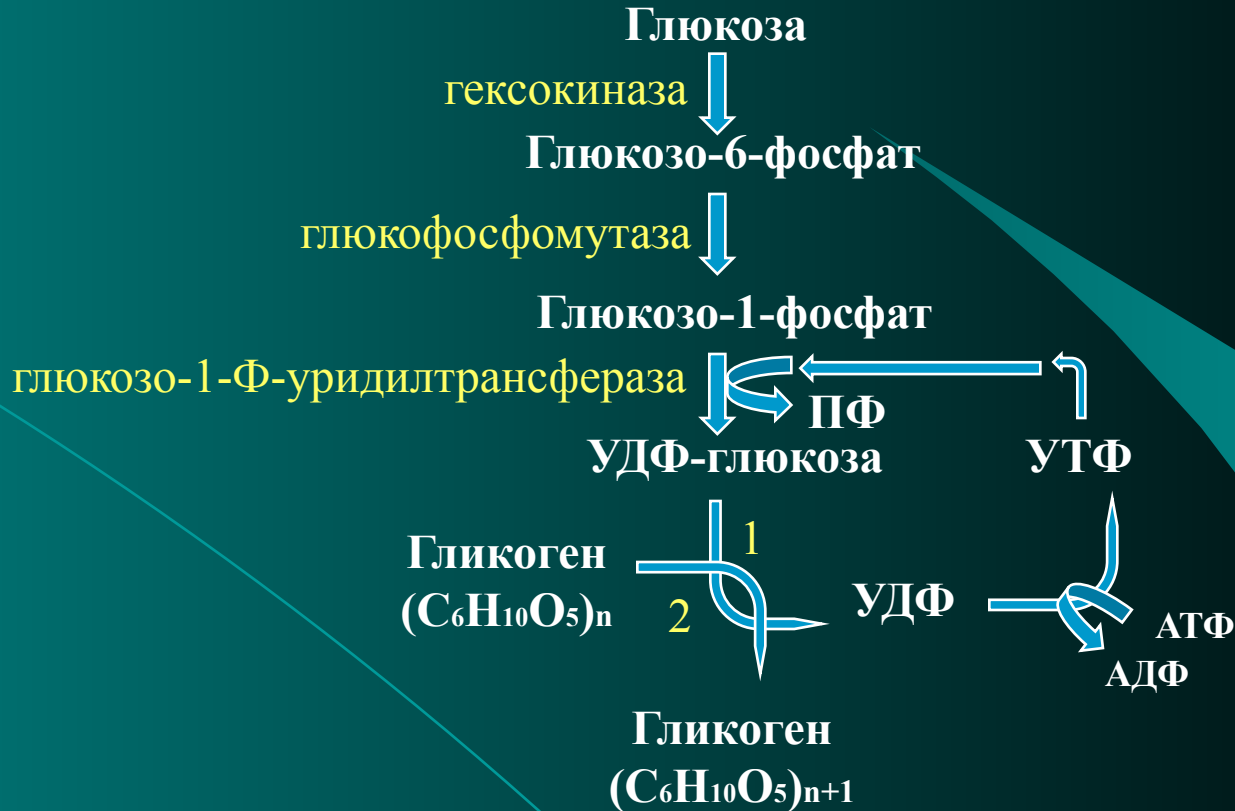
# РОЛЬ ПЕЧЕНИ В УГЛЕВОДНОМ ОБМЕНЕ

Печень обеспечивает постоянную концентрацию глюкозы в крови  
**3.3-6.2 ммоль/л.**

Поступающая по воротной вене кровь после приема пищи содержит в несколько раз больше глюкозы, чем периферическая.

# Синтез гликогена

В печени очень высока активность **гексокиназы** и **глюкокиназы**.



1. гликогенсинтаза (глюкозил-ТФ- $\alpha(1-4)$ -гликозидаза)
2. ветвящий фермент (амилоза-1-4 – 1,6-глюкозил-ТФ)

# Синтез триглицеридов

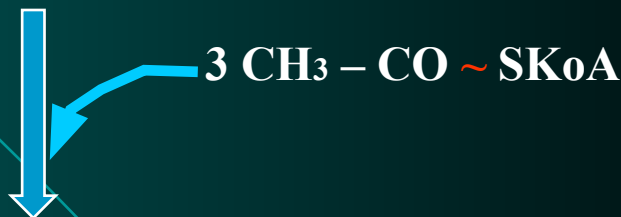
(при избытке глюкозы)

Далее глюкоза включается в гликолитический путь  
→  $2\text{ПВК} \xrightarrow{\text{аэр. усл.}} \text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ . Такой путь в др. органах является основным источником энергии, однако печень получает энергию за счет распада ЖК.

Глицеральдегид-3-фосфат



Глицерол-3-фосфат



триглицерид



**6 глюкозо-6-фосфат**

В печени глюкоза расходуется и по пентозному пути, при этом образуются пентозы, необходимые для синтеза НК и НАДФН2

