

ЛЕКЦИЯ № 10

Тема. Биохимия печени

План:

1. Структура, функции и химический состав печени
2. Роль печени в углеводном обмене
3. Роль печени в обмене липидов
4. Роль печени в белковом обмене
5. Метаболизм алкоголя в печени, жировое перерождение печени при злоупотреблении алкоголем.
6. Обезвреживающая функция печени
7. Обмен билирубина в печени
8. Химический состав желчи и её роль

1. Структура, функции и химический состав печени

Печень является органом, занимающим уникальное место в обмене веществ. В каждой печёночной клетке содержится несколько тысяч ферментов, катализирующих реакции многочисленных метаболических путей. Поэтому печень выполняет в организме целый ряд метаболических функций. Важнейшими из них являются:

- биосинтез веществ, которые функционируют или используются в других органах. К этим веществам относятся белки плазмы крови, глюкоза, липиды, кетоновые тела и многие другие соединения;
- биосинтез конечного продукта азотистого обмена в организме - мочевины;
- участие в процессах пищеварения - синтез желчных кислот, образование и экскреция желчи;
- биотрансформация (модификация и конъюгация) эндогенных метаболитов, лекарственных препаратов и ядов;
- выделение некоторых продуктов метаболизма (желчные пигменты, избыток холестерина, продукты обезвреживания).

Важнейшее значение печени в обмене веществ в первую очередь определяется тем, что она является как бы большой промежуточной станцией между портальным и общим кругом кровообращения. Более 70% крови в печень человека поступает через воротную вену, остальная часть крови попадает в печень через печеночную артерию. Кровь воротной вены омывает всасывающую поверхность кишечника, и в результате (кроме липидов, транспорт которых в основном осуществляется через лимфатическую систему) большая часть веществ, всасывающихся в кишечнике, проходит через печень.

Таким образом, печень прежде всего функционирует как первичный регулятор содержания в крови веществ, поступающих в организм с пищей. Доказательством справедливости данного положения является следующий общеизвестный факт: несмотря на то, что всасывание питательных веществ из кишечника в кровь происходит прерывисто, непостоянно, в связи с чем в

портальном круге кровообращения может наблюдаться временами более высокая или более низкая концентрация, например, таких веществ, как глюкоза, аминокислоты и др., в общем же круге кровообращения изменения в концентрации указанных соединений незначительны. Все это подтверждает важную роль печени в поддержании постоянства внутренней среды организма. Печень выполняет также крайне важную экскреторную функцию, теснейшим образом связанную с ее детоксикационной функцией.

В целом же без преувеличения можно сказать, что в организме, пожалуй, нет путей обмена веществ, которые прямо или косвенно не контролировались бы печенью, в связи с чем многие важные функции печени уже обсуждены в соответствующих главах учебника. Поэтому в данной главе будет сделана попытка дать обобщающие представления о роли печени в обмене веществ целостного организма.

У взрослого здорового человека масса печени составляет в среднем 1,5 кг. Ряд исследователей считают, что эту величину следует рассматривать как нижнюю границу нормальной при диапазоне колебаний в пределах 20-60 г на 1 кг массы тела.

Основой морфологического строения печени является печеночная долька, диаметр которой равен 0,5-2,0 мм. В печени приблизительно 500 000 этих долек. В свою очередь печеночная долька содержит сотни тысяч печеночных клеток - гепатоцитов; диаметр их 14-20 мкм.

Гепатоцит построен чрезвычайно сложно. Сложность начинается с мембраны, которая имеет микроворсинки, увеличивающие ее контакт с так называемыми синусоидами, содержащими портальную (венозную) и артериальную кровь. Как уже отмечалось, печень получает кровь из воротной вены и из печеночной артерии, а отводится кровь через печеночные вены. Концевые ветви воротной вены (*vv. interlobularis*), расширяясь, образуют синусоиды, в которых скорость кровообращения сравнительно низка (из этих синусоидов кровь затем через *v. centralis* попадает в печеночные вены). Стенка синусоидов состоит из синцития эндотелиальных клеток (так называемых купферовских звездчатых клеток). Купферовские клетки по своему количеству являются наиболее значительной составной частью ретикулоэндотелиальной системы и составляют приблизительно 30% всех клеточных элементов печени человека. Печеночная артерия разветвляется в интралобулярные артериолы, которые или на периферии, или в центре печеночных долек вливаются в синусоиды. Поэтому каждый синусоид содержит как портальную, так и артериальную кровь. Между эндотелием синусоидов и печеночными клетками в норме не существует преформированной щели. При гипоксии повышается проницаемость эндотелия синусоидов и между синусоидами и печеночными клетками возникает содержащее белок "пространство Диссе". Желчные капилляры расположены между печеночными клетками, образуя сеть густых анастомозов. Стабильность печеночной структуры обеспечивается также соединительнотканым волокнистым остовом. При некоторых

патологических процессах (циррозы) относительное содержание в печени соединительнотканых элементов (в основном коллагена) увеличивается, что может привести к сдавлению кровеносных сосудов, а также к нарушению оттока желчи. Особенно при циррозах страдает портальное кровообращение.

Химический состав печени млекопитающих	
Составные части	Содержание, %
Вода	70-75
Сухой остаток	25-30
Белок	12-24
Липиды	2-6
Нейтральные жиры	1,5-2,0
Фосфолипиды	1,5-3,0
Холестерин	0,3-0,5
Гликоген	2-8
Железо	0,02

Как видно из таблицы около 70% массы печени составляет вода. Однако следует помнить, что масса печени и ее состав подвержены значительным колебаниям как в норме, так и особенно при патологических состояниях. Например, при отеках количество воды может составлять до 80% массы печени, а при избыточном отложении жира количество воды в печени может снизиться до 55%. Более половины сухого остатка печени приходится на долю белков, причем примерно 90% из них - на долю глобулинов. Печень также богата различными ферментами. Около 5% массы печени составляют липиды: нейтральные жиры, фосфолипиды, холестерин и др. При выраженном ожирении содержание липидов может достигать 20% от массы органа, а при жировом перерождении печени количество липидов в этом органе может составлять 50% от сырой массы.

