

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

кафедра біологічної та біоорганічної хімії

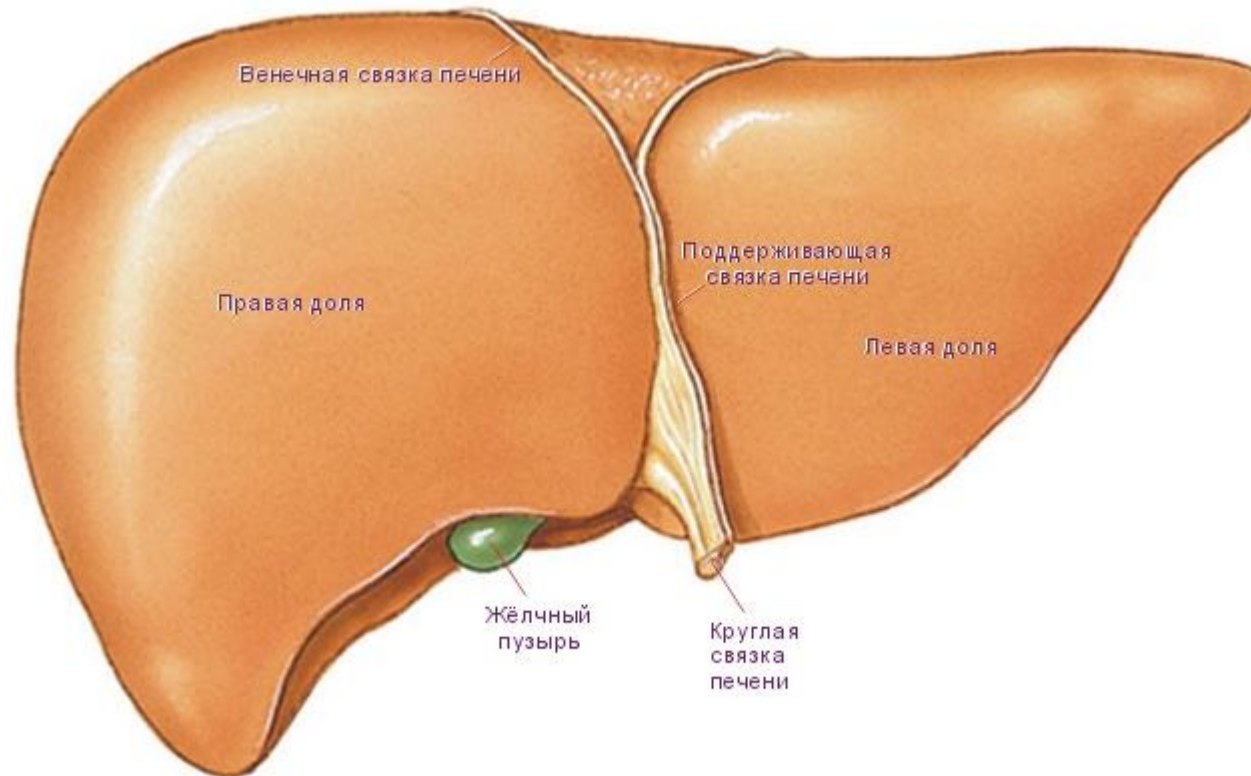
ЛЕКЦІЯ

Біохімія печінки

Печінка – найбільший паренхіматозний орган.

Маса печінки у чоловіків – біля 1800 г, у жінок – 1400 г.

Відносна маса печінки у новонароджених 4,5-5,0% від маси тіла, у дорослих до 2,5%.



Клітинний склад печінки

Клітини	%	Функції
Гепатоцити	60	Виконують основні функції печінки
Купферовські клітини (тканинні макрофаги)	25	Входять складу ретикуло-ендотеліальної системи. Фагоцитоз.
Епітеліальні клітини (ендотелій)	10	Судинна стінка
Тканинні лімфоцити		Синтез імунглобулінів, цитокінів (тощо)
Pit-клітини	2	Клітини синусоїдів з кілерною функцією
Ліпидовмісні клітини (стелатні клітини, Іто)	3	Депонування вітамінів, нейтральних ліпідів (тощо)

Особливості кровообігу печінки

- Швидкість кровообігу через печінку становить близько 1000 мл/хв, тобто 20—30 % від кількісного об'єму серцевого викиду.
- До печінки кров надходить по печінковій артерії (25—30 %) і ворітній вені (70—75 %).
- Після проходження капілярної сітки кров дрениється у систему печінкових вен, які впадають у нижню порожнисту вену.
- Наявність великої кількості анастомозів між судинами систем ворітної вени, печінкової артерії і печінкових вен.

Функції печінки:

Структурно-функціональною одиницею печінки є печінкова частка.

- 1. Метаболічна.** У печінці активно відбувається метаболізм всіх основних груп макро- та мікромолекул. Вона бере активну участь в обміні амінокислот, білків, вуглеводів, ліпідів, нуклеїнових кислот, вітамінів тощо. Наприклад, печінка синтезує більшість органічних компонентів плазми крові.
- 2. Фільтраційна.** Печінка видаляє із крові продукти метаболізму, ксенобіотики, залишки органічних речовин. У зв'язку з особливостями кровопостачання, печінка працює як первинний регулятор вмісту у крові речовин, які надходять в організм з їжею. Вживання їжі з перервами викликає помітні коливання асимільованих речовин у портальному колі кровообігу і, завдяки печінці, незначні – в загальному колі кровообігу.
- 3. Детоксикаційна.** Знешкоджує ксенобіотики і токсичні метаболіти (аміак, білірубін).
- 4. Запасаюча.** Депонує глюкозу у вигляді глікогену, жиророзчинні вітаміни (А, Д, Е, К), мікроелементи (залізо, мідь, марганець, нікель).

5. **Регуляторна.** Синтезує (ангіотензиноген, кальцидіол) і елімінує біологічно активні речовини (гормони, тощо).
6. **Транспортна.** Печінка синтезує транспортні форми ліпідів, білки плазми крові (альбуміни, транскортин, трансферин, церулоплазмін, тощо).
7. **Захисна.** Клітини Купфера фагоцитують різні мікроорганізми.
8. **Гемостатична.** Фібриноген, протромбін та інші фактори згортання синтезуються в печінці.
9. **Травна.** Продукує та екретує жовч, необхідну для травлення і всмоктування ліпідів.
10. **Видільна.** З жовчю із організму виділяються продукти метаболізму (білірубін, 17-кетостероїди, холестерол, тощо) та ксенобіотики.
11. **Гемопоез.** У ембріона в печінці формуються форменні елементи крові, у дорослих компоненти плазми крові.
12. **Підтримка** кислотно-лужної рівноваги.

