

БІОХІМІЯ ПЕЧІНКИ

Структурно-функціональною одиницею печінки є печінкова часточка, представлена шарами гепатоцитів. Між шарами гепатоцитів проходять синусоїдні капіляри, які складаються з ендотеліоцитів та ліпоцитів, що накопичують жири, а також клітин Купфера, які синтезують γ -глобуліни та виявляють фагоцитарну активність. Гепатоцит переважно отримує кров з системи ворітної вени, яка збирає її від ШКТ, тому через нього проходять всі продукти перетравлення, за виключенням ліпідів. Поряд з міжчасточковими артеріями й венами проходять жовчні капіляри, які збирають жовч і направляють її в жовчний міхур або одразу в тонкий кишечник.

Функції печінки

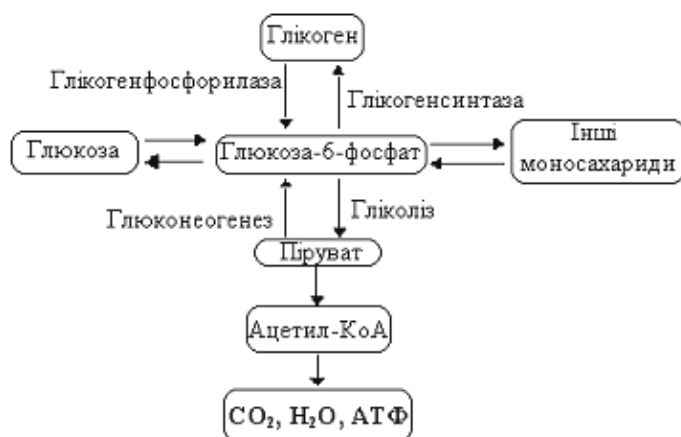
1. Бере участь в обміні білків, ліпідів та вуглеводів.
2. Печінка є основним органом, де відбувається пігментний обмін.
3. Екскреторна: печінкою екскретується в тонкий кишечник жовч, яка сприяє перетравленню та всмоктуванню ліпідів.
4. Детоксикаційна: забезпечує знешкодження ендогенних метаболітів, екзогенних чужорідних речовин та лікарських препаратів.
5. Депонуюча: в печінці депонуються глікоген, вітаміни А, Д, К, фолієва кислота, кобаламін, мікро- та макроелементи (особливо залізо).

Роль печінки в обміні вуглеводів

Печінка підтримує постійний рівень глюкози в крові (3,3-5,5 ммоль/л). Глюкоза утилізується гепатоцитами за допомогою двох ферментів: глюкокінази та гексокінази. Глюкокіназа має низьку спорідненість до глюкози, тому утилізація глюкози за участю ферменту йде при високих концентраціях глюкози, наприклад після прийому їжі. Гексокіназа, навпаки, має високу спорідненість до глюкози і захоплення гепатоцитами глюкози за її участю йде навіть при низькій концентрації глюкози в крові. Транспорт глюкози в клітини печінки регулюється гормоном підшлункової залози – інсуліном.

При зниженні рівня глюкози в крові, поповнення її рівня відбувається за рахунок: а) розпаду глікогену (глікогенолізу); б) глюконеогенезу (синтез глюкози із

реч
Слі
пер
під
за-
глі-
ос-
гл
ум
кро
на-

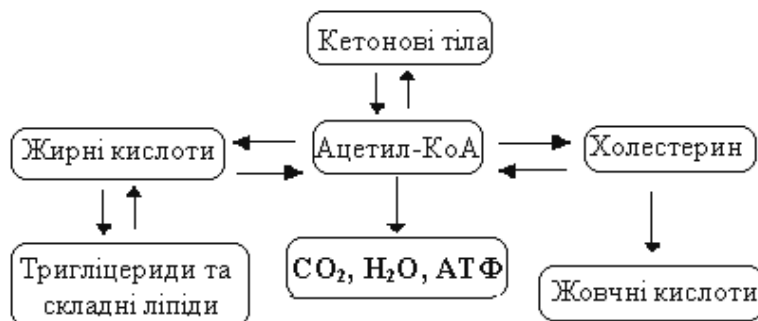


юконеогенезу (синтез глюкози із овин не вуглеводної природи); д зауважити, що протягом шого дня голодування тримання вмісту глюкози в крові забезпечується переважно когенолізом, в подальшому новним джерелом глюкози стає юконеогенез із амінокислот. За ов зростання рівня глюкози в ві, вона утилізується печінкою в ступних процесах: а)

витрачається на синтез глікогену (глікогенез), моносахаридів (галактози, фруктози), деяких замінних амінокислот, жирних кислот та жирів; б) розпадається гліколітичним шляхом до вуглекислого газу, води та з виділенням енергії АТФ, чи пентозофосфатним шляхом, в якому утворюються НАДФН₂ та рибозо-5-фосфат.

