

Лекция: Биохимия печени

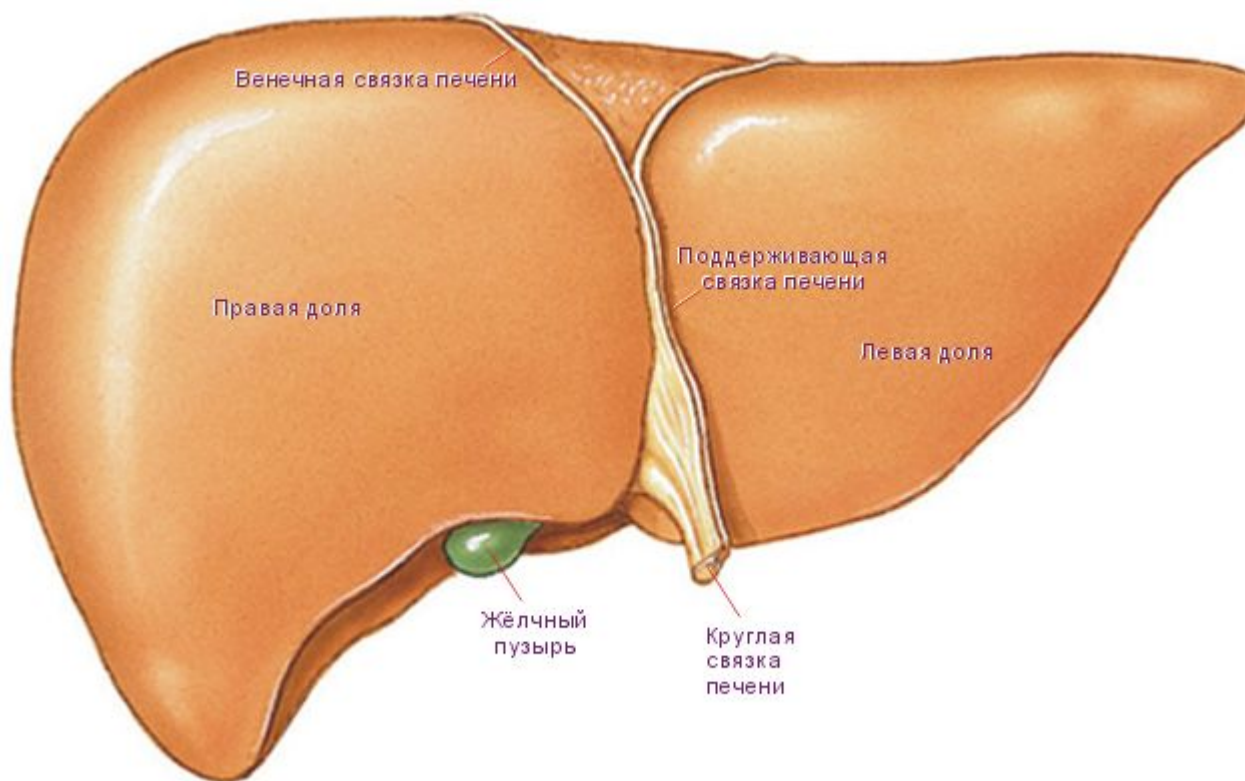
План лекции

1. Строение печени
2. Функции печени
3. Биохимический состав печени
4. Особенности обмена веществ и энергии в печени
5. Механизмы и роль печени в детоксикации
6. Роль печени в пигментном обмене
7. Лабораторные синдромы поражения печени

Печень – самая крупная железа организма.

- Масса печени у мужчины - 1800г, у женщины - 1400г.
- Отн. масса печени у новорожденного 4,5-5,0% от массы тела, у взрослых до 2,5%.
- Масса печени и ее состав подвержены значительным колебаниям, как в норме, так и при патологии.

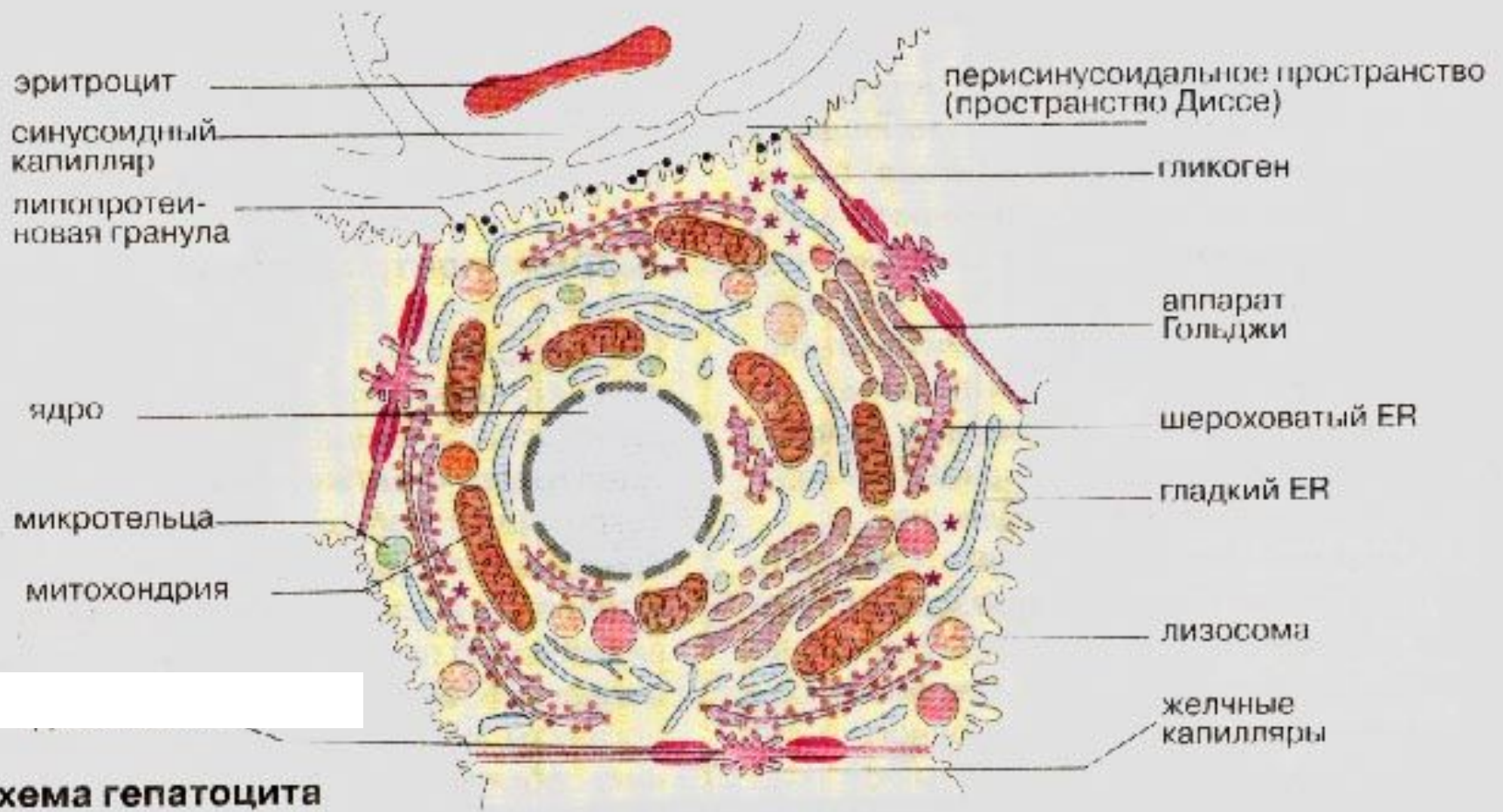
Состоит из паренхиматозной и окружающей ее соединительной ткани.



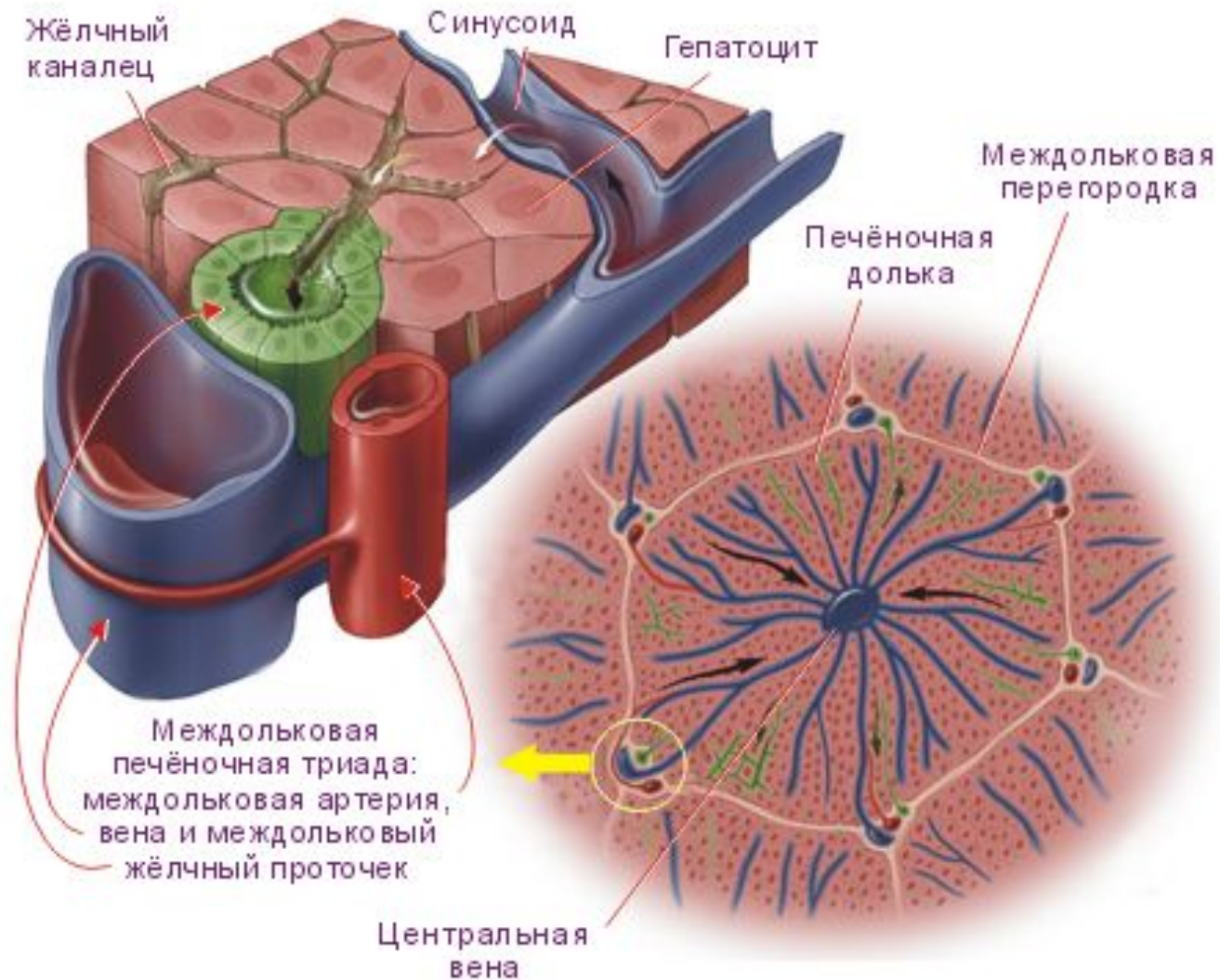
Клеточный состав печени

Название	%	Функции
Гепатоциты	60	Основные функции печени
Купферовские клетки (тканевые макрофаги)	25	Составная часть ретикулоэндотелиальной системы. Фагоцитоз бактерий, клеток.
Эпителиальные клетки	10	Образуют стенки сосудов
Тканевые лимфоциты		Выработка антител, цитокинов
Pit-клетки	2	клетки синусоидов с киллерной функцией
Жиросодержащие клетки (ИТО, звёздчатые клетки, липоциты)	3	Запас витамина А, D, Е, К, липидов ТГ главная роль в фиброгенезе — формировании рубцовой ткани при повреждениях печени

Гепатоцит



Структурно-функциональная единица печени – печеночная долька



В печени около 500 тыс. печеночных долек

Особенности кровоснабжения печени

- Величина кровотока через печень около 1000 мл/мин, т. е. 20—30 % от величины сердечного выброса.
- В печени кровь протекает по печеночной артерии (25—30 %) и воротной вене (70—75 %).
- По прохождении капиллярной сети кровь дренируется в систему печеночных вен, которые впадают в нижнюю полую вену.
- наличие большого количества анастомозов между сосудами систем воротной вены, печеночной артерии и печеночных вен.