В печени может содержаться 150-200 г гликогена. Как правило, при тяжелых паренхиматозных поражениях печени количество гликогена в ней уменьшается. Напротив, при некоторых гликогенозах содержание гликогена может достигать 20% и более от массы печени. Разнообразен и минеральный состав печени. Количество железа, меди, марганца, никеля и некоторых других элементов превышает их содержание в других органах и тканях. Ниже будет рассмотрена роль печени в разных видах обмена веществ.

2. Роль печени в углеводном обмене

Основная роль печени в углеводном обмене заключается прежде всего в обеспечении постоянства концентрации глюкозы в крови. Это достигается регуляцией соотношения между синтезом и распадом гликогена, депонируемого в печени.

Синтез гликогена в печени и его регуляция в основном аналогичны тем процессам, которые протекают в других органах и тканях, в частности в мышечной ткани. Синтез гликогена из глюкозы обеспечивает в норме временный резерв углеводов, необходимый для поддержания концентрации глюкозы в крови в тех случаях, когда ее содержание значительно уменьшается (например, у человека это происходит при недостаточном поступлении углеводов с пищей или в период ночного "голодания").

Говоря об утилизации глюкозы печенью, необходимо подчеркнуть важную роль фермента глюкокиназы в этом процессе. Глюкокиназа, подобно гексокиназе, катализирует фосфорилирование глюкозы с образованием глюкозо-6-фосфата. При этом активность глюкокиназы в печени почти в 10 раз превышает активность гексокиназы. Важное различие между этими двумя ферментами заключается в том, что глюкокиназа в противоположность гексокиназе имеет высокое значение K_m для глюкозы и не ингибируется глюкозо-6-фосфатом. После приема пищи содержание глюкозы в воротной вене резко возрастает; в тех же пределах увеличивается и внутripеченочная концентрация сахара (При всасывании сахара из кишечника содержание глюкозы в крови воротной вены может повышаться до 20 ммоль/л, а в периферической крови ее содержится не более 5 ммоль/л (90 мг/100 мл)). Повышение концентрации глюкозы в печени вызывает существенное увеличение активности глюкокиназы и автоматически увеличивает поглощение глюкозы печенью (образовавшийся глюкозо-6-фосфат либо затрачивается на синтез гликогена, либо расщепляется).

Считают, что основная роль расщепления глюкозы в печени сводится прежде всего к запасанию метаболитов-предшественников, необходимых для биосинтеза жирных кислот и глицерина, и в меньшей степени к окислению до CO_2 и H_2O . Синтезированные в печени триглицериды в норме выделяются в кровь в составе липопротеидов и транспортируются в жировую ткань для более "постоянного" хранения.

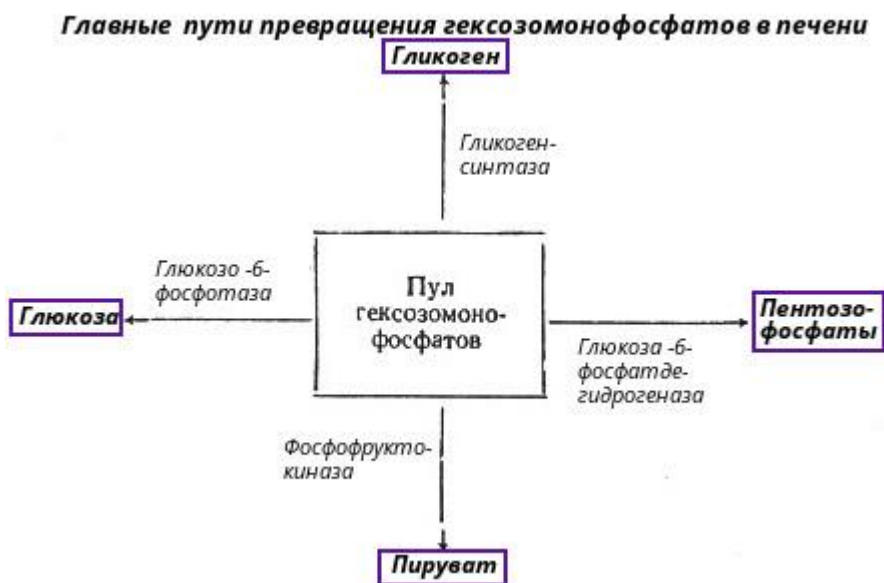
С помощью пентозофосфатного пути в печени образуется НАДФН₂, используемый для восстановительных реакций в процессах синтеза жирных кислот, холестерина и других стероидов. Кроме того, в ходе пентозофосфатного пути генерируются пентозофосфаты, необходимые для синтеза нуклеиновых кислот.

Наряду с утилизацией глюкозы в печени, естественно, происходит и ее образование. Непосредственным источником глюкозы в печени служит гликоген. Распад гликогена в печени в основном происходит фосфоролитическим путем. В регуляции скорости гликогенолиза в печени большое значение имеет система циклических нуклеотидов. Кроме того,

глюкоза в печени образуется также в процессе глюконеогенеза. Глюконеогенез в организме в основном протекает в печени и корковом веществе почек.

Основными субстратами глюконеогенеза служат лактат, глицерин и аминокислоты. Принято считать, что почти все аминокислоты, за исключением лейцина, могут пополнять пул предшественников глюконеогенеза.