Роль печінки в обміні ліпідів

У печінці зосереджені майже всі шляхи метаболізму ліпідів. До катаболічних шляхів обміну ліпідів належать: а) β -окислення жирних кислот; б) розпад жирів та складних



ліпідів (гліко- та фосфоліпідів). Паралельно катаболічним процесам в печінці йдуть процеси синтезу:

- жирних кислот із ацетил-КоА та малоніл-КоА;
- тригліцеридів (жирів) із гліцерину та жирних кислот;
- ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), які транспортують тригліцериди до периферичних тканин і органів;
- складних ліпідів (гліко-та фосфоліпідів);
- холестерину та кетонових тіл із ацетил-КоА;
- жовчних кислот із холестерину.

Отже в печінці проходить синтез різних класів ліпідів. Переважання синтезу того чи іншого класу ліпідів залежить від різних факторів. Існують **ліпотропні фактори**, які протидіють жировому переродженню печінки. До них відносять: а) збалансоване харчування по білкам, жирам та вуглеводам; б) достатній вміст холіну, метіоніну, серину, етаноламіну, вітамінів В₆, В₉, В₁₂, В₁₅, які сприяють синтезу фосфоліпідів та утворенню ЛПДНЩ.

Виділяють також **ліпогенні фактори**, які сприяють жировому гепатозу: а) нестача білків та надлишок жирів у харчуванні; б) нестача холіну, метіоніну, серину, етаноламіну, вітамінів В₆, В₉, В₁₂, В₁₅; в) вплив печінкових отрут (ССL₄, етанолу та ін.).

Механізм дії ліпогенних факторів

- 1) Надлишок жирів у харчуванні, а також голодування стимулюють процеси ліполізу в жировій тканині, що веде до збільшення концентрації вільних жирних кислот в крові, які у великих кількостях захоплюються гепатоцитами й легко трансформуються в тригліцериди.
- 2) Недостатній вміст білків у харчуванні веде до порушення синтезу білкової частини ЛПДНЩ та супроводжується накопиченням тригліцеридів в печінці.
- 3) Тетрахлорметан ініціює окисну деструкцію білків гепатоцитів, що викликає розлади синтезу ЛПДНЩ та призводить до накопичення жирів.
- 4) Нестача холіну, метіоніну, серину, етаноламіну, вітамінів В₆, В₉, В₁₂, В₁₅ по-перше пригнічує утворення фосфоліпідів та ЛПДНЩ, а по-друге стимулює перетворення жирних кислот в тригліцериди.
- 5) Етанол пригнічує окислення жирних кислот в печінці і посилює їх використання на синтез жирів.

Роль печінки в обміні білків

В печінці відбувається синтез замісних амінокислот з вуглеводів і ліпідів. Крім того АК утворюються при розпаді власних білків. АК в гепатоцитах можуть розщеплюватись до вуглекислого газу, аміаку та води з виділенням енергії АТФ, а також використовуватись на:

- синтез білків (альбумінів, α -та β -глобулінів, факторів згортання крові);
- утворення азотовмісних речовин (нуклеотидів, креатину, холіну, нікотинаміду, карнітину і ін.);
- синтез вуглеводів, ліпідів.

Печінка – це єдиний орган, в якому відбувається знешкодження аміаку з утворенням сечовини, яка виводиться нирками.

