

РОЛЬ ПЕЧЕНИ В МЕТАБОЛИЗМЕ И ДЕТОКСИКАЦИИ

Научный руководитель: ассистент Музаффаров Ж.Ш.

Тулкинов Х.Х. Абдуллаев О.Б.

Alfraganus University г. Ташкент, Узбекистан.

Аннотация: структурная организация печени в виде долек с метаболической зональностью гепатоцитов лежит в основе разделения ее функций. В метаболизме печень регулирует гомеостаз глюкозы (через гликогенез, гликогенолиз, глюконеогенез), липидов (β -окисление, кетогенез, синтез холестерина и липопротеинов) и белков (синтез альбумина, факторов свертывания, дезаминирование аминокислот и орнитинный цикл для обезвреживания аммиака). Система детоксикации представляет собой трехфазный процесс. **Фаза I** (функционализация), катализируемая преимущественно цитохромами P450 (CYP), модифицирует соединения для повышения их реакционной способности. **Фаза II** (конъюгация) присоединяет к ним эндогенные гидрофильные молекулы (глюкуроновую кислоту, сульфат, глутатион), резко повышая их растворимость. **Фаза III** (экскреция) использует мембранные транспортеры (ABC- и SLC-семейств) для выведения конъюгатов в желчь или кровь. Эти системы тесно связаны: метаболические пути поставляют кофакторы (NADPH, UDPGA, глутатион) для реакций детоксикации. Нарушения этих функций, вызванные заболеваниями, генетическими полиморфизмами или токсическим воздействием, приводят к тяжелым патологиям.

Ключевые слова: печень, метаболизм, детоксикация, биотрансформация, ксенобиотики, цитохром P450, реакции I и II фазы, лекарственно-индуцированное поражение печени (ЛИПП), фармакогеномика, гепатоцит.

Abstract: the structural organization of the liver in the form of lobules with metabolic zonation of hepatocytes underlies the separation of its functions. In metabolism, the liver regulates glucose homeostasis (through glycogenesis, glycogenolysis, and gluconeogenesis), lipids (beta-oxidation, ketogenesis, synthesis of cholesterol and lipoproteins), and proteins (synthesis of albumin, clotting factors, amino acid deamination, and the ornithine cycle to neutralize ammonia). The detoxification system is a three-phase process. Phase I (functionalization), catalyzed primarily by cytochromes P450 (CYP), modifies compounds to increase their reactivity. Phase II (conjugation) attaches endogenous hydrophilic molecules (glucuronic acid, sulfate, glutathione) to them, dramatically increasing their solubility. Phase III (excretion) uses membrane transporters (ABC and SLC families) to remove conjugates into bile or blood. These systems are closely related: metabolic pathways supply cofactors (NADPH, UDPGA, glutathione) for

detoxification reactions. Disorders of these functions caused by diseases, genetic polymorphisms, or toxic effects lead to severe pathologies.

Keywords: liver, metabolism, detoxification, biotransformation, xenobiotics, cytochrome P450, phase I and II reactions, drug-induced liver damage (LIPP), pharmacogenomics, hepatocyte.

Введение:

Печень как центральный метаболический орган

Печень часто называют "главной биохимической лабораторией" человеческого организма, и это определение в полной мере отражает ее значимость (1). Обладая массой около 1.5 кг, она является самым крупным внутренним органом и выполняет более 500 различных функций, большинство из которых жизненно необходимы для поддержания системного гомеостаза (2). Расположенная стратегически между пищеварительным трактом и общим кровотоком, печень первой получает кровь, обогащенную нутриентами, из воротной вены. Это позволяет ей осуществлять контроль, переработку и распределение питательных веществ, а также играть роль первой линии защиты от поступающих с пищей токсинов (3). Ее центральная роль в интеграции метаболизма углеводов, жиров и белков делает печень ключевым регулятором энергетического баланса организма.