В результаті, печінка інтегрує усі види обміну речовин і відіграє ключову роль в підтриманні гомеостазу.

Хімічний склад печінки

Компоненти	%
Вода	70-75
Сухий залишок	25-30
Білки	12-24
Вуглеводи (глікоген)	5-10
Ліпіди:	2-6
триацилгліцероли	1,5-2
Фосфоліпіди	1,5-3
Холестерол	0,3-0,5
Залізо	0,02

ОСОБЛИВОСТІ ХІМІЧНОГО СКЛАДУ ПЕЧІНКИ

1. Може помітно варіюватися навіть в нормі.
2. У порівнянні з іншими органами у печінці багато вуглеводів (у вигляді глікогену до 200 гр.).
3. Високий вміст білків, вітамінів (особливо жиророзчинних), неорганічних компонентів.
4. Відносно невисокий вміст ліпідів.

ОСОБЛИВОСТІ ЕНЕРГЕТИЧНОГО ОБМІНУ У ПЕЧІНЦІ

1. У печінці енергетичний обмін порівняно невисокий, переважно анаеробний. Причини: змішане кровопостачання печінки, високий вміст вільних жирних кислот, що призводить до роз'єднання біологічного окиснення та окислювального фосфорилування.
2. Основні шляхи споживання АТФ – це синтетичні процеси і активна секреція компонентів жовчі.

Енергодефіцит у печінці проявляється зниженням активної секреції речовин у жовчні протоки (печінкова жовтяниця) та зниженням синтетичної функції.

Обмін вітамінів

β -каротин	→	ретиаль, ретинол
PP	→	НАД ⁺ НАДФ ⁺
B ₁	→	ТПФ
B ₂	→	ФАД, ФМН
B ₆	→	ПАЛФ, ПАМФ
B ₉ (Bc)	→	ТГФК
B ₁₂	→	метилкобаламін
D ₃	→	Кальцидіол

Спадкові дефекти ферментів активації вітамінів призводять до авітамінозів.

РОЛЬ ПЕЧІНКИ В ВУГЛЕВОДНОМУ ОБМІНІ

Печінка відіграє провідну роль в обміні вуглеводів, забезпечуючи підтримку глікозата (нормогликемії), це досягається завдяки наявності біохімічних механізмів, які збільшують і знижують рівень глюкози в крові:

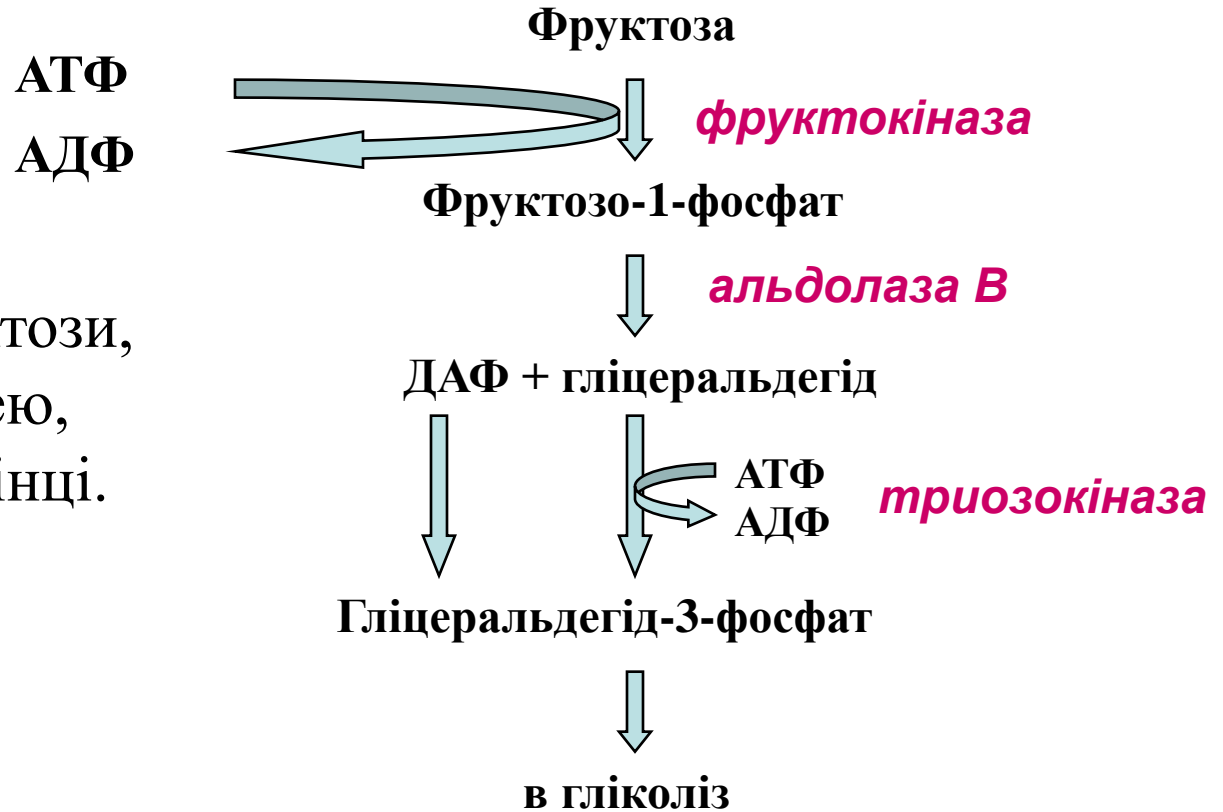
- активація інсуліннезалежних ГЛЮТ-2
- активація гліколізу (специфічної глюкокінази)
- глікогеногенез
- пентозо-фосфатний шлях окиснення глюкози (2/3 від пулу глюкози)
- глюкуронатний шлях (детоксикація, синтез глікозаміногліканів)
- ізомеризація гексоз (фруктоза, галактоза) в глюкозу
- глікогеноліз
- глюконеогенез (доступність субстратів: лактат-50%, амінокислоти-35%, гліцерол-10%, піровиноградна к-та-5%)

Біохімічні тести для оцінки порушень вуглеводного обміну в печінці:

- гіпоглікемія при декомпенсованій гепатоцелюлярній недостатності
- галактозне навантаження (діагностика галактоземії)
- адреналінова проба (діагностика глікогенозів)