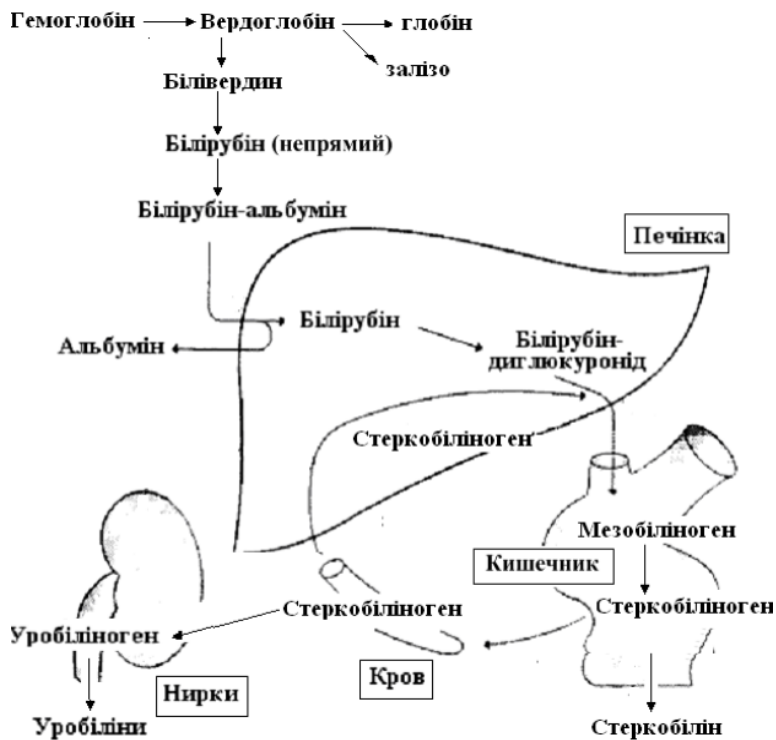
При патології печінки відмічаються такі зміни білкового обміну:

- гіпоальбумінемія, яка супроводжується зниженням онкотичного тиску та розвитком набряків;
- зниження синтезу факторів згортання крові, що приводить до кровотеч;
- Гіперамоніємія (збільшення вмісту аміаку більше 60 мкмоль/л), яка проявляється загальною інтоксикацією організму, нудотою, судомами та різним ступенем порушення свідомості.

Механізми токсичної дії надлишку аміаку

- 1) Розвиток алкалозу, що супроводжується збільшенням спорідненості гемоглобіну до кисню та гіпоксією.
- 2) Зменшення запасів α -кетоглутарату (витрачається на взаємодію з аміаком), що веде до зниження активності ЦТК Кребса та розвитку енергетичного голодування.
- 3) Формування дефіциту глутамату (витрачається на взаємодію з аміаком), зменшує синтез гальмівного медіатора ЦНС γ -аміномасляної кислоти та ініціює розвиток судом.
- 4) Накопичення глутаміну, який утворюється в реакції глутамату з аміаком, викликає підвищення осмотичного тиску в нейронах, що супроводжується набряком головного мозку.

Пігментний обмін



Пігментний обмін - це власне катаболізм гему, який є простетичною групою складних білків, гемопротейнів (гемоглобіну, міоглобіну, цитохромів дихального ланцюга мітохондрій та системи мікосомального окислення, ферментів каталази, пероксидази, цитохромоксидази).

Найбільша кількість гему міститься в гемоглобіні еритроцитів. Еритроцити, як відомо, мають короткий час життя (90-120 днів). При старінні еритроцитів знижується вміст сілових кислот у складі глікопротеїнів їх плазматичної мембрани. Змінені вуглеводні компоненти глікопротеїнів мембран еритроцитів

зв'язуються з рецепторами клітин РЕС селезінки, лімфатичних вузлів, кісткового мозку та печінки, після чого еритроцити «занурюються» в них шляхом ендцитозу. За фізіологічних умов в організмі дорослої людини руйнується близько $1-2 \times 10^{11}$ еритроцитів за добу. Розпад еритроцитів в клітинах РЕС починається з розпаду гемоглобіну.

Катаболізм гемоглобіну

В мембранах ендоплазматичного ретикулуму експресується фермент гемоксигеназа, який за участю НАДФН каталізує розщеплення зв'язку між двома пірольними кільцями гему з розкриттям кільця і утворенням вердоглобіну. Від вердоглобіну спонтанно відщеплюється залізо та глобін з утворенням білівердину, який під впливом НАДФН-залежної білівердинредуктази відновлюється до білірубину. Останній погано розчиняється у воді і в крові транспортується у комплексі з альбуміном плазми крові. Цю форму білірубину називають *некон'югованим* або *вільним* білірубіном. Некон'югований білірубін, який зв'язаний з білком, прямо не взаємодіє з діазореактивом Ерліха. Для такої реакції необхідно альбумін осадити органічним розчинником (наприклад, етанолом). Через це цю форму білірубину також називають *непрямим* білірубіном. Гідрофобний і ліпофільний некон'югований (непрямий) білірубін є токсичним. Він легко розчиняється в ліпідах мембран і проникаючи в мітохондрії, роз'єднує процеси тканинного дихання і окисного фосфорилування, порушує синтез білків, гальмує потік іонів калію через мембрани клітини. Він токсично діє на клітини, а особливо на мозок.