Функции печени:

- 1. *Метаболическая.*** В печени активно происходит метаболизм всех основных групп органических соединений. Она синтезирует заменимые АК, белки, углеводы, липиды, нуклеиновые кислоты, витамины, ферменты как для себя, так и для других органов и тканей. Например, печень синтезирует большинство органических компонентов плазмы крови.
- 2. *Фильтрационная.*** Печень удаляет из крови продукты метаболизма, ксенобиотики, излишки органических веществ. В связи с особенностями кровоснабжения, печень работает как первичный регулятор содержания в крови веществ, поступающих в организм с пищей. Прерывистый прием пищи вызывает заметные колебания ассимилированных веществ в портальном круге кровообращения и, благодаря печени, незначительные – в общем круге кровообращения.
- 3. *Детоксикационная.*** Обезвреживает ксенобионтики и токсичные метаболиты (аммиак, билирубин).
- 4. *Запасающая.*** Запасает глюкозу в виде гликогена, жирорастворимые витамины (А, Д, Е, К), микроэлементы (железо, медь, марганец, никель).

5. **Регуляторная.** Синтезирует (ангиотензиноген, кальдидиол) и разрушает БАВ (все гормоны, гормоноподобные вещества).
6. **Транспортная.** Печень синтезирует транспортные формы водонерастворимых веществ: ЛПОНП, ЛПВП, белки плазмы крови (альбумины, транскортин, транстиретин, трансферин, церрулоплазмин и т.д).
7. **Защитная.** Клетки Купфера фагоцитируют различные микроорганизмы. Фибриноген, протромбин участвуют в свертывании крови, предотвращая ее потерю.
8. **Пищеварительная.** Секретирует желчь, необходимую для переваривания и всасывания липидов.
9. **Выделительная.** С желчью из организма продукты метаболизма (билирубин, 17-кетостероиды, холестерин) и ксенобиотики.
10. **Кроветворная.** У эмбрионов в печени образуются форменные элементы крови, у взрослых компоненты плазмы крови: белки, липиды, углеводы и т.д.
11. **поддержание КОС.**

В результате, печень интегрирует все виды обмена веществ и поддерживает в организме гомеостаз белков, липидов, углеводов, нуклеиновых кислот, водно-солевой, кислотно-основной, участвует в кроветворении.

Химический состав печени

Компоненты	%
Вода	70-75
Сухой остаток	25-30
Белки (в основном глобулины)	12-24
Углеводы (в основном гликоген)	2-8
(Гликоген)	(150-200 гр) до 8%
Липиды:	2-6
ТГ	1,5-2
ФЛ	1,5-3
ХС	0,3-0,5
Железо	0,02

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ПЕЧЕНИ

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

Содержание отдельных компонентов в печени при различной патологии

Н₂O
Гепатоз 55% (жировая дистрофия) ← 70-75% → 80% Отеки печени

Липиды

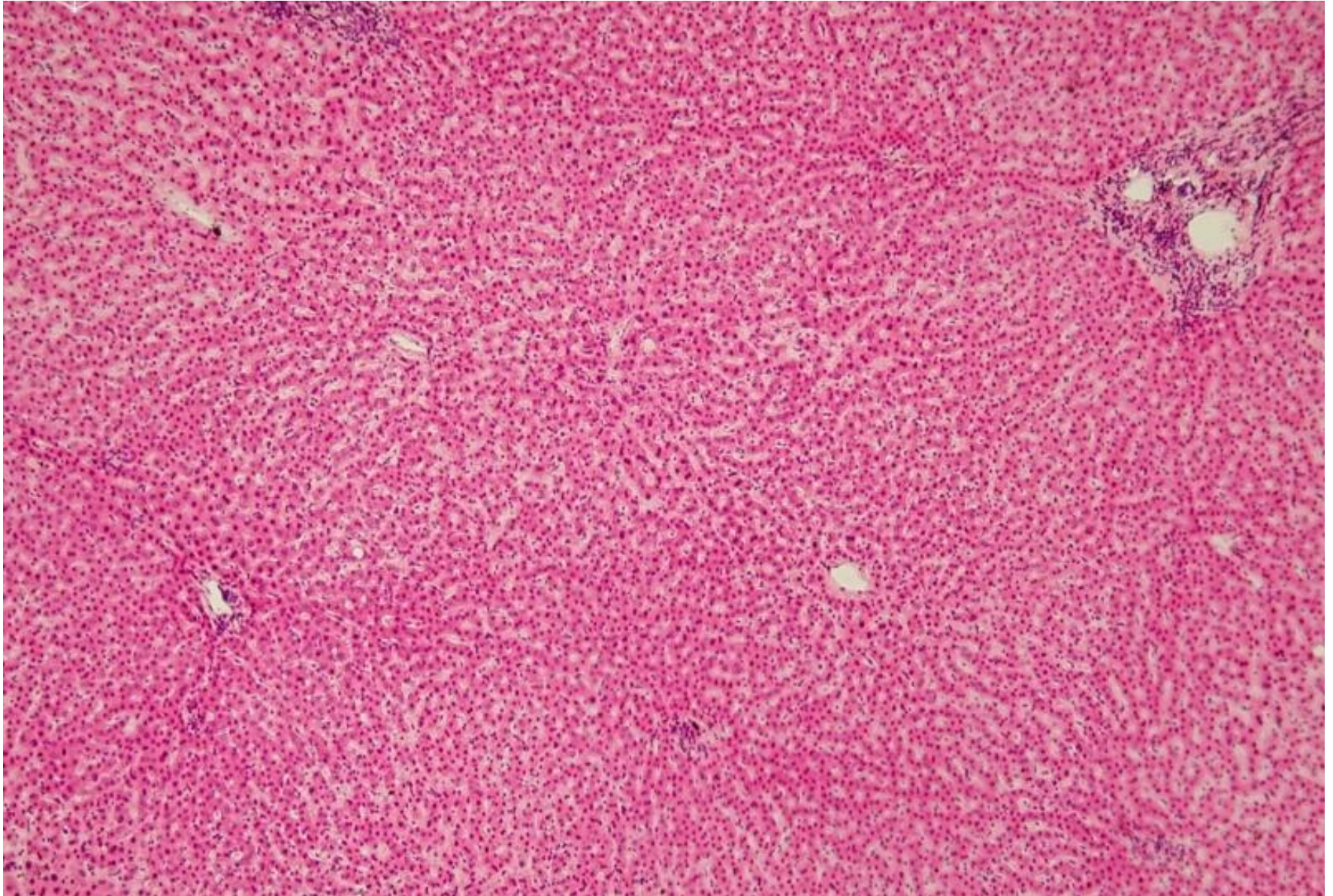
2-6% → 30-40% Гепатоз (жировая дистрофия)