6 фосфоглюколактон

6 фосфоглюконат

6 рибулозо-5-фосфат

2 рибозо-5-фосфат

2 ксилулозо-5-фосфат

2 ксилулозо-5-фосфат

2 седогептулозо-7-фосфат

2 глицеральдегид-3-фосфат

2 фруктозо-6-фосфат

2 эритрозо-4-фосфат

**2 глюкозо-6-фосфат**

2 фруктозо-6-фосфат

**2 глюкозо-6-фосфат**

2 глицеральдегид-3-фосфат

фруктозо-1,6-бисфосфат

фруктозо-6-фосфат

**глюкозо-6-фосфат**

ХС

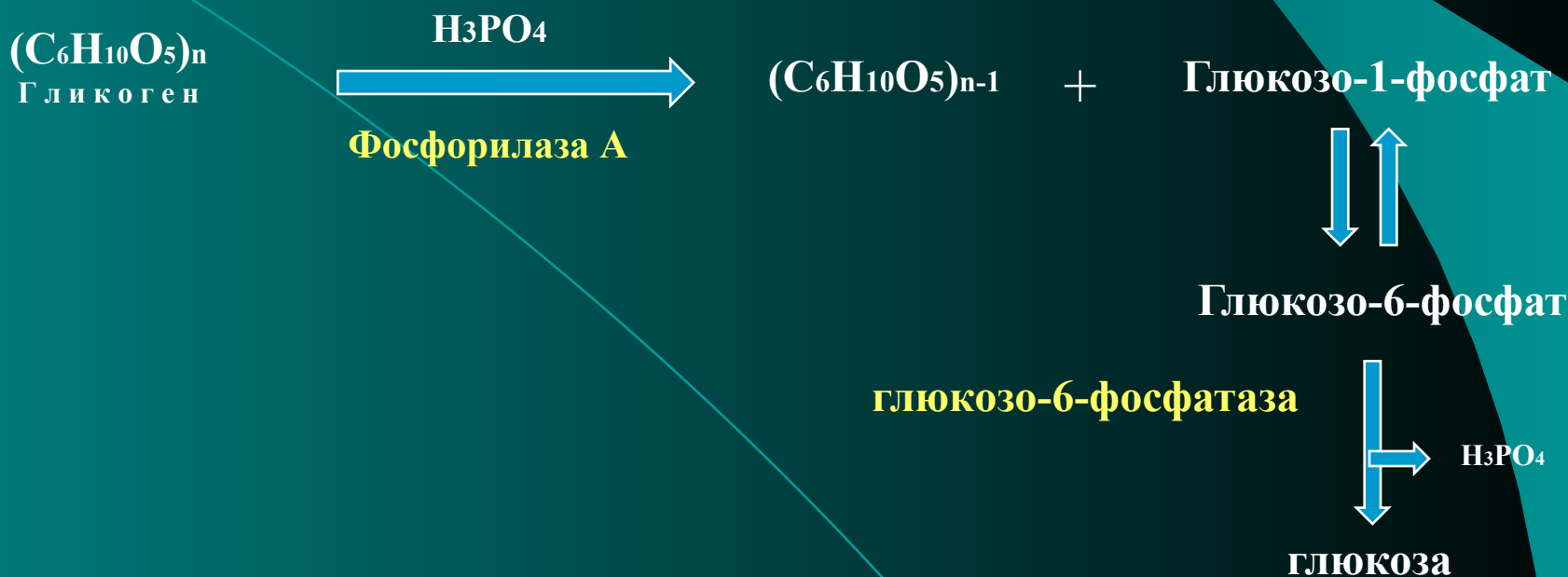
ЖК

Стероидные  
гормоны

Часть глюкозы в печени превращается в глюкуроновую кислоту, участвующую в обезвреживании токсичных веществ путем образования конъюгатов

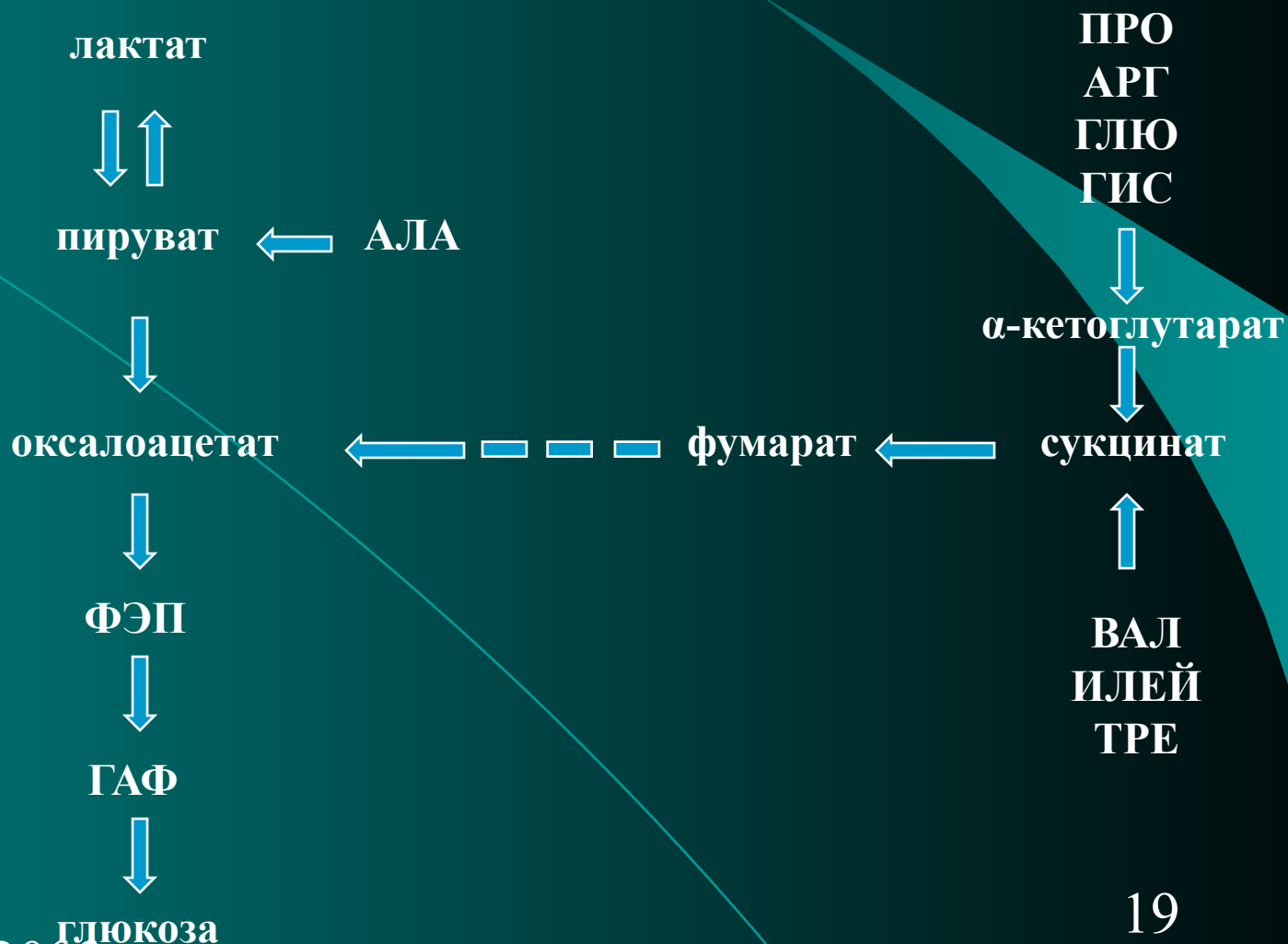
При **недостатке** глюкозы в крови восстановление ее идет опять же при участии печени. Для этого существует несколько механизмов.