Поглинання непрямого білірубину паренхіматозними клітинами печінки

Комплекс “альбумін-білірубін” доставляється кров'ю в печінку. На поверхні плазматичної мембрани гепатоциту білірубін звільняється від альбуміну і транспортується в гепатоцит за участю білків-переносників: *лігандину* (це фермент *глутатіон-S-трансфераза*), який транспортує основну кількість білірубину, та *протеїну Z*.

Кон'югація білірубину в гладкому ЕПР

У ендоплазматичному ретикулумі гепатоцитів білірубін кон'югується з глюкуроною кислотою (точніше з УДФ-глюкуронатом), утворюючи розчинний у воді продукт – моно- або диглюкуронід білірубину (*кон'югований*, або *прямий* білірубін). Він є гідрофільним та малотоксичним. Каталізують цей процес УДФ – глюкуронілтрансферази. Індукторами синтезу УДФ-глюкуронілтрансфераз є такі лікарські препарати, як фенобарбітал.

Секреція білірубину в жовч

Секреція кон'югованого білірубину в жовч йде за механізмом активного транспорту. У нормі диглюкуронід білірубину це головна форма білірубину в жовчі, проте, не виключається присутність невеликої кількості моноглюкуроніду. Певна кількість прямого білірубину екскретується з гепатоциту назад в кров.

Жовч – це секрет печінки, який утворюється в кількості 500-700 мл на добу. Жовч на 97,4% складається з води, а на 2,6% - з сухого залишку, в якому переважають солі жовчних кислот, пігменти, муцин та холестерин. В періоди між травленням жовч потрапляє в жовчний міхур, де вона згущується в 5-10 разів внаслідок всмоктування води та електролітів.

Біологічне значення жовчі: 1. емульгує жири і сприяє їх перетравленню (активує ліпазу) та всмоктуванню; 2. нейтралізує кислий хімуз, що потрапляє із шлунка в тонкий кишечник; 3. разом з жовчю екскретуються жовчні кислоти, холестерин, лікарські препарати, токсини; 4. жовчні кислоти сприяють розчиненню холестерину.

Катаболізм білірубіндиглюкуроніду

У кишечнику білірубіндиглюкуроніди, що надійшли з жовчю, гідролізуються ферментом бактерій β -глюкуронідазою, що руйнує зв'язок між білірубіном і глюкуроною кислотою. Білірубін, що звільнюється в ході цієї реакції, під дією кишкової мікрофлори відновлюється з утворенням безбарвних тетрапірольних сполук: мезобілірубінів та мезобіліногенів.

Мезобіліноген в товстій кишці перетворюється на **стеркобіліноген**, який на повітрі окислюється до **стеркобіліну** - пігменту коричневого кольору, що обумовлює природній колір калу. Невелика частина стеркобіліногену з кишечника всмоктується в кров, потрапляє в нирки і виводиться з сечею у вигляді **уробіліногену**, який на повітрі окислюється до **уробіліну** (пігмент сечі). Частково стеркобіліноген через портальну систему повертається в печінку, де розщеплюється до ди- і трипіролів, або знову екскретується у жовч.

Діагностичне значення визначення білірубину в біологічних рідинах

У нормальному стані вміст загального білірубину в плазмі крові складає від 8,5 до 20,5 мкмоль/л, серед них 75% припадає на непрямий білірубін.

Гіпербілірубінемія – це збільшення рівня білірубину в крові (і, відповідно, в тканинах). Досягши певної концентрації білірубін дифундує в тканини, профарбовуючи їх у жовтий колір. Пожовтіння тканин через відкладення в них білірубину називають **жовтяницею**. Клінічно жовтяниця може виявлятися тоді, коли рівень загального білірубину буде вищим за 50 мкмоль/л.

Спадкові жовтяниці

1. **Синдром Криглера-Найяра** – жовтяниця, що спричинена недостатністю синтезу УДФ-глюкуронілтрансферази. Захворювання успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Введення фенобарбіталу, індуктора УДФ-глюкуронілтрансферази, є неефективним

і не приводить до зниження рівня білірубину. Діти рано помирають внаслідок розвитку білірубінової енцефалопатії.