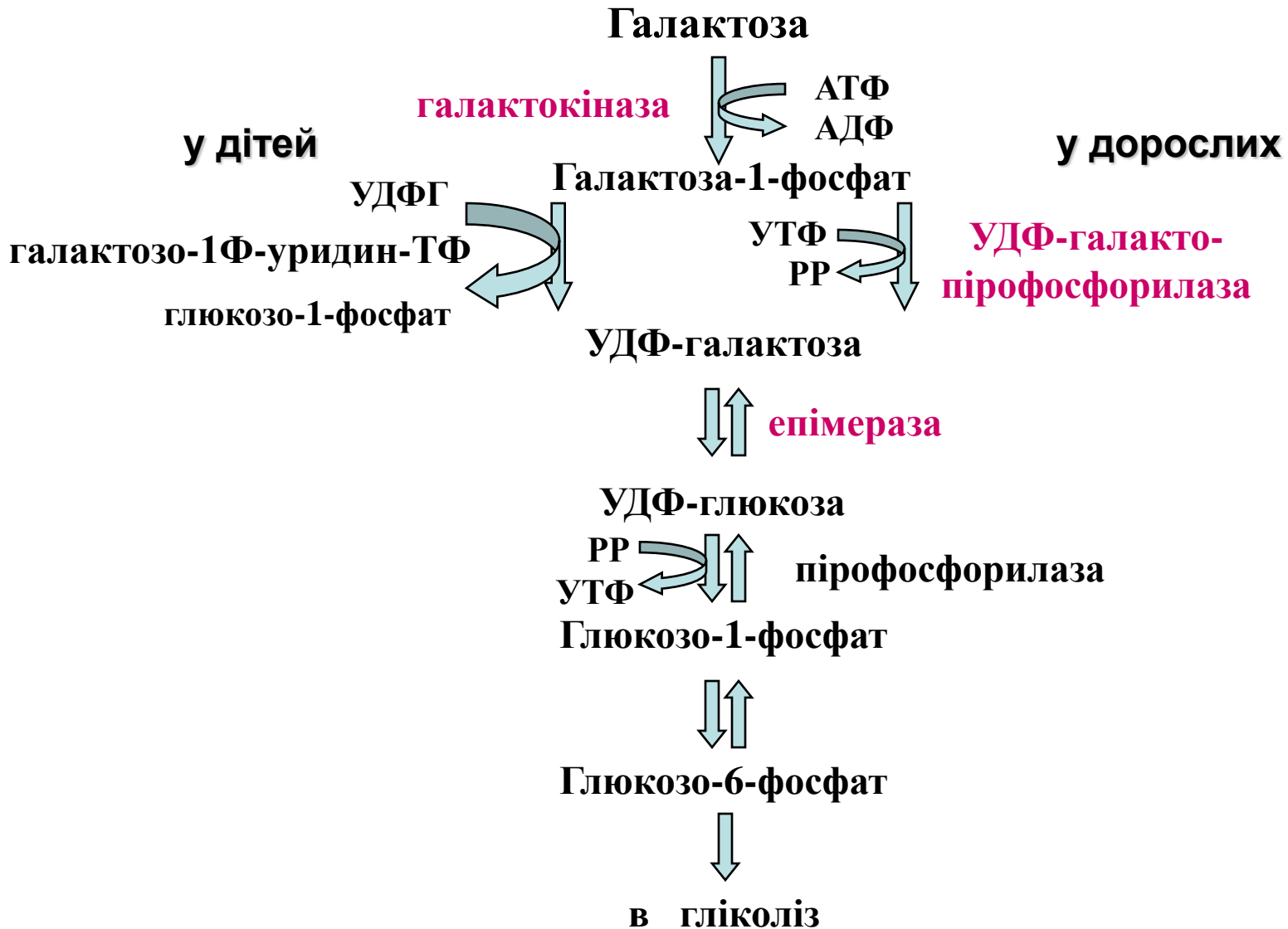
Окиснення фруктози

в печінці



Близько 80% фруктози,
що надходить з їжею,
окиснюється в печінці.