Гликоген
Голодание 0% ← до 8% → **повышено** Гликогенозы

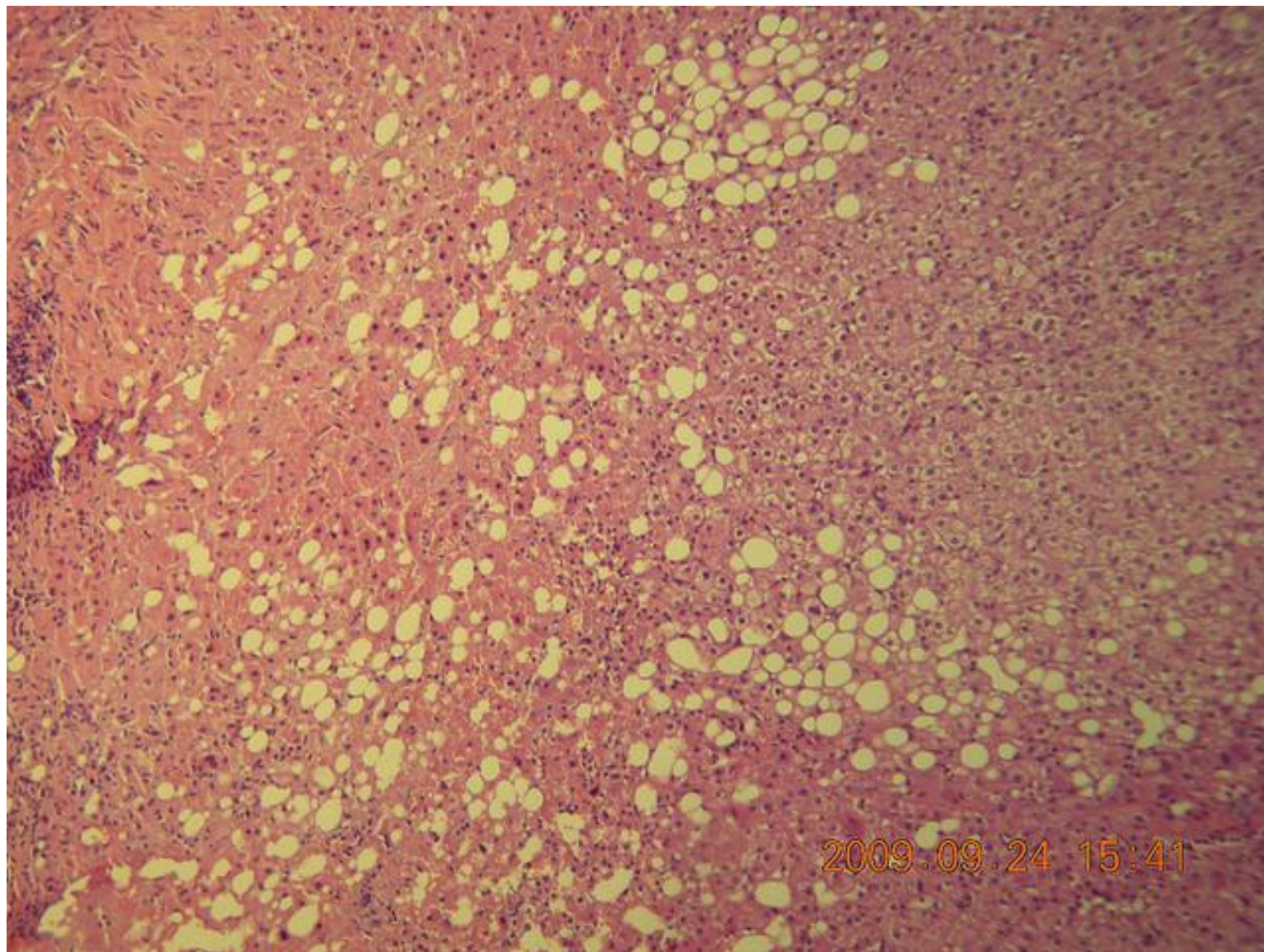
Железо

0,02% → 0,30% Гемахроматоз

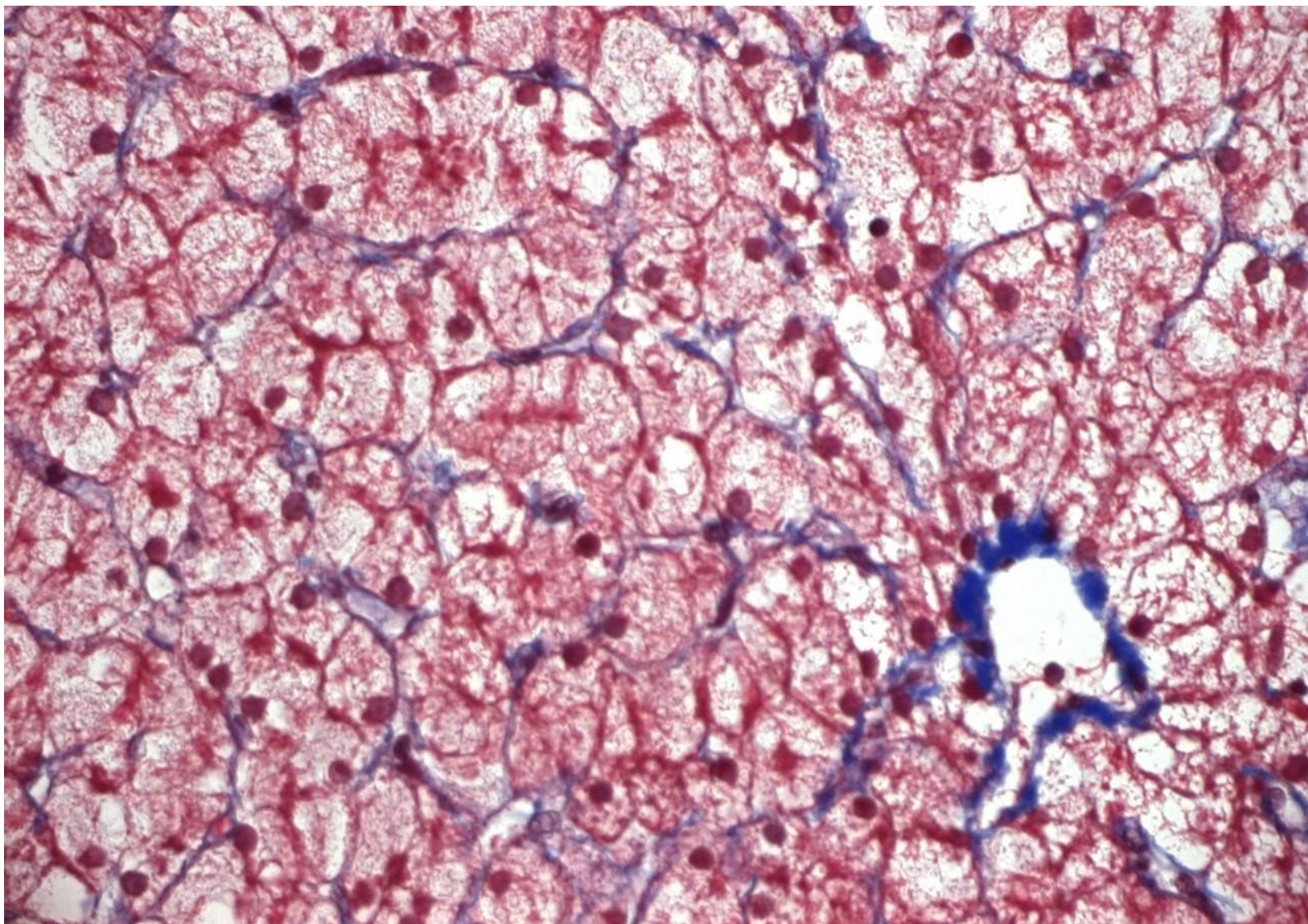
Печеночные долики в норме



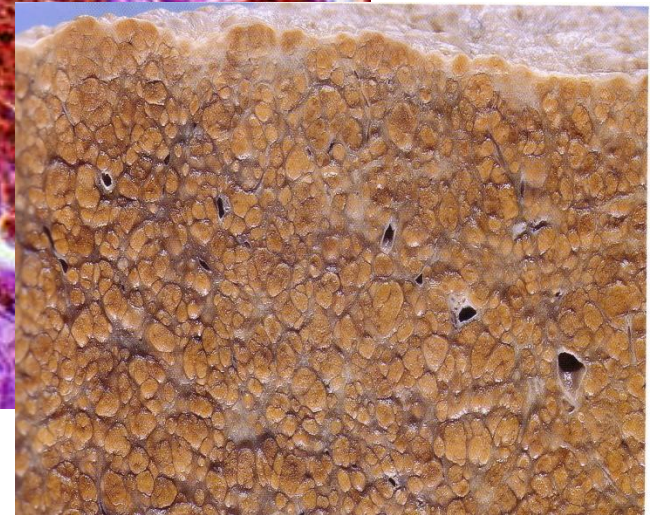
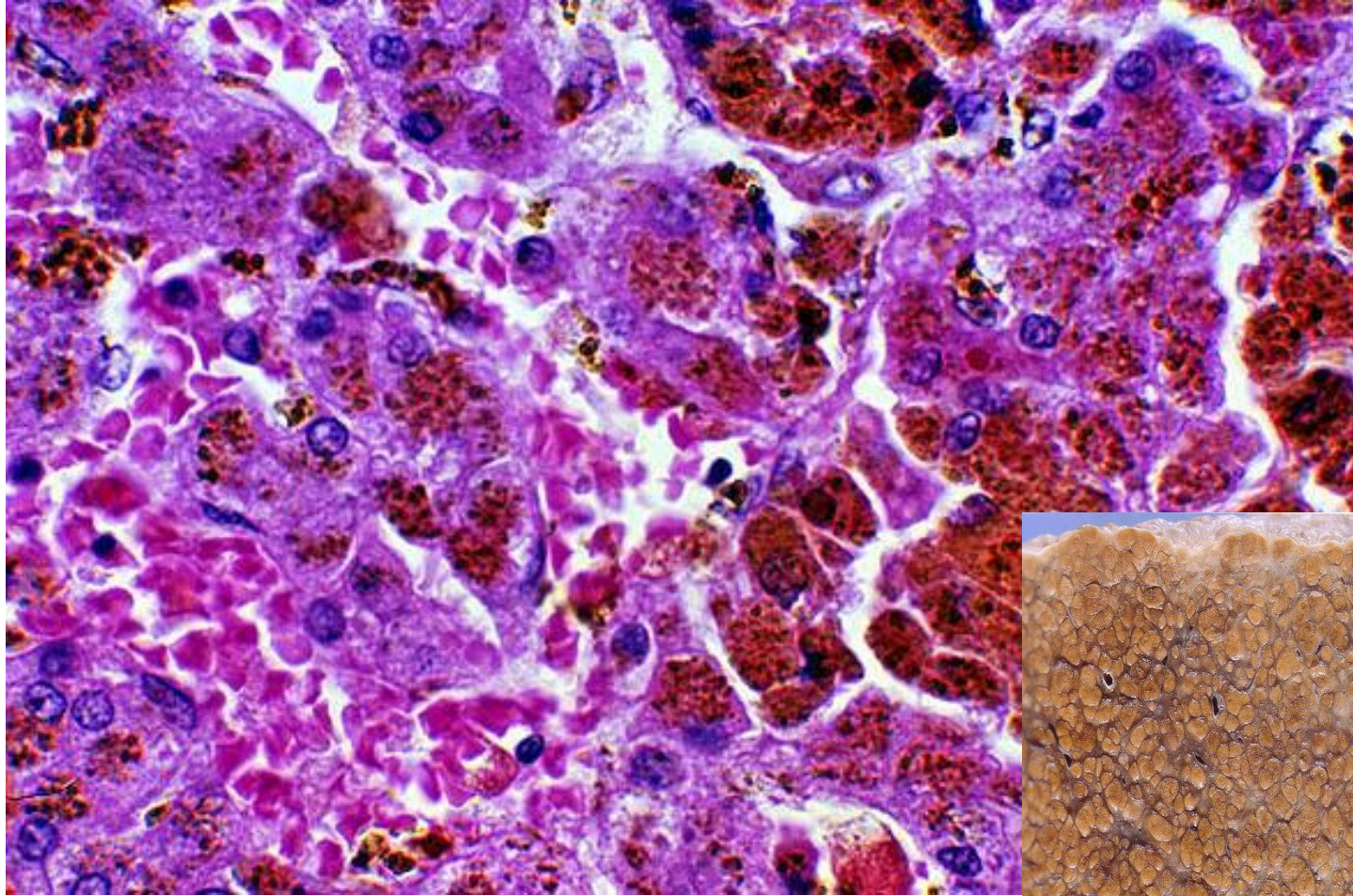
Жировой гепатоз



Гликогеноз



Пигментный цирроз печени (гемохроматоз)



ОСОБЕННОСТИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА В ПЕЧЕНИ

1. В печени энергетический обмен невысокий, преимущественно анаэробный. Причины: смешанное кровоснабжение печени, высокое содержание свободных жирных кислот, разобщающие окислительное фосфорилирование.
2. Основными путями потребления АТФ являются синтетические процессы и активная секреция компонентов желчи.

Энергодефицит в печени проявляется снижением активной секреции веществ в желчные протоки (печеночная желтуха) и снижением синтезов веществ (мочевины, диглюкоронида билирубина, глюкозы и т.д.)

Обмен витаминов

Витамин

Кофермент

β -каротин

→ ретиналь, ретинол

PP

→ НАД+ НАДФ+

B₁

~~ТТФ~~

B₂

~~ФАД~~ → ФМН

B₆

~~ПФ~~ →

B₉

→ ТГФК

B₁₂

→ метилкобаламин

D₃

~~Кальцидиол~~ →

Наследственные дефекты ферментов активации
витаминов ведут к авитаминозам

РОЛЬ ПЕЧЕНИ В УГЛЕВОДНОМ ОБМЕНЕ

Печень играет ведущую роль в обмене углеводов: гексоз и пентоз.

1. Основная роль печени в углеводном обмене - поддержание гомеостаза глюкозы в крови 3.3-6.1 ммоль/л (венозная).

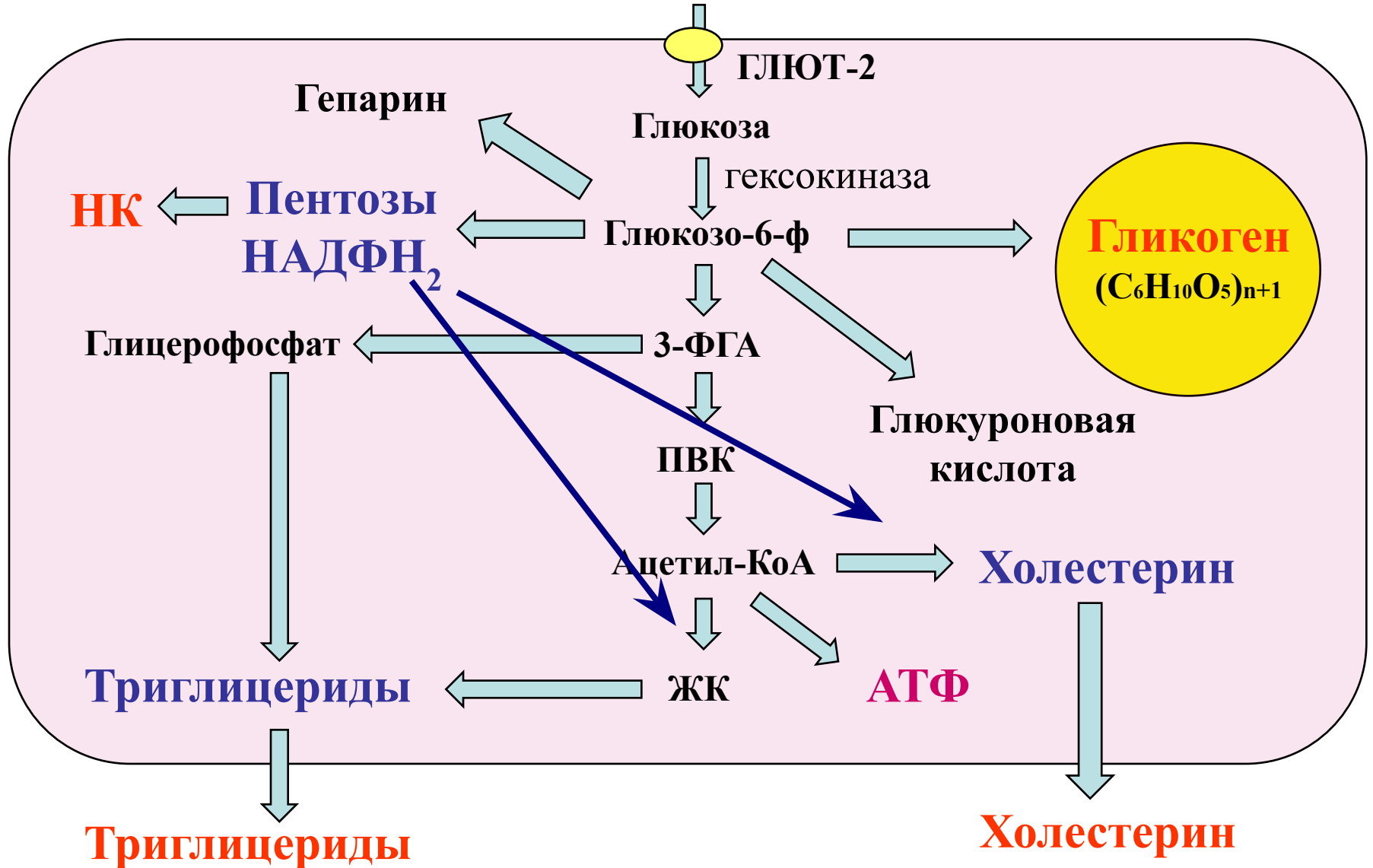
Она достигается благодаря наличию в печени:

- инсулиннезависимых ГЛЮТ-2,
- специфических ферментов глюкокиназы и глюкозо-6ф-фосфотазы,
- реакций синтеза и распада гликогена,
- гликолиза и глюконеогенеза,
- ПФШ,
- синтеза ЖК и ТГ