## 1. Распад гликогена



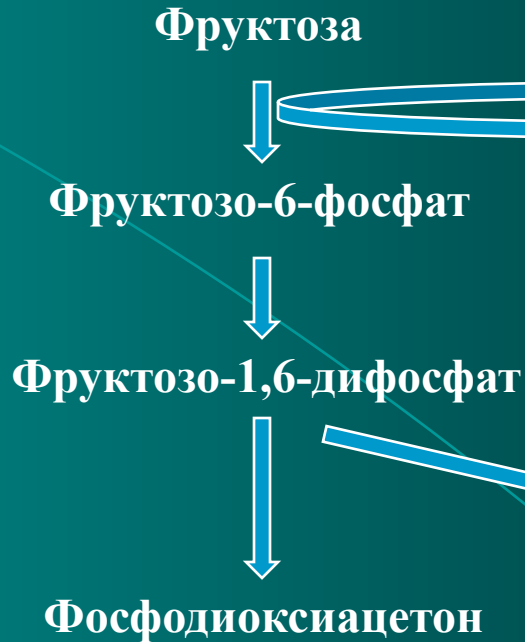
## 2. Глюкоогенез

Глюкоогенез осуществляется из АК(кроме ЛЕЙ), ПВК, молочной кислоты



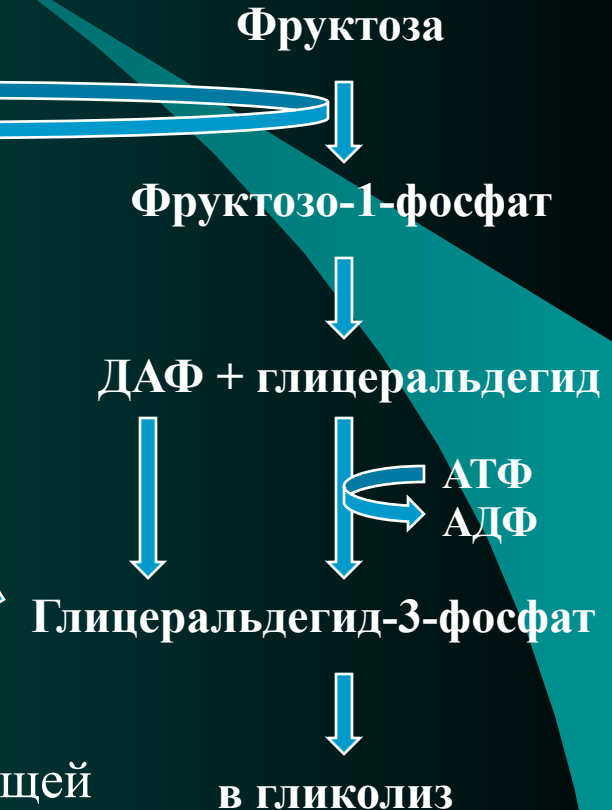
# Окисление фруктозы

В мышечной ткани  
и почках



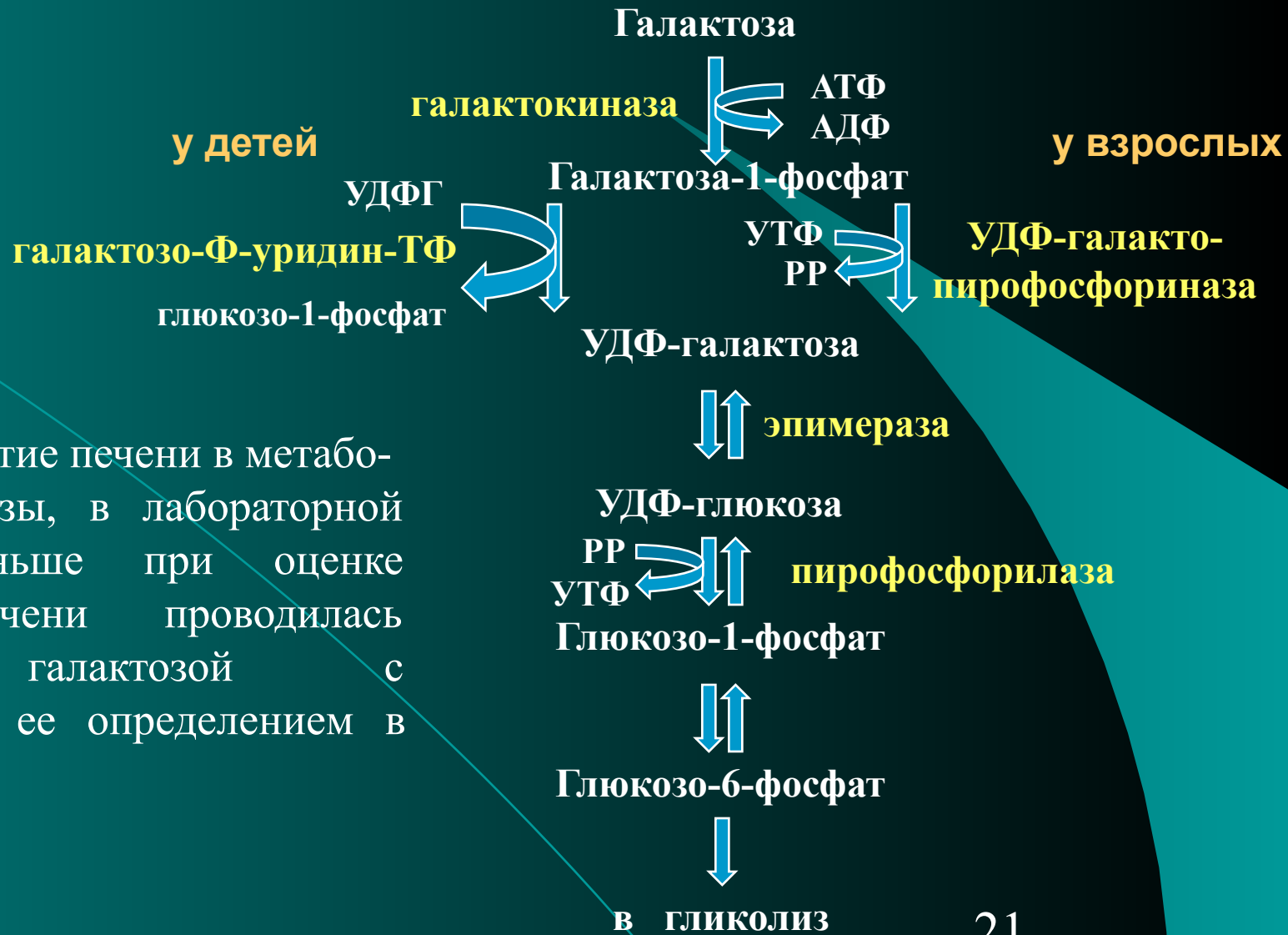
АТФ  
АДФ

В печени



Известно, что около 80% фруктозы, поступающей с пищей, окисляются в печени

# Окисление галактозы



Учитывая участие печени в метаболизме галактозы, в лабораторной практике раньше при оценке функций печени проводилась нагрузка галактозой с последующим ее определением в моче.

# Метаболизм глюкозы

При смешанном питании:

**3%** глюкозы в гликоген  
**30%** глюкозы в жирные кислоты  
**70%** глюкозы окисляется

При обильной углеводной пище:

**10%** глюкозы в гликоген  
**40%** глюкозы в жирные кислоты  
**50%** глюкозы окисляется

# Роль печени в липидном обмене

# Состав жёлчи

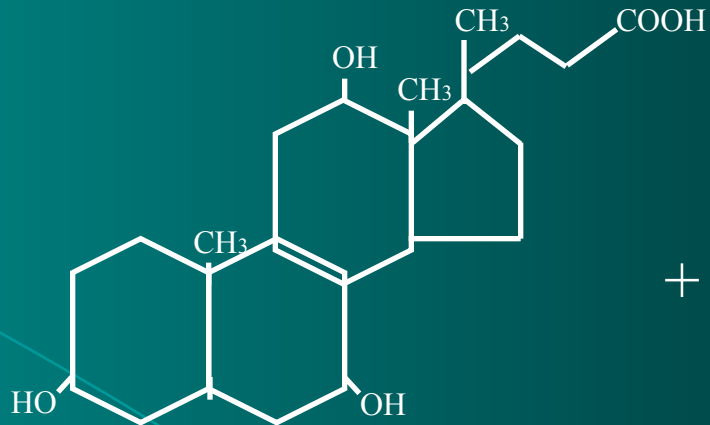
Переваривание липидов начинается в кишечнике.  
Необходимым компонентом является жёлчь.

## Химический состав жёлчи

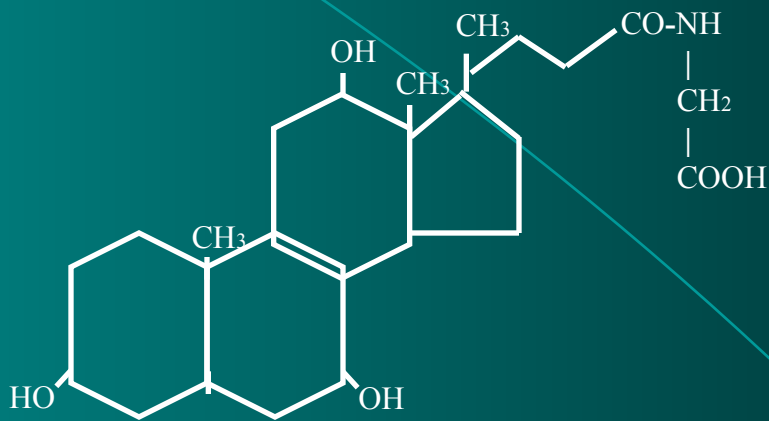
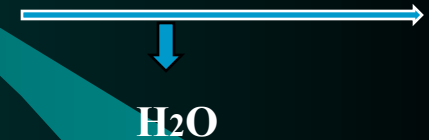
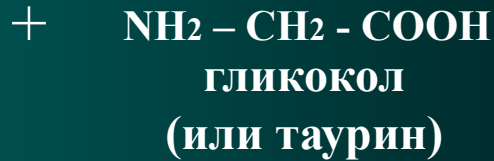
Показатель	%
<b>Жёлчные кислоты</b>	<b>50-70</b>
<b>ФЛ</b>	<b>20-25</b>
<b>ХС</b>	<b>5</b>
<b>Билирубин</b>	<b>2</b>
<b>Белки</b>	<b>1</b>
<b>Неорганические компоненты</b>	<b>&lt; 1,5</b>