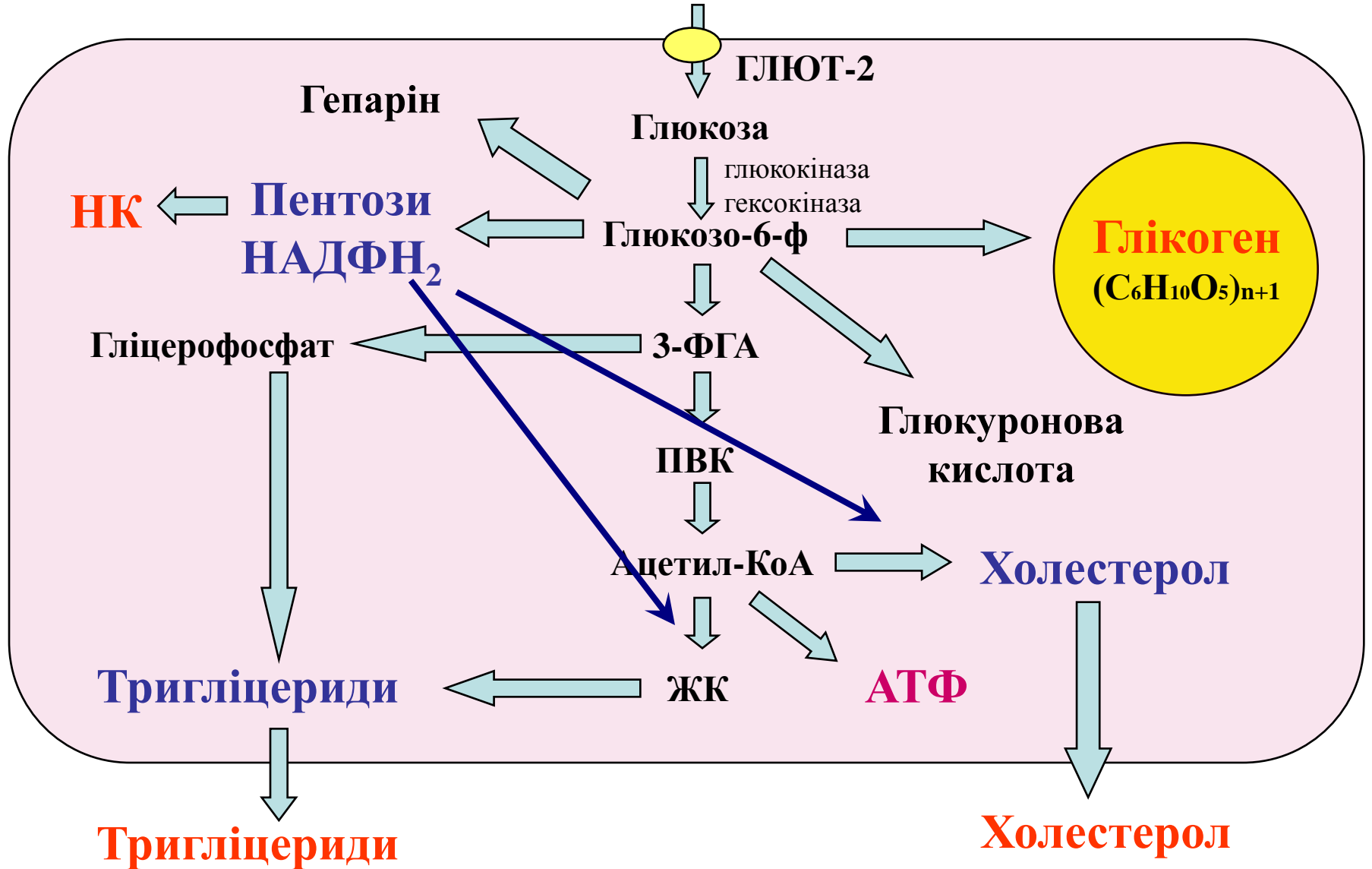
Окиснення галактози



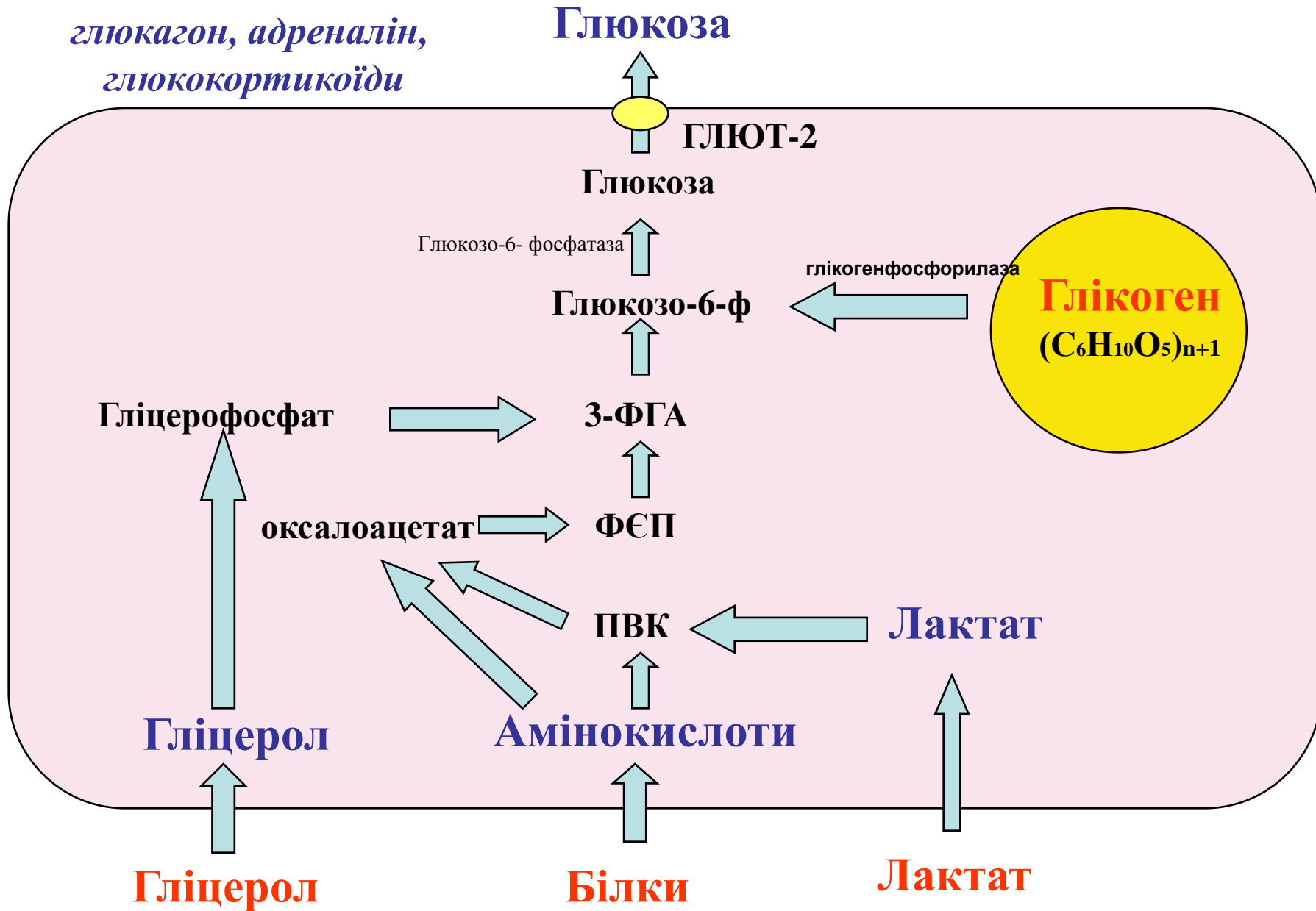
За умов ↑ рівня глюкози

Інсулін

Глюкоза



За умов ↓ рівня глюкози



Роль печінки у ліпідному обміні

У печінці активно відбувається ліпідогенез і синтезуються всі класи ліпідів, але здебільшого на експорт:

- синтез вищих жирних кислот;
- синтез холестеролу (ХС) (80%) і його екскреція з жовчю як у вільному стані так і в складі жовчних кислот;
- синтез нейтральних триацилгліцеролів;
- синтез складних ліпідів (та їх компонентів: холіну тощо);
- синтез ліпопротеїнів (ЛПДНЩ, ЛПВЩ і в меншій мірі ЛПНЩ);
- кетогенез (синтез кетонових тіл).

Біохімічні тести для оцінки порушень ліпідного обміну в печінці:

1. Зниження концентрації ХС
2. Зниження коефіцієнта вільний ХС / ефіри ХС нижче 0,5
3. Зниження концентрації фосфоліпідів
4. Зниження концентрації ЛПВЩ та кетонових тіл

Печінка, завдяки синтезу жовчі бере участь в:

- травленні і всмоктуванні ліпідів в ШКТ
- екскреції ліпідів з організму (холестерол)

Жовч це в'язка рідина, водно-жирова емульсія, що має слабколужну реакцію (рН = 7,3-8,0)

Хімічний склад жовчі

Показник	Печінкова (г/л)	Міхурова (г/л)
Сухий залишок	23-33	180
Жовчні кислоти	7-14	115
Жирні кислоти	1,6-3,4	24
Білок	1,4-2,7	4,5
Лецитин	1,0-5,8	35
ХС	0,8-2,1	4,3
Холін	0,4-0,9	5,5
Білірубін	0,3-0,6	1,4

Компоненти жовчі утворюються в печінці.

У жовчному міхурі відбувається концентрація компонентів жовчі. Основним компонентом є жовчні кислоти – холева, дезоксихолева, хенодезоксихолева, літохолева.