При избытке глюкозы

Инсулин

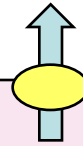
Глюкоза



При дефиците глюкозы

*глюкагон, адреналин,
глюкокортикоиды*

Глюкоза



ГЛЮТ-2

Глюкоза



Глюкозо-6-ф



**Глюкозо-6ф
фосфатаза**



**Гликоген
(C₆H₁₀O₅)_{n+1}**

Глицерофосфат



3-ФГА



ЩУК



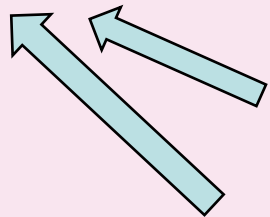
ФЕП



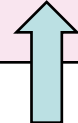
ПВК



Лактат



Глицерин



Глицерин

Аминокислоты



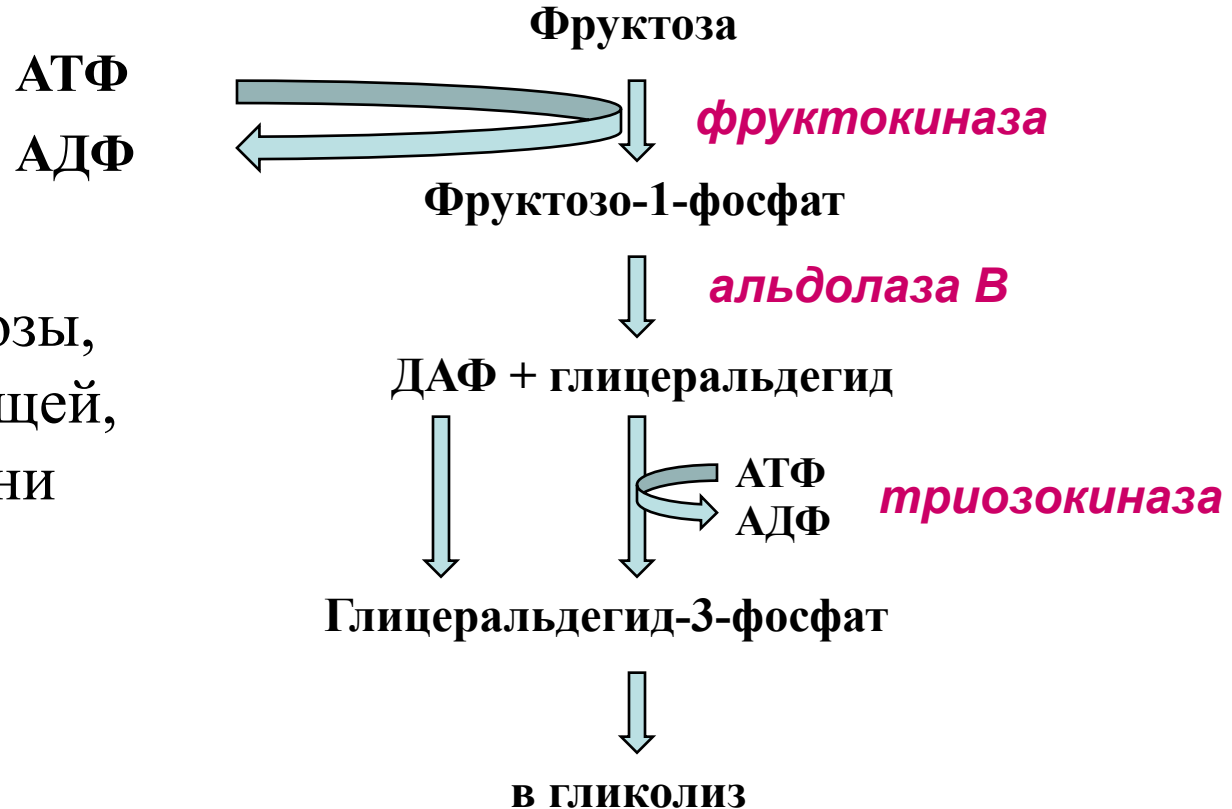
Белки



Лактат

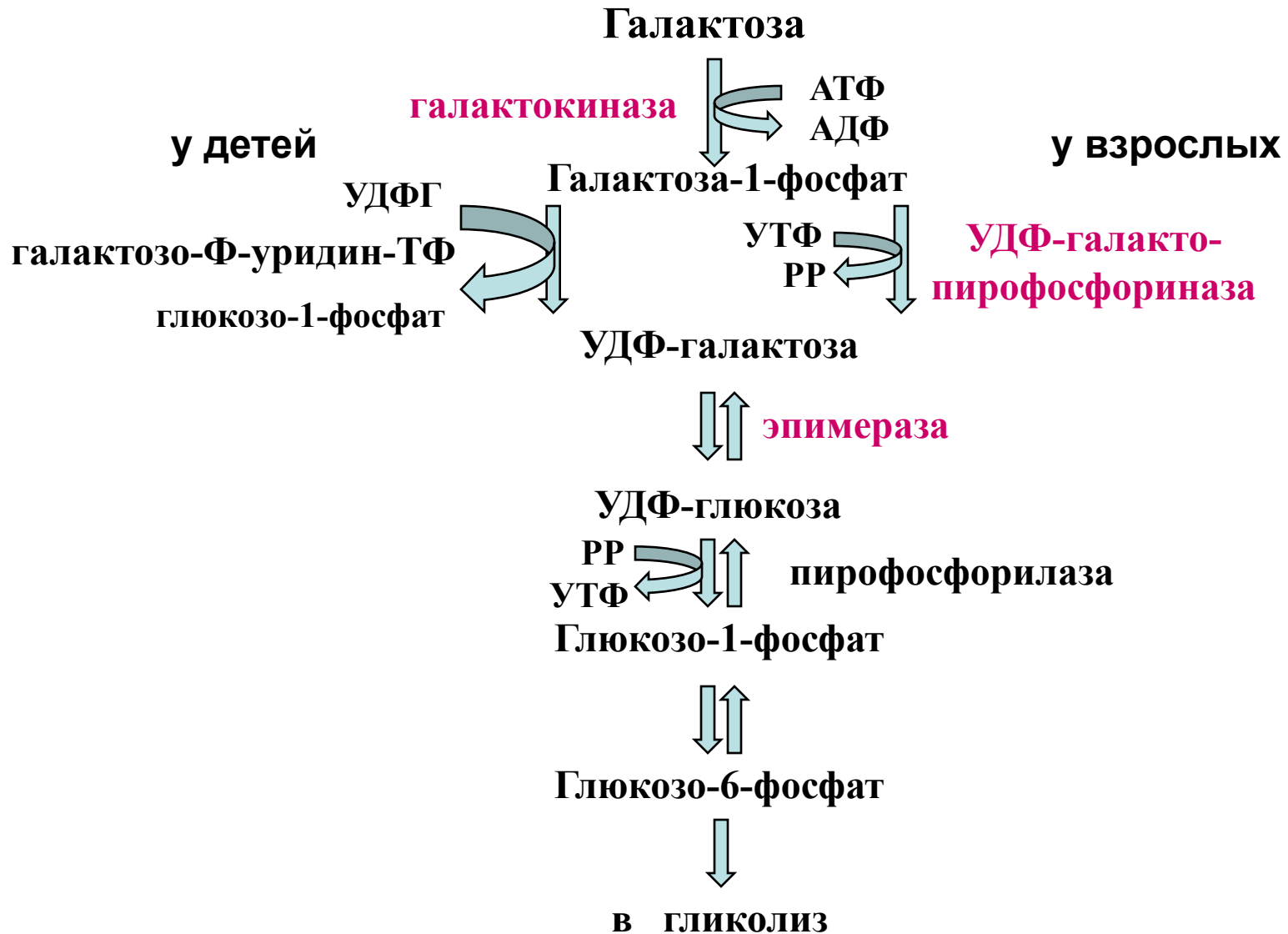
Окисление фруктозы

в печени



Около 80% фруктозы,
поступающей с пищей,
окисляются в печени

Окисление галактозы



Роль печени в липидном обмене

Печень регулирует уровень липидов в крови.

1. При избытке в крови липидов, печень их захватывает и большую часть гидролизует (**ЖК, ТГ и ФЛ**) на глицерин, ЖК и ряд веществ (серин, холин, этаноламин и т.д.).

Из глицерин синтезируется глюкоза,

Из ЖК в реакциях β -окисления образуется Ацетил-КоА.

2. При недостатке в крови липидов печень синтезирует ТГ, ФЛ и ХС.

Избыток в крови ЖК индуцируется в печени синтез ТГ, КТ и ХС.

Ведущую роль в синтезе липидов играет глюкоза, она дает для синтеза ЖК НАДФН₂ и Ацетил-КоА, для синтеза ТГ – глицерофосфат, для синтеза ФЛ – глицерофосфат и серин.

Для синтеза лецитина, кроме того, необходим либо сам холин, либо доноры метильных групп (например, метионин), с помощью которых он синтезируется.

Печень участвует в:

1. в переваривании и всасывании липидов в ЖКТ
2. в секреции из организма липидов

Для переваривания и всасывания липидов в ЖКТ и секреции из организма холестерина, желчных кислот, 17-кетостероидов в печени синтезируется жёлчь.

Жёлчь это вязкая жёлто-зелёная жидкость, имеет рН=7,3-8.0

Химический состав желчи

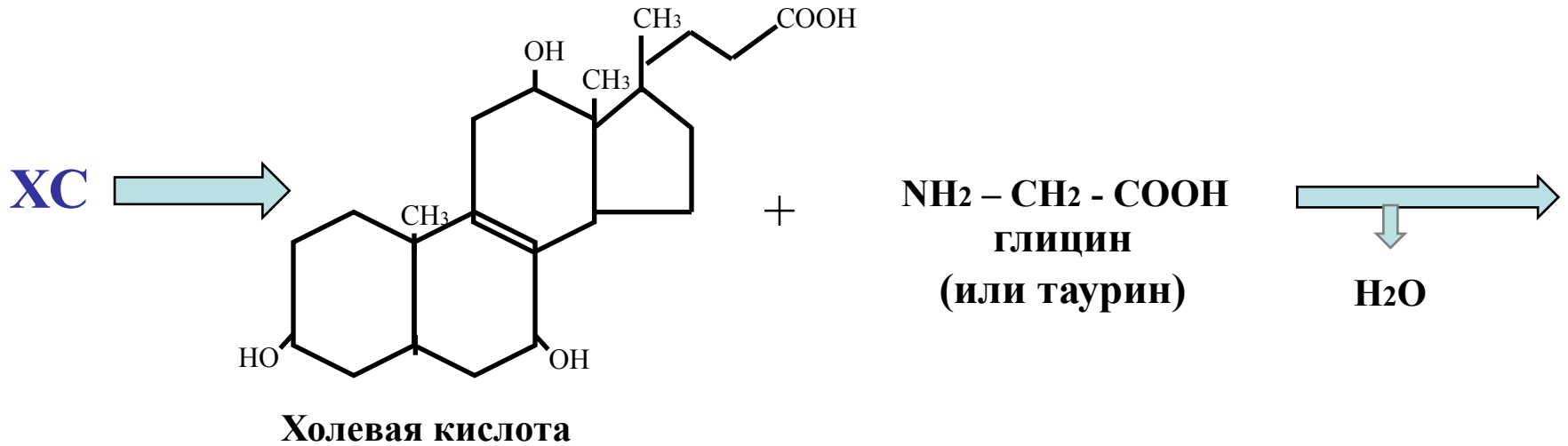
Показатель	Печеночная (г/л)	Пузырная (г/л)
Сухое остаток	23-33	180
Желчные кислоты	7-14	115
Жирные кислоты	1,6-3,4	24
Белок	1,4-2,7	4,5
Лецитин	1,0-5,8	35
ХС	0,8-2,1	4,3
Холин	0,4-0,9	5,5
Билирубин	0,3-0,6	1,4

Компоненты желчи образуются в печени.

В желчном пузыре происходит концентрация компонентов желчи. Основным компонентом являются **желчные кислоты** - холевая, дезоксихолевая, хенодезоксихолевая, литохолевая.

Желчные кислоты находятся в виде парных соединений, которые участвуют в образовании мицелл.

Синтез жёлчные кислоты



Суточный пул желчных кислот составляет 2-4 г

Роль желчных кислот

Поступившие в кишечник желчные кислоты:

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

Желчные кислоты повторяют этот процесс 5-6 раз

Стеаторея

- При нарушении образования или выделения желчи нарушается переваривание и всасывание липидов. Липиды в повышенном количестве выделяются с калом - возникает **стеаторея** (жирный стул).
- В норме в фекалиях липидов не более 5%. При стеаторее нарушается всасывание жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К) и незаменимых жирных кислот (витамин F), поэтому развиваются гиповитаминозы жирорастворимых витаминов.
- Избыток липидов связывает вещества нелипидной природы (белки, углеводы, водорастворимые витамины), и препятствует их перевариванию и всасыванию.
- Возникают гиповитаминозы по водорастворимым витаминам, белковое и углеводное голодание. Непереваренные белки подвергаются гниению в толстой кишке.

Печень участвует в транспорте липидов

1. В печени синтезируются альбумины и другие белки, которые переносят в крови на своей поверхности свободные ЖК, жирорастворимые витамины, стероидные гормоны и т.д.
2. В печени синтезируются ЛПВП и ЛПОНП, которые обеспечивают транспорт в крови ТГ, ФЛ, ХС и других липидов. Кроме того, ЛПВП являются источником апобелков, необходимых для обмена ХМ.

Жировая дистрофия печени

- Распространенной формой нарушения липидного обмена является жировая дистрофия печени: в гепатоцитах накапливаются ТГ.
- Основные причины систематическое употребление алкоголя (у женщин 20 г, мужчин 60 г сут) и дефицит липотопных веществ (холин, метионин, лецитин, фолиевая кислота, витамин В₁₂).
- В процессе окисления этанола образуется много ЖК и ТГ.
- Для удаления ТГ из печени требуются ЛПОНП.
- Для синтеза ЛПОНП необходимы лецитины, в образовании которых участвуют холин, метионин, фолиевая кислота, В₁₂
- При недостатке образования ЛПОНП ТГ накапливаются в печени.