Проблема эндогенной и экзогенной токсической нагрузки

Современный человек постоянно подвергается воздействию огромного количества химических веществ. К ним относятся **экзогенные** соединения (ксенобиотики), такие как лекарственные препараты, компоненты пищевых продуктов, загрязнители окружающей среды (пестициды, промышленные выбросы) и токсины растительного или микробного происхождения (4). Помимо этого, в ходе нормального метаболизма в организме образуются потенциально токсичные **эндогенные** продукты, например, аммиак при распаде аминокислот или билирубин при распаде гемоглобина (5). Без эффективной системы нейтрализации и выведения эти вещества могли бы накапливаться до летальных концентраций. Печень выполняет эту критически важную функцию детоксикации, преобразуя липофильные (жирорастворимые) соединения, которые трудно вывести из организма, в гидрофильные (водорастворимые) метаболиты, легко экскретируемые с мочой или желчью (6).

Структурно-функциональная организация печени

Гепатоцит как основная функциональная единица

До 80% массы печени составляют гепатоциты — уникальные поляризованные эпителиальные клетки, которые выполняют подавляющее большинство печеночных функций (7). Каждый гепатоцит имеет базолатеральную мембрану, обращенную к

синусоидным капиллярам (для обмена с кровью), и апикальную мембрану, которая формирует желчные каналцы (для секреции желчи).

Концепция печеночной дольки и ацинуса: метаболическая зональность

Классическая модель описывает печень как совокупность гексагональных долек с центральной веной в центре и портальными триадами (ветвь печеночной артерии, ветвь воротной вены, желчный проток) по углам. Более физиологичной является концепция печеночного ацинуса, где в центре находится портальная триада. В ацинусе выделяют три зоны в зависимости от удаленности от артериального кровотока (8):

Зона 1 (перипортальная): Наиболее богата кислородом. Здесь преобладают процессы, требующие много энергии: глюконеогенез, β -окисление жирных кислот, синтез холестерина и мочевины.

Зона 3 (перивенозная/центролобулярная): Наименее оксигенирована. В гепатоцитах этой зоны доминируют гликолиз, липогенез и, что особенно важно, реакции детоксикации, так как здесь максимальная концентрация ферментов семейства цитохрома P450 (9).

Зона 2 (промежуточная): Обладает переходными характеристиками.

Эта метаболическая зональность является ярким примером эффективного разделения труда внутри органа.

Уникальность двойного кровоснабжения

Печень получает кровь из двух источников: ~75% поступает по воротной вене из кишечника и селезенки (кровь богата нутриентами, но бедна кислородом), и ~25% — по печеночной артерии (богата кислородом) (2). Это обеспечивает как сырье для метаболических процессов, так и энергию для их осуществления.

Интегративная роль печени в метаболизме макронутриентов

Метаболизм углеводов: поддержание гомеостаза глюкозы

Печень является ключевым буфером глюкозы в крови. При избытке глюкозы (после еды) она захватывает ее и полимеризует в гликоген (гликогенез) под действием инсулина. При снижении уровня глюкозы (между приемами пищи) печень расщепляет гликоген (гликогенолиз) или синтезирует глюкозу заново из аминокислот, лактата и глицерола (глюконеогенез) под действием глюкагона и кортизола (10).

Метаболизм липидов: от окисления до синтеза и транспорта

Печень — центральный узел липидного обмена. Она осуществляет β -окисление жирных кислот для получения энергии. Во время голодания избыток ацетил-КоА от окисления жирных кислот преобразуется в кетоновые тела (кетогенез), которые служат важным источником энергии для мозга и мышц (11). При избытке углеводов печень синтезирует жирные кислоты и триглицериды (липогенез). Кроме того, печень синтезирует холестерин и является главным местом сборки и секреции

липопротеинов (ЛПОНП, ЛПВП), обеспечивая транспорт липидов по всему организму (12).

Метаболизм белков и аминокислот: синтез и детоксикация аммиака

Печень синтезирует практически все основные белки плазмы крови: альбумин (поддерживает онкотическое давление), фибриноген и протромбин (факторы свертывания), трансферрин (транспорт железа) и многие другие (13). Она также является главным местом катаболизма аминокислот. При их распаде образуется высокотоксичный аммиак (NH_3). В перипортальных гепатоцитах (Зона 1) аммиак обезвреживается путем включения в **орнитиновый цикл (цикл мочевины)**, в результате чего образуется нетоксичная водорастворимая мочевина, которая затем выводится почками (14).

Многоуровневая система детоксикации (биотрансформации)

Процесс превращения липофильных ксенобиотиков в гидрофильные метаболиты принято делить на три фазы (6, 15).