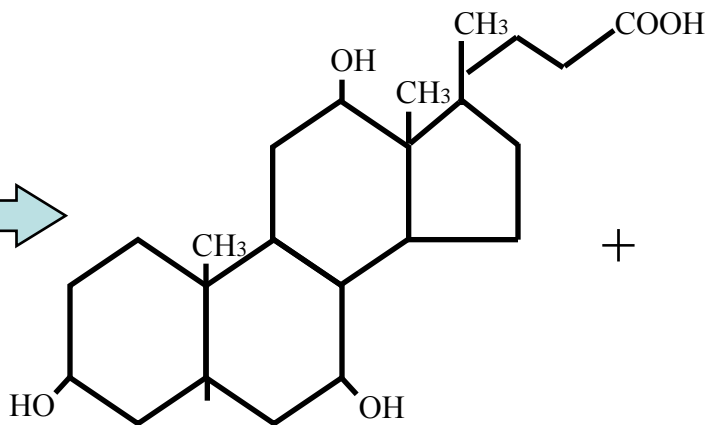
Важливим елементом стабільності жовчі, завдяки якому всі її складові знаходяться в розчиненому стані і не випадають в осад, є холатохолестеріновий коефіцієнт. Він характеризує співвідношення основних амфифільних і гідрофобних сполук в складі жовчі від чого напряду залежить її стабільність. У нормі цей коефіцієнт дорівнює:

65	:	12	:	5
жовчні кислоти		фосфоліпіди		холестерол

При зміні цього коефіцієнта в бік збільшення питомої частки холестеролу або зниження концентрації амфифільних сполук зростає литогенність жовчі і ризик розвитку (поряд з порушеннями пасажу жовчі) жовчнокам'яної хвороби.

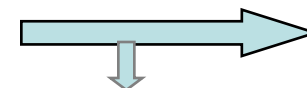
Синтез жовчних кислот

ХС



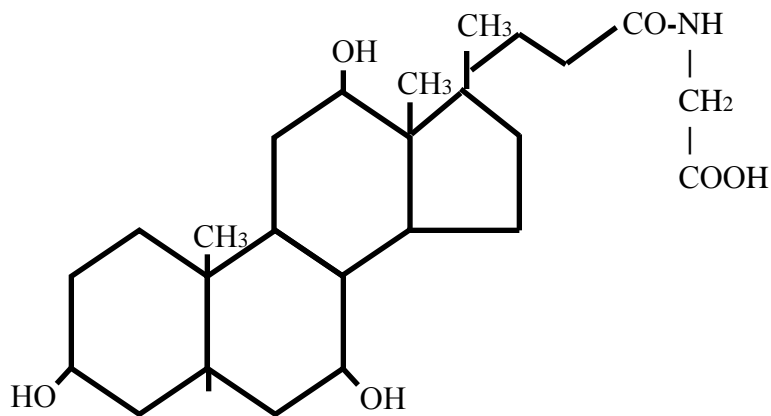
+

$\text{NH}_2 - \text{CH}_2 - \text{COOH}$
гліцин
(або таурин)



H_2O

Холева кислота



Глікохолева кислота

Добовий пул жовчних кислот складає 2-4 г

Роль печінки в азотистому обміні

1. Синтез замінних амінокислот (АК), підтримання пулу АК (відновне амінування кетокислот, трансамінування)
2. Синтез тканинних та білків плазми крові: альбуміни (100%, близько 18 г / добу), більшість α -глобулінів (75-90%), близько 50% β -глобулінів (фібриноген, протромбін, проконвертин, проакцелерін) і до 20% γ -глобулінів (клітини Купфера). Синтез білків гострої фази.
3. Синтез як тканинних ферментів, частина з яких мають діагностичне значення (ГГТП, ГГТФ, ЛДГ, АСТ, АЛТ, транскетолаза, сорбітолдегідрогеназа, глутаматдегідрогеназа, холінестераза, лужна фосфотаза та ін.), Так і ферментів, що виконують специфічні функції поза печінкою (ЛХАТ, ЛПЛ) .
4. Синтез креатину (2-а стадія, метилювання) і холіну.
5. Гідроліз тканинних і сироваткових білків, пептидних гормонів до АК, знешкодження біогенних амінів.

6. Дезамінування АК. Кетокислоти, що утворились використовуються в реакціях глюконеогенеза, синтезі кетонових тіл, тощо.
7. Знешкодження аміаку в орнітиновому циклі з утворенням сечовини.
8. Бере участь в катаболізмі нуклеотидів.

Біохімічні тести для оцінки порушень азотистого обміну в печінці

1. Гіпопротеїнемія (гіпоальбумінемія).
2. Зниження коефіцієнту альбуміни/глобуліни (норма 1,5-2,3).
3. Тимолова проба ↑, норма 0-4 од. (проба на колоїдну стійкість).
4. Гіпераміноацидемія.
5. Продукційна гіперазотемія (↑ аміаку та АК).
6. ↓ рівня сечовини.