# Жёлчные кислоты



Холевая кислота



Гликохолевая кислота

Синтез желчных кислот  
идет из холестерина

ХС  $\longrightarrow$  Холевая  
кислота

$\downarrow$   
гликохолевая  
кислота

Суточный пул ЖК составляет 2-4 г

# Химический состав желчи

Показатель	Печеночная (г/л)	Пузырная (г/л)
Сухое вещество	23-33	180
Азот	0,8	4,9
Холин	0,4-0,9	5,5
Желчные кислоты	7-14	115
Жирные кислоты	1,6-3,4	24
Лецитин	1,0-5,8	35
ХС	0,8-2,1	4,3
Белок	1,4-2,7	4,5
Билирубин	0,3-0,6	1,4

Сопоставление этих данных показывает, что в желчном пузыре происходит концентрация почти всех компонентов. Основным компонентом являются **желчные кислоты** - холевая, дезоксихолевая, хенодезоксихолевая, литохолевая. Желчные кислоты находятся в виде парных соединений, которые участвуют в образовании мицелл.

# Роль желчных кислот

Поступившие в кишечник ЖК:

- эмульгируют жиры, облегчая действие липазы
- активируют липазу
- участвуют во всасывании ЖК, образуя с ними гидрофильные комплексы - мицеллы

ЖК повторяют этот процесс неоднократно - 5-6 раз

В печени происходят как интенсивный синтез, так и интенсивный распад липидов

Здесь синтезируются:  
ТГ, ФЛ, ХС, ЛП, ЖК,  
кетоновые тела

Здесь окисляются:  
ТГ, ФЛ, ЛП, ЖК

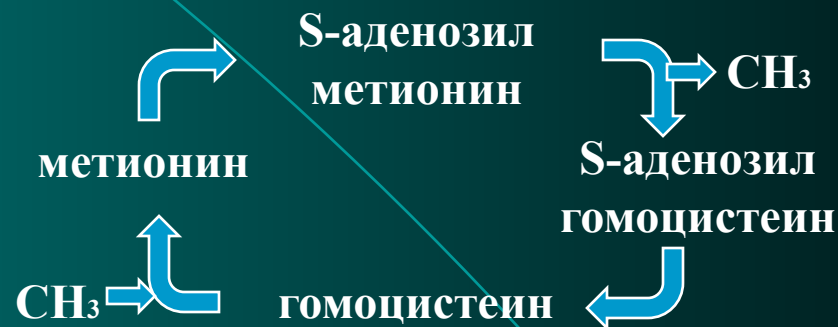
Одной из распространенной форм нарушения липидного обмена является жировая инфильтрация, т.н. жировая печень. В гепатоцитах отмечается повышение триглицеридов.

Наиболее частой причиной жирового перерождения печени является систематическое употребление алкоголя.

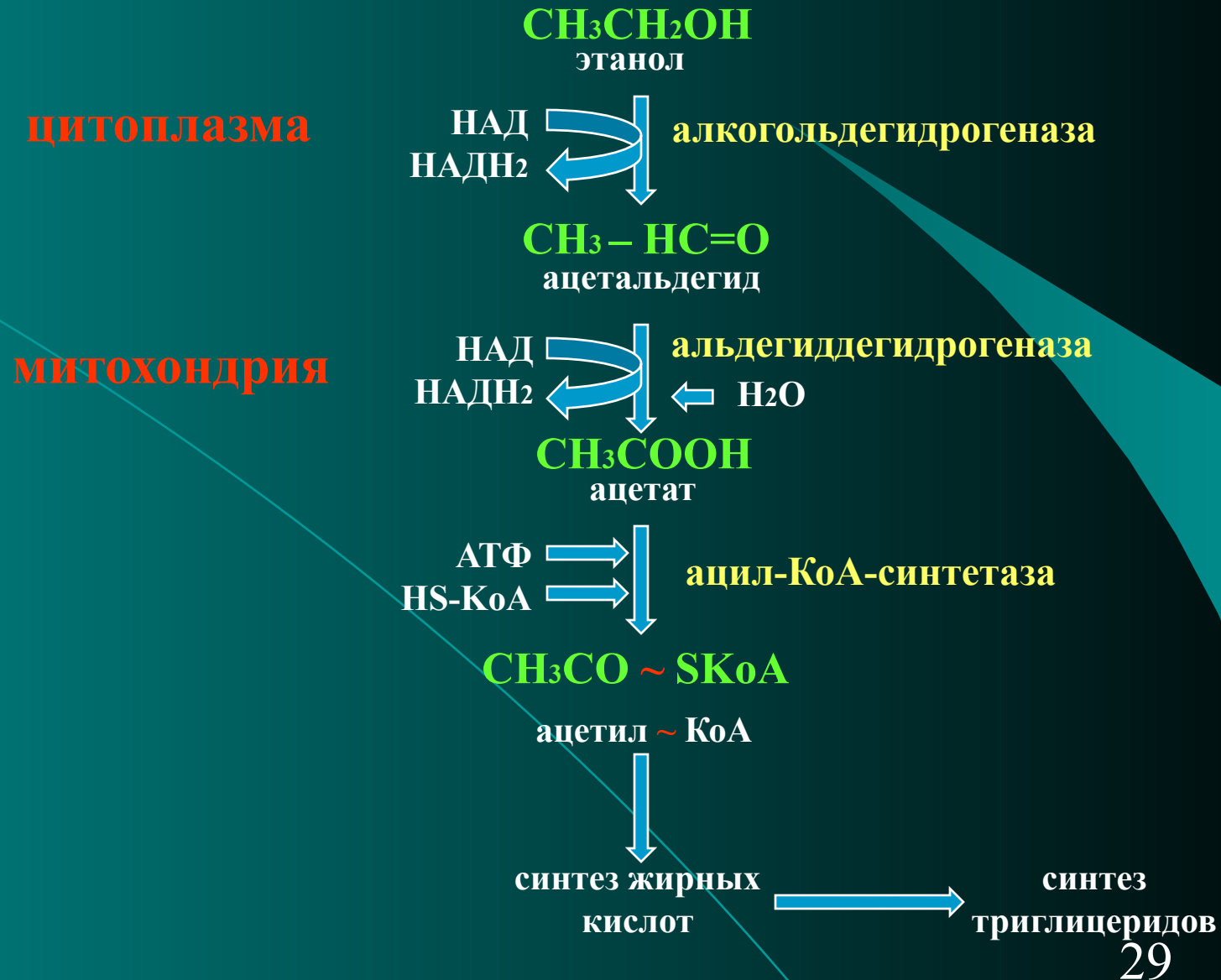
Ежедневный прием алкоголя в течение нескольких лет (у женщин 20 г, мужчин 60 г), может вызвать жировую дистрофию печени, так как в процессе его окисления образуется ацетальдегид, который переходит в ацетат  $\text{CH}_3\text{COO}^-$ .