Фаза I: Реакции функционализации

Цель этой фазы — ввести или "демаскировать" в молекуле ксенобиотика полярную функциональную группу (например, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{COOH}$). Это незначительно повышает гидрофильность, но создает "плацдарм" для реакций второй фазы.

Суперсемейство цитохромов P450 (CYP): Это гемопротеины, являющиеся основной ферментной системой Фазы I (16). Они катализируют реакции окисления, восстановления и гидролиза. У человека наиболее важны изоферменты CYP3A4 (метаболизирует ~50% всех лекарств), CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 и CYP2E1 (участвует в метаболизме этанола). Активность этих ферментов может быть увеличена (индукция, например, рифампицином) или снижена (ингибирование, например, соком грейпфрута), что является причиной большинства лекарственных взаимодействий (17). Иногда в ходе Фазы I образуются более токсичные и реакционноспособные метаболиты, чем исходное вещество (процесс токсификации).

Фаза II: Реакции конъюгации

На этой стадии к функциональной группе, образовавшейся в Фазе I, присоединяется крупная эндогенная водорастворимая молекула. Это резко увеличивает гидрофильность соединения и готовит его к выведению.

Глюкуронидация: Самый распространенный путь. Катализируется UDP-глюкуронозилтрансферазами (UGT), которые присоединяют остаток глюкуроновой кислоты (18).

Сульфатирование: Присоединение сульфогруппы с помощью сульфотрансфераз (SULT).

Конъюгация с глутатионом: Глутатион-S-трансферазы (GST) присоединяют трипептид глутатион. Этот путь критически важен для нейтрализации активных форм кислорода и электрофильных метаболитов, образующихся в Фазе I (19).

Ацетилирование (N-ацетилтрансферазы, NAT) и **метилование** (тиопуринметилтрансфераза, TPMT).

Фаза III: Транспорт и экскреция

Финальный этап — активное выведение конъюгатов из гепатоцита. Этот процесс осуществляется мембранными белками-транспортерами.

ABC-транспортеры (ATP-binding cassette): Используют энергию АТФ для перекачки веществ. Ключевые представители: MDR1 (P-гликопротеин) и MRP2, которые выбрасывают конъюгаты в желчные каналцы (20).

SLC-транспортеры (Solute carrier): Осуществляют облегченную диффузию или вторичный активный транспорт. OATP (органические анион-транспортирующие полипептиды) отвечают за захват ксенобиотиков из крови в гепатоцит (21).

Взаимосвязь метаболизма и детоксикации

Эти два процесса неразрывно связаны. Реакции Фазы I (CYP) требуют кофактора NADPH, который генерируется в основном в пентозофосфатном пути — одном из путей метаболизма глюкозы. Для глюкуронидации (Фаза II) необходима UDP-глюкуроновая кислота, также производное глюкозы. Глутатион синтезируется из аминокислот (глутамата, цистеина, глицина), поступление которых регулируется печенью. Таким образом, эффективная детоксикация невозможна без адекватного функционирования основных метаболических путей (22).

Патофизиологические аспекты нарушения функций печени

Лекарственно-индуцированное поражение печени

DILI является одной из ведущих причин острой печеночной недостаточности. Классический пример — передозировка парацетамола (ацетаминофена). В терапевтических дозах он метаболизируется в основном путем глюкуронидации и сульфатирования. Однако при передозировке эти пути насыщаются, и парацетамол начинает метаболизироваться с помощью CYP2E1 с образованием высокотоксичного метаболита N-ацетил-p-бензохинонимина (NAPQI). В норме NAPQI быстро обезвреживается глутатионом. Но при передозировке запасы глутатиона истощаются, и NAPQI начинает ковалентно связываться с белками гепатоцитов, вызывая их некроз (23).

Роль генетического полиморфизма

Активность ферментов детоксикации значительно варьируется у разных людей из-за генетических полиморфизмов. Например, существуют "медленные" и "быстрые" ацетилаторы (полиморфизм гена NAT2) или "бедные", "промежуточные", "экстенсивные" и "ультра-быстрые" метаболитаторы по CYP2D6 (24). Это

объясняет, почему стандартная доза лекарства для одного пациента может быть токсичной, а для другого — неэффективной. Это легло в основу фармакогеномики — подбора лекарств на основе генетического профиля пациента.