При оценке углеводной функции печени необходимо иметь в виду, что соотношение между процессами утилизации и образования глюкозы регулируется прежде всего нейрогуморальным путем при участии желез внутренней секреции. Как видно из приведенных данных, центральную роль в превращениях углеводов и саморегуляции углеводного обмена в печени играет глюкозо-6-фосфат. Он резко тормозит фосфоролитическое расщепление гликогена, активирует ферментативный перенос глюкозы с уридиндифосфоглюкозы на молекулу синтезирующегося гликогена, является субстратом для дальнейших гликолитических превращений, а также окисления глюкозы, в том числе по пентозофосфатному пути. Наконец, расщепление глюкозо-6-фосфата фосфатазой обеспечивает поступление в кровь свободной глюкозы, доставляемой током крови во все органы и ткани:



Рассматривая промежуточный обмен углеводов в печени, необходимо также остановиться на превращениях фруктозы и галактозы. Поступающая в печень фруктоза может фосфорилироваться в положении 6 во фруктозо-6-фосфат под действием гексокиназы, обладающей относительной специфичностью и катализирующей фосфорилирование, кроме глюкозы и фруктозы, еще и маннозы. Однако в печени существует и другой путь: фруктоза способна фосфорилироваться при участии и более специфичного фермента - кетогексокиназы. В результате образуется фруктозо-1-фосфат. Эта реакция не блокируется глюкозой. Далее фруктозо-1-фосфат под действием специфической кетозо-1-фосфатальдолазы расщепляется на две триозы: диоксиацетонфосфат и глицериновый альдегид

(глицеральдегид). (Активность кетозо-1-фосфатальдозы в сыворотке (плазме) крови резко увеличивается при заболеваниях печени, что является важным диагностическим тестом.) Под влиянием соответствующей киназы (триозокиназы) и при участии АТФ глицериновый альдегид подвергается фосфорилированию до 3-фосфоглицеринового альдегида. Образовавшийся 3-фосфоглицериновый альдегид (в последний легко переходит и диоксиацетонфосфат) подвергается обычным превращениям, в том числе с образованием в качестве промежуточного продукта пировиноградной кислоты.

Что же касается галактозы, то в печени она сначала фосфорилируется при участии АТФ и фермента галактокиназы с образованием галактозо-1-фосфата. Далее в печени имеются два пути метаболизма галактозо-1-фосфата с образованием УДФ-галактозы. Первый путь предусматривает участие фермента гексозо-1-фосфат-уридилтрансферазы, второй - связан с ферментом галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазой.

В норме в печени новорожденных гексозо-1-фосфат-уридилтрансфераза содержится в больших количествах, а галактозо-1-фосфат-уридилтрансфераза - в следовых. Наследственная утрата первого фермента приводит к галактоземии - заболеванию, для которого характерны умственная отсталость и катаракта хрусталика. В этом случае печень новорожденных теряет способность метаболизировать D-галактозу, входящую в состав лактозы молока.

3. Роль печени в обмене липидов

Ферментативные системы печени способны катализировать все или подавляющее большинство реакций метаболизма липидов. Совокупность этих реакций лежит в основе таких процессов, как синтез высших жирных кислот, триглицеридов, фосфолипидов, холестерина и его эфиров, а также липолиз триглицеридов, окисление жирных кислот, образование ацетоновых (кетонных) тел и т. д.

Напомним, что ферментативные реакции синтеза триглицеридов в печени и жировой ткани сходны. А именно, КоА-производные жирной кислоты с длинной цепью взаимодействуют с глицерол-3-фосфатом с образованием фосфатидной кислоты, которая затем гидролизуется до диглицерида.

Путем присоединения к образовавшемуся диглицериду еще одной молекулы КоА-производного жирной кислоты образуется триглицерид. Синтезированные в печени триглицериды либо остаются в печени, либо секретируются в кровь в форме липопротеидов. Секреция происходит с известной задержкой (у человека - 1-3 ч). Задержка секреции, вероятно, соответствует времени, необходимому для образования липопротеидов. Как уже отмечалось, основным местом образования плазменных пре- β -липидопротеидов (липидопротеидов очень низкой плотности - ЛПОНП) и α -

липопротеидов (липопротеидов высокой плотности - ЛПВП) является печень. К сожалению, пока нет точных данных о последовательности сборки липопротеидных частиц в гепатоцитах, не говоря уже о механизмах этого процесса.

У человека основная масса β -липопротеидов (липопротеидов низкой плотности - ЛПНП) образуется в плазме крови из пре- β -липопротеидов (ЛПОНП) при действии липопротеидлипазы. В ходе этого процесса образуются сначала промежуточные короткоживущие липопротеиды (ПрЛП). Через стадию образования промежуточных липопротеидов формируются частицы, обедненные триглицеридами и обогащенные холестерином, т. е. образуются β -липопротеиды.

При высоком содержании жирных кислот в плазме их поглощение печенью возрастает, усиливается синтез триглицеридов, а также окисление жирных кислот, что может привести к повышенному образованию кетоновых тел. Следует подчеркнуть, что кетоновые тела образуются в печени в ходе так называемого β -гидрокси- β -метилглутарил-КоА пути. Прежние представления о том, что кетоновые тела являются промежуточными продуктами окисления жирных кислот в печени, оказались ошибочными [Ньюсхолм Э., Старт К., 1977]. Установлено, что β -гидроксибутирил-КоА, образующийся в печени при β -окислении жирных кислот, имеет L-конфигурацию, в то время как β -гидроксибутират (кетонное тело), обнаруживаемый в крови, представляет D-изомер (именно этот изомер синтезируется в печени в результате расщепления β -гидрокси- β -метилглутарил-КоА). Из печени кетоновые тела током крови доставляются в ткани и органы (мышцы, почки, мозг и др.), где они быстро окисляются при участии соответствующих ферментов. В самой же ткани печени кетоновые тела не окисляются, т. е. в этом плане по сравнению с другими тканями печень является исключением.