Этанол, кроме того, способствует притоку жирных кислот из жировой ткани в печень.

Жировая инфильтрация печени может наблюдаться и при недостатке в пище липотропных веществ (холин, метионин, лецитин, казеин, инозит, фолиевая кислота, витамин В<sub>12</sub>), играющих главную роль в синтезе ФЛ (холина).



# Окисление этанола



# Роль печени в белковом обмене

В гепатоцитах печени синтезируются:

- весь альбумин
- факторы свертывания крови
- 90% альфа-глобулинов
- 50% бета-глобулинов
- часть гамма-глобулинов (остальная часть в селезенке и лимфоидной ткани)

также:

- преА
- церулоплазмин
- альфа-антитрипсин
- бета-макроглобулин

Определение содержания этих белков перспективно при оценке функционального состояния печени

- гаптоглобин
- ф. I (фибриноген)
- ф. II (протромбин)
- ф. V (проакцелерин)
- ф. VII (проконвертин)
- ф. IX (фактор Кристмаса)
- ф. X (фактор Стюарта-Прауэра)
- ф. XII (фактор Хагемана)
- ф. XIII (фибринстабилизирующий)

# Ферменты печени

- АсАТ и АлАТ
- щелочная фосфатаза
- ЛДГ (4 и 5)
- изоцитрдГ
- ХЭ
- ЛАП
- ГГТП
- 5-нук
- фр-1ф-АЛД

Наиболее часто в лабораторной практике проводится определение нескольких ферментов: АсАТ, АлАТ, ЩФ, ГГТП, ЛДГ и ХЭ.

В печени происходит также интенсивный катаболизм аминокислот: дезаминирование и переаминирование. В метаболизм интенсивно вступают ароматические аминокислоты, метионин и другие.

Образующийся при дезаминировании аммиак идет на синтез мочевины. При патологии печени количество синтезируемой мочевины уменьшается. Здесь синтезируются также креатин и мочевая кислота.

# Детоксикация различных веществ в печени

## 1. Обезвреживание $\text{NH}_3$ - биосинтез мочевины

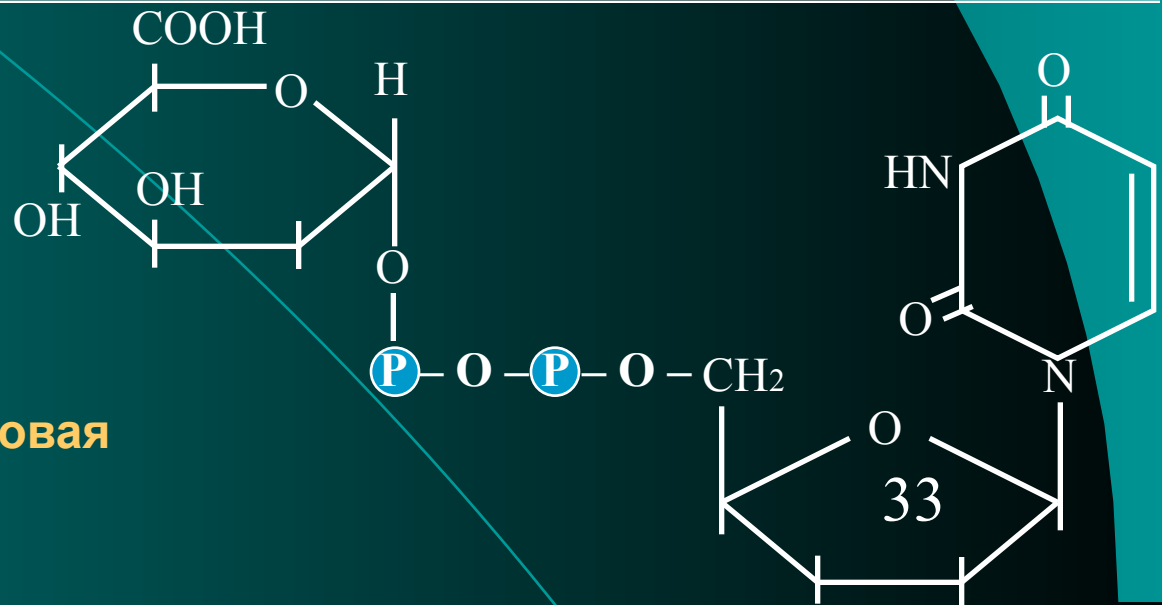
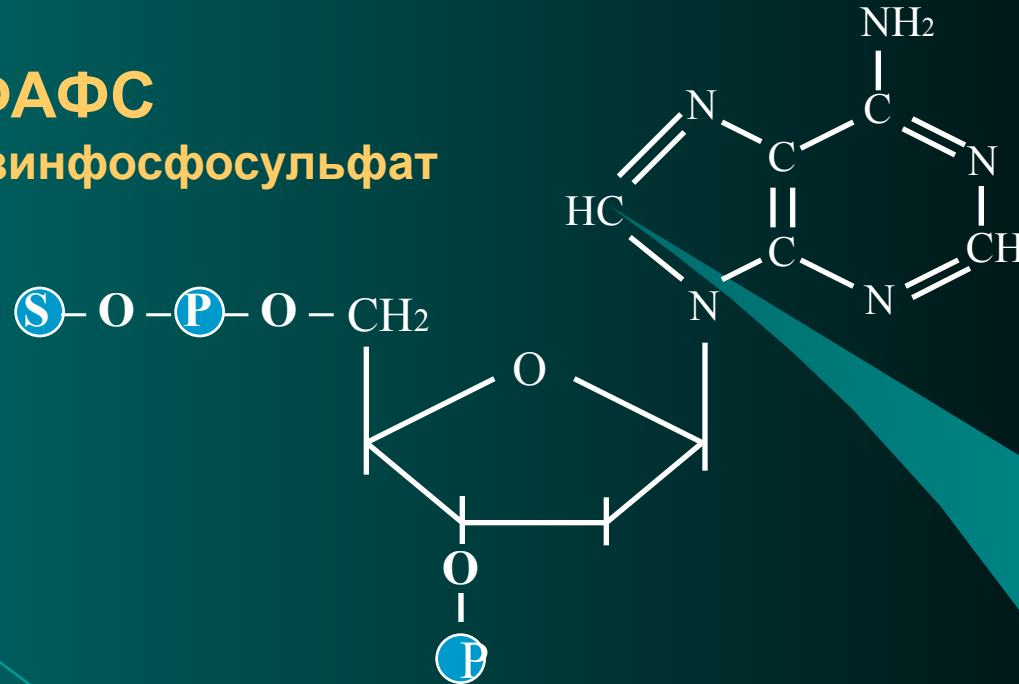