Метаболізм білірубіна в печінці

Кров

4%

Жовч

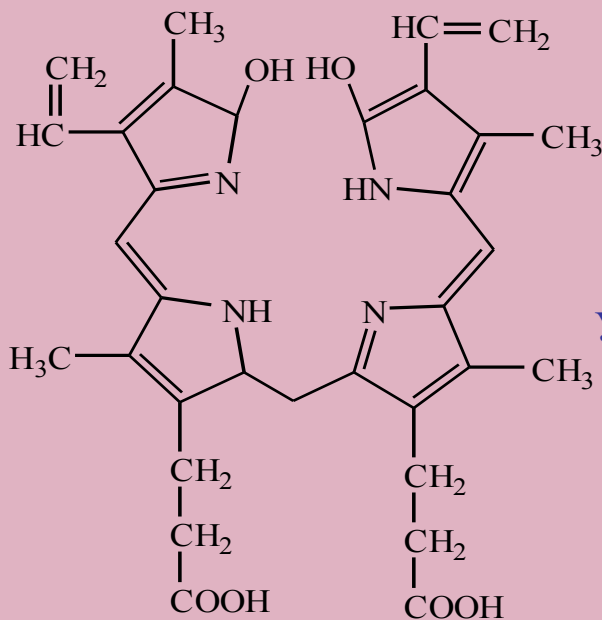
96%

АТФ

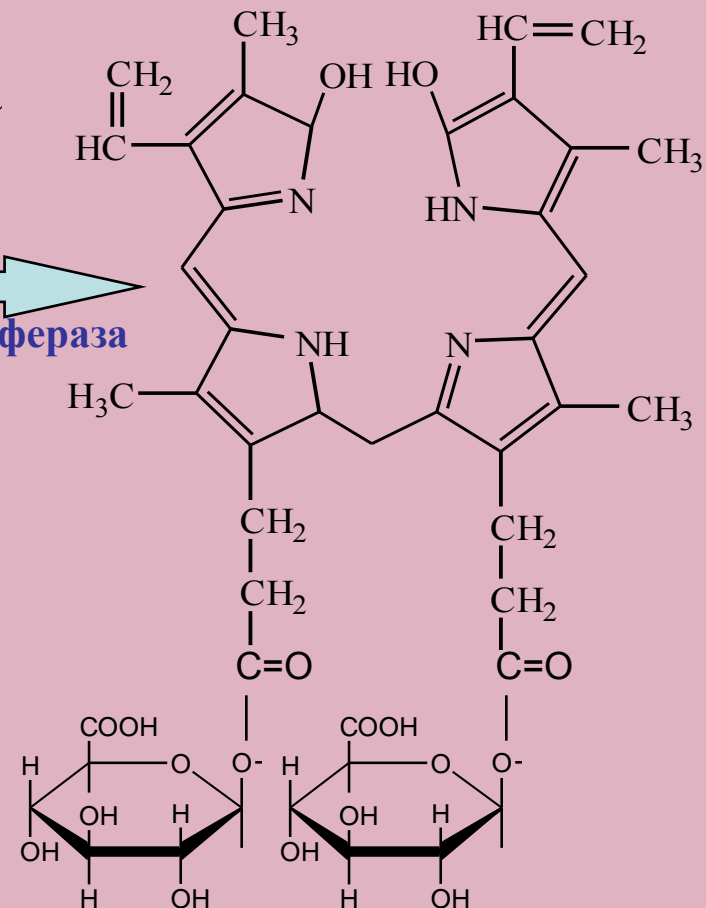
УДФ-

глюкуронова к-та

УДФ-глюкоронілтрансфераза



Некон'югований білірубін



Кон'югований білірубін

У нормі концентрація загального білірубину в сироватці крові 1,7-20,68 мкмоль / л, він складається з двох фракцій:

- **75% некон'югований білірубін** (непрямий, гідрофобний), 1,7-17,1 мкмоль / л
- **25% кон'югований білірубін** в комплексі з глюкуроновою кислотою (прямий, гідрофільний), 0,86-4,3 мкмоль / л

Підвищенні концентрації білірубину – гіпербілірубінемія; при досягненні певного рівня (35-50 мкмоль / л) білірубін дифундує в тканини, фарбуючи їх в характерний жовтий колір, що візуалізується за видимими слизовими оболонками та шкірою. Цей сімптомоконкомплекс носить назву – жовтяниця.

Види жовтяниць

1. Спадкові

- Синдром Криглера-Найяра
- Синдром Жильбера
- Синдром Дабіна-Джонсона

2. Набуті

- Гемолітична (надпечінкова)
- Паренхіматозна (печінкова)
- Обтураційна (підпечінкова, механічна)
- Жовтяниця новонароджених (транзиторна, фізіологічна)

Лабораторна діагностика жовтяниць

1. НАДПЕЧІНКОВА (гемолітична)

- гіпербілірубінемія за рахунок непрямого;
- підвищення стеркобіліна в калі;
- уробілінурія;
- тканинні та індикаторні ферменти в нормі (ЛФ, АЛТ, АСТ, ГГТП та ін.);

2. ПЕЧІНКОВА (паренхіматозна)

- гіпербілірубінемія за рахунок обох фракцій;
- уробіліногенурія (сеча кольору темного пива);
- ↓ стеркобіліна в калі, ахолічний (практично знебарвлений) кал;
- ↑ АЛТ, фруктозо-1-фосфатаальдолази, сорбітолдегідрогенази, в меншій мірі АСТ, ГГТП, ГГТФ

3. ПІДПЕЧІНКОВА (механічна, обтураційна)

- гіпербілірубінемія в основному за рахунок прямого;
- значне підвищення активності лужної фосфатази, ГГТП, ГГТФ;
- відсутність стеркобіліну в калі;
- холемія, холурія;

Знешкодження ксенобіотиків та токсичних продуктів метаболізму

Печінка відіграє ключову роль у знешкодженні токсичних речовин, які утворюються в організмі (аміак, білірубін та ін.) та ксенобіотиків, які надходять із зовнішнього середовища.

Ксенобіотики – речовини, які не використовуються як джерело енергії, не вбудовуються в структури організму і не використовуються з пластичною метою. По відношенню до організму вони можуть бути нешкідливими або токсичними.

В цілому процес знешкодження токсичних речовин (реакції біотрансформації) ділять на дві групи або фази:

реакції 1 фази – реакції перетворення вихідної речовини в більш полярний метаболіт шляхом введення або розкриття функціональної групи (-ОН, -NH₂, -SH). Вже на цій стадії можливе інактивування метаболітів, хоча частіше активність не зникає, а лише змінюється. Якщо ці метаболіти досить полярні (гідрофільні), вони можуть легко виділятися з організму;

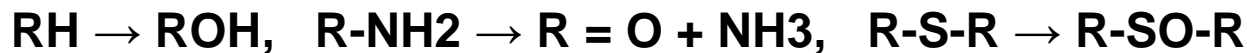
реакції 2 фази – це реакції кон'югації з різними речовинами (глюкуроною, сірчаною, оцтовою кислотами, з глутатионом або амінокислотами) наслідком чого є утворення ще більш полярних, а головне гідрофільних сполук, що можуть легко виводитись з організму.



1-ша фаза. Мікросомальне окиснення

У монооксигеназних реакціях гладкого ендоплазматичного ретикулуму окиснюються переважно гідрофобні ксенобіотики.

Ферменти здійснюють С-, N-гідроксилування, O-, N-, S-дезалкілування, сульфоокиснення і епоксидування.