В печени происходит как интенсивный распад фосфолипидов, так и их синтез. Помимо глицерина и жирных кислот, которые входят в состав нейтральных жиров, для синтеза фосфолипидов необходимы неорганические фосфаты и азотистые основания, в частности холин для синтеза фосфатидилхолина. Неорганические фосфаты в печени имеются в достаточном количестве. Другое дело - холин. При недостаточном образовании или недостаточном поступлении его в печень синтез фосфолипидов из компонентов нейтрального жира становится либо невозможным либо резко снижается, и нейтральный жир отлагается в печени. В этом случае говорят о жировой инфильтрации печени, которая может затем перейти в ее жировую дистрофию. Иными словами, синтез фосфолипидов лимитируется количеством азотистых оснований, т. е. для синтеза фосфатидов необходимы либо холин, либо соединения, которые могут являться донорами метальных групп и участвовать в образовании холина (например, метионин). Последние соединения получили название липотропных веществ. Отсюда становится ясным, почему при жировой

инфильтрации печени весьма полезен творог, содержащий белок казеин, в составе которого имеется большое количество остатков аминокислоты метионина.

Перейдем к рассмотрению роли печени в обмене стероидов, в частности холестерина. Часть холестерина поступает в организм с пищей, но значительно большее количество его синтезируется в печени из ацетил-КоА. Биосинтез холестерина в печени подавляется экзогенным холестерином, т. е. получаемым с пищей.

Таким образом, биосинтез холестерина в печени регулируется по принципу отрицательной обратной связи. Чем больше холестерина поступает с пищей, тем меньше его синтезируется в печени и наоборот. Принято считать, что действие экзогенного холестерина на биосинтез его в печени связано с торможением β -гидрокси- β -метилглутарил-КоА-редуктазной реакции. Часть синтезированного в печени холестерина выделяется из организма совместно с желчью, другая часть превращается в желчные кислоты. Часть холестерина используется в других органах для синтеза стероидных гормонов и других соединений. В печени холестерин может взаимодействовать с жирными кислотами (в виде ацил-КоА) с образованием эфиров холестерина.

Синтезированные в печени эфиры холестерина поступают в кровь, в которой содержится также определенное количество свободного холестерина. В норме отношение содержания эфиров холестерина и свободного холестерина равно 0,5-0,7. При паренхиматозных поражениях печени синтетическая активность ее клеток ослаблена, в связи с чем концентрация холестерина, особенно эфиров холестерина, в плазме крови снижается. В этом случае указанный коэффициент понижается до 0,3-0,4, причем прогрессирующее его снижение является неблагоприятным прогностическим признаком.

4. Роль печени в белковом обмене

Печень играет центральную роль в обмене белков. Она выполняет следующие основные функции: синтез специфических белков плазмы; образование мочевины и мочевой кислоты; синтез холина и креатина; переаминирование и дезаминирование аминокислот, что весьма важно для взаимных превращений аминокислот, а также для процесса глюконеогенеза и образования кетонных тел. Все альбумины плазмы, 75-90% α -глобулинов и 50% β -глобулинов, синтезируется гепатоцитами. (Печень здорового человека может ежедневно синтезировать 13-18 г альбуминов.) Лишь γ -глобулины продуцируются не гепатоцитами, а ретикулоэндотелиальной системой, к которой относятся звездчатые ретикулоэндотелиоциты (купферовские клетки печени). В основном же γ -глобулины образуются вне печени. Печень является единственным органом, где синтезируются такие важные для организма белки, как протромбин, фибриноген, проконвертин и

проакцелерин. В связи с изложенным при заболеваниях печени определение фракционного состава белков плазмы (или сыворотки) крови нередко представляет интерес как в диагностическом, так и в прогностическом плане. Известно, что патологический процесс в гепатоцитах резко снижает их синтетические возможности; в результате содержание альбуминов в плазме крови резко падает, что может привести к снижению онкотического давления плазмы крови, развитию отеков, а затем асцита. Отмечено, что при циррозах печени, протекающих с явлениями асцита, содержание альбуминов в сыворотке крови на 20% ниже, чем при циррозах без асцита.

Нарушение синтеза ряда белковых факторов системы свертывания крови при тяжелых заболеваниях печени может приводить к геморрагическим явлениям. При поражениях печени нарушается также процесс дезаминирования аминокислот, что приводит к увеличению их концентрации в крови и моче. Так, если в норме количество аминокислот в сыворотке крови составляет примерно 2,9-4,3 ммоль/л, то при тяжелых заболеваниях печени (атрофические процессы) концентрация аминокислот в крови увеличивается до 21 ммоль/л, что приводит к аминоацидурии. Например, при острой атрофии печени содержание тирозина в суточном количестве мочи может достигать 2 г.

В организме образование мочевины в основном происходит в печени. Синтез мочевины связан с затратой довольно значительного количества энергии (на образование 1 моль мочевины расходуется 3 моль АТФ). При заболеваниях печени, когда количество АТФ в гепатоцитах уменьшено, синтез мочевины нарушается. Показательно в этих случаях определение в сыворотке отношения азота мочевины к аминокислотам. В норме это отношение равно 2:1, а при тяжелом поражении печени оно становится 1:1.

Большая часть мочевой кислоты у человека также образуется в печени. Печень очень богата ферментом ксантиноксидазой, при участии которого гидроксипурины (гипоксантин и ксантин) превращаются в мочевую кислоту. Нельзя забывать о роли печени и в синтезе креатина. Имеется два источника, обуславливающих нахождение креатина в организме. Существует экзогенный креатин, т. е. креатин пищевых продуктов (мясо, печень и др.), и эндогенный креатин, образующийся в процессе синтеза в тканях. Синтез креатина в основном происходит в печени (в синтезе участвуют три аминокислоты: аргинин, глицин и метионин), откуда он с током крови поступает в мышечную ткань. Здесь креатин, фосфорилируясь, превращается в креатинфосфат, а уже из последнего образуется креатинин.