## 2. Образование парных соединений

**ФАФС**

фосфоаденозинфосфосульфат

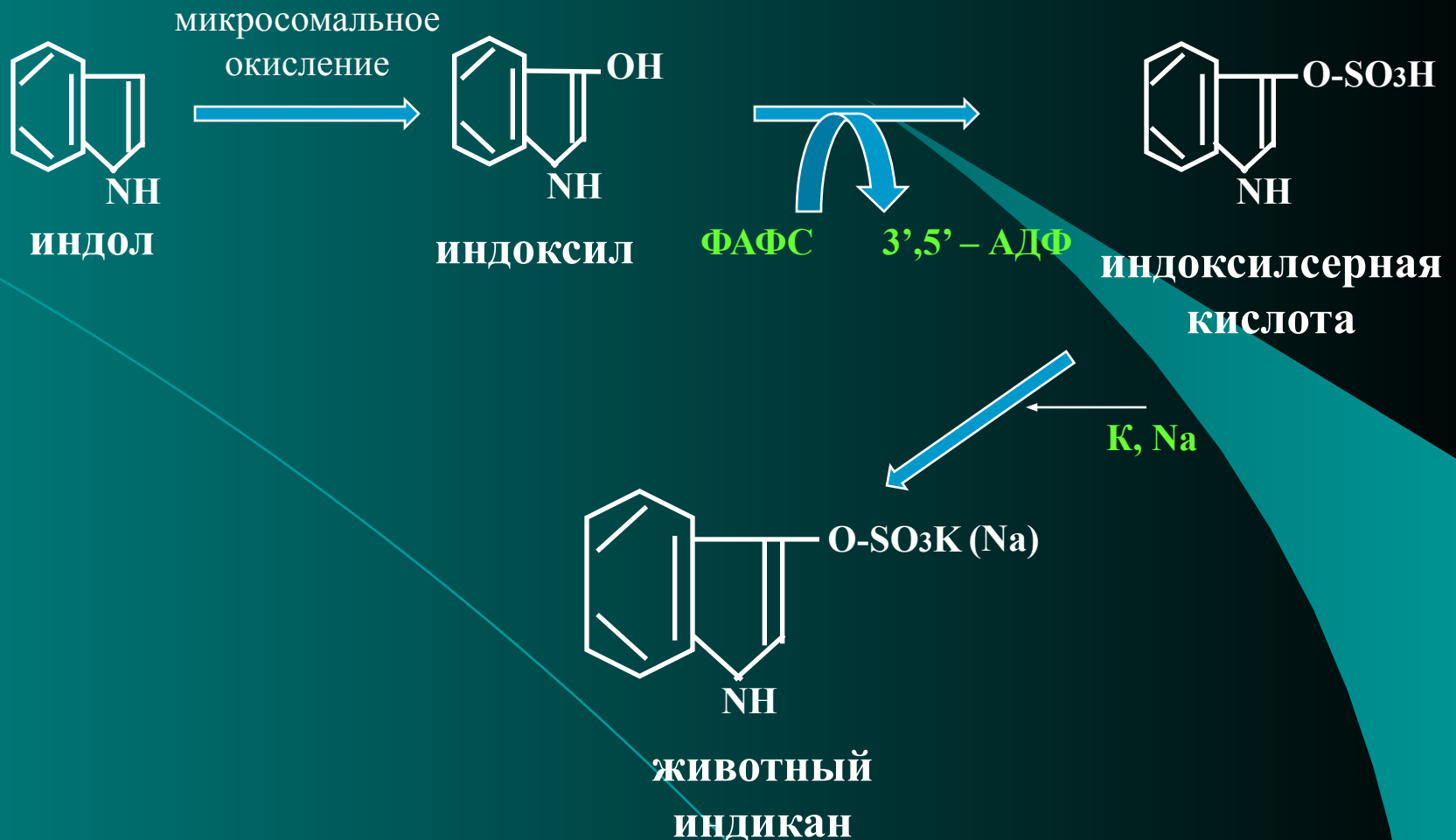


**УДФГК**

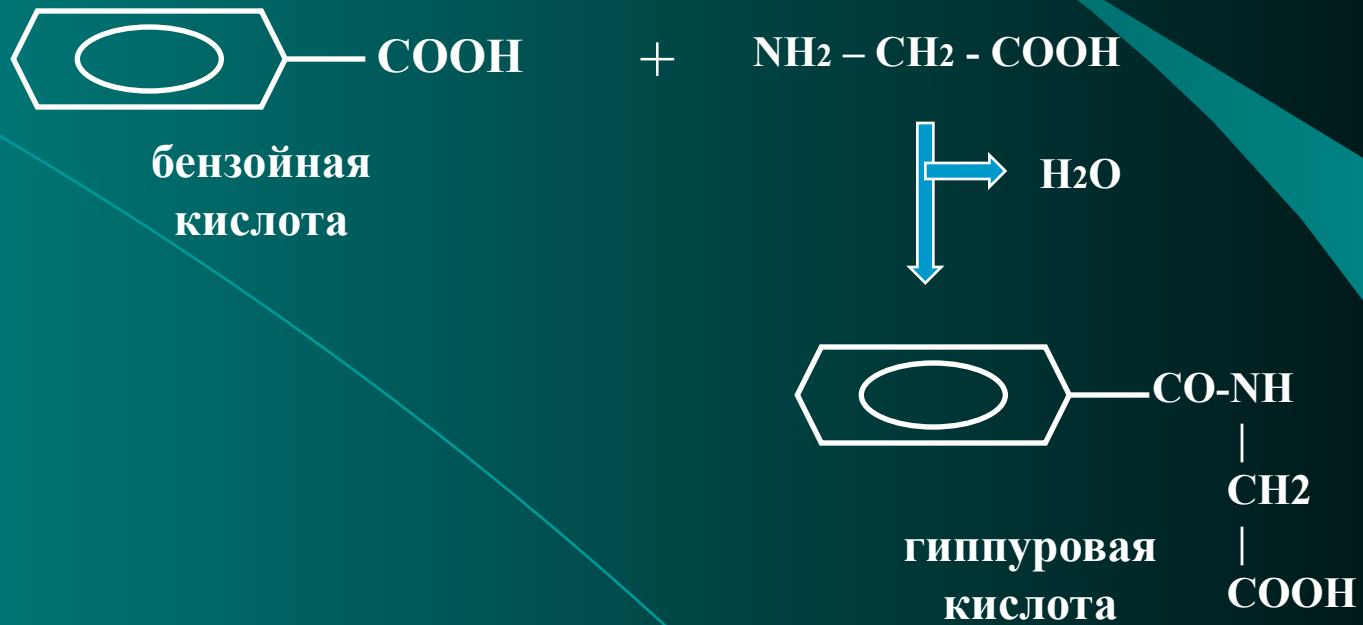
уридинфосфоглюкуроновая  
кислота

СПб 2002

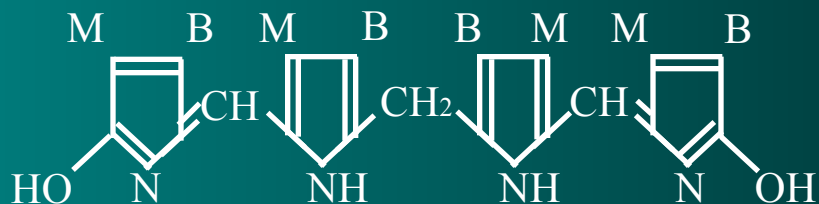
# Образование индикана



### 3. Обезвреживание бензойной кислоты



## 4. Обезвреживание билирубина

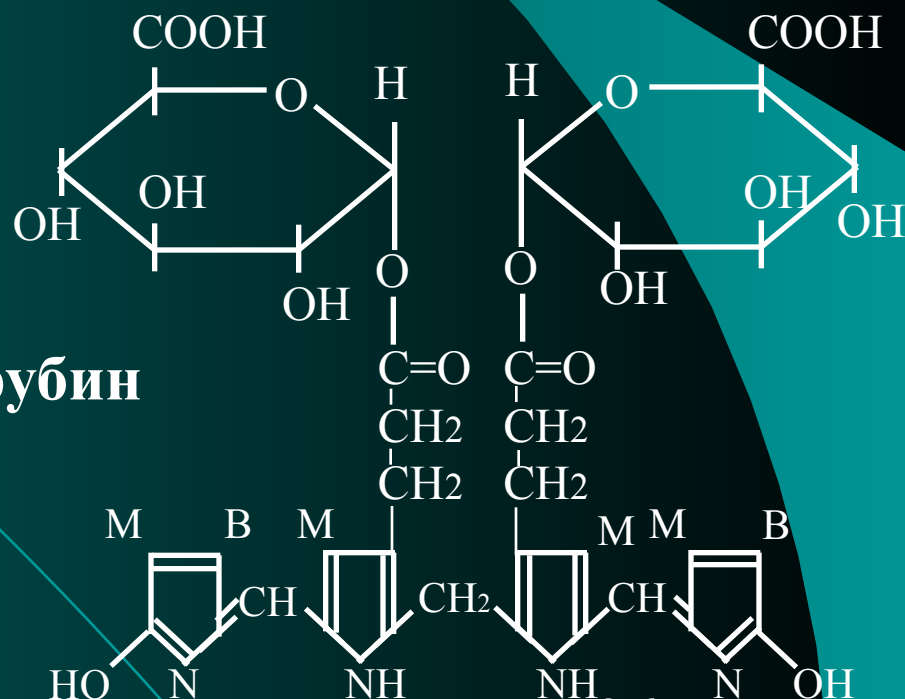


непрямой билирубин

М — —CH<sub>3</sub>  
В — —CH=CH<sub>2</sub>

УДФ-глюкоронил  
трансфераза

УДФГК



прямой билирубин

36

**5. Белковые гормоны инактивируются путем протеолиза**

**6. Гормоны щитовидной железы подвергаются дейодированию, дезаминированию, разрыву тиронинового кольца.**

**7. Стероидные гормоны инактивируются путем конъюгации с УДФГК.**

**8. Именно печень является основным, хотя и не единственным органом метаболизма лекарственных средств. Известно примерно 40 гепатотоксических препаратов.**

# Гепатотоксические лекарственные вещества

## АНТИБИОТИКИ:

- тетрациклины;
- макролиды;
- циклические полипептиды;
- левомицетины;

## СУЛЬФАНИЛАМИДЫ:

- стрептоцид;
- сульфапиридазин;

## ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ:

- бензогексоний;
- пирилен;

## НЕОПИОДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ:

- анальгин;
- парацетамол;
- ацетилсалициловая кислота;