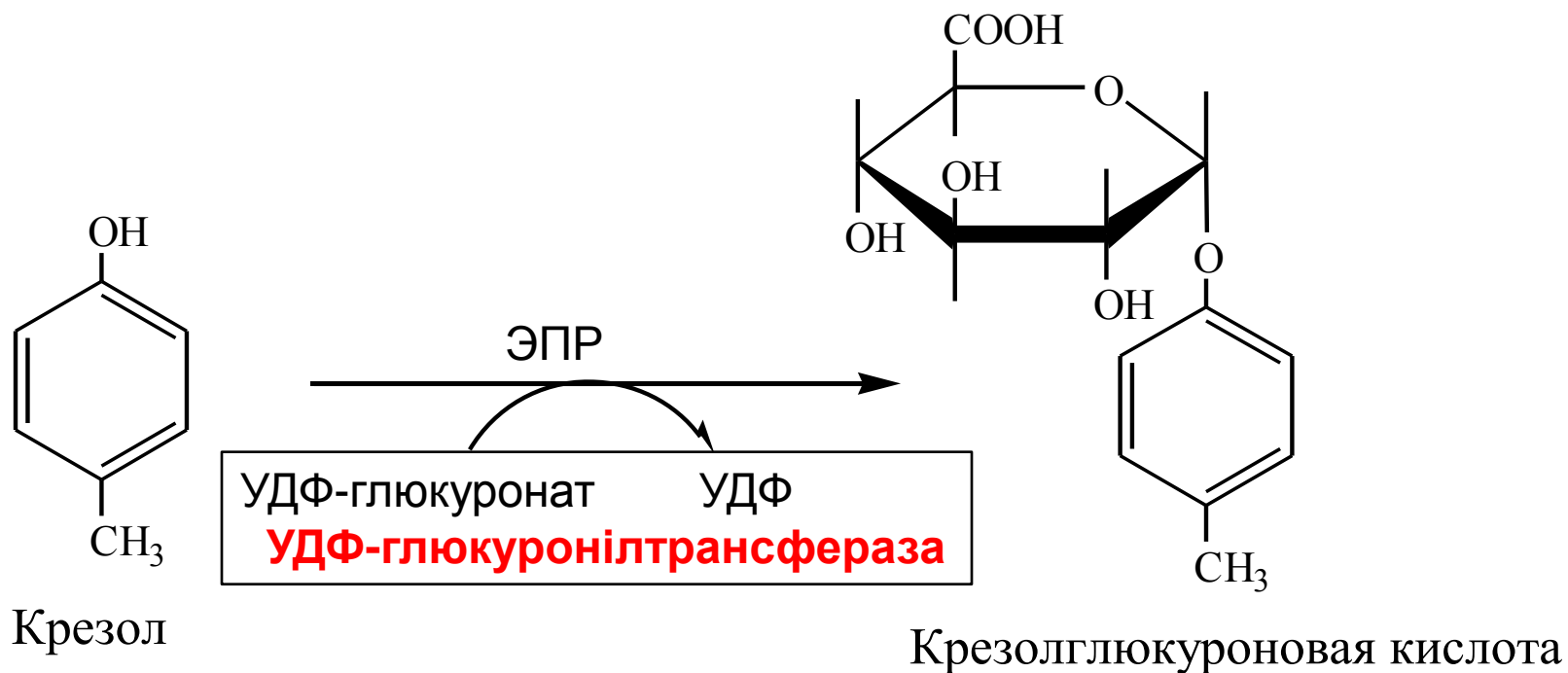


В результаті цих реакцій у ксенобіотика збільшується водорозчинність.

Основним білком мікросомального окиснення є гемопротейн – цитохром Р450. Цитохром Р450 взаємодіє з молекулярним киснем і включає один атом кисню в молекулу субстрату, сприяючи появі (посилення) у неї гідрофільності, а інший – в молекулу води. Робота Р450 забезпечується двома ферментами: НАДН-цитохром b5-оксидоредуктаза, містить ФАД, НАДФН-цитохромР450-оксидоредуктаза, містить ФМН і ФАД.

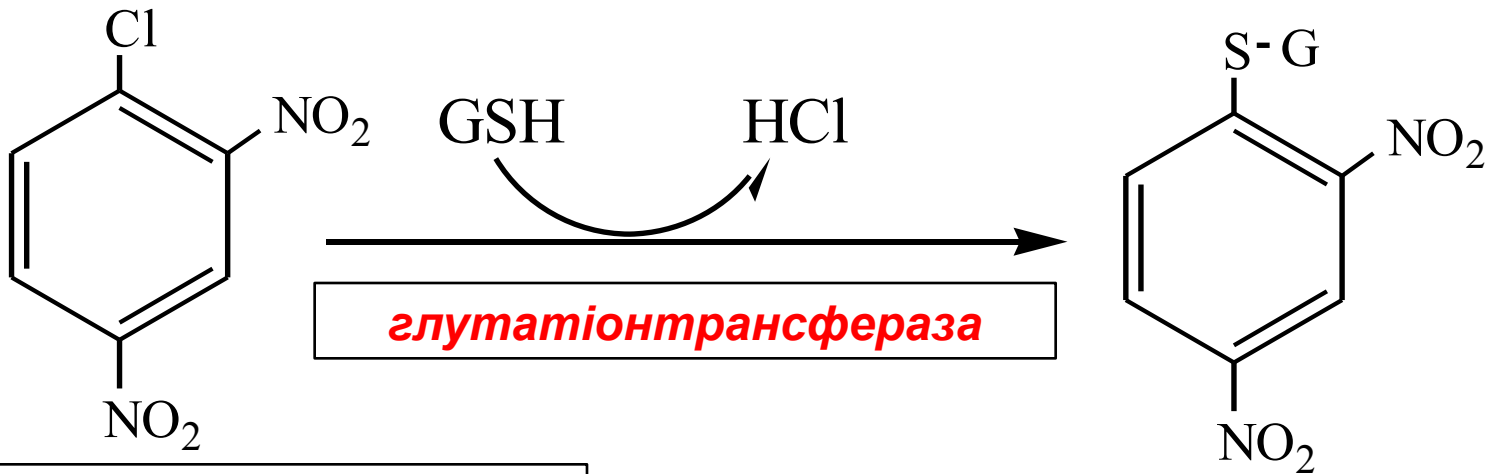
2-га фаза. Реакції кон'югації

Водорозчинні ксенобіотики, які потрапили в організм чи утворені при мікросомальному окисненні, кон'югують з ендogenousними субстратами: глюкоуроною, сірчаною кислотою, гліцином, глутатіоном тощо. Всі реакції кон'югації каталізують окремі трансферази:



Глутатіонтрансфераза

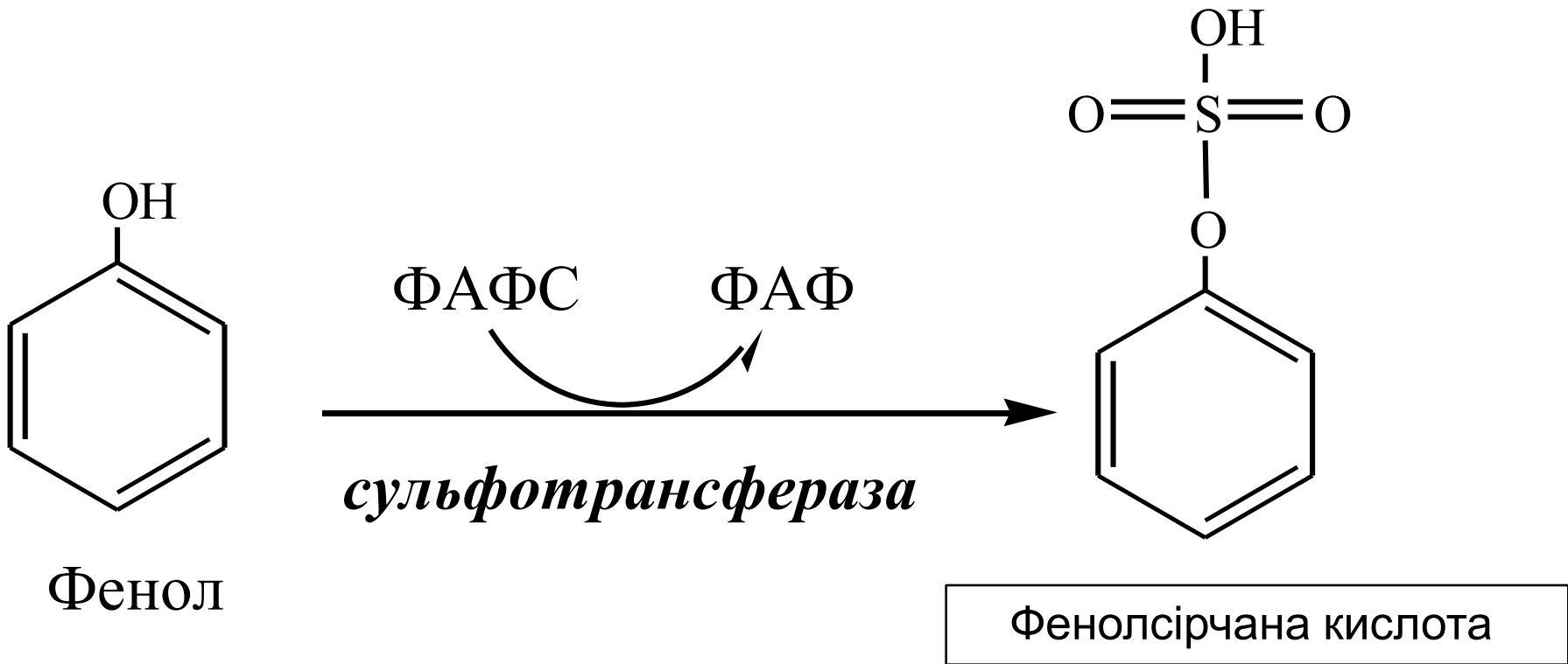
Інактивує ксенобіотики, стероїдні гормони, простагландини, білірубін, жовчні кислоти, продукти ПОЛ.



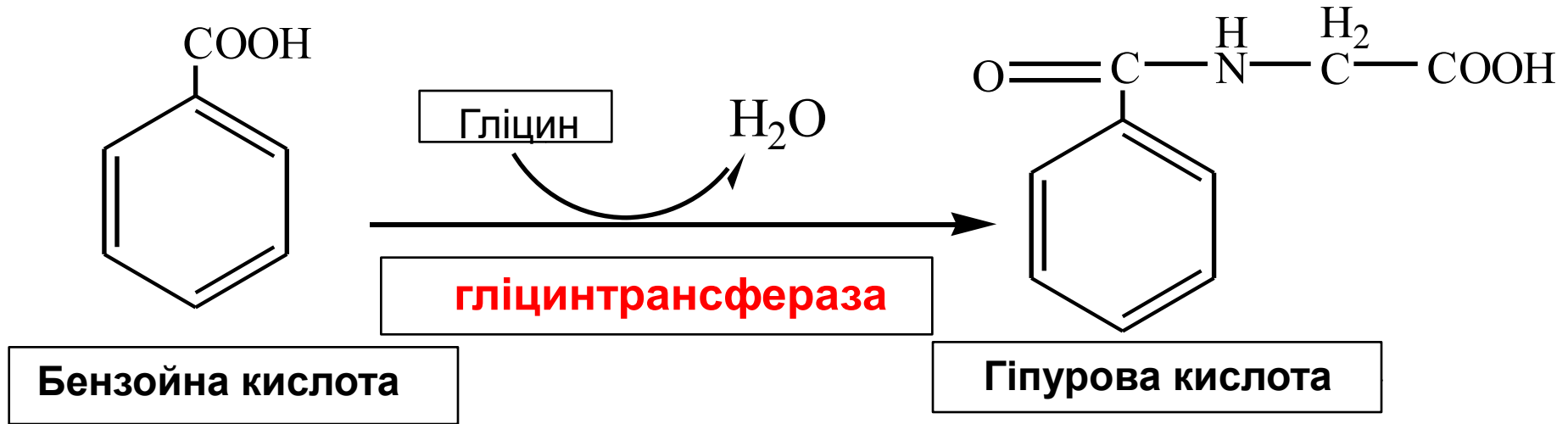
1-хлор-2,4-динітробензол

Сульфотрансфераза

Цитоплазматичні сульфотрансферази сульфують феноли, спирти, амінокислоти.



Гліцинтрансфераза



Виведення ксенобіотиків.

Кон'юговані водорозчинні ксенобіотики виділяється з організму переважно з сечею та калом. Летючі ксенобіотики виділяються з повітрям, що видихається, деякі гідрофобні ксенобіотики можуть зв'язуватися з ліпідами і кумулюватися в різних органах і тканинах.

Синдроми ураження печінки

(біохімічна діагностика)

1. Цитолітичний синдром

- ↑ індикаторних ферментів: АЛТ, АСТ (в меншій мірі), ЛДГ4,5;
- ↑ специфічних печінкових ферментів: фруктозо-1-фосфатаальдолази, сорбітолдегідрогенази, в меншій мірі γ-глутамілтранспептидази (ГГТП) та γ-глутамілтрансферази (ГГТФ);
- ↑ прямого білірубину та в меншій мірі непрямого, сироваткового заліза, феритину, В12

2. Синдром холестазу (порушення екскреторної функції)

- ↑ лужної фосфатази, лейцінамінопептидази, ГГТП, ГГТФ;
- ↑ прямого білірубину, жовчних кислот, фосфоліпідів, холестеролу, ЛПНЩ;
- білірубінурія, холурія

3. Синдром печінково-клітинної недостатності

- ↓ білків сироватки крові (особливо альбумінів), трансферину, холестеролу, холінестерази, ЛПВЩ, I, II, V, VII факторів коагуляції;
- ↑ непрямого білірубину;
- гіперамоніємія, ↓ сечовини

4. Мезенхімально-запальний синдром

- ↑ ШОЕ, поява в крові С-реактивного протеїну, ревматоїдного фактору, антитіл до субклітинних фракцій гепатоцитів, антимитохондріальних та антиядерних антитіл;
- зміна кількості і функціональної активності Т - і В-лімфоцитів;
- підвищення рівня імуноглобулінів

ДЯКУЮ ЗА УВАГУ!!!