5. Метаболизм алкоголя в печени, жировое перерождение печени при злоупотреблении алкоголем

Алкоголь легко всасывается из желудка и тонкого кишечника. Алкоголь не депонируется; более 90 % метаболизируется путем окисления. Первый продукт распада-ацетальдегид - образуется в результате трех

ферментативных реакций: с участием алко-гольдегидрогеназы (ответственна за приблизительно 80 % метаболизма), цитохрома P-450 2E1 (CYP2E1) и каталазы.

Ацетальдегид преобразуется в ацетат митохондриальной альдегиддегидрогеназой. Хроническое потребление алкоголя увеличивает образование ацетата. Процессы приводят к образованию водорода, который преобразовывает аденин-никотинамиддинуклеотид (НАД) в его восстановленную форму (НАДФ), увеличивая окислительно-восстановительный потенциал в печени. Это заменяет жирные кислоты как источник энергии, понижает окисление жирных кислот и способствует накоплению триглицеридов, вызывая жировой гепатоз и гиперлипидемию. При избытке водорода также пируват превращается в лактат, который уменьшает образование глюкозы (как результат гипогликемии), вызывая почечный ацидоз, снижение экскреции солей мочевой кислоты, гиперурикемию и соответственно развитие подагры.

Метаболизм алкоголя может также вести к гиперметаболизму в печени, вызывая гипоксию и повреждение в результате освобождения свободных радикалов при перекисном окислении липидов. Алкоголь и недостаточное питание вызывают недостаток антиоксидантов, таких как глутатион и витамины А и Е, что предрасполагает к таким повреждениям.

Воспаление и фиброз при алкогольном гепатите в значительной степени обусловлены ацетальдегидом. Он способствует трансформации звездчатых клеток (Ито), выстилающих кровеносные каналы печени (синусоиды), в фибробласты, которые вырабатывают миоконтрактильные элементы и активно синтезируют коллаген. Синусоиды сужаются и запустевают, ограничивая транспорт и кровоток. Эндотоксины кишечника, вызывая повреждения, больше не детоксицируются печенью, стимулируя образование провоспалительных цитокинов. Стимулируя лейкоциты, ацетальдегид и продукты перекисного окисления вызывают еще более высокую продукцию провоспалительных цитокинов. Возникает порочный круг воспаления, который завершается фиброзом и гибелью гепатоцитов.

Жир депонируется гепатоцитами в результате нарушения его отложения в периферической жировой ткани, повышения синтеза триглицеридов, уменьшения окисления липидов и сокращения продукции липопротеинов, которые нарушают экспорт жира из печени.

Патогенез алкогольного поражения печени

Гиперфункционирование системы алкогольдегидрогеназы обуславливает: увеличение продукции печенью лактата и гиперлактатемию; увеличение синтеза печенью жирных кислот и снижение их бета-окисления в митохондриях гепатоцитов; ожирение печени; повышенную продукцию кетоновых тел, кетонемию и кетонурию; гипоксию печени и увеличение ее потребности в кислороде, наиболее чувствительна к гипоксии центральная

перивенулярная зона печеночной дольки; торможение синтеза белка в печени.

Гиперфункционирование МСОЭ под влиянием больших количеств алкоголя сопровождается пролиферацией гладкого эндоплазматического ретикулума, увеличением размеров печени, нарастанием секреции липопротеинов, гиперлипидемией, ожирением печени.

Хроническое употребление этанола приводит к уменьшению способностей митохондрий окислять ацетальдегид, увеличивается дисбаланс между его образованием и деградацией. Ацетальдегид в 30 раз токсичнее самого этанола. Токсическое влияние ацетальдегида на печень заключается в следующем: стимуляция перекисного окисления липидов и образование свободных радикалов, повреждающих гепатоцит и его структуры; связывание ацетальдегида с цистеином и глутатионом вызывает нарушение образования восстановленного глутатиона, а это в свою очередь способствует накоплению свободных радикалов; восстановленный глутатион в митохондриях играет важную роль в поддержании целостного функционирования органеллы; функциональные нарушения ферментов, связанных с мембранами гепатоцитов, и непосредственное повреждение структуры мембраны; угнетение печеночной секреции и усиление внутripеченочного холестаза вследствие связывания ацетальдегида с тубулином печени; активация иммунных механизмов (ацетальдегид включается в состав иммунных комплексов, принимающих участие в формировании алкогольной болезни печени).

При значительном поступлении в организм этанола возникает избыток ацетил-КоА, который вступает в метаболические реакции с образованием избытка липидов. Кроме того, этанол непосредственно повышает эстерификацию свободных жирных кислот в триглицериды (нейтральный жир), что способствует ожирению печени и блокирует удаление липидов из печени в виде липопротеинов.

Этанол снижает синтез ДНК в гепатоцитах и обуславливает уменьшение синтеза альбумина и структурных белков в печени.

Под влиянием этанола в печени образуется алкогольный гиалин, воспринимаемый иммунной системой как чужеродный. В ответ на это развиваются аутоиммунные реакции, которые усугубляются ацетальдегидом. Установлена большая патогенетическая роль в развитии аутоиммунных реакций провоспалительных цитокинов (гиперпродукция фактора некроза опухоли клетками Купфера, а также ИЛ1, ИЛ6, ИЛ8). Эти цитокины усиливают высвобождение из лизосом протеолитических ферментов и способствуют прогрессированию иммунных реакций. Этанол стимулирует процессы фиброгенеза в печени, способствуя в дальнейшем развитию цирроза печени. Этанол оказывает на печень некробиотическое влияние

через избыточное образование ацетальдегида и выраженные аутоиммунные реакции, индуцированные образованием алкогольного гиалина.