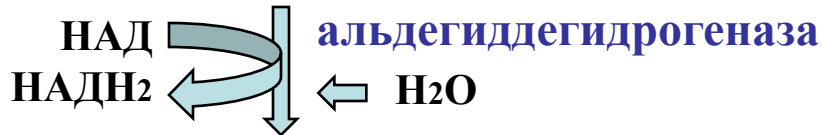
Окисление этанола



ЦИТОПЛАЗМА

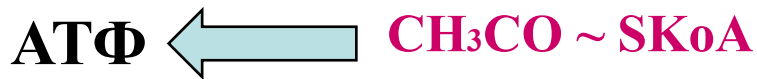


МИТОХОНДРИЯ



ХОЛИН,
МЕТИОНИН,
ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА,
В12

Лецитин



ацетил ~ КоА

жирные
кислот

ТГ

ЛПО
НП



Роль печени в азотистом обмене

1. **Печень синтезирует заменимые АК** из углеводов и ЖК.
2. **Печень синтезирует** тканевые и сывороточные белки: все альбумины, большинство (75-90%) α -глобулинов, 50% β -глобулинов (фибриноген, протромбин, проконвертин, проакцелерин) и немного γ -глобулинов (клетки Купфера).

В печени образуется много тканевых ферментов, часть из них имеют диагностическое значение: ЛДГ, АСТ, АЛТ, ГГТП, транскетолаза, глутаматдегидрогеназа, холинэстераза, щелочная фосфатаза.

Печень синтезирует ферменты плазмы крови: ЛХАТ, ЛПЛ, пептидный гормон ангиотензиноген.

Печень синтезирует специфические азотсодержащие соединения: холин, креатин.

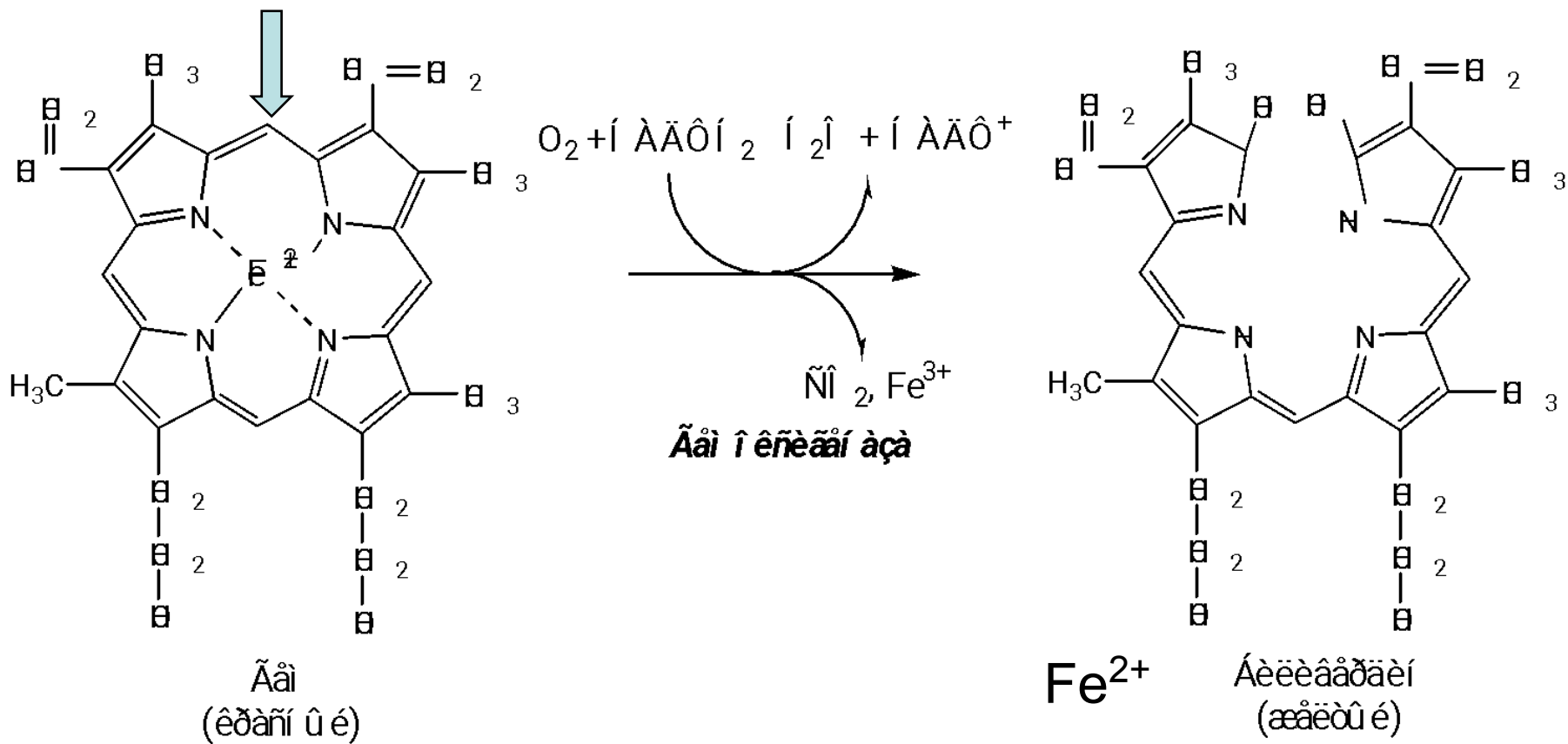
3. **Печень гидролизует** тканевые и сывороточные белки, пептидные гормоны до АК.
4. **Печень дезаминирует АК.** Образующиеся кетокислоты идут в реакции глюконеогенеза, синтеза кетоновых тел.
5. **Печень в орнитиновом цикле нейтрализует аммиак** с образованием мочевины.
6. **Печень осуществляет катаболизм нуклеотидов до пуриновых и пиримидиновых оснований.** Пурины потом превращаются в мочевую кислоту, которая затем выделяется почками.

Роль печени в пигментном обмене

- В норме разрушается $1-2 \cdot 10^{11}$ эритроцитов в сутки (главным образом в ретикулоэндотелиальных клетках селезенки, лимфатических узлов, костного мозга и печени).
- Старые и измененные эритроциты фагоцитируются клетками РЭС.
- Эритроцит переваривается под действием лизосомальных ферментов.
- Гемоглобин диссоциирует на гемы и глобины.
- Глобины гидролизуются на АК.
- Аналогичная реакция идет с миоглобинами и цитохромами.

Гем индуцирует синтез гемоксигеназы, она расщепляет связь между двумя пиррольными кольцами гема, в результате образуется **вердоглобин** (зеленый), из него уходит железо образуется **биливердин**. Железо связывается ферритином и снова используется организмом.

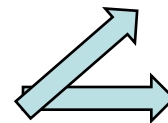
80% из гемоглобина



Гем

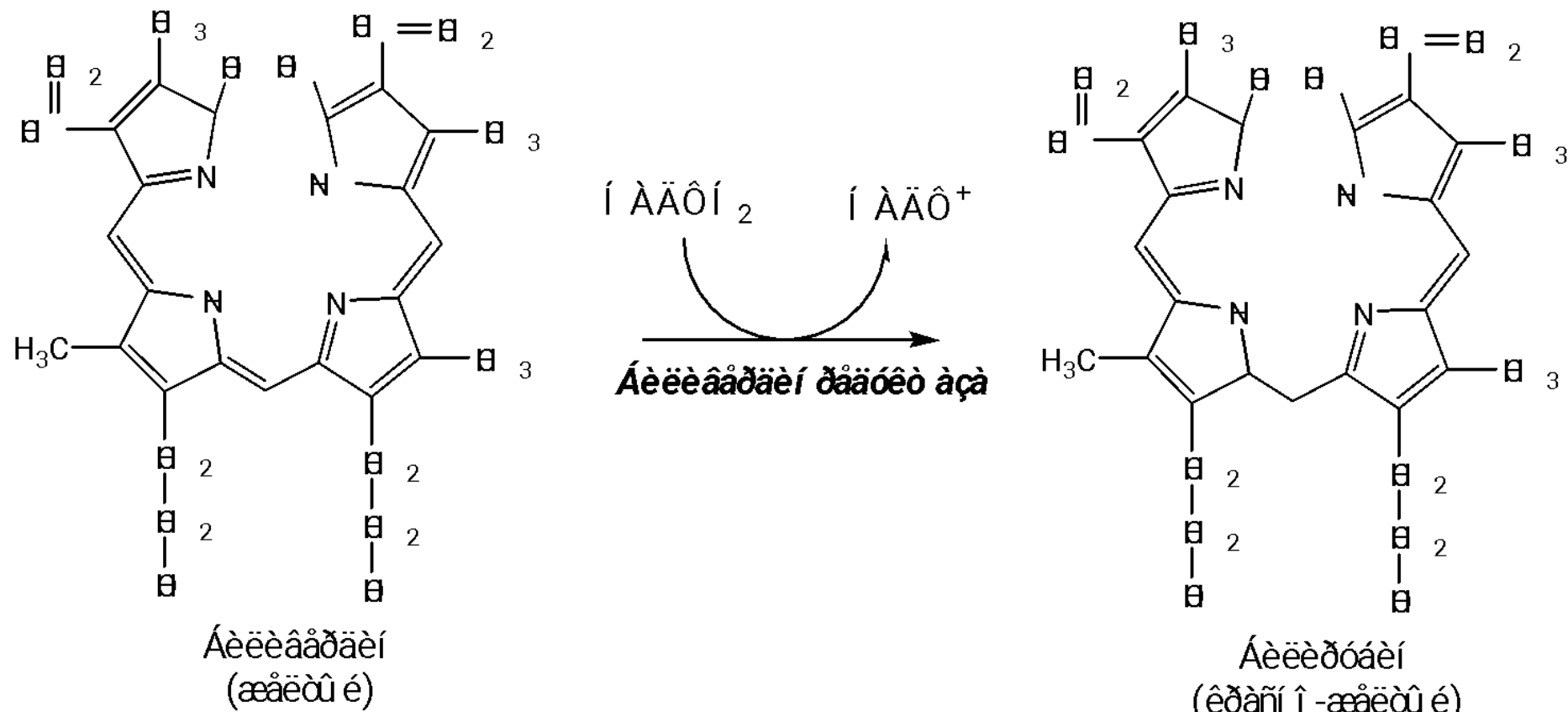


вердоглобин



биливердин

Биливердинредуктаза восстанавливает биливердин до билирубина. В сутки образуется 250-350 мг билирубина



↓
Кровь

Билирубин в крови

- Нормальный уровень общего билирубина в сыворотке составляет 5-17 мкмоль/л.
- **96% - неполярный билирубин**, нерастворимый, непрямой. Образует прочные комплексы с альбумином (3:1 билирубин:альбумин). *(Анионы некоторых органических веществ, например сульфаниламидов и салицилатов, конкурируют с билирубином за места связывания с альбумином и вытесняют билирубин в ткани).*
- **4% - прямой билирубин**, водорастворимый, связанный с различными полярными молекулами, в основном – с глюкуроновой кислотой. Связывается с альбумином менее прочно. Фильтруется почками и выделяется с мочой.