2. Хвороба Жильбера – порушення синтезу УДФ-глюкуронілтрансферази і здатності гепатоцитів до поглинання білірубину з крові. Для хвороби характерне зниження активності (недостатність) УДФ-глюкуронілтрансферази. Гіпербілірубінемія виникає за рахунок непрямого білірубину. Жовтяниця добре піддається лікуванню фенobarбіталом.

3. Синдром Дабіна-Джонсона - порушення транспорту білірубін-глюкуроніду з гепатоцитів у жовч. Супроводжується гіпербілірубінемією за рахунок прямого білірубину і білірубінурією (в сечі визначається прямий білірубін).

4. Сімейна гіпербілірубінемія новонароджених пов'язана з наявністю конкурентних інгібіторів кон'югації білірубину (естрогенів, вільних жирних кислот) в материнському молоці. При грудному вигодовуванні інгібітори кон'югації білірубину виявляються в сироватці крові дитини. Така гіпербілірубінемія була названа транзиторною. Гіпербілірубінемія зникає при переводі дитини на штучне вигодовування. Коли концентрація некон'югованого білірубину перевищує 340 мкмоль/л, він проникає в мозок і викликає його ураження – ядерну жовтяницю.

Жовтяниця новонароджених

Частий різновид гемолітичної жовтяниці - «фізіологічна жовтяниця» новонароджених, що спостерігається в перші дні життя дитини. Причиною підвищення концентрації непрямого білірубину в крові є прискорений гемоліз і тимчасова недостатність функції білків та ферментів печінки, відповідальних за поглинання, кон'югацію і секрецію білірубину. У новонароджених не тільки знижена активність УДФ-глюкуронілтрансферази, але, мабуть, і недостатньо активно відбувається синтез другого субстрату реакції кон'югації УДФ-глюкуронату.

Набуті жовтяниці

1. Гемолітична (надпечінкова) жовтяниця - результат інтенсивного гемолізу еритроцитів і, відповідно, надмірного утворення непрямого білірубину. Причиною є: спадкові або набуті гемолітичні анемії, викликані сепсисом, променевою хворобою, дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази еритроцитів, таласеміями, переливанням несумісних груп крові, отруєнням сульфаніламидами і т.д. Кількість гемоглобіну, що вивільняється з еритроцитів за добу, може доходити до 45 г (при нормі 6,25 г).

Рівень **непрямого білірубину** в сироватці крові у хворих з гемолітичною жовтяницею може сягати до 100-170 мкмоль/л). В печінці непрямий білірубін перетворюється в прямий, який поступає в кишечник і посилює темне забарвлення калу. Головна ознака гемолітичної жовтяниці - підвищення вмісту в сироватці крові некон'югованого (непрямого) білірубину.

2. Паренхіматозна (печінкова) жовтяниця обумовлена пошкодженням гепатоцитів і жовчних капілярів, що спостерігається при гострих, хронічних і токсичних гепатитах. Частіше порушується функція виведення кон'югованого (прямого) білірубину з гепатоцитів у жовч, що сприяє затримці прямого білірубину в печінці та попаданню його в кров. В сироватці крові зростає вміст **прямого білірубину**, частково він з'являється і в сечі, яка набуває більш темного забарвлення. Оскільки в кишечник надходить менше білірубінглюкуронідів то і менше утворюється стеркобіліногену. Кал стає менш забарвленим або навіть безбарвним (ахолічним). При паренхіматозних жовтяницях також порушується і захват непрямого білірубину печінкою, що веде до деякого зростання вмісту **непрямого білірубину** в сироватці крові.

3. Механічна або обтураційна (підпечінкова) жовтяниця розвивається при порушенні виділення жовчі в дванадцятипалу кишку, внаслідок закупорки жовчних проток при жовчнокам'яній хворобі, пухлинах і т.д. Кон'югований білірубін не надходить в кишечник, хоча гепатоцити продовжують його виробляти. Оскільки білірубін не потрапляє в кишечник то кал стає безбарвним (ахолічним). У відсутності білірубину в кишечнику не утворюється стеркобіліноген, а значить в сечі буде відсутній уробіліноген.

В той же час оскільки білірубін з крові не може потрапити в кишечник, то частина білірубіну виходить у кров. Тому в сироватці крові хворих різко зростає вміст **кон'югованого (прямого) білірубіну**. Частина білірубіну з крові переходить в сечу, яка набуває оранжево-коричневого кольору (сеча кольору “пива”).