Механизмы повреждения печени

Связь с алкоголем и его метаболитами

У получавших алкоголь грызунов развивается только жировая печень. Однако их нельзя сравнить по количеству употребляемого алкоголя с людьми, которые могут покрывать 50% суточной потребности в калориях за счёт алкоголя. Этот уровень может быть достигнут у бабуинов, у которых после 2-5 лет алкоголизации развивается цирроз печени. Данные, свидетельствующие о прямом гепатотоксическом действии алкоголя, не зависящем от изменения питания, были получены на добровольцах (здоровые люди и больные алкоголизмом), у которых после употребления 10-20 унций (300-600 мл) 86% алкоголя в сутки в течение 8-10 сут развились жировые изменения и нарушения структуры печени, выявленные при электронной микроскопии биоптатов печени.

Ацетальдегид

Ацетальдегид образуется при участии как АлкДГ, так и МЭОС. У больных алкоголизмом уровень ацетальдегида в крови повышается, однако только очень небольшая часть его покидает печень.

Ацетальдегид представляет собой токсичное вещество, которое обуславливает многие признаки острого алкогольного гепатита. Ацетальдегид крайне токсичен и реактивен; он связывается с фосфолипидами, остатками аминокислот и сульфгидрильными группами, поражает плазматические мембраны путём деполимеризации белков, вызывая изменения в поверхностных антигенах. При этом происходит усиление ПОЛ. Ацетальдегид связывается с тубулином и таким образом повреждает микротрубочки цитоскелета.

Ацетальдегид взаимодействует с серотонином, дофамином и норадреналином, образуя фармакологически активные соединения, а также стимулирует синтез проколлагена I типа и фибронектина клетками Ито.

Предполагаемые гепатотоксические эффекты ацетальдегида

Усиление ПОЛ; Связывание с клеточными мембранами; Нарушение митохондриальной цепи переноса электронов; Ингибирование репарации ядра; Нарушение функции микротрубочек; Образование комплексов с белками; Активация комплемента; Стимуляция образования супероксида нейтрофилами; Усиление синтеза коллагена

Изменения внутриклеточного окислительно-восстановительного потенциала

В гепатоцитах, активно окисляющих продукты распада алкоголя, происходит значительное изменение отношения НАДН/НАД, ведущее к глубоким метаболическим нарушениям. Например, заметно возрастает окислительно-восстановительное соотношение между лактатом и пируватом, что ведёт к лактатацидозу. Такой ацидоз в сочетании с кетозом нарушает выведение уратов и приводит к развитию подагры. Изменение окислительно-восстановительного потенциала играет также роль в патогенезе жировой печени, образовании коллагена, нарушении метаболизма стероидов и замедлении глюконеогенеза.

Митохондрии

В гепатоцитах выявляют набухание митохондрий и изменения их крист, что, вероятно, обусловлено действием ацетальдегида. Нарушаются функции митохондрий: подавляется окисление жирных кислот и ацетальдегида, снижается активность цитохромоксидазы, цепи дыхательных ферментов и угнетается окислительное фосфорилирование.

6. Обезвреживающая функция печени

Чужеродные вещества в печени нередко превращаются в менее токсичные, а подчас индифферентные вещества. По-видимому, только в этом смысле можно говорить об "обезвреживании" их в печени. Происходит это путем окисления, восстановления, метилирования, ацетилирования и конъюгации с теми или иными веществами. Необходимо заметить, что в печени осуществляют окисление, восстановление и гидролиз чужеродных соединений в основном микросомальные ферменты. Наряду с микросомальным в печени существует также пероксисомальное окисление. Пероксисомы - микротельца, обнаруженные в гепатоцитах; их можно рассматривать как специализированные окислительные органеллы. Эти микротельца содержат оксидазу мочевой кислоты, лактатоксидазу, оксидазу D-аминокислот, а также каталазу. Последняя катализирует расщепление перекиси водорода, образующейся при действии указанных оксидаз, - отсюда и название этих микротелец: пероксисомы. Пероксисомальное окисление, так же как и микросомальное, не сопровождается образованием макроэргов.

В печени широко представлены также "защитные" синтезы, например синтез мочевины, в результате которого обезвреживается весьма токсичный аммиак. В результате гнилостных процессов, протекающих в кишечнике, из тирозина образуются фенол и крезол, а из триптофана - скатол и индол. Эти вещества всасываются и с током крови поступают в печень, где механизм их обезвреживания заключается в образовании парных соединений с серной или глюкуроновой кислотой.

Обезвреживание фенола, крезола, скатола и индола в печени происходит в результате взаимодействия этих соединений не со свободными серной и глюкуроновой кислотами, а с их так называемыми активными формами: 3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфатом (ФАФС) и

уридиндифосфоглюкуроновой кислотой (УДФГК). (Индол и скатол, прежде чем вступить во взаимодействие с ФАФС или УДФГК, окисляются в соединения, содержащие гидроксильную группу (индоксил и скатоксил). Поэтому парными соединениями будут скатоксилсерная кислота или соответственно скатоксилглюкуроновая кислота.)

Глюкуроновая кислота участвует не только в обезвреживании продуктов гниения белковых веществ, образовавшихся в кишечнике, но и в связывании ряда других токсических соединений, образующихся в процессе обмена в тканях. В частности, свободный, или непрямой, билирубин, обладающий значительной токсичностью, в печени взаимодействует с глюкуроновой кислотой, образуя моно- и диглюкурониды билирубина. Нормальным метаболитом является и гиппуровая кислота, образующаяся в печени из бензойной кислоты и глицина (В почках также может происходить синтез гиппуровой кислоты.).