Метаболизм билирубина в печени

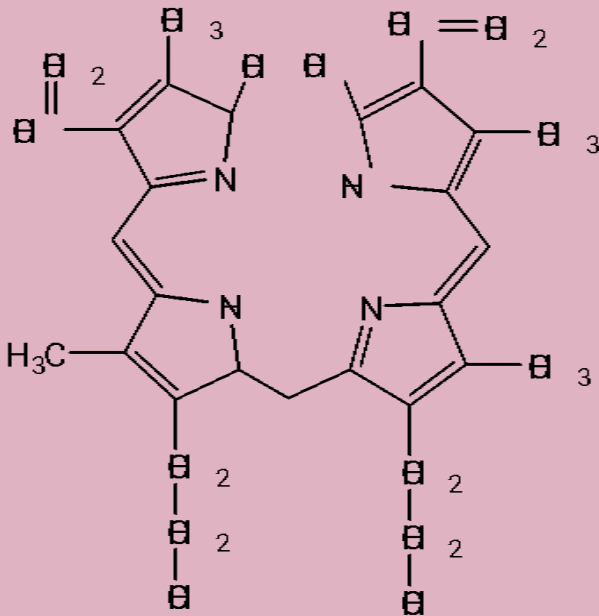
Кровь

4%

Желчь

96%

АТФ

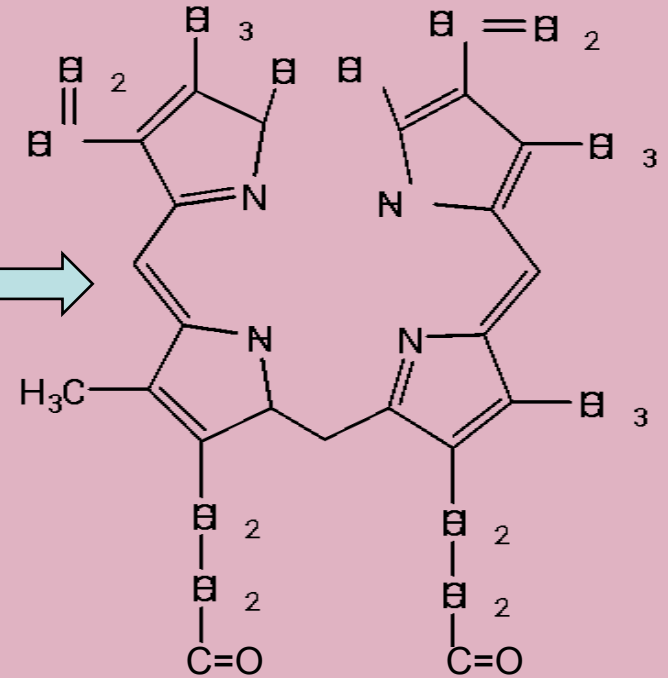


Неконъюгированный билирубин

УДФ-
глюкуроновая к-та

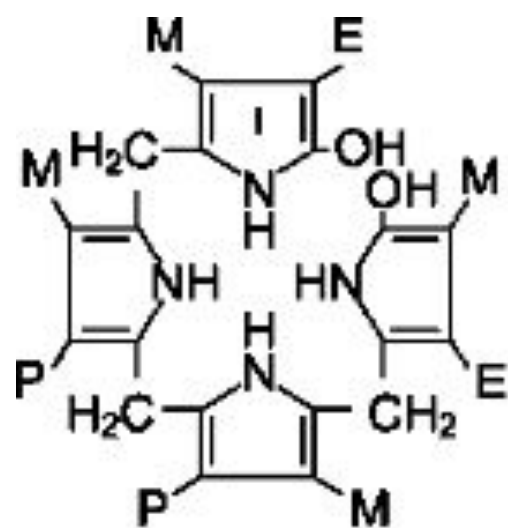


УДФ-глюкоронил
трансфераза

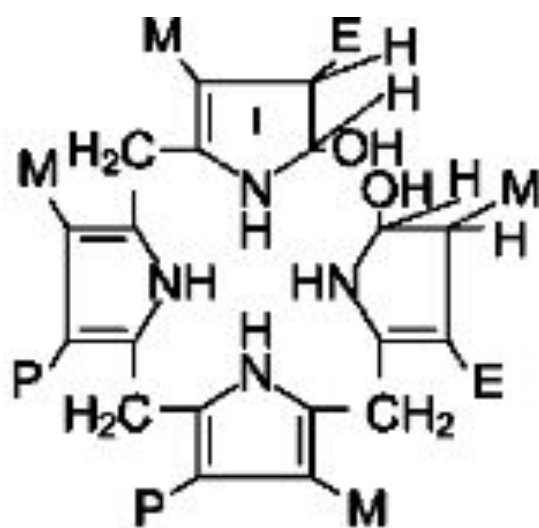


Конъюгированный билирубин

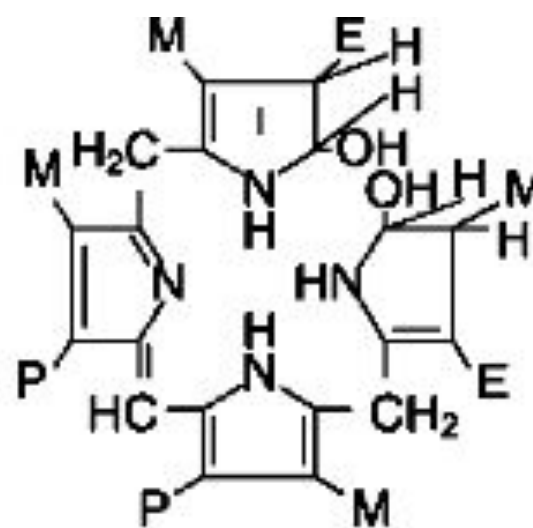




Мезобилиноген
($C_{33}H_{44}O_6N_4$)



Уробилиноген
(Стеркобилиноген)



Уробилин
(Стеркобилин)

Желтухи

норма

- общего билирубина в плазме крови 1,7-17 мкмоль/л.
- 75% неконъюгированный билирубин (непрямой, водонерастворим)
- 25% конъюгированный билирубин (прямой, водорастворим, дает с диазореактивом розовое окрашивание).

Патология

Избыток билирубина (выше 50 мкмоль/л)

Причины гипербилирубинемии является повышенное образование билирубина и (или) нарушение его метаболизма.

Билирубин диффундирует в ткани, окрашивая их в желтый цвет – возникает **желтуха**.

Виды желтух

Наследственные желтухи, вызванные:

1. Синдром Криглера-Наджара
2. Синдромом Жильбера
3. и др.

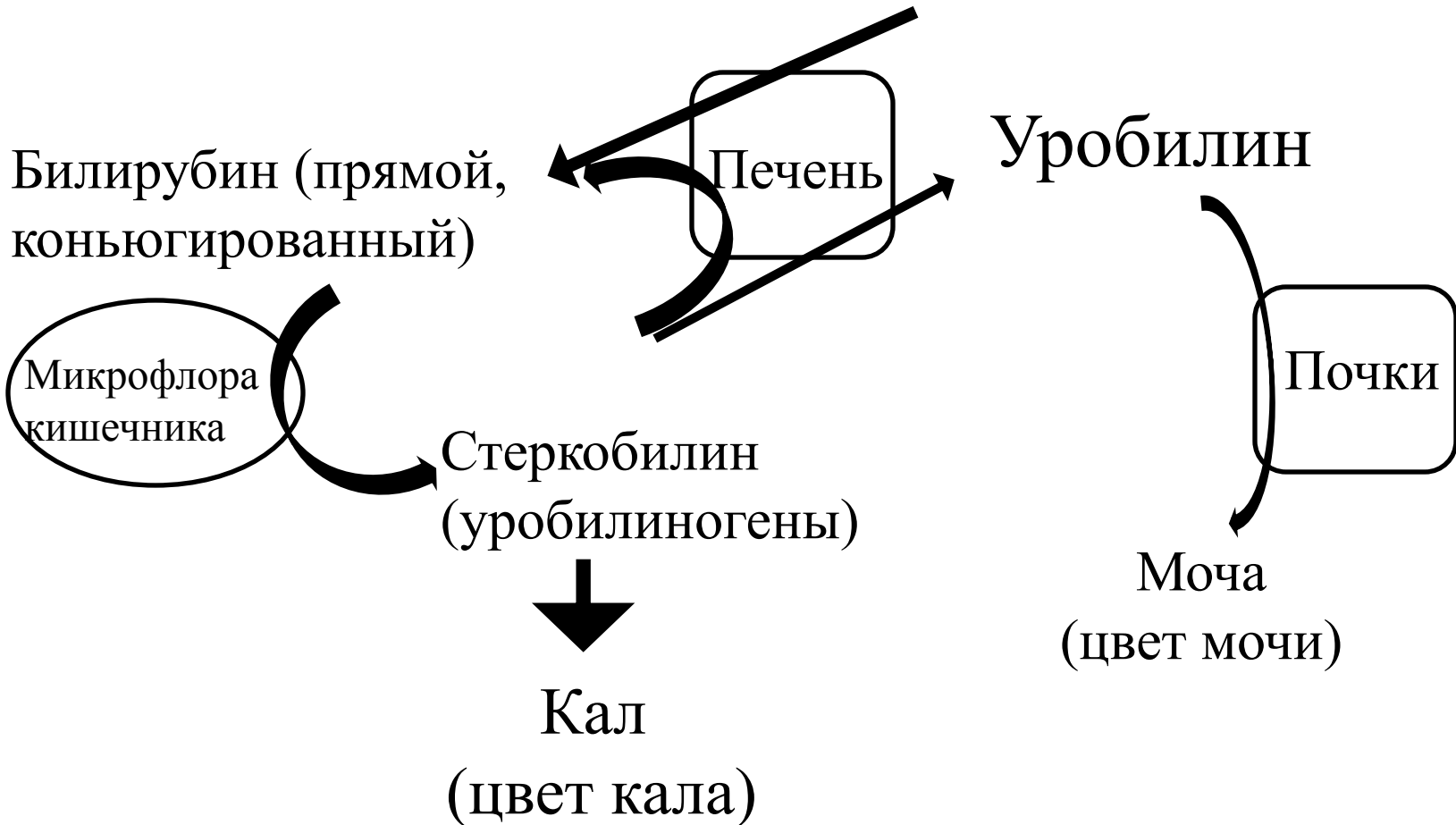
Приобретенные

1. Надпеченочная (Гемолитическая)
2. Печеночная
3. Подпеченочная (Абтурационная, механическая),
4. желтуха новорожденных

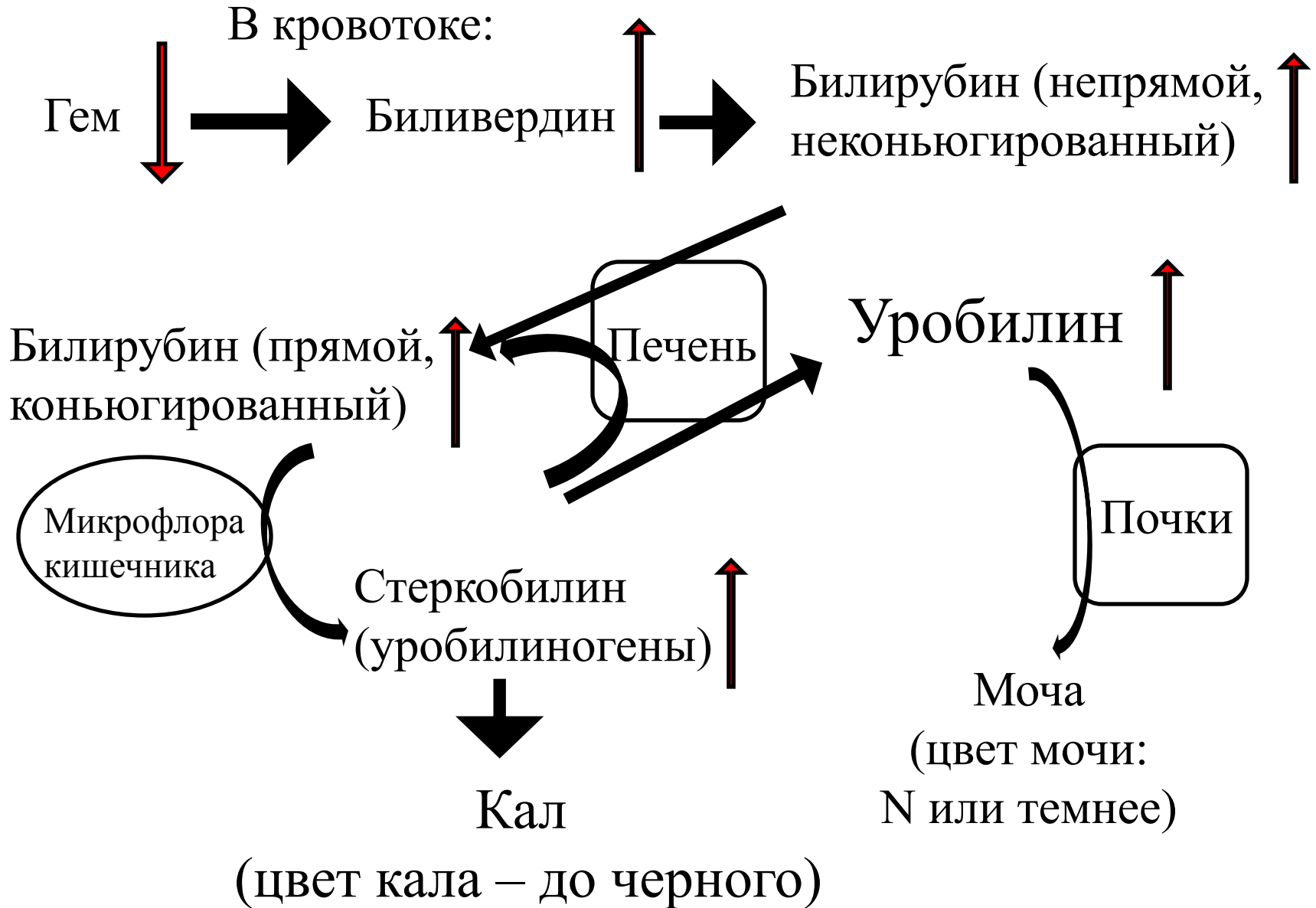
Схема обмена билирубина

В кровотоке:

Гем → Биливердин → Билирубин (непрямой, неконъюгированный)