- ибупрофен;
- кеторолак

## ЭТИЛОВЫЙ СПИРТ

## ПРОИЗВОДНЫЕ БАРБИТУРАТОВ:

- фенобарбитал;
- эстимал;

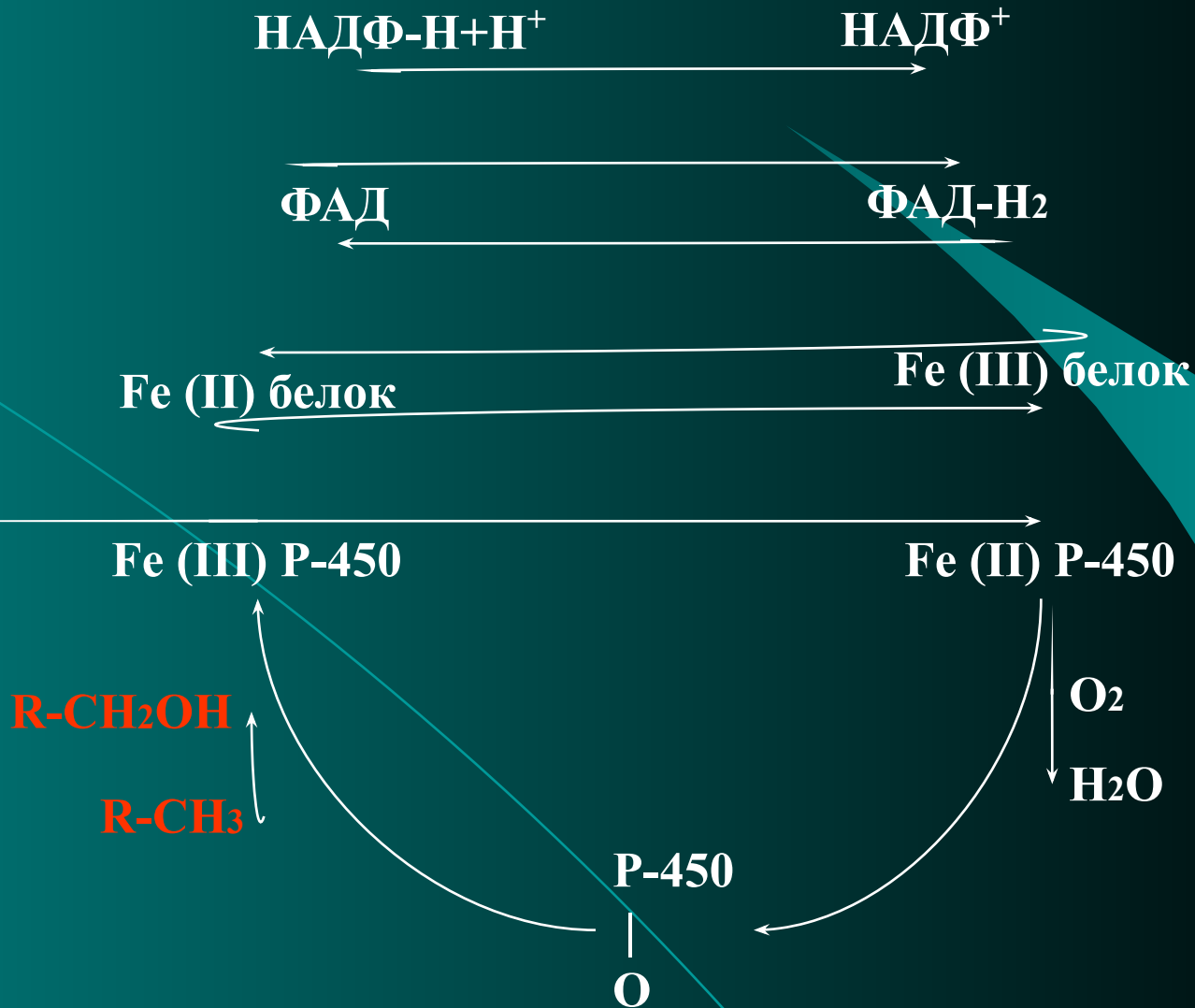
**9. Сульфаниламиды в процессе метаболизма  
подвергаются ацетилированию.**

**10. Никотиновая кислота и др. - метилированию.**

Учитывая, различие химической природы лекарственных веществ, невозможно представить какой-то единый метаболизм их обезвреживания. В общем он сводится к биотрансформации веществ и их удалению.

Большинство реакций окисления и восстановления ЛВ катализируется микросомальными ферментами, содержащимися в ЭПР. Ключевым ферментом микросомальной окислительной системы является цитохром Р-450.

# Микросомальное окисление





Имеется точка зрения, что разная чувствительность людей к лекарственным препаратам определяется содержанием в печени цитохрома Р-450 (генетическая особенность печени).

В дальнейшем оксипроизводный лекарственный препарат образует конъюгат с УДФГК или аминокислотой.

Образование конъюгатов повышает растворимость, что способствует выведению веществ с мочой или с желчью. По такому пути идет метаболизм салициловой кислоты, морфина, левомецетина и др.

Суммируя этот раздел, можно сказать, что существуют различные механизмы обезвреживания в печени и их много, но возможности защитных сил печени ограничены.