Учитывая, что синтез гиппуровой кислоты у человека протекает преимущественно в печени, в клинической практике довольно часто для выяснения антитоксической функции печени применяли пробу Квика (при нормальной функциональной способности почек). Проба заключается в нагрузке бензоатом натрия с последующим определением в моче образовавшейся гиппуровой кислоты. При паренхиматозных поражениях печени синтез гиппуровой кислоты затруднен.

В печени широко представлены процессы метилирования. Так, перед выделением с мочой амид никотиновой кислоты (витамин РР) метилируется в печени; в результате образуется N-метилникотинамид. Наряду с метилированием интенсивно протекают и процессы ацетилирования (В печени содержание кофермента ацетилирования (HS-CoA) в 20 раз превышает его концентрацию в мышечной ткани.). В частности, в печени ацетилированию подвергаются различные сульфаниламидные препараты. Примером обезвреживания токсических продуктов в печени путем восстановления является превращение нитробензола в парааминофенол. Многие ароматические углеводороды обезвреживаются путем окисления с образованием соответствующих карбоновых кислот. Печень также принимает активное участие в инактивации различных гормонов. В результате попадания гормонов с током крови в печень активность их в большинстве случаев ослабляется или полностью утрачивается. Так, стероидные гормоны, подвергаясь микросомальному окислению, инактивируются, превращаясь затем в соответствующие глюкурониды и сульфаты. Под влиянием аминоксидаз в печени происходит окисление катехоламинов и т. д. В целом же, скорее всего, это физиологический процесс.

Как видно из приведенных примеров, печень способна инактивировать ряд сильнодействующих физиологических и чужеродных (токсических) веществ.

7. Обмен билирубина в печени

В данном разделе речь пойдет лишь о гемохромогенных пигментах, которые образуются в организме при распаде гемоглобина (в значительно меньшей степени при распаде миоглобина, цитохромов и др.) Распад гемоглобина протекает в клетках ретикулоэндотелиальной системы, в частности в звездчатых ретикулоэндотелиоцитах (купферовские клетки печени), а также в гистиоцитах соединительной ткани любого органа.

Как уже отмечалось, начальным этапом распада гемоглобина является разрыв одного метинового мостика с образованием вердоглобина. В дальнейшем от молекулы вердоглобина отщепляются атом железа и белок глобин. В результате образуется биливердин, который представляет собой цепочку из четырех пиррольных колец, связанных метановыми мостиками. Затем биливердин, восстанавливаясь, превращается в билирубин - пигмент, выделяемый с желчью и поэтому называемый желчным пигментом. Образовавшийся билирубин называется непрямой билирубином. Он нерастворим в воде, дает непрямую реакцию с диазореактивом, т. е. реакция получается только после предварительной обработки спиртом. По-видимому, правильнее этот билирубин называть свободным, или неконъюгированным, билирубином.

В печени билирубин соединяется (конъюгирует) с глюкуроновой кислотой. Эта реакция катализируется ферментом УДФ - глюкуронилтрансферазой. При этом глюкуроновая кислота вступает в реакцию в активной форме, т. е. в виде уридиндифосфоглюкуроновой кислоты. Образующийся глюкуроид билирубина получил название прямого билирубина (конъюгированного билирубина). Он растворим в воде и дает прямую реакцию с диазореактивом. Большая часть билирубина соединяется с двумя молекулами глюкуроновой кислоты, образуя диглюкуронид билирубина.

Образовавшийся в печени прямой билирубин вместе с очень небольшой частью непрямого билирубина выводится с желчью в тонкий кишечник. Здесь от прямого билирубина отщепляется глюкуроновая кислота и происходит его восстановление с последовательным образованием мезобилирубина и мезобилиногена (уробилиногена). Принято считать, что около 10% билирубина восстанавливается до мезобилиногена на пути в тонкий кишечник, т. е. во внепеченочных желчных путях и желчном пузыре. Из тонкого кишечника часть образовавшегося мезобилиногена (уробилиногена) резорбируется через кишечную стенку, попадает в *v. portae* и током крови переносится в печень, где расщепляется полностью до ди- и трипирролов. Таким образом, в норме в общий круг кровообращения и в мочу мезобилиноген (уробилиноген) не попадает.

Основное количество мезобилиногена из тонкого кишечника поступает в толстый кишечник, где восстанавливается до стеркобилиногена при участии анаэробной микрофлоры. Образовавшийся стеркобилиноген в нижних отделах толстого кишечника (в основном в прямой кишке)

окисляется до стеркобилина и выделяется с калом. Лишь небольшая часть стеркобилиногена всасывается в нижних участках толстого кишечника в систему нижней полой вены (попадает сначала в *vv. haemorrhoidalis*) и в дальнейшем выводится почками с мочой. Следовательно, в норме моча человека содержит следы стеркобилиногена (за сутки его выделяется с мочой 1-4 мг). К сожалению, до последнего времени в клинической практике стеркобилиноген, содержащийся в нормальной моче, продолжают называть уробилиногеном. Это неверно.

Определение в клинике содержания общего билирубина и его фракций, а также уробилиногеновых тел имеет важное значение при дифференциальной диагностике желтух различной этиологии. При гемолитической желтухе гипербилирубинемия возникает в основном в результате образования непрямого (свободного) билирубина. Вследствие усиленного гемолиза происходит интенсивное образование в ретикулоэндотелиальной системе непрямого билирубина из разрушающегося гемоглобина. Печень оказывается неспособной образовать столь большое количество билирубин-глюкуронидов, что приводит к накоплению непрямого билирубина в крови и тканях. Известно, что непрямой билирубин не проходит через почечный порог, поэтому билирубин в моче при гемолитической желтухе, как правило, не определяется.