Последствия хронических заболеваний печени

При циррозе или хроническом гепатите происходит гибель гепатоцитов и замещение их фиброзной тканью. Это приводит к комплексному нарушению всех функций: снижается синтез альбумина (отеки, асцит) и факторов свертывания (кровоточивость), нарушается обезвреживание аммиака (печеночная энцефалопатия) и метаболизм лекарств (повышенный риск токсичности) (25).

Обсуждение

Синтез полученных данных: печень как интегрированная система

Данный обзор демонстрирует, что печень нельзя рассматривать как простой набор независимых функций. Это высокоинтегрированная система, где метаболическая зональность ацинуса обеспечивает оптимальные условия для одновременного протекания сотен биохимических реакций. Связь между метаболизмом и детоксикацией является фундаментальной: здоровая метаболическая функция обеспечивает субстраты и энергию для эффективного обезвреживания токсинов. Нарушение одного звена, например, истощение запасов глутатиона, немедленно сказывается на способности клетки противостоять оксидативному стрессу, что может запустить каскад, ведущий к ее гибели, как в случае с DILI (23).

Клиническое значение понимания функций печени

Понимание двойственной роли печени имеет огромное клиническое значение. В фармакотерапии это позволяет прогнозировать лекарственные взаимодействия, основанные на индукции или ингибировании ферментов CYP (17). В токсикологии это объясняет механизмы поражения печени и лежит в основе разработки антидотов (например, N-ацетилцистеин как донор цистеина для ресинтеза глутатиона при отравлении парацетамолом). В гепатологии оценка синтетической (альбумин, протромбиновое время) и детоксикационной (билирубин) функций является рутинной практикой для стадирования заболеваний печени и оценки прогноза (25)..

Ограничения существующих моделей и будущие направления

Несмотря на глубокое понимание многих процессов, остаются "белые пятна".

1. **Системная биология:** Необходимо создание комплексных математических моделей (*in silico*), которые могли бы интегрировать геномику, протеомику и метаболомику для предсказания реакции печени на различные стимулы.

2. **"Печень-на-чипе":** Разработка более точных *in vitro* моделей с использованием микрофлюидных технологий для тестирования лекарств, которые

бы лучше имитировали зональность и кровоток, чем традиционные клеточные культуры (26).

3. **Ось "кишечник-печень":** Углубленное изучение влияния микробиоты кишечника на метаболизм и детоксикацию в печени. Микроорганизмы могут метаболизировать лекарства и продуцировать вещества, влияющие на печеночные функции.

4. **Эпигенетика:** Исследование роли эпигенетических факторов в регуляции экспрессии генов метаболизма и детоксикации.

Заключение

Печень выполняет незаменимую и многогранную роль в поддержании здоровья человека, действуя как центральный узел, управляющий метаболическими потоками и защищающий организм от химической агрессии. Ее сложная, элегантно организованная трехфазная система детоксикации, неразрывно связанная с основными путями метаболизма, является ярким примером эволюционной адаптации. Нарушения в этой тонко настроенной системе лежат в основе широкого спектра заболеваний. Дальнейшие исследования в этой области, особенно с применением подходов системной биологии и персонализированной медицины, обещают новые прорывы в лечении заболеваний печени и повышении безопасности фармакотерапии.

Список литературы:

1. Rui L. Energy metabolism in the liver. *Compr Physiol*. 2014;4(1):177-197.
2. Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. *Curr Biol*. 2017;27(21):R1147-R1151.
3. Kmiec Z. Cooperation of liver cells in health and disease. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 2001;161:III-XIII, 1-151.
4. Grant DM. Detoxification pathways in the liver. *J Inherit Metab Dis*. 1991;14(4):421-430.
5. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014;60(2):715-735.
6. Ioannides C, editor. *Cytochromes P450: role in the metabolism and toxicity of drugs and other xenobiotics*. Cambridge: RSC Publishing; 2008.
7. Si-Tayeb K, Lemaigre FP, Duncan SA. Organogenesis and development of the liver. *Dev Cell*. 2010;18(2):175-189.
8. Jungermann K, Kietzmann T. Zonation of parenchymal and nonparenchymal metabolism in liver. *Annu Rev Nutr*. 1996;16:179-203.