# Роль печени в пигментном обмене

Печени принадлежит ведущая роль в распаде окрашенных сложных белков - хромопротеидов. При этом образуются желчные пигменты. Определение этих пигментов в крови и моче, а также продуктов их превращения широко используются для диагностики заболеваний печени.

Ежедневно в организме распадается 7-9 г Hb. Начальный этап - образование вердоглобина - происходит в РЭС (Купферовские клетки печени, селезенка, костный мозг).

глобин  $\text{Fe}^{+3}$  **биливердин** (депонируется в печени в виде ферритина)

Печень взрослого человека содержит приблизительно 700 мг Fe

**билирубин непрямой** (250-300 мг в сутки)

прочно связан с альбуминами и в таком виде доставляется в печень (1 моль альбуминов связывает 2 моль билирубина)

**альбумин**

билирубин образует комплекс с печеночным белковым лигандом (мешает выходу в кровь)

УДФГК

прямой билирубин

Часть билирубина связывается с ФАФС, некоторая - с глюкозой или ксилозой, фосфорной кислотой. Таким образом его молекула становится растворимой и выводится с желчью в кишечник.

ферменты бактерий

глюкуроновая кислота

восстановление

в печень, распад до

пирролов

мезобилирубин

15%

по воротной вене

мезобилиноген

(в тонком кишечнике)

5% почки,

в большой круг

кровообращения

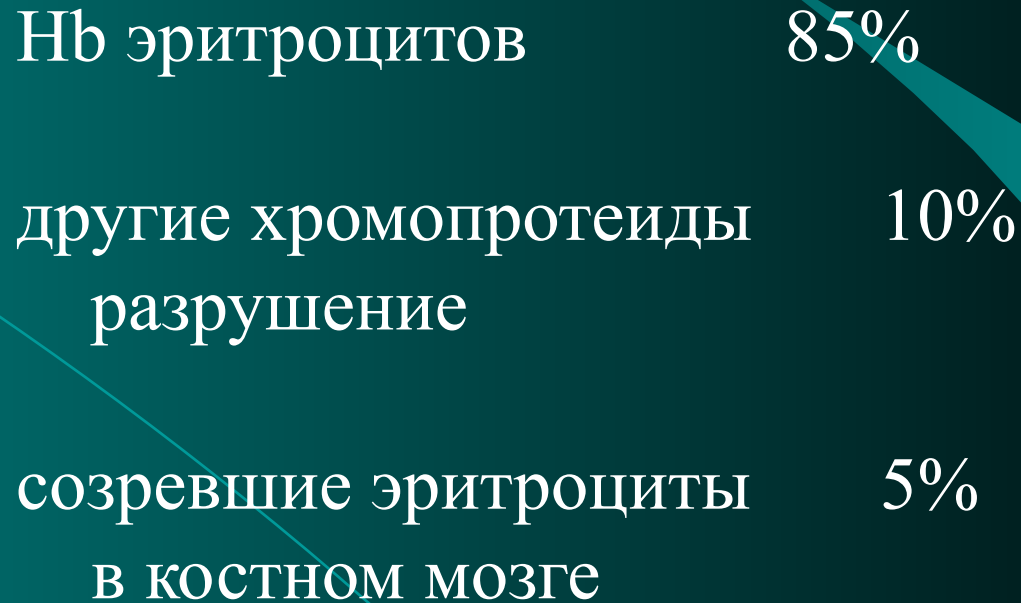
стеркобилиноген

(250-300 мг)

4 мг с мочой

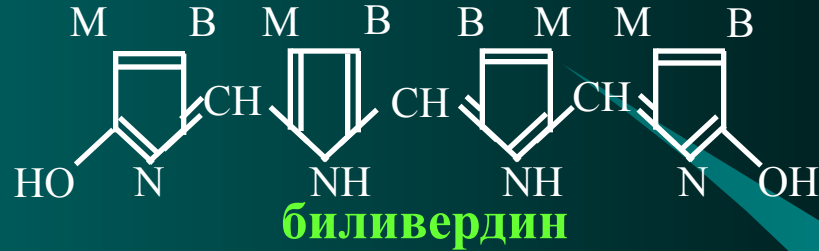
Таким образом, моча здорового человека не содержит мезобилиногена и лишь следы стеркобилиногена. Желчные пигменты, выводимые из организма с мочой называются уробилиновыми телами.

# Основной источник желчных пигментов

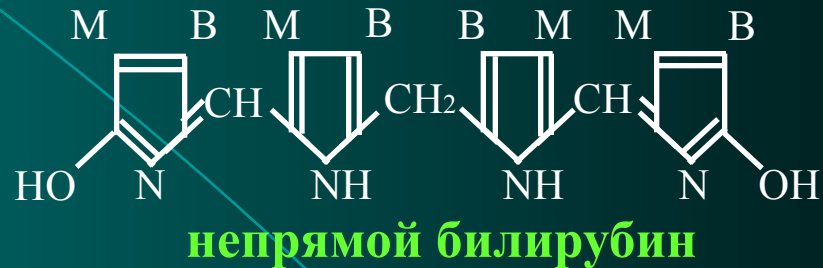


# Биливердин

M -- CH<sub>3</sub>  
B -- CH=CH<sub>2</sub>



биливердинредуктаза



# Лабораторная диагностика желтух

## 1. НАДПЕЧЕНОЧНАЯ (ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ)

- N ЩФ, АлАТ, АсАТ, ГГТФ;
- повышение в крови непрямого билирубина;
- отсутствие уробилинурии;
- повышение стеркобилина в кале;

## - ВНУТРИПЕЧЕНОЧНАЯ (ЛЕКАРСТВЕННАЯ, НАСЛЕДСТВЕННАЯ)

- повышение билирубина (непрямого) (нарушение захвата билирубина печенью)
- понижение конъюгации билирубина;
- отсутствие билирубина в моче;
- отсутствие уробилинурии;
- N ЩФ, АлАТ, АсАТ, ГГТФ, ХС;
- понижение (или N) стеркобилина;

## 3. ПОДПЕЧЕНОЧНАЯ (МЕХАНИЧЕСКАЯ)

- повышение общего билирубина;
- повышение прямого билирубина;
- значительное повышение АлАТ, АсАТ, ЩФ;
- понижение ХС;
- билирубинурия;
- уробилинурия;
- снижение содержания стеркобилина.

# Синдромы поражения печени

1. **Синдром нарушения целостности гепатоцитов (синдром цитолиза)**
  - увеличение индикаторных ферментов: АсАТ, АлАТ, ЛДГ (ЛДГи и ЛДГв)
  - увеличение специфических печеночных ферментов: фр-1-Ф-А, СДГ
  - увеличение также: билирубина (прямой), сыворот.Фе, ферритин, В12
- **Синдром холестаза (нарушение экскреторной функции)**
  - повышение ЩФ, ЛАП, ГГТП;
  - увеличение ФЛ, ХС, бета-ЛП, прямого билирубина, желчных кислот;
  - понижение экскреции бронсульфалеина, радиофармакологических препаратов;
3. **Синдром печеночно-клеточной недостаточности**
  - понижение общих белков сыворотки крови, альбумина, трансферрина, ХС, ХЭ, альфа-ЛП, II, V, VII факторы свертывающей системы;
  - повышение билирубина (непрямого);
4. **Мезенхимально-воспалительный синдром**
  - повышение гамма-глобулинов;
  - белково-осадочные пробы;
  - СОЭ, С-реактивный белок;
  - Ig;
  - изменяются иммунные реакции