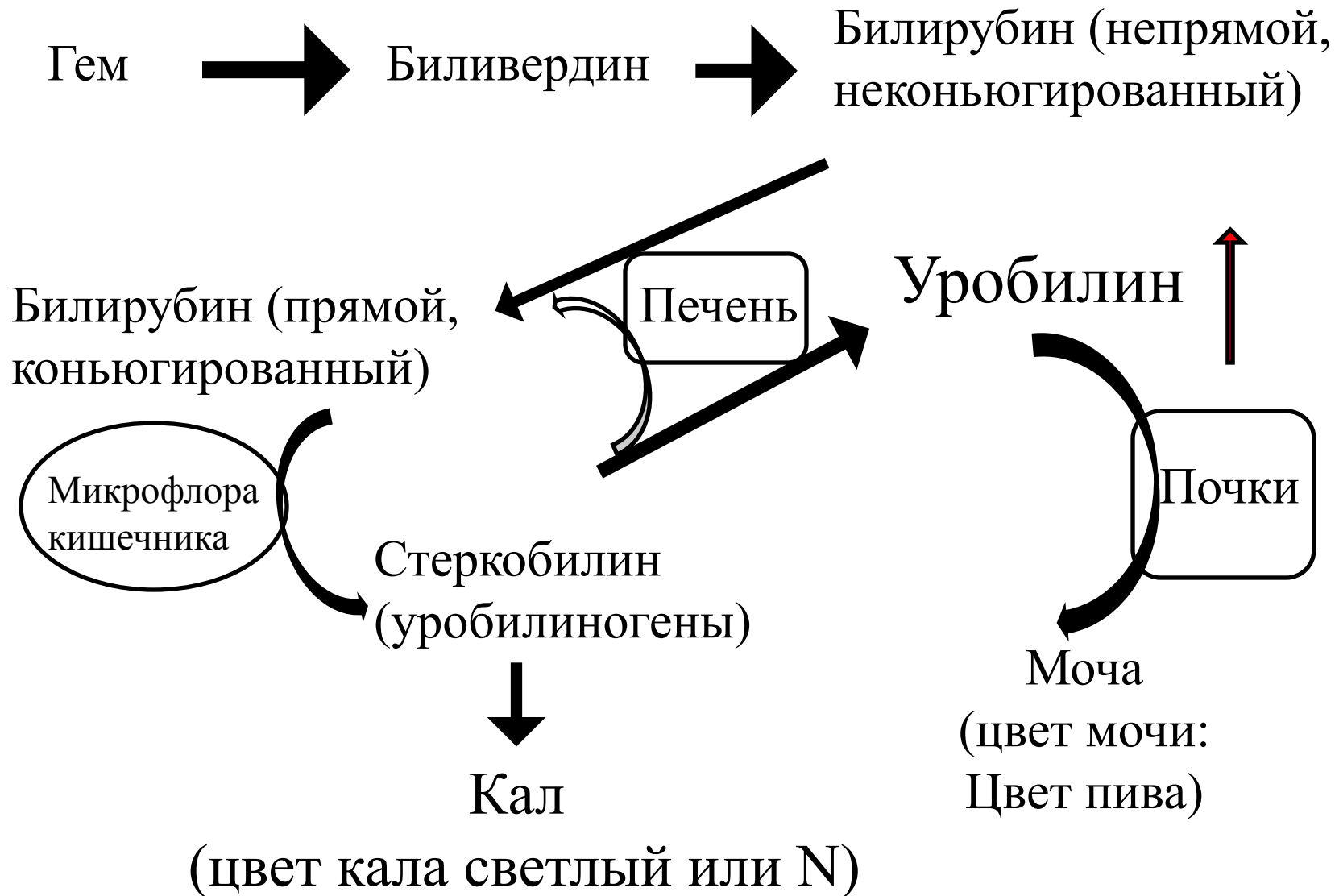


Желтуха гемолитическая



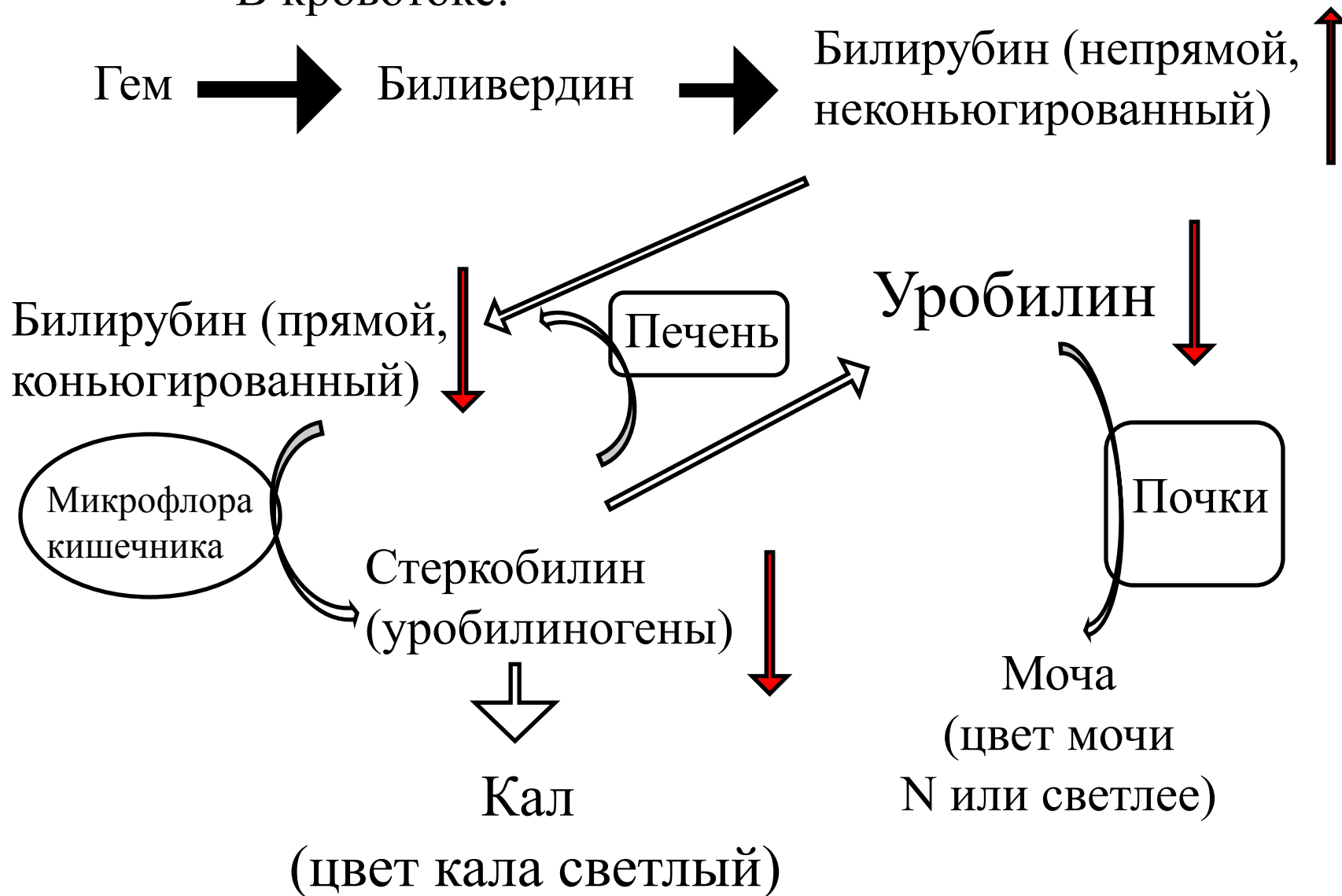
Желтуха паренхиматозная (1 фаза)

В кровотоке:



Желтуха паренхиматозная (2 фаза)

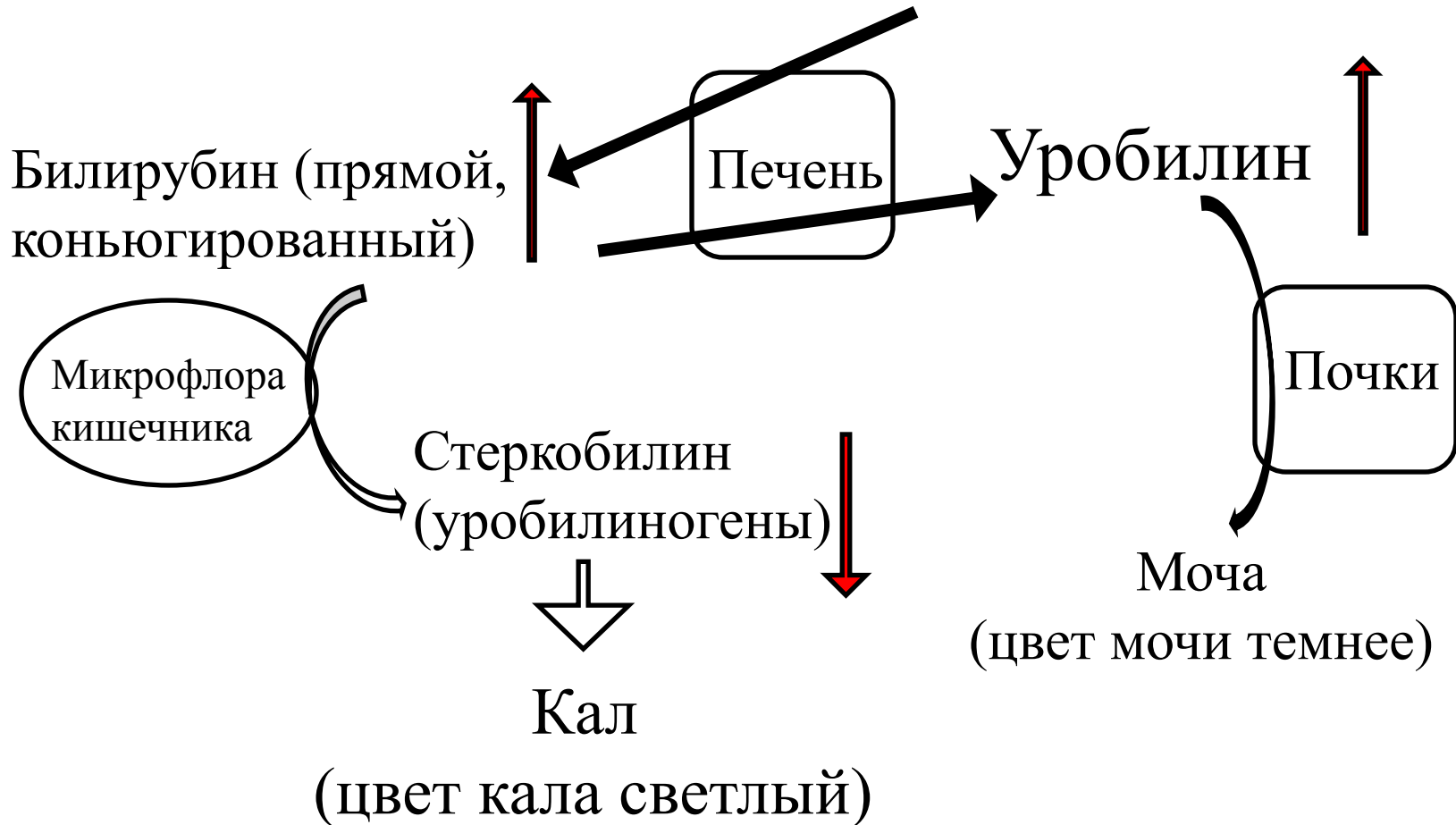
В кровотоке:



Желтуха обтурационная

В кровотоке:

Гем → Биливердин → Билирубин (непрямой, неконъюгированный)



Лабораторная диагностика желтух

1. НАДПЕЧЕНОЧНАЯ (ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ)

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

2. 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.

Обезвреживание ксенобиотиков и токсичных продуктов метаболизма

Печень играет главную роль в обезвреживании **токсических веществ**, которые образуются в организме (аммиак, билирубин) и **ксенобиотиков**, которые поступают из внешней среды (продукты гниения аминокислот, лекарства, тяжелые металлы).

Ксенобиотики – это чужеродные вещества, которые попадают в организм из внешней среды и не могут использоваться организмом в качестве строительного материала или источника энергии. По отношению к организму они могут быть безвредными или токсичными.

Поступление ксенобиотиков

Ксенобиотики попадают в организм с вдыхаемым воздухом, пищей и через кожу.

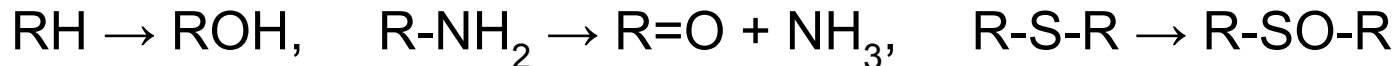
Значительная часть ксенобиотиков, попавших в организм, подвергаются в печени реакциям детоксикации.

Обезвреживание большинства ксенобиотиков происходит в 2 фазы, в результате которых ксенобиотик увеличивает свою водорастворимость и теряет токсичность. В обезвреживании ксенобиотиков участвует большое количество низкоспецифичных ферментов.

1. Фаза. Микросомальное окисление

В монооксигеназных реакциях гладкого ЭПР (микросомальное окисление) окисляются преимущественно гидрофобные ксенобиотики.