При паренхиматозной желтухе наступает деструкция печеночных клеток, нарушается экскреция прямого билирубина в желчные капилляры и он попадает непосредственно в кровь, где содержание его значительно увеличивается. Кроме того, снижается способность печеночных клеток синтезировать билирубин-глюкурониды; вследствие этого количество непрямого билирубина в сыворотке крови также увеличивается. Поражение гепатоцитов сопровождается нарушением их способности разрушать до ди- и трипирролов всосавшийся из тонкого кишечника мезобилиноген (уробилиноген). Последний попадает в большой круг кровообращения и выделяется почками с мочой.

При обтурационной желтухе нарушено желчевыделение, что приводит к резкому увеличению содержания прямого билирубина в крови. Несколько повышается в крови концентрация и непрямого билирубина. Резко снижается содержание стеркобилиногена (стеркобилина) в кале. Полная обтурация желчного протока сопровождается отсутствием желчных пигментов в кале (ахолический стул).

Дифференциальная диагностика различных типов желтух [по Генри, 1969]						
	Моча	Кал		Кровь		
Желтуха	билирубин	уробилиноген	стеркобилиноген	прямой билирубин	непрямой билирубин	отношение прямого билирубина к общему

						билирубин
Гемолитическая	не определяется	снижено или норма	повышено	норма	повышено	0,20
Паренхиматозная	определяется	повышено	норма или снижено	повышено	повышено	0,20-0,70
Обтурационная	определяется	снижено или норма	резко снижено	повышено	повышено	0,50

8. Химический состав желчи и её роль

Желчь - жидкий секрет желтовато-коричневого цвета, отделяемый печеночными клетками. В сутки у человека образуется 500-700 мл желчи (10 мл на кг массы тела). Желчеобразование происходит непрерывно, хотя интенсивность этого процесса на протяжении суток резко колеблется. Вне пищеварения печеночная желчь переходит в желчный пузырь, где происходит ее сгущение в результате всасывания воды и электролитов. Относительная плотность печеночной желчи 1,01, а пузырной - 1,04. Концентрация основных компонентов в пузырной желчи в 5-10 раз выше, чем в печеночной.

Содержание основных компонентов желчи человека		
Компоненты	Печеночная желчь	Пузырная желчь
Вода, %	97,4	86,65
Плотные вещества, %:	2,6	13,35
желчнокислые соли	1,03	9,14
пигменты и муцин	0,53	2,98
холестерин	0,06	0,26
жирные кислоты и липиды	0,14	0,32
неорганические соли	0,84	0,65
Ионы, ммоль/л:		
катионы:		
Na+	145	130
K+	5	9

Ca ²⁺	2,5	6
анионы:		
Cl ⁻	100	75
ClO ₃ ⁻	28	10

Главные функции желчи:

- 1) стимулирует активность ферментов панкреатического сока, в особенности липазы;
- 2) непосредственно принимает участие в пищеварении за счет собственных ферментов протеазы и амилазы;
- 3) удаляют из организма разные экзо- и эндогенные токсичные вещества и продукты обмена веществ;
- 4) эмульгирует жиры и подготавливает их к дальнейшему расщеплению;
- 5) требуется для процесса всасывания жирорастворимых витаминов А, D, Е, К;
- 6) стимулирует секреторную функцию поджелудочной железы;
- 7) увеличивает тонус и моторику ЖКТ;
- 8) принимает участие в пристеночном пищеварении в тонком кишечнике;
- 9) проявляет бактериостатическое влияние на микрофлору кишечника, предотвращая появление гнилостных процессов.

Выявлено, что самое большое число желчи выделяется при смешанном типе питания.

Предполагают, что образование желчи начинается с активной секреции гепатоцитами воды, желчных кислот и билирубина, в результате которой в желчных канальцах появляется так называемая первичная желчь. Последняя, проходя по желчным ходам, вступает в контакт с плазмой крови, в результате чего между желчью и плазмой устанавливается равновесие электролитов, т. е. в образовании желчи принимают участие в основном два механизма - фильтрация и секреция.

В печеночной желчи можно выделить две группы веществ. Первая группа - это те вещества, которые присутствуют в желчи в количествах, мало отличающихся от их концентрации в плазме крови (например, Na⁺, K⁺, креатинин и др.), что в какой-то мере служит доказательством наличия фильтрационного механизма. Ко второй группе относятся соединения, концентрация которых в печеночной желчи во много раз превышает их содержание в плазме крови (билирубин, желчные кислоты и др.), что свидетельствует о наличии секреторного механизма. В последнее время появляется все больше данных о преимущественной роли активной секреции в механизме желчеобразования.

Как уже указывалось, холестерин, подобно высшим жирным кислотам, представляет собой нерастворимое в воде соединение, которое удерживается в желчи в растворенном состоянии лишь благодаря присутствию в ней солей

желчных кислот и фосфатидилхолина. При недостатке желчных кислот холестерин выпадает в осадок, способствуя образованию камней.

Обычно камни имеют внутреннее ядро, состоящее из белка и окрашенное желчным пигментом. Чаще всего встречаются камни, у которых ядро окружено чередующимися слоями холестерина и билирубината кальция. Такие камни содержат до 80% холестерина.

Интенсивное образование камней имеет место при застое желчи и наличии инфекции. При застое желчи встречаются камни, содержащие 90-95% холестерина. В случае наличия инфекции могут образовываться камни, состоящие из билирубината кальция. Принято считать, что присутствие бактерий сопровождается увеличением β -глюкуронидазной активности желчи, что приводит к расщеплению конъюгатов билирубина, и освобождающийся билирубин служит субстратом для образования камней.

В желчи обнаружен целый ряд ферментов, из которых особо следует отметить щелочную фосфатазу печеночного происхождения. При нарушении оттока желчи активность данного фермента в сыворотке крови возрастает. Заметим, что в сыворотке крови имеется также щелочная фосфатаза костного происхождения, т. е. синтезируемая остеобластами. Это другая изоформа щелочной фосфатазы, активность которой увеличивается в сыворотке крови при поражении костей.