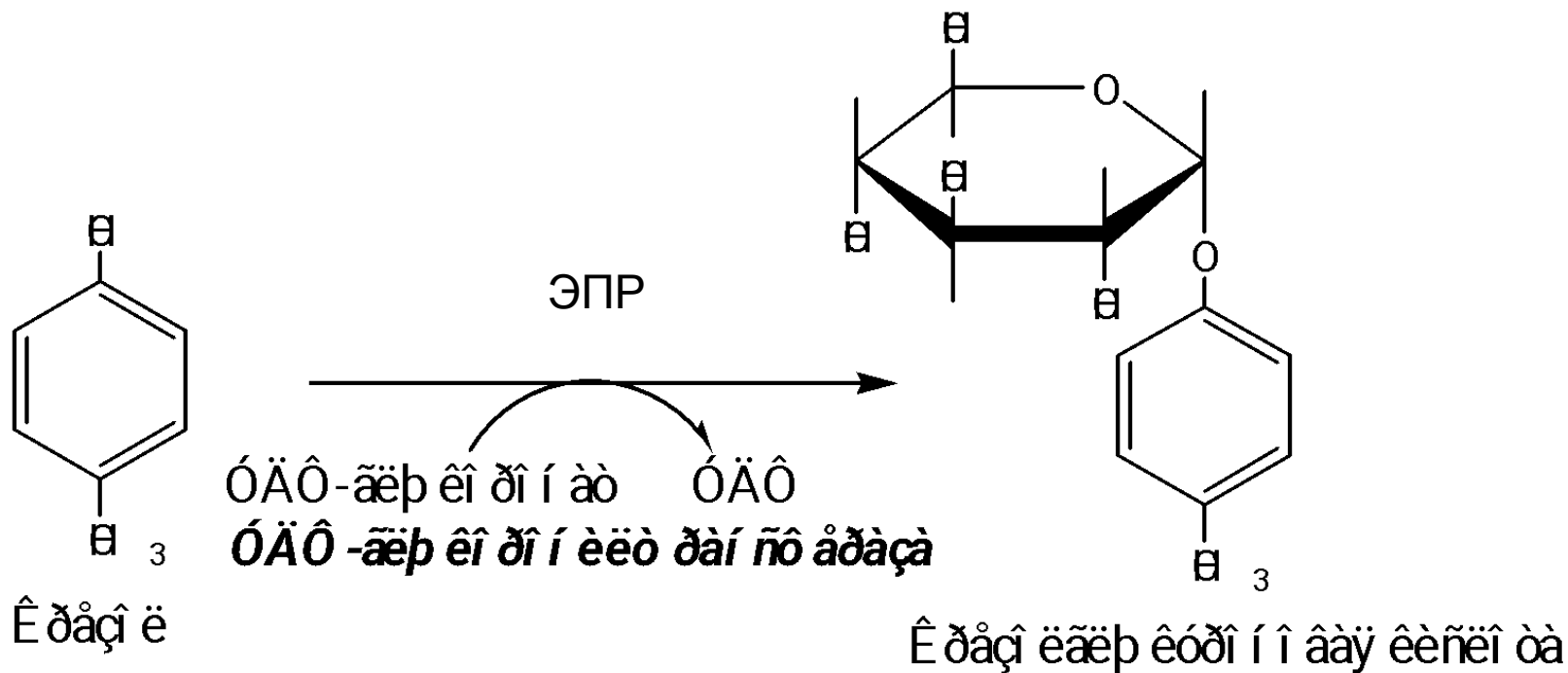
Микросомальные ферменты осуществляют С-, N-гидроксилирование, O-, N-, S-дезалкилирование, сульфокисление и эпоксилирование.



В результате этих реакций у ксенобиотика увеличивается водорастворимость.

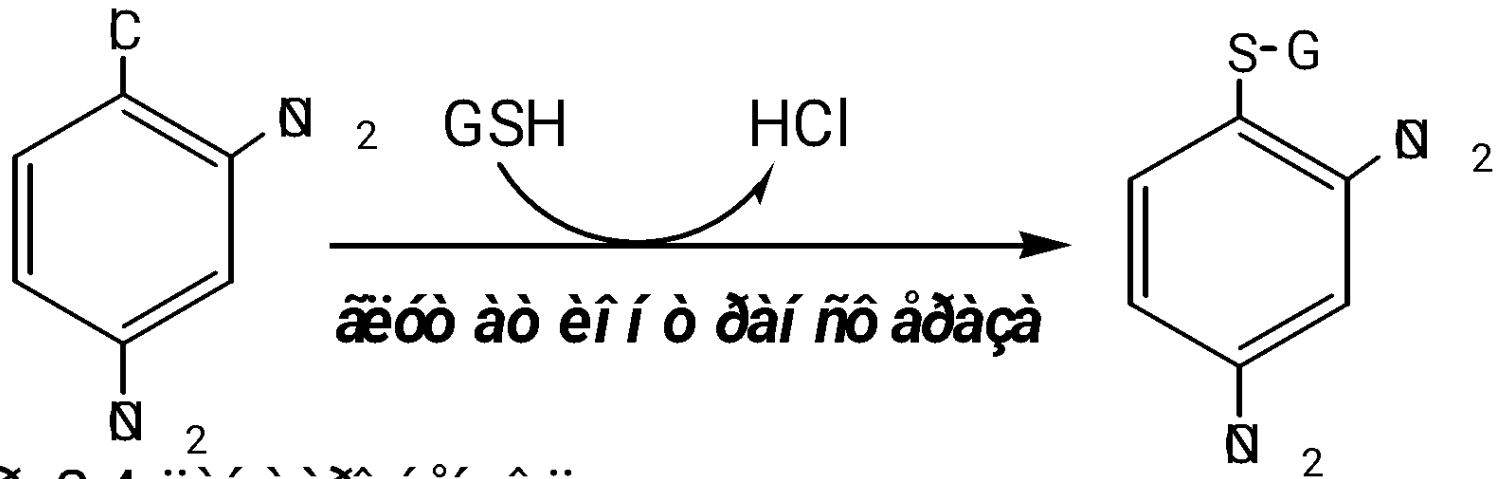
2. Фаза. Реакции конъюгации

Водорастворимые ксенобиотики, попавшие в организм или образовавшиеся при микросомальном окислении, конъюгируют с эндогенными субстратами: глюкуроновой, серной кислотой, глицином, глутатионом. Все реакции конъюгации катализируют трансферазы:



Глутатионтрансфераза

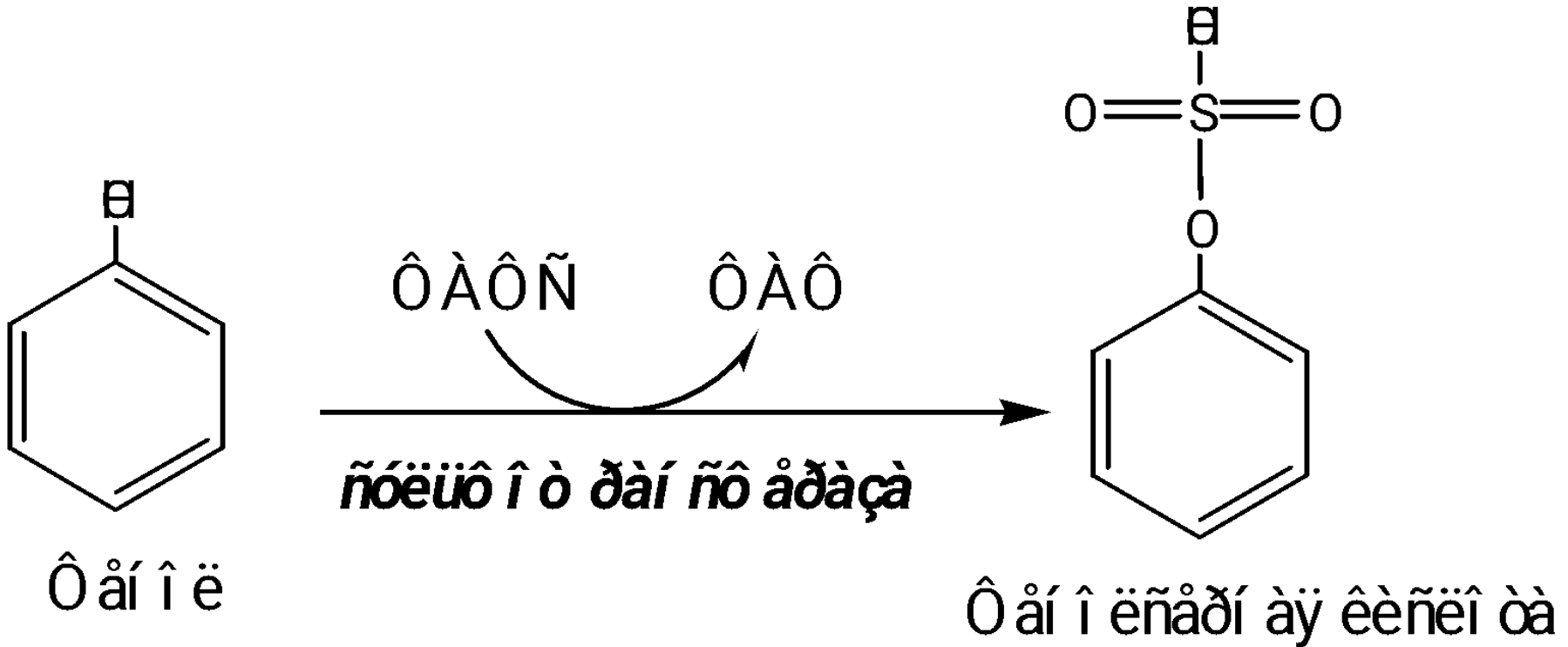
Инактивирует ксенобиотики, стероидные гормоны, протагландины, билирубин, желчные кислоты, продукты ПОЛ.



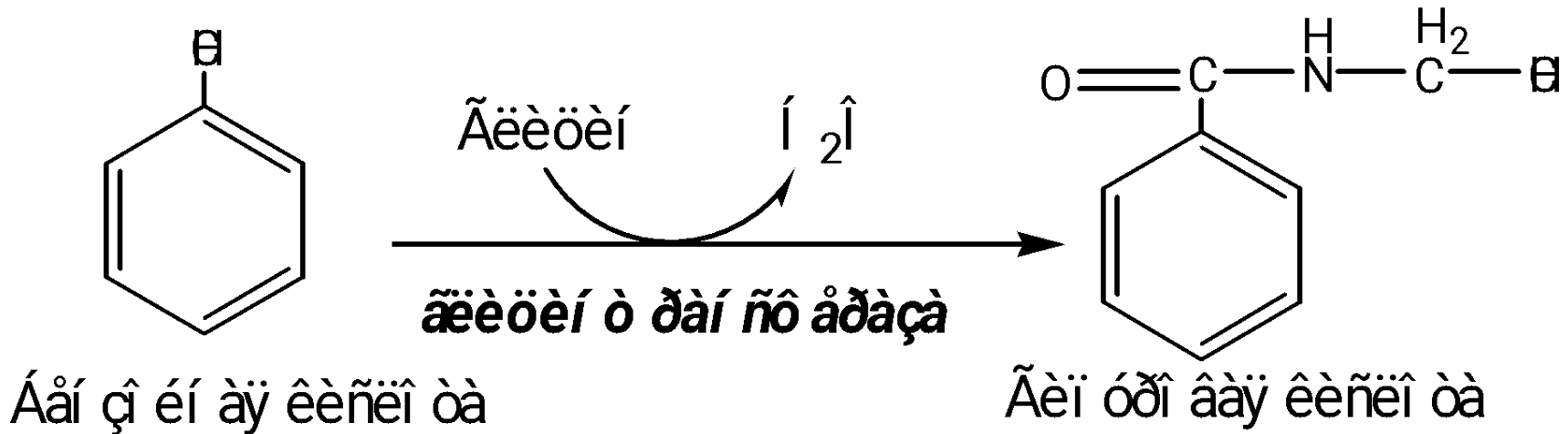
1-хлор-2,4-динитробензол

Сульфотрансфераза

Цитоплазматические сульфотрансферазы сульфатируют фенолы, спирты, аминокислоты.



Глицинтрансфераза



Выведение ксенобиотиков

Конъюгированные водорастворимые ксенобиотики выделяется из организма преимущественно с мочой и калом, и немногие с потом.

Летучие ксенобиотики выделяются из организма с выдыхаемым воздухом, гидрофобные - с калом и кожным салом, некоторые гидрофобные ксенобиотики связываются с липидами и белками и накапливаются в различных органах и тканях.

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;

Синдромы поражения печени

1. **Синдром нарушения целостности гепатоцитов (синдром цитолиза)**
 - увеличение индикаторных ферментов: АЛТ, АСТ, ЛДГ4,5
 - увеличение специфических печеночных ферментов: фр-1-Ф-А, СДГ
 - увеличение также: билирубина (прямой), сыворот. Fe, ферритин, В12
2. **Синдром холестаза (нарушение экскреторной функции)**
 - повышение ЩФ, Лейцинаминопептидазы, 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;
 - изменяются иммунные реакции

**Дифференциальный диагноз печеночных синдромов
(С.С.Вялов, 2011).**

Дифференциальная диагностика

Синдром	АСТ, АЛТ	ГГТ, ЩФ	Билирубин	Альбумин, ПТИ	γ-Глобулины
Цитолиза	↑	↑ или N	N	N	N
Холестаза	↑ или N	↑	↑	N	N
Иммунного воспаления	↑ или N	↑ или N	N	N	↑
Печеночно- клеточной недоста- точности	↑ или N	↑ или N	N	↓	↓ или N

Примечание. ПТИ – протромбиновый индекс.

Спасибо